

วารสารโรคมะเร็ง

THAI CANCER JOURNAL



ปีที่ 38 ฉบับที่ 4
ตุลาคม-ธันวาคม 2561

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบติ่งเนื้อที่ลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ
- การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542, 545 และ 1047 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง
- การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของรูปร่าง การแสดงออกของยีน และโปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูก หลังจากได้รับอะฟลาท็อกซิน B1

บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

- การพยาบาลฉุกเฉินทางมะเร็งวิทยา : Superior Vena Cava Syndrome

Vol. 38 No. 4
October-December 2018

ISSN 0125-2038



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการ

ธีรวิทย์ คุหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

ศุภสิทธิ์ แสงกระจ่าง

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

อารีย์ ประสิทธิ์พยงค์

คณะบรรณาธิการ

กิตติศักดิ์ เทพสุวรรณ

ถวิล กลิ่นวิมล

ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

วีรวิทย์ อิมล้ำาญ

วสันต์ ลีนะสมิต

สมชาย ณะสิทธิชัย

สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

อรรช เยี่ยมอารีรัตน์

กวิญ ลีละวัฒน์

ธนเดช สินธุเสก

ประติรพ ปุณโณทก

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

วิจิต อภรณ์วิรัตน์

สมเกียรติ ลลิตวงศา

สุคสวาท เลาหวินิจ

อนันต์ กรลักษ์ณ์

อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

दनัย ทิวาเวช

ธนู ลอบันดิศ

ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

วิสิทธิ์ สุภครพงษ์กุล

วุฒิ สุเมธโชติเมธา

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

สุพล มโนรมณ์

อาคม ชัยวีระวัฒน์

พิมพ์ที่ บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถ.เจริญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700 โทร. 0-2424-8715 แฟกซ์. 0-2879-7082



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

Editor-in-Chief

Thiravud Khuaprema

Assistant Editors

Suleeporn Sangrajang

Sunanta Chariyalertsak

Aree Prasitthipayong

Editorial Board

Kitisak Thepsuwan

Kawin Leelawat

Danai Tiwawech

Tawin Klinvimol

Tanadej Sinthusake

Dhanoo Lawbundis

Prasert Lertsanguansinchai

Pratirop Poonotoke

Punyarat Lapvongwatana

Petcharin Srivatanakul

Vajarabhongsa Bhuddisawasdi

Wisit Supakrapongkul

Weerawut Imsamran

Vichit Arpornwirat

Wutthi Sumetchotimaytha

Vasant Linasmita

Somkiat Lalitwongsa

Somjin Chindavijak

Somchai Thanasitthichai

Sudsawat Laohavinij

Suphon Manoromana

Suwat Chariyalertsak

Anant Karalak

Arkorn Chaiwerawattana

Orachorn Aimarreerat

Attasit Srisubat

KOSIT PRESS COMPANY LIMITED

373 Charansanitwong Rd., Bang-ow, Bangplad, Bangkok 10700 Tel. 0-2424-8715 Fax : 0-2879-7082



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



วัตถุประสงค์

เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง
และอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

สำนักงาน

สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2202-6800 ต่อ 2205
โทรสาร 0-2644-9097

เว็บไซต์เผยแพร่

www.nci.go.th, www.kmnci.com/km/,
<http://thailand.digitaljournals.org/index.php/TCJ>

กำหนดการเผยแพร่

กำหนดออกทุก 3 เดือน ปีละ 4 ฉบับ (มกราคม-มีนาคม,
เมษายน-มิถุนายน, กรกฎาคม-กันยายน, ตุลาคม-ธันวาคม)

การส่งต้นฉบับ

บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2202-6800 ต่อ 2205
โทรสาร 0-2644-9097
E - mail : thaicancerj@gmail.com



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



สารบัญ Content

ปีที่ 38 ฉบับที่ 4

ตุลาคม-ธันวาคม 2561

หน้า

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบต่อน้ำที่ลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ 145
โสฬส อนุชปรีดา, ประพิมพรรณ อำพันทรัพย์, ปัทมดวงพักรตร์ เพ็งสุทธิ,
รัชดาภรณ์ วรรณสุ, เจนจิรา บัวไชย, จุลจักร ลิ้มศรีวิไล

- การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542, 545 และ 1047 ในผู้ป่วย 154
มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง
อดิสร เจษฎาปิยะวงศ์, ลีทธีรักษ์ รอยตระกูล, วิชัย ปุริสา, อนันต์นุช ศักดิ์อภิบุญนันท์,
อาทิตย์ ทิมอ่วม, สมชาย ธนะสิทธิชัย

- การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของรูปร่าง การแสดงออกของยีน และโปรตีนใน 165
เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอลจากไขกระดูกหลังจากได้รับอะพลาทีออกซิน B1
สุธาสินี อาษายุทธ์, ดนัย ทิวาเวช, เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน, ลีทธีรักษ์ รอยตระกูล,
จันทิมา จเรสิทธิกุลชัย, สมชาย ธนะสิทธิชัย

บทฟื้นฟูวิชาการ (Review Articles)

- การพยาบาลฉุกเฉินทางมะเร็งวิทยา : Superior Vena Cava Syndrome 177
ณัฐธยาน์ บุญมาก

- ดัชนีผู้นิพนธ์ 183
ดัชนีชื่อเรื่อง 189
คำแนะนำการส่งต้นฉบับ 191

ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบติ่งเนื้อที่ลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ

โสฬส อนุชปรีดา¹

บัทมดวงพักรตร์ เพ็งสุทธิ³

เจนจิรา บัวเขย³

ประพิมพ์พรรณ อำพันทรัพย์²

รัชดาภรณ์ วรรณสุ³

จุลจักร ลิ้มศรีวิไล⁴

บทคัดย่อ ปัจจุบันมีผู้เข้ารับคำปรึกษาเพื่อตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารจำนวนมากขึ้น สาเหตุหนึ่งที่มีผลต่อการตัดสินใจเข้ารับการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนล่างคือระดับ CEA ที่ตรวจพบสูงกว่าค่าอ้างอิง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่ ตลอดจนศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA กับชนิด จำนวนและระดับการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติของเซลล์ (dysplasia grading) ของติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่ โดยศึกษาในผู้ที่มารับการตรวจที่คลินิกสุขภาพและส่งมารับคำปรึกษาเพื่อตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนล่าง โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีในระหว่างเดือน กรกฎาคม 2558 ถึง กรกฎาคม 2560 รวม 238 ราย เป็นชาย 118 รายและหญิง 120 ราย อายุเฉลี่ย 58.1 ± 10.6 ปี ผลการศึกษาพบว่า ระดับ CEA สูงพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 62.8 และ 37.2 ตามลำดับ, $P=0.004$) และมักพบระดับ CEA สูงในผู้ที่มีประวัติสูบบุหรี่มากกว่าผู้ไม่สูบบุหรี่ ($P=0.000$) และพบว่ากลุ่มผู้ที่ไม่พบติ่งเนื้อมียอายุน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มที่พบติ่งเนื้อ non-advanced adenoma, advanced adenoma และ malignancy โดยพบอายุเฉลี่ย 55.08 ± 10.72 , 59.34 ± 9.35 , 64.39 ± 9.16 และ 62.00 ± 4.96 ปีตามลำดับ ($P=0.000$) นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ที่มีระดับ CEA ปกติ ส่วนใหญ่ร้อยละ 60.6 ตรวจไม่พบติ่งเนื้อ แต่ในกลุ่มที่ตรวจพบติ่งเนื้อชนิด non-advanced adenoma, advanced adenoma และเซลล์มะเร็งมีระดับ CEA สูง (ร้อยละ 37.2, 17.9 และ 6.4 ตามลำดับ) มากกว่ากลุ่มที่มีระดับ CEA ปกติโดยพบร้อยละ 24.4, 14.4 และ 0.6 ตามลำดับ ($P=0.002$) การศึกษาครั้งนี้ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างระดับ CEA กับจำนวนติ่งเนื้อชนิด adenoma ($P=0.959$) แต่พบระดับ CEA สูงในผู้ที่มีเซลล์แบ่งตัวแบบผิดปกติมาก (high grade dysplasia) โดยพบร้อยละ 83.3 ($P=0.039$) (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:145-153)

คำสำคัญ: CEA ตี่งเนื้อในลำไส้ใหญ่ เซลล์แบ่งตัวแบบผิดปกติมาก มะเร็งลำไส้ใหญ่

¹แผนกทางเดินอาหาร กลุ่มงานอายุรกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ²กลุ่มงานอายุรกรรมทางเดินอาหาร โรงพยาบาลไทยนครินทร์ ³แผนกส่องกล้องทางเดินอาหาร กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ⁴หน่วยโรกระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล

Factors Associated with Colonic Polyp Detection in Asymptomatic Patients

by Soros Anuchapreeda¹, Prapimphan Aumpansub², Patduangpuk Phengsuthi³, Ratchadaporn Wannasu³, Janejira Buachoey³, Julajak Limsrivilai⁴

¹Division of Gastroenterology, Department of Medicine, National Cancer Institute, Bangkok,

²Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Thainakarin Hospital, Bangkok,

³Division of Gastroenterology, Department of Surgery, Lopburi Cancer Hospital, Lopburi Province,

⁴Division of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok

Abstract Currently, increasing numbers of people are seeking medical advice for screening colorectal cancer. One of the reasons for patients' deciding to undergo colonoscopic examinations has been the detection of high serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels. This study aimed to evaluate the factors associated with the detection of colonic polyps and the association between high CEA level and type, number, and dysplastic grading of polyps. This was a cross-sectional descriptive study of asymptomatic patients who visited the gastrointestinal clinic at Lopburi Cancer Hospital for annual check-ups, from July 2015 to July 2017. In all, 238 patients (118 male; 120 female) were included. The mean patient age $\pm$ standard deviation was 58.1 ± 10.6 years. The results showed elevated CEA level was more common in the male group than the female group (62.8 and 37.2%, respectively; $P=0.004$). Elevated CEA level was statistically significantly higher in the smoking group than the non-smoking group ($P=0.000$). In addition, the ages of the group without polyps were younger than the other groups (non-advanced adenoma, advanced adenoma, and malignancy groups) (55.08 ± 10.7 , 59.34 ± 9.35 , 64.39 ± 9.16 , and 62.00 ± 4.96 years, respectively, $P=0.000$). Regarding CEA level, a normal colonoscopy finding mainly (60.6%) occurred in the normal CEA level group. Nevertheless, more patients with non-advanced adenoma, advanced adenoma, and malignancy, had elevated CEA levels (37.2%, 17.9%, and 6.4%, respectively) than groups with normal CEA (24.4, 14.4, and 0.6, respectively, $P=0.002$). CEA level did not correlate with number of adenomatous polyps ($P=0.959$). However, elevated CEA was associated with high-grade dysplasia of adenomatous polyps ($P=0.039$). (*Thai Cancer J* 2018;38:145-153)

Keywords: CEA, colonic polyp, dysplasia grading, colorectal cancer

บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นโรคมะเร็งที่มีความสำคัญและพบผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักรายใหม่เพิ่มขึ้นทุกปี จากข้อมูลทะเบียนมะเร็งในปีพ.ศ. 2559 พบว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับสองในเพศชายและเป็นอันดับสามในเพศหญิง¹ ปัจจุบันมีการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประชากรกลุ่มเสี่ยงหลายวิธี เช่น การตรวจเลือดแฝงในอุจจาระ สอนแบ่งแบเรียม ตรวจซีทีสแกนโคโรโนกราฟฟี ส่องกล้องซิกมอยด์และส่องกล้องลำไส้ใหญ่²⁻⁶ ซึ่งการ

ตรวจสุขภาพประจำปีในหลายโรงพยาบาลได้มีการเพิ่มการตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง carcinoembryonic antigen (CEA) ในเลือดร่วมด้วย โดยผู้ที่มียกระดับ CEA สูงกว่าค่าอ้างอิงจะถูกส่งมารับคำปรึกษาเพื่อทำการตรวจสอบกล้องลำไส้ใหญ่ร่วมด้วย แต่ CEA ไม่สามารถใช้ในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยมะเร็งลำไส้เนื่องจากข้อจำกัดเรื่องความไวและความจำเพาะของการทดสอบ อย่างไรก็ตามระดับ CEA ที่สูงกว่าค่าอ้างอิงสามารถพบได้ในบางภาวะ เช่น ตับเนื้องอกในลำไส้ ลำไส้อักเสบ และมะเร็งลำไส้ใหญ่ ดังนั้นผู้ที่มียกระดับ CEA สูงจึงเป็น

กลุ่มเสี่ยงที่สมควรได้รับการตรวจสอบกล้องลำไส้ใหญ่ เพื่อสืบค้นภาวะดังกล่าว

การตรวจสอบกล้องลำไส้ใหญ่มีบทบาทสำคัญมากขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากสามารถตรวจวินิจฉัยภาวะติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่ ทำให้สามารถตัดติ่งเนื้อออกก่อนที่จะมีการพัฒนาไปสู่มะเร็งลำไส้ใหญ่ในอนาคต⁷⁻¹⁰ อย่างไรก็ตามการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วยวิธีการตรวจสอบกล้องนั้นมีความยุ่งยากในการเตรียมตัวก่อนเข้ารับการตรวจ ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ไม่มีอาการผิดปกติไม่ได้เข้ารับการตรวจคัดกรองในโรงพยาบาล ดังนั้นผู้ที่มาเข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วยการส่องกล้องจึงมักเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการที่อาจพบความผิดปกติในลำไส้ใหญ่ ผู้ป่วยที่ตรวจพบเลือดแฝงในอุจจาระ และผู้ป่วยที่มีระดับ CEA สูง จึงทำให้กลุ่มผู้ที่มีระดับ CEA สูงได้รับการนัดหมายให้มารับคำปรึกษาเพื่อการตรวจสอบกล้องลำไส้ใหญ่

CEA เป็นไกลโคโปรตีนชนิดหนึ่ง ถูกค้นพบครั้งแรกในปีค.ศ. 1965 โดย Gold P และ Freedman SO¹¹⁻¹² ซึ่งโปรตีนดังกล่าวพบในลำไส้ของตัวอ่อนที่อยู่ในครรภ์มารดา (fetal colon) และพบค่าสูงในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ จึงเรียกโปรตีนชนิดนี้ว่า carcinoembryonic antigen เซลล์ของบางอวัยวะสามารถผลิต CEA ได้ เช่น ลำไส้ ตับและตับอ่อน ดังนั้นในคนปกติจะสามารถตรวจพบค่า CEA ได้ในระดับที่ไม่สูง คือในผู้ที่ไม่มีสูบบุหรี่จะมีค่าอ้างอิง 0 ถึง 2.5 ng/mL ส่วนผู้สูบบุหรี่มีค่าอ้างอิง 0 ถึง 5.0 ng/mL¹³ ระดับ CEA สามารถมีค่าสูงได้ไม่เกิน 10 ng/mL ในภาวะอื่นๆ เช่น ภาวะลำไส้อักเสบ ตับอ่อนอักเสบ ตับแข็งและติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่

และระดับ CEA มักสูงกว่าค่าอ้างอิงในผู้ป่วยมะเร็งของระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วยเช่นกัน^{14,15} จากการศึกษาของ Fletcher RH¹⁶ พบว่าการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะต้นด้วย CEA ที่ค่าตัดสิน 2.5 ng/mL มีความไวร้อยละ 36 และความจำเพาะร้อยละ 87 ซึ่งนับว่ายังมีความไวไม่ดีพอในการนำมาใช้วินิจฉัยมะเร็งลำไส้ระยะต้น ดังนั้นในปัจจุบันจึงไม่นำ CEA มาใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้^{17,18} อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าระดับ CEA สามารถใช้พยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้แล้ว และยังใช้ในการเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำของโรคได้¹⁹ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ที่มีระดับ CEA สูงมีการกลับเป็นซ้ำของติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่อย่างมีนัยสำคัญในเพศชายและผู้ที่มีติ่งเนื้อที่ลำไส้ส่วนต้น²⁰ จากรายงานการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ CEA กับการตรวจพบติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่ พบว่าติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่ชนิด villous adenoma มีร้อยละ 44 ในผู้ที่มีระดับ CEA สูงเกิน 2.5 ng/mL และพบว่ามีความสัมพันธ์กับการพบจำนวนติ่งเนื้อที่มากขึ้นและขนาดที่ใหญ่ขึ้นด้วย²¹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าการส่องกล้องในผู้ที่มีระดับ CEA สูงจากการตรวจคัดกรองพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ร้อยละ 4.6 มากกว่ากลุ่มที่ CEA ปกติซึ่งพบร้อยละ 1.3²²

อย่างไรก็ตามการใช้ CEA ยังมีข้อจำกัดเรื่องความไวและความจำเพาะที่ยังไม่สูงพอ จึงอาจต้องอาศัยปัจจัยอื่นมาช่วยร่วมในการตรวจคัดกรองติ่งเนื้อของลำไส้ใหญ่ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับการตรวจพบติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ยังไม่แสดงอาการ และเปรียบเทียบ

ระดับ CEA กับชนิด จำนวนและระดับการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติของเซลล์ (dysplasia grading) ของตึ่งเนื้อในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจสุขภาพในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้เป็นผู้ที่ได้รับการตรวจในคลินิกสุขภาพและส่งมารับคำปรึกษาเพื่อตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนล่าง โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ระหว่างเดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2558 ถึง กรกฎาคม พ.ศ. 2560 โดยเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างคือเป็นผู้ที่ไม่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ส่วนเกณฑ์การคัดออกได้แก่ ผู้ที่มีอาการท้องเสียเรื้อรัง ถ่ายอุจจาระมูกปนเลือด ถ่ายอุจจาระเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมหรือมีอาการที่สงสัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ผู้ที่สงสัยภาวะติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยลำไส้อักเสบเรื้อรัง ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคมะเร็งมาก่อนและผู้ป่วยโรคตับแข็ง

การเตรียมตัวของกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการเตรียมลำไส้ด้วยยาระบายสูตร Niflex และสวนลำไส้ด้วยยาระบาย Unison ก่อนทำการส่องกล้อง ผู้ป่วยได้รับยานาสลบชนิด Propofol ทางหลอดเลือดดำโดยวิสัญญีพยาบาลเพื่อลดอาการไม่สุขสบายระหว่างเข้ารับการตรวจการส่องกล้องใช้กล้องตรวจลำไส้ใหญ่ Pentax โดยตรวจถึง terminal ileum หากตรวจพบตึ่งเนื้อจะทำการตัดตึ่งเนื้อด้วยเครื่องมือตามความเหมาะสมและ

ส่งตรวจทางพยาธิวิทยาต่อไป ผู้ป่วยจะได้รับการนัดหมายเพื่อรับทราบผลตรวจตึ่งเนื้อในลำไส้ภายใน 2 ถึง 4 สัปดาห์ที่คลินิกทางเดินอาหารโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและอนุมัติจากคณะกรรมการวิจัยของโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีแล้ว

การตรวจหาระดับ CEA

การตรวจหาระดับ CEA ทำโดยการปั่นแยกซีรัมที่ความเร็ว 3500 รอบ/นาที เป็นเวลานาน 5 นาที และตรวจวิเคราะห์หาระดับสารบ่งชี้มะเร็งด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติโดยใช้หลักการ electrochemiluminescence immunoassay (sandwich immunoassay; ECLIA) (Roche Diagnostic, สวิตเซอร์แลนด์) ตามขั้นตอนในเอกสารกำกับชุดน้ำยาของบริษัท กำหนดค่าอ้างอิงของ CEA น้อยกว่า 5.0 ng/mL โดยตรวจที่ห้องปฏิบัติการกลุ่มงานพยาธิวิทยา โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี

การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ

การตรวจหาเลือดแฝงในตัวอย่างอุจจาระใช้ชุดตรวจ OcculTech fecal occult blood rapid test โดยใช้หลักการ immunochromatography assay กำหนดระดับต่ำสุดในการตรวจพบเลือดแฝงในอุจจาระที่ปริมาณของเม็ดเลือดแดง 50 ng/mL โดยตรวจที่ห้องปฏิบัติการกลุ่มงานพยาธิวิทยา โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี

การวิเคราะห์ข้อมูล

ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ สำหรับข้อมูล

ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย ผลการตรวจเลือด ค่าการทำงานของไต และระดับ CEA แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: SD) หรือค่ากลาง (median) และช่วงพิสัย (range) ตามความเหมาะสมของการกระจายข้อมูล ส่วนการวิเคราะห์เปรียบเทียบใช้ Pearson chi-square test ข้อมูล categorical รายงานเป็นจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่เข้าตามเกณฑ์เทียบกับผู้ป่วยทั้งหมด ข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องสองกลุ่มใช้ paired-samples student's t test หรือ Wilcoxon-signal rank test ในการเปรียบเทียบ และข้อมูลสามกลุ่มใช้ one way ANOVA โดยกำหนดให้ค่า $P < 0.05$ เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจที่คลินิกส่องกล้องทางเดินอาหาร โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 ถึง พ.ศ. 2560 มีผู้มารับบริการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ทั้งหมด 1428 ราย

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยกับระดับ CEA

ลักษณะทั่วไป	CEA ปกติ จำนวน (ร้อยละ)	CEA สูง จำนวน (ร้อยละ)	P
จำนวนรวม	160	78	
เพศ			0.004
ชาย	69 (43.1)	49 (62.8)	
หญิง	91 (56.9)	29 (37.2)	
อายุ (ปี) (mean $\pm$ SD)	57 $\pm$ 10	58 $\pm$ 10	0.507
ดัชนีมวลกาย(BMI) (mean $\pm$ SD)	24.5 $\pm$ 3.6	24.1 $\pm$ 3.8	0.432
การสูบบุหรี่	24 (15.0)	29 (37.2)	0.000
การดื่มแอลกอฮอล์	39 (24.4)	28 (35.9)	0.053
ประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในครอบครัว	14 (8.8)	5 (6.4)	0.541
Hb (g/dL) (mean $\pm$ SD)	13.4 $\pm$ 1.7	13.7 $\pm$ 1.8	0.178

จากแผนกศัลยกรรม 677 ราย และคลินิกทางเดินอาหารอีก 751 ราย โดยเป็นผู้ที่รับปรึกษาจากคลินิกสุขภาพเพื่อส่องกล้องคัดกรองมะเร็งลำไส้ จำนวน 266 ราย ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการแสดงจำนวน 28 ราย ได้แก่ ถ่ายอุจจาระปนเลือด ถ่ายอุจจาระเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ท้องเสียเรื้อรัง ปวดท้องรุนแรง น้ำหนักตัวลดลงเร็ว คงเหลือผู้ป่วยที่ตรงตามเกณฑ์ 238 ราย อายุตั้งแต่ 16 ถึง 90 ปี เป็นชาย 118 รายและหญิง 120 ราย จำแนกผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มที่มีระดับ CEA ปกติ (< 5.0 ng/mL) และกลุ่มที่มีระดับ CEA สูง (≥ 5.0 ng/mL)

ผลการศึกษาพบว่าระดับ CEA สูงพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 62.8 และร้อยละ 37.2 ตามลำดับ ($P=0.004$) และมักพบระดับ CEA สูงในผู้ที่มีประวัติสูบบุหรี่มากกว่าผู้ไม่สูบ ($P=0.000$) สำหรับปัจจัยอื่น ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย (BMI) การดื่มแอลกอฮอล์ ประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในครอบครัวและความเข้มข้นเลือด (Hb) พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ CEA ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบปัจจัยทางคลินิกของผู้ป่วยกับการตรวจพบและชนิดของติ่งเนื้อ

ปัจจัยทางคลินิก	ไม่พบติ่งเนื้อ ในลำไส้ใหญ่ จำนวน (ร้อยละ)	พบติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่			P
		Non-advanced adenoma จำนวน (ร้อยละ)	Advanced adenoma* จำนวน (ร้อยละ)	Malignancy จำนวน (ร้อยละ)	
จำนวนรวม	127	68	37	6	
เพศ					0.432
ชาย	67 (52.8)	29 (42.6)	20 (54.1)	2 (33.3)	
หญิง	60 (47.2)	39 (57.4)	17 (45.9)	4 (66.7)	
อายุ(ปี) (mean $\pm$ SD)	55.08 $\pm$ 10.72	59.34 $\pm$ 9.35	64.39 $\pm$ 9.16	62.00 $\pm$ 4.96	0.000
การสูบบุหรี่	28 (22.0)	16 (23.5)	8 (21.6)	1 (16.7)	0.979
การดื่มแอลกอฮอล์	32 (47.8)	21 (31.3)	11 (16.4)	3 (4.5)	0.520
CEA (ng/mL)					
median	2.30	3.51	2.73	6.80	0.023
range	0.39-23.00	0.43-34.46	0.87-10.90	1.30-29.00	
ระดับ CEA					0.002
< 5.0 ng/mL	97 (60.6)	39 (24.4)	23 (14.4)	1 (0.6)	
$\geq$ 5.0 ng/mL	30 (38.5)	29 (37.2)	14 (17.9)	5 (6.4)	
FIT positive	73 (73.0)	28 (62.2)	21 (70.0)	3 (75.0)	0.631

*High grade dysplasia, size more than 1 cm, villous component และ พบติ่งเนื้อชนิด adenoma ตั้งแต่ 3 lesions

จากตารางที่ 2 พบว่ากลุ่มผู้ที่ไม่พบติ่งเนื้อ มีอายุน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มที่พบติ่งเนื้อ non-advanced adenoma, advanced adenoma และ malignancy โดยพบอายุเฉลี่ย 55.08 $\pm$ 10.72, 59.34 $\pm$ 9.35, 64.39 $\pm$ 9.16 และ 62.00 $\pm$ 4.96 ปีตามลำดับ ($P=0.000$) ส่วนผู้ที่ไม่มีติ่งเนื้อเป็นมะเร็งพบระดับ CEA สูงกว่าผู้ที่ไม่พบติ่งเนื้อหรือมีติ่งเนื้อชนิดอื่น ($P=0.023$) และยังพบว่าผู้ที่พบติ่งเนื้อ มีระดับ CEA $\geq$ 5.0 ng/mL มากกว่าผู้ที่ไม่มีระดับ CEA < 5.0 ng/mL ส่วนในผู้ที่ไม่พบติ่งเนื้อ มักมีระดับ CEA ปกติ ($P=0.002$) การศึกษานี้ไม่พบ

ความสัมพันธ์ระหว่างเพศ การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์และการมีเลือดแฝงในอุจจาระกับการพบติ่งเนื้อ

เมื่อเปรียบเทียบระดับ CEA กับชนิด จำนวน และความผิดปกติของเซลล์ติ่งเนื้อที่ตรวจ พบว่าในกลุ่มผู้ที่พบติ่งเนื้อชนิด non adenoma มีระดับ CEA ปกติ (ร้อยละ 72.8) มากกว่ากลุ่มที่พบติ่งเนื้อชนิด adenoma ซึ่งพบระดับ CEA ปกติร้อยละ 57.5 ($P=0.012$) และยังพบว่าผู้ที่มีความผิดปกติของเซลล์ติ่งเนื้อชนิด high grade dysplasia มีระดับ CEA

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA กับการตรวจพบชนิด จำนวนและ dysplasia grading ของติ่งเนื้อ

การตรวจพบติ่งเนื้อ	จำนวน	ระดับ CEA		P
		< 5.0 ng/mL	≥ 5.0 ng/mL	
		จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
ชนิดของติ่งเนื้อ				0.012
non adenoma*	151	110 (72.8)	41 (27.2)	
adenoma**	87	50 (57.5)	37 (42.5)	
จำนวนติ่งเนื้อ				0.959
< 2 polyps	63	36 (57.1)	27 (42.9)	
≥ 3 polyps	23	13 (56.5)	10 (43.5)	
Dysplasia grading***				0.039
Low grade	80	48 (60.0)	32 (40.0)	
High grade	6	1 (16.7)	5 (83.3)	

*ไม่พบติ่งเนื้อหรือพบติ่งเนื้อชนิด hyperplastic **ติ่งเนื้อชนิด tubular adenoma, tubulovillous adenoma, villous adenoma และ malignancy ***ติ่งเนื้อชนิด adenoma

สูงมากกว่ากลุ่มที่มีติ่งเนื้อชนิด low grade dysplasia (ร้อยละ 83.3 และ 40.0 ตามลำดับ, $P=0.039$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนติ่งเนื้อกับระดับ CEA ($P=0.959$) ดังแสดงในตารางที่ 3

วิจารณ์และสรุป

จากรายงานปัจจุบันพบผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่สูงขึ้นทุกปี การรักษาโรคมะเร็งในระยะต้นส่งผลให้อัตราการอยู่รอดสูงกว่ามะเร็งระยะท้าย ดังนั้นการตรวจคัดกรองจึงมีความสำคัญในประชากรกลุ่มเสี่ยง แต่ด้วยข้อจำกัดของบุคลากรและเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจมีไม่เพียงพอ ทำให้ไม่สามารถคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงได้ทุกราย ตลอดจนผู้ป่วยเองมีความกังวลต่อการเตรียมลำไส้เพื่อรับการส่องกล้องและมีความกลัว

การตรวจส่องกล้อง ดังนั้นในทางปฏิบัติการตรวจคัดกรองด้วยวิธีที่ทำได้ง่ายและใช้เวลาไม่นาน เช่น การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระและตรวจระดับ CEA ในเลือด จึงเป็นวิธีที่นิยมนำมาใช้ในประชากรกลุ่มเสี่ยง

จากผลการศึกษาพบว่าระดับ CEA มีความสัมพันธ์กับเพศและพฤติกรรมการสูบบุหรี่ คือเพศชายจะมีระดับ CEA สูงกว่าเพศหญิง ข้อมูลจากการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มผู้ที่สูบบุหรี่เป็นชายร้อยละ 71.1 ซึ่งสัมพันธ์กับอุบัติการณ์มะเร็งลำไส้ใหญ่ที่พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง¹ การศึกษครั้งนี้ผู้ป่วยได้รับการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระด้วยเทคนิค fecal immunochemical test (FIT) โดยการกำหนดระดับต่ำสุดในการตรวจพบเลือดแฝงในอุจจาระที่ 50 ng/mL ทำให้มีความไวในการตรวจสูงและพบผลบวกปลอม

ได้คือตรวจพบเลือดแฝงในอุจจาระผู้ป่วยแต่ตรวจไม่พบ
ติ่งเนื้อถึงร้อยละ 73 อย่างไรก็ตามสามารถพบเลือดแฝง
ในอุจจาระจากทางเดินอาหารส่วนอื่นได้ อาจเกิดแผล
ในทางเดินอาหารส่วนต้นจากการใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม
NSAIDs ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้ตรวจพบผลบวกได้สูงใน
กลุ่มผู้ที่ตรวจไม่พบติ่งเนื้อ²³ การศึกษานี้ไม่ได้เก็บ
ข้อมูลการใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs และการใช้ยา
ต้านกรดเลือดในกลุ่มตัวอย่างก่อนรับการตรวจอุจจาระ
รายงานการศึกษาของ Lee JH และคณะ²² พบอุบัติการณ์
มะเร็งในกลุ่มที่ CEA สูงเกิน 5 ng/mL มากกว่ากลุ่ม
CEA ปกติ (ร้อยละ 4.6 และ 1.3 ตามลำดับ, $P=0.031$)
ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ที่พบอุบัติการณ์มะเร็งใน
กลุ่มที่ CEA สูงเช่นกัน (ร้อยละ 6.4)

การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่มีระดับ CEA
ปกติ ตรวจไม่พบติ่งเนื้อร้อยละ 60.6 ส่วนกลุ่มที่มี CEA
สูงกว่าค่าตัดสิน พบติ่งเนื้อชนิด non-advanced ade-
noma, advanced adenoma, และ malignancy ร้อยละ
37.2, 17.9, และ 6.4 ตามลำดับ ในขณะที่การศึกษา
ของ Doos WG และคณะ²¹ พบว่าผู้ที่มีระดับ CEA
ที่สูงเกิน 2.5 ng/mL ร้อยละ 44 มีความสัมพันธ์กับ
การตรวจพบติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่ชนิด villous ade-
noma และพบความสัมพันธ์ของระดับ CEA กับจำนวน
และขนาดของติ่งเนื้อ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ที่
พบว่าระดับ CEA ไม่มีผลต่อจำนวนติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่
แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ dysplasia grading ของ
ติ่งเนื้อชนิด adenoma ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นให้
เห็นว่าระดับ CEA สามารถบอกแนวโน้มการตรวจพบ
ติ่งเนื้อและ dysplasia grading ของติ่งเนื้อได้ รายงาน
การศึกษาของ Fischbach W และ Mössner J²⁴

พบระดับ CEA ลดลงเป็นปกติภายหลังการตัดติ่งเนื้อ
แต่การศึกษานี้ไม่ได้ตรวจติดตามระดับ CEA ภายหลัง
การตัดติ่งเนื้อ

การตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ควรพิจารณา
ตามเกณฑ์ความเสี่ยงและอาการทางคลินิกของผู้ป่วย
เป็นปัจจัยหลัก ระดับ CEA แม้ว่าจะไม่ใช่ในการคัดกรอง
มะเร็งลำไส้ใหญ่ แต่จากการศึกษานี้สรุปได้ว่าอายุ
และระดับ CEA มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบติ่ง
เนื้อในลำไส้ใหญ่คือกลุ่มผู้ที่ไม่พบติ่งเนื้ออายุน้อย
เมื่อเทียบกับกลุ่มที่พบติ่งเนื้อและระดับ CEA ที่สูงเกิน
5 ng/mL มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบติ่งเนื้อใน
ลำไส้ใหญ่ชนิด adenoma อย่างไรก็ตาม CEA ยังมี
ข้อจำกัดเรื่องความไวและความจำเพาะ อาจต้อง
อาศัยปัจจัยอื่นมาช่วยในการตรวจคัดกรองติ่งเนื้อ
ของลำไส้ใหญ่

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวง
สาธารณสุข ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2559
Hospital-Based Cancer Registry Annual Report 2016.
กรุงเทพฯ: บริษัทพรทรัพย์การพิมพ์จำกัด; 2561.
2. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ,
Davidson KW, Epling JW Jr, Garcia FAR, et al.
Screening for Colorectal Cancer: US Preventive
Services Task Force Recommendation Statement.
JAMA 2016;315:2564-75.
3. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM,
Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal Cancer
Screening: Recommendations for Physicians and
Patients From the U.S. Multi-Society Task Force on
Colorectal Cancer. Gastroenterol 2017;153:307-23.
4. Wilt TJ, Harris RP, Qaseem A. Screening for cancer:
advice for high-value care from the American
College of Physicians. Ann Intern Med 2015;162:
718-25.

5. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:739-50.
6. Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, David DS, Drelichman E, Ford JM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:8-61.
7. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329: 1977-81.
8. Han PK. Historical changes in the objectives of the periodic health examination. *Ann Intern Med* 1997; 127:910-7.
9. Boulware LE, Marinopoulos S, Phillips KA, Hwang CW, Maynor K, Merenstein D, et al. Systematic review: the value of the periodic health evaluation. *Ann Intern Med* 2007;146:289-300.
10. Fenton JJ, Cai Y, Weiss NS, Elmore JG, Pardee RE, Reid RJ, et al. Delivery of cancer screening: how important is the preventive health examination? *Arch Intern Med* 2007;167:580-5.
11. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;121:439-62.
12. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965;122:467-81.
13. Shahangian S, Fritsche HA, Hughes JI. Carcinoembryonic Antigen in Serum of Patients with Colorectal Polyps: Correlation with Histology and Smoking Status. *Clin Chem* 1991;37:651-5.
14. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them. *BMJ* 2009; 339:b3527.
15. Tumour marker requesting. Guidance for non-specialists; Pathology Harmony, June 2012
16. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986;104:66-73.
17. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brunner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11-79.
18. Fakih MG, Padmanabhan A. CEA monitoring in colorectal cancer. What you should know. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:579-87.
19. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001;47:624-30.
20. Tong J, Wang Y, Chang B, Zhang D, Wang B. Associations between tumor markers and the risk of colorectal polyp recurrence in Chinese people. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:6397-405.
21. Doos WG, Wolff WJ, Shinya H, DeChabon A, Stenger RJ, Gottlieb LS, et al. CEA levels in patients with colorectal polyps. *Cancer* 1975;36:1996-2003.
22. Lee JH, Hong SP, Jeon TJ, Kang GH, Choi WC, Jeon SM, et al. Should a colonoscopy be recommended for healthy individuals with increased carcinoembryonic antigen levels? A case-control study. *Dig Dis Sci* 2011;56:2396-403.
23. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, et al. Sensitivity, but not specificity, of a quantitative immunochemical fecal occult blood test for neoplasia is slightly increased by the use of low-dose aspirin, NSAIDs, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2009;104:933-8.
24. Fischbach W, Mossner J. Do size, histology, or cytology of colorectal adenomas and their removal influence serum CEA? *Dis Colon Rectum* 1987;30: 595-9.

การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542, 545 และ 1047 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

อดิศร เจษฎาปิยะวงศ์¹
วิชัย ปุริสา¹
อาทิตย์ ทิมอ่วม⁴

สิทธิรักษ์ รอยตระกูล²
อนันต์นุช ศักดิ์อภิบุญนันท์³
สมชาย ธนะสิทธิชัย¹

บทคัดย่อ จากการศึกษาที่ผ่านมา มีรายงานว่า การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA อาจช่วยในการพยากรณ์โรคและทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วย anti-EGFR ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA กับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย (อายุของผู้ป่วยขณะวินิจฉัย เพศ ขนาดก้อนมะเร็ง ระยะโรค ความรุนแรงของโรค ผลจุลพยาธิวิทยา และการกระจายเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง) การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ใช้วิธี PNA-mediated real-time PCR clamping โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่ได้รับการผ่าตัดที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ จำนวน 206 ราย ผลการศึกษาพบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 3) เป็นการกลายพันธุ์ใน exon 9 ซึ่งแปลรหัสได้ helical domain โดยพบเป็นการกลายพันธุ์ที่ codon 542 จำนวน 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 40) และพบที่ codon 545/546 จำนวน 3 ตัวอย่าง (ร้อยละ 60) แต่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA codon 1047 ใน exon 20 (kinase domain) นอกจากนี้ยังพบว่า การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542 พบมากในผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็งมากกว่า 5 ซม. และส่วนใหญ่เป็นชนิด mucinous ($P=0.029$ และ 0.004 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 545/546 และ exon 9 กับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:154-164)

คำสำคัญ: การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ลักษณะทางพยาธิคลินิก

¹กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ²ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ

³กลุ่มงานพยาธิวิทยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ⁴สาขาชีวเคมีและโภชนาการ คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยพะเยา

PIK3CA Mutation at Codons 542, 545, and 1047 in Colorectal Cancer Patients

by **Adisorn Jedpiyawongse¹, Sittiruk Roytrakul², Wichai Purisa¹,
Anantnuch Sakapiboonnan³, Arthid Thim-uam⁴, Somchai Thanasitthichai**

¹Research Division, National Cancer Institute, ²National Center for Genetic Engineering and Biotechnology, National Science and Technology Development Agency, ³Pathology Division, National Cancer Institute, ⁴Division of Biochemistry and Nutrition, School of Medical Sciences, University of Phayao

Abstract Previous studies have suggested that PIK3CA mutations might help predict the prognosis and anti-EGFR drug response of colorectal cancer patients. This study aimed to detect PIK3CA mutations and compare the relationship between these mutations and the clinical characteristics of the patients (age at diagnosis, sex, tumor size, stage, histological grade, histological type, and lymph-node metastasis). PIK3CA mutations were examined by PNA-mediated real-time PCR clamping among 206 colorectal cancer patients who had undergone operations at the National Cancer Institute. PIK3CA mutations were detected in five samples (3%), of which mutations were found in exon 9 that translated the helical domain. From these five samples, two (40%) showed mutation at codon 542 and the other three (60%) showed mutation at codon 545/546. However, no mutation was found at codon 1047 in exon 20 (kinase domain). In addition, PIK3CA mutation at codon 542 was found mostly in tumor sizes > 5 cm. and mainly in the mucinous type ($P = 0.029$ and 0.004 , respectively). No correlation between PIK3CA mutation at codon 542 and exon 9 and the clinical characteristics of the patients, was found. (*Thai Cancer J* 2018;38:154-164)

Keywords: PIK3CA mutation, colorectal cancer, clinicopathological characteristics

บทนำ

จากสถิติโรคมะเร็งปี พ.ศ. 2553-2555 พบมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมากเป็นอันดับสามในเพศชาย และเป็นอันดับสี่ในเพศหญิง¹ และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง สาเหตุการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้แก่ พันธุกรรม การรับประทานอาหารไขมันสูงหรืออาหารที่ขาดใยอาหาร การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ การขาดสารอาหารบางชนิด และการขาดการออกกำลังกาย มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแรก (early stage) สามารถรักษาได้ แต่ในระยะลุกลาม (advance stage) ที่มีการแพร่กระจาย (metastasis) พบว่ามีอัตราการรอดชีพและระยะเวลาการอยู่รอดต่ำ² การรักษาแบบมุ่งเป้าโดยใช้ antibody ที่ต้าน

epidermal growth factor receptor (anti-EGFR) เป็นความหวังใหม่สำหรับการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่มีการลุกลาม มีรายงานพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มียีน KRAS wild-type เป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย anti-EGFR^{3,4} แต่พบว่ามีผู้ป่วยที่มียีน KRAS wild-type บางรายไม่ตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าว ดังนั้นยีน KRAS เพียงอย่างเดียวยังไม่เพียงพอในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษา อาจต้องใช้ยีนอื่นร่วมด้วย ยีน PIK3CA ที่กลายพันธุ์พบได้ในโรคมะเร็งหลายชนิดรวมทั้งมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และยังมีรายงานพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA อาจเป็นตัวบ่งชี้ช่วยทำนายการรักษาด้วย anti-EGFR ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง⁵⁻⁷

Phosphatidylinositol 3-kinases (PI3Ks)

เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการเจริญเติบโต การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง การยึดเกาะของเซลล์ การมีชีวิต และการตายของเซลล์ PI3K จัดเป็น lipid serine/ threonine kinase มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็ง เนื่องจากเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน phosphatidylinositol 4,5 biphosphate (PIP_2) เป็น phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate (PIP_3) PIP_3 เป็น second messenger ส่งสัญญาณต่อไปที่ AKT pathway ไปควบคุมการทำงานต่าง ๆ ของเซลล์ เช่น การแบ่งตัวอย่างรวดเร็วของเซลล์ การเจริญเติบโตของเซลล์ การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง การมีชีวิตรอด และการตายของเซลล์⁸⁻¹⁰

เมื่อยีน PIK3CA เกิดการกลายพันธุ์จะกลายเป็น oncogene ทำให้มีการเพิ่มการทำงานของ kinase activity ในส่วนของ p110 catalytic subunit¹⁰⁻¹⁴ ซึ่งการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA อาจเกิดจาก amplification, deletion, somatic missense และอื่น ๆ มีรายงานพบยีน PIK3CA ที่กลายพันธุ์ในโรคมะเร็งหลายชนิดได้แก่ มะเร็งของลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ตับ กระเพาะอาหาร เต้านม รังไข่ ปอด และเม็ดเลือดขาว การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ทำให้เอนไซม์ PI3K ทำงานเพิ่มขึ้น มีผลทำให้เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง ความผิดปกติของยีนชนิดนี้ในส่วนของ helical domain อาจมีผลต่อ regulatory protein (p85) ส่วนความผิดปกติของ kinase domain อาจมีผลต่อความจำเพาะของ p110 catalytic subunit ต่อ phosphatidylinositol 4,5 biphosphate (PIP_2) การกลายพันธุ์แบบ somatic missense ของ PIK3CA มักเกิดที่ codon 542 (ทำให้ glutamic acid เปลี่ยนเป็น

lysine) และที่ codon 545 (ทำให้ glutamic acid เปลี่ยนเป็น lysine) ใน exon 9 ซึ่งเป็นบริเวณ helical domain และที่ codon 1047 (ทำให้ histidine เปลี่ยนเป็น arginine) ใน exon 20 ซึ่งเป็นบริเวณ kinase domain^{9,15} การกลายพันธุ์บริเวณ exon 20 ที่ codon 1047 มักเกี่ยวข้องกับส่วน p85 α -regulatory subunit ในขณะที่การกลายพันธุ์ของ exon 9 ที่ codon 542 และ codon 545 เกี่ยวข้องกับส่วนของ RAS binding domain¹⁶⁻¹⁸ ปัจจุบันยังพบการกลายพันธุ์ที่ codon อื่น เช่น codon 546 และ codon 1046¹⁹ ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA มักมีการพยากรณ์โรคไม่ดีและมีอัตราการรอดชีพลดลงด้วย²⁰⁻²³ จากการสืบค้นข้อมูลยังไม่พบรายงานการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ในผู้ป่วยไทย การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงและวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างผลการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ตรวจพบกับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย

วัสดุและวิธีการ ผู้ป่วยและตัวอย่างชิ้นเนื้อ

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้รับการผ่าตัดที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติจำนวน 206 ราย อายุระหว่าง 27-92 ปี ตัวอย่างที่นำมาศึกษาเป็นชิ้นเนื้อฝังพาราฟิน (formalin-fixed, paraffin-embedded tissue) ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่ได้รับการผ่าตัดระหว่างปี พ.ศ. 2548-2555 จำนวน 206 ตัวอย่าง ผลการตรวจวินิจฉัยลักษณะทางพยาธิคลินิก

ของผู้ป่วยได้จากกลุ่มงานพยาธิวิทยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ การศึกษาที่ได้รับอนุมัติให้ดำเนินโครงการวิจัยจากคณะกรรมการวิจัย และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ เลขรับรองที่ 016/2557

วิธีการสกัดดีเอ็นเอ

ผู้วิจัยนำบล็อกชิ้นเนื้อฝังพาราฟิน (formalin-fixed, paraffin-embedded tissue) ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมาตัด section ขนาด 10 μm จำนวน 4 แผ่น แผลงบนสไลด์แก้ว ชูดเนื้อส่วนที่เป็นมะเร็งใส่ในหลอด 1.5 ml เติม xylene 300 μl แล้วเขย่าหลอดเป็นเวลา 30 นาที นำหลอดไปปั่นที่อุณหภูมิห้อง 10 นาที ความเร็ว 14,000 รอบต่อนาที แยกส่วนบนออกจากหลอด ล้าง pellet ที่ได้ด้วย absolute ethanol 1 ml แล้วเขย่าหลอด นำไปปั่นที่อุณหภูมิห้อง 10 นาที ความเร็ว 14,000 รอบต่อนาที แล้วล้างด้วย ethanol อีกครั้ง นำตัวอย่างที่ได้มาสกัดดีเอ็นเอด้วยชุดน้ำยา NucleoSpin® Tissue XS kit (MACHERY-NAGEL MN, Germany) ตามวิธีการที่แนบมา กับชุดน้ำยา หาปริมาณดีเอ็นเอที่ได้โดยใช้เครื่อง spectrophotometer แล้วนำดีเอ็นเอไปเก็บที่ตู้อุณหภูมิ -80 °ซ

วิธีการทดสอบหาตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA

การทดสอบหาตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ใช้ชุดน้ำยา PNA Clamp™ PIK3CA Mutation Detection (Panagene Inc, Daejeon, Korea) โดยปริมาตรสุดท้ายที่จะนำไปทดสอบคือ 20 μl

ประกอบด้วย template DNA, primer PNA probe set และ SYBR Green PCR master mix เข้มข้น 10-25 ng ตามวิธีการที่แนบมากับชุดน้ำยา ชุดน้ำยานี้ใช้หลักการ peptide nucleic acid (PNA)-mediated real-time PCR clamping โดย PCR cycling condition เริ่มจากอุณหภูมิ 94°ซ 5 นาที และตามด้วยขั้นตอนต่างๆ ในแต่ละรอบ (cycle) ซึ่งประกอบด้วย denaturation ที่ 94°ซ 30 วินาที PCR clamping ที่ 70°ซ 20 วินาที annealing ที่ 63°ซ 30 วินาที และ extension ที่ 72°ซ 30 วินาที จำนวน 40 รอบ ผลการทดลองอ่านได้จากเครื่องวัด real-time PCR CFX 96 (Bio-Rad, USA) ซึ่งมีโปรแกรมสำเร็จรูปในการคำนวณหาการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ทั้งหมด 13 ตำแหน่งที่ exon 9 (10 ตำแหน่ง: E542K, E542G, E542V, E545K, E545G, E545D, Q546E, Q546K, Q546P และ Q546R) และ exon 20 (3 ตำแหน่ง: H1047Y, H1047L และ H1047R) โดยอาศัยหลักการนำค่า threshold cycle (ct) ของ control และ mutation assays ที่ได้จาก SYBR Green amplification แล้ว plot ค่า $\Delta\text{ct} = (\text{standard ct}) - (\text{sample ct})$

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA กับอายุของผู้ป่วยขณะวินิจฉัย เพศ ขนาดก้อนมะเร็ง ระยะโรค ความรุนแรงของโรค (grade) ผลจุลพยาธิวิทยา และการกระจายเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ด้วยวิธี chi-square และกำหนดให้ข้อมูลมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $P < 0.05$

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ exon 9 codon 542 กับผลทางพยากรณ์คลินิกของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

ผลพยาธิตคลินิก	จำนวน	PIK3CA mutation exon9 codon542		P
		mutate	non-mutate	
		จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
อายุ (ปี)				
<50	20	0 (0.0)	20 (100.0)	1.000
≥50	151	2 (1.3)	149 (98.7)	
เพศ				
หญิง	81	1 (1.2)	80 (98.8)	0.940
ชาย	90	1 (1.1)	89 (99.9)	
ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม.)				
≤5.0	118	0 (0.0)	118 (100.0)	0.029
>5.0	50	2 (4.0)	48 (96.0)	
ระยะโรค				
I-II	78	0 (0.0)	78 (100.0)	0.497
III-IV	83	2 (2.4)	81 (97.6)	
Histological grade				
Well differentiated	51	1 (2.0)	50 (98.0)	0.904
Moderately differentiated	96	1 (1.0)	95 (99.0)	
Poorly differentiated	7	0 (0.0)	7 (100.0)	
Histological type				
Non-mucinous	162	1 (0.62)	161 (99.4)	0.004
Mucinous	9	1 (11.0)	8 (88.9)	
Lymph node				
Negative	85	0 (0.0)	85 (100.0)	0.497
Positive	86	2 (2.3)	84 (97.7)	

ผลการศึกษา

การศึกษานี้ตรวจพบยีน PIK3CA ชนิดปกติ (wild type) 166 ตัวอย่างจากจำนวน 171 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 97.1 พบมีการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA

จำนวน 5 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 3 เป็นการกลายพันธุ์ที่ exon 9 ซึ่งเป็นส่วน helical domain โดยพบเป็นการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA codon 542 จำนวน 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 40) และ PIK3CA codon 545/546

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ exon 9 codon 545/546 กับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

ผลพยาธิคลินิก	จำนวน	PIK3CA mutation exon9 codon545/546		P
		mutate	non-mutate	
		จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
อายุ (ปี)				
<50	20	0 (0.0)	20 (100.0)	1.000
≥50	151	3 (2.0)	148 (98.0)	
เพศ				
หญิง	81	2 (2.5)	79 (97.5)	0.499
ชาย	90	1 (1.1)	89 (99.9)	
ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม.)				
≤5.0	118	2 (1.7)	116 (98.3)	0.891
>5.0	50	1 (2.0)	49 (98.0)	
ระยะโรค				
I-II	78	1 (1.3)	77 (98.7)	1.000
III-IV	83	2 (2.4)	81 (97.6)	
Histological grade				
Well differentiated	51	2 (3.9)	49 (96.1)	0.549
Moderately differentiated	96	1 (1.0)	95 (99.0)	
Poorly differentiated	7	0 (0.0)	7 (100.0)	
Histological type				
Non-mucinous	162	3 (1.9)	159 (98.1)	0.680
Mucinous	9	0 (0.0)	9 (100.0)	
Lymph node				
Negative	85	1 (1.2)	84 (98.8)	1.000
Positive	86	2 (2.3)	84 (97.7)	

จำนวน 3 ตัวอย่าง (ร้อยละ 60) แต่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA codon 1047 ใน exon 20 ซึ่งเป็น kinase domain

จากตารางที่ 1 แสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี

ขนาดก้อนมะเร็งมากกว่า 5 ซม. มีการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA codon 542 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็งน้อยกว่า 5 ซม. ($P=0.029$) และยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA codon

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ exon 9 กับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

ผลพยาธิตติค	จำนวน	PIK3CA mutation exon9		P
		mutate	non-mutate	
		จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
อายุ (ปี)				
<50	20	0 (0.0)	20 (100.0)	1.000
≥50	151	5 (3.3)	146 (96.7)	
เพศ				
หญิง	81	3 (3.7)	78 (96.3)	0.566
ชาย	90	2 (2.2)	88 (97.8)	
ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม.)				
≤5.0	118	2 (1.7)	116 (98.3)	0.133
>5.0	50	3 (6.0)	47 (94.0)	
ระยะโรค				
I-II	78	1 (1.3)	77 (98.7)	0.368
III-IV	83	4 (4.8)	79 (95.2)	
Histological grade				
Well differentiated	51	3 (5.9)	48 (94.1)	0.511
Moderately differentiated	96	2 (2.1)	94 (97.9)	
Poorly differentiated	7	0 (0.0)	7 (100.0)	
Histological type				
Non-mucinous	162	4 (2.5)	158 (97.5)	0.134
Mucinous	9	1 (11.1)	8 (88.9)	
Lymph node				
Negative	85	1 (1.2)	84 (98.8)	0.368
Positive	86	4 (4.7)	82 (95.3)	

542 มีผลทางจุลพยาธิวิทยาเป็นชนิด mucinous ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีนมากกว่ากลุ่ม non-mucinous ($P=0.004$) แต่พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542 ไม่มีความสัมพันธ์กับอายุ เพศ ระยะเวลา histological grade และการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง นอกจากนี้ ผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย (ตารางที่ 2) และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ exon 9 กับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย (ตารางที่ 3)

วิจารณ์และสรุป

จากการศึกษานี้พบว่าการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ด้วยวิธี PNA-mediated real-time PCR clamping จากจำนวนตัวอย่าง 206 ตัวอย่าง ไม่สามารถตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA จำนวน 35 ตัวอย่าง ทั้งนี้อาจเป็นเพราะบล็อกขึ้นเนื้อฝักรพารฟินเก็บไว้เป็นเวลานานทำให้เซลล์ในชิ้นเนื้อบางบล็อกมีการเสื่อมสลายไป จึงไม่สามารถสกัดดีเอ็นเอที่มีคุณภาพที่จะนำมาวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีนได้ ผลจากการศึกษานี้พบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA 5 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 3 เป็นการกลายพันธุ์ที่ exon 9 ซึ่งเป็น helical domain โดยพบมีการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA codon 542 จำนวน 2 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 40 และมีการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA codon 545/546 จำนวน 3 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 60 แต่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA codon 1047 ใน exon 20 ซึ่งเป็นส่วนของ kinase domain แต่จากรายงานการศึกษานี้พบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ร้อยละ 7-18^{6,15,19,21,22,24-26} ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษานี้เนื่องจากวิธีการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนที่แตกต่างกัน และกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกันในเรื่องเผ่าพันธุ์ โดยการศึกษาที่ใช้วิธี PNA-mediated real-time PCR clamping ซึ่งการศึกษาของ Orum H และคณะ²⁷ พบว่าวิธี PNA-mediated PCR clamping เป็นวิธีตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนที่มีประสิทธิภาพ และเป็นวิธีที่มีความไวสูงเหมาะในการนำมาใช้ในงานประจำในการวินิจฉัยผู้ป่วยจากการศึกษาของ Kwon MJ และคณะ²⁸ ได้เปรียบเทียบวิธีการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ด้วยวิธี PNA-mediated PCR clamping กับ

วิธี direct sequence จากบล็อกชิ้นเนื้อฝักรพารฟินของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงพบว่า วิธี PNA-mediated real-time PCR clamping ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ร้อยละ 6.5 ส่วนวิธี direct sequence ตรวจพบร้อยละ 1.1 Molinari F และคณะ²⁹ พบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ร้อยละ 10 (11/109) เป็นการกลายพันธุ์ที่ exon 9 จำนวน 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 73 โดยมีรูปแบบการกลายพันธุ์เป็น E545K จำนวน 6 ราย E545G จำนวน 1 ราย และ E542K จำนวน 1 ราย และพบการกลายพันธุ์ที่ exon 20 จำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 27 โดยมีรูปแบบการกลายพันธุ์เป็น H1047R²⁹ Eklöf V และคณะ³⁰ ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA exon 20 ร้อยละ 2.2 Nosh K และคณะ¹⁵ ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA exons 9 และ 20 โดยพบมีการกลายพันธุ์ร้อยละ 15 รูปแบบของการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่พบในการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษานี้^{20,31-36} โดยพบมีการกลายพันธุ์มากที่สุดที่ codon 545 รองลงมาเป็น codon 542 และ 1047¹⁵ ในขณะที่การศึกษาของ Samuels Y และคณะ³¹ พบมีการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ในมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงร้อยละ 31.6 โดยพบเป็นการกลายพันธุ์ที่ exon 1, 2, 4, 7, 9, 18 และ 20

จากการศึกษานี้พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542 พบมากในผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็งมากกว่า 5 ซม. และเป็นชนิด mucinous แต่ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับผลทางพยาธิคลินิกอื่น อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 545/546 และ exon 9 กับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย จากการ

ศึกษาอื่นก็พบว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA codon 542 มักเป็นชนิด mucinous มากกว่า non-mucinous^{15,37,38} Noshok K และคณะ¹⁵ พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ไม่มีความสัมพันธ์กับอายุ เพศ ระยะโรค แต่จากการศึกษาของ Naguib A และคณะ¹⁹ พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA มักพบในผู้ป่วยเพศหญิงซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Benvenuti S และคณะ³³ ที่ศึกษาในกลุ่มประชากร caucasian และ european ที่พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA มักพบในผู้ป่วยเพศหญิงเช่นกัน อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Naguib A และคณะ¹⁹ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA กับ histological grade แต่มีบางรายงานพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA มักพบในชั้นเนื้อมะเร็งชนิด well-differentiate มากกว่า moderately หรือ poorly differentiate^{15,37,38}

โดยสรุปการศึกษานี้พบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ในมะเร็งมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงร้อยละ 3 เป็นการกลายพันธุ์ที่ exon 9 ซึ่งเป็น helical domain โดยพบมีการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA codon 542 จำนวน 2 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 40 และมีการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA codon 545/546 จำนวน 3 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 60 แต่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA codon 1047 ใน exon 20 (kinase domain) และพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542 พบมากในผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็งมากกว่า 5 ซม. และเป็นชนิด mucinous แต่ไม่พบว่ามีสัมพันธ์กับผลทางพยาธิคลินิกอื่น นอกจากนี้การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง

การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 545/546 และ exon 9 กับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามรายงานนี้เป็นการศึกษาเบื้องต้นซึ่งต้องติดตามผลการรักษาผู้ป่วยในระยะยาว เพื่อจะได้นำข้อมูลมาวิเคราะห์หาอัตราการรอดชีพและระยะเวลาการอยู่รอดของผู้ป่วยต่อไป อันจะเป็นประโยชน์ต่อการนำยีนชนิดนี้มาช่วยพยากรณ์โรคในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจากงบประมาณประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2559-2560

เอกสารอ้างอิง

1. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Suwanrungrung K, Sangrajang S, Buasom R. Cancer In Thailand vol VIII 2010-2012 Ministry of Public Health. Bangkok, 2015.
2. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Benedetti JK, Buyse M, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664-70.
3. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34.
4. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009;27:2091-6.
5. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, Veronese S, Nichelatti M, Artale S, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009;69:1851-7.

6. Perrone F, Lampis A, Orsenigo M, DiBartolomeo M, Gevorgyan A, Losa M, et al. PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2009;20:84-90.
7. Sood A, McClain D, Maitra R, Basu-Mallick A, Seetharam R, Kaubisch A, et al. PTEN gene expression and mutations in the PIK3CA gene as predictors of clinical benefit to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:143-50.
8. Fruman DA, Meyers RE, Cantley LC. Phosphoinositide kinases. *Annu Rev Biochem* 1998;67:481-507.
9. Karakas B, Bachman KE, Park BH. Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. *BJC* 2006; 94:455-9.
10. Volinia S, Hiles I, Ormondroyd E, Nizetic D, Antonacci R, Rocchi M, et al. Molecular cloning, cDNA sequence, and chromosomal localization of the human phosphatidylinositol 3-kinase p110 alpha (PIK3CA) gene. *Genomics* 1994;24:472-7.
11. Bader AG, Kang S, Vogt PK. Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo. *PNAS* 2006; 103:1475-9.
12. Ma YY, Wei SJ, Lin YC, Lung JC, Chang TC, Whang-Peng J, et al. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene* 2000;19:2739-44.
13. Migozuchi M, Nutt CL, Mohapatra G, Louis DN. Genetic alterations of phosphoinositide 3-kinase subunit genes in human glioblastomas. *Brain Pathol* 2004;14:372-7.
14. Pedrero JMG, Carracedo DG, Pinto CM, Zapatero AH, Rodrigo JP, Nieto CS, et al. Frequent genetic and biochemical alterations of the PI 3-K/AKT/PTEN pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2005;114:242-8.
15. Noshok K, Kawasaki T, Ohnishi M, Suemoto Y, Kirkner GJ, Zepf D, et al. PIK3CA mutation in colorectal cancer: relationship with genetic and epigenetic alterations. *Neoplasia* 2008;10:534-41.
16. Markman B, Atzori F, Pérez-García J, Tabernero J and Baselga J, et al. Status of PI3K inhibition and biomarker development in cancer therapeutics. *Ann Onco* 2009;21:683-91.
17. Zhao L, Vogt PK. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene* 2008;27:5486-96.
18. Huang CH, Mandelker D, Schmidt-Kittler O, Samuels Y, Velculescu VE, Kinzler KW, et al. The structure of a human p110alpha/p85alpha complex elucidates the effects of oncogenic PI3Kalpha mutations. *Science* 2007;318:1744-8.
19. Naguib A, Cooke JC, Happerfield L, Kerr L, Gay LJ, Luben R, et al. Alterations in PTEN and PIK3CA in colorectal cancers in the EPIC Norfolk study: associations with clinicopathological and dietary factors. *BMC Cancer* 2011;11:123.
20. Barault L, Veyrie N, Jooste V, Lecorre D, Chapusot C, Ferraz JM, et al. Mutations in the RAS-MAPK, PI(3)K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *Int J Cancer* 2008; 122:2255-9.
21. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Shima K, Irahara N, Kure S, et al. PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1477-84.
22. Iida S, Kato S, Ishiguro M, Matsuyama T, Ishikawa T, Kobayashi H, et al. PIK3CA mutation and methylation influences the outcome of colorectal cancer. *Oncol Lett* 2012;3:565-70.
23. Phipps AI, Makar KW, Newcomb PA. Descriptive profile of PIK3CA-mutated colorectal cancer in postmenopausal women. *Int J Colorectal Dis* 2013;28: 1637-42.
24. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012;367:1596-606.
25. Hsieh LL, Er TK, Chen CC, Hsieh JS, Chang JG, Liu TC. Characteristics and prevalence of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in colorectal cancer by high-resolution melting analysis in Taiwanese population. *Clin Chim Acta* 2012;413:1605-11. doi:10.1016/j.cca.2012.04.029
26. Mouradov D, Domingo E, Gibbs P, Jorissen RN, Li S, Soo PY, et al. Survival in stage II/III colorectal cancer is independently predicted by chromosomal and microsatellite instability, but not by specific driver mutations. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1785-93.

27. Orum H, Nielsen PE, Egholm M, Berg RH, Buchardt O, Stanley C. Single base pair mutation analysis by PNA directed PCR clamping. *Nucleic Acids Res* 1993;25:5332-6.
28. Kwon MJ, Lee SE, Kang SY, Choi YL. Frequency of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in advanced colorectal cancers: comparison of peptide nucleic acid-mediated PCR clamping and direct sequencing in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Pathol Res Pract* 2011;207:762-8.
29. Molinari F, Felicioni L, Buscarino M, De Dosso S, Buttita F, Malatesta S, et al. Increased Detection Sensitivity for KRAS Mutations Enhances the Prediction of Anti-EGFR Monoclonal Antibody Resistance in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:4901-14.
30. Eklöf V, Wikberg ML, SEdin S, Dahlin AM, Jonsson B-A, Öberg Å, et al. The prognostic role of KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN in colorectal cancer. *BJC* 2013; 108:2153-63.
31. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004; 304:554.
32. Velho S, Oliveira C, Ferreira A, Ferreira AC, Suriano G, Schwartz J, et al. The prevalence of PIK3CA mutations in gastric and colon cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:1649-54.
33. Benvenuti S, Frattini M, Arena S, Zanon C, Cappelletti V, Coradini D, et al. PIK3CA cancer mutations display gender and tissue specificity patterns. *Hum Mutat* 2008;29:284-8.
34. Velho S, Moutinho C, Cirnes L, Albuquerque C, Hamelin R, Schmitt F, et al. BRAF, KRAS and PIK3CA mutations in colorectal serrated polyps and cancer: Primary or secondary genetic events in colorectal carcinogenesis? *BMC Cancer* 2008;8:255.
35. Kato S, Iida S, Higuchi T, Ishikawa T, Takagi Y, Yasuno M, et al. PIK3CA mutation is predictive of poor survival in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2007;121:1771-8.
36. Abubaker J, Bavi P, Al-Harbi S, Ibrahim M, Siraj AK, Al-Sanea N, et al. Clinicopathological analysis of colorectal cancers with PIK3CA mutations in Middle Eastern population. *Oncogene* 2008;27:3539-45.
37. Rosty C, Young JP, Walsh MD, Clendenning M, Sanderson K, Walters RJ, et al. PIK3CA activating mutation in colorectal carcinoma: associations with molecular features and survival. *PLoSOne* 2013;8:e65479.doi:10.1371/journal.pone. 0065479
38. Day FL, Jorissen RN, Lipton L, Mouradov D, Sakthianandeswaren A, Christie M, et al. PIK3CA and PTEN gene and exon mutation-specific clinicopathologic and molecular associations in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:3285-96.

การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของรูปร่าง การแสดงออกของยีน และโปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอลจากไขกระดูก หลังจากได้รับอะฟลาท็อกซิน B1

สุธาสินี อาษายุทธ์¹
เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน¹
จันทิมา จเรสิทธิกุลชัย²

दनัย ทิวาเวช¹
สิทธิรักษ์ รอยตระกูล²
สมชาย ธนะสิทธิชัย¹

บทคัดย่อ ปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นโรคที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของทุกประเทศทั่วโลก เนื่องจากการตรวจวินิจฉัย การรักษาและการหาสาเหตุของโรคมะเร็งระยะแรกยังมีข้อจำกัดอยู่ ดังนั้นการวิจัยเพื่อค้นหากลไกการเกิดโรคมะเร็ง จึงมีความสำคัญในการนำไปใช้ประโยชน์เพื่อควบคุมโรคมะเร็งในอนาคต การใช้เซลล์ต้นกำเนิดของมนุษย์มาเป็น ตัวแทนเพื่อค้นหาสารก่อมะเร็งในสิ่งแวดล้อมจึงเป็นแนวคิดที่น่าสนใจ และในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาวิจัยเรื่อง ดังกล่าวมาก่อน การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของรูปร่าง การแสดงออกของยีน และ โปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิดภายหลังได้รับสารก่อมะเร็งอะฟลาท็อกซิน B1 (Aflatoxin B1: AFB1) โดยทดลองนำ เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอลจากไขกระดูกของมนุษย์ (human mesenchymal stem cells derived from bone marrow) มาเป็นแบบจำลองในการศึกษาการเกิดโรคมะเร็งด้วยการใช้ AFB1 ที่ความเข้มข้น 25, 50 และ 100 μM เมื่อเวลาผ่านไป 8, 16 และ 24 ชั่วโมง สังเกตการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและจำนวนของเซลล์ การแสดงออกของยีน Bmi-1 เปรียบเทียบกับยีน GAPDH ด้วยวิธี real-time PCR และการเปลี่ยนแปลงของ โปรตีนด้วยการตรวจหาแบบแผนโปรตีน (proteome pattern) ด้วยเครื่อง MALDI-TOF/TOF mass spectrometer จากการศึกษาพบว่า มีการแสดงออกของยีน Bmi-1 ซึ่งเป็น oncogene ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า จากเซลล์ปกติ ($2^{-\Delta\Delta\text{CT}}=2.07$) หลังจากได้รับ สารก่อมะเร็ง AFB1 ที่ความเข้มข้น 50 μM นาน 24 ชั่วโมง ซึ่งแสดงว่าเซลล์ต้นกำเนิดกำลังเริ่มมีการเปลี่ยนแปลง ไปเป็นเซลล์มะเร็ง แต่ยังไม่กลายเป็นเซลล์มะเร็ง จึงไม่พบการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างและจำนวนของเซลล์ ส่วนการ เปลี่ยนแปลงของโปรตีนพบโปรตีนที่มีมวลโมเลกุล 2423.79 และ 3174.93 ดาลตัน มีการเพิ่มและลดปริมาณลง แปรผันกับสภาวะของเซลล์ที่กำลังจะกลายเป็นเซลล์มะเร็งตามลำดับ ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นแนวโน้มที่จะ สามารถใช้เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอลจากไขกระดูกของมนุษย์เป็นแบบจำลองในการศึกษาการเกิดโรคมะเร็ง ทดแทนการใช้สัตว์ทดลองได้ และอาจช่วยให้ค้นพบตัวบ่งชี้ ทางพันธุกรรมและโปรตีนวิทยาในการวินิจฉัยโรคและ พยากรณ์โรค เพื่อติดตามและค้นหาผู้มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นโรคมะเร็งระยะเริ่มแรกในอนาคต (วารสารโรคมะเร็ง 2561; 38:165-176)

คำสำคัญ: การกลายพันธุ์ระดับยีน ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพระดับโมเลกุล ไขกระดูก เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอล แบบแผนโปรตีน

¹ กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ² ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ สำนักงานพัฒนา วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ กระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี

Detection of Morphology, Gene Expression and Protein Alterations in Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow after Exposure to Aflatoxin B1

by Sutasinee Asayut¹, Danai Tiwawech¹, Saowakon Sukarayodhin¹, Sittiruk Roytrakul², Janthima Jaresitthikunchai², Somchai Thanasitthichai¹

¹Research Division, National Cancer Institute, Bangkok, ²National Center for Genetic Engineering and Biotechnology, National Science and Technology Development Agency, Pathumthani

Abstract Cancer is a major public-health problem worldwide. The treatments and diagnostic techniques for early-stage cancer remain limited. Understanding the mechanisms of carcinogenesis can assist cancer control. The use of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow as a model to study environmental carcinogenesis is of interest and has never been undertaken in Thailand. Therefore, this study aimed to detect morphology, gene expression, and protein alterations, in mesenchymal stem cells from bone marrow after exposure to carcinogenic aflatoxin B1 (AFB1). In this study, concentrations of AFB1 at 25 μ M, 50 μ M, and 100 μ M, were applied to stem cells. At 8, 16, and 24 hours post-exposure, we observed changes in morphology, number of cells, Bmi-1 gene expression relative to GAPDH by real-time PCR, and detected proteome pattern by MALDI-TOF/TOF mass spectrometer. The findings showed that the expression of the Bmi-1 oncogene, which controls cell division, increased 2-fold compared with normal cells ($2^{-\Delta\Delta CT} = 2.07$) after exposure to AFB1 at 50 μ M AFB1 within 24 hours, indicating that the mesenchymal stem cells from bone marrow after exposure to carcinogenic AFB1 for 24 hours were being gradually changed into cancer cells, but not yet completely converted to cancer cells. Therefore, alterations in morphology and number of stem cells were not detected. Proteome pattern detection showed that the protein with a molecular weight of 2423.79 daltons was upregulated such that the cells were going to become cancerous, and the protein with a molecular weight of 3174.93 daltons was downregulated, such that the cells were going to become cancerous. This study demonstrated that we can use human mesenchymal stem cells from bone marrow as a model to study the mechanisms of carcinogenesis instead of laboratory animals. In addition, diagnostic and prognostic genetic and protein biomarkers may be discovered, leading to the early detection of cancers in the future. (*Thai Cancer J* 2018;38:165-176)

Keywords: gene mutation, molecular biomarkers, bone marrow, mesenchymal stem cell, proteome pattern

บทนำ

การประยุกต์ใช้เซลล์ต้นกำเนิดของมนุษย์เป็นตัวแทนในการค้นหาสารก่อมะเร็งในสิ่งแวดล้อมเป็นแนวคิดใช้แบบจำลองที่ยังไม่มีการพัฒนามาก่อนในประเทศไทย แต่เดิมมีการใช้แบคทีเรียและสัตว์ทดลองเพื่อตรวจสอบหาสารก่อมะเร็งเบื้องต้น ซึ่งบางครั้งไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดโรคมะเร็งในมนุษย์ได้อย่างสมบูรณ์ ต่อมา มีการพัฒนาสร้างแบบจำลองในหลอด

ทดลองโดยใช้เซลล์ primary hepatocytes¹⁻³ แต่เซลล์มีความแปรปรวนตามสิ่งมีชีวิตและการทำงานของเซลล์ต่ำลดลงเนื่องจากเซลล์แก่มากขึ้น และมีความยากในการเพาะเลี้ยงให้ได้เซลล์ที่สามารถแบ่งตัวได้อย่างไม่มีที่สิ้นสุด ซึ่งมีความแตกต่างของหน้าที่และกระบวนการเมแทบอลิซึม และไม่มีคุณสมบัติของสารพันธุกรรมเป็นต้น⁴ ดังนั้นการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากมนุษย์มาเป็นแบบจำลองในการศึกษากลไกการเกิดโรคมะเร็งจึง

น่าจะเป็นวิธีการหาคำตอบของการเกิดโรคมะเร็งในมนุษย์ได้ใกล้เคียงกับความเป็นจริง และน่าเชื่อถือมากที่สุด

เซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) เป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติพิเศษในการแบ่งตัว สามารถสร้างตัวเองขึ้นมาใหม่ได้อย่างไม่มีที่สิ้นสุด และสามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์หรือเนื้อเยื่อชนิดต่าง ๆ ในร่างกายได้โดยมีความคล้ายคลึงกับกระบวนการ หรือกลไกในการพัฒนาตัวอ่อนและอวัยวะต่าง ๆ ในสิ่งมีชีวิต⁵⁻⁷ เซลล์ต้นกำเนิดแบ่งออกเป็น 3 ประเภท คือ เซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อน (embryonic stem cell) จากเอ็มบริโอระยะบลาสโตซิส⁵ เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อที่โตเต็มวัย (adult stem cell) จากเลือด ไขกระดูก พืช น้ำนม และ ผิวหนัง เป็นต้น⁸⁻¹² และเซลล์ต้นกำเนิดไอพีเอสหรืออินดิวิจิวส์พลูริโพเทนท์ [induced pluripotent stem (iPS) cells] เป็นเซลล์โตเต็มวัยที่ถูกเปลี่ยนกลับ (reprogramming) ให้มีคุณสมบัติเหมือนกับเซลล์ต้นกำเนิดจากตัวอ่อน¹³

เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอลมักถูกใช้เป็นตัวนำพาหรือสารเคมีเข้าสู่เซลล์ หรืออวัยวะเพื่อการรักษา ฟันพุ หรือบรรเทาอาการเจ็บป่วย ในหนูที่ถูกใช้แบบจำลองของโรคมะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในผู้ป่วยเอดส์พบว่า เมื่อฉีดเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอลที่สกัดได้จากไขกระดูกของมนุษย์เข้าสู่ก้อนมะเร็ง สามารถทำให้อ่อนมะเร็งมีขนาดและจำนวนลดลง¹⁴ มีรายงานว่าเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอลที่สกัดได้จากสายสะดือของหนูสามารถทำให้หนูหายจากการเป็นมะเร็งเต้านม และไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็ง¹⁵ โดยให้ผลเช่นเดียวกับการฉีดเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอลที่สกัดได้จากสายสะดือของมนุษย์เข้าในหนูที่เป็น

มะเร็งเต้านม¹⁶ นอกจากนี้สารสกัดเซลล์และอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ได้จากเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอลซึ่งถูกสกัดจาก Wharton's jelly จากสายสะดือของมนุษย์สามารถทำให้เซลล์มะเร็งชนิด carcinoma ได้แก่ เซลล์มะเร็งเต้านม เซลล์มะเร็งรังไข่ และเซลล์มะเร็งปอด มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง หยุดการเจริญเติบโต และลดการแพร่กระจายของมะเร็งในหลอดทดลองได้¹⁷ และในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดดังกล่าวมีการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการตาย (pro-apoptotic) และการหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (tumor suppressor) ในระดับที่สูง¹⁸

ในการศึกษาการเกิดมะเร็งตับโดยใช้สารก่อมะเร็ง diethylnitrosamine (DEN, 200 mg./kg.) ในหนูแรท พบว่าหนูที่ได้รับสารก่อมะเร็ง 24 ชม. ตรวจพบสารบ่งชี้การเกิดมะเร็งระยะเริ่มแรกที่มีชื่อว่า glutathione s-transferase placenta form (GST-P) ในเซลล์ตับเพียงหนึ่งเซลล์กระจายอยู่ระหว่างเซลล์ตับปกติอื่นๆ ซึ่งแสดงว่าสารดังกล่าวน่าจะมีฤทธิ์ในการก่อมะเร็งตับจากเซลล์ต้นกำเนิดของตับได้¹⁹ ซึ่งกลายมาเป็นจุดเริ่มต้นของการวิจัยที่นำเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้เป็นต้นแบบจำลองทดแทนการใช้สัตว์ทดลองในการทดสอบสารก่อมะเร็ง

อะฟลาท็อกซินเป็นสารพิษของเชื้อราในตระกูล *Aspergillus spp.* เป็นสารพิษที่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโมเลกุล หรือเมแทบอลิซึมชนิดทุติยภูมิของเชื้อรา มีคุณสมบัติทางชีวภาพด้านความเป็นพิษต่อคน สัตว์ และพืช²⁰ องค์การอนามัยโลกจัดให้อะฟลาท็อกซินเป็นสารก่อมะเร็งที่ร้ายแรงมากที่สุดชนิดหนึ่ง ปริมาณของอะฟลาท็อกซิน 1 µg สามารถ

ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย และทำให้เกิด มะเร็งในสัตว์ทดลองได้เมื่อได้รับอย่างต่อเนื่อง โรคใน มนุษย์ที่เกิดจากสารอะฟลาท็อกซิน ได้แก่ มะเร็งตับ ตับอักเสบ ตับแข็ง และสมองอักเสบ

อะฟลาท็อกซิน B1 (AFB1) จัดเป็นอะฟลาท็อกซิน ชนิดหนึ่งใน 4 ชนิด ได้แก่ B1, B2, G1 และ G2 เมื่อ AFB1 เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนในไซโตซอลเป็น aflatoxicol ส่วนในไมโทคอนเดรียจะถูกเปลี่ยนเป็นชนิด M1, P1, Q1 และ epoxide มีรายงานว่า AFB1 exo-8, 9-epoxide มีความไวมาก และมีคุณสมบัติเป็น electrophiles สามารถรวมตัวกับสารชีวโมเลกุลต่าง ๆ เช่น DNA, RNA และโปรตีนได้อย่างรวดเร็ว โดยจับกับ บริเวณ nucleophilic sites ในโครงสร้างเกิด DNA adducts และ albumin adducts ตามลำดับ โดย กระบวนการเมแทบอลิซึมของเซลล์ เมื่อรวมตัวกันแล้ว ทำให้โมเลกุลของดีเอ็นเอผิดปกติ โดยถูกเร่งหรือ ควบคุมโดย cytochrome P450 และ cytochrome B5 ของกระบวนการ mixed function monooxygenase ในไมโทคอนเดรีย ทำให้หน้าที่ทางชีวภาพของดีเอ็นเอมีการ เปลี่ยนแปลง และทำให้เอนไซม์ nucleic acid polymerase ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ ส่งผลให้การสังเคราะห์ โปรตีนต่าง ๆ หยุดชะงักลง²¹

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูกเป็น แบบจำลองในการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางรูปร่าง จำนวน ยีน และโปรตีนที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับสาร ก่อมะเร็ง AFB1 ซึ่งน่าจะเป็นการสร้างองค์ความรู้ใหม่ ที่จะนำไปสู่การค้นพบสาเหตุ และกลไกของการเกิดโรค มะเร็ง ตลอดจนการค้นหาวิธีป้องกันและรักษาโรค

มะเร็งที่มีประสิทธิภาพต่อไปได้

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูก hMSC-BM-c (Promocell, Germany) เพาะเลี้ยงใน อาหารเลี้ยงเซลล์ mesenchymal stem cell growth medium 2 (Promocell, Germany) และ 1% penicillin 10,000 Units/ml - streptomycin 10,000 µg/ml (Gibco, USA) ที่ 37°C และ 5% CO₂ แบ่งเซลล์ออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มที่ไม่ได้รับสารก่อมะเร็ง AFB1 (กลุ่มควบคุม) และกลุ่มที่ 2-4 เป็นกลุ่มที่ได้รับ AFB1 (Sigma, USA) ที่ความเข้มข้น 0.03125 mg/ml (25 µM), 0.0625 mg/ml (50 µM) และ 0.125 mg/ml (100 µM) ตามลำดับ

การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและ จำนวนของเซลล์ต้นกำเนิด

วิธีการเริ่มด้วยการเลี้ยงเซลล์ในขวดขนาด 75 cm² (Nunc, Denmark) 200,000 เซลล์ต่อขวด ในอาหารปริมาณ 7 ml เป็นเวลา 24 ชม. แล้วจึงเริ่ม ทดสอบด้วยสาร AFB1 (Sigma, USA) ที่ความเข้มข้น 25, 50 และ 100 µM เป็นเวลา 8, 16 และ 24 ชม. ตามลำดับ สังเกตเซลล์ภายใต้กล้อง EVOS® XL Core Imaging System (Life Technology, USA) ทำการ จดบันทึก ถ่ายรูป และนับจำนวนเซลล์แต่ละกลุ่ม โดยทำการเก็บเซลล์ด้วยการเติม StemPro® Accutase® Cell Dissociation Reagent (Gibco, USA) 5 ml แล้วนำไปปั่นเหวี่ยง 2100 g นาน 10 นาที และ

ย้อมเซลล์ด้วย 0.4% trypan blue stain (Gibco, USA) โดยใช้ฮีมาไซโตมิเตอร์ C-Chip (INCYTO, Korea) ในการนับเซลล์ แล้วเก็บเซลล์ที่ -80°C จนกว่าจะนำไปสกัด RNA ต่อไป

การสกัด RNA จากเซลล์ต้นกำเนิด

ผู้วิจัยนำเซลล์ต้นกำเนิดมาสกัด RNA โดยใช้ชุดสกัด QuickGene RNA cultured cell HC kit S (RC-S2, KURABO, Japan) โดยนำตะกอนเซลล์หรืออาหารเลี้ยงเซลล์ 100 μl ผสมกับ LRP-01 600 μl และ 2-ME (BDH) 6 μl แล้วเติม SRP-01 100 μl และ absolute ethanol 300 μl ดูดสารละลายทั้งหมดใส่ใน cartridges (CA-01) ของเครื่อง nucleic acid isolation system quickgene-810 (Fujifilm, Japan) เลือกโหมด RNA CELL (without DNase treatment)

การสังเคราะห์ cDNA จาก RNA

ผู้วิจัยนำ RNA ที่ได้มาสังเคราะห์ cDNA โดยใช้ SuperScript[®] III First-Strand Synthesis System for RT-PCR (Invitrogen, USA) ดูด RNA 5 μl ใส่ในส่วนผสมของ 50 ng/ μl random hexamers 1 μl , 10 mM dNTP mix 1 μl และ DEPC-treated water 3 μl บ่ม 65°C นาน 5 นาที และ -20°C นาน 1 นาที หลังจากนั้นเติม cDNA Synthesis Mix 10 μl (10x RT buffer 2 μl , 25 mM MgCl_2 4 μl และ 0.1 M DTT 2 μl , 40 U/ μl RNaseOUT[™] 1 μl และ 200 U/ μl SuperScript[®] III RT 1 μl) บ่มที่ 25°C นาน 10 นาที 50°C นาน 50 นาที 85°C นาน 5 นาที และ 0°C นาน 2 นาที แล้วเติม 2 U/ μl *E. coli* RNase H 1 μl บ่ม 37°C นาน 20 นาที นำไปเก็บ

ที่ -20°C จนกว่าจะนำไปใช้

การตรวจสอบการแสดงออกของยีน Bmi-1 ด้วยวิธี Real-Time PCR

การตรวจสอบเริ่มโดยใช้ cDNA ที่ได้มาเป็น DNA ต้นแบบ และใช้ไพรเมอร์ยีนมะเร็ง Bmi-1 และ GAPDH เป็นตัวควบคุม โดยยีน Bmi-1 มีค่า T_m ที่ 83°C และยีน GAPDH มีค่า T_m ที่ 88°C ก่อนทำการเริ่มปฏิกิริยาต้องปรับความเข้มข้นของ cDNA ในแต่ละตัวอย่างให้มีความใกล้เคียงกัน โดยคำนวณจากความเข้มข้นของ RNA เริ่มต้น ใช้ไพรเมอร์ดังนี้ forward Bmi-1: 5' TGGAGAAGGAATGGTCCA CTTC-3', reverse Bmi-1: 5' GTGAGGAACTG TGGATGAGGA-3', forward GAPDH: 5'-ACCACA GTCCATGCCATCAC-3' และ reverse GAPDH: 5'-ACACGGAAGGCCATGCCAGTG-3' เริ่มปฏิกิริยาด้วย SYBR[®] Select Master Mix (Applied Biosystems, USA) 10 μl , 10 μM forward และ reverse primers ชนิดละ 0.4 μl , cDNA template 2 μl และ double distilled water 7.2 μl เพิ่มจำนวนดีเอ็นเอด้วยเครื่อง StepOnePlus[™] Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA) โดยใช้โปรแกรมดังนี้ 95°C นาน 2 นาที 40 รอบของ 95°C นาน 15 วินาที 58°C นาน 15 วินาที 70°C นาน 1 นาที 95°C นาน 15 วินาที และ 95°C นาน 15 วินาที 60°C นาน 1 นาที และ 95°C นาน 15 วินาที แล้วนำค่า CT ที่ได้จากเครื่องมาวิเคราะห์คำนวณหาระดับการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีน (fold change; $2^{-\Delta\Delta C_T}$) โดยใช้สูตร $\Delta\Delta C_T = \Delta C_T (\text{Bmi-1}_{\text{กลุ่มทดสอบ}} - \text{GAPDH}_{\text{กลุ่มทดสอบ}}) - \Delta C_T$

(Bmi-1_{กลุ่มควบคุม} - GAPDH_{กลุ่มควบคุม})

การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนโดย การตรวจหา proteome pattern

วิธีการตรวจเริ่มต้นด้วยการเลี้ยงเซลล์ 700,000 เซลล์ต่อขวดในอาหาร 7 ml ทดสอบด้วยสารก่อมะเร็ง AFB1 ตามความเข้มข้น ระยะเวลา และทำการเก็บ เซลล์เหมือนการทดลองข้างต้น นำเซลล์ออกจากตู้ - 80°C วางให้ละลายที่อุณหภูมิห้องนาน 15 นาที นำเซลล์หรืออาหารเลี้ยงเซลล์ที่ได้หลังการทดสอบ 150 µl ผสมกับ sterilized deionized water 300 µl ปิเปตลงใน sample reservoir (Nanosep Centrifuge Device 10K, PALL, USA) ปั่น 10,000 g นาน 20 นาที ที่อุณหภูมิห้อง นำไปทำให้เข้มข้นด้วยวิธี speed vac ที่อุณหภูมิห้อง จนเหลือปริมาตร 30 µl แล้ววัดความเข้มข้นของโปรตีนด้วยวิธี Lowry assay และปรับให้มีความเข้มข้น 0.1 µg/µl ด้วย 0.1% trifluoroacetic acid (TFA, Sigma, USA) นำไปผสมกับสาร CHCA matrix solution (α -cyano-4-hydroxycinnamic acid (Sigma, USA) 10 mg และ 0.1% trifluoroacetic acid/ 100% acetonitrile (J.T. Baker, USA) 1 ml ผสม จนเป็นเนื้อเดียวกัน ในอัตราส่วน 1 : 1 นำไปหยดลงบน แผ่นโลหะ MALDI target plate รอให้ระเหยเป็นผลึกที่ อุณหภูมิห้องนาน 5-10 นาที นำ MALDI target plate ใส่ในเครื่อง Ultraflex III MALDI-TOF/TOF mass spectrometer (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization; MALDI, FlexControl version 3.0, Bruker GmbH, Germany) และตรวจวิเคราะห์โปรตีนด้วย เทคนิค mass spectrometry ด้วย mass analyzer ชนิด

Time-of-Flight (TOF) ในช่วงระหว่าง 1-10 kDa (Linear mode, Mass suppression 900 Da) ทำการสอบเทียบ และจัดรายการมวลสารด้วยโปรแกรม FlexAnalysis version 3.0 (Bruker GmbH, Germany) โดยใช้ peptide and protein calibration kit (MSCAL1, Sigma, USA) และวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม ClinProTools version 2.2 (build 78) (Bruker GmbH, Germany) โดยแสดงผลเป็นกราฟที่ plot ระหว่าง ค่ามวลต่อประจุ (m/z :mass-to-charge ratio) ซึ่งก็คือมวลโมเลกุลของโปรตีนกับค่า intensity (Arbitrary Unit) แสดงถึงปริมาณของโปรตีนที่ตรวจพบ

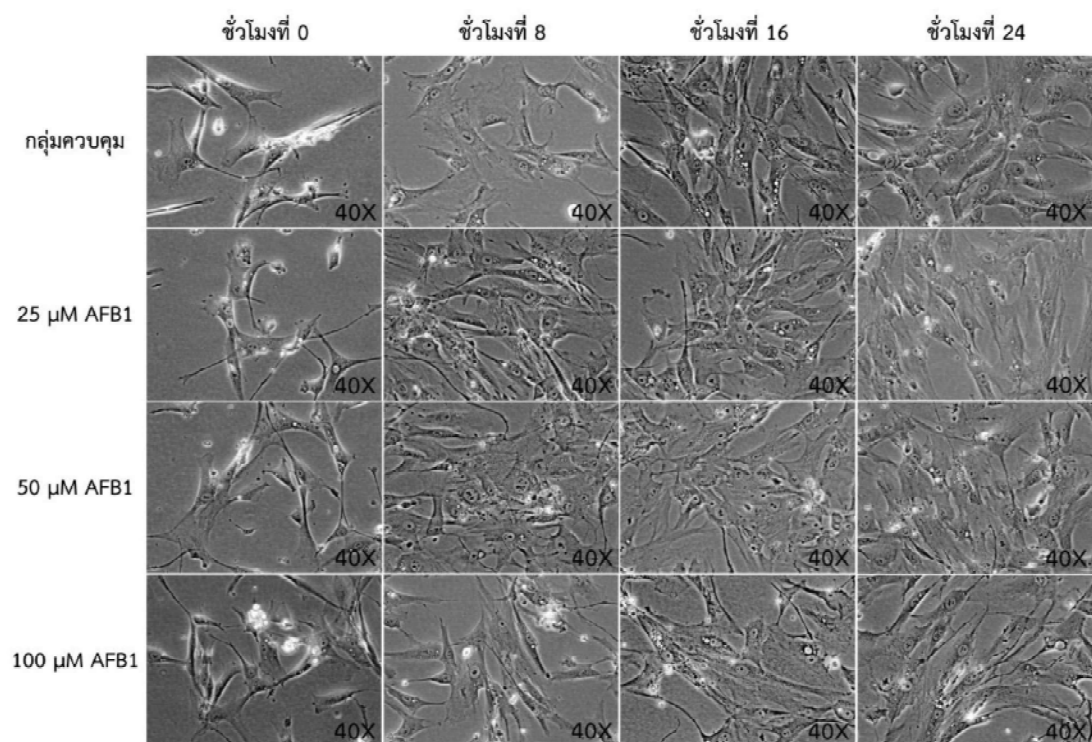
การวิเคราะห์ข้อมูล

การแสดงผลของยีน Bmi-1 และ pattern ของโปรตีนที่เปลี่ยนแปลง วิเคราะห์ทางสถิติด้วยการแสดงเป็นกราฟเพื่อเปรียบเทียบ

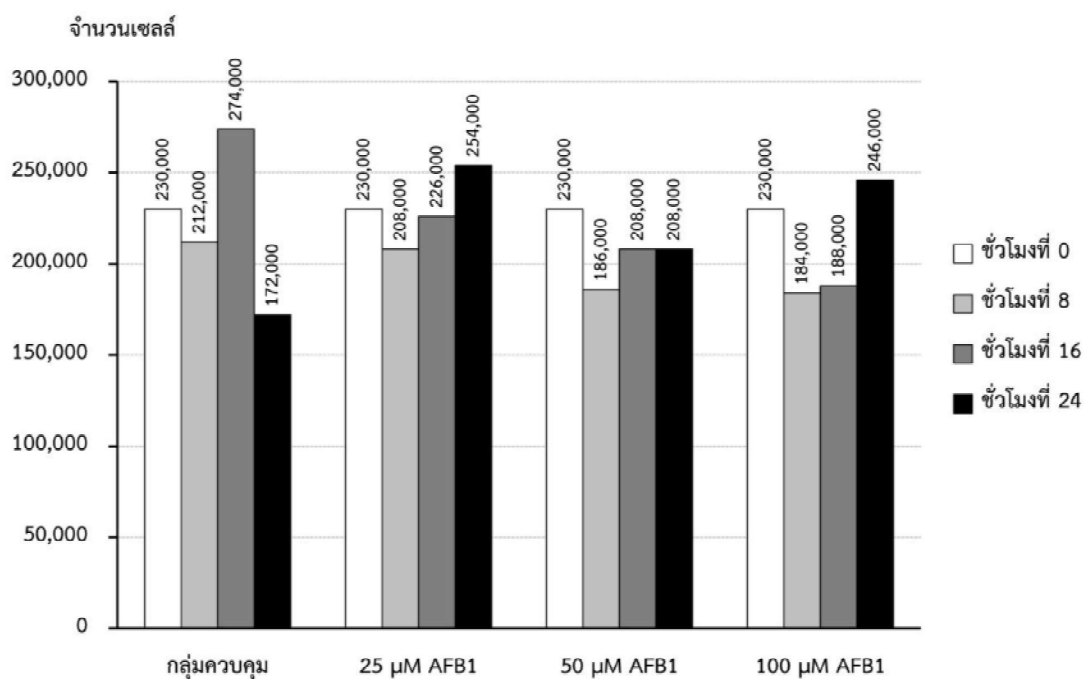
ผลการศึกษา

จากการศึกษารูปร่างของเซลล์ต้นกำเนิดชนิด มีเซนไคม์จากไขกระดูก 200,000 เซลล์ หลังจาก ได้รับสารก่อมะเร็ง AFB1 ที่ความเข้มข้น 25, 50 และ 100 µM และกลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับสาร AFB1) เมื่อเวลา ผ่านไป 8, 16 และ 24 ชม. พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง รูปร่างของเซลล์ ดังรูปที่ 1 ส่วนจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิด เมื่อได้รับสารก่อมะเร็ง AFB1 ทำให้เซลล์ตายจำนวนหนึ่ง หลังจากนั้นมีการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนมากขึ้น โดย ไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มดังรูปที่ 2

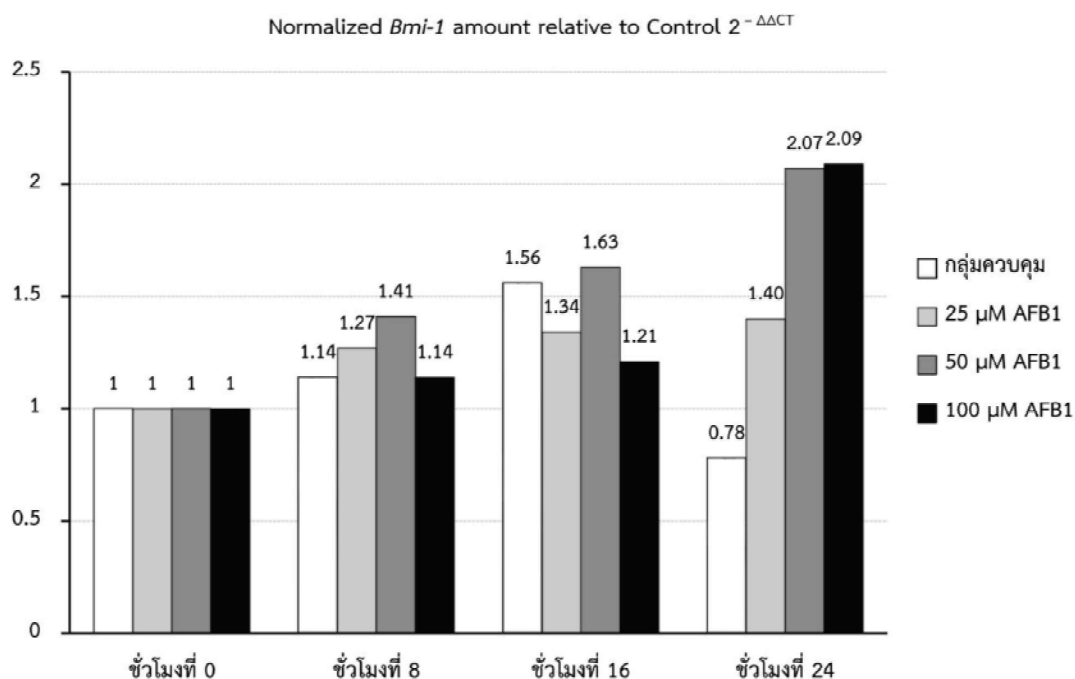
ผลการศึกษาการแสดงผลของยีน Bmi-1 ซึ่งเป็นยีนแบบจำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง พบว่าหลังจาก



รูปที่ 1 เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูกภายหลังทดสอบด้วยสารก่อมะเร็ง AFB1 (กำลังขยาย 40X)



รูปที่ 2 จำนวนเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูกภายหลังทดสอบด้วยสารก่อมะเร็ง AFB1



รูปที่ 3 ระดับการแสดงออกของยีน *Bmi-1* ของเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูกหลังทดสอบด้วยสารก่อมะเร็ง AFB1 ที่ความเข้มข้น 25, 50 และ 100 μM เทียบกับกลุ่มควบคุมในช่วงเวลาต่าง ๆ

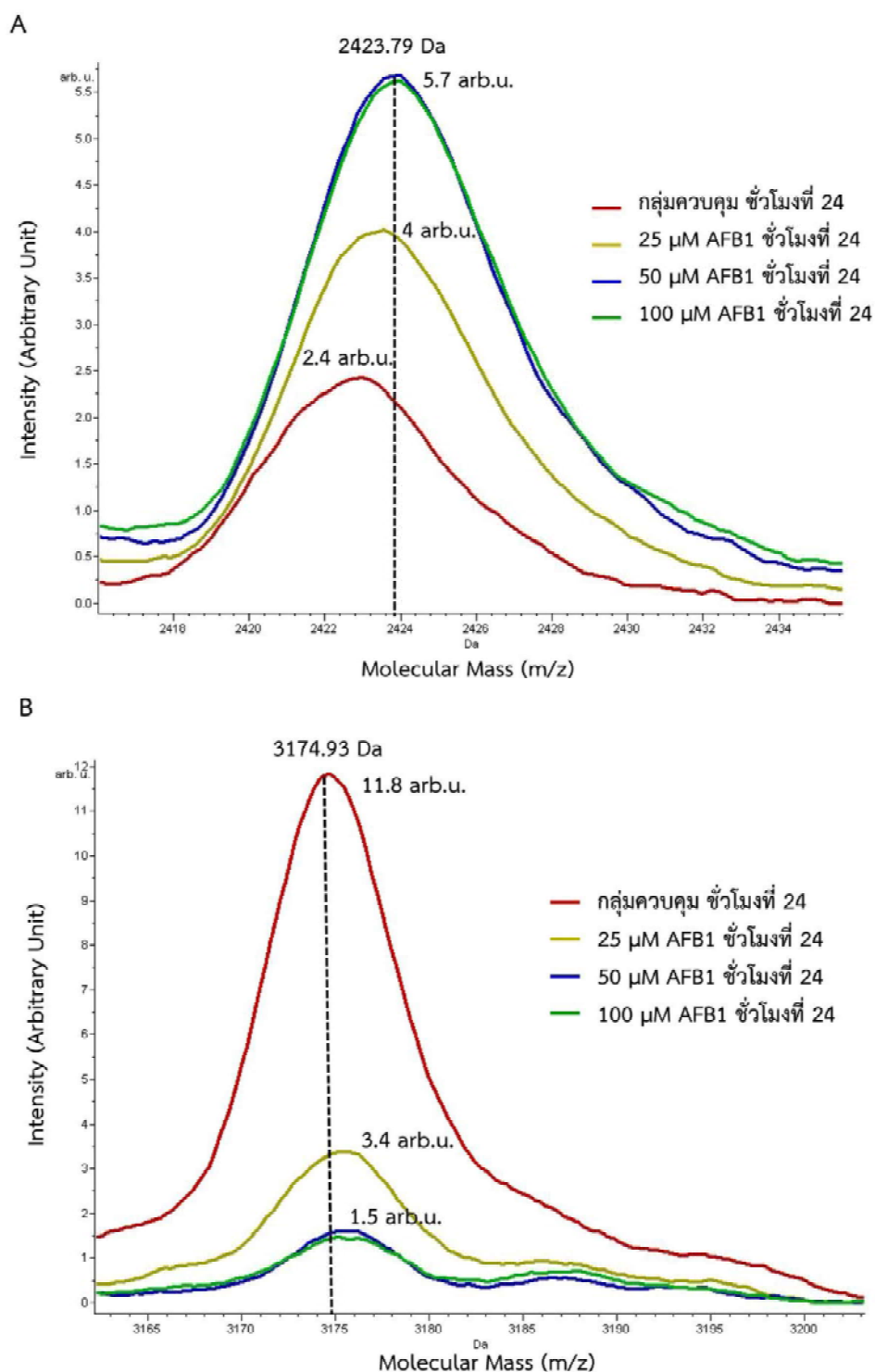
ทดสอบเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูกด้วยสารก่อมะเร็ง AFB1 ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดมีการแสดงออกของยีน *Bmi-1* เพิ่มขึ้นจากเซลล์ปกติหรือกลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับสาร AFB1) จนมีค่าการแสดงออกของยีน *Bmi-1* เป็น 2 เท่าของเซลล์ปกติที่ความเข้มข้น 50 μM AFB1 และ 100 μM AFB1 ในชั่วโมงที่ 24 ดังรูปที่ 3

จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูกหลังทดสอบด้วยสารก่อมะเร็ง AFB1 ที่ชั่วโมงที่ 24 พบโปรตีน 2 ชนิดที่มีมวลโมเลกุล 2423.79 ดาลตัน และ 3174.93 ดาลตันมีการเปลี่ยนแปลงไปเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับสาร AFB1) โดยโปรตีนที่มีมวลโมเลกุล 2423.79 ดาลตันมีการเพิ่มปริมาณสูงขึ้นตามความเข้มข้นของ AFB1 ที่มากขึ้น โดยที่ 25 μM AFB1

มีปริมาณโปรตีนเพิ่มขึ้น 1.67 เท่า และที่ 50 μM AFB1 กับ 100 μM AFB1 มีปริมาณโปรตีนเพิ่มขึ้น 2.37 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับสาร AFB1) ดังรูปที่ 4A ส่วนโปรตีนที่มีมวลโมเลกุล 3174.93 ดาลตันมีการลดปริมาณลงเมื่อความเข้มข้นของ AFB1 สูงขึ้น โดยที่ 25 μM AFB1 มีปริมาณโปรตีนลดลง 3.47 เท่า และที่ 50 μM AFB1 กับ 100 μM AFB1 มีปริมาณโปรตีนลดลง 7.87 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับสาร AFB1) ดังรูปที่ 4B

วิจารณ์และสรุป

การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างการแสดงออกของยีน และโปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิดภายหลังได้รับสารก่อมะเร็ง AFB1 เมื่อเวลาผ่านไป 8,



รูปที่ 4 การเปลี่ยนแปลงปริมาณโปรตีนที่มีมวลโมเลกุล 2423.79 ดาลตัน (A) และ 3174.93 ดาลตัน (B) ในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์ออกจากไขกระดูกหลังทดสอบด้วยสารก่อมะเร็ง AFB1 ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ที่ ชั่วโมงที่ 24

16 และ 24 ชั่วโมง ที่ความเข้มข้น 25, 50 และ 100 μM AFB1 พบว่ามีการแสดงออกของยีน Bmi-1 ซึ่งเป็น oncogene ความคุมการแบ่งตัวของเซลล์ที่สูงขึ้นเป็น 2 เท่าจากเซลล์ปกติ โดยช่วงเวลาที่เหมาะสมที่จะใช้ในการทดสอบเซลล์ คือ อย่างน้อย 24 ชั่วโมงขึ้นไป จึงจะสามารถเห็นแนวโน้มความสัมพันธ์ของการแสดงออกของยีน Bmi-1 กับความเข้มข้นของสารก่อมะเร็ง AFB1 ได้อย่างชัดเจน และความเข้มข้น ของสารก่อมะเร็งที่เหมาะสมในการทดสอบเซลล์คือ 50 μM AFB1 เนื่องจากให้ค่าการแสดงออกของยีน Bmi-1 เพิ่มขึ้นอย่างเป็นลำดับขั้น

ทั้งนี้เซลล์ต้นกำเนิดภายหลังได้รับสารก่อมะเร็ง AFB1 กำลังเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็ง โดยเริ่มมีแสดงออกของยีนมะเร็งเพิ่มสูงขึ้นเป็น 2 เท่าจากเซลล์ปกติ แต่ยังไม่เป็นเซลล์มะเร็ง จึงไม่พบการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างเซลล์ ดังนั้นควรเพิ่มเวลาที่ใช้ในการทดสอบให้มากกว่า 24 ชั่วโมง เพื่อให้เห็นการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์เมื่อเซลล์ได้กลายพันธุ์ไปเป็นเซลล์มะเร็งแล้ว

การเปลี่ยนแปลงของโปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอลจากไขกระดูก พบโปรตีนในเซลล์ที่มีมวลโมเลกุล 2423.79 ดาลตันมีการเพิ่มปริมาณแปรผันตรงกับระยะของเซลล์ที่กำลังจะกลายเป็นมะเร็ง ส่วนโปรตีนที่มีมวลโมเลกุล 3174.93 ดาลตันมีการลดปริมาณลงแปรผกผันกับระยะของเซลล์ที่กำลังจะกลายเป็นเซลล์มะเร็ง ทั้งนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยนำโปรตีนทั้งสองไปวิเคราะห์ต่อในเครื่อง liquid chromatography-mass spectrometer (LC/MS) เพื่อหาโครงสร้างและหน้าที่ของโปรตีนทั้งสองต่อไป

ซึ่งอาจใช้โปรตีนทั้งสองชนิดดังกล่าวในการตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์ปกติจนกลายเป็นเซลล์มะเร็งจากการสืบค้นข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของรูปร่าง การแสดงออกของยีน และโปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิดหลังได้รับสารก่อมะเร็ง AFB1 มาก่อน แต่พบว่าส่วนใหญ่เป็นการศึกษาโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอลจากเลือดที่มาจากสายรกเด็ก (human umbilical cord blood: UCB) มาทดสอบด้วย AFB1 เพื่อศึกษาปริมาณและระยะเวลาที่ใช้ในการทดสอบที่ส่งผลกระทบต่ออัตราการอยู่รอดของเซลล์ (cell viability)²³ และความเสียหายของดีเอ็นเอ (DNA damages)²⁴

โดยสรุปผลจากการศึกษานี้พบว่ามีแนวโน้มที่จะสามารถใช้เซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอลจากไขกระดูกของมนุษย์เป็นแบบจำลองในการศึกษากลไกการเกิดโรคมะเร็งทดแทนการใช้สัตว์ทดลองได้ และอาจช่วยให้ค้นพบตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมและโปรตีนวิทยาในการวินิจฉัยโรคและพยากรณ์โรค เพื่อติดตามและค้นหาผู้มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นโรคมะเร็งระยะเริ่มแรกในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนงบประมาณจากกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ประจำปี พ.ศ. 2559 คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ ดร.สุวิพร นวลแก้ว มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ให้คำปรึกษาในขั้นตอนการทดสอบเซลล์ต้นกำเนิดและการตรวจสอบการแสดงออกของยีน Bmi-1 บริษัทไอชાયเอนซ์เทคโนโลยี จำกัดที่เอื้อเฟื้อเครื่อง MaestroNano Spectrophoto-

meter ในการวัดความเข้มข้นของ RNA และดร.สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่ให้คำแนะนำในการเขียนบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

- Guillouzo A, Morel F, Fardel O, Meunier B. Use of human hepatocyte cultures for drug metabolism studies. *Toxicology* 1993;82:209-19.
- Kafert-Kasting S, Alexandrova K, Barthold M, Laube B, Friedrich G, Arseniev L, et al. Enzyme induction in cryopreserved human hepatocyte cultures. *Toxicology* 2006;220:117-25.
- Ratanasavanh D, Baffet G, Latinier MF, Rissel M, Guillouzo A. Use of hepatocyte co-cultures in the assessment of drug toxicity from chronic exposure. *Xenobiotica* 1988;18:765-71.
- Kang SJ, Jeong SH, Kim EJ, Cho JH, Park YI, Park SW, et al. Evaluation of hepatotoxicity of chemicals using hepatic progenitor and hepatocyte-like cells derived from mouse embryonic stem cells : Effect of chemicals on ESC-derived hepatocyte differentiation. *Cell Biol Toxicol* 2013;29:1-11.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-7.
- Mitalipov S, Kuo HC, Byrne J, Clepper L, Meisner L, Johnson J, et al. Isolation and characterization of novel rhesus monkey embryonic stem cell lines. *Stem Cells* 2006;24:2177-86.
- Sritanadomchai H, Pavasuthipaisit K, Kitiyanant Y, Kupradinun P, Mitalipov S, Kusamran T. Characterization and multilineage differentiation of embryonic stem cells derived from a buffalo parthenogenetic embryo. *Mol Reprod Dev* 2007;74:1295-302.
- Fliedner TM, Calvo W, Körbling M, Nothdurft W, Pflieger H, Ross W. Collection, storage and transfusion of blood stem cells for the treatment of hemopoietic failure. *Blood Cells* 1979;5:313-28.
- Harrison DE. Long-term erythropoietic repopulating ability of old, young, and fetal stem cells. *J Exp Med* 1983;157:1496-504.
- Huang S, Lu G, Wu Y, Jirigala E, Xu Y, Ma K, et al. Mesenchymal stem cells delivered in a microsphere-based engineered skin contribute to cutaneous wound healing and sweat gland repair. *J Dermatol Sci* 2012;66:29-36.
- Lee SY, Huang GW, Shiung JN, Huang YH, Jeng JH, Kuo TF, et al. Magnetic Cryopreservation for Dental Pulp Stem Cells. *Cells Tissues Organs* 2012;196:23-33.
- Singh A, Park H, Kangsamaksin T, Singh A, Readio N, Morris RJ. Keratinocyte Stem Cells and the Targets for Nonmelanoma Skin Cancer. *Photochem Photobiol* 2012;88:1099-110.
- Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-76.
- Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, Reid W, Elshal MF, Rovira II, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med* 2006;203:1235-47.
- Ganta C, Chiyo D, Ayuzawa R, Rachakatla R, Pyle M, Andrews G, et al. Rat umbilical cord stem cells completely abolish rat mammary carcinomas with no evidence of metastasis or recurrence 100 days post-tumor cell inoculation. *Cancer Res* 2009;69:1815-20.
- Ayuzawa R, Doi C, Rachakatla RS, Pyle MM, Maurya DK, Troyer D, et al. Naïve human umbilical cord matrix derived stem cells significantly attenuate growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2009;280:31-7.
- Gauthaman K, Yee FC, Cheyyatraivendran S, Biswas A, Choolani M, Bongso A. Human umbilical cord Wharton's jelly stem cell (hWJSC) extracts inhibit cancer cell growth in vitro. *J Cell Biochem* 2012;113:2027-39.
- Fong CY, Subramanian A, Biswas A, Gauthaman K, Srikanth P, Hande MP, et al. Derivation efficiency, cell proliferation, freeze-thaw survival, stem-cell properties and differentiation of human Wharton's jelly stem cells. *Reprod Biomed Online* 2010;21:391-401.
- Hasegawa R, Tiwawech D, Hirose M, Takaba K, Hoshiya T, Shirai T, et al. Suppression of diethylnitrosamine-initiated preneoplastic foci development in the rat liver by combined administration of four antioxidants at low doses. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:431-7.
- บดินทร์ บุตรอินทร์. สารพิษจากเชื้อรา: อะฟลา ท็อกซิน (Mycotoxin Aflatoxin. วารสารเทคนิคการแพทย์ เชียงใหม่ 2555;45:1-8.

21. Martins ML and Martins HM. Aflatoxin M (1) in yoghurts in Portugal. Int J Food Microbiol 2004; 91:315-7.
22. Livak KJ and Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ Method. Methods 2001;25:402-8.
23. Ghaderia M, Allamehb A, Soleimanib M, Forouzan-dehb M. Assessing the cytotoxic effects of Aflatoxin B1 in mesenchymal stem cells isolated from human umbilical cord blood. Clin Biochem 2011; 44:S358.
24. Ghaderi M, Allameh A, Soleimani M, Rastegar H, Ahmadi-Ashtiani HR. A comparison of DNA damage induced by aflatoxin B1 in hepatocyte-like cells, their progenitor mesenchymal stem cells and CD34(+) cells isolated from umbilical cord blood. Mutat Res 2011;719:14-20.

การพยาบาลฉุกเฉินทางมะเร็งวิทยา : Superior Vena Cava Syndrome

ณัฐธยาน์ บุญมาก

บทคัดย่อ ภาวะฉุกเฉินทางมะเร็งวิทยา (oncologic emergency) เป็นภาวะฉุกเฉินที่พบได้ไม่บ่อยแต่จะเป็นคุกคามชีวิตที่อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ หากได้รับการดูแลอย่างรวดเร็ว อาการและคุณภาพชีวิตอาจดีขึ้นได้ ถึงแม้จะเป็นการรักษาพยาบาลเพื่อการประคับประคองเท่านั้น superior vena cava syndrome เป็นภาวะฉุกเฉินที่เกี่ยวข้องกับทางมะเร็งวิทยานิกชนิดหนึ่ง เนื่องจากสาเหตุของ superior vena cava syndrome พบเกิดจากโรคมะเร็งมากที่สุดโดยเฉพาะมะเร็งปอด เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือด superior vena cava จากการกดเบียดจากภายนอกเนื้องอก หลุกลามเข้าหลอดเลือด เกิดพยาธิสภาพที่อวัยวะข้างเคียง ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการเหนื่อย บวมที่หน้า แขน อาจพบ stridor จาก proximal airway edema หรือ obstruction อาจพบอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ความดันโลหิตต่ำ อาการทางระบบประสาทเช่น ปวดศีรษะ ตามัว ชักเกร็ง ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง (alteration of conscious) เป็นต้น ดังนั้น superior vena cava syndrome จึงเป็นภาวะฉุกเฉินที่คุกคามชีวิต การตระหนักถึงทำให้สามารถให้การรักษายาบาลได้อย่างรวดเร็วครอบคลุมมากขึ้น (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:177-182)

คำสำคัญ: superior vena cava syndrome การพยาบาลฉุกเฉิน โรคมะเร็ง

Emergency Nursing in Medical Oncology: Superior Vena Cava Syndrome

by **Natthaya Boonmark**

Faculty of Nursing, Chalermkarnchana University, Srisaket

Abstract An oncologic emergency is classified as a rare occurrence; however, it is a potentially morbid or life-threatening event, both directly and indirectly related to the patient's health. Giving patients inpatient treatment with rapid and intense frequency will improve their chances of prevention, cure and relief. Superior Vena Cava Syndrome (SVCS) is an emergency related to medical oncology, since it is mostly found in lung cancer; it is defined as a group of symptoms caused by obstruction of the superior vena cava (a short, wide vessel carrying circulating blood into the heart). SVCS associated with this cancer results from a tumor growing inside the blood vessel resulting in a vascular blockage and disease in that part of the body. Patients with SVCS are usually fatigued due to the difficulty of breathing or from shortness of breath, and often present with facial, neck and arm swelling. Stridor may be detected from proximal airway edema or obstruction. SVCS affects the cardiovascular system by causing hypotension, diseases of the nervous system (such as headache, amblyopia, seizure, and altered consciousness). Awareness of this medial emergency will aid in the preparation of efficient and effective treatment, since SVCS is considered a potentially life-threatening medical emergency. (*Thai Cancer J 2018;38:177-182*)

Keywords: superior vena cava syndrome, emergency nursing, cancer

บทนำ

ภาวะฉุกเฉินที่มีสาเหตุจากโรคมะเร็ง แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ โครงสร้างหรือภาวะอุดตันที่เกิดจากก้อนมะเร็ง (structural or obstructive emergencies) ภาวะความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมและฮอร์โมน (metabolic or hormonal problems) และภาวะฉุกเฉินที่เป็นผลจากการรักษา (secondary to complications arising from treatment effects)¹ สำหรับบทความนี้ขอกล่าวเฉพาะกลุ่มที่มีโครงสร้างหรือการอุดตันได้แก่ กลุ่มอาการอุดกั้นของหลอดเลือด superior vena cava (SVC)

Superior vena cava syndrome (SVCS) เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย แต่อาจทำให้เกิดอันตรายหรือเสียชีวิตได้ กลุ่มอาการนี้มีสาเหตุจากความผิดปกติหลายสาเหตุเช่นการติดเชื้อ เช่น ซิฟิลิส² (syphilis)

การมีลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) การลุกลามของโรคมะเร็ง³ พบได้ทั้งแบบเฉียบพลันและแบบค่อยเป็นค่อยไป โดยการอุดกั้นของหลอดเลือด superior vena cava นั้น ทำให้เลือดดำจากหลอดเลือดดังกล่าวไม่สามารถไหลเข้าสู่หัวใจห้องบนขวาได้ เกิดพยาธิสภาพที่ศีรษะ คอ แขน เกิดอาการบวมที่หน้า ลำคอ แขน อาจพบ stridor จาก proximal airway edema หรือ obstruction^{4,5} อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ความดันโลหิตต่ำ อาการทางระบบประสาท เช่น ปวดศีรษะ ตามัว ชักเกร็ง ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง (alteration of consciousness) เป็นต้น กลไกการอุดกั้นของหลอดเลือด เช่น การถูกกดทับ (compression) การลุกลาม (invasion) ของเนื้องอก การมีลิ่มเลือด (thrombosis) หรือพังผืด (fibrosis) ในบริเวณของหลอดเลือด superior vena cava⁶

สำหรับพยาบาล การเข้าใจพยาธิสภาพ อาการ และอาการแสดง จะช่วยให้สามารถนำไปสู่การวางแผน และปฏิบัติการในการแก้ไขปัญหาดังกล่าวทางการพยาบาล ให้กับผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพและอย่างเหมาะสมต่อไป

พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

เส้นเลือด superior vena cava เป็นเส้นเลือดดำใหญ่รับเลือดจากร่างกายส่วนบนได้แก่ ศีรษะ คอ แขน ทรวงอกส่วนบน ในช่องอกส่วนกลาง (mediastinum) ล้อมรอบด้วยอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ หลอดเลือดแดงใหญ่ ต่อมไทรอยด์รอบ ๆ หัวปอดและหลอดลม ลักษณะของเส้นเลือด SVC มีความบางจึงถูกกดเบียดได้ง่าย เมื่อ SVC ถูกกดเบียดหรืออุดตัน จะเกิดการขยายตัวของเส้นเลือดข้างเคียง ได้แก่ azygos veins, lateral thoracic vein, esophageal varices network จากการอุดตันของหลอดเลือดดำ ทำให้แรงดันหลอดเลือดดำมากขึ้น^{7,8} เกิดการไหลของเลือดไปยังหลอดเลือดข้างเคียง (collateral circulation) การอุดตันแบบทันทีทันใดนั้นพบได้ไม่บ่อยแต่เป็นภาวะฉุกเฉินภาวะนี้ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของความดันในกะโหลกศีรษะสูง เกิดภาวะสมองบวม SVCS ส่วนมากมีอาการค่อยเป็นค่อยไป⁹ ทำให้ร่างกายมีกระบวนการปรับชดเชย (compensation) เมื่อการดำเนินของโรคสู่ภาวะ complete superior vena cava obstruction อาการจะชัดเจนมากขึ้น

นอกจากนี้อาการอื่น ๆ ของ SVCS ที่อาจพบ ได้แก่ เสียงแหบ ปวดศีรษะ ลิ้นบวม เลือดกำเดาไหล ไอเป็นเลือด เวียนศีรษะ กลืนลำบาก ตาโปน เสียง

หายใจ stridor ซึ่งเป็นอาการที่แสดงถึง proximal airway edema^{2,9,10} หรือ Obstruction อาการที่เป็นลักษณะเฉพาะของ SVCS^{6,11,12} คือ เส้นเลือดบริเวณคอโป่ง (dilated neck vein) การมีเลือดไหลไปยังหลอดเลือดข้างเคียง (collateral vein) มากขึ้นโดยเฉพาะที่บริเวณทรวงอกด้านหน้า (anterior chest wall) อาการเขียว (cyanosis) ใบหน้าแดง (facial plethora) และมีลักษณะของอาการบวมกดไม่บุ๋มที่หน้า แขน และหน้าอก (non pitting edema of the face, arm and chest) ร่วมด้วย

สาเหตุของ SVCS พบมาจากโรคมะเร็งมากที่สุดถึงร้อยละ 90 พบบ่อยในมะเร็งปอดชนิด small cell และ squamous cell⁷ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non Hodgkin^{1,6} มะเร็งเต้านมระยะลุกลามและมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น ในผู้ป่วยที่ SVCS เกิดจากมะเร็ง (malignant SVCS) ที่มีสาเหตุจากมะเร็งปอดมักเป็นกลุ่มที่อายุน้อยและมีประวัติสูบบุหรี่⁹ SVCS ที่เกิดจากการติดเชื้อ ได้แก่ syphilitic thoracic aneurysm^{2,13} สำหรับสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด SVCS ได้แก่ retrosternal goiter วัณโรค การเกิดพังพืดบริเวณช่องอกหลังการได้รับรังสีรักษา การใส่สายสวนเส้นเลือดดำใหญ่ (central venous catheter)⁶ เป็นต้น

การวินิจฉัยของแพทย์จะได้จากการซักประวัติ อาการทางคลินิกที่เป็นลักษณะเฉพาะของ SVCS^{6,8,14} ได้แก่ หายใจเหนื่อย (dyspnea) หน้า ศีรษะ และคอวม เป็นมากขึ้นเมื่ออดตัวไปข้างหน้าหรือนอน อาการอื่น ๆ เช่น แขนบวม ไอ เหนื่อย เจ็บแน่นหน้าอก กลืนลำบาก ปวดศีรษะ สับสน หมดสติ ร่วมกับตรวจทางรังสี เช่น ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (CXR) SVCS

พบเอกซเรย์ผิดปกติ เช่นพบก้อน มี mediasternum ที่กว้างขึ้น มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด เป็นต้น สำหรับการวินิจฉัยโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก เป็นวิธีที่สำคัญที่บอกความผิดปกติในช่องอกและสามารถวินิจฉัย SVCS ได้ บอกตำแหน่ง การกระจายและการลุกลามไปยังโครงสร้างของอวัยวะต่าง ๆ ที่อยู่รอบ ๆ หรือในช่องอก บอกพยาธิสภาพได้ว่าในหรือนอกเส้นเลือด² และพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 50 ที่มาด้วย SVCS จะยังไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งมาก่อน^{1,12,14}

การรักษาพยาบาล (Medication and Treatment)

การรักษากลุ่มอาการ superior vena cava มีเป้าหมายคือลดอาการและรักษาตามสาเหตุ^{1,14} หากมีสาเหตุจากโรคมะเร็ง (หลังได้ผล histologic diagnosis) การรักษาที่เฉพาะได้แก่ รังสีรักษา (radiation therapy) เพื่อการรักษาเฉพาะที่ (local effect) ลดการอุดตันหลอดเลือด ลดการกลับเป็นซ้ำของ SVCS การรักษาด้วยเคมีบำบัด (chemotherapy) การใส่ขดลวด (endovascular stent and angioplasty) การให้ anticoagulant หรือ thrombolytic agents เป็นต้น การใช้ endovascular stent และการรักษาด้วยรังสีจะทำทันทีในกรณีที่พบภาวะใกล้จะเกิดการอุดตันของทางเดินหายใจ^{3,4,7}

การศึกษาพบว่าในผู้ป่วย SVCS ที่ได้รับการรักษาด้วยการใส่ superior caval stent สามารถลดอาการ SVCS ได้อย่างรวดเร็วภายในไม่กี่วัน^{4,5} นอกจากนี้มีรายงานผู้ป่วย superior vena cava syndrome ที่ได้รับการรักษาด้วยการใส่ expandable metallic stent (EMS) พบอาการทางคลินิกดีขึ้น

เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี และช่วยให้ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยรังสีมีอาการทางคลินิกดีขึ้นเช่นกัน^{7,8} ในกรณีฉุกเฉินที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ในเวลาอันสั้น คือมีอาการของการอุดตันทางเดินหายใจ (airway obstruction) และมีความดันเพิ่มขึ้นในกะโหลกศีรษะ (increase intracranial pressure) แพทย์จะพิจารณาใช้ radiotherapy หรือ intravascular stent ก่อนได้ผลการวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยา¹⁵ แต่กรณีนี้เกิดขึ้นได้น้อย ทั้งนี้การรักษาขึ้นอยู่กับความเหมาะสมตามสภาพของผู้ป่วย ซึ่งแพทย์จะพิจารณาร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ ผู้ป่วยและครอบครัว เพื่อให้ได้ผลการรักษาพยาบาลที่ดีที่สุดเหมาะสมและเกิดประโยชน์กับผู้ป่วยมากที่สุด

การพยาบาในระยะฉุกเฉิน ในผู้ป่วยกลุ่มอาการ Superior Vena Cava Syndromes

Superior vena cava syndromes เป็นกลุ่มอาการที่คุกคามชีวิต โดยเฉพาะภาวะ hypoxia จากพยาธิสภาพของโรค¹⁰ ได้แก่ อาการหอบเหนื่อย (dyspnea) เลือดแหบ ลิ้นบวม ไอเป็นเลือด (hemoptysis) เลือดกำเดาไหล (epistaxis), wheezing, stridor เจ็บหน้าอก หน้าบวม แดง มี cyanosis ของหน้า ลำคอ และแขน อาการทางระบบประสาท (wet brain syndrome) ได้แก่ อาการปวดศีรษะ ไม่รู้สึกตัว ตามัว ชี้นชัก เป็นต้น จากข้อมูลด้านพยาธิสรีรวิทยาอาการและอาการแสดงดังกล่าว พยาบาลสามารถประเมินติดตามอาการและให้การพยาบาลได้อย่างเหมาะสม กิจกรรมการพยาบาลผู้ป่วยกลุ่มอาการ SVCS^{2,14} มีรายละเอียด

ตามปัญหาดังนี้

กิจกรรมการพยาบาลเพื่อป้องกันภาวะพร่องออกซิเจน ได้แก่การจัดท่านอนศีรษะสูงประมาณ 30-45 องศา (bed rest with upper body elevation) ช่วยลด venous pressure ดูแลให้ได้รับออกซิเจน (supplement oxygen) อย่างเพียงพอ ประเมิน O_2 saturation, ต้องให้ O_2 saturation $\geq 95\%$, capillary refill time ≤ 2 วินาที ระดับความรู้สึกตัว (level of conscious) ประเมินอาการ cyanosis ตัวซีดเย็น ประเมินและติดตามการเปลี่ยนแปลงสัญญาณชีพอย่างใกล้ชิด ดูแลให้ผู้ป่วยได้รับยา corticosteroid ตามแผนการรักษาเพื่อช่วยลดภาวะ laryngeal edema รวมทั้งใส่ระวางภาวะ upper airway obstruction เช่น เสียง stridor การตรวจเช็คและเตรียมอุปกรณ์และเวชภัณฑ์ในการช่วยฟื้นคืนชีพให้พร้อมใช้งาน

การใส่ระวางภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ¹⁵ เช่น มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) การติดเชื้อ (infection) ปอดแฟบ (atelectasis) ประเมินอาการหายใจลำบาก หายใจมีเสียง แน่นหน้าอก มีไข้ แขนบวม หน้าแดง เส้นเลือดที่คอโป่ง สัญญาณชีพผิดปกติ รายงานแพทย์ทันที นอกจากนี้การประเมินและใส่ระวางอาการที่เกิดจากการกระจายตัวของโรคมะเร็งไปยังอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ สมอง กระดูก ตับ ได้แก่อาการปวดศีรษะ ชีม ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง ตามัว ระดับแคลเซียมในเลือดที่สูงขึ้น ปวดกระดูก บ่งบอกถึงการกระจายของโรคมะเร็งไปยังกระดูก

เนื่องจากผู้ป่วยมีความเครียดจากการเจ็บป่วยนอนไม่หลับ พยาบาลรับฟังและให้คำแนะนำผู้ป่วยและญาติถึงแนวทางการรักษาพยาบาล เปิดโอกาสให้

สอบถามข้อสงสัย มีส่วนร่วมในการตัดสินใจและให้ความร่วมมือในการทำกิจกรรมการพยาบาล และรายงานแพทย์เพื่อพิจารณาในเรื่องของการได้รับยา คลายกังวล นอกจากนี้ความอยากอาหารลดลง การดูแลให้ได้รับสารอาหารและน้ำอย่างเพียงพอตามแผนการรักษา และเฝ้าระวังภาวะน้ำเกินร่วมด้วยอาจทำให้เกิดอาการ SVCS มากขึ้น มีข้อควรระวังสำหรับพยาบาลในการทำหัตถการ เช่น ให้สารน้ำ การวัดความดันโลหิต การเจาะเลือดไม่ควรเป็นที่แขน (ในส่วน upper extremities) จะทำให้เกิดการคั่งของน้ำ เพิ่ม venous pressure และบวมมากขึ้น

สรุป

Superior vena cava syndrome เป็นกลุ่มอาการที่พบได้ไม่บ่อย มีสาเหตุจากการอุดตันของหลอดเลือด SVC สาเหตุพบมากจากมะเร็งปอด พยาธิสภาพจะเกิดขึ้นจากการไหลกลับของเลือดดำจากส่วนบนของร่างกายกลับเข้าสู่หัวใจห้องบนขวาไม่ได้ เกิด venous pressure เพิ่มขึ้น ความผิดปกติที่เป็นลักษณะเฉพาะคือ บวมที่หน้า คอ แขน เส้นเลือดบริเวณคอ ทรวงอกขยาย หายใจเหนื่อยหอบ เป้าหมายของการพยาบาลคือไม่ให้ผู้ป่วยเกิดภาวะพร่องออกซิเจน ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลและประเมินอาการอย่างใกล้ชิด การศึกษาและเปรียบเทียบความรู้ทางทฤษฎีทำให้เข้าใจพยาธิสภาพความผิดปกติมากขึ้น สามารถประเมินและติดตามอาการผู้ป่วยได้อย่างรวดเร็ว และให้การพยาบาลกับผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไปได้

เอกสารอ้างอิง

1. โกสินทร์ วีระพร.ภาวะฉุกเฉินทางมะเร็งวิทยาที่พบบ่อย. ศรินครินทร์เวชสาร 2558;30:200-11.
2. มานพ พิทักษ์ภากร, รัตนา ชวนะสุนทรพจน์, สุรัตน์ ทองอยู่, มณฑิรา มณีรัตนะพร, ณัฐกัญญา อังคเศกวิทย์, บรรณานิการ. อายุรศาสตร์ทันยุค 2559. นนทบุรี: ภาพพิมพ์; 2559.
3. Baruah M. Oncologic emergencies: a review. Int J Res Med Sci 2018;6:1484-90.
4. Lai CH, Chang WC, Liu TJ, Lee WL, Su CS. Endovascular treatment of concomitant obstruction of a denver drainage catheter and superior vena cava in a patient with liver cirrhosis. Int Heart J 2017;58:1-4.
5. Tanigawa N, Sawada S, Mishima K, Okada Y, Mizukawa K, Ohmura N, et al. Clinical outcome of stenting in superior vena cava syndrome associated with malignant tumors. Acta Radiol 1998;39: 669-74.
6. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristic and evolving etiology. Medicine 2006;85:37-42.
7. Kuo TT, Chen PL, Shih CC, Chen IM. Endovascular stenting for end-stage lung cancer patient with superior vena cava syndrome post first-line treatments-a single-center experience and literature review. JCMS 2017;20:1-5.
8. Rizvi AZ, Kalra M, Bjarnason H. Benign superior vena cava syndrome: stenting is now the first line of treatment. J Vasc Surg 2008;47:372-80.
9. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Superior vena cava syndrome with malignant causes. N Engl J Med 2007;356:1862-9.
10. McCurdy MT, Shanholtz CB. Oncologic emergencies. Crit Care Med 2012;40:2212-22.
11. Walji N, Chan AK, Peake DR. Common acute oncologic emergencies: diagnosis, investigation and management. Postgrad Med J 2008;84:418-27.
12. Behl D, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies. Crit Care Clin 2010;26:181-205.
13. Lanciego C, Pangua C, Chacon JI, Velasco J, Boy RC, Viana A, et al. Endovascular stenting as the first step in the overall management of malignant superior vena cava syndrome. JR 2009;193:549-58.
14. Flounders JA. Superior vena cava syndrome. OMF 2003;30:E84-E90.
15. Juan YH, Saboo SS, Anand V, Chatzizisis YS, Lin YC, Steigner ML. Superior vena cava syndrome associated with right-to-left shunt through systemic-to-pulmonary venous collaterals. Korean J Radiol 2014; 15:185-7.

ดัชนีผู้พิมพ์

วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 38 ฉบับที่ 1-4 2561

เกรียงไกร โกวิททางกุล

- การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 11-18.

เจนจิรา บัวเชย

- ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบติ่งเนื้อที่ลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 145-153.

เปรมฤดี บุญภัทรานนท์

- การประเมินคุณภาพบริการและความต้องการข้อมูลสุขภาพของผู้รับบริการในคลินิกตรวจสุขภาพค้นหาความเสี่ยงโรคมะเร็ง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 117-128.

เยาวเรศรัศ เชื้อจันธนลาภ

- การศึกษาเปรียบเทียบผลของน้ำยาบ้วนปากสามสูตรของโรงพยาบาลจังหวัดน่าน ต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการยาเคมีบำบัด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 95-104.

เสาวคนธ์ ศุภโรยธิน

- การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของรูปร่าง การแสดงออกของยีน และโปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูกหลังจากได้รับอะฟลาทอกซิน B1. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 165-176.

โสภิตตรา สมหารวงศ์

- การปนเปื้อนอะฟลาทอกซินบนเชียงใหม่ในตลาดสดเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 57-65.

โสฬส อนุชปรีดา

- การคัดแยกเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารของผู้ป่วย. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 66-74.

โสฬส อนุชปรีดา

- ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบติ่งเนื้อที่ลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 145-153.

กัณต์กนิษฐ์ สุริยะจันทร์

- การคัดแยกเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารของผู้ป่วย. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 66-74.

จันทิมา จเรสิทธิกุลชัย

- การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของรูปร่าง การแสดงออกของยีน และโปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูกหลังจากได้รับอะฟลาทอกซิน B1. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 165-176.

จิตเกษม เวชกามา

- การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของ
จังหวัดร้อยเอ็ด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 11-18.

จินนี่ เตโชนิมิต

- ภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็ง
ลำไส้ใหญ่และไส้ตรงก่อนได้รับการรักษาด้วย
ยาเคมีบำบัด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 1-10.

จุลจักร ลิมศิริวิไล

- ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบติ่งเนื้อที่ลำไส้ใหญ่ใน
ผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 145-
153.

ฉันทิษฐ์ พูลลาภ

- การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของ
จังหวัดร้อยเอ็ด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 11-18.

ชญาณิชฐ์ ศิริไสย

- การคัดแยกเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชิ้นเนื้อ
กระเพาะอาหารของผู้ป่วย. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า
66-74.

ชัชวาลย์ วชิรเมธารัตน์

- การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของ
จังหวัดร้อยเอ็ด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 11-18.

ชินกร นารัตน์

- การคัดแยกเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชิ้นเนื้อ
กระเพาะอาหารของผู้ป่วย. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า
66-74.

ณัฐดา อารีเปี่ยม

- ภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็ง
ลำไส้ใหญ่และไส้ตรงก่อนได้รับการรักษาด้วย
ยาเคมีบำบัด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 1-10.

ณัฐยานัน บุญมาก

- การพยาบาลฉุกเฉินทางมะเร็งวิทยา: Superior
Vena Cava Syndrome. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า
177-182.

ดนัย ทิวาเวช

- การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของรูปร่าง การ
แสดงออกของยีน และโปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิด
ชนิดมีเซนไคมอลจากไขกระดูกหลังจากได้รับ
อะพลาท็อกซิน B1. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 165-176.

ทิพวรรณ ศิริเทียรทอง

- ภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็ง
ลำไส้ใหญ่และไส้ตรงก่อนได้รับการรักษาด้วย
ยาเคมีบำบัด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 1-10.

น้าอ้อย ภัคดีวงศ์

- ประสิทธิภาพของโปรแกรมการสนับสนุนและให้
ความรู้ต่อความสามารถในการดูแลตัวเอง การ
รับรู้ความรุนแรงของอาการข้างเคียงจากเคมีบำบัด
และความวิตกกังวลในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะ
แรกที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัด. ปีที่ 38
ฉบับที่ 3 หน้า 105-116.

นิพัทธ์ เนตรธวัฏกุล

- การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของ
จังหวัดร้อยเอ็ด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 11-18.

นิรมล พจน์ดวง

- การประเมินคุณภาพบริการและความต้องการ
ข้อมูลสุขภาพของผู้รับบริการในคลินิกตรวจสุขภาพ
ค้นหาความเสี่ยงโรคมะเร็ง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า
117-128.

บุษบา ตระการสง่า

- ภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่และได้ตรงก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 1-10.

ปณัฐดา กันทาเศษ

- การศึกษาเปรียบเทียบผลของน้ำยาบ้วนปากสามสูตรของโรงพยาบาลจังหวัดน่าน ต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่รับยาเคมีบำบัด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 95-104.

ประพิมพ์พรณ อำพันทรัพย์

- ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบติ่งเนื้อที่ลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 145-153.

ปัทมดวงพัคตร์ เพ็งสุทธิ

- ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบติ่งเนื้อที่ลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 145-153.

ปัทมา พลอยสว่าง

- การปนเปื้อนอะฟลาทอกซินบนเชิงไม้ในตลาดสดเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 57-65.

พรรณี สิทธิโน

- ผลของแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 45-56.

พวงทอง จินดากุล

- ประสิทธิภาพของโปรแกรมการสนับสนุนและให้ความรู้ต่อความสามารถในการดูแลตัวเอง การรับรู้ความรุนแรงของอาการข้างเคียงจากเคมีบำบัด

และความวิตกกังวลในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 105-116.

พัชรี เจริญพร

- การประเมินคุณภาพบริการและความต้องการข้อมูลสุขภาพของผู้รับบริการในคลินิกตรวจสุขภาพค้นหาความเสี่ยงโรคมะเร็ง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 117-128.

พิรยุทธ สิทธิไชยากุล

- เนื่องออกเยื่อต่อมไทมัส: การจำแนกทางพยาธิวิทยา การพยากรณ์โรคและการแบ่งระยะของเนื้องอก. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 75-92.

ภาสกร ไสดารัตน์

- การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 11-18.

ยุทธพงศ์ สุวรรณพงศ์

- การศึกษาเปรียบเทียบผลของน้ำยาบ้วนปากสามสูตรของโรงพยาบาลจังหวัดน่าน ต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่รับยาเคมีบำบัด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 95-104.

ยุทธพงษ์ ชำนาญเชื้อ

- การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 11-18.

รังษิณพดล โถทอง

- การปนเปื้อนอะฟลาทอกซินบนเชิงไม้ในตลาดสดเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 57-65.

รัชดาภรณ์ วรรณสุ

- ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบติ่งเนื้อที่ลำไส้ใหญ่ใน

ผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 145-153.

วงจันทร์ เพชรพิเชฐเชียร

- บทบาทพยาบาลในการดูแลต่อปฏิกิริยาตอบสนองจากการรับรู้อาการในผู้ป่วยมะเร็ง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 129-141.

วนิดา ศิริหาล้า

- การปนเปื้อนอะฟลาทอกซินบนเงี่ยงไม้ในตลาดสดเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 57-65.

วรพงศ์ อนุพงศ์อนันต์

- การคัดแยกเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารของผู้ป่วย. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 66-74.

วิจิตร เรืองเลิศบุญ

- CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 19-28.

วิชัย ปุริสา

- การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542, 545 และ 1047 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 154-164.

วิชุดา ไตรรัตน์อภิชาติ

- CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 19-28.

วิฑู กาบหวิ

- การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 11-18.

วิภารัตน์ ผิวอ่อน

- การศึกษาเปรียบเทียบผลของน้ำยาบ้วนปากสาม

สูตรของโรงพยาบาลจังหวัดน่าน ต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการยาเคมีบำบัด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 95-104.

ศิริรัตน์ มากมาย

- ผลของแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 45-56.

ศุภิพร แสงกระจ่าง

- การปนเปื้อนอะฟลาทอกซินบนเงี่ยงไม้ในตลาดสดเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 57-65.

ศุภิพร แสงกระจ่าง

- การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 11-18.

สมชาย ธนะสิทธิชัย

- การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542, 545 และ 1047 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 154-164.

สมชาย ธนะสิทธิชัย

- การคัดแยกเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารของผู้ป่วย. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 66-74.

สมชาย ธนะสิทธิชัย

- การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของรูปร่าง การแสดงออกของยีนและโปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอลจากไขกระดูกหลังจากได้รับอะฟลาทอกซิน B1. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 165-176.

สมพร ปานผดุง

- บทบาทพยาบาลในการดูแลต่อปฏิกิริยาตอบสนอง

จากการรับรู้อาหารในผู้ป่วยมะเร็ง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 129-141.

สายป่าน ชุนภักดี

- การคัดแยกเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารของผู้ป่วย. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 66-74.

สิทธิรักษ์ รอยตระกูล

- การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542, 545 และ 1047 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 154-164.

สิทธิรักษ์ รอยตระกูล

- การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของรูปร่าง การแสดงออกของยีน และโปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูกหลังจากได้รับอะพลาท็อกซิน B1. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 165-176.

สีดา พรหมรินทร์

- ผลของแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 45-56.

สุจิรา พุ่งเฟื่อง

- บทบาทพยาบาลในการจัดการภาวะภูมิไวเกินและปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 29-41.

สุธาสินี อาษายุทธ์

- การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของรูปร่าง การแสดงออกของยีน และโปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคม์จากไขกระดูกหลังจากได้รับอะพลาท็อกซิน B1. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 165-176.

สุภัทตรา ชุมดินพิทักษ์

- การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 11-18.

สุรัชย์ โกติรัมย์

- การศึกษาเปรียบเทียบผลของน้ำยาบ้วนปากสามสูตรของโรงพยาบาลจังหวัดน่าน ต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่รับยาเคมีบำบัด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 95-104.

หทัยวรรณ ม่วงตาด

- การคัดแยกเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารของผู้ป่วย. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 66-74.

อดิศร เจษฎ์ปิยะวงศ์

- การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542, 545 และ 1047 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 154-164.

อนันต์นุช ศักดิ์อภิภูพันธ์

- การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542, 545 และ 1047 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 154-164.

อรทัย สิบเมืองซ้าย

- การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 11-18.

อลิสา ช่างอรุณ

- การประเมินคุณภาพบริการและความต้องการข้อมูลสุขภาพของผู้รับบริการในคลินิกตรวจสุขภาพค้นหาความเสี่ยงโรคมะเร็ง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 117-128.

อาทิตย์ ทิมอ่วม

- การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542, 545 และ 1047 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 154-164.

อำภาพร นามวงศ์พรหม

- ประสิทธิภาพของโปรแกรมการสนับสนุนและให้ความรู้ต่อความสามารถในการดูแลตัวเอง การรับรู้ความรุนแรงของอาการข้างเคียงจากเคมีบำบัด และความวิตกกังวลในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัด. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 105-116.

ดัชนีชื่อเรื่อง

วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 38 ฉบับที่ 1-4 2561

CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และ ไส้ตรง

- วิชุดา ไตรรัตน์อภิชาติ, วิจิตร เรืองเลิศบุญ. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 19-28.

เนื้องอกเยื่อぶต่อมไขมัน: การจำแนกทางพยาธิวิทยา การพยากรณ์โรคและการแบ่งระยะของเนื้องอก

- พิรุญพร สิทธิไชยากุล. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 75-92.

การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่ codon 542, 545 และ 1047 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

- อติศร เจษฎาปิยะวงศ์, สิทธิรักษ์ รอยตระกูล, วิชัย
บุริสา, อนันท์นุช ศักดิ์อภิบุญนันท์, อาทิตย์ ทิมอ่วม,
สมชาย ธนะสิทธิชัย. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 154-164.

การคัดแยกเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชิ้นเนื้อ กระเพาะอาหารของผู้ป่วย

- กันต์กนิษฐ์ สุริยะจันทร์, สมชาย ธนะสิทธิชัย,
หทัยวรรณ ม่วงตาด, สายป่าน ขุนภักดี, ชญานิษฐ์
ศิริไสย, วรพงศ์ อนุพงศ์อนันต์, โสฬส อนุชปรีดา,
ชินกร นารัตน์. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 66-74.

การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัด ร้อยเอ็ด

- ชัชวาลย์ วชิรเมธารัตน์, เกรียงไกร โกวิทางกูล,
สุภัทรรดา ขุมดินพิทักษ์, ฉันทิพย์ พูลลาภ, จิตเกษม

เวชกามา, ยุทธพงษ์ ชำนาญเชื้อ, ภาสกร ไสดารัตน์,
อรทัย สืบเมืองซ้าย, นิพัทธ์ เนตรภูกุล, วิฐ กาบทวี,
ศุภพร แสงกระจ่าง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 11-18.

การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของรูปร่าง การแสดงออก ของยีนและโปรตีนในเซลล์ต้นกำเนิดชนิดมีเซนไคมอล จากไขกระดูกหลังจากได้รับอะฟลาทอกซิน B1

- สุธาสินี อาษายุทธ์, ดนัย ทิวาเวช, เสาวคนธ์
ศุกรโยธิน, สิทธิรักษ์ รอยตระกูล, จันทิมา
จเรสิทธิกุลชัย, สมชาย ธนะสิทธิชัย. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4
หน้า 165-176.

การปนเปื้อนอะฟลาทอกซินบนเชิงไม้ในตลาดสด เขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล

- รังษีนพดล โถทอง, ปัทมา พลอยสว่าง, ไสภิตตรา
สมหารวงศ์, วณิดา ศิริหาล้า, ศุภพร แสงกระจ่าง.
ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 57-65.

การประเมินคุณภาพบริการและความต้องการข้อมูล สุขภาพของผู้รับบริการในคลินิกตรวจสุขภาพค้นหา ความเสี่ยงโรคมะเร็ง

- อลิสา ช่างอรุณ, พัชรี เจริญพร, นิรมล พจน์ด้วง,
เปรมฤดี บุญภัทรานนท์. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 117-
128.

การพยาบาลฉุกเฉินทางมะเร็งวิทยา : Superior Vena Cava Syndrome

- ณัฐธยาน์ บุญมาก. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 177-182.

การศึกษาเปรียบเทียบผลของน้ำยาบ้วนปากสามสูตรของโรงพยาบาลจังหวัดน่าน ต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด

- ปณัฐดา กันทาเศษ, ยุทธพงศ์ สุวรรณพงศ์, เยาวเรศรัศ เชื้ออนันต์ธนาภ, วิจารณ์ ผิวอ่อน, สุรัช โกดิรัมย์. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 95-104.

บทบาทพยาบาลในการจัดการภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ

- สุจิตรา ฟุ้งเฟื่อง. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 29-41.

บทบาทพยาบาลในการดูแลต่อปฏิกิริยาตอบสนองจากการรับรู้อาการในผู้ป่วยมะเร็ง

- สมพร ปานผดุง, วงจันทร์ เพชรพิเชฐเชียร. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 129-141.

ประสิทธิผลของโปรแกรมการสนับสนุนและให้ความรู้ต่อความสามารถในการดูแลตัวเอง การรับรู้ความรู้แรงของอาการข้างเคียงจากเคมีบำบัด และควมวิตกกังวลในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่เข้ารับการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัด

- พวงทอง จินดากุล, อำภาพร นามวงศ์พรหม, น้ำอ้อย รักดีวงศ์. ปีที่ 38 ฉบับที่ 3 หน้า 105-116.

ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจพบตึงเนื้อที่ลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ

- โสฬส อนุชปรีดา, ประพิมพรรณ อัมพันธ์ทรัพย์, ปัทมดวงพักรตร์ เพ็งสุทธิ, รัชดาภรณ์ วรรณสุข, เจนจิรา บัวเขย, จุลจักร ลิ้มศรีวิไล. ปีที่ 38 ฉบับที่ 4 หน้า 145-153.

ผลของการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม

- ศรียรัตน์ มากมาย, พรรณี สิทธิโน, สีดดา พรหมรินทร์. ปีที่ 38 ฉบับที่ 2 หน้า 45-56.

ภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

- จินนี่ เตโชนิมิต, ณัฐสุดา อาวีเปี่ยม, ทิพวรรณ ศิริเกียรติทอง, บุษบา ตระการสง่า. ปีที่ 38 ฉบับที่ 1 หน้า 1-10.

คำแนะนำการส่งต้นฉบับ

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการหรือเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็งเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารนี้ สำหรับบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือว่าเป็นลิขสิทธิ์ของวารสารโรคมะเร็ง และเป็นผลงานวิชาการหรือวิจัยของคณะผู้เขียนไม่ใช่ความคิดเห็นของบรรณาธิการหรือผู้จัดทำขอให้ผู้นิพนธ์ส่งต้นฉบับที่จัดเตรียมถูกต้องตามคำแนะนำในเอกสารนี้มายังบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 หรือทาง E-mail: thaicancerj@gmail.com

ประเภทของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

ควรเขียนลำดับเป็นข้อๆ ได้แก่ บทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำสั้นๆ (เหตุผลที่ทำการศึกษานี้ รวมทั้งวัตถุประสงค์) วัสดุและวิธีการ ผลการศึกษา วิจารณ์ สรุป กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทพินิจวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ รวบรวมสังเคราะห์พบใหม่หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

การเตรียมต้นฉบับ

1. บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ที่ใด

2. บทความที่พิมพ์รับทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยควรหลีกเลี่ยงคำภาษาอังกฤษ ยกเว้นในกรณีจำเป็นเท่านั้น พยายามไม่ใช้คำย่อ นอกจากคำที่ยอมรับกันโดยทั่วไป

3. บทคัดย่อ ให้ย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษไม่ว่าเนื้อเรื่องจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ และมีคำสำคัญ (Key words) ด้วย

4. ชื่อเรื่องและชื่อผู้เขียน ต้องมีทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ พร้อมด้วยสถาบันที่ทำงาน (ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ) และระบุผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ (corresponding author)

5. ต้นฉบับต้องพิมพ์อย่างชัดเจนมีระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่อง พิมพ์หน้าเดียวในกระดาษ A4 โดยพิมพ์ห่างจากขอบทุกด้าน 1 นิ้ว โดยตลอด และ ใส่เลขหน้าทางมุมขวามุมบน

6. ภาพประกอบ ถ้าเป็นภาพใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสเตอร์ ผิวหน้าเรียบเป็นมัน หรือพิมพ์จากคอมพิวเตอร์โดยใช้เครื่องพิมพ์เลเซอร์ ให้สูงกว่าขนาดที่จะตีพิมพ์เพื่อให้ได้ภาพชัดเจน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น

7. ตาราง พิมพ์แยกต่างหากโดยมีหัวข้อ (title) และเชิงอรรถ (foot note) พร้อมทั้งอธิบายตัวย่อในตารางตลอดจนบอกนัยสำคัญทางสถิติอย่างครบถ้วน

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ ให้กำกับการอ้างอิงด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างอิงหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงจะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การเขียนเอกสารอ้างอิง

8.1 จาการวสาร

วารสารภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยชื่อผู้แต่ง (ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคนแต่ถ้ามี 7 คน ขึ้นไปให้ใส่เพียง 6 ชื่อแรก แล้วเติม et al.) ชื่อเต็มของบทความ ชื่อย่อวารสาร (ใช้ตาม Index Medicus) ปีที่พิมพ์; ปีที่หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

วารสารภาษาไทย ให้เขียนแบบเดียวกับภาษาอังกฤษ เว้นแต่ชื่อผู้เขียนใช้ชื่อเต็มโดยใส่ชื่อตัวก่อนแล้วตามด้วยนามสกุลและใช้ปี พ.ศ.

ตัวอย่าง

1. Chariyalertsak S, Sirikulchayanonta V, Mayer D, Kopp-Schneider A, Fuerstenberger G, Marks F, et al. Aberrant cyclooxygenase isozyme expression in human intrahepatic cholangio carcinoma. Gut 2001;48:80-6.

2. สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, พงษ์กิตติ จิระกุฎกร, สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์. Proliferating Cell Nuclear Antigen ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: บทบาทในการพยากรณ์โรค.วารสารโรคมะเร็ง 2542;25:1-6.

8.2 จากหนังสือและโมโนกราฟอย่างอื่น

8.2.1 ผู้นิพนธ์เป็นบุคคล ตัวอย่างเช่น

Getzen TE. Health economics: fundamental of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

8.2.2 บรรณาธิการ ผู้รวบรวม ประธานที่เป็นผู้นิพนธ์ ตัวอย่างเช่น

Millares M, editor. Applied drug information: strategies for information management. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc.; 1998.

8.2.3 บทหนึ่งในหนังสือหรือตำรา ตัวอย่างเช่น

Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN:Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

8.2.4 หนังสือที่เป็นชุด (series) ตัวอย่างเช่น

Bennett GL, Horuk R. Iodination of chemokines for use in receptor binding analysis. In:Horuk R, editor. Chemokine receptors. New York: Academic Press; 1997. p. 134-48. (Methods in enzymology; vol 288).

หมายเหตุ : Chemokine receptors = ชื่อหนังสือ
Methods in enzymology = ชื่อหัวข้อเรื่อง
ของ series

8.2.5 หนังสือ proceeding ของการประชุม ตัวอย่างเช่น

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

8.2.6 เอกสารหรือแหล่งข้อมูลอื่น

เรื่องจาก หนังสือพิมพ์ ตัวอย่างเช่น

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution : study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A: 3 (col.5).

เรื่องจากวารสารใน internet ตัวอย่างเช่น

Laporte RE, Marler E, Akazawa S, Sauer F. The death of biomedical journals. BMJ [serial online]. 1995;310:1387-90. Available from: <http://www.bmj.com/bmj/archive/6991ed2.htm>. Accessed September 26, 1996.

เรื่องจาก web site ตัวอย่างเช่น

Health on the net foundation. Health on the net foundation code of conduct (HONcode) for medical and health web sites. Available at: <http://www.hon.ch/conduct.html>. Accessed June 30, 1998.