

ผลของภาวะพหุสัญญาณของยีน ERCC1 ต่ออัตราการตอบสนองและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของ  
เคมีบำบัดด้วยยากกลุ่มแพลตินัมในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดไม่ใช้เซลล์เดี่ยวระยะท้าย



นางสาววาเลนน์ณี แก้วบัวพา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)  
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTS OF *ERCC1* POLYMORPHISM ON RESPONSE RATES AND ADVERSE EVENTS OF  
PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN ADVANCED NON-SMALL  
CELL LUNG CANCER PATIENTS

Miss Walennee Kaewbubpa



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์               | ผลของภาวะพหุสัญญาณของยีน ERCC1 ต่ออัตราการตอบสนองและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของเคมีบำบัดด้วยยากลุ่มแพลตินัมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้าย |
| โดย                             | นางสาววาเลนน์ณี แก้วบัวพา  |
| สาขาวิชา                        | เภสัชกรรมคลินิก  |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก | อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ณัฏฐดา อารีเปี่ยม   |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม | รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์  |

---

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สุธาทิพย์ พิชญ์ไพบูลย์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ณัฏฐดา อารีเปี่ยม)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์)

.....กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร สุภัทร์ สุปงกช)

วาเลนน์ยี แก้วบัพพา : ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ต่ออัตราการตอบสนอง และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของเคมีบำบัดด้วยยากลุ่มแพลตินัมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด ไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้าย (EFFECTS OF *ERCC1* POLYMORPHISM ON RESPONSE RATES AND ADVERSE EVENTS OF PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์  
 หลัก: อ. ญ. ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ. นพ. ดร.วิโรจน์ ศรี  
 อุฬารพงศ์, 87 หน้า.

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบไปข้างหน้ามีวัตถุประสงค์ เพื่อหาความสัมพันธ์ของ ภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* กับการตอบสนองต่อเคมีบำบัดและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วย มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้ายที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยเก็บตัวอย่างเลือด จากผู้ป่วย จำนวน 26 ราย นำไปวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ด้วยวิธี RT-PCR ร่วมกับ TaqMan probe (rs11615) ผลการศึกษาพบ ความถี่อัลลีล CC (homozygous wild genotype), CT (heterozygous variant genotype) และ TT (homozygous variant genotype) จำนวน 15, 9 และ 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 57.7, 34.6 และ 7.7 ตามลำดับ คิดเป็น variant genotype ร้อย ละ 42.3 ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม 5/26 ราย (ร้อยละ 19.2) ในกลุ่ม CC genotype ตอบสนอง 4/15 ราย (ร้อยละ 26.7) ส่วนกลุ่ม CT และ TT genotype ตอบสนอง 1/11 ราย (ร้อยละ 9.1) ด้านเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดที่พบมาก คือ ภาวะโลหิตจาง ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ จากการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ของ ภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* กับอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ภาควิชา เกษัตริกรรมปฏิบัติ

ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เกษัตริกรรมคลินิก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ปีการศึกษา 2558

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 5676217433 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: ERCC1 / POLYMORPHISM / PLATINUM / CHEMOTHERAPY / NON-SMALL CELL LUNG CANCER

WALENNEE KAEWBUBPA: EFFECTS OF *ERCC1* POLYMORPHISM ON RESPONSE RATES AND ADVERSE EVENTS OF PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS. ADVISOR: NUTTHADA AREEPIUM, Ph.D., CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. VIROTE SRIURANPONG, M.D., Ph.D., 87 pp.

This prospective clinical study was aimed to investigate the association of excision repair cross-complementing group 1 (*ERCC1*) polymorphism with treatment response and adverse events in advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy. The peripheral blood samples from 26 patients were genotyped of *ERCC1* by real-time polymerase chain reaction method with TaqMan probe (rs11615). It was found that allele frequencies of *ERCC1* in this study were 15 (57.7%), 9 (34.6%) and 2 (7.7%) for CC (homozygous wild genotype), CT (heterozygous variant genotype) and TT (homozygous variant genotype), respectively. The allele frequency of variant genotype (CT and TT) was 42.3%. The platinum-based chemotherapy response rate was 5/26 (19.2%). The response rate was 4/15 (26.7%) in the CC genotype and 1/11 (9.1%) in CT and TT genotype. The common hematological adverse events were anemia, neutropenia and thrombocytopenia. There was no association of *ERCC1* polymorphism with response rates and adverse events.

Department: Pharmacy Practice

Field of Study: Clinical Pharmacy

Academic Year: 2015

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

กราบขอบพระคุณ อ.ภญ.ดร.ณัฐธิดา อารีเปี่ยม อาจารย์ที่ปรึกษา และ รศ.นพ.ดร. วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ ที่ให้ความรู้และคำปรึกษาตลอดการทำวิทยานิพนธ์เพื่อให้วิทยานิพนธ์สำเร็จด้วยดี

กราบขอบพระคุณ ผศ.ภญ.ดร. สุธาทิพย์ พิชญ์ไพบุลย์ ผศ.ภก.ดร. สุภัสร์ สุขงกช ผศ.ภก.ดร. ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์ กรรมการผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่านที่ให้คำแนะนำ

กราบขอบพระคุณอาสาสมัครทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการวิจัยครั้งนี้ ขออาราธนาคุณพระศรีรัตนตรัยให้ทุกท่านสุขภาพร่างกายแข็งแรง

กราบขอบพระคุณอาจารย์ประจำภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติทุกท่านที่ให้ความรู้ในทุกๆ ด้านจนสำเร็จการศึกษาด้วยดี รวมถึงเจ้าหน้าที่ประจำภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติที่คอยดูแลด้านงานเอกสาร

ขอบพระคุณพี่พยาบาลและเภสัชกรประจำหน่วยเคมีบำบัดที่ก๋องวานิช ชั้น 4 และเจ้าหน้าที่แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยทุกท่าน ที่เมตตากรุณาช่วยเหลือระหว่างเก็บข้อมูลทำวิทยานิพนธ์

ขอบพระคุณพี่ปริญาเอก ภญ.วรรณพร เจริญโชคทวี ที่ดูแลเป็นอย่างดี และ คุณวสันต์ ปัญญาแสง ที่ให้คำแนะนำด้านสถิติในการวิเคราะห์ข้อมูล

ขอบคุณ ภญ.พิมพ์ศรี มี ยังกง ภก.อรรถพร ไสลวรากุล ภญ.นิริน อุดมสม ภญ.นำพร อินสิน ภญ.พิชามญช์ จิรวัดนานนท์ ภญ.เพ็ญพร พรรณนา และ ภญ.อุมาพร พุ่มจันทร์ เพื่อนๆที่เป็นกำลังใจให้เสมอ

ขอบคุณเพื่อนร่วมชั้นปี ภก.อาณัติ สุกุลทรัพย์ศิริ ภญ.วรัญญา บัวขวัญ ภญ.กนกรัตน์ รุ่งทิวาสวรรณ ภญ.นนทพัทธ์ สนสอาดจิต ภญ.เขมจิรา เขาวกุลพัฒนา ภญ.ปาลีรัตน์ วัฒนชัย ภญ.ร.อ.วิภาพร มั่นปาน ภญ.สิรินันท์ กลั่นบุศย์ ภญ.ภัทริน สุกาญจนเศรษฐ์ ภก.ธนวัฒน์ หนูนารถ และ ภก.ธนภฤต มงคลชัยภักดิ์ ที่ร่วมแรงร่วมใจฝ่าฟันอุปสรรคด้วยกัน

ท้ายนี้กราบขอบพระคุณบิดา มารดาและครอบครัวที่สนับสนุนและเป็นกำลังใจให้ผู้วิจัยตลอดมา

## สารบัญ

หน้า

|   |    |
|---|----|
| บทคัดย่อภาษาไทย.....  | ง  |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....   | จ  |
| กิตติกรรมประกาศ.....  | ฉ  |
| สารบัญ.....   | ช  |
| สารบัญตาราง.....  | ฎ  |
| สารบัญแผนภาพ.....   | ฐ  |
| บทที่ 1 บทนำ.....   | 1  |
| 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา.....                                | 1  |
| 1.2 คำถามการวิจัย.....  | 2  |
| 1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย.....                                     | 2  |
| 1.4 สมมติฐานการวิจัย.....   | 2  |
| 1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย.....                                     | 3  |
| 1.6 นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย.....                               | 4  |
| 1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย.....                        | 4  |
| บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....                       | 5  |
| 2.1 มะเร็งปอด.....  | 5  |
| 2.2 มะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้าย.....                     | 9  |
| 2.3 ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้าย..... | 9  |
| 2.4 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาเคมีบำบัด.....                     | 12 |
| 2.5 การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา.....                          | 13 |
| 2.6 กลไกการดื้อยา.....  | 14 |
| 2.7 บทบาทของ ERCC1.....   | 15 |

|  |    |
|--|----|
| 2.8 ผลการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> .....                                     | 15 |
| บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย .....  | 21 |
| 3.1 รูปแบบการวิจัย .....   | 21 |
| 3.2 ขอบเขตการวิจัย .....   | 21 |
| 3.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง .....  | 21 |
| 3.4 วิธีดำเนินการวิจัย.....  | 22 |
| 3.5 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....  | 23 |
| 3.6 ขั้นตอนแยกเม็ดเลือดขาวจากพลาสมา.....   | 23 |
| 3.7 ขั้นตอนการสกัดดีเอ็นเอจากเม็ดเลือดขาว .....  | 23 |
| 3.8 ขั้นตอนการวิเคราะห์ภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> .....  | 24 |
| 3.9 การรวบรวมข้อมูล.....   | 25 |
| 3.10 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์.....  | 26 |
| 3.11 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....   | 27 |
| บทที่ 4 ผลการวิจัย.....  | 28 |
| 4.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง.....  | 28 |
| 4.2 ความชุกของภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> .....   | 30 |
| 4.3 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> กับพยาธิคลินิก .....                               | 32 |
| 4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิคลินิกกับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม .....                           | 34 |
| 4.5 ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรการรักษากับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม.....                           | 36 |
| 4.6 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> กับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด<br>กลุ่มแพลตินัม ..... | 36 |
| 4.7 ความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิคลินิกกับ clinical benefit rate .....  | 37 |
| 4.8 ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรการรักษากับ clinical benefit rate.....  | 39 |



|  |    |
|--|----|
| 4.9 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> กับ clinical benefit rate .....                        | 39 |
| 4.10 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> กับน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง .....                        | 40 |
| 4.11 ความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมกับน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง .....                    | 41 |
| 4.12 ความสัมพันธ์ระหว่าง clinical benefit rate กับน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง.....                                   | 41 |
| 4.13 Base line ค่าเลือดของกลุ่มตัวอย่างก่อนได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม .....                                | 42 |
| 4.14 Base line ค่า hemoglobin ของกลุ่มตัวอย่าง .....   | 43 |
| 4.15 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในแต่ละรอบการรักษา.....  | 44 |
| 4.16 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ .....                       | 51 |
| 4.17 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ grade 3-4 ของระบบเลือด..... | 54 |
| 4.18 ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ grade 3-4 ของระบบเลือด .....            | 55 |
| บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย .....  | 57 |
| บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อจำกัดในงานวิจัย.....   | 59 |
| 6.1 สรุปผลการวิจัย .....   | 59 |
| 6.2 ข้อจำกัดในงานวิจัย .....   | 59 |
| 6.3 ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาในอนาคต.....   | 60 |
| รายการอ้างอิง .....  | 61 |
| ภาคผนวก.....   | 67 |
| ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....  | 68 |
| ภาคผนวก ข เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย .....  | 71 |
| ภาคผนวก ค เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย .....   | 75 |
| ภาคผนวก ง แบบประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์.....  | 77 |

ญ

หน้า

|   |    |
|---|----|
| ภาคผนวก จ เอกสารรับรองโครงการวิจัย..... | 85 |
| ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....        | 87 |



## สารบัญตาราง

|             |  |    |
|-------------|--|----|
| ตารางที่ 1  | การแบ่งระยะของโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก .....  | 6  |
| ตารางที่ 2  | สูตรยาเคมีบำบัดสูตรแรก ในการรักษาผู้ป่วย advanced NSCLC .....                                      | 11 |
| ตารางที่ 3  | การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> กับ overall survival .....             | 16 |
| ตารางที่ 4  | การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1-C118T</i> .....                             | 17 |
| ตารางที่ 5  | แสดงช่วงเวลาในการเก็บข้อมูล .....  | 25 |
| ตารางที่ 6  | สถิติที่ใช้การวิเคราะห์ผลการศึกษา .....  | 26 |
| ตารางที่ 7  | ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง .....   | 29 |
| ตารางที่ 8  | ผลการวิเคราะห์ภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> .....   | 30 |
| ตารางที่ 9  | ผลการวิเคราะห์ภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> .....   | 31 |
| ตารางที่ 10 | ความชุกของภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> .....   | 32 |
| ตารางที่ 11 | ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> กับพยาธิคลินิก .....                           | 33 |
| ตารางที่ 12 | การประเมินผลการรักษาหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม .....                                    | 34 |
| ตารางที่ 13 | ความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิคลินิกกับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม .....                       | 35 |
| ตารางที่ 14 | ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรการรักษากับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม .....                      | 36 |
| ตารางที่ 15 | ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> กับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ..... | 37 |
| ตารางที่ 16 | ความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิคลินิกกับ clinical benefit rate .....                                      | 38 |
| ตารางที่ 17 | ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรการรักษากับ clinical benefit rate .....                                     | 39 |
| ตารางที่ 18 | ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> กับ clinical benefit rate .....                | 40 |
| ตารางที่ 19 | ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน <i>ERCC1</i> กับน้ำหนัที่เปลี่ยนแปลง .....                  | 40 |
| ตารางที่ 20 | ความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมกับน้ำหนัที่เปลี่ยนแปลง .....              | 41 |

ตารางที่ 21 ความสัมพันธ์ระหว่าง clinical benefit rate กับน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง..... 42

ตารางที่ 22 Base line ค่าเลือดของกลุ่มตัวอย่างก่อนได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม ..... 42

ตารางที่ 23 Base line ค่า hemoglobin ของกลุ่มตัวอย่าง ..... 43

ตารางที่ 24 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในแต่ละรอบการรักษา..... 45

ตารางที่ 25 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพิษสัณฐานของยีน *ERCC1* กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ .... 52

ตารางที่ 26 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพิษสัณฐานของยีน *ERCC1* กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ grade 3-4 ของระบบเลือด ..... 54

ตารางที่ 27 ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ grade 3-4 ของระบบเลือด..... 56



## สารบัญแผนภาพ

|  |    |
|--|----|
| แผนภาพที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย .....     | 3  |
| แผนภาพที่ 2 กลุ่มตัวอย่างของการศึกษา ..... | 28 |



## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ปัจจุบันมะเร็งปอดเป็นโรคที่เป็นปัญหาของหลายประเทศทั่วโลก จากรายงานปี ค.ศ. 2012 ขององค์การอนามัยโลก (WHO) รวบรวมข้อมูลจากทั่วโลก พบผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 1.8 ล้านคน ต่อปี เป็นร้อยละ 13 ของผู้ป่วยมะเร็งทั่วโลก และมีผู้ป่วยเสียชีวิตประมาณ 1.59 ล้านคนต่อปี [1] ในประเทศไทย พบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งปอดเพิ่มขึ้นทุกปี จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ.2555 พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งปอดรายใหม่พบมากเป็นอันดับ 3 รองจากมะเร็งเต้านมและโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ในเพศชายพบสูงเป็นอันดับ 1 ส่วนในเพศหญิงพบเป็นอันดับ 4 ของมะเร็งทั้งหมด [2] จึงนับได้ว่าโรคนี้เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย

มะเร็งปอดแบ่งเป็น 2 กลุ่มได้แก่ 1.ชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small cell lung cancer ;NSCLC) 2.ชนิดเซลล์เล็ก (small cell lung cancer ;SCLC) ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยมะเร็งปอดเป็นชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์มักมีโรคระยะแพร่กระจายแล้ว ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้าย (advanced NSCLC) หมายถึง ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก ระยะที่ IIIB ที่มีภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือเยื่อหุ้มปอดจากการแพร่กระจายของมะเร็ง หรือระยะ IV [3, 4] สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้ คือสูตรยาที่ประกอบด้วยยากุ่มแพลตินัม (platinum based chemotherapy) ซึ่งประกอบด้วย cisplatin หรือ carboplatin เป็นสูตรแรกในการรักษา [5] ยากุ่มแพลตินัมออกฤทธิ์จับกับดีเอ็นเอ ได้เป็น platinum-DNA adduct เกิดเป็น intrastrand crosslink รบกวนการสร้างสายดีเอ็นเอ มีผลทำให้เซลล์ตายผ่านกระบวนการ apoptosis [6, 7] อัตราการตอบสนองต่อยากุ่มยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม พบได้เพียงร้อยละ 30-40 [8-13] เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา cisplatin ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้อาเจียนมาก พิษต่อไต พิษต่อหู และระบบประสาท ส่วน carboplatin จะมีผลไม่พึงประสงค์เด่น ได้แก่ การกดไขกระดูก โดยเฉพาะทำให้เกล็ดเลือดต่ำลง [12, 14, 15]

ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้ายบางรายอาจไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม สาเหตุอาจเกิดจากระบบซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair system) มีหลายระบบ การซ่อมแซมด้วยการตัดออกของนิวคลีโอไทด์ (nucleotide excision repair หรือ NER) เป็นอีกระบบที่มีความสำคัญ excision repair cross complementation 1 (ERCC1) เป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่โดยการจดจำและตัดตำแหน่งดีเอ็นเอที่เสียหายออก มีตำแหน่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 19 [14, 16, 17] จาก

การศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมา [18-27] พบว่าภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ที่มีการเปลี่ยนแปลง single nucleotide polymorphisms (SNPs) มีความสัมพันธ์กับอัตราการตอบสนองและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยกลุ่มนี้

จากปัญหาที่กล่าวมาข้างต้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาความแตกต่างระหว่างพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ต่ออัตราการตอบสนองของยา (response rates) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (adverse events) ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้ายที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มีแพลตินัมเป็นส่วนประกอบในคนไทย เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้ายด้วยยาเคมีบำบัดที่เหมาะสมเกิดประโยชน์และความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

## 1.2 คำถามการวิจัย

1. ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้ายซึ่งรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมที่มีภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ที่มีลักษณะเป็น CC genotype ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดแตกต่างจากผู้ป่วยที่มีลักษณะเป็น CT หรือ TT genotype หรือไม่
2. ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้ายซึ่งรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมที่มีภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ที่มีลักษณะเป็น CC genotype เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดแตกต่างจากผู้ป่วยที่มีลักษณะเป็น CT หรือ TT genotype หรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้าย ระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1*
2. เพื่อเปรียบเทียบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้าย ระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC*

## 1.4 สมมติฐานการวิจัย

1. การตอบสนองต่อยา

สมมติฐานว่าง ( $H_0$ ): อัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้าย ระหว่างผู้ป่วยมีภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ที่มีลักษณะเป็น CC genotype กับ CT หรือ TT genotype ไม่แตกต่างกัน

สมมติฐานแย้ง (Ha): อัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้าย ระหว่างผู้ป่วยมีภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1* ที่มีลักษณะเป็น CC genotype แตกต่างจาก CT หรือ TT genotype

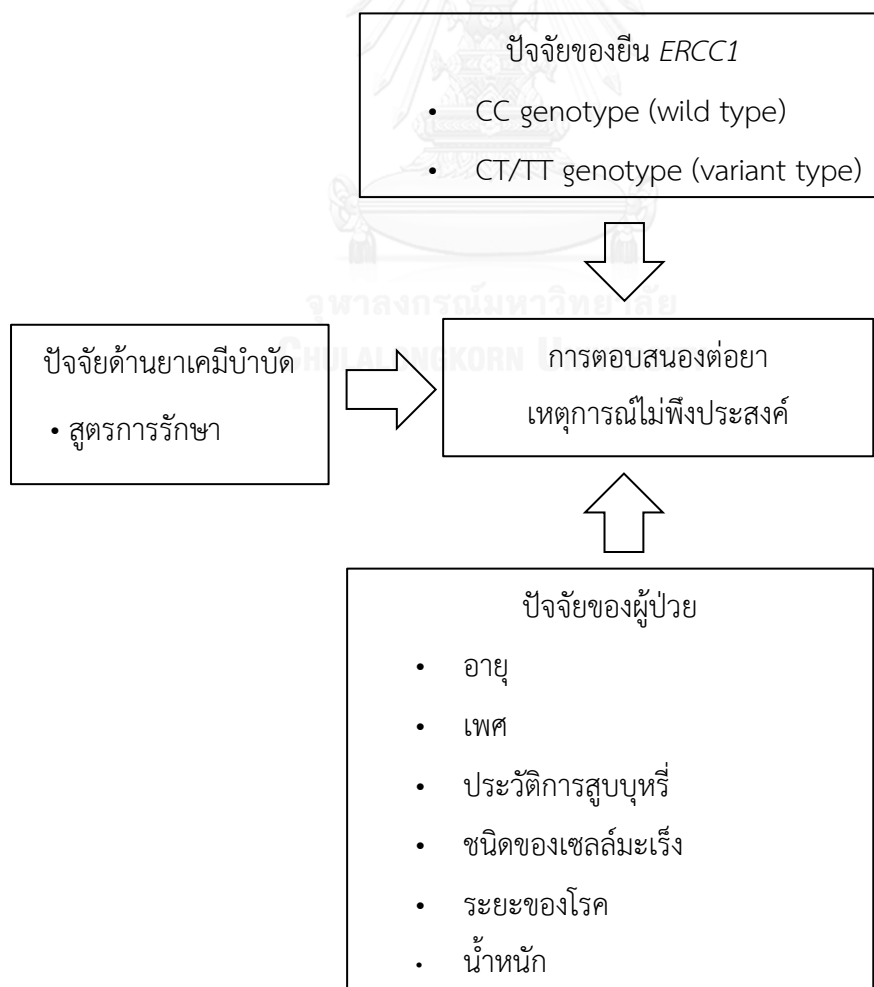
## 2. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

สมมติฐานว่าง (Ho): เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้าย ระหว่างผู้ป่วยมีภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1* ที่มีลักษณะเป็น CC genotype กับ CT หรือ TT genotype ไม่แตกต่างกัน

สมมติฐานแย้ง (Ha): เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้าย ระหว่างผู้ป่วยมีภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1* ที่มีลักษณะเป็น CC genotype แตกต่างจาก CT หรือ TT genotype

## 1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย

### แผนภาพที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย





## 1.6 นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย

1. ภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* หมายถึง การเกิด single nucleotide polymorphism ที่ตำแหน่ง C118T
2. สูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วยแพลตินัม (platinum based chemotherapy) หมายถึง สูตรการรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้ายที่มียากลุ่มแพลตินัมได้แก่ cisplatin หรือ carboplatin เป็นส่วนประกอบ
3. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event) หมายถึง เหตุการณ์ที่ไม่ต้องการและอาการแสดงที่ผิดปกติ ซึ่งเกิดขึ้นระหว่างการให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่ประกอบด้วยแพลตินัม โดยไม่จำเป็นต้องสัมพันธ์กับยาหรือการรักษา [28]
4. การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (response) หมายถึง เมื่อมีการประเมินผลการรักษาหลังจากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ประกอบด้วยแพลตินัม โดยรายงานเป็น complete response หรือ partial response ตามเกณฑ์ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [29] ซึ่งพิจารณาจาก computed tomography (CT), Magnetic resonance imaging (MRI)
5. การไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (non response) หมายถึง เมื่อมีการประเมินผลการรักษาหลังจากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่ประกอบด้วยแพลตินัม โดยรายงานเป็น stable disease หรือ progressive disease ตามเกณฑ์ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [29] ซึ่งพิจารณาจาก computed tomography (CT) magnetic resonance imaging (MRI)

## 1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทราบความชุกของภาวะพหุสัณฐานยีน *ERCC1* ในคนไทย
2. ทราบถึงความแตกต่างของอัตราการตอบสนองและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้าย ระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1*
3. ผลการศึกษาที่ได้สามารถเป็นแนวทางในการพิจารณาการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้ายด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมตามภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ให้เหมาะสมในผู้ป่วยไทยแต่ละรายในอนาคต

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 มะเร็งปอด

มะเร็งปอด คือ มะเร็งของหลอดลม (bronchus) หลอดลมแขนง (bronchiole) และเนื้อเยื่อปอด (lung parenchyma) อาการทางคลินิกที่พบได้บ่อย ได้แก่ ไอ หายใจลำบาก แน่นหน้าอก ไอเป็นเลือด และอาการอื่นๆ เช่น น้ำหนักลด ไข้ อ่อนเพลีย กลืนลำบาก นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 ไม่มีอาการทางคลินิก แต่พบก้อนมะเร็งจากภาพถ่ายรังสี [30]

ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งปอดมีหลายสาเหตุ โดยปัจจัยหลัก คือ การสูบบุหรี่ ผู้ที่สูบบุหรี่จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงเป็นมะเร็งปอด และมีความสัมพันธ์กับปริมาณที่สูบ ระยะเวลาที่สูบบุหรี่ของมะเร็งปอดที่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ คือ squamous cell carcinoma และ small cell carcinoma [31] นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงด้านอื่นที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งปอด เช่น K-ras mutation และ p53 mutation [32, 33] ยังมีปัจจัยเสี่ยงด้านสิ่งแวดล้อม เช่น มลพิษทางอากาศ ปัจจัยเสี่ยงด้านการสัมผัสสารก่อมะเร็งปอด เช่น แร่ใยหิน สารหนูจากยาฆ่าแมลง ไอจากถ่านหิน หมึกพิมพ์ เป็นต้น [34]

มะเร็งปอดแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาโดยชนิดของเซลล์ตามลักษณะทางพยาธิวิทยาจะส่งผลต่อการดำเนินโรคและการเลือกวิธีการรักษา การจำแนกประเภทของเซลล์แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้ [3]

1. ชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small cell lung cancer ;NSCLC) พบได้ประมาณร้อยละ 80 แบ่งออกเป็นชนิดย่อยๆ ได้อีก 4 ชนิดดังนี้
  - 1.1 squamous cell carcinoma
  - 1.2 adenocarcinoma รวมถึง bronchoalveolar cell carcinoma (BAC)
  - 1.3 large cell carcinoma
  - 1.4 adenosquamous cell carcinoma
2. ชนิดเซลล์เล็ก (small cell lung cancer ;SCLC)

การแบ่งระยะของโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กแบ่งระยะโดยใช้เกณฑ์ the tumours, nodes and metastasis (TNM) staging system ของ American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th [4] มีรายละเอียดดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** การแบ่งระยะของโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก

| Stage      | T   | N  | M  |
|------------|-----|----|----|
| Stage 0    | Tis | N0 | M0 |
| Stage IA   | T1a | N0 | M0 |
|            | T1b | N0 | M0 |
| Stage IB   | T2a | N0 | M0 |
| Stage IIA  | T2b | N0 | M0 |
|            | T1a | N1 | M0 |
|            | T1b | N1 | M0 |
|            | T2a | N1 | M0 |
| Stage IIB  | T2b | N1 | M0 |
|            | T3  | N0 | M0 |
| Stage IIIA | T1a | N2 | M0 |
|            | T1b | N2 | M0 |
|            | T2a | N2 | M0 |
|            | T2b | N2 | M0 |
|            | T3  | N1 | M0 |
|            | T3  | N2 | M0 |
|            | T4  | N0 | M0 |
|            | T4  | N0 | M0 |

ตารางที่ 1 การแบ่งระยะของโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (ต่อ)

| Stage      | T     | N     | M   |
|------------|-------|-------|-----|
| Stage IIIB | T1a   | N3    | M0  |
|            | T1b   | N3    | M0  |
|            | T2a   | N3    | M0  |
|            | T2b   | N3    | M0  |
|            | T3    | N3    | M0  |
|            | T4    | N3    | M0  |
|            | T4    | N3    | M0  |
| Stage IV   | Any T | Any N | M1a |
|            | Any T | Any N | M1b |

T (primary tumor) หมายถึง ขนาดก้อนมะเร็งปฐมภูมิ โดยมีรายละเอียดของแต่ละระดับดังนี้

TX : ไม่สามารถประเมินขนาดของก้อนมะเร็งปฐมภูมิได้ อาจพบเซลล์มะเร็งในเสมหะหรือน้ำล้างหลอดลมแต่ไม่พบเซลล์มะเร็งจากภาพถ่ายรังสีของทรวงอกหรือการส่องกล้องตรวจหลอดลม

T0 : ตรวจไม่พบก้อนมะเร็งปฐมภูมิ

Tis : ตรวจพบเซลล์มะเร็งในชั้น epithelium เดียวกัน โดยยังไม่มีการลุกลามไปยังชั้นเซลล์ข้างเคียง

T1 : ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของก้อนมะเร็ง น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 เซนติเมตร ซึ่งล้อมรอบด้วยเนื้อเยื่อปอดหรือ visceral pleura และไม่ลุกลามเกิน lobar bronchus

T1a : ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของก้อนมะเร็ง น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เซนติเมตร

T1b : ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของก้อนมะเร็ง มากกว่า 2 แต่ไม่เกิน 3 เซนติเมตร

T2 : ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของก้อนมะเร็ง มากกว่า 3 แต่ไม่เกิน 7 เซนติเมตร มะเร็งลุกลามไปยัง visceral pleura เซลล์มะเร็งกระจายไปยัง main bronchus ห่างจาก carina 2 เซนติเมตร ขึ้นไป อาจมีปอดแฟบ หรือ obstructive pneumonitis อยู่เฉพาะปอดกลีบใดกลีบหนึ่งไม่ลุกลามทำให้ปอดด้านนั้นแฟบทั้งข้าง

- T2a : ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของก้อนมะเร็ง มากกว่า 3 แต่ไม่เกิน 5 เซนติเมตร
- T2b : ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของก้อนมะเร็ง มากกว่า 5 แต่ไม่เกิน 7 เซนติเมตร
- T3 : ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของก้อนมะเร็ง มากกว่า 7 เซนติเมตร หรือ มีการกระจายเข้าสู่อวัยวะข้างเคียงโดยตรง เช่น parietal pleural, chest wall (รวมถึง superior sulcus tumors), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium หรือก้อนมะเร็งกระจายเข้าไปใน main bronchus โดยมีระยะห่างจาก carina น้อยกว่า 2 เซนติเมตร แต่ไม่ได้กระจายเข้าสู่ carina โดยตรง อาจมีการอุดตันของหลอดลมทำให้ปอดแฟบทั้งข้าง หรือมี obstructive pneumonitis ของปอดทั้งข้าง
- T4 : โรคมะเร็งขนาดโตก็ได้ ลุกลามไปยัง mediastinum, carina, recurrent laryngeal nerve หัวใจ หลอดเลือดใหญ่ หลอดอาหาร หลอดลม กระดูกไขสันหลัง
- N (Regional Lymph Node) หมายถึง ระดับการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองของเซลล์มะเร็ง
- Nx : ไม่สามารถประเมินต่อมน้ำเหลืองได้
- No : ไม่พบเซลล์มะเร็งในต่อมน้ำเหลือง
- N1 : มะเร็งกระจายไปยัง ipsilateral peribronchial lymph node และหรือ ipsilateral hilar lymph node และ intrapulmonary nodes โดยตรง
- N2 : มะเร็งกระจายไปยัง ipsilateral mediastinal lymph node และหรือ subcarinal lymph node
- N3 : มะเร็งกระจายไปยัง contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral contralateral scalene, supraclavicular lymph nodes
- M (Distant Metastasis) หมายถึง การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่น
- M0 : ไม่พบการกระจายไปยังอวัยวะอื่น
- M1 : มีการกระจายไปยังอวัยวะอื่น
- M1a : มีก้อนมะเร็งในปอดกลีบที่อยู่ด้านตรงข้าม มีก้อนในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือ มีน้ำในเยื่อหุ้มปอด
- M1b : กระจายไปยังอวัยวะนอกช่องอก

สถานะของผู้ป่วย (performance status) ประเมินตามเกณฑ์ของ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [35] ได้ดังนี้

- ระดับ 0 หมายถึง ความสามารถปกติเหมือนก่อนป่วยโดยไม่มีข้อจำกัด
- ระดับ 1 หมายถึง จำกัดกิจกรรมที่ออกแรงมากแต่สามารถทำงานที่ไม่ต้องใช้แรงมากได้ เช่น สามารถทำงานบ้านเบาๆได้ ทำงานสำนักงาน
- ระดับ 2 หมายถึง ดูแลตัวเองได้แต่ต้องพักบนเตียงหรือนั่งน้อยกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
- ระดับ 3 หมายถึง ดูแลตัวเองได้บ้างแต่ต้องพักบนเตียงหรือนั่งมากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
- ระดับ 4 หมายถึง ไร้สมรรถภาพ ดูแลตัวเองไม่ได้เลย ต้องนั่งหรือนอนบนเตียงตลอดเวลา (bed ridden)
- ระดับ 5 หมายถึง เสียชีวิต

แนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer (NSCLC) ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ในระยะที่ I, II และระยะที่ IIIA วิธีรักษาหลักคือการผ่าตัด แต่เนื่องจากมีโอกาสกลับมาเป็นซ้ำของโรคหลังการผ่าตัด จึงมีการนำยาเคมีบำบัดมาใช้ร่วมในการรักษาโดยแบ่งเป็นการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) และการให้ยาเคมีบำบัดเสริมก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยในระยะ IIIA และระยะ IIIB ที่ผ่าตัดไม่ได้จะรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา (chemoradiation) ส่วนในระยะที่ IV จะให้ยาเคมีบำบัดถ้ามี performance status ระดับ 0-2 [36, 37]

## 2.2 มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้าย

มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้าย (advanced non-small cell lung cancer; advanced NSCLC) หมายถึง มะเร็งปอดชนิด Non-Small Cell Lung Cancer ระยะที่ IIIB (ที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจากมะเร็ง) หรือ ระยะ IV

## 2.3 ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้าย

ระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้ายที่ไม่ได้รักษาด้วยยาเคมีบำบัดคือประมาณ 5 เดือน [38] จากข้อมูลการศึกษาแบบ meta-analysis [39] จาก randomized controlled trials 16 การศึกษา พบว่า การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับ best supportive care (BSC) ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 23 ของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย BSC (HR,

0.77; 95% CI, 0.71 to 0.83;  $P < 0.0001$ ) และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา platinum-based chemotherapy มีอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดมากกว่ากลุ่มที่รับ non-platinum based chemotherapy (OR, 1.62; 95% CI, 1.46 to 1.8;  $P < 0.0001$ ) [40] ส่วนสถานะของผู้ป่วย (performance status; PS) มีผลต่อการรักษาผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ IV ผู้ป่วยที่มี ECOG ระดับ 2 เกิดผลข้างเคียงจากการรักษาสูงกว่าและมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่มี ECOG ระดับ 0 ถึง 1 [8, 41] ส่วนผู้ป่วยที่มี ECOG ระดับ 3 หรือ 4 ไม่แนะนำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แต่แนะนำให้รักษาแบบประคับประคอง [9, 42]

ยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ได้แก่ paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine และ irinotecan มีการนำมาศึกษาในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะ advanced NSCLC โดยใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin จากการศึกษารandomized phase III ด้วยสูตร cisplatin ร่วมกับ vinorelbine, gemcitabine ร่วมกับ cisplatin, irinotecan ร่วมกับ cisplatin หรือ paclitaxel ร่วมกับ carboplatin พบว่า อัตราการรอดชีวิตโดยรวมและอัตราการตอบสนองต่อยาไม่แตกต่างกัน [10]

#### คำแนะนำการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้าย [5]

1. ผู้ป่วยที่มี ECOG 0 หรือ 1 แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดสูตรที่มีแพลตินัม ร่วมในการรักษา ในกรณีผู้ป่วยอายุ > 70 ปี อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดชนิดเดี่ยว (ระดับคำแนะนำ 1)
2. ผู้ป่วยมะเร็งที่มี ECOG 2 ให้พิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นรายๆ ไป โดยอาจพิจารณาใช้ยาเคมีบำบัดที่เป็นยาเดี่ยวในการรักษา โดยไม่คำนึงถึงอายุของผู้ป่วย (ระดับคำแนะนำ 2A)
3. ผู้ป่วยที่มี ECOG 3 หรือ 4 ไม่แนะนำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยไม่คำนึงถึงอายุของผู้ป่วย แนะนำให้การรักษาแบบประคับประคอง (ระดับคำแนะนำ 1)
4. ระยะเวลาของการให้ยาเคมีบำบัดคือประมาณ 4-6 รอบ (ระดับคำแนะนำ 2A)
5. ผู้ป่วยที่มี ECOG 0 หรือ 1 ที่มีโรคกำเริบ หรือกลับเป็นซ้ำ หลังจากได้รับยาเคมีบำบัดชุดแรกไปแล้ว แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดที่เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโดยไม่คำนึงถึงอายุของผู้ป่วย โดยยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้ คือ second line และ third line

#### สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำใน advanced NSCLC [5]

1. ยาที่แนะนำให้ใช้ในสูตรแรก ได้แก่ cisplatin หรือ carboplatin based combinations chemotherapy โดยใช้ cisplatin หรือ carboplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัด ได้แก่
  1. etoposide 2. vinblastine 3. mitomycin 4. paclitaxel 5. docetaxel

6. vinorelbine 7. gemcitabine 8. irinotecan

2. ยาที่แนะนำให้ใช้ในสูตรที่ 2 และ 3 ได้แก่ 1. docetaxel (ระดับคำแนะนำ 1) 2. pemetrexed (ระดับคำแนะนำ 1) 3. erlotinib (ระดับคำแนะนำ 2A) 4. gefitinib (ระดับคำแนะนำ 2B) 5. paclitaxel (ระดับคำแนะนำ 3)

ยาเคมีบำบัดสูตรแรก (first line drugs) ในการรักษาผู้ป่วยผู้ป่วย advanced NSCLC ตามแนวทางของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ [5] ดังแสดงในตารางที่ 2

1. สูตร PE คือ cisplatin\* ร่วมกับ etoposide
2. สูตร CG คือ cisplatin\* ร่วมกับ gemcitabine
3. สูตร CbPac คือ carboplatin ร่วมกับ paclitaxel

(\* ใช้ carboplatin แทน cisplatin ได้ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยา cisplatin)

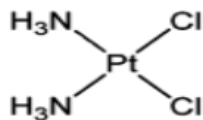
ตารางที่ 2 สูตรยาเคมีบำบัดสูตรแรก ในการรักษาผู้ป่วย advanced NSCLC

| สูตรยา (ระยะเวลาให้ยา)                                 | ชื่อยา      | ขนาดยา                                 |
|--|-------------|--|
| PE<br>(ทุก 21 วัน จำนวน 4-6 รอบ)                       | cisplatin   | 80 mg./m <sup>2</sup> IV ใน day 1      |
|  | etoposide   | 100 mg./m <sup>2</sup> IV ใน day 1,2,3 |
| carboplatin/ etoposide<br>(ทุก 21 วัน จำนวน 4-6 รอบ)   | carboplatin | AUC 5-6 mg./ ml / min ใน day 1,2,9     |
|  | etoposide   | 100 mg./m <sup>2</sup> IV ใน day 1,2,3 |
| CG<br>(ทุก 21 วัน จำนวน 4-6 รอบ)                       | cisplatin   | 80 mg./m <sup>2</sup> IV ใน day 1      |
|  | gemcitabine | 1000 mg./m <sup>2</sup> IV ใน day 1,8  |
| carboplatin/ gemcitabine<br>(ทุก 21 วัน จำนวน 4-6 รอบ) | carboplatin | AUC 5 mg./ ml / min ใน day 1           |
|  | gemcitabine | 1000 mg./m <sup>2</sup> IV ใน day 1,8  |
| CbPac<br>(ทุก 21 วัน จำนวน 4-6 รอบ)                    | carboplatin | AUC 5-6 ใน day 1                       |
|  | paclitaxel  | 200 mg./m <sup>2</sup> IV ใน day 1     |

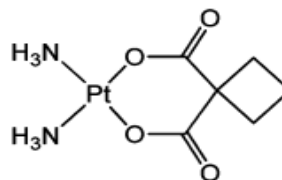
ยาเคมีบำบัดสูตรที่สอง (second line drugs) ในการรักษาผู้ป่วยผู้ป่วย advanced NSCLC ตามแนวทางของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ [5] ได้แก่ docetaxel ขนาด 60-75 mg./m<sup>2</sup> ใน day 1 ทุก 21 วัน จำนวน 4-6 รอบ



## โครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ของยา cisplatin และ carboplatin



โครงสร้างของยา cisplatin



โครงสร้างของยา carboplatin

ยา cisplatin และ carboplatin เป็นยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ออกฤทธิ์โดยจับกับดีเอ็นเอได้เป็น platinum-DNA adduct เป็น intrastrand หรือ interstrand cross-link โดยมากจะเป็น intrastrand cross-link ซึ่งรบกวนการจำลอง (DNA replication) และการแปลรหัส (DNA transcription) ของดีเอ็นเอ ส่งผลทำให้เซลล์มะเร็งตายผ่านกระบวนการ apoptosis [6, 7]

### 2.4 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของยาเคมีบำบัด

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา cisplatin ที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้อาเจียนมาก (severe nausea, vomiting) ซึ่งจะพบในช่วง 2-3 ชั่วโมงหลังให้ยาเคมีบำบัดและอาจมีอาการต่ออีก 2-3 วัน กลไกที่แท้จริงของยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดการคลื่นไส้และอาเจียนนั้นยังไม่ทราบชัดเจน เชื่อว่าเกิดจากศูนย์ควบคุมการอาเจียน ซึ่งอยู่บริเวณสมองส่วน medulla oblongata ถูกกระตุ้นเกิดการหลั่งสารสื่อประสาท ต่างๆ ทำให้กระตุ้นกล้ามเนื้อหน้าท้อง กระบังลม กระเพาะอาหาร และหลอดอาหาร เกิดการอาเจียน อาการไม่พึงประสงค์นี้เป็นปัญหาที่ผู้ป่วยกลัวมากที่สุดอาการหนึ่ง และเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยร้อยละ 1-10 ปฏิเสธการรักษา ความรุนแรงที่เกิดขึ้นจะแตกต่างกันไปขึ้นกับขนาดยาและตัวบุคคล อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญอีกชนิดหนึ่ง ได้แก่ พิษต่อไต (nephrotoxicity) เกิดได้ร้อยละ 20-41 โดย cisplatin จะสะสมใน tubular cell ได้ในระดับที่สูงถึง 5 เท่าเมื่อเทียบกับในเลือดทำให้เกิดภาวะ acute tubular necrosis หรือเกิด apoptosis ของไตได้ นอกจากนั้นยังทำให้เกิดพิษต่อประสาทหู (ototoxicity) ซึ่งจะเกิดร้อยละ 23-54 โดย cisplatin จะไปทำลาย hair cell ของ cochlea ทำให้การได้ยินลดลง ส่วนระบบประสาทจะเกิด peripheral neuropathy ประมาณร้อยละ 30-86 ส่วน carboplatin กดไขกระดูกมากกว่า cisplatin โดยเฉพาะทำให้เกิดเลือดต่ำลง (thrombocytopenia) และเกิดภาวะนิวโทรพีเนีย (neutropenia) [12, 14, 15] และพบว่าผู้ป่วยที่รับยาเคมีบำบัดเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (adverse events) เพิ่มขึ้นตามจำนวนรอบการรักษาที่เพิ่มขึ้นด้วย [43] ภาวะโลหิตจาง (anemia) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ ชนิดและระยะเวลาที่ได้รับการรักษา อย่างไรก็ตาม ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งสามารถเกิดได้จากหลากหลายสาเหตุ ได้แก่ การขาดสารอาหาร เช่น

ธาตุเหล็กหรือกรดโฟลิก การกดไขกระดูก (myelosuppression) ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่พบบ่อย ได้แก่ เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) คือ ภาวะเกล็ดเลือดน้อยกว่า  $750,000/\text{mm}^3$  ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก ส่วนภาวะนิวโทรพีเนีย คือ ภาวะที่ผู้ป่วยมีจำนวนนับของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) ในเลือด (absolute neutrophil count (ANC) หรือ ปริมาณของนิวโทรฟิลน้อยกว่า  $1500 \text{ cells}/\text{mm}^3$  [28] ซึ่งผู้ป่วยจะเกิดภาวะนิวโทรพีเนีย จนถึงระดับที่ต่ำสุดในช่วงวันที่ 10 ถึง วันที่ 14 หลังได้รับยาเคมีบำบัด หลังจากนั้นเซลล์เม็ดเลือดขาวจะเริ่มเพิ่มขึ้นเมื่อไขกระดูกกลับมาทำงานโดยผลิตเซลล์ใหม่ และจะค่อยๆ ฟื้นตัว กลับสู่สภาพปกติในสัปดาห์ที่ 3-4 จะเป็นระยะเวลาที่ผู้ป่วยพร้อมได้รับยาเคมีบำบัดในรอบต่อไป ช่วงเวลาที่เกิดภาวะนิวโทรพีเนีย ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงในการติดเชื้อสูงมาก และถ้าตรวจพบว่า มีไข้สูงเกินหรือเท่ากับ  $38^\circ\text{C}$  ร่วมด้วย จะเกิดภาวะ febrile neutropenia ได้

การเพิ่มประสิทธิผลของยาเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย อาจทำได้โดยนำยาเคมีบำบัดชนิดใหม่กลุ่มอื่น ที่มีประสิทธิภาพดีมาให้ร่วมกันแทนที่ยากลุ่มแพลตตินัมเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยากกลุ่มนี้ จากการศึกษาพบว่ายาสูตรใหม่ที่ประกอบด้วยยาเคมีบำบัด 2 ชนิดที่ไม่มียากกลุ่มแพลตตินัมมีประสิทธิผลเท่าเทียมกับยาสูตรกลุ่มแพลตตินัมแต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า [44, 45]

การศึกษาของ Iranzo และคณะ [46] เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย advanced NSCLC จำนวน 494 คน ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีนทั้งหมด 5 SNPs ได้แก่ *ERCC1-118*, *ERCC1-8902*, *XRCC3*, *XPB-23* และ *XPB-10* กับภาวะ neutropenia โดยประเมินปริมาณของ neutrophil ในวันที่ 21 ของแต่ละรอบการรับยา พบว่ายีน *ERCC1-118*, *ERCC1-8902*, *XRCC3*, *XPB-23* และ *XPB-10* ทั้ง 5 SNPs ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดนิวโทรพีเนียอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.53, 0.92, 0.37, 0.72, 0.89, 0.92$  ตามลำดับ) สอดคล้องกับการศึกษาของ Joerger และคณะ [20] ที่ *ERCC1-C118T* ไม่มีความสัมพันธ์กับการกดไขกระดูกและความเป็นพิษอื่นๆ

## 2.5 การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

การตอบสนองของโรคต่อการให้ยาเคมีบำบัดประเมินตามเกณฑ์ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST version 1.1) [29] แบ่งการตอบสนองต่อการรักษาเป็น 4 แบบ คือ

1. Complete response (CR) หมายถึง ไม่พบรอยโรคทั้งหมดที่เคยมีอยู่

2. Partial response (PR) หมายถึง ผลรวมของขนาดรอยโรคที่วัดการตอบสนองโดยวัดจากเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของเนื้องอกลดลงอย่างน้อยร้อยละ 30

3. Progressive disease (PD) หมายถึง ผลรวมของขนาดรอยโรคที่วัดการตอบสนองโดยวัดจากเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดของเนื้องอกเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 20 หรือมีรอยโรคเกิดใหม่

4. Stable disease (SD) หมายถึง กรณีที่ไม่เข้าเกณฑ์ของทั้ง partial response และ progressive disease

ผลการรักษาด้วยเคมีบำบัดจะประเมินหลังจากให้ยาเคมีบำบัดรอบที่ 2 หรือ 3 ถ้ามะเร็งตอบสนองต่อการรักษา (complete หรือ partial response) พิจารณาให้ยาต่อโดยการรักษาจะให้ยาทั้งหมด 4-6 รอบ แต่ถ้ารอยโรคคงที่ (stable disease) หลังจากให้ยาสูตรแรกแล้ว 4 สัปดาห์หรือมีรอยโรคเพิ่มขึ้น (progressive disease) ควรเปลี่ยนไปให้การรักษาด้วยสูตรยาอื่นๆ ในผู้ป่วยที่โรคไม่ตอบสนองต่อยาที่เป็น first line หรือกลับมาเป็นใหม่หลังได้ first line และมี ECOG 0-2 อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดหรือยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งมะเร็ง ยาที่เป็น second line ได้แก่ การให้ single agent docetaxel และ pemetrexed หรือ ยากลุ่ม tyrosine kinase inhibitor เช่น gefitinib และ erlotinib การรักษาที่สำคัญมากในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ การรักษาแบบประคับประคอง [9, 47-50]

## 2.6 กลไกการดีเอ็นเอ

กลไกหลักที่ก่อให้เกิดความเสียหายของดีเอ็นเอ เช่น การแทนที่เบส (base substitution) เกิดขึ้นขณะมีการจำลองดีเอ็นเอ (DNA replication) เกิดการแทนที่ของเบสในกลุ่มเดียวกันหรือต่างกลุ่ม การเกิด cross-linking ระหว่างสายดีเอ็นเอทั้งสอง ทำลายโครงสร้างของเกลียวคู่ดีเอ็นเอ การสูญเสียเบส (base missing) มีการสูญหายของเบสบางตัว เช่น เบสพิวรีน การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างเบส (alteration of base) มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมี ทำให้โครงสร้างของเกลียวคู่ดีเอ็นเอผิดปกติ การขาดออกจากกันของสายดีเอ็นเอสายใดสายหนึ่ง (single-strand break) มีการทำลายพันธะ phosphodiester ระหว่างนิวคลีโอไทด์บนสายเดียวกันทำให้สายดีเอ็นเอขาด การขาดทั้งสองสายของดีเอ็นเอ (double-strand break) การจำลองดีเอ็นเอผิดพลาด (DNA replication error) เกิดได้โดยไม่มีการสร้างพันธะไฮโดรเจนระหว่างคู่เบสหรือเกิดการจับคู่เบสผิดคู่ [51-53] ยาเคมีบำบัดส่งผลให้เกิดความเสียหายของดีเอ็นเอ ร่างกายคนเรามีกลไกซ่อมแซมดีเอ็นเอที่เสียหายผ่านกลไกต่างๆ เช่น nucleotide excision repair (NER) เป็นการตัดนิวคลีโอไทด์ที่เสียหายออก ส่วน mismatch repair (MMR) ซ่อมแซมโดยตรวจสอบการเข้าคู่ผิดของนิวคลีโอไทด์ ซึ่งใช้เอนไซม์หลายชนิดจดจำและแยกความแตกต่างเมื่อเกิดการเข้าคู่เบสผิดชนิด ระบบ MMR แก้ไขด้วยการกำจัดเบสที่

ผิดพลาดออกไปแล้วเติมเบสที่ถูกต้องเข้าไปแทนที่ และ base excision repair เป็นการตัดเบสที่เสียหายออก ด้วย DNA glycosylase [16, 52, 53]

## 2.7 บทบาทของ *ERCC1*

ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้ายตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมประมาณร้อยละ 30-40 [8-13] การไม่ตอบสนองต่อยาของการรักษาด้วยสูตรดังกล่าว อาจมีสาเหตุมาจากการดื้อยาของยากกลุ่มแพลตินัม [14, 16] excision repair cross complementation 1 (*ERCC1*) เป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่การซ่อมแซมดีเอ็นเอ ด้วยการตัดนิวคลีโอไทด์ออก (nucleotide excision repair; NER) [16] โดยการจดจำและตัดตำแหน่ง platinum-DNA adduct ส่งผลให้ยากกลุ่มแพลตินัม ไม่สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ อาจส่งผลต่อการตอบสนองต่อยาลดลงได้ มีสมมติฐานว่า ภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 19 เกิดการเปลี่ยนแปลงเบสเพียงตำแหน่งเดียว (single nucleotide polymorphism หรือ SNP) จากเบสไซโทซีน (C) ไปเป็นไทมีดีน (T) ที่ตำแหน่ง codon 118 (C118T) อาจทำให้การตอบสนองต่อยาแพลตินัลดลง ในทางคลินิกภาวะพหุสัณฐานของยีนดังกล่าว สามารถเป็นตัวบ่งชี้การตอบสนองของโรคมะเร็งปอดชนิด NSCLC ต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมได้ [16, 17]

## 2.8 ผลการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1*

จากการศึกษาของ Cheng และคณะ [18] Dong และคณะ [19] Joerger และคณะ [20] Okuda และคณะ [21] Yin และคณะ [22] Park และคณะ ปี [23] Isla และคณะ [24] Ryu และคณะ [27] เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ดังตารางที่ 3 เป็นการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ที่ใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมกับอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) ในผู้ป่วย advanced NSCLC จากผลการศึกษาดังกล่าว พบความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อการรักษาและภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ในผู้ป่วยที่มี CC genotype (wild genotype) มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มี CT genotype (heterozygous variant) หรือ TT genotype (homozygous variant) แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มี CT genotype (heterozygous variant) หรือ TT genotype (homozygous variant) เป็นปัจจัยที่ทำให้อัตราการรอดชีวิตโดยรวมลดลง

ตารางที่ 3 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* กับ overall survival

| การศึกษา        | เชื้อชาติ | จำนวน | ยา                       | SNPs                             | HR,95%CI<br>(CT/TT vs CC)            |
|-----------------|-----------|-------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Cheng<br>2012   | asian     | 142   | cisplatin                | C118T                            | 1.65 (1.24,2.19)                     |
| Dong<br>2012    | asian     | 185   | platinum                 | C118T                            | 1.46 (1.04,2.04)                     |
| Joerger<br>2012 | caucasian | 137   | cisplatin<br>carboplatin | C118T                            | 1.50 (1.02,2.21)                     |
| Okuda<br>2011   | asian     | 90    | platinum                 | C118T<br>C8092A<br>(CA/AA vs CC) | 2.00 (1.01,3.93)<br>1.98 (1.06,3.69) |
| Yin<br>2009     | asian     | 257   | platinum                 | C118T                            | 1.60 (1.22,2.12)                     |
| Park<br>2006    | asian     | 245   | cisplatin                | C118T                            | 1.42 (1.08,1.86)                     |
| Ryu<br>2004     | asian     | 109   | cisplatin                | C118T                            | 3.24 (1.82,5.67)                     |
| Isla 2004       | caucasian | 61    | cisplatin                | C118T                            | 3.54 (1.25,10.04)                    |

การศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นสอดคล้องกับการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Xu และคณะ [54] ซึ่งได้รวบรวมทั้งหมด 39 การศึกษา ในผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังปอดชนิด advanced NSCLC ที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1-C118T* และ *ERCC1-C8092A* พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะพหุสัณฐานยีน *ERCC1-C118T* ที่มี CT/TT genotype มีระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมน้อยกว่าในกลุ่ม CC genotype (HR: 1.29, 95% CI: 1.07–1.56,  $P = 0.007$ , CT/TT vs. CC)

ดังนั้นจึงมีการศึกษาการตอบสนองต่อยา (treatment response) เพื่อวิเคราะห์ถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* กับอัตราการตอบสนองต่อยา (response rate) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1-C118T*

| การศึกษา   | ระยะ   | ยา                       | SNPs  | ผลการศึกษา   |
|--|--------|--------------------------|-------|--|
| Su และคณะ ปี 2007<br>เป็นการศึกษาแบบ<br>retrospective study<br>ในเชื้อชาติ asian<br>จำนวน 76 คน      | III/IV | cisplatin                | C118T | TR: ผู้ที่มี CC genotype<br>ตอบสนองต่อยามากกว่า<br>กลุ่มที่มี CT หรือ TT<br>genotype (OR = 4.10, 95%<br>CI: 1.31-12.85, $P=0.015$ )  |
| Li และคณะ ปี 2010<br>เป็นการศึกษาแบบ<br>retrospective study<br>ในเชื้อชาติ asian<br>จำนวน 115 คน     | III/IV | cisplatin<br>carboplatin | C118T | TR: ผู้ที่มี CC genotype<br>ตอบสนองต่อยาน้อยกว่ากลุ่มที่<br>มี CT หรือ TT genotype<br>(OR: 0.32, 95% CI: 0.13–<br>0.75, $P= 0.008$ )   |
| Cheng และคณะ<br>ปี 2012 เป็นการศึกษา<br>แบบ retrospective<br>study ในเชื้อชาติ<br>asian จำนวน 142 คน | III/IV | cisplatin                | C118T | TR: ผู้ที่มี CC genotype<br>ตอบสนองต่อยามากกว่ากลุ่มที่<br>มี CT หรือ TT genotype<br>(OR: 2.52, 95% CI: 1.17–<br>5.43) Median PFS: CT หรือ<br>TT genotype = 5.4 เดือน<br>ตามลำดับเมื่อเทียบกับ CC<br>genotype = 5.8 เดือน<br>( $P = 0.008$ ) |

TR = treatment response. OS = over survival. PFS = progressive-free survival

ตารางที่ 4 การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1-C118T* (ต่อ)

| การศึกษา  | ระยะ   | ยา                       | SNPs  | ผลการศึกษา   |
|---|--------|--------------------------|-------|--|
| Joerger และคณะ<br>ปี 2012 เป็นการศึกษา<br>แบบ prospective<br>clinical study ในเชื้อ<br>ชาติ Caucasian<br>จำนวน 137 คน | III/IV | cisplatin<br>carboplatin | C118T | TR: ผู้ป่วยที่มี CC genotype<br>ตอบสนองต่อยาร้อยละ 52<br>ส่วนกลุ่มที่มี CT หรือ<br>TT genotype ร้อยละ 29<br>( $P=0.02$ ) , Median OS: CT<br>หรือ TT genotype = 10.2<br>และ 9.5 เดือน ตามลำดับ<br>เทียบกับ CC genotype =<br>14.9 เดือน (adjusted HR,<br>1.54 ; $P=0.05$ ) , Median<br>PFS: CT หรือ TT genotype<br>= 5.8 และ 4.9 เดือน ตาม<br>ลำดับเทียบกับ CC genotype<br>= 9 เดือน<br>(adjustedHR=1.60; $P=0.04$ ) |

TR = treatment response. OS = over survival. PFS = progressive-free survival

จากตารางที่ 4 การศึกษาของ Cheng และคณะ [18] เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด advanced NSCLC จำนวน 142 คน ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1* ตำแหน่ง codon ที่ 118 (SNPs, Asn118Asn:C>T) กับอัตราการตอบสนองต่อยา (response rate) ระยะเวลาการปลอดโรค (progression-free survival :PFS) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival:OS) ของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มี cisplatin ได้แก่ cisplatin (DDP) + vinorelbine (NVB) หรือ DDP + paclitaxel (TAX) ให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างน้อย 4-6 cycle โดยวิเคราะห์ภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1* (Asn118Asn) ด้วยวิธี real-time PCR และประเมินการตอบสนองต่อยาตาม RECIST criteria พบว่ามีความถี่ของ allele ดังนี้ ร้อยละ 60.6 (CC), ร้อยละ 33.1 (CT) และร้อยละ 6.3 (TT) ผลการศึกษาคือ การตอบสนองต่อยาโดยรวม (CR+PR) ของผู้ป่วยทั้งหมดคิดเป็นร้อยละ 33.1 ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่มี CC genotype อัตราการตอบสนอง (CR+PR) ต่อยา cisplatin สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลง single nucleotide

polymorphisms (SNPs) จาก C เป็น T (CT หรือ TT genotype) (OR: 2.52, 95% CI: 1.17–5.43) ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาของ Su และคณะ [25] เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย advanced NSCLC ศึกษาภาวะพหุสัณฐาน 4 SNPs ได้แก่ *ATM* (A60G), *ERCC1* (Asn118Asn), *APE1* (Asn148Glu) และ *iASPP* (A67T) กับการตอบสนอง (CR+PR) ตาม WHO criteria ต่อยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum โดยวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานของยีนทั้ง 4 SNPs ด้วยวิธี real-time PCR ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่พบภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* (Asn118Asn) ซึ่งมี CC genotype ตอบสนองต่อยามากกว่ากลุ่มที่มี CT หรือ TT genotype (OR = 4.10, 95% CI: 1.31-12.85,  $P=0.015$ )

ส่วนการศึกษาของ Li และคณะ [26] ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด advanced NSCLC จำนวน 115 คน เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* และ *XPP* กับอัตราการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มี cisplatin หรือ carboplatin โดยรอบการรับยาแต่ละครั้งคือ 3 หรือ 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นประเมินการตอบสนองต่อยา (CR+PR) หลังการรับยาครั้งที่ 2 ตาม WHO criteria ซึ่งเก็บตัวอย่างโดยใช้เลือดและทำการวิเคราะห์ genotype ของยีน *ERCC1* Asn118Asn (354 CT), *Gln504Lys* (8092 CA) และ *XPB* Lys751Gln (35931 AC) โดยวิธี polymerase chain reaction (PCR) และ 3-dimensional (3-D) polyacrylamide gel-based DNA microarray ผลปรากฏว่า ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* Asn118Asn (354 CT), *Gln504Lys* (8092 CA) และ *XPB* Lys751Gln (35931 AC) กับ ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน อายุ เพศ การสูบบุหรี่ ชนิดของมะเร็ง และพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่มี CC genotype ของยีน *ERCC1* (Gln504Ly) มีการตอบสนองต่อยา (CR+PR) มากกว่ากลุ่มที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลง single nucleotide polymorphisms (SNPs) จาก C เป็น A ซึ่งมี CA หรือ AA genotype (OR: 4.28, 95% CI: 1.74–10.50,  $P = 0.001$ ) ในทางตรงกันข้าม ผู้ป่วยกลุ่มที่พบภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* (Asn118Asn) ที่มี CC genotype มีการตอบสนองน้อยกว่ากลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลง single nucleotide polymorphisms (SNPs) จาก C เป็น T ซึ่งมี CT หรือ TT genotype (OR: 0.32, 95% CI: 0.13–0.75,  $P = 0.008$ )

การศึกษาของ Joerger และคณะ [20] เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าการศึกษาแรก (prospective clinical study) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด advanced NSCLC จำนวน 137 คน ที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร platinum-gemcitabine (PG) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีนทั้งหมด 23 SNPs กับการตอบสนองต่อยา ระยะเวลาการปลอดโรค (PFS) อัตราการรอดชีวิตโดยรวม (OS) รวมถึงการเกิดพิษจากยาเคมีบำบัด (toxicity) ซึ่งจะประเมินการตอบสนองต่อ



ยาทุก 2 รอบ พบว่า ค่ามัธยฐานระยะเวลาการปลอดโรคคือ 5.8 เดือน ค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมคือ 10.2 เดือน และผู้ป่วยตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดทั้งหมด 44 คน (ร้อยละ 32) ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1-C118T* ที่มี thymine (T) allele มีอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดน้อยกว่ากลุ่มที่มี wild genotype (CC genotype) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 29 และ 52;  $P = 0.02$ ) รวมถึงระยะเวลาการปลอดโรค (adjusted hazard ratio, 1.60;  $P = 0.04$ ) และระยะการรอดชีวิตโดยรวมสั้นกว่าด้วย (adjusted HR, 1.54;  $P = 0.05$ )

โดยสรุปจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายีน *ERCC1* มีผลต่อการรักษาทั้งในด้านการตอบสนองต่อยา ระยะเวลาการปลอดโรค รวมถึงอัตราการรอดชีวิตโดยรวม ดังนั้นการทราบถึงภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1* จึงน่าจะมีประโยชน์ในการคาดการณ์ผลการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายที่มีจีโนไทป์ที่แตกต่างกันซึ่งจะนำไปสู่การเลือกยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อให้เกิดประโยชน์ในการรักษามากที่สุด

#### **ปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการตอบสนองของยาเคมีบำบัด**

ปัจจัยที่อาจมีผลต่อการตอบสนองของยาเคมีบำบัด ได้แก่ อายุ เพศ การสูบบุหรี่ ชนิดของมะเร็ง น้ำหนักที่ลดลง สภาวะของผู้ป่วย (performance status) จากหลายการศึกษา [18, 26, 55] พบว่าปัจจัยเหล่านี้ไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองของยา แต่บางการศึกษา [56] พบว่า เพศหญิงมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดและระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมมากกว่าเพศชาย

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบไปข้างหน้า (prospective clinical study)

#### 3.2 ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้ายที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือน มกราคม 2558 ถึงเดือน มิถุนายน 2558

#### 3.3 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้าย

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้ายที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือน มกราคม 2558 ถึง เดือน มิถุนายน 2558 ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าร่วมการวิจัย

#### เกณฑ์คัดอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย

1. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งรังไข่ชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้ายซึ่งรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม (สูตรยาที่ประกอบด้วย cisplatin หรือ carboplatin)
3. ผู้ป่วยมีรอยโรคที่สามารถประเมินการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดได้หรือมีการตรวจ tumor marker เช่น CEA
4. ผู้ป่วยมีสถานะ (ECOG status) ระดับ 0 ถึง 2
5. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

#### เกณฑ์คัดอาสาสมัครออกจากการวิจัย

1. ผู้ป่วยขาดการรักษาอย่างน้อย 1 รอบการรักษา
2. ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการประเมินการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด
3. ผู้ป่วยที่แพทย์ส่งต่อไปรักษาต่อเนื่องที่สถานพยาบาลอื่น

### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้นำผลจากการศึกษาของ Su และคณะ [25] ซึ่งศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีนกับอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้ายในกลุ่มประชากรคนไทย พบผู้ป่วยที่มีลักษณะ CT หรือ TT genotype เป็นสัดส่วน 0.23 ผู้วิจัยจึงนำผลดังกล่าวมา คำนวณขนาดตัวอย่างด้วยสูตร ดังนี้

$$n = \frac{P(1-P)(Z_{\alpha/2})^2}{E^2} = \frac{0.23(1-0.23)(1.96)^2}{0.1^2} = 68 \text{ คน}$$

โดยกำหนดให้  $\alpha = 0.05$ ,  $Z_{\alpha} = 1.96$ ,  $E_{\text{error}} = 0.1$  ผู้วิจัยประมาณการว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 10 อาจออกจากการศึกษาในระหว่างการวิจัย (Drop out) จึงได้ว่า  $n = 68/0.9 = 76$  คน ดังนั้นควรใช้ขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 76 คน

### 3.4 วิธีดำเนินการวิจัย

1. คัดอาสาสมัครซึ่งเป็นผู้ป่วยที่รักษาและรับยาจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมกราคม 2558 ถึง เดือน มิถุนายน 2558 โดยใช้วิธีการสุ่มแบบเจาะจง (purposive sampling) การเข้าถึงอาสาสมัครโดยผู้วิจัยดูข้อมูลจากแฟ้มเวชระเบียนของอาสาสมัคร เพื่อให้ได้อาสาสมัครตรงตามเกณฑ์คัดเข้า ซึ่งกระบวนการขอความยินยอม ผู้วิจัยจะเป็นผู้ดำเนินการขอความยินยอม โดยสถานที่ในการขอความยินยอมคือ แผนกอายุรกรรม คลินิกเฉพาะทางโรคมะเร็ง ตึก ภปร. ชั้น 3 หรือตึกถาวรนิช ชั้น 4 ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยผู้วิจัยแนะนำตัวและอธิบายข้อมูลการวิจัย เหตุผลความเป็นมา วิธีการที่จะปฏิบัติและความรับผิดชอบต่ออาสาสมัคร การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร การจัดการกับตัวอย่างเลือดที่เหลือ ประโยชน์และความเสี่ยง รวมถึงรายละเอียดอื่นที่ระบุในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย และตอบข้อสงสัยจนผู้ได้รับเชิญให้เข้าร่วมการวิจัยเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

2. หลังจากอาสาสมัครลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัยแล้ว ผู้วิจัยจะบันทึกประวัติ ผลการตรวจร่างกาย และข้อมูลการรักษาแรกรับของอาสาสมัคร

3. นัตเจาะเลือดอาสาสมัครทางหลอดเลือดดำจำนวน 5-10 ซีซี (มิลลิลิตร) จำนวน 1 ครั้ง เพื่อวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ด้วยเทคนิค real-time polymerase chain reaction (real-time PCR) โดยส่งตัวอย่างเลือดไปที่ห้องปฏิบัติการ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จากผลการตรวจยีน *ERCC1* ที่ได้ ผู้วิจัยจะไม่มีกรให้คำปรึกษาและ

แนะนำ (counseling) แต่จะมีการแจ้งลักษณะ genotype ของยีน *ERCC1* ไปยังอาสาสมัครทุกคน ซึ่งการทราบลักษณะยีนดังกล่าวของอาสาสมัครจะไม่ได้รับประโยชน์จากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้

4. เมื่ออาสาสมัครมารับการรักษาตามปกติ ผู้วิจัยจะบันทึกข้อมูลการรับยา ขนาดยา ผลการตรวจร่างกายต่างๆ และติดตามผลการประเมินการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดของผู้ป่วย (ประเมินโดยแพทย์ผู้รักษา) หลังจากนั้นผู้วิจัยเป็นผู้สัมภาษณ์เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นทุกรอบการรักษาของอาสาสมัคร หากพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ยา ผู้วิจัยจะส่งรายงาน “spontaneous report” ไปยังสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

5. รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล

### 3.5 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลของผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป โรค การรักษา การติดตามผลการรักษา ข้อมูลการตรวจยีน *ERCC1* (ภาคผนวก ก)
2. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (ภาคผนวก ข)
3. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (ภาคผนวก ค)
4. แบบประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ภาคผนวก ง)

### 3.6 ขั้นตอนแยกเม็ดเลือดขาวจากพลาสมา

1. ตัวอย่างเลือดเก็บจากหลอดเลือดดำของกลุ่มตัวอย่าง ปริมาณ 5-10 ml ใส่ในหลอด EDTA
2. นำหลอดเลือด EDTA ไปปั่นตก (centrifuge) 1600 g 4 °ซ 12 นาที เพื่อปั่นแยก Plasma , buffy coat หรือ WBCs , Red blood cells / RBCs
3. เติม lysis buffer 1 mix เพื่อ lysis RBCs ออกจาก WBCs นำไป centrifuge 8 นาที 1000 g ล้าง RBCs ออกจาก WBCs ทำซ้ำ 3 รอบ ได้ชั้นเม็ดเลือดขาว (ชั้น buffy coat หรือ WBCs)
4. เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20° ซ
5. หลังจากนั้นนำเม็ดเลือดขาวที่ได้มาสกัดดีเอ็นเอ ในขั้นต่อไป

### 3.7 ขั้นตอนการสกัดดีเอ็นเอจากเม็ดเลือดขาว

โดยใช้ชุดสกัดสำเร็จรูป QIAamp® DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Germany) มีรายละเอียดดังนี้

1. ชั้น buffy coat /WBCs ปริมาณ 200 µl /tube และเติม PBS ปริมาณ 200 µl/tube

2. เติม QIAGEN protease ปริมาณ 20  $\mu$ l แล้วผสมให้เข้ากันด้วยเครื่อง vortex นาน 10 วินาที
3. เติม buffer AL ปริมาณ 200  $\mu$ l ผสมให้เข้ากันด้วยเครื่อง vortex นาน 1 นาที
4. incubation 56 °C นาน 10 นาที
5. เติม cold absolute ethanol ปริมาณ 200  $\mu$ l ผสมนาน 1 นาที แล้วนำไปปั่นตกด้วยหลอด microcentrifuge ขนาด 1.5 ml เพื่อให้ดีเอ็นเอตกตะกอน
6. นำส่วนที่ได้จากข้อ 5 ปริมาณ 650  $\mu$ l ใส่ใน QIAamp mini spin column centrifuge 15,700 g นาน 1 นาที ที่อุณหภูมิห้อง
7. เติม Buffer AW1 ปริมาณ 500  $\mu$ l แล้ว centrifuge 15,700 g นาน 2 นาที (เปลี่ยน collection tube )
8. เติม Buffer AW2 ปริมาณ 500  $\mu$ l แล้ว centrifuge 13,000 rpm นาน 3 นาที ( centrifuge ด้วย column ใหม่)
9. นำ spin column ใส่ใน microcentrifuge tube ขนาด 1.5 ml แล้วปั่น 1 นาที
10. เติม Eluting (AE Buffer ) 50  $\mu$ l แล้ว incubation ที่อุณหภูมิห้องนาน 1 นาที จากนั้น centrifuge 15,700 g นาน 3 นาที
11. ดีเอ็นเอที่สกัดได้เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 °C

### 3.8 ขั้นตอนการวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1*

การตรวจหาภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* จากดีเอ็นเอที่สกัดได้ ด้วยวิธี real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) โดยใช้ TaqMan<sup>®</sup> SNP genotyping assay SNP ID rs11615 (Applied Biosystems, USA) โดยการนำ real time-PCR reaction mixture 20  $\mu$ l ซึ่งประกอบด้วย nuclease-free water 7.5  $\mu$ l + TaqMan<sup>®</sup> genotyping master mix 10  $\mu$ l + TaqMan<sup>®</sup> probe with primers 0.5  $\mu$ l + DNA template 2  $\mu$ l ใส่ในเครื่อง StepOnePlus real-time PCR system (Applied Biosystems, USA) โดยตั้งโปรแกรมดังนี้ 1.ขั้นตอน pre-PCR read 60<sup>๐</sup>ซ นาน 30 วินาที 2.ขั้นตอน thermal cycling ระยะ holding stage 95<sup>๐</sup>ซ นาน 10 นาที ต่อมา ระยะ cycling 95<sup>๐</sup>ซ นาน 15 วินาที และ 60<sup>๐</sup>ซ นาน 1 นาที จำนวน 40 รอบ 3.ขั้นตอน post-PCR read 60<sup>๐</sup>ซ นาน 30 วินาที ผลลัพธ์ที่ได้นำไปวิเคราะห์หา genotype ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป

### 3.9 การรวบรวมข้อมูล

ดำเนินการเก็บข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างตั้งแต่ เดือนมกราคม พ.ศ.2558 ถึง เดือนมิถุนายน พ.ศ.2558 เมื่อผู้ป่วยมารับยาเคมีบำบัด ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วย การรักษา ข้อมูลการรักษา สูตรยา ชนิดของมะเร็ง รวมถึงผลการตรวจต่างๆ โดยแต่ละรอบการรับยาของผู้ป่วย ผู้วิจัยจะเป็นผู้ประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ถ้าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดหลังจากผู้ป่วยกลับบ้านให้ผู้ป่วยบันทึกไว้แล้วแจ้งข้อมูลแก่ผู้วิจัยในรอบการรักษาถัดไป กรณีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ต้องให้แพทย์เฉพาะทางเป็นผู้ประเมินอาการ ได้แก่ peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy และ hearing impaired ผู้วิจัยจะบันทึกผลหลังจากแพทย์เฉพาะทางประเมินเสร็จสิ้นแล้ว ส่วนผลการประเมินผลการรักษาด้วยเคมีบำบัดโดยแพทย์ผู้รักษาซึ่งจะประเมินหลังจากการรักษารอบที่ 2 หรือ 3 ถ้าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา (complete หรือ partial response) ผู้ป่วยจะได้รับยาเคมีบำบัดอย่างต่อเนื่อง จนครบการรักษา (การรักษาจะให้ยาทั้งหมด 4-6 รอบ) ถ้ามีการประเมินการตอบสนองต่อยามากกว่าหนึ่งครั้ง ครั้งสุดท้ายที่ประเมิน คือ ผลลัพธ์ของการตอบสนองต่อยา เมื่อผู้ป่วยได้รับยาครบผู้วิจัยจะติดตามผู้ป่วยต่ออีก 1 ครั้งหลังจากการรักษาเสร็จสิ้นผลการรักษาตามการนัดหมายของแพทย์ ภายในระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ เพื่อบันทึกผลการรักษาและประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดหลังจากผู้ป่วยกลับบ้านใน Visit ที่ 6 ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงช่วงเวลาในการเก็บข้อมูล

| ช่วงเวลา   | การเก็บข้อมูล  |
|--|--|
| Visit 1 : ผู้ป่วยรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 (cycle ที่ 1)                                    | ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ข้อมูลการรักษา ผลทางห้องปฏิบัติการ ประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ |
| Visit 2 : ผู้ป่วยรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรอบที่ 2 (cycle ที่ 2 ห่างจาก Visit 1 เป็นเวลา 3 สัปดาห์) | ข้อมูลการรักษา ผลทางห้องปฏิบัติการ ประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์                     |
| Visit 3 : ผู้ป่วยรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรอบที่ 3 (cycle ที่ 3 ห่างจาก Visit 2 เป็นเวลา 3 สัปดาห์) | ประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ การตอบสนองต่อยา  |
| Visit 4 : การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรอบที่ 4 (cycle ที่ 4 ห่างจาก Visit 3 เป็นเวลา 3 สัปดาห์)           | ข้อมูลการรักษา ผลทางห้องปฏิบัติการ ประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ การตอบสนองต่อยา     |

ตารางที่ 5 แสดงช่วงเวลาในการเก็บข้อมูล (ต่อ)

| ช่วงเวลา  | การเก็บข้อมูล   |
|---|---|
| Visit 5 : ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรอบที่ 5 (cycle ที่ 5 ห่างจาก Visit 4 เป็นเวลา 3 สัปดาห์) | ข้อมูลการรักษา<br>ผลทางห้องปฏิบัติการ<br>ประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์          |
| Visit 6 : ผู้ป่วยได้รับการรักษาครบสุดท้าย (cycle ที่ 6 ห่างจาก Visit 5 เป็นเวลา 3 สัปดาห์)              | ข้อมูลการรักษา<br>ผลทางห้องปฏิบัติการ<br>ประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์          |
| Visit 7 : แพทย์นัดผู้ป่วยติดตามผลการรักษา (ห่างจาก Visit 6 เป็นเวลา 2-4 สัปดาห์)                        | ผลการรักษา<br>เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดหลังจากผู้ป่วยกลับบ้านใน Visit ที่ 6 |

### 3.10 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม IBM SPSS version 22.0 (SPSS.Co. Ltd, Bangkok Thailand) ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ศึกษา แสดงผลในรูปสถิติเชิงพรรณนา ในรูปความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2. ข้อมูลในส่วนผลการศึกษาดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 สถิติที่ใช้การวิเคราะห์ผลการศึกษา

| สมมติฐานการวิจัย   | ตัวแปร                        | สถิติที่ใช้                        |
|--|-------------------------------|------------------------------------|
| 1. ผู้ป่วยมีภาวะพิษสุณฐานของยีน <i>ERCC1</i> ที่มีลักษณะเป็น CC genotype กับ CT หรือ TT genotype ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดไม่แตกต่างกัน      | การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด      | Chi-square หรือ Fisher' exact test |
| 2. ผู้ป่วยมีภาวะพิษสุณฐานของยีน <i>ERCC1</i> ที่มีลักษณะเป็น CC genotype กับ CT หรือ TT genotype เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน | การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ | Chi-square หรือ Fisher' exact test |

### 3.11 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติการวิจัยในคนผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (ภาคผนวก จ) โดยยึดหลักดังต่อไปนี้

1. หลักความเคารพในบุคคล ผู้วิจัยจะให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนผู้ที่ได้รับเชิญเข้าใจเป็นอย่างดี และให้การตัดสินใจอย่างอิสระในการยินยอมเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการวิจัย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัครโดยไม่มีส่วนใดในแบบบันทึกข้อมูล หรือรายงานการวิจัยรวมทั้งผลการวิจัยที่จะตีพิมพ์ที่จะระบุถึงตัวอาสาสมัครได้

2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย อาสาสมัครไม่ได้รับประโยชน์จากการทำวิจัยโดยตรง แต่ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยครั้งนี้คือสามารถเป็นแนวทางในการพิจารณาการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดด้วยยาเคมีบำบัดที่เหมาะสมของผู้ป่วยผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ใช้ยากลุ่มกลุ่มแพลตินัม แต่ละรายได้ในอนาคตโดยอาสาสมัครอาจมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ซ้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดซึ่งพบได้น้อยมาก

3. หลักความยุติธรรม การทำวิจัยนี้จะเก็บข้อมูลโดยมีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน

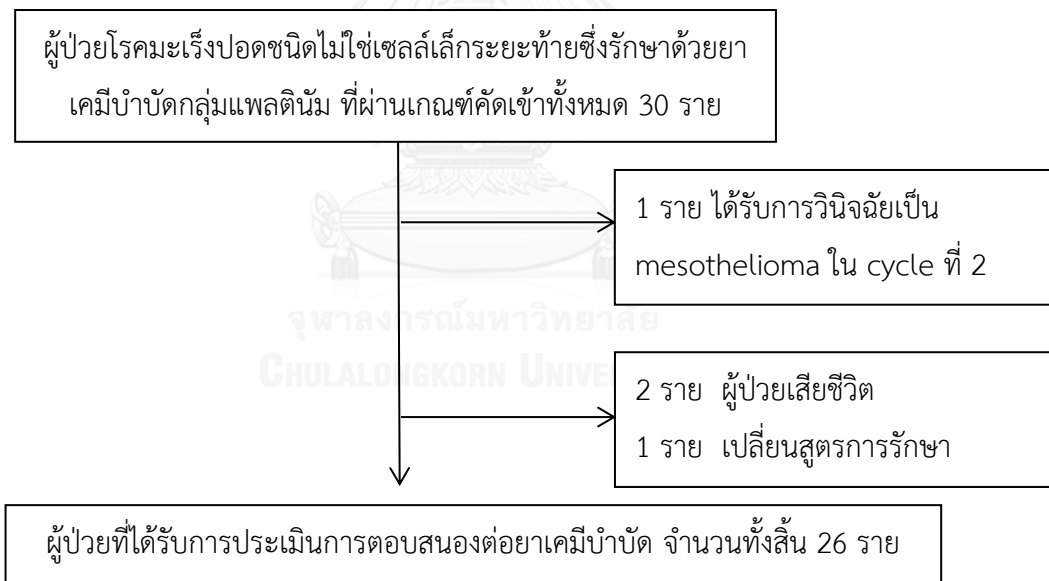


## บทที่ 4 ผลการวิจัย

### 4.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะท้ายซึ่งรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคม ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ.2558 ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า จำนวน 30 ราย มีผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการประเมินการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดจำนวน 4 ราย ได้แก่ ผู้ป่วยเสียชีวิต จำนวน 2 ราย มีการเปลี่ยนแปลงการวินิจฉัยเป็น mesothelioma ใน cycle ที่ 2 จำนวน 1 ราย และ ECOG status เพิ่มขึ้นต้องเปลี่ยนสูตรการรักษา จำนวน 1 ราย ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดจำนวนทั้งสิ้น 26 ราย ดังแผนภาพที่ 2

#### แผนภาพที่ 2 กลุ่มตัวอย่างของการศึกษา



#### ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 26 คน มีอายุเฉลี่ย  $63.4 \pm 10.7$  ปี น้ำหนักเฉลี่ย  $57.4 \pm 10.1$  กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย  $160.9 \pm 6.5$  เซนติเมตร และมี body surface area (BSA) เฉลี่ย  $1.59 \pm 0.16$  m<sup>2</sup> เป็นเพศชาย จำนวน 16 คน คิดเป็นร้อยละ 61.5 เพศหญิงจำนวน 10 คน คิดเป็นร้อยละ 38.5 ส่วนใหญ่มีโรคอยู่ในระยะที่ 4 จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 96.2) เป็นผู้ที่เคยสูบบุหรี่ 13 ราย (ร้อยละ 50) ชนิดของเซลล์มะเร็งเป็นแบบ adenocarcinoma จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 92.3) สภาวะผู้ป่วย

(ECOG status) ระดับ 1 จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 84.6) จำนวนรอบของการรักษามากที่สุด คือ 6 รอบ จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 30.8) รองลงมาคือ 5 รอบ จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 7.7) และส่วนใหญ่ได้รับการรักษาเป็นจำนวน 4 รอบ จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 61.5) ยาเคมีบำบัดสูตรที่ได้รับได้แก่ carboplatin + gemcitabine, carboplatin + paclitaxel , carboplatin จำนวน 18, 6, 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 69.2, 23.1, 7.7 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

| ข้อมูล                       | จำนวน (n=26) | ร้อยละ |
|------------------------------|--------------|--------|
| อายุเฉลี่ย (ปี)              | 63.4 ± 10.7  | -      |
| น้ำหนักเฉลี่ย (กิโลกรัม)     | 57.4 ± 10.1  | -      |
| ส่วนสูงเฉลี่ย (เซนติเมตร)    | 160.9 ± 6.5  | -      |
| BSA เฉลี่ย (m <sup>2</sup> ) | 1.59 ± 0.16  | -      |
| <b>เพศ</b>                   |              |        |
| ชาย                          | 16           | 61.5   |
| หญิง                         | 10           | 38.5   |
| <b>ECOG status</b>           |              |        |
| 0                            | 1            | 3.8    |
| 1                            | 22           | 84.6   |
| 2                            | 3            | 11.5   |
| <b>ระยะของโรค</b>            |              |        |
| IIIB                         | 1            | 3.8    |
| IV                           | 25           | 96.2   |
| <b>ชนิดของเซลล์มะเร็ง</b>    |              |        |
| adenocarcinoma               | 24           | 92.3   |
| squamous cell carcinoma      | 2            | 7.7    |
| <b>ประวัติการสูบบุหรี่</b>   |              |        |
| เคยสูบบุหรี่                 | 13           | 50.0   |
| ไม่เคยสูบบุหรี่              | 13           | 50.0   |

ตารางที่ 7 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (ต่อ)

| ข้อมูล                        | จำนวน (ราย) | ร้อยละ |
|-------------------------------|-------------|--------|
| <b>สูตรเคมีบำบัดที่ได้รับ</b> |             |        |
| carboplatin + gemcitabine     | 18          | 69.2   |
| carboplatin + paclitaxel      | 6           | 23.1   |
| carboplatin                   | 2           | 7.7    |
| <b>จำนวน cycle</b>            |             |        |
| 4 cycles                      | 16          | 61.5   |
| 5 cycles                      | 2           | 7.7    |
| 6 cycles                      | 8           | 30.8   |

#### 4.2 ความชุกของภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1*

กลุ่มตัวอย่างที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 30 คน ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 1 ราย ได้รับการวินิจฉัยเป็น mesothelioma ใน cycle ที่ 2 ดังนั้นกลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์เพื่อหาความชุกของภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ทั้งหมด 29 ราย พบความถี่จีโนไทป์แบบ CC (homozygous wild genotype), CT (heterozygous variant genotype) และ TT (homozygous variant genotype) เท่ากับ 16, 10 และ 3 ราย ตามลำดับ คิดเป็นร้อยละ 55, 35 และ 10 ตามลำดับ พบความถี่ของอัลลีลแบบ CT และ TT (variant genotype) 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 45 ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ผลการวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1*

| Genotype | จำนวน (ราย) | ร้อยละ |
|----------|-------------|--------|
| CC       | 16          | 55     |
| CT       | 10          | 35     |
| TT       | 3           | 10     |

เนื่องจากมีผู้ป่วยเพียง 26 รายที่สามารถนำผลการศึกษามาประเมินการตอบสนองต่อการรักษาได้ ผู้วิจัยจึงทำการแจกแจงความถี่ของวิเคราะห์ของภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ในผู้ป่วยที่

ได้รับการประเมินการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด ดังแสดงในตารางที่ 9 พบความถี่ของอัลลีลแบบ CC, CT และ TT เท่ากับ 15, 9 และ 2 รายตามลำดับ คิดเป็น ร้อยละ 57.7, 34.6 และ 7.7 ตามลำดับ ความชุกของการเกิดอัลลีลแบบ variant genotype (CT + TT) เป็นร้อยละ 42.3 ดังแสดงในตารางที่ 9

**ตารางที่ 9** ผลการวิเคราะห์ภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1*

| Genotype | จำนวน (ราย) | ร้อยละ |
|----------|-------------|--------|
| CC       | 15          | 57.7   |
| CT       | 9           | 34.6   |
| TT       | 2           | 7.7    |

เมื่อนำความถี่ของยีน *ERCC1* ที่วิเคราะห์ได้จากกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 26 คน พบ

$$\text{จำนวนอัลลีล C} = (15 \times 2) + (9 \times 1) = 39 \text{ อัลลีล}$$

$$\text{จำนวนอัลลีล T} = (2 \times 2) + (9 \times 1) = 13 \text{ อัลลีล ดังนั้น}$$

$$\text{สัดส่วนของอัลลีล C} = p = 39 / (39 + 13) = 0.75$$

$$\text{สัดส่วนของอัลลีล T} = q = 13 / (39 + 13) = 0.25$$

ค่า expect ของ CC, CT, TT genotype คำนวณได้จาก สมการ Hardy-weinberg equilibrium (HWE) คือ  $p+q = 1$  และ  $(p+q)^2 = 1$  หรือ  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$  แสดงดังนี้

$$p^2 = 0.75 \times 0.75 = 0.5625$$

$$2pq = 2 \times 0.75 \times 0.25 = 0.3750$$

$$q^2 = 0.25 \times 0.25 = 0.0625$$

จากกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้จำนวน 26 คน ดังนั้นได้ค่าต่างๆ ดังต่อไปนี้

$$\text{จำนวน expect ของ CC} = 0.5625 \times 26 = 14.625$$

$$\text{จำนวน expect ของ CT} = 0.3750 \times 26 = 9.750$$

$$\text{จำนวน expect ของ TT} = 0.0625 \times 26 = 1.625$$

$$\text{จำนวน observe ของ CC} = 15$$

$$\text{จำนวน observe ของ CT} = 9$$

$$\text{จำนวน observe ของ TT} = 2$$

พบว่าไม่มีความแตกต่างของยีน *ERCC1* ในกลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้ (Chi-Square = 1.54,  $p = 0.926$ ) ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ความชุกของภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1*

| อัลลีล | 26 คน X 2 อัลลีล |        | genotype | จำนวน<br>observe | ร้อยละ | Predicted<br>(HWE) |
|--------|------------------|--------|----------|------------------|--------|--------------------|
|        | จำนวน            | ร้อยละ |          |                  |        |                    |
| C      | 39               | 75     | CC       | 15               | 57.7   | 15                 |
|        |                  |        | CT       | 9                | 34.6   | 9                  |
| T      | 13               | 25     | TT       | 2                | 7.7    | 2                  |

Chi-Square = 1.54,  $p = 0.926$

#### 4.3 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* กับพยาธิคลินิก

ผู้ที่มีลักษณะ genotype แบบ CC (wild genotype) จำนวนทั้งหมด 15 ราย เป็นเพศชาย 8 ราย (ร้อยละ 53.3) เพศหญิง 7 ราย (ร้อยละ 46.7) ส่วนใหญ่มีอายุตั้งแต่ 60 ปี (ร้อยละ 73.3) ECOG status อยู่ในระดับ 1 (ร้อยละ 86.6) โรคมะเร็งชนิด adenocarcinoma (ร้อยละ 93.3) ไม่เคยสูบบุหรี่ (ร้อยละ 60.0) และทั้งหมดมีโรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ 4 ส่วนผู้ที่มีลักษณะ genotype แบบ CT หรือ TT (variant genotype) จำนวนทั้งหมด 11 ราย เป็นเพศชาย 8 ราย (ร้อยละ 72.7) เพศหญิง 3 ราย (ร้อยละ 27.3) ส่วนใหญ่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี (ร้อยละ 54.5) ECOG status อยู่ในระดับ 1 (ร้อยละ 81.8) โรคมะเร็งชนิด adenocarcinoma (ร้อยละ 90.9) ) โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ 4 (ร้อยละ 90.9) และเคยสูบบุหรี่ (ร้อยละ 63.6) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* กับพยาธิคลินิก ได้แก่ อายุ เพศ ECOG status ระยะโรคมะเร็ง ชนิดของเซลล์มะเร็ง ประวัติการสูบบุหรี่ ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัมพันธ์ของยีน ERCC1 กับพยาธิคลินิก

| พยาธิคลินิก                | จำนวน<br>(ร้อยละ)<br>n=26 | CC                     | CT + TT                | p-value |
|----------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|---------|
|                            |                           | จำนวน (ร้อยละ)<br>n=15 | จำนวน (ร้อยละ)<br>n=11 |         |
| <b>อายุ (ปี)</b>           |                           |                        |                        |         |
| < 60                       | 10 (38.5)                 | 4 (26.7)               | 6 (54.5)               | 0.150   |
| ≥ 60                       | 16 (61.5)                 | 11 (73.3)              | 5 (45.5)               |         |
| <b>เพศ</b>                 |                           |                        |                        |         |
| ชาย                        | 16 (61.5)                 | 8 (53.3)               | 8 (72.7)               | 0.277   |
| หญิง                       | 10 (38.5)                 | 7 (46.7)               | 3 (27.3)               |         |
| <b>ECOG status</b>         |                           |                        |                        |         |
| 0                          | 1 (3.8)                   | 1 (6.7)                | 0 (0.0)                | 0.477   |
| 1                          | 22 (84.6)                 | 13 (86.6)              | 9 (81.8)               |         |
| 2                          | 3 (11.5)                  | 1 (6.7)                | 2 (8.2)                |         |
| <b>ระยะของโรค</b>          |                           |                        |                        |         |
| IIIB                       | 1 (3.8)                   | 0 (0)                  | 1 (9.1)                | 0.423   |
| IV                         | 25 (96.2)                 | 15 (100.0)             | 10 (90.9)              |         |
| <b>ชนิดของเซลล์มะเร็ง</b>  |                           |                        |                        |         |
| adenocarcinoma             | 24 (92.3)                 | 14 (93.3)              | 10 (90.9)              | 0.677   |
| squamous cell – carcinoma  | 2 (7.7)                   | 1 (6.7)                | 1 (9.1)                |         |
| <b>ประวัติการสูบบุหรี่</b> |                           |                        |                        |         |
| เคยสูบ                     | 13 (50.0)                 | 6 (40.0)               | 7 (63.6)               | 0.241   |
| ไม่เคยสูบ                  | 13 (50.0)                 | 9 (60.0)               | 4 (36.4)               |         |

#### 4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิตุณิกับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม

จากการติดตามผู้ป่วย 26 ราย ที่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้งสิ้นจำนวน 122 รอบ พบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดทั้งหมด 5 ราย (ร้อยละ 19.2) ในกลุ่มนี้ไม่มีผู้ป่วยตอบสนองต่อยาสมบูรณ์ (complete response) และตอบสนองต่อยาบางส่วน (partial response) จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 19.2) ส่วนอีกผู้ป่วย 21 ราย (ร้อยละ 80.8) ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด แบ่งเป็นรอยโรคคงที่ (stable disease) จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 73.1) และรอยโรคเพิ่มขึ้น (progressive disease) จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 7.7) ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 การประเมินผลการรักษาหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม

| ผลการประเมิน                          | จำนวน (ราย) | ร้อยละ (n=26) |
|---------------------------------------|-------------|---------------|
| <b>ตอบสนองต่อยา (response)</b>        |             |               |
| complete response (CR)                | 0           | 0             |
| partial response (PR)                 | 5           | 19.2          |
| <b>ไม่ตอบสนองต่อยา (non-response)</b> |             |               |
| stable disease (SD)                   | 19          | 73.1          |
| progressive disease (PD)              | 2           | 7.7           |

จากตารางที่ 13 แสดงความสัมพันธ์พยาธิตุณิกับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม จำนวน 26 คน พบว่า ในกลุ่มผู้ที่ตอบสนอง (CR + PR) ต่อยาเคมีบำบัด จำนวน 5 รายนั้น ทั้งหมดเป็นมะเร็งชนิด adenocarcinoma ในระยะ ที่ 4 และมี ECOG status ระดับ 1 และส่วนใหญ่มีอายุต่ำกว่า 60 ปี (ร้อยละ 60.0) เป็นเพศหญิง จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 60.0) ไม่เคยสูบบุหรี่ (ร้อยละ 60.0) เมื่อพิจารณาในกลุ่มตัวอย่างที่อายุน้อยกว่า 60 ปี จำนวนทั้งหมด 10 คน มีผู้ตอบสนอง (CR + PR) ต่อยาเคมีบำบัด จำนวน 3 ราย ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป จำนวนทั้งหมด 16 คน มีผู้ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด จำนวน 2 ราย ในเพศหญิงจำนวนทั้งหมด 10 ราย ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด 3 ราย ส่วนเพศชายทั้งหมด 16 ราย ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด 2 ราย เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติแล้วไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิตุณิ ได้แก่ อายุ เพศ ECOG status ระยะโรค ประวัติการสูบบุหรี่ ชนิดของเซลล์มะเร็ง กับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม อย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 13 ความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิตุณิกกับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

| พยาธิตุณิก                 | จำนวน<br>(ร้อยละ)<br>n=26 | CR + PR               | SD + PD                | p-value |
|----------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|---------|
|                            |                           | จำนวน (ร้อยละ)<br>n=5 | จำนวน (ร้อยละ)<br>n=21 |         |
| <b>อายุ (ปี)</b>           |                           |                       |                        |         |
| < 60                       | 10 (38.5)                 | 3 (60.0)              | 7 (33.3)               | 0.247   |
| ≥ 60                       | 16 (61.5)                 | 2 (40.0)              | 14 (66.7)              |         |
| <b>เพศ</b>                 |                           |                       |                        |         |
| ชาย                        | 16 (61.5)                 | 2 (40.0)              | 14 (66.7)              | 0.274   |
| หญิง                       | 10 (38.5)                 | 3 (60.0)              | 7 (33.3)               |         |
| <b>ECOG status</b>         |                           |                       |                        |         |
| 0                          | 1 (3.8)                   | 0 (0.0)               | 1 (4.8)                | 0.570   |
| 1                          | 22 (84.6)                 | 5 (100.0)             | 17 (81.0)              |         |
| 2                          | 3 (11.5)                  | 0 (0.0)               | 3 (14.2)               |         |
| <b>ระยะของโรค</b>          |                           |                       |                        |         |
| III B                      | 1 (3.8)                   | 0 (0.0)               | 1 (4.8)                | 0.808   |
| IV                         | 25 (96.2)                 | 5 (100.0)             | 20 (95.2)              |         |
| <b>ชนิดของเซลล์มะเร็ง</b>  |                           |                       |                        |         |
| adenocarcinoma             | 24 (92.3)                 | 5 (100)               | 19 (90.5)              | 0.646   |
| squamous cell – carcinoma  | 2 (7.7)                   | 0 (0.0)               | 2 (9.5)                |         |
| <b>ประวัติการสูบบุหรี่</b> |                           |                       |                        |         |
| เคยสูบบุหรี่               | 13 (50.0)                 | 2 (40.0)              | 11 (52.4)              | 0.500   |
| ไม่เคยสูบบุหรี่            | 13 (50.0)                 | 3 (60.0)              | 10 (47.6)              |         |

CR = complete response, PR = partial response,  
SD = stable disease, PD = progressive disease



#### 4.5 ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรการรักษากับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม

จากตารางที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างสูตรการรักษากับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม จำนวน 26 คน พบว่า ในกลุ่มผู้ที่ตอบสนอง (CR+PR) ต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม จำนวน 5 คน รักษาด้วยสูตร carboplatin + gemcitabine จำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 60.0 รองลงมาคือสูตร carboplatin + paclitaxel จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.0 สูตร carboplatin ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด จากการวิเคราะห์ทางสถิติไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างสูตรการรักษากับการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วย อย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.517$ )

ตารางที่ 14 ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรการรักษากับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม

| สูตรการรักษา              | จำนวน<br>(ร้อยละ)<br>n=26 | CR + PR                  | SD + PD                   | p-value |
|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------|
|                           |                           | จำนวน<br>(ร้อยละ)<br>n=5 | จำนวน<br>(ร้อยละ)<br>n=21 |         |
| carboplatin + gemcitabine | 18 (69.2)                 | 3 (60.0)                 | 15 (71.4)                 | 0.517   |
| carboplatin + paclitaxel  | 6 (23.1)                  | 2 (40.0)                 | 4 (19.0)                  |         |
| carboplatin               | 2 (7.7)                   | 0 (0.0)                  | 2 (9.6)                   |         |

CR = complete response, PR = partial response,

SD = stable disease, PD = progressive disease

#### 4.6 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน ERCC1 กับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม

จากตารางที่ 15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน ERCC1 กับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม จำนวน 26 คน ในกลุ่ม CC genotype ตอบสนอง 4 ราย จาก 15 ราย คิดเป็น ร้อยละ 26.7 ส่วนกลุ่ม CT หรือ TT genotype ตอบสนอง 1 ราย จาก 11 ราย คิดเป็น ร้อยละ 9.1 เมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ที่ตอบสนอง (CR+PR) ต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม จำนวน 5 คน พบผู้ที่มีลักษณะเป็น CC genotype (wild genotype) จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 80) มากกว่า CT หรือ TT genotype (variant genotype) ซึ่งมีจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 20.0) เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน ERCC1 กับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม ( $p=0.274$ )

ตารางที่ 15 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1* กับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม

| genotype | จำนวน            | CR + PR               | SD + PD                | <i>p-value</i> |
|----------|------------------|-----------------------|------------------------|----------------|
|          | (ร้อยละ)<br>n=26 | จำนวน (ร้อยละ)<br>n=5 | จำนวน (ร้อยละ)<br>n=21 |                |
| CC       | 15 (57.7)        | 4 (80.0)              | 11 (52.4)              | 0.274          |
| CT+TT    | 11 (42.3)        | 1 (20.0)              | 10 (47.6)              |                |

CR = complete response, PR = partial response,

SD = stable disease, PD = progressive disease

#### 4.7 ความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิตุณกับ clinical benefit rate

เมื่อพิจารณาการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม โดยการแบ่งเป็น กลุ่ม clinical benefit rate ซึ่งรวมการตอบสนองต่อยาแบบ complete response, partial response และ stable disease เข้าด้วยกัน ส่วนอีกกลุ่ม คือ progressive disease เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิตุณกับ clinical benefit rate ต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัมของกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 26 ราย พบว่า ในกลุ่ม clinical benefit rate (CR + PR + SD) จำนวน 24 ราย นั้น ส่วนใหญ่มีอายุ ตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 58.3) เป็นเพศชาย จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 58.3) ไม่เคยสูบบุหรี่ 13 ราย (ร้อยละ 54.2) เป็นมะเร็งชนิด adenocarcinoma จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 91.7) โรคมะเร็งอยู่ในระยะที่ 4 จำนวน 23 ราย (ร้อยละ 95.8) และมี ECOG status ระดับ 1 จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 83.3) เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติแล้ว ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิตุณกับ clinical benefit rate ได้แก่ อายุ เพศ ECOG status ระยะโรค ประวัติการสูบบุหรี่ ชนิดของเซลล์มะเร็งกับ clinical benefit rate ต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัมอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิตุณิกกับ clinical benefit rate

| พยาธิตุณิก                 | จำนวน            | CR + PR + SD           | PD                    | <i>p-value</i> |
|----------------------------|------------------|------------------------|-----------------------|----------------|
|                            | (ร้อยละ)<br>n=26 | จำนวน (ร้อยละ)<br>n=24 | จำนวน (ร้อยละ)<br>n=2 |                |
| <b>อายุ (ปี)</b>           |                  |                        |                       |                |
| < 60                       | 10 (38.5)        | 10 (41.7)              | 0 (0.0)               | 0.369          |
| ≥ 60                       | 16 (61.5)        | 14 (58.3)              | 2 (100.0)             |                |
| <b>เพศ</b>                 |                  |                        |                       |                |
| ชาย                        | 16 (61.5)        | 14 (58.3)              | 2 (100.0)             | 0.369          |
| หญิง                       | 10 (38.5)        | 10 (41.7)              | 0 (0.0)               |                |
| <b>ECOG status</b>         |                  |                        |                       |                |
| 0                          | 1 (3.8)          | 1 (4.2)                | 0 (0.0)               | 0.821          |
| 1                          | 22 (84.6)        | 20 (83.3)              | 2 (100.0)             |                |
| 2                          | 3 (11.5)         | 3 (12.5)               | 0 (0.0)               |                |
| <b>ระยะของโรค</b>          |                  |                        |                       |                |
| III B                      | 1 (3.8)          | 1 (4.2)                | 0 (0.0)               | 0.923          |
| IV                         | 25 (96.2)        | 23 (95.8)              | 2 (100.0)             |                |
| <b>ชนิดของเซลล์มะเร็ง</b>  |                  |                        |                       |                |
| adenocarcinoma             | 24 (92.3)        | 22 (91.7)              | 2 (100.0)             | 0.849          |
| squamous cell – carcinoma  | 2 (7.7)          | 2 (8.3)                | 0 (0.0)               |                |
| <b>ประวัติการสูบบุหรี่</b> |                  |                        |                       |                |
| เคยสูบบุหรี่               | 13 (50.0)        | 11 (45.8)              | 2 (100.0)             | 0.240          |
| ไม่เคยสูบบุหรี่            | 13 (50.0)        | 13 (54.2)              | 0 (0.0)               |                |

CR = complete response, PR = partial response,  
SD = stable disease, PD = progressive disease

#### 4.8 ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรการรักษากับ clinical benefit rate

จากตารางที่ 17 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างสูตรการรักษากับ clinical benefit rate ต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม จำนวน 26 ราย พบว่า ในกลุ่ม clinical benefit rate (CR+PR+SD) ทั้งสิ้น จำนวน 24 ราย รักษาด้วยสูตร carboplatin + gemcitabine จำนวน 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.7 รองลงมาคือสูตร carboplatin + paclitaxel จำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.0 สูตร carboplatin จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.3 จากการวิเคราะห์ทางสถิติไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างสูตรการรักษากับ clinical benefit rate อย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.681$ )

ตารางที่ 17 ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรการรักษากับ clinical benefit rate

| สูตรการรักษา              | จำนวน<br>(ร้อยละ)<br>n=26 | CR + PR + SD              | PD                       | p-value |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------|
|                           |                           | จำนวน<br>(ร้อยละ)<br>n=24 | จำนวน<br>(ร้อยละ)<br>n=2 |         |
| carboplatin + gemcitabine | 18 (69.2)                 | 16 (66.7)                 | 2 (100.0)                | 0.681   |
| carboplatin + paclitaxel  | 6 (23.1)                  | 6 (25.0)                  | 0 (0.0)                  |         |
| carboplatin               | 2 (7.7)                   | 2 (8.3)                   | 0 (0.0)                  |         |

CR = complete response, PR = partial response,

SD = stable disease, PD = progressive disease

#### 4.9 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน ERCC1 กับ clinical benefit rate

จากตารางที่ 18 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน ERCC1 กับ clinical benefit rate ต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม จำนวน 26 คน ในกลุ่มตัวอย่างที่ประเมินเป็น clinical benefit rate (CR+PR+SD) จำนวนทั้งหมด 24 คน พบผู้ที่มีลักษณะเป็น CC genotype (wild genotype) จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 54.2) ซึ่งมากกว่า CT หรือ TT genotype (variant genotype) ที่มีจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 45.8) เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน ERCC1 กับ clinical benefit rate อย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.323$ )

ตารางที่ 18 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* กับ clinical benefit rate

| genotype | จำนวน     | CR + PR + SD   | PD             | <i>p-value</i> |
|----------|-----------|----------------|----------------|----------------|
|          | (ร้อยละ)  | จำนวน (ร้อยละ) | จำนวน (ร้อยละ) |                |
|          | n=26      | n=24           | n=2            |                |
| CC       | 15 (57.7) | 13 (54.2)      | 2 (100.0)      | 0.323          |
| CT+TT    | 11 (42.3) | 11 (45.8)      | 0 (0.0)        |                |

CR = complete response, PR = partial response,  
SD = stable disease, PD = progressive disease

#### 4.10 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* กับน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง

จากตารางที่ 19 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* กับน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง พบว่าในกลุ่มผู้ที่มีลักษณะ genotype แบบ CC (wild genotype) จำนวนทั้งหมด 15 ราย น้ำหนักลดลง 6 ราย (ร้อยละ 40.0) ส่วนผู้ที่มีลักษณะ genotype แบบ CT หรือ TT (variant genotype) ทั้งหมด 11 ราย พบผู้ที่น้ำหนักลดลง 8 ราย (ร้อยละ 72.7) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.104$ )

ตารางที่ 19 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* กับน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง

| ข้อมูล                    | จำนวน     | CC             | CT + TT        | <i>p-value</i> |
|---------------------------|-----------|----------------|----------------|----------------|
|                           |           | จำนวน (ร้อยละ) | จำนวน (ร้อยละ) |                |
|                           | n=26      | n=15           | n=11           |                |
| น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง     |           |                |                |                |
| น้ำหนักลดลง               | 14 (53.8) | 6 (40.0)       | 8 (72.7)       | 0.104          |
| น้ำหนักเพิ่มขึ้น/เท่าเดิม | 12 (46.2) | 9 (60.0)       | 3 (27.3)       |                |

#### 4.11 ความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมกับน้ำหนัที่เปลี่ยนแปลง

จากตารางที่ 20 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมกับน้ำหนัที่เปลี่ยนแปลง พบว่าในกลุ่มผู้ที่ตอบสนอง (CR+PR) ต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมนั้น น้ำหนักลดลง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 40.0 ส่วนในกลุ่มที่ไม่ตอบสนอง (SD+PD) ต่อยาเคมีบำบัด น้ำหนักลดลง 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 57.1 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.422$ )

**ตารางที่ 20** ความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมกับน้ำหนัที่เปลี่ยนแปลง

CR = complete response, PR = partial response,

| ข้อมูล                    | จำนวน<br>(ร้อยละ)<br>n=26 | CR + PR               | SD + PD                | p-value |
|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------|---------|
|                           |                           | จำนวน (ร้อยละ)<br>n=5 | จำนวน (ร้อยละ)<br>n=21 |         |
| น้ำหนัที่เปลี่ยนแปลง      |                           |                       |                        |         |
| น้ำหนักลดลง               | 14 (53.8)                 | 2 (40.0)              | 12 (57.1)              | 0.422   |
| น้ำหนักเพิ่มขึ้น/เท่าเดิม | 12 (46.2)                 | 3 (60.0)              | 9 (42.9)               |         |

SD = stable disease, PD = progressive disease

#### 4.12 ความสัมพันธ์ระหว่าง clinical benefit rate กับน้ำหนัที่เปลี่ยนแปลง

จากตารางที่ 21 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง clinical benefit rate กับน้ำหนัที่เปลี่ยนแปลง จำนวน 26 คน ในกลุ่ม clinical benefit rate (CR+PR+SD) จำนวนทั้งหมด 24 คน น้ำหนักลดลง 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 54.2 ส่วนในกลุ่มที่มีรอยโรคเพิ่มขึ้น (PD) น้ำหนักลดลง 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 50.0 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.720$ )

ตารางที่ 21 ความสัมพันธ์ระหว่าง clinical benefit rate กับน้ำหนัที่เปลี่ยนแปลง

| ข้อมูล                       | จำนวน     | CR + PR + SD   | PD             | p-value |
|------------------------------|-----------|----------------|----------------|---------|
|                              | (ร้อยละ)  | จำนวน (ร้อยละ) | จำนวน (ร้อยละ) |         |
|                              | n=26      | n=24           | n=2            |         |
| <b>น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง</b> |           |                |                |         |
| น้ำหนักลดลง                  | 14 (53.8) | 13 (54.2)      | 1 (50.0)       | 0.720   |
| น้ำหนักเพิ่มขึ้น/เท่าเดิม    | 12 (46.2) | 11 (45.8)      | 1 (50.0)       |         |

CR = complete response, PR = partial response,

SD = stable disease, PD = progressive disease

#### 4.13 Base line ค่าเลือดของกลุ่มตัวอย่างก่อนได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม

จากตารางที่ 22 แสดง base line ค่าเลือดของกลุ่มตัวอย่างก่อนได้รับยาเคมีบำบัด จำนวน 26 ราย พบว่า ค่าเฉลี่ยของ hemoglobin คือ  $12.7 \pm 2.0$  g/dL, absolute neutrophil count มีค่าเฉลี่ย  $6,182.9 \pm 2,907.3$  /mm<sup>3</sup> และ platelets count มีค่าเฉลี่ย  $324,846.2 \pm 125,498.6$  /mm<sup>3</sup> ซึ่งค่าต่ำสุดของ absolute neutrophil count และ platelets count เป็นค่าปกติก่อนได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม (เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ grade 0) แต่ hemoglobin พบค่าที่ต่ำกว่าปกติก่อนได้รับยาเคมีบำบัด

ตารางที่ 22 Base line ค่าเลือดของกลุ่มตัวอย่างก่อนได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม

| ค่า (หน่วย) | Hb (g/dL)      | ANC/mm <sup>3</sup>   | Platelets /mm <sup>3</sup> |
|-------------|----------------|-----------------------|----------------------------|
|             | n=26           | n=26                  | n=26                       |
| ค่าเฉลี่ย   | $12.7 \pm 2.0$ | $6,182.9 \pm 2,907.3$ | $324,846.2 \pm 125,498.6$  |
| ค่าต่ำสุด   | 8.2            | 2460                  | 157000                     |
| ค่าสูงสุด   | 16.9           | 14030                 | 680000                     |

ANC = absolute neutrophil count

Hb = hemoglobin

#### 4.14 Base line ค่า hemoglobin ของกลุ่มตัวอย่าง

จากตารางที่ 23 แสดง base line ค่า hemoglobin ของกลุ่มตัวอย่าง จำนวน 26 ราย พบว่า กลุ่มตัวอย่างมี hemoglobin ต่ำกว่าปกติจำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.5 เมื่อประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของภาวะ anemia เป็น grade 2 ทั้งหมด 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.5 และ grade 1 จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.0

ตารางที่ 23 Base line ค่า hemoglobin ของกลุ่มตัวอย่าง

| Hb (g/dL) | ประเมินภาวะ anemia | จำนวน (ราย) | ร้อยละ |
|-----------|--------------------|-------------|--------|
| 8.2       | grade 2            | 1           | 3.8    |
| 9.9       | grade 2            | 2           | 7.7    |
| 10.1      | grade 1            | 1           | 3.8    |
| 10.4      | grade 1            | 1           | 3.8    |
| 10.8      | grade 1            | 2           | 7.7    |
| 11.3      | grade 1            | 1           | 3.8    |
| 11.8      | grade 1            | 1           | 3.8    |
| 12.2      | grade 1            | 1           | 3.8    |
| 13.1      | grade 0            | 1           | 3.8    |
| 13.2      | grade 0            | 2           | 7.7    |
| 13.3      | grade 0            | 2           | 7.7    |
| 13.6      | grade 0            | 1           | 3.8    |
| 13.7      | grade 0            | 2           | 7.7    |
| 13.8      | grade 0            | 1           | 3.8    |
| 14.0      | grade 0            | 1           | 3.8    |
| 14.2      | grade 0            | 1           | 3.8    |
| 14.4      | grade 0            | 1           | 3.8    |
| 14.6      | grade 0            | 1           | 3.8    |
| 15.1      | grade 0            | 2           | 7.7    |
| 16.9      | grade 0            | 1           | 3.8    |



#### 4.15 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในแต่ละรอบการรักษา

จากตารางที่ 24 ผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ตั้งแต่ grade 1 ถึง grade 5 อ้างอิงตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 (ภาคผนวก ง) ซึ่งการนับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์แต่ละอาการโดยนับระดับความรุนแรง (grade) ที่มากสุดในแต่ละรอบการรักษา พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษาที่พบสูงตั้งแต่รอบแรกของการรักษา ได้แก่ อาเจียน (vomiting), คลื่นไส้ (nausea), ท้องผูก (constipation), ท้องเสีย (diarrhea), ไอ (cough), นอนไม่หลับ (insomnia), ปฏิกิริยาภูมิแพ้ (allergic reaction), ผื่นแพ้ยาชนิด maculopapular rash (MP rash) ซึ่งจำนวนผู้ที่เกิดอาการดังกล่าวเมื่อเทียบกับจำนวนคนทั้งหมดที่ได้รับยาใน cycle นั้น คิดเป็นร้อยละ 19.2, 19.2, 88.5, 7.7, 69.2, 88.5, 11.5 และ 7.7 ตามลำดับ ส่วนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นใน cycle ท้าย ได้แก่ ผมร่วง (alopecia) พบสูงสุด (ร้อยละ 87.5) ใน cycle ที่ 6, peripheral sensory neuropathy ใน cycle ที่ 5 เมื่อพิจารณาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับผู้ทุกราย ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย (fatigue) ใน cycle ที่ 3 และ ภาวะโลหิตจาง (anemia) ใน cycle ที่ 3 และ 6 ส่วนภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) พบมากใน cycle ที่ 5

ตารางที่ 24 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในแต่ละรอบการรักษา

| Adverse events<br>(AEs) | จำนวนทั้งหมด<br>(ราย) | จำนวนผู้ที่เกิด AEs<br>(ราย) | ร้อยละ |
|-------------------------|-----------------------|------------------------------|--------|
| <b>thrombocytopenia</b> |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1             | 26                    | 4                            | 15.4   |
| cycle ที่ 2             | 26                    | 3                            | 11.5   |
| cycle ที่ 3             | 26                    | 6                            | 23.1   |
| cycle ที่ 4             | 23                    | 5                            | 21.7   |
| cycle ที่ 5             | 10                    | 4                            | 40.0   |
| cycle ที่ 6             | 8                     | 2                            | 25.0   |
| <b>neutropenia</b>      |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1             | 26                    | 7                            | 26.9   |
| cycle ที่ 2             | 26                    | 9                            | 34.6   |
| cycle ที่ 3             | 24                    | 9                            | 37.5   |
| cycle ที่ 4             | 21                    | 12                           | 57.1   |
| cycle ที่ 5             | 9                     | 9                            | 100.0  |
| cycle ที่ 6             | 6                     | 4                            | 66.7   |
| <b>anemia</b>           |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1             | 26                    | 18                           | 69.2   |
| cycle ที่ 2             | 26                    | 24                           | 92.3   |
| cycle ที่ 3             | 26                    | 26                           | 100.0  |
| cycle ที่ 4             | 23                    | 21                           | 91.3   |
| cycle ที่ 5             | 9                     | 8                            | 88.9   |
| cycle ที่ 6             | 7                     | 7                            | 100.0  |

ตารางที่ 24 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในแต่ละรอบการรักษา (ต่อ)

| Adverse events<br>(AEs)              | จำนวนทั้งหมด<br>(ราย) | จำนวนผู้ที่เกิด AEs<br>(ราย) | ร้อยละ |
|--------------------------------------|-----------------------|------------------------------|--------|
| <b>vomiting</b>                      |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1                          | 26                    | 5                            | 19.2   |
| cycle ที่ 2                          | 26                    | 4                            | 15.4   |
| cycle ที่ 3                          | 26                    | 2                            | 7.7    |
| cycle ที่ 4                          | 26                    | 2                            | 7.7    |
| cycle ที่ 5                          | 10                    | 1                            | 10.0   |
| cycle ที่ 6                          | 8                     | 0                            | 0.0    |
| <b>nausea</b>                        |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1                          | 26                    | 5                            | 19.2   |
| cycle ที่ 2                          | 26                    | 4                            | 15.4   |
| cycle ที่ 3                          | 26                    | 3                            | 11.5   |
| cycle ที่ 4                          | 26                    | 4                            | 15.4   |
| cycle ที่ 5                          | 10                    | 1                            | 10.0   |
| cycle ที่ 6                          | 8                     | 0                            | 0.0    |
| <b>peripheral sensory neuropathy</b> |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1                          | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 2                          | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 3                          | 26                    | 2                            | 7.7    |
| cycle ที่ 4                          | 26                    | 4                            | 15.4   |
| cycle ที่ 5                          | 10                    | 3                            | 30.0   |
| cycle ที่ 6                          | 8                     | 2                            | 25.0   |

ตารางที่ 24 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในแต่ละรอบการรักษา (ต่อ)

| Adverse events<br>(AEs)            | จำนวนทั้งหมด<br>(ราย) | จำนวนผู้ที่เกิด AEs<br>(ราย) | ร้อยละ |
|------------------------------------|-----------------------|------------------------------|--------|
| <b>peripheral motor neuropathy</b> |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1                        | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 2                        | 26                    | 1                            | 3.8    |
| cycle ที่ 3                        | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 4                        | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 5                        | 10                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 6                        | 8                     | 0                            | 0.0    |
| <b>constipation</b>                |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1                        | 26                    | 23                           | 88.5   |
| cycle ที่ 2                        | 26                    | 21                           | 80.8   |
| cycle ที่ 3                        | 26                    | 21                           | 80.8   |
| cycle ที่ 4                        | 26                    | 20                           | 76.9   |
| cycle ที่ 5                        | 10                    | 5                            | 50.0   |
| cycle ที่ 6                        | 8                     | 5                            | 62.5   |
| <b>diarrhea</b>                    |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1                        | 26                    | 2                            | 7.7    |
| cycle ที่ 2                        | 26                    | 1                            | 3.8    |
| cycle ที่ 3                        | 26                    | 1                            | 3.8    |
| cycle ที่ 4                        | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 5                        | 10                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 6                        | 8                     | 0                            | 0.0    |

ตารางที่ 24 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในแต่ละรอบการรักษา (ต่อ)

| Adverse events<br>(AEs) | จำนวนทั้งหมด<br>(ราย) | จำนวนผู้ที่เกิด AEs<br>(ราย) | ร้อยละ |
|-------------------------|-----------------------|------------------------------|--------|
| <b>fatigue</b>          |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1             | 26                    | 23                           | 88.5   |
| cycle ที่ 2             | 26                    | 25                           | 96.2   |
| cycle ที่ 3             | 25                    | 25                           | 100.0  |
| cycle ที่ 4             | 24                    | 23                           | 95.8   |
| cycle ที่ 5             | 10                    | 9                            | 90.0   |
| cycle ที่ 6             | 8                     | 7                            | 87.5   |
| <b>cough</b>            |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1             | 26                    | 18                           | 69.2   |
| cycle ที่ 2             | 26                    | 18                           | 69.2   |
| cycle ที่ 3             | 26                    | 15                           | 57.7   |
| cycle ที่ 4             | 26                    | 14                           | 53.8   |
| cycle ที่ 5             | 10                    | 6                            | 60.0   |
| cycle ที่ 6             | 8                     | 3                            | 37.5   |
| <b>mucositis oral</b>   |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1             | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 2             | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 3             | 26                    | 1                            | 3.8    |
| cycle ที่ 4             | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 5             | 10                    | 1                            | 10.0   |
| cycle ที่ 6             | 8                     | 0                            | 0.0    |

ตารางที่ 24 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในแต่ละรอบการรักษา (ต่อ)

| Adverse events<br>(AEs)  | จำนวนทั้งหมด<br>(ราย) | จำนวนผู้ที่เกิด AEs<br>(ราย) | ร้อยละ |
|--------------------------|-----------------------|------------------------------|--------|
| <b>insomnia</b>          |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1              | 26                    | 23                           | 88.5   |
| cycle ที่ 2              | 26                    | 23                           | 88.5   |
| cycle ที่ 3              | 26                    | 22                           | 84.6   |
| cycle ที่ 4              | 26                    | 21                           | 80.8   |
| cycle ที่ 5              | 10                    | 8                            | 80.0   |
| cycle ที่ 6              | 8                     | 6                            | 75.0   |
| <b>allergic reaction</b> |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1              | 26                    | 3                            | 11.5   |
| cycle ที่ 2              | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 3              | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 4              | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 5              | 10                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 6              | 8                     | 0                            | 0.0    |
| <b>MP rash</b>           |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1              | 26                    | 2                            | 7.7    |
| cycle ที่ 2              | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 3              | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 4              | 26                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 5              | 10                    | 0                            | 0.0    |
| cycle ที่ 6              | 8                     | 0                            | 0.0    |

ตารางที่ 24 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในแต่ละรอบการรักษา (ต่อ)

| Adverse events<br>(AEs) | จำนวนทั้งหมด<br>(ราย) | จำนวนผู้ที่เกิด AEs<br>(ราย) | ร้อยละ |
|-------------------------|-----------------------|------------------------------|--------|
| <b>headache</b>         |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1             | 26                    | 6                            | 23.1   |
| cycle ที่ 2             | 26                    | 7                            | 26.9   |
| cycle ที่ 3             | 26                    | 7                            | 26.9   |
| cycle ที่ 4             | 26                    | 5                            | 19.2   |
| cycle ที่ 5             | 10                    | 2                            | 20.0   |
| cycle ที่ 6             | 8                     | 2                            | 25.0   |
| <b>alopecia</b>         |                       |                              |        |
| cycle ที่ 1             | 26                    | 14                           | 53.8   |
| cycle ที่ 2             | 26                    | 14                           | 53.8   |
| cycle ที่ 3             | 26                    | 15                           | 57.7   |
| cycle ที่ 4             | 26                    | 16                           | 61.5   |
| cycle ที่ 5             | 10                    | 7                            | 70.0   |
| cycle ที่ 6             | 8                     | 7                            | 87.5   |

#### 4.16 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1* กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

จากตารางที่ 25 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1* กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events: AEs) โดย grade 0 คือ ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ส่วน grade 1 ถึง 5 อ้างอิงตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03 (ภาคผนวก ง) โดยประเมินทุกรอบการรักษา ถ้าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นั้นเกิดในรอบใดรอบหนึ่งให้ถือว่าเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ การศึกษาครั้งนี้ พบว่า กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 26 คน เกิดภาวะโลหิตจาง (anemia) และ อาการอ่อนเพลีย (fatigue) แต่ไม่เกิด febrile neutropenia เลย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับระบบเลือดที่พบมากรองจาก ภาวะโลหิตจาง (anemia) ได้แก่ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) 11 ราย และ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) 18 ราย คิดเป็น ร้อยละ 57.7, 69.2 ตามลำดับ ส่วนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับระบบอื่นๆ ที่พบมาก เช่น ผม่วัง (ร้อยละ 65.4) ท้องผูก (ร้อยละ 88.5) ไอ (ร้อยละ 76.9) นอนไม่หลับ (ร้อยละ 96.2) เป็นต้น

เมื่อพิจารณากลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะ genotype แบบ CC (wild genotype) เกิดอาการอ่อนเพลีย 15 ราย (ร้อยละ 57.7) โลหิตจาง 15 ราย (ร้อยละ 57.7) เกล็ดเลือดต่ำ 6 ราย (ร้อยละ 54.5) เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ 12 ราย (ร้อยละ 66.7) อาเจียน 4 ราย (ร้อยละ 80.0) คลื่นไส้ 4 ราย (ร้อยละ 80.0) peripheral motor neuropathy 1 ราย (ร้อยละ 100.0) ท้องผูก 15 ราย (ร้อยละ 65.2) ไอ 13 ราย (ร้อยละ 65.0) นอนไม่หลับ 14 ราย (ร้อยละ 56.0) ปวดหัว 8 ราย (ร้อยละ 80.0) ซึ่งเหตุการณ์เหล่านี้พบได้มากกว่า กลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะ genotype แบบ CT หรือ TT (variant genotype) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในทางตรงข้าม กลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะ variant genotype เกิดอาการ ผม่วัง 9 ราย (ร้อยละ 52.9) ท้องเสีย 2 ราย (ร้อยละ 66.7) แผลในปาก 2 ราย (ร้อยละ 100.0) ปฏิกริยาภูมิแพ้ 2 ราย (ร้อยละ 66.7) ผื่นแพ้ยาชนิด maculopapular rash 1 ราย (ร้อยละ 100.0) ซึ่งพบได้มากกว่า กลุ่ม wild genotype แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน peripheral sensory neuropathy พบ 2 รายเท่ากันในทั้งสองกลุ่ม

จากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะท้าย ระหว่างผู้ป่วยมีภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1* ที่มีลักษณะเป็น CC genotype ไม่แตกต่างจาก CT หรือ TT genotype อย่างมีนัยสำคัญ



ตารางที่ 25 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพิษฐานของยีน ERCC1 กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

| Adverse events          | จำนวน<br>(ร้อยละ) | CC    |          | CT + TT |          | p-value |
|-------------------------|-------------------|-------|----------|---------|----------|---------|
|                         |                   | จำนวน | (ร้อยละ) | จำนวน   | (ร้อยละ) |         |
| <b>fatigue</b>          |                   |       |          |         |          |         |
| grade 0                 | 0 (0.0)           | 0     | (0.0)    | 0       | (0.0)    | -       |
| grade 1-5               | 26 (100.0)        | 15    | (57.7)   | 11      | (42.3)   |         |
| <b>febrile</b>          |                   |       |          |         |          |         |
| <b>neutropenia</b>      |                   |       |          |         |          |         |
| grade 0                 | 26 (100.0)        | 15    | (57.7)   | 11      | (42.3)   |         |
| grade 1-5               | 0 (0.0)           | 0     | (0.0)    | 0       | (0.0)    | -       |
| <b>anemia</b>           |                   |       |          |         |          |         |
| grade 0                 | 0 (0.0)           | 0     | (0.0)    | 0       | (0.0)    |         |
| grade 1-5               | 26 (100.0)        | 15    | (57.7)   | 11      | (42.3)   | -       |
| <b>thrombocytopenia</b> |                   |       |          |         |          |         |
| grade 0                 | 15 (57.7)         | 9     | (60.0)   | 6       | (40.0)   | 0.781   |
| grade 1-5               | 11 (42.3)         | 6     | (54.5)   | 5       | (45.5)   |         |
| <b>neutropenia</b>      |                   |       |          |         |          |         |
| grade 0                 | 8 (30.8)          | 3     | (37.5)   | 5       | (62.5)   | 0.169   |
| grade 1-5               | 18 (69.2)         | 12    | (66.7)   | 6       | (33.3)   |         |
| <b>vomiting</b>         |                   |       |          |         |          |         |
| grade 0                 | 21 (80.8)         | 11    | (52.4)   | 10      | (47.6)   | 0.274   |
| grade 1-5               | 5 (19.2)          | 4     | (80.0)   | 1       | (20.0)   |         |
| <b>nausea</b>           |                   |       |          |         |          |         |
| grade 0                 | 21 (80.8)         | 11    | (52.4)   | 10      | (47.6)   | 0.274   |
| grade 1-5               | 5 (19.2)          | 4     | (80.0)   | 1       | (20.0)   |         |

ตารางที่ 25 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพิษฐานของยีน ERCC1 กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ต่อ)

| Adverse events                     | จำนวน<br>(ราย) | CC        |          | CT + TT   |          | <i>p</i> -value |
|------------------------------------|----------------|-----------|----------|-----------|----------|-----------------|
|                                    |                | จำนวน     | (ร้อยละ) | จำนวน     | (ร้อยละ) |                 |
| <b>peripheral motor neuropathy</b> |                |           |          |           |          |                 |
| grade 0                            | 25 (96.2)      | 14 (56.0) |          | 11 (44.0) |          | 0.577           |
| grade 1-5                          | 1 (3.8)        | 1 (100.0) |          | 0 (0.0)   |          |                 |
| <b>alopecia</b>                    |                |           |          |           |          |                 |
| grade 0                            | 9 (34.6)       | 7 (77.8)  |          | 2 (22.2)  |          | 0.138           |
| grade 1-5                          | 17 (65.4)      | 8 (47.1)  |          | 9 (52.9)  |          |                 |
| <b>constipation</b>                |                |           |          |           |          |                 |
| grade 0                            | 3 (11.5)       | 0 (0.0)   |          | 3 (27.3)  |          | 0.063           |
| grade 1-5                          | 23 (88.5)      | 15 (65.2) |          | 8 (34.8)  |          |                 |
| <b>diarrhea</b>                    |                |           |          |           |          |                 |
| grade 0                            | 23 (88.5)      | 14 (60.9) |          | 9 (39.1)  |          | 0.381           |
| grade 1-5                          | 3 (11.5)       | 1 (33.3)  |          | 2 (66.7)  |          |                 |
| <b>cough</b>                       |                |           |          |           |          |                 |
| grade 0                            | 6 (23.1)       | 2 (33.3)  |          | 4 (66.7)  |          | 0.183           |
| grade 1-5                          | 20 (76.9)      | 13 (65.0) |          | 7 (35.0)  |          |                 |
| <b>mucositis oral</b>              |                |           |          |           |          |                 |
| grade 0                            | 24 (92.3)      | 15 (62.5) |          | 9 (37.5)  |          | 0.169           |
| grade 1-5                          | 2 (7.7)        | 0 (0.0)   |          | 2 (100.0) |          |                 |
| <b>insomnia</b>                    |                |           |          |           |          |                 |
| grade 0                            | 1 (3.8)        | 1 (100.0) |          | 0 (0.0)   |          | 0.577           |
| grade 1-5                          | 25 (96.2)      | 14 (56.0) |          | 11 (44.0) |          |                 |

ตารางที่ 25 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพิษฐานของยีน ERCC1 กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (ต่อ)

| Adverse events                       | จำนวน<br>(ราย) | CC        |        | CT + TT   |        | p-value |
|--------------------------------------|----------------|-----------|--------|-----------|--------|---------|
|                                      |                | จำนวน     | ร้อยละ | จำนวน     | ร้อยละ |         |
| <b>allergic reaction</b>             |                |           |        |           |        |         |
| grade 0                              | 23 (88.5)      | 14 (60.9) |        | 9 (39.1)  |        | 0.381   |
| grade 1-5                            | 3 (11.5)       | 1 (33.3)  |        | 2 (66.7)  |        |         |
| <b>MP rash</b>                       |                |           |        |           |        |         |
| grade 0                              | 25 (96.2)      | 15 (60.0) |        | 10 (40.0) |        | 0.423   |
| grade 1-5                            | 1 (3.8)        | 0 (0.0)   |        | 1 (100.0) |        |         |
| <b>headache</b>                      |                |           |        |           |        |         |
| grade 0                              | 16 (61.5)      | 7 (43.8)  |        | 9 (56.2)  |        | 0.078   |
| grade 1-5                            | 10 (38.5)      | 8 (80.0)  |        | 2 (20.0)  |        |         |
| <b>Peripheral sensory neuropathy</b> |                |           |        |           |        |         |
| grade 0                              | 22 (84.6)      | 13 (59.1) |        | 9 (40.9)  |        | 0.574   |
| grade 1-5                            | 4 (15.4)       | 2 (50.0)  |        | 2 (50.0)  |        |         |

#### 4.17 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพิษฐานของยีน ERCC1 กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ grade 3-4 ของระบบเลือด

เมื่อพิจารณาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ grade 3 และ grade 4 ของระบบเลือด ทั้งหมด 26 คน เกิด ภาวะโลหิตจาง grade 3-4 จำนวน 8 ราย ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) grade 3-4 จำนวน 10 ราย และ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) grade 3-4 จำนวน 4 ราย และ คิดเป็น ร้อยละ 30.8, 38.5 และ 15.4 ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพิษฐานของยีน ERCC1 กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ grade 3-4 ของระบบเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่

ตารางที่ 26 ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพิษฐานของยีน *ERCC1* กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ grade 3-4 ของระบบเลือด

| Adverse events          | จำนวน<br>(ร้อยละ) | CC             | CT + TT        | p-value |
|-------------------------|-------------------|----------------|----------------|---------|
|                         |                   | จำนวน (ร้อยละ) | จำนวน (ร้อยละ) |         |
| <b>anemia</b>           |                   |                |                |         |
| grade 0-2               | 18 (69.2)         | 12 (80.0)      | 6 (54.5)       | 0.169   |
| grade 3-4               | 8 (30.8)          | 3 (20.0)       | 5 (45.5)       |         |
| <b>thrombocytopenia</b> |                   |                |                |         |
| grade 0-2               | 22 (84.6)         | 13 (86.7)      | 9 (81.8)       | 0.574   |
| grade 3-4               | 4 (15.4)          | 2 (13.3)       | 2 (18.2)       |         |
| <b>neutropenia</b>      |                   |                |                |         |
| grade 0-2               | 16 (61.5)         | 7 (46.7)       | 9 (81.8)       | 0.078   |
| grade 3-4               | 10 (38.5)         | 8 (53.3)       | 2 (18.2)       |         |

#### 4.18 ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ grade 3-4 ของระบบเลือด

จากตารางที่ 27 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงของกลุ่มตัวอย่างกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ grade 3-4 ของระบบเลือด ในกลุ่มตัวอย่างที่น้ำหนักลดลงหลังได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม พบภาวะโลหิตจาง 4 ราย ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ 4 ราย และ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ 1 ราย คิดเป็น ร้อยละ 28.6, 28.6 และ 7.1 ตามลำดับ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ grade 3-4 ต่อระบบเลือดอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 27 ความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลงกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ grade 3-4 ของระบบเลือด

| Adverse events          | จำนวน<br>(ร้อยละ)<br>n=26 | น้ำหนักลดลง            | น้ำหนักเพิ่มขึ้น/<br>เท่าเดิม | p-value |
|-------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------------|---------|
|                         |                           | จำนวน (ร้อยละ)<br>n=14 | จำนวน (ร้อยละ)<br>n=12        |         |
| <b>anemia</b>           |                           |                        |                               |         |
| grade 0-2               | 18 (69.2)                 | 10 (71.4)              | 8 (66.7)                      | 0.563   |
| grade 3-4               | 8 (30.8)                  | 4 (28.6)               | 4 (33.3)                      |         |
| <b>thrombocytopenia</b> |                           |                        |                               |         |
| grade 0-2               | 22 (84.6)                 | 13 (92.9)              | 9 (75.0)                      | 0.239   |
| grade 3-4               | 4 (15.4)                  | 1 (7.1)                | 3 (25.0)                      |         |
| <b>neutropenia</b>      |                           |                        |                               |         |
| grade 0-2               | 16 (61.5)                 | 10 (71.4)              | 6 (50.0)                      | 0.237   |
| grade 3-4               | 10 (38.5)                 | 4 (28.6)               | 6 (50.0)                      |         |

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่มีจุดมุ่งหมายเพื่อค้นหาความชุกของภาวะพหุสัณฐานของยีน *ERCC1* ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ มีผู้ป่วยถูกคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 26 ราย ส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ (อายุเฉลี่ย  $63.4 \pm 10.7$  ปี) เป็นเพศชายร้อยละ 61.5 เกือบทั้งหมดร้อยละ 96.2 รายเป็นโรคมะเร็งในระยะที่ 4 และมีผลตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นเซลล์ชนิด adenocarcinoma ร้อยละ 92.3 ลักษณะประชากรที่กล่าวแล้วข้างต้นไม่แตกต่างจากข้อมูลระบาดวิทยาของโรคมะเร็งปอดในประเทศไทย [2]

ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้ได้รับการรักษาด้วยยา carboplatin เพื่อหลีกเลี่ยงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงกว่าจากยา cisplatin เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่จัดอยู่ในกลุ่มสูงอายุ ผู้ป่วยในการศึกษานี้พบการตอบสนองต่อการรักษา (partial response) 5/26 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.2 น้อยกว่าอัตราการตอบสนองที่พบในการทบทวนวรรณกรรม [18, 19, 21, 22, 25, 26] ทั้งนี้อาจเกิดจากผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยในระยะที่ 4 ซึ่งโรคมะเร็งลุกลามไปมากแล้ว

ในการศึกษานี้ตรวจพบความถี่จีโนไทป์ แบบ CC (homozygous wild genotype) ร้อยละ 57.7 ส่วนความชุกของ variant genotype พบร้อยละ 42.3 คือมีจีโนไทป์ แบบ CT (heterozygous variant genotype) และ TT (homozygous variant genotype) ร้อยละ 34.6 และ 7.7 รายตามลำดับ ซึ่งหมายความว่าพบการกลายพันธุ์ของยีนนี้ในผู้ป่วยชาวไทยได้ค่อนข้างมากสอดคล้องกับหลายการศึกษาในเอเชีย [18, 19, 21, 22, 25, 26] ซึ่งพบความชุกของ *ERCC1* ประมาณร้อยละ 30-40 ส่วนชาว caucasian [20, 24] นั้นพบ variant genotype ร้อยละ 82-84 อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยมีเพียง 26 ราย จึงไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกับภาวะพหุสัณฐานของยีนนี้ แม้จะพบว่าผู้ป่วยที่มี genotype แบบ CT หรือ TT มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาต่ำกว่า คือพบการตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 9.1 หรือ 1 รายจาก 11 ราย เทียบกับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดแพลตินัมของผู้ป่วยที่เป็น homozygous wild genotype (CC) ซึ่งมีอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด ร้อยละ 26.7 หรือ 4 รายจาก 15 ราย ความแตกต่างกันนี้แม้ไม่มีนัยสำคัญ แต่ก็สอดคล้องกับข้อมูลจากหลายการศึกษาจากการทบทวนวรรณกรรมที่ระบุว่าการศึกษา *ERCC1* เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการไม่ตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำลงดังรายงานของจากการศึกษาของ Su และคณะ [25] การศึกษาของ Cheng และคณะ [18] เป็นต้น

การศึกษานี้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมประกอบด้วยสูตรที่มี carboplatin ทั้งหมด ทำให้พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด (ภาวะโลหิตจาง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ) ได้มาก เนื่องจากเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลักของยา carboplatin [12] เมื่อพิจารณาเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1* กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่นที่พบมากกว่าในผู้ป่วย wild genotype ได้แก่ อ่อนเพลีย อาเจียน คลื่นไส้ peripheral motor neuropathy ท้องผูก ไอ นอนไม่หลับ ปวดหัว ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะพหุสัญญาณของยีนนี้คือ ผม่วรง ท้องเสีย แผลในปาก ปฏิกริยาภูมิแพ้ ผื่นแพ้ยาชนิด maculopapular rash ซึ่งพบได้มากกว่ากลุ่ม wild genotype แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Joerger และคณะ [20] ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1* กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์



## บทที่ 6

### สรุปผลการวิจัยและข้อจำกัดในงานวิจัย

#### 6.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่า ภาวะพหุสัญญาณยีน *ERCC1* พบมากในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กชาวไทย อย่างไรก็ตาม ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีนนี้กับการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม แม้ว่าผู้ป่วยที่มีอัลลีลแบบ CT/TT จะมีอัตราการตอบสนองต่อยาน้อยกว่า ส่วนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัญญาณของยีน *ERCC1* กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

#### 6.2 ข้อจำกัดในงานวิจัย

1. เนื่องจากผู้วิจัยมีเวลาเก็บข้อมูลและติดตามผู้ป่วยจำกัดเพียง 6 เดือน ทำให้ได้ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยไม่ครบตามขนาดตัวอย่างที่ได้คำนวณไว้ อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ข้อมูลไม่เพียงพอในการทดสอบทางสถิติ
2. ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยา carboplatin ที่มีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า cisplatin ทำให้อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงระดับ 3-4 ในการศึกษาต่ำ รวมถึงเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น โลหิตจาง เกล็ดเลือดต่ำ หรือ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ผู้ป่วยอาจไปรับการรักษาที่สถานพยาบาลใกล้บ้าน ทำให้ข้อมูลบางอย่าง เช่น ยาปฏิชีวนะที่ได้รับไม่ครบถ้วน เพราะไม่มีการส่งต่อข้อมูลระหว่างสถานพยาบาล
3. ผู้ป่วยบางรายเจาะเลือดมาจากสถานพยาบาลอื่นแล้วนำมาให้พยาบาลกรอกข้อมูล ดังนั้นขาดค่าผลจากห้องปฏิบัติการบางค่า เช่น AST, ALT เป็นต้น
4. ผู้ป่วยไม่ได้จดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์บางอย่างที่เกิดขึ้นในสมุดประจำตัวหลังจากผู้ป่วยกลับบ้าน เช่น ท้องเสีย ท้องผูก อ่อนแรง การตอบสนองสอบถามจึงอาจมีความลำเอียงจากการจดจำได้
5. การนัดผู้ป่วยมาเพื่อติดตามประเมินผลหลังจากได้รับยาครบสุดท้าย 1 เดือน ทำให้เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังรับยาใน cycle สุดท้ายนั้นได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน



### 6.3 ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาในอนาคต

1. เพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่คัดเข้าในการศึกษา อาจเพิ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มแพลทินัมสำหรับรักษา มะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กในระยะต้นเพื่อเป็นการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดร่วมด้วย เนื่องจากสามารถ ประเมินการตอบสนองต่อการรักษาได้

2. การติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจขอความร่วมมือจากผู้ป่วยให้นำเอกสารมาด้วยใน วันที่มารับยาเคมีบำบัดซึ่งเป็นวันที่ผู้วิจัยพบผู้ป่วยเพื่อติดตามอาการต่างๆ

3. ควรเพิ่มกระบวนการสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์หลังจากได้รับยาก่อนวันนัดมาตรวจติดตามหรือนัดมาให้yarobต่อไป เช่น ผู้ป่วยที่มีกำหนดการให้ยาตามรอบในวันที่ 1,8 ของรอบการรักษา 21 วัน ผู้วิจัยอาจโทรศัพท์ไปสอบถามอาการผู้ป่วยในสัปดาห์ที่ 2 หรือประมาณวันที่ 14 ก่อนถึงวันนัดมาให้ ยาในรอบถัดไป เพื่อลดความคลาดเคลื่อนจากการจดจำหรือการลืมจดบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ของ ผู้ป่วย



## รายการอ้างอิง

1. World Health Organization [Internet]. Globocan2012:Estimated cancer incidence mortality and prevalence worldwide in 2012 [cited 2014 June 18]; Available from:<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. National Cancer Institute Thailand [Internet]. Hospital based cancer registry annual report 2012. Bangkok;2012 [cited 2014 June 18]. Available from: [http://www.nci.go.th/th/Filedownload/Nci% 2 0 Cancer% 2 0 Registry/Hospital-Based% 20NCI%20 2012%20Total.pdf](http://www.nci.go.th/th/Filedownload/Nci%20Cancer%20Registry/Hospital-Based%20NCI%202012%20Total.pdf).
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30.
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene F, Trotti A. et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010.
5. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ [อินเทอร์เน็ต]. Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชุดเคซิงการรักษามะเร็งโพรงปอด;2556 [เข้าถึงเมื่อ 18 มิ.ย. 2557].เข้าถึงได้จาก: [http://www.nhso.go.th/ FrontEnd/page-forhospitalcpg.aspx](http://www.nhso.go.th/FrontEnd/page-forhospitalcpg.aspx).
6. Pascoe JM, Roberts JJ. Interactions between mammalian cell DNA and inorganic platinum compounds—I: DNA interstrand cross-linking and cytotoxic properties of platinum (II) compounds. *Biochem Pharmacol.* 1974;23(9):1345-57.
7. Ang WH, Myint M, Lippard SJ. Transcription Inhibition by Platinum– DNA Cross-Links in Live Mammalian Cells. *J Am Chem Soc.* 2010;132(21):7429-35.
8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92-8.
9. Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, Chang AC, Cheney RT, Chirieac LR, et al. Non–small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10(10):1236-71.
10. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-

- small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18(2):317-23.
11. Zietemann V, Duell T. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011;73(1):70-7.
  12. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(11):847-57.
  13. Zhou C, Ren S, Zhou S, Zhang L, Su C, Zhang Z, et al. Predictive effects of ERCC1 and XRCC3 SNP on efficacy of platinum-based chemotherapy in advanced NSCLC patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(10):954-60.
  14. Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev*. 2007;33(1):9-23.
  15. McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(1):10-6.
  16. Martin LP, Hamilton TC, Schilder RJ. Platinum resistance: the role of DNA repair pathways. *Clin Cancer Res*. 2008;14(5):1291-5.
  17. Gossage L, Madhusudan S. Current status of excision repair cross complementing-group 1 (ERCC1) in cancer. *Cancer Treat Rev*. 2007;33(6):565-77.
  18. Cheng J, Ha M, Wang Y, Sun J, Chen J, Wang Y, et al. A C118T polymorphism of ERCC1 and response to cisplatin chemotherapy in patients with late-stage non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(2):231-8.
  19. Dong J, Hu Z, Shu Y, Pan S, Chen W, Wang Y, et al. Potentially functional polymorphisms in DNA repair genes and non-small-cell lung cancer survival: A pathway-based analysis. *Mol Carcinog*. 2012;51(7):546-52.
  20. Joerger M, Burgers SA, Baas P, Smit EF, Haitjema TJ, Bard MP, et al. Germline polymorphisms in patients with advanced nonsmall cell lung cancer receiving first-line platinum-gemcitabine chemotherapy. *Cancer*. 2012;118(9):2466-75.

21. Okuda K, Sasaki H, Hikosaka Y, Kawano O, Yukiue H, Yano M, et al. Excision repair cross complementation group 1 polymorphisms predict overall survival after platinum-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Surg Res.* 2011;168(2):206-12.
22. Yin Z, Zhou B, He Q, Li M, Guan P, Li X, et al. Association between polymorphisms in DNA repair genes and survival of non-smoking female patients with lung adenocarcinoma. *BMC cancer.* 2009;9(1):439.
23. Park S-Y, Hong Y-C, Kim J-H, Kwak S-M, Cho J-H, Lee H-L, et al. Effect of ERCC1 polymorphisms and the modification by smoking on the survival of non-small cell lung cancer patients. *Med Oncol.* 2006;23(4):489-98.
24. Isla D, Sarries C, Rosell R, Alonso G, Domine M, Taron M, et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(8):1194-203.
25. Su D, Ma S, Liu P, Jiang Z, Lv W, Zhang Y, et al. Genetic polymorphisms and treatment response in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007;56(2):281-8.
26. Li F, Sun X, Sun N, Qin S, Cheng H, Feng J, et al. Association Between Polymorphisms of ERCC1 and XPD and Clinical Response to Platinum-Based Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(5):489-94.
27. Ryu J-S, Hong Y-C, Han H-S, Lee J-E, Kim S, Park Y-M, et al. Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy. *Lung Cancer.* 2004;44(3):311-6.
28. National Cancer Institute, [Internet]. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03; 2010 [cited 2014 June 24]. Available from: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14QuickReference8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14QuickReference8.5x11.pdf).
29. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.

30. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003;123(1\_suppl):975-1045.
31. Boyle JM, Tandberg DJ, Chino JP, D'Amico TA, Ready NE, Kelsey CR. Smoking history predicts for increased risk of second primary lung cancer: A comprehensive analysis. *Cancer*. 2015;121(4):598-604.
32. Mao L. Molecular abnormalities in lung carcinogenesis and their potential clinical implications. *Lung Cancer*. 2001;34:S27-S34.
33. Rom WN, Hay JG, Lee TC, Jiang Y, Tchou-Wong K-M. Molecular and genetic aspects of lung cancer. *Am J Respir Crit Med*. 2000;161(4):1355-67.
34. Fajersztajn L, Veras M, Barrozo LV, Saldiva P. Air pollution: a potentially modifiable risk factor for lung cancer. *NAT REV CANCER*. 2013;13(9):674-8.
35. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-56.
36. Spiro SG, Silvestri GA. The treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(4):287-91.
37. Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*. 2006;61(7):597-603.
38. Spiro S, Rudd R, Souhami R, Brown J, Fairlamb D, Gower N, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax*. 2004;59(10):828-36.
39. Group NM-AC. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4617.
40. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2926-36.

41. Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, Schiller J, Belani CP, Langer C, et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594. *Cancer*. 2001;92(10):2639-47.
42. Salloum RG, Smith TJ, Jensen GA, Lafata JE. Survival among non-small cell lung cancer patients with poor performance status after first line chemotherapy. *Lung Cancer*. 2012;77(3):545-9.
43. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3277-83.
44. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2007;2(9):845-53.
45. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin-and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer*. 2008;59(1):1-11.
46. Iranzo V, Sirera R, Bremnes RM, Blasco A, Jantus-Lewintre E, Tarón M, et al. Chemotherapy-Induced Neutropenia Does Not Correlate With DNA Repair Gene Polymorphisms and Treatment Efficacy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Clin Lung Cancer*. 2011;12(4):224-30.
47. กริษา ธรรมคัมภีร์. แนวทางการรักษา มะเร็งปอด. ใน: กริษา ธรรมคัมภีร์, บรรณาธิการ. ตำรา มะเร็งปอด พิมพ์ครั้งที่ 1. สงขลา:ชานเมืองการพิมพ์;2546.หน้า 87-112.
48. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S, Brahmer J, Johnson DH, et al. 2011 focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3825-31.
49. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wouters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1836-43.

50. Behera M, Owonikoko TK, Chen Z, Kono SA, Khuri FR, Belani CP, et al. Single agent maintenance therapy for advanced stage non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer*. 2012;77(2):331-8.
51. Friedberg EC. How nucleotide excision repair protects against cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001;1(1):22-33.
52. Kunkel TA, Erie DA. DNA Mismatch Repair. *Annu Rev Biochem*. 2005;74:681-710.
53. David SS, O'Shea VL, Kundu S. Base-excision repair of oxidative DNA damage. *Nature*. 2007;447(7147):941-50.
54. Xu T-P, Shen H, Liu L-X, Shu Y-Q. Association of ERCC1-C118T and-C8092A polymorphisms with lung cancer risk and survival of advanced-stage non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based chemotherapy: a pooled analysis based on 39 reports. *Gene*. 2013;526(2):265-74.
55. Li D, Zhou Q, Liu Y, Yang Y, Li Q. DNA repair gene polymorphism associated with sensitivity of lung cancer to therapy. *Med Oncol*. 2012;29(3):1622-8.
56. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, Langer CJ, Sandler AB, Belani CP, et al. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group trial 1594. *J Thorac Oncol*. 2006;1(5):441-6.

ภาคผนวก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY



ภาคผนวก ก  
แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

Code .....

ส่วนที่ 1: ข้อมูลทั่วไป

1. ส่วนสูง ..... เซนติเมตร น้ำหนัก ..... กิโลกรัม
2. ประวัติแพ้ยา  ไม่มี  มี ระบุ .....
- อาการ.....
3. ยารักษาโรคประจำตัว จำนวน ..... ชนิด ได้แก่  
.....  
.....
4. น้ำหนัก  ไม่ลด  ลด .... กิโลกรัม ในเวลา ... เดือน  เพิ่ม ... กิโลกรัม
5. ชนิดของเซลล์  
 Adenocarcinoma  
 Large cell  
 Squamous cell  
 Bronchoalveolar cell  
 Adenosquamous cell  
 อื่นๆ ระบุ .....
6. ประวัติการสูบบุหรี่  ไม่สูบ  ยังสูบ นาน ..... ปี ..... มวน / วัน  
 เลิกสูบ ซึ่งเคยสูบ นาน ..... ปี ..... มวน / วัน

ส่วนที่ 2: ข้อมูลเกี่ยวกับโรคและการรักษา

1. ECOG status  1  2  3  4
2. ระยะโรค  IIB (น้ำในเยื่อหุ้มปอด)  IV  
Metastatic  กระดูก  สมอง  ตับ  อื่นๆ ระบุ .....
3. วันที่วินิจฉัยโรค ..... / ..... / .....
4. เริ่มรักษาด้วยยาเคมีบำบัดวันที่ ..... / ..... / .....

สูตรในการรักษา  cisplatin + .....  carboplatin + .....

Cycle ที่ ..... (วันที่ ..... / ..... / .....)

รายการยาที่ได้รับ

| ชื่อยา | ขนาดยา |
|--------|--------|
| 1.     |        |
| 2.     |        |
| 3.     |        |
| 4.     |        |
| 5.     |        |
| 6.     |        |
| 7.     |        |

**LAB**

| Vital sig |  | BLOOD CHEM              |  | CBC           |  |
|-----------|--|-------------------------|--|---------------|--|
| T         |  | Cr (0.5-1)              |  | RBC           |  |
| BP        |  | Albumin (3.5-5.0)       |  | Hb (12-15)    |  |
| PR        |  | Total Ca (8.5-10)       |  | Hct (36-45)   |  |
| RR        |  | Correct Ca              |  | MCV (80-100)  |  |
| I         |  | PO (2.5-4.5)            |  | RDW           |  |
| O         |  | Mg (0.7-1.00)           |  | WBC (4.5-11)  |  |
|           |  | Na (136-145)            |  | N (40-70.9)   |  |
|           |  | K (3.5-5.1)             |  | L (22.2-43.6) |  |
|           |  | Cl (95-105)             |  | E (0-4.1)     |  |
|           |  | CO <sub>2</sub> (22-29) |  | Plt (150-450) |  |
|           |  | AGAP                    |  | ANC           |  |

อื่นๆ.....

### ส่วนที่ 3: การติดตามผลการรักษา

การประเมินผลการรักษา (treatment response) หลังจากได้รับการรักษาเคมีบำบัดรอบที่.....

วันที่ ..... / ..... / ..... โดยแพทย์ (ระบุ) .....

ผลการรักษา (response)  CR  PR  SD  PD

(หมายเหตุ ถ้ามีการประเมินมากกว่าหนึ่งครั้ง ครั้งสุดท้ายที่ประเมิน คือ ผลลัพธ์ของการตอบสนอง  
ต่อยา)

### ส่วนที่ 4: ข้อมูลการตรวจยีน ERCC1

1.  CC genotype
2.  CT genotype
3.  TT genotype



ภาคผนวก ข  
เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย  
(Information sheet)

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย  
(Information sheet)

ชื่อโครงการวิจัย ผลของภาวะสุขภาพสูงชันของยีน ERCC1 ต่ออัตราการตอบสนองและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของเคมีบำบัดด้วยยากุ่มแพลทินัมในผู้ป่วยมะเร็งรังปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เดี่ยวระยะหาย

ผู้ทำวิจัย ศาสตราจารย์วราเลนมีณี แก้วนับพา นิสิตระดับปริญญาโท ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถานที่วิจัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บุคคลที่สามารถติดต่อเมื่อเกิดเหตุฉุกเฉินระหว่างการศึกษาวิจัย

1. ศาสตราจารย์วราเลนมีณี แก้วนับพา  
ที่อยู่ 19/1 SS mation ถนนพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400  
โทร 081-0531086
2. รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร. วีโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์  
ที่อยู่ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 10330  
โทร 02-2564533
3. อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร. ณีฎฐา อารีเปี่ยม  
ที่อยู่ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 10330  
โทร 02-218-8403

เขียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยมะเร็งรังปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เดี่ยวระยะหาย ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อีกครั้งหนึ่ง เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับสำเนาในยินยอมที่เก็บไว้ 1 ฉบับ เหตุผลความเป็นมา

ผู้ป่วยมะเร็งรังปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เดี่ยวระยะหายรักษาด้วยยากุ่มแพลทินัม เป็นองค์ประกอบได้แก่ ซิสพลาตินและคาร์โบพลาติน เป็นสูตรแรกในการรักษา การตอบสนองต่อยากุ่มนี้ พบได้ร้อยละ 30 ถึง 40

แต่ในทางตรงข้ามก็เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้ได้บ่อย ตอนสนองต่อแผลติ่มได้ น้อยนั้น สาเหตุหนึ่งมาจากระบบซ่อมแซมดีเอ็นเอของเซลล์มะเร็ง การซ่อมแซมนี้เกี่ยวข้องกับยีนอีอาร์ซีซีวัน ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่โดยการจดจำและตัดตำแหน่งที่เสียหายของดีเอ็นเอออกจากทำให้ยาเคมีบำบัดไม่สามารถ ทำลายเซลล์มะเร็งได้ ในแต่ละบุคคลมีความแตกต่างทางพันธุกรรม สำหรับยีนอีอาร์ซีซีวันก็เช่นกัน ซึ่งมีลักษณะ ภาวะพหุลักษณะของยีนที่แตกต่างกัน อาจส่งผลต่อการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกัน ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะ ศึกษาเกี่ยวกับผลภาวะพหุลักษณะของยีนอีอาร์ซีซีวันต่อการตอบสนองของยากลุ่มแผลติ่มและเหตุการณ์ไม่พึง ประสงค์ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เดี่ยวระยะท้าย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อเป็นประโยชน์ต่อการ พิจารณาการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เดี่ยวระยะท้ายด้วยยาเคมีบำบัดที่เหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละ รายได้ในอนาคต

#### วัตถุประสงค์ของภาววิจัย

วัตถุประสงค์จากภาววิจัยในครั้งนี้คือเพื่อเปรียบเทียบระหว่างอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดและ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เดี่ยวระยะท้ายซึ่งรักษาด้วยสูตรแผลติ่มกับภาวะพหุ ลักษณะของยีนอีอาร์ซีซีวัน (ERCC1) ที่มีลักษณะเป็นเฮเทอไซโกต (CC genotype) กับ เฮเทอไซโกต (CT หรือ TT genotype) จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 76 คน

#### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับภาววิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับตรวจและรักษาตามปกติ โดย แพทย์จะเป็นผู้คัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในภาววิจัย

สำหรับงานวิจัยครั้งนี้ท่านจะได้รับการเจาะเลือดทางหลอดเลือดดำปริมาณ 5-10 ซีซี (หนึ่งถึงสองซันดา) จำนวน 1 ครั้ง เพื่อนำไปวิเคราะห์หาลักษณะภาวะพหุลักษณะของยีนอีอาร์ซีซีวัน (ERCC1) หลังจากนั้นเมื่อ ท่านมาพบแพทย์ทบทวนการรักษาจะได้รับการศึกษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดทุกรอบการรักษา ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตาม คำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วม ในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่มีอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ใน โครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ข้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือ หน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

### ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

### ประโยชน์ที่อาจได้รับ

1. ผู้ป่วยจะทราบลักษณะภาวะหลอดเลือดของเยื่อออร์บิทัล (ERCCI) ของตัวท่านเอง
2. ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยสามารถเป็นแนวทางในการพิจารณาการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะเริ่มต้นไม่ใช้เซลล์เดี่ยว รอยท้าวด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมตามภาวะหลอดเลือดของเยื่อออร์บิทัล (ERCCI) ให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละรายได้ในอนาคต

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความเจ็บปวดของของผู้ทำวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายต่อมกตที่ท่านพึงมี

### ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางรวมทั้งหมด 300 บาทต่อคน

### การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลาออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลสุขภาพโรคของท่านแต่อย่างใด

### การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิด และจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่มีผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งหรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ ฝ่ายบริหารหญิงวเลนส์ แก้วบัวผา ที่อยู่ 19/1 SS manthon ถนนพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูก

นำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัยสามารถ บอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การจัดการกับตัวอย่างเลือดที่เหลือ

ตัวอย่างเลือดจากอาสาสมัคร ที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจัดการโดยทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถ ร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรม การวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



ภาคผนวก ค  
เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย  
(Consent form)

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย  
(Consent form)

การวิจัยเรื่อง ผลของภาวะทุพโภชนาการของเอ็น เอชซีซี ต่ออัตราการตอบสนองและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของเคมีบำบัดด้วยยากลุ่มแพลทินัมในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็กระยะหาย

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ที่อยู่.....  
.....ได้อ่าน

รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และ  
ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่  
พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้า  
ได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการศึกษา อันตราย หรืออาการ  
ที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่น  
อย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถาม ข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้  
ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการศึกษาดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ  
รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอก  
เลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการ  
ยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการ  
วิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า  
ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์ เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการทดลองที่จะเข้าร่วม  
การศึกษาในข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้



ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการ วิจัย และต้องการให้ทำลายเอกสารและตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้า และสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคต เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ตกลงนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ง  
แบบประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

อ้างอิงตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03

Code .....

ส่วนที่ 5 : เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์  รอบรับยาครั้งที่..... วันที่ .... / .... / .....

| Adverse events           | Grade 1   | Grade 2   | Grade 3   | Grade 4  | Grade 5                               |
|--------------------------|---|---|---|--|---------------------------------------|
| Anemia                   | Hb <LLN to 10.0 g/dL<br><br><input type="checkbox"/>  | Hb <10.0 g/dL to 8.0 g/dL<br><br><input type="checkbox"/>   | Hb <8.0 g/dL; transfusion indicated<br><br><input type="checkbox"/>                                 | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated<br><br><input type="checkbox"/> | Death<br><br><input type="checkbox"/> |
| Neutropenia              | Neutrophils <LLN to 1,500/mm <sup>3</sup><br><br><input type="checkbox"/>                       | Neutrophils <1,500 to 1,000/mm <sup>3</sup><br><br><input type="checkbox"/>                         | Neutrophils <1,000 to 500/mm <sup>3</sup><br><br><input type="checkbox"/>                           | Neutrophils <500/mm <sup>3</sup><br><br><input type="checkbox"/>                             | N/A<br><br><input type="checkbox"/>   |
| Thrombocytopenia         | Platelets <LLN to 75,000/mm <sup>3</sup><br><br><input type="checkbox"/>                        | <75,000 to 50,000/mm <sup>3</sup><br><br><input type="checkbox"/>                                   | <50,000 to 25,000/mm <sup>3</sup><br><br><input type="checkbox"/>                                   | <25,000/mm <sup>3</sup><br><br><input type="checkbox"/>                                      | N/A<br><br><input type="checkbox"/>   |
| Creatinine increased     | >1 to 1.5x baseline; >ULN to 1.5x ULN<br><br><input type="checkbox"/>                           | >1.5 to 3.0x baseline; >1.5 to 3.0x ULN<br><br><input type="checkbox"/>                             | >3.0x baseline; >3.0 to 6.0x ULN<br><br><input type="checkbox"/>                                    | >6.0x ULN<br><br><input type="checkbox"/>  | N/A<br><br><input type="checkbox"/>   |
| Platelet count decreased | <LLN - 75,000/mm <sup>3</sup> ; <LLN -75.0 x 10 <sup>9</sup> /L<br><br><input type="checkbox"/> | <75,000 - 50,000/mm <sup>3</sup> ; <75.0- 50.0 x 10 <sup>9</sup> /L<br><br><input type="checkbox"/> | <50,000 - 25,000/mm <sup>3</sup> ; <50.0- 25.0 x 10 <sup>9</sup> /L<br><br><input type="checkbox"/> | <25,000/mm <sup>3</sup> ; <25.0 x 10 <sup>9</sup> /L<br><br><input type="checkbox"/>         | -<br><br><input type="checkbox"/>     |

Code .....

ส่วนที่ 5 : เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ขอบรับยาครั้งที่..... วันที่ ..../...../.....

| Adverse events | Grade 1   | Grade 2  | Grade 3  | Grade 4  | Grade 5                               |
|----------------|---|--|--|--|---------------------------------------|
| Na usea        | Loss of appetite without alteration in eating habits<br><br><input type="checkbox"/>      | Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition<br><br><input type="checkbox"/> | Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated<br><br><input type="checkbox"/> | -<br><br><input type="checkbox"/>  | -<br><br><input type="checkbox"/>     |
| Mucositis oral | Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated<br><br><input type="checkbox"/> | Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated<br><br><input type="checkbox"/>           | Severe pain; interfering with oral intake<br><br><input type="checkbox"/>  | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated<br><br><input type="checkbox"/> | Death<br><br><input type="checkbox"/> |
| Fatigue        | Fatigue relieved by rest<br><br><input type="checkbox"/>                                  | Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL<br><br><input type="checkbox"/>                            | Fatigue not relieved by rest; limiting self care ADL<br><br><input type="checkbox"/>                                     | -<br><br><input type="checkbox"/>  | -<br><br><input type="checkbox"/>     |

Code .....

ส่วนที่ 5 : เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ รอยรับยาครั้งที่..... วันที่ .../.../.....

| Adverse events | Grade 1   | Grade 2   | Grade 3  | Grade 4  | Grade 5                           |
|----------------|---|---|--|--|-----------------------------------|
| Constipation   | Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification, or enema<br><input type="checkbox"/> | Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas; limiting instrumental ADL<br><input type="checkbox"/>                  | Obstipation with manual evacuation indicated; limiting self care ADL<br><input type="checkbox"/>   | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated<br><input type="checkbox"/> | Death<br><input type="checkbox"/> |
| Diarhea        | Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to Baseline<br><input type="checkbox"/>                  | Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline<br><input type="checkbox"/> | Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL<br><input type="checkbox"/> | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated<br><input type="checkbox"/> | Death<br><input type="checkbox"/> |

Code .....

ตอนที่ 5 : เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ รอยรับยาวันที่..... วันที่ ... /... /....

| Adverse events                | Grade 1  | Grade 2  | Grade 3   | Grade 4  | Grade 5                           |
|-------------------------------|--|--|---|--|-----------------------------------|
| Peripheral motor neuropathy   | Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated<br><input type="checkbox"/> | Moderate symptoms; limiting instrumental ADL<br><input type="checkbox"/>                                 | Severe symptoms; limiting self care ADL; assistive device indicated<br><input type="checkbox"/> | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated<br><input type="checkbox"/> | Death<br><input type="checkbox"/> |
| Peripheral sensory neuropathy | Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia<br><input type="checkbox"/>                          | Moderate symptoms; limiting instrumental ADL<br><input type="checkbox"/>                                 | Severe symptoms; limiting self care ADL<br><input type="checkbox"/>                             | Severe symptoms; limiting self care ADL<br><input type="checkbox"/>                      | Death<br><input type="checkbox"/> |
| Cough                         | Mild symptoms; nonprescription intervention indicated<br><input type="checkbox"/>                              | Moderate symptoms, medical intervention indicated; limiting instrumental ADL<br><input type="checkbox"/> | Severe symptoms; limiting self care ADL<br><input type="checkbox"/>                             | -<br><input type="checkbox"/>  | -<br><input type="checkbox"/>     |

Code .....

ส่วนที่ 5 : เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ครอบคลุมครั้งที่..... วันที่ .../.../....

| Adverse events    | Grade 1  | Grade 2  | Grade 3  | Grade 4  | Grade 5                           |
|-------------------|--|--|--|--|-----------------------------------|
| Insomnia          | Mild difficulty falling asleep, staying asleep or waking up early<br><input type="checkbox"/>  | Moderate difficulty falling asleep staying asleep or waking up early<br><input type="checkbox"/>   | Severe difficulty in falling asleep staying asleep or waking up early<br><input type="checkbox"/>  | -<br><input type="checkbox"/>  | -<br><input type="checkbox"/>     |
| Allergic reaction | Transient flushing or rash<br>drug fever <38 degrees C (<100.4 degrees F);<br>intervention not indicated<br><input type="checkbox"/> | Intervention or infusion interruption indicated; responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics); prophylactic medications indicated for <=24 hrs<br><input type="checkbox"/> | Prolonged e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and or brief interruption of infusion<br>recurrence of symptoms following initial improvement;<br>hospitalization indicated for clinical sequelae e.g., renal impairment pulmonary infiltrates)<br><input type="checkbox"/> | Life-threatening consequences; urgent intervention indicated<br><input type="checkbox"/> | Death<br><input type="checkbox"/> |

Code .....

ตอนที่ 5 : เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ รอบรับยาครั้งที่..... วันที่ .../.../....

| Adverse events   | Grade 1   | Grade 2   | Grade 3   | Grade 4   | Grade 5                  |
|------------------|---|---|---|---|--------------------------|
| Hearing impaired | Adults enrolled on a Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): Threshold shift of 15 - 25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear | Adults enrolled in Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): Threshold shift of >25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear | Adults enrolled in Monitoring Program (on a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): Threshold shift of >25 dB averaged at 3 contiguous test frequencies in at least one ear; therapeutic intervention indicated | Adults: Decrease in hearing to profound bilateral loss (absolute threshold >80 dB HL at 2 kHz and above); non-serviceable hearing | N/A                      |
|                  | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> |





Code .....

ตอนที่ 5 : เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ รอยรับฯ ครั้งที่..... วันที่ ... /.../...

| Adverse events | Grade 1   | Grade 2  | Grade 3                  | Grade 4                  | Grade 5                  |
|----------------|---|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Alopecia       | Hair loss of <50% of normal for that individual that is not obvious from a distance but only on close inspection; a different hair style may be required to cover the hair loss but it does not require a wig or hair piece to camouflage | Hair loss of $\geq$ 50% normal for that individual that is readily apparent to others; a wig or hair piece is necessary if the patient desires to completely camouflage the hair loss; associated with psychosocial impact | -                        | -                        | -                        |
|                | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ภาคผนวก จ  
เอกสารรับรองโครงการวิจัย



COA No. B23/2014

IRB No. 496/57

INSTITUTIONAL REVIEW BOARD

Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

1873 Rama 4 Road, Patumwan, Bangkok 10330, Thailand, Tel 662-256-4493 ext 14, 15

Certificate of Approval

The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, has approved the following study which is to be carried out in compliance with the International guidelines for human research protection as Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline and International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP)

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Study Title</b>            | : EFFECTS OF ERCC1 POLYMORPHISM ON RESPONSE RATES AND ADVERSE EVENTS OF PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS.  |
| <b>Study Code</b>             | : -   |
| <b>Principal Investigator</b> | : Miss Walennee Kaewbulpa   |
| <b>Affiliation of PI</b>      | : Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.   |
| <b>Review Method</b>          | : Full board  |
| <b>Continuing Report</b>      | : At least once annually or submit the final report if finished.  |
| <b>Document Reviewed</b>      | : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Protocol Version 2.0 Date 22/11/14</li> <li>2. Protocol Synopsis Version 1 Date 23/09/14</li> <li>3. Information sheet Version 2.0 Date 22/11/14</li> <li>4. Consent Form Version 2.0 Date 22/11/14</li> <li>5. Case Record Form Version 2.0 Date 22/11/14</li> <li>6. Form interview patients about adverse events after receiving chemotherapy Version 1 Date 23/09/14</li> </ol> |



7. Budget Version 1 Date 23/09/14
8. Principal Investigator's CV Version 1 Date 23/09/14

Signature: Tada Sueblinvong Signature: Ananong Kulaputana  
 (Emeritus Professor Tada Sueblinvong MD) (Associate Professor Ananong Kulaputana MD, PhD)  
 Chairperson Member and Assistant Secretary, Acting  
 The Institutional Review Board Secretary The Institutional Review Board

Date of Approval : December 9, 2014

Approval Expire Date : December 8, 2015

Approval granted is subject to the following conditions: (see back of this Certificate)



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 CHULALONGKORN UNIVERSITY

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาววาเลนน์ณี แก้วบับพา เกิดเมื่อวันที่ 14 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2525 ภูมิลำเนาอยู่ที่ จังหวัดขอนแก่น ด้านการศึกษาผู้เขียนสำเร็จการศึกษาระดับมัธยมปลาย จากโรงเรียนสาธิต มหาวิทยาลัยขอนแก่น (ศึกษาศาสตร์) พ.ศ. 2544 และสำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี เกษัตริ ศาสตร์บัณฑิต สาขาเกษตรกรรมคลินิก คณะเกษตรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2548 ปัจจุบันรับราชการ ตำแหน่งเกษตรกรปฏิบัติการ แผนกเกษตรกรรม สังกัดโรงพยาบาลเลิดสิน กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

