

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

ผลการวิเคราะห์เปรียบเทียบระยะเวลาที่มีชีวิตรอดโดยรวม ด้วย Kaplan-Meier curve ของทั้งสองกลุ่ม พบว่า ระยะเวลาการมีชีวิตรอดของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันบ้าง โดยค่าเฉลี่ยเลขคณิตของระยะเวลาการมีชีวิตรอดของกลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชันเท่ากับ 37.20 เดือน ส่วนกลุ่มที่มีความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชัน เท่ากับ 32.70 เดือน และค่ามัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิตรอด เท่ากับ 31.35 เดือน และ 28.40 เดือน ตามลำดับ แต่ความแตกต่างกันนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ(ค่า *p* เท่ากับ 0.054)

อย่างไรก็ตามจากผลวิเคราะห์ระยะเวลาที่มีชีวิตรอดโดยปราศจากโรค(progression-free survival) ด้วย Kaplan-Meier curve ของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่า ระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรค(progression-free survival) ของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า *p* เท่ากับ 0.03 โดยค่าเฉลี่ยเลขคณิตของระยะเวลาที่มีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคของกลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชันเท่ากับ 35.48 เดือน ส่วนกลุ่มที่มีความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชัน เท่ากับ 27.18 เดือน และค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่มีชีวิตรอดโดยปราศจากโรค(median time of progression-free survival) เท่ากับ 29.00 เดือน และ 23.20 เดือน ตามลำดับ

ส่วนผลเปรียบเทียบความแตกต่างของการตอบสนองต่อการรักษาของสองกลุ่มที่มีและไม่มี ความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชัน พบว่า กลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชัน มีการตอบสนองต่อการรักษา ดีกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง โดยพบว่า กลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชันมีการตอบสนองต่อการรักษาทั้งหมด เท่ากับ ร้อยละ 100 กล่าวคือ กลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชันไม่มีผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาเลย ในขณะที่กลุ่มที่มีความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชันมีการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวม ร้อยละ 82.8 และไม่มีมีการตอบสนอง ร้อยละ 17.2 แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบผลการตอบสนองต่อการรักษาของสองกลุ่มที่มีและไม่มี ความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชัน โดยการทดสอบทางสถิติ พบว่า ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า *p* เท่ากับ 0.053)

ด้านการกลับเป็นซ้ำของสองกลุ่มที่มีและไม่มีคามผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมททีเลชั่น พบว่า กลุ่มที่ไม่มีคามผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมททีเลชั่น มีการกลับเป็นซ้ำไม่แตกต่างจากอีกกลุ่มหนึ่ง (ค่า *p* เท่ากับ 0.071) โดยพบว่า กลุ่มที่ไม่มีคามผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมททีเลชั่นมีการกลับเป็นซ้ำ 4 รายใน 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.0 ส่วนกลุ่มที่มีคามผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมททีเลชั่นมีการกลับเป็นซ้ำ 5 รายใน 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.8

จากการวิเคราะห์ตัวแปรตัวเดียว พบว่า ปัจจัยหรือตัวแปรที่มีผลต่อสภาพการมีชีวิตรอด และระยะเวลาการมีชีวิตรอด(dependent prognostic factors) ได้แก่

1. การมีหรือไม่มีคามผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมททีเลชั่น
2. ระยะเวลาของอาการและอาการแสดงที่น้อยกว่าหรือมากกว่า 2 เดือน

ส่วนปัจจัยอื่นๆในเรื่อง เพศ กลุ่มอายุ กลุ่มเชื้อชาติ ชนิดWHO ระยะโรค จำนวนของอาการและอาการแสดง วิธีการรักษา และการตรวจพบ EBVDNA ในก้อนมะเร็ง พบว่าไม่เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคจากการวิเคราะห์ตัวแปรตัวเดี่ยวนี้นี้ คือไม่มีผลต่อสภาพการมีชีวิตและระยะเวลาการมีชีวิตรอด

จากการวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัว (multivariate analysis) พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อสภาพการมีชีวิตรอด และระยะเวลาการมีชีวิตรอด ในลักษณะเป็น independent prognostic factors ได้แก่ การมีหรือไม่มีคามผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมททีเลชั่น และ ระยะเวลาของอาการและอาการแสดงที่น้อยกว่าหรือมากกว่า 2 เดือน เช่นเดียวกันกับที่วิเคราะห์ได้จากการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว โดยพบว่า ค่า hazard ratio(HR) ของ การไม่มีหรือมีคามผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมททีเลชั่น เท่ากับ 0.21 (ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.05-0.882) และระยะเวลาของอาการและอาการแสดงที่น้อยกว่าหรือมากกว่า 2 เดือน เท่ากับ 0.325(ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 0.113-0.936) แสดงให้เห็นว่า การมีคามผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมททีเลชั่น เพิ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกในเรื่องการเสียชีวิตและระยะเวลาการมีชีวิตที่สั้นกว่า เท่ากับ $1/0.21 = 4.76$ เท่า ส่วนระยะเวลาของอาการและอาการแสดงที่มากกว่า 2 เดือน เพิ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกในเรื่องการเสียชีวิตและระยะเวลาการมีชีวิตที่สั้นกว่าเท่ากับ $1/0.325 = 3.07$ เท่า

สรุปได้ว่า จากการวิเคราะห์ตัวแปรตัวเดียวและการวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัว การมีคามผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมททีเลชั่น เพิ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกในเรื่องการเสียชีวิตและระยะเวลาการมีชีวิตที่สั้นกว่า คือ ปัจจัยพยากรณ์สภาพการมีชีวิตรอดและระยะเวลาการมีชีวิตรอดได้ ส่วนการวิเคราะห์ระยะเวลามีชีวิตรอดโดยรวม (overall survival) ของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบแล้ว พบว่า ความแตกต่างกันของระยะเวลามีชีวิตรอดโดยรวม ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า *p* เท่ากับ 0.054) แต่เมื่อเปรียบเทียบระยะเวลามีชีวิตรอดโดยปราศจากโรคของทั้งสองกลุ่ม พบ

ว่า ความแตกต่างกันของระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรค(progression-free survival) ของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า p เท่ากับ 0.03

อภิปรายผลการวิจัย

ในด้านผลการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงบรรยายหรือพรรณนาของการศึกษารั้งนี้ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยเพียง 55 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาในช่วงปี พ.ศ. 2537-2542 ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยเฉลี่ยปีละประมาณ 100 ราย รวม ประมาณ 400-500 ราย ทำให้อาจขาดความน่าเชื่อถือในด้านข้อมูลเชิงพรรณนาไป กล่าวคือ กลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาอาจไม่สามารถเป็นตัวแทนประชากรทั้งหมดได้จริง ดังนั้น เพื่อให้ได้ผลการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงบรรยายที่สมบูรณ์และน่าเชื่อถือแล้ว ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยเพิ่มจำนวนประชากรที่ศึกษาต่อไป

ในด้านข้อมูลเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบแล้ว พบว่า ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยสองกลุ่มคล้ายคลึงกันดังแสดงในตารางในบทก่อนหน้า โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(ค่า p มากกว่า 0.05 ทั้งหมด) ดังแสดงในตารางเปรียบเทียบในบทก่อนหน้า ดังนั้น ข้อมูลเชิงวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของสิ่งที่ต้องการศึกษา ได้แก่ ระยะเวลาการมีชีวิตรอด การตอบสนองต่อการรักษา และการกลับเป็นซ้ำ ของสองกลุ่มเปรียบเทียบ จึงมีความน่าเชื่อถือได้คือว่า ไม่มีอคติเกิดขึ้นจากคางมแตกต่างของสองกลุ่ม(selection bias)

จากการทบทวนวรรณกรรมจากรายงานการศึกษาหลายรายงาน บ่งชี้ว่า การตรวจพบความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจาก methylation มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกหรือพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในมะเร็งหลายๆชนิด ได้แก่ ระยะเวลาการมีชีวิตอยู่สั้นกว่า ความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงกว่า และ การตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดี มากกว่ากลุ่มที่ยีน *p16* ไม่มี hypermethylation ทำให้น่าเชื่อว่าความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจาก hypermethylation ซึ่งเป็นกลไกที่สำคัญในการเกิดมะเร็งของศีรษะและลำคอและมะเร็งโพรงหลังจมูกน่าจะเป็นปัจจัยการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มีระยะเวลาการมีชีวิตอยู่สั้นกว่า ซึ่งอาจเกิดจากการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดี คือ เป็นปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อการรักษารวมทั้งมีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำสูงขึ้น

ผลที่ได้จากการศึกษาวิจัยครั้งนี้ จากการวิเคราะห์ตัวแปรตัวเดียวและการวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัว พบว่า การมีความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชัน จะเพิ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกในเรื่องการเสียชีวิตและระยะเวลาการมีชีวิตที่สั้นกว่า คือ ปัจจัยพยากรณ์สภาพการมีชีวิตรอดและระยะเวลาการมีชีวิตรอดได้ ผลการวิเคราะห์ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยรวม(median overall survival time) ของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(เพียงใกล้เคียงมีนัยสำคัญทางสถิติ) แต่จากผลวิเคราะห์ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรค(median progression-free survival time) ของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบ

พบว่า มีความแตกต่างกันกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า p เท่ากับ 0.03 ส่วนผลตอบสนองต่อการรักษาและการกลับเป็นซ้ำของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

แม้ว่า ผลการวิจัยข้างต้น ไม่เป็นไปอย่างที่ตั้งสมมติฐานไว้ทั้งหมด แต่อย่างน้อย พบว่า การมีความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชัน จะเพิ่มความเสถียรของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกในเรื่องการเสียชีวิตและระยะเวลาการมีชีวิตที่สั้นกว่า คือ ปัจจัยพยากรณ์สภาพการมีชีวิตรอดและระยะเวลาการมีชีวิตรอดได้ โดยอย่างน้อยก็พบว่า ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรค (median progression-free survival time) ของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า p เท่ากับ 0.03

ทั้งนี้ ผลการวิจัยข้างต้น ไม่เป็นไปอย่างที่ตั้งสมมติฐานไว้อย่างชัดเจน สาเหตุอาจเกิดจาก

1. จำนวนประชากรที่ทำการศึกษาน้อยเกินไป ถ้าเพิ่มจำนวนประชากรที่ศึกษามากขึ้นอาจเห็นผลแตกต่างทางสถิติที่ดีขึ้นของระยะเวลาการมีชีวิตรอด การตอบสนองต่อการรักษา และการกลับเป็นซ้ำของสองกลุ่มที่เปรียบเทียบก็ได้ รวมถึงความน่าเชื่อถือในด้านข้อมูลเชิงพรรณนาที่สมบูรณ์ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมจำนวนประชากรมากขึ้นต่อไป
2. การศึกษาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ซึ่งมีข้อเสียในด้านการเก็บข้อมูลอาจมีความผิดพลาดได้มาก เป็นผลต่อผลการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างดังกล่าว
3. อาจมีปัจจัยที่เป็นอคติหรือตัวกวนที่ยังไม่ทราบทำให้ไม่พบความแตกต่างของสองกลุ่มเปรียบเทียบ

อุปสรรคและข้อจำกัดในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ได้แก่

1. การศึกษาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ซึ่งมีข้อเสียในด้านการเก็บข้อมูลอาจมีความผิดพลาดได้มาก เป็นผลต่อผลการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างดังกล่าว แต่ด้วยข้อจำกัดในด้านเวลาที่มีน้อยในการศึกษาทำให้จำเป็นต้องเลือกรูปแบบการศึกษาดังกล่าว และอย่างน้อยข้อมูลจากการศึกษาครั้งนี้จะเป็นแนวทางในการศึกษาต่อไปในอนาคต
2. การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพียงกลไกเดียวของความผิดปกติของยีน *p16* คือ methylation อาจเป็นผลต่อผลการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างดังกล่าว แต่ด้วยข้อจำกัดในด้านเวลาและเงินค่าใช้จ่ายที่มีน้อยในการศึกษา ทำให้จำเป็นต้องเลือกรูปแบบการศึกษาดังกล่าว ดังนั้น จึงควรศึกษาความสัมพันธ์ทางคลินิกข้างต้นกับความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากกลไกอื่น ได้แก่ homozygous deletion , LOH และ point mutation รวมถึงโปรตีน P16 เพิ่มเติมต่อไป อาจทำให้เห็นผลแตกต่างทางสถิติที่ดีขึ้นของระยะเวลาการมีชีวิตรอด การตอบสนองต่อการรักษา และการกลับเป็นซ้ำของสองกลุ่มที่เปรียบเทียบก็ได้

ข้อเสนอแนะ

จากรายงานการศึกษาหลายรายงาน บ่งชี้ว่า การตรวจพบความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจาก hypermethylation เป็นพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในมะเร็งหลายๆชนิด และจากการศึกษานี้ การวิเคราะห์ตัวแปรตัวเดียวและตัวแปรหลายตัว พบว่า การมีความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชัน จะเพิ่มความเสถียรของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกในเรื่องการเสียชีวิตและระยะเวลาการมีชีวิตที่สั้นกว่า คือ ปัจจัยที่มีผลต่อสภาพการมีชีวิตรอดและระยะเวลาการมีชีวิตรอด โดยค่ามัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยปราศจากโรค (median progression-free survival time) ของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า p เท่ากับ 0.03 แต่จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบระยะเวลาการมีชีวิตรอดโดยรวม การตอบสนองต่อการรักษา และการกลับเป็นซ้ำของทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่า ความแตกต่างกันนี้ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ สาเหตุอาจเกิดจากสิ่งที่ได้อภิปรายไว้ข้างต้น ดังนั้น ข้อเสนอแนะที่ได้จากการศึกษาวิจัยนี้ คือ

1. ควรทำการศึกษาต่อในเรื่องนี้ ในลักษณะที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้า เพื่อลดปัญหาในเรื่องความผิดพลาดของข้อมูล และลดตัวกวนหรือปัจจัยที่เป็นอคติอื่นๆลงให้มากที่สุด
2. ต้องเพิ่มจำนวนประชากรที่ศึกษาวิจัยให้มากขึ้นด้วย
3. ควรศึกษาความสัมพันธ์ทางคลินิกข้างต้นกับความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากกลไกอื่น ได้แก่ homozygous deletion , LOH และ point mutation รวมถึงโปรตีน P16 อาจทำให้เห็นผลแตกต่างทางสถิติที่ดีขึ้นของระยะเวลาการมีชีวิตรอด การตอบสนองต่อการรักษา และการกลับเป็นซ้ำของสองกลุ่มที่เปรียบเทียบก็ได้

หากได้มีการศึกษาเพิ่มเติมข้างต้นแล้ว จึงจะสรุปได้ชัดเจนขึ้นว่า ความผิดปกติของยีน *p16* ที่เกิดจากเมทิลเลชัน และอื่นๆ จะสามารถเป็นปัจจัยพยากรณ์โรค ปัจจัยทำนายการกลับเป็นซ้ำ และปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกได้หรือไม่