

ปีที่ 37 ฉบับที่ 2

เมษายน-มิถุนายน 2560

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ความชุกของอุลซิปโรคมะเร็งในโรงพยาบาลและการดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยมะเร็งโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง
- การประเมินปริมาณรังสีสมมูลที่มีของนักรังสีการแพทย์ขณะเตรียมสารเภสัชรังสี
- อัตราการรอดชีพและปัจจัยพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในโรงพยาบาลวชิระภูเก็ต

บทพิเศษวิชาการ (Review Articles)

- มะเร็งเต้านมที่เกิดจากพันธุกรรม

Vol. 37 No. 2

April-June 2017

ISSN 0125-2038



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการ

ธีรภูมิ คุณะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

เจริญญา งามขำ

ศุภีพร แสงกระจ่าง

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

อารีย์ ประสิทธิพยงค์

คณะบรรณาธิการ

กิตติศักดิ์ เทพสุวรรณ

กวิญญู ลีละวัฒน์

दनัย ทิวาเวช

ถวิล กลิ่นวิมล

ธนเดช สินธุเสก

ธนู ลอบันดิส

ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

ประติรพ ปุณโณทก

ปัญญรัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

วิสิทธิ์ สุภครพงษ์กุล

วีรภูมิ อิมสำราญ

วิจิต อาภรณ์วิรัตน์

วุฒิ สุขเมธโชติเมธา

วสันต์ ลีนะสมิต

สมเกียรติ ลลิตวงศา

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

สมชาย ธนะสิทธิชัย

สุดสวาท เลาหวินิจ

สุพล มโนรมณ์

สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

อนันต์ กรลักษณ์

อาคม ชัยวีระวัฒน์

อรรช เอี่ยมอารีรัตน์

อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

ผู้จัดการ

ปฐมพร ศิริประภาศิริ

ผู้ช่วยผู้จัดการ

มลินี สนธิไชย

จุฑารัตน์ ไข่ทา

พิมพ์ที่ บริษัท โฉมิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถ.เจริญสนิทวงศ์ แขวงบางซื่อ 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 Khuhaprema

Assistant Editors

Jarunya Ngamkham

Suleeporn Sangrajrang

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 Supakarapongkul

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

Managing Editor

Pathomphorn Siraprapasiri

Assistant Managers

Malinee Sontichai

Chutarat Khaita

KOSIT PRESS COMPANY LIMITED

373 Charansanitwong Rd., Bang-ow, Bangplad, Bangkok 10700 Tel. 0-2424-8715, 0-2433-3011



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



- วัตถุประสงค์** เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง และอื่นๆที่เกี่ยวข้อง
- 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>
- กำหนดการตีพิมพ์** 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
- การบอกรับเป็นสมาชิก**
- ห้องสมุดและหน่วยงานราชการแจ้งความจำนงค์ที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็งโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย
 - หน่วยงานเอกชนและผู้สนใจส่งแบบฟอร์มสมัครสมาชิกที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง อัตราค่าสมาชิก 200 บาท ต่อปี (4 ฉบับ) รวมค่าจัดส่งและโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาธิบดี เลขที่บัญชี 026-228501-4
ชื่อบัญชี เงินสำรองจ่ายของมูลนิธิวิจัยโรคมะเร็ง



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



สารบัญ Content

ปีที่ 37 ฉบับที่ 2

เมษายน-มิถุนายน 2560

หน้า

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ความชุกของจุลชีพโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลและการดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยมะเร็ง
โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง
พิพัฒน์ คุประเสริฐยิ่ง 45

- การประเมินปริมาณรังสีสมมูลที่มือของนักรังสีการแพทย์ขณะเตรียมสารเภสัชรังสี
อัมพร ชันจันทร์, ทิพนกร ดอนมูล 53

- อัตราการรอดชีพและปัจจัยพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม
ในโรงพยาบาลวชิระภูเก็ต
สมิทธิ สร้อยมาดี 62

บทพิเศษวิชาการ (Review Articles)

- มะเร็งเต้านมที่เกิดจากพันธุกรรม 72
วิชัย ปุริสา

- คำแนะนำการส่งต้นฉบับ 80
หนังสือแจ้งความจำนงค์โฆษณาในวารสารฯ 82
ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิกวารสารฯ 83

ความชุกของจุลชีพโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลและการดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยมะเร็งโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง

พิพัฒน์ คุประเสริฐยิ่ง

บทคัดย่อ การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบตัดขวางเพื่อศึกษาถึงความชุกของจุลชีพโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล และการดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยมะเร็งโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง โดยดำเนินการระหว่างเดือนกันยายน พ.ศ.2558 ถึงมีนาคม พ.ศ.2559 เก็บสิ่งส่งตรวจจำนวน 536 ตัวอย่างจากผู้ป่วย ผลการศึกษาพบว่าสามารถแยกจุลชีพได้ร้อยละ 18.66 โดยแยกเชื้อจากปัสสาวะได้มากที่สุด (ร้อยละ 40) รองมาเป็นเสมหะ (ร้อยละ 36) และหนอง (ร้อยละ 19) จุลชีพที่แยกได้มากที่สุดจากผู้ป่วยมะเร็งคือ *Escherichia coli* พบร้อยละ 22 โดยพบในปัสสาวะมากที่สุด รองลงมาได้แก่ *Klebsiella pneumoniae* และ *Pseudomonas aeruginosa* พบร้อยละ 16 เท่ากันโดยพบในเสมหะมากที่สุด อัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของจุลชีพแกรมลบพบได้สูงในยา Ampicillin, Ceftriazone, Ceftazidime และ Ciprofloxacin ส่วนอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของจุลชีพแกรมลบพบได้ปานกลางถึงต่ำในยา Amikin, Gentamicin และ Imipenam นอกจากนี้ยังพบว่าจุลชีพแกรมลบกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่สามารถสร้างเอนไซม์ extended-spectrum β -lactamase (ESBLs) พบเป็น *Escherichia coli* ร้อยละ 68.18 และ *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 18.75 และพบ *Acinetobacter baumannii* ที่ดื้อต่อยาหลายขนาน (multi-drug resistant bacteria; MDR) ร้อยละ 57.14 ผลจากการศึกษานี้พบว่าความชุกของการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งโรงพยาบาลมะเร็งลำปางพบได้เท่ากับโรงพยาบาลทั่วไป โดยเป็นจุลชีพแกรมลบมากกว่าจุลชีพแกรมบวก มีการดื้อยาปฏิชีวนะสูงในกลุ่มยา Cephalosporins และ Quinolones (วารสารโรคมะเร็ง 2560;37:45-52)

คำสำคัญ: โรคติดเชื้อในโรงพยาบาล แบบแผนความไวต่อยาปฏิชีวนะ ผู้ป่วยมะเร็ง

The Prevalence and Antimicrobial Resistance Patterns of Nosocomial Pathogens among Cancer Patients at Lampang Cancer Hospital

by Pipat Kooprasertying

Division of Internal Medicine, Lampang Cancer Hospital, Lampang, Thailand

Abstract This descriptive cross-sectional study aimed to determine the prevalence and antimicrobial resistance of nosocomial pathogens isolated from cancer patients at Lampang Cancer Hospital. The study was conducted from September 2015 to March 2016. Patient profiles, clinical samples, isolated organisms and susceptibility tests were collected. Of 536 clinical specimens, pathogens were detected in 18.66%. The majority of the isolates were from urine (40%), sputum (36%), and pus (19%). The main pathogens recovered from the cancer patients' specimens were *Escherichia coli*, isolated from urine (22%), followed by *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, isolated from sputum (16%). The proportions of drug resistance among gram-negative pathogens of cancer patients were high for Ampicillin, Ceftriazone, Ceftazidime, and Ciprofloxacin. Moderate to low drug resistance rates were detected for Amikacin, Gentamicin, and Imipenem. The prevalence of extended-spectrum β -lactamase (ESBLs) *Enterobacteriaceae* was 68.18% for *Escherichia coli*, 18.75% for *Klebsiella pneumoniae*, and 57.14% for multi-drug-resistant bacteria (MDR) *Acinetobacter baumannii*. The prevalence of nosocomial infection among the cancer patients at Lampang Cancer Hospital was comparable to those of provincial hospitals. Gram-negative pathogens were detected more frequently than gram-positive pathogens. Microbial resistance was high for Cephalosporins and Quinolones among the cancer patients at Lampang Cancer Hospital. (*Thai Cancer J* 2017;37:45-52)

Keywords: nosocomial pathogens, antimicrobial susceptibility test, cancer patients

บทนำ

ปัญหาการติดเชื้อในโรงพยาบาลเป็นปัญหาด้านสุขภาพที่มีความสำคัญทั้งในประเทศที่พัฒนาแล้วและกำลังพัฒนา การติดเชื้อในโรงพยาบาลเพิ่มอัตราการตายและเพิ่มค่าใช้จ่ายอย่างมาก โดยความชุกของการติดเชื้อในโรงพยาบาลของประเทศไทยปี พ.ศ. 2531 อยู่ที่ร้อยละ 11.4 ปี พ.ศ. 2535 อยู่ที่ร้อยละ 7.4 ปี พ.ศ. 2544 อยู่ที่ร้อยละ 6.4 เป็นผู้ชายมากกว่าเป็นผู้หญิงร้อยละ 7.8 กับ 5.0 ตามลำดับ พบเป็นจุลชีพแกรมลบมากกว่าแกรมบวก¹ และในปี พ.ศ. 2549 อยู่ที่ร้อยละ 6.5 เป็นผู้ชาย มากกว่าเป็นผู้หญิงร้อยละ 7.0 กับ 5.9 ตามลำดับ พบเป็นจุลชีพแกรมลบมากกว่าแกรมบวก²

การติดเชื้อในโรงพยาบาลเป็นปัญหาสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับภูมิคุ้มกัน³ ผู้ป่วยมะเร็งมีโอกาสติดเชื้อในโรงพยาบาลสูงขึ้นเนื่องจากการทำหัตถการ การรักษาด้วยเคมีบำบัด และการฉายรังสี^{4,5} ปัญหาเหล่านี้เกิดจากการรักษามะเร็งทำให้ภูมิคุ้มกันถูกรบกวน หรือจากตัวมะเร็งที่มีการรบกวนภูมิคุ้มกัน⁶ การติดเชื้อของผู้ป่วยมะเร็งนั้นเกิดได้จากสาเหตุภายในของผู้ป่วยเอง เช่น เชื้อปกติจากผิวหนัง เป็นต้น หรือเกิดจากปัจจัยภายนอก เช่น การใส่ท่อสวนปัสสาวะ การสัมผัสของบุคลากร เป็นต้น⁷ การติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งในประเทศตะวันตกจะพบกลุ่มของจุลชีพแกรมลบมากกว่าแกรมลบ^{8,9} ในประเทศไทยการติดเชื้อในผู้ป่วย

มะเร็งพบจุลชีพแกรมลบมากกว่าแกรมบวก¹⁰

ปัญหาเชื้อดื้อยามีความสำคัญมากในระบบสาธารณสุข โดยเฉพาะการเพิ่มขึ้นของเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยมะเร็งเป็นปัญหาที่มีความสำคัญในการดูแลผู้ป่วย^{5,11} การติดเชื้อในโรงพยาบาลพบว่าการพัฒนาการดื้อยาเพิ่มขึ้น ทำให้ประสิทธิภาพของยาปฏิชีวนะลดลง ไม่สามารถรักษา อาการติดเชื้อได้ และทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต การแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาไปยังบุคลากรที่ดูแลผู้ป่วยและชุมชนเวียนมายังผู้ป่วยอื่น ๆ รวมถึงสิ่งแวดล้อมของโรงพยาบาล ทำให้มีค่าใช้จ่ายในด้านการรักษาโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้น^{1,7,12} การใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยมะเร็งถ้าตอบสนองต่อการรักษาตอนเริ่มรักษาการติดเชื้อจะสามารถเพิ่มคำมัยฐานการรอดชีพได้ แต่ต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วย¹³

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ทราบถึงความชุกของจุลชีพ แห่จุลชีพที่แยกจากผู้ป่วย และแบบแผนความไวของจุลชีพต่อยาปฏิชีวนะ เพื่อนำไปใช้เป็นแนวทางในการใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม และการวางแผนการควบคุมและป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งต่อไป

วัสดุและวิธีการ

สิ่งส่งตรวจ

ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาได้จากผู้ป่วยมะเร็งที่ส่งไปยังห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง ระหว่างเดือนกันยายน พ.ศ.2558 ถึงเดือน มีนาคม พ.ศ.2559 สิ่งส่งตรวจที่ใช้ในการศึกษาคือ ปัสสาวะ หนองจากแผลต่าง ๆ เสมหะ อุจจาระ และเลือด ซึ่งมีการระบุชนิดของสิ่งส่งตรวจ

และตำแหน่งที่เก็บสิ่งส่งตรวจ

การเพาะแยก และจำแนกชนิดของจุลชีพ

การรายงานผลการเพาะเชื้อ การแยกชนิดของจุลชีพจากสิ่งส่งตรวจ การเพาะเชื้อและการวินิจฉัยจำแนกจุลชีพตามลักษณะของโคโลนี การย้อมติดสีแกรม และคุณสมบัติทางชีวเคมีปฏิบัติตามเกณฑ์ของ Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)¹⁴

การทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ

การทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะโดยวิธี Kirby-Bauer disc diffusion¹⁴ เริ่มโดยนำเชื้อที่เลี้ยงไว้ให้บริสุทธิ์ใส่ลงใน brain heart infusion broth (BHI) นำไปเพาะเลี้ยงที่อุณหภูมิ 35.5 °C เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง โดยเทียบความขุ่นให้เท่ากับ 0.5 McFarland จากนั้นนำเชื้อมาเพาะกับอาหารเลี้ยงเชื้อ Muller-Hinton agar วางแผ่นยาด้านจุลชีพที่มีความเข้มข้นตามมาตรฐานบนอาหารเลี้ยงเชื้อที่เลี้ยงแล้ว แผลผลโดยการวัดขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของตำแหน่งยับยั้ง (inhibition zone) ที่เกิดขึ้นรอบแผ่นยาและแปลผลตามเกณฑ์ของ Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)¹⁴ และทดสอบการสร้างเอนไซม์ extended-spectrum β -lactamase (ESBLs) ในจุลชีพแกรมลบกลุ่ม *Enterobacteriaceae*

การควบคุมคุณภาพของวิธีทดสอบโดยใช้เชื้อจุลชีพมาตรฐาน (ATCC strains) ที่ทราบขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของตำแหน่งยับยั้งแล้วคือ *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 และ *Pseudomonas aeruginosa* ATCC

ตารางที่ 1 ตัวอย่างทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งที่แยกจุลชีพได้

ตัวอย่างทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)		รวม
	ชาย	หญิง	
ปัสสาวะ	20 (20)	20 (20)	40 (40)
เสมหะ	29 (29)	7 (7)	36 (36)
หนอง	10 (10)	9 (9)	19 (19)
เลือด	2 (2)	3 (3)	5 (5)
รวม	51 (51)	39 (39)	100 (100)

27853 เป็นตัวแทนของจุลชีพแกรมบวก จุลชีพแกรมลบกลุ่ม *Enterobacteriaceae* และจุลชีพแกรมลบกลุ่ม non-ferment gram negative bacteria (NFB) ตามลำดับ

การวิเคราะห์ข้อมูล

รายงานนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง ข้อมูลที่ได้นำมาวิเคราะห์โดยวิธีสถิติเชิงพรรณนาแสดงค่าความถี่ ร้อยละ และค่าเฉลี่ย

ผลการศึกษา

การติดเชื้อในโรงพยาบาลมะเร็งลำปางระหว่างเดือนกันยายน พ.ศ.2558 ถึง มีนาคม พ.ศ.2559 พบมีความชุกอยู่ที่ร้อยละ 3.5 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลอยู่ที่ 59.5 ปี ในรายงานนี้ผู้วิจัยได้รวบรวมตัวอย่างทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด 536 ตัวอย่างสามารถแยกจุลชีพได้ 100 ตัวอย่าง (ร้อยละ 18.66) จำแนกสิ่งส่งตรวจซึ่งแยกจุลชีพได้เป็นปัสสาวะร้อยละ 40 เสมหะร้อยละ 36 หนองร้อยละ 19 และเลือดร้อยละ 5 (ตารางที่1)

จุลชีพที่แยกได้จากผู้ป่วยมะเร็งพบจุลชีพในกลุ่มแกรมลบมากกว่าแกรมบวก จุลชีพแกรมลบพบกลุ่มของ *Enterobacteriaceae* มากกว่ากลุ่มของ non-ferment gram negative bacteria (NFB) จุลชีพที่พบได้มากที่สุดคือ *Escherichia coli* พบร้อยละ 22 รองลงมาคือ *Klebsiella pneumoniae* และ *Pseudomonas aeruginosa* พบร้อยละ 16 เท่ากัน ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 2

เชื้อ *Escherichia coli* เป็นจุลชีพที่แยกได้จากปัสสาวะมากที่สุด (ร้อยละ 47.5) *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumoniae* เป็นจุลชีพที่แยกได้จากเสมหะเป็นหลัก (ร้อยละ 30.56 และร้อยละ 25 ตามลำดับ) *Staphylococcus aureus* และ *Pseudomonas aeruginosa* แยกได้จากหนองเป็นส่วนใหญ่โดยพบร้อยละ 26.32 (ตารางที่ 2)

อัตราการดื้อยาปฏิชีวนะของจุลชีพแกรมลบที่ได้จากผู้ป่วยมะเร็งในการศึกษานี้พบได้สูงมากในยา Ampicillin โดยพบถึงร้อยละ 100 ในเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumoniae* ส่วน *Escherichia coli* พบร้อยละ 90.91 และพบร้อยละ

ตารางที่ 2 จำนวนและร้อยละจุลชีพที่แยกได้จากตัวอย่างทางคลินิกแต่ละชนิด

จุลชีพ	ตัวอย่างทางคลินิก				รวม
	ปัสสาวะ n (ร้อยละ)	เสมหะ n (ร้อยละ)	หนอง n (ร้อยละ)	เลือด n (ร้อยละ)	
<i>Escherichia coli</i>	19 (47.50)	3 (8.33)	0	0	22
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (15.00)	9 (25.00)	1 (5.26)	0	16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	11 (30.56)	5 (26.32)	0	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	3 (8.33)	5 (26.32)	2 (40.00)	10
<i>Enterobacter spp.</i>	3 (7.50)	2 (5.56)	2 (10.53)	0	7
<i>Enterococcus spp.</i>	5 (12.50)	0	0	2 (40.00)	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (7.50)	2 (5.56)	2 (10.53)	0	7
อื่นๆ	4 (10.00)	6 (16.67)	4 (21.05)	1 (20.00)	15

ตารางที่ 3 อัตราการดื้อยาของจุลชีพแกรมลบที่ได้จากผู้ป่วยมะเร็ง

ยาปฏิชีวนะ	<i>Escherichia coli</i> (n=22)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=16)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=16)	<i>Enterobacter spp.</i> (n=7)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=7)
Amikin	31.82	0	0	14.29	42.86
Ampicillin	90.91	100.00	100.00	57.14	N/A
Ceftriazone	81.82	18.75	43.75	57.14	100
Ceftazidime	72.73	18.75	0	57.14	71.43
Ciprofloxacin	68.18	18.75	0	57.14	71.43
Gentamicin	31.82	12.5	0	14.29	71.43
Imipenam	0	0	0	14.29	28.57
Norfloxacin	68.18	6.25	0	42.86	71.43
Ofloxacin	68.18	6.25	0	42.86	71.43

100 ของ *Acinetobacter baumannii* และร้อยละ 81.82 ของ *Escherichia coli* ที่ดื้อต่อยา Ceftriazone นอกจากนี้ยังพบว่าจุลชีพแกรมลบ ส่วนใหญ่ดื้อต่อยา Imipenam ในอัตราต่ำสุดดังรายละเอียดในตารางที่ 3

การศึกษานี้ไม่พบจุลชีพแกรมบวกที่มีการดื้อยาในกลุ่ม methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) สำหรับจุลชีพแกรมลบกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่สามารถสร้างเอนไซม์ extended-spectrum β -lactamase (ESBLs) พบเป็น *Escherichia coli* ร้อยละ 68.18 และ *Klebsiella pneumoniae*

ร้อยละ 18.75 และยังพบว่าจุลชีพแกรมลบกลุ่ม non-ferment gram negative bacteria (NFB) ที่ดื้อยาปฏิชีวนะหลายขนาน (multi-drug resistant bacteria, MDR) เป็น *Acinetobacter baumannii* ร้อยละ 57.14 แต่ไม่พบในเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*

วิจารณ์และสรุป

ความชุกของการติดเชื้อในโรงพยาบาลมะเร็งลำปางพบร้อยละ 3.5 ในประเทศไทยพบความชุกในการติดเชื้อในโรงพยาบาลในปี พ.ศ. 2549 ที่ร้อยละ 6.5 และพบในผู้ป่วยชายมากกว่าผู้ป่วยหญิงเช่นเดียวกัน เทียบความชุกได้กับโรงพยาบาลทั่วไปและโรงพยาบาลชุมชนไม่รวมผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนัก²

ผู้ป่วยมะเร็งมีโอกาสดติดเชื้อในโรงพยาบาลได้ง่ายเนื่องจากผลของการรักษาและภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเอง⁴⁻⁶ ในการศึกษานี้ได้ศึกษาถึงจุลชีพและจุลชีพดื้อยาที่แยกได้จากผู้ป่วยมะเร็งโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง เชื้อที่พบได้มากที่สุดคือ *Escherichia coli* รองลงมาคือ *Klebsiella pneumoniae* และ *Pseudomonas aeruginosa* ในประเทศทางตะวันออกกลาง อเมริกาเหนือ และยุโรป รวมทั้งประเทศได้หวั่นพบเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* และ *Escherichia coli* มากในผู้ป่วยมะเร็งเช่นเดียวกัน^{4,15-17} ในบางประเทศพบ *Proteus spp.* มากที่สุด¹⁸ และพบจุลชีพแกรมลบมากกว่าจุลชีพแกรมบวก¹⁷ ทางระบาดวิทยาพบว่าปัจจุบันการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งได้เปลี่ยนจากจุลชีพแกรมบวกเป็นจุลชีพแกรมลบ^{18,19} แต่มีผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่นผู้ที่มีการผ่าตัดเลือดขาวต่ำ ผู้ป่วยมะเร็งโรคเลือด สามารถพบจุลชีพแกรมบวกได้บ่อยกว่า²⁰ ดังนั้นควรมี

การประเมินถึงความชุกของจุลชีพ แบบแผนความไวของจุลชีพต่อยาปฏิชีวนะ และความพร้อมในการใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมสำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง¹⁹

เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumoniae* เป็นจุลชีพที่แยกได้จากเสมหะเป็นหลัก และพบจุลชีพชนิดเดียวกับผู้ป่วยมะเร็งในเยอรมนี²¹ และประเทศทางตะวันออกกลาง⁴ ส่วน *Staphylococcus aureus* เป็นจุลชีพที่แยกได้จากหนองเป็นส่วนใหญ่อ จุลชีพแกรมบวกที่แยกได้จากหนองในผู้ป่วยมะเร็งส่วนมากเป็น *Staphylococcus aureus*²² แต่การศึกษาในประเทศแถบอเมริกาได้พบกลุ่มจุลชีพแกรมลบจากหนองมากที่สุด โดยมักพบเป็น *Escherichia coli*²³ ซึ่งส่วนใหญ่แล้ว *Escherichia coli* เป็นจุลชีพที่แยกได้จากปัสสาวะเป็นหลักที่สามารถพบได้ทั้งในผู้ป่วยมะเร็งและโรคอื่น^{4,24,25}

ปัจจุบันมีรายงานการพบจุลชีพดื้อยาที่มากขึ้นทั้งในโรงพยาบาลทั่วไปและโรงพยาบาลมะเร็ง^{19,26} ในการศึกษาพบจุลชีพแกรมลบดื้อยาปฏิชีวนะได้สูงในกลุ่มยา Cephalosporins และกลุ่มยา Quinolones ส่วนจุลชีพดื้อยาปฏิชีวนะได้ปานกลางถึงต่ำพบในกลุ่มยา Aminoglycoside และกลุ่มยา Carbapenem การดื้อยาปฏิชีวนะจากทั่วโลกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเนื่องจากการใช้ยาปฏิชีวนะไม่เหมาะสม^{1,26,27}

จุลชีพแกรมลบกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่สามารถสร้างเอนไซม์ ESBLs ในโรงพยาบาลมะเร็งลำปางพบเป็น *Escherichia coli* ร้อยละ 68.18 และ *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 18.75 เมื่อเทียบกับโรงพยาบาลต่าง ๆ ในประเทศไทย เช่น โรงพยาบาลน่านในปี พ.ศ. 2553 พบเป็น *Escherichia coli* ร้อยละ

21.9 และ *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 22.7 โรงพยาบาลเชียงคำปี พ.ศ. 2554 พบเป็น *Escherichia coli* ร้อยละ 30.37 และ *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 43.66²⁸ และจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติปี พ.ศ. 2551 พบ *Escherichia coli* ร้อยละ 39.80 และ *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 33.90¹⁰ และยังพบว่ามีรายงานการพบจุลชีพแกรมลบกลุ่ม ESBLs เพิ่มขึ้นทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ^{29,30} โดยปัจจัยที่ทำให้พบจุลชีพสร้างเอนไซม์ ESBLs คือ การทำหัตถการแบบลูกล่ำ การใส่ท่อสวนต่าง ๆ การนอนโรงพยาบาลนาน การรับการรักษาที่หอผู้ป่วยมะเร็ง³¹ การมี Charlson comorbidity index และมีประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Cephalosporins รุ่นที่ 3 มาก่อน³²

โดยสรุปการศึกษานี้พบความชุกของการติดเชื้อในโรงพยาบาลของผู้ป่วยมะเร็งเทียบเท่าระดับโรงพยาบาลทั่วไป จุลชีพแกรมลบเป็นจุลชีพที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง และดื้อยาปฏิชีวนะได้สูงในกลุ่มยา Cephalosporins และ Quinolones ความชุกของจุลชีพและแบบแผนความไวของจุลชีพต่อยาปฏิชีวนะสามารถนำไปใช้ในการรักษา เป็นแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะ ควบคุมจุลชีพดื้อยา การเฝ้าระวังจุลชีพดื้อยา และการวางแผนการควบคุมและป้องกันการติดเชื้อต่อไป ควรมีการศึกษาความชุกของจุลชีพและแบบแผนความไวของจุลชีพต่อยาปฏิชีวนะอย่างสม่ำเสมอเพื่อการควบคุมจุลชีพได้อย่างมีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. Danchaivijitr S, Dhiraputra C, Santiprasitkul S, Judaeng T. Prevalence and impacts of nosocomial infection in Thailand 2001. J Med Assoc Thai 2005;88:S1-9.

2. Danchaivijitr S, Judaeng T, Sripalakij S, Naksawas K, Plipat T. Prevalence of nosocomial infection in Thailand 2006. J Med Assoc Thai 2007;90:1524-9.
3. Andrei A, Zervos MJ. The application of molecular techniques to the study of hospital infection. Arch Pathol Lab Med 2006;130:662-8.
4. Ashour HM, El-Sharif A. Species distribution and antimicrobial susceptibility of gram-negative aerobic bacteria in hospitalized cancer patients. J Transl Med 2009;7:14.
5. Pradeep A, Mageswari U, Muthumariappan M. Screening of bloodborne pathogens and antimicrobial susceptibility testing among cancer patients. Asian Pac J Cancer 2010;11:1431-3.
6. Guinan JL, McGuckin M, Nowell PC. Management of health care associated infections in the oncology patient. Oncology (Williston Park) 2003;17:415-20.
7. Umar D, Basheer B, Husain A, Baroudi K, Ahamed F, Kumar A. Evaluation of bacterial contamination in a clinical environment. J Int Oral Health 2015;7:53-5.
8. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. Chest 2006;129:1432-40.
9. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis 2003;36:1103-10.
10. Thompat W, Koomvong N, Makascent K, Sudjaroen Y. Microbial Etiology and Antimicrobial Resistance of Nosocomial Infections in Cancer Patients. Thai Cancer J 2010;30:68-76
11. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. Clin Infect Dis 2005;40:S246-52.
12. Indrawattana N, Vanaporn M. Nosocomial infection. วารสารการแพทย์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ 2015;2:81-92.
13. Thai V, Lau F, Wolch G, Yang J, Quan H, Fassbender K. Impact of infections on the survival of hospitalized advanced cancer patients. J Pain Symptom Manage 2012;43:549-57.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standard for antimicrobial susceptibility testing: 25th information supplement (M100-S25); 2015.

15. Menashe G, Borer A, Yagupsky P, Peled N, Gilad J, Fraser D, et al. Clinical significance and impact on mortality of extended-spectrum beta lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates in nosocomial bacteremia. *Scand J Infect Dis* 2001;33:188-93.
16. Mutnick AH, Kirby JT, Jones RN. CANCER resistance surveillance program: initial results from hematology-oncology centers in North America. Chemotherapy Alliance for Neutropenics and the Control of Emerging Resistance. *Ann Pharmacother* 2003;37:47-56.
17. Huang CC, Wu CJ, Wang LR, Lee HC, Chang CM, Lee NY, et al. Antimicrobial susceptibility of bacteremic isolates from cancer patients with or without neutropenia at a medical center in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:376-81.
18. Nurain AM, Bilal NE, Ibrahim ME. The frequency and antimicrobial resistance patterns of nosocomial pathogens recovered from cancer patients and hospital environments. *Asian Pac J Trop Biomed* 2015;5:1055-9.
19. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27: 200-10.
20. Gaytán-Martínez J, Ávila-Morán M, Mata-Marín J, Mateos-García E, Fuentes-Allen J, Vela-Ojeda J, et al. Susceptibility patterns of bacterial infections in adult patients with haematological malignancies fever and neutropenia. *Gaceta Medica de Mexico* 2011;147:325-32.
21. Hoheisel G, Lange S, Winkler J, Rodloff AC, Liebert UG, Niedewieser D, et al. Nosocomial pneumonias in haematological malignancies in the medical intensive care unit. *Pneumologie* 2003;57:73-7.
22. Ashour HM, el-Sharif A. Microbial spectrum and antibiotic susceptibility profile of gram-positive aerobic bacteria isolated from cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25:5763-9.
23. Vilar-Compte D, Mohar A, Sandoval S, de la Rosa M, Gordillo P, Volkow P. Surgical site infections at the National Cancer Institute in Mexico: a case-control study. *Am J Infect Control* 2000;28:14-20.
24. Dasgupta S, Das S, Chawan NS, Hazra A. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India. *Indian J Crit Care Med* 2015;19:14-20.
25. Espersen F, Birgens HS, Hertz JB, Drivsholm A. Current patterns of bacterial infection in myelomatosis. *Scand J Infect Dis* 1984;16:169-73.
26. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2009;64: i3-10.
27. Jean SS, Teng LJ, Hsueh PR, Ho SW, Luh KT. Antimicrobial susceptibilities among clinical isolates of extended-spectrum cephalosporin-resistant Gram-negative bacteria in a Taiwanese University Hospital. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:69-76.
28. ชัยพร การะเกด. The Prevalence of Extended-Spectrum β -Lactamase Producing in *K. pneumoniae* and *E. coli* at Chiangkham Hospital, Thailand 2011-2012. *วารสารโรงพยาบาลพิจิตร* 2013;22:30.
29. Polwichai P, Trakulsomboon S, Dejsirilert S, Thongmali O, Sawanpanyalert P, Aswapokee N, et al. Long-Term Study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolates Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamases. *J Med Assoc Thai* 2009;92:S53-8.
30. Oteo J, Lazaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis* 2005;11:546-53.
31. Gold HS, Moellering RC, Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445-53.
32. Saonum P, Hiransuthikul N, Suankratay C, Malathum K, Danchaivijitr S. Risk factors for nosocomial infections caused by extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in Thailand. *Asian Biomedicine* 2008;2:482-91.

การประเมินปริมาณรังสีสมมูลที่มือของนักรังสีการแพทย์ ขณะเตรียมสารเภสัชรังสี

อัมพร ชันจันทร์¹

ทินกร ดอนมูล²

บทคัดย่อ การใช้สารเภสัชรังสี ในการตรวจวินิจฉัยและรักษาทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ในโรงพยาบาลต่างๆ ในประเทศไทย มีจำนวนเพิ่มขึ้นทุกปี ทำให้มือของบุคลากรที่ทำหน้าที่เตรียมหรือบริหารสารเภสัชรังสีมีแนวโน้มได้รับปริมาณรังสีสมมูลเพิ่มขึ้น แต่ในประเทศไทยยังไม่เคยมีการสำรวจข้อมูลการได้รับรังสีที่มือของผู้ปฏิบัติงานมาก่อน การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวัดปริมาณรังสีที่มือได้รับระหว่างการเตรียมและบริหารสารเภสัชรังสีโดยใช้เทอร์โมลูมิเนสเซนซ์โดสิมิเตอร์ ลิเทียมฟลูออไรด์ ชนิดแท่ง (TLD) ในอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการจากโรงพยาบาล 12 แห่งทั่วประเทศ ประกอบด้วยกลุ่มเตรียมสารเภสัชรังสีจำนวน 19 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 13 คน อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มสวมแหวนบรรจ TLD ที่นิ้วหัวแม่มือทั้งสองข้าง เป็นเวลาต่อเนื่องกันครั้งละ 2 สัปดาห์ จำนวน 2 ครั้ง พบว่า อาสาสมัครจำนวน 18 คน คิดเป็นร้อยละ 95 ได้รับปริมาณรังสีสมมูลที่มือระหว่าง 5.6 ถึง 263.7 มิลลิซีเวิร์ทต่อปี และค่าเฉลี่ย 68.0 ± 63.0 มิลลิซีเวิร์ทต่อปี พบว่าไม่เกินเกณฑ์ความปลอดภัยทางรังสีตามคำแนะนำของคณะกรรมการป้องกันอันตรายจากรังสีระหว่างประเทศ (ICRP 60) ซึ่งกำหนดขีดจำกัดไว้ที่ 500 มิลลิซีเวิร์ทต่อปี ความผันแปรของปริมาณรังสีที่มือได้รับพบร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 52.7 ของขีดจำกัด สำหรับกลุ่มควบคุมที่ไม่เตรียมสารเภสัชรังสีพบว่า อาสาสมัคร 11 คนคิดเป็นร้อยละ 85 ไม่ได้รับรังสีที่มือเลย เมื่อเปรียบเทียบปริมาณรังสีสมมูลที่มือระหว่างสองกลุ่ม พบว่ากลุ่มเตรียมสารเภสัชรังสีมีปริมาณรังสีสูงกว่ากลุ่มไม่เตรียมสารเภสัชรังสี ($P = 0.0004$) การวิจัยนี้เป็นการประเมินการได้รับรังสีในระยะเวลายาว แต่ผลที่ได้รับสะท้อนความเป็นจริงของการได้รับรังสี ซึ่งมีประโยชน์สำหรับตัวผู้ปฏิบัติงานเอง ผลการศึกษานี้สามารถใช้เป็นแนวทางในการวางแผนงานด้านความปลอดภัยทางรังสีในหน่วยงานให้สอดคล้องกับมาตรฐานด้านความปลอดภัยในการใช้รังสีทางการแพทย์ (as low as reasonably achievable; ALARA) ทั้งภายในประเทศและสากล (วารสารโรคมะเร็ง 2560;37:53-61)

คำสำคัญ: ปริมาณรังสีสมมูลที่มือ ผู้ปฏิบัติงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ อุปกรณ์บันทึกปริมาณรังสีประจำตัวบุคคลชนิด TLD

¹สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ²โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

Evaluation of Equivalent Dose to Technologist's Hands during the Preparation of Radiopharmaceuticals

by Amporn Khanchan¹, Tinnakorn Donmoon²

¹National Cancer Institute, ²Maha Vajiralongkorn Thanyaburi Hospital, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand

Abstract In Thailand, the diagnostic and therapeutic uses of radiopharmaceutical preparations in nuclear-medicine centers are increasing every year. Workers preparing or administering radiopharmaceuticals are at risk of receiving high equivalent radiation doses to their hands. To date, no research has determined radiation doses among these groups of workers. This study aimed to measure radiation equivalent doses to workers' hands while preparing radiopharmaceuticals, using a thermoluminescence dosimeter (TLD), and to compare doses with those not involved in these tasks. Twelve nuclear medicine centers participated, with 19 and 13 persons in the test and control groups, respectively. TLD rings were worn on both thumbs for 2 periods of 2 consecutive weeks. The results showed that 18 persons in the test group (95%) received radiation equivalent doses of between 5.6 and 263.7 mSv/y. The average dose was 68.0 ± 63.0 mSv/y. These results were within the 500 mSv/y dose limit recommended by ICRP 60. Variations in the dose received ranged from 1 to 52.7% of the dose limit, and resulted from different workloads among centers and radionuclide sources available at the center, e.g. a radionuclide generator or unit doses. In the control group, no radiation doses were detected in 11 persons (85%). A comparison of the two groups found that the preparation group received higher equivalent doses to the hands than the control group. The differences in doses received between the two groups were statistically significant ($P=0.0004$). This study, although undertaken within a short period of time, represents their working conditions and activities. The results can be used to inform the planning of protective measures compliant with the "as low as reasonably achievable" (ALARA) principle, and increasing the awareness and understanding of the importance of radiation safety standards in nuclear medicine in Thailand and elsewhere. (*Thai Cancer J* 2017;37:53-61)

Keywords: hands equivalent dose, nuclear medicine workers, personal dosimeter TLD

บทนำ

เวชศาสตร์นิวเคลียร์ (nuclear medicine) คือการนำสารกัมมันตรังสีหรือสารเภสัชรังสี (radio-pharmaceutical) ชนิดไม่ปิดผนึก (unseal source) มาใช้เพื่อการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรค ผู้ปฏิบัติงานหลักประกอบด้วยแพทย์ นักฟิสิกส์การแพทย์ นักรังสีการแพทย์ นักเภสัชรังสี และพยาบาล การปฏิบัติงานต้องมีการตรวจสอบเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ปฏิบัติงานได้รับรังสีไม่เกินขีดจำกัดที่กำหนดไว้เป็นมาตรฐานสากลโดยคณะกรรมการอำนวยการระหว่างประเทศด้านการป้องกันอันตราย

จากรังสี (International Commission on Radiological Protection, ICRP 60)¹ ซึ่งต้องยึดหลักการปฏิบัติงานเพื่อความปลอดภัยจากรังสีงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ให้เป็นไปตามมาตรฐานสากล² เครื่องมือหรืออุปกรณ์การตรวจวัดปริมาณรังสีที่นิยมใช้มี GM tube survey meter เหมาะสำหรับใช้ในการสำรวจหาต้นกำเนิดรังสีโดยรอบบริเวณปฏิบัติงาน เครื่องวัดรังสีประจำตัวบุคคลแบบพกพา (pocket dosimeter หรือ pen dosimeter) เป็นกลุ่มของ electronic dosimeter สามารถอ่านค่ารังสีเป็นตัวเลขได้ทันที เหมาะกับการใช้ในพื้นที่

รังสีสูงเข้าปฏิบัติงานชั่วคราว และอุปกรณ์วัดรังสีประจำตัวบุคคลชนิด thermoluminescent dosimeter (TLD) ซึ่งมีขนาดเล็กสามารถประกอบเป็นอุปกรณ์ได้หลายรูปแบบให้เหมาะกับงานที่ปฏิบัติทั้งยังเหมาะสมสำหรับวัดรังสีแบบสะสม ตามรายงานของ Ginjaume M และคณะ³ ศึกษาด้วยวิธีการจำลองโดยใช้อุปกรณ์วัดรังสีชนิดเทอร์โมลูมิเนสเซนส์ (TLD) แบบแหวนที่เป็นสารประกอบต่างชนิดกัน ได้แก่ LiF, Li₂B₄O₇ และ CaF₂Mn พบว่า สารประกอบ LiF เหมาะสำหรับใช้เป็นอุปกรณ์บันทึกรังสีทางการแพทย์

ในหลายประเทศได้มีการศึกษาถึงปริมาณรังสีที่ผู้ปฏิบัติงานทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ได้รับทั้งการได้รับรังสีทั่วร่างกาย (effective dose) และการได้รับรังสีเฉพาะที่ (equivalent dose) การศึกษาส่วนใหญ่มุ่งเน้นไปที่การได้รับรังสีที่มือของผู้ที่เตรียมเภสัชรังสีเมื่อเร็ว ๆ นี้ มีรายงานการศึกษาปริมาณรังสีที่มือจากการปฏิบัติงานประจำวันโดยการใช้อุปกรณ์วัดรังสีแบบแหวน TLD แบ่งกลุ่มตามการปฏิบัติงานคือ แพทย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์ นักรังสีการแพทย์ พยาบาล และนักฟิสิกส์ ผลการศึกษาพบว่านักรังสีการแพทย์ที่เตรียมสารเภสัชรังสี¹³¹I ได้รับปริมาณรังสีที่นิ้วมืสูงที่สุด ส่วนแพทย์ได้รับรังสีที่นิ้วมืต่ำที่สุด เพราะการปฏิบัติงานของแพทย์ไม่เกี่ยวข้องกับสารกัมมันตรังสีโดยตรง⁴ Kaljevic และคณะ⁵ ได้ศึกษาในกลุ่มปฏิบัติงาน ได้แก่ พยาบาล นักถ่ายภาพทางรังสี นักเทคนิคห้องปฏิบัติการ และนักเคมีรังสี โดยใช้แหวน TLD ในการหาปริมาณรังสีที่มือ พบว่าปริมาณรังสีที่มือไม่เกินสากลกำหนด แต่ต้องมีการปรับการปฏิบัติงานให้เหมาะสม

การตรวจสอบปริมาณรังสีที่ผู้ปฏิบัติงานได้รับ

มีการศึกษาอย่างต่อเนื่องตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันตามเทคโนโลยีที่เปลี่ยนไป อย่างไรก็ตามงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ยังคงรูปแบบของเทคโนโลยี แม้ว่าจะมีเทคโนโลยีใหม่แต่สารกัมมันตรังสีหลักที่ใช้ก็ยังคงเป็น ^{99m}Tc และ ¹³¹I แต่ในประเทศไทยยังไม่เคยมีการศึกษาเรื่องนี้ งานวิจัยนี้เป็นการประเมินปริมาณรังสีสะสมของนักรังสีการแพทย์ขณะเตรียมสารเภสัชรังสีจากการปฏิบัติงานประจำวันในโรงพยาบาล 12 แห่ง มีวัตถุประสงค์เพื่อวัดปริมาณรังสีสะสมที่มือของผู้ปฏิบัติงานที่ได้รับขณะเตรียมสารเภสัชรังสี เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ต้องเตรียมสารเภสัชรังสีและเปรียบเทียบกับขีดจำกัดความปลอดภัยทางรังสีที่กำหนดไว้เป็นมาตรฐานสากลโดยคณะกรรมการระหว่างประเทศด้านการป้องกันอันตรายจากรังสี (International Commission on Radiological Protection, ICRP 60)

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ในการศึกษานี้ผู้วิจัยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลที่มีหน่วยบริการเวชศาสตร์นิวเคลียร์ทั่วประเทศ โดยเลือกหน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ที่มีเงื่อนไขใกล้เคียงกัน ได้แก่ จำนวนผู้ป่วย การให้บริการ และชนิดสารกัมมันตรังสีที่ใช้ในหน่วยงาน มีอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการจำนวน 34 คน จากโรงพยาบาล 12 แห่ง แบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่กลุ่มเตรียมสารเภสัชรังสีจำนวน 21 คน และกลุ่มไม่เตรียมสารเภสัชรังสีจำนวน 13 คน

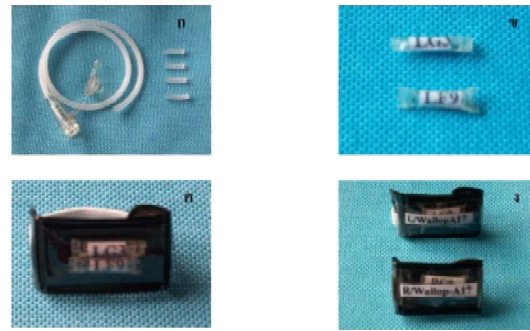
วิธีการเก็บข้อมูล

หลังจากกำหนดกลุ่มการศึกษาแล้ว ผู้วิจัยต้องจัดเตรียมอุปกรณ์บันทึกรังสีแวน TLD โดยมีขั้นตอนดังแสดงในรูปที่ 1 วิธีการคือ ตัดสายน้ำเกลือให้ได้ขนาดยาว 1 เซนติเมตร แล้วสอดแท่ง TLD ปิดหัวท้ายบรรจุหลอด TLD 2 อันพร้อมทั้งติดรหัสต่อแวน 1 วง และติดรหัสผู้เก็บข้อมูลรวมทั้งระบุซ้ายขวา (L/R) บนหัวแวน จากนั้นนำแวน TLD ใส่ซองบรรจุลงในกล่องพัสดุเพื่อส่งแวน TLD ให้ผู้เก็บข้อมูลคนละ 2 วง นำไปใช้งานตามวิธีที่กำหนด โดยให้อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มสวมแวนบรรจุ TLD ที่นิ้วหัวแม่มือทั้งสองข้างโดยหันหัวแวนเข้าด้านใน แล้วสวมถุงมือยางทับอีกหนึ่งชั้นเพื่อหลีกเลี่ยงการเปื้อนรังสี เก็บข้อมูล 2 ครั้ง ครั้งละ 2 สัปดาห์ ผู้เก็บข้อมูลเป็นผู้บันทึกเวลาขณะสวมแวน TLD หลังจากเก็บรวบรวมแวน TLD จากอาสาสมัครที่ใช้งานครบ 2 สัปดาห์แล้ว ผู้วิจัยนำแวน TLD ที่ได้ทั้งหมดไปอ่านค่าด้วยเครื่องวิเคราะห์ปริมาณรังสีที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยใช้เครื่อง Harshaw TLD reader ปริมาณรังสีที่ได้มีหน่วยเป็นไมโครซีเวิร์ท (μSv) หรือ มิลลิซีเวิร์ท (mSv) โดยใช้ dose-response (calibration) curves สำหรับ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ และ ^{131}I gamma rays⁶

การวิจัยนี้ได้รับการรับรองและอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ศูนย์มหาวิทยาลาองกรณ ัฒบุรี กรมการแพทย กระทรวงสาธารณสุข เอกสารรับรองเลขที่ 004/2552

ผลการศึกษา

จากการวัดปริมาณรังสีสมมูลที่มือของกลุ่ม



รูปที่ 1 การเตรียม TLD และประกอบแวน TLD (ก) ตัดสายน้ำเกลือให้ได้ขนาดยาว 1 เซนติเมตร (ข) สอดแท่ง TLD ปิดหัวท้าย พร้อมทั้งติดรหัส TLD (ค) บรรจุหลอด TLD 2 อัน/แวน และ (ง) ติดรหัสผู้เก็บข้อมูลและ L/R บนหัวแวน

ผู้เตรียมสารเภสัชรังสีที่ได้รับขณะเตรียมสารเภสัชรังสีจำนวน 21 คน โดยการเก็บข้อมูลสองครั้ง ครั้งละ 2 สัปดาห์พบว่า ปริมาณรังสีที่ได้รับเฉลี่ยสูงสุดอยู่ระหว่าง 462.57-133 และ 453.14 μSv มี 2 คนที่วัดรังสีไม่ได้ ค่าเฉลี่ยของปริมาณรังสีที่วัดได้ในครั้งที่สอง (6089.8 μSv) สูงกว่าครั้งแรก (4575.12 μSv) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.06$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ปริมาณรังสีสมมูลที่มือได้รับในเวลา 1 ปีของกลุ่มผู้เตรียมสารเภสัชรังสีจำนวน 21 คน พบว่าอาสาสมัคร 1 คนได้รับรังสี 1455.9 mSv ต่อปี และมี 2 คน ที่ใช้ unit dose พบว่าได้รับรังสีต่ำกว่า 1 mSv ต่อปี ส่วนที่เหลืออีก 19 คน ใช้โมลิบดีนัม-99/เทคนีเทียม-99 เอ็ม เจนเนอเรเตอร์ ($^{99\text{Mo}}/^{99\text{mTc}}$ Generator) ได้รับรังสีเฉลี่ย 68.0 mSv ต่อปี โดยมีความผันแปรของปริมาณรังสีที่มือได้รับคิดเป็นร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 52.7 ของ dose limit (ตารางที่ 2)

จากการวิเคราะห์หาปริมาณรังสีสมมูลที่มือ

ตารางที่ 1 แสดงปริมาณรังสีสะสมที่มีมือของกลุ่มเตรียมสารเภสัชรังสีได้รับ ขณะเตรียมสารเภสัชรังสี $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator หรือ Unit dose จำนวน 21 คน

คนที่	Dose (μSv)			สารเภสัชรังสี
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ค่าเฉลี่ย	
1	33,274.38	32,661.11	32,967.74	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
2	4632.06	7122.71	5877.38	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
3	3869.70	2018.72	2944.21	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
4	2234.87	2100.67	2167.77	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
5	2649.58	4211.92	3430.75	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
6	7531.83	4448.41	5990.12	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
7	0	0	0	Unit dose
8	9430.53	5781.54	7606.03	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
9	1302.29	1502.95	1402.62	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
10	5250.61	5879.30	5564.96	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
11	341.58	873.15	607.36	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
12	133.00	792.14	462.57	Unit dose
13	1920.39	264,985.89	133,453.14	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
14	9645.93	15,932.95	12,789.44	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
15	4173.28	10,198.56	7185.92	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
16	1380.24	17,007.55	9193.90	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
17	830.80	530.65	680.72	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
18	1050.26	1099.60	1074.93	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
19	0	0	0	Unit dose
20	2188.37	4391.35	3289.86	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
21	1583.20	5243.02	3413.11	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
ค่าเฉลี่ย	4575.12	6089.81	5332.47	
P	0.06			

0 หมายถึง ต่ำกว่าช่วงคำนวณ

ของกลุ่มควบคุมจำนวน 13 คนพบว่า มี 11 คนที่วัดปริมาณรังสีไม่ได้ (ปริมาณรังสีต่ำกว่าช่วงคำนวณ) และมี 2 คนได้รับปริมาณรังสี 2.4 และ 3.3 mSv ต่อปี

คิดเป็นร้อยละ 0.5 และ 0.7 ตามลำดับ ของ dose limit (ตารางที่ 3)

เมื่อเปรียบเทียบปริมาณรังสีสะสมที่มีมือได้รับ

1 ปีระหว่างกลุ่มผู้เตรียมสารเภสัชรังสีกับกลุ่มไม่เตรียมสารเภสัชรังสีพบว่า กลุ่มเตรียมสารเภสัชรังสีได้รับรังสีสะสมที่มีเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มไม่เตรียมสารเภสัชรังสี 68.0 และ 2.85 mSv ต่อปี ตามลำดับ ($P = 0.0004$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 4

วิจารณ์และสรุป

ผลการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มผู้เตรียมสารเภสัชรังสีได้รับรังสีสองครั้งไม่แตกต่างกัน อาสาสมัครจำนวน 18 คนคิดเป็นร้อยละ 95 ของผู้เตรียมสารเภสัชรังสีได้รับปริมาณรังสีสะสมระหว่าง 5.6 ถึง 263.7

ตารางที่ 2 แสดงปริมาณรังสีสะสมที่มีได้รับในเวลา 1 ปี และร้อยละของ dose limit ของกลุ่มเตรียมสารเภสัชรังสี $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator หรือ Unit dose จำนวน 21 คน

คนที่	ปริมาณรังสี (mSv/ปี)	ร้อยละของ dose limit	สารเภสัชรังสี
1	263.7	52.7	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
2	141.1	28.2	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
3	35.3	7.1	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
4	17.3	3.5	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
5	31.7	6.3	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
6	71.9	14.4	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
7	0	0	Unit dose
8	91.3	18.3	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
9	33.7	6.7	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
10	66.8	13.4	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
11	28.2	5.6	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
12	5.6	1.12	Unit dose
13	1455.9	~290	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
14	106.6	21.3	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
15	86.2	17.2	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
16	110.3	22.1	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
17	17.4	3.5	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
18	8.6	1.7	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
19	0	0	Unit dose
20	26.3	5.3	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator
21	81.9	16.4	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ Generator

ตารางที่ 3 แสดงปริมาณรังสีสะสมมือที่ได้รับในเวลา 1 ปี และร้อยละของ dose limit ของกลุ่มไม่เตรียมสารเภสัชรังสี จำนวน 13 คน

คนที่	ปริมาณรังสี (mSv/ปี)	ร้อยละของ dose limit
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	0	0
8	0	0
9	0	0
10	0	0
11	0	0
12	2.4	0.5
13	3.3	0.7
ค่าเฉลี่ย (SD)	0.44 (1.09)	0.6

0 หมายถึง ต่ำกว่าช่วงคำนวณ

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบปริมาณรังสีสะสมมือที่ได้รับในเวลา 1 ปีของกลุ่มเตรียมสารเภสัชรังสีและกลุ่มไม่เตรียมสารเภสัชรังสี

ปริมาณรังสี (mSv/ปี)	กลุ่มเตรียมสาร (n=21)	กลุ่มไม่เตรียมสาร (n=13)
ค่าเฉลี่ย 2 ครั้ง	68.0	2.85
ค่า SD	63.0	0.64
P	0.0004	

SD = Standard deviation

mSv ต่อปี ค่าเฉลี่ย 68.0 ± 63.0 mSv ต่อปี ไม่เกินเกณฑ์ความปลอดภัยทางรังสีตามคำแนะนำของ คณะกรรมการป้องกันอันตรายจากรังสีระหว่างประเทศ

(ICRP 60) ซึ่งกำหนดขีดจำกัด (dose limit) ไว้ที่ 500 mSv ต่อปี ความผันแปรของปริมาณรังสีที่มือได้รับ คิดเป็นร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 52.7 ของ dose limit ความผันแปรของปริมาณรังสีดังกล่าวเกิดจากความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยและความแรงรังสี⁷ ที่มีใช้ในหน่วยงาน รวมทั้งประสบการณ์ของผู้ปฏิบัติงานด้วย⁸ อย่างไรก็ตามมีผู้ปฏิบัติงาน 1 คนได้รับรังสีสูงกว่าขีดจำกัดถึง 3 เท่า ซึ่งจะได้ติดตามหาสาเหตุต่อไป แต่การปรับเปลี่ยนหน้าที่ การลดเวลาการปฏิบัติงาน การเพิ่มระยะห่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการบริหารเภสัชรังสีแล้ว หรือการมีการกำบังรังสีที่เหมาะสม จะทำให้ปริมาณรังสีที่ผู้ปฏิบัติงานได้รับลดลง^{9,10} สำหรับกลุ่มควบคุมไม่เตรียมสารเภสัชรังสีพบว่า อาสาสมัคร 11 คนคิดเป็นร้อยละ 85 ไม่ได้รับรังสีที่มือเลย มีเพียง 2 คนได้รับรังสีที่มือเท่ากับร้อยละ 0.6 ของขีดจำกัดเท่านั้น และเมื่อเปรียบเทียบ 2 กลุ่มพบว่าปริมาณรังสีสะสมมือของกลุ่มผู้เตรียมสารเภสัชรังสีได้รับสูงกว่ากลุ่มผู้ไม่เตรียมสารเภสัชรังสี ($P = 0.0004$) ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับรายงานอื่นในต่างประเทศ¹¹⁻¹³ นอกจากการได้รับรังสีเฉพาะที่แล้ว ผู้ปฏิบัติงานยังต้องตระหนักถึงการได้รับรังสีทั่วร่างกาย เกณฑ์กำหนดการได้รับรังสีทั่วร่างกายของผู้ปฏิบัติงานทางรังสีต้องไม่เกิน 20 mSv ต่อปี มีรายงานปริมาณรังสีที่ผู้ปฏิบัติงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์เทียบกับผู้ปฏิบัติงานรังสีวินิจฉัยได้รับใน 1 ปี คือ แพทย์และนักรังสีการแพทย์ พบว่าแพทย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์ได้รับรังสีสูงกว่าแพทย์รังสีวินิจฉัย นักรังสีการแพทย์เวชศาสตร์นิวเคลียร์ได้รับรังสีสูงกว่านักรังสีการแพทย์รังสีวินิจฉัย และนักรังสีการแพทย์ได้รับรังสีสูงกว่าแพทย์ แต่ทุกคนได้รับรังสีไม่เกิน dose limit¹⁴

จากรายงานที่กล่าวมาเป็นการตรวจวัดปริมาณรังสีที่ใช้เพียงสารกัมมันตรังสีร่วมกับเครื่อง SPECT สารกัมมันตรังสีที่ใช้เป็นประจำคือ ^{99m}Tc และ ^{131}I พลังงานรังสีต่ำกว่า ^{18}F ที่ใช้กับเครื่อง PET/CT ผู้ปฏิบัติงานกับ ^{18}F จึงมีความเสี่ยงได้รับรังสีสูงกว่า¹⁵ เมื่อเร็ว ๆ นี้ มีการศึกษาจากการปฏิบัติงานประจำวันในภาควิชาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลวราวุธดี โดยศึกษาปริมาณรังสีแบบทั่วร่างกายและปริมาณรังสีสมมูลที่นิ้วมือระหว่างการปฏิบัติงานกับ ^{18}F -FDG PET/CT โดยแบ่งกลุ่มการศึกษาตามงานที่ปฏิบัติ คือ นักรังสีการแพทย์ นักเภสัชรังสี และพยาบาล พบว่า นักรังสีการแพทย์ได้รับรังสีทั่วร่างกายสูงที่สุด ส่วนนักเภสัชรังสีได้รับรังสีที่นิ้วมือสูงที่สุด¹⁶ ผลการศึกษาเป็นในทิศทางเดียวกับผลการศึกษาอื่น คือ ผู้ปฏิบัติงานเตรียมสารเภสัชรังสีได้รับรังสีที่มือสูงกว่าผู้ปฏิบัติงานหน้าที่อื่น การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับปริมาณรังสีที่ผู้ปฏิบัติงานที่ทำหน้าที่เตรียมสารเภสัชรังสีที่คาดว่าจะได้รับจากการปฏิบัติงาน แม้ว่าจะเป็นการประเมินในระยะเวลานั้น แต่ปริมาณรังสีที่วัดได้สะท้อนความเป็นจริงของการได้รับรังสีของผู้ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลนั้น การวิจัยนี้มีประโยชน์อย่างยิ่งสำหรับตัวผู้ปฏิบัติงานที่จะใช้เป็นแนวทางในการวางแผนงานให้เหมาะสมกับหน่วยงาน เพื่อให้ผู้ปฏิบัติงานได้รับรังสีน้อยที่สุด อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ตามมาตรฐานด้านความปลอดภัยในการใช้รังสีทางการแพทย์ทั้งภายในประเทศและสากล

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับเงินสนับสนุนจากงบประมาณประจำปี 2553 กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

ขอขอบคุณอาสาสมัครผู้เก็บข้อมูลวิจัยทุกท่าน รวมทั้งบุคลากรทุกท่านในหน่วยงานเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ทั้ง 12 แห่ง บุคลากรกองรังสีและเครื่องมือแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และรศ. มลุลี ตันตวิรุพพ์ อาจารย์ประจำภาควิชาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ โรงพยาบาลศิริราช อาจารย์ที่ปรึกษา ที่ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการศึกษา

เอกสารอ้างอิง

1. Nuclear Energy Agency Organization for economic co-operation and development. Radiation Protection. Evaluation of ICRP Recommendation 1977, 1990 and 2007. OECD 2011. p. 42.
2. International Atomic Energy Agency. Safety Report Series No. 40. Applying Radiation Safety standards in Nuclear Medicine. Austria: IAEA; 2005. p. 29-40.
3. Ginjaume M, Carinou E, Donadille L, Jankowski J, Rimpler A, Sans Merce M, et al. Extremity ring dosimetry intercomparison in reference and workplace fields. Radiat Prot Dosimetry 2008;131:67-72.
4. Allehyani S, Hassan R. Measurements of Fingers Doses to Nuclear Medicine Staff. Int J Science Res 2016;5:1480-83.
5. Kaljevic J, Stankovic K, Stankovic J, Ciraj-Bjelac O, Arandjic D. HAND DOSE EVALUATION OF OCCUPATIONALLY EXPOSED STAFF IN NUCLEAR MEDICINE. Radiat Prot Dosimetry 2016;170:292-6.
6. Pant GS, Sharma SK, Bal CS, Kumar R, Rath GK. Radiation dose to family members of hyperthyroidism and thyroid cancer patients treated with ^{131}I . Radiat Prot Dosimetry 2006;118:22-7.
7. Fatima A, Hussain T, Perveen S, Mubashir A, Noreen H. Radiation Exposure to Nuclear Medicine Technologists During Different Diagnostic Techniques. J Basic Applied Sciences 2013;9:187-9.
8. Struelens L, Krim S, Vanhavere F. Extremity Doses of Medical Staff for Complex Interventional Procedures and in Nuclear Medicine ExDos. Belgian Nuclear Research Center Environment, Health and Safety Radiation Protection Dosimetry and Calibration Boeretang 200. Final report 2010. p. 2-11.

9. Bayram T, Yilmaz AH, Demir M, Sonmez B. Radiation dose to technologists per nuclear medicine examination and estimation of annual dose. *J Nucl Med Technol* 2011;39:55-9.
10. Lundberg TM, Gray PJ, Bartlett ML. Measuring and minimizing the radiation dose to nuclear medicine technologists. *J Nucl Med Technol* 2002;30:25-30.
11. Taha TM, Amany YS, Hassan R. Hand Dose in Nuclear Medicine Staff Members. IX Radiation physics & Protection Conference;2008 Nov 15-19, Nasr City - Cairo, Egypt; 2008.
12. Pant GS, Sharma SK, Rath GK. Finger doses for staff handling radiopharmaceuticals in nuclear medicine. *J Nucl Med Technol* 2006;34:169-73.
13. Ho WY, Wong KK, Leung YL, Cheng KC, Ho FTH. Radiation Doses to Staff in a Nuclear Medicine Department. *J HK Coll Radiol* 2002;5:24-8.
14. Al-Abdulsalam A, Brindhaban A. Occupational Radiation Exposure among the Staff of Departments of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology in Kuwait. *Med Princ Pract* 2014;23:129-33.
15. Leide-Svegborn S. External radiation exposure of personnel in nuclear medicine from ¹⁸F, ^{99m}Tc and ¹³¹I with special reference to fingers, eyes and thyroid. *Radiat Prot Dosimetry* 2012;149:196-206.
16. Donmoon T, Chamroonrat W, Tuntawiroon M. Radiation exposure to nuclear medicine staffs during ¹⁸F-FDG PET/CT procedures at Ramathibodi Hospital. 13th South-East Asian Congress of Medical physics 2015 (SEACOMP). 2015 Dec 10-12; Yogyakarta, Indonesia. *Journal of Physics: Conference Series* 694; 2016.

อัตราการรอดชีพและปัจจัยพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ในโรงพยาบาลวชิระภูเก็ต

สมิทธิ สร้อยมาดี

บทคัดย่อ การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีพและปัจจัยพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลวชิระภูเก็ตและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 โดยติดตามผู้ป่วยจนถึงปลายปี พ.ศ. 2558 เก็บรวบรวมลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาของผู้ป่วย เพื่อประเมินอัตราการรอดชีพระยะ 5 ปี และปัจจัยพยากรณ์โรค ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 253 ราย ยังมีชีวิตอยู่ 170 ราย (ร้อยละ 67.2) เสียชีวิต 83 ราย (ร้อยละ 32.8) อัตราการรอดชีพ 5 ปีของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับร้อยละ 65.5 และเมื่อวิเคราะห์แยกตามระยะโรคพบว่าอัตราการรอดชีพ 5 ปี ระยะที่ 1,2,3 และ 4 เท่ากับร้อยละ 82.4, 79.2, 45.3 และ 0 ตามลำดับ อัตราการรอดชีพ 5 ปีของมะเร็งระยะเริ่มแรกสูงกว่าระยะลุกลาม (ร้อยละ 80.3 และ 43.2 ตามลำดับ; $P<0.001$) โดยผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่าระยะเริ่มแรก (hazard ratio=3.922; $P<0.001$) ผู้ป่วยกลุ่ม luminal B และกลุ่ม triple negative มีระยะการอยู่รอดสั้นกว่ากลุ่ม luminal A ($P<0.05$) นอกจากนั้นยังพบว่าระยะโรคเมื่อแรกวินิจฉัยและการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นมีผลต่ออัตราการรอดชีพ โดยพบว่าผู้ป่วยในระยะที่ 3 และ 4 มี adjusted hazard ratio=4.1 ($P=0.003$) และ 11.86 ($P<0.001$) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับระยะที่ 1 และผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นมี adjusted hazard ratio=2.72 ($P<0.001$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจาย ผลการศึกษานี้เน้นให้เห็นว่าการวินิจฉัยโรคได้เร็วจะช่วยให้ผู้ป่วยมะเร็งมีอัตราการรอดชีพสูงขึ้น (วารสารโรคมะเร็ง 2560;37:62-71)

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม อัตราการรอดชีพ ระยะโรคเมื่อแรกวินิจฉัย ปัจจัยพยากรณ์โรค

Overall Survival and Prognostic Factors for Breast Cancer Patients at Vachira Phuket Hospital

by Smith Soimadee

Division of Surgery, Vachira Phuket Hospital, Phuket, 83000, Thailand

Abstract This retrospective study analyzed the 5-year survival rate and prognostic factors among breast-cancer patients at Vachira Phuket Hospital, Thailand. The study included 253 new female breast cancer patients diagnosed during the period 1 January 2007 to 31 December 2011 and followed up until the end of 2015. The clinico-pathological data of the patients were collected for evaluation. It was found that 83 cases (32.80%) had died and 170 cases (67.2%) were still alive. The overall survival rate at 5 years was 65.5%. The 5-year survival rates for stages I, II, III, and IV were 82.4%, 79.2%, 45.3% and 0%, respectively. When analysis was conducted by stages combined into 2 groups—early (stages I and II) and late (stages III and IV)—the 5-year survival rate for early stage (80.3%) was higher than for late stage (43.2%) ($P<0.001$). Patients with late stage (III and IV) showed higher rate of death than early stage (I and II) (hazard ratio=3.922; $P<0.001$). Patients with luminal B and triple negative subtypes had shorter survival times than luminal A subtype ($P<0.05$). In addition, the findings showed that the stages at diagnosis and metastasis affected patient survival rate. The adjusted hazard ratio of patients with stage III and IV were 4.1 ($P=0.003$) and 11.86 ($P<0.001$), respectively, compared with stage I. Patients with metastasis had an adjusted hazard ratio of 2.72 ($P<0.001$), compared with the non-metastatic group. These findings indicate that early diagnosis increased overall survival rates among breast-cancer patients. (*Thai Cancer J* 2017;37:62-71)

Keywords: breast cancer, survival rate, stage at diagnosis, prognostic factors

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งของสตรีทั่วโลก โดยพบถึงร้อยละ 25.2 ของโรคมะเร็งในสตรี และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตถึงร้อยละ 14.7 ของสตรีที่เสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั้งหมด โดยในปี พ.ศ.2555 มีสตรีทั่วโลกเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมถึง 522,000 ราย¹ สำหรับในประเทศไทยมะเร็งเต้านมยังเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศ อุบัติการณ์ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่สูงขึ้นอย่างต่อเนื่องจาก 16.3 ถึง 20.5 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี ในระหว่างปี พ.ศ.2535 ถึง พ.ศ.2543 และสูงขึ้นเป็น 26.4 ถึง 28.5 รายต่อประชากรหญิง 100,000 รายต่อปี ในช่วงปี พ.ศ.2549-2552 และช่วงปี พ.ศ.2553-2556 ตามลำดับ และพบว่าอุบัติการณ์เกิดสูงเป็นอันดับหนึ่งของโรคมะเร็งใน

สตรีไทยในปัจจุบัน ส่วนมะเร็งปากมดลูกพบเป็นอันดับสอง จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี พ.ศ.2555 พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหญิงรายใหม่ 939 รายต่อปี หรือร้อยละ 39.74 ของโรคมะเร็งในสตรีที่เข้ารับการรักษาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติทั้งหมดในปี พ.ศ.2555 โดยพบเป็นมะเร็งเต้านมระยะที่ 3 และ 4 ถึงร้อยละ 38.81^{2,3} การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมขึ้นอยู่กับระยะของโรค ข้อมูลของประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าอัตราการรอดชีพ 5 ปีของมะเร็งเต้านมในระยะที่ 0 และระยะที่ 1 เท่ากับร้อยละ 100 ระยะที่ 2 เท่ากับร้อยละ 93 ระยะที่ 3 เท่ากับร้อยละ 72 และระยะที่ 4 เท่ากับร้อยละ 22 และอัตราการรอดชีพโดยรวมพบร้อยละ 89.7⁴ ข้อมูลจากการศึกษา ณ สถาบันมะเร็งแห่งชาติพบว่าอัตราการรอดชีพ 5 ปี ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่

1, 2A, 2B, 3 และ 4 เท่ากับร้อยละ 94.3, 84.5, 74.8, 50.76 และ 25 ตามลำดับ โดยมีอัตราการรอดชีพรวม เท่ากับร้อยละ 73.7⁵ การวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่วะยะ เริ่มแรกและการรักษาที่มีพัฒนาการก้าวหน้าทำให้ อัตราการรอดชีพดีขึ้น ในประเทศพัฒนาแล้ว เช่น อเมริกาเหนือ สวีเดน และญี่ปุ่น อัตราการรอดชีพโดยรวมพบประมาณ ร้อยละ 80 กลุ่มประเทศรายได้ปานกลางพบร้อยละ 60 และพบน้อยกว่าร้อยละ 40 ในกลุ่มประเทศที่มีรายได้ต่ำ⁶ อันมีสาเหตุหลักมาจากการขาดโปรแกรมการตรวจ คัดกรองมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มต้น ทำให้สัดส่วนของ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่ที่มาพบแพทย์อยู่ในระยะ ดูกูลาม รวมทั้งความขาดแคลนทรัพยากรที่ใช้ในการ วินิจฉัยและการรักษา นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นอีกมาก ที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพ เช่น ประวัติการศึกษา การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ ชนิดของเซลล์มะเร็งจากผลทาง พยาธิวิทยา ชนิดความรุนแรงทางเนื้อเยื่อวิทยา การรุกราน เข้าระบบน้ำเหลืองและหลอดเลือด การมีตัวรับฮอร์โมนเพศ การมีตัวรับ HER-2 เป็นต้น

โรงพยาบาลวชิระภูเก็ตเป็นโรงพยาบาลรัฐประจำ จังหวัดภูเก็ต สังกัดสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข มีการพัฒนาการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมตลอดมาทั้งทาง ด้านการส่งเสริมป้องกัน การวินิจฉัย การผ่าตัดรักษา การให้ยาเคมีบำบัด การประสานงานส่งต่อผู้ป่วยเพื่อ การฉายแสง ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาอัตราการรอดชีพ 5 ปี และปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วย มะเร็งเต้านมที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาลวชิระภูเก็ต ซึ่งจะ เป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับติดตามพัฒนาการดูแล ผู้ป่วยให้ดียิ่งขึ้นต่อไป

วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษามะเร็งเต้านมในโรงพยาบาลวชิระ ภูเก็ต และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม ในช่วง ระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 รวมระยะเวลา 5 ปี

วิธีการ

ข้อมูลที่รวบรวมจากแฟ้มประวัติผู้ป่วย ได้แก่ อายุเมื่อแรกวินิจฉัย วันที่วินิจฉัย ขนาดก้อนมะเร็ง การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง ระยะของมะเร็งแรกเริ่ม ผลวินิจฉัยชนิดของเซลล์มะเร็ง ระดับความรุนแรงทาง จุลพยาธิวิทยา การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง สถานะตัวรับฮอร์โมนเพศ ได้แก่ estrogen receptor (ER) และ progesterone receptor (PR) และตัวรับ HER2 โดยสถานะตัวรับดังกล่าวตรวจด้วยวิธี immuno-histochemistry (IHC) ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการ ติดตามการรักษาจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2558 เพื่อให้ทราบถึงผู้ป่วยยังคงมีชีวิตอยู่ ขาดการติดตามหรือ เสียชีวิตแล้ว โดยสืบค้นยืนยันกับข้อมูลในเวชระเบียน และข้อมูลในทะเบียนราษฎร์ การศึกษานี้กำหนดผลตรวจ HER2 เป็นบวกเมื่อผล IHC มีค่า 3+ และได้แบ่งผู้ป่วย ออกเป็น 4 กลุ่มย่อย (molecular subtypes) ได้แก่ 1. Luminal A (ER+/PR+/HER2-, ER+/PR-/HER2-, ER-/PR+/HER-) 2. luminal B (ER+/PR+/HER2+, ER+/PR-/HER2+, ER-/PR+/HER2+) 3. HER2-enriched (ER-/PR-/HER2+) และ 4. triple negative (ER-/PR-/HER2-)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ผู้วิจัยนำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยประเมินอัตรารอดชีพด้วยวิธีการของ Kaplan-Meier วิเคราะห์ผลของระยะโรค และกลุ่ม molecular subtypes ต่อระยะการอยู่รอดของผู้ป่วยโดยใช้ Kaplan-Meier survival และ log-rank test ใช้ Cox's proportional hazards model วิเคราะห์ผลการพยากรณ์โรคในการอยู่รอดของตัวแปรต่าง ๆ ได้แก่ อายุผู้ป่วยเมื่อแรกวินิจฉัย ระยะของโรค molecular subtypes และการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น และใช้ค่า P ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 รวมระยะเวลา 5 ปี มีผู้ป่วยสตรีได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมรายใหม่จำนวน 253 ราย จากการติดตามโดยสำนักทะเบียนราษฎร์เพื่อหาสถานภาพการมีชีวิตอยู่หรือเสียชีวิตพบว่าสามารถติดตามได้ครบทั้งหมด 253 ราย โดยมีระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 52.3 เดือน (1-104 เดือน) พบว่ายังมีชีวิตอยู่ 170 ราย (ร้อยละ 67.2) เสียชีวิต 83 ราย (ร้อยละ 32.8) อายุเฉลี่ย 51.41 ปี (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 12.51) โดยมีช่วงอายุระหว่าง 28-87 ปี และมีกลุ่มที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี จำนวน 48 ราย คิดเป็นร้อยละ 19 (ตารางที่ 1) มีระยะการดำเนินโรคเป็นระยะที่ 0, 1 และ 2 จำนวนรวม 122 ราย คิดเป็นร้อยละ 48.2 ระยะที่ 3 และ 4 จำนวนรวม 98 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.8 (ตารางที่ 2)

ในการศึกษานี้พบว่าผลทางพยาธิวิทยาเป็นชนิด infiltrating ductal carcinoma (IDC) มากสุด

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแยกตามช่วงอายุ

ช่วงอายุ (ปี)	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
21-30	5	2
31-40	43	17
41-50	86	34
51-60	59	23.3
61-70	40	15.8
71-80	17	6.7
81-90	3	1.2
รวม	253	100

จำนวน 217 ราย (ร้อยละ 85.8) รองลงมาคือ medullary พบ 10 ราย (ร้อยละ 4) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2 อัตราการรอดชีพที่ 1, 3 และ 5 ปี ของมะเร็งเต้านมระยะที่ 1 เท่ากับร้อยละ 100, ร้อยละ 90.6 และร้อยละ 82.4 ระยะที่ 2 เท่ากับร้อยละ 97.5, ร้อยละ 88.8 และร้อยละ 79.2 ระยะที่ 3 เท่ากับร้อยละ 92.7, ร้อยละ 62.5 และร้อยละ 45.3 และระยะที่ 4 เท่ากับร้อยละ 33.3, ร้อยละ 16.7 และร้อยละ 0 ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

เมื่อวิเคราะห์อัตรารอดชีพ 5 ปีของผู้ป่วยทั้งหมดพบร้อยละ 65.5 และเมื่อวิเคราะห์แยกตามระยะโรคพบว่าอัตราการรอดชีพ 5 ปี ระยะที่ 1, 2, 3 และ 4 เท่ากับร้อยละ 82.4, 79.2, 45.3 และ 0 ตามลำดับ ถ้าวิเคราะห์แยกเป็นสองกลุ่มคือมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มต้น (ระยะที่ 1 และ 2) กับมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (ระยะที่ 3 และ 4) พบว่าอัตราการรอดชีพ 5 ปีของมะเร็งระยะเริ่มต้น (ร้อยละ 80.3) สูงกว่าระยะลุกลาม (ร้อยละ 43.2) ($P < 0.001$) ดังแสดงในรูปที่ 1 เมื่อวิเคราะห์แบบเอกปัจจัย (univariate analysis) พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่าระยะเริ่มแรก 3.922 เท่า (hazard

ratio=3.922; $P < 0.001$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 4 สำหรับผลการวิเคราะห์การอยู่รอดของผู้ป่วยแบ่งตาม molecular subtypes ต่าง ๆ พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม luminal B และกลุ่ม triple negative มีระยะการอยู่รอดสั้นกว่ากลุ่ม luminal A ($P < 0.05$) ส่วนผู้ป่วยกลุ่ม HER2 บวกมีระยะการอยู่รอดสั้นกว่ากลุ่ม luminal A แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.169$) (รูปที่ 2 และตารางที่ 4)

เมื่อวิเคราะห์โดยแบ่งตามปัจจัยกลุ่มอายุ ระยะโรคเมื่อแรกวินิจฉัย molecular subtypes

และการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น พบว่าระยะโรคเมื่อแรกวินิจฉัยและการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นเท่านั้นที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ 3 และ 4 มี adjusted hazard ratio สูงเป็น 4.1 ($P = 0.003$) และ 11.86 ($P < 0.001$) เท่าของระยะที่ 1 ตามลำดับ และผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นมี adjusted hazard ratio สูงเป็น 2.72 ($P < 0.001$) เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 253 ราย

ระยะโรค	0	1	2	3	4	ไม่ทราบ	รวม
จำนวน (ร้อยละ)							
จำนวน (ราย) (ร้อยละ)	5 (2)	34 (13.4)	83 (32.8)	89 (35.2)	9 (3.6)	33 (13)	253 (100)
อายุเฉลี่ย (ปี)	52.2	54.29	52.08	50.30	54.11	48.85	51.41
จำนวนต่อมน้ำเหลืองรักแร้		16.03	15.84	17.49			
จำนวนต่อมที่มีมะเร็งเฉลี่ย			0.58	10.62			
ชนิดของเซลล์มะเร็ง							
IDC	0	32 (94.1)	72 (86.7)	86 (96.6)	6 (66.7)	21 (63.6)	217 (85.8)
Medullary	5 (100)	1 (2.9)	3 (3.6)	1 (1.1)	0	0	10 (4.0)
Mucinous	0	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.8)
papillary	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)
ILC	0	0	2 (2.4)	0	1 (11.1)	0	3 (1.2)
Phyllodes	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)
lymphoma	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (0.4)
ไม่ทราบ	0	1 (2.9)	2 (2.4)	2 (2.2)	1 (11.1)	12 (36.4)	18 (7.1)
ความรุนแรงทางเนื้อเยื่อวิทยา							
เกรด 3	0	2 (5.9)	8 (9.6)	8 (9)	1 (11.1)	4 (12.1)	23 (9.1)
เกรด 2	0	11 (32.4)	23 (27.7)	34 (38.2)		10 (30.3)	78 (30.8)
เกรด 1	2 (40)	10 (29.4)	18 (21.7)	12 (13.5)		0	42 (16.6)
ไม่ทราบ	3 (60)	11 (32.4)	34 (41)	35 (39.3)	8 (88.9)	19 (57.6)	110 (43.5)

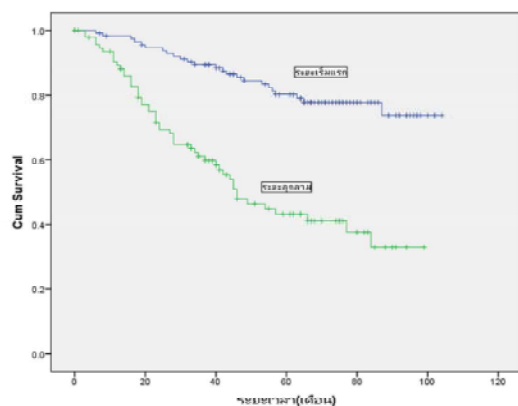
ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 253 ราย (ต่อ)

ระยะโรค	0	1	2	3	4	ไม่ทราบ	รวม
จำนวน (ร้อยละ)							
ชนิดการรักษาที่ได้รับ							
ผ่าตัด MRM	3	29	63	72	1	3	171
TRAM flap	0	0	0	2	0	0	2
Wide excision	0	1	3	0	1	1	6
ไม่ผ่าตัด	0	0	0	2	1	0	3
เคมีบำบัด	0	10	45	44	3	2	104
ยาต้านฮอร์โมน	1	15	31	23	0	0	70
รังสีรักษา	0	0	1	16	0	1	18
เสียชีวิต	0	5 (14.7)	19 (22.9)	44 (49.4)	6 (66.7)	9 (27.3)	83 (32.8)
ระยะติดตาม (เดือน)	65.8	63.24	61.47	42.25	12.11	54.21	52.33
อัตราการรอดชีพที่ 5 ปี	100	82.4	79.2	45.3	0	67.1	65.5

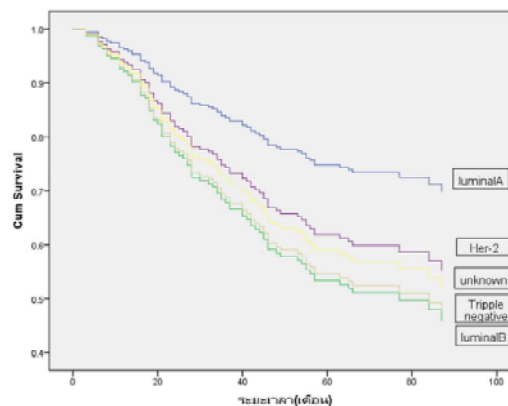
IDC = invasive ductal carcinoma, ILC = invasive lobular carcinoma, MRM = modified radical mastectomy, TRAM = Transverse rectus abdominis myocutaneous

ตารางที่ 3 ร้อยละของผู้ที่รอดชีวิตจำแนกตามระยะโรคและจำนวนปีที่รอดชีพ

ระยะโรค	ระยะเวลารอดชีพ (ปี)				
	1	2	3	4	5
1	100	96.9	90.6	86.5	82.4
2	97.5	92.6	88.8	83.5	79.2
3	92.7	71.6	62.5	50.3	45.3
4	33.3	16.7	16.7	0	0
รวมทุกระยะ	94.4	83.6	76.6	69.2	65.5



รูปที่ 1 เปรียบเทียบอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแบ่งตามระยะโรค



รูปที่ 2 เปรียบเทียบอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแบ่งตาม molecular subtypes

ตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (n = 253)

กลุ่มเปรียบเทียบ	Univariate analysis HR (95%CI)	P	Multivariate analysis HR (95%CI)	P
อายุ (ปี)				
41-50 vs 21-40	0.51 (0.28-0.93)	0.027	0.688 (0.37-1.27)	0.233
51-60 vs 21-40	0.59 (0.31-1.13)	0.113	0.751 (0.39-1.46)	0.398
61 ขึ้นไป vs 21-40	0.85 (0.47-1.52)	0.577	1.099 (0.59-2.05)	0.768
ระยะโรค				
ระยะที่ 2 vs ระยะที่ 1	1.58 (0.59-4.24)	0.362	1.54 (0.57-4.15)	0.397
ระยะที่ 3 vs ระยะที่ 1	4.98 (1.97-12.58)	0.001	4.1 (1.59-10.54)	0.003
ระยะที่ 4 vs ระยะที่ 1	29.39 (8.78-98.39)	<0.001	11.86 (3.23-43.56)	<0.001
ไม่ทราบระยะ vs ระยะที่ 1	2.25 (0.75-6.71)	0.147	2.9 (0.95-8.82)	0.061
ระยะโรค Early กับ Late				
Late vs Early	3.922 (2.4-6.41)	<0.001	3.11 (1.84-5.26)	<0.001
Molecular subtype				
Luminal B vs Luminal A	2.51 (1.27-4.96)	0.008	2.205 (1.08-4.50)	0.037
Triple negative vs Luminal A	2.08 (1.12-3.87)	0.020	2.066 (1.1-3.88)	0.030
HER-2 positive vs Luminal A	1.7 (0.8-3.62)	0.169	1.48 (0.68-3.20)	0.350
Unknown vs Luminal A	1.85 (1.02-3.33)	0.042	1.69 (0.92-3.12)	0.070
การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น				
มี vs ไม่มี	4.55 (2.86-7.24)	<0.001	2.72 (1.56-4.73)	<0.001

HR = hazard ratio, CI = confidence interval

วิจารณ์

การศึกษานี้พบผู้ป่วยอายุไม่เกิน 40 ปี คิดเป็นร้อยละ 19 และอายุมากกว่า 40 ปี คิดเป็น 81 ของผู้ป่วยทั้งหมด ใกล้เคียงกับการศึกษาของมนัส โคตรพูน และคณะ⁷ เรื่อง Age distribution of breast cancer from a Thailand population-based cancer registry ซึ่งพบร้อยละ 14.6 และร้อยละ 85.4 ตามลำดับ ระยะที่ 3 และ 4 คิดเป็น ร้อยละ 38.8 ซึ่งเท่ากับการศึกษาของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ เมื่อปี พ.ศ. 2555^{2,3} น้อยกว่าการศึกษาขององอาจ โสมอินทร์และคณะ⁸ เรื่องมะเร็ง

เต้านมในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ (พ.ศ. 2543-2553)

ซึ่งพบมะเร็งระยะที่ 3 ร้อยละ 28.2 ระยะที่ 4 ร้อยละ 15.5 รวมคิดเป็นร้อยละ 43.79 ขณะที่รายงานของ SEER พบระยะลุกลาม (regional stage) และระยะแพร่กระจาย (distant stage) ร้อยละ 32 และร้อยละ 5 ตามลำดับ รวมคิดเป็นร้อยละ 37 ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ แต่รายงานของ SEER ไม่ทราบระยะของโรคเพียงร้อยละ 2⁹ ต่างจากของการศึกษานี้และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ที่ไม่ทราบระยะของโรค สูงถึงร้อยละ 13 และร้อยละ 21.3 ตามลำดับ สาเหตุอาจมาจากการ

บันทึกเวชระเบียนที่ไม่สมบูรณ์และผู้ป่วย บางส่วนมี ภูมิลาเนาอยู่ต่างจังหวัดจะขอกลับไปรักษาที่ภูมิลำเนาเดิม ผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งพอมีเศรษฐกิจ ก็อาจขอไปรับ การรักษาที่กรุงเทพมหานครตามสถาบันต่าง ๆ หรือ โรงพยาบาลเอกชน ทำให้ไม่สามารถติดตามข้อมูลได้ การพัฒนาระบบฐานข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งจัดทำทะเบียน ผู้ป่วยมะเร็งในโรงพยาบาลต่าง ๆ เก็บลงโปรแกรม ฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ และบริหารจัดการให้สามารถ นำข้อมูลมาใช้ในการวิเคราะห์ วิจัยแลกเปลี่ยน ส่งต่อ การรักษาผู้ป่วยได้ น่าจะทำให้ความรู้และการดูแล เกี่ยวกับโรคมะเร็งมีประสิทธิภาพมากขึ้น กระบวนการ ตรวจสอบคุณภาพเวชระเบียนที่เชื่อมโยงกับการเบิกจ่าย ค่ารักษาพยาบาล ค่าตอบแทนเชิงคุณภาพเป็นมาตรการ ที่ถูกนำมาใช้ผลักดันให้เกิดคุณภาพการรักษาพยาบาล ที่ดีขึ้น และมีประสิทธิภาพมากขึ้นได้ ซึ่งต้องติดตาม ศึกษาต่อไป

อัตราารอดชีพ 5 ปี ของผู้ป่วยทั้งหมดในการ ศึกษาที่เท่ากับร้อยละ 65.5 ต่ำกว่าของสถาบันมะเร็ง แห่งชาติซึ่งมีอัตราารอดชีพที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 73.7^{2,3} แต่สูงกว่าการศึกษาที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์โดย องอาจ โสมอินทร์และคณะ⁸ พบอัตราารอดชีพที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 59.1 ส่วนอมรศักดิ์ โพธิ์อำ และคณะ¹⁰ พบร้อยละ 42.9 และพจน์วิทย์ อภินิเวศ และคณะ¹¹ พบร้อยละ 63 เนื่องจากเป็นโรงเรียนแพทย์มีจำนวน ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ 3 และ 4 มากกว่าอัตราารอดชีพที่ 5 ปีโดยรวมจึงต่ำกว่าการศึกษานี้

อัตราารอดชีพ 5 ปี ระยะที่ 1, 2, 3 และ 4 ในการศึกษานี้พบว่าเท่ากับร้อยละ 82.4, 79.2, 45.3 และ 0 ตามลำดับ ต่ำกว่าของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

ซึ่งมีอัตราารอดชีพ 5 ปี ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ระยะที่ 1, 2A, 2B, 3 และ 4 เท่ากับร้อยละ 94.3, 84.5, 74.8, 50.76 และ 25 ตามลำดับ⁵ และใกล้เคียงกับ การศึกษาของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยขอนแก่น ซึ่ง อัตราารอดชีพ 5 ปี ระยะที่ 1, 2, 3 เท่ากับร้อยละ 86, 68 และ 37 ตามลำดับ แต่ในระยะที่ 4 เท่ากับ ร้อยละ 21¹⁰ สูงกว่าการศึกษานี้ ซึ่งน่าจะเป็นผลมาจากการมี โอกาสเข้าถึงยาเคมีบำบัดใหม่ๆ เช่นกลุ่ม anthra-cycline และ taxane ในขณะที่ช่วงเวลาที่ศึกษาในโรงพยาบาล วชิรเวชได้มีการใช้ยาเคมีบำบัดเป็น first generation คือ CMF (cyclophosphamide, metho- trexate, 5-fluouracil), AC (adrimycin, cyclophosphamide) และมี second generation เป็น CAF (cyclophosphamide, adrimycin, 5-fluouracil) ยังไม่มีการใช้สูตรยา ที่มี paclitaxel รวมทั้งยังขาดบุคลากรเช่นพยาบาล ด้านโรคมะเร็งและเคมีบำบัด ขาดการวางระบบและ สถานที่ให้ยาเคมีบำบัดที่สะดวก ปลอดภัย ลดภาวะแทรกซ้อน ลดความกลัว ทำให้ผู้ป่วยบางส่วนได้รับ ยาเคมีบำบัดไม่ตรงตามกำหนด เกิดภาวะแทรกซ้อน จนต้องหยุดยา บางรายเสียชีวิตจากภาวะ febrile neutropenia และผู้ป่วยส่วนหนึ่งปฏิเสธที่จะรับยาเคมี บำบัด ผู้ป่วยที่มี estrogen receptor เป็นบวกจะได้รับ ยา Tamoxifen เป็นหลัก รวมทั้งยังไม่สามารถเข้าถึง ยามุ่งเป้าได้ ซึ่งตั้งแต่ปี พ.ศ.2556 เป็นต้นไปได้มีการ พัฒนาทั้งด้านบุคลากร แพทย์ พยาบาล เภสัชกร สถานที่ และระบบการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด รวมทั้งการเข้าถึงสูตรยาที่เป็น third generation เช่น ACx4 q 3 weeks ตามด้วย weekly paclitaxel 12 ตามประกาศของสำนักงาน หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

(สปสช.) ในกรณี adjuvant chemotherapy และกรณี มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ก็มีให้เลือกใช้มากขึ้น การศึกษาในระยะต่อไปก็น่าจะพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ระยะที่ 4 สามารถมีอัตราการรอดชีพที่ 5 ปีมากขึ้น อัตราการรอดชีพของมะเร็งเต้านมระยะที่ 1 จะไม่ค่อย เปลี่ยนแปลงในช่วง 3 ปีแรก ต่างจากระยะที่ 2, 3 และ 4 ซึ่งอัตราการรอดชีพจะลดลงตั้งแต่ปีแรก โดยอัตราการรอดชีพที่ 1 ปี ของระยะที่ 4 ลดลงอย่างรวดเร็ว มากกว่าร้อยละ 50 สอดคล้องกับการศึกษาโดย อมรศักดิ์ โพธิ์อำและคณะ¹⁰

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม luminal B และ triple negative มีอัตราการรอดชีพต่ำกว่ากลุ่ม luminal A ซึ่งต่างจากการศึกษาทั่วไปที่มักพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม triple negative และกลุ่ม HER2 enriched เป็นกลุ่มที่มีอัตราการรอดชีพต่ำกว่ากลุ่มอื่น¹²⁻¹⁵ โดยการศึกษาที่มีข้อจำกัด คือไม่มีการตรวจ Ki67 ทำให้อาจจัดผู้ป่วยที่เป็น luminal B บางส่วนไปอยู่ในกลุ่ม luminal A และผู้ป่วยที่ HER2 2+ จากการย้อมด้วย immunohistochemistry ไม่ได้ตรวจยืนยันด้วย FISH หรือ CISH test เนื่องจาก ค่าตรวจมีราคาสูง ทำให้ผู้ป่วยกลุ่ม HER2 subtype อาจถูกจัดอยู่ในกลุ่ม basal-like subtype เป็นอีก ปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยซึ่งอยู่ในกลุ่ม HER2 บวก ขาดโอกาสที่จะได้รับการรักษาด้วยยาฆ่ามะเร็ง และในช่วงเวลาที่ศึกษายังไม่มียาต้านมะเร็งแบบพุ่งเป้า การให้ยาเคมีบำบัดก็ยังไม่มีการใช้ยาในกลุ่ม paclitaxel อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้ผลการ ศึกษาแตกต่างออกไป นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยที่ไม่ทราบ ผลการตรวจ receptors ซึ่งอาจทำให้ผลการศึกษาก่อเกิด bias ได้ การพัฒนางานด้านพยาธิวิทยา ตั้งแต่การเก็บ

ชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจ จนสามารถตรวจชิ้นเนื้อได้ใน ระยะเวลาที่เหมาะสม และสามารถตรวจ ER/PgR และ HER2 ได้ตามมาตรฐาน รวมทั้งการจัดทำทะเบียน ผู้ป่วยมะเร็ง และฐานข้อมูลไว้ในระบบคอมพิวเตอร์ จะช่วยให้ข้อมูลมีความสมบูรณ์ สะดวกในการเข้าถึง และนำมาใช้ในการศึกษาวิจัยได้ดีขึ้น

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบพหุปัจจัยพบว่า ระยะโรคเมื่อแรกวินิจฉัยและการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น เท่านั้น ที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพ ดังนั้นการวินิจฉัยโรค ให้ได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นจึงเป็นประเด็นสำคัญที่สุดในการ รักษา มะเร็งเต้านม

องค์กรอนามัยโลกแนะนำว่าการคัดกรองมะเร็ง ในระดับประชากรที่ได้ผลคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ สาธารณสุข (organized screening) มี 3 อวัยวะคือ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม และมะเร็งลำไส้ใหญ่และ ทวารหนัก แต่การคัดกรองมะเร็งเต้านมของประเทศไทย ยังเป็นการคัดกรองตามแต่โอกาส (opportunistic screening) และเน้นรณรงค์ให้ผู้หญิงอายุตั้งแต่ 30-70 ปี ได้รับการสอนจนสามารถทำการตรวจเต้านมด้วยตนเองได้ และผู้หญิงที่อายุ 40-70 ปี ได้รับการตรวจเต้านมโดย บุคลากรทางสาธารณสุข ผู้ป่วยที่พบความผิดปกติที่ เต้านมก็จะได้รับการประสานงานส่งตัวมาพบแพทย์เพื่อ ตรวจโดยละเอียดมากขึ้น ซึ่งน่าจะส่งผลให้ตรวจพบ ผู้ป่วยมะเร็งในระยะเริ่มต้นได้มากขึ้น

สรุป

จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านม รายใหม่ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลวชิระภูเก็ตตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2550 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ.2554

จำนวน 253 ราย มีอัตราการรอดชีพที่ 5 ปีร้อยละ 65.5 และพบว่าระยะโรคเมื่อแรกวินิจฉัยและการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นมีผลต่ออัตราการรอดชีพโดยพบว่าผู้ป่วยระยะลุกลามมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าระยะเริ่มต้นและผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจาย ดังนั้นการวินิจฉัยโรคให้ได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่ออัตราการรอดชีพ

เอกสารอ้างอิง

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
2. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Suwanrungrung K, Sangrajang S, et al. Cancer in Thailand: Vol. VIII, 2010-2012. Bangkok: New Thammasada Press (Thailand) Co., Ltd; 2015.
3. Chaiwerawattana A, Loawahanon P, Suwankason P. Hospital-based cancer registry annual report 2012. Bangkok: Eastern Printing Public Company Limited PCL. 157; 2014.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/. Accessed December 30, 2015.
5. วรางคณา จันทรสุม, ดุสิต สุจิราวัฒน์, อรุณรักษ์ คูเปอริ มีโย, อาคม ชัยวีระวัฒน์. การศึกษาปัจจัยในการพยากรณ์ และการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ณ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ใน: รัตติยากร วัฒนศิริ, พานิกัด พระชัย, ดิลกวัฒน์ โคตรสุมาตย์, อภิเชษฐ์ บุญจง, ปัทมาสมพงษ์, พรณา โยธาฤทธิและคณะ, บรรณาธิการ. เอกสารรวมบทความวิชาการประชุมวิชาการเสนอผลงานวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา ครั้งที่ 15; 28 มีนาคม 2557; ณ มหาวิทยาลัยขอนแก่น. ขอนแก่น: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2557. หน้า 1807-13.
6. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008;9:730-56.
7. Kotepui M, Chupeerach C. Age distribution of breast cancer from a Thailand population-based cancer registry. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:3815-7.
8. Somintara O, Somintara S, Suwanrungruang K. Breast cancer in Srinagarind Hospital (2000-2010). *Srinagarind Med J* 2015;30:87-91.
9. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheet; Breast cancer 2014. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/HTML/breast.html>. Accessed December 30, 2015.
10. Amornsak P, Supot K, Supanee P. Survival rate of breast cancer: A hospital-based study from north-east of Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13:791-4.
11. Aphinives P, Puchai S, Vajirodom D, Bhudhisawasdi V. Five-year survival in Srinagarind Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai* 2010;93:S25-9.
12. .Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J* 2009;15:593-602.
13. Minicozzi P, Bella F, Toss A, Giacomini A, Fusco M, Zarcone M, et al. Relative and disease-free survival in breast cancer in relation to subtype: a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139: 1569-77.
14. Ihemelandu CU, Naab TJ, Mezgebe HM, Makambi KH, Siram SM, Leffall LD, et al. Treatment and survival outcome for molecular breast cancer subtypes in black women. *Ann Surg* 2008;247:463-9.
15. Kongsang A, Tangvoraphonkchai V, Jirapornkul C, Promthet S, Kamsa-Ard S, Suwanrungruang K. Survival time and molecular subtypes of breast cancer after radiotherapy in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:10505-8.

มะเร็งเต้านมที่เกิดจากพันธุกรรม

วิชัย ปุริสา

บทคัดย่อ มะเร็งเต้านมเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมทำให้เกิดการผ่าเหล่าของยีนที่สำคัญ ปัจจุบันความก้าวหน้าทางโรคมะเร็งระดับโมเลกุลและพันธุกรรมอาจช่วยให้ค้นพบผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมได้ มะเร็งเต้านมที่เกิดจากพันธุกรรมมีสาเหตุมาจากการผ่าเหล่าของยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมสามชนิดคือ high-, intermediate (หรือ moderate)- และ low-penetrance ซึ่งส่วนใหญ่ยีนเหล่านี้จะให้โปรตีนต้านมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ ดังนั้นหญิงที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมจึงจำเป็นต้องรับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมเป็นประจำ เนื่องจากการซ่อมแซมดีเอ็นเอบกพร่อง การค้นพบการผ่าเหล่าของยีนมากขึ้นและเข้าใจกลไกที่ยีนผ่าเหล่าทำให้เกิดโรคจะนำไปสู่การพบแนวทางใหม่ในการป้องกัน วินิจฉัย และเลือกการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เกิดจากพันธุกรรม (วารสารโรคมะเร็ง 2560;37:72-79)

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม พันธุกรรม การผ่าเหล่า

Breast Cancer Geneticsby **Wichai Purisa***Division of Research and Technology Assessment, National Cancer Institute, Bangkok*

Abstract Breast cancer results from genetic and environmental factors leading to the aggregation of mutation in important genes. Current advances in molecular oncology and oncogenetics may enable the identification of high-risk for breast-cancer. Genetic breast cancers are caused by mutations in the high-, intermediate (or moderate)- and low-penetrance breast cancer-susceptibility gene. The majority of breast cancer-susceptibility genes code for tumor-suppressor proteins involved in critical DNA repair pathways processes. Therefore, it is particularly important for women who, due to their increased risk of breast cancer, may need more frequent screening due to repair deficiency. Increased mutation detection and a better understanding of the mechanisms through which these mutations cause disease, will enable new methodologies for oncological prevention, diagnostics, and therapeutic options for patients with genetic breast cancer. (*Thai Cancer J* 2017;37:72-79)

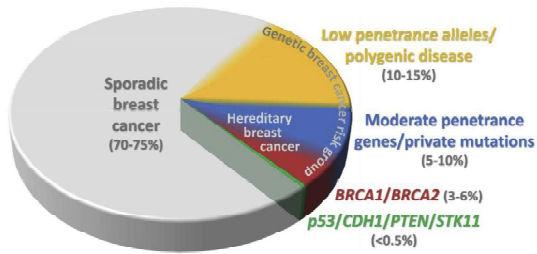
Keywords: breast cancer, genetics, mutations

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้หญิงทั่วโลก ในปีค.ศ. 2012 มีรายงานพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่ราว 1.67 ล้านราย และเสียชีวิต 522,000 ราย^{1,2} ประมาณว่าพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่ในประเทศที่พัฒนาแล้วจำนวน 883,00 ราย² ในประเทศแถบเอเชียพบอัตราการเกิดและตายของมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น³ สำหรับในประเทศไทย มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในหญิงไทย โดยในปี ค.ศ. 2012 มีอุบัติการณ์เกิด 29.3 รายต่อหนึ่งแสนประชากร² และพบอัตราการตายจากมะเร็งเต้านม 8.9 รายต่อหนึ่งแสนประชากร⁴

ปัจจัยทางพันธุกรรม วิธีชีวิตและสิ่งแวดล้อม มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม⁵ โดยเฉพาะปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคมะเร็งชนิดนี้ จากผลการศึกษาพบว่าผู้ที่มีญาติใกล้ชิด (มารดาหรือพี่น้อง) เป็นมะเร็งเต้านมจะเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเป็นสองเท่าและความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นตามจำนวนญาติที่เป็นโรคนี้อย่างมีนัยสำคัญในปัจจุบันความก้าวหน้า

ทางโรคมะเร็งระดับโมเลกุลและพันธุกรรม (molecular oncology และ oncogenetics) ทำให้สามารถตรวจหาผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการป้องกัน การวินิจฉัย และการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม

ยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านม (breast cancer-susceptibility genes) มี penetrance แตกต่างกัน ซึ่งกำหนดจากสัดส่วนของการนำพาไปสู่การเป็นมะเร็งเต้านม โดยทั่วไปยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมแบ่งเป็นสามกลุ่มได้แก่ high-, moderate- และ low-penetrance genes ตามความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเมื่อยีนเกิดการกลายพันธุ์ ยีนกลุ่ม high-penetrance ที่คนส่วนใหญ่รู้จักดีคือ BRCA1, BRCA2, p53, PTEN, STK11 และ CDH1 พบว่ายีนกลุ่มนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าสี่เท่า ซึ่งร้อยละ 90 ของกลุ่มนี้เป็นการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และ BRCA2 ส่วนการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่ม moderate หรือ intermediate-penetrance genes ได้แก่ PALB2, ATM และ



รูปที่ 1 แสดงการกระจายของมะเร็งเต้านมตามความเสี่ยงทางพันธุกรรม⁷

CHEK2 เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมสองเท่า ยีนในกลุ่มนี้พบโดยการใช้ next-gen panel sequencing ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค ยีนอีกกลุ่มคือ low-penetrance genes พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมน้อยกว่าสองเท่า ซึ่งสายพันธุ์ (variants) ส่วนใหญ่เป็น SNPs (single nucleotide variants) ที่พบบ่อยจากการศึกษาตรวจจีโนมใน genome⁷ แม้ว่าจะพบมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านมอย่างชัดเจน ยีนกลุ่มนี้ยังไม่สามารถนำไปใช้ในทางคลินิกได้เนื่องจากมีความเสี่ยงต่ำ⁸

ยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมที่ใช้ทางคลินิก ยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมกลุ่ม high penetrance ที่พบบ่อย : ยีน BRCA1 และ BRCA2

การกลายพันธุ์ของยีนสองชนิดนี้พบได้ร้อยละ 15-20 ในหญิงที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม และพบร้อยละ 60-80 ในหญิงที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นทั้งมะเร็งเต้านมและรังไข่^{9,10} ในกลุ่มมะเร็งเต้านมทั้งหมดพบยีน BRCA1 และ BRCA2 ได้เพียงร้อยละ 3-6 (รูปที่ 1) ความถี่ของการกลายพันธุ์ของยีนทั้งสองชนิดแตกต่างกันในประชากรทั่วโลก ซึ่งพบสูงสุดในประชากรชาวยิว (Ashkenazi jewish

population) โดยพบได้ร้อยละ 2.5 ในประชากรหญิงทั่วไป¹¹ ยีนสายพันธุ์ที่ก่อโรคมะเร็งเฉพาะในประชากรตามกลุ่มเชื้อชาติที่แตกต่างกัน¹²

การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเป็นสิ่งสำคัญในการดูแลสุขภาพของผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และ BRCA2 ซึ่งรวมทั้งการติดตามเพื่อให้อัตราพบมะเร็งเต้านม หรือโรคมะเร็งอื่นที่เกี่ยวข้องตั้งแต่ระยะแรกเริ่ม การป้องกันด้วยการผ่าตัด (primary or secondary surgical prevention) และการใช้ antiestrogens เช่น tamoxifen เป็น chemoprevention ทางเลือกในการคัดกรองที่ใช้ในปัจจุบัน คือการตรวจเต้านมด้วยตนเอง (breast self-examination) และใช้ magnetic resonance imaging (MRI) แทนการใช้เครื่องแมมโมแกรม (mammography) MRI ช่วยลดภาวะการโดนรังสีได้ด้วย¹³ ซึ่งสำคัญโดยเฉพาะในผู้หญิงที่เสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งที่เกิดจากรังสี (radiation induced secondary cancers)

จากการทดลองไปข้างหน้า (prospective trial) พบว่าการผ่าตัดเอารังไข่และท่อนำไข่ออก (salpingo-oophorectomy) ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม โดยลดความเสี่ยงลงร้อยละ 37 และ 64 ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของ BRCA1 และ BRCA2 ตามลำดับ¹⁴ การตัดเต้านมออกทั้งสองข้างจะเป็นการลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งอย่างแท้จริง นอกจากนั้นมีการศึกษาพบว่าวิถีชีวิตบางอย่างเกี่ยวข้องกับการลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และ BRCA2 เช่นการใช้ยาคุมกำเนิด และการมีบุตรคนแรกเมื่ออายุ 30 ปีขึ้นไป พบว่าลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมในหญิงที่มีการกลายพันธุ์ของยีน

BRCA1 ส่วนการสูญบุหรือพบว่าเกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมในผู้ที่มี BRCA2 ที่กลายพันธุ์¹⁵

ยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมกลุ่ม high penetrance ที่พบน้อย : ยีน TP53, CDH1, PTEN, STK11

ยีนทั้งสี่ชนิดนี้เป็นการกลายพันธุ์ทางพันธุกรรมในกลุ่ม high-penetrance genes ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมซึ่งพบได้น้อยมากและมักเกิดกับผู้ที่มัลักษณะทางพยาธิคลินิกของกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (associated genetic syndromes)¹⁶

มะเร็งเต้านมมักพบในผู้หญิงที่เป็น Li-Fraumeni syndrome (LFS) ซึ่งมีการกลายพันธุ์ทางพันธุกรรม (hereditary mutation) ในยีน p53 ทำให้เกิดภาวะกลายเป็นมะเร็งได้¹⁷ ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมในหญิงที่เป็น LFS พบได้ร้อยละ 49 เมื่ออายุ 60 ปี โดยส่วนใหญ่จะเป็น ductal carcinomas หรือ ductal carcinoma in situ (DCIS) ที่มี ER และ PR บวก และ/หรือ HER2/Neu บวก¹⁸ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่อายุน้อยกว่า 30 ปี และมีญาติสายตรง (first-or second-degree relative) เป็น LFS มักพบมีการกลายพันธุ์ของยีน p53 ตรงข้ามกับผู้ป่วยที่อายุช่วง 30-49 และไม่มีประวัติคนในครอบครัวเป็น LFS ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน p53 เลย¹⁷

การกลายพันธุ์ของยีน CDH1 แม้จะพบได้น้อยแต่ก็มีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมสูง พบได้ราวร้อยละ 30-40 ในหญิงที่มีคนในครอบครัวเป็นมะเร็งกระเพาะเนื่องจากพันธุกรรม (hereditary diffuse gastric cancer) หญิงที่มีการกลายพันธุ์

ของยีน CDH1 พบว่าเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมร้อยละ 52 เมื่ออายุ 75 ปี¹⁹ ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน CDH1 มักเป็นมะเร็งเต้านมชนิด lobular²⁰

ยีน PTEN (phosphatase and tensin homolog) ให้เอนไซม์ phosphatase มีเป้าหมายที่ phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate การกลายพันธุ์ของยีน PTEN พบได้ในผู้ที่เป็น Cowden syndrome ซึ่งเป็นโรคที่พบน้อย และร้อยละ 25-50 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม²¹ แต่ก็มีบางรายงานพบความเสี่ยงสูงขึ้นถึงร้อยละ 67-85 และเกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งชนิดอื่น (dysplastic cerebellar gangliocytoma)²²

การกลายพันธุ์ของยีน STK11 พบว่าเกี่ยวข้องกับ Peutz-Jeghers syndrome ซึ่งเป็นลักษณะความผิดปกติที่พบน้อยและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นเนื้องอกหลายชนิด รวมทั้งมะเร็งเต้านมโดยเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมชนิด ductal ร้อยละ 45 ที่อายุ 70 ปี²³

ยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมกลุ่ม moderate หรือ intermediate penetrance

ยีนกลุ่มนี้ได้แก่ยีน CHEK2 ซึ่งให้ CHK2-checkpoint kinase 2 ที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอเมื่อดีเอ็นเอถูกทำลาย สายพันธุ์ CHEK2 ที่พบบ่อยได้แก่ truncating variant c.1100delC และ missense variant c.470A>G (p.I157T) พบว่าเกี่ยวข้องกับ LFS-like syndrome²⁴ ต่อมาพบว่า c.1100delC เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมในผู้ที่ไม่มีอาการกลายพันธุ์ของ BRCA1 และ BRCA2²⁵ Cybulski และคณะ²⁶ รายงานว่าการกลายพันธุ์ของสายพันธุ์

CHEK2 สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด เช่นมะเร็งเต้านม ลำไส้ ต่อมลูกหมาก และไทรอยด์ จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) พบว่าสายพันธุ์ c.1100delC เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม 2.6 เท่าในหญิงทั่วไป และ 4.8 เท่าในผู้ที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม²⁷ สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี CHEK2*1100delC พบว่ายังเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมซ้ำอีกข้างถึง 3.5 เท่า²⁸ การกลายพันธุ์ของ CHEK*1100delC มักพบบ่อยในมะเร็งเต้านมชนิด lumina และมี ER และ/หรือ PR บวก^{29,30} สำหรับสายพันธุ์ CHEK2 I157T พบได้น้อย แต่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมโดยเฉพาะชนิด lobular 4.2 เท่า^{31,32}

จากการศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน PALB2 เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม 9.47 เท่าเมื่อเทียบกับอุบัติการณ์เกิดมะเร็งเต้านมในประชากรอังกฤษทั่วไป³³ แม้ความเสี่ยงที่พบนี้จะค่อนข้างสูงแต่ก็พบได้น้อยและพบได้เฉพาะครอบครัวที่เป็นมะเร็งเต้านมโดยไม่พบมะเร็งรังไข่³⁴

การกลายพันธุ์ของยีน ATM ทั้ง 2 อัลลีล (germline biallelic ATM mutation) เป็นสาเหตุให้เกิด ataxia-telangiectasia ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคมะเร็งของระบบโลหิต (hematological malignancies) ในวัยเยาว์ (early ages) การกลายพันธุ์ของยีน ATM พบได้ร้อยละ 0.35-1 ในประชากรทั่วไป³⁵ และพบว่าเกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม 2.4 เท่า³⁶

ยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมกลุ่ม low penetrance

การศึกษาที่ผ่านมามีรายงานเกี่ยวกับยีนในกลุ่มนี้เป็นครั้งคราว ยีน MRE11; RAD50 และ NBS1 จะให้ MRN complexes เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอ จากการศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่าผู้ที่มีสายพันธุ์ MRN ซึ่งพบได้น้อยมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากขึ้น 2.9 เท่า³⁷ มีรายงานพบการกลายพันธุ์ของยีน RAD51C และ RAD51D ร่วมกับสายพันธุ์ของยีน XRCC2 เกี่ยวข้องกับการเกิด triple-negative breast cancer (TNBC)³⁸

จากการศึกษาพบว่า การกลายพันธุ์ของยีน Fanconi anemia (FA) เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านมยีนที่สำคัญคือสายพันธุ์ของยีน FANCM พบว่าสายพันธุ์นี้เป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านมชนิด TNBC (odds ratio=3.56)³⁹ และยังมียีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมที่พบได้น้อย เช่น FANCC⁴⁰ FANCA⁴¹ และ BRIP1⁴² นอกจากนั้นยังมีการศึกษาจำนวนมากที่พบว่าการกลายพันธุ์ของยีนพวก mismatch repair genes เช่น MLH1, MLH2 และ PMS6 อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม^{43,44}

สรุป

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม นอกจากปัจจัยด้านวิถีชีวิต (lifestyle) แล้วยังมีปัจจัยด้านพันธุกรรมอีกหลายชนิด การพัฒนาเทคโนโลยีต่าง ๆ ให้สูงขึ้นและการวิจัยทางคลินิกด้านโรคมะเร็งอย่างกว้างขวางทำให้เข้าใจชีววิทยาและพันธุศาสตร์ของมะเร็งเต้านมดีขึ้น การวิเคราะห์หายีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมจะเป็นแรงผลักดันที่สำคัญในการค้นหากลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม

เพื่อประโยชน์ในการป้องกัน การวินิจฉัย และการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Formenti SC, Arslan AA, Love SM. Global breast cancer: the lessons to bring home. *Int J Breast Cancer* 2012;2012:249501.
2. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available at <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Accessed May 11, 2017.
3. Pathy NB, Verkooijen HM, Taib NA, Hartman M, Yip CH. Impact of breast surgery on survival in women presenting with metastatic breast cancer. *Br J Surg* 2011;98:1566-72.
4. Bureau of Health Policy and Statistics A.D. 2015. Available at http://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/health_statistic2558.pdf. Accessed May 11, 2017.
5. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin* 2008;58:347-71.
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.
7. Kleibl Z, Kristensen VN. Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast* 2016;28:136-44.
8. Day FR, Ruth KS, Thompson DJ, Lunetta KL, Pervjakova N, Chasman DI, et al. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nat Genet* 2015;47:1294-303.
9. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1409-15.
10. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999 ;91:943-9.
11. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, Meschino W, Blondal J, Paterson C, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1241-7.
12. Karami F, Mehdipour P. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. *Biomed Res Int* 2013;2013:928562.
13. Santoro F, Podo F, Sardanelli F. MRI screening of women with hereditary predisposition to breast cancer: diagnostic performance and survival analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:685-7.
14. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304:967-75.
15. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.
16. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379-88.
17. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009;27:1250-6.
18. Masciari S, Dillon DA, Rath M, Robson M, Weitzel JN, Balmana J, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:1125-30.
19. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007;297:2360-72.
20. Schrader KA, Masciari S, Boyd N, Salamanca C, Senz J, Saunders DN, et al. Germline mutations in CDH1 are infrequent in women with early-onset or familial lobular breast cancers. *J Med Genet* 2011;48:64-8.
21. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1607-16.

22. Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, Yntema HG, Evans DG, Colas C, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Fam Cancer* 2014;13:57-63.
23. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006;12:3209-15.
24. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, Kang DH, Wahrer DC, Shannon KE, et al. Het-erozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999;286:2528-31.
25. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 2002;31:55-9.
26. Cybulski C, G?rski B, Huzarski T, Masojc B, Mierzejewski M, Debniak T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004;75:1131-5.
27. Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol* 2008;26:542-8.
28. Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P, Bolla MK, Nevanlinna H, Van't Veer LJ, et al. CHEK2*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4308-16.
29. Kriege M, Hollestelle A, Jager A, Huijts PE, Berns EM, Sieuwerts AM, et al. Survival and contralateral breast cancer in CHEK2 1100delC breast cancer patients: impact of adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2014;111:1004-13.
30. Nagel JH, Peeters JK, Smid M, Sieuwerts AM, Wasielewski M, de Weerd V, et al. Gene expression profiling assigns CHEK2 1100delC breast cancers to the luminal intrinsic subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:439-48.
31. Liu C, Wang QS, Wang YJ. The CHEK2 I157T variant and colorectal cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:2051-5.
32. Liu C, Wang Y, Wang QS, Wang YJ. The CHEK2 I157T variant and breast cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:1355-60.
33. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylk?as K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014;371:497-506.
34. Janatova M, Kleibl Z, Stribrna J, Panczak A, Vesela K, Zimovjanova M, et al. The PALB2 gene is a strong candidate for clinical testing in BRCA1- and BRCA2-negative hereditary breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2323-32.
35. Prokopcova J, Kleibl Z, Banwell CM, Pohlreich P. The role of ATM in breast cancer development. *Breast Cancer Res Treat* 2007;104:121-8.
36. Renwick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chagtai T, Ahmed M, et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006;38:873-5.
37. Damiola F, Pertesi M, Oliver J, Le Calvez-Kelm F, Voegelé C, Young EL, et al. Rare key functional domain missense substitutions in MRE11A, RAD50, and NBN contribute to breast cancer susceptibility: results from a Breast Cancer Family Registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer Res* 2014;16:R58.
38. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:304-11.
39. Kiiski JI, Pelttari LM, Khan S, Freysteinsdottir ES, Reynisdottir I, Hart SN, et al. Exome sequencing identifies FANCM as a susceptibility gene for triple-negative breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2014;111:15172-7.
40. Thompson ER, Doyle MA, Ryland GL, Rowley SM, Choong DY, Tothill RW, et al. Exome sequencing identifies rare deleterious mutations in DNA repair genes FANCC and BLM as potential breast cancer susceptibility alleles. *PLoS Genet* 2012;8:e1002894.
41. Litim N, Labrie Y, Desjardins S, Ouellette G, Plourde K, Belleau P, et al. Poly-morphic variations in the FANCA gene in high-risk non-BRCA1/2 breast cancer individuals from the French Canadian population. *Mol Oncol* 2013;7:85-100.

42. Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2012;38:1239-41.
43. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann JJ, Bruet O, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet* 2014;22:1305-13.
44. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer* 2015;121:25-33.

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 วิเคราะห์ สรุป กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษ และภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทพินิจวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ รวบรวมสังเคราะห์ใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

การเตรียมต้นฉบับ

1. บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ใด

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 ใส่เลขหน้าทางมุมขวาด้านบน

6. ภาพประกอบ ถ้าเป็นภาพใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสเตอร์ ผิวน้ำเรียบเป็นมัน หรือพิมพ์จากคอมพิวเตอร์โดยใช้เครื่องพิมพ์เลเซอร์ ให้ใหญ่กว่าขนาดที่จะตีพิมพ์เพื่อให้ได้ภาพชัดเจน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น

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

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ ให้กำกับการอ้างอิงด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงจะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การเขียนเอกสารอ้างอิง

8.1 จากวารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยชื่อผู้แต่ง (ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคนแต่ถ้ามี 7 คน ขึ้นไปให้ใส่เพียง 6 ชื่อแรก แล้วเติม et al.) ชื่อเต็มของบทความ ชื่อย่ovarสาร (ใช้ตาม Index Medicus) ปีที่พิมพ์; ปีที่:หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

วารสารภาษาไทย ให้เขียนแบบเดียวกับภาษาอังกฤษ เว้นแต่ชื่อผู้เขียนให้ชื่อเต็มโดยใส่ชื่อตัวก่อนแล้วตามด้วยนามสกุลและใช้ปี 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, พงษ์กิตติวิศิษฐกร, 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.

หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณา ในวารสารโรคมะเร็ง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....ตำแหน่ง.....

ในนามของ.....เลขที่.....ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

มีความประสงค์ลงโฆษณาในวารสารโรคมะเร็ง

- | | | |
|------------------------------------|-------------------------|------------|
| ☐ ฉบับที่ 1 | เดือน มกราคม - มีนาคม | ปีที่..... |
| ☐ ฉบับที่ 2 | เดือน เมษายน - มิถุนายน | ปีที่..... |
| ☐ ฉบับที่ 3 | เดือน กรกฎาคม - กันยายน | ปีที่..... |
| ☐ ฉบับที่ 4 | เดือน ตุลาคม - ธันวาคม | ปีที่..... |

รวม.....ฉบับ

โดยลงโฆษณาในลักษณะ

- | | |
|--|--|
| ☐ พิมพ์เนื้อใน 1/2 หน้า | อัตรา 5,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| ☐ พิมพ์เนื้อในเต็มหน้า | อัตรา 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| ☐ พิมพ์ปกหลังด้านใน 1/2 หน้า | อัตรา 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| ☐ พิมพ์ปกหลังด้านในเต็มหน้า | อัตรา 20,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| ☐ พิมพ์ปกหลังด้านนอกเต็มหน้า | อัตรา 35,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| ☐ โบแทรก | อัตรา 6,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| ☐ พิมพ์สี จ่ายค่าเพลทและค่าพิมพ์เพิ่ม | 10,000 บาท |

รวมเป็นเงินทั้งสิ้นจำนวน.....บาท

ตัวอักษร (.....) บาท

ลงนาม.....ผู้ลงโฆษณา

(.....)

หมายเหตุ : ถ้าลงโฆษณาทั้งปี (4 ฉบับ) จะลดค่าโฆษณาให้ 10 %

ส่งอาร์ตเวิร์ค / ข้อความโฆษณาทาง E-mail : thaicancerj@gmail.com

การชำระค่าโฆษณา ให้เขียนเช็คสั่งจ่ายในนาม "มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ"



วารสารโรคมะเร็ง

กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิก

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารโรคมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....

ในนาม ส่วนราชการ/ บริษัท/ ส่วนตัว.....

ที่อยู่เลขที่.....ตรอก/ซอย.....แขวง.....

เขต.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

E-mail.....

มีความประสงค์สมัครสมาชิกในวารสารโรคมะเร็ง

☐ ปีที่ 37 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2560) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

☐ ปีที่ 38 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2561) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

พร้อมกันนี้ได้จัดส่งเงินจำนวนบาท (.....) ตัวอักษร

โดยโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบัติ

เลขที่บัญชี 026-228501-4 ชื่อบัญชี เงินสำรองจ่ายของมูลนิธิวิจัยโรคมะเร็ง

ขอแสดงความนับถือ

ลงนาม.....

(.....)

หมายเหตุ: โปรดส่งสำเนาการโอนเงินผ่านธนาคารพร้อมใบสมัครสมาชิกมายังโทรสาร 02-644-9097
หรือส่งเอกสารทางไปรษณีย์โดยนำส่ง กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6

เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

