

การศึกษาระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง ด้วยยามุ่งเป้า เออร์โลทินิบ ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ระยะแพร่กระจายในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

พงษ์พัฒน์ พิมพะสะ พ.บ.*

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ประเทศไทยพบผู้ป่วยมะเร็งปอดเป็นอันดับ 2 และเป็นระยะแพร่กระจายคิดเป็นร้อยละ 68.42 ปัจจุบันการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กได้พัฒนาการรักษาด้วยยามุ่งเป้าจากการกลายพันธุ์ของ EGFR จึงเป็นที่มาของการศึกษาระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ระยะแพร่กระจาย ที่รักษาด้วยยามุ่งเป้าเออร์โลทินิบ ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

วิธีดำเนินการวิจัย: การวิจัยเป็นการศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลัง โดยเป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย ที่มารับการตรวจรักษาในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ โดยเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2567

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายรักษาด้วยยามุ่งเป้าเออร์โลทินิบ 200 ราย อายุเฉลี่ย 66.1 ± 10.3 ปี ผู้หญิงร้อยละ 70.5 ผู้ชาย 29.5 พบว่ามีการกลายพันธุ์ที่ Exon 19 ร้อยละ 69.0 และ Exon 21 ร้อยละ 29.0 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการตอบสนองต่อการรักษาแบบบางส่วนที่ระยะเวลา 3 เดือน ร้อยละ 74.0 ระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้น 12.83 เดือน (95% CI: 11.10–14.57) และอัตราการรอดชีวิต 21.47 เดือน (95% CI: 19.60–23.34)

สรุป: การรักษาด้วยยามุ่งเป้าเออร์โลทินิบ เพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย

คำสำคัญ: มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย ระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลาม ยามุ่งเป้า เออร์โลทินิบ

* นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จ.อุบลราชธานี

ติดต่อผู้พิมพ์: พงษ์พัฒน์ พิมพะสะ; email: bebeerzpb@gmail.com

วันรับ: 25 มี.ค. 2569 วันแก้ไข: 16 เม.ย. 2569 วันตอบรับ: 26 เม.ย. 2569

Progression Free Survival with Erlotinib in First Line Treatment EGFR Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Stage IV in Sunpasitthiprasong Hospital

Pongput Pimsa M.D.*

Abstract

Background: Lung cancer ranks as the second most prevalent cancer in Thailand, with a significant proportion of patients (68.42%) being diagnosed at a metastatic stage. Recent advancements in targeted therapies focusing on epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations have markedly enhanced treatment outcomes for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). This study aimed to assess progression-free survival (PFS) in patients with metastatic NSCLC who were treated with Erlotinib at Sunpasitthiprasong Hospital.

Methods: This retrospective study utilized the medical records of patients treated at the Department of Internal Medicine, Sunpasitthiprasong Hospital. Data collection spanned from January 1, 2020, to December 31, 2024.

Results: The study included 200 patients with metastatic NSCLC who were treated with Erlotinib. The average age was 66.1 ± 10.3 years, with females comprising 70.5% of the group and males 29.5%. EGFR mutations were primarily found in exon 19 (69.0%) and exon 21 (29.0%). At the three-month mark, most patients (74.0%) experienced a partial response. The median progression-free survival was 12.83 months (95% CI: 11.10–14.57), while the median overall survival was 21.47 months (95% CI: 19.60–23.34).

Conclusion: Erlotinib was linked to both progression-free survival and overall survival in patients with metastatic NSCLC.

Keywords: metastatic non-small cell lung cancer, progression-free survival, targeted therapy, erlotinib

*Senior Professional Level Physician, Sunpasitthiprasong Hospital, Ubonratchathani

Corresponding author: Pongput Pimsa; e-mail: bebeerzpb@gmail.com

Received: 25 March 2026 Revised: 16 April 2026 Accepted: 26 April 2026

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในประเทศไทยข้อมูลจากทะเบียนมะเร็งปีพ.ศ.2566¹ พบผู้ป่วยมะเร็งปอดเป็น อันดับ 2 รองจากมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ชายคิดเป็นร้อยละ 12.0 และเป็นอันดับ 2 รองจากมะเร็งเต้านมคิดเป็นร้อยละ 13.0 ในเพศหญิงส่วนใหญ่เป็นระยะแพร่กระจายคิดเป็นร้อยละ 68.42¹ ปัจจุบันการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ระยะแพร่กระจายได้พัฒนาโดยมีการรักษาที่หลากหลายไม่ว่าจะเป็นการให้ยาเคมีบำบัดการให้ยามุ่งเป้าและการให้ยาภูมิคุ้มกัน²⁻³ ในการรักษาด้วยยามุ่งเป้านั้นจะต้องมีการตรวจ วิเคราะห์การกลายพันธุ์ของ EGFR ก่อนการตัดสินใจในการเลือกใช้ยามุ่งเป้าเสมอซึ่งเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน³⁻⁴ ซึ่งในคนไทย พบว่ามีการกลายพันธุ์ของ epidermal growth factor receptor (EGFR) ได้ถึงร้อยละ 22-62 โดยส่วนมากจะเป็น EGFR Exon 19 deletion และ Exon 21 (L858R) substitution mutation³⁻⁶ จากการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งทำการเปรียบเทียบการใช้ยามุ่งเป้าและยาเคมีบำบัด พบว่า การใช้ยามุ่งเป้าในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ระยะแพร่กระจาย เพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็งเหนือกว่าการให้ยาเคมีบำบัด⁷⁻⁸

ปัจจุบันในการรักษาด้วยยามุ่งเป้าในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กในระยะแพร่กระจายนั้น ประกอบด้วย การให้ยา Erlotinib, Gefitinib, Afatinib มีการศึกษาทางคลินิก⁸ เปรียบเทียบยามุ่งเป้า Gefitinib กับยาเคมีบำบัดคือการศึกษาศึกษา ของ Masahiro Fukuoka, et al⁹ โดยทำในผู้ป่วยจำนวน 261 คน เปรียบเทียบยา Gefitinib กับยาเคมีบำบัด Carboplatin/Paclitaxel พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา Gefitinib มีระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามของมะเร็งอยู่ที่ 9.5 เดือน และเทียบกับ 6.3 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด⁹ และการศึกษาในญี่ปุ่นของ Inoue A, et al¹⁰ โดยทำในผู้ป่วย 194 คน เปรียบเทียบยา Gefitinib กับ Carboplatin/Paclitaxel พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ยา Gefitinib มีระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามของมะเร็งอยู่ที่ 10.8 เดือน และเทียบกับ 5.4 เดือน ในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด แต่อย่างไรก็ตาม ทั้งสองการวิจัยอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน และการศึกษาของ Wu YL, et al¹¹ โดยทำในผู้ป่วยจำนวน 364 คน เปรียบเทียบยา Afatinib กับยาเคมีบำบัด Cisplatin/Gemcitabine พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ยา Afatinib มีระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามของมะเร็งอยู่ที่ 11 เดือน และเทียบกับ 5.6 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด แต่อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน

นอกจากนั้น ยังเปรียบเทียบยามุ่งเป้า Erlotinib กับยาเคมีบำบัดการศึกษานี้ของ Zhou C, et al⁶ โดยทำในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายจำนวน 154 คน เปรียบเทียบยา Erlotinib กับยาเคมีบำบัด Carboplatin/Gemcitabine พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา Erlotinib มีระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามของมะเร็งอยู่ที่ 13.1 เดือน และเทียบกับ 4.6 เดือนในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดและการศึกษาในจีน ของ WU YL, et al¹¹ โดยทำในผู้ป่วยจำนวน 217 คน เปรียบเทียบยา Erlotinib กับยาเคมีบำบัด Cisplatin/Gemcitabine พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ยา Erlotinib มีระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามของมะเร็ง อยู่ที่ 11 เดือน และเทียบกับ 5.5 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด

แต่อย่างไรก็ตามอัตราการรอดชีวิตของทั้งสองการวิจัยข้างต้นไม่แตกต่างกัน^{7-8,11-13} เนื่องจากในปัจจุบันมีการรักษาด้วยยา Erlotinib เป็นยามาตรฐาน ผลลัพธ์ทางคลินิกไม่ได้ขึ้นอยู่กับทางเลือกยาเพียงอย่างเดียว หากยังขึ้นอยู่กับระยะเวลาการรักษา การศึกษาก่อนหน้าพบว่าการเริ่มต้นการรักษาเร็ว (ภายใน 14 วัน) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลาม เนื่องจากการศึกษาเรื่องนี้

ในประเทศไทยยังมีจำนวนจำกัด จึงกำหนดจุด cut-off 14 วัน เป็นตัวแปรวิเคราะห์รอง เพื่อประเมินผลของการหน่วงเวลาการรักษา¹⁴ จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้ เพื่อศึกษาระยะเวลารอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย ที่รักษาด้วยยามุ่งเป้า Erlotinib ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานของการได้ใช้ยารักษาจริงในประเทศไทย และปัจจัยที่มีผลต่อการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายในอนาคต

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาระยะเวลารอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง (progression free survival, PFS) และอัตราการรอดชีวิต (overall survival rate, OS) ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยา Erlotinib ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์
2. เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่าง time-to-treatment initiation (TTT) ≤ 14 วัน กับ PFS และศึกษาปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการรักษา

วิธีดำเนินการวิจัย

กลุ่มประชากรในการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยา Erlotinib ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์โดยมี

ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

อ้างอิงจากการศึกษาของ Zhou C, et al⁶ และคณะ ปี 2015 ในผู้ป่วยกลุ่ม Erlotinib arm ร่วมกับการได้รับเคมีบำบัดพบว่าเกิดเหตุการณ์ ร้อยละ 81.6 ส่วนในกลุ่ม Erlotinib arm ที่เป็นไม่มีการรักษาต่อเนื่องพบว่าเกิดเหตุการณ์ ร้อยละ 92.6 โดยค่า Hazard ratio ของกลุ่ม เคมีบำบัดเทียบกับการไม่ได้รับการรักษา พบว่าเท่ากับ 0.53 (95% CI: 0.32–0.88) ทำการคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยสูตร การเปรียบเทียบกราฟเส้นโค้งการรอดชีวิตสองเส้น ดังนี้

$$n_2 = \frac{m}{kp_e + p_c}$$

$$\text{โดยที่ } m = \frac{1}{k} \left(\frac{kHR+1}{HR-1} \right)^2 (z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \text{ และ } n_1 = kn_2$$

จากการศึกษาข้างต้น จะได้

Probability of failure in experimental group (Pe) = 81.6 % หรือ 0.816

Probability of failure in control group (Pc) = 92.6 % หรือ 0.926

Hazard ratio (HR) = 0.53, Ratio (k) = 1

เมื่อกำหนดให้ Alpha (α) = 0.05, Beta (β) = 0.1 แทนค่าในสูตร จะได้ว่า

$$m = 1 \left(\frac{0.53 + 1}{0.53 - 1} \right)^2 (1.96 + 1.28)^2 = 111.27$$

ดังนั้น

$$n_2 = \frac{111.27}{0.816 + 0.926} = 63.87 \approx 64$$

จึงสรุปได้ว่า การศึกษาครั้งนี้ต้องใช้ขนาดตัวอย่างอย่างน้อยกลุ่มละ 64 ราย และเพื่อป้องกันการ drop out ของกลุ่มตัวอย่างไว้ 20% ดังนั้น การศึกษาครั้งนี้ต้องใช้ขนาดตัวอย่าง อย่างน้อยกลุ่มละ 77 ราย หรือกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดอย่างน้อย 154 ราย

เกณฑ์การคัดเข้า

1. อายุ ≥ 18 ปี
2. มีผลชิ้นเนื้อยืนยันว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย (non-small cell lung cancer stage IV)

3. มีผลชิ้นเนื้อหรือผลเลือดยืนยันว่ามี EGFR mutation

4. ได้รับการรักษาด้วยยา Erlotinib เป็น first-line treatment

5. เริ่มได้รับยา Erlotinib ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2567

เกณฑ์การคัดออก

1. ได้รับการรักษาอื่นมาก่อนเช่น ยาเคมีบำบัด
2. ภาวะสมองที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งแบบไม่มีอาการหรือมีอาการ
3. ไม่มีผลการประเมินโดยแพทย์หรือไม่มีผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ใช้ติดตามผลการตอบสนองต่อการรักษาหลังให้ยา Erlotinib

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมในมนุษย์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ COA code 053/2568 การวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับยา Erlotinib ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม 2567 โดยแพทย์ในทีมรักษาซึ่งเข้าถึงเวชระเบียนได้ ไม่มีการเก็บข้อมูล ชักประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการใหม่ การเก็บข้อมูลจะบันทึกเป็นหมายเลขสมมติไม่มีการเปิดเผยชื่อหรือข้อมูลส่วนตัวอื่น ๆ ของผู้ป่วย จึงคาดว่าจะไม่มีผลเสียต่อร่างกายและจิตใจของอาสาสมัคร ข้อมูลการวิจัยได้ถูกจัดเก็บในที่ปลอดภัยและจำกัดการเข้าถึงเฉพาะผู้วิจัยเท่านั้น ภายหลังสิ้นสุดการวิจัย ข้อมูลจะถูกทำลายภายในระยะเวลา 2 ปี ตามที่คณะกรรมการจริยธรรมกำหนด

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย เป็นแบบบันทึกข้อมูลจากเวชระเบียนที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น (case record form) ประกอบด้วย 3 ส่วน ได้แก่

1. ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ส่วนสูง น้ำหนัก สถานภาพสมรส การสูบบุหรี่ และการดื่มสุรา ECOG status และโรคร่วมอื่น ๆ
2. ข้อมูลจากการรักษาด้วยยา Erlotinib ได้แก่ วันแรกที่ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามได้ เข้ารับการรักษาด้วยยา Erlotinib โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์และการตอบสนองต่อโรคในระยะเวลา 3 เดือน ได้แก่ โรคที่ลุกลาม (progression disease) การตอบสนองบางส่วน (partial response) โรคคงที่ (stable disease) การตอบสนองสมบูรณ์ (complete response)

3. ข้อมูลเกี่ยวกับการติดตามการรักษา ได้แก่ วันที่โรคลุกลามมากขึ้นและวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต นิยามตัวแปร

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status¹⁰ หมายถึง ระดับสมรรถภาพร่างกายของผู้ป่วย ซึ่งใช้ประเมินความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันและการช่วยเหลือตนเอง โดยแบ่งระดับตั้งแต่ 0-4 คะแนน ยิ่งคะแนนสูงแสดงว่าผู้ป่วยมีข้อจำกัดในการดำเนินชีวิตมากขึ้น ดังนี้

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light housework, office work
2	Ambulatory and capable of all self-care, but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair

progression free survival หมายถึง ระยะเวลาระหว่างและหลังการรักษาโรคมะเร็งที่ผู้ป่วยอยู่ร่วมกับโรคแต่ไม่แย่ลง¹²

overall survival หมายถึง ระยะเวลาที่เริ่มให้การรักษาจนกระทั่งผู้ป่วยเสียชีวิต¹²

การประเมินผลการรักษาตาม Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1)¹³ หมายถึง เกณฑ์มาตรฐานที่ใช้ประเมินการตอบสนองของก้อนมะเร็งต่อการรักษา โดยพิจารณาจากการเปลี่ยนแปลงของขนาดรอยโรคจากภาพถ่ายรังสีหรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และจำแนกผลการรักษาเป็น 4 ระดับ ได้แก่

1) complete response (CR) หมายถึง ทุกพยาธิสภาพหายไปหมด และต่อมน้ำเหลืองต้องมีขนาดของ short axis ไม่เกิน 10 มม.

2) partial response (PR) หมายถึง ผลรวมขนาดของทุกพยาธิสภาพลดลงจาก baseline ก่อนรักษาอย่างน้อยร้อยละ 30

3) progressive disease (PD) หมายถึง ผลรวมขนาดของทุกพยาธิสภาพเพิ่มจาก baseline ก่อนรักษาอย่างน้อยร้อยละ 20 โดยที่ผลรวมขนาดของก้อนต้องมีการเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 5 มม. หรือกรณีมีพยาธิสภาพใหม่

4) stable disease (SD) หมายถึง ผลรวมขนาดของทุกพยาธิสภาพลดลงไม่ถึงกับเกณฑ์ของการวินิจฉัยว่าเป็น PR หรือผลรวมขนาดของทุกพยาธิสภาพเพิ่มขึ้นไม่ถึงเกณฑ์ของการวินิจฉัยว่าเป็น PD

วิธีเก็บรวบรวมข้อมูล

การวิจัยนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลแบบย้อนหลัง โดยเป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ในผู้ป่วยที่มารับการตรวจรักษาในกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี โดยเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2567 จากนั้นนำข้อมูลที่ได้นำมาวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อให้ได้ข้อมูลตามวัตถุประสงค์ดังกล่าวข้างต้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ลักษณะของประชากรในการศึกษาโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาได้แก่ จำนวนร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์สำหรับตัวแปรในรูปแบบกลุ่ม ตัวแปรค่าต่อเนื่องที่มีการกระจายตัวปกติและไม่ปกติตามลำดับ
2. การมีนัยสำคัญทางสถิติพิจารณาโดยใช้ค่า $p\text{-value} < .05$
3. วิเคราะห์อัตราการรอดชีพ (survival rate) โดยเริ่มนับจากวันแรกที่ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กได้เข้ารับการรักษาด้วยยา Erlotinib ที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์และมีอาการแสดงของมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลาม (date of treatment) ด้วย Kaplan-Meier survival curve และหากมีการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้การทดลองทางสถิติ log rank test
4. ผลลัพธ์ด้านการรอดชีวิตรายงานเป็นค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีวิต พร้อมช่วงความเชื่อมั่น 95% และค่าความน่าจะเป็นของการรอดชีวิต ณ ช่วงเวลา 12, 24, 36 และ 48 เดือน โดยใช้วิธี Kaplan-Meier
5. กำหนดให้เหตุการณ์ (event) สำหรับการวิเคราะห์ระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามของโรค (progression-free survival; PFS) คือ การเกิดโรคลุกลาม หรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ส่วนการวิเคราะห์การรอดชีวิตโดยรวม (overall survival; OS) กำหนดให้เหตุการณ์คือ การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ
6. ผู้ป่วยที่ยังไม่เกิดเหตุการณ์ ณ วันสิ้นสุดการศึกษา จะถูกจัดเป็น censored รวมถึงผู้ป่วยที่สูญหายจากการติดตาม หรือยังมีชีวิตอยู่โดยไม่มีการลุกลามของโรค ณ สิ้นสุดการติดตาม
7. ระยะเวลาในการวิเคราะห์คำนวณตั้งแต่วันที่เริ่มได้รับยา Erlotinib (index date) จนถึงวันที่เกิดเหตุการณ์หรือวันที่ถูก censor โดยกำหนดให้วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2567 เป็นวันสิ้นสุดการติดตาม

ผลการวิจัย

จากข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยา Erlotinib จำนวนทั้งหมด 200 ราย พบว่า ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 66.1 ± 10.3 ปี และส่วนใหญ่อายุ ≥ 60 ปี (ร้อยละ 74.0) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 70.5) ในด้านลักษณะทางยีนส์พันธุกรรม พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ exon 19 (ร้อยละ 69.0) รองลงมาคือ exon 21 (ร้อยละ 29.0) ขณะที่ exon 18 และ 20 พบได้น้อย สำหรับโรคประจำตัว พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว (ร้อยละ 69.0) โดยโรคที่พบบ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 22.5) เบาหวาน (ร้อยละ 20.0) และไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 8.0) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สูบบุหรี่ (ร้อยละ 83.5) และมีระดับสมรรถภาพร่างกาย (ECOG performance status) อยู่ในระดับ 1 มากที่สุด (ร้อยละ 67.5) รองลงมาคือระดับ 2 (ร้อยละ 28.5) ตำแหน่งการแพร่กระจายของมะเร็งที่พบบ่อย ได้แก่ ปอด (ร้อยละ 75.5) เยื่อหุ้มปอด (ร้อยละ 51.5) และกระดูก (ร้อยละ 16.5)

ในส่วนของคุณข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาและผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ระยะแพร่กระจายที่ได้รับยา Erlotinib พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เริ่มได้รับยา Erlotinib หลังจาก 14 วัน (ร้อยละ 77.0) เมื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาที่ระยะเวลา 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการตอบสนองแบบ partial response (PR) ร้อยละ 74.0 รองลงมาคือ stable disease (SD) ร้อยละ 24.5 ขณะที่ไม่มีพบผู้ป่วยที่มี complete response (CR) หรือ progressive disease (PD) และมีผู้ป่วยสูญหายจากการติดตามร้อยละ 0.5 ในส่วนของภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษา พบว่า respiratory failure เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 55.0) รองลงมาคือ pneumonia (ร้อยละ 29.5) และ septic shock (ร้อยละ 20.0) สำหรับผลลัพธ์ของผู้ป่วย ณ สิ้นสุดการติดตาม พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิต (ร้อยละ 93.5) ขณะที่ผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่มี ร้อยละ 6.5 ดังตารางที่ 1-2

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะที่ 4 ที่ได้รับการรักษาด้วย Erlotinib (n = 200)

	ข้อมูลพื้นฐาน	n	%
อายุ (ปี), $M \pm SD$		66.1 $\pm$ 10.3	
	< 60	52	26
	$\geq$ 60	148	74
เพศ	ชาย	59	29.5
	หญิง	141	70.5
EGFR mutation	18	1	0.5
	19	138	69
	20	3	1.5
	21	58	29
โรคร่วม	None	138	69
	Diabetes mellitus	40	20
	Hypertension	45	22.5
	Dyslipidemia	16	8
	Other	4	2
สถานะการสูบบุหรี่	ไม่สูบบุหรี่	167	83.5
	สูบบุหรี่ในปัจจุบัน/เคยสูบบุหรี่	33	16.5
ECOG performance status	0	2	1
	1	135	67.5
	2	57	28.5
	3	6	3

ข้อมูลพื้นฐาน	n	%
ตำแหน่งที่มะเร็งแพร่กระจาย		
Brain	17	8.5
Lung	151	75.5
Pleura	103	51.5
Pericardium	1	0.5
Liver	5	2.5
Adrenal gland	1	0.5
Bone	33	16.5
Other	1	0.5

ตารางที่ 2 ลักษณะการรักษาและผลลัพธ์ทางคลินิก

ตัวแปร	n	%
ระยะเวลาในการเริ่มต้นใช้ Erlotinib		
< 14 days	46	23
≥ 14 days	154	77
การตอบสนองต่อการรักษาในช่วง 3 เดือน		
Complete response (CR)	0	0
Partial response (PR)	148	74
Stable disease (SD)	49	24.5
Progressive disease (PD)	0	0
Loss to follow-up	1	0.5
ภาวะแทรกซ้อน		
Respiratory failure	110	55
Septic shock	40	20
Pneumonia	59	29.5
Other	7	3.5
ผลลัพธ์		
Death	187	93.5
Alive	13	6.5

ในส่วนของการวิเคราะห์การอยู่รอดของกลุ่มตัวอย่างพบว่า ระยะเวลาการติดตาม (follow-up time) มีค่า median เท่ากับ 57.47 เดือน (95% CI: 41.99–72.94) โดยมีพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range; IQR) เท่ากับ 43.87–85.83 เดือน ส่วนระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามของโรค (progression-free survival; PFS) ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะที่รับประทาน Erlotinib พบว่า median PFS ของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 12.83 เดือน (95% CI: 11.10–14.57) โดยค่าความน่าจะเป็นของการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามของโรค (survival probability) ที่ 12, 24, 36 และ 48 เดือน เท่ากับ 54.5%, 19.5%, 5.5% และ 2.0% ตามลำดับ เมื่อจำแนกตามระยะเวลาการเริ่มได้รับยา Erlotinib พบว่า median PFS ในกลุ่มที่

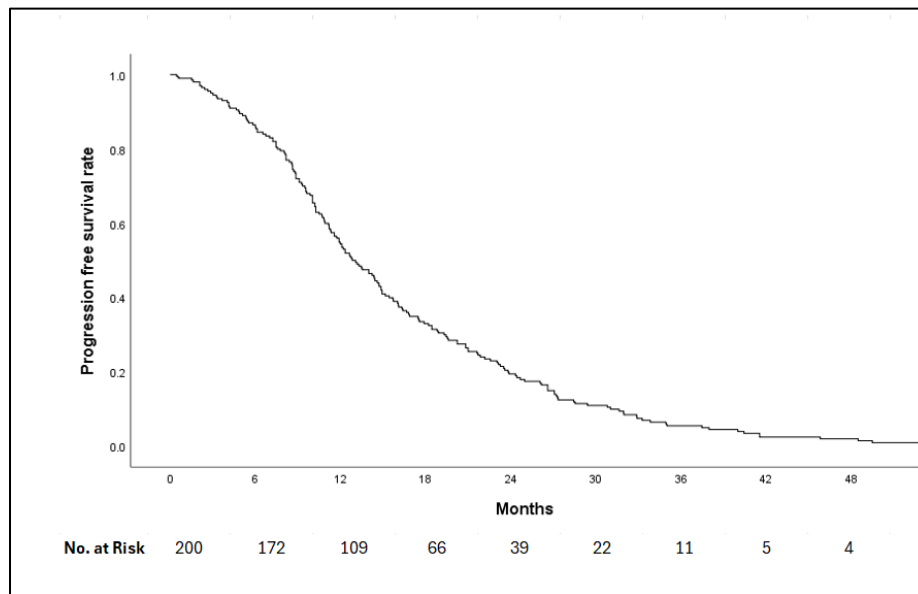
ได้รับยา <14 วัน เท่ากับ 12.33 เดือน (95% CI: 10.08–14.58) และในกลุ่มที่ได้รับยา ≥ 14 วัน เท่ากับ 13.30 เดือน (95% CI: 11.30–15.30) โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($p = .444$) สำหรับการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival; OS) พบว่า median OS ของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 21.47 เดือน (95% CI: 19.60–23.34) โดยค่าความน่าจะเป็นของการรอดชีวิตที่ 12, 24, 36 และ 48 เดือน เท่ากับ 82.0%, 42.0%, 17.0% และ 8.4% ตามลำดับ

เมื่อจำแนกตามช่วงเวลาการเริ่มได้รับยา Erlotinib พบว่า median OS ในกลุ่มที่ได้รับยา <14 วัน เท่ากับ 19.30 เดือน (95% CI: 16.83–21.77) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา ≥ 14 วัน เท่ากับ 22.00 เดือน (95% CI: 20.10–23.90) อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ($p = .111$) ค่าความน่าจะเป็นของการรอดชีวิตที่รายงานข้างต้น ได้จากการวิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan–Meier ดังแสดงในตารางที่ 3 และรูปที่ 1–4

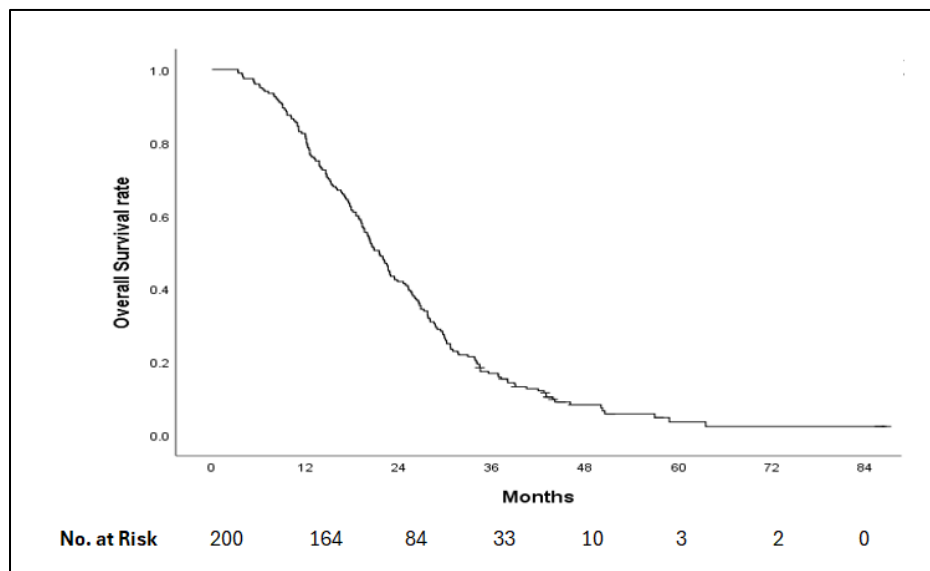
ตารางที่ 3 ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยปราศจากการลุกลามของโรค (PFS) โดยค่ามัธยฐาน ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (OS) และอัตราการรอดชีวิตโดยประมาณในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่เล็กระยะที่ 4 ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ซึ่งได้รับการรักษาด้วย Erlotinib

	Median Time Survival (95% CI)	Estimated survival probability (%)				P-value
		12-month	24-month	36-month	48-month	
Progress free survival	12.83 (11.10-14.57)	54.50%	19.50%	5.50%	2.00%	.444
Erlotinib < 14 days	12.33 (10.08-14.58)	52.20%	17.40%	2.20%	0.00%	
Erlotinib ≥ 14 days	13.3 (11.30-15.30)	55.20%	20.10%	6.50%	1.30%	
Overall survival	21.47 (19.60-23.34)	82.00%	42.00%	17.00%	8.40%	.111
Erlotinib < 14 days	19.3 (16.83-21.77)	71.70%	41.30%	10.90%	4.30%	
Erlotinib ≥ 14 days	22.0 (20.1-23.9)	85.70%	42.20%	18.80%	9.60%	

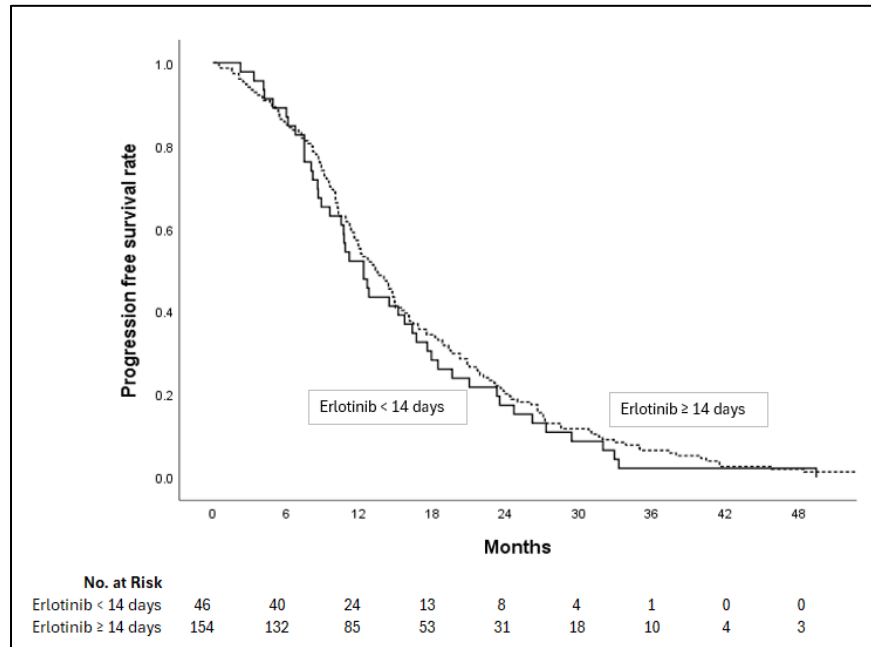
*Statistically significant at $\alpha < 0.05$, statistical use: Log-rank test



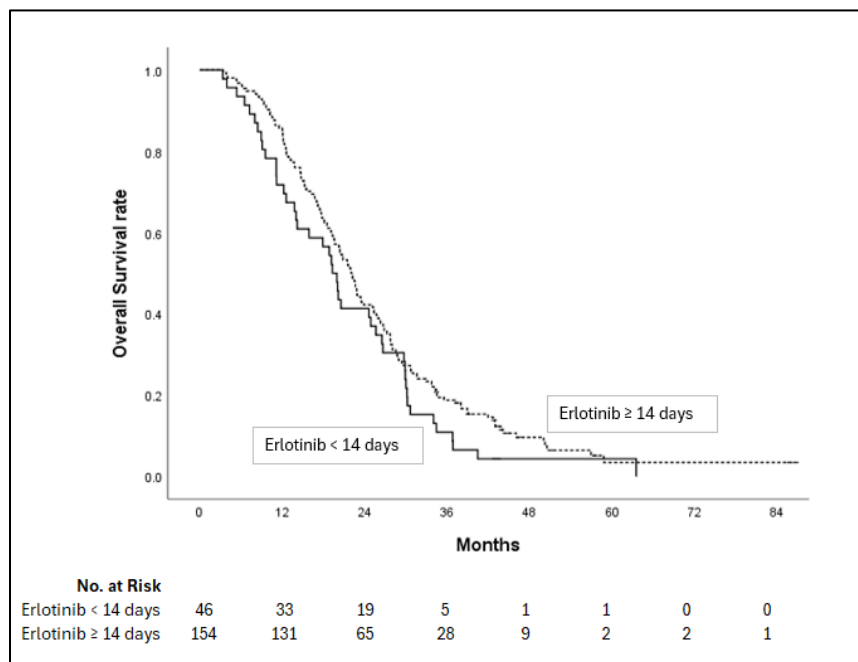
ภาพที่ 1 Kaplan-Meier curves for progression-free survival (PFS) among patients with stage IV EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with Erlotinib



ภาพที่ 2 Kaplan-Meier curves for overall survival (OS) among patients with stage IV EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with Erlotinib



ภาพที่ 3 Kaplan-Meier curves for progression-free survival (PFS) according to timing of Erlotinib initiation (<14 days vs ≥14 days)



ภาพที่ 4 Kaplan-Meier curves for overall survival (OS) according to timing of Erlotinib initiation (<14 days vs ≥14 days)

สำหรับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะกระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยา Erlotinib โดยใช้การวิเคราะห์แบบ univariable Cox proportional hazards regression พบว่าปัจจัยส่วนใหญ่ ได้แก่ อายุ เพศ ชนิดของ EGFR exon mutation การมีโรคประจำตัว สถานะสมรรถภาพร่างกาย (ECOG) ตำแหน่งของการแพร่กระจายของมะเร็ง และช่วงเวลาการเริ่มได้รับยา Erlotinib ไม่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในทางสถิติ อย่างไรก็ตาม พบว่าปัจจัยบางประการมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ การสูบบุหรี่ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่ ($HR = 0.57$, 95% CI: 0.38–0.85, $p = .006$)

นอกจากนี้ ในกลุ่มโรคประจำตัว พบว่าโรคประจำตัวอื่น ๆ มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($HR = 0.10$, 95% CI: 0.01–0.70, $p = .021$) ขณะที่การแพร่กระจายไปยังสมอง (brain metastasis) มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($HR = 1.66$, 95% CI: 1.00–2.74, $p = .049$) ในส่วนของภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษา พบว่าภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ มีความสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ($HR = 0.04$, 95% CI: 0.00–0.38, $p = .005$) ในขณะที่ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ เช่น ภาวะหายใจล้มเหลว ช็อกจากการติดเชื้อ และปอดบวม ไม่พบความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในทางสถิติ ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิต ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะกระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยา Erlotinib โดยคำนึงถึงผลกระทบจากปัจจัยอื่น ด้วยการวิเคราะห์ Multivariable cox regression analysis

ปัจจัย	HR	95 % CI		P-value
		Upper	Lower	
อายุ				
< 60 ปี	1.00	(Reference)		
≥ 60 ปี	1.08	0.78	1.50	.654
เพศ				
ชาย	1.00	(Reference)		
หญิง	1.32	0.96	1.81	.089
Exon				
18-19	1.00	(Reference)		
20	1.21	0.39	3.81	.744
21	1.01	0.74	1.39	.934
โรคประจำตัว				
ไม่มี	1.00	(Reference)		
มี	0.95	0.69	1.29	.726
DM	1.48	1.04	2.11	.031*
HT	1.07	0.76	1.50	.702
DLP	1.07	0.64	1.78	.808
Other	0.10	0.01	0.70	.021*

ปัจจัย	HR	95 % CI		P-value
		Upper	Lower	
การสูบบุหรี่				
ไม่สูบ	1.00	(Reference)		
สูบ	0.57	0.38	0.85	.006*
ECOG				
0-1	1.00	(Reference)		
2-3	1.21	0.89	1.64	.222
ตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายของมะเร็ง				
Brain	1.66	1.00	2.74	.049*
Lung	0.90	0.65	1.25	.532
Pleura	0.85	0.64	1.14	.273
Pericardium	0.83	0.12	5.97	.857
Liver	1.98	0.81	4.84	.133
Adrenal gland	0.05	0.00	17.89	.315
Bone	1.42	0.97	2.08	.072
Other	1.91	0.27	13.76	.519
การได้รับยา Erlotinib				
ภายใน 14 วัน	1.00	(Reference)		
หลังจาก 14 วัน	0.76	0.54	1.07	.113
ภาวะแทรกซ้อน				
Respiratory failure	1.16	0.86	1.55	.328
Septic shock	1.19	0.83	1.69	.347
Pneumonia	1.16	0.84	1.59	.363
Other	0.04	0.00	0.38	.005*

*Statistically significant at $\alpha < .05$

เมื่อใช้การวิเคราะห์แบบ multivariable Cox proportional hazards regression เพื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรร่วม และจากการตรวจสอบสมมติฐาน proportional hazards ไม่พบการละเมิดสมมติฐานในตัวแปรที่อยู่ในโมเดลสุดท้าย พบว่า โรคเบาหวาน เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 1.67, 95% CI: 1.15–2.43, $p = .007$) ขณะที่ การสูบบุหรี่ มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่ลดลงเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ (HR = 0.60, 95% CI: 0.37–0.97, $p = .038$) สำหรับปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ เพศ ตำแหน่งของการแพร่กระจายของมะเร็ง (สมอง ตับ และ กระดูก) และช่วงเวลาการเริ่มได้รับยา Erlotinib (ภายใน 14 วัน เทียบกับหลังจาก 14 วัน) ไม่พบความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในทางสถิติเมื่อมีการควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ให้คงที่ ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะที่ 4 ที่ได้รับการรักษาด้วย Erlotinib: การวิเคราะห์สัดส่วนอันตรายแบบ Cox proportional hazards หลายตัวแปร

Factors	HR	95 % CI		P-value
		Upper	Lower	
เพศ				
ชาย	1.00	(Reference)		
หญิง	1.14	0.77	1.69	.508
โรคประจำตัว				
DM	1.67	1.15	2.43	.007*
การสูบบุหรี่				
ไม่สูบ	1.00	(Reference)		
สูบ	0.60	0.37	0.97	.038*
ตำแหน่งที่มะเร็งแพร่กระจาย				
Brain	1.54	0.91	2.60	.106
Liver	1.58	0.63	3.93	.327
Bone	1.38	0.94	2.03	.102
การได้รับยา Erlotinib				
ภายใน 14 วัน	1.00	(Reference)		
หลังจาก 14 วัน	0.75	0.53	1.06	.107

*Statistically significant at $\alpha < .05$

การอภิปรายผล

งานวิจัยนี้พบว่าระยะเวลาการปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็งและอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้า Erlotinib เป็นดังนี้ ลักษณะของกลุ่มประชากรจากการวิจัยนี้ พบว่า เป็นเพศหญิง ร้อยละ 70.5 ช่วงอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 66.1 ± 10.3 ปี และเป็นผู้ไม่สูบบุหรี่คิดเป็นร้อยละ 83.5 ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Masahiro Fukuoka, et al⁹ และ Inoue A, et al¹⁰ นั้น พบว่า เป็นเพศหญิง ร้อยละ 76.7 และ 63.5 อายุน้อยกว่า 65 ปีคิดเป็นร้อยละ 74.6, 70.6 และไม่สูบบุหรี่คิดเป็นร้อยละ 92.7, 61.8 ตามลำดับ^{5,8} ซึ่งจะเห็นว่าจากการวิจัยนี้ เมื่อเปรียบเทียบแล้วจะพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในลักษณะกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษา ซึ่งส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง และไม่สูบบุหรี่

การกลายพันธุ์ของ epidermal growth factor receptor(EGFR) ได้ถึงร้อยละ 22-62 โดยส่วนมากจะเป็น EGFR Exon 19 deletion และ Exon 21 (L858R) substitution mutation³⁻⁶ จากข้อมูลการรักษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจายมีระยะเวลาการรอดชีวิตในการศึกษานี้ พบคล้ายกันกับการศึกษาก่อนหน้านี้โดยพบ Exon 19 ร้อยละ 69.0 และ Exon 21 ร้อยละ 29.0 การศึกษาชีวิตแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นคือ 12.83 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Masahiro Fukuoka, et al⁹ และ Inoue A, et al¹⁰ ในยา Gefitinib และ Zhou⁶ ในยา Erlotinib นั้น มีระยะเวลาการปลอดการลุกลามขึ้นของมะเร็งคือ 9.5, 10.8 และ 13.1 เดือน ตามลำดับ^{8,10-11} จะเห็นว่า PFS ของการวิจัยนี้ไม่มีความแตกต่างกันและสำหรับระยะเวลาการรอดชีวิต คือ 21.47 เดือน เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Masahiro Fukuoka, et al⁹ และ Inoue A, et al¹⁰ ระยะเวลาการรอดชีวิต 21.6 และ 30.5 เดือน ตามลำดับ^{8,10} จะเห็นว่าระยะเวลาการรอดชีวิต

ของการวิจัยนี้ ไม่มีความแตกต่างกัน¹¹ จะพบว่ายามุ่งเป้า Erlotinib เมื่อนำมารักษาสามารถให้การรักษาได้ เทียบเท่ากับยาในกลุ่ม Gefitinib และในกาศึกษานี้พบว่าเมื่อเราให้ยาได้เร็วคือ น้อยกว่า 14 วัน และมี ECOG 1 ไม่สูงบุหรี ทำให้การตอบสนองต่อการรักษายังดีมากขึ้น อีกทั้งพบว่าการตอบสนองที่ 3 เดือนของยา มีการตอบสนองแบบ Partial response ถึง 74 % และหากพบว่ามี Brain metastasis ตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัย อาจจะมีพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี จึงอาจจะพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม Osimertinib ในการเริ่มเป็นขนาดแรกแทน

ความสำคัญของ 14 วัน ในบริบทการวินิจฉัยและพยากรณ์โรค ผลการวิจัยนี้พบว่า ระยะเวลาการเริ่มได้รับ Erlotinib ไม่นานน้อยกว่า 14 วันหรือตั้งแต่ 14 วันขึ้นไป ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง (PFS: $p = .444$) และการรอดชีวิตโดยรวม (OS: $p = .111$) อย่างไรก็ตาม การอธิบายเกี่ยวกับ "14 วัน" นี้เป็นเรื่องที่มีความสำคัญทางคลินิกอย่างมาก เนื่องจากตัวเลขนี้เป็นผลสะสมของกระบวนการวินิจฉัยที่ซับซ้อน ซึ่งจำเป็นต้องเชื่อมโยงกับแนวทางการตรวจทางพันธุศาสตร์และการวางแผนการรักษาตามคำแนะนำสากล (เช่น แนวทาง NCCN) และงานวิจัยทางประชากรวิทยาพันธุกรรมในผู้ป่วยเอเชียที่ชี้ความจำเป็นของการทดสอบโมเลกุลก่อนการรักษาเป้าหมาย³⁻⁴

กระบวนการวินิจฉัยในบริบทของระยะเวลา 14 วัน ประกอบด้วยขั้นตอนต่อเนื่องหลายขั้นตอนที่จำเป็น ได้แก่ การตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งโดยปกติใช้เวลา 3-5 วัน จากนั้นผู้ป่วยต้องรอผลการตรวจหา EGFR mutation ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญที่สุด เนื่องจากต้องใช้เทคนิคการตรวจอันทันสมัย เช่น real-time PCR หรือ next-generation sequencing (NGS) ซึ่งโดยปกติอาจต้องใช้เวลาหลายวันถึงสัปดาห์ ขึ้นกับทรัพยากรของห้องปฏิบัติการและการส่งตัวอย่างไปยังห้องปฏิบัติการภายนอก ซึ่งสามารถทำให้ระยะเวลารอรวมยืดออกได้ (NCCN; PIONEER)³⁻⁴ นอกจากนี้ ยังมีขั้นตอนเสริมที่ต้องทำพร้อมกัน เช่น การประเมินทางคลินิก การตรวจเลือด ภาพ CT scan และการประเมินสถานะสมรรถภาพร่างกาย (ECOG) ที่ล้วนแต่ต้องใช้เวลาและการประสานงานระหว่างหน่วยงาน ซึ่งทั้งหมดนี้อธิบายได้ว่า ทำไมช่วงเวลาเฉลี่ยราว 14 วัน จึงเป็นตัวแทนของกระบวนการวินิจฉัยในสภาพแวดล้อมการรักษาจริง มากกว่าจะเป็นเกณฑ์ทางชีวภาพที่ตายตัว³⁻⁵

จากประสบการณ์ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ระยะเวลา 14 วันแทนถึงระยะเวลาเฉลี่ยของกระบวนการวินิจฉัยตั้งแต่ผู้ป่วยเข้ารับการตรวจ ได้รับการวินิจฉัยแน่นอน ตรวจยืนยัน EGFR mutation จนถึงสามารถเริ่มการรักษาด้วยยาเออร์โลทินิบได้ ในการศึกษาปัจจุบัน ผู้ป่วย ร้อยละ 77.0 เริ่มได้รับยาหลังจาก 14 วัน ส่วนร้อยละ 23.0 ได้รับยาภายใน 14 วัน ซึ่งอาจเนื่องจากความเร่งด่วนของสภาวะทางคลินิก การกลับมาของผลตรวจ EGFR ที่รวดเร็วที่กำหนด หรือการใช้ผลการตรวจจากสถาบันอื่น ๆ ลักษณะการกระจายเช่นนี้ สอดคล้องกับข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกและงานสังเกตการณ์ว่าเวลาการบำบัดจริงอาจถูกกำหนดโดยความพร้อมของการตรวจทางห้องปฏิบัติการและสถานการณ์ทางคลินิกของผู้ป่วย^{3-4,6}

ความหมายทางพยากรณ์โรคของระยะเวลาการวินิจฉัยและการเริ่มรักษา โดยทั่วไปมักจะเชื่อว่าการเริ่มรักษาที่ช้า จะนำไปสู่ผลลัพธ์ที่แย่ลง เนื่องจากโรคมะเร็งสามารถลุกลามหรือกระจายเพิ่มเติมในช่วงการรอคอยนี้ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาปัจจุบันพบว่าไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติใน PFS และ OS ระหว่างกลุ่มที่เริ่มการรักษาภายในหรือหลัง 14 วัน ข้อสังเกตนี้สอดคล้องกับแนวคิดจากการศึกษาหลายชิ้นที่ชี้ว่า เมื่อตัวเลือกการรักษามุ่งเป้าถูกต้อง (เช่น ยามุ่งเป้าสำหรับผู้ที่มี EGFR mutation) ปัจจัยที่มีบทบาทสำคัญต่อพยากรณ์มักเป็นภาระโรค ชีววิทยาของเนื้องอกและสถานะสมรรถภาพของผู้ป่วย มากกว่าความเร็วในการเริ่ม

ยาที่เพียงอย่างเดียว^{5-7,11} ดังเห็นได้จากการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่หลายงานที่รายงานผล PFS/OS เมื่อใช้ EGFR-TKI เป็นข้อเทียบและเน้นความสำคัญของการคัดเลือกผู้ป่วยตามสถานะโมเลกุล^{6-8,11}

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า median PFS ในกลุ่มเริ่มยาภายใน 14 วัน คือ 12.33 เดือน เทียบกับ 13.30 เดือน ในกลุ่มเริ่มยาหลังจาก 14 วัน ($p = .444$) ส่วน median OS ในกลุ่มแรกคือ 19.30 เดือน เทียบกับ 22.00 เดือน ในกลุ่มที่สอง ($p = .111$) ผลนี้ชี้ให้เห็นว่า เมื่อผู้ป่วยได้รับการยืนยันการวินิจฉัยและได้รับยามุ่งเป้าที่เหมาะสม ผลลัพธ์ทางคลินิกโดยรวมอาจไม่ได้ขึ้นกับการเริ่มยาโดยทันทีเสมอไป แต่ขึ้นกับความเหมาะสมของการรักษาตามสถานะโมเลกุลและปัจจัยพยากรณ์อื่น ๆ^{6-7,11} นอกจากนี้ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นอีกด้านหนึ่งที่สำคัญ คือ ปัจจัยอื่น ๆ มีบทบาทมากกว่าในการพยากรณ์ผลลัพธ์ เช่น การมีโรคเบาหวานที่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ($HR = 1.67$, 95% CI: 1.15–2.43, $p = .007$) การสูบบุหรี่ที่สัมพันธ์กับความเสี่ยงที่ลดลง ($HR = 0.60$, 95% CI: 0.37–0.97, $p = 0.038$) และการแพร่กระจายไปยังสมองที่มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยง ($HR = 1.54$, 95% CI: 0.91–2.60, $p = .106$ ในการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร) สิ่งเหล่านี้ย้ำความจำเป็นในการประเมินองค์ประกอบผู้ป่วยเป็นรายบุคคลและการจัดการปัจจัยร่วมควบคู่ไปกับการวางแผนการรักษา⁵⁻⁶

การศึกษาปัจจุบันมีข้อจำกัดหลายประการที่ควรตระหนักถึง ประการแรก เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจากโรงพยาบาลแห่งเดียว ซึ่งไม่สามารถสร้างความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลได้ แต่เพียงแสดงความสัมพันธ์เท่านั้น รวมถึงอาจมีอคติในการเลือกตัวอย่างจากวิธีการเก็บบันทึกแพทย์และความสม่ำเสมอในการติดตามผู้ป่วย ประการที่สอง แม้ว่าได้ทำการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร แต่ยังมีตัวแปรสำคัญที่ไม่ได้บันทึกอย่างครบถ้วน เช่น คุณภาพชีวิต ความเชื่อมั่นในการรับประทานยา และผลข้างเคียงของยา ซึ่งอาจส่งผลต่อผลลัพธ์ ประการที่สาม การแจกแจงของผู้ป่วยในสองกลุ่มไม่สมดุล โดยกลุ่มที่เริ่มยาภายใน 14 วันมีเพียงร้อยละ 23.0 เทียบกับร้อยละ 77.0 ในกลุ่มที่เริ่มยาหลังจาก 14 วัน ซึ่งอาจลดอำนาจทางสถิติในการตรวจพบความแตกต่าง ประการที่สี่ เนื่องจากการศึกษา single-arm ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ จึงไม่สามารถระบุได้ว่า Erlotinib ดีกว่าวิธีการรักษาอื่น แต่เพียงอธิบายผลลัพธ์ในการศึกษาเท่านั้น ประการที่ห้า ข้อมูลการสูญหายจากการติดตามต่ำ (ร้อยละ 0.5) แต่อาจยังส่งผลกระทบต่อประมาณการหาก loss to follow-up ไม่ใช้การสูญหายแบบสุ่ม นอกจากนี้ การศึกษาทำในโรงพยาบาลเดียวในจังหวัดอุบลราชธานี จึงมีขอบเขตความสามารถในการนำไปใช้กับประชากรอื่นอาจจำกัด โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยในการศึกษาส่วนใหญ่เป็นหญิง (ร้อยละ 70.5) และไม่สูบบุหรี่ (ร้อยละ 83.5) ซึ่งอาจไม่แทนตัวแทนของประชากรผู้ป่วยมะเร็งปอดแบบทั่วไป นอกจากนี้ การมีผู้ป่วย censored ถึง ร้อยละ 29 อาจเกี่ยวข้องกับการติดตามที่ยังไม่เสร็จสิ้น ทำให้ไม่สามารถทราบผลลัพธ์ที่แน่ชัดในส่วนของผู้ป่วยเหล่านี้ได้ สุดท้าย แม้ว่าวิธีการวิเคราะห์ที่ใช้ (index date = วันเริ่มยา) ควรได้แก้ปัญหา immortal time bias แต่ปัญหานี้ยังคงต้องพิจารณาเพราะการกำหนด cut-off ที่ 14 วัน

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะในการนำวิจัยไปใช้ประโยชน์

1. การเลือกใช้ยามุ่งเป้า Erlotinib ที่เหมาะสมในการรักษา

ผลการศึกษาแสดงว่า การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระยะแพร่กระจายด้วยยามุ่งเป้า Erlotinib สามารถให้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ยอดเยี่ยม โดยมี PFS เฉลี่ย 12.83 เดือน และ OS เฉลี่ย 21.47 เดือน

ผลการศึกษา real-world data นี้ยืนยันว่าการปฏิบัติทางคลินิกในปัจจุบันสอดคล้องกับหลักฐานจากการศึกษาวิจัย ดังนั้น Erlotinib ควรเป็นตัวเลือกการรักษาขั้นแรก (first-line therapy) สำหรับผู้ป่วยที่มี EGFR mutation โดยเฉพาะ Exon 19 (69.0%) และ Exon 21 (29.0%)

2. การเพิ่มความมั่นใจและการทำความเข้าใจในพยากรณ์โรค

ผลการศึกษายืนยันว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยแน่นอนและได้รับยามุ่งเป้าที่เหมาะสม ความเร็วในการเริ่มรักษา (ไม่ว่า < 14 วันหรือ ≥ 14 วัน) ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับผลลัพธ์ของ PFS และ OS การทำความเข้าใจนี้สามารถช่วยลดความเครียดของผู้ป่วยและครอบครัวที่กังวลเกี่ยวกับการรอฟผล นอกจากนี้ ปัจจัยที่มีความสำคัญต่อพยากรณ์มากกว่า ได้แก่ สถานะสมรรถภาพร่างกาย (ECOG status) ภาวะโรคและการควบคุมโรคเบาหวาน (ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต HR = 1.67, $p = .007$)

3. การตัดสินใจเริ่มการรักษาและการจัดการภาวะแทรกซ้อน

ในกรณีผู้ป่วยที่มีสภาวะโรครุนแรง (เช่น respiratory failure 55%, pneumonia 29.5%, septic shock 20%) การตัดสินใจเริ่มยา Erlotinib อย่างรวดเร็ว แม้ยังไม่ได้รับผลตรวจทั้งหมด ก็อาจช่วยให้สภาวะของผู้ป่วยดีขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ การศึกษายังแนะนำว่าในผู้ป่วยที่มี brain metastasis ควรพิจารณาใช้ Osimertinib ที่มีความสามารถในการข้ามสิ่งกีดขวางเลือด-สมองสูงกว่า การจัดการปัจจัยร่วม เช่น การควบคุมระดับน้ำตาลและการติดตามภาวะแทรกซ้อน จึงเป็นส่วนสำคัญของการบริหารจัดการที่ครอบคลุม

4. การปรับปรุงคุณภาพชีวิตและการติดตามในระยะยาว

ยา Erlotinib เป็นยารับประทาน ซึ่งให้ข้อได้เปรียบในการปรับปรุงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดฉีดทางเส้นเลือด ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Erlotinib มี response rate สูง (74.0% partial response ที่ 3 เดือน) และมีระยะเวลาการรอดชีวิตที่ยาวนาน แม้ว่าจะเป็นระยะที่ 4 ของโรค การสื่อสารความคาดหวังนี้ให้กับผู้ป่วยและครอบครัว และการให้คำแนะนำเกี่ยวกับการปฏิบัติตามแนวทางการรักษา (treatment adherence) มีความสำคัญต่อการเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาและการปรับปรุงคุณภาพชีวิตโดยรวม

ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

1. การศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรอดชีวิตระยะยาวหลังจากรักษาด้วย Erlotinib

ในการศึกษาครั้งต่อไป ควรดำเนินการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับปัจจัยที่สนับสนุนการรอดชีวิตระยะยาวของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Erlotinib โดยเฉพาะการรักษาบาดแผล (second-line therapy) ได้แก่ การศึกษาควรตรวจสอบว่าการรอดชีวิตระยะยาวนั้นเป็นผลจากการเลือกใช้ยาเคมีบำบัด หรือการใช้ยามุ่งเป้า Osimertinib ในผู้ป่วยที่พัฒนาการดื้อทาน EGFR T790M mutation หรือจากปัจจัยอื่นๆ เช่น การรักษาแบบภูมิคุ้มกัน หรือการติดตามและจัดการภาวะแทรกซ้อนอย่างมีประสิทธิภาพ ส่วนสนับสนุนของการติดตามและการจัดการ เช่น การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความสม่ำเสมอในการติดตาม การตรวจประเมินผู้ป่วยตามระยะ และการจัดการผลข้างเคียงของยากับผลลัพธ์ของการรอดชีวิต

2. การเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง Erlotinib และ Osimertinib เป็นยาเริ่มแรก

ควรทำการศึกษาแบบเปรียบเทียบทดลองหรือหากเป็นไปได้ เป็นการศึกษาแบบศึกษาไปข้างหน้า เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างผู้ป่วยที่มี EGFR Exon 19 (deletion) และ Exon 21 (L858R) ที่ได้รับการรักษาด้วย Osimertinib เป็นยาเริ่มแรก (first-line) เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Erlotinib เป็นยาเริ่มแรก

3. การศึกษาปัจจัยเสี่ยงสำหรับการพัฒนาการต้านทานการรักษา

ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อระบุปัจจัยทำนายการพัฒนา T790M mutation ใช้การศึกษาแบบ nested case-control หรือการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรทางชีววิทยา (biomarkers) เช่น ระดับ cfDNA, การเปลี่ยนแปลงในภูมิภาคโคลนโมเลกุล (clonal evolution) และการปรากฏของ T790M ใหม่ (de novo T790M) กับผลลัพธ์

4. การศึกษาความเข้ากันของยาและความเข้ากันของแต่ละบุคคล โดยพิจารณาความแตกต่างในการเผาผลาญยา (CYP3A4, CYP1A2 polymorphism) อื่นๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของ Erlotinib/Osimertinib

5. การศึกษากลไกการต้านทาน ศึกษาว่า T790M mutation, MET amplification, HER2 activation หรือการเปลี่ยนแปลงทางระบบภูมิคุ้มกันเป็นปัจจัยหลักในการพัฒนาการต้านทานการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2566. กรุงเทพฯ: งานฐานข้อมูลผู้ป่วยมะเร็ง กลุ่มงานนิติทางการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2568.
2. Cataldo VD, Gibbons DL, Perez-Soler, Quintas-Cardama A. Treatment of non-small cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. N Engl J Med 2011; 364:947-55.
3. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer (Version 1.2017) [Internet] 2016. [cited 2025 October 15]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
4. 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). J Thorac Oncol 2014;9:154-62.
5. Reguart N, Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors. Future Oncol 2015;11:1245-57.
6. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2011;12:735-42.
7. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:239-46.

8. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
9. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-46. doi: 10.1200/JCO.2003.10.038.
10. Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Isobe H, Oizumi S, et al. First-line gefitinib versus first-line chemotherapy by carboplatin plus paclitaxel in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations: a phase III study (002) by North East Japan Gefitinib Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(15 Suppl):8016.
11. Wu YL, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line Erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015;26:1883-9. doi: 10.1093/annonc/mdv270.
12. ยุทธพันธ์ วรรณโสภะ, จันทิมา เอื้อตรงจิตต์. การประเมินการรักษาโดย RECIST criteria. มะเร็งวิวัฒน์วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย 2555;18:57-64.
13. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG 0802). *Ann Oncol* 2015;26:1877-83. doi:10.1093/annonc/mdv276
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.