

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

ความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน Epidermal growth factor receptor (EGFR) กับข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและลักษณะสิ่งส่งตรวจ
ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung carcinoma (NSCLC)
Correlation of Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status with patient demographics and specimen characteristics in non-small cell lung carcinoma (NSCLC)

กรรกร สร้อยทอง, พ.บ.*

Korrakot Soitong, M.D.*

*กลุ่มงานพยาธิวิทยาภาควิภาค โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

*Department of Anatomical pathology, Surin hospital, Surin Province, Thailand, 32000

Corresponding author, E-mail address: Guligogo@live.com

Received: 03 Mar 2023. Revised: 07 Mar 2023. Accepted: 20 Apr 2023

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : โรคมะเร็งปอดเป็นมะเร็งที่มีอัตราการเสียชีวิตมากที่สุดของประชากรทั่วโลก ชนิดของมะเร็งปอดที่พบมากที่สุด คือ non-small cell lung carcinoma (NSCLC) ปัจจุบันพบว่าการรักษาแบบมุ่งเป้าด้วยการให้ยา EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR นั้นให้ผลดีและช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ ส่วนใหญ่จะตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีน EGFR ในผู้ป่วยเพศหญิงอายุน้อย และไม่มีประวัติสูบบุหรี่
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาความสัมพันธ์และหาตัวแปรที่มีผลระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน EGFR กับข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและลักษณะของสิ่งส่งตรวจในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสุรินทร์
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาแบบ Retrospective observational case-control study โดยการทบทวนเวชระเบียน รายงานชิ้นเนื้อ และผลย้อมพิเศษทางอิมมูโนวิทยาชนิด Thyroid transcription factor 1 (TTF-1) ของผู้ป่วยสัญชาติไทยและมีภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดสุรินทร์ทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่ส่งตรวจในโรงพยาบาลสุรินทร์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2564 โดยใช้การคำนวณสถิติเชิงพรรณนาคือ ค่ากลาง ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าต่ำสุด-สูงสุด และร้อยละ แล้วหาตัวแปรที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR โดยใช้สถิติเชิงอนุมานด้วยการคำนวณ logistic regression analysis
- ผลการศึกษา** : จากการทบทวนรายงานของผู้ป่วย 189 ราย พบว่าร้อยละ 55.6 มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR โดยส่วนใหญ่เป็นตำแหน่งที่ 19 (ร้อยละ 58.1) สิ่งส่งตรวจส่วนใหญ่เป็นชิ้นเนื้อ (ร้อยละ 90.4) ที่ได้จากหัตถการผ่าตัดชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัย (ร้อยละ 84.1) และมาจากปอดหรือหลอดลมเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 53.4) ชนิดของมะเร็งที่วินิจฉัยมากที่สุดคือ adenocarcinoma (ร้อยละ 70.0) และพบว่าตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือสิ่งส่งตรวจที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น adenocarcinoma มากกว่ากลุ่มอื่นถึง 6.97 เท่า [OR=6.97, 95% CI (2.14-22.73), p<0.001] เป็น

สิ่งส่งตรวจจากปอดหรือหลอดลมมากกว่าตำแหน่งอื่นๆ 4.35 เท่า [OR=4.35, 95% CI (1.78-10.64), $p=0.003$] และการแสดงผลบวกทางการย้อมพิเศษอิมมูโนวิทยา TTF-1 มากกว่าผลลบ 4.08 เท่า [OR=4.08, 95% CI (1.19-13.92), $p=0.018$] ทั้งนี้ผู้ป่วยเพศหญิงที่จะพบการกลายพันธุ์มากกว่าเพศชาย [OR=2.75, 95% CI (1.51-5.02), $p=0.001$] และเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติสูบบุหรี่มากกว่าผู้ที่สูบบุหรี่ [OR=2.39, 95% CI (1.27-4.52), $p=0.016$]

สรุป : การกลายพันธุ์ของยีน EGFR มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับผู้ป่วยเพศหญิง ไม่มีประวัติการสูบบุหรี่ สิ่งส่งตรวจจากปอดหรือหลอดลม ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น adenocarcinoma และการแสดงผลบวกทางการย้อมพิเศษอิมมูโนวิทยา TTF-1

คำสำคัญ : มะเร็งปอด การกลายพันธุ์ของยีน EGFR ผลของ TTF-1 ต่อ EGFR

ABSTRACT

Background : Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality. Targeted therapy of EGFR-TKIs in advanced NSCLC patients with EGFR mutation has potentially increased survival rate. NSCLC has historically been associated with young, non-smoking, female patients.

Objective : To evaluate the correlation of EGFR mutation status with patient demographics and specimen characteristics in NSCLC.

Methods : The study was a retrospective observational case-control study. The medical records and pathological reports of Thai patients who lived in Surin province and were diagnosed of NSCLC at Surin hospital from January 1st, 2017 to December 31st, 2021 were reviewed. Descriptive data were expressed in mean, standard deviation, min-max, and percentage. The relationships of factors affecting the EGFR status were analyzed using logistic regression analysis.

Results : All 189 patients were evaluated. 55.5% of all the specimens showed EGFR mutations, mainly was exon 19 (58.1%). Mostly were surgical specimens (90.4%) from biopsy procedure (84.1%) which mainly from lung or bronchus (53.4%). Adenocarcinoma was predominantly diagnosed (70.0%). The mutations showed statistically significant between female [OR=2.75, 95% CI (1.51-5.02), $p=0.001$], non-smoking [OR=2.39, 95% CI (1.27-4.52), $p=0.016$], lung or bronchial specimen [OR=4.35, 95% CI (1.78-10.64), $p=0.003$], adenocarcinoma [OR=6.97, 95% CI (2.14-22.73), $p<0.001$], and TTF-1 expression [OR=4.08, 95% CI (1.19-13.92), $p=0.018$].

Conclusion : The EGFR mutations occurred significantly in female, non-smoking patient, lung or bronchial specimen, diagnosed of adenocarcinoma, and TTF-1 positive.

Keywords : Non-small cell lung carcinoma, EGFR mutation, Correlations of TTF-1 and EGFR mutation.

หลักการและเหตุผล

โรคมะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยทั้งในเพศชายและเพศหญิงและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากมะเร็งมากที่สุดของประชากรทั่วโลก⁽¹⁾ อัตราการรอดชีวิตใน 5 ปีหลังการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่ำมาก การศึกษาทั่วโลกมีค่าเฉลี่ยอยู่ประมาณร้อยละ 10.0-20.0 ประเทศไทยมีการรอดชีวิตต่ำกว่าค่าเฉลี่ยคืออยู่ที่ต่ำกว่าร้อยละ 10⁽²⁾ ปัจจุบันโรคมะเร็งปอดที่พบมากที่สุด คือ NSCLC คิดเป็นประมาณร้อยละ 85.0-90.0 โดย NSCLC แบ่งตามรูปแบบการเรียงตัวของเซลล์เป็น adenocarcinoma (ADCs) squamous cell carcinoma (SCC) neuroendocrine tumors, non-specified carcinoma และอื่นๆ⁽³⁾ มะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่ม NSCLC⁽⁴⁾ ซึ่งมีการตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมของยีนต่างๆ เช่น ยีน Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) (ร้อยละ 25.0) หรือ ยีน EGFR (ร้อยละ 23.0) เป็นต้น⁽⁵⁾ การตรวจหาการกลายพันธุ์ (mutation) นี้ทำได้หลายวิธี แต่วิธีที่แพร่หลายและได้รับความเชื่อถือคือการตรวจด้วยวิธี real-time PCR (RT-PCR) โดยใช้ชิ้นเนื้อในพาราฟฟินบล็อกทั้งจากตัวก้อนมะเร็งเองหรืออวัยวะที่มะเร็งลุกลามไปและการตรวจจากเลือดของผู้ป่วย

ปัจจุบันพบว่า การให้ยา EGFR-TKIs ในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR นั้น ให้ผลดีและช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้⁽⁶⁾ จึงมีการส่งตรวจหาการกลายพันธุ์อย่างแพร่หลายมากขึ้น ทางวิทยาลัยพยาธิวิทยาแห่งสหรัฐอเมริกา (College of American Pathologists; CAP) ได้ร่วมมือกับ International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) และ Association for Molecular Pathology (AMP) เพื่อหาแนวทางในการส่งตรวจที่เหมาะสม และพบว่ากลุ่มประชากรทั้งที่เป็นคนเอเชียและไม่ใช่มะเร็งเอเชียที่พบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ล้วนมีข้อมูลพื้นฐานและอาการแสดงคล้ายคลึงกัน ทั้งอายุเฉลี่ยที่น้อยกว่า 65 ปี เพศหญิงเป็นส่วนใหญ่ และไม่มีประวัติการสูบบุหรี่⁽⁷⁾

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์และหาตัวแปรที่มีผลระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน EGFR กับข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและลักษณะของสิ่งส่งตรวจในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสุรินทร์

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาแบบ Retrospective observational case-control study

ประชากรที่ศึกษา รายงานผลการตรวจ EGFR mutation ของผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่ส่งตรวจในโรงพยาบาลสุรินทร์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564

เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria) ผู้ป่วยสัญชาติไทยที่มีภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดสุรินทร์ที่มีรายงานผลการตรวจ EGFR mutation ที่ได้รับการตรวจในโรงพยาบาลสุรินทร์ ทั้งการเก็บส่งตรวจแบบชิ้นเนื้อและเซลล์วิทยาจากสิ่งส่งตรวจจากปอด ต่อม้าน้ำเหลืองและเนื้อเยื่อจากอวัยวะอื่นๆ ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิด NSCLC

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria) ผู้ป่วยที่ไม่ใช่สัญชาติไทย หรือมีภูมิลำเนาอยู่นอกจังหวัดสุรินทร์ หรือผู้ป่วยที่มีรายงานผลการตรวจ EGFR แต่ไม่สามารถสืบค้นประวัติหรือเวชระเบียนย้อนหลัง หรือไม่สามารถนำสไลด์แก้วมาทบทวนได้

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1. เวชระเบียนผู้ป่วย opd card และใบส่งปรึกษาเพื่อรักษาต่อ
2. ผลการตรวจ EGFR mutation โดยหาการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง common 42 somatic mutations บน EGFR TK domain บน exons 18-21 โดยใช้ real-time PCR technology technique

3. รายงานผลการตรวจชิ้นเนื้อ ทั้งชิ้นเนื้อขนาดเล็กจากการผ่าตัดชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัย (Biopsy) และชิ้นเนื้อขนาดใหญ่จากการผ่าตัด ทั้งการตัดเป็นรูปกลม (Wedge Resection) การตัดกลีบปอด (Lobectomy) และการตัดปอดทั้งข้าง (Pneumonectomy)

4. รายงานผลการตรวจทางเซลล์วิทยา (น้ำล้างปอด น้ำล้างหลอดลม น้ำในช่องปอด น้ำในช่องท้อง การเจาะตรวจโดยใช้เข็มขนาดเล็ก)

5. รายงานผลการย้อมพิเศษทางอิมมูโนวิทยา TTF-1

6. สไลด์แก้ว ทั้งจากการย้อม H&E และ Immunohistochemistry

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและลักษณะสิ่งส่งตรวจโดยใช้การคำนวณสถิติเชิงพรรณนา โดยค่าเฉลี่ย (Mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) และค่าต่ำสุด-สูงสุดของข้อมูลอายุ เนื่องจากพบข้อมูลกระจายตัวแบบปกติ ส่วนตัวแปรที่มีระดับการวัดเชิงคุณภาพ (Categorical variable) คือ เพศ ประวัติการสูบบุหรี่ ประเภทของสิ่งส่งตรวจ ตำแหน่งของสิ่งส่งตรวจ ชนิดของหัตถการ ผลการวินิจฉัย และผลการย้อมพิเศษทางอิมมูโนวิทยา TTF-1 พรรณนาโดยการแจกแจงร้อยละ (Percent) และหาผลลัพธ์เป็นความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน EGFR กับข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและลักษณะของสิ่งส่งตรวจ โดยใช้สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics) การคำนวณใช้ logistic regression analysis โดยถือว่ามีความสำคัญทาง

สถิติเมื่อ $p \text{ value} < 0.05$ และหาค่า adjusted odd ratio ของแต่ละตัวแปร ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดอาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ องค์การแพทย์โรงพยาบาลสุรินทร์ เลขที่รับรอง 35/2565

ผลการศึกษา

จากการทบทวนรายงานการส่งตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ของผู้ป่วยทุกรายที่ส่งตรวจในโรงพยาบาลสุรินทร์ทั้งหมด จำนวน 218 ฉบับของผู้ป่วยจำนวน 218 ราย ที่มีอาการแสดงและผลการตรวจทางรังสีวิทยา ที่สงสัยและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งปอดชนิด NSCLC พบว่าเข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 189 ราย แบ่งเป็นหญิง 113 ราย ชาย 76 ราย ที่มีช่วงอายุ 25-89 ปี และมีอายุเฉลี่ย 64 ปี ซึ่งพบว่ามีค่าอายุเฉลี่ยนี้มีค่าใกล้เคียงกันทั้งสองเพศ และส่วนใหญ่ไม่สูบบุหรี่ (ร้อยละ 69.3) ประเภทของสิ่งส่งตรวจส่วนใหญ่เป็นชิ้นเนื้อคือ ร้อยละ 90.5 หรือ 171 ราย โดย สิ่งส่งตรวจทางเซลล์วิทยามีเพียงร้อยละ 9.5 หรือ 18 ราย แบ่งเป็นตำแหน่งจากปอดหรือหลอดลม 101 ราย เยื่อหุ้มปอด 43 ราย ต่อม้าน้ำเหลือง 28 ราย และจากอวัยวะอื่นๆ เช่น สมอง ตับ ลำไส้หลัง รวมทั้งเนื้อเยื่อที่คอจำนวน 17 ราย โดยส่วนใหญ่เป็นชิ้นเนื้อที่ได้จากการผ่าตัดเพื่อการวินิจฉัย (Biopsy) ทั้งการเจาะตัดชิ้นเนื้อด้วยเข็มขนาดเล็ก (Core Needle Biopsy) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและลักษณะของสิ่งส่งตรวจ

ลักษณะ	ทั้งหมด	เพศ	
		ชาย n(%)	หญิง n(%)
เพศ	189 (100.0%)	76 (40.2%)	113 (57.8%)
อายุเฉลี่ย (ปี) (mean, min-max)	64.4 (25-89)	68.2 (36-89)	61.9 (25-85)
สูบบุหรี่			
ใช่	57 (30.1%)	53 (69.7%)	4 (3.5%)
ไม่ใช่	131 (69.3%)	23 (30.3%)	108 (95.6%)
ไม่สามารถระบุได้	1 (0.5%)	0 (0%)	1 (0.8%)
ประเภทสิ่งส่งตรวจ			
ชิ้นเนื้อ	171 (90.4%)	71 (41.5%)	100 (58.5%)
สิ่งส่งตรวจทางเซลล์วิทยา	18 (9.5%)	5 (27.8%)	13 (72.2%)

ตารางที่ 1 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและลักษณะของสิ่งส่งตรวจ (ต่อ)

ลักษณะ	ทั้งหมด	เพศ	
		ชาย n(%)	หญิง n(%)
ตำแหน่งของสิ่งส่งตรวจ			
ปอดหรือหลอดลม	101 (53.4%)	40 (39.6%)	61 (60.4%)
เยื่อหุ้มปอด	43 (22.8%)	16 (37.2%)	27 (62.8%)
ต่อมน้ำเหลือง	28 (14.8%)	15 (53.6%)	13 (46.4%)
อวัยวะอื่นๆ	17 (9.0%)	5 (29.4%)	12 (70.6%)
ชนิดของหัตถการ			
Aspiration/Washing/Lavage	18 (9.5%)	5 (27.8%)	13 (72.2%)
Biopsy	159 (84.1%)	65 (40.9%)	94 (59.1%)
Resection	12 (6.4%)	6 (50.0%)	6 (50.0%)
ผลการวินิจฉัย			
Metastatic carcinoma	16 (8.5%)	8 (50.0%)	8 (50.0%)
Metastatic adenocarcinoma	59 (31.2%)	26 (44.1%)	33 (55.9%)
Positive for malignancy	10 (5.3%)	3 (30.0%)	7 (70.0%)
NSCLC	11 (5.8%)	4 (36.4%)	7 (63.6%)
Adenocarcinoma	75 (39.7%)	23 (30.7%)	52 (69.3%)
Squamous cell carcinoma	9 (4.8%)	6 (66.7%)	3 (33.3%)
Neuroendocrine tumor	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
Other	8 (4.2%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)
รูปแบบของมะเร็ง			
Acinar	107 (56.6%)	36 (33.6%)	71 (66.4%)
Lepidic	14 (7.4%)	2 (14.3%)	12 (85.7%)
Papillary	11 (5.8%)	5 (45.5%)	6 (54.5%)
Micropapillary	12 (6.4%)	10 (83.3%)	2 (16.7%)
Mucinous	5 (2.7%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)
Solid	35 (18.5%)	19 (54.3%)	16 (45.7%)
Other	5 (2.7%)	2 (40.0%)	3 (60.0%)
TTF-1 Immunohistochemistry study			
ใช่	114 (60.3%)	47 (41.2%)	67 (58.8%)
ผลบวก	100 (87.7%)	40 (40.0%)	60 (60.0%)
ผลลบ	14 (12.3%)	7 (0.0%)	7 (50.0%)
ไม่ใช่	75 (39.7%)	29 (38.7%)	46 (61.3%)

มะเร็งที่พบได้มากที่สุดคือชนิด Adenocarcinoma ดังจะเห็นได้จาก ผลการวินิจฉัยสองอันดับแรก คือ adenocarcinoma และ metastatic adenocarcinoma พบว่ารูปแบบของมะเร็งแบบ acinar พบได้มากที่สุดรองลงมาคือ solid และ lepidic ทั้งนี้มีเพียงร้อยละ 60.3

(114 ราย) ของสิ่งส่งตรวจ ที่ได้ส่งตรวจเพิ่มเติมทาง การย้อมพิเศษทางอิมมูโนวิทยา TTF-1 และ TTF-1 ให้ ผลบวกถึงร้อยละ 87.7 (ตารางที่1)

ตารางที่ 2 แสดงผลการกลายพันธุ์ของยีน EGFR

ตำแหน่ง	ทั้งหมด, n (%)	เพศ	
		ชาย, n (%)	หญิง, n (%)
Exon 18	2 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)
Exon 19	61 (58.1%)	15 (24.6%)	46 (75.4%)
Exon 20	4 (3.8%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)
Exon 21	23 (21.9%)	12 (52.2%)	11 (47.8%)
Exon 18, 19	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
Exon 18, 20	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)
Exon 18, 21	2 (1.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
Exon 19, 20	5 (4.8%)	1 (20.0%)	4 (80.0%)
Exon 19, 21	5 (4.6%)	1 (20.0%)	4 (80.0%)
Exon 20, 21	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
รวม	105 (100.0%)	31 (29.5%)	74 (70.5%)

สิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยทั้งหมด 189 ราย ถูกส่งตรวจเพื่อหาการกลายพันธุ์ของยีน EGFR พบการกลายพันธุ์คิดเป็นร้อยละ 55.6 (105 ราย) มีทั้งการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งเดียวและหลายตำแหน่ง ตำแหน่งที่พบการกลายพันธุ์สามอันดับแรกคือ ตำแหน่งที่ 19 (exon 19 deletion) ตำแหน่งที่ 21 (exon 21 mutation) และตำแหน่งที่ 20 (exon 20 mutations) ทั้งนี้พบว่าลำดับดังกล่าวสอดคล้องกันทั้งเพศชายและหญิง นอกจากนี้ยังพบว่า มีร้อยละ 14.3 (15 ราย) ที่มีการกลายพันธุ์ถึง 2 ตำแหน่ง (ตารางที่ 2)

เมื่อหาตัวแปรที่มีความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน EGFR กับข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและลักษณะสิ่งส่งตรวจ พบว่าตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับ

การกลายพันธุ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือสิ่งส่งตรวจที่ได้รับการวินิจฉัยว่า adenocarcinoma มากกว่ากลุ่มอื่นถึง 6.97 เท่า [OR=6.97, 95% CI (2.14-22.73), $p<0.001$] เป็นสิ่งส่งตรวจจากปอดหรือหลอดลมมากกว่าตำแหน่งอื่นๆ 4.35 เท่า [OR=4.35, 95% CI (1.78-10.64), $p=0.003$] และการแสดงผลบวกทางการย้อมพิเศษทางอิมมูโนวิทยามากกว่าผลลบ 4.08 เท่า [TTF-1 OR=4.08, 95% CI (1.19-13.92), $p=0.018$] ทั้งนี้ผู้ป่วยเพศหญิงจะพบการกลายพันธุ์มากกว่าเพศชายถึง 2 เท่า [OR=2.75, 95% CI (1.51-5.02), $p=0.001$] และเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติสูบบุหรี่มากกว่าผู้ที่สูบบุหรี่ 2 เท่า [OR=2.39, 95% CI (1.27-4.52), $p=0.016$] (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ตัวแปรที่มีผลต่อการกลายพันธุ์ของยีน EGFR

ตัวแปรที่เกี่ยวข้อง	EGFR mutation		Adjusted OR (95% CI)	p-value
	Wild type, n (%)	Mutant, n (%)		
เพศ				0.001*
ชาย	45 (59.2%)	31 (40.8%)	1	
หญิง	39 (34.5%)	74 (65.5%)	2.75 (1.51-5.02)	
สูบบุหรี่				0.016*
ใช่	34 (59.7%)	23 (40.4%)	2.39 (1.27-4.52)	
ไม่ใช่	50 (38.2%)	81 (61.8%)	1	
ไม่สามารถระบุได้	0 (0.0%)	1 (100.0%)	-	

ตารางที่ 3 ตัวแปรที่มีผลต่อการกลายพันธุ์ของยีน EGFR (ต่อ)

ตัวแปรที่เกี่ยวข้อง	EGFR mutation		Adjusted OR (95% CI)	p-value
	Wild type, n (%)	Mutant, n (%)		
ประเภทของสิ่งส่งตรวจ				
สิ่งส่งตรวจทางเซลล์วิทยา	74 (43.2%)	97 (56.8%)	1	
ชิ้นเนื้อ	10 (55.6%)	8 (44.4%)	1.63 (0.62-4.36)	
ตำแหน่งของสิ่งส่งตรวจ				0.003*
ปอดหรือหลอดลม	33 (32.7%)	68 (67.3%)	4.35 (1.78-10.65)	
เยื่อหุ้มปอด	22 (51.2%)	21 (48.8%)	2.02 (0.75-5.44)	
ต่อมน้ำเหลือง	19 (67.9%)	9 (32.1%)	1	
อวัยวะอื่นๆ	10 (58.2%)	7 (41.2%)	1.48 (0.21-1.05)	
ชนิดของหัตถการ				0.254
Aspiration/Washing/Lavage	10 (55.6%)	8 (44.4%)	1	
Biopsy	71 (44.7%)	88 (55.4%)	1.55 (0.58-4.13)	
Resection	3 (25.0%)	9 (75.0%)	3.75 (0.75-18.64)	
ผลการวินิจฉัย				<0.001*
Metastatic carcinoma	11 (68.7%)	5 (31.3%)	1	
Metastatic adenocarcinoma	30 (50.9%)	29 (49.1%)	2.13 (0.55-6.88)	
Positive for malignancy	6 (60.0%)	4 (40.0%)	1.47 (0.28-7.63)	
NSCLC	5 (45.5%)	6 (54.5%)	2.64 (0.54-12.94)	
Adenocarcinoma	18 (24.0%)	57 (76.0%)	6.97 (2.14-22.73)	
Squamous cell carcinoma	8 (88.9%)	1 (11.1%)	0.28 (0.27-2.83)	
Neuroendocrine tumor	1 (100.0%)	0 (0.0%)	-	
Other	5 (62.5%)	3 (37.5%)	1.32 (0.16-1.31)	
รูปแบบของมะเร็ง				0.138
Acinar	48 (44.9%)	59 (55.1%)	1.30 (0.61-2.80)	
Lepidic	2 (14.3%)	12 (85.7%)	6.35 (1.24-32.66)	
Papillary	4 (36.4%)	7 (63.6%)	1.85 (0.46-7.48)	
Micropapillary	6 (50.0%)	6 (50.0%)	1.59 (0.24-10.70)	
Mucinous	2 (40.0%)	3 (50.0%)	1	
Solid	18 (51.4%)	17 (48.6%)	0.26 (0.27-2.61)	
TTF-1 Immunohistochemistry study				0.018*
ผลบวก	38 (38.0%)	62 (62.0%)	4.08 (1.19-13.92)	
ผลลบ	10 (71.4%)	4 (28.6%)	1	

วิจารณ์

เนื่องจากเกณฑ์การจ่ายยารักษาแบบมุ่งเป้า หรือ EGFR-TKI Therapy นั้น จำเป็นต้องใช้การยืนยันการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่ง exon18-21 ได้แก่ exon18 G719X, exon 19 deletion, exon 20 insertion, exon 20 S768I, exon 20 T790M, exon 21 L858R และ exon 21 L861Q การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน EGFR จึงถูกส่งตรวจไปยัง 4 สถาบัน

โดยทุกสถาบันใช้การตรวจด้วยวิธี Realtime-PCR เพื่อหา common 42 somatic mutation บน EGFR TK domain ของ exon 18 ถึง 21 โดยตำแหน่งที่พบกลายพันธุ์ทั้งสามอันดับคือ ตำแหน่งที่ 19 (exon 19 deletion) ตำแหน่งที่ 21 (exon 21 mutation) และตำแหน่งที่ 20 นั้นสอดคล้องกับจำนวนประชากรส่วนใหญ่ของทั่วโลก^(8, 9)

ผู้ป่วยเพศหญิง ที่ไม่มีประวัติการสูบบุหรี่ และมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma มีความสัมพันธ์ต่อการกลายพันธุ์ของยีน EGFR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับงานวิจัยส่วนใหญ่ก่อนหน้านี้ที่พบการกลายพันธุ์มากในผู้ป่วย เพศหญิง อายุน้อย ที่ไม่มีประวัติสูบบุหรี่^(7,10) ซึ่งแตกต่างอย่างสิ้นเชิงจากมะเร็งปอดชนิด SCC ที่ทราบกันว่าการสูบบุหรี่ เป็นสาเหตุที่สำคัญที่สุด โดยผู้ที่สูบบุหรี่จะมีโอกาสเกิดมะเร็งปอดชนิด SCC ได้เพิ่มขึ้นถึง 8-20 เท่า และยังเพิ่มสูงขึ้นตามจำนวนบุหรี่ที่สูบ นอกจากนั้นแล้วยังมีข้อมูลว่าผู้ที่อยู่ใกล้เคียงผู้สูบบุหรี่และได้รับควันบุหรี่ (Passive smoker) ก็มีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งปอดชนิด SCC มากขึ้นได้เช่นกัน⁽²⁾

ส่วนรูปแบบการเรียงตัวของมะเร็งนั้น โดยหลังจากการทบทวนสไลด์แก้วและจัดรูปแบบของมะเร็งตาม WHO Classification of Thoracic tumours ปี 2021⁽³⁾ ไม่พบว่ามีความแตกต่างทางสถิติ ถึงแม้จะขัดแย้งกับการวิจัยก่อนหน้านี้ที่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบ EGFR mutation ใน lepidic pattern ของประชากรประเทศญี่ปุ่นกับสหรัฐอเมริกา^(11, 12) micropapillary pattern ของประชากรประเทศจีนกับตุรกี^(7,13) และ mixed acinar-lepidic pattern ของประชากรประเทศเกาหลี⁽¹⁴⁾ ความขัดแย้งนี้อาจอธิบายได้จากความแตกต่างของสิ่งส่งตรวจโดยงานวิจัยข้างต้นทั้งหมดได้ศึกษาจากสิ่งส่งตรวจขนาดใหญ่ เช่น wedge resection หรือ lobectomy specimen ซึ่งต่างจากงานวิจัยฉบับนี้ที่ส่วนใหญ่เป็น biopsy specimen ขนาดเล็กที่ไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่ารูปแบบที่ได้รับในสิ่งส่งตรวจเป็นรูปแบบหลัก (predominant histologic pattern) ที่แสดงการเรียงตัวของมะเร็งทั้งหมด

ตำแหน่งของสิ่งส่งตรวจปอดหรือหลอดลมนี้มีอัตราพบการกลายพันธุ์มากที่สุด และมีความสัมพันธ์ต่อการกลายพันธุ์ของยีน EGFR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากชิ้นเนื้อที่ได้จากปอดหรือหลอดลมส่วนใหญ่มิแนวนั้นจะเป็นมะเร็งจากปอดเอง (primary lung cancer) มากกว่าสิ่งส่งตรวจจาก ตำแหน่งอื่น เช่น เยื่อหุ้มปอด หรือต่อมน้ำเหลือง

ในขณะที่ไม่มีความแตกต่างของประเภทสิ่งส่งตรวจที่เป็นชิ้นเนื้อกับสิ่งส่งตรวจทางเซลล์วิทยา หรือชนิดของหัตถการที่ทำ ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของทั่วโลกที่พบว่า cytology specimen นั้นสามารถส่งตรวจ EGFR ได้ถ้ามีจำนวน tumor cell ที่เพียงพอ^(15,16) ดังนั้นการหาจำนวนหรือขนาดของ tumor cell ที่เหมาะสม ต่อการส่งตรวจนั้นว่าจำเป็นและสำคัญอย่างยิ่ง แต่เนื่องจากข้อจำกัดในช่วงแรกของการส่งตรวจ ยังไม่มีการบันทึกข้อมูลนี้ไว้ในกรรณการรายงานผลชิ้นเนื้อ และในบางสถาบันที่ส่งตรวจจะทำการตัดสไลด์เพิ่มเติม (recut) ทำให้การเก็บรวบรวมข้อมูลที่แน่ชัดของจำนวน tumor cell เป็นไปได้อย่างยาก แต่อย่างไรก็ตาม ทุกสถาบันที่ส่งไปตรวจนั้น ได้กำหนดจำนวน tumor cell ไว้ที่มากกว่าร้อยละ 20

มะเร็งของปอดและมะเร็งจากที่อื่นที่แพร่กระจายมา สามารถมีผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยา (microscopic examination) ที่เหมือนกันได้ การย้อมพิเศษทางอิมมูโนวิทยา TTF-1 นั้น ช่วยในการแยกผู้ป่วยมะเร็งปอดกับมะเร็งลุกลามจากอวัยวะอื่นที่แพร่กระจายมาที่ปอดได้ โดย TTF-1 นั้นเป็น transcription factor ที่พบหลักๆ ในเซลล์ follicular ของไทรอยด์และเซลล์ pneumocyte type II กับเซลล์ Clara ในปอด โดยพบการแสดงผลบวกร้อยละ 60-90⁽¹⁷⁾ ในเซลล์มะเร็งชนิด adenocarcinoma ของปอด ในการวิจัยส่วนใหญ่พบว่าในชิ้นเนื้อที่แสดงผลบวกทางการย้อมพิเศษทางอิมมูโนวิทยา TTF-1 จะพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(18,19) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ที่แสดงว่า ชิ้นเนื้อที่แสดงผลบวกทางการย้อมพิเศษทางอิมมูโนวิทยา TTF-1 จะสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR อย่างมีนัยสำคัญ

สรุป

การกลายพันธุ์ของยีน EGFR มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับผู้ป่วยเพศหญิง ไม่มีประวัติการสูบบุหรี่ สิ่งส่งตรวจจากปอดหรือหลอดลมที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น adenocarcinoma และการแสดงผลบวกทางการย้อมพิเศษอิมมูโนวิทยา TTF-1 ในขณะที่ประเภทของสิ่งส่งตรวจ ชนิดของหัตถการ และรูปแบบของมะเร็งไม่แสดงความสัมพันธ์ดังกล่าว

ข้อเสนอแนะ

ปัจจุบันการตรวจ EGFR mutation ในประเทศไทยมีราคาแพงและสามารถใช้สิทธิเบิกจ่ายได้เพียง 2 ครั้ง ต่อผู้ป่วยหนึ่งราย ดังนั้นการทราบความสัมพันธ์ของสิ่งส่งตรวจกับการกลายพันธุ์เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจ ส่งตรวจในรายที่เหมาะสมและมีแนวโน้มที่จะเป็นบวกจะทำให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2): 87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. สุพัตรา รักเอียด, ศุกล ภักดีนิติ, วิษณุ ปานจันทร์, อาคม ชัยวีระวัฒน์, วีรภูมิ อิ่มสำราญ, บรรณาธิการ. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งปอด (ปรับปรุงครั้งที่ 2). กรุงเทพฯ : ไซเคิตการพิมพ์ ; 2558.
3. Borczuk AC, Chan JKC, Cooper WA, Dacic S, Kerr KM, Lantuejoul S, et al. Tumours of the lung. In : The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Thoracic Tumors. 5th ed. Lyon : International Agency for Research on Cancer ; 2021 : 19-36.
4. Chang JT, Jeon J, Sriplung H, Yeesoonsang S, Bilheem S, Rozek L, et al. Temporal Trends and Geographic Patterns of Lung Cancer Incidence by Histology in Thailand, 1990 to 2014. *J Glob Oncol* 2018;4:1-29. doi: 10.1200/JGO.18.00013.
5. Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT, Cummings OW, Montironi R, Lopez-Beltran A, et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol* 2012;25(3):347-69. doi: 10.1038/modpathol.2011.215.
6. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10): 947-57. doi: 10.1056/NEJMoa0810699.
7. Musayeva M, Sak SD, Özakıncı H, Boyacıgil Ş, Coşkun Ö. Evaluation of epidermal growth factor receptor mutations and thyroid transcription factor-1 status in Turkish non-small cell lung carcinoma patients: A study of 600 cases from a single center. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg* 2020;28(1):143-50. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2020.18196.
8. Graham RP, Treece AL, Lindeman NI, Vasalos P, Shan M, Jennings LJ, et al. Worldwide Frequency of Commonly Detected EGFR Mutations. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(2): 163-7. doi: 10.5858/arpa.2016-0579-CP.
9. Calibasi-Kocal G, Amirfallah A, Sever T, Umit Unal O, Gurel D, Oztop I, et al. EGFR mutation status in a series of Turkish non-small cell lung cancer patients. *Biomed Rep* 2020; 13(2):2. doi: 10.3892/br.2020.1308.
10. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;8(7):823-59. doi: 10.1097/JTO.0b013e318290868f.

11. Tomonaga N, Nakamura Y, Yamaguchi H, Ikeda T, Mizoguchi K, Motoshima K, et al. Analysis of intratumor heterogeneity of EGFR mutations in mixed type lung adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer* 2013; 14(5):521-6. doi: 10.1016/j.clcc.2013.04.005.
12. Villa C, Cagle PT, Johnson M, Patel JD, Yeldandi AV, Raj R, et al. Correlation of EGFR mutation status with predominant histologic subtype of adenocarcinoma according to the new lung adenocarcinoma classification of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(10):1353-7. doi: 10.5858/arpa.2013-0376-OA.
13. Liu B, Shi SS, Wang X, Xu Y, Zhang XH, Yu B, et al. [Relevance of molecular alterations in histopathologic subtyping of lung adenocarcinoma based on 2011 International Multidisciplinary Lung Adenocarcinoma Classification]. [Article in Chinese]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2012;41(8):505-10. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.08.001.
14. Sun PL, Seol H, Lee HJ, Yoo SB, Kim H, Xu X, et al. High incidence of EGFR mutations in Korean men smokers with no intratumoral heterogeneity of lung adenocarcinomas: correlation with histologic subtypes, EGFR/TTF-1 expressions, and clinical features. *J Thorac Oncol* 2012;7(2):323-30. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182381515.
15. da Cunha Santos G, Saieg MA, Geddie W, Leighl N. EGFR gene status in cytological samples of nonsmall cell lung carcinoma: controversies and opportunities. *Cancer Cytopathol* 2011;119(2):80-91. doi: 10.1002/cncy.20150.
16. Ma ES, Ng WK, Wong CL. EGFR gene mutation study in cytology specimens. *Acta Cytol* 2012;56(6):661-8. doi: 10.1159/000343606.
17. Shanzhi W, Yiping H, Ling H, Jianming Z, Qiang L. The relationship between TTF-1 expression and EGFR mutations in lung adenocarcinomas. *PLoS One* 2014;9(4):e95479. doi: 10.1371/journal.pone.0095479.
18. Li W, Niehaus AG, O'Neill SS. Immunohistochemistry Profile Predicts EGFR Mutation Status in Lung Adenocarcinoma. *Int J Surg Pathol* 2020;28(5):502-6. doi: 10.1177/1066896920909427.
19. Chen C, Shen D, Li J, Sun Y, Wang J. TTF-1 and EGFR expression are related to EGFR mutation in lung adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2018;11(9):4650-6. PMID: 319 49865