

รายงานผลการวิจัยปีที่ 1

เรื่อง Molecular Alteration Profile and Metabolomic Biomarker Discovery of
Lung Cancer in Thai Population (การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม และการค้นหาตัว
บ่งชี้ทางชีวภาพเชิงเมตาบอลอเมติกส์ของโรคมะเร็งปอด ในคนไทย)

เลขที่ข้อตกลง 58-049 เป็นโครงการต่อเนื่องระยะเวลา 3 ปี

โดย ผศ.พญ.ฉัตรนันทน์ เรืองเวชวัฒนา

อาจารย์แพทย์ประจำหน่วยมะเร็งวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล



“โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)”

ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย มิใช่ ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

สารบัญ

รายงานผลการวิจัยปีที่ 1	หน้า
1. สรุปย่อโครงการ	1
- บทคัดย่อภาษาไทย	1
- บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	2
2. บทสรุปเพื่อการสื่อสารสาธารณะที่อ่านเข้าใจง่าย	3
3. ความสำคัญและที่มาของโครงการวิจัย	3
4. วัตถุประสงค์ของการวิจัย	7
5. ขอบเขตของการวิจัย	8
- ทฤษฎี สมมติฐานและ / หรือกรอบแนวความคิดของการวิจัย	8
6. ผลการศึกษา	10
- ความก้าวหน้าและกิจกรรมที่ทำไปแล้วของการวิจัยปีที่ 1 และผลการศึกษาเบื้องต้น	10
- ผลการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมใน โรคมะเร็งปอด ในคนไทย	15
- ผลการศึกษายาทดลองของยา Metformin, Aspirin, และยากลุ่ม Statins ในการป้องกัน หรือลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งและโรคมะเร็งปอด	24 22
7. เอกสารอ้างอิง	30
8. ภาคผนวก	36
- กิจกรรมอื่นๆ ทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาวิจัยในช่วง 1 ปี ที่ผ่านมา	37
- เอกสารแนบหมายเลข 1	41
เอกสารรับรองจากคณะกรรมการวิจัยในคนของรพ.พระมงกุฎเกล้า	
- เอกสารแนบหมายเลข 2	45
คู่มือการใช้งาน Clinical data base (web-based program)	
- เอกสารแนบหมายเลข 3	48
เอกสารสรุปการแก้ไขเพิ่มเติม clinical data base ที่กำลังดำเนินการ	
- เอกสารแนบหมายเลข 4	52
แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (CRF) ที่พัฒนาเป็น web-based program	
- เอกสารแนบหมายเลข 5	60
ตารางสรุปผลข้อมูลทางคลินิกเบื้องต้นของผู้ป่วย 51 ราย	

1. สรุปย่อโครงการ

บทคัดย่อ:

เนื่องจากปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งปอดนั้นได้มีวิวัฒนาการหลายๆ วิธี ไม่ว่าจะเป็นการให้ยาเคมีบำบัดแบบดั้งเดิม หรือการรักษาแบบมุ่งเป้า ซึ่งเป็นวิธีการรักษาแบบใหม่และได้ผลดีมาก โดยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต รวมถึงเพิ่มอัตราตอบสนองต่อการรักษาและผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ดังนั้นการศึกษานี้มุ่งที่จะศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดในคนไทย ซึ่งอาจจะต่างกับที่พบในผู้ป่วยมะเร็งปอดจากประเทศต่างๆ และผลจากการศึกษานี้จะนำไปสู่การพัฒนาและผลิตยาโดยคนไทยเพื่อคนไทย ซึ่งจะได้นำผลการทำไปร่วมกับ Excellence Center of Drug Discovery (ECDD) ที่เป็นการร่วมมือระหว่างคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งจากผลการศึกษาวิจัยเบื้องต้นโดยการทำ Next generation sequencing ทั้งใน FFPE และ ใน Fresh frozen tumor tissue โดยขณะนี้วิเคราะห์เฉพาะยีนกลายพันธุ์ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งปอด ซึ่งขณะนี้ในผู้ป่วย 56 ราย ที่ได้ดำเนินการทำวิจัยแล้วนั้นพบ EGFR mutation 39%, BRAF mutation 13%, KRAS mutation 20%, MET mutation 2% และได้พบผู้ป่วยที่มียีนกลายพันธุ์มากกว่า 1 ตำแหน่ง หรือ มากกว่า 1 ยีน อีก 9 ราย (16%) ซึ่งเป็นจำนวนที่ค่อนข้างมาก และจากผลเบื้องต้นนี้จะเห็นถึงความแตกต่างอย่างชัดเจนกับที่พบในต่างประเทศ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มประเทศที่เป็น Caucasian ทั้งนี้ทั้งนี้ต้องรอผลการศึกษาในลำดับถัดไปในปีที่สองของการทำโครงการวิจัยนี้ ซึ่งเราจะได้จำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้นรวมถึงจะวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมในแง่ของยีนกลายพันธุ์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งปอด หรือที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง โดยอาจจะพบได้มากในคนไทย ซึ่งอาจจะแตกต่างจากที่พบในประเทศ หรืออาจจะเป็นยีนที่ถูกค้นพบขึ้นใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งปอดในคนไทยได้

นอกจากการตรวจวินิจฉัยและการรักษาโรคมะเร็งปอดที่ได้กล่าวไปแล้ว การศึกษาวิจัยนี้ยังมุ่งเน้นถึงการศึกษากลไกการป้องกันโรคมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลไกการป้องกันโรคมะเร็งจากยารักษาเบาหวานคือ ยา Metformin, ยาป้องกันการแข็งตัวของเกล็ดเลือด คือ ยา Aspirin , และยาลดระดับไขมันในเลือด คือ กลุ่มยา Statins ซึ่งจากผลการศึกษาวิจัยเบื้องต้นที่ได้รายงานสู่สาธารณชนไปก่อนหน้านี้ในฐานข้อมูลต่างๆ พบว่า ยาทั้งสามกลุ่มนี้ อาจจะมีฤทธิ์ป้องกันและลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งได้ ซึ่งยาทั้งสามกลุ่มนี้เกี่ยวข้องกับ metabolism ในร่างกาย ดังนั้น cancer metabolism น่าจะเป็นแขนงหนึ่งที่น่าสนใจศึกษาและอาจจะนำมาสู่การป้องกันโรคมะเร็งในอนาคตได้ ดังนั้นการศึกษานี้ทางทีมผู้วิจัยมีความสนใจมุ่งเน้นที่จะศึกษาเรื่องนี้ โดยได้ทำการศึกษาใน population based study ที่มีการติดตามที่ยาวนานที่สุดในประเทศ และมีปริมาณผู้ที่อยู่ในโครงการนี้จำนวนมาก ซึ่งก็คือ ฐานข้อมูล EGAT (การไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย) โดยผลเบื้องต้นพบว่ายาในกลุ่ม Statins นั้น สามารถที่จะลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี Hazard ratio ที่ 0.42 ($P < 0.001$) ส่วนยา Aspirin และ ยา Metformin นั้น ก็สามารถลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งได้ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ ถึงแม้ว่ารายงานนี้จะเป็นเพียงผลการศึกษาเบื้องต้น แต่เป็นผลการศึกษาที่น่าสนใจมาก และสามารถที่จะพัฒนาวิธีการป้องกันโรคมะเร็งได้ต่อไปในอนาคต คงต้องรอผลการศึกษาวิจัยเชิงลึกให้แล้วเสร็จ ในการรายงานผลครั้งถัดไป

กล่าวโดยสรุปคือ การพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งปอดแบบมุ่งเป้า มีความสำคัญและความจำเป็นอย่างมากที่จะต้องศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในโรคมะเร็งปอดในคนไทยว่าเป็นอย่างไร จะได้นำไปสู่การพัฒนาและพัฒนานิเวศการรักษาโรคมะเร็ง และที่สำคัญไม่น้อยไปกว่ากันคือการศึกษาถึงการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง ซึ่งปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญมากของประเทศไทย ทางทีมผู้วิจัยเชื่อว่า cancer metabolism จะเป็นส่วนที่มีบทบาทในการศึกษาในเชิงการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง ซึ่งขณะนี้โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายลำดับที่หนึ่งของประชากรไทยอีกด้วย ดังนั้นจึงต้องพัฒนาการวิจัยเพื่อที่จะแก้ปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยและของโลก

Abstract:

Currently, lung cancer treatment has been developing in several approaches such as; conservative chemotherapy or novel targeted therapies which increase the overall response rate, survival rate with good quality of life for the patients. Thus this research project's goal is to explore the molecular alterations in Thai lung cancer patients which could be different from the other ethnicities. The result of this research will lead to targeted drug development in Thailand for Thai lung cancer patients which the investigators will co-operate with ECDD (Excellence Center of Drug Discovery). This center was established in July 2016 by the co-operation and commitment between Faculty of Science, Mahidol University and Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University. The preliminary result of molecular alterations in 56 Thai lung cancer patients from this research project by NGS method from both FFPE and fresh frozen tumor tissue (initial analyzed only the common mutations in lung cancer) showed EGFR mutation 39%, BRAF mutation 13%, KRAS mutation 20%, and MET mutation 2%. We also found 9 patients (16%) whom had more than one mutation. These preliminary results were very interesting and different from the other countries' results, but we need to wait for the further analysis in larger sample size including deeper analysis for novel and uncommon mutations in Thai lung cancer patients in the second and third year for this research project.

Even though we explore the diagnostic technique and the approach for lung cancer treatment as mentioned above, but the cancer prevention is also very important for the oncology world right now. The previous literatures reported the role of Metformin (anti-diabetic drug), Aspirin (anti-platelet drug), and Statins (lipid lowering agents) in decreasing cancer incidence rate, but the results were not homogenous and most of studies were small population based studies only. These 3 groups of drug involve in the metabolism of human body, thus cancer metabolism is the important and interesting field which could lead to cancer prevention in the future. This research project also focuses in cancer metabolism and cancer prevention by studying the largest and longest follow-up of population based study in Thailand (EGAT database: Electricity Generating Authority of Thailand). The preliminary results showed Statins had

statistically significant decreased the cancer incidence rate with the hazard ratio of 0.42 ($P < 0.001$). Aspirin and Metformin also had the trend of lowering the cancer incidence rate but they were not statistically significant. Although this report is only the initial result, but it is very interesting and fascinating to explore more in term of cancer prevention and wait for the deeper analysis in the next report.

In conclusion, the study of molecular alterations in Thai lung cancer patients is very important for targeted drug development in order to drive the innovative lung cancer treatment. However, the other important issue and concern is cancer prevention. Nowadays cancer is the most leading cause of death in Thailand and cancer also causes a lot of burdens in Thailand and Global public health. We believe that cancer metabolism is one of the key factors for cancer prevention in the future which could probably help to prevent and decrease the cancer incidence rate and solve the cancer burden in Thailand.

2. บทสรุปเพื่อการสื่อสารสาธารณะที่อ่านเข้าใจง่าย

การพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งปอดแบบมุ่งเป้า มีความสำคัญและความจำเป็นอย่างมากที่จะต้องศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในโรคมะเร็งปอดในคนไทยว่าเป็นอย่างไร จะได้นำไปสู่การพัฒนาและพัฒนาวิธีการรักษาโรคมะเร็ง ซึ่งจากผลการศึกษาวิจัยเบื้องต้นนั้นการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในผู้ป่วยไทยที่เป็นมะเร็งปอดนั้นมีความแตกต่างจากที่พบในต่างประเทศ ซึ่งจุดนี้จะเป็นจุดสำคัญที่จะนำไปพัฒนาทางด้านมะเร็งเฉพาะจุดเพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยคนไทยที่เป็นมะเร็งปอดต่อไปในอนาคต และที่สำคัญไม่น้อยไปกว่ากันคือการศึกษถึงการป้องกันการเกิด ทางทีมผู้วิจัยมีสมมติฐานว่า cancer metabolism จะเป็นส่วนที่มีบทบาทในการศึกษาในเชิงการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง และจากการศึกษาวิจัยเบื้องต้นของโครงการวิจัยนี้พบว่ายาในกลุ่ม Statins ซึ่งเป็นยารับประทานที่ใช้ลดไขมันในเส้นเลือดนั้น สามารถที่จะลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนยา Aspirin และ ยา Metformin นั้น ก็สามารถลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งได้ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ ซึ่งจากผลการวิจัยเบื้องต้นนี้น่าสนใจและน่าศึกษาต่อเป็นอย่างมาก เนื่องจากสามารถที่จะพัฒนาวิธีการป้องกันการโรคมะเร็งได้ต่อไปในอนาคต คงต้องรอผลการศึกษาวิจัยเชิงลึกต่อไปในปีที่สองของการศึกษาวิจัย

3. ความสำคัญและที่มาของโครงการวิจัย

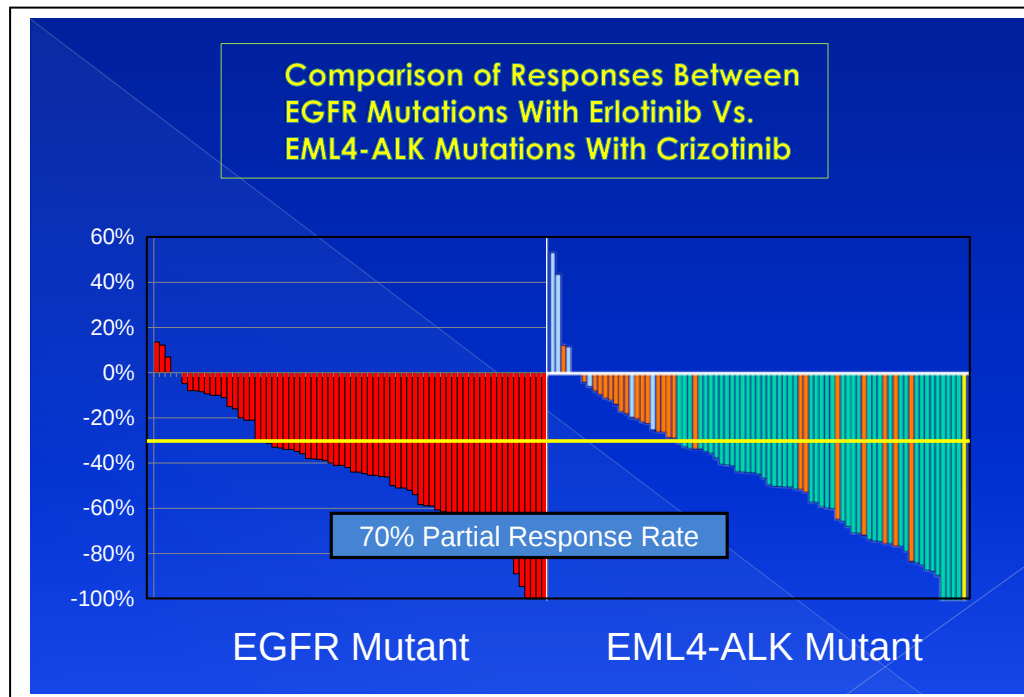
โรคมะเร็งปอดเป็นหนึ่งในสาเหตุหลักการตายของประเทศต่างๆ ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย โดยในแต่ละปีนั้นมีผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยเป็นโรคมะเร็งปอดเป็นลำดับที่สอง รองจากโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ชาย และรองจากโรคมะเร็งเต้านมในผู้หญิง โรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non small cell lung cancer: NSCLC) พบได้ 85% ของโรคมะเร็งปอดทั้งหมด โดยประมาณ 70% ของผู้ป่วยมะเร็งปอดจะมาพบแพทย์ด้วยระยะที่ 3 และ 4 ของโรค (locally advanced stage และ metastatic stage) โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี น้อยกว่า 10% ถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษา

ด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นมาตรฐานการรักษามาเป็นเวลานาน โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอัตราตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดประมาณ 30-40% มี progression-free survival (PFS) ประมาณ 3-5 เดือน และมี overall survival (OS) ประมาณ 7.4-11.3 เดือน²⁻⁵

ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา ยังไม่มีการรักษาใดๆ หรือยาเคมีบำบัดใดๆ ที่ช่วยทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปอดกลุ่มนี้ดีขึ้น จนกระทั่งในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาได้เริ่มมีการค้นพบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม (genetic aberrations) ในโรคมะเร็งปอดซึ่งทำให้มีการเปลี่ยนแปลงสัญญาณในเซลล์ (cell signaling pathway) และส่งผลให้มีการกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ทั้งในแง่ของการแบ่งตัวของเซลล์ การแพร่กระจาย และการกระตุ้นการเจริญเติบโตของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงเซลล์มะเร็ง

ในปัจจุบันได้มีการค้นพบ oncogenic drivers ของมะเร็งปอดหลายชนิด ดังแสดงในตารางที่ 1 6-24 การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมชนิดที่สำคัญของโรคมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ซึ่งเป็นชนิดหนึ่งของ NSCLC คือ epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation ซึ่งในคนผิวขาวพบได้ 10-20% แต่ในคนเอเชียพบได้ถึง 30-70% และ ALK gene rearrangement พบได้ประมาณ 5-7% โดยข้อมูลจากโรงพยาบาลรามาธิบดีนั้นพบ EGFR mutation สูงถึง 50% และ ALK gene rearrangement สูงถึง 10% โดยการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมทั้งสองชนิดนี้พบมากในคนที่ไม่สูบบุหรี่หรือเลิกสูบบุหรี่มานานมากกว่า 10 ปีขึ้นไป ซึ่งในปัจจุบันมียาด้านมะเร็งกลุ่มใหม่ๆ ที่ได้รับการพัฒนาขึ้น โดยเรียกว่า “การรักษาแบบตรงจุด หรือแบบมุ่งเป้า (Targeted therapy)” ซึ่งใช้ในการรักษามะเร็งปอดที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมทั้งสองชนิดนี้ ยาด้าน EGFR ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาแล้วนั้นมี 3 ชนิด คือ erlotinib, gefitinib, และ afatinib ซึ่งในประเทศไทยขณะนี้ นั้นยังไม่มียา afatinib ส่วนยาด้าน ALK นั้น ขณะนี้มีเพียงชนิดเดียว คือ ยา Crizotinib การรักษาแบบตรงจุด หรือแบบมุ่งเป้านั้น ทำให้เพิ่มอัตราการตอบสนองสูงขึ้นถึง 60-70% ดังแสดงในภาพที่ 1 รวมทั้งเพิ่ม PFS และ OS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัด รวมทั้งการรวบรวมข้อมูลในแง่ของคุณภาพชีวิตและการลดอาการของผู้ป่วยที่ได้รับยา targeted therapy นั้นดีขึ้นชัดเจน เมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัด²⁵⁻³³

ภาพที่ 1: แสดงอัตราการตอบสนองของผู้ป่วยที่มี EGFR mutation และALK gene rearrangement ที่ได้รับยาต้าน EGFR และยาต้าน ALK ตามลำดับ



จากที่กล่าวข้างต้น โรคมะเร็งปอดนั้นเป็นโรคที่มีความหลากหลายในแง่ของการเกิดโรค ในแง่ของการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม ดังที่แสดงในตารางที่ 1 และจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่สาม ของยาต้าน EGFR และ ยาต้าน ALK แสดงให้เห็นว่า ถ้ารักษาผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมเฉพาะ ด้วยยาที่ไปยับยั้งเฉพาะจุด จะทำให้ผลการรักษาดีมาก เพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและช่วยยืดชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงเพื่อพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้นได้ ในปัจจุบันได้มีรักษาเฉพาะจุดมากมายหลายชนิดที่ได้รับการพัฒนาอยู่ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะต่างๆ และได้มีรายงานถึงผู้ป่วยมะเร็งปอดหลายรายงานที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมบางอย่าง เช่น ROS1 rearrangement, RET rearrangement, HER2 mutation, BRAF mutation แล้วได้รับการรักษาด้วยยาต้านเฉพาะจุด หลังจากนั้นมีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างชัดเจน 34-37 นอกจากนี้อุบัติการณ์การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมเหล่านี้ มีความแตกต่างกันของประชากรในแต่ละเชื้อชาติ ยกตัวอย่างเช่น EGFR mutation นั้น พบในคนผิวขาวเพียง 10-20% แต่ในคนเอเชียพบได้สูงถึง 30-70% ส่วน ALK gene rearrangement เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงที่พบบ่อยในมะเร็งปอด เพียงไม่กี่ปีที่ผ่านมา มีรายงานอุบัติการณ์ในประเทศต่างๆ เพียง 3-7% แต่ข้อมูลในโรงพยาบาลรามาธิบดีนั้น พบได้สูงถึง 10% จึงทำให้ผู้วิจัยคิดว่าน่าจะมีความแตกต่างของอุบัติการณ์ของการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของมะเร็งปอดในแต่ละเชื้อชาติ และที่สำคัญการสูบบุหรี่นั้นก็ส่งผลสำคัญที่ทำให้พบการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันได้³⁸

การป้องกันโรคมะเร็งเป็นเรื่องที่สำคัญและน่าสนใจเป็นอย่างมาก มีข้อมูลเกี่ยวกับยาต่างๆ หลายชนิดที่อาจจะช่วยในการลดอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งยา Metformin ซึ่งเป็นยาช่วยลดน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานและ ยา Aspirin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม NSAIDS (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) เป็นที่น่าสนใจติดตามกันในช่วงหลายปีที่ผ่านมา คือ มีการศึกษาหลายการศึกษาพบว่า ยา Metformin มีส่วนสำคัญในการลดอัตราการเกิดโรคมะเร็ง โดยเฉพาะโรคมะเร็งปอด มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับอ่อน³⁹⁻⁴³ แต่บางการศึกษาก็พบว่า Metformin ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการลดอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็ง⁴⁴⁻⁴⁶ มีการศึกษาวิจัยในระดับเซลล์ในหลอดทดลองของเซลล์มะเร็งปอดพบว่า Metformin มีส่วนสำคัญลดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งปอด รวมถึงทำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งปอด (apoptosis) อย่างชัดเจนโดยสัมพันธ์กับ AMPK pathway ⁴⁷⁻⁴⁹ นอกจากนี้ยังมีการวิจัยพบว่ายา Metformin สามารถยับยั้งการสร้างเส้นเลือดของเซลล์มะเร็งเต้านมอีกด้วย⁵⁰ ทำให้ปัจจุบันได้มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่สองของ Metformin ในโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก พบว่ายา Metformin สามารถช่วย stabilize ตัวโรคและลดค่า PSA ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵¹ ยา Aspirin เองก็มีข้อมูลในการช่วยลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ รวมถึงเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย⁵²⁻⁵⁶

Metabolomics เป็นหนึ่งใน “omics” family ที่ประกอบด้วย genomics, transcriptomics, และ proteomics ซึ่ง metabolomics นั้นอธิบายถึง biologic information ใน DNA, RNA, สู่ระดับโปรตีนและต่อเนื่องมาถึง metabolites ต่างๆ “omics” ชนิดต่างๆ กันนั้นก็มีความสำคัญต่างกันไปตามระดับเซลล์ เนื้อเยื่อ และ organism ซึ่ง metabolome ของ organism ประกอบไปด้วย metabolites ต่างๆ ที่มีมวลโมเลกุลต่ำกว่า 1500 Daltons⁵⁷ โดย metabolites เหล่านี้เป็นที่ต้องการสำหรับการเจริญเติบโตและการทำงานของเซลล์ การศึกษาถึง metabolomic profile จะเป็นประโยชน์ในการบอกถึงภาวะต่างๆ ของเซลล์ หรือ organism นั้นๆ เวลาที่ต่างๆ กันออกไป⁵⁸ โดย metabolomics profile นั้นสามารถวัดได้จากในพลาสมา, ปัสสาวะ, น้ำลาย, เนื้อเยื่อ การศึกษาถึง metabolomics profile นั้นทำได้หลายวิธีเช่น nuclear magnetic resonance (NMR), high-performance

liquid chromatography/mass spectrometry (HPLC/MS and LC/MS/MS), และ and gas

chromatography/mass spectrometry (GC/MS)⁵⁹⁻⁶¹ ทำให้ทราบถึง metabolic pathways ต่างๆ

โดยเฉพาะอย่างยิ่งนั้นการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า metabolic activities ของผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งชนิดต่างๆ นั้นแตกต่างกับคนปกติทั่วไป⁶²⁻⁶⁹ ซึ่งอาจจะทำให้สามารถมีค่า biomarker ที่สำคัญในการช่วยทำให้การวินิจฉัยโรคมะเร็งรวดเร็วยิ่งขึ้น รวมทั้งอาจจะยังเป็น biomarker ที่บอกพยากรณ์ของโรคมะเร็งได้ ทำให้ช่วยในพัฒนาการรักษามะเร็งได้ดียิ่งขึ้น รวมถึงการใช้ในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งด้วย ซึ่งอยู่ในขั้นตอนของการพัฒนา การศึกษาวิจัย

ตารางที่ 1: แสดงการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่สำคัญที่พบในมะเร็งปอดชนิด NSCLC

Molecular Alterations	Frequency (%)
EGFR mutation ^{6,7}	
Asian Population	30-70
Caucasian Population	10-12
ALK gene rearrangement ^{8,9}	3-7
HER2 mutation ¹⁰	2-4
ROS1 fusion gene ¹¹	2
RET fusion gene ^{12,13}	1-1.4
MET amplification ^{14,15}	1-5
	21
PI3CA mutation ^{16,17}	
Adenocarcinoma	2
Squamous cell carcinoma	3.6-6.5
BRAF mutation ¹⁸	1-4.9
FGFR1 amplification ¹⁹	
Adenocarcinoma	3
Squamous cell carcinoma	21
DDR2 mutation ²⁰	3.8
in squamous cell carcinoma	
AKT1 mutation ^{21,22}	1.1-7
in squamous cell carcinoma	

จากทั้งหมดที่กล่าวมาเบื้องต้น จึงทำให้คณะวิจัยต้องการศึกษาพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งปอดแบบมุ่งเป้าในคนไทย รวมทั้งพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด และพัฒนาทีมการรักษาโรคมะเร็งปอดให้มีประสิทธิภาพ รวดเร็ว ช่วยเหลือผู้ป่วยได้ทันทั่วทั้งที่ รวมถึงการวิจัยในด้านการป้องกันและลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งเป็นสิ่งที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การใช้ยา Metformin และ ยา Aspirin ยาทั้งสองชนิดนี้เป็นยาที่ราคาถูกและใช้กันมากทั่วโลก ถ้ามีการนำมาพัฒนาใช้ช่วยในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็งได้ จะมีประโยชน์เป็นอย่างยิ่ง ยาทั้งสองชนิดนี้ก็ยังมีผลต่อค่า metabolites ต่างๆ ในร่างกายอีกด้วย ดังนั้นการใช้ metabolomic profile ในการร่วมการศึกษาวิจัยเพื่อทราบถึง biomarkers ต่างๆ ในผู้ป่วยมะเร็งปอด รวมถึง metabolomics profile ในผู้ป่วยที่ทานยา Metformin และ ยา Aspirin ก็เป็นอีกสิ่งหนึ่งที่ผู้วิจัยสนใจในการศึกษาวิจัยนี้ ดังวัตถุประสงค์ต่างๆ ในหัวข้อถัดไป

4. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. วัตถุประสงค์ข้อที่ 1: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของโรคมะเร็งปอดในคนไทย รวมถึงการพยากรณ์โรคในการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมแต่ละชนิด (สหสถาบัน โดยศึกษาวิจัยร่วมกับ ร.พ.พระมงกุฎเกล้า และร.พ. ราชวิถี)

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของโรคมะเร็งปอดในคนไทย และศึกษาพยากรณ์โรค (prognostic factors) โดยหาความสัมพันธ์ของ clinical and tumor characteristics [อายุ, เพศ, สถานะของการสูบบุหรี่ (smoking status), ระยะของโรค (staging), อาการแสดงนำ, ชนิดการผ่าตัด, ตำแหน่งของมะเร็ง, การแพร่กระจายในต่อมน้ำเหลือง, ขนาดของก้อนมะเร็ง, และ ลักษณะทาง

พยาธิวิทยาของเซลล์มะเร็ง] กับ recurrence-free survival (RFS) และ overall survival (OS) ของมะเร็งปอด กับการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมแต่ละชนิด

- Independent variables = อายุ, เพศ, สถานะของการสูบบุหรี่ (smoking status), ระยะของโรค (staging), อาการแสดงนำ, ชนิดการผ่าตัด, ตำแหน่งของมะเร็ง, การแพร่กระจายในต่อมน้ำเหลือง, ขนาดของก้อนมะเร็ง, และ ลักษณะทางพยาธิวิทยาของเซลล์มะเร็ง
- Dependent variables = recurrence free survival [ระยะเวลาตั้งแต่แรกเริ่มวินิจฉัยจนถึงวันที่มีการเกิดกลับเป็นซ้ำของโรค (locoregional หรือ systemic recurrence) หรือถึงวันที่ผู้ป่วยตายจากทุกสาเหตุ] เป็น primary outcome และ overall survival (ระยะเวลาตั้งแต่แรกเริ่มวินิจฉัยจนถึงวันที่ผู้ป่วยตายจากทุกสาเหตุ) เป็น secondary outcomes

2. วัตถุประสงค์ข้อที่ 2: เพื่อศึกษาและพิสูจน์ว่ายา Metformin และ ยา Aspirin สัมพันธ์กับการลดอัตราการเกิดโรคมะเร็ง และศึกษาเกี่ยวกับความแตกต่างของค่า serum Metabolomics ต่างๆ ในผู้ป่วยมะเร็งปอด เปรียบเทียบกับคนปกติในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย (EGAT Study)

1) เพื่อศึกษาในกลุ่มประชากรพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย (EGAT Study) จาก ประชากรใน EGAT ระยะที่ 1 และ 2 และติดตามการเกิดโรคมะเร็งในพนักงานกลุ่มนี้ เปรียบเทียบอัตราการเกิดโรคมะเร็งทั้งหมด และโรคมะเร็งปอด ในประชากรกลุ่มที่ได้รับยา Metformin และ/หรือ Aspirin

2) เพื่อศึกษาเปรียบเทียบค่า Serum metabolomics ต่างๆ รวมทั้งการได้รับยา Metformin และ/หรือ Aspirin ในผู้ป่วยมะเร็งปอด กับคนปกติในกลุ่มประชากรพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย (EGAT Study)

5. ขอบเขตของการวิจัย

1) สำหรับวัตถุประสงค์ข้อที่ 1: ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิด NSCLC ทุกระยะ ในโรงพยาบาลรามาธิบดี โรงพยาบาลราชวิถี และ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดยในส่วนที่เป็น retrospective study part (archive tissue bank) นั้น เริ่มเก็บข้อมูลผู้ป่วยตั้งแต่ 1 มกราคม ปี พ.ศ. 2555 และ ส่วนที่เป็น prospective study part นั้นเริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2558 จนครบทั้งหมด 150 ราย และมีการทำ Next Generation Sequencing และ immunochemistry staining (IHC) ในการศึกษาอุบัติการณ์ของการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในผู้ป่วยมะเร็งปอดในคนไทย รวมทั้งมีการ validate ผลด้วยการทำ real-time PCR และ fluorescence in-situ hybridization (FISH) อีกด้วย

2) สำหรับวัตถุประสงค์ข้อที่ 2: ศึกษาในกลุ่มประชากรพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย (EGAT Study) ใน EGAT ระยะที่ 1 และ 2

ทฤษฎี สมมติฐานและ / หรือกรอบแนวความคิดของการวิจัย

1) สำหรับวัตถุประสงค์ข้อที่ 1: - สมมติฐานเชื่อว่าโรคมะเร็งปอดมีความหลากหลายในแง่ของการเกิดโรค และในแง่ของการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม จากข้อมูลปัจจุบันทั้งหมดพบว่าโรคมะเร็งปอดนั้นมี oncogenic drivers หลายชนิดที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งปอดขึ้น และการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านเฉพาะจุดกับ

ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมนั้นทำให้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้นมาก รวมถึงเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้ยืนยาวขึ้น คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งก็ดีขึ้นด้วยอย่างมาก

- สมมติฐานเชื่อว่าอุบัติการณ์ของการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของโรคมะเร็งปอดในคนไทยนั้นต่างจากเชื้อชาติอื่นๆ

2) สำหรับวัตถุประสงค์ข้อที่ 2: สมมติฐานเชื่อว่ายา Metformin และ ยา Aspirin นั้น สามารถช่วยลดอัตราการโรคมะเร็งและโรคมะเร็งปอดได้ จากที่ได้กล่าวไว้เบื้องต้น ทำให้เชื่อว่าน่าจะมี biomarkers โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวกับ metabolism ต่างๆ ในร่างกาย (serum metabolomics) ที่สามารถใช้ในการพยากรณ์การเกิดโรคมะเร็ง และโรคมะเร็งปอดได้ และรวมไปถึงการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งและโรคมะเร็งปอดได้

6. ผลการศึกษา

6.1 ความก้าวหน้าของกิจกรรมที่ได้ทำไปแล้ว

กิจกรรมตามข้อเสนอโครงการ	รายงานผลการดำเนินงาน และหากกรณีไม่สามารถดำเนินงานได้ ตามแผนต้องชี้แจงเหตุผล	ผลสรุปสำคัญของกิจกรรม
1. วัตถุประสงค์ข้อที่ 1: เพื่อ ศึกษาอุบัติการณ์ของการ เปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม ของโรคมะเร็งปอดในคนไทย รวมถึงการพยากรณ์โรคในการ เปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมแต่ ละชนิด (สหสถาบัน โดย ศึกษาวิจัยร่วมกับ ร.พ.พระ มงกุฎเกล้า และร.พ. ราชวิถี)		-เป็นไปตามเป้าหมายที่ กำหนด ดังรายละเอียด ข้างล่าง
1.1 ขออนุมัติ คณะกรรมการ วิจัยและจริยธรรมการวิจัยครบ ทั้งสามสถาบัน	- ผ่านการพิจารณาและรับรองโดย คณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมการ วิจัยแล้ว ทั้ง 3 สถาบัน วันที่รับรอง-วันที่สิ้นสุด -ร.พ.รามธิบดี 22 พ.ค. 2558 ถึง มกราคม 2562 -ร.พ.พระมงกุฎเกล้า 15 ก.ค. 2559 ถึง 14 ก.ค. 2560 -ร.พ.ราชวิถี 11 ธ.ค. 2558 ถึง 10 ธ.ค. 2560	-ผ่านการพิจารณาและรับรอง โดยคณะกรรมการวิจัยและ จริยธรรมการวิจัยแล้ว ทั้ง 3 สถาบัน ได้แนบเอกสารจาก รับรองจากรพ. พระมงกุฎ เกล้า ดังเอกสารแนบ หมายเลข 1 (เอกสารรับรอง จากรพ.รามธิบดีและรพ.ราช วิถีได้ส่งมาเรียบร้อยแล้วตั้งแต่ รายงานครั้งที่ 2

1.2 จัดเตรียมระบบฐานข้อมูลแบบ web base สำหรับเก็บข้อมูล	-พัฒนาโปรแกรมในการจัดเก็บข้อมูลในโครงการวิจัยเสร็จเรียบร้อยแล้วตั้งแต่การรายงานครั้งที่ 2 เมื่อเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 และขณะนี้ได้ดำเนินการเก็บข้อมูลไปแล้วเป็นจำนวน 51 ราย มีการพบปัญหาของโปรแกรมในการจัดเก็บข้อมูลเป็นบางจุดเพียงเล็กน้อย ซึ่งขณะนี้กำลังแก้ไขข้อบกพร่องของ database -จัดเก็บข้อมูล clinical data ลงใน database ที่พัฒนาขึ้นสำหรับการวิจัยนี้ เดือนที่ 1 ของการเริ่มทำงานวิจัย จนถึงสิ้นสุดเดือนที่ 32ของการทำวิจัย	-ได้พัฒนาโปรแกรมและปรับ clinical record form (web-based program) แล้วเสร็จตามกำหนด ตามเอกสารแนบหมายเลข 2 ที่เป็นคู่มือการใช้งาน web-based program และแบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (CRF) ที่พัฒนาเป็น web-based program ตามเอกสารแนบหมายเลข 4 ที่ได้ส่งรายงานมาตั้งแต่รายงานครั้งที่ 2 ขณะนี้ได้ส่งการแก้ไขข้อบกพร่องของ database ในบางจุดมาด้วยตามเอกสารแนบหมายเลข 3 ซึ่งกำลังอยู่ระหว่างการดำเนินงานแก้ไข -ขณะนี้ได้เริ่มจัดเก็บข้อมูล clinical data ลงใน database นี้เป็นจำนวน 51 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้นำ specimen tissue block รวม FFPE และ fresh tumor tissue จาก tumor bank มาตรวจ NGS ของโครงการวิจัยนี้ โดยได้เก็บข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นทั้งหมด รวมถึงข้อมูลการรักษา และ survival data ได้แนบตารางสรุปผลเบื้องต้นของผู้ป่วย 51 ราย มาด้วยดังเอกสารแนบหมายเลข 5
--	--	--

1.3 ได้ทำการค้นหารายชื่อผู้ป่วยที่เข้ากับการศึกษาที่ตั้งวัตถุประสงค์ไว้ และได้ประสานงานกับทาง pathologist เพื่อเตรียมชิ้นเนื้อจาก archive tissue เพื่อทำ Molecular testing จำนวน 100 ราย	-Review รายชื่อและข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย รวมทั้งปริมาณชิ้นเนื้อที่มีใน archive tissue ของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด แต่ละรายจำนวน 176 ราย ครั้งที่ 1 และ จำนวน 159 ราย ครั้งที่ 2 รวมเป็น จำนวนทั้งหมด $176+159 = 335$ ราย เพื่อนำมา extract DNA เพื่อทำ NGS ให้ได้ผลดีตามที่ต้องการวิจัย โดยได้ review รายชื่อผู้ป่วยที่โรงพยาบาลรามาริบัติในช่วงระหว่างวันที่ 1 มิ.ย. 2556 ถึง 31 ธ.ค. 2557 และรอชิ้นเนื้อจากทางโรงพยาบาลราชวิถีและโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ซึ่งกำลังดำเนินการค้นหา tissue blocks เพื่อนำมาทำการศึกษาวิจัยที่รพ. รามาริบัติ	-เป็นไปตามเป้าหมายที่กำหนด
1.4 ส่วนที่เป็น prospective ในการเก็บ Fresh frozen tumor tissue ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NSCLC ในโรงพยาบาลรามาริบัติตั้งแต่เริ่มโครงการจนถึงปัจจุบัน ตั้งเป้าหมายไว้ 100 ราย โดยเริ่มเก็บเดือนที่ 1 ของการเริ่มทำงานวิจัย จนถึงสิ้นสุดเดือนที่ 18 ของการทำวิจัย	-เริ่มเก็บ fresh frozen tumor tissue ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NSCLC ในโรงพยาบาลรามาริบัติ ตั้งแต่ เริ่มโครงการจนถึงปัจจุบัน รวมในขณะนี้เก็บได้ 78 ราย	-เก็บได้ตามที่ตั้งเป้าไว้ โดยได้รับความร่วมมือจาก หมอผ่าตัดและหมอปอดและหมอ intervention เป็นอย่างมาก ผู้ป่วยจำนวน 78 ราย
1.5 การทำ Next generation sequencing (NGS)	-ได้ extract DNA และทดสอบคุณภาพของ DNA ก่อน run NGS ทั้งใน FFPE และใน frozen tumor tissue และทำการ run NGS รวมทั้งแปลผลเบื้องต้นที่เป็น common mutations ที่พบได้ในโรคมะเร็งปอด ในผู้ป่วย	-เป็นไปตามเป้าหมายที่กำหนด ได้สรุปผลการศึกษามolecular alterations ในผู้ป่วยมะเร็งปอดในคนไทย รวมถึงวิธีขั้นตอนในการดำเนินงานในรายงานนี้ใน

	ทั้งหมด 75 ราย โดยผลที่สำเร็จและรายงานมาในรายงานนี้แบ่งเป็น จาก FFPE 44 ราย และจาก fresh tumor tissue 12 ราย ส่วนอีก 19 รายนั้นกำลังอยู่ในระหว่างการ run NGS และการแปลผล ในขณะที่เขียนรายงานนี้	ส่วนถัดไป
2. วัตถุประสงค์ข้อที่ 2: เพื่อศึกษาและพิสูจน์ว่ายา Metformin และ ยา Aspirin สัมพันธ์กับการลดอัตราการเกิดโรคมะเร็ง และศึกษาเกี่ยวกับความแตกต่างของค่า Serum metabolomics ต่างๆ ในผู้ป่วยมะเร็งปอด เปรียบเทียบกับคนปกติในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย (EGAT Study)	ศึกษาและพิสูจน์ว่ายา Metformin, Aspirin และยาในกลุ่ม Statin สัมพันธ์กับการลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งและโรคมะเร็งปอดหรือไม่ โดยสามารถเริ่มทำการศึกษาวิจัยในส่วนนี้ใน EGAT database และทำ data analysis	-เป็นไปตามเป้าหมายที่กำหนด ดังรายละเอียดข้างล่าง
2.1) เพื่อศึกษาในกลุ่มประชากรพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย (EGAT Study) จาก ประชากรใน EGAT ระยะที่ 1 และ 2 และติดตามการเกิดโรคมะเร็งในพนักงานกลุ่มนี้ เปรียบเทียบอัตราการเกิดโรคมะเร็งทั้งหมด และโรคมะเร็งปอด ในประชากรกลุ่มที่ได้รับยา Metformin และ/หรือ Aspirin และได้เพิ่มเติมในส่วนของการใช้ยาในกลุ่ม Statin เข้าไปด้วย	-เตรียมฐานข้อมูล EGAT 1/3 ถึง 1/5 รวมถึง EGAT 2/2 ถึง 2/4 (เนื่องจากข้อมูลการใช้ยาได้เริ่มมีตั้งแต่ EGAT 1/3 และ EGAT 2/2) และ วิเคราะห์ข้อมูลตามวัตถุประสงค์ของโครงการ -ได้มีการติดตามโทรถามข้อมูลเพิ่มเติมผู้ป่วยมะเร็งล่าสุด จากผู้ป่วยมะเร็งเองหรือจากญาติผู้ป่วย เพื่อเพิ่มเติมข้อมูลในส่วนข้อมูลของผู้ป่วยมะเร็ง	ได้ดำเนินการศึกษาและปรับฐานข้อมูล รวมถึงตัวแปรที่ต้องการใน EGAT database ใหม่ โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา Metformin และ/หรือ Aspirin และ/หรือ Statin และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งทั้งหมดจำนวน 302 ราย มาจัดกลุ่มตัวแปรใหม่ และได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้นแล้วเสร็จตามกำหนด ดังแสดงในรายงานนี้ในส่วนถัดไป

2.2) เพื่อศึกษาเปรียบเทียบค่า Serum metabolomics ต่างๆ รวมทั้งการได้รับยา Metformin และ/หรือ Aspirin และ/หรือ Statin ในผู้ป่วยมะเร็งปอด กับ คนปกติในกลุ่มประชากร พนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิต แห่งประเทศไทย (EGAT Study)	-ภายหลังจากการ clean EGAT database แล้ว จะมีการ Matching ระหว่าง ผู้ที่แข็งแรงดี กับ ผู้ที่ป่วยเป็น มะเร็งปอด ในอัตราส่วน 2:1	-มีการวางแผนและเตรียมทำ Serum metabolomics ใน ผู้ป่วย ขณะนี้เริ่มตั้งน้ำยาและ test run ในผู้ป่วย 20 ราย กำลังอยู่ในระหว่างการ ดำเนินการวิจัยค่ะ คิดว่าผล การศึกษาน่าจะเสร็จสิ้น ภายในปีที่สองของการรับทุน วิจัย
---	---	---

6.2 การศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในโรคมะเร็งปอดในคนไทย

วิธีการดำเนินงาน

1.เก็บตัวอย่าง Frozen Tissue ของผู้ป่วยมะเร็งปอดจำนวน 20 ราย และFFPE 55 ราย ทั้งหมด 75 ราย นำมา ย้อม H&E แล้วเลือกตัดส่วนที่เป็นเซลล์มะเร็งมาสกัด DNA โดยใช้ชุดสกัด DNA ที่เฉพาะสำหรับ frozen tissue และFFPE หลังจากสกัด DNA ได้แล้วนำมาวัดคุณภาพและปริมาณ DNA ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งจะพบว่าความเข้มข้นของ DNA และคุณภาพของ DNA ที่สกัดมาจาก Frozen tissue มีผลที่ดีกว่า DNA ที่สกัด จาก FFPE และจะพบว่าจำนวนตัวอย่างที่สกัด DNA แล้วสามารถนำมาทำ Next Generation Sequencing ของ Frozen tissue สามารถนำมาทำได้หมดคิดเป็น 100% แต่ DNA ที่สกัดได้จาก FFPE 55 ตัวอย่างสามารถ นำมาใช้ได้ 44 ตัวอย่างคิดเป็น 80%

ตารางที่ 1: แสดงความเข้มข้นของ DNA ที่สกัดได้จาก FFPE และ fresh frozen tumor tissue

รหัส	FFPE	Conc(ng/ml)	No	Tissue	Con.(ng/ml)
FF1	S13-22101A I	45.2	T1	4995120	58.6
FF2	S13-19615 A	6.1	T2	4529760	31.8
FF3	S13-20669 B	2.78	T3	5078595	4.06
FF4	S13-27934 A	3.2	T4	2629026	5.32
FF5	S13-18158 A	0.162	T5	4865138	17.2
FF6	S14-31800 A	4.14	T6	4755979	85.6
FF7	S13-28482 A	0.95	T7	4712787	50.6
FF8	S14-517 C	62.8	T8	4526832	23.6
FF9	S13-24952 A	1.07	T9	2880019	69.8
FF10	S13-29982 A	0.18	T10	4637183	46.6
FF11	S14-20904 D	13.7	T11	2577166	41.6
FF12	S13-14859 A	1.02	T12	2267126	75.6
FF13	S14-874 B	60.2	T13	5074949	92.6
FF14	S14-2054 A	17	T14	5071068	43
FF15	S13-21172 A	0.638	T15	5085883	32.4
FF16	14-674 E	65.4	T16	3677696	40.6
FF17	15-29936 A	12.2	T17	3584	16.1
FF18	S13-23643 G	31.8	T18	4051689	7.84
FF19	S13-22387 B	3.78	T19	5030085	32.8
FF20	S13-24993 A	1.52	T20	4356920	28.8
FF21	S13-10662 A	1.19			
FF22	S13-11238 G	4.84			
FF23	S13-11889 E	3.34			
FF24	S13-12974 E	2.18			

FF25	S13-14405 N	2.38
FF26	S13-15327 C	2.72
FF27	S13-15681 G	3.48
FF28	S13-17211 G	1.21
FF29	S13-17589 F	0.464
FF30	S13-18073 G	1.28
FF31	S13-18327 F	0.192
FF32	S13-19903 B	1
FF33	S13-20188 F	0.898
FF34	S13-20212 G	ไม่มีng
FF35	S13-22824 A	2.62
FF36	S13-24335 D	0.468
FF37	S13-26577 E	10.6
FF38	S13-27499 M	0.39
FF39	S13-27849 E	2.76
FF40	S13-30108 C	0.578
FF41	S13-31271 D	1.75
FF42	S13-3828 F	21.2
FF43	S13-4970 G	3.48
FF44	S13-5002 D	0.366
FF45	S13-5184 M	0.336
FF46	S13-5614 D	0.514
FF47	S13-6221 D	0.72
FF48	S13-7086 E	0.18
FF49	S13-7479 D	ไม่มีng
FF50	S13-7651 G	0.912
FF51	S13-8157 B	8.22
FF52	S13-8895 F	3.86
FF53	S14-11512 D	0.314
FF54	S14-19719 G	0.254
FF55	S14-24655 L	1.44

หมายเหตุ: - FF = FFPE, T = Fresh frozen tumor tissue, Conc = Concentration of DNA

-T13 ถึง T20 รอทำ NGS ใน run ครั้งต่อไป

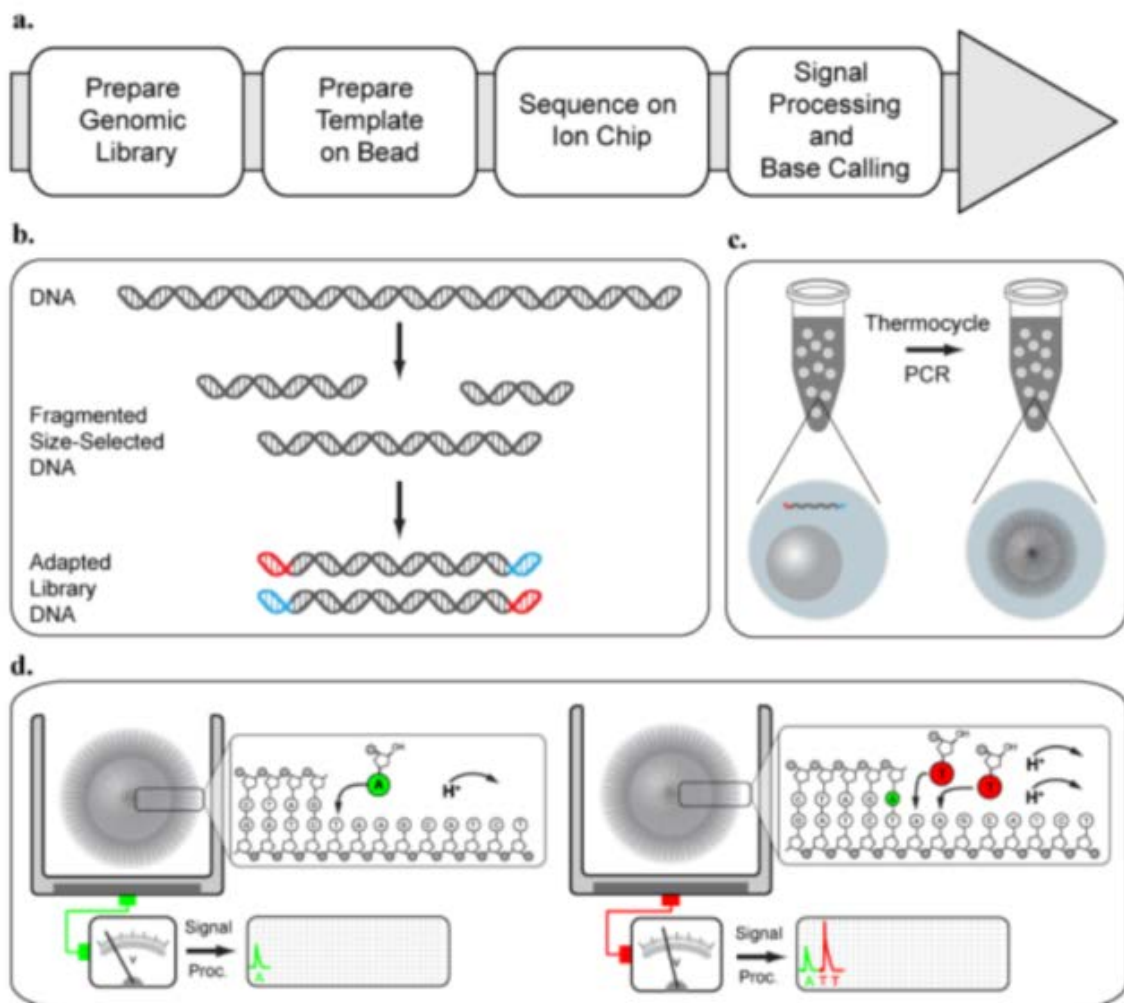
-ตัวหนังสือสีแดง คือ ที่ผ่านการตรวจคุณภาพและนำมา run NGS

-ตัวหนังสือสีดำ คือ ที่รอการตรวจคุณภาพด้วยวิธี Qubit แต่ที่ ไม่มี ng หมายถึง ตรวจไม่พบ DNA เลย ซึ่งมีอยู่เพียง 2 ตัวอย่างเท่านั้น

2. ทางทีมผู้วิจัยได้เลือก DNA ที่สกัดจาก Frozen Tissue มา 12 samples และ จาก FFPE มา 44 samples เพื่อ
มาทำ Next Generation Sequencing analysis โดยใช้ library ของ Qiagen Lung Cancer Panel 45 Genes
(*AKT1, ALK, APC, ATM, BAI3, BAP1, BRAF, CDKN2A, EGFR, EPHA5, ERBB2, ERBB4, FBXW7,*
FGFR1, FGFR2, GRM8, KDR, KEAP1, KIT, KMT2D, KRAS, LRP1B, MDM2, MET, MLH1, MUC16,

MYC, NF1, NFE2L2, NOTCH1, PDGFRA, PIK3CA, PIK3CG, PKHD1, PTEN, RARB, RB1, RET, ROS1, RUNX1T1, SMAD4, SMARCA4, SOX2, STK11, TP53) มีการเช็ค quality ทุกขั้นตอน เพื่อป้องกันการผิดพลาด และผลการวิเคราะห์เป็นที่น่าสนใจ ผ่าน quality ทุกขั้นตอนในการที่จะนำมาวิเคราะห์ somatic cancer mutations หลังจากนั้นเตรียม library เรียบร้อยแล้วนั้นก็ดำเนินการ run NGS ดังแสดงในรูปที่ 1 และมีการแปลผลหลังจาก run NGS แล้วเสร็จ

รูปที่ 1 แสดง Ion Torrent Workflow



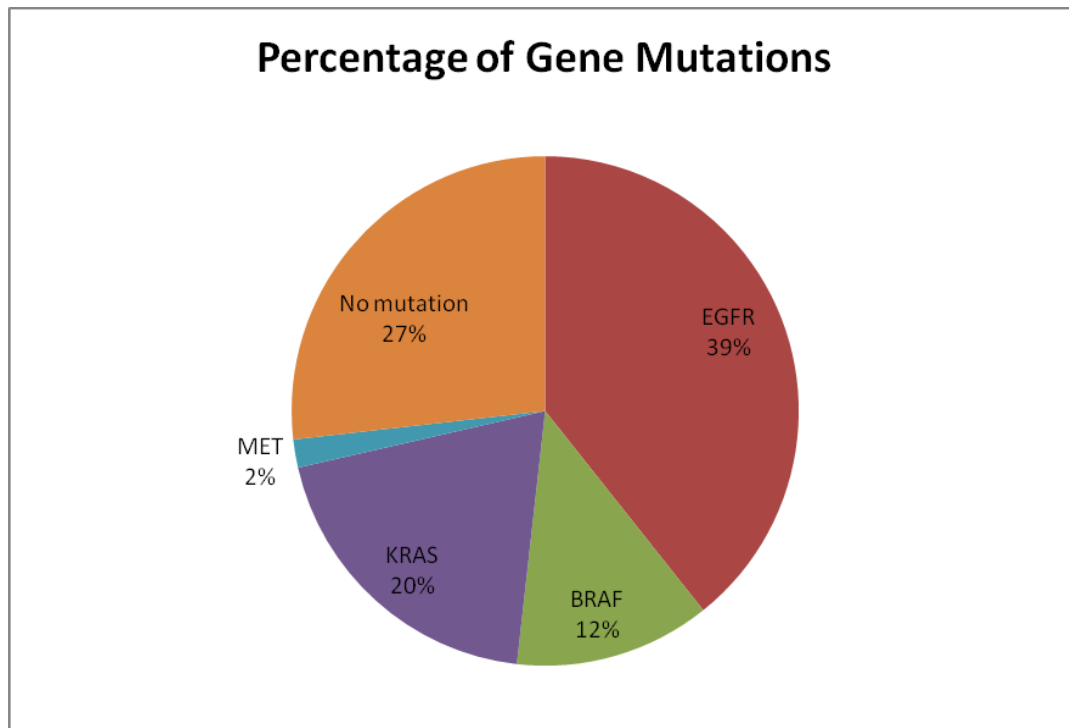
ผลการศึกษาเบื้องต้น เกี่ยวกับอุบัติการณ์การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในโรคมะเร็งปอดในคนไทย

จากผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในผู้ป่วยมะเร็งปอดจำนวน 56 ราย นั้น ทางทีมผู้วิจัยพบว่าการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม ต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 2 และ ภาพที่ 2 ซึ่งผลการศึกษาที่น่าสนใจเป็นอย่างมากเนื่องจากผลอุบัติการณ์การมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมนั้นแตกต่างจากในต่างประเทศ เช่น *BRAF* mutation (*V600E*) นั้น ในต่างประเทศ โดยเฉพาะในแถบประเทศ ที่เป็น Caucasian นั้นพบเพียง 4% แต่จากผลการศึกษาของผู้ป่วยไทยเราพบสูงถึง 12.5% ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ว่าเชื้อชาติมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด เช่น ในกลุ่มที่เป็น Caucasian นั้นพบ *EGFR* mutation น้อยกว่า 20% แต่ในประเทศแถบเอเชียพบ *EGFR* mutation สูงถึง 40-50% ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในคนไทยของทางทีมผู้วิจัย สำหรับการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมชนิดอื่นๆ คงต้องรอดูผลการศึกษาโดยแล้วเสร็จของโครงการนี้ ที่มีจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น เพื่อให้เห็นถึงภาพรวมทั้งหมดของการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของโรคมะเร็งปอดในคนไทย

ตารางที่ 2 Incidence of molecular alterations by NGS in Thai lung cancer patients (N=56)

Gene Mutation(N=56)	N	%
<i>EGFR</i>	22	39.29
<i>BRAF</i>	7	12.5
<i>KRAS</i>	11	19.64
<i>MET</i>	1	1.79
No mutation	15	26.79

รูปที่ 2 Prevalence of molecular alterations in Thai lung cancer patients

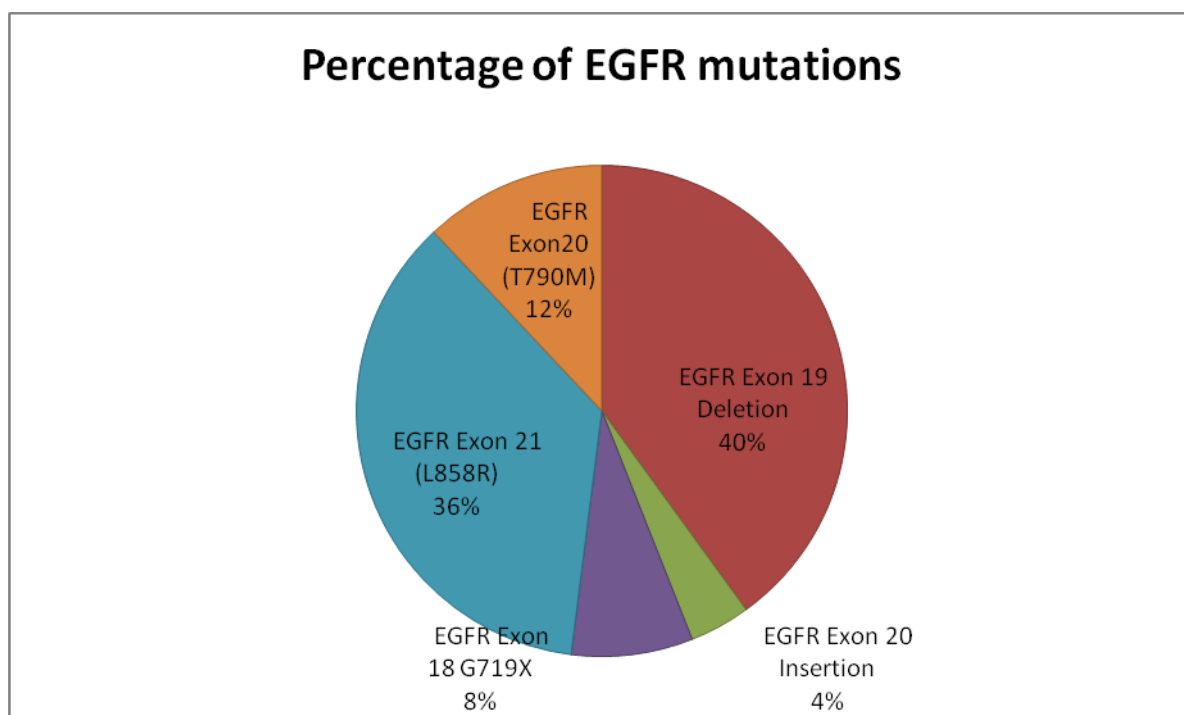


และจากตารางที่ 3 และรูปที่ 3 แสดงถึงชนิดของ *EGFR* mutations ซึ่งจะพบว่า common mutations และ sensitive mutations ต่อยาด้าน *EGFR* (*EGFR* exon 19 del และ exon 21 L858R) นั้นพบสูงถึง 76% ซึ่งใกล้เคียงกับที่พบที่ต่างประเทศ และพบว่าในคนไทยมี *EGFR* exon 20 T790M ที่เป็น denovo mutation สูงถึง 12% ซึ่งสูงกว่าการศึกษาจากต่างประเทศที่พบเพียง 2-3 % เท่านั้น นอกจากนี้ exon 18 G719X นั้นในคนไทยพบสูงกว่าต่างประเทศถึง 2 เท่า ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่าการมีผลต่ออุบัติการณ์การเกิดการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของผู้ป่วยมะเร็งปอดจริง คงต้องรอผลสรุปรวมทั้งหมดเมื่อทำการศึกษาแล้วเสร็จทั้งโครงการวิจัยในจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น

ตารางที่ 3 Prevalence of EGFR mutations by NGS Gene mutation

EGFR Gene Mutation	N	%
EGFR Exon 19 Deletion	10	40
EGFR Exon 20 Insertion	1	4
EGFR Exon 18 G719X	2	8
EGFR Exon 21 (L858R)	9	36
EGFR Exon20 (T790M)	3	12

รูปที่ 3 Prevalence of EGFR mutations



ตารางที่ 4 นั้นแสดงการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่พบในผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้ง 56 ราย โดยจะเห็นว่าผู้ป่วย 9 ราย (16%) นั้นมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมมากกว่า 1 ยีน ดังแสดงในตารางที่ 5 ซึ่งเป็นจำนวนที่ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ เป็นผลการศึกษาที่น่าสนใจเนื่องจากผลการศึกษานี้อาจจะส่งผลให้การรักษาโรคมะเร็งปอดในคนไทยมีความแตกต่างจากต่างประเทศในอนาคต คงต้องรอผลสรุป รวมทั้งหมดเมื่อทำการศึกษาลแล้วเสร็จทั้งโครงการวิจัยในจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น

ตารางที่ 4 Mutations detected in EGFR, AKT, BRAF, KRAS, MET in 56 samples by NGS

Sample	Amino Acid Change				
	<i>EGFR</i>	<i>AKT</i>	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MET</i>
T1					
T2	G719A				
T3				G12C	
T4					
T5					
T6					
T7				G12D	
T8					
T9					
T10	L858R				
T11	19 Deletion				
T12	19 Deletion				
FF1			V600E		
FF2					
FF3					
FF4	G719C				
FF6					
FF8					
FF11					14 Splicing
FF13					
FF14	L858R				
FF16					
FF17	L858R				
FF18	L858R			G12D	
FF19				G12C	
FF21	19 Deletion				
FF22				G12V	
FF23	L858R				

FF24			V600E	G12D	
FF25	19 Deletion			G12D	
FF26	L858R				
FF27	19 Deletion				
FF28	20 Insertion, T790M			G12D	
FF29					
FF30	19 Deletion	E17K		G12D	14 Splicing
FF31			V600E		
FF32	19 Deletion				
FF33				G12C	
FF35				G12D	
FF36	19 Deletion, T790M			G12D	
FF37	L858R				
FF38	T790M, L858R			G12D	14 Splicing
FF39					
FF40				G12D, G13S	
FF41					
FF42					
FF43	19 Deletion		V600E	G12D	
FF44			V600E		
FF45			V600E		
FF46			V600E		
FF47		E17K		G13S	
FF48			V600E		
FF50				G12D	
FF51	L858R				
FF52	19 Deletion				

FF53					
------	--	--	--	--	--

หมายเหตุ: - สีแดง คือ ไม่พบ mutation, สีฟ้า คือ พบ mutations มากกว่า 1 ตำแหน่ง, สีขาว คือ พบ 1 ตำแหน่ง

- FF คือ FFPE tissue sample, T คือ fresh tumor tissue sample

ตารางที่ 5 ผู้ป่วย 9 ราย ที่มีีนกลายพันธุ์มากกว่า 1 ตำแหน่ง

Sample	Amino Acid Change				
	<i>EGFR</i>	<i>AKT</i>	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MET</i>
FF24			V600E	G12D	
FF25	19 Deletion			G12D	
FF28	20 Insertion, T790M			G12D	
FF30	19 Deletion	E17K		G12D	14 Splicing
FF36	19 Deletion, T790M			G12D	
FF38	T790M, L858R			G12D	14 Splicing
FF43	19 Deletion		V600E	G12D	
FF47		E17K		G13S	

6.3 การศึกษาบทบาทของยา Metformin, Aspirin, และยากลุ่ม Statins ในการป้องกันหรือลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและโรคหลอดเลือด

การศึกษานี้เป็นไปตามเป้าหมายที่กำหนด ได้ดำเนินการศึกษาและปรับฐานข้อมูล รวมถึงตัวแปรที่ต้องการใน EGAT database ใหม่ โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา Metformin และ/หรือ Aspirin และ/หรือ Statin และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งทั้งหมดจำนวน 302 ราย มาจัดกลุ่มตัวแปรใหม่ และได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้นแล้วเสร็จตามกำหนด

ผลการศึกษายา Metformin, Aspirin, และ Statin มีผลในการป้องกันหรือลดอัตราการเกิดโรคหัวใจในคนไทยหรือไม่ โดยศึกษาจากประชากร EGAT

จากผลการศึกษารวมข้อมูล EGAT 1 และ EGAT 2 ซึ่งเป็นฐานข้อมูลที่ใหญ่มาก ซึ่งเป็นฐานข้อมูลที่ตรวจและติดตามพนักงานและเจ้าหน้าที่การไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย โดย EGAT 1 นั้นติดตามตั้งแต่ปี ค.ศ. 1985 โดยจำนวนเริ่มต้นทั้งหมดของผู้ที่เข้าโครงการทั้งหมดคือ 3,499 ราย และ EGAT 2 นั้นเริ่มติดตามตั้งแต่ปี ค.ศ. 1998 มีจำนวนผู้ที่เข้าโครงการทั้งหมด คือ 2,999 ราย โดยมีการตรวจติดตามภาวะต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพและการเจ็บป่วยไปทุกๆ 5 ปี ยกเว้นระหว่าง EGAT 1/1 และ 1/2 นั้นมีระยะห่าง 12 ปี พบว่า EGAT 1 เริ่มมีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาโรคประจำตัวโดยเฉพาะโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง อย่างละเอียดตั้งแต่ EGAT 1/3 และสำหรับ EGAT 2 นั้น เริ่มมีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาตั้งแต่ EGAT 2/2 จำนวนผู้ที่มาติดตามและตรวจต่อเนื่องโดยทีมงาน EGAT ที่ออกพื้นที่ในแต่ละครั้งนั้น ดังแสดงในตารางที่ 1 และ ตารางที่ 2

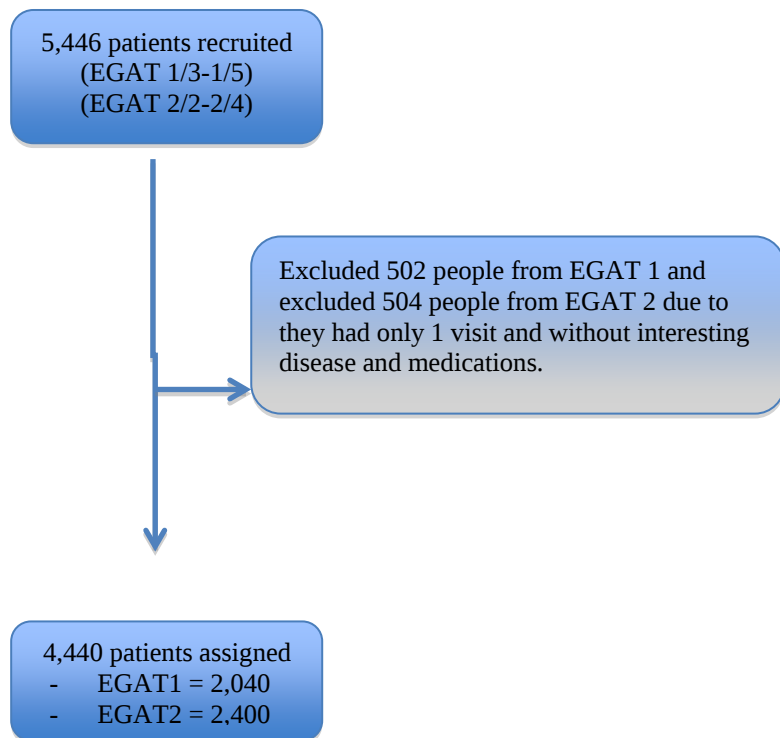
ตารางที่ 1 แสดงจำนวนผู้ที่มาติดตามและตรวจต่อเนื่องในการลงพื้นที่ตรวจแต่ละครั้งใน EGAT 1

EGAT	EGAT 1/1	EGAT1/2	EGAT1/3	EGAT1/4	EGAT1/5
Number of population at follow-up each visit	3499	2967	2360	1958	1609
Year	1985	1997	2002	2007	2012

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ที่มาติดตามและตรวจต่อเนื่องในการลงพื้นที่ตรวจแต่ละครั้ง EGAT 2

EGAT	EGAT2/1	EGAT2/2	EGAT2/3	EGAT2/4
Number of population at follow-up each visit	2999	2687	2286	2039
Year	1998	2003	2008	2013

รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงการคัดเลือกผู้เข้า cohort ของการวิจัย



จากแผนภูมิรูปภาพที่ 1 นั้นจะเห็นว่าผู้ที่อยู่ใน EGAT 1/3 – 1/5 และ EGAT 2/2 – 2/4 นั้น เข้าเกณฑ์ที่ใช้ในการศึกษาของการวิจัยนี้ได้ ยกเว้นได้ exclude ผู้ที่มาติดตามตรวจต่อเนื่องเพียง 1 ครั้ง เท่านั้นและไม่มีโรคที่สนใจศึกษาคือ โรคมะเร็ง และไม่ได้รับประทานยาที่สนใจคือ ยา Aspirin (ยาต้านการแข็งตัวของเกล็ดเลือด), Metformin (ยาลดน้ำตาลในเลือด), และ ยากลุ่ม Statins (ยาลดไขมันในเลือด) ดังนั้นมีผู้ที่สามารถเข้าการศึกษาได้ทั้งหมด 4,440 ราย โดยแบ่งเป็น 2,040 ราย จาก EGAT 1 และ 2,400 ราย จาก EGAT 2

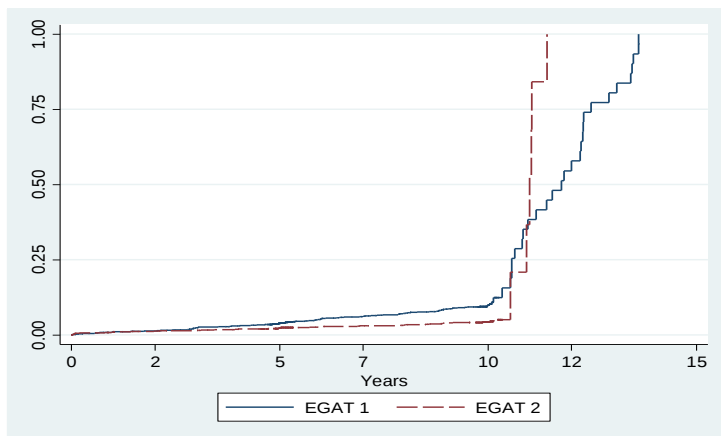
หลังจากติดตามผู้ที่เข้าร่วมใน EGAT 1 ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1985 ถึง ปี ค.ศ. 2012 ซึ่งขณะนี้ติดตามมาทั้งหมดเป็นระยะเวลายาวนานถึง 27 ปี มีผู้ที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ทั้งหมด 201 ราย โดยนับเฉพาะผู้ที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งหลังจากการติดตาม EGAT 1/3 คิดเป็น incidence rate เท่ากับผู้ที่เป็ มะเร็ง 12 ราย ต่อประชากร 1,000 ราย ต่อปี โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยในการเกิดมะเร็งคือ 11.8 ปี และหลังจากติดตามผู้ที่เข้าร่วมใน EGAT 2 ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1998 ถึง ปี ค.ศ. 2013 ซึ่งขณะนี้ติดตามมาทั้งหมดเป็นระยะเวลายาวนานถึง 15 ปี มีผู้ที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ทั้งหมด 101 ราย โดยนับเฉพาะผู้ที่ป่วยเป็นโรคมะเร็งหลังจากการติดตาม EGAT 2/2 คิดเป็น incidence rate เท่ากับผู้ที่เป็ มะเร็ง 5 ราย ต่อประชากร 1,000 ราย ต่อปี โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยในการเกิดมะเร็งคือ 11 ปี ดังแสดงดังตารางที่ 3

นอกจากนี้ถ้าดูถึงโอกาสการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ที่ 5, 7, และ 10 ปี ของ EGAT 1 นั้น จะเห็นว่าเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาของการตรวจติดตามคือ 3.9%, 6.2%, และ 9.9% ตามลำดับ เช่นเดียวกับใน EGAT 2 คือ 2.3%, 3.0%, และ 4.4% ดังแสดงในรูปที่ 2, 3, 4, และตารางที่ 4

ตารางที่ 3 แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งใน EGAT 1 และ EGAT 2

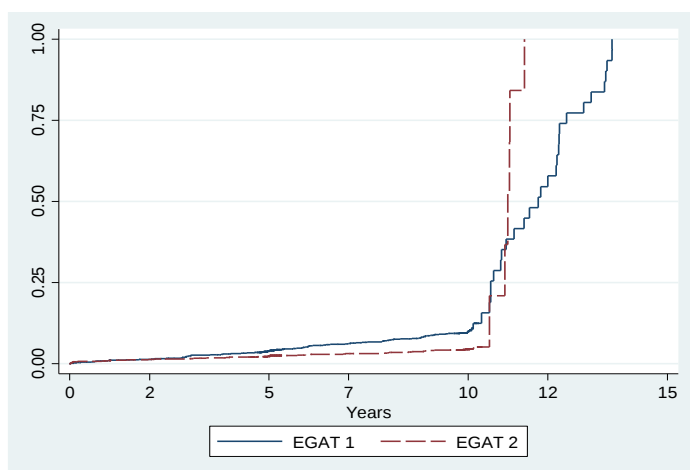
EGAT	No. of subjects	Person-year at risk	No. of cancer	Incidence rate (1:1000/year)	Incidence rate (95%CI)	Median time to diagnosis (years)
1	2,040	17,405	201	12	10 – 13	11.8
2	2,400	20,727	101	5	4 – 6	11.0
Total	4,440	38,132	302	8	11-12	11.4

รูปที่ 2 แสดงโอกาสการเกิดมะเร็ง (Probability of cancer diagnosis) ใน EGAT 1 และ EGAT 2 ที่ 5 ปี



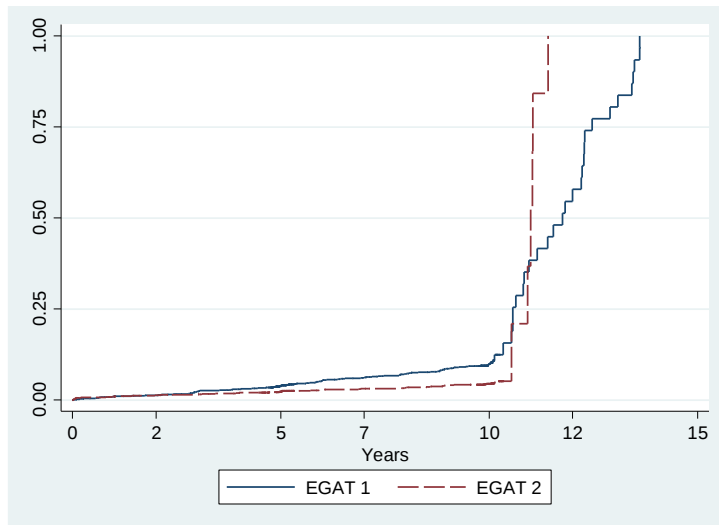
Time	EGAT	Probability (%)	95% CI
5 years	1	3.9%	3.2 - 4.9
	2	2.3%	1.8 – 3.0

รูปที่ 3 แสดงโอกาสการเกิดมะเร็ง (Probability of cancer diagnosis) ใน EGAT 1 และ EGAT 2 ที่ 7 ปี



Time	EGAT	Probability (%)	95% CI
7 years	1	6.2 %	5.1 – 7.4
	2	3.0 %	2.4 – 3.8

รูปที่ 4 แสดงโอกาสการเกิดมะเร็ง (Probability of cancer diagnosis) ใน EGAT 1 และ EGAT 2 ที่ 10 ปี



Time	EGAT	Probability (%)	95% CI
10 years	1	9.9 %	8.5 – 11.4
	2	4.4 %	3.6 – 5.3

ตารางที่ 4 แสดงโอกาสการเกิดมะเร็ง (Probability of cancer diagnosis) ใน EGAT 1 และ EGAT 2 ที่ 5, 7, และ 10 ปี

Time	EGAT 1		EGAT 2	
	Probability (%)	95% CI	Probability (%)	95% CI
5- Years	3.9	3.2 – 4.9	2.3	1.8 – 3.0
7 - Years	6.2	5.1 – 7.4	3.0	2.4 – 3.8
10 - Years	9.9	8.5 – 11.4	4.4	3.6 – 5.3

จาก Univariate analysis พบว่า ยา Aspirin, Metformin, ยากลุ่ม Statins, และอายุ นั้นมีผลต่อการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่างๆ คือ ผู้ที่ทานยากลุ่มดังกล่าวเพียงชนิดใดชนิดหนึ่ง หรือผู้ที่มีอายุน้อย มีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้รับประทานยา หรือผู้ที่มีอายุมากกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5 และถ้าดูจาก Multivariate analysis ดังแสดงในตารางที่ 6 นั้นพบว่าผู้ที่มิโรคไขมันในเส้นเลือดสูงทั้งที่รับประทานยากลุ่ม Statins และไม่ได้รับประทานยานั้น มีโอกาสในการเกิดโรคมะเร็งน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคไขมันในเส้นเลือดสูงและไม่ได้รับประทานยากลุ่ม Statins แต่ผู้ที่รับประทานยากลุ่ม Statins มีโอกาสการเกิดโรคมะเร็งชนิดต่างๆ น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับประทานยา Statins โดย hazard ratio เท่ากับ 0.42 ($P < 0.001$) และนอกจากนี้ยังพบอีกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานและไม่ได้รับประทานยา Metformin มีโอกาสที่จะเป็นโรคมะเร็งสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคเบาหวานและกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานแต่รับประทานยา Metformin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย hazard ratio เท่ากับ 1.78 ($P = 0.02$) สำหรับยา Aspirin นั้น ผู้ที่

รับประทานยา Aspirin มีโอกาสเป็นมะเร็งชนิดต่างๆ น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับประทานยา Aspirin แต่ไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยสรุปจากผลการศึกษาเบื้องต้นนี้ยาทั้งสามชนิดนี้มีส่วนสำคัญในการลดอัตราการเกิดโรคมะเร็ง ชนิดต่างๆ ได้ ซึ่งเป็นผลการศึกษาที่น่าสนใจมากและสามารถนำไปต่อยอดการศึกษาในเชิงการป้องกันการ เกิดโรคมะเร็งในอนาคต ซึ่งทางทีมผู้วิจัยมีแผนการศึกษาต่อในแง่ของ Serum metabolomics และการเกิด โรคมะเร็งอีกด้วย อย่างไรก็ตามขณะนี้ยังเป็นเพียงผลการศึกษาในเบื้องต้นเท่านั้น คงต้องรอผลการศึกษาแล้ว เสร็จที่เป็นการแปลผลในเชิงลึกมากขึ้นซึ่งขณะนี้ทางทีมผู้วิจัยกำลังเร่งดำเนินการอยู่อย่างต่อเนื่อง เพื่อที่จะ ได้คำตอบที่ชัดเจนมากขึ้นต่อไป

ตารางที่ 5 แสดง Univariate analysis ของผู้ที่ใช้ยา ASA, Metformin, หรือ Statins และตัวแปรอื่นๆ ต่อผล ของการเกิดโรคมะเร็ง

Factors	Person-year at risk	No. of cancer	Incidence rate (1:1000/year)	Incidence rate (95% CI)	HR (95% CI)	P- value
ASA						
Yes	9,944	71	7	6 - 9	0.64 (0.47-0.87)	0.004
No	9,398	97	10	8 - 13	Ref.	
Metformin						
Yes	4,108	23	6	4 - 8	0.65 (0.42 - 0.99)	0.034
No	31,234	247	8	7 - 9	Ref.	
Statin						
Yes	9,935	48	5	4 - 6	0.48 (0.35 - 0.66)	< 0.001
No	28,009	230	8	7 - 9	Ref.	
Sex						
Male	27,739	226	8	7 - 9	0.82 (0.62 - 1.09)	0.171
Female	10,355	63	6	5 - 8	Ref.	
Age						
50-60	16,134	103	6	5 - 8	0.59 (0.40 - 0.88)	0.010
≥ 60	17,601	152	9	7 - 10	0.68 (0.46 - 1.01)	0.057
< 50	4,387	36	8	6 - 11	Ref.	

ตารางที่ 6 แสดง Multivariate analysis ของผู้ที่ใช้ยา ASA, Metformin, หรือ Statins และตัวแปรอื่นๆ ต่อผลของการเกิดโรคมะเร็ง

Factors	HR	P-value	95% CI
ASA			
Yes	0.72	0.06	0.51 - 1.01
No	Ref.		
DM and Metformin			
DM (taking Metformin)	0.84	0.49	0.51 - 1.38
DM (not taking Metformin)	1.78	0.02	1.09 - 2.89
No DM and not taking Metformin	Ref.		
DLP and Statins			
DLP (taking Statins)	0.42	< 0.001	0.27 - 0.64
DLP (not taking Statins)	0.56	0.003	0.38 - 0.82
No DLP and not taking Statins	Ref.		
Age			
50-60	1.23	0.66	0.48 - 3.15
≥ 60	0.77	0.59	0.30 - 1.99
< 50	Ref.		
Sex			
Male	1.24	0.83	0.83 - 1.86
Female	Ref.		

Statistical analysis method: Cox's regression for analysis estimate HR (95% CI) และ Kaplan Meier for analysis estimate rate 95% CI

7. เอกสารอ้างอิง

1. Cancer facts & figures 2014: American Cancer Society downloaded on Oct 2014 <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>
2. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3016-24
3. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3210-8
4. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-91
5. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-8
6. The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA). Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014; 511: 543-550
7. The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA). Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012; 489: 519-525
8. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* 2007;98:1817-24
9. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006;118:257-62
10. Amin HM, Lai R. Pathobiology of ALK+ anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007;110:2259-67
11. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Nomura K, Ninomiya H, Okui M, et al. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008;3:13-7
12. Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, et al: Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res* 65:1642-6, 2005

13. Bergethson K, Shaw AT, Ou SH, et al: ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 30:863-70, 2012
14. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al: RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 18:378-81, 2012
15. Wang R, Hu H, Pan Y, et al: RET Fusions Define a Unique Molecular and Clinicopathologic Subtype of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 30:4352-9, 2012
16. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al: Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:915-25, 2003
17. Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, et al: Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 27:1667-74, 2009
18. Kawano O, Sasaki H, Endo K, et al: PIK3CA mutation status in Japanese lung cancer patients. *Lung Cancer* 54:209-15, 2006
19. Yamamoto H, Shigematsu H, Nomura M, et al: PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers. *Cancer Res* 68:6913-21, 2008
20. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al: Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 29:3574-9, 2011
21. Weiss J, Sos ML, Seidel D, et al: Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med* 2:62ra93, 2010
22. Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, et al: Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov* 1:78-89, 2011
23. Do H, Solomon B, Mitchell PL, et al: Detection of the transforming AKT1 mutation E17K in non-small cell lung cancer by high resolution melting. *BMC Res Notes* 1:14, 2008
24. Malanga D, Scrima M, De Marco C, et al: Activating E17K mutation in the gene encoding the protein kinase AKT1 in a subset of squamous cell carcinoma of the lung. *Cell Cycle* 7:665-9, 2008
25. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29:2866-74.
26. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.

27. Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: First-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012;30:1122-8.
28. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.
29. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
30. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-42.
31. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
32. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13:1011-9.
33. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.
34. Shaw AT, Camidge DR, Engelman JA, et al: Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. *J Clin Oncol* 2012; 30s: abstract 7508
35. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, et al: KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 18:375-7, 2012

36. De Greve J, Teugels E, Geers C, et al: Clinical activity of afatinib (BIBW 2992) in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the kinase domain of HER2/neu. *Lung Cancer* 76:123-7, 2012
37. Gautschi O, Pauli C, Strobel K, et al: A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. *J Thorac Oncol* 7:e23-4, 2012
38. Govindan R, Ding L, Griffith M, et al: Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never smokers. *Cell* 150 (6): 1121-1134, 2012
39. Zhang Z, Bi Y, Li S, et al: Reduced Risk of Lung Cancer With Metformin Therapy in Diabetic Patients. *Am J Epidemiol* 180 (1): 11-14, 2014
40. Cardel M, Jensen S, Pottegard A, et al: Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based case-control study. *Cancer Med* doi: 10.1002/cam4.306, 2014 (Epub ahead of print)
41. Babcook M, Shukla S, Fu P, et al: Synergistic simvastatin and metformin combination chemotherapy for osseous metastatic castration-resistant prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 13(10): 2288-2302, 2014
42. Tseng CH: Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in Taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer* 50(16): 2831-2837, 2014
43. Tsai M, Yang C, Kung Y, et al: Metformin decreases lung cancer risk in diabetic patients in a dose-dependent manner. *Lung Cancer*, 2014 DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.09.012
44. Tsilidis K, Capothanassi D, Allen N, et al: Metformin does not affect cancer risk: a cohort study in the U.K. Clinical Practice Research Datalink analyzed like an intention-to-treat trial. *Diabetes Care* 37 (9): 2522-2532, 2014
45. Sui X, Xu Y, Yang J, et al: Use of Metformin Alone Is Not Associated with Survival Outcomes of Colorectal Cancer Cell but AMPK Activator AICAR Sensitizes Anticancer Effect of 5-Fluorouracil through AMPK Activation. *Plos One* 9 (5): e97781
46. Nie S, Chen H, Zhuang MQ, et al: Anti-Diabetic Medications Do Not Influence Risk of Lung Cancer in Patients with Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 15: 6863-6869, 2014
47. Wu N, Gu C, Gu H, et al. Metformin induces apoptosis of lung cancer cells through activating JNK/p38 MAPK pathway and GADD153. *Neoplasma*. 2011;58(6):482–490.
48. Groenendijk F, Mellema W, Burg E, et al: Sorafenib synergizes with metformin in NSCLC through AMPK pathway activation. *Int J Can*, 2014 doi: 10.1002/ijc.29113. [Epub ahead of print]
49. Storozhuk Y, Hopmans SN, Sanli T, et al. Metformin inhibits growth and enhances radiation response of non-small cell lung cancer (NSCLC) through ATM and AMPK. *Br J Cancer*. 2013; 108(10):2021–2032.

50. Orecchioni S, Reggiani F, Talarico G, et al: The biguanides metformin and phenformin inhibit angiogenesis, local and metastatic growth of breast cancer by targeting both neoplastic and microenvironment cells. *Int J Can*, 2014 doi: 10.1002/ijc.29193. [Epub ahead of print]
51. Rothermundt C, Hayoz S, Templeton A, et al: Metformin in Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer: A Multicenter Phase 2 Trial (SAKK 08/09). *European Urology* 66: 468-474, 2014
52. Wang X, Lin Y, Wu J, et al: Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intake and prostate cancer risk. *World Journal of Surgical Oncology* 12:304, 2014
53. Lin C, Lai M, Shau W, et al: Can aspirin reduce the risk of colorectal cancer in people with diabetes? A population-based cohort study. *Diabet Med*, 2014 doi: 10.1111/dme.12596. [Epub ahead of print]
54. Li P, Wu H, Zhang H, et al: Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Gut*, 2014 doi: 10.1136/gutjnl-2014-308260. [Epub ahead of print]
55. Macfarlane T, Lefevre K, Watson M, et al: Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of upper aerodigestive tract cancer. *Br J Cancer* doi: 10.1038/bjc.2014.473. [Epub ahead of print]
56. Lopez P, Albero J, Rodriguez-Montes J, et al: Primary and Secondary Prevention of Colorectal Cancer. *Semin Oncol* 41(3): 397-401, 2014
57. Goldsmith P, Fenton H, Morris-Stiff G, et al: Metabonomics: a useful tool for the future surgeon. *J Surg Res* 2010; 160: 122-132
58. Preter VD, Verbeke K Metabolomics as a diagnostic tool in gastroenterology. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 4(4):97–107, 2013
59. Chen JH, Enloe BM, Fletcher CD, et al: Biochemical analysis using high-resolution magic angle spinning NMR spectroscopy distinguishes lipoma-like well-differentiated liposarcoma from normal fat. *J Am Chem Soc* 123(37):9200–9201, 2001
60. An ZL, Chen YH, Zhang RP, et al: Metabonomics study of liver cancer based on ultra performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry with HILIC and RPLC separations. *Anal Chim Acta* 650(1):3–9, 2009
61. Niu YJ, Jiang YL, Xu CJ, et al: Preliminary results of metabolite in serum and urine of lung cancer patients detected by metabolomics. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 15(4):195–201, 2012
62. Zhang AH, Sun H, Qiu S, et al: Metabolomics in noninvasive breast cancer. *Clin Chim Acta* 424: 3-7, 2013
63. Kami K, Fumimori T, Sato H, et al: Metabolomic profiling of lung and prostate tumor tissues by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Metabolomics* 9: 444-453, 2013

64. Williams MD, Reeves R, Resar LS, et al: Metabolomics of colorectal cancer: past and current analytical platforms. *Anal Bioanal Chem* 405: 5013-5030, 2013
65. Davis VW, Schiller DE, Eurich D, Bathe OF, Sawyer MB. Pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a distinct urinary metabolomic signature. *Ann Surg Oncol* 20 Suppl 3: S415-S423, 2013
66. Davis VW, Schiller DE, Eurich D, Sawyer MB. Urinary metabolomic signature of esophageal cancer and Barrett's esophagus. *World J Surg Oncol* 10: 271, 2012
67. Zhang T, Wu X, Ke C, et al: Identification of potential biomarkers for ovarian cancer by urinary metabolomic profiling. *J Proteome Res* 12: 505-512, 2013
68. Cao M, Zhao L, Chen H, et al: NMR-based metabolomics analysis of human bladder cancer. *Anal Sci* 28: 451-456, 2012
69. Ganti S, Weiss RH. Urine metabolomics for kidney cancer detection and biomarker discovery. *Urol Oncol* 29: 551-557, 2011
70. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al: Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 13:1011-9, 2012
71. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363:1693-703, 2010
72. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 22:1589-97, 2004

ภาคผนวก

ภาคผนวก

กิจกรรมอื่นๆ ทางวิชาการที่ได้จัดขึ้นที่เกี่ยวกับการศึกษาวิจัยในช่วง 1 ปี ที่ผ่านมา

การจัดประชุมวิชาการเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของโรคมะเร็งปอด ในวันที่ กันยายน 23 พ.ศ. 2559

ชื่อโครงการ การอบรมเชิงปฏิบัติการ“LIQUID BIOPSY: NEW APPROACH FOR PERSONALIZED MEDICINE”

หน่วยงานที่รับผิดชอบ

- ศูนย์จีโนมทางการแพทย์ ศูนย์สนับสนุนพันธกิจ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
- หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

1.วัตถุประสงค์

1 .ผู้เข้าร่วมประชุมจะได้เห็นภาพรวมและการประยุกต์ใช้การตรวจวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในเลือดของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดทางคลินิก

2ผู้เข้าร่วมประชุมจะได้แลกเปลี่ยนความรู้และผลการวิจัยการตรวจวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในเลือดของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดด้วยเทคนิควิเคราะห์ลำดับเบสรุ่นใหม่กับเทคนิคอื่นๆ

3ผู้เข้าร่วมการประชุมจะได้มีความรู้ความเข้าใจในการวิเคราะห์ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในเลือดของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดด้วยเทคนิควิเคราะห์ลำดับเบสรุ่นใหม่

4ผู้เข้าร่วมการประชุมจะได้เข้าใจถึงข้อจำกัดของ .ารตรวจวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในเลือดของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดเปรียบเทียบกับ การตรวจด้วยเทคนิคอื่นๆ

2.เป้าหมาย

25 จำนวน-สามารถเข้าใจเนื้อหาหลักสูตร 80 ราย ซึ่งผู้เข้าอบรมร้อยละ 50

3.รูปแบบโครงการ

การอบรมเชิงปฏิบัติการ“LIQUID BIOPSY: NEW APPROACH FOR PERSONALIZED MEDICINE” โดยส่วนที่ จะเป็น 2 จะเป็นการบรรยายทฤษฎี และการนำไปประยุกต์ใช้ และในส่วนที่ 1 การฝึกปฏิบัติการวิเคราะห์ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในเลือดของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด

4.แนวทางการดำเนินงาน

4.1 ศูนย์โนมทางการแพทย์)Center for Medical Genomics) และหน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี เป็นหน่วยงานที่รับผิดชอบโดยตรง

5.กลุ่มเป้าหมายผู้เข้าร่วมการประชุม

การตรวจวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในเลือดของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด เหมาะ สำหรับ แพทย์ นักวิจัย นักเทคนิคการแพทย์ นักชีวสารสนเทศ และนักวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการตรวจวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด

6.เวลาและสถานที่จัดการประชุม

10 เวลา 2559 กันยายน 23 วันที่. 30- 16.อาคารเรียนรวม 2 ชั้น 623 ณ ห้องบรรยาย .น 30 คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

7.ค่าลงทะเบียน

ไม่มีค่าลงทะเบียน

ผลที่คาดว่าจะได้รับ .8

ผู้เข้าร่วมการอบรมมีความรู้ความเข้าใจในการตรวจวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในเลือดของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดด้วยเทคนิควิเคราะห์ลำดับเบสรุ่นใหม่และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้

9. ผู้รับผิดชอบโครงการและผู้ประสานงานโครงการ

- ศูนย์จีโนมทางการแพทย์ (Center for Medical Genomics: CMG)

ศูนย์สนับสนุนพันธกิจ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

โทรศัพท์ 02- 2016718

- ผศ.พญ.ธัญนันท์ เรืองเวทย์วัฒนา

หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

โทรศัพท์ 02-02 และ 2011671-2011672

10. กำหนดการ การอบรมเชิงปฏิบัติการ

“LIQUID BIOPSY: NEW APPROACH FOR PERSONALIZED MEDICINE”

วันที่ 2559 กันยายน 23 ณ ห้องบรรยาย อาคารเรียนรวม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล 2 ชั้น 623
รามาธิบดี

10.30-10. 40 Opening remark

Professor Piyamitr Sritara (Dean of Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital)

10.40-12. 15 Liquid Biopsy: New Approach For Personalized Medicine

**Prof. Richie Soong, Cancer Science Institute of Singapore, National University
of Singapore**

12.15-13. 15 Lunch symposium

Role of liquid biopsy in lung cancer treatment

Thanyanan Reungwetwattana, M.D.,M.Sc.

Current available test and research of liquid biopsy in lung cancer

Pimpin Incharoen, M.D.

13.15-14.15 Implementing pharmacogenomics to support personalized cancer medicine

**Associate Professor Qichao Zhu, Ph.D. Icahn School of Medicine, Mount Sinai
Hospital, USA**

14.15-14.30 Break

14.30-15.30 Panel discussion

15.30-16.00 Closing remark

Professor Wasun Chantratita and Assistant Professor Ekaphop Sirachainan

16.00-16.30 Hospital and lab tour

เอกสารแนบหมายเลข 1

เอกสารรับรองจากคณะกรรมการวิจัยในคนของรพ.พระมงกุฎเกล้า



คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก

ชั้น 5 อาคารพระมงกุฎเกล้าเวชวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

317/5 ถนน ราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทรศัพท์, (662) 763-4297, (662) 763-4270 โทรสาร (662) 354-9011

www.irbta.pmk.ac.th, www.amed.go.th/rtamed/irbta/ E-mail: irbta@yahoo.com, irbta@amed.go.th

ที่ IRBTA1010...../2559

29 กรกฎาคม 2559

เรื่อง ขอชี้แจงการดำเนินการต่างๆ เกี่ยวกับโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรอง

เรียน พันโท ไนยรัฐ ประสงค์สุข

ตามที่ท่านได้ส่งโครงการวิจัยและเอกสารที่เกี่ยวข้องเพื่อพิจารณาระเบียบวิธีวิจัยและจริยธรรม ฉบับที่ 2 วันที่ 12 กรกฎาคม 2559 (รหัส S001h/59_Exp) เรื่อง “การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมและการค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพเชิงเมตาบอลิซึมของโรคมะเร็งปอดในคนไทย” [Molecular Alteration Profile and Metabolomic Biomarker Discovery of Lung Cancer in Thai Population] นั้น คณะอนุกรรมการฯ ได้พิจารณารับรองโครงการวิจัย เมื่อวันที่ 15 กรกฎาคม 2559 และมีระยะเวลาการรับรอง 1 ปี นับตั้งแต่วันที่ได้รับการรับรองโครงการวิจัย และความถี่ในการส่งรายงานความก้าวหน้าทุก 1 ปี (ควรส่งรายงานความก้าวหน้างานวิจัย ภายใน 1 เดือน ก่อนหมดอายุ เพื่อพิจารณาการรับรองต่อเนื่อง) คณะอนุกรรมการฯ ขอชี้แจงเกี่ยวกับการส่งรายงานต่างๆ มายังคณะอนุกรรมการฯ ดังนี้

- (1) แบบรายงานส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย (Amendment) (RF 02_2555) เมื่อมีการแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย ผู้วิจัยต้องส่งโครงการวิจัยที่มีการแก้ไขเพิ่มเติม เพื่อแจ้งให้คณะอนุกรรมการฯ พิจารณารับรองก่อนดำเนินการตามที่ได้แก้ไขเพิ่มเติม (ยกเว้นในกรณีที่การแก้ไขเพิ่มเติมนั้นกระทำเพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร)
- (2) รายงานความก้าวหน้าของการวิจัย (Progress report) (RF 03_2555) ผู้วิจัยต้องส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย ตามระยะเวลาที่คณะอนุกรรมการฯ กำหนด และในกรณีที่การวิจัยยังไม่สิ้นสุด ผู้วิจัยต้องส่งจดหมายขอต่ออายุการรับรองโครงการวิจัย
- (3) รายงานสรุปผลการวิจัย(Final report) (RF 04_2555) และบทคัดย่อภาษาไทยและ/หรือภาษาอังกฤษ เมื่อการวิจัยสิ้นสุดแล้ว
- (4) รายงานการเบี่ยงเบนหรือไม่ปฏิบัติตามโครงการวิจัย (RF 05_2555) เมื่อมีการเบี่ยงเบนหรือไม่ปฏิบัติตามโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรอง
- (5) รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (RF 06_2555 หรือ RF 07_2555) เมื่อมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง ให้รายงานตามข้อกำหนดของ ICH GCP

หมายเหตุ สามารถ Download แบบรายงานต่างๆ ได้ที่ <http://www.irbta.pmk.ac.th>

จึงเรียนมาเพื่อกรุณาทราบ

ขอแสดงความนับถือ

พลตรีหญิง

(เยาวนา ธนะพัฒน์)

รองประธานคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก



คณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก

317/5 ถนนราชวิถี เขต ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ที่ IRBRTA.....10.10...../2559

รหัสโครงการ: S001h/59_Exp

ชื่อโครงการวิจัย : การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมและการค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพเชิงเมตาบอลิซึมของโรคมะเร็งปอดในคนไทย
[Molecular Alteration Profile and Metabolomic Biomarker Discovery of Lung Cancer in Thai Population]

เลขที่โครงการวิจัย : -

ชื่อผู้วิจัยหลัก: พันโท ไนยรัฐ ประสงค์สุข

สังกัดหน่วยงาน : หน่วยงานเร่งวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

สถานที่ทำการวิจัย:

1) หน่วยงานหลัก

หน่วยงานเร่งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ

2) หน่วยงานสนับสนุน

แผนกมะเร็งวิทยา กองอายุรกรรม ร.พ.พระมงกุฎเกล้า

งานโรคมะเร็ง กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

ภาควิชาพยาธิวิทยา โรงพยาบาลรามาริบัติ

สำนักวิจัย โรงพยาบาลรามาริบัติ

หน่วยโรคทางเดินหายใจ โรงพยาบาลรามาริบัติ

ภาควิชาศัลยศาสตร์หลอดเลือดหัวใจและทรวงอก โรงพยาบาลรามาริบัติ

Ramathibodi Lung Cancer Consortium

Ramathibodi Cancer Center โครงการโรคมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาริบัติ

เอกสารรับรอง :

1. แบบรายงานการส่งโครงการวิจัยเพื่อพิจารณาครั้งแรก ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
2. โครงการวิจัย ฉบับภาษาไทย ฉบับที่ 2 วันที่ 12 กรกฎาคม 2559
3. แบบบันทึกข้อมูล ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
4. ประวัติ พ.ท. ไนยรัฐ ประสงค์สุข ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
5. ประวัติ พญ. ญันนัท เรืองเวทย์วัฒนา ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
6. ประวัติ ผศ.นพ.เอกภพ สิริชัยนันท์ ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
7. ประวัติ ผศ.พญ. อติยา สิริสิงห์ ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
8. ประวัติ ผศ.นพ. เรวัต พันธุ์เขียว ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
9. ประวัติ นายแพทย์ วิรัช ตั้งสุจริตกุล ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558

10. ประวัติ อาจารย์ ดร.พ.อาทิตย์ จินาวัฒน์ ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
11. ประวัติ พญ.วิภาวี คล้ายสุบรรณ ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
12. ประวัติ รองศาสตราจารย์ คลินิก พ.ญ.สุดสวาท เลหาวิณีจ ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
13. ประวัติ พญ. ปิยวรรณ เทียนชัยอนันต์ ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
14. ประวัติ พญ.ดร. ณัฐณี จินาวัฒน์ ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
15. ประวัติ นางสาว นกมล ตราชู ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
16. ประวัติ ดร. นพ. นรวรรธน์ พวงวรินทร์ ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
17. ประวัติ พญ. พิมพ์ณ อินเจริญ ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
18. ประวัติ นพ. ภูมิพิศ ภัทรนุชาพร ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
19. ประวัติ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ปิยะมิตร ศรีธรา ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
20. ประวัติ ศาสตราจารย์ ด็อกเตอร์ วสันต์ จันทราทิตย์ ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558
21. ประวัติ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ บุญส่ง องค์พิพัฒนกุล ฉบับที่ 1 วันที่ 21 ธันวาคม 2558

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก ว่าสอดคล้องกับปฏินุญาเฮลซิงกิ และแนวปฏิบัติ ICH GCP

วันที่รับรองด้านจริยธรรมของโครงการวิจัย:	15 กรกฎาคม 2559
วันสิ้นสุดการรับรอง:	14 กรกฎาคม 2560
ความถี่ของการส่งรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย:	รายงานความก้าวหน้าทุก 1 ปี

พลตรีหญิง.....

(เยาวนา ธนะพัฒน์)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

พันเอก.....

(สหพล อนันต์นำเจริญ)

เลขานุการคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.

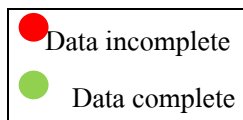
เอกสารแนบหมายเลข 2

คู่มือการใช้งาน Clinical data base (web-based program)

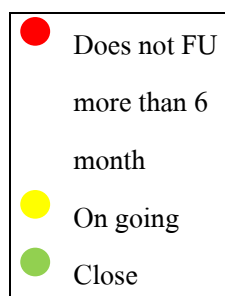
เอกสารแนบหมายเลข 2
คู่มือการใช้งาน web base NSCLC

1. Link <http://canreg.ra.mahidol.ac.th/oncomed/>
2. ใส่ user name และ password
3. เลือกเมนู ระบบฐานข้อมูลผู้ป่วย
ใส่ข้อมูล HN ในช่องตามที่ระบุ
4. ในกรณีที่เป็นผู้ป่วยรายใหม่ จะต้องลงข้อมูลในแบบฟอร์มแรกเข้าให้เสร็จเรียบร้อยเสียก่อน เนื่องจากเป็นข้อมูลพื้นฐาน ที่สำคัญ ได้แก่ ข้อมูล HN ชื่อ นามสกุล วัน เดือน ปี เกิด และ หมายเลขบัตรประจำตัวประชาชน
5. ลงข้อมูลในหน้า Form key ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติการเจ็บป่วยด้วยโรคอื่นๆ และ ประวัติการเจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็ง
6. ลงข้อมูลในหน้า Form key ข้อมูล NSCLC ซึ่งจะแบ่งเป็น 4 ส่วน ได้แก่
ส่วนที่ 1 ข้อมูลการวินิจฉัย ประวัติการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
ส่วนที่ 2 Local treatment
ส่วนที่ 3 Systemic treatment
ส่วนที่ 4 ข้อมูลการติดตามทุก 6 เดือน

โดยที่ในแต่ละส่วน เมื่อลงข้อมูลครบทุกตัวแปรแล้ว click เลือก save และ submit แล้ว status ด้านหน้าของข้อมูลแต่ละส่วนจะเปลี่ยนเป็นสีเขียว แต่ถ้ายังลงข้อมูลไม่ครบถ้วน status ของข้อมูลจะเป็นสีแดง



ในกรณีของ FU ถ้าไม่มีการ update ข้อมูล FU form เลข เป็นระยะเวลาเกินกว่า 6 เดือน นับจาก Date of data entry ของครั้งที่ผ่านมา ระบบจะขึ้นเตือนเป็นสีแดง และเมื่อ update ข้อมูลเรียบร้อยแล้วจะเปลี่ยน status เป็นสีเหลือง แต่ถ้าไม่มีการ FU อีกแล้ว เนื่องจาก Death หรือ Lost to follow up ระบบแสดง status เป็นสีเขียว



และเมื่อต้องการดู status ของข้อมูลในภาพรวมทั้งหมด ให้ click เลือกที่เมนู สรุปจำนวนผู้ป่วย NSCLC
เมื่อ click แล้วระบบจะแสดงข้อมูลผู้ป่วย NSCLC ทุกราย เรียงตาม NSCLC ID

NSCLC ID	HN	NSCLC Form Part I	NSCLC Form Part II	NSCLC Form Part III	FU Form
<u>xx-xxxx</u>	xxxxxxx	 Data incomplete  Data complete	 Data incomplete  Data complete	 Data incomplete  Data complete	 Does not FU more than 6 month  On going  Close

ในกรณีที่ต้องการนำข้อมูลออก เพื่อวิเคราะห์ข้อมูล สามารถทำได้ทันทีโดยเลือกที่เมนู นำข้อมูลออก ซึ่ง
จะนำข้อมูลออกมาเป็น file excel โดยมีค่าของแต่ละตัวแปร ตามที่กำหนดไว้ใน CRF

เอกสารแนบหมายเลข 3
เอกสารสรุปการแก้ไขเพิ่มเติม clinical data base ที่กำลังดำเนินการ
(29 Jul 2016)

เอกสารแนบหมายเลข 3

สรุปขอแก้ไข web base NSCLC (29 Jul 2016)

Registration form

พบปัญหา Primary care under care at oncology unit ลงแล้วแก้ไขไม่ได้ค่ะ

Primary cancer under care at oncology unit

☐ 1) Breast
☐ 2) Lung > NSCLC
☐ 3) Lung > SCLC
☒ 4) Colorectal
☐ 5) NPC
☐ 6) Head and neck
☐ 7) HCC
☐ 8) Unknown primary
☐ 9) Other, specify :

Number of disease : ใส่ตัวเลข 1-9

Disease number 1 :

Disease number 2 :

Baseline

1. ตัวแปร Smoking ในส่วน Please specify number of pack-year ขอแก้ไขเป็น

Please specify number of pack-year

☐ Unknown

☐ Number of pack-year, specify

2. ตัวแปร Smoking ในส่วน Please specify number of years to stop smoking ขอแก้ไขเป็น

Please specify number of years to stop smoking

☐ Unknown

☐ Number of years to stop smoking, specify

Medical History

Smoking : ☐ 1. Never ☒ 2. Ex-smoker ☐ 3. Current smoker

Please specify number of pack-year

Please specify number of years to stop smoking

Part I

1. ตัวแปร Histologic subtype of adenocarcinoma (check all that apply)

- 1.1 ให้เอาจำว่า check all that apply ออก
- 1.2 เปลี่ยนตัวเลือกจากสี่เหลี่ยมเป็นวงกลม
- 1.3 เปลี่ยนเงื่อนไข ให้สามารถเลือกตอบได้เพียงข้อใดข้อหนึ่ง

2. ตัวแปร Site of biopsy / cytology

- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| 2.1 Method ขอเพิ่มตัวเลือกเป็น | 1. Biopsy |
| | 2. Cytology |
| | 3. Surgical specimen |

3. ตัวแปร Is this the first diagnosis of NSCLC?

ไม่ว่าจะเลือกตอบ No หรือ Yes ต้องไปตอบข้อ please specify stage at first diagnosis (AJCC edition 7)

Primary Tumor (T) : ต่อ ดังนั้นขอให้แก้ไขทั้งสองจุด คือ ขอเพิ่มประโยชน์เตือนด้านล่างตัวแปร Primary Tumor (T) ว่า -> ถ้า T2 เนื่องจาก visceral pleural involvement และก้อน <3 cm ให้เลือกตอบเป็น T2a

Is this the first diagnosis of NSCLC?

☒ 0. No

If not the first diagnosis, please indicate current disease status (check only one)

☐ 1. Loco-regional recurrence

☐ 2. Distant metastasis

☐ 3. Both

☐ 4. In remission

please specify stage at first diagnosis (AJCC edition 7)

Primary Tumor (T) :

Regional Lymph Nodes (N) :

Distant Metastasis (M) :

Stage Grouping (auto) :

4. รบกวนเช็ค Stage Grouping (auto)

ในกรณีที่เลือก Distant Metastasis (M) ไม่ว่าจะเป็น M1 หรือ M1a หรือ M1b จะต้องเป็น Stage IV เสมอ
ปัญหาที่พบตอนนี้คือ M1a กับ M1b ไม่ขึ้น Stage IV ค่ะ ขึ้นเป็น UNKNOWN ซึ่งผิด ขอให้แก้ไขเป็น Stage IV

Is this the first diagnosis of NSCLC?

☐ 0. No

☒ 1. Yes

please specify stage at first diagnosis (AJCC edition 7)

Primary Tumor (T) :

Regional Lymph Nodes (N) :

Distant Metastasis (M) :

2. Please, select

3. Please, select

4. Please, select

5. Please, select

Stage Grouping (auto) :

IF Tx or Nx, please specify stage grouping :

Part II

*บาง HN ลงครบแล้ว แต่ไม่ขึ้นปุ่มเขียว

*บาง HN ลงครบแล้ว ขึ้นปุ่มเขียว แต่มีเครื่องหมาย X กำกับอยู่ด้านท้ายสุด อันนี้ขอให้เอาออก เพื่อมีคนไปกดลบข้อมูลค่ะ

NSCLC

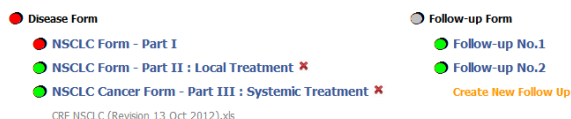


Part III

*บาง HN ลงครบแล้ว แต่ไม่ขึ้นปุ่มเขียว

*บาง HN ลงครบแล้ว ขึ้นปุ่มเขียว แต่มีเครื่องหมาย X กำกับอยู่ด้านท้ายสุด อันนี้ขอให้เอาออก เพื่อมีคนไปกดลบข้อมูลค่ะ

NSCLC



Part FU

*FU ต้องพิมพ์แล้วบันทึกซ้ำกันสองรอบไม่ขึ้นตัวเลขและที่ติดไว้จะเปลี่ยนเอง

*ตัวแปร Status ถ้าเลือกตอบ 4.Unknown / Lost to follow up แล้ว web base จะบังคับให้ลงข้อมูลด้านล่าง

Please specify date of death ต่อ อันนี้ขอให้ลบ Please specify date of death ออก

Follow Up Form : NSCLC (FU NSCLC (Revision 04 Sep 2012).xls)

HN : 2571107

Name : สมถวิล ทดสอบ

ID : 171

Follow-up Form (NSCLC)

Follow-up No. (auto)

Date of data entry

Date of last clinic visit captured in this entry (auto)

Status

- ☐ 1. Alive
☐ 2. Dead from NSCLC
☐ 3. Dead, not disease-related
☒ 4. Unknown / Lost to follow up

Please specify date of death

*ไม่สามารถลบข้อมูลได้ อย่างเช่น ไม่ได้การ FU ครั้งที่ 2 จะลบอย่างไรดีคะ ทำปุ่มเพิ่มตรงไหนดี

*ไม่สามารถ Edit ข้อมูล FU ได้

เอกสารหมายเลข 4

แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (CRF) ที่พัฒนาเป็น web-based program

Is this the first diagnosis of NSCLC? ^(NF01)

NSCLC ID: -
(Site ID) (Site Number)

no or yes, please check only one

☐ 0. No

If not the first diagnosis,

please indicate current disease status (check only one) ^(NF02)

- ☐ 1. Loco-regional recurrence*¹
- ☐ 2. Distant metastasis,
please specify site of distant*²
- ☐ 3. Both
please specify site of distant*²
- ☐ 4. In remission

1. ^{(NF04),(NF04_other)}
2. ^{(NF05),(NF05_other)}
3. ^{(NF06),(NF06_other)}
4. ^{(NF07),(NF07_other)}
5. ^{(NF08),(NF08_other)}

^{(NF09),(NF09_other)}

Please specify date of
documented recurrence

^(NF10)

please specify stage at first diagnosis
(AJCC edition 7)

Primary Tumor (T)*³ ^(NF11)

Regional Lymph Nodes (N)*⁴ ^(NF12)

Distant Metastasis (M)*⁶ ^(NF13)

Stage Grouping*⁷ ^(NF14)
(Autocalculator)

If Tx or Nx, please specify stage grouping ^(NF15)

please specify treatment

Surgery ^(NF15_1) ☐ 0. No
☐ 1. Yes
If yes, please specify method

Chemotherapy ^(NF15_3) ☐ 0. No
☐ 1. Yes
If yes, please specify regime

Radiation ^(NF15_3) ☐ 0. No
☐ 1. Yes

☐ 1. Yes

please specify stage at diagnosis
(AJCC edition 7)

Primary Tumor (T)*³ ^(NF16)

Regional Lymph Nodes (N)*⁴ ^(NF17)

Distant Metastasis (M)*⁶ ^(NF18)

If distant metastasis, please specify site of distant*³

1. ^{(NF19),(NF19_other)}
2. ^{(NF20),(NF20_other)}
3. ^{(NF21),(NF21_other)}
4. ^{(NF22),(NF22_other)}

		5. Drop down (NF 23)(NF 23_other)	
		Stage Grouping ^{*,7} Auto (NF 24) (Autocalculator)	
		IF Tx or Nx, please specify stage grouping Drop down + 11 (NF 25)	

Region of primary tumor (ICD-10)	{NF 26}	☐	C34.0	1. Main bronchus(carina, hilus) Upper lobe
		☐	C34.1	2. Right upper lobe
		☐	C34.1	3. Left upper lobe
		☐	C34.2	4. Middle lobe Lower lobe
		☐	C34.3	5. Right lower lobe
		☐	C34.3	6. Left lower lobe
		☐	C34.8	7. Right overlapping lesion of bronchus and lung
		☐	C34.8	8. Left overlapping lesion of bronchus and lung
		☐	C34.9	9. Right bronchus or lung, unspecified
		☐	C34.9	10. Left bronchus or lung, unspecified
		☐		11. Other, please specify ^(NF 26_1) Text ยกตัวอย่างเช่น *Right hilar *Left hilar *Trachea *Bilobe (โปรดระบุ เช่น RUL + RLL)

Pathology / Cytology number (Ramathibodi Hospital only)	{NF 27_1}	TNM-NNNNN	(T คือ ตัวอักษร N คือ ตัวเลข)
		TNM-NNNNN	(T คือ ตัวอักษร N คือ ตัวเลข)
		TNM-NNNNN	(T คือ ตัวอักษร N คือ ตัวเลข)
		Add	เงื่อนไข: ขอให้พิมพ์ add เพิ่มได้

Date of first diagnosis (Date of pathology / cytology report)	{NF 28}	Date	
--	---------	-----------------------------------	--

Age at diagnosis (Autocalculator)	{NF 29}	Numeric	(Date of pathology report - Date of birth)
--	---------	--------------------------------------	--

Site of biopsy / cytology	{NF 30}	Method ^(NF 30_1)	☐ 1. Biopsy ☐ 2. Cytology
		Site ^(NF 30_2)	☐ 1. Primary tumor ☐ 2. Metastatic site, please specify ^(NF 30_3) Drop down ☐ 9. Unknown ^{*,7 Drop down list of site of distant}

Details of tumor histology / cytology ^(NF 31)	{NF 31_1}	Method ^(NF 31_1)	☐ 1. Biopsy ☐ 2. Cytology
		Histology ^(NF 31_2)	☐ 1. Adenocarcinoma ☐ 2. Squamous cell carcinoma ☐ 3. Adenosquamous cell carcinoma ☐ 4. Large cell carcinoma ☐ 5. Large cell neuroendocrine ☐ 5. Others, please specify Text ^(NF 31_3)

Histologic grade (check only worst grade)	{NF 33}	☐ 1. Well differentiated ☐ 2. Moderately differentiated ☐ 3. Poorly differentiated ☐ 9. Unknown	
--	---------	--	--

Histologic subtype of
adenocarcinoma (check all that apply)

{NF33_1}

- ☐ 1. Lepidic
☐ 2. Mucinous
☐ 3. Signet ring
☐ 4. Mixed lepidic predominant
☐ 5. Mixed mucinous predominant
☐ 6. Other, please specify {NF33_2}

Text

EGFR mutation status

{NF26}

- ☐ 0. Not done
☐ 1. **Done**

It done, please specify date

Date {NF37}

Results
{NF38}

☐

1. No activating mutation

☐

2. **Activating mutation present**

If activation mutation present, please provide detail

(Check all that apply)

☐

1. Exon 19 deletion

☐

2. L858R mutation

☐

3. G719X mutation

☐

4. T790M

☐

5. Insertion of exon 20

☐

6. Other, please specify

Text {NF40}

☐

9 unknown

ALK rearrangement {NF40A_1}

- ☐ 0. Not done
☐ 1. **Done**

It done, please specify {NF40A_2}

☐

1. Positive by IHC

☐

2. Positive by FISH

☐

3. Positive by both IHC and FISH

☐

4. Negative

BIM expression and polymorphism {NF40B_1}

- ☐ 0. Not done
☐ 1. **Done**

It done, please specify {NF40B_2}

☐

1. Positive by RT-PCR

☐

2. Positive by IHC

☐

3. Positive by both RT-PCR and IHC

☐

4. Negative

Other mutation {NF40C_1}

- ☐ 0. Not done
☐ 1. **Done**

It done, please specify {NF40C_2}

Text

NSCLC Form - Part II : Local Treatment

Lung cancer surgery

{NF41}

- ☐ 0. No
☐ 1. **Yes**

If yes, please specify (check all that apply)

{NF42}

☐ 1. Lobectomy

Date {NF43}

{NF44}

☐ 2. Wedge resection

Date {NF45}

{NF46}

☐ 3. Pneumoectomy

Date {NF47}

{NF48}

☐ 4. Other, please specify:

{NF48N}

4.1

4.2

4.3

4.4

4.5

Text	Date
Text	Date
Text	Date
Text	Date
Text	Date

{NF49_x}

{NF50_x}

Other cancer related procedure

{NF51}

- ☐ 0. No
☐ 1. **Yes**

If yes, please specify (check all that apply)

{NF52}

☐ 1. Chest tube drainage +/- pleurodesis

Date {NF53}

{NF54}

☐ 2. Thoracoscope +/- pleurodesis

Date {NF55}

(NF56) ☐ 3. Endobronchial stenting Date (NF57)

(NF58) ☐ 4. Endoscopic cryotherapy Date (NF59)

(NF60) ☐ 5. Other, please specify (NF60A)

5.1	Text	Date
5.2	Text	Date
5.3	Text	Date
5.4	Text	Date
5.4	Text	Date

(NF61_x) (NF62_x)

Radiotherapy

(NF63) ☐ 0. No

☐ 1. **Yes**
If yes, please specify detail below

(NF63N) (เพิ่มเติม)

Site No.	Location *8	Therapy setting (check only one)	Dose (cGy)	Start Date	Stop Date
1	Drop down	☐ 1. Adjuvant (NF63_2_x)	(NF63_3_x) (NF63_4_x)		
	(NF63_3_x) (NF63_1_1_other_x)	☐ 2. Palliative ☐ 3. Locally advance : sequential with chemoRx ☐ 4. Locally advance : concurrent with chemoRx ☐ 9. Unknown	NNNN ☐ 9. NA (numeric box number 4 หลัก)	Date	Date
2	Drop down	☐ 1. Adjuvant (NF63_2_x)	(NF63_3_x) (NF63_4_x)		
	(NF63_3_x) (NF63_1_1_other_x)	☐ 2. Palliative ☐ 3. Locally advance : sequential with chemoRx ☐ 4. Locally advance : concurrent with chemoRx ☐ 9. Unknown	NNNN ☐ 9. NA (numeric box number 4 หลัก)	Date	Date
3	Drop down	☐ 1. Adjuvant (NF63_2_x)	(NF63_3_x) (NF63_4_x)		
	(NF63_3_x) (NF63_1_1_other_x)	☐ 2. Palliative ☐ 3. Locally advance : sequential with chemoRx ☐ 4. Locally advance : concurrent with chemoRx ☐ 9. Unknown	NNNN ☐ 9. NA (numeric box number 4 หลัก)	Date	Date
Add		เพิ่ม/ลบ: ลง/ลบให้เพิ่ม add location เพิ่ม/ลบ			

NSCLC Cancer Form - Part III : Systemic Treatment

Systemic treatment for NSCLC cancer (NF64)

☐ 0. No

☐ 1. **Yes**
If yes, please provide detail below

(NF64N) (เพิ่มเติม)

No.	ชื่อยา / สูตรยา*9	Start Date	Stop Date	Therapy setting (check only one)	Reason for stopping (check only one)	Is targeted drug being given concomitantly?	Best response
1	Drop down	Date	Date	(NF64_5_x)	(NF64_6_x)	(NF64_6_x)	(NF64_11_x)
	If other, please specify (NF64_1_1_other_x) Text	(NF64_2_x) (NF64_3_x)		☐ 1. Adjuvant (post-surgery) ☐ 2. Neoadjuvant ☐ 3. Definitive CCRT ☐ 4. Sequential CMT-RT or RT-CMT ☐ 5. Palliative a) Therapy setting = adjuvant หากมี response คลายตัว CR เท่านั้น	☐ 1. Complete regimen ☐ 2. Toxicity ☐ 3. Disease progression ☐ 4. Lost to follow up	☐ 0. No ☐ 1. Yes If yes, please specify Name*10 Start Date Stop Date Drop down Date Date Drop down Date Date (NF64_7_x_x) (NF64_8_x_x) (NF64_9_x_x) If other, please specify Text (NF64_10_x)	☐ 1. CR ☐ 2. PR ☐ 3. SD ☐ 4. PD ☐ 9. NA *Do not answer if adjuvant setting
2	Drop down	Date	Date	(NF64_5_x)	(NF64_6_x)	(NF64_6_x)	(NF64_11_x)
	If other, please specify (NF64_1_1_other_x) Text	(NF64_2_x) (NF64_3_x)		☐ 1. Adjuvant (post-surgery) ☐ 2. Neoadjuvant ☐ 3. Definitive CCRT ☐ 4. Sequential CMT-RT or RT-CMT ☐ 5. Palliative a) Therapy setting = adjuvant หากมี response คลายตัว CR เท่านั้น	☐ 1. Complete regimen ☐ 2. Toxicity ☐ 3. Disease progression ☐ 4. Lost to follow up	☐ 0. No ☐ 1. Yes If yes, please specify Name*10 Start Date Stop Date Drop down Date Date Drop down Date Date (NF64_7_x_x) (NF64_8_x_x) (NF64_9_x_x) If other, please specify Text (NF64_10_x)	☐ 1. CR ☐ 2. PR ☐ 3. SD ☐ 4. PD ☐ 9. NA *Do not answer if adjuvant setting

3	(NF64_1_x) Drop down If other, please specify (NF64_1_other_x) Text	Date (NF64_3_x) Date (NF64_3_x)	(NF64_4_x) ☐ 1. <u>Adjuvant (post-surgery)</u> ☐ 2. Neoadjuvant ☐ 3. Definitive CCRT ☐ 4. Sequential CMT-RT or RT-CMT ☐ 5. Palliative or Therapy setting = adjuvant ถ้า therapy setting = adjuvant ถ้า therapy setting = adjuvant	(NF64_5_x) ☐ 1. Complete regimen ☐ 2. Toxicity progression ☐ 3. Disease progression ☐ 4. Lost to follow up	(NF64_6_x) ☐ 0. No ☐ 1. <u>Yes</u> If yes, please specify Name**10 Start Date Stop Date Drop down Date Date Drop down Date Date (NF64_7_x_x), (NF64_8_x_x), (NF64_9_x_x) If other, please specify Text (NF64_10_x)	(NF64_11_x) ☐ 1. CR ☐ 2. PR ☐ 3. SD ☐ 4. PD ☐ 9. NA * Do not answer if adjuvant setting
4	(NF64_1_x) Drop down If other, please specify (NF64_1_other_x) Text	Date (NF64_3_x) Date (NF64_3_x)	(NF64_4_x) ☐ 1. <u>Adjuvant (post-surgery)</u> ☐ 2. Neoadjuvant ☐ 3. Definitive CCRT ☐ 4. Sequential CMT-RT or RT-CMT ☐ 5. Palliative or Therapy setting = adjuvant ถ้า therapy setting = adjuvant ถ้า therapy setting = adjuvant	(NF64_5_x) ☐ 1. Complete regimen ☐ 2. Toxicity progression ☐ 3. Disease progression ☐ 4. Lost to follow up	(NF64_6_x) ☐ 0. No ☐ 1. <u>Yes</u> If yes, please specify Name**10 Start Date Stop Date Drop down Date Date Drop down Date Date (NF64_7_x_x), (NF64_8_x_x), (NF64_9_x_x) If other, please specify Text (NF64_10_x)	(NF64_11_x) ☐ 1. CR ☐ 2. PR ☐ 3. SD ☐ 4. PD ☐ 9. NA * Do not answer if adjuvant setting
Add	เพิ่มใหม่: ขอให้เพิ่ม add ชื่อโรค / สูตรยา ให้ได้					

***1 Drop down list of loco-regional recurrence**

- 1 Main bronchus(carina, hilus)
- 2 Right upper lobe
- 3 Left upper lobe
- 4 Middle lobe
- 5 Right lower lobe
- 6 Left lower lobe
- 7 Right overlapping lesion of bronchus and lung
- 8 Left overlapping lesion of bronchus and lung
- 9 Right bronchus or lung, unspecified
- 10 Left bronchus or lung, unspecified
- 11 No data

***2 Drop down list of site of distant**

- 1 Adrenal gland
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11 Bone, please specify
- 12 Brain
- 13 Liver
- 14 Lung
- 15 Lymph nodes, distant
- 16 Pericardium
- 17 Pleura
- 18 Skin / Subcutaneous (distant) / Soft tissue
- 19 Other, please specify

Text

Text

***3 Primary Tumor (T)**

Tx	Primary tumour cannot be assessed, or tumour proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumour 3 cm or less in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus)
T1a	Tumour 2 cm or less in greatest dimension
T1b	Tumour more than 2 cm but not more than 3 cm in greatest dimension
T2	Tumour more than 3 cm but not more than 7 cm; or tumour with any of the following features: - Involves main bronchus, 2 cm or more distal to the carina - Invades visceral pleura - Associated with atelectasis or obstructive pneumonia that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
T2a	Tumour more than 3 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T2b	Tumour more than 5 cm but not more than 7 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 7 cm or one that directly invades any of the following:

T4	chest wall (including superior sulcus tumours), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumour in the main bronchus less than 2 cm distal to the carina but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumour nodule(s) in the same lobe as the primary. Tumour of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, oesophagus, vertebral body, carina; separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe to that of the primary.
----	---

***.4 Regional Lymph Nodes (N)**

Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and / or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and / or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)

***.6 Distant Metastasis (M)**

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe; tumour with pleural nodules or malignant pleural or pericardial effusion
M1b	Distant metastasis

***.7 * Stage Grouping**

	Stage	T	N	M
1	0	Tis	N0	M0
2	IA	T1a, b	N0	M0
3	IB	T2a	N0	M0
4	IIA	T2b	N0	M0
5	IIA	T1a, b	N1	M0
6	IIA	T2a	N1	M0
7	IIB	T2b	N1	M0
8	IIB	T3	N0	M0
9	IIIA	T1a, b, T2a, b	N2	M0
10	IIIA	T3	N1, N2	M0
11	IIIA	T4	N0, N1	M0
12	IIIB	T4	N2	M0
13	IIIB	Any T	N3	M0
14	IV	Any T	Any N	M1
15	Unknown	Tx	Nx	Any M

***.8 Drop down list of radiotherapy location**

- 1 Adrenal
- 2 Bone cervical vertebrae
- 3 Bone lumbar vertebrae
- 4 Bone sacrum
- 5 Bone thoracic vertebrae
- 6 Bone, left femur
- 7 Bone, left humerus
- 8 Bone, Pelvis
- 9 Bone, ribs
- 10 Bone, right femur
- 11 Bone, right humerus
- 12 Bone other, please specify
- 13 Brain
- 14 Liver
- 15 Lymph nodes, distant
- 16 Lymph nodes, mediastinal / hilar
- 17 Lymph nodes, supraclavicular
- 18 primary tumor
- 19 Skin / subcutaneous (distant) /soft tissue
- 20 Other, please specify

Text

Text

*⁹ Drop down list ของ ชื่อยา / สูตรยา

chemotherapy

- 1 Docetaxel alone
- 2 Docetaxel + Carboplatin
- 3 Docetaxel + Cisplatin
- 4 Etoposide + Carboplatin
- 5 Etoposide+ Cisplatin
- 6 Gemcitabine alone
- 7 Gemcitabine + Carboplatin
- 8 Gemcitabine+ Cisplatin
- 9 Paclitaxel alone
- 10 Paclitaxel + Carboplatin
- 11 Pemetrexed alone
- 12 Pemetrexed + Carboplatin
- 13 Pemetrexed + Cisplatin
- 14 Vinorelbine alone
- 15 Vinorelbine + Cisplatin
- 16 other CMT, specify

Text

Targeted treatment

- 20 Afatinib
- 21 Alectinib
- 22 Ceritinib
- 23 Crizotinib
- 24 Erlotinib (Tarceva®)
- 25 Gefitinib (Iressa®)
- 26 Other targeted treatment, specify

Text

*¹⁰ Drop down list name of targeted drug

- 1 Bevacizumab (avastin®)
- 2 Cetuximab (Erbix®)
- 3
- 4
- 5
- 6 Other targeted treatment, specify

Text

*¹¹ *Stage Grouping

- | Stage |
|-------|
| 1 I |
| 2 II |
| 3 III |
| 4 IV |

เอกสารหมายเลข 5

ตารางแสดง ข้อมูลทางคลินิกเบื้องต้นของผู้ป่วย 51 ราย

Variables	N (51)	%
Age Mean (SD)	62.7 (11.2)	
Min : Max	29 : 90	
Gender Male	20	39.2
Female	31	60.8
Stage		
IA	13	25.5
IB	12	23.5
IIA	4	7.8
IIB	1	2.0
IIIA	5	9.8
IV	13	25.5
Unknown	3	5.9
Histologic grade		
Well differentiated	12	23.5
Moderately differentiated	17	33.3
Poorly differentiated	2	3.9
Unknown	20	39.2
Histologic subtype of adenocarcinoma		
Lepidic	4	7.8
Mucinous	1	2.0
Signet ring	0	0.0
Mixed lepidic predominant	12	23.5
Mixed mucinous predominant	0	0.0
Other, please specify	34	66.7
EGFR mutation status		
Not done	29	56.9
Done	22	43.1
No activating mutation	10	45.5
Activating mutation present	12	54.5
Exon 19 deletion	5	31.3
L858R mutation	5	31.3
G719X mutation	1	6.3
T790M	0	0.0
Insertion of exon 20	2	12.5
Other, please specify	3	18.8
ALK rearrangement		
Not done	42	82.4
Done	9	17.6
Positive by IHC	1	11.1
Negative	8	88.9
Distant metastasis at first diagnosis of NSCLC		
Brain	7	13.7
Pleura	6	11.8
Bone	3	5.9
Liver	2	3.9

Lung	2	3.9
Adrenal gland	1	2.0
Lymph nodes, distant	1	2.0
Pericardium	1	2.0
Spleen	1	2.0

ALK; anaplastic lymphokinese, EGFR; epidermal growth factor receptor, NSCLC; non-small cell lung cancer