

การแพทย์แบบแม่นยำและโรคมะเร็ง

จรัญญา งามขำ ปร.ด

เทียนแสง พันธุ์ศรี วท.บ.

ฐิตาภรณ์ ภู่วัญญ วท.บ.

บทคัดย่อ การแพทย์แบบแม่นยำของโรคมะเร็งเป็นแนวทางการแพทย์แบบใหม่ ที่มุ่งการตรวจวินิจฉัย และรักษาโดยพิจารณาจากข้อมูลเฉพาะของแต่ละบุคคล ซึ่งแนวทางนี้จะช่วยให้การตรวจหรือรักษา มีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้น โดยผู้ป่วยจะได้รับยาในปริมาณและระยะเวลาที่เหมาะสมเฉพาะแต่ละบุคคล ข้อมูลในระดับโมเลกุล เช่น ยีน โปรตีน หรือกระบวนการเผาผลาญต่าง ๆ ของตัวอย่างจากมะเร็ง รวมทั้งข้อมูลทางด้านสุขภาพอื่น ๆ ของผู้ป่วยจะมีความสำคัญในการนำมาเป็นข้อมูลสำหรับการเลือก เป้าหมายของการรักษา เพื่อให้ผลการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาตรงจุดและมีประสิทธิภาพ การนำเทคโนโลยีใหม่ ๆ เช่น การหาลำดับการแสดงออกของสารชีวภาพต่าง ๆ ในระดับโมเลกุล หรือการหาลำดับของอาร์เอ็นเอ รวมทั้งข้อมูลเกี่ยวกับพฤติกรรม สิ่งแวดล้อมและข้อมูลทางด้านสุขภาพ ต่าง ๆ ของผู้ป่วยจะเป็นเครื่องมือที่สำคัญต่อการพิจารณาหรือตัดสินใจของแพทย์ในการวางแผน การรักษา นอกจากนี้การแพทย์แบบแม่นยำสามารถนำไปใช้ในการตรวจประเมินสุขภาพหรือการตรวจ วินิจฉัยเพื่อพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็ง อย่างไรก็ตามยังพบข้อจำกัดของการนำการแพทย์แบบแม่นยำ ไปใช้ในบางพื้นที่ไม่ว่าจะเป็นการขาดแคลนเทคโนโลยีใหม่ ๆ หรือผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง แต่ถึงแม้จะมีข้อจำกัดดังกล่าว การแพทย์แบบแม่นยำก็ยังคงเป็นแนวทางที่น่าสนใจในการมุ่งพัฒนา การรักษาผู้ป่วยแบบเฉพาะเจาะจงแต่ละราย โดยใช้ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละบุคคลในการวางแผน การรักษา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาต่อไป (วารสารโรคมะเร็ง 2568;45:176-189)

คำสำคัญ: การแพทย์แบบแม่นยำ การแพทย์เฉพาะบุคคล มะเร็ง

งานวิจัยพื้นฐาน กลุ่มงานวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วันที่รับบทความ 18/12/2567, วันที่แก้ไขบทความ 05/09/2568, วันที่ตอบรับบทความ 10/11/2568

Precision Medicine and Cancer

by Jarunya Ngamkham Ph.D., Thainsang Phansri B.Sc., Thitaporn Pukhan B.Sc.

Basic Research Section, Research and Technology Assessment Division, National Cancer Institute

Corresponding author: Jarunya Ngamkham (jaranya43@hotmail.com)

Abstract Precision medicine in oncology represents a modern approach that tailors diagnosis and treatment to the specific characteristics of each patient. This strategy involves providing effective medications at the most appropriate doses and times, personalized for each individual. The analysis of molecular profiles, such as genetic, proteomic, and metabolomic data from cancer samples, combined with patient health data, is essential for identifying potential therapeutic targets and guiding the monitoring of targeted treatments. Advanced technologies like whole-genome sequencing, RNA sequencing, behavioral data, environmental factors, and comprehensive health data are critical tools that help physicians make informed decisions and improve treatment outcomes for cancer patients. Precision medicine also extends to supportive care, enhancing the prognosis of patients with malignancies. However, access to this approach may be limited in certain areas due to a lack of advanced technology and specialized expertise. Despite these challenges, precision medicine remains a promising trend that aims to improve patient-specific care and treatment by utilizing individualized health data to maximize the effectiveness of current therapeutic interventions. (*Thai Cancer J* 2025;45:176–189)

Keywords: precision medicine, personal medicine, cancer

บทนำ

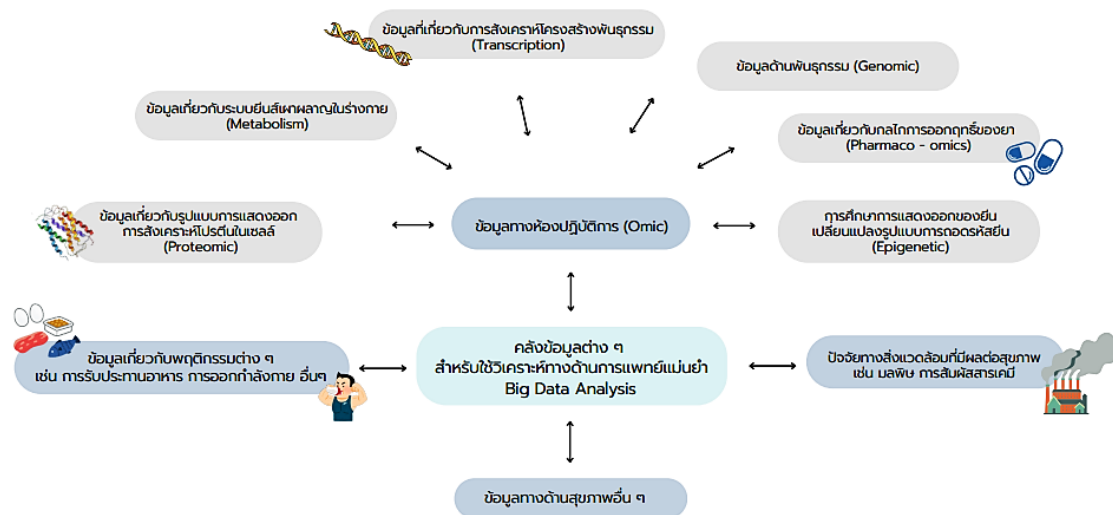
โรคมะเร็งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญและเป็นสาเหตุลำดับต้น ๆ ของการเสียชีวิตในประชากรทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย ซึ่งอุบัติการณ์การเกิดผู้ป่วยรายใหม่และอุบัติการณ์การตายเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา^{1,2} จากรายงานอุบัติการณ์การเกิดผู้ป่วยรายใหม่ (incidence) และการตาย (mortality) จากโรคมะเร็งในประชากรทั่วโลกของ International Agency for Research on Cancer (IARC) ในปี 2020 พบว่า มีผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มขึ้นถึง 19.3 ล้านคน และพบอุบัติการณ์การตายมากกว่า 10.0 ล้านคน^{2,3} โดยมะเร็งเต้านมจะพบมากที่สุด รองลงมา คือ มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งกระเพาะอาหาร ตามลำดับ ในขณะที่อัตราการเกิดผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ในประเทศไทย พบประมาณ 190,636 คน และอุบัติการณ์การตายประมาณ 124,866 คน โดยมะเร็งตับจะพบมากที่สุด³ สำหรับสาเหตุสำคัญ

ของการเกิดมะเร็งมักสัมพันธ์กับพฤติกรรมดำรงชีวิตของแต่ละบุคคล พันธุกรรมที่เปลี่ยนแปลง สิ่งแวดล้อมที่เป็นมลพิษ การสัมผัสสารก่อมะเร็งเป็นเวลานาน เป็นต้น ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในระดับเซลล์ และส่งผลให้สารพันธุกรรมบางตัวเกิดการกลายพันธุ์ มีการทำงานที่ผิดปกติ และเซลล์เพิ่มจำนวนเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว⁴ สำหรับการรักษาโรคมะเร็งด้วยการรักษาแบบมาตรฐานคือการผ่าตัด เคมีบำบัด และรังสีรักษา ซึ่งการรักษาดังกล่าวอาจเกิดผลข้างเคียงในผู้ป่วยบางราย เช่น การแพ้ยาเคมีบำบัด การดื้อยา หรือมีผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ผลข้างเคียงจากการฉายแสง เป็นต้น⁵ ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีการพัฒนาแนวทางการรักษาแบบใหม่ เช่น ภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) การบำบัดรักษาในระดับยีน (gene therapy) ฯลฯ รวมทั้งการค้นหาแนวทางในการตรวจค้นหา/วินิจฉัยมะเร็งในระยะแรกเริ่ม เพื่อเพิ่มโอกาสในการรักษา และการพัฒนาแนวทางการรักษาใหม่ที่มีความจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งที่เรียกว่า การแพทย์แม่นยำ (precision medicine) หรือการแพทย์เฉพาะบุคคล (personalized medicine) หรือการแพทย์แบบมุ่งเป้า (targeted therapy)⁶ ช่วยให้การตรวจวินิจฉัยและการรักษาทำได้แม่นยำเหมาะสมที่สุด และการกำหนดยามุ่งเป้าอย่างแม่นยำต่อการรักษามะเร็งแต่ละชนิดในแต่ละบุคคล เนื่องจากแนวทางการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาโดยการแพทย์แม่นยำจะตรวจวิเคราะห์ความผิดปกติในระดับยีนหรือสารพันธุกรรมของแต่ละบุคคล เพื่อการรักษาเฉพาะบุคคลที่มีความจำเพาะมากขึ้น จะช่วยเพิ่มความปลอดภัย ลดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ตลอดจนเพิ่มประสิทธิภาพและปรับปรุงคุณภาพของระบบสุขภาพและลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการรักษา⁷ เพื่อช่วยลดอัตราการเกิดผู้ป่วยรายใหม่หรืออัตราการตายจากโรคมะเร็ง รวมทั้งเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยบทความนี้มีวัตถุประสงค์รวบรวมความรู้เบื้องต้นต่าง ๆ เกี่ยวกับการแพทย์แม่นยำ ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาแบบใหม่ โดยเฉพาะข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง และการนำองค์ความรู้หรือเทคโนโลยีต่าง ๆ ที่เหมาะสมในปัจจุบันไปประยุกต์ใช้ในการตรวจวินิจฉัย การตรวจหาสารบ่งชี้ของโรค รวมทั้งการวางแผนการรักษาที่สัมพันธ์กับโรคมะเร็งและเหมาะสมแต่ละบุคคล

การแพทย์แม่นยำ (precision medicine) คืออะไร

การแพทย์แม่นยำ (precision medicine) เป็นแนวทางการรักษาแบบใหม่ที่มีความจำเพาะแต่ละบุคคล โดยนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาหรือผลทดสอบของตัวอย่างจากผู้ป่วยในห้องปฏิบัติการทั้งในระดับเซลล์ และระดับโมเลกุลของเซลล์ เช่น ความผิดปกติของเซลล์ การกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมหรือยีน ระดับการแสดงออกของยีน (transcriptomic) ระดับการแสดงออกของโปรตีน (proteomic) กระบวนการเผาผลาญ/สังเคราะห์สารภายในเซลล์ (metabolomics) หรือสภาพแวดล้อมและรูปแบบการใช้ชีวิตของแต่ละบุคคล (life style) มาใช้เป็นข้อมูลประกอบการตรวจวินิจฉัย เลือกรูปแบบการรักษาหรือชนิดของยาที่ตอบสนองต่อการรักษาและความผิดปกติของแต่ละบุคคลที่ตรวจพบ รวมถึงการป้องกันโรค และสร้างเสริมสุขภาพที่ตรงจุดและเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย โดยวิเคราะห์ความแตกต่างของโรคที่เกิดขึ้นในแต่ละบุคคล ดังแสดงในรูปที่ 1 รวมทั้งอาจมีการนำเทคโนโลยีต่าง ๆ ที่ใช้การวิเคราะห์กระบวนการทำงานในระดับต่าง ๆ ของเซลล์เดียว (single-cell omics technology) มาช่วยในการตรวจ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ส่งผลให้การรักษาในแต่ละบุคคลมีความแม่นยำเพิ่มขึ้น⁷⁻⁹ ปัจจุบันการแพทย์แม่นยำเป็นแนวทางเลือกหนึ่ง

ในการนำมาตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยหลากหลายโรคที่สำคัญ อาทิ เช่น การเลือกยารักษามะเร็งแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) ประเมินความเสี่ยงของมะเร็ง^{10,11} ภาวะสมองเสื่อมหรืออัลไซเมอร์¹² ประเมินการแพ้ยาหรือป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา¹³ ซึ่งการแพทย์แม่นยำจะช่วยเพิ่มความจำเพาะในการตรวจวินิจฉัยและรักษาเฉพาะบุคคล ยังช่วยลดค่าใช้จ่ายของระบบสุขภาพในระยะยาว โดยการรักษาแบบแม่นยำจำเป็นต้องมีการตรวจความผิดปกติของตัวอย่างจากผู้ป่วยทั้งในระดับเซลล์และระดับโมเลกุลเพื่อหาสารบ่งชี้ (biomarker) ที่อาจเป็นสาเหตุหรือความรุนแรงของการก่อโรค รวมทั้งเป้าหมายของยาที่จะเลือกนำมาใช้ในการวางแผนการบำบัดรักษาในแต่ละบุคคล ซึ่งเทคโนโลยีหรือเทคนิคที่นำมาใช้ในการตรวจวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการมีค่อนข้างหลากหลาย เช่น next-generation sequencing, Microarray, Immunohistochemistry เป็นต้น ทั้งนี้การเลือกเทคโนโลยีที่จะนำมาใช้ขึ้นกับปัจจัยต่าง ๆ เช่น ตัวอย่างที่นำมาทดสอบ ค่าใช้จ่าย วัตถุประสงค์ของการตรวจวิเคราะห์หรือรักษา เป็นต้น^{9,14}



รูปที่ 1 แสดงกลุ่มข้อมูลของแต่ละบุคคลในการนำมาใช้ประกอบการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาแบบการแพทย์แบบแม่นยำ^{9,14}

การแพทย์แม่นยำและโรคมะเร็ง

สำหรับบทบาทของการแพทย์แบบแม่นยำในการนำมาใช้ในการตรวจวินิจฉัยหรือการบำบัดรักษาโรคมะเร็งเริ่มในช่วงปี ค.ศ. 1998 จากการพบว่า โรคมะเร็งเม็ดเลือดชนิด chronic myeloid leukemia สามารถรักษาด้วยยา imatinib ซึ่งมีลักษณะเป็นอนุภาคขนาดเล็ก (small molecule) และได้รับการรับรองจาก US Food and Drug Administration ในปี 2001¹⁴ ต่อมาการศึกษาและรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับลำดับเบสของสารพันธุกรรมของมนุษย์ (human genome) รวมทั้งลำดับเบสของเซลล์มะเร็ง (cancer genome)^{15,16} ข้อมูลเหล่านี้มีความสำคัญในการนำมาพยากรณ์หรือวางแผนการรักษาโรคในการนำไปใช้ในการรักษาแบบการแพทย์แม่นยำที่มีความเฉพาะเจาะจงต่อความผิดปกติที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละคน และเป็นแนวทางการรักษาที่ได้รับความสนใจอย่างสูงในปัจจุบัน เพราะจะช่วยให้ในการตรวจวินิจฉัย

การรักษาแบบตรงจุด เลือขนาดและชนิดของยาที่เหมาะสมต่อการรักษาและลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ซึ่งบทบาทที่ชองกับโรคมะเร็งสามารถใช้ในการคัดกรอง การตรวจวินิจฉัย รวมทั้งการบำบัดรักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ โดยเฉพาะการคัดกรองหรือตรวจหามะเร็งในระยะเริ่มแรก หากสามารถวินิจฉัยโรคมะเร็งได้ตั้งแต่ระยะแรกเริ่ม โอกาสที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งรักษาได้อย่างหายขาดจากโรค สามารถช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดผู้ป่วยรายใหม่ ลดโอกาสการกลับมาเป็นซ้ำของโรคมะเร็งชนิดนั้นหรือลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง รวมทั้งการเฝ้าติดตาม/ระวังกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคจากการถ่ายทอดยีนหรือสารพันธุกรรมภายในครอบครัวหรือญาติใกล้ชิดที่มีความผิดปกติหรือการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรม (hereditary/familial syndrome) สำหรับแนวทางสำคัญในการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งสามารถพิจารณาจากปัจจัยทางพันธุกรรม สภาพแวดล้อม วิธีการดำเนินชีวิต ประวัติการตรวจคัดกรอง หรือการระบุโรคที่เกิดจากมะเร็ง^{7,17,18} ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งด้วยวิธีการแพทย์แม่นยำด้วยทดสอบการเปลี่ยนแปลงของยีนหรือโปรตีน ทำให้ทราบถึงข้อมูลเกี่ยวกับมะเร็ง รวมถึงการเติบโตและการแพร่กระจายของเซลล์ เช่น การตรวจตัวชี้วัดของเซลล์มะเร็ง (biomarker testing) ตรวจการแสดงออกของสารทางชีวภาพต่าง ๆ ในเนื้องอก (tumor Marker testing หรือ tumor genetic testing) การจัดทำรูปแบบการแสดงออกของยีนหรือโปรตีน (genome/protein profiling) การทดสอบในระดับโมเลกุล (molecular testing or molecular profiling) และการตรวจลำดับนิวคลีโอไทด์ (nucleotides) หรือลำดับเบสของดีเอ็นเอ (Next Generation Sequencing; NGS) จากตัวอย่างชิ้นเนื้อ เลือด น้ำลาย หรือของเหลวในร่างกายอื่น ๆ⁹

เมื่อไหร่ถึงใช้การแพทย์แม่นยำในการรักษามะเร็ง

สำหรับแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในปัจจุบันมิได้กำหนดการรักษาแบบเฉพาะบุคคล โดยมะเร็งชนิดหรือระยะเดียวกันจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานที่กำหนดไว้ (Clinical Practice Guideline; CPG) ซึ่งการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา มักก่อให้เกิดอาการข้างเคียง (side effects) กับผู้ป่วย และผลจากการรักษาอาจมีผลต่อเซลล์ปกติที่อยู่ข้างเคียง แต่แนวทางการแพทย์แม่นยำหรือ precision medicine เป็นแนวทางการแพทย์สมัยใหม่ที่นำเทคโนโลยีใหม่ ๆ มาใช้ในการคัดกรอง ตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งอย่างแม่นยำแบบเฉพาะเจาะจงแต่ละบุคคล โดยการตรวจหายีนผิดปกติในชิ้นเนื้อมะเร็งของผู้ป่วยแต่ละคน โดยผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดเดียวกันอาจมีความผิดปกติของยีน สารบ่งชี้ต่าง ๆ ที่เปลี่ยนแปลงไปตัวรับ (receptor) ชนิดต่าง ๆ ที่มีความจำเพาะกับยาแต่ละชนิดที่แตกต่างกัน รวมทั้งปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง เพื่อดำเนินการวางแผนการรักษาและเลือกยาที่เหมาะสมและมีความจำเพาะกับเซลล์มะเร็งที่เกิดในแต่ละบุคคล รวมทั้งการนำเทคโนโลยีใหม่ที่มีความจำเพาะสูงมาประยุกต์ใช้¹⁹ ในการบำบัดรักษาแบบการแพทย์แม่นยำหรือการรักษาแบบมุ่งเป้า จะช่วยลดผลข้างเคียงจากการรักษาแบบดั้งเดิม เพื่อให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด¹⁴

สำหรับการรักษาที่นำแนวทางการรักษาแบบการแพทย์แม่นยำที่พบบ่อย คือ ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือมีผลการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานค่อนข้างต่ำ โดยอาจเกิดจากกลายพันธุ์และความผิดปกติของยีน/สารพันธุกรรมบางชนิด หรือมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง ส่งผลให้ผู้ป่วยคือตัวยาคีมีบำบัดที่นำมารักษา การรักษา

ด้วยยาแบบกำหนดเป้าหมายหรือยามุ่งเป้าซึ่งเป็นยาที่ออกแบบมาเพื่อโจมตีเป้าหมายเฉพาะเซลล์มะเร็งแบบเฉพาะเจาะจงหรือยับยั้งการทำงานของโมเลกุลที่จำเพาะและภูมิคุ้มกันบำบัด ใช้เป็นยาช่วยให้ระบบภูมิคุ้มกันร่างกายหรือ monoclonal antibody ทำลายมะเร็งโดยเฉพาะ โดยจะออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนหรือ ตัวรับบนผิวมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของมะเร็ง นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้จากการวินิจฉัยโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary cancer) ในผู้ป่วยและญาติจะช่วยในการเลือกยารักษามะเร็งแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) เพื่อการรักษาที่ดีที่สุด หรือการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่ส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาได้แตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งยังสามารถวางแผนการรักษา ร่วมกับแพทย์ ช่วยให้แพทย์สามารถออกแบบวิธีการรักษาแบบกำหนดเป้าหมายเฉพาะบุคคล ทำให้อัตราการรอดชีพและหายจากโรคมะเร็งสูงขึ้น^{20,21} ปัจจุบันมีการศึกษานำร่องใช้รูปแบบการแสดงออกของสารระดับโมเลกุล เช่น ยีนหรือโปรตีน ในก้อนมะเร็งเพื่อค้นหาเป้าหมายความเป็นไปได้ในการรักษามะเร็ง

ตัวอย่างของการแพทย์แม่นยำในโรคมะเร็ง

ในปัจจุบันพบงานวิจัยจำนวนหนึ่งดำเนินการศึกษาความสัมพันธ์ของความผิดปกติ การกลายพันธุ์รวมทั้งระดับการแสดงออก (expression levels) ของสารพันธุกรรมต่อการก่อหรือความรุนแรงของการเกิดโรคมะเร็ง รวมทั้งมีงานการนำการแพทย์แบบแม่นยำไปใช้ในทางคลินิกเพิ่มมากขึ้น ซึ่งยีนที่เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) หลายชนิดที่มีความจำเพาะกับมะเร็งแต่ละชนิด รวมทั้งการเลือกใช้ยาที่เป็นยาเป้าหมายที่ใช้บำบัดรักษาต่อยีนที่มีความผิดปกติได้รับการรับรองจากหน่วยงานต่าง ๆ ทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกา จีน หรือญี่ปุ่นและได้นำมาใช้กับผู้ป่วยมะเร็งเพิ่มมากขึ้น^{6,14,22} โดยข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายจะเป็นข้อมูลที่สำคัญในการนำไปพยากรณ์โรคหรือวางแผนการรักษา อาทิเช่น มะเร็งบางชนิดมีโอกาสดตรวจพบได้สูง หากพบบุคคลในครอบครัวเคยมีประวัติการเป็นมะเร็งมาก่อน เนื่องจากความผิดปกติบางอย่างสามารถถ่ายทอดได้ทางพันธุกรรมเช่น มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งรังไข่ และมีความผิดปกติของยีน BRCA1 และ BRCA2 จะมีโอกาสเป็นโรคมะเร็งสูงกว่าคนทั่วไป¹⁸ ผลการศึกษาของ Wang และคณะ พบว่าการยับยั้งการทำงานของยีน Isocitrate Dehydrogenase 2 (IDH2) ที่มีการกลายพันธุ์ในกระบวนการเผาผลาญสารอาหารเพื่อสร้างพลังงานหรือสารชีวโมเลกุลที่จำเป็นในร่างกาย (metabolism) จะช่วยยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มาจากผู้ป่วยที่พบการกลายพันธุ์ของ IDH2²³ นอกจากนี้ยังพบว่าการยับยั้งโมเลกุลของ IDH1 ยังช่วยชะลอการเติบโตของเซลล์เนื้องอกในสมองที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน Isocitrate Dehydrogenase 1 (IDH1)²⁴ โดยการรักษาแบบแม่นยำหรือการรักษาแบบมุ่งเป้าได้ถูกนำมาพัฒนาใช้ในการบำบัดรักษาวิธีอื่น ๆ เช่น ร่วมกับการบำบัดด้วยภูมิคุ้มกัน เป็นต้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษา เช่น แนวทางการรักษาแบบการแพทย์เฉพาะบุคคลในมะเร็งปอดชนิด Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) ในระยะลุกลาม จะมีการระบุและกำหนดยีนเป้าหมายทำนายที่เกิดการกลายพันธุ์หรือพบระดับการแสดงออกที่ผิดปกติ เช่น การกลายพันธุ์ของยีน EGFR, BRAF, ALK และ ROS1 หรือการค้นหาดัชนีทางชีวภาพที่ช่วยส่งเสริมการรักษาให้มีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้น เช่น PD-L1^{25,26} จากผลการศึกษาของ Wang และคณะ พบว่า ระดับการแสดงออกของ CD82 ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม tetraspanin ในเซลล์มะเร็งเต้านมสูงกว่ากลุ่มควบคุมและกลุ่มเนื้องอก

ที่มีใช้เซลล์มะเร็ง (benign) อย่างมีนัยสำคัญ และระดับ CD82 ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเกิดจากการแพร่กระจายของมะเร็งเต้านม²⁷ ข้อมูลทางพันธุกรรมเหล่านี้ส่งผลดีต่อการเฝ้าระวัง ติดตามและป้องกันในอนาคต

สำหรับการติดเชื้อที่มีความจำเพาะต่อการเกิดมะเร็งหรือการแสดงออกของสารทางชีวภาพบางชนิดในร่างกายก็สามารถบ่งชี้หรือนำมาใช้ในการพยากรณ์โรคหรือวางแผนแนวทางการป้องกันรักษาได้เช่นเดียวกัน เช่น มะเร็งปากมดลูกที่มีสาเหตุหลักมาจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี (Human PapillomaVirus; HPV) สายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูงในการก่อกลายพันธุ์ (high risk type) โดยเฉพาะสายพันธุ์ที่ 16, 18 และ 45 เป็นระยะเวลานาน เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก การคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในระยะเริ่มแรกสามารถตรวจหาการติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ดังกล่าว เพื่อตรวจหาและรักษาเซลล์ปากมดลูกระยะก่อนมะเร็งเพื่อป้องกันโรคมะเร็งและเสียชีวิตจากมะเร็งปากมดลูก^{28,29} หรือจากผลการศึกษาของ Andrikou และคณะในตัวอย่างมะเร็งปอดชนิด NSCLC ในระยะ advance stage ที่มีเซลล์ Circulating Tumor Cells (CTCs) พบว่า CTCs สามารถนำมาใช้ในการพยากรณ์และทำนายการกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งชนิดนี้ มีอัตราการรอดชีพลดลง (overall survival; OS) และการอยู่รอดปลอดโรคสั้นลง (DFS) นอกจากนี้ผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้นและระยะลุกลาม จะพบการกลายพันธุ์ของยีนบางชนิด เช่น ALK, EGFR, และ ROS-1³⁰ ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำมาในการรักษาแบบกำหนดเป้าหมายหรือการรักษาด้วยสารยับยั้งภูมิคุ้มกัน แต่อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยที่จำนวนมากยิ่งขึ้น เพื่อประเมินความแม่นยำในการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาต่อไป

นอกจากการตรวจความผิดปกติของสารพันธุกรรมหรือยีนแล้ว การนำเทคโนโลยีที่ทันสมัยมาใช้ก็เป็นอีกแนวทางหนึ่งในการตรวจวินิจฉัยหรือรักษาด้วยแนวทางการแพทย์แบบแม่นยำ อาทิเช่น ในปัจจุบันการคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยการตรวจแมมโมแกรม (mammography) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานนั้น การตรวจในผู้ป่วยที่อายุน้อยยังมีข้อจำกัด จึงนำวิธีการตรวจคัดกรองโดยใช้เทคโนโลยี 3D Mammography (tomosynthesis) มาใช้เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะที่สูงกว่า³¹ ในขณะที่ผลการศึกษาของ National Lung Screening Trial (NLST) ในการตรวจคัดกรองมะเร็งปอดด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิด Low-Dose Computed Tomography (LDCT) พบว่า การคัดกรองด้วย LDCT ลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งปอด ร้อยละ 20³² จากผลการคัดกรองด้วยวิธีต่าง ๆ เหล่านี้ในมะเร็งแต่ละชนิด จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพและความแม่นยำเพิ่มมากขึ้น ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงสุขภาพโดยรวมและประวัติการตรวจคัดกรอง โรคในครั้งก่อน ๆ ด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตามการคัดกรองโรคมะเร็งยังมีความหลากหลายเนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเนื่องจากปัจจัยต่าง ๆ ที่แตกต่างกัน เช่น ข้อมูลประชากร ประวัติครอบครัว และพันธุกรรม เป็นต้น³³ ดังนั้นการพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพหรือแนวทางการปฏิบัติที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญต่อการคัดกรองด้วยการแพทย์แม่นยำอาจเพื่อแยกประชากรที่มีความเสี่ยงสูงจากผู้ป่วยมะเร็ง

สารบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) กับโรคมะเร็ง

จากที่กล่าวข้างต้นในปัจจุบันมีการรับรองสารบ่งชี้ (biomarker) หรือยีนที่เป็นเป้าหมายของมะเร็งจากหน่วยงานต่าง ๆ เช่น องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (U.S. Food and Drug Administration; FDA)

ในการนำมาใช้ในการตรวจวินิจฉัยหรือบำบัดรักษาโรคมะเร็ง อาทิ เช่น ระดับการแสดงออกของ HER2/neu (ERBB2) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะที่มีการแพร่กระจาย จะใช้ยาเคมีบำบัด Trastuzumab หรือ pertuzumab ในการบำบัดรักษา หรือมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด chronic myeloid leukemia สามารถตรวจวิเคราะห์หรือวินิจฉัยได้จากสารชีวภาพในกลุ่มของ BCR-ABL1 fusion และบำบัดรักษาด้วยยาพุ่งเป้าชนิด Imatinib ในขณะที่ยาเคมีบำบัด Gefitinib ซึ่งเป็นยาในกลุ่มของ EGFR inhibitor มีเป้าหมายในการยับยั้งการส่งเคราะหีนในกลุ่ม EGFR-TKI ในเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด ได้รับการรับรองครั้งแรกในปี 2002 โดยสำนักงานควบคุมเวชภัณฑ์ (National Medical Product Administration; NMPA) ประเทศจีนและกระทรวงสาธารณสุข แรงงานและสวัสดิการกระทรวงสาธารณสุข แรงงานและสวัสดิการญี่ปุ่น ประเทศญี่ปุ่น^{7,14} เป็นต้น โดยสารบ่งชี้ทางชีวภาพที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงในเซลล์มะเร็งแต่ละชนิดเมื่อเปรียบเทียบกับระดับการแสดงออกในเซลล์ปกติหรือการกลายพันธุ์ของยีนจะช่วยในการวางแผนคัดเลือกรักษาแบบมุ่งเป้าต่อความผิดปกติที่เกิดขึ้นดังตัวอย่างที่แสดงในตารางที่ 1 เพื่อให้ผลการรักษามีความแม่นยำมากขึ้น ไม่เกิดผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติหรือระบบต่าง ๆ ภายในเซลล์หรือเกิดขึ้นไม่มาก จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาและมีความจำเพาะเจาะจงของผู้ป่วยแต่ละคน

ตารางที่ 1 ตัวอย่างสารบ่งชี้ (biomarker) ที่เป้าหมายของการตรวจวินิจฉัย/บำบัดรักษาโรคมะเร็งในทางการแพทย์แบบแม่นยำ

ชนิดของสารบ่งชี้	ชนิดยาเคมีบำบัดที่ใช้	โรคมะเร็ง	เอกสารอ้างอิง
HER2/neu (ERBB2)	Transtuzumab and Pertuzumab	มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย	14
		มะเร็งกระเพาะอาหาร	34
		มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง	35
		มะเร็งรังไข่	36
BCR-ABL1, fusion	Erlotinib	มะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะแพร่กระจาย	14
BRAF V600E	BRAF and MEK inhibitors	Melanoma ระยะแพร่กระจาย	14
Wild type EGFR	Cetuximab and Panitumumab	มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง	36
VEGF-A	Bevacizumab	มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง	37
		มะเร็งปอด	38
		มะเร็งรังไข่	39

การนำการแพทย์แม่นยำไปใช้ในมะเร็งที่พบการกลายพันธุ์ของยีน

ปัญหาสำคัญปัญหาหนึ่งที่มีผู้ป่วยมะเร็งบางราย คือ การติดต่อกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่อาจเกิดจากปัจจัยหลาย ๆ อย่าง เช่น การกลายพันธุ์ซ้ำซ้อนของสารพันธุกรรม หรือยีนเป้าหมายในการรักษา (drug target alteration) ความผิดปกติของระบบนำส่งยาในร่างกาย การเปลี่ยนแปลงของยีนเป้าหมายแบบ epigenetic การเกิดกระบวนการต่อต้านหรือยับยั้งการตายของเซลล์มะเร็ง (cell death inhibition) เป็นต้น²² ซึ่งความผิดปกติหรือการกลายพันธุ์ของยีนมักเป็นปัญหาที่พบบ่อย โดยเฉพาะการกลายพันธุ์ซ้ำ (secondary mutation) ทำให้ติดต่อยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาแบบเดิม สำหรับตัวอย่างที่มีการนำการรักษาแบบแพทย์แม่นยำมาใช้ในการเกิดการติดต่อยา เช่น การรักษา มะเร็งปอดชนิด NSCLC ด้วยยาที่ยับยั้งการทำงานของ Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) พบว่า ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะติดต่อยา ดังกล่าวที่เป็นยาต้นตำรับและยาต้นตำรับที่ได้รับการพัฒนา (first and second generation) ภายใน 1 ปี^{40,41} ดังนั้นจึงต้องนำยาที่ได้รับการปรับปรุงใหม่เป็น third generation หรือ fourth generation มาใช้ในการบำบัดรักษาต่อไป เช่นเดียวกับการติดต่อยา tamoxifen ที่เป็นยามาตรฐานในการรักษามะเร็งเต้านมเนื่องจากมีระดับการแสดงออกของยีนในกลุ่ม receptor tyrosine kinase ค่อนข้างสูง และไปกระตุ้นยีนในกลุ่มอื่น ๆ ที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็งเพิ่มมากขึ้น จึงมีการนำ aromatase inhibitor มาใช้รักษามะเร็งเต้านมทดแทน^{42,43} จากข้อมูลดังกล่าวการรักษาแบบแม่นยำจึงมีความสำคัญ เนื่องจากข้อมูลเบื้องต้นของการตรวจหาความผิดปกติหรือการกลายพันธุ์ของยีนหรือสารพันธุกรรม (mutation) จากผู้ป่วยแต่ละบุคคลจะช่วยให้การพยากรณ์ความรุนแรงของโรค ตำแหน่งที่เป็นเป้าหมายในการรักษา การวางแผนแนวทางการรักษา การเลือกใช้ขนาด (dose) และชนิดของยาที่เหมาะสมต่อการรักษาผู้ป่วยแต่ละบุคคล และแนวทางการแพทย์แบบแม่นยำจะช่วยให้การรักษาที่ตรงจุดของยีนที่ผิดปกติ ทั้งเนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งชนิดเดียวกันอาจมีความผิดปกติของยีนที่แตกต่างกัน ส่งผลให้ผลการรักษาที่แตกต่างกัน ดังที่กล่าวมาในข้างต้น ดังนั้นการตรวจหาลำดับเบสหรือโปรตีนของสารพันธุกรรม (genome pattern) ของผู้ป่วยแต่ละคนก่อนดำเนินการรักษาจึงมีความสำคัญในการรักษาตามแนวทางการรักษาแบบการแพทย์แม่นยำและข้อมูลดังกล่าวยังสามารถใช้เป็นข้อมูลสำหรับผู้ป่วยแต่ละคนในการนำไปใช้ในการตรวจวินิจฉัยหรือบำบัดรักษาทางการแพทย์ในอนาคตได้

ข้อจำกัดของการใช้การแพทย์แม่นยำในการรักษาโรคมะเร็ง

อย่างไรก็ตามการนำแนวทางการแพทย์แม่นยำมาใช้ก็ยังพบข้อจำกัด อาทิ เช่น การแพทย์แม่นยำยังถูกจำกัดในบางสถานที่โดยเฉพาะศูนย์มะเร็งขนาดใหญ่ ประเภทของเทคนิคหรือเทคโนโลยีที่นำมาใช้ และการทดลองทางคลินิกกับผู้ป่วยมะเร็งบางชนิด เนื่องจากต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางเพื่อการรักษาที่มีความจำเพาะกับคนไข้แต่ละราย (person's cancer) เช่น การวินิจฉัยมะเร็งด้วยการทดสอบการเปลี่ยนแปลงของยีนหรือโปรตีนที่มีราคาแพง ยีนหรือสารพันธุกรรมในเซลล์มะเร็งบางชนิดอาจเกิดกลายพันธุ์แบบซ้ำซ้อนส่งผลให้ต้องเปลี่ยนยาหรือวิธีการที่ใช้ในการบำบัดรักษาที่มีราคาสูงขึ้น⁶ และการทดสอบการเปลี่ยนแปลงของยีนหรือโปรตีนหลายชนิด ไม่สามารถเบิกจ่ายในการทดสอบได้ รวมทั้งรายละเอียดของการกำหนดมาตรฐานการทดสอบทั้งในห้องปฏิบัติการ ขั้นตอน การประเมินผลการทดสอบ

และการรายงานผลที่ได้ นอกจากนี้ยามุ่งเป้าแต่ละตัวถูกออกแบบมาให้จำเพาะกับความผิดปกติของยีนที่แตกต่างกันในคนไข้แต่ละราย อาจส่งผลให้การนำชนิดของยามุ่งเป้าในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกัน ดังนั้นเพื่อประสิทธิภาพของการรักษา ผู้ป่วยจำเป็นต้องตรวจหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพก่อนเริ่มการรักษาต่อไป^{7,22}

แนวทางการพัฒนาของแนวทางการตรวจวินิจฉัย/รักษาด้วยการแพทย์แม่นยำในอนาคต

การตรวจหารูปแบบการแสดงออกของยีนหรือโปรตีน (genome and protein pattern/profile) เป็นข้อมูลเบื้องต้นที่สำคัญในการนำมาใช้ในทางการแพทย์แบบแม่นยำ ในปัจจุบันหลายประเทศมีโครงการเก็บข้อมูลดังกล่าวจากทั้งผู้ป่วยและคนปกติ รวมทั้งประเทศไทยมีโครงการ Genomic Thailand ที่ได้เก็บรวบรวมข้อมูลของยีนในคนไทย และมีการนำแนวทางการแพทย์แบบแม่นยำมาใช้ในทางคลินิกเพิ่มมากขึ้นและมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง โดยมะเร็งแต่ละชนิดจะมีลักษณะการแสดงออกหรือการกลายพันธุ์ของยีนที่แตกต่างกัน หรือในมะเร็งชนิดเดียวกันอาจมีการแยกกลุ่มย่อย (subtypes) ที่มีความไวหรือความจำเพาะต่อการรักษาหรือยาที่แตกต่างกัน ดังนั้นแนวทางการตรวจวินิจฉัยหรือบำบัดรักษามะเร็งด้วยแนวทางการแพทย์แม่นยำในอนาคตจึงอาจมีการตรวจกลุ่มย่อยของมะเร็งก่อนวางแผนการรักษา เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสามารถแยกกลุ่มย่อยได้ 4 กลุ่มได้แก่ CMS 1-4 ตามความผิดปกติของยีนและกระบวนการกระตุ้นการทำงานทางชีวภาพในเซลล์¹¹ หรือมะเร็งเต้านมที่สามารถแบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้จากการแสดงออกของตัวรับหรือ receptors อยู่บนผิวเซลล์⁴⁴ ซึ่งแต่ละกลุ่มย่อยของมะเร็งแต่ละชนิดจะมีความไวต่อยาที่นำมารักษาแตกต่างกัน โดยในแต่ละกลุ่มย่อยสามารถตรวจและจำแนกได้หลายวิธี อาทิ เช่น ใช้แอนติบอดีที่มีความจำเพาะต่อเซลล์ด้วยการย้อม immunohistochemistry (IHC) หรือตรวจหาการกลายพันธุ์หรือแสดงออกของยีนด้วยวิธี Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) เป็นต้น สำหรับตัวอย่างจากผู้ป่วยที่คาดว่าจะถูกนำมาใช้เพิ่มมากขึ้นในการตรวจวินิจฉัยหรือติดตามผลการรักษา คือ ตัวอย่างที่เป็นของเหลว (liquid biopsies) เช่น เลือด เนื่องจากเก็บได้ง่ายและสามารถตรวจหาระดับการแสดงของสารบ่งชี้ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับโรคหรือติดตามผลของบำบัดรักษาได้อย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะการตรวจหาเซลล์มะเร็งในระบบไหลเวียนของเลือดหรือของเหลวต่าง ๆ ภายในร่างกาย หรือที่เรียกว่า circulating cancer cells⁶ นอกจากนี้ข้อมูลเบื้องต้นของยีนหรือโปรตีนจากตัวอย่างของผู้ป่วยแล้ว แนวโน้มในอนาคตของการแพทย์แม่นยำ อาจมีการพัฒนาการนำส่งยาเข้าสู่เซลล์เป้าหมายอย่างเฉพาะเจาะจงเพิ่มมากขึ้น (targeted drug) โดยนำยาเคมีที่ต้องการบำบัดรักษาเคลือบด้วยสารทางชีวภาพต่าง ๆ เช่น liposome หรือ nanoparticle อื่น ๆ ที่ช่วยป้องกันยาเคมีบำบัดไม่ให้ถูกทำลายด้วยระบบภูมิคุ้มกันเมื่อเข้าสู่เซลล์ ส่งผลให้ยาเคมีบำบัดสามารถเข้าสู่เซลล์มะเร็งได้เพิ่มมากขึ้น และลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับเซลล์ปกติ²² หรือมีการพัฒนาวิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์จากผู้ป่วยมาดำเนินการเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการเป็น primary cell เพื่อตรวจหาสารบ่งชี้ที่อาจมีผลต่อการเกิดหรือความรุนแรงของโรค และทดสอบความไวของยาหรือผลการทดสอบทางชีวภาพอื่น ๆ ก่อนมาดำเนินการรักษาในผู้ป่วย อาทิ เช่น การนำเซลล์ผู้ป่วยมาเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการในรูปแบบของเซลล์สามมิติ (organoids)⁴⁵ หรือการนำเซลล์มาปลูกถ่ายในสัตว์ทดลอง เช่น หนูทดลอง ที่เรียกว่า patients-derived xenografts⁴⁶ โดยผลที่ได้จากการศึกษาดังกล่าวจะช่วยในการประเมินผลของการเลือกยาหรือวิธีการรักษาที่เหมาะสม

ต่อผู้ป่วยแต่ละราย รวมทั้งผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา โดยข้อมูลดังกล่าวสามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยต่อไป

บทสรุป

การแพทย์แบบแม่นยำ จะเป็นทางเลือกใหม่ในการใช้เป็นแนวทางการรักษาแบบใหม่ที่จะช่วยในการรักษาผู้ป่วยแบบตรงจุด ซึ่งแนวทางการรักษาในอนาคตอาจมีการตรวจรูปแบบการแสดงออกของยีนหรือโปรตีนของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งข้อมูลดังกล่าวจะมีประโยชน์ในการนำไปพยากรณ์ความรุนแรงของโรค การวางแผนการรักษา เพื่อให้ผลการรักษาตรงกับเป้าหมายที่เป็นตำแหน่งสาเหตุของการเกิดหรือลุกลามของโรคอย่างมีประสิทธิภาพและแม่นยำ ช่วยในการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมที่สุดและกำหนดยามุ่งเป้าอย่างแม่นยำเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพิ่มความปลอดภัย ลดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ช่วยค้นหาและป้องกันการเกิดโรคมะเร็งสำหรับกลุ่มความเสี่ยงสูง และเพิ่มประสิทธิภาพของการคัดกรองการเกิดโรคในระยะเริ่มแรก การตรวจวินิจฉัย ตลอดจนการรักษาและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย^{2,3}

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
3. International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. [Internet]. [cited 2024 June 20]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
4. Dixon K, Kopras E. Genetic alteration and DNA repair in human carcinogenesis. Semin Cancer Biol. 2004;14(6):441-8.
5. Vadlapatha RK, Vadlapudi AD, Pal D, Mitra AK. Mechanism of drug resistance in cancer chemotherapy: coordinated role and regulation of efflux transports and metabolizing enzymes. Curr Pharm Des. 2013;19(40):7126-44.
6. Gambardella V, Tarazona N, Cejalvo JM, Lombardi P, Huerta M, Roselló S, et al. Personalized Medicine: Recent Progress in Cancer Therapy. Cancers (Basel). 2020;12(4):1009.
7. Naithani N, Atal AT, Tilak T V S V G K, Vasudevan B, Misra P, Sinha S. Precision medicine: Uses and challenges. Med J Armed Forces India. 2021;77(3):258-62.
8. McGrath S, Ghera D. Building towards precision medicine: empowering medical professionals for the next revolution. BMC Med Genomics. 2016;9(1):23.

9. Naithani N, Sinha S, Misra P, Vasudevan B, Sahu R. Precision medicine: Concept and tools. *Med J Armed Forces India*. 2021;77(3):249–57.
10. Junior HLR, Novaes LAC, Datorre JG, Moreno DA, Reis RM. Role of Polygenic Risk Score in Cancer Precision Medicine of Non-European Populations: A Systematic Review. *Curr Oncol*. 2022;29(8):5517-38.
11. Koulis C, Yap R, Engel R, Jardé T, Wilkins S, Solon G, et al. Personalized Medicine- Current and Emerging Predictive and Prognostic Biomarkers in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):812.
12. Bonkhoff AK, Grefkes C. Precision medicine in stroke: towards personalized outcome predictions using artificial intelligence. *Brain*. 2022;145(2):457-60.
13. Noyes JD, Mordi IR, Doney AS, Jamal R, Lang CC. Precision Medicine and Adverse Drug Reactions Related to Cardiovascular Drugs. *Diseases*. 2021;9(3):55.
14. Schwartzberg L, Kim ES, Liu D, Schrag D. Precision Oncology: Who, How, What, When, and When Not?. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:160-9.
15. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291(5507):1304-51.
16. Sjöblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2006;314(5797):268-74.
17. Murciano-Goroff YR, Suehnholz SP, Drilon A, Chakravarty D. Precision Oncology: 2023 in Review. *Cancer Discov*. 2023;13(12):2525-47.
18. Marcus PM, Pashayan N, Church TR, Doria-Rose VP, Gould MK, Hubbard RA, et al. Population-Based Precision Cancer Screening: A Symposium on Evidence, Epidemiology, and Next Steps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(11):1449-57.
19. Bode AM, Dong Z. Recent advances in precision oncology research. *npj Precision Oncol*. 2018;2(1):11.
20. Rattanaipapong W, Koopitakkajorn T, Praditsitthikorn N, Siddique B, Mahasirimongkol S, Teerawattananon Y. Economic evaluation of HLA-B*15:02 screening for carbamazepine-induced severe adverse drug reactions in Thailand. *Epilepsia*. 2013;54(9):1628-36.
21. Sukasem C. Pharmacogenetic Markers to Predict Drug-induced Allergic Reactions. *Thai Pharm Health Sci J*. 2009;4(4):532-44.
22. Koirala M, DiPaola M. Overcoming cancer resistance: strategies and modalities for effective treatment. *Biomedicines*. 2024;12(8):1801.

23. Wang F, Travins J, DeLaBarre B, Penard-Lacronique V, Schalm S, Hansen E, et al. Targeted Inhibition of Mutant IDH2 in Leukemia Cells Induces Cellular Differentiation. *Science*. 2013;340(6132):622-6.
24. Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, Turcan S, Grommes C, Campos C, et al. An Inhibitor of Mutant IDH1 Delays Growth and Promotes Differentiation of Glioma Cells. *Science*. 2013;340(6132):626-30.
25. Mascaux C, Tomasini P, Greillier L, Barlesi F. Personalised medicine for non-small cell lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2017;26(146):170066.
26. Dessai A, Nayak UY, Nayak Y. Precision nanomedicine to treat non-small cell lung cancer. *Life Sci*. 2024;346:122614.
27. Wang X, Zhong W, Bu J, Li Y, Li R, Nie R, et al. Exosomal protein CD82 as a diagnostic biomarker for precision medicine for breast cancer. *Mol Carcinog*. 2019;58(5):674-84.
28. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
29. Schiffman M, Wentzensen N. A suggested approach to simplify and improve cervical screening in the United States. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(1):1-7.
30. Andrikou K, Rossi T, Verlicchi A, Priano I, Cravero P, Burgio MA. Circulating Tumour Cells: Detection and Application in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16085.
31. Lim C, Mra A, Suliong C, Rao CV, Aung T, Sieman J, et al. Recent Advances in Breast Cancer Diagnosis Entering an Era of Precision Medicine. *BJMS*. 2018;13(1):3-9.
32. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(1):395-409.
33. Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: Results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer*. 2013;119(21):3976-83.
34. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1523-9.
35. Schuell B, Gruenberger T, Scheithauer W, Zielinski C, Wrba F. HER2/neu protein expression in colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2006;6(1):123.
36. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Cha SS, Podratz KC. HER-2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1992;47(2):179-85.

37. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as firstline therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2013-9.
38. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2014;25(5):1044-52.
39. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039-45.
40. Bell DW, Gore I, Okimoto RA, Godin-Heymann N, Sordella R, Mulloy R, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet.* 2005;37(12):1315-6.
41. Tang J, Salama R, Gadgeel SM, Sarkar FH, Ahmad A. Erlotinib resistance in lung cancer: Current progress and future perspectives. *Front Pharmacol.* 2013;4:42680.
42. Tong JS, Zhang QH, Wang ZB, Li S, Yang CR, Fu XQ, et al. ER- α 36, a novel variant of ER- α , mediates estrogen-stimulated proliferation of endometrial carcinoma cells via the PKC δ /ERK pathway. *PLoS ONE.* 2010;5(11):e15408.
43. Avvaru SP, Noolvi MN, Aminbhavi TM, Chkraborty S, Dash A, Shukla SS. Aromatase inhibitors evolution as potential class of drugs in the treatment of postmenopausal breast cancer women. *Mini Rev Med Chem.* 2018;18(8):609-21.
44. Mazo C, Barron S, Mooney C, Gallagher WM. Multi-Gene Prognostic Signatures and Prediction of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2020;12(5):1133.
45. Sato T, Stange DE, Ferrante M, Vries RG, Van Es JH, Van den Brink S, et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1762-72.
46. Morton CL, Houghton PJ. Establishment of human tumor xenografts in immunodeficient mice. *Nat Protoc.* 2007;2(2):247-56.