

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original article)

การศึกษาเชิงวิเคราะห์ย้อนหลังของการกลายพันธุ์ยีน EGFR
และปัจจัยที่สัมพันธ์ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก
ณ โรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช

A Retrospective Analytical Study of EGFR Mutations
and Associated Factors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer
at Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

พัฒนระพี ทองเทพ วท.ม.

Patrapee Tongtep M.Sc.

โรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช

Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

Corresponding author Email: carem5161@gmail.com

Received: 2025 Nov 3

Revised: 2025 Dec 23

Accepted: 2025 Dec 29

บทคัดย่อ

มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (NSCLC) เป็นมะเร็งที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงที่สุดทั่วโลก การกลายพันธุ์ของยีน EGFR ได้ปฏิวัติการรักษาด้วย precision medicine ที่ช่วยปรับปรุงอายุขัยและคุณภาพชีวิตผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน EGFR จากการศึกษาเชิงวิเคราะห์ย้อนหลัง ในผู้ป่วย NSCLC ณ โรงพยาบาลมหาสารนครศรีธรรมราช และวิเคราะห์ปัจจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง การศึกษาเป็นแบบวิเคราะห์ย้อนหลังในผู้ป่วย NSCLC จำนวน 359 ราย ที่ได้รับการตรวจวิเคราะห์ยีน EGFR ด้วยระบบ Idylla ระหว่าง พ.ศ. 2565-2567 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์กับอายุเพศ ชนิดทางพยาธิวิทยา และประเภทสิ่งส่งตรวจ ใช้สถิติ chi-square test, t-test และ binary logistic regression

ผลการศึกษาพบว่า ความชุกการกลายพันธุ์ของยีน EGFR จำนวน 132 ราย (36.77%) ส่วนใหญ่เป็นชนิด Exon 19 deletion (55.30%) และ L858R point mutation (30.30%) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR พบว่า เพศหญิงมีโอกาสเกิดการกลายพันธุ์มากกว่าเพศชายประมาณ 3.18 เท่า (aOR = 3.182, 95% CI: 1.970–5.139) ผู้ป่วย adenocarcinoma มีอัตราการพบการกลายพันธุ์สูงกว่า squamous cell carcinoma อย่างมีนัยสำคัญ (p -value < 0.001) ขณะที่อายุและประเภทสิ่งส่งตรวจไม่มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ ข้อค้นพบนี้สนับสนุนความสำคัญของการตรวจคัดกรองยีน EGFR อย่างเป็นระบบในผู้ป่วย NSCLC ทุกราย เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาด้วย EGFR-TKI ที่มีประสิทธิภาพสูงและผลข้างเคียงน้อยกว่าเคมีบำบัดแบบดั้งเดิม

คำสำคัญ: มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก, การกลายพันธุ์ของยีน EGFR, ความชุก, ปัจจัยทำนาย

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) remains the leading cause of cancer-related mortality worldwide. The discovery of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations has revolutionized lung cancer management through precision medicine, significantly improving patient survival and quality of life. This study aimed to determine the prevalence of EGFR mutations among NSCLC patients at Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital and to identify associated clinical factors. A retrospective analysis was conducted in 359 NSCLC patients who underwent EGFR mutation testing using the Idylla system between 2022 and 2024. Associations between EGFR mutation status and demographic or pathological variables (age, gender, histologic subtype, and specimen type) were analyzed using the chi-square test, t-test, and binary logistic regression.

Results showed that 132 patients (36.77%) harbored EGFR mutations. The most frequent mutation subtypes were exon 19 deletions (55.30%) and L858R point mutations (30.30%). Adenocarcinoma was strongly associated with EGFR mutation positivity compared with squamous cell carcinoma (p -value < 0.001), while no significant association was observed for age or specimen type. The prevalence of EGFR mutations in this Thai cohort was consistent with findings from other Asian populations, indicating a relatively high mutation frequency.

These findings underscore the importance of routine EGFR mutation screening in all NSCLC patients to optimize targeted therapy with EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), which offer superior efficacy and fewer adverse effects compared to conventional chemotherapy.

Keywords: Non-small cell lung cancer, EGFR mutations, Prevalence, Predictive factors

บทนำ

มะเร็งปอดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของโรคมะเร็งทั่วโลก โดยเฉพาะมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer: NSCLC) ซึ่งคิดเป็นประมาณ 80-85% ของมะเร็งปอดทั้งหมด⁽¹⁾ การค้นพบการกลายพันธุ์ของยีน Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) ได้เปลี่ยนแปลงแนวทางการวินิจฉัยและการรักษามะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประชากรกลุ่มเอเชียที่พบความชุกของการกลายพันธุ์ในระดับสูง⁽²⁾

EGFR เป็นยีนที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์และเกี่ยวข้องกับกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ การกลายพันธุ์ของยีนนี้ทำให้เกิดการทำงานผิดปกติและส่งผลให้เซลล์เจริญเติบโตอย่างไม่สามารถควบคุมได้ ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดมะเร็ง⁽³⁾ โดยการกลายพันธุ์ที่พบบ่อย ได้แก่ การกลายพันธุ์ Exon 19 (Exon 19 deletion) และการกลายพันธุ์ L858R ใน Exon 21 ซึ่งคิดเป็นประมาณ 70-85% ของ EGFR mutation ทั้งหมด⁽¹⁾ ผู้ป่วย NSCLC ที่มียีน EGFR กลายพันธุ์มักตอบสนองต่อยากลุ่ม Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) เช่น Gefitinib, Erlotinib และ Osimertinib ได้ดี ส่งผลให้มีการนำมาใช้เป็นแนวทางการรักษาหลักในปัจจุบัน⁽³⁾ นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของยีน EGFR ยังถูกใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ในการวินิจฉัยและเลือกแนวทางการรักษาแบบจำเพาะ (targeted therapy) ความชุกของ EGFR mutation มีความแตกต่างกันตามภูมิภาคของโลก การศึกษาระดับนานาชาติพบว่า ความชุกเฉลี่ยของ EGFR mutation อยู่ที่ 11.9% ทั่วโลก แต่สูงถึง 49.1% ในประชากรเอเชีย⁽⁴⁾ และจากข้อมูลของประเทศไทยพบว่า ความชุกการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในผู้ป่วย NSCLC สูงถึง 63.4%⁽²⁾ ซึ่งบ่งชี้ถึงความจำเป็นในการศึกษาเพิ่มเติมในระดับภูมิภาคเพื่อสะท้อนความแตกต่างด้านประชากรศาสตร์ พฤติกรรม และบริบทของระบบบริการสุขภาพ ดังนั้น การศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR เช่น เพศ อายุ พฤติกรรมการสูบบุหรี่ และชนิดของเนื้องอก มีความสำคัญต่อการคัดกรองผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ และช่วยเพิ่มโอกาสในการเข้าถึงการรักษาแบบจำเพาะ ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงและผลข้างเคียงน้อยกว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัด^(1,3)

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ในฐานะโรงพยาบาลตติยภูมิที่ให้บริการแก่ประชาชนในภาคใต้ ยังไม่มีการรายงานข้อมูลความชุกและปัจจัยเสี่ยงของยีน EGFR mutation อย่างเป็นระบบ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการเติมเต็มช่องว่างของข้อมูลทางระบาดวิทยา สนับสนุนการตัดสินใจเชิงนโยบาย และพัฒนาแนวทางการรักษาที่เหมาะสมกับบริบทของพื้นที่ โดยข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ยังสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการส่งเสริมการใช้การตรวจยีน EGFR ในระบบบริการสุขภาพอย่างแพร่หลาย และการเข้าถึงยากลุ่ม TKIs สำหรับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เพื่อเพิ่มโอกาสรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วยมะเร็งปอดในประเทศไทยต่อไป จากหลักฐานดังกล่าว การศึกษานี้จึงอาศัยแนวคิดด้านชีววิทยาของการกลายพันธุ์ของยีน EGFR และปัจจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องมาพัฒนาเป็นกรอบแนวคิดการวิจัย เพื่ออธิบายความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยนำเข้า กระบวนการตรวจวิเคราะห์ และผลลัพธ์ของการตรวจการกลายพันธุ์ในผู้ป่วย NSCLC

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก (NSCLC) ที่เข้ารับการตรวจยีนด้วยระบบ Idylla ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช
2. เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ อายุ เพศ ชนิดของมะเร็ง และชนิดของสิ่งส่งตรวจ กับผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน EGFR

กรอบแนวคิดการวิจัย

การศึกษานี้อาศัยแนวคิดทางชีววิทยาเชิงโมเลกุลของมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer; NSCLC) ซึ่งการกลายพันธุ์ของยีน Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) จัดเป็น driver mutation ที่มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดและการดำเนินโรค โดยเฉพาะการกลายพันธุ์ชนิด exon 19 deletion และ L858R point mutation ซึ่งส่งผลให้มีการกระตุ้นสัญญาณการเจริญเติบโตของเซลล์อย่างต่อเนื่องผ่านทาง tyrosine kinase signaling pathway และเป็นเป้าหมายสำคัญของการรักษาด้วยยากกลุ่ม EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) ^(3,5,6)

งานวิจัยจำนวนมาก แสดงให้เห็นว่า ความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน EGFR แตกต่างกันตามปัจจัยทางคลินิกและประชากรศาสตร์ โดยพบได้บ่อยในประชากรเอเชีย เพศหญิง ผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ และมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma มากกว่าชนิดอื่น ^(4,6,7) ปัจจัยเหล่านี้จึงถูกใช้เป็นแนวทางสำคัญในการคัดกรองและตัดสินใจตรวจยีน EGFR ในทางคลินิก

ในด้านกระบวนการตรวจวินิจฉัย ปัจจุบันมีการนำเทคโนโลยีตรวจทางอณูพันธุศาสตร์แบบอัตโนมัติ เช่น Idylla™ EGFR Mutation Assay ซึ่งเป็นระบบ real-time PCR แบบครบวงจร มาใช้ในการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน EGFR จากสิ่งส่งตรวจหลากหลายประเภท ทั้งชิ้นเนื้อและเซลล์วิทยา โดยมีความไวและความจำเพาะสูง และเหมาะสมต่อการใช้งานในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิ ^(8,9)

จากแนวคิดดังกล่าว การศึกษานี้จึงกำหนดกรอบแนวคิดการวิจัยโดยเชื่อมโยง ปัจจัยนำเข้า (Input) ทางคลินิก เข้ากับกระบวนการ (Process) ของการตรวจวิเคราะห์ยีน EGFR และการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ เพื่อให้ได้ผลผลิต (Output) และตัวชี้วัด (Indicators) ที่สะท้อนความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในผู้ป่วย NSCLC ของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

วิธีการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ย้อนหลัง (Retrospective analytical observational study)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

ประชากรที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer: NSCLC) และได้รับการตรวจยีน EGFR ด้วยเครื่อง Idylla ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2565 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2567 จำนวน 359 คน ผู้วิจัยได้กำหนดเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Inclusion and Exclusion Criteria) อย่างชัดเจน เพื่อให้ได้กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเหมาะสมและสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัย โดยเกณฑ์ดังนี้

การคัดเลือกได้ครอบคลุมผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (NSCLC) ที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ซึ่งมีรหัสโรคตามมาตรฐานสากล ICD-10 ตั้งแต่ C34.0–C34.9 และมีชนิดของเซลล์มะเร็งที่จำแนกได้เป็น adenocarcinoma, squamous cell carcinoma หรือ large cell carcinoma เท่านั้น ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ด้วยเทคโนโลยี Idylla™ system ที่ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ทั้งนี้ต้องมีข้อมูลพื้นฐานครบถ้วน ได้แก่ อายุ เพศ ชนิดของมะเร็ง ประเภทของสิ่งส่งตรวจ และผลการตรวจยีน EGFR โดยข้อมูลทั้งหมดต้องอยู่ในช่วงเวลาการตรวจระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2565 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2567

เกณฑ์การคัดออก ผู้วิจัยได้ตัดกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (SCLC) หรือชนิดอื่นที่ไม่ใช่ NSCLC ออกจากการศึกษา เพื่อป้องกันความคลาดเคลื่อนในการวิเคราะห์เชิงอุปนัยศาสตร์ เนื่องจากกลไกการกลายพันธุ์และการตอบสนองต่อการรักษาของมะเร็งชนิดดังกล่าวแตกต่างจาก NSCLC อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มีข้อมูลพื้นฐานไม่สมบูรณ์ หรือผลการตรวจยีน EGFR ไม่สามารถแปลผลได้อย่างชัดเจน จะถูกตัดออกจากการวิเคราะห์เช่นกัน

การศึกษานี้ ผู้วิจัยใช้แนวทางการศึกษาเชิงวิเคราะห์ย้อนหลัง โดยใช้ข้อมูลผู้ป่วย NSCLC ที่เข้ารับการรักษาน ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ซึ่งถือเป็นตัวอย่างแบบครอบคลุม (convenience sample) ของผู้ป่วยในจังหวัดนครศรีธรรมราช การรวบรวมผู้ป่วยทั้งหมดในช่วงเวลาที่กำหนด แต่ข้อมูลดังกล่าวถือเป็นตัวอย่างของผู้ป่วย NSCLC ในพื้นที่ จึงเหมาะสมต่อการใช้สถิติอนุมาน เก็บข้อมูลหลังจากนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช เลขที่ A030/2568 ออกให้เมื่อวันที่ 18 กรกฎาคม 2568

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

สร้างแบบรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย และระบบฐานข้อมูลในคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช แบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่

ส่วนที่ 1 แบบฟอร์มรวบรวมข้อมูล (Data Abstraction Form) ซึ่งผู้วิจัยจัดทำขึ้นเอง ประกอบด้วย รายการข้อมูลที่จำเป็น ได้แก่ รหัสผู้ป่วย อายุ เพศ ชนิดของมะเร็ง ชนิดสิ่งส่งตรวจ ผลการตรวจยีน EGFR และ ปีที่ตรวจ

ส่วนที่ 2 ระบบตรวจวิเคราะห์ยีน EGFR mutation ด้วยเครื่อง Idylla™ EGFR Mutation Assay ซึ่งเป็นระบบ PCR แบบ real-time อัตโนมัติจากบริษัท Biocartis

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การเก็บรวบรวมข้อมูลในการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective data collection) ข้อมูลถูกดึงโดยเจ้าหน้าที่ผู้รับผิดชอบระบบเวชระเบียน และห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาล มหาราชนครศรีธรรมราช ซึ่งเป็นฐานข้อมูลกลางที่ใช้จัดเก็บผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยผู้วิจัยได้รับ ข้อมูลในรูปแบบไม่ระบุตัวตน เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนและถูกต้องตามตัวแปรที่กำหนดไว้ล่วงหน้า ผู้วิจัย ได้ออกแบบแบบฟอร์มรวบรวมข้อมูล เพื่อใช้ในการบันทึกและตรวจสอบความสอดคล้องของข้อมูลทางคลินิก และผลการตรวจยีน EGFR อย่างเป็นระบบ กระบวนการเก็บข้อมูลดำเนินการระหว่างเดือนพฤษภาคม ถึงมิถุนายน พ.ศ. 2568 โดยมีการตรวจสอบความครบถ้วนของข้อมูลทุกชุดก่อนการนำเข้าสู่กระบวนการ วิเคราะห์ทางสถิติ ทั้งนี้ ผู้วิจัยได้ทำการตรวจทานซ้ำ (data validation) เพื่อป้องกันข้อผิดพลาดที่อาจเกิดจาก การบันทึกซ้ำหรือข้อมูลขาดหาย พร้อมทั้งคัดแยกกรณีที่มีข้อมูลไม่สมบูรณ์ออกจากการวิเคราะห์

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษานี้ดำเนินการโดยใช้โปรแกรม Jamovi⁽¹⁰⁾ ซึ่งเป็นซอฟต์แวร์สถิติ แบบโอเพ่นซอร์ส โดยผู้วิจัยได้ดำเนินการตรวจสอบความครบถ้วนของข้อมูลก่อนการนำเข้าสู่โปรแกรม เพื่อป้องกันข้อผิดพลาดในการวิเคราะห์ โดยวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ และ ร้อยละ วิเคราะห์ความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก (NSCLC) ที่เข้ารับการตรวจยีนด้วยระบบ Idylla ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางคลินิก ได้แก่ อายุ เพศ ชนิดของมะเร็ง และชนิดของสิ่งส่งตรวจ กับผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ด้วยสถิติเชิงอนุมาน ดังนี้ 1) ตัวแปรแบบกลุ่ม ได้แก่ เพศ กลุ่มอายุ ชนิดสิ่งส่งตรวจ ใช้ Chi-square test 2) ตัวแปรแบบกลุ่ม ที่ขนาดตัวอย่างในบางกลุ่มมีจำนวนน้อย ได้แก่ ชนิดของมะเร็ง ใช้ Fisher's exact test 3) ตัวแปรเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ ตรวจสอบการแจกแจงด้วย Shapiro-Wilk test พบว่า $p\text{-value} > 0.05$ ซึ่งแสดงว่าข้อมูลแจกแจง ปกติ จึงใช้ Independent t-test

ผลการศึกษา

1. ความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน EGFR

จากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก (NSCLC) จำนวน 359 ราย พบว่าเพศชาย 207 ราย (ร้อยละ 57.66) และเพศหญิง 152 ราย (ร้อยละ 42.34) อายุเฉลี่ย 63.95 ± 11.28 ปี (ช่วงอายุ 22-92 ปี)

โดยกลุ่มอายุที่พบมากที่สุดคือ 61–70 ปี (ร้อยละ 36.77) รองลงมาคือ 51–60 ปี (ร้อยละ 23.96) และ 71–80 ปี (ร้อยละ 20.61) ชนิดของมะเร็งที่พบมากที่สุดคือ Adenocarcinoma 303 ราย (ร้อยละ 84.40) ตามด้วย Squamous Cell Carcinoma 34 ราย (ร้อยละ 9.47) และชนิดอื่น ๆ ได้แก่ Non-small Cell Carcinoma, NOS และ Poorly Differentiated Carcinoma อย่างละร้อยละ 2.51 โดยตัวอย่างที่ใช้ตรวจพบมากที่สุด คือ เนื้อเยื่อปอด 238 ราย (ร้อยละ 66.30) รองลงมาคือเยื่อหุ้มปอด/น้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอด 62 ราย (ร้อยละ 17.27) และต่อมน้ำเหลือง 40 ราย (ร้อยละ 11.14) ผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน EGFR พบว่า มีการกลายพันธุ์ 132 ราย (ร้อยละ 36.77) โดยกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดคือ Exon 19 Deletion (ร้อยละ 55.30) และ L858R (ร้อยละ 30.30) ในขณะที่ชนิดกลายพันธุ์อื่น ๆ เช่น Exon 20 Insertion, L861Q และการกลายพันธุ์แบบผสม พบในสัดส่วนน้อยกว่า 5% ของกลุ่มที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ทั้งหมด (Table 1)

Table 1 Frequency, Percentage, Mean, and Standard Deviation of the Participants Classified by Personal Factors (n = 359)

Factors	n	%
Gender		
Male	207	57.66
Female	152	42.34
Age		
< 40 years old	8	2.23
41 – 50 years old	33	9.19
51 – 60 years old	86	23.96
61 - 70 years old	132	36.77
71 - 80 years old	74	20.61
> 80 years old	26	7.24
Mean = 63.95, S.D. 11.28, Min = 22, Max = 92		
Cancer		
Adenocarcinoma	303	84.40
Squamous Cell Carcinoma	34	9.47
Non-small Cell Carcinoma, NOS	9	2.51
Poorly Differentiated Carcinoma	9	2.51
Adenosquamous Carcinoma	3	0.84
Positive for malignant cell	1	0.28
Specimen		
Lung tissue	238	66.30
Pleura / Pleural fluid	62	17.27
Lymph node	40	11.14

Factors	n	%
Other organs	15	4.18
Unclassified	4	1.11
Mutation		
No	227	63.23
Yes	132	36.77
Mutation Type		
Exon 19 Deletion	73	55.30
L858R	40	30.30
Exon 20 Insertion	6	4.55
L858R, T790M	3	2.27
L861Q	3	2.27
Exon 19 Deletion, T790M	2	1.52
G719A/C/S, S768I	2	1.52
T790M	1	0.76
L858R, Exon 19 Deletion	1	0.76
S768I	1	0.76

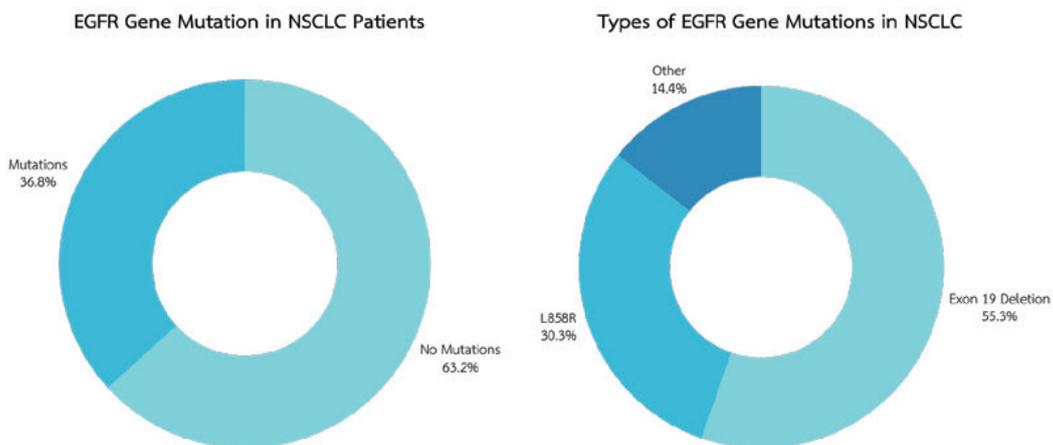


Fig.1 EGFR Gene Mutation in NSCLC Ratio and Types of EGFR Gene Mutations in NSCLC Ratio

2. ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยส่วนบุคคลกับผลการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC

จากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (NSCLC) จำนวน 359 ราย พบว่า มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR 132 ราย (36.77%) และไม่พบการกลายพันธุ์ 227 ราย (63.23%) การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ พบว่า เพศมีความสัมพันธ์กับการเกิดการกลายพันธุ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) โดยกลุ่มเพศหญิงมีอัตราการกลายพันธุ์สูงกว่ากลุ่มเพศชาย (62.88% เทียบกับ 37.12%)

สำหรับช่วงอายุทั้งแบบจำแนกตามกลุ่มและแบบค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่พบและไม่พบการกลายพันธุ์ (p -value = 0.957 และ p -value = 0.645 ตามลำดับ) ชนิดของมะเร็ง (Histologic type) มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์อย่างมีนัยสำคัญ (p -value < 0.001) โดยกลุ่ม Adenocarcinoma พบการกลายพันธุ์สูงที่สุด (97.73%) ขณะที่ Squamous Cell Carcinoma พบเพียง 0.76% ส่วนการเปรียบเทียบตามชนิดตัวอย่างที่ส่งตรวจ (Specimen group) ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม (p -value = 0.138) ผลการวิเคราะห์บ่งชี้ว่า เพศและชนิดของมะเร็งเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการเกิดการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในผู้ป่วย NSCLC ในขณะที่อายุและชนิดสิ่งส่งตรวจไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญ (Table 2)

Table 2 Association Between Personal Factors and EGFR Mutation Status Among the Sample (n = 359)

Factor	Total n (%)	EGFR Mutation n (%)	No Mutation n (%)	p-value
Gender (n, %)	359	132	227	^a <0.001**
Male	207 (57.66%)	49 (37.12%)	158 (69.60%)	
Female	152 (42.34%)	83 (62.88%)	69 (30.40%)	
Age Group (n, %)				^a 0.957
< 40 years old	8 (2.23)	2 (1.52%)	6 (2.64%)	
41 – 50 years old	33 (9.19%)	11 (8.33%)	22 (9.69%)	
51 – 60 years old	86 (23.96%)	34 (25.76%)	52 (22.91%)	
61 - 70 years old	132 (36.77%)	47 (35.61%)	85 (37.44%)	
71 - 80 years old	74 (20.61%)	28 (21.21%)	46 (20.26%)	
> 80 years old	26 (7.24%)	10 (7.58%)	16 (7.05%)	
Age (Mean \pm SD)	63.95 \pm 11.28	64.31 \pm 10.51	63.74 \pm 11.72	^c 0.645
Cancer (n, %)				^b <0.001**
Adenocarcinoma	303 (84.40%)	129 (97.73%)	174 (76.65%)	
NSCLC / NOS	21 (5.85%)	2 (1.52%)	19 (8.37%)	
Malignant Cell	1 (0.28%)	0 (0.00%)	1 (0.44%)	
Squamous Cell	34 (9.47%)	1 (0.76%)	33 (14.54%)	
Specimen Group (n, %)				^a 0.138
Lung & Pleura	300 (83.57%)	115 (87.12%)	185 (81.50%)	
Lymph Node	40 (11.14%)	14 (10.61%)	26 (11.45%)	
Other+Unclassified	19 (5.29%)	3 (2.27%)	16 (7.05%)	

* p - value <0.05 , ** p - value <0.01

^a = Chi-Square, ^b = Fisher's Exact, ^c = Independent Samples Test

3. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC

การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพหุ (Binary Logistic Regression) เพื่อตรวจหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (NSCLC) จำนวน 359 ราย พบว่า เพศหญิงมีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) โดยมีค่า Adjusted Odds Ratio (aOR) = 3.182 (95% CI: 1.970–5.139) แสดงว่าผู้ป่วยเพศหญิงมีโอกาสพบการกลายพันธุ์มากกว่าเพศชายประมาณ 3.18 เท่า เมื่อพิจารณาช่วงอายุ ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มอายุต่าง ๆ (p -value = 0.879) แม้กลุ่มอายุ 41–80 ปีจะมีแนวโน้มให้ค่า OR > 1 แต่ช่วงความเชื่อมั่นกว้างและคร่อมค่า 1 ทำให้ไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับชนิดของมะเร็ง พบว่า มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR อย่างมีนัยสำคัญ (p -value = 0.009) โดยกลุ่มที่มีมะเร็งชนิด Squamous Cell Carcinoma มีโอกาสพบการกลายพันธุ์ต่ำกว่ากลุ่ม Adenocarcinoma อย่างมีนัยสำคัญ (aOR = 0.052, 95% CI: 0.007–0.393, p -value = 0.004) ขณะที่กลุ่ม NSCLC/NOS มีค่า AOR < 1 (aOR = 0.229) แต่ไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.055) และ Malignant Cell ไม่สามารถประเมินค่าได้อย่างเสถียรเนื่องจากจำนวนตัวอย่างจำกัด ทั้งนี้ความแตกต่างระหว่างผล Fisher's exact test และ logistic regression อาจเกิดจากการปรับตัวแปรร่วมและขนาดตัวอย่างที่ไม่สมดุลในบางกลุ่ม การวิเคราะห์ตามชนิดของสิ่งส่งตรวจ ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มตัวอย่าง (p -value = 0.385) ผลลัพธ์ดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าเพศหญิงและชนิดของมะเร็งเป็นปัจจัยสำคัญที่สามารถใช้เป็นตัวทำนายการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ได้ ขณะที่อายุและชนิดสิ่งส่งตรวจไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการกลายพันธุ์ (Table 3)

Table 3 Association Between Personal Factors and EGFR Mutation in NSCLC Patients Using Binary Logistic Regression (n = 359)

Factor	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Gender (Female)	1.157	.245	22.397	<.001	3.182	1.970	5.139
Age Group			1.176	0.879			
< 40 years old				Reference			
41 – 50 years old	0.256	0.967	0.070	0.791	1.292	0.194	8.595
51 – 60 years old	0.743	0.917	0.657	0.418	2.103	0.348	12.687
61 - 70 years old	0.489	0.906	0.292	0.589	1.631	0.276	9.622
71 - 80 years old	0.554	0.923	0.360	0.548	1.740	0.285	10.633
> 80 years old	0.364	0.986	0.136	0.712	1.439	0.208	9.940

Factor	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Cancer (n, %)			11.683	0.009**			
Adenocarcinoma				Reference			
Squamous Cell	-2.952	1.030	8.218	0.004	0.052	0.007	0.393
NSCLC / NOS	-1.473	0.769	3.669	0.055	0.229	0.051	1.035
Malignant Cell	-19.860	-	-	1.000	-	-	-
Specimen Group (n, %)			1.908	0.385			
Lung & Pleura				Reference			
Lymph Node	-0.156	0.383	0.166	0.684	0.856	0.404	1.814
Other + Unclassified	-0.918	0.680	1.827	0.177	0.399	0.105	1.512

* p - value <0.05 , ** p - value <0.01

Malignant cell มีจำนวนตัวอย่างน้อยมาก จึงไม่สามารถประมาณค่าสัมประสิทธิ์ได้อย่างเสถียรในแบบจำลอง logistic regression

สรุปและอภิปรายผล

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) และวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช้เซลล์เล็ก (NSCLC) ที่เข้ารับการรักษาน ณ โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ระหว่างปี พ.ศ. 2565 – 2567 จากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 359 ราย พบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR จำนวน 132 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.77 โดยชนิดของการกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดคือ Exon 19 Deletion (55.30%) และ L858R Point Mutation (30.30%) การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์พบว่า เพศหญิง มีความสัมพันธ์กับการเกิดการกลายพันธุ์ของยีน EGFR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) โดยมีโอกาสเกิดการกลายพันธุ์มากกว่าเพศชายประมาณ 3.18 เท่า (aOR = 3.182, 95% CI: 1.970–5.139) ส่วนปัจจัยอื่น ได้แก่ อายุ และ ชนิดตัวอย่างที่ส่งตรวจ ไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ชนิดของมะเร็ง (Histologic Type) พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วยมะเร็งชนิด Adenocarcinoma มีอัตราการพบการกลายพันธุ์สูงที่สุด และมะเร็งชนิด Squamous Cell Carcinoma มีโอกาสเกิดการกลายพันธุ์ต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.009)

ความชุกและภาพรวมของการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในผู้ป่วย NSCLC

ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่าความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ของเราคือประมาณ 36.8% (132 จาก 359 ราย) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และสูงกว่าที่พบในกลุ่มประชากรตะวันตกอย่างมีนัยสำคัญ^(6,11) งานวิจัยระดับนานาชาติรายงานว่าอุบัติการณ์ของยีน EGFR mutation ในมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma อยู่ที่ประมาณ 50–60% ในประชากรเอเชีย (รวมประเทศไทย) เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรยุโรปที่พบเพียง 10–20%⁽¹¹⁾ อัตราที่สูงในเอเชีย

นี้สอดคล้องกับการศึกษาระดับโลกที่พบความชุกเฉลี่ย 32–38% ของ NSCLC ทั้งหมด (เมื่อรวมทุกชนิดย่อย) โดยเอเชียตะวันออกมีสัดส่วนสูงกว่ายุโรปอย่างเด่นชัด เช่น จีน ~38% เมื่อเทียบกับยุโรปที่พบเพียง ~14%⁽⁶⁾ ดังนั้น ข้อมูลจากงานวิจัยนี้ยืนยันว่าประเทศไทยมีความชุกของยีน EGFR mutation สูงใกล้เคียงกับกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออก ซึ่งเป็นบริบทที่ควรนำมาพิจารณาในการวางแผนดูแลรักษาผู้ป่วย เช่น การตรวจคัดกรองยีนกลายพันธุ์เป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยผู้ป่วย NSCLC ทุกคน

นอกจากนี้ ชนิดของการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ที่พบในกลุ่มตัวอย่างของงานวิจัยนี้ส่วนใหญ่เป็นชนิดที่ตอบสนองต่อยากลุ่ม EGFR-TKI ได้ดี โดยสองชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ Exon 19 deletion และ Exon 21 L858R point mutation ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วย EGFR-mutant ของเรา คิดเป็นประมาณ 60.9% และ 38.7% ตามลำดับ⁽⁵⁾ สัดส่วนนี้สอดคล้องกับแนวโน้มจากงานวิจัยอื่น ๆ ที่ชี้ว่า Exon 19 deletion และ L858R เป็นสองชนิดหลักของยีน EGFR mutation รวมกันประมาณ 80–90% ของทุกกรณีที่ตรวจพบการกลายพันธุ์⁽¹¹⁾ การที่การกลายพันธุ์ทั้งสองชนิดนี้มีความชุกสูงและเป็นชนิดที่ไวต่อยารักษา (sensitizing mutations) ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสตอบสนองดีต่อยา targeted therapy อย่าง EGFR-TKI รุ่นที่หนึ่งและสอง เช่น gefitinib, erlotinib ซึ่งได้รับการพิสูจน์แล้วว่าสามารถยืดอายุผู้ป่วยได้มากกว่าการให้เคมีบำบัด⁽¹¹⁾ ดังนั้น การค้นพบความชุกและชนิดของยีน EGFR mutation ในบริบทของไทยที่คล้ายคลึงกับนานาชาติ ยืนยันถึงความสำคัญของการตรวจยีน EGFR ในผู้ป่วย NSCLC ทุกคนตามแนวทางมาตรฐานสากล เพื่อให้ผู้ป่วยที่มียีนกลายพันธุ์ได้รับยาที่จำเพาะและเหมาะสมโดยเร็ว

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR

เพศ ผลการวิเคราะห์แบบ Binary Logistic Regression แสดงว่าเพศเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับโอกาสเกิดยีน EGFR mutation อย่างมีนัยสำคัญ (p -value < 0.001) ผู้ป่วยเพศหญิงมีอัตราการพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR สูงกว่าเพศชายอย่างชัดเจน โดยในกลุ่มตัวอย่างของเราพบว่า 54.6% ของผู้ป่วยหญิงมียีน EGFR mutation เทียบกับ 23.7% ของผู้ป่วยชายเท่านั้น (คิดเป็นเพศหญิงมีโอกาสเกิดการกลายพันธุ์มากกว่าประมาณ 3 เท่า เมื่อเทียบกับเพศชาย) แนวโน้มนี้สอดคล้องกับงานวิจัยในต่างประเทศที่พบว่า เพศหญิง โดยเฉพาะในผู้ป่วยเชื้อสายเอเชีย มีความสัมพันธ์กับการเกิด EGFR mutation ในมะเร็งปอดสูงกว่าเพศชาย ตัวอย่างเช่น การศึกษา meta-analysis โดย Zhang และคณะ (2016) รายงานว่าอัตราการเกิดยีน EGFR mutation ในผู้หญิงสูงกว่าผู้ชาย (ประมาณ 44% vs 24%) อย่างมีนัยสำคัญ (OR ~2.7)⁽⁶⁾ นอกจากนี้ งานวิจัยของ Ross และคณะ (2024) ซึ่งศึกษาในหลายประเทศเอเชียและตะวันออกกลาง พบว่าในมะเร็งปอดระยะต้น ผู้หญิงมีอัตราการกลายพันธุ์ 64% เทียบกับผู้ชาย 36% และเพศหญิงเป็นปัจจัยที่เพิ่มโอกาสเกิดการกลายพันธุ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05)⁽⁷⁾ สามารถอธิบายได้ทั้งเชิงระบาดวิทยาและชีวกลไกการเกิดมะเร็ง ดังนี้ 1) เชิงระบาดวิทยา ในหลายประเทศในเอเชียรวมถึงประเทศไทย ผู้ป่วยมะเร็งปอดเพศหญิงจำนวนมากเป็นผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่มาก่อน การสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของมะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma และเกี่ยวข้องกับการเกิดการกลายพันธุ์แบบสุ่มหลายตำแหน่ง แต่ในผู้ที่ไม่สูบบุหรี่หรือกลไกการเกิดมะเร็งปอด มักเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ขับเคลื่อน (driver mutations) เช่นยีน

EGFR มากกว่า รายงานในประเทศไทยระบุว่า 74% ของผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR เป็นผู้ไม่สูบบุหรี่มาก่อน ซึ่งกลุ่มนี้มีสัดส่วนผู้หญิงสูงกว่าผู้ชายมาก⁽¹¹⁾ 2) เซิงซีวกลโก นักวิจัยบางรายเสนอว่า ฮอร์โมนเพศหญิง (เอสโตรเจน) อาจมีบทบาทกระตุ้นการเกิดเซลล์มะเร็งปอดที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR มีหลักฐานว่ามะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ในผู้หญิงแสดงออกของตัวรับฮอร์โมน เช่น ER β ร่วมกับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR บ่อยกว่าปกติ และเอสโตรเจนสามารถกระตุ้นเส้นทางส่งสัญญาณ EGFR แม้ไม่มี ligand จับกับตัวรับ⁽⁹⁾ ทั้งนี้ ข้อมูลเชิงทดลองยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าฮอร์โมนเป็นสาเหตุโดยตรง

อายุ จากผลการวิจัยในครั้งนี้อาจไม่ได้มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับสถานะการกลายพันธุ์ของยีน EGFR (p -value = 0.879 จาก LR test) เมื่อพิจารณาพร้อมกับปัจจัยอื่น กล่าวคือ ไม่มีช่วงอายุใดที่พบการกลายพันธุ์มากหรือน้อยกว่าปกติอย่างชัดเจน ซึ่งสอดคล้องกับบางงานวิจัยต่างประเทศที่ชี้ว่า อายุไม่ใช่ปัจจัยบ่งชี้การเกิดการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ที่ชัดเจน เช่น แนวทางผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งปอดในผู้สูงอายุ ที่ระบุว่า การการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ไม่ได้มีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนกับอายุของผู้ป่วย⁽¹²⁾ สำหรับประเด็นเรื่องอายุ ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันในหลายงานวิจัย เช่น งานศึกษาบางฉบับพบแนวโน้มที่ผู้ป่วยอายุมาก มีโอกาสพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR สูงกว่า เช่น การศึกษาของ Ross และคณะ (2024) ที่รายงานว่าผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป มีโอกาสพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR สูงกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปีอย่างมีนัยสำคัญในการวิเคราะห์หลายตัวแปร (OR > 1, p -value < 0.05)⁽⁷⁾ แต่งานวิจัยอีกกลุ่มหนึ่งกลับพบว่า ผู้ป่วยอายุน้อย มีสัดส่วนการกลายพันธุ์ของยีน EGFR สูงกว่า เช่น การศึกษาในประเทศไต้หวันโดย Chien-Hui และคณะ (2020) แสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วย วัยหนุ่มสาว (<40 ปี) มีอัตราการพบยีน EGFR mutation 22.6% สูงกว่ากลุ่มผู้สูงอายุ (40–89 ปี) ซึ่งพบ 16.2%; p -value = 0.026) และแนวโน้มการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ลดลง ตามอายุที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹³⁾ จากหลักฐานจะพบว่าอายุของผู้ป่วยไม่ใช่ตัวพยากรณ์ของการกลายพันธุ์ของยีน EGFR เนื่องจากขึ้นกับลักษณะประชากรย่อยและปัจจัยอื่น ๆ เช่น การสูบบุหรี่ และการมี driver mutations ชนิดอื่นในกลุ่มอายุน้อย ในประเทศไทยและเอเชีย งานวิจัยส่วนใหญ่ไม่ได้ชี้ชัดถึงความแตกต่างด้านอายุอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยในครั้งนี้อีกด้วย ดังนั้น ในการดูแลผู้ป่วย เราไม่ควรตัดสินใจตรวจยีน EGFR ในผู้ป่วยอายุน้อยหรือสูงอายุเพียงเพราะอายุ เนื่องจากทุกช่วงอายุยังมีโอกาสพบการกลายพันธุ์ได้ และแนวทางการมาตรฐานยังคงแนะนำให้ตรวจยีน EGFR ในผู้ป่วย NSCLC ทุกคนโดยไม่ขึ้นกับอายุ⁽¹²⁾

ชนิดของมะเร็งปอด เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการกลายพันธุ์ของยีน EGFR โดยผู้ป่วยที่มีมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma พบอัตราการเกิดยีน EGFR mutation สูงกว่าชนิดอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญ (p -value < 0.01) ขณะที่ชนิด squamous cell carcinoma และชนิดอื่น ๆ พบการกลายพันธุ์นี้ได้้น้อยมาก การวิจัยในครั้งนี้ใช้การวิเคราะห์ Binary Logistic Regression พบว่าผู้ป่วย adenocarcinoma แทบทั้งหมดของกลุ่มที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR จะเป็นการกลายพันธุ์ชนิดทั่วไป (Exon 19 deletion หรือ L858R) ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่ม squamous cell แทบทั้งหมดอยู่ในกลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR เลย ส่งผลให้ตัวแปรชนิดของมะเร็งมีค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยสูงมาก และแบบจำลองขาดความสามารถในการประมาณค่าสัมประสิทธิ์ที่เสถียร ผลลัพธ์นี้เป็นไปในทางเดียวกับหลายการศึกษาที่ระบุว่า

มะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma คือ กลุ่มที่เกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR โดยตรง อัตราการพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ใน adenocarcinoma รายงานว่าอยู่ในช่วง 30–65% ขึ้นกับประชากร ซึ่งสูงสุดในหญิงเอเชียที่ไม่สูบบุหรี่ ในขณะที่มะเร็งชนิด squamous cell carcinoma มีรายงานการพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR เพียงประมาณ 3–15% เท่านั้น⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้การศึกษาของ Zhang และคณะ (2016) สรุปว่าโอกาสเกิดขึ้น EGFR mutation ใน adenocarcinoma สูงกว่ามะเร็งชนิดอื่นเกือบ 4 เท่า (OR ~4.1) และคิดเป็นสัดส่วน ~38% ของ adenocarcinoma ทั้งหมด เทียบกับเพียง ~12% ในมะเร็งชนิด non-adenocarcinoma⁽⁶⁾ สาเหตุที่เซลล์มะเร็งชนิดต่อม (adenocarcinoma) มีความเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR มากกว่า สืบเนื่องจาก ต้นกำเนิดและลักษณะชีววิทยาของเนื้องอก Adenocarcinoma สามารถเกิดในผู้ไม่สูบบุหรี่บ่อยกว่า และมักขับเคลื่อนด้วยสัญญาณโมเลกุลจำเพาะ เช่น EGFR, ALK, ROS1 เป็นต้น ในขณะที่ มะเร็งชนิดสแควมัส (Squamous) มักเกิดในผู้สูบบุหรี่เรื้อรัง ทำให้มีอุบัติการณ์การกลายพันธุ์สูง และเกิดจากความเสียหายของ DNA สะสมมากกว่าจะถูกขับเคลื่อนด้วยการกลายพันธุ์จำเพาะเพียงตัวเดียว นอกจากนี้ ยังมีข้อสังเกตว่าผู้ป่วย squamous cell ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR บางส่วน อาจเกิดจากการที่ชิ้นเนื้อมะเร็งมีองค์ประกอบของ adenocarcinoma แฝงอยู่ เช่น adenosquamous carcinoma หรือเกิดจากความผิดพลาดในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อขนาดเล็ก แนวทางการรักษาในอดีต จึงได้เน้นให้ตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในมะเร็งชนิด adenocarcinoma ทุกราย แต่ปัจจุบันแนวทางสากล เช่น แนวทางของ NCCN เริ่มแนะนำให้พิจารณาตรวจในผู้ป่วย NSCLC ทุกชนิด เนื่องจากแม้ใน squamous carcinoma บางรายที่มีปัจจัยเสี่ยงต่ำ เช่น ไม่สูบบุหรี่ ก็ยังอาจพบการกลายพันธุ์ได้ และการรักษาด้วย targeted therapy อาจให้ประโยชน์ในผู้ป่วยเหล่านั้น⁽¹⁵⁾ สำหรับบริบทของประเทศไทย การพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR เกือบทั้งหมดจำกัดในมะเร็งชนิด adenocarcinoma สอดคล้องกับต่างประเทศ ส่งผลให้ในเชิงนโยบายการตรวจคัดกรอง เน้นตรวจในผู้ป่วย adenocarcinoma และชนิดอื่น ๆ ที่สงสัย เช่น ผู้ไม่สูบบุหรี่ที่เป็น squamous เป็นต้น

ตำแหน่งของชิ้นเนื้อ/ประเภทสิ่งส่งตรวจ ถูกจัดกลุ่มเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ตัวอย่างจากเนื้องอกปอด ตัวอย่างจากรอยโรคแพร่กระจาย และตัวอย่างชนิดเซลล์วิทยาอื่น ๆ ผลการวิเคราะห์ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ระหว่างกลุ่มประเภทตัวอย่างชิ้นเนื้อ (p -value = 0.138) กล่าวคือ ไม่ว่าจะใช้ชิ้นเนื้อชนิดใด ตรวจจากตำแหน่งใด อัตราการพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ใกล้เคียงกัน กลุ่มตัวอย่างของการวิจัยในครั้งนี้ (>80%) มาจากชิ้นเนื้อมะเร็งปอดปฐมภูมิ (biopsy หรือ surgical specimen) ซึ่งมีอัตราการพบการกลายพันธุ์ ~38.3% ส่วนกลุ่มตัวอย่างจากน้ำในช่องปอดหรือเซลล์วิทยาอื่น (~11% ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด) มีอัตราพบการกลายพันธุ์ ~35% และกลุ่มตัวอย่างชิ้นเนื้อจากรอยโรคแพร่กระจายมีอัตราพบการกลายพันธุ์ ~15% แต่กลุ่มหลังมีขนาดตัวอย่างเล็กมาก ($n=19$) ผลการวิจัยพบว่า อัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์อาจน้อยลงเล็กน้อยในตัวอย่างจากรอยโรคแพร่กระจาย แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การค้นพบนี้สอดคล้องกับรายงานจากต่างประเทศที่ระบุว่า การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน EGFR สามารถทำได้ทั้งจากชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิ (tissue biopsy) และตัวอย่าง

เซลล์วิทยา เช่น น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด โดยมีความไวและความจำเพาะสูงใกล้เคียงกันเมื่อดำเนินการตามมาตรฐาน⁽¹⁴⁾ ดัชนีการศึกษาของ Kumari และคณะ (2019) รายงานความสอดคล้องในการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ระหว่างสิ่งส่งตรวจจากน้ำเยื่อหุ้มปอดกับชิ้นเนื้อเนื้อเยื่ออกสูงถึง ~83% และสามารถตรวจพบการกลายพันธุ์จากตัวอย่างน้ำได้สำเร็จถึง 95% ของกรณีที่มีการกลายพันธุ์ในชิ้นเนื้อ⁽¹⁴⁾ ดังนั้นผลวิจัยในครั้งนี้ยืนยันว่า ประเภทของชิ้นเนื้อที่ใช้ตรวจไม่ได้ส่งผลกระทบต่อโอกาสการพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ตรวจใดที่กระบวนการตรวจวิเคราะห์ได้ตามมาตรฐาน

โดยสรุป การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า เพศและชนิดของมะเร็งเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในผู้ป่วย NSCLC ข้อมูลดังกล่าวสอดคล้องกับผลการศึกษาจากประเทศในเอเชียอื่น ๆ ที่รายงานความชุกของการกลายพันธุ์ในระดับสูง การดำเนินการตรวจคัดกรองยีน EGFR ในผู้ป่วย NSCLC ทุกราย จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพื่อให้สามารถเลือกแนวทางการรักษาด้วยยาต้าน EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR-TKIs) ที่เหมาะสมและเพิ่มประสิทธิผลทางคลินิกได้สูงสุด ลดผลข้างเคียงจากการรักษาแบบเคมีบำบัดและยกระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาว

ข้อเสนอแนะ

1. สนับสนุนนโยบายการตรวจคัดกรองยีน EGFR ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากความชุกสูงของการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ในผู้ป่วย NSCLC ไทย โดยเฉพาะในผู้หญิงที่เป็น adenocarcinoma สนับสนุนนโยบายการตรวจคัดกรองยีน EGFR ในผู้ป่วยทุกราย การที่ประเภทชิ้นเนื้อไม่ส่งผลต่ออัตราการตรวจพบ ทำให้แพทย์สามารถส่งตรวจได้จากตัวอย่างหลากหลายชนิด ไม่จำเป็นต้องรอชิ้นเนื้อแบบเฉพาะเจาะจง รวมทั้งข้อมูลนี้สนับสนุนการบรรจุยา EGFR-TKI ในบัญชียาหลักแห่งชาติและระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า เนื่องจากผู้ป่วยไทยมีโอกาสได้รับประโยชน์จากยาเหล่านี้ การลงทุนในระบบตรวจทางพันธุศาสตร์โมเลกุลและการพัฒนาบุคลากรด้านนี้จึงเป็นสิ่งจำเป็นที่คุ้มค่า

2. พัฒนาแนวทางการคัดกรองที่เหมาะสม เพศหญิงและมะเร็งชนิด adenocarcinoma เป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR แนะนำให้พัฒนาระบบการคัดกรองเบื้องต้น (screening algorithm) ที่ให้ความสำคัญกับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูง โดยเฉพาะผู้หญิงที่เป็น adenocarcinoma ส่งเสริมการตรวจยีน EGFR ในผู้ป่วย NSCLC ทุกราย โดยไม่คำนึงถึงอายุ เนื่องจากอายุไม่มีผลต่อการพบการกลายพันธุ์อย่างมีนัยสำคัญ และจัดทำ clinical decision support system ที่ช่วยแพทย์ในการตัดสินใจส่งตรวจยีนและเลือกการรักษา

3. เพิ่มประสิทธิภาพการตรวจวินิจฉัย ประเภทชิ้นเนื้อไม่ส่งผลต่ออัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR สนับสนุนให้ใช้ตัวอย่างจากแหล่งที่หลากหลาย เช่น น้ำเยื่อหุ้มปอด เซลล์วิทยา หรือชิ้นเนื้อจากรอยโรคแพร่กระจาย พัฒนาขั้นตอนการเก็บและส่งตัวอย่างให้มีประสิทธิภาพ เพื่อลดเวลาการรอผลและเพิ่มโอกาสการวินิจฉัยที่ถูกต้อง และจัดทำแนวทางปฏิบัติสำหรับการเก็บตัวอย่างในสถานการณ์ที่มีข้อจำกัด เช่น ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำ biopsy ได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ แพทย์ พยาธิแพทย์ นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยา โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บรวบรวมข้อมูล การวิเคราะห์ตัวอย่างทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีน EGFR จนทำให้การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้สำเร็จ ลุล่วง ขอแสดงความขอบคุณ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช ที่ให้การพิจารณาและอนุมัติให้ดำเนินการศึกษาวิจัยนี้ได้อย่างถูกต้องตามหลักจริยธรรมทางการแพทย์ และสุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ป่วยและครอบครัวทุกท่านที่ให้ความร่วมมือและอนุญาตให้ใช้ข้อมูลทางการแพทย์เพื่อประโยชน์ทางวิชาการ อันเป็นส่วนสำคัญที่ช่วยส่งเสริมความก้าวหน้าทางการแพทย์ด้านเวชพันธุศาสตร์มะเร็ง และนำไปสู่การพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดในประเทศไทยให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Borgeaud M, Parikh K, Banna GL, Kim F, Olivier T, Le X, et al. Unveiling the landscape of uncommon EGFR mutations in NSCLC-a systematic review. *J Thorac Oncol* 2024;19(7):973–83. doi: 10.1016/j.jtho.2024.03.016
2. Thamrongjirapat T, Akewanlop C, Khiewngam K, Tantraworasin A, Danchaiwijitr P, Reungwetwattana T, et al. EP.07E.05 Prevalence of EGFR mutations (EGFRm)in patients with early-stage NSCLC - results from EARLY-EGFR Thailand study. *J Thorac Oncol* 2024;19(10):S554–S5. doi: 10.1016/j.jtho.2024.09.1027
3. 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(8):735–42. doi:10.1016/S1470-2045(11)70184-X
4. Jung HA, Kim M, Kim HS, Kim JH, Choi YH, Cho J, et al. A phase 2 study of palbociclib for recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumors (KCSG LU17-21). *J Thorac Oncol* 2023;18(2):223–31. doi:10.1016/j.jtho.2022.10.008
5. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the college of american pathologists, the international association for the study of lung cancer, and the

- association for molecular pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(3):321-46. doi: 10.5858/arpa.2017-0388-CP
6. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7(48):78985–93. doi: 10.18632/oncotarget.12587
 7. Soo RA, Reungwetwattana T, Perroud HA, Batra U, Kilickap S, Tejado Gallegos LF, et al. Prevalence of EGFR mutations in patients with resected stages I to III NSCLC: results from the EARLY-EGFR study. *J Thorac Oncol* 2024;19(10):1449–59. doi:10.1016/j.jtho.2024.06.008.
 8. De Luca C, Gagnano G, Pisapia P, Vigliar E, Malapelle U, Bellevicine C, et al. EGFR mutation detection on lung cancer cytological specimens by the novel fully automated PCR-based Idylla EGFR mutation assay. *J Clin Pathol* 2017;70(4):295–300. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203989
 9. Rodriguez-Lara V, Avila-Costa MR. An overview of lung cancer in women and the impact of estrogen in lung carcinogenesis and lung cancer treatment. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:600121. doi:10.3389/fmed.2021.600121
 10. The jamovi project. jamovi [computer software]. Version 2.5. 2024 [cited 2025 Dec 23]. Available from: <https://www.jamovi.org>
 11. Sukauichai S, Maneenil K, Supavavej A, Paul V, Benjawongsathien D, Chantharakhit C, et al. EGFR mutation-positive lung cancer in real-world treatment outcomes: a multicenter study from Thailand. *Asian Pac J Cancer Care* 2022;7(4):643-50. doi: 10.31557/APJCC2022.7.4.643
 12. Nadal E, Oré-Arce M, Remon J, Bernabé-Caro R, Covela-Rúa M, de Castro-Carpeño J, et al. Expert consensus to optimize the management of older adult patients with advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2023;25(11):3139-51. doi:10.1007/s12094-023-03286-3
 13. He CH, Shih JF, Lai SL, Chen YM. Non-small cell lung cancer in the very young: higher EGFR/ALK mutation proportion than the elder. *J Chin Med Assoc* 2020;83(5):461-5. doi:10.1097/JCMA.0000000000000311

14. Kumari N, Singh S, Haloi D, Mishra SK, Krishnani N, Nath A, et al. Epidermal growth factor receptor mutation frequency in squamous cell carcinoma and its diagnostic performance in cytological samples: a molecular and immunohistochemical study. *World J Oncol* 2019;10(3):142-50. doi:10.14740/wjon1204
15. Jin R, Peng L, Shou J, Wang J, Jin Y, Liang F, et al. EGFR-mutated squamous cell lung cancer and its association with outcomes. *Front Oncol* 2021;11:680804. doi:10.3389/fonc.2021.680804