

โรคมะเร็งเมลาโนมา: อุบัติการณ์ในประชากรไทยและองค์ความรู้ระดับโมเลกุลเพื่อพัฒนา กลยุทธ์ในการรักษาแบบมุ่งเป้า

ณัฐสุภา วิริยะกุลสิทธิ

ธเนศ สอนดา

พัชรีย์ กลมเกลี้ยง

วรศักดิ์ แก้วก่อ่ง

บทคัดย่อ มะเร็งเมลาโนมาเป็นโรคมะเร็งชนิดที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์เมลาโนไซต์ใต้ชั้นผิวหนัง เกิดได้จากหลายปัจจัย โดยเฉพาะปัจจัยจากความเสี่ยงจากการได้รับรังสีอัลตราไวโอเลตหรือรังสี UV จากแสงอาทิตย์แล้วส่งผลให้เกิดความผิดปกติในระดับดีเอ็นเอ และปัจจัยทางภูมิศาสตร์ที่ส่งเสริมให้ประเทศไทยเป็นประเทศที่ประชากรมีความเสี่ยงต่อการเกิดและพัฒนาของโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา จากการศึกษาข้อมูลพบว่าในประเทศไทยนั้นมีอุบัติการณ์เกิดโรคมะเร็งเมลาโนมาน้อย แต่มีอัตราการตาย คิดเป็นร้อยละ 48.08 จากอุบัติการณ์เกิดซึ่งนับว่าสูงมาก จากเหตุผลดังกล่าวการเฝ้าระวัง ป้องกัน และศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งเมลาโนมาในประเทศไทย เพื่อสะท้อนให้เห็น ความสำคัญและนำไปสู่นโยบายที่ท้าทายในการแก้ไขปัญหาสุขภาพในโรคมะเร็งชนิดนี้ซึ่งมักถูกมองข้ามจึงมีความสำคัญ บทความนี้ได้รวบรวมเนื้อหาของการเกิด ชนิด ปัจจัยเสี่ยงและกลไกระดับ โมเลกุลของโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา และมุ่งเน้นถึงการรวบรวมข้อมูลอุบัติการณ์เกิดของมะเร็ง เมลาโนมาในประเทศไทยในช่วงปี พ.ศ.2553-2562 ตามรายงานของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการ แพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จากการศึกษาอุบัติการณ์ 10 ปีย้อนหลังพบว่ายังคงมีรายงานผู้ป่วยรายใหม่ อย่างต่อเนื่อง ในบทความนี้ได้มีการกล่าวถึงการรักษาแบบมุ่งเป้าที่เป็นการรักษาอย่างจำเพาะในระดับ โมเลกุล เช่น การใช้ยา Vemurafenib และ Dabrafenib เพื่อยับยั้งการทำงานของโปรตีน BRAF ชนิด กลายพันธุ์ การใช้ยา Veliparib หรือ ABT-888 หรือการใช้สาร SRPIN340 และ SPHINX31 เพื่อยับยั้ง การเกิดมะเร็งทั้งในระดับเซลล์เพาะเลี้ยงและระดับสัตว์ทดลอง ซึ่งล้วนเป็นแนวทางพัฒนากลยุทธ์การ รักษาที่น่าสนใจในปัจจุบัน (วารสารโรคมะเร็ง 2564;41:134-150)

คำสำคัญ: การรักษาแบบมุ่งเป้า มะเร็งเมลาโนมา อุบัติการณ์

ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก

ผู้รับผิดชอบบทความ: วรศักดิ์ แก้วก่อ่ง (worasakk@nu.ac.th)

วันที่รับบทความ 30/7/2564, วันที่แก้ไข 30/9/2564, วันที่ตอบรับบทความ 8/11/2564

Melanoma: Incidence among the Thai population and the use of a molecular understanding of this cancer to improve the strategy of targeted therapyby **Natsupa Wiriyakulsit, Patcharee Klomkleang, Thanet Sornda,****Worasak Kaewkong***Department of Biochemistry, Faculty of Medical Science, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand***Abstract**

Melanoma is cancer arising from the abnormal growth of melanocytes under the skin layer. There are multifactorial etiologies for melanoma development, especially the ultraviolet (UV) derived from daily sunlight, which accelerates DNA damage. Thailand's geography increases the risk of melanoma among the Thai population. Remarkably, there are a relatively small number of melanoma cases in Thailand, but the mortality rate is high at 48.08%. It is crucial to provide practical prevention guidelines and early diagnosis to fulfill the critical objective of ensuring that patients receive appropriate treatment. This article summarized the evidence on the pathogenesis, risk factors, and especially the molecular mechanism of melanoma development and progression. Ten years of data on the incidence of melanoma among the Thai population during 2010-2019 were collected from the cancer registry of the National Cancer Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand. Remarkably, 10-years incidence reveals a continuous registry of new melanoma patients. In addition, this article discussed the basis for targeted therapy of melanoma using molecular target identification. Several in vitro and in vivo studies were reviewed dealing with the use of several gene targeting substances for melanoma treatment, including mutated BRAF targeting by Vemurafenib and Dabrafenib, apoptotic inducing by Veliparib (ABT-888), or correcting the splicing factor dysregulation by SRPIN340 and SPHINX31, which may serve as alternative molecular strategies for melanoma treatment. (Thai Cancer J 2021;41:134-150)

Keywords: incidence, melanoma cancer, targeted therapy**บทนำ**

มะเร็งเมลาโนมา คือ โรคมะเร็งผิวหนังที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์เมลาโนไซต์ใต้ชั้นผิวหนัง ซึ่งทำหน้าที่เป็นเซลล์สร้างเม็ดสี ทำให้คนมีสีผิวที่แตกต่างกันไป แบ่งออกได้หลายชนิดตามบริเวณที่เกิด โดยมีอาการแสดงแรกเริ่มคือ ฝ้า ซึ่งอาจจะเป็นฝ้าที่มีอยู่แล้วเปลี่ยนแปลงลักษณะไป เช่น มีขนาดโตขึ้น แผ่ขยายมากขึ้น ก้อนฝ้ามีสีไม่สม่ำเสมอ รูปร่างไม่แน่นอน ขอบไม่เรียบ หรือมีจุดบนผิวหนังและขยายใหญ่อย่างรวดเร็ว หากได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีก็จะตอบสนองต่อการ

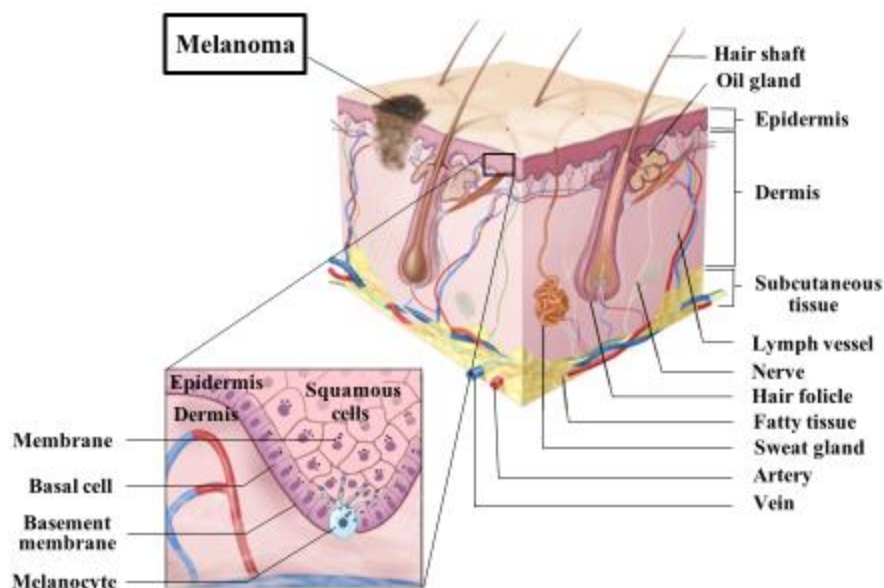
รักษาดี แต่หากตรวจพบช้า เซลล์มะเร็งเมลาโนมาจะสามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นได้และยากต่อการรักษา ด้วยเหตุนี้จึงทำให้โรคมะเร็งเมลาโนมาเป็นโรคมะเร็งที่มีรายงานตัวเลขอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำ แต่มีรายงานอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง ดังแสดงในปี 2019 โดยกลุ่มองค์กร Global Incidence and Mortality of Skin Cancer (GLOBOCAN)¹ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลการศึกษายืนยันให้เห็นความสัมพันธ์กับดัชนีประชากร (Human Development Index หรือ HDI) ของผู้ป่วยเมลาโนมาในประเทศออสเตรเลียและนิวซีแลนด์

ซึ่งปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งเมลาโนมา เป็นปัจจัยที่สามารถพบได้ในชีวิตประจำวันและหลีกเลี่ยงได้ยาก เช่น การมีไฝจำนวนมาก การมีกระ การมีผิวสีอ่อนซึ่งไวต่อแสงแดด มีประวัติการเป็นตุ่มใสหรือผิวไหม้จากแสงแดด ซึ่งความเสี่ยงที่เกิดจากรังสียูวีนี้ส่งผลให้กลุ่มประเทศที่ตั้งอยู่ในบริเวณใกล้เส้นศูนย์สูตร มีความเสี่ยงมากกว่าประเทศอื่นเนื่องจากเหตุผลทางภูมิศาสตร์ และประเทศไทยซึ่งก็เป็นประเทศที่ตั้งอยู่เหนือเส้นศูนย์สูตรเขตร้อนก็เป็นหนึ่งในกลุ่มประเทศที่ได้รับผลกระทบจากปัจจัยนี้ด้วยเช่นกัน บทความนี้ออกเหนือจากการกล่าวถึงโรคมะเร็งเมลาโนมา ยังได้มุ่งเน้นถึงการรวบรวมข้อมูลเชิงอุปบัติการณ์เกิดของโรคมะเร็งเมลาโนมาในประเทศไทย ในช่วงปี พ.ศ.2553-2562 ของประชากรไทยแยกตามเพศ ช่วงอายุและชนิดของโรค โดยจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่ามะเร็งเมลาโนมามีจำนวนผู้ป่วยใหม่ในทุกปี และมะเร็งชนิดนี้ยังเป็นปัญหาสำคัญที่ถูกมองข้าม ในการเขียนครั้งนี้จึงมีการกล่าวถึงการมุ่งเป้าการรักษาโดยอาศัยพื้นฐานความรู้ทางชีวเคมีและชีววิทยา ซึ่งเป็นการใช้ยา รักษาโดยตรงต่อความผิดปกติในระดับเซลล์ เช่น การใช้ยา Vemurafenib และ Dabrafenib เพื่อยับยั้งการทำงานของโปรตีน BRAF ชนิดกลายพันธุ์ เพื่อลดการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็ง การใช้ยา Veliparib หรือ ABT-888 เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโต การเคลื่อนที่บุกรุกเนื้อเยื่อ และยังเพิ่มการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์มะเร็ง หรือการใช้สาร SRPIN340 และ SPHINX31 เพื่อยับยั้งการเกิดมะเร็งเมลาโนมาทั้งในระดับเซลล์เพาะเลี้ยงและ

ระดับสัตว์ทดลองโดยผ่านวิถีกลไกระดับยีนและโปรตีนที่จำเพาะ เป็นต้น

โรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาเป็นมะเร็งที่พัฒนามาจากความผิดปกติของเซลล์เมลาโนไซต์ ซึ่งเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ผลิตเมลานิน หรือเม็ดสีซึ่งมีหน้าที่ปกป้องชั้นผิวหนัง และทำให้มนุษย์มีสีผิว รวมทั้งสีตาที่แตกต่างกันออกไป โรคมะเร็งชนิดนี้สามารถเกิดได้ทุกตำแหน่งในร่างกาย มีลักษณะเด่นคือไม่สมมาตร (Asymmetry), ขอบไม่เรียบ (Border irregularity), มีหลายสี (Color variegation), มีขนาดใหญ่มากกว่า 6 มิลลิเมตร (Diameter >6 mm.) และมีการพัฒนา (Evolving)² โดยลักษณะของรอยโรคมะเร็งเมลาโนมาบนชั้นผิวหนังสามารถแสดงเป็นภาพกราฟิกตัดแปลงได้³ ดังภาพที่ 1 โดยโรคมะเร็งเมลาโนมาเป็นโรคมะเร็งผิวหนังที่มีความรุนแรงของโรคสูง แม้ว่าในปัจจุบันจะมีการรักษาที่ได้ผลดี เช่น การรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบกำหนดเป้าหมาย และภูมิคุ้มกันบำบัดที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (The United States Food and Drug Administration: U.S. FDA) แล้วก็ตาม⁴

จากข้อมูลอุบัติการณ์ทั่วโลก แสดงให้เห็นว่าในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาโรคมะเร็งเมลาโนมามีอุบัติการณ์เกิดโรคที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง แม้ว่าจะมีการวินิจฉัยโรคและการรักษาในรูปแบบที่ดีขึ้น แต่จำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งเมลาโนมาที่มีรายงานในปี 2018 โดย Global Cancer Observatory ยังสูงถึง 60,712 คน ทั่วโลก⁵



ภาพที่ 1 มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา (ดัดแปลงจาก McGrath และคณะ 2010)

ประเภทของมะเร็งเมลาโนมา

โรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาสามารถแบ่งออกได้หลายประเภทตามลักษณะพยาธิวิทยาทางคลินิก (Clinicopathologic subtypes) ในที่นี้จะกล่าวถึงประเภท โดยเรียงตามความถี่ในการพบ 6 ประเภท^{2, 6-8} ดังนี้

1. Superficial Spreading Melanoma (SSM) เป็นชนิดที่พบได้ทั่วร่างกาย มีหลายสัณฐานแบบกลุ่ม รอยแผลจะหนา แข็ง มีขนาดใหญ่และขอบไม่เรียบ

2. Nodular Melanoma (NM) พบบ่อยที่บริเวณลำตัวและแขนขา มักมีสีน้ำตาลเข้ม แดง หรือดำ และมีเลือดออก รอยโรคจะมีขอบเขตชัดเจน มีความรุนแรง

3. Lentigo Maligna Melanoma (LMM) มีระยะการเจริญเติบโตแบบกระ (Hutchinson's

Freckle) มีคุณสมบัติในการแพร่กระจายต่ำ จะแสดงลักษณะเป็นก้อนนูนเมื่อรอยโรคมีขนาดใหญ่ถึง 5-7 ซม.

4. Acral Lentiginous Melanoma (ALM) พบได้น้อยที่สุด รอยโรคมักมีขนาดใหญ่ มักพบที่บริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า หรือใต้เล็บมือเล็บเท้า รอยโรคชนิดนี้มักลึก มีลักษณะคล้าย LMM ผู้ป่วยมักเพิกเฉยในระยะพัฒนารอยโรค ในบริเวณเล็บจะเห็นรอยโรคเป็นแถบสี⁶

5. Desmoplastic Melanoma (DM) เป็นชนิดที่พบได้น้อย มีลักษณะเป็นรอยจุด หรือรอยคล้ายแผลเป็น มักเกิดบริเวณใบหน้า ศีรษะ คอ แขนขา ในบริเวณที่สัมผัสแสงแดด รอยโรคมักมีสีชมพู หรือสีแดง⁷

6. Mixed Epithelioid and Spindle Cell Melanoma เป็นมะเร็งเมลาโนมาชนิดที่พบได้น้อย

มาก และมีการพยากรณ์โรคต่ำ รอยโรคไม่สามารถสังเกตเห็นได้โดยง่ายด้วยตาเปล่า รวมทั้งไม่ได้แสดงให้เห็นจากระดับภูมิคุ้มกันที่เปลี่ยนแปลงจากการเกิดโรคมะเร็งเมลาโนมาทั่วไป ต้องตรวจทางเซลล์วิทยาถึงจะสามารถระบุโรคได้ อย่างไรก็ตาม โรคมะเร็งเมลาโนมาที่ไม่สามารถระบุประเภทได้ จะถูกระบุเป็น Malignant melanoma แบบ Not Otherwise Specified หรือ NOS ซึ่ง หมายถึง โรคมะเร็งเมลาโนมาที่ไม่มีลักษณะเฉพาะ

นอกจากนี้ยังมีมะเร็งเมลาโนมาชนิดอื่น ได้แก่ Mucosal melanoma ซึ่งพบได้น้อยโดยพบเพียงร้อยละ 0.8-3.7 โดยเป็นมะเร็งเมลาโนมาของเยื่อเมือก (Mucosal membrane) พบมากที่บริเวณศีรษะและลำคอ⁹ และ Uveal melanoma ซึ่งเป็นมะเร็งเมลาโนมาในชั้นยูเวีย (Uveal tract) ของดวงตา จากรายงานสถิติของประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าในประชากร 1 ล้านคน พบเพียง 6 คนต่อปี โดยมีปัจจัยเสี่ยงสำคัญเป็นการได้รับรังสียูวี¹⁰

ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งเมลาโนมาชนิด Cutaneous melanoma

ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มักเป็นปัจจัยจากรอยตำหนิบนร่างกาย (Melanocytic nevi) ร้อยละ 25 ของการเกิดโรคมักเกิดร่วมกับรอยปาน หรือไฝเดิมที่มีอยู่ก่อนแล้ว โดยผู้ป่วยที่มีตำหนิเดิมมากกว่า 100 รอยจะมีความเสี่ยงต่อโรคเพิ่มขึ้น 7 เท่า โดยเฉพาะเมื่อมีขนาดใหญ่ ลักษณะภายนอกบางลักษณะยังสามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคได้ เช่น การมีผิวขาว มีฝ้า กระ การมีดวงตาสีสว่าง ภาวะผิวไวต่อแสงแดด

โดยลักษณะดังกล่าวสามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งเมลาโนมาได้ถึงร้อยละ 50 รวมถึงปัจจัยทางพันธุกรรมคือการที่เคยมีคนในครอบครัวป่วยเป็นโรคมะเร็งเมลาโนมาก่อน² และการป่วยเป็นโรคทางพันธุกรรมบางโรค รวมไปถึงการได้รับรังสีรักษา การอยู่ในภาวะภูมิคุ้มกันในร่างกายต่ำจากการได้รับสารเคมีบางชนิด การที่เคยมีประวัติการถูกทำลายชั้นผิวหนังโดยตรงจากแสงแดด เช่น มีประวัติการเป็นตุ่มน้ำจากการถูกแดดเผา มีประวัติผิวไหม้จากแสงแดด เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ปัจจัยสำคัญที่สุดที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาคือการรับรังสีอัลตราไวโอเล็ตซึ่งพบมากในแสงแดดในปริมาณมากเป็นเวลานาน^{2,11}

อุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเมลาโนมาทั่วโลก

เนื่องด้วยโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มักพบรายงานในกลุ่มคนผิวขาว ประเทศที่พบผู้ป่วยโรคนี้จึงมักเป็นประเทศที่มีประชากรผิวขาวและลักษณะทางภูมิศาสตร์ที่สัมผัสต่อแสงแดดสูงหรือต่อเนื่องเป็นเวลานาน โดยพบผู้ป่วยโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมามากที่สุดในประเทศออสเตรเลีย คือ ประมาณ 36.6 คนต่อประชากร 100,000 คน รองลงมา คือ ประเทศนิวซีแลนด์ เดนมาร์ก เนเธอร์แลนด์ และนอร์เวย์ ที่มีอัตราการเกิดโรคต่อประชากร 100,000 คน อยู่ที่ 31.6, 29.7, 27.0 และ 26.4 คน ตามลำดับ ในขณะที่ประเทศที่มีผู้ป่วยโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาน้อยที่สุด (น้อยกว่า 0.2 คนต่อประชากร 100,000 คน) ได้แก่ เวียดนาม เนปาล และบาห์เรน ในขณะที่ประเทศอิหร่านซึ่งมี

ภูมิศาสตร์เป็นพื้นที่ทะเลทราย มีอุบัติการณ์ของผู้ป่วยอยู่ที่ 0.22 คนต่อประชากร 100,000 คน¹²

ภูมิศาสตร์ประเทศไทยกับความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา

จากข้อมูลอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาทั่วโลก ประเทศที่มีอัตราการเกิดสูงที่สุดมักมีที่ตั้งในบริเวณใกล้เส้นศูนย์สูตรซึ่งเป็นบริเวณที่สัมผัสแสงจากดวงอาทิตย์สูงกว่าพื้นที่อื่น โดยมีปัจจัยร่วมในเรื่องของสีผิวคน ผิวขาวจะมีโอกาสเสี่ยงในการเกิดโรคนี้ ทำให้ประเทศที่พบผู้ป่วยโรคมะเร็งเมลาโนมามากที่สุดเป็นประเทศที่มีประชากรผิวขาว เช่น ประเทศออสเตรเลีย และนิวซีแลนด์ แต่อย่างไรก็ตาม ในประเทศที่มีอัตราการเกิดโรคต่ำกลับมีข้อมูลรายงานอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับประเทศที่มีการเกิดโรคก่อนข้างสูง¹²

ประเทศไทยเป็นประเทศหนึ่งที่อยู่ในบริเวณใกล้เส้นศูนย์สูตร มีภูมิประเทศที่หลากหลาย ส่วนใหญ่มักเป็นที่ราบหรือที่ราบสูงโดยเฉพาะในภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ในขณะที่มีข้อมูลรายงานตัวเลขสำหรับประชากรไทยมีอัตราการเกิดโรคมะเร็งเมลาโนมาอยู่ที่ 0.52 คน และอัตราการตายอยู่ที่ 0.25 คนต่อประชากร 100,000 คน คิดเป็นร้อยละ 48.08 ซึ่งเมื่อนำข้อมูลมาเปรียบเทียบกับประเทศออสเตรเลียที่มีอัตราการเกิดโรค 36.6 คน แต่มีอัตราการตายอยู่ที่ 2.4 คนต่อประชากร 100,000 คน โดยคิดเป็นร้อยละ 6.56 จึงสามารถกล่าวได้ว่า ถึงแม้อัตราการเกิดโรคมะเร็ง

ผิวหนังเมลาโนมาของประเทศไทยจะน้อย แต่กลับมีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง

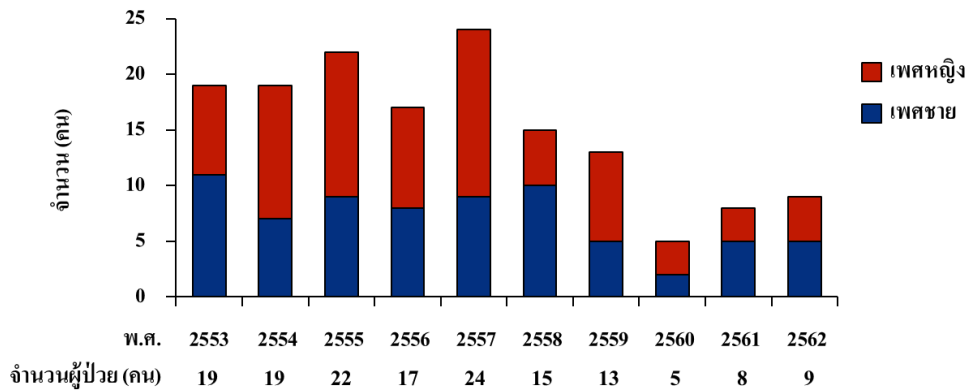
อีกทั้งยังมีรายงาน Age-standardized incidence rate (ASR) หรืออัตราอุบัติการณ์ปรับมาตรฐานอายุของโรคมะเร็งผิวหนัง (Skin cancers) ในภาพรวมในประเทศไทยในช่วงปี ค.ศ.2013-2015 คิดเป็นผู้ป่วยเพศหญิง 3.8 คน และผู้ป่วยเพศชาย 3.6 คน โดยเมื่อเทียบเป็นรายจังหวัด มีผู้ป่วยเพศหญิงสูงสุดที่จังหวัดลำพูน ลำปาง และลพบุรี คิดเป็น 5.9, 5.9 และ 5.0 คนต่อประชากร 100,000 คนตามลำดับ ในขณะที่มีผู้ป่วยเพศชายสูงสุดที่จังหวัดลำพูน เชียงใหม่ และลำปาง คิดเป็น 7.5, 5.0 และ 4.9 คนต่อประชากร 100,000 คนตามลำดับ เมื่อแยกเป็นชนิดของเมลาโนมา เทียบเป็นร้อยละ ในมะเร็งผิวหนังทุกชนิดมีผู้ป่วยเพศหญิงสูงสุดที่จังหวัดสุราษฎร์ธานี อุบลราชธานี และลพบุรี คิดเป็นร้อยละ 30, 23 และ 20 ตามลำดับ ในขณะที่มีผู้ป่วยเพศชายสูงสุดที่จังหวัดอุบลราชธานี อุรธานี และลพบุรี คิดเป็นร้อยละ 33, 22 และ 19 ตามลำดับ¹³ ซึ่งภูมิศาสตร์ของจังหวัดเหล่านี้เอง ที่สะท้อนให้เห็นถึงความเป็นไปได้กับความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาในประชากรไทย

อุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งเมลาโนมาในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2553-2562

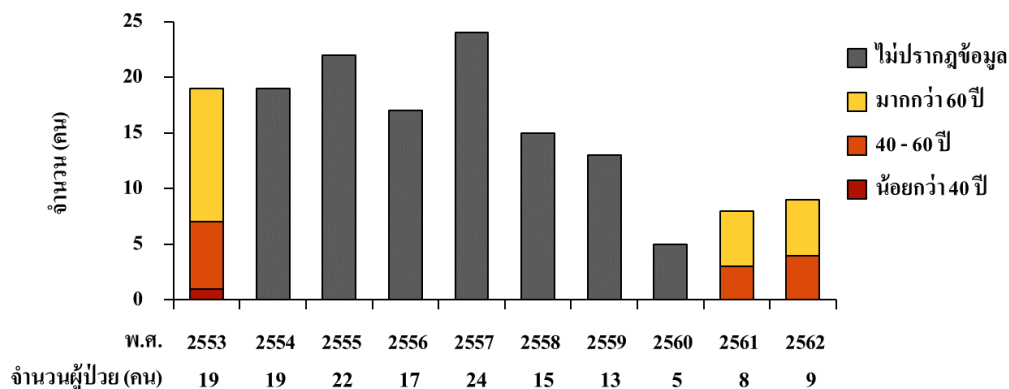
บทความนี้ได้ทำการรวบรวมข้อมูลอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเมลาโนมาในประเทศไทยช่วงปี พ.ศ. 2553-2562 (10 ปี) โดยทำการสืบค้น

และวิเคราะห์ข้อมูลเชิงตัวเลขจากทะเบียนมะเร็ง (Cancer registry) สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข¹⁴ โดยได้ทำการวิเคราะห์และจัดการ เพื่อจำแนกข้อมูลออกเป็น 3 ชุดข้อมูล ได้แก่ อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็ง

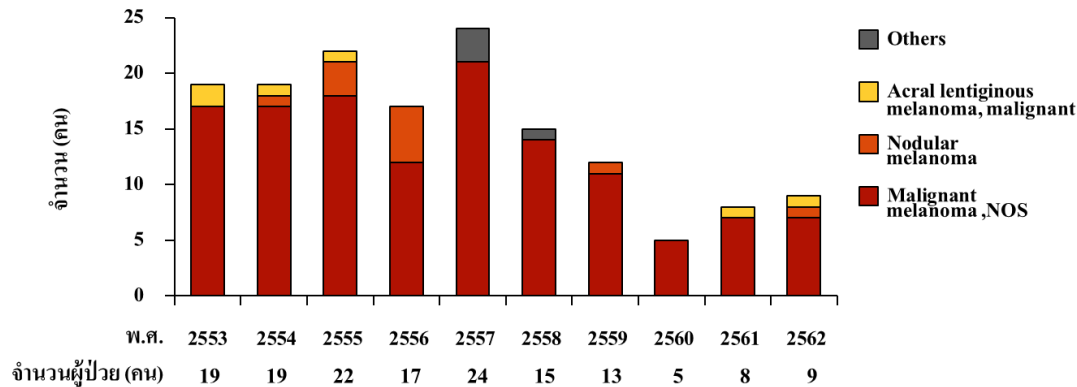
โนมาแยกตามเพศโดยแสดงในภาพที่ 2 อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเมลาโนมาแยกตามช่วงอายุโดยแสดงในภาพที่ 3 และอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเมลาโนมาแยกตามชนิดของโรค ภาพที่ 4



ภาพที่ 2 แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเมลาโนมาในปี พ.ศ. 2553-2562 โดยจำแนกตามเพศ



ภาพที่ 3 แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเมลาโนมาในปี พ.ศ. 2553-2562 โดยจำแนกตามช่วงอายุ



ภาพที่ 4 แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเมลาโนมาในปี พ.ศ. 2553-2562 โดยจำแนกตามชนิดของมะเร็งเมลาโนมา

จากข้อมูลอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเมลาโนมาในปี พ.ศ. 2553-2562 พบว่ามีแนวโน้มของผู้ป่วยที่ลดลงโดยจะเห็นได้อย่างชัดเจนในช่วงปี พ.ศ. 2557-2560 ที่พบว่ามีรายงานผู้ป่วยจำนวน 24 รายในปี พ.ศ. 2557 และลดลงเป็น 5 รายในปี พ.ศ. 2560 และเมื่อพิจารณาข้อมูลโดยการจำแนกเพศจากภาพที่ 2 จะสังเกตเห็นได้ว่ามีรายงานผู้ป่วยเพศหญิงในสัดส่วนที่ค่อนข้างสูงกว่าในเพศชาย ในช่วงปี พ.ศ. 2554-2560 (ยกเว้นปี พ.ศ. 2558) แต่เมื่อเริ่มมีจำนวนผู้ป่วยรายงานกลับสูงขึ้นอีกครั้งเป็นจำนวน 8 และ 9 รายในปี พ.ศ. 2561 และ 2562 ตามลำดับ จะสามารถสังเกตได้ว่ามีรายงานผู้ป่วยเพศชายในสัดส่วนที่ค่อนข้างสูงกว่าในเพศหญิง และจากภาพที่ 3 สามารถสะท้อนข้อมูลให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีรายงานอยู่ในช่วงอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตาม ข้อมูลในปี พ.ศ. 2554-2560 ทางสถาบันมะเร็งได้รวมมะเร็งเมลาโนมาไว้ในมะเร็งผิวหนังชนิดอื่น ทำให้ไม่สามารถแยกข้อมูลตามช่วงอายุได้ และจากภาพที่ 4 เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามชนิดของมะเร็งพบว่า ในทุกปีที่มีรายงานผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 70 ถูกจำแนกอยู่ใน

กลุ่มที่เป็นชนิด Malignant melanoma, NOS ซึ่งหมายถึงกลุ่มชนิดของโรคมะเร็งเมลาโนมาที่ไม่มีระบุลักษณะเฉพาะ (Not Otherwise Specified feature)

กลไกสำคัญของการเกิดโรคมะเร็งเมลาโนมา

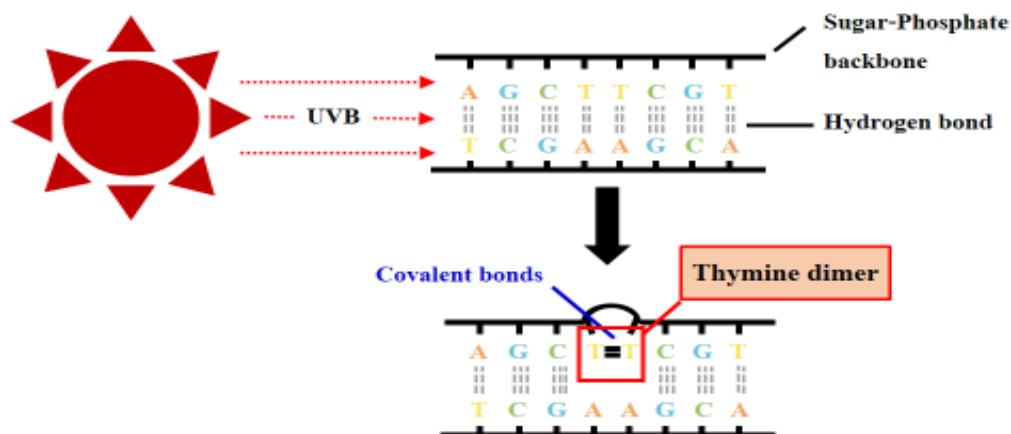
รังสีอัลตราไวโอเล็ตกับความเสียหายของดีเอ็นเอและข้อมูลพันธุกรรม

ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการเกิดโรคมะเร็งเมลาโนมา คือ รังสีอัลตราไวโอเล็ตหรือรังสียูวี (Ultraviolet: UV) จากแสงอาทิตย์ โดยรังสีดังกล่าวสามารถก่อให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอ เกิดความไม่สมดุลของการเกิดอนุมูลอิสระในร่างกาย รวมถึงทำให้เกิดการอักเสบได้ผิวหนัง โดยรังสียูวีแบ่งออกเป็น 3 ชนิดตามช่วงความยาวคลื่น คือ ยูวีเอ (UVA) ยูวีบี (UVB) และ ยูวีซี (UVC) โดยชนิดที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการก่อโรคมะเร็งเมลาโนมาคือ รังสียูวีบี เนื่องจากรังสียูวีบีมีผลโดยตรงต่อความบกพร่องของกระบวนการซ่อมแซมความผิดปกติของนิวคลีโอไทด์หน่วยย่อยที่เป็นองค์ประกอบของสายดีเอ็นเอและก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของดีเอ็นเอ หรือ Nucleotide excision repair (NER)

pathway โดยจะก่อให้เกิดการเหนี่ยวนำให้เบสประเภทไพริมิดีน (pyrimidine) ชนิดไทมีน (Thymine) สองตัวที่ติดกันมาเข้าคู่กันด้วยพันธะโควาเลนต์ เกิดเป็น Thymine dimer¹⁵ แทนที่จะไปเข้าคู่กับเบสพิวรีน (purine) ชนิดอะดีนีน (adenine) กับดีเอ็นเอสายตรงข้าม ดังแสดงในภาพที่ 5 โดยประเภทของ thymine dimer ที่พบบ่อย เช่น Cyclobutane pyrimidine dimers (CPDs) และ 6-4 photoproducts (6-4PPs) กระบวนการดังกล่าวยังสามารถนำไปสู่อาการผิวหนังไวต่อแสงมากผิดปกติ (Xeroderma pigmentosum) ซึ่งจะส่งเสริมความรุนแรงของผลกระทบจากรังสีวิทยุต่อผิวหนังมากขึ้น¹⁶

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่าความเสี่ยงของโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมามีความเกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของยีน Serine/

threonine-protein kinase B-Raf (BRAF) ที่มีการกลายพันธุ์โดยมีลำดับกรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 600 ในสายโปรตีนจากกรดอะมิโนชนิดวาลีน (V) เป็นกรดกลูตามิก (E) ซึ่งมีการสำรวจพบในผู้ป่วยมะเร็งร้อยละ 60 รวมทั้งยังส่งผลต่อการกลายพันธุ์ของยีนที่มีหน้าที่ยับยั้งกิจกรรมต่าง ๆ ของมะเร็ง เช่น Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A (CDKN2A) ในวัฏจักรเซลล์และ Cellular tumor antigen p53 (TP53) ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นยีนยับยั้งมะเร็ง (Tumor Suppressor Gene) จากการกลายพันธุ์และนำไปสู่การทำงานที่ผิดปกติของโปรตีนเหล่านี้เป็นผลทำให้ส่งเสริมการก่อตัวของโรคมะเร็งและการเจริญของโรคที่มีความรุนแรงมากขึ้น ถึงแม้การกลายพันธุ์เหล่านี้ไม่ได้เป็นผลจากการได้รับรังสีวิทยุโดยตรง แต่สามารถพบได้มากในผิวหนังส่วนที่ได้รับแสงแดดเป็นประจำ¹⁶



ภาพที่ 5 การเกิด Thymine dimer (ดัดแปลงจาก Li X และคณะ 2019)

ความผิดปกติระดับยีนในโรคมะเร็งเมลาโนมา

โรคมะเร็งเมลาโนมามีแนวโน้มที่จะพัฒนาการกลายพันธุ์ผ่านทางวิถีการส่งสัญญาณภายในเซลล์ที่ชื่อว่า Mitogen- Activated Protein Kinase pathway หรือ MAPK pathway ซึ่งควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ การเพิ่มจำนวน การแบ่งเซลล์และการตายของเซลล์ หากมีการส่งสัญญาณผ่านทางวิถีสัญญาณนี้มากเกินไป จะให้เซลล์มีการเจริญเติบโตหรือมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากกว่าปกติ ซึ่งเป็นสาเหตุของมะเร็ง โดย MAPK pathway จะถูกกระตุ้นโดยการจับตัวของ growth factor และ receptor tyrosine kinase (RTK) บนผิวเซลล์และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ Guanosine triphosphate หรือ GTPase activity ของ Rat sarcoma viral oncogene (RAS) จากนั้นจะมีการส่งสัญญาณไปยังโปรตีนใน pathway ต่าง ๆ เช่น Rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF), Mitogen-activated protein kinase (MEK) และ Extracellular-related kinase (ERK) แล้วทำให้โปรตีนเป้าหมายสามารถเคลื่อนที่เข้าสู่นิวเคลียส (Nuclear translocation) เพื่อกระตุ้นปัจจัยการถอดรหัสของยีนที่ส่งเสริมวัฏจักรของเซลล์ ยกตัวอย่างเช่น การกระตุ้นวิถีสัญญาณ Phosphoinositide 3-kinase/Protein kinase B (PI3K/AKT) pathway เพื่อควบคุมการเจริญเติบโตและการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งเมลาโนมา¹⁷

การตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งเมลาโนมาในห้องปฏิบัติการ

ในวิธีดั้งเดิม หากพบไฟที่มีลักษณะผิดปกติหรือมีขนาดใหญ่ขึ้นตามลักษณะของโรคมะเร็งเม

ลาโนมา แพทย์จะตรวจคัดกรองและเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อ ซึ่งสามารถทำได้ 2 วิธี คือ วิธีที่ 1 การตัดชิ้นเนื้อบางส่วนไปตรวจ (incisional biopsy) ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดใหญ่ หรืออยู่ในตำแหน่งที่ไม่สามารถตัดออกหมดได้ เช่น ฝ่ามือ ฝ่าเท้า เป็นต้น และวิธีที่ 2 การตัดผิวหนังบริเวณที่ปรากฏความผิดปกติทั้งหมดไปตรวจ (excisional biopsy) ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดเล็ก (เช่น มีเส้นผ่านศูนย์กลางของรอยโรคน้อยกว่า 1.5 มิลลิเมตร) หรือมีรอยโรคในบริเวณที่มีพื้นที่ผิวหนังพอให้ตัดออกได้ทั้งหมด ชิ้นเนื้อที่ตัดออกมาจะถูกทำให้บางที่สุด เช่น การตัดด้วยเครื่อง Microtome ทางพยาธิวิทยา และย้อมด้วยสีย้อมขึ้นเนื้อเพื่อระบุตำแหน่งของนิวเคลียสและไซโทพลาสซึมของเซลล์เพื่อตรวจสอบความผิดปกติของเนื้อเยื่อภายใต้กล้องจุลทรรศน์โดยพยาธิแพทย์¹⁸

ในปัจจุบัน นอกเหนือจากการตรวจคัดกรองและเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อเพื่อตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา แพทย์อาจตรวจวินิจฉัยโรคด้วยการใช้กล้องสำหรับส่องดูรอยโรค (Dermoscopy) เพื่อตรวจดูโครงสร้างของรอยโรคที่มองไม่เห็นด้วยตาเปล่า ทำให้สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ระยะแรกเริ่ม ในปัจจุบันมีการใช้ Total-body photographic images หรือการถ่ายภาพทั้งตัว เพื่อเฝ้าระวังในระยะสั้น เนื่องจากมะเร็งเมลาโนมาบางชนิดไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยตาเปล่า ทำให้วินิจฉัยโรคได้ยาก ภาพที่สามารถจัดเก็บเป็นประวัติได้จึงสามารถชี้ให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยของรอยโรคได้

การรักษาและป้องกันโรคมะเร็งเมลาโนมา

แนวทางการรักษา

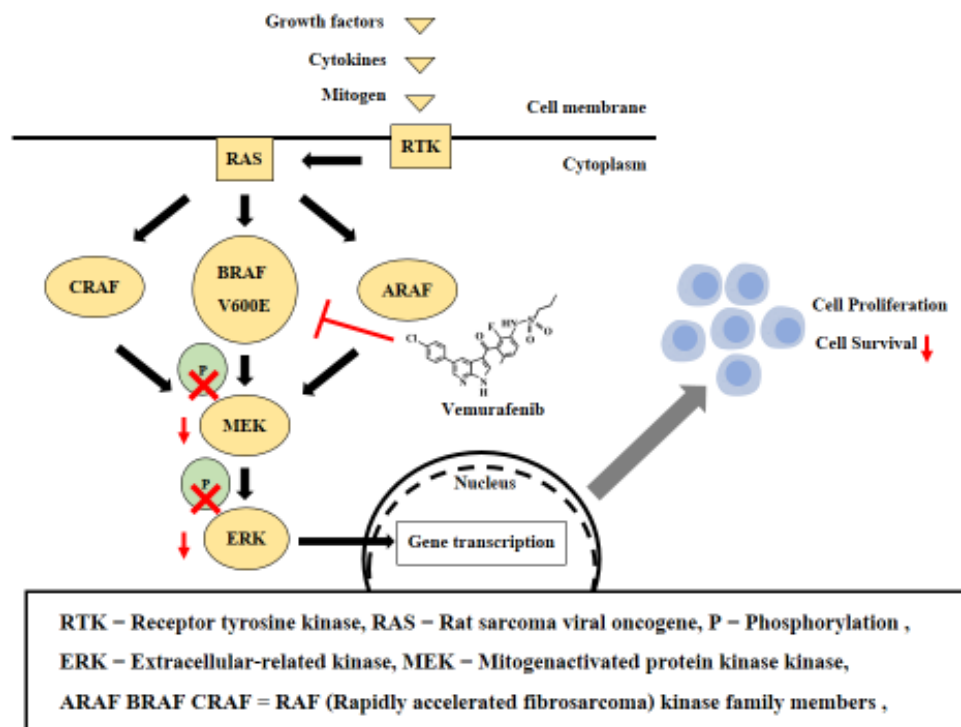
วิธีหลักที่ใช้รักษาโรคมะเร็งเมลาโนมา คือ การผ่าตัด โดยจะต้องผ่าตัดเอาเนื้อส่วนที่เป็นมะเร็งออกทั้งหมด จากนั้นเอาเนื้อส่วนอื่นมาปิดแทนที่ และติดตามอาการเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปีเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ส่วนวิธีการรักษาด้วยการใช้รังสีบำบัดนั้น ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ หรือใช้ร่วมกับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง และการรักษาด้วยเคมีบำบัดถูกใช้โดยเฉพาะในกรณีที่โรคมะเร็งเป็นโรครุนแรง หรือมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นแล้ว อย่างไรก็ตามแพทย์อาจจะวินิจฉัยให้ใช้วิธีภูมิคุ้มกันบำบัด โดยฉีดสารกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน และปล่อยให้ภูมิคุ้มกันทำลายเซลล์มะเร็ง¹¹ แต่วิธีเหล่านี้มีผลข้างเคียงมากพอสมควร จึงมีการคิดวิธีการรักษาแบบใหม่ คือ วิธีการรักษาโดยใช้ยาต้านมะเร็งจำเพาะโมเลกุลเป้าหมายในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน

การรักษาโดยการมุ่งเป้าโมเลกุลเป้าหมาย

การรักษาโดยการมุ่งเป้าโมเลกุลเป้าหมาย หรือ Targeted therapy คือ การใช้ยาต้านมะเร็งโดยตรงต่อความผิดปกติในระดับเซลล์และโมเลกุลภายในเซลล์ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นโปรตีนแล้วใช้สารยับยั้งที่มี

คุณสมบัติการเข้าจับจำเพาะกับโมเลกุลโปรตีนเป้าหมาย (Specific protein inhibitor) ที่มีการแสดงออกที่สูงในเซลล์มะเร็ง ในปัจจุบันมีการใช้ยา Vemurafenib และ Dabrafenib ใน การรักษาโรคมะเร็งเมลาโนมา โดยเป็นยาที่จำเพาะต่อการยับยั้งการทำงานของโปรตีน BRAF ที่เกิดการกลายพันธุ์ (Mutations)¹⁹ ซึ่งพบมากในผู้ป่วยมะเร็งเมลาโนมา²⁰

มีการรายงานผลการทดลองโดยการรักษาด้วยยา Vemurafenib ที่สามารถยับยั้งการทำงานของโปรตีนไคเนสหรือเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ปรับแต่งโปรตีนอื่นโดยการเติมหมู่ฟอสเฟต ได้มากกว่า 200 ไคเนส รวมถึงสามารถยับยั้งโปรตีน BRAF ที่เกิดการกลายพันธุ์ (ชนิดที่โดดเด่น คือ BRAF V600E) รวมถึง โปรตีน C-Raf-1 Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase (CRAF1) และโปรตีนที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่มของ RAF-Kinases เมื่อใช้ยา Vemurafenib จะนำไปสู่การยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) และลดสัญญาณผ่าน MEK และ ERK ด้วยการลดระดับการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องในกระบวนการต่าง ๆ ที่ส่งผลให้เกิดมะเร็ง เช่น ลดการเพิ่มจำนวนและการรอดชีวิตของเซลล์มะเร็งเมลาโนมา²¹ ดังภาพที่ 6



ภาพที่ 6 กลไกของยา Vemurafenib ต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง(ดัดแปลงจาก Sharma A และคณะ 2012)

จากการศึกษาก่อนหน้าเกี่ยวกับการพัฒนา ยาที่จำเพาะต่อโมเลกุลเป้าหมายในการรักษามะเร็ง เมลาโนมาที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน BRAF ในปี 2018 มีชุดการทดลองในกลุ่มผู้ป่วยชื่อว่า BREAK – MB Trial²⁰ ซึ่งเป็นการให้ยา Dabrafenib ร่วมกับยา Trametinib เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (Placebo) ให้ผลว่าการใช้ร่วมกัน 2 ชนิดสามารถ หยุดการพัฒนาความรุนแรงของโรคมะเร็งได้ การ ทดสอบการใช้ยาในผู้ป่วยยังมีการศึกษาอย่าง ต่อเนื่องอีกหลายชุดการทดสอบในชนิดของยาที่ หลากหลาย ยกตัวอย่างเช่นในปี 2019 มีชุดการ ทดลองในกลุ่มผู้ป่วยชื่อว่า CoBRIM Trial²² ได้มี การให้ยา Vemurafenib ร่วมกับ Cobimetinib ซึ่ง เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของโปรตีน Mitogen- activated extracellular kinase (MEK) พบว่า สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้มากกว่า

20 เดือน ซึ่งสูงกว่าการใช้ยา Vemurafenib เพียง ชนิดเดียว ในขณะที่เมื่อปี 2020 ได้มีชุดการทดลอง ในกลุ่มผู้ป่วยชื่อว่า COLUMBUS Trial²³ โดยมีการ ให้ยา 3 รูปแบบ ได้แก่ รูปแบบที่ 1 เป็นการใช้ยา Encorafenib ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของ โปรตีน BRAF ที่เกิดการกลายพันธุ์ ร่วมกันกับ Binimetinib ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของ โปรตีน MEK1 และ MEK2 รูปแบบที่ 2 เป็นการใช้ ยา Vemurafenib เพียงชนิดเดียว และรูปแบบที่ 3 เป็นการใช้ยา Encorafenib เพียงชนิดเดียว พบว่า การใช้ยา Encorafenib ร่วมกับ Binimetinib นั้น สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้มากกว่า 30 เดือน ซึ่งสูงกว่าการใช้ยา Vemurafenib หรือ Encorafenib เพียงชนิดเดียว^{5,20,22-23} ดังแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การศึกษาที่จำเพาะต่อโมเลกุลเป้าหมายในการรักษามะเร็งเมลาโนมา

Trial	ยา	โปรตีนเป้าหมาย	ผลการศึกษา
BREAK – MB ²⁰	Dabrafenib	BRAF ที่เกิดการกลายพันธุ์	พบการเสริมฤทธิ์กันของยา Dabrafenib เมื่อใช้รักษาร่วมกับยา Trametinib และสามารถหยุดการพัฒนาความรุนแรงของโรคมะเร็งในผู้ป่วยได้
CoBRIM ²²	Vemurafenib	BRAF ที่เกิดการกลายพันธุ์	พบการเสริมฤทธิ์กันของยา Vemurafenib เมื่อใช้รักษาร่วมกับยา Cobimetinib ที่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ถึงประมาณ 22.3 เดือน
	Cobimetinib	MEK	
COLUMBUS ²³	Encorafenib	BRAF ที่เกิดการกลายพันธุ์	พบการเสริมฤทธิ์กันของยา Encorafenib เมื่อใช้รักษาร่วมกับยา Binimetinib ที่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ถึงประมาณ 33.6 เดือน
	Binimetinib	MEK1, MEK2	

นอกจากนี้ยังมีรายงานมีการศึกษาผลการรักษามะเร็งผิวหนังเมลาโนมาในระดับเซลล์โดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยงหลายชนิดที่เป็นตัวแทนของเซลล์มะเร็งเมลาโนมา เมื่อทำการทดสอบโดยใช้ยา Veliparib หรือ ABT-888 ซึ่งเป็นการศึกษาเพื่อแก้ปัญหาการดื้อต่อยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการกลายพันธุ์ของยีน BRAF โดยยา ABT-888 จะสามารถยับยั้งการทำงานของโปรตีน Poly (Adenosine diphosphate-ribose) polymerase 1 หรือ PARP1 ซึ่งปกติจะมีบทบาทสำคัญในกระบวนการซ่อมแซมความเสียหายของดีเอ็นเอ (PARP-mediated repair of DNA damage) จากการศึกษาพบว่ายา ABT-888 สามารถยับยั้งการเจริญเติบโต การเคลื่อนที่บุกรุกเนื้อเยื่อ และยังเพิ่มการตายแบบอะพอพโทซิส (Apoptosis) ในเซลล์มะเร็งเมลาโนมาได้ โดยเฉพาะการทดสอบในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งเมลาโนมาที่มีคุณสมบัติคือต่อยา Dabrafenib²⁴

และยังมีการศึกษาเกี่ยวกับสารยับยั้งการทำงานของโปรตีนไคเนส ชนิด Serine-arginine protein kinases (SRPKs) ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญที่ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการตัดแต่งของยีนหลังถอดรหัส (Gene splicing) โดยใช้สารยับยั้ง SRPIN340 เพื่อทำการทดสอบทั้งในระดับเซลล์ที่ใช้ทั้งเซลล์มะเร็งผิวหนัง เซลล์มะเร็งมะเร็งเมลาโนมาที่ดวงตา (Uveal melanoma) และในสัตว์ทดลอง โดยสารนี้จะยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้กับโปรตีนเป้าหมายของโปรตีน SRPKs คือโปรตีน Serine-arginine rich splicing factors (SRSFs) และส่งผลต่อการตัดแต่งของยีน Vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งมีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการสร้างหลอดเลือดใหม่ และเป็นหนึ่งในกระบวนการแพร่กระจายของมะเร็งให้ลดลงเช่นกัน ผลการศึกษานี้ทำให้สรุปได้ว่าสาร SRPIN340 สามารถ

ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเมลาโนมาได้ทั้งในระดับเซลล์และในระดับสัตว์ทดลองก็พบมาก่อนเนื่องจากการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งเมลาโนมาก็มีขนาดที่เล็กลงเมื่อใช้สารยับยั้งชนิดนี้²⁵

ล่าสุด มีการทดสอบโดยการให้สารยับยั้งการทำงานของโปรตีน SRPKs อีกชนิด คือ สาร SPHINX31 ซึ่งพัฒนามาจากสาร SRPIN340 เพื่อให้

มีความจำเพาะต่อโปรตีน SRPK1 มากขึ้น โดยการทดสอบสารนี้ในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งเมลาโนมาชนิด A375 ก็พบว่า สาร SPHINX31 มีคุณสมบัติยับยั้งการเจริญเติบโต การสร้างมะเร็งในสภาวะจำลองแบบซิดเกาะและการเคลื่อนที่ของเซลล์ และยังสามารถทำให้มีการตายของเซลล์มะเร็งเมลาโนมาเพิ่มขึ้นได้²⁶ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การศึกษาผลของสารยับยั้งที่จำเพาะต่อโมเลกุลเป้าหมายในเซลล์มะเร็งเมลาโนมา

สารยับยั้ง	โปรตีนเป้าหมาย	ชนิดของเซลล์เพาะเลี้ยงเมลาโนมา	ผลการศึกษา
Veliparib (ABT-888) ²⁴	PARP1	A375, SK-MEL-2, SK-MEL-5, 397-MEL, LOX-IMVI, M14, M-368, LCP, COPA-159	สามารถยับยั้งการเจริญเติบโต การเคลื่อนที่ บุกรุกเนื้อเยื่อ และส่งเสริมการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์มะเร็งได้
SRPIN340 ²⁵	SRPK1, SRPK2	A375, Mel270, Omm2.5, 92.1	สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ และลดขนาดก้อนเนื้อมะเร็งที่ปลูกถ่ายในสัตว์ทดลอง
SPHINX31 ²⁶	SRPK1	A375, 92.1	สามารถยับยั้งการเจริญเติบโต และคุณสมบัติการเคลื่อนที่ รวมถึงส่งเสริมให้เซลล์มะเร็งตาย

การป้องกันการเกิดโรคมะเร็งเมลาโนมา

เนื่องจากปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งเมลาโนมา คือ การได้รับรังสีจากแสงแดด การป้องกันที่ให้ผลดีที่สุด คือ การหลีกเลี่ยงการสัมผัสแสงแดดโดยตรง เช่น การสวมเสื้อผ้ามิดชิด สวมหมวก แว่นตากันแดดเมื่อต้องสัมผัสแสงแดด รวมทั้งทาครีมหรือโลชั่นกันแดด โดยเฉพาะถ้าจำเป็นต้องเผชิญกับแสงแดดจ้าในเวลากลางวันอย่างต่อเนื่องและเป็นเวลานาน อีกทั้งควรสังเกต

การเปลี่ยนแปลงและความผิดปกติของผิวหนังโดยละเอียดเป็นประจำ หากพบว่าผิดปกติควรเข้าพบแพทย์เพื่อรับการตรวจคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังและสามารถเข้ารับการรักษาได้อย่างทันท่วงที^{11,16}

สรุป

มะเร็งเมลาโนมาเป็นโรคมะเร็งที่หลาย ๆ คนมองข้ามเนื่องจากปัจจัยเสี่ยงของโรคเป็นปัจจัยที่เกิดขึ้นและสัมผัสได้โดยตรงจากการใช้ชีวิตประจำวัน นั่นก็คือ รังสีจากแสงแดด

ถึงแม้ว่าโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาจะสามารถตอบสนองต่อการรักษาได้ดีในช่วงแรก แต่หากตรวจพบช้า มะเร็งเมลาโนมาจะกระจายไปทั่วร่างกายและยากต่อการรักษา ทำให้โรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาเป็นโรคที่มีตัวเลขรายงานอุบัติการณ์เกิดน้อยในประเทศไทย แต่ก็เป็โรคที่มีความรุนแรงมากอย่างเห็นได้ชัดจากการที่มีอัตราการตายถึงร้อยละ 48.08 เนื่องด้วยปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งเมลาโนมา คือการได้รับรังสียูวี ที่ส่งผลต่อความเสียหายในระดับดีเอ็นเอ ปัจจุบันก็ได้มีการศึกษาวิจัยที่ส่งเสริมให้วิธีการรักษามีประสิทธิภาพสูงขึ้น โดยเป็นกลยุทธ์การมุ่งเป้าโมเลกุลเป้าหมายอย่างจำเพาะ เช่น การใช้ยาหรือสารยับยั้งต่าง ๆ ได้แก่ Vemurafenib, Dabrafenib, Veliparib (ABT-888), SRPIN340 และ SPHINX31 เพื่อยับยั้งการเกิดและการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคมะเร็งเมลาโนมา

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณรายวิชาการเขียนเชิงวิชาการทางเทคโนโลยีชีวภาพทางการแพทย์ หลักสูตรวิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขาวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ดำเนินการจัดการเรียนการสอนให้ผู้เรียนได้ฝึกฝนทักษะการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางวิชาการ การอ่านเพื่อประมวลและสังเคราะห์ความรู้ รวมถึงการเรียบเรียงเนื้อหาจนสามารถพัฒนาเป็นบทความวิชาการได้สำเร็จ

เอกสารอ้างอิง

1. Khazaei Z, Ghorat F, Jarrahi M, Adineh A, Sohrabivafa M, Goodarzi E. Global incidence and mortality of skin cancer by histological subtype and its relationship with the human development index (HDI); an ecology study in 2018. *World Cancer Res J* 2019;6(2):e13.
2. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. In *Vivo* 2014;28(6):1005-11.
3. McGrath JA, Uitto J. Anatomy and organization of human skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. West-Sussex, United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd 2010(1). P. 3.1.
4. Sanchez J, Subramanian C, Chanda M, Shangguan G, Zhang N, Wang T, et al. Novel C-terminal Hsp90 inhibitor KU758 synergizes efficacy in combination with BRAF or MEK inhibitors and targets drug-resistant pathways in BRAF-mutant melanomas. *Melanoma Res* 2021;31(3):197-207.
5. Tanda ET, Vanni I, Boutros A, Andreotti V, Bruno W, Ghiorzo P, et al. Current State of Target Treatment in BRAF Mutated Melanoma. *Front Mol Biosci* 2020;7:154.
6. De Braud F, Khayat D, Kroon BB, Valdagni R, Bruzzi P, Cascinelli N. Malignant melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47(1):35 -63.
7. DeWane E, Kelsey A, Oliviero M, Rabinovitz H, Grant-Kels M. Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(3):823-33.
8. Piao Y, Guo M, Gong Y. Diagnostic challenges of metastatic spindle cell melanoma on fine-needle aspiration specimens. *Cancer* 2008;114 (2):94-101.

9. Yde SS, Sjoegren P, Heje M, Stolle LB. Mucosal Melanoma: a Literature Review. *Curr Oncol Rep* 2018;20(3):28.
10. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye* 2017;31(2):241-57.
11. รังสิมา วณิชภักดีเดชา. มะเร็งผิวหนังชนิด Malignant Melanoma. เข้าถึงได้จาก: <https://www.si.mahidol.ac.th/th/healthdetail.asp?aid=1012>. สืบค้นเมื่อวันที่ 31 กรกฎาคม 2564.
12. World health organization. Cancer today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>. Accessed July 30, 2021.
13. Imsamran W, Pattatang A, Supattagorn P, Chiawiriyabunya I, Namthaisong K, Wongsena M, et al. Chapter II Cancer Incidence in Thailand. In: Ministry of Public Health and Ministry of Education, editor. *Cancer in Thailand Vol.IX, 2013-2015*. Bangkok. 2015. p. 40-2.
14. ข้อมูลทะเบียนมะเร็ง (Cancer registry) พ.ศ. 2553-2562 สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. เข้าถึงได้จาก: https://www.nci.go.th/th/cancer_record/cancer_record1.html. สืบค้นเมื่อวันที่ 31 กรกฎาคม 2564.
15. Li X, Cai M, Wang L, Niu F, Yang D, Zhang G. Evaluation survey of microbial disinfection methods in UV-LED water treatment systems. *Sci Total Environ* 2019;20:1415-27.
16. Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV- induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2018;34(1):13-24.
17. Yang K, Oak A, Slominski R, BroŻyna A, Slominski A. Current molecular markers of melanoma and treatment targets. *Int J Mol Sci* 2020;21(10):3535.
18. Sitawarin S, Voravud N, Vipakool J. Cutaneous malignant melanoma. *Chula Med J* 1998;42(12):1099-130.
19. Rissmann R, Hessel MH, Cohen AF. Vemurafenib /dabrafenib and trametinib. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):765-767.
20. Kuske M, Westphal D, Wehner R, Schmitz M, Beissert S, Praetorius C, et al. Immunomodulatory effects of BRAF and MEK inhibitors: Implications for melanoma therapy. *Pharmacol Res* 2018;136:151-9.
21. Sharma A, Shah s, Illum H, Dowell J. Vemurafenib: targeted inhibition of mutated BRAF for treatment of advanced melanoma and its potential in other malignancies. *Drugs* 2012;72(17):2207-22.
22. Society for Melanoma Research Congress (2019). Available at: <https://www.societymelanomaresearch.org/congress>. Accessed January 26, 2020.
23. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer* 2020;126:33-44.
24. Fratangelo F, Camerlingo R, Carriero MV, Pirozzi G, Palmieri G, Gentilcore G, et al. Effect of ABT- 888 on the apoptosis, motility and invasiveness of BRAFi-resistant melanoma cells. *Int J Oncol* 2018;53(3):1149-59.
25. Gammons MV, Lucas R, Dean R, Coupland SE, Oltean S, Bates DO. Targeting SRPK1 to control VEGF-mediated tumour angiogenesis in

metastatic melanoma. British J Cancer

2014;111(3):477-85.

26. Siriawath J, Wiriyakulsit N, Klomkleang P, Inpad C, Roytrakul R, Kaewkong W. SPHINX31 suppresses splicing factor phosphorylation and inhibits melanoma cell growth and aggressiveness. J Curr Sci Tech 2021;11(3):346-54.