

ปัจจัยพยากรณ์ของการกลับเป็นซ้ำในมะเร็งปอดชนิดอะดีโนในระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยัง
ต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหมด



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PROGNOSTIC FACTORS OF TUMOR RECURRENCE IN COMPLETELY RESECTED LYMPH
NODE-NEGATIVE PULMONARY ADENOCARCINOMA



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 2018
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ปัจจัยพยากรณ์ของการกลับเป็นซ้ำในมะเร็งปอดชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมาในระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหมด
โดย	น.ส.นุสรรา ลีลเดชกุล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์บุญวิชัญญ์ จันทรานูวัฒน์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ชูชนา สอนกระต่าย)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์บุญวิชัญญ์ จันทรานูวัฒน์)

..... กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิงณัฏฐิภา กองพลพรหม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์ คลินิกแพทย์หญิงสุดสวาท เลหาวิณีจ)

นุสรุ สีสเดชกุล : ปัจจัยพยากรณ์ของการกลับเป็นซ้ำในมะเร็งปอดชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมาในระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหมด. (PROGNOSTIC FACTORS OF TUMOR RECURRENCE IN COMPLETELY RESECTED LYMPH NODE-NEGATIVE PULMONARY ADENOCARCINOMA) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ดร.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. นพ.บุญวิชัญ จันทรานุกวัฒน์

ที่มา: ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมาที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหมดจัดว่าเป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 ที่ยังพบการกลับเป็นซ้ำของโรค

วัตถุประสงค์: ศึกษาปัจจัยทางคลินิก, พยาธิวิทยา และโมเลกุลพันธุกรรม เพื่อหาปัจจัยพยากรณ์ที่เป็นตัวบ่งชี้ถึงโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

วิธีการศึกษา: ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมาที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง หลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหมด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2552 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2559 จำนวน 220 คน โดยตัวชี้วัดปฐมภูมิในการศึกษานี้คือ การหาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิก และลักษณะทางพยาธิวิทยากับโอกาสปลอดโรค ซึ่งใช้การวิเคราะห์ด้วยสถิติถดถอยทั้งแบบตัวแปรเดียวและแบบหลายตัวแปร

ผลการศึกษา: หลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นเวลาเฉลี่ย 4 ปี พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้หญิงร้อยละ 61.8, ไม่มีประวัติสูบบุหรี่ร้อยละ 67.7, เป็นโรคระยะที่ 1 ร้อยละ 85.5, พบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ร้อยละ 52.4 และพบผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของโรคทั้งหมด 60 รายจาก 220 รายคิดเป็นร้อยละ 27.3 จากผลการวิเคราะห์ทางสถิติถดถอยแบบหลายตัวแปร พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อโอกาสปลอดโรคอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ขนาดของก้อนมะเร็งตั้งแต่ 4 เซนติเมตรขึ้นไป, การพบการลุกลามของมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านใน, การพบการตายของเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็ง และระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือดที่น้อยกว่า 2 เซนติเมตร

สรุปผลการศึกษา: ขนาดของก้อนมะเร็งตั้งแต่ 4 เซนติเมตรขึ้นไป, การพบการลุกลามของมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านใน, การพบการตายของเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็ง และระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือดที่น้อยกว่า 2 เซนติเมตร เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคอย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมาที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองหลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหมด ทั้งนี้การพบกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ไม่พบว่าเป็นปัจจัยพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคอย่างมีนัยสำคัญในการศึกษานี้

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6074019930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Early stage lung cancer, Lymph node-negative, Prognostic factors, Recurrence, EGFR mutation

Nussara Leeladejkul : PROGNOSTIC FACTORS OF TUMOR RECURRENCE IN COMPLETELY RESECTED LYMPH NODE-NEGATIVE PULMONARY ADENOCARCINOMA. Advisor: Assoc. Prof. VIROTE SRIURANPONG, Ph.D. Co-advisor: PHOONCHAVIT CHANTRANUWAT, M.D.

Background: Patients with completely resected lymph node-negative pulmonary adenocarcinoma have a relatively better prognosis, however, 30 percent of these patients have recurrent diseases.

Objectives: This study aimed to identify the clinical, pathological and molecular prognostic factor for tumor recurrence in these patients.

Methods: We retrospectively reviewed 220 patients with completely resected lymph node-negative pulmonary adenocarcinoma who were diagnosed and treated at the King Chulalongkorn Memorial Hospital from January 1, 2009, to December 31, 2016. The primary outcome of this study is the association between clinicopathological factors and recurrence-free survival which was analyzed by univariable and multivariable Cox regression analysis.

Results: The median time of follow up was 4 years. The majority of patients were female (61.8%), never smoking (67.7%), stage I (85.5%) and EGFR mutations (52.4%). There were 60 out of 220 (27.3%) patients had recurrent disease. Multivariate Cox regression analysis revealed tumor size ≥ 4 cm, visceral pleural invasion, tumor necrosis, and bronchial resection margin < 2 cm were the significant prognostic factors.

Conclusion: Tumor size ≥ 4 cm, visceral pleural invasion, tumor necrosis, and bronchial resection margin < 2 cm are the significant prognostic factors of tumor recurrence in lymph node-negative pulmonary adenocarcinoma after complete resection. While, EGFR mutation was not a significant prognostic factor in this cohort.

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2018

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี โดยเฉพาะคณาจารย์หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้โอกาส และให้การสนับสนุนในการทำวิจัยมาโดยตลอด อาจารย์ รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์, อาจารย์ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ปุณฺณวิชช์ จันทรานูวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ ,อาจารย์ ดอกเตอร์ แพทย์หญิง ชนิดา วินะยานุวัตติคุณ, อาจารย์ แพทย์หญิง ปิยะดา สิทธิเดชไพบูลย์, อาจารย์ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชนพ ช่วงโชติ, อาจารย์ ดอกเตอร์นายแพทย์ ชินโชติ อธิภักดิ์ภิญโญ ที่ให้คำแนะนำ เป็นที่ปรึกษา รวมทั้งให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย ตั้งแต่เริ่มต้นแนวคิด วางโครงสร้างงานวิจัย การวิเคราะห์ และสรุปผลในการวิจัยครั้งนี้

ขอบพระคุณ เจ้าหน้าที่ในหน่วยมะเร็งวิทยา เจ้าหน้าที่ศูนย์จุฬายีนโพร และเจ้าหน้าที่ในภาควิชาพยาธิวิทยา ที่ให้ความช่วยเหลือ ในการเก็บข้อมูล ทำให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอบพระคุณ ทุนรัชดาภิเษกสมโภช ที่กรุณาสนับสนุนเงินทุนในงานวิจัยชิ้นนี้

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณบิดาผู้ล่วงลับ มารดา สามี และเพื่อนแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขา มะเร็งวิทยา ที่ให้คำแนะนำ ให้กำลังใจ และช่วยสนับสนุนในการเรียนมาโดยตลอด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

นุสรรา ลีลเดชกุล

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ฌ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 สมมติฐาน.....	5
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	6
1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	13
1.9 อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้น.....	13
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	14
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	22
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	22
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	22
3.3 ขนาดตัวอย่าง.....	24

3.4 วิธีดำเนินการวิจัย.....	25
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	26
3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	27
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย.....	27
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์.....	28
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	30
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา.....	30
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	30
4.3 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา.....	41
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	56
5.1 อภิปรายผล.....	56
5.2 สรุปผลการวิจัย.....	62
5.3 ข้อเด่นของการศึกษา.....	62
5.4 ข้อด้อยของการศึกษา.....	63
5.5 ข้อเสนอแนะ.....	63
บรรณานุกรม.....	64
ภาคผนวก ก.....	68
ประวัติผู้เขียน.....	71

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1: ระยะของก้อนเนื้ออก (T stage) ตามผลพยาธิวิทยา (pathological staging) ที่ เข้าเกณฑ์การวิจัย อ้างอิงตาม AJCC 7th edition	6
ตารางที่ 2: ระยะของโรคมะเร็งปอดชนิดอะดีโนตามผลพยาธิวิทยา (pathological staging) ที่ เข้าเกณฑ์การวิจัย อ้างอิงตาม AJCC 7th edition	7
ตารางที่ 3: ระดับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน อ้างอิงตาม Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)	8
ตารางที่ 4: ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดโดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ไม่มีและมีการกลับเป็นซ้ำ ของมะเร็งปอด	32
ตารางที่ 5: อัตราและรูปแบบของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปอด	40
ตารางที่ 6: ปัจจัยที่มีผลต่อโอกาสปลอดโรค (Recurrence free survival) โดยการวิเคราะห์แบบ Univariate และ Multivariate analysis	43
ตารางที่ 7: แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่พบในกลุ่มที่มีและไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรค ..	49
ตารางที่ 8: ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของโอกาสปลอดโรคแบ่งตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่พบ	50
ตารางที่ 9: ความแตกต่างของอัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ในผู้ป่วยที่มีและไม่มี ปัจจัยเสี่ยง.....	51

สารบัญรูปร่างภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 กรอบความคิดในการวิจัย	5
รูปที่ 2 ชนิดย่อยของมะเร็งปอดอะดีโน แบ่งการวินิจฉัยตาม WHO 2015 histologic classification of lung cancer review	9
รูปที่ 3 แผนภูมิแท่งแสดงระยะของก้อนมะเร็งในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง	41
รูปที่ 4 แผนภูมิแท่งแสดงระยะของก้อนมะเร็งในกลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง	42
รูปที่ 5 อัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี แบ่งตามขนาดของก้อนมะเร็งที่ 4 ซม. ...	52
รูปที่ 6 อัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี แบ่งตามการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอด	53
รูปที่ 7 อัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี แบ่งตามระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดลม	54
รูปที่ 8 อัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี แบ่งตามการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง.....	55

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

มะเร็งปอดเป็นมะเร็งที่เป็นสาเหตุการตายมากที่สุดในโลก และเป็นอันดับสองในประเทศไทย รองจากมะเร็งตับ ซึ่งมะเร็งปอดแบ่งออกเป็น 2 ชนิดตามลักษณะของเซลล์ คือ ชนิดเซลล์เล็กและไม่ใช่เซลล์เล็ก โดยประมาณ 80% เป็นแบบไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small cell lung carcinoma)⁽¹⁾ ซึ่งในชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กพบเซลล์ชนิดอะดีโนมากที่สุด

มะเร็งปอดชนิดอะดีโนแบ่งออกเป็น 3 ระยะใหญ่ๆ ตามชนิดของการรักษาหลัก ได้แก่ ระยะต้น (early stage) คือระยะที่สามารถผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งออกได้หมด (resectable) โดยการผ่าตัดรักษาที่ถือว่าเป็นมาตรฐานคือ การผ่าตัดชนิดผ่าตัดกลีบปอดและเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอก (lobectomy and mediastinal lymphnode dissection or sampling) ระยะที่มีการลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) ซึ่งอาจจะไม่สามารถผ่าตัดได้หมด (potentially resectable or unresectable) และระยะที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (metastasis)

ในการพยากรณ์โรคพบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในระยะต้นที่สามารถผ่าตัดออกได้หมดมีอัตราการรอดชีวิตสูงสุด แต่ถึงอย่างไรก็ตามยังพบว่าผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นโรคซ้ำสูงถึง 30-77%⁽²⁾ โดยปัจจัยที่เป็นตัวพยากรณ์การกลับมาเป็นซ้ำของโรคที่สำคัญที่สุดคือ การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกตั้งแต่แรกวินิจฉัย แต่จากข้อมูลที่เคยมีผู้ทำการศึกษาวิจัยพบว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่ของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกยังพบอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงถึง 30%⁽³⁾ จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่านอกจากการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแล้วยังมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค โดยในการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีลักษณะทางพยาธิวิทยาบางประการ ได้แก่ ขนาดของก้อนมะเร็ง⁽⁴⁾, การลุกลามของท่อน้ำเหลืองและเส้นเลือดของก้อนมะเร็ง (lymphovascular invasion)⁽⁵⁾, เกรดของเซลล์⁽⁶⁾, การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion)⁽⁷⁾ เป็นปัจจัยที่มีผลในการช่วยพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคเช่นกัน

เนื่องจากอัตราการกลับเป็นซ้ำภายหลังการผ่าตัดสูงดังที่กล่าวไปแล้ว จึงมีการศึกษาวิจัยถึงประโยชน์ในการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดภายหลังการผ่าตัดเพื่อลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ

ยี่ระยะเวลาการปลอดโรค และหวังเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ในการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) จากหลายงานวิจัย พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดจะได้ประโยชน์ในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอก แต่อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ข้อมูลในการศึกษาส่วนใหญ่พบว่ากลุ่มที่มีขนาดก้อนมะเร็งมากกว่า 4 เซนติเมตร เป็นกลุ่มที่ได้ประโยชน์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁸⁾

ปัจจุบันการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กได้มีการนำการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุลของพันธุกรรมมาใช้เป็นปัจจัยในการเลือกการรักษาด้วยยาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) โดยการกลายพันธุ์ (mutation) ของพันธุกรรม (oncogene) ที่พบบ่อย คือ อีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ (epidermal growth factor receptor :EGFR) ซึ่งในประเทศไทยพบมากถึง 53.6%⁽⁹⁾ ของมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะแพร่กระจาย โดยในการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะแพร่กระจายที่มีการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitor : TKI) ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ ดีกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด คือสามารถยืดระยะเวลาปลอดโรค (disease free survival) ได้ยาวนานกว่า⁽¹⁰⁾ ดังนั้นจึงเกิดการศึกษารายงานโดยนำยาเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitor : TKI) ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งอีพีเคอร์มอลรีเซปเตอร์ มาให้ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กและมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกที่มีการกลายพันธุ์ของอีพีเคอร์มอลรีเซปเตอร์ หลังการรักษาด้วยการผ่าตัดเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเอนไซม์ไทโรซีนไคเนสที่ออกฤทธิ์ยับยั้งอีพีเคอร์มอลรีเซปเตอร์มีระยะเวลาปลอดโรคยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด คือสามารถยืดระยะเวลาที่โรคจะกลับเป็นซ้ำได้ยาวนานขึ้นโดยค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 10 เดือน⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตามเคยมีผู้ที่ศึกษาการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ในกลุ่มผู้ป่วยชาวตะวันตกที่เป็นมะเร็งปอดอะดีโนระยะต้นว่าเป็นปัจจัยบวกในการพยากรณ์โรค⁽¹²⁾

จากข้อมูลดังกล่าวจึงนำมาสู่คำถามงานวิจัยที่ว่า นอกเหนือจากการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอก ยังมีปัจจัยทางคลินิกหรือพยาธิวิทยาอื่นที่เป็นตัวบ่งชี้ถึงโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง หลังการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดออกหรือไม่ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีหลายปัจจัยทางพยาธิวิทยา เช่น ขนาดของก้อนมะเร็ง⁽⁴⁾, เกรดของเซลล์⁽⁶⁾, การลุกลามของต่อมน้ำเหลืองและเส้น

เลือดของก้อนมะเร็ง (lymphovascular invasion)⁽⁵⁾, การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอด ด้านในที่ชิดกับตัวก้อน(visceral pleural invasion)⁽⁷⁾ และปัจจัยทางคลินิกคือการสูบบุหรี่⁽¹³⁾ ที่น่าจะ มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคเช่นกัน แต่วรรณกรรมดังกล่าวส่วนใหญ่จะศึกษาเพียงบางปัจจัยไม่ได้ ครอบคลุมตั้งแต่ลักษณะทางคลินิก พยาธิวิทยา และโมเลกุลพันธุกรรม ในประชากรไทยเคยมีข้อมูล ที่ศึกษาความชุกของการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ในผู้ป่วยมะเร็งปอดโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ว่าพบมากถึง 57.4%⁽¹⁴⁾ ซึ่งมากกว่าประชากรทางแถบตะวันตกซึ่งพบแค่ 15% แสดงให้ เห็นว่าปัจจัยทางเชื้อชาติมีผลต่อโมเลกุลพันธุกรรมที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจจะนำไปสู่การพยากรณ์โรคที่ แตกต่างกันด้วย อีกทั้งในปัจจุบัน ข้อมูลของการให้ยาเคมีบำบัดเสริมภายหลังการผ่าตัด ในการ วิเคราะห์อภิมาน และจากหลายงานวิจัยจะเห็นประโยชน์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในกลุ่มที่มี การแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกหรือมีขนาดก้อนที่มากกว่า 4 เซนติเมตร โดยไม่ได้นำปัจจัยอื่นๆมาวิเคราะห์ทำให้ในทางปฏิบัติจึงยังถือว่าไม่มีหลักฐานชัดเจนใน การใช้ลักษณะทางพยาธิวิทยาประกอบการตัดสินใจในการให้เคมีบำบัดเสริมภายหลังการผ่าตัด ดังนั้นถ้าผู้วิจัยสามารถหาปัจจัยทั้งทางคลินิก, พยาธิวิทยาและโมเลกุลพันธุกรรม ที่มีผลต่อการกลับ เป็นซ้ำของโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโน ที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกหลังการผ่าตัด โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ดังกล่าวน่าจะได้ประโยชน์จากการให้การรักษาเสริมหลังการผ่าตัดเพื่อเพิ่มระยะเวลาปลอดโรค และ อาจจะนำมาสู่อัตราการรอดชีวิตที่มากขึ้น ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้ น่าจะมีประโยชน์ในการนำไปวิจัยต่อใน อนาคต

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถาม(หลัก)

- มีปัจจัยพยากรณ์ทางคลินิกและพยาธิวิทยา ที่เป็นตัวบ่งชี้ถึงโอกาสการกลับเป็นซ้ำของ โรคมะเร็งปอดชนิดอะดีโนที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอก หลัง การรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออกหมดหรือไม่ และ ได้แก่ปัจจัยใดบ้างในผู้ป่วยไทย

คำถาม(รอง)

- อัตราการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยไทยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโนที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออกหมดเป็นเท่าไร
- รูปแบบในการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยไทยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโนที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออกหมดเป็นอย่างไร
- การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ (EGFR mutation) มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยไทยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโนที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออกหมดหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์(หลัก)

- ศึกษาปัจจัยทางคลินิกและพยาธิวิทยา เพื่อหาปัจจัยพยากรณ์ที่เป็นตัวบ่งชี้ถึงโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งปอดชนิดอะดีโนที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง หลังการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกในผู้ป่วยไทย

วัตถุประสงค์(รอง)

- ศึกษาอัตราการกลับเป็นซ้ำและรูปแบบในการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกในผู้ป่วยไทย
- ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ (EGFR mutation) ว่ามีผลต่อการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกอย่างไรในผู้ป่วยไทย

1.4 สมมติฐาน

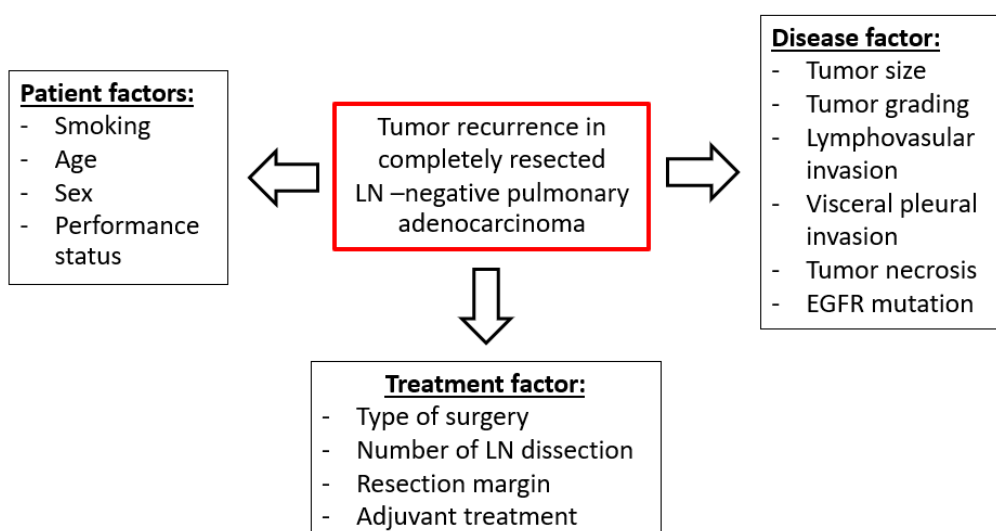
การใช้ปัจจัยทางด้านคลินิก คือ ประวัติการสูบบุหรี่ และ ปัจจัยทางด้านพยาธิวิทยา ได้แก่ ขนาดของก้อนมะเร็ง, เกรดของเซลล์ ,การลุกลามของท่อน้ำเหลือง และหลอดเลือดของก้อนมะเร็ง (lymphovascular invasion), การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion), การตายของเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็ง (tumor necrosis) สามารถทำนายโอกาสการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยไทยที่เป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังท่อน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออก

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังท่อน้ำเหลือง และได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออกหมดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

รูปที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

- มะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง คือ มะเร็งปอดที่ได้รับการวินิจฉัยโดยทางพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็นชนิด adenocarcinoma ซึ่งต้องอยู่ในระยะต้น หมายถึงจากการตรวจทางคลินิก (clinical staging) ไม่พบว่ามี การกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกหรืออวัยวะอื่น และอยู่ในระยะที่สามารถผ่าตัดออกได้หมด คือสามารถให้การรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออกได้หมด (curative intent with lobectomy and mediastinal LN sampling or dissection) โดยผลทางพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็นระยะ Tis-T3 ซึ่ง T3 ไม่รวมก้อนมะเร็งที่ติดบริเวณช่องทรวงอกหรือผนังทรวงอก (mediastinum หรือ chest wall) และ ไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอก (pathological staging Tis-T3N0M0) ซึ่งระยะของโรคตามพยาธิวิทยา (pathological staging) อ้างอิงตาม American joint Committee on Cancer staging system for lung cancer version 7 (AJCC 7th edition)⁽¹⁷⁾ ดังตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1: ระยะของก้อนเนื้องอก (T stage) ตามผลพยาธิวิทยา (pathological staging) ที่เข้าเกณฑ์การวิจัย อ้างอิงตาม AJCC 7th edition

ระยะของก้อนเนื้องอก	คำอธิบาย
Tis	Carcinoma in situ
T1a	ก้อนมะเร็งมีขนาดน้อยกว่าเท่ากับ 2 เซนติเมตร
T1b	ก้อนมะเร็งมีขนาดมากกว่า 2 ถึง 3 เซนติเมตร
T2a	ก้อนมะเร็งมีขนาดมากกว่า 3 ถึง 5 เซนติเมตร หรือ มีการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ติดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion)
T2b	ก้อนมะเร็งมีขนาดมากกว่า 5 ถึง 7 เซนติเมตร
T3	ก้อนมะเร็งมีขนาดมากกว่า 7 เซนติเมตร หรือ ผลของพยาธิวิทยาพบมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งชนิดเดียวกันภายในกลีบปอดข้างเดียวกัน (Separated tumor nodule)

ตารางที่ 2: ระยะของโรคมะเร็งปอดชนิดอะดีโนตามผลพยาธิวิทยา (pathological staging) ที่
เข้าเกณฑ์การวิจัย อ้างอิงตาม AJCC 7th edition

ระยะของโรคมะเร็ง	T stage	N stage	M stage
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T3	N0	M0

- ประวัติการสูบบุหรี่ โดยยึดตามวันที่วินิจฉัยโรคว่าเป็นมะเร็งปอด แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่⁽¹⁰⁾

1. Nonsmokers คือมีประวัติการสูบบุหรี่น้อยกว่า 10 มวนตลอดชีวิต
2. Former or Light smoker คือมีประวัติการสูบบุหรี่มากกว่า 10 มวนแต่น้อยกว่า 10 ซอง-ปี (pack-year) และหยุดมานานกว่า 15 ปี
3. Current or heavy smoker คือมีประวัติการสูบบุหรี่มากกว่าหรือเท่ากับ 10 แพ็คปี ซึ่งยังสูบบุหรี่หรือหยุดสูบนานน้อยกว่า 15 ปี ณ วันที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอด

- ระดับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน ประเมินตาม Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) โดยแบ่งเป็น 6 ระดับตั้งแต่ 0 (fully active) ถึง 5 (Dead)⁽¹⁸⁾ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3: ระดับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน อ้างอิงตาม Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)

ระดับ	ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน
0	ความสามารถปกติ ออกแรงทำงานได้เหมือนก่อนป่วย ไม่มีข้อจำกัด
1	ไม่สามารถทำกิจกรรมที่ออกแรงมากได้ แต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันและงานเบาๆ เช่น งานบ้านและงานสำนักงาน
2	สามารถเคลื่อนไหวและช่วยเหลือตัวเองได้ทุกอย่าง แต่ไม่สามารถทำงานได้ ต้องพักบนเตียงหรือนั่งน้อยกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
3	สามารถช่วยเหลือตัวเองได้บางส่วน ไม่สามารถทำงานได้ ต้องพักบนเตียงหรือนั่งมากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
4	ไร้สมรรถภาพ ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้เลย ต้องนั่งหรือนอนบนเตียงตลอดเวลา
5	เสียชีวิต

- ขนาดของก้อนมะเร็ง ใช้ขนาดตามผลทางพยาธิวิทยา (pathological T stage) หลังจากการผ่าตัด โดยวัดขนาดที่ยาวที่สุดของก้อนมะเร็งหน่วยเป็นเซนติเมตร (maximal diameter) แบ่งเป็นก้อนขนาดมากกว่าเท่ากับ 4 เซนติเมตร และ น้อยกว่า 4 เซนติเมตร

- ระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือด (Distance of bronchial resection margin) ประเมินจากผลทางพยาธิวิทยาโดยวัดระยะห่างเป็นหน่วยเซนติเมตร จากตำแหน่งของก้อนมะเร็งทางพยาธิวิทยาไปยังตำแหน่งของหลอดเลือด

- ชนิดของเซลล์มะเร็ง (Tumor cell type) แบ่งเป็น 3 ชนิดตามลักษณะทางพยาธิวิทยา ได้แก่

1. ชนิด Mucinous คือเซลล์มะเร็งที่ผลิตสาร mucin
2. ชนิด Non mucinous คือเซลล์มะเร็งที่ไม่ผลิตสาร mucin
3. ชนิด Mixed คือพบทั้งเซลล์มะเร็งที่ผลิตและไม่ผลิตสาร mucin

- ชนิดย่อยของมะเร็งปอดอะดีโน (Adenocarcinoma subtype) โดยดูจากลักษณะทางพยาธิวิทยา และ เลือกชนิดย่อยที่พบมากที่สุดในก้อนมะเร็งเป็นหลัก (predominant subtype) ซึ่งใช้เกณฑ์การ

แบ่งการวินิจฉัยตาม WHO 2015 histologic classification of lung cancer review ดังแสดงในรูปที่ 2

รูปที่ 2 ชนิดย่อยของมะเร็งปอดอะดีโน แบ่งการวินิจฉัยตาม WHO 2015 histologic classification of lung cancer review

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Epithelial tumors	
Adenocarcinoma	8140/3
Lepidic adenocarcinoma ^c	8250/3 ^d
Acinar adenocarcinoma	8551/3 ^d
Papillary adenocarcinoma	8260/3
Micropapillary adenocarcinoma ^c	8265/3
Solid adenocarcinoma	8230/3
Invasive mucinous adenocarcinoma ^c	8253/3 ^d
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma	8254/3 ^d
Colloid adenocarcinoma	8480/3
Fetal adenocarcinoma	8333/3
Enteric adenocarcinoma ^c	8144/3
Minimally invasive adenocarcinoma ^c	
Nonmucinous	8256/3 ^d
Mucinous	8257/3 ^d
Preinvasive lesions	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 ^d
Adenocarcinoma in situ ^c	
Nonmucinous	8250/2 ^d
Mucinous	8253/2 ^d

ซึ่งในงานวิจัยฉบับนี้จะแบ่งชนิดย่อยของมะเร็งปอดอะดีโน เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ ชนิด Solid และชนิด Non-solid ซึ่งหมายถึง ชนิดย่อยที่ไม่ใช่ชนิด solid ทั้งหมด

- เกรดของมะเร็ง (grading adenocarcinoma of lung cancer) ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม WHO 2015 histologic classification of lung cancer review⁽¹⁹⁾ แบ่งเป็น 3 เกรด ตามชนิดย่อยของมะเร็งปอดอะดีโน ดังนี้

เกรด 1 ได้แก่ AIS, MIA, Lepidic adenocarcinoma

เกรด 2 ได้แก่ Acinar, Papillary adenocarcinoma

เกรด 3 ได้แก่ Solid, Micropapillary adenocarcinoma

- การพบการลุกลามของท่อน้ำเหลืองและหลอดเลือดของก้อนมะเร็ง (lymphovascular invasion) หมายถึง จากผลทางพยาธิวิทยาพบลักษณะที่เซลล์มะเร็งลุกลามเข้าไปในหลอดเลือดดำ หรือ หลอดเลือดแดง หรือ ท่อน้ำเหลือง ในกรณีที่มีการย้อมด้วยวิธี H and E stain ไม่สามารถบอกได้ชัดเจน จะมีการย้อม marker ของ endothelial cell เพิ่มเติมเพื่อยืนยันว่ามีการลุกลามของเซลล์มะเร็งเข้าไปในท่อน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดหรือไม่

- การพบการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion) หมายถึง จากผลทางพยาธิวิทยาพบเซลล์มะเร็งลุกลามเข้าไปยังชั้นเยื่อหุ้มปอดด้านใน ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ระดับ ได้แก่

ระดับที่ 1 (PL1) หมายถึงการพบเซลล์มะเร็งลุกลามเข้าไปในชั้นเยื่อหุ้มปอดด้านใน (invade into)

ระดับที่ 2 (PL2) หมายถึงการพบเซลล์มะเร็งลุกลามทะลุเข้าไปในชั้นเยื่อหุ้มปอดด้านใน (invade through)

ซึ่งทั้ง 2 ระดับจัดอยู่ในระยะ T2 ตาม AJCC 7th staging ดังตารางที่ 1

- การพบการตายของเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็ง (tumor necrosis) หมายถึง จากผลทางพยาธิวิทยาพบลักษณะที่เซลล์มะเร็งตายภายในก้อนมะเร็ง โดยแบ่งเป็น 4 ระดับ⁽²⁰⁾ ดังนี้

ระดับ 0 คือไม่พบการตายของเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็ง

ระดับที่ 1 คือพบ 1 ตำแหน่งของการตายของเซลล์มะเร็งเมื่อใช้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยายต่ำ และแต่ละตำแหน่งมีการตายของเซลล์น้อยกว่าร้อยละ 10 (1 focus of necrosis per low power field (LPF), each focus < 10% per LPF)

ระดับที่ 2 คือพบตำแหน่งของการตายของเซลล์มะเร็งมากกว่า 1 ตำแหน่ง เมื่อใช้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยายต่ำ และแต่ละตำแหน่งมีการตายของเซลล์น้อยกว่าร้อยละ 10 (> 1 focus of

necrosis each occupying < 10% per LPF) หรือ พบ 1 ตำแหน่งของการตายของเซลล์มะเร็งเมื่อใช้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยายต่ำ และตำแหน่งนั้นมีการตายของเซลล์ร้อยละ 10 – 30 (1 focus of necrosis occupying 10 to < 30% per LPF)

ระดับที่ 3 คือพบตำแหน่งที่มีการตายของเซลล์มะเร็งมากกว่าร้อยละ 30 เมื่อใช้กล้องจุลทรรศน์กำลังขยายต่ำ (single or multiple areas of necrosis > 30% per LPF)

- การพบมะเร็งหลายตำแหน่งภายในก้อนมะเร็งเดียวกัน (Multiple pulmonary sites of tumor) แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่มที่ 1 Multifocal tumors หมายถึง การมีเซลล์มะเร็งหลายตำแหน่งภายในก้อนมะเร็งซึ่งเซลล์ดังกล่าวมีพยาธิวิทยาชนิดเดียวกัน (defined as there are other foci of the same histological cell type in the same tumor, typically varying degree of AIS, MIA and lepidic adenocarcinoma)⁽²¹⁾

กลุ่มที่ 2 Pneumonic type adenocarcinoma หมายถึง การพบรูปแบบ pneumonia-like consolidation อยู่ทั่วไปภายในก้อนมะเร็งจากผลพยาธิวิทยา ซึ่งมักพบในเซลล์ชนิด mucinous (defined as a diffuse pneumonic pattern from histology with a pneumonia-like consolidation, usually found in mucinous cell type)⁽²²⁾

กลุ่มที่ 3 Separated tumor nodule หมายถึง จากผลของพยาธิวิทยาพบว่าการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งชนิดเดียวกันภายในทรวงอกเดียวกัน (defined as a single tumor with intrapulmonary metastasis)

- การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ (EGFR mutation) ใช้ผลการตรวจทางโมเลกุลด้วยวิธี Cobas EGFR mutation test V2 ของ Chula Genepro ซึ่งสามารถสกัดดีเอ็นเอจากชิ้นเนื้อ และใช้หลักการของ tissue specific allele PCR ในการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอย่างเฉพาะเจาะจง บริเวณ exon ที่ตำแหน่ง 18-21 โดยสามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ของอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ ทั้งหมด 9 แบบ ได้แก่

Exon 18: G719A, G719C, G719S (รวมเรียกว่า G719X คือมีการเปลี่ยนอะมิโนแอซิดที่ตำแหน่ง 719 โดยเปลี่ยนจาก Glycine เป็น Alanine, Cysteine, Serine ตามลำดับ)

Exon 19: Exon 19 deletions

Exon 20: S768I, T790M, Exon 20 insertions

Exon 21: L858R, L861Q

โดยผลลัพธ์ที่ได้คือ พบหรือไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพอาร์รีเซปเตอร์ และถ้าพบเป็นการกลายพันธุ์แบบชนิดที่ตอบสนองหรือไม่ตอบสนองต่อยากกลุ่มเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitor: TKI) ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งอีพีเคอร์มอลรีเซปเตอร์ ดังนี้⁽²³⁾

การกลายพันธุ์ชนิดที่ตอบสนองต่ออีจีเอพอาร์รีเซปเตอร์ ได้แก่ G719A, G719C, G719S, Exon 19 deletions, L858R, L861Q

การกลายพันธุ์ชนิดที่ไม่ตอบสนองต่ออีจีเอพอาร์รีเซปเตอร์ ได้แก่ S768I, T790M, Exon 20 insertions

- การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปอดชนิดอะดีโน คือ การพบหลักฐานที่เข้าได้ว่ามีอาการกลับมาระยะจากผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือ bone scan หรือ PET scan หรือผลทางเซลล์พยาธิวิทยา (cytopathologic examination) อย่างไม่อย่างหนึ่ง

- รูปแบบการกลับเป็นซ้ำมี 2 รูปแบบได้แก่

1. การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (locoregional recurrence) หมายถึง พบหลักฐานที่เข้าได้ว่ามีอาการกลับมาระยะที่ตำแหน่งกลีบปอดเดิมที่ผ่าตัดหรือต่อมน้ำเหลืองภายในทรวงอก

2. การกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย (distant recurrence) หมายถึง พบหลักฐานที่เข้าได้ว่ามีอาการกลับมาระยะที่ตำแหน่งกลีบปอดอื่นคนละตำแหน่งกับที่ผ่าตัด หรือเป็นบริเวณอื่นนอกทรวงอก

- ระยะเวลาปลอดโรค (Recurrence free survival time) คือ ระยะเวลาตั้งแต่หลังการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอด จนกระทั่งพบหลักฐานที่เข้าได้ว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง ด้วยหลักฐานทางพยาธิวิทยา หรือ ผลเอกซเรย์ใดๆ หรือผู้ป่วยเสียชีวิต อย่างไม่อย่างหนึ่ง

- โอกาสปลอดโรค (Recurrence free survival) คือ การปลอดจากการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปอด และการเสียชีวิต
- ระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยรวม (Overall survival time) คือ ระยะเวลาตั้งแต่หลังการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอด จนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต
- โอกาสรอดชีวิตทั้งหมด (Overall survival) คือ การรอดจากการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ

1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัย คือ ได้ทราบถึงปัจจัยพยากรณ์ในการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกทั้งหมด จากกลุ่มผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยองค์ความรู้นี้สามารถนำไปใช้ในเวชปฏิบัติเพื่อที่จะช่วยประกอบการตัดสินใจในการให้การรักษาเสริมหลังการผ่าตัดเพื่อลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค ซึ่งน่าจะนำมาสู่อัตราการรอดชีวิตจากมะเร็งปอดที่สูงขึ้น

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น

เนื่องจากงานวิจัยมีการนำข้อมูลทางพยาธิวิทยาและโมเลกุล คือ การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ (EGFR mutation) มาวิเคราะห์ จึงจำเป็นต้องนำชิ้นเนื้อที่เข้าเกณฑ์การวิจัยมาทบทวนทางพยาธิวิทยา และตรวจเพิ่มเติมทางโมเลกุล ซึ่งอาจจะมีปัญหาถ้าชิ้นเนื้อที่เข้าเกณฑ์การวิจัยชำรุดหรือสูญหาย ทำให้ได้ข้อมูลตรงจุดนี้ไม่ครบถ้วน

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

มะเร็งปอดเป็นมะเร็งที่เป็นสาเหตุการตายมากที่สุดในโลก และเป็นอันดับสองในประเทศไทย รองจากมะเร็งตับ ซึ่งมะเร็งปอดแบ่งออกเป็น 2 ชนิดตามลักษณะของเซลล์ คือ ชนิดเซลล์เล็กและไม่ใช่เซลล์เล็ก โดยประมาณ 80% เป็นแบบไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small cell lung carcinoma)⁽¹⁾ ซึ่งในชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กพบเซลล์ชนิดอะดีโนมากที่สุด

มะเร็งปอดชนิดอะดีโนแบ่งออกเป็น 3 ระยะใหญ่ๆตามชนิดของการรักษาหลัก ได้แก่

- 1). ระยะต้น (early stage = IA, IB, IIA, IIB) คือระยะที่สามารถผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกได้หมด (resectable) โดยการผ่าตัดรักษาที่ถือว่าเป็นมาตรฐานคือ การผ่าตัดชนิดผ่าตัดกลีบปอดออก (lobectomy) ร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอก (mediastinal lymph node dissection or sampling)
- 2). ระยะที่มีการลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced stage = IIIA, IIIB) ซึ่งอาจจะไม่สามารถผ่าตัดได้หมด (potentially resectable or unresectable) โดยการรักษาจำเป็นต้องใช้การรักษาหลายรูปแบบร่วมกันทั้งการให้ยาเคมีบำบัด การฉายแสง และการผ่าตัด (multimodality treatment)
- 3). ระยะที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (metastasis stage = IV) ซึ่งการรักษาหลักคือการให้ยาในรูปแบบของ systemic treatment ได้แก่ ยาเคมีบำบัด หรือ ยามุ่งเป้า หรือยาปรับภูมิคุ้มกัน

ในการพยากรณ์โรคพบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในระยะต้นที่สามารถผ่าตัดออกได้หมดมีอัตราการรอดชีวิตสูงสุด แต่ถึงอย่างไรก็ตามยังพบว่าผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นโรคซ้ำสูงถึง 30-77 %⁽²⁾ โดยปัจจัยที่เป็นตัวพยากรณ์การกลับมาเป็นซ้ำของโรคที่สำคัญที่สุดคือ การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกตั้งแต่แรกวินิจฉัย แต่จากข้อมูลที่เคยมีผู้ทำการศึกษาวิจัยพบว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่ของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกยังพบอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงถึง 30%⁽³⁾ ซึ่งการกลับเป็นซ้ำของโรคอาจจะนำมาซึ่งอัตราการรอดชีวิตที่ลดลง จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่านอกจากการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแล้วยังมีปัจจัยอื่นในการช่วยพยากรณ์การกลับมาเป็นซ้ำของโรค

วรรณกรรมที่เคยมีผู้ทำการศึกษาวินิจฉัยว่าน่าจะเป็นปัจจัยการพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของโรค และลดอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ดังนี้

- 1) การศึกษาของ Ichinose และคณะในปี 1995 เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective single center) ในประเทศญี่ปุ่น โดยรวบรวมผู้ป่วย 485 คนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะที่ I, II, IIIA (T1-3N0-2M0) โดยใช้ international staging system for lung cancer 1986 และได้รับการผ่าตัดปอดและเลาะต่อมน้ำเหลือง (completely resected and mediastinal lymph node dissection) มาศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างผลทางพยาธิวิทยาได้แก่ ขนาดของก้อนมะเร็งตั้งแต่ 3 เซนติเมตรขึ้นไป, ลักษณะเกรดของเซลล์มะเร็ง, การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน, การลุกลามของเส้นเลือดดำของก้อนมะเร็ง, การลุกลามของเส้นเลือดแดงของก้อนมะเร็ง, การลุกลามของท่อน้ำเหลืองของก้อนมะเร็ง ว่ามีปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตในแต่ละระยะของโรค ผลการศึกษาพบว่า⁽⁴⁾
 - อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ของระยะที่ I 75%, II 49%, IIIA 34%
 - ระยะที่ I : พบว่ามีปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตโดยเพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่
 - ลักษณะเกรดของเซลล์มะเร็ง (well or moderate vs poorly differentiated) พบว่ามีความเสี่ยง Hazard ratio = 2.215, P value = 0.023
 - การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน (visceral pleural involvement) พบว่ามีความเสี่ยง Hazard ratio = 1.846, P value = 0.013
 - การลุกลามของเส้นเลือดดำของก้อนมะเร็ง (invasion of vein) พบว่ามีความเสี่ยง Hazard ratio = 2.159, P value = 0.012
 - ระยะที่ II : พบว่ามีปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตโดยเพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน (visceral pleural involvement) พบว่ามีความเสี่ยง Hazard ratio = 2.017, P value = 0.0359

- ระยะที่ IIIA : พบว่ามีปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตโดยเพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การลุกลามของเส้นเลือดดำของก้อนมะเร็ง (invasion of vein) พบว่ามีความเสี่ยง Hazard ratio = 1.77, P value = 0.0315
 - ในงานวิจัยนี้เป็นการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพยาธิกับอัตราการรอดชีวิตจึงไม่ได้มีข้อมูลเกี่ยวกับการกลับเป็นซ้ำของโรคและไม่ได้กล่าวถึงลักษณะทางคลินิกว่ามีปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์ด้วยหรือไม่
- 2) การศึกษาของ Taine และ คณะในปี 2004 เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในประเทศอเมริกา โดยรวบรวมผู้ป่วย 100 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะที่ I และ ได้รับการผ่าตัดปอดและเลาะต่อมน้ำเหลือง (completely resected and mediastinal lymph node dissection) มาศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง การลุกลามของเส้นเลือดแดงของก้อนมะเร็ง (arterial invasion) ว่ามีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหรือไม่ ผลการศึกษาพบว่า
- ระยะที่ IA : พบว่ามีปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตโดยเพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การลุกลามของเส้นเลือดแดงของก้อนมะเร็ง (arterial invasion) พบว่ามีความเสี่ยง Hazard ratio = 3.5, P value < 0.001
 - ระยะที่ IB : พบว่ามีปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตโดยเพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การลุกลามของเส้นเลือดแดงของก้อนมะเร็ง (arterial invasion) พบว่ามีความเสี่ยง Hazard ratio = 4, P value < 0.001⁽⁵⁾
- 3) การศึกษาของ Matthew และคณะในปี 2010 เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในประเทศไอร์แลนด์ โดยรวบรวมผู้ป่วย 524 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะที่ I และได้รับการผ่าตัดปอดและเลาะต่อมน้ำเหลือง (completed resected and mediastinal lymph node dissection) มาหาความสัมพันธ์ระหว่าง การลุกลามของท่อน้ำเหลืองและเส้นเลือดของก้อนมะเร็ง (lymphovascular invasion), การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน(visceral pleural invasion) ว่ามีผลต่ออัตราการรอดชีวิตและการกลับเป็นซ้ำของโรคหรือไม่ ผลการศึกษาพบว่า⁽⁷⁾

- การลุกลามของท่อน้ำเหลืองและเส้นเลือดของก้อนมะเร็ง (lymphovascular invasion) เพิ่มอัตราการกลับเป็นซ้ำ (recurrence rate) เป็นอัตรา 26.9% vs 18% P value = 0.02 เมื่อเทียบกับไม่มี และลดอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี 16.8% vs 9.6% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ P < 0.001
 - การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ติดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion) ลดอัตราการปลอดโรค (recurrence free survival) และลดอัตราการรอดชีวิต (overall survival) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ P < 0.05
- 4) การศึกษาของ Pil Jo choi และ คณะในปี 2013 เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective single center) ในประเทศเกาหลี โดยรวบรวมผู้ป่วย 242 คนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะที่ I (T < 5 cm, N0, M0) ตาม AJCC 7th TNM staging และ ได้รับการผ่าตัดปอดและเลาะต่อมน้ำเหลือง (completed resected and mediastinal lymphnode dissection) มาศึกษาว่ามีปัจจัยใดบ้างทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่มีผลต่ออัตราการกลับเป็นซ้ำในระยะเวลา 2 ปี และอัตราการรอดชีวิต โดยใช้เวลาในการติดตามผู้ป่วยหลังผ่าตัดเฉลี่ย 44.3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า⁽¹³⁾
- อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ของระยะที่ IA 75.7%, IB 57.3% p value = 0.006
 - พบอัตราการกลับเป็นซ้ำเท่ากับ 31.8% โดยเป็นซ้ำในช่วง 2 ปีแรกเท่ากับ 17.8% และหลัง 2 ปีเท่ากับ 14% โดย กลุ่มที่เป็นซ้ำในช่วง 2 ปี แรกมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 22.8% และหลัง 2 ปีเท่ากับ 57.3% กลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคเท่ากับ 82.1% แสดงให้เห็นว่าการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เร็วส่งผลต่อการลดอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย
 - รูปแบบการกลับเป็นซ้ำ เป็นการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (locoregional recurrence) 33.8%, การกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย 66.2%
 - เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์แบบ multivariate analysis พบว่าเกรดของเซลล์มะเร็ง (poor vs moderate or well differentiation) เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Odd ratio 2.62, p value = 0.017 โดยสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำชนิดแพร่กระจายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p value = 0.003

- ในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำในช่วง 2 ปี แรกพบว่าเกรดของเซลล์มะเร็ง (poor vs moderate or well differentiation) เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง มีนัยสำคัญทางสถิติ Odd ratio 3.357 p value = 0.012 และ ประวัติสูบบุหรี่ (ไม่ได้ระบุรายละเอียดว่าสูบกี่ซองต่อปี เป็นแบบ active หรือ passive smoker) เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง มีนัยสำคัญทางสถิติ Odd ratio 2.74 p value = 0.023
 - จากงานวิจัยนี้พบว่า ข้อมูลทางพยาธิวิทยาที่นำมาใช้วิเคราะห์ที่ไม่มีลักษณะของการลุกลามของท่อน้ำเหลือง และเส้นเลือดของก้อนมะเร็ง (lymphovascular invasion)⁽⁵⁾ การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion)⁽⁷⁾ ซึ่งในงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่า เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค
- 5) การศึกษาของ Seong Yong Park และ คณะในปี 2011 เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective single center) ในประเทศเกาหลี โดยรวบรวมผู้ป่วย 201 คนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะที่ IA (T < 3 cm, N0, M0) ตาม AJCC 7th TNM staging และได้รับการผ่าตัดปอดและเลาะต่อมน้ำเหลือง (lobectomy and mediastinal lymphnode dissection) มาศึกษาว่ามีปัจจัยใดบ้างทางคลินิกและพยาธิวิทยาที่มีผลต่ออัตราการกลับเป็นซ้ำ และอัตราการรอดชีวิต โดยใช้เวลาในการติดตามผู้ป่วยหลังผ่าตัดเฉลี่ย 41.4 เดือน ผลการศึกษาพบว่า⁽¹⁵⁾
- อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ของระยะที่ IA 90%
 - อัตราการกลับเป็นซ้ำเท่ากับ 7.9% โดยเป็นการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่เท่ากับ (locoregional recurrence) 2.9%, การกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจายเท่ากับ 3.5%, การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ร่วมกับแพร่กระจายเท่ากับ 1.6% (ไม่ได้ระบุระยะเวลาในการเกิดการกลับเป็นซ้ำ)
 - เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์แบบ multivariate analysis พบว่าการตายของเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็ง (tumor necrosis) เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง มีนัยสำคัญทางสถิติ Hazard ratio 4.336 p value = 0.032

- อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีในผู้ป่วยที่พบว่าการตายของเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 86.2% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีคือ 94.8% p value = 0.004

- จากงานวิจัยนี้พบว่า การลุกลามของท่อน้ำเหลืองและเส้นเลือดของก้อนมะเร็ง (lymphovascular invasion) และ เกรดของเซลล์มะเร็ง (poor vs moderate/well differentiation) ไม่มีความสัมพันธ์ในการกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ ข้อมูลที่นำมาใช้วิเคราะห์ไม่กล่าวถึงลักษณะของการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion)⁽⁷⁾ ซึ่งในงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่าเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค

6) การศึกษาของ Benjamin Izar และ คณะในปี 2013 เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective international multicenter) ในประเทศอเมริกา โดยรวบรวมผู้ป่วย 307 คน ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโน และสูบบุหรี่น้อยกว่า 30 pack-year ระยะที่ I (T < 5 cm, N0, M0) ตาม AJCC 7th TNM staging และ ได้รับการผ่าตัดปอดและเลาะต่อมน้ำเหลือง (completed resected and mediastinal lymph node dissection) และไม่ได้ได้รับการรักษาเสริม มาศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ จากชิ้นเนื้อโดยใช้วิธีการตรวจลำดับยีน (direct sequencing) และพีซีอาร์ (allele specific PCR –based SNaPshot platform) กับการพยากรณ์โรค โดยใช้เวลาในการติดตามผู้ป่วยหลังผ่าตัดเฉลี่ย 30 เดือน ผลการศึกษาพบว่า⁽¹²⁾

- ความชุกของการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ เท่ากับ 20.2% โดยพบเป็นการกลายพันธุ์ชนิด L858R และ Exon 19 deletion มากที่สุดคือ 48%, 38.7% ตามลำดับ

- กลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ มีอัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 9.7% เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีมีการกลายพันธุ์ คือ 21.6%, P value = 0.003 และมีระยะเวลาปลอดโรคนานกว่า (median disease-free survival) 8.8 ปี เทียบกับ 7 ปี P value= 0.0085 และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี มากกว่า 98% เทียบกับ 73%, P value= 0.003

- เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์แบบ multivariate analysis พบว่า การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพอาร์รีเซปเตอร์ เป็นปัจจัยที่เพิ่มอัตราการรอดโรคร้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Hazard ratio 0.326, p value = 0.026 ในขณะที่ขนาดก้อนมะเร็งที่มากกว่า 2 เซนติเมตร ลดอัตราการรอดโรคร้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Hazard ratio 1.37, p value = 0.04
- จากงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ได้รับการผ่าตัดและมีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพอาร์รีเซปเตอร์ มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าแต่ถึงอย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่ได้นำผลทางพยาธิวิทยาอื่นมาวิเคราะห์ร่วมด้วย

จากการทบทวนวรรณกรรมดังกล่าวพบว่า ปัจจัยที่น่าจะมีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง หลังการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดออก ได้แก่

1. ปัจจัยทางด้านคลินิกคือ ประวัติการสูบบุหรี่⁽¹³⁾ แต่งานวิจัยดังกล่าวไม่ได้ระบุรายละเอียดว่าสูบกี่ซองต่อปี เป็นแบบ active หรือ passive smoker
2. ปัจจัยทางด้านพยาธิวิทยา คือ ขนาดของก้อนมะเร็ง⁽⁴⁾, เกรดของเซลล์⁽⁶⁾, การลุกลามของท่อน้ำเหลืองของก้อนมะเร็ง (lymphovascular invasion)^(5,7), การลุกลามของเส้นเลือดดำของก้อนมะเร็ง (venous invasion)⁽⁴⁾, การลุกลามของเส้นเลือดแดงของก้อนมะเร็ง (arterial invasion)⁽⁵⁾, การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ติดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion)^(4, 7) และ การตายของเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็ง (tumor necrosis)⁽¹⁵⁾
3. ปัจจัยทางด้านโมเลกุลของพันธุกรรมคือการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพอาร์รีเซปเตอร์ ซึ่งเป็นปัจจัยบวกคือมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า

เนื่องจากการอัตราการกลับเป็นซ้ำภายหลังการผ่าตัดสูงดังที่กล่าวไปแล้ว จึงมีการศึกษาวิจัยถึงประโยชน์ในการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดภายหลังการผ่าตัดเพื่อลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ ยืดระยะเวลาการรอดโรค และหวังเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) จากหลายงานวิจัย พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอก หรือมีขนาดก้อนมะเร็งมากกว่า 4 เซนติเมตร⁽⁸⁾ อีกทั้งการศึกษาวินิจฉัยโดยนำยาเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitor : TKI) ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งอีจีเอพอาร์รีเซปเตอร์

มาทำให้ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กและมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกที่มีการกลายพันธุ์ของอีพีเดอร์มอลรีเซปเตอร์หลังการรักษาด้วยการผ่าตัดเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัด หลังผ่าตัด พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitor : TKI) ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ มีระยะเวลาปลอดโรคนานกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด คือสามารถยืดระยะเวลาที่โรคจะกลับเป็นซ้ำได้โดยค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 10 เดือน⁽¹⁶⁾ แต่อย่างไรก็ตามในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายของต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกหลังการผ่าตัดกลับปอดออก ยังไม่มีการนำลักษณะทางคลินิกหรือข้อมูลทางพยาธิวิทยาและโมเลกุลของพันธุกรรม ดังที่ได้พบทวนวรรณกรรมเบื้องต้นที่น่าจะเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคดังกล่าว มาวิจัยว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะได้ประโยชน์จากการให้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดหรือไม่ ซึ่งทางผู้วิจัยคิดว่าเนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีปัจจัยหลายปัจจัยในผู้ป่วยคนเดียวกันอีกทั้งงานวิจัยที่เคยทำไว้บางงานวิจัยศึกษาแค่ปัจจัยบางปัจจัย บางวิจัยศึกษาเฉพาะผลพยาธิวิทยา บางวิจัยศึกษาเฉพาะปัจจัยทางด้านโมเลกุลของพันธุกรรม นอกจากนี้ในกลุ่มประชากรไทยพบความชุกของการกลายพันธุ์ของยีนอีพีเดอร์มอลรีเซปเตอร์มากถึง 53.6%⁽⁹⁾ ซึ่งมากกว่าประชากรทางแถบตะวันตกซึ่งพบแค่ 15% แสดงให้เห็นว่าปัจจัยทางเชื้อชาติมีผลต่อโมเลกุลพันธุกรรมที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจนำไปสู่การพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันด้วย จึงนำมาซึ่งความคิดที่ว่า ถ้าผู้วิจัยสามารถเก็บรวบรวมข้อมูลของประชากรไทยที่เป็นมะเร็งปอดระยะต้นชนิดอะดีโนที่ไม่มีการแพร่กระจายของต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกหลังการผ่าตัดกลับปอดออก ทั้งทางด้านคลินิก พยาธิวิทยา และการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ นำมาวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว น่าจะได้ประโยชน์จากการให้การรักษาเสริมหลังการผ่าตัด และข้อมูลดังกล่าวนี้อาจจะนำไปสู่การวิจัยต่อไปในอนาคต

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบชนิด Retrospective cohort study

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

- สถานที่: โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 1873 ถนน พระรามที่ 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
- ประชากร (Population):

ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือ ประชากรไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโนที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออก

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือ ประชากรไทยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโนที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโน ก่อนวันที่ 31 ธันวาคม 2559 ซึ่งมีผลทางพยาธิวิทยา ยืนยันว่าเป็น adenocarcinoma of lung ที่อยู่ในระยะ Tis-T3N0M0 โดยที่ระยะ T3 ก้อนมะเร็งต้องไม่ติดบริเวณช่องทรวงอกหรือผนังทรวงอก (mediastinum หรือ chest wall) ตาม American joint Committee on Cancer staging system for lung cancer version 7 (AJCC7) ซึ่งสามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออกหมด (completed lobectomy and mediastinal lymph node sampling or dissection) คือ ไม่พบเซลล์มะเร็งหลงเหลือจากผลทางพยาธิวิทยาที่บริเวณขอบของก้อนเนื้อออก (R0 resection) และ ผลทางพยาธิวิทยาพบว่ายังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอก

- ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณช่องอกและช่องท้องส่วนบนทุกราย เพื่อยืนยันว่ายังไม่มี การแพร่กระจายของมะเร็ง ในผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยว่ามีการแพร่กระจายไปที่กระดูกและสมอง จะได้รับการทำ bone scan หรือ PET scan และฉีดสารทึบแสงเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT brain with contrast) หรือ คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง (MRI brain)
 - ผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออก(completed lobectomy and mediastinal lymph node sampling or dissection) ได้หมดจากการ ยืนยันทางพยาธิวิทยา (R0 resection)
 - ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดสามารถเข้าร่วมการศึกษาได้
 - ผู้ป่วยไทยที่อายุมากกว่า 18 ปี
 - ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจติดตามเป็นเวลอย่างน้อย 2 ปี และได้ทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม เมื่อมีอาการสงสัยว่ามีการกลับเป็นซ้ำของโรค
- เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอก ออก (completely lobectomy and mediastinal lymph node sampling or dissection)
 - ผู้ป่วยที่พบหลักฐานว่ามีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกหรือ ไปยังอวัยวะอื่นตั้งแต่แรกวินิจฉัย
 - ผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วันหลังการผ่าตัด (postoperative mortality)

ตัวชี้วัดการศึกษาวิจัย (Research Outcome)

- ตัวชี้วัดปฐมภูมิ
 - ความสัมพันธ์ระหว่าง ลักษณะทางคลินิก และ ลักษณะทางพยาธิวิทยา กับโอกาสปลอดโรค (Recurrence free survival) ของมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นหลังการผ่าตัดออกหมด

○ ตัวชี้วัดทุติยภูมิ

- เปอร์เซ็นต์ของอัตราการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออก
- เปอร์เซ็นต์ของแต่ละรูปแบบในการกลับเป็นซ้ำ(การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ และกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย) ในผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออก
- ความสัมพันธ์ระหว่าง การพบและไม่พบกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ (EGFR mutation) กับโอกาสปลอดโรค (Recurrence free survival) ของมะเร็งเรื้อรังปอดชนิดอะดีโนระยะต้นหลังการผ่าตัดออกหมด

3.3 ขนาดตัวอย่าง

คำนวณจำนวนตัวอย่างผู้ป่วยโดยใช้สูตรสำหรับ Logistic regression (Peduzzi et al.1996)⁽²⁴⁾
ดังนี้

$$N = 10 * k / p$$

N = จำนวนประชากรที่ต้องการศึกษา

k = จำนวนปัจจัยที่นำมาใช้พยากรณ์การกลับเป็นซ้ำ คือ 6 ตัวแปรที่คาดว่าจะมี

ความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเรื้อรังปอดชนิดอะดีโน ได้แก่ smoking, size tumor > 4cm, tumor grade, lymphovascular invasion, pleural invasion, EGFR mutation

p = อุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเรื้อรังปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการผ่าตัดหมด คือ 0.30⁽³⁾

$$N = 200$$

ซึ่งผู้วิจัยประมาณ missing data = 10% ดังนั้นขนาดตัวอย่างประชากร เท่ากับ 220 คน

3.4 วิธีดำเนินการวิจัย

- ทบทวนข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดอะดีโนจากเวชระเบียนของหน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเลือกผู้ป่วยที่มีประวัติการเป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออกที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย โดยทบทวนย้อนหลังก่อนวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 เพื่อให้มีระยะเวลาติดตามหลังการผ่าตัดอย่างน้อย 2 ปี
- ติดต่อภาควิชาพยาธิวิทยา ขอใช้ชิ้นเนื้อมะเร็งปอดที่เก็บไว้ในพาราฟินบล็อก (formalin-fixed paraffin-embedded) ของผู้ป่วยทุกรายที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย เพื่อนำมาทบทวนผลทางพยาธิวิทยา อันได้แก่ ขนาดของก้อนมะเร็ง, ระยะของโรคมะเร็งตามผลทางพยาธิวิทยา, จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตัดออกมา, ชนิดและเกรดของเซลล์มะเร็ง, ระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือด (Distance of bronchial resection margin) , ลักษณะที่ลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือหลอดเลือดโดยรอบ, การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion), การตายของเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็ง (tumor necrosis) และการพบมะเร็งหลายตำแหน่งภายในก้อนมะเร็งเดียวกัน (Multiple pulmonary sites of tumor) โดยผู้วิจัยเป็นผู้ทบทวนและมีพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้ยืนยันและอ่านผล
- นำชิ้นเนื้อที่เข้าเกณฑ์การวิจัย มาตรวจทางโมเลกุลด้วย วิธี Cobas EGFR mutation test V2 ของ Chula Genepro ซึ่งสามารถสกัดดีเอ็นเอจากชิ้นเนื้อและใช้หลักการของ tissue specific allele PCR ในการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอย่างเฉพาะเจาะจงบริเวณ exon ที่ตำแหน่ง 18-21 ซึ่งสามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ทั้งหมด 9 แบบ ได้แก่

Exon 18: G719A, G719C, G719S (รวมเรียกว่า G719X คือมีการเปลี่ยนอะมิโนแอซิดที่ตำแหน่ง 719 โดยเปลี่ยนจาก Glycine เป็น Alanine, Cysteine, Serine ตามลำดับ)

Exon 19: Exon 19 deletions

Exon 20: S768I, T790M, Exon 20 insertions

Exon 21: L858R, L861Q

○ การบันทึกข้อมูล

1. บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ เพศ, อายุ, ระดับความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (Performance status ตาม ECOG performance status) และประวัติการสูบบุหรี่
2. บันทึกข้อมูลทางพยาธิวิทยา ได้แก่ ชนิดและเกรดของเซลล์มะเร็ง, ขนาดของก้อนมะเร็ง, จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตัดออกมาจากผลพยาธิวิทยา, ระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือด (Distance of bronchial resection margin), ลักษณะที่ลุกลามไปยังท่อน้ำเหลืองและหรือหลอดเลือดโดยรอบ, การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion), การตายของเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็ง (tumor necrosis) และการพบมะเร็งหลายตำแหน่งภายในก้อนมะเร็งเดียวกัน (Multiple pulmonary sites of tumor)
3. บันทึกข้อมูลการรักษา ได้แก่ การผ่าตัด ประเภทการผ่าตัดและการเลาะต่อมน้ำเหลือง การได้รับยาเคมีบำบัด, ยามุ่งเป้าหลังการผ่าตัดหรือการฉายแสงหลังการผ่าตัด
4. บันทึกข้อมูลการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปอด ได้แก่ ตำแหน่งที่กลับเป็นซ้ำ, รูปแบบการกลับเป็นซ้ำได้แก่ การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (locoregional recurrence) หรือการกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย (distant recurrence), ระยะเวลาปลอดโรค (Recurrence free survival), การเสียชีวิตและสาเหตุการเสียชีวิต

3.5 การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลลักษณะทางคลินิก ได้แก่ อายุ, เพศ, ประวัติการสูบบุหรี่, การกลับหรือไม่กลับเป็นซ้ำ และรูปแบบในการกลับเป็นซ้ำ เก็บรวบรวมข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

- ข้อมูลลักษณะทางพยาธิวิทยา ได้แก่ ชนิดและเกรดของเซลล์มะเร็ง, ขนาดของก้อนมะเร็ง, จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตัดออกมาจากผลพยาธิวิทยา, ระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือด (Distance of bronchial resection margin), ลักษณะที่ลุกลามไปยังท่อน้ำเหลืองและหรือหลอดเลือดโดยรอบ, การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่

ซิดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion), การตายของเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็ง (tumor necrosis) และ การพบมะเร็งหลายตำแหน่งภายในก้อนมะเร็งเดียวกัน (Multiple pulmonary sites of tumor) เก็บรวบรวมข้อมูลจากชิ้นเนื้อที่ได้รับการส่งตรวจและย้อมด้วยวิธี H and E stain จากภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยมีพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้ทบทวนและอ่านผล

- ข้อมูลการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ (EGFR mutation) เก็บข้อมูลโดยการนำชิ้นเนื้อที่เข้าเกณฑ์การวิจัย มาตรวจทางโมเลกุลโดยใช้หลักการของ tissue specific allele PCR ด้วยวิธี Cobas EGFR mutation test V2 ของ Chula Genepro
- ผู้ดำเนินการวิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูลและบันทึกข้อมูล

3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลบางส่วนอาจจะไม่ครบถ้วน (missing data) เช่น กรณีที่ผู้ป่วยไม่มาตรวจติดตามตามนัด ผู้วิจัยจะพยายามติดต่อผู้ป่วยหรือญาติทางโทรศัพท์ ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาติดตามอย่างต่อเนื่อง ส่วนปัจจัยกวนอื่นที่อาจจะเข้ามาเกี่ยวข้องในการรักษาโดยไม่สามารถควบคุมได้ เช่น การตรวจติดตามหลังจากรักษาแล้ว อาจจะไม่ได้มีแบบแผนเหมือนกันในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากขึ้นกับแพทย์ที่รักษาเพราะไม่ได้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่จะมีแบบแผนการตรวจติดตามชัดเจน ส่งผลให้การตรวจพบว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งอาจมีความคลาดเคลื่อนได้ แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยทั้งหมดรักษาและตรวจติดตามที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ดังนั้นมาตรฐานการตรวจติดตามจึงไม่ได้แตกต่างกันมากระหว่างแพทย์แต่ละบุคคล

3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับจะไม่มีให้นำข้อมูลที่แสดงตัวตนผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์จะใช้รหัสตัวเลขแทนผู้ป่วยแต่ละราย ส่วนในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือการนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัยจะไม่มีให้นำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์

- ข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous variables) เช่น อายุผู้ป่วย, ระยะเวลาที่พบหลักฐานของการกลับเป็นซ้ำของโรค, จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับการตัดออก แสดงข้อมูลโดยใช้ ค่าเฉลี่ย (Mean) และ ค่ามัธยฐาน (Mean) ในกรณีที่ผลลัพธ์เป็น normal distribution แสดงข้อมูลที่ได้เป็นค่าเฉลี่ย (Mean) และ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ในกรณีที่ผลลัพธ์ไม่เป็น normal distribution แสดงข้อมูลที่ได้เป็นค่ามัธยฐาน (Median) และ ค่าพิสัยควอไทล์ (interquartile range)
- ข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical variables) เช่น เพศ, ประวัติการสูบบุหรี่, ขนาดก้อนมะเร็งที่มากกว่าหรือน้อยกว่า 4 ซม., เกรดของเซลล์, การตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง, การลุกลามของท่อน้ำเหลืองและเส้นเลือดภายในก้อนมะเร็ง (lymphovascular invasion), การลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion), การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ (EGFR mutation) แสดงข้อมูลที่ได้เป็นจำนวนนับและร้อยละ (Percent)
- ความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งและกลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำ โดยข้อมูลเชิงคุณภาพใช้สถิติ chi-square และ ข้อมูลเชิงปริมาณใช้สถิติ student T-test
- ความสัมพันธ์ระหว่าง ลักษณะทางคลินิก และ/หรือ ลักษณะทางพยาธิวิทยา และ/หรือ การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ (EGFR mutation) กับโอกาสปลอดโรค (Recurrence free survival) เพื่อศึกษาว่ามีปัจจัยใดที่สัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำและระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออก โดยวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ทั้งรูปแบบของ univariate และ multivariate analyses ใน univariate analysis ใช้สถิติของ Cox Regression analysis ในการคำนวณ unadjusted hazard ratio จากนั้นวิเคราะห์ต่อยัง multivariate analysis โดยใช้สถิติของ Cox Regression แบบ Forward Wald เพื่อนำมาคำนวณหา

Adjusted Hazard ratio โดยปัจจัยอิสระที่มีความสัมพันธ์กับโอกาสปลอดโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือปัจจัยที่มีค่า P-value น้อยกว่า 0.05

- อัตราการกลับเป็นซ้ำและรูปแบบในการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดและต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออก คิดเป็นร้อยละ และเปอร์เซ็นต์
- ความแตกต่างของโอกาสปลอดโรค (Recurrence free survival) และโอกาสรอดชีวิตทั้งหมด (Overall survival) ในกลุ่มที่มีปัจจัยพยากรณ์โรคต่างกัน ใช้สถิติ two-sided log-rank test และแสดงกราฟของระยะเวลาปลอดโรค และ ระยะเวลาที่มีชีวิตรอดโดยรวม โดยใช้ Kaplan-Meier methods

โดยการคำนวณทางสถิติทั้งหมดใช้โปรแกรม SPSS version 22.0

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

ตั้งแต่วันที่ 1 เดือน มกราคม พ.ศ. 2552 ถึงวันที่ 31 เดือน ธันวาคม พ.ศ. 2559 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโนที่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอก และได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหมด ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมศึกษาวิจัย จำนวนทั้งหมด 220 ราย ณ เวลาที่เก็บข้อมูลการศึกษา ระยะเวลาในการติดตามการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งปอดเฉลี่ยเท่ากับ 4 ปี (ค่าพิสัยควอไทล์ IQR = 2.7-5.6 ปี) โดยในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำและไม่กลับเป็นซ้ำมีระยะเวลาในการติดตามไม่ต่างกันคือ กลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4.03 ปี (ค่าพิสัยควอไทล์ IQR = 2.7-5.5 ปี) และกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำเท่ากับ 3.97 ปี (ค่าพิสัยควอไทล์ IQR = 2.7-5.6 ปี) ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งมีจำนวน 60 ราย จาก 220 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.3 ซึ่งระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยจนกระทั่งพบหลักฐานของการกลับเป็นซ้ำของโรคคือ 2.3 ปี รูปแบบของการกลับเป็นซ้ำที่พบมากที่สุดคือ การกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย คิดเป็นร้อยละ 68.3 และตำแหน่งที่พบการกลับเป็นซ้ำมากที่สุดคือ ปอด คิดเป็นร้อยละ 66

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอดชนิดอะดีโนที่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหมด ซึ่งอยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมศึกษาวิจัยมีจำนวนทั้งหมด 220 ราย โดยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 65 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงคิดเป็นร้อยละ 61.8, ไม่มีประวัติสูบบุหรี่คิดเป็นร้อยละ 67.7 และผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันระดับ 0 ถึง 1 คิดเป็นร้อยละ 98.6 เมื่อแบ่งตามระยะของโรคมะเร็งปอดตามผลพยาธิวิทยาอ้างอิงตาม AJCC 7th edition พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ 1 คิดเป็นร้อยละ 85.5 ซึ่งเป็นระยะ IA (T1mi-T1b,N0M0) และ IB (T2aN0M0) คิดเป็นร้อยละ 50 และ 35.5 ตามลำดับ โดยมีระยะของเนื้องอก (T stage) ส่วนใหญ่อยู่ในระยะ T2a และ T1b เท่ากับร้อยละ 35 และร้อยละ 27.7 ตามลำดับ เมื่อแบ่งตามขนาดของก้อนเนื้องอกพบว่าส่วนใหญ่มีขนาดน้อยกว่า 4 เซนติเมตร คิดเป็นร้อยละ 81.4

เมื่อนำขึ้นเนื่องจากการผ่าตัดที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยมาทบทวนผลทางพยาธิวิทยาพบว่า ร้อยละ 50 มีเกรดของมะเร็งเป็นเกรด 1 ซึ่งรูปแบบชนิดย่อยของมะเร็งอะดีโนที่พบบ่อยที่สุด คือ รูปแบบอะซินาร์ (Acinar) และ เลปิดิก (Lepidic) คิดเป็นร้อยละ 33.9 และ 30.3 ตามลำดับ พบการลุกลามของท่อน้ำเหลืองและหลอดเลือดภายในก้อนมะเร็ง (lymphovascular invasion) คิดเป็นร้อยละ 29 พบการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion) คิดเป็นร้อยละ 27 โดยเป็นการลุกลามระดับที่ 1 (PL1) ร้อยละ 62.6 และ ระดับที่ 2 (PL2) ร้อยละ 37.4 ของผู้ป่วยที่มีการลุกลามไปยังเยื่อหุ้มปอด พบการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็งคิดเป็นร้อยละ 25 โดยพบระดับที่ 1 ร้อยละ 53.6, ระดับที่ 2 และระดับที่ 3 ร้อยละ 22.4 เท่ากันในผู้ป่วยที่พบการตายของเซลล์มะเร็ง และพบลักษณะของมะเร็งหลายตำแหน่งภายในก้อนมะเร็งเดียวกัน (Multiple pulmonary sites of tumor) เพียงร้อยละ 4.1 โดยเป็นรูปแบบ Multifocal tumor ร้อยละ 1.9, Pneumonic type ร้อยละ 1.8 และ Separated tumor nodule ร้อยละ 1.3 ของประชากรทั้งหมด

การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ (EGFR mutation) มีขึ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่สมบูรณ์และสามารถนำมาตรวจได้ทั้งหมด 208 รายจาก 220 ราย คิดเป็นร้อยละ 94.5 เมื่อนำมาตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ พบการกลายพันธุ์ 109 รายจาก 208 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.6 ซึ่งการกลายพันธุ์ที่พบบ่อย ได้แก่ การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง Exon 19 (Exon 19 deletion) พบร้อยละ 51 และตำแหน่ง Exon21 (L858R mutation) พบร้อยละ 44 ซึ่งการกลายพันธุ์ชนิดที่พบในการศึกษานี้เป็นชนิดที่ตอบสนองต่อยากกลุ่มต้านไทโรซีนไคเนส (Tyrosine kinase inhibitor) ทั้งหมด ไม่พบการกลายพันธุ์ที่ไม่ตอบสนองต่อยากกลุ่มต้านไทโรซีนไคเนส

การผ่าตัดผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดกลีบปอดที่มีรอยโรคออก 1 กลีบ (lobectomy) คิดเป็นร้อยละ 97.7, ได้รับการผ่าตัดกลีบปอดออก 2 กลีบ (Bilobectomy) คิดเป็นร้อยละ 1.4, เป็นการผ่าตัดปอดเพียงบางส่วน (Wedge resection) เพียง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.9 และ ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดด้วยวิธีการผ่าตัดปอดออกทั้งข้าง (Pneumonectomy) จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ถูกตัดออกทั้งหมดเฉลี่ย เท่ากับ 10 (IQR = 6-16) ต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอก (mediastinal lymph node) ที่ถูกตัดออกตั้งแต่ 3 ต่อมน้ำขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 74.4 โดยจำนวนต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกที่ถูกตัดออกตั้งแต่ 3 ต่อมน้ำขึ้นไป ถือเป็นมาตรฐานในการผ่าตัดแบบสุ่มตัด

ต่อมน้ำเหลือง (mediastinal lymph node sampling) ส่วนค่าเฉลี่ยของระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือด (Distance of bronchial resection margin) เท่ากับ 2.9 +/- 1.7 เซนติเมตร โดยถ้าแบ่งที่ 2 เซนติเมตร ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือดตั้งแต่ 2 เซนติเมตรขึ้นไปคิดเป็นร้อยละ 72

ผู้ป่วยได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดทั้งหมด 31 คน จาก 220 คนคิดเป็นร้อยละ 14.1 โดยมี 26 ราย ได้รับเป็นยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด, 2 ราย ได้รับเป็นยามุ่งเป้าเสริม, 1 ราย ได้รับยาเคมีบำบัดพร้อมการฉายแสง และ 2 ราย ได้รับการฉายแสงเสริมหลังการผ่าตัด

รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4: ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดโดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ไม่มีและมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปอด

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	ผู้ป่วยทั้งหมด 220 คน	กลุ่มไม่กลับเป็นซ้ำ 160 คน	กลุ่มกลับเป็นซ้ำ 60 คน	P-value
อายุค่าเฉลี่ย				
± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ปี	65.2 ± 11.1	65.5 ± 11.0	64.4 ± 11.5	0.54
อายุ < 65 ปี, จำนวน (%)	102 (46.4%)	73 (45.6%)	29 (48.3%)	0.72
อายุ > 65 ปี, จำนวน (%)	118 (53.6%)	87 (54.4%)	31 (51.7%)	
เพศ				0.20
ชาย, จำนวน (%)	84 (38.2%)	57 (35.6%)	27 (45%)	
หญิง, จำนวน (%)	136 (61.8%)	103 (64.4%)	33 (55%)	

ประวัติการสูบบุหรี่, จำนวน (%)				0.049
Never	149 (67.7%)	114 (76%)	35 (63.6%)	
Light	33 (15%)	24 (16%)	9 (16.4%)	
Heavy	23 (10.5%)	12 (8%)	11 (20%)	
ค่าเฉลี่ยจำนวนบุหรี่ที่สูบ ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ซองต่อปี (Pack/Year)	7.2 ± 16.9	7.02 ± 18.0	7.91 ± 13.6	0.074
ความสามารถในการใช้ ชีวิตประจำวัน,จำนวน (%)				0.055
0	97 (44.3%)	77 (48.4%)	20 (33.3%)	
1	119 (54.1%)	81 (50.9%)	38 (63.3%)	
2	3 (1.4%)	1 (0.6%)	2 (3.3%)	
ระยะของโรคมะเร็งปอด ทางพยาธิวิทยา(AJCC7 th), จำนวน (%)				<0.001
0	12 (5.5%)	12 (7.5%)	0	
IA	111 (50.5%)	92 (57.5%)	18 (30%)	
IB	77 (35.0%)	47 (29.4%)	31 (51.7%)	

IIA	12(5.5%)	4 (2.5%)	8 (13.3%)	
IIB	8 (3.6%)	5 (3.1%)	3 (5%)	
ระยะของก้อนมะเร็งปอด ทางพยาธิวิทยา (AJCC7 th), จำนวน (%)				<0.001
Tis	12 (5.5%)	12 (7.5%)	0	
T1mi	27 (12.3%)	26 (16.3%)	1 (1.7%)	
T1a	23 (10.5%)	18 (11.3%)	5(8.3%)	
T1b	61 (27.7%)	49 (30.6%)	12 (20%)	
T2a	77 (35%)	46 (28.8%)	31 (51.7%)	
T2b	12 (5.5%)	4 (2.5%)	8 (13.3%)	
T3	8 (3.6%)	5 (3.1%)	3 (5%)	
ขนาดของก้อนมะเร็ง, จำนวน (%)				<0.001
< 4 เซนติเมตร	179 (81.4%)	142 (88.8%)	37 (61.7%)	
≥ 4 เซนติเมตร	41 (18.6%)	18 (11.3%)	23 (38.4%)	

ชนิดย่อยของมะเร็งปอด				
อะดีโน, จำนวน (%)				0.001
AIS	13 (6%)	13 (8.1%)	0	
MIA	29 (13.3%)	28 (17.5%)	1 (1.7%)	
Lepidic	66 (30.3%)	52 (32.5%)	14 (24.1%)	
Acinar	74 (33.9%)	46 (28.8%)	28 (48.3%)	
Papillary	7 (3.2%)	4 (2.5%)	3 (5.2%)	
Micropapillary	8 (3.7%)	4 (2.5%)	4 (6.9%)	
Colloid	1 (0.5%)	1 (0.6%)	0	
Solid	20 (9.2%)	12 (7.5%)	8 (13.8%)	
เกรดของมะเร็ง,				
จำนวน (%)				<0.001
- Grade1	111 (50.7%)	96 (60%)	15 (25.4%)	
- Grade2	78 (35.6%)	47 (29.4%)	31 (52.5%)	
- Grade3	30 (13.7%)	17 (10.6%)	13 (22%)	
ชนิดของเซลล์มะเร็ง,				
จำนวน (%)				0.44
Non mucinous	197 (90.8%)	145 (90.6%)	52 (91.2%)	
Mucinous	16 (7.4%)	13 (8.1%)	3 (5.3%)	
Mixed	4 (1.8%)	2 (1.3%)	2 (3.5%)	

<p>การพบการรุกรานของท่อน้ำเหลืองและเส้นเลือดภายในก้อนมะเร็ง, จำนวน (%)</p> <p>ไม่มี</p> <p>มี</p>	<p>155 (71.1%)</p> <p>63 (28.9%)</p>	<p>125 (78.1%)</p> <p>35 (21.9%)</p>	<p>30 (51.7%)</p> <p>28 (48.3%)</p>	<p><0.001</p>
<p>การพบการรุกรานของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน, จำนวน (%)</p> <p>ไม่มี</p> <p>ระดับที่ 1 (PL1)</p> <p>ระดับที่ 2 (PL2)</p>	<p>161 (73.5%)</p> <p>37 (16.9%)</p> <p>21 (9.6%)</p>	<p>131 (81.9%)</p> <p>20 (12.5%)</p> <p>9 (5.6%)</p>	<p>30 (50.8%)</p> <p>17 (28.8%)</p> <p>12 (20.3%)</p>	<p><0.001</p>
<p>ระดับการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง, จำนวน (%)</p> <p>0</p> <p>1+</p> <p>2+</p> <p>3+</p>	<p>163 (75.5%)</p> <p>29 (13.4%)</p> <p>12 (5.6%)</p> <p>12 (5.6%)</p>	<p>138 (86.3%)</p> <p>13 (8.1%)</p> <p>5 (3.1%)</p> <p>4 (2.5%)</p>	<p>25 (44.6%)</p> <p>16 (28.6%)</p> <p>7 (12.5%)</p> <p>8 (14.3%)</p>	<p><0.001</p>

การพบมะเร็งหลายตำแหน่งภายในก้อนมะเร็งเดียวกัน, จำนวน (%) ไม่มี มี -Multifocal disease -Pneumonic type -Separated tumor nodule	211 (95.9%) 9 (4.1%) 3 (1.9%) 4 (1.8%) 2 (1.3%)	154 (96.3%) 6 (3.8%) 3 (1.9%) 1 (0.6%) 2 (1.3%)	57 (95%) 3 (5%) 0 3 (5%) 0	0.68
การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์, จำนวน (%) ไม่มี (Wild type) มี Exon 19 Del L858R G719X L861Q	99 (47.6%) 109 (52.4%) 55 (26.4%) 48 (23.1%) 3 (1.4%) 3 (1.4%)	69 (46.0%) 81 (54.0%) 40 (28.0%) 32 (23.3%) 1 (0.7%) 3 (2.0%)	30 (51.7 %) 28 (48.3%) 13 (22.4%) 13 (22.4%) 2 (3.4%) 0	0.38
ชนิดของการผ่าตัด, จำนวน (%) Lobectomy Bilobectomy	215 (97.7%) 3 (1.4%)	158 (98.8%) 1 (0.6%)	57 (95%) 2 (3.3%)	0.23

- Wedge Resection	2 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (1.7%)	
ค่ามัธยฐานจำนวนต่อม น้ำเหลืองที่ได้รับการผ่าตัด (ค่าพิสัยควอไทล์)	10 (6-16)	10 (6-16)	9 (5.5-16)	0.47
จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ ได้รับการผ่าตัดออก ทั้งหมด, จำนวน (%)				0.48
< 10 ต่อมน้ำเหลือง	117 (53.9%)	84 (52.5%)	33 (57.9%)	
> 10 ต่อมน้ำเหลือง	100 (46.1%)	76 (47.5%)	24 (42.1%)	
จำนวนต่อมน้ำเหลือง ทรวงอกที่ได้รับการผ่าตัด ออก, จำนวน (%)				0.16
< 3 ต่อมน้ำเหลือง	55 (25.6%)	37 (23.1%)	18 (32.7%)	
≥ 3 ต่อมน้ำเหลือง	160 (74.4%)	123 (76.9%)	37 (67.3%)	
ระยะห่างจากก้อนมะเร็ง มายังหลอดเลือด, จำนวน (%)				<0.001
< 2 เซนติเมตร	60 (28%)	34 (21.5%)	26 (46.4%)	
≥ 2 เซนติเมตร	154 (72%)	124 (78.5%)	30 (53.6%)	

การได้รับการรักษาเสริมด้วยยา, จำนวน (%)				0.001
-ไม่ได้	191 (86.8%)	47 (91.9%)	44 (73.3%)	
-ได้ยาเคมีบำบัด	26 (11.8%)	11 (6.9%)	15 (25%)	
-ได้ยาเคมีบำบัดร่วมกับฉายแสง (CCRT with consolidation CMT)	1 (0.5%)	0	1 (1.7%)	
-ได้ยามุ่งเป้า (EGFR TKI)	2 (0.9%)	2 (1.3%)	0	
การได้รับการรักษาเสริมด้วยการฉายรังสี, จำนวน (%)				0.017
-ไม่ได้	217 (98.6%)	160 (100%)	57 (95%)	
-ได้ฉายรังสีหลังการผ่าตัด	2 (0.9%)	0	2 (3.3%)	
-ได้ฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (Adjuvant CCRT)	1 (0.5%)	0	1 (1.7%)	

หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาจะมีการตรวจติดตามการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งปอด โดยจะมีระยะเวลาติดตามผู้ป่วยหลังได้รับการวินิจฉัยอย่างน้อย 2 ปี ณ เวลาที่วิเคราะห์ผลการศึกษา คือ 31 ธันวาคม 2561 ระยะเวลาในการติดตามการกลับเป็นซ้ำมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4 ปี (ค่าพิสัยควอไทล์ IQR = 2.7-5.6 ปี) โดยในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำและไม่กลับเป็นซ้ำมีระยะเวลาในการติดตามไม่ต่างกันคือ กลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำ มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4.03 ปี (ค่าพิสัยควอไทล์ IQR = 2.7-5.5 ปี) และกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำเท่ากับ 3.97 ปี (ค่าพิสัยควอไทล์ IQR = 2.7-5.6 ปี) พบผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งมีจำนวน 60 คน จาก 220 คน คิดเป็นร้อยละ 27.3 ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่

ได้รับการวินิจฉัยจนกระทั่งพบหลักฐานของการกลับเป็นซ้ำของโรคคือ 2.3 ปี อัตราการกลับเป็นซ้ำในกรณี que แบ่งตามระยะของโรค ได้แก่

- ระยะที่ 0 (TisN0M0) ไม่พบการกลับเป็นซ้ำของโรค
- ระยะที่ IA (T1a-T1bN0M0) พบร้อยละ 16.4
- ระยะที่ IB (T2aN0M0) พบร้อยละ 39.7
- ระยะที่ IIA (T2bN0M0) พบร้อยละ 66.7
- ระยะที่ IIB (T3N0M0) พบร้อยละ 37.5

รูปแบบของการกลับเป็นซ้ำได้แก่ การกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย คิดเป็นร้อยละ 68.3, การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ คิดเป็นร้อยละ 26.7 และการกลับเป็นซ้ำทั้ง 2 รูปแบบคิดเป็นร้อยละ 5 โดยตำแหน่งที่พบการกลับเป็นซ้ำมากที่สุดคือ ปอด คิดเป็นร้อยละ 66 รองลงมาคือ เยื่อหุ้มปอดร้อยละ 23.3 และต่อมน้ำเหลือง ร้อยละ 18.3 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 5

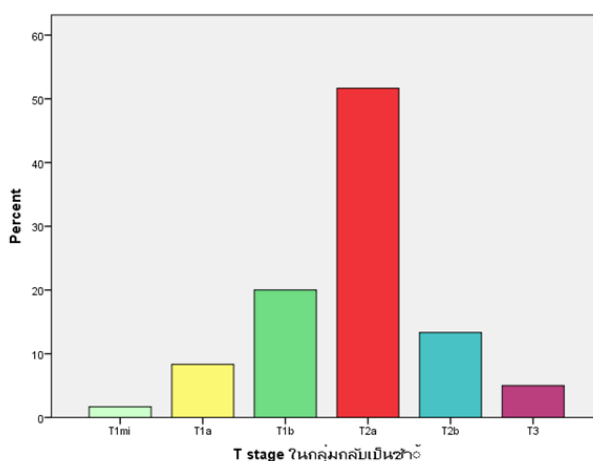
ตารางที่ 5: อัตราและรูปแบบของการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปอด

การกลับเป็นซ้ำ (จำนวน = 60, 27.3%)	
การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ (จำนวน,%)	16 (26.7%)
การกลับเป็นซ้ำแบบแพร่กระจาย (จำนวน,%)	41 (68.3%)
- ปอด	66%
- เยื่อหุ้มปอดด้านนอก	23.3%
- ต่อมน้ำเหลือง	18.3%
- สมอง	16.7%
- กระดูก	16.7%
- ตับ	5%
- ต่อมหมวกไต	3.3%
- เยื่อหุ้มช่องท้อง	1.7%
การกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และแพร่กระจาย (จำนวน,%)	3 (5%)

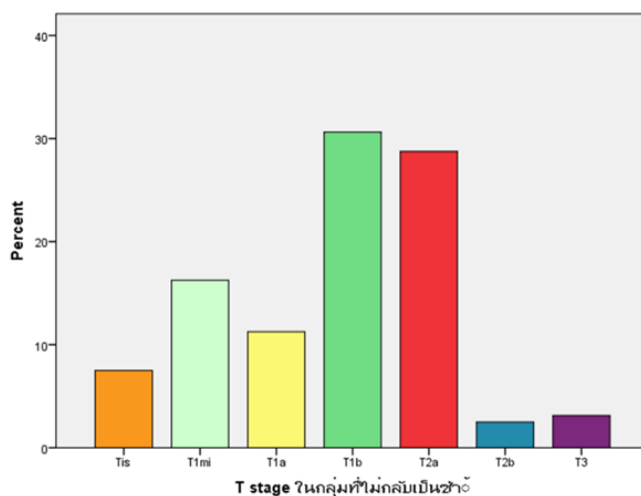
4.3 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา

เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่ไม่มี และการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปอดพบว่า ในด้านปัจจัยทางคลินิกมีเพียงประวัติการสูบบุหรี่ที่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่ากลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งมีผู้ที่จัดเป็นกลุ่ม Heavy smoker มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำคิดเป็นร้อยละ 20 และ 8 ตามลำดับ ปัจจัยทางด้านพยาธิวิทยาพบว่ากลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งมีระยะของก้อนมะเร็งที่สูงกว่าคือ ร้อยละ 70 เป็นระยะตั้งแต่ T2a ขึ้นไป ในขณะที่กลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค ร้อยละ 66 เป็นระยะตั้งแต่ T1b ลงไป ดังแสดงในรูปแบบภูมิที่ 3 และ 4 และเมื่อแบ่งขนาดของก้อนมะเร็งที่ 4 เซนติเมตรพบว่ากลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งมีผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็งตั้งแต่ 4 เซนติเมตรขึ้นไป มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 38.4 เทียบกับร้อยละ 11.3 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่ารูปแบบชนิดย่อยของมะเร็งอะดีโน และเกรดของเซลล์มะเร็งของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งพบรูปแบบ Acinar subtype มากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 48.3 และส่วนใหญ่เกรดของเซลล์มะเร็งจะเป็นเกรด 2 ร้อยละ 52.5 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคพบรูปแบบ Lepidic subtype มากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 32.5 และส่วนใหญ่เกรดของเซลล์มะเร็งจะเป็นเกรด 1 ร้อยละ 60 อีกทั้งการพบการลุกลามของท่อน้ำเหลืองและเส้นเลือดภายในก้อนมะเร็ง, การพบการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน และการพบการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง ยังพบในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยเช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 4 ข้างต้น

รูปที่ 3 แผนภูมิแท่งแสดงระยะของก้อนมะเร็งในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง



รูปที่ 4 แผนภูมิแท่งแสดงระยะของก้อนมะเร็งในกลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง



ด้านของปัจจัยทางโมเลกุลพันธุกรรมที่มีการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพอาร์รีเซปเตอร์ (EGFR mutation) พบว่าทั้งกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำและไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งมีความชุกของการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพอาร์รีเซปเตอร์ไม่แตกต่างกัน และชนิดของการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพอาร์รีเซปเตอร์คล้ายคลึงกันเช่นกัน คือส่วนใหญ่พบเป็นการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง Exon 19 คือ Exon 19 deletion และตำแหน่ง Exon21 คือ L858R mutation

ด้านการรักษาด้วยการผ่าตัดพบว่าชนิดของการผ่าตัดไม่แตกต่างกันคือ ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดในทั้งสองกลุ่มได้รับการผ่าตัดด้วยวิธีมาตรฐานคือ การผ่าตัดกลีบปอดและเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกออก (lobectomy and mediastinal lymphnode dissection/sampling) อีกทั้งจำนวนค้ำมีฐานของต่อมน้ำเหลืองที่ตัดออกไม่ต่างกันคือประมาณ 10 ต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกที่เลาะออกตั้งแต่ 3 ต่อมน้ำขึ้นไป ซึ่งถือว่าการเลาะต่อมน้ำเหลืองตามมาตรฐาน พบว่าทั้งสองกลุ่มอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานและไม่ได้ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามพบว่าระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือด (Distance of bronchial resection margin) ที่น้อยกว่า 2 เซนติเมตร ของกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมียากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำ คือ ร้อยละ 46.4 เทียบกับร้อยละ 21.5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ด้านการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคได้รับการรักษาเสริมมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดและการฉายแสงดังแสดงในตารางที่ 4 ข้างต้น

ณ เวลาที่วิเคราะห์ข้อมูล พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิต 51 คน จากจำนวน 220 คน คิดเป็นร้อยละ 23 โดยในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งมีผู้ป่วยเสียชีวิต 35 คนจาก 60 คน คิดเป็นร้อยละ 58.3 และ 33 คนจาก 35 คน คิดเป็นร้อยละ 94.3 พบว่าสาเหตุการเสียชีวิตสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งปอด ในขณะที่กลุ่มที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งมีผู้ป่วยเสียชีวิต 16 คน จาก 160 คน คิดเป็นร้อยละ 10 ซึ่งไม่พบหลักฐานว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตสัมพันธ์กับโรคมะเร็งปอด

เมื่อนำปัจจัยต่างๆทั้งหมดทั้งทางด้านคลินิก พยาธิวิทยา การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพอาร์รีเซปเตอร์ รวมถึงการให้การรักษาสเสริม มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับโอกาสปลอดโรค (Recurrence free survival) แบบ Univariate analysis โดยใช้สถิติของ Cox Regression สามารถคำนวณอัตราส่วนเสี่ยงภัย (unadjusted hazard ratio) ได้ตั้งรายละเอียดในตารางที่ 6 ซึ่งปัจจัยที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous data) การคำนวณอัตราส่วนเสี่ยงภัยนั้นเทียบกับจำนวนที่เพิ่มขึ้นต่อ 1 หน่วยนั้นๆ เช่น อายุที่เพิ่มขึ้น 1 ปี เพิ่มความเสี่ยงเป็นกี่เท่า เป็นต้น ในขณะที่ข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical data) จะเทียบกับข้อมูลที่เป็นฐานซึ่งจะถูกกำหนดให้มีอัตราส่วนเสี่ยงภัยเท่ากับ 1

ตารางที่ 6: ปัจจัยที่มีผลต่อโอกาสปลอดโรค (Recurrence free survival) โดยการวิเคราะห์แบบ Univariate และ Multivariate analysis

ปัจจัย (Covariate)	Univariate			Multivariate		
	อัตราส่วน เสี่ยงภัย (HR)	95% CI	P-value	อัตราส่วน เสี่ยงภัย (HR)	95% CI	P-value
อายุ (ปี)						
น้อยกว่า 65 ปี	1			1		
มากกว่าเท่ากับ 65 ปี	1.12	0.7-1.9	0.65	1.19	0.5-2.9	0.7
เพศ						
หญิง	1			1		

ชาย	1.50	0.9-2.5	0.12	1.31	0.5-3.2	0.56
ประวัติการสูบบุหรี่						
Never	1			1		
Light	1.29	0.6-2.7	0.50	0.62	0.3-1.6	0.31
Heavy	2.47	1.3-4.9	0.009	1.48	0.6-3.4	0.36
ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน						
0	1			1		
1	1.68	1.0-2.9	0.06	1.24	0.7-2.3	0.50
2	5.59	1.3-24.2	0.02	1.55	0.3-8.8	0.62
ระยะของมะเร็งปอดทางพยาธิวิทยา (AJCC 7th)						
0	1			1		
IA	1			1		
IB	3.29	1.8-5.9	<0.001	1.06	0.4-2.7	0.90
IIA	7.43	3.2-17.2	<0.001	0.92	0.2-4.2	0.91
IIB	3.94	1.2-13.4	0.028	0.94	0.2-5.1	0.94

ขนาดของ ก้อนมะเร็ง						
< 4 เซนติเมตร	1			1		
≥ 4 เซนติเมตร	3.41	2.0-5.8	<0.001	1.96	1.1-3.6	0.03
ชนิดย่อยของมะเร็ง						
ปอดอะดีโน						
ชนิด Non-solid	1			1		
ชนิด Solid	2.02	1.0-4.3	0.066	0.93	0.4-2.3	0.87
เกรดของมะเร็ง						
Grade1	1			1		
Grade2	3.56	1.9-6.6	<0.001	1.37	0.6-3.0	0.44
Grade3	3.85	1.8-8.1	0.001	1.13	0.4-3.2	0.81
การพบการลุกลาม ของท่อน้ำเหลือง และเส้นเลือดภายใน ก้อนมะเร็ง						
ไม่มี	1			1		
มี	2.96	1.8-5.0	<0.001	1.16	0.6-2.3	0.68

การพบการลุกลาม ของก้อนมะเร็งไปยัง เยื่อหุ้มปอดด้านในที่ ชิดกับตัวก้อน						
ไม่มี	1			1		
มี	3.35	2.0-5.6	<0.001	2.38	1.3-4.3	0.004
การพบการตายของ เซลล์มะเร็งภายใน ก้อนมะเร็ง						
ไม่มี	1			1		
มี	5.11	3.0-8.7	<0.001	3.12	1.7-5.6	<0.001
การพบมะเร็งหลาย ตำแหน่งภายใน ก้อนมะเร็งเดียวกัน						
ไม่มี	1			1		
มี	1.48	0.5-4.7	0.51	1.48	0.2-9.8	0.69
การกลายพันธุ์ยีนอีจี เฟออาร์รีเซปเตอร์ (EGFR Mutation)						
ไม่มี	1			1		

มี	0.82	0.5-1.4	0.46	1.27	0.7-2.4	0.45
จำนวนต่อม						
น้ำเหลืองทรวงอกที่						
ได้รับการผ่าตัดออก						
≥ 3 ต่อม	1			1		
< 3 ต่อม	1.45	0.8-2.6	0.19	1.0	0.4-2.5	0.96
ระยะห่างจาก						
ก้อนมะเร็งมายัง						
หลอดเลือด						
≥ 2 เซนติเมตร	1			1		
< 2 เซนติเมตร	2.45	1.5-4.1	0.001	2.48	1.4-4.3	0.002

จาก Univariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในการลดโอกาสปลอดโรคและเพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่

- ประวัติการสูบบุหรี่ชนิด Heavy smoker ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคถึง 2.47 เท่าเมื่อเทียบกับคนที่ไม่ประวัติสูบบุหรี่
- ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันระดับ 2 ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคถึง 5.59 เท่าเมื่อเทียบกับระดับ 0
- ระยะของโรค (AJCC 7th edition) โดยพบว่าระยะที่ IB เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค 3.29 เท่า, ระยะ IIA เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค 7.43, ระยะ IIB เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค 3.94 เท่าเมื่อเทียบกับระยะที่ 0 และ IA
- ขนาดของก้อนมะเร็งตั้งแต่ 4 เซนติเมตรขึ้นไป เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค 3.41 เท่าเมื่อเทียบกับขนาดที่น้อยกว่า 4 เซนติเมตร

- เกรดของเซลล์มะเร็ง โดยเกรด 2 เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค 3.56 เท่าเมื่อเทียบกับเกรด 1 และ เกรด 3 เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค 3.85 เท่าเมื่อเทียบกับเกรด 1
- การพบการลุกลามของท่อน้ำเหลืองและเส้นเลือดภายในก้อนมะเร็ง เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค 2.96 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบ
- การพบการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค 3.35 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบ ซึ่งถ้าแบ่งตามระดับการลุกลาม พบว่าการลุกลามระดับ 2 มีความเสี่ยงมากกว่าการลุกลามระดับ 1 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบการลุกลาม โดยมีความเสี่ยงเป็น 3.12 และ 3.72 เท่าตามลำดับ
- การพบการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค 5.11 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบ ซึ่งถ้าแบ่งตามระดับการตายของเซลล์มะเร็งพบว่าระดับ 3 มีความเสี่ยงสูงสุดคือ 6.44 เท่า รองลงมาคือระดับที่ 2 คือ 5.58 เท่า และระดับที่ 1 คือ 4.49 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบการตายของเซลล์มะเร็งเลย
- ระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือด ที่น้อยกว่า 2 เซนติเมตร เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค 2.45 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือดมากกว่าเท่ากับ 2 เซนติเมตร

จากการวิเคราะห์ด้วย Univariate analysis พบว่าการพบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์เหมือนจะเพิ่มโอกาสการปลอดโรคแต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อนำปัจจัยดังกล่าวมาวิเคราะห์ด้วย multivariate analysis โดยคำนวณ adjusted hazard ratio ด้วย Cox Regression พบว่ามีปัจจัยเหลือเพียง 4 ปัจจัยที่ยังมีความสัมพันธ์กับโอกาสปลอดโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value น้อยกว่า 0.05) ตามตารางที่ 6 ได้แก่

- ขนาดของก้อนมะเร็งตั้งแต่ 4 เซนติเมตรขึ้นไป เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค 1.96 เท่าเมื่อเทียบกับขนาดที่น้อยกว่า 4 เซนติเมตร
- การพบการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค 2.38 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบ

- การพบการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค
- 3.12 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบ
- ระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือด ที่น้อยกว่า 2 เซนติเมตร เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรค 2.48 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือดมากกว่าเท่ากับ 2 เซนติเมตร

เมื่อนำปัจจัยที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก Multivariate analysis ทั้ง 4 ปัจจัย มาแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 5 กลุ่ม ตามจำนวนการพบและไม่พบปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวในกลุ่มที่มีและไม่มี การกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งพบว่าจำนวนการพบปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มที่มีและไม่มี การกลับเป็นซ้ำมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ P-value < 0.001 โดยในกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวแม้แต่ปัจจัยเดียวพบว่าการกลับเป็นซ้ำของโรคเพียงร้อยละ 5.3 ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงมากขึ้นโอกาสพบการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งยิ่งสูงมากขึ้นตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่พบ ซึ่งในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงครบทั้ง 4 ปัจจัยมีทั้งหมด 7 คน และพบการกลับเป็นซ้ำของโรคทั้ง 7 คน คิดเป็นร้อยละ 100 ดังแสดงในตารางที่ 7 และเมื่อนำกลุ่มที่แบ่งตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับโอกาสปลอดโรคโดยคำนวณ Hazard ratio ด้วย Cox Regression พบว่าผู้ป่วยที่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงเพียงปัจจัยเดียวก็มีความเสี่ยงต่อการลดโอกาสปลอดโรคเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง และจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มมากขึ้นมีความเสี่ยงต่อการลดโอกาสปลอดโรคมมากขึ้นตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งเมื่อวิเคราะห์เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดเพื่อลดปัจจัยกวนเรื่องของการรักษาเสริมพบว่าให้ผลสอดคล้องกันดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 7: แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่พบในกลุ่มที่มีและไม่มี การกลับเป็นซ้ำของโรค

จำนวนปัจจัยเสี่ยงที่พบ, จำนวน (%)	ผู้ป่วยทั้งหมด 216 คน	กลุ่มไม่กลับเป็นซ้ำ 160 คน	กลุ่มกลับเป็นซ้ำ 56 คน	P-value < 0.001
0 ปัจจัย	94	89 (94.7%)	5 (5.3%)	
1 ปัจจัย	59	43 (72.9%)	16 (27.1%)	
2 ปัจจัย	45	25 (55.6%)	20 (44.4%)	

3 ปีปัจจัย	11	3 (27.3%)	8 (72.7%)	
4 ปีปัจจัย	7	0	7 (100%)	

ตารางที่ 8: ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของโอกาสปลอดโรคแบ่งตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่พบ

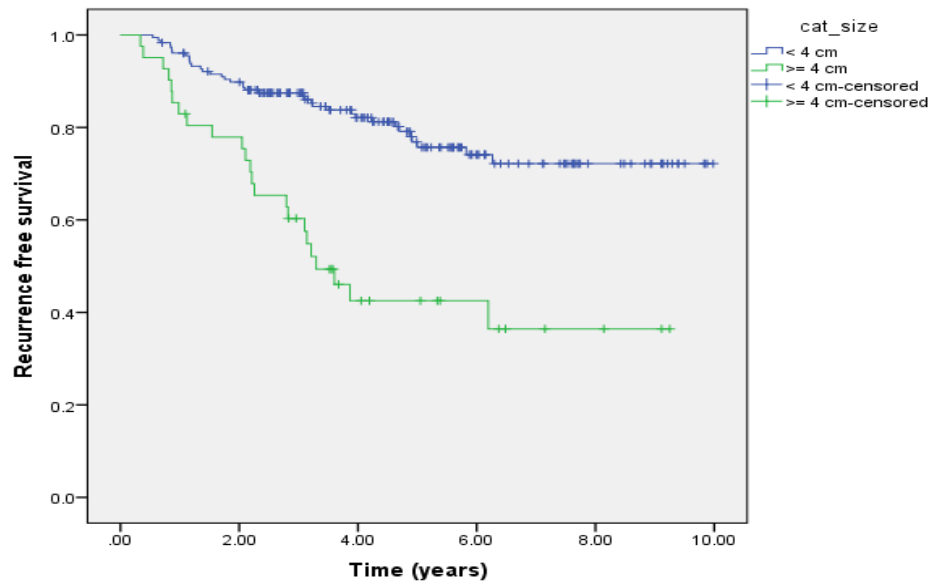
จำนวน ปัจจัยเสี่ยง ที่พบ	ผู้ป่วยทั้งหมด (216 คน)			ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาเสริม (187 คน)		
	อัตราส่วน เสี่ยงภัย (HR)	95% CI	P-value	อัตราส่วน เสี่ยงภัย (HR)	95% CI	P-value
0 ปัจจัย	1			1		
1 ปัจจัย	6.49	2.4-17.7	<0.0001	4.54	1.6-13.3	0.006
2 ปัจจัย	9.77	3.7-26.0	<0.0001	9.22	3.4-25.4	<0.0001
3 ปัจจัย	20.13	6.6-61.7	<0.0001	20.63	6.5-65.3	<0.0001
4 ปัจจัย	65.51	20.2-212	<0.0001	44.14	10.3-188	<0.0001

นอกจากนี้เมื่อนำปัจจัยที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 4 ปัจจัย ดังกล่าวมาเปรียบเทียบความแตกต่างของโอกาสปลอดโรค (Recurrence free survival) และโอกาสรอดชีวิตทั้งหมด (Overall survival) ในกลุ่มที่มีปัจจัยและไม่มีปัจจัยดังกล่าว โดยใช้สถิติ Two-sided log-rank test พบว่ามีอัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 4 ปัจจัย ดังแสดงในตารางที่ 9 และกราฟของระยะเวลาปลอดโรค และ ระยะเวลาที่มีชีวิตรอดโดยรวม จาก Kaplan-Meier methods ดังแสดงในรูปที่ 5-8 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวจะมีโอกาสปลอดโรคและรอดชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง

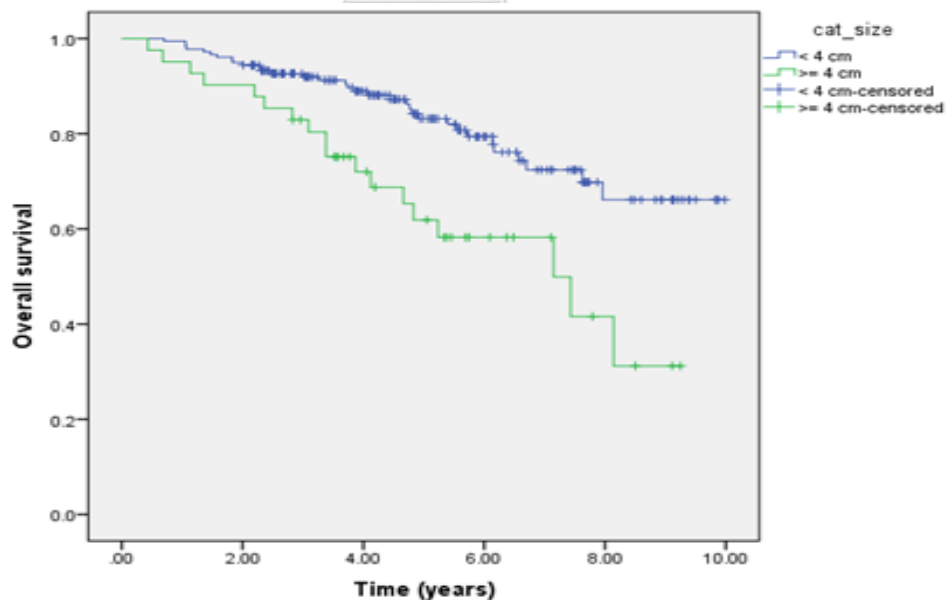
ตารางที่ 9: ความแตกต่างของอัตราการรอดโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ในผู้ป่วยที่มีและไม่มีปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัย (Covariate)	อัตราการรอดโรคที่ 5 ปี (5-year RFS)	P-value	อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year OS)	P-value
- ขนาดของก้อนมะเร็ง < 4 ซม.	75.7%	< 0.001	83.2%	0.001
- ขนาดของก้อนมะเร็ง ≥ 4 ซม.	42.5%		61.9%	
- ไม่พบการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอด	79.0%	< 0.001	84.5%	0.006
- พบการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอด	44.0%		64.8%	
- ระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดลม ≥ 2 ซม.	77.2%	0.001	82.8%	0.007
- ระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดลม < 2 ซม.	54.8%		69.8%	
- ไม่พบการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง	82.0%	< 0.001	86.8%	< 0.001
- พบการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง	38.5%		56.8%	

รูปที่ 5 อัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี แบ่งตามขนาดของก้อนมะเร็งที่ 4 ซม.

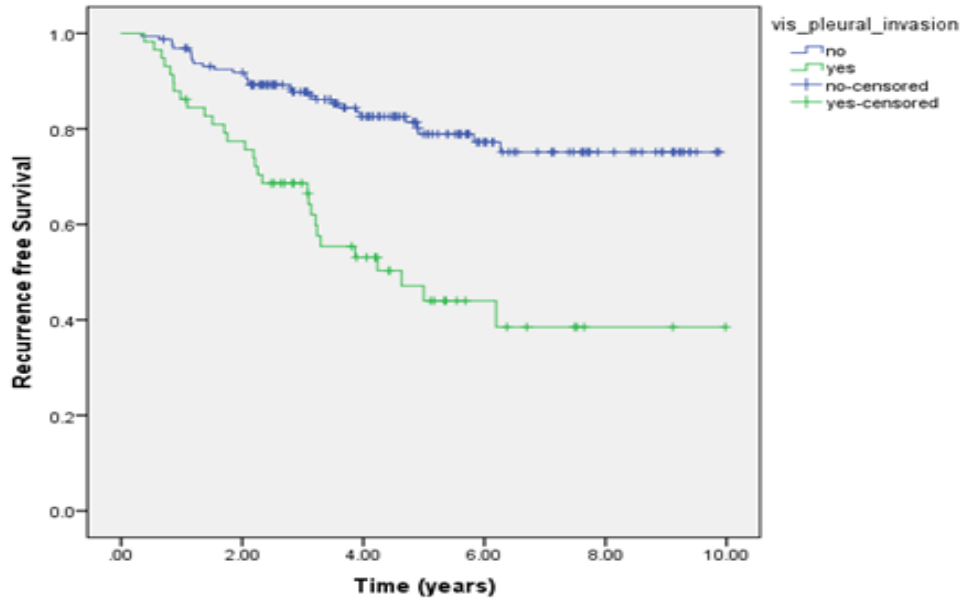


ขนาดก้อน	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
< 4 ซม.	179	170	156	124	97	65	43	31	18	11	0
≥ 4 ซม.	41	34	30	22	11	9	6	3	2	1	0

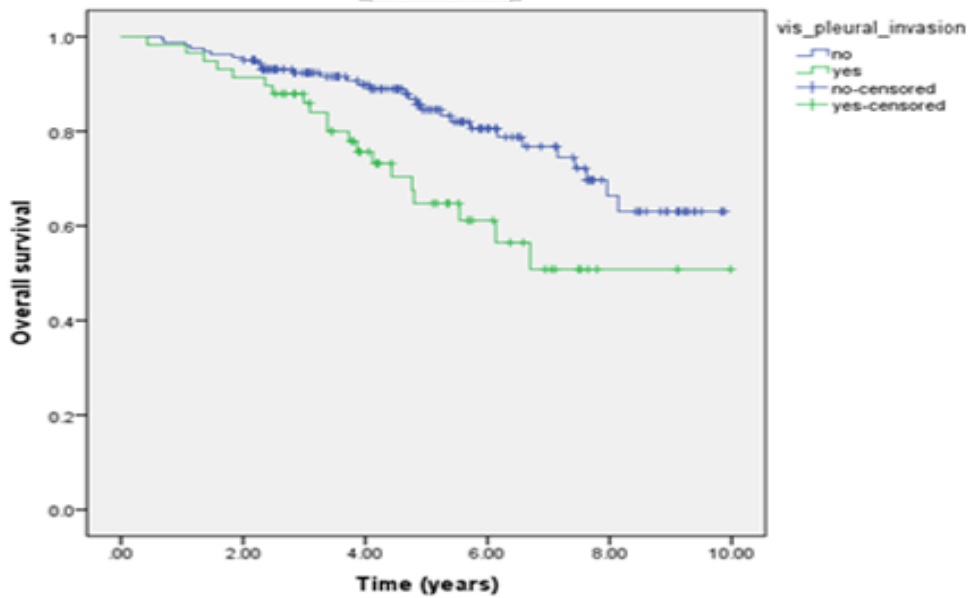


ขนาดก้อน	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
< 4 ซม.	179	178	170	136	110	77	55	36	18	12	0
≥ 4 ซม.	41	39	37	32	23	18	11	8	4	2	0

รูปที่ 6 อัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี แบ่งตามการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอด

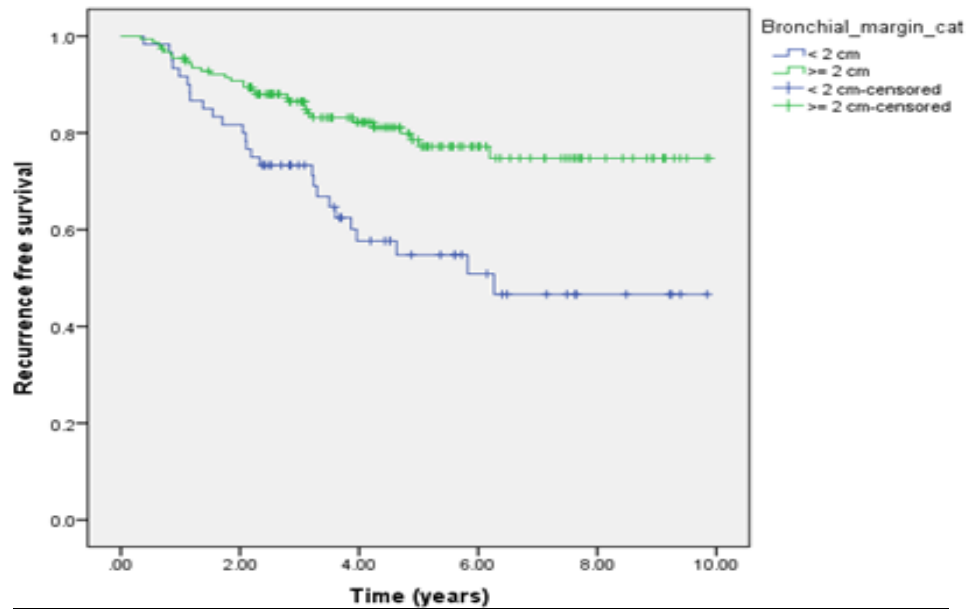


เยื่อหุ้มปอด	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ไม่ลุกลาม	161	154	143	115	88	61	42	30	18	12	0
ลุกลาม	58	50	43	32	21	14	7	5	2	1	0

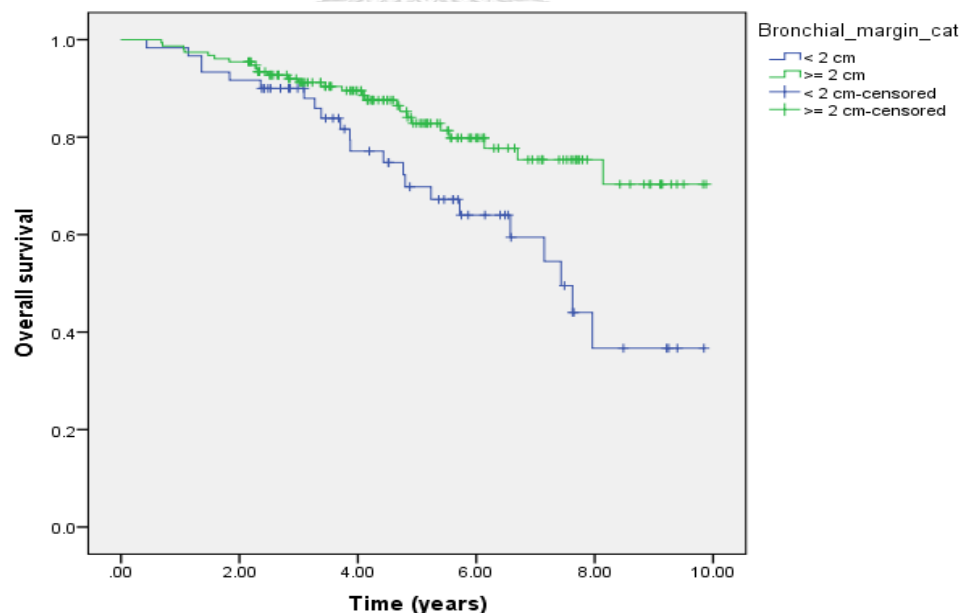


เยื่อหุ้มปอด	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ไม่ลุกลาม	161	159	154	124	101	72	50	36	20	12	0
ลุกลาม	58	57	53	44	32	23	14	8	2	2	0

รูปที่ 7 อัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี แบ่งตามระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดลม

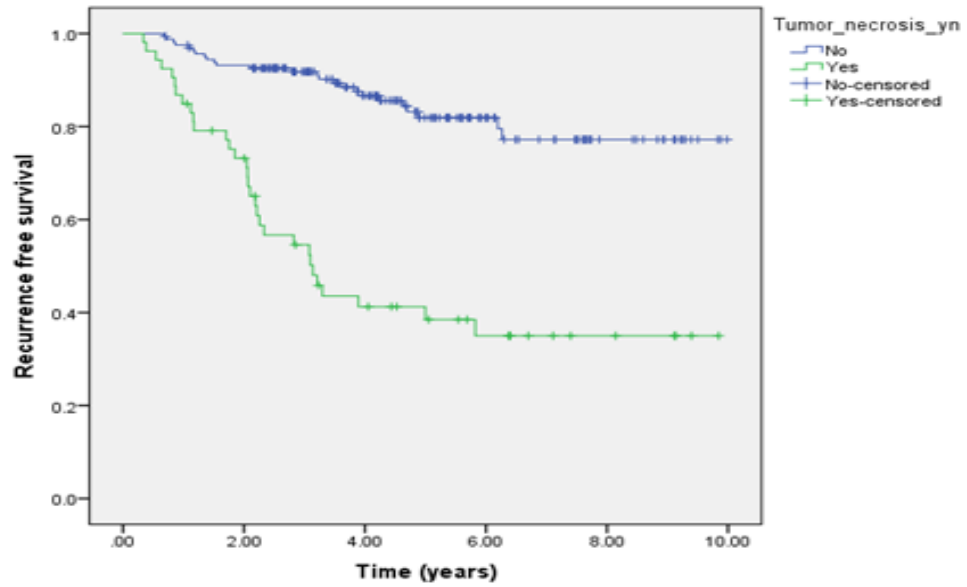


ระยะห่างก้อนมะเร็งมาหลอดลม	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
≥ 2 ซม.	154	145	134	109	84	56	36	25	14	8	0
< 2 ซม.	60	55	48	35	24	17	12	8	4	3	0

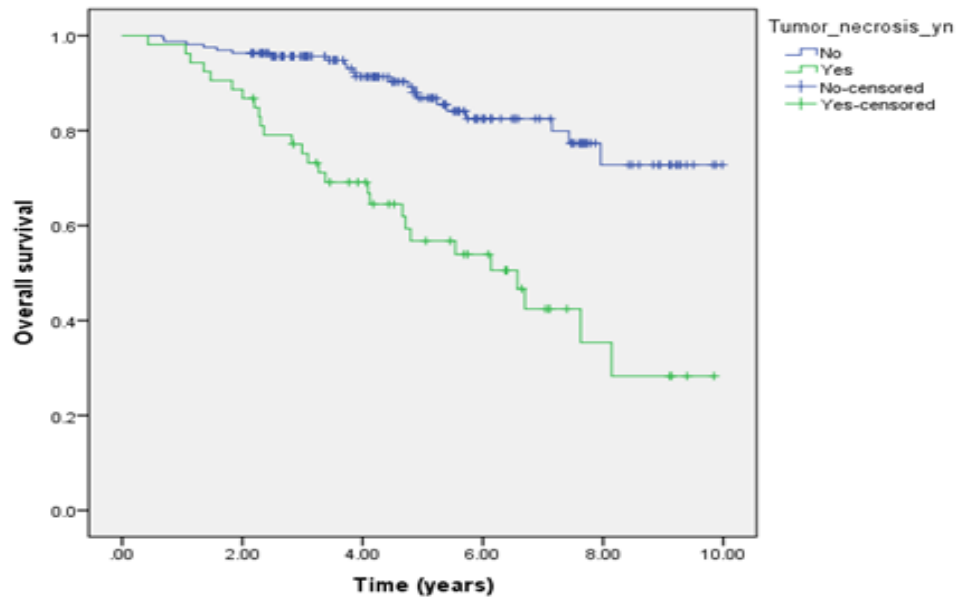


ระยะห่างก้อนมะเร็งมาหลอดลม	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
≥ 2 ซม.	154	152	147	120	96	65	43	30	15	9	0
< 2 ซม.	60	59	55	45	34	27	18	12	5	4	0

รูปที่ 8 อัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี แบ่งตามการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง



การตายของเซลล์มะเร็ง	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ไม่พบ	163	157	148	120	91	61	40	28	16	10	0
พบ	53	45	37	25	18	13	10	7	5	4	0



การตายของเซลล์มะเร็ง	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ไม่พบ	163	160	157	128	100	71	45	33	16	10	0
พบ	53	51	46	38	31	22	16	9	4	3	0

บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนที่ซึ่งยังไม่มีภาวะแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง และได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหมดจดจัดว่าเป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคดีที่สุดเมื่อเทียบกับระยะอื่นๆในกลุ่มมะเร็งปอดชนิดอะดีโนด้วยกัน แต่อย่างไรก็ตามยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการกลับเป็นโรคร้ำสูงถึง 30%⁽³⁾ ถึงแม้จะมีวรรณกรรมที่เคยศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์ของมะเร็งปอดหลังการผ่าตัด แต่วรรณกรรมดังกล่าวมักจะศึกษาปัจจัยเพียงบางปัจจัย และศึกษาในกลุ่มที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งมายังต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกร่วมด้วย การศึกษานี้จึงได้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาปัจจัยที่จะนำมาใช้พยากรณ์โอกาสการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนที่ซึ่งยังไม่มีภาวะแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหมด โดยรวบรวมทั้งปัจจัยทางด้านคลินิก พยาธิวิทยา และโมเลกุลพันธุกรรม โดยเลือกศึกษาการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอพอาร์รีเซปเตอร์ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์ชนิดที่พบบ่อยในคนไทย⁽¹⁴⁾ และตอบสนองดีต่อการให้การรักษาด้วยยาคุมเป้า (Tyrosine kinase inhibitor)

ผลการศึกษาพบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำในการศึกษานี้เท่ากับร้อยละ 27.3 ซึ่งใกล้เคียงกับข้อมูลที่เคยมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่รายงานไว้ในอดีต⁽³⁾ จะเห็นได้ว่านอกจากปัจจัยของการแพร่กระจายของมะเร็งมายังต่อมน้ำเหลืองบริเวณขั้วปอดและทรวงอกแล้ว ยังน่าจะมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคเช่นกัน โดยพบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อระยะของโรคมามากขึ้น สังเกตได้ว่าในระยะที่ 0 (TisN0M0) ไม่พบการกลับเป็นซ้ำของโรคเลย, ระยะที่ IA (T1a-T1bN0M0) พบร้อยละ 16.4 แต่ในระยะที่ระยะที่ IB (T2aN0M0) พบสูงถึงร้อยละ 39.7 และระยะที่ IIA (T2bN0M0) พบสูงขึ้นเป็นร้อยละ 66.7 นอกจากนี้ยังพบว่าระยะเวลาเฉลี่ยของการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งอยู่ที่ 2.3 ปี และรูปแบบของการกลับเป็นซ้ำส่วนใหญ่คือประมาณ 2 ใน 3 (ร้อยละ 68) จะเป็นแบบแพร่กระจาย (distant recurrence) โดยตำแหน่งที่พบการกลับเป็นซ้ำมากที่สุดคือ ปอดและเยื่อหุ้มปอด ซึ่งรูปแบบการกลับเป็นซ้ำที่พบแบบแพร่กระจายมากกว่าแบบเฉพาะที่ที่น่าจะอธิบายได้จากการที่ผู้วิจัยเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเนื้องอกมะเร็งออกได้หมด (R0 resection) อีก

ทั้งมะเร็งปอดมักจะมีการแพร่กระจายไปตามระบบกระแสโลหิต (Hematogenous spreading) เป็นหลัก

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานต่างๆระหว่างกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งและกลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำ พบว่าข้อมูลทางด้านคลินิกที่มีความแตกต่างกันคือ ประวัติการสูบบุหรี่ โดยกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งมีผู้ป่วยสูบบุหรี่จัด (Heavy smoker) มากกว่า ซึ่งบุหรี่มีสารก่อโรคมะเร็งปอดและเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งปอด ในด้านปัจจัยทางพยาธิวิทยาพบว่ากลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งมีระยะของก้อนมะเร็งที่สูงกว่า ขนาดก้อนใหญ่กว่า และมีเกรดของเซลล์ที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำ อีกทั้งการพบการลุกลามของท่อน้ำเหลืองและเส้นเลือดภายในก้อนมะเร็ง, การพบการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน และการพบการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง ยังพบในกลุ่มที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยเช่นกัน

เมื่อนำปัจจัยดังกล่าวมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับระยะปลอดโรคด้วย Univariate analysis พบว่าปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ประวัติการสูบบุหรี่ ชนิด Heavy smoker, ผู้ที่มีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันระดับ 2, ขนาดของก้อนมะเร็ง ตั้งแต่ 4 เซนติเมตรขึ้นไป, เกรดของเซลล์มะเร็งตั้งแต่เกรด 2 ขึ้นไป, การพบการลุกลามของท่อน้ำเหลืองและเส้นเลือดภายในก้อนมะเร็ง, การพบการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน, การพบการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง และระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือดที่น้อยกว่า 2 เซนติเมตร อย่างไรก็ตามเมื่อนำปัจจัยดังกล่าวมาวิเคราะห์ด้วย Multivariate analysis พบว่าเหลือเพียง 4 ปัจจัยที่พบว่าสัมพันธ์กับโอกาสปลอดโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ขนาดของก้อนมะเร็งตั้งแต่ 4 เซนติเมตรขึ้นไป, การพบการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน, การพบการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง และระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือดที่น้อยกว่า 2 เซนติเมตร

ขนาดของก้อนมะเร็งในวิจัยฉบับนี้ยึดขนาดตามผลทางพยาธิวิทยา (Pathological T stage) หลังการผ่าตัด โดยวัดขนาดที่ยาวที่สุดของก้อนมะเร็ง เหตุผลที่งานวิจัยนี้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยด้วยขนาด 4 เซนติเมตร เนื่องจากข้อมูลของหลักฐานเชิงประจักษ์จากการทดลองแบบสุ่ม⁽²⁵⁾ และการวิเคราะห์

อภิธานก่อนหน้านี้นี้พบว่า จะเห็นประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัดเสริมภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วย มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ไม่พบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองเมื่อมีขนาด ก้อนมะเร็งตั้งแต่ 4 เซนติเมตรขึ้นไป⁽⁸⁾ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษานี้ที่พบว่าขนาดก้อนมะเร็งตั้งแต่ 4 เซนติเมตรสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งในทางเวชปฏิบัติ การแบ่งออกเป็นกลุ่มแบบเชิงคุณภาพ (Categorical data) จะสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติ ได้ง่ายกว่า อย่างไรก็ตามเมื่อใช้ขนาดของก้อนมะเร็งแบบเชิงปริมาณ (continuous data) มา วิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับโอกาสปลอดโรค ยังพบว่าได้อัตราส่วนเสี่ยงภัย (Hazard Ratio) เท่ากับ 1.38 (95% CI = 1.24-1.54) ซึ่งหมายความว่า ขนาดของก้อนมะเร็งที่มากขึ้น 1 เซนติเมตร เพิ่มโอกาสของการกลับเป็นซ้ำ 1.38 เท่า และเมื่อมาเทียบอัตราของการกลับเป็นซ้ำที่แบ่งตามระยะ ของโรคพบว่าอัตราแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเมื่อระยะของก้อนเนื้องอก (T stage) เพิ่มมากขึ้น ทั้งนี้ระยะ ของก้อนเนื้องอก (T stage) จะถูกแบ่งระยะไปตามขนาดของก้อนเนื้องอกเป็นหลักตามตารางที่ 1 กล่าวโดยสรุปคือ ขนาดของก้อนเนื้องอกเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญ ซึ่งขนาดก้อนที่ใหญ่มากขึ้นมี โอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งสูงมากขึ้นด้วย

การพบการลุกลามของท่อน้ำเหลืองและเส้นเลือดภายในก้อนมะเร็ง และการพบการลุกลามของ ก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ชิดกับตัวก้อน เคยมีวรรณกรรมก่อนหน้าศึกษามาก่อน^(4,5,7) และ พบว่าเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่ดีซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาใน Univariate analysis ซึ่งเชื่อว่าการ พบเซลล์มะเร็งภายในท่อน้ำเหลือง หรือ เส้นเลือด หรือ เยื่อหุ้มปอด น่าจะเพิ่มโอกาสในการเกิด การแพร่กระจายของโรคได้มากขึ้น นำมาซึ่งโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคที่เพิ่มมากขึ้นด้วย อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์เพียงการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ที่มีความสัมพันธ์กับ โอกาสปลอดโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์ด้วย Multivariate analysis

การพบการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็งเป็นอีกปัจจัยที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการกลับ เป็นซ้ำของโรคทั้งใน Univariate และ Multivariate analysis จากผลของ Multivariate analysis พบว่าหลังจากที่นำปัจจัยที่คิดว่ามีผลต่อการปลอดโรคทั้งหมดมาคำนวณ Adjusted Hazard ratio การพบการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในการลดโอกาสปลอด โรคมามากที่สุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็งบ่งชี้ถึงการที่ ก้อนมะเร็งมีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วและมีการเสียสมดุลระหว่างการเจริญเติบโตของเซลล์และเลือด

ที่นำสารอาหารไปเลี้ยงเซลล์ ทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจนซึ่งจะพบเอนไซม์ Carbonic anhydrase IX (CA IX) มากขึ้นและสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของรีเซปเตอร์อีจีเอฟอาร์ (Epidermal growth factor receptor), C-erbB-2 และ Mucin 1⁽²⁶⁾ ซึ่งสนับสนุนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง⁽²⁷⁾ กลไกดังกล่าวน่าจะอธิบายสาเหตุที่ทำให้การพบการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็งจึงเป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

ระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือดเป็นตัวบ่งชี้ถึงคุณภาพการผ่าตัดว่าตัดได้ระยะห่างที่เพียงพอจากก้อนมะเร็งหรือไม่ อีกทั้งยังบ่งชี้ถึงตำแหน่งของก้อนมะเร็งด้วยว่าอยู่ใกล้หรือไกลจากหลอดเลือดมากน้อยเพียงไร ในอดีตการผ่าตัดของมะเร็งปอดชนิดอะดีโนมีข้อแนะนำคือ ควรระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือดอย่างน้อย 2 เซนติเมตร⁽²⁸⁾ ผู้วิจัยจึงเลือกระยะ 2 เซนติเมตรนี้ในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากวิสัยฉบับนี้ตั้งใจจะรวบรวมเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งออกหมดดังนั้นจึงหมายความว่าระยะที่น้อยกว่า 2 เซนติเมตรนี้ต้องไม่พบเซลล์มะเร็งที่ขอบของก้อนเนื้อออกจากผลทางพยาธิวิทยาเช่นกัน ผลจากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์พบว่าระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือดที่น้อยกว่า 2 เซนติเมตรสัมพันธ์กับโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งที่เพิ่มมากขึ้น ซึ่งผลที่ได้จากวิสัยนี้มีความแตกต่างจากรรณกรรมแบบย้อนหลังที่เคยรายงานว่า ระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือดนั้นไม่สัมพันธ์กับโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง^(29,30) ผู้วิจัยคิดว่าเนื่องจากการเก็บรวบรวมข้อมูลและเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยมีความแตกต่างกัน โดยวรรณกรรมเดิมนั้นศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กทุกชนิดย่อยและรวมผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองด้วย ในขณะที่วิสัยนี้เก็บรวบรวมข้อมูลเฉพาะชนิดอะดีโนและต้องไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ซึ่งเมื่อตัดปัจจัยของต่อมน้ำเหลืองอันเป็นปัจจัยที่ทราบกันดีว่ามีผลต่อการพยากรณ์โรคอย่างมากออกไป ทำให้วิสัยนี้จึงพบว่าปัจจัยของระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือดเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

การกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ในวิสัยฉบับนี้พบความชุก 52.4% และชนิดของการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยได้แก่ exon19 deletion และ L858R ซึ่งทั้งความชุกและชนิดของการกลายพันธุ์ใกล้เคียงกับข้อมูลที่เคยศึกษาในคนไทยและคนเอเชียในระยะแพร่กระจาย (stage 4)⁽⁹⁾ แสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์น่าจะมามีมาตั้งแต่แรก (Driver mutation) ทำให้พบความชุกที่มากใกล้เคียงกันทั้งมะเร็งระยะต้นและระยะแพร่กระจาย ในจำนวนผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์

ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ 109 คน มีคนที่มิโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำ 28 คนคิดเป็นร้อยละ 25.7 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำของอีจีเอฟอาร์ซึ่งพบการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 30.3 อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ด้วย Univariate และ Multivariate analyses ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แตกต่างจากข้อมูลการศึกษาแบบย้อนหลังที่เคยรายงานไว้ของ Massachusetts ที่พบว่าการมีกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่ดีในมะเร็งปอดระยะต้น⁽¹²⁾ ดังนั้นในแง่ของเวชปฏิบัติถึงแม้ผู้ป่วยมีการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ แต่หากพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญดังที่กล่าวไปเบื้องต้นอื่นร่วมด้วย แพทย์ผู้รักษาอาจจะยังควรพิจารณาให้การรักษาเสริมเพราะจัดว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการมีโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำไม่ต่างจากผู้ป่วยที่ไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์

ในแง่ของการรักษาพบว่าผู้ป่วยเกือบทั้งหมดได้รับการผ่าตัดด้วยวิธีมาตรฐานคือ ผ่าตัดกลีบปอดออกและได้ทำการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกร่วมด้วย ซึ่งจำนวนต่อมน้ำเหลืองบริเวณทรวงอกที่ได้รับการผ่าตัดออกส่วนใหญ่พบว่าตรงกับมาตรฐานที่แนะนำในปัจจุบันคืออย่างน้อย 3 ต่อมน เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่มีและไม่มีโรคกลับเป็นซ้ำพบว่าชนิดการผ่าตัดและจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ถูกตัดออกไม่ได้แตกต่างกัน อีกทั้งผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการผ่าตัดเนื้องอกออกหมดตามเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าศึกษาและผ่าตัดที่รพ.จุฬาลงกรณ์ทั้งหมด จึงน่าจะมีมาตรฐานในการผ่าตัดใกล้เคียงกันในผู้ป่วยทุกราย ผู้วิจัยคิดว่าผลการรักษาจากการผ่าตัดน่าจะไม่รบกวนถึงการประมวลผลของการกลับเป็นซ้ำของโรค อีกทั้งผู้ป่วยส่วนใหญ่ (85.9%) ไม่ได้ได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดแต่เมื่อมาพิจารณาอัตราการกลับเป็นซ้ำกลับพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมมีการกลับเป็นซ้ำมากกว่า โดยผู้วิจัยคาดว่าแพทย์ผู้รักษาน่าจะเล็งเห็นถึงปัจจัยเสี่ยงบางอย่างและเลือกให้การรักษาเสริมในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงดังกล่าว ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยการฉายรังสีทั้งหมด 3 คน เป็นผู้ป่วยที่พบว่าจากผลทางพยาธิวิทยามีเซลล์มะเร็งอยู่ใกล้ขอบของการผ่าตัด ซึ่งน่าจะเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรคแพทย์ผู้รักษาจึงพิจารณาฉายรังสีเสริม เป็นต้น ข้อสังเกตอีกประการหนึ่งคือ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดยังพบว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคที่สูง ทำให้ผู้วิจัยคิดว่าน่าจะอธิบายได้จากผลของปัจจัยเสี่ยงที่ค้นพบว่ามีสัมพันธ์ต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคจริง

นอกจากนี้เมื่อนำปัจจัยที่พบว่ามีสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก Multivariate analysis ทั้ง 4 ปัจจัย มาแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 5 กลุ่ม ตาม

จำนวนการพบและไม่พบปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวในกลุ่มที่มีและไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งพบว่า จำนวนการพบปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มที่มีและไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P\text{-value} < 0.001$ โดยในกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวแม้แต่ปัจจัยเดียวพบว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคเพียงร้อยละ 5.3 ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงมากขึ้นโอกาสพบอาการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งยิ่งสูงมากขึ้นตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่พบ ซึ่งในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงครบทั้ง 4 ปัจจัยมีทั้งหมด 7 คน และพบอาการกลับเป็นซ้ำของโรคทั้ง 7 คน คิดเป็นร้อยละ 100 และเมื่อนำกลุ่มที่แบ่งตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับโอกาสปลอดโรคโดยคำนวณ Hazard ratio ด้วย Cox Regression พบว่าผู้ป่วยที่มีจำนวนปัจจัยเสี่ยงเพียงปัจจัยเดียวก็มีความเสี่ยงต่อการลดโอกาสปลอดโรคเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง และจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มมากขึ้นมีความเสี่ยงต่อการลดโอกาสปลอดโรคมมากขึ้นตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งเมื่อวิเคราะห์เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดเพื่อลดปัจจัยกวนเรื่องของการรักษาเสริมพบว่าให้ผลสอดคล้องกัน จากข้อมูลนี้ทำให้เห็นชัดว่าปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวส่งผลต่อโอกาสปลอดโรคจริง

อีกทั้งเมื่อนำปัจจัยเสี่ยงทั้ง 4 ปัจจัยดังกล่าวมาเปรียบเทียบความแตกต่างของโอกาสปลอดโรค (Recurrence free survival) และโอกาสรอดชีวิตทั้งหมด (Overall survival) ในกลุ่มที่มีปัจจัยและไม่มีปัจจัยดังกล่าว โดยใช้สถิติ Two-sided log-rank test พบว่ามีอัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 4 ปัจจัย แสดงให้เห็นว่าปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ นอกจากจะลดโอกาสปลอดโรคแล้วยังนำไปสู่โอกาสการรอดชีวิตที่ต่ำลงอีกด้วย

ปัจจุบันบทบาทของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัดหมดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองมีหลักฐานเชิงประจักษ์จากการทดลองแบบสุ่ม⁽²⁵⁾ และการวิเคราะห์อภิมานในกลุ่มที่มีขนาดก้อนมะเร็งตั้งแต่ 4 เซนติเมตรขึ้นไปว่าน่าจะได้ประโยชน์⁽⁸⁾ แต่อย่างไรก็ตามปัจจัยทางพยาธิวิทยาอื่น ๆ ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจน ซึ่งจากผลลัพธ์ของวิจัยฉบับนี้พบว่านอกจากขนาดก้อนมะเร็งตั้งแต่ 4 เซนติเมตรขึ้นไป ยังมีปัจจัยพยากรณ์ที่สำคัญอีก 3 ประการ ได้แก่ การพบการลุกลามของก้อนมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านในที่ติดกับตัวก้อน (visceral pleural invasion), การพบการตายของเซลล์มะเร็งภายในก้อนมะเร็ง (Tumor necrosis) และระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดเลือด (Distance of bronchial resection margin) ที่น้อยกว่า 2

เซนติเมตร ถ้าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงข้อใดข้อหนึ่งเหล่านี้น่าจะเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำของโรคและมีโอกาสรอดชีวิตต่ำลง จึงน่าจะเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่อาจจะได้ประโยชน์จากการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดเช่นกัน โดยข้อมูลนี้น่าจะเป็นประโยชน์ในการช่วยตัดสินใจการเลือกให้การรักษาเสริมหลังการผ่าตัดของแพทย์ผู้รักษาในทางเวชปฏิบัติต่อไป

5.2 สรุปผลการวิจัย

ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองหลังได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหมด พบว่าปัจจัยพยากรณ์ที่มีความสัมพันธ์ในการลดโอกาสปลอดโรคและเพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ขนาดของก้อนมะเร็งตั้งแต่ 4 เซนติเมตรขึ้นไป, การพบการลุกลามของมะเร็งไปยังเยื่อหุ้มปอดด้านใน, การพบการตายของเซลล์มะเร็งในก้อนมะเร็ง และระยะห่างจากก้อนมะเร็งมายังหลอดลมที่น้อยกว่า 2 เซนติเมตร ทั้งนี้การพบกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ไม่พบว่าเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคอย่างมีนัยสำคัญในการศึกษานี้

5.3 ข้อเด่นของการศึกษา

เป็นการศึกษาแรกของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นในประเทศไทยที่มีการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปอดในทุกๆด้าน ทั้งด้านคลินิก พยาธิวิทยา และโมเลกุลพันธุกรรม โดยเลือกกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีข้อมูลของปัจจัยการพยากรณ์โรคที่ชัดเจนและไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าจะได้ประโยชน์จากการรักษาเสริมหรือไม่ คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหมดตามวิธีผ่าตัดมาตรฐานและผลทางพยาธิวิทยาพบว่ายังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง โดยข้อมูลดังกล่าวยังมีประโยชน์ในแง่เวชปฏิบัติในการช่วยแพทย์ผู้รักษาตัดสินใจการเลือกให้การรักษาเสริมหลังการผ่าตัด อีกทั้งยังได้ข้อมูลความชุกและรูปแบบการกลายพันธุ์ของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ในมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นของคนไทยซึ่งอาจจะเป็นประโยชน์ต่อการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต

5.4 ข้อดีของการศึกษา

เนื่องจากวิจัยฉบับนี้เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังทำให้ข้อมูลทางคลินิกบางส่วนไม่ครบถ้วนหรืออาจจะไม่ได้บันทึกไว้ตั้งแต่แรกวิจัย โดยการสอบถามจากผู้ป่วยย้อนหลังอาจจะมีคลาดเคลื่อนไปได้บ้าง เช่น จำนวนบุหรี่ที่สูบว่าสูบวันละกี่มวน สูบมานานกี่ปี เป็นต้น อีกทั้งผู้ป่วยบางส่วนไม่ได้มาตรวจติดตามตามนัดหรือไปตรวจติดตามยังโรงพยาบาลอื่น ทำให้ไม่สามารถติดตามสถานภาพปัจจุบันได้จากเวชระเบียนของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งในส่วนนี้ผู้วิจัยได้มีการแก้ปัญหาโดยการโทรศัพท์ติดตามผู้ป่วยหรือญาติเพื่อสอบถามอาการและสถานะ ในกรณีที่ติดต่อไม่ได้ผู้วิจัยมีการตรวจสอบข้อมูลผู้ป่วยในทะเบียนราษฎร์เพื่อดูสถานภาพการเสียชีวิต นอกจากนี้ขึ้นเนื้อหาทางพยาธิวิทยาบางส่วนมีการสูญหายหรือชำรุดทำให้ไม่สามารถนำมาทบทวนผลทางพยาธิวิทยาและตรวจการกลายพันธุ์ของของยีนอีจีเอฟอาร์รีเซปเตอร์ได้ทั้งหมด แต่อย่างไรก็ตามพบว่าขึ้นเนื้อหาพยาธิที่ไม่สามารถตามมาทบทวนได้มีแค่เพียง 7 รายคิดเป็นร้อยละ 3.2 ซึ่งน้อยกว่าร้อยละของข้อมูลสูญหายที่ตั้งไว้ตอนคำนวณขนาดประชากรตั้งแต่แรกซึ่งตอนแรกตั้งไว้ที่ร้อยละ 10 ข้อจำกัดอีกประการหนึ่งคือ การที่ผู้วิจัยอนุญาตให้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดเข้าร่วมการวิจัยได้ สาเหตุเนื่องจากอุบัติเหตุของโรคมะเร็งปอดชนิดอะดีโนระยะต้นไม่มากนักทำให้อาจจะได้จำนวนประชากรตัวอย่างไม่เพียงพอจึงได้รวมผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมเข้าร่วมด้วย แต่ถึงอย่างไรก็ตามเมื่อนำการพบหรือไม่พบปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวมาวิเคราะห์เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดเพื่อลดปัจจัยกวนเรื่องของการรักษาเสริมพบว่าให้ผลสอดคล้องกันคือ ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวมีโอกาสปลอดโรคต่ำกว่าผู้ที่ไม่มียปัจจัยเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5.5 ข้อเสนอแนะ

ผู้วิจัยคิดว่าถ้าสามารถทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่มีการตรวจติดตามผู้ป่วยอย่างเป็นแบบแผนและใช้จำนวนประชากรที่มากขึ้นน่าจะเพิ่มความน่าเชื่อถือของผลลัพธ์ได้ดียิ่งขึ้น และลดปัญหาข้อมูลสูญหายได้ นอกจากนี้ควรมีการศึกษาว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงตามงานวิจัยนี้จะได้ประโยชน์จากการให้การรักษาเสริมหลังการผ่าตัดจริงหรือไม่ต่อไป

บรรณานุกรม

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30.
2. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2007;2(8):706-14.
3. Subotic D MD, Radosavljevic G, Stojsic J, Gajic M, Ercegovac M. . Relapse in resected lung cancer revisited: does intensified follow up really matter? A prospective study. . *World Journal of Surgical Oncology.* 2009;7:87:1477-87.
4. Ichinose Y, Yano T, Asoh H, Yokoyama H, Yoshino I, Katsuda Y. Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small-cell lung cancer. An analysis in each pathologic stage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110(3):601-5.
5. Pechet TT, Carr SR, Collins JE, Cohn HE, Farber JL. Arterial invasion predicts early mortality in stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(5):1748-53.
6. Ichinose Y, Hara N, Ohta M, Yano T, Maeda K, Asoh H, et al. Is T factor of the TNM staging system a predominant prognostic factor in pathologic stage I non-small-cell lung cancer ? A multivariate prognostic factor analysis of 151 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106(1):90-4.
7. Schuchert MJ, Schumacher L, Kilic A, Close J, Landreneau JR, Pennathur A, et al. Impact of angiolymphatic and pleural invasion on surgical outcomes for stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(4):1059-65; discussion 65.
8. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(21):3552-9.
9. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, et al. A prospective,

- molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(2):154-62.
10. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 2009;361(10):947-57.
 11. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):139-48.
 12. Izar B, Sequist L, Lee M, Muzikansky A, Heist R, Iafrate J, et al. The impact of EGFR mutation status on outcomes in patients with resected stage I non-small cell lung cancers. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(3):962-8.
 13. Choi PJ, Jeong SS, Yoon SS. Prognosis of recurrence after complete resection in early-stage non-small cell lung cancer. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;46(6):449-56.
 14. Sriuranpong V, Chantranuwat C, Huapai N, Chalermchai T, Leungtaweewoon K, Lertsanguansinchai P, et al. High frequency of mutation of epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinoma in Thailand. *Cancer letters*. 2006;239(2):292-7.
 15. Park SY, Lee HS, Jang HJ, Lee GK, Chung KY, Zo JI. Tumor necrosis as a prognostic factor for stage IA non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(6):1668-73.
 16. Wu Y-L. Gefitinib Versus Vinorelbine/Platinum as Adjuvant Treatment in Stage II-III A(N1-N2) NSCLC With EGFR Mutation (ADJUVANT). ASCO. 2017;Abstract 8500.
 17. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek E, Jr. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World journal of radiology*. 2012;4(4):128-34.
 18. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.

19. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(9):1243-60.
20. Swinson DE, Jones JL, Richardson D, Cox G, Edwards JG, O'Byrne KJ. Tumour necrosis is an independent prognostic marker in non-small cell lung cancer: correlation with biological variables. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2002;37(3):235-40.
21. Dacic S. Lung Carcinoma Staging Update. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2017;141(7):923-6.
22. Wislez M, Massiani MA, Milleron B, Souidi A, Carette MF, Antoine M, et al. Clinical characteristics of pneumonic-type adenocarcinoma of the lung. *Chest*. 2003;123(6):1868-77.
23. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature reviews Cancer*. 2007;7(3):169-81.
24. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373-9.
25. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(31):5043-51.
26. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Sivridis E, Pastorek J, Wykoff CC, Gatter KC, et al. Expression of hypoxia-inducible carbonic anhydrase-9 relates to angiogenic pathways and independently to poor outcome in non-small cell lung cancer. *Cancer research*. 2001;61(21):7992-8.
27. Regimbald LH, Pilarski LM, Longenecker BM, Reddish MA, Zimmermann G, Hugh JC. The breast mucin MUC1 as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule 1 in breast cancer. *Cancer research*. 1996;56(18):4244-9.

28. Ferdinand. Griess D. The proximal extension of carcinoma of the lung in the bronchial wall. J Thorac Surg 1945; 14:362-8.
29. Tomaszek SC, Kim Y, Cassivi SD, Jensen MR, Shen KH, Nichols FC, et al. Bronchial resection margin length and clinical outcome in non-small cell lung cancer. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2011;40(5):1151-6.
30. Poullis M, McShane J, Shaw M, Page R, Woolley S, Shackcloth M, et al. Bronchial resection margin and long-term survival in non-small-cell lung cancer. Asian cardiovascular & thoracic annals. 2012;20(4):432-8.



ภาคผนวก ก

Case Record Form

SN (Study number) _____

DOB _____ Age at diagnosis _____ Sex: Female ¹ Male ²

Tissue diagnosis date _____ (1st tissue diagnosis)

ECOG _____ Smoking: Never ⁰ Light ¹ Heavy ²

Date of Surgery _____

Type of operation: Lobectomy with mediastinal LN dissection ¹

Lobectomy with mediastinal LN sampling ²

Bilobectomy with mediastinal LN dissection ³

Bilobectomy with mediastinal LN sampling ⁴

Other ⁵

Location: _____

Pathology: Pathological No. _____

Adenocarcinoma Subtype:

Lepidic ¹ Acinar ² Papillary ³ Solid ⁴ Micropapillary ⁵

T size _____ cm : T1 ¹ T2a ² T2b ³ T3 ⁴ T4 ⁵

Number of total LN identified..... Number of mediastinal LN identified.....

Distance from bronchial resection margincm

Visceral pleural invasion No ⁰ Yes ¹

Lymphovascular invasion No ⁰ Yes ¹

Tumor necrosis No ⁰ Yes ¹

EGFR Mutation:

No ⁰ Yes ¹ if yes specify: Del 19 ¹ L858R ² Other ³ _____

ALK fusion: No ⁰ Yes ¹ if yes by IHC(d5F3) ¹ FISH ²

Adjuvant Chemotherapy: No ⁰ Yes ¹

Regimen.....Number of cycle.....

Date start Rx ___/___/___ Date last Rx ___/___/___

Adjuvant TKI: No ⁰ Yes ¹

Date start Rx ___/___/___ Date last Rx ___/___/___

Recurrence: No ⁰ Yes ¹ Date of recurrence ___/___/___

Method of diagnosis of recurrence:

Clinical ¹ Plain X-ray ² CT ³ MRI ⁴ Bone scan ⁵ PET scan ⁶

Cyto/pathology ⁷

Pattern of recurrence: Locoregional ¹ Distant ² (check all apply)

Site of recurrence: Lung ¹ Pleura ² Liver ³ Adrenal ⁴ Brain ⁵ LN ⁶

Bone ⁷ Other ⁸ _____

Treatment after recurrence None ⁰ Yes ¹

Treatment	Cycles	Date begin	Date end	Response (PR, SD, PD)	PD site and date

Date last follow up ____ / ____ / ____

Status: alive without disease ¹ alive with disease ² lost to follow up ³ dead ⁴

Cause of death: definitely related to cancer ¹ possible related to cancer ²

probable related to cancer ³ treatment related ⁴

not related to cancer or treatment ⁵



ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	พญ.นุสรรา ลีลเดชกุล
วัน เดือน ปี เกิด	10 ตุลาคม 2528
สถานที่เกิด	กรุงเทพ
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2553 แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง) พ.ศ. 2559 อายุรแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2560-2562 นิสิตปริญญาโท แพทย์ประจำบ้านต่อยอด ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขา มะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	210 ซอยเจริญสุข ถนนพระราม4 แขวงคลองเตย เขตคลองเตย กรุงเทพ