

วารสารโรคมะเร็ง

THAI CANCER JOURNAL



ปีที่ 41 ฉบับที่ 1
มกราคม-เมษายน 2564

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

แบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยา
Carbapenems ในผู้ป่วยมะเร็ง ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

การประเมินความรู้ด้านโรคมะเร็งของเจ้าหน้าที่
กรมการแพทย์

การประเมินระดับการแสดงออก vitronectin
ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่างๆ

บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

อันตรกิริยาระหว่างยาต้านมะเร็งเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส
กับกลุ่มยาลดกรดในกระเพาะอาหาร

Ruxolitinib ในการรักษาภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่
ต่อต้านร่างกายชนิดเฉียบพลัน (aGVHD)

Vol . 41 No.1
January - April 2021
ISSN 0125 - 2038
ISSN 2730 - 2237 (Online)



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038(Print)
ISSN 2730-2237(Online)

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการที่ปรึกษา

นพ.ธีรวุฒิ คุหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นันทนา มีศิริพันธุ์

ดร.สุนันทา จรียาเลิศศักดิ์

กองบรรณาธิการ

ดร.นพ.สุวัฒน์ จรียาเลิศศักดิ์

ดร.ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

ดร.วันเพ็ญ ภิญญากาศกุล

ดร.ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์

Dr.Malcolm Moore

ดร.นพ.อรรถสิทธิ์ ศรีสุปัติ

นพ.วีรวุฒิ อิมสำราญ

นพ.สมชาย ธนะสิทธิชัย

นพ.ประติรพ ปุณโณทก

นพ.อาคม ชัยวีระวัฒน์

รศ.นพ.ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล

ผศ.ดร.จินตนา ศิริวราศัย

ดร.รจนา ชุณหะวัณจิต

ผศ.ดร. พชรินทร์ พูลทวี

รศ.ดร.ภญ.วิลาสินี หิรัญพานิช ซาโตะ

ดร.นภัสสร ฉันทธารังศิริ

ดร.สีใส ยี่สุนแสง

รศ.นพ.อดิศักดิ์ นารณณะรุ่ง

ศ.นพ.พิเชฐ สัมปทานกุล

ผู้จัดการ

นพ. ภาวศิษฐ์ วรารัฐเรืองวุฒิ

ผู้ช่วยผู้จัดการ

รัชну สุบรรณชัย

บรรณาธิการ

นพ.ธนะรัตน์ อิมสุวรรณศรี

ดร.ศุภีพร แสงกระจ่าง

อารีย์ ประสิทธิ์พยงค์

ดร.สุชานุช อ่อนดี

นพ.เอกภพ แสงอริยวนิช

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยรังสิต

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิร

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038(Print)
ISSN 2730-2237(Online)

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

Advising Editor

Thiravud Khuaprema

Editor

Thanarath Imsuwansri

Assistant Editors

Nuntana Meesiripan

Suleeporn Sangrajrang

Suchanuch Ondee

Sunanta Chariyalertsak

Aree Prasitthipayong

Ekapob Sangariyavanich

Editorial Board

Suwat Chariyalertsak

Chiang Mai University

Punyarat Lapvongwatana

Mahidol University

Wanpen Pinyopasakul

Mahidol University

Tanett Pongtheerat

Rangsit University

Malcolm Moore

Khon Kaen University

Attasit Srisubat

Department of Medical Services

Weerawut Imsamran

Department of Medical Services

Somchai Thanasitthichai

Institute of Medical Research and Technology Assessment

Pratirop Poonotoke

National Cancer Institute

Arkom Chaiwerawattana

Maha Vajiralongkorn Thanyaburi Hospital

Chatchai Ekpanyaskul

Srinakharinwirot University

Jintana Sirivarasai

Mahidol University

Rodjana Chunhabundit

Mahidol University

Patcharin Poonthawe

Burapha University

Vilasinee Hirunpanich Sato

Mahidol University

Naphatsorn Chanthathamrongsiri

Burapha University

Seesai Yeesoonsang

Department of Disease Control

Adisak Nartthanarung

Chulabhorn Royal Academy

Pichet Sampatanukul

Chulalongkorn Hospital

Manager

Phuwasit Wararatrueangwut

National Cancer Institute

Assistant Managers

Ratchanoo Subannajui

National Cancer Institute



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



- วัตถุประสงค์** เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับ โรคมะเร็ง และอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง
- สำนักงาน** สำนักงานวารสาร โรคมะเร็ง กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2202-6800 ต่อ 1424
โทรสาร 0-202-6800 ต่อ 1414
- เว็บไซต์เผยแพร่** <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ>
โดย เผยแพร่ในรูปแบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ (E-journal)
- กำหนดการตีพิมพ์** กำหนดออกทุก 4 เดือน ปีละ 3 ฉบับ
(มกราคม-เมษายน, พฤษภาคม-สิงหาคม, กันยายน- ธันวาคม)
- การส่งต้นฉบับ** บรรณาธิการวารสาร โรคมะเร็ง
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2202-6800 ต่อ 1424
E – mail: thaicancerj@gmail.com



สารบัญ

Content

ปีที่ 41 ฉบับที่ 1

มกราคม-เมษายน 2564

หน้า

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- แบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยา Carbapenems ในผู้ป่วยมะเร็ง ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 1
มยุรี ยอดอินทร์ , กฤติกา บุญมาก , นันทนา มีศิริพันธุ์
- การประเมินความรู้ด้านโรคมะเร็งของเจ้าหน้าที่กรมการแพทย์ 12
ปัทมา พลอยสว่าง , อมรรัตน์ จุฬสวัสดิ์ , ปภาวีน แจ่มศรี , ปรีณดา แฝงเมือง , ศุภพร แสงกระจ่าง
- การประเมินระดับการแสดงออก vitronectin ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่างๆ 24
จริญญา งามขำ , สมชาย ธนะสิทธิชัย , อารีย์ ประสิทธิพิงค์ , อนุพงศ์ ไชยมูล , มณีรัตน์ มัสอูดี
กฤติกา บุญมาก , เทียนแสง พันธุ์ศรี

บทฟื้นฟูวิชาการ (Review Articles)

- อันตรกิริยาระหว่างยายับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนไคเนสกับกลุ่มยาลดกรดในกระเพาะอาหาร 37
ภญ.บุษบา ตระการสง่า
- Ruxolitinib ในการรักษาภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายชนิดเฉียบพลัน (aGVHD) 49
อุทัยรัตน์ มีอุดมพงศ์ , จันทร์จิรา แก้วหล้า

แบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ผลิตยา Carbapenems ในผู้ป่วยมะเร็ง ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

มยุรี ยอดอินทร์¹

กฤติกา บุญมาก²

นันทนา มีศิริพันธุ์³

บทคัดย่อ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุก แนวโน้ม และแบบแผนความไวต่อยา carbapenem ของเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ในผู้ป่วยมะเร็งที่มารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2558-2562 พบเป็นเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ทั้งหมดจำนวน 1919 isolate และเป็นเชื้อ CRE จำนวน 169 isolate เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์หาความชุก ชนิดของเชื้อ แผนกที่ส่งตรวจเพาะเชื้อ ประเภทของสิ่งส่งตรวจ และแบบแผนความไวต่อยาของเชื้อ CRE ทั้งหมด พบว่ามีความชุก ร้อยละ 3.0, 9.4, 10.8, 16.6 และ 4.3 ตามลำดับ และพบว่าในปี พ.ศ. 2561 มีอัตราการพบเชื้อ CRE สูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เป็น 6.52 เท่า (OR = 6.51, 95% CI = 3.50-12.12, $P < 0.001$) และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการพบเชื้อ CRE ระหว่าง ปี พ.ศ. 2561-2562 พบว่าปี พ.ศ. 2562 มีอัตราการพบเชื้อ CRE ลดลงเป็น 0.22 เท่า (OR = 0.22, 95% CI = 0.11-0.43, $P < 0.001$) และพบเป็น *Klebsiella pneumoniae* มากที่สุดร้อยละ 53.8 รองลงมา คือ *Escherichia coli* ร้อยละ 30.2 ประเภทของสิ่งส่งตรวจพบในปัสสาวะมากที่สุดร้อยละ 63.3 รองลงมาเป็นเสมหะร้อยละ 13.6 และพบในหอผู้ป่วยทั่วไปมากที่สุดร้อยละ 60.4 หอผู้ป่วยหนักร้อยละ 27.8 แบบแผนความไวต่อยาของเชื้อ CRE พบว่า *Klebsiella pneumoniae* มีความไวต่อยา Amikacin (ร้อยละ 43) , Gentamicin (ร้อยละ 57) , Doripenem (ร้อยละ 12) , Imipenem (ร้อยละ 26) , Meropenem (ร้อยละ 13) และ *Escherichia coli* มีความไวต่อยา Amikacin (ร้อยละ 73) , Gentamicin (ร้อยละ 23) , Doripenem (ร้อยละ 57) , Imipenem (ร้อยละ 64) และ Meropenem (ร้อยละ 38) ตามลำดับ จากการศึกษาี้สะท้อนให้เห็นความสำคัญของปัญหาเชื้อดื้อยา CRE ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติที่พบอย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีประโยชน์อย่างมากในการติดตามสถานการณ์การตรวจพบเชื้อดื้อยา CRE อีกทั้งเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจของแพทย์ในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาโรคติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็ง (วารสารโรคมะเร็ง 2563; 41:1-11)

คำสำคัญ: เชื้อดื้อยา CRE แบบแผนความไวต่อยา มะเร็ง

¹กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์, ²กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
วันที่รับบทความ 15/12/2563, วันที่แก้ไข 26/1/2564, วันที่ตอบรับบทความ 22/3/2564

Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in Cancer Patients at National Cancer Institute, Thailand

by Mayuree Yodin¹, Krittika Boonmark², Nuntana Meesiripan³

¹Microbiology Section, ²Technology Assessment Section, ³Coordination and Support for Research Projects Section, National Cancer Institute, Thailand

Abstract

This study is retrospective research. The study's objective was to determine the prevalence, trends, and susceptibility patterns of CRE from cancer patients admitted to the National Cancer Institute between 2015 and 2019 by collecting the CRE data from all 1919 *Enterobacteriaceae* isolates, which are presented as CRE 169 isolates. Data were then analyzed using the prevalence, species, clinical departments, specimen types, and antimicrobial susceptibility patterns. The results showed the prevalence of CRE from 2015 to 2019 were 3.0%, 9.4%, 10.8%, 16.6% and 4.3% respectively. In 2018, the CRE rate was statistically significantly increased to 6.52 times (OR 6.52, 95% CI 3.50-12.12, $P<0.001$). Moreover, the CRE rate between 2018 and 2019 was statistically significantly decreased in 2019 to 0.22 times (OR 0.22, 95% CI 0.2-12.12, $P<0.001$). Most two *Enterobacteriaceae* species were *Klebsiella pneumoniae* 53.8% and *Escherichia coli* 30.2%. Most two specimen types were urine at 63.3%, followed by sputum at 13.6%. The highest CRE isolates were found in the medical ward 60.4%, followed by the intensive care unit (ICU), 27.8%. The susceptibility pattern of CRE showed that *Klebsiella pneumoniae* was susceptible to antimicrobial agents, which are Amikacin (43%), Gentamicin (57%), Doripenem (12%), Imipenem (26%), and Meropenem (13%). *Escherichia coli* was susceptible to antimicrobial agents, which are Amikacin (73%), Gentamicin (23%), Doripenem (57%), Imipenem (64%), and Meropenem (38%). This study revealed that CRE would be an important drug-resistant problem continuously in the National Cancer Institute. This study's results are useful in monitoring CRE resistance and supporting the doctor's decision to choose antibiotic treatment for infectious disease in cancer patients. (*Thai Cancer J* 2021;41:1-11)

Keyword: CRE, antimicrobial susceptibility patterns, Cancer

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของประเทศไทยและทั่วโลก ตามรายงานแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ (พ.ศ. 2561-2565) ของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ในสถานการณ์โรคมะเร็งโลก ระบุว่า โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของคนทั่วโลก และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี โรคมะเร็งจึงเป็นปัญหาสาธารณสุขของทุกประเทศ จากข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งขององค์การอนามัยโลกใน ปี พ.ศ. 2561 ทั่วโลกพบผู้ป่วยรายใหม่จำนวนกว่า 18.1 ล้านคน สถิติของ

โรคมะเร็งที่พบ 5 อันดับแรกในโลก ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งกระเพาะอาหาร สำหรับข้อมูลสถิติโรคมะเร็งในประเทศไทย พบว่า โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 ของประชากรไทยมาตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2542 อีกทั้งยังมีแนวโน้มการตายสูงขึ้นในทุกปี โรคมะเร็งที่เป็นปัญหาสำคัญ 5 อันดับแรกของประเทศ คือ มะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก¹

แบคทีเรียคือยา เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก รวมทั้ง

ประเทศไทย การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาทำได้ยากขึ้นหรือมีทางเลือกจำกัด ในแต่ละปีประชากรหลายล้านคนทั่วโลกต้องเสียชีวิตจากการติดเชื้อซึ่งมีสาเหตุมาจากแบคทีเรียดื้อยาและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น ถึงแม้จะมีการพัฒนายาปฏิชีวนะใหม่ขึ้นมาเพื่อใช้ในการรักษา แต่ภายหลังการนำยามาใช้กลับพบว่าแบคทีเรียเหล่านี้มีการพัฒนาตัวเองสามารถสร้างกลไกต่าง ๆ เพื่อป้องกันไม่ให้ตัวเองถูกทำลายด้วยยาปฏิชีวนะและมีการควบคุมของยีนเฉพาะ ซึ่งยีนเหล่านี้สามารถถ่ายทอดระหว่างแบคทีเรียสายพันธุ์เดียวกันหรือข้ามสายพันธุ์ได้² นอกจากนี้ยังส่งผลกระทบต่อระบบสุขภาพเกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจของประเทศไทยมากกว่า 40,000 ล้านบาท³ และมีการศึกษาเบื้องต้นพบว่าผู้เสียชีวิตที่เกิดจากการติดเชื้อดื้อยาถึง 19,000 รายต่อปีโดยประมาณ⁴ จากสถานการณ์ดังกล่าวทำให้รัฐบาลไทยเห็นถึงความสำคัญของปัญหาและหาแนวทางในการควบคุมความรุนแรงของเชื้อดื้อยาจึงได้กำหนดแผนยุทธศาสตร์การจัดการเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพในประเทศไทยปี พ.ศ. 2560-2564 โดยมีเป้าหมาย คือ ลดการป่วย การตาย และผลกระทบทางเศรษฐกิจที่เกิดจากเชื้อดื้อยา⁵ ซึ่งผลกระทบดังกล่าวถูกจัดให้มีความสำคัญในระดับต้น ๆ ของประเทศ ดังนั้นการดื้อยาด้านจุลชีพจึงเป็นปัญหาสำคัญเร่งด่วนที่ต้องมีการควบคุมและร่วมมือกันแก้ไขปัญหายาอย่างเคร่งครัด

Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) เป็นเชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems เนื่องจากยากลุ่มนี้ถูกใช้เป็นหลักในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อก่อโรค extended spectrum β -lactamase (ESBL) ที่ดื้อต่อยากลุ่ม cephalosporin ทั้งหมด จึงส่งผล

ให้เชื้อกลุ่ม *Enterobacteriaceae* เริ่มมีการดื้อ carbapenems มากขึ้น จัดเป็นเชื้อดื้อยาควบคุมพิเศษและยากต่อการรักษา *Enterobacteriaceae* เป็นเชื้อประจำถิ่นที่มีมากในลำไส้และเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับการสอดใส่อุปกรณ์เข้าสู่ร่างกาย ได้แก่ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การคาสายสวนปัสสาวะ การใส่สายสวนหลอดเลือดดำและได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเป็นเวลานาน มีโรคประจำตัว กลุ่ม Immunocompromise host⁶ กลไกการดื้อยา carbapenems ของแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* คือการสร้าง enzymes carbapenemases เช่น β -lactamase หรือ extended-spectrum β -lactamases (ESBL) และ AmpC ร่วมกับการเปลี่ยนแปลง porin ซึ่งเป็น outer membrane protein ทำให้ยาปฏิชีวนะไม่สามารถผ่านเข้า cell membrane ของแบคทีเรียได้เชื้อจึงเกิดการดื้อยา⁷

โรคติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ผู้ป่วยมะเร็งจึงเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อและมักมีความรุนแรง ส่งผลกระทบให้ต้องนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น และหากไม่ได้รับการรักษาที่รวดเร็วทันเวลา อาจส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อดื้อยา CRE ในโรงพยาบาล คือ ระยะเวลานอนโรงพยาบาล การสอดใส่อุปกรณ์เข้าสู่ร่างกาย และผลจากการรักษา⁸ ผู้ป่วยมะเร็งมีความเสี่ยงของการตรวจพบเชื้อ CRE มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ เนื่องจากผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำทั้งจากตัวของโรคมะเร็งเองและการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด อีกทั้งต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลบ่อยครั้ง และอาจต้องใช้ยาปฏิชีวนะหลายขนาน

ทำให้มีโอกาสดูพบเชื้อตัวยา CRE มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อตัวยาในผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ที่เป็นระบบที่พบการติดเชื้อ โรคประจำตัว แหล่งที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อ ระยะเวลาที่รักษาตัวในโรงพยาบาล การสูบบุหรี่และดื่มสุรา⁹ จากปัจจัยดังกล่าวส่งผลอย่างมากต่อสุขภาพและการดูแลรักษาผู้ป่วย การเฝ้าระวังและการวางแผนการรักษา การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผลเป็นวิธีหนึ่งที่จะช่วยลดการเกิดโรคติดเชื้อตัวยา CRE ในผู้ป่วยมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ

งานจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบการติดเชื้อ CRE ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2558 เป็นเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ในปัสสาวะของผู้ป่วย และมีอุบัติการณ์เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน (ข้อมูลรายงานการประชุมประจำเดือนของคณะกรรมการทีมป้องกันและควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาล สถาบันมะเร็งแห่งชาติ) แต่ยังไม่มีการนำข้อมูลมาวิเคราะห์ติดตามความชุกและแนวโน้มการตรวจพบเชื้อตัวยาชนิดนี้ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาหาความชุกของเชื้อตัวยา CRE และแบบแผนความไวต่อยาของผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ และมีผลทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ในช่วง ปี พ.ศ. 2558-2562 เพื่อเป็นข้อมูลติดตามแนวโน้มการตรวจพบเชื้อตัวยา CRE ซึ่งจะประโยชน์ต่อแพทย์ในการเลือกจ่ายยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่ติดเชื้อตัวยาชนิดนี้ และสามารถใช้เป็นข้อมูลเพื่อเป็นแนวทางกำหนดมาตรการควบคุมและเฝ้าระวังการติดเชื้อและการ

แพร่กระจายของเชื้อในสถาบันมะเร็งแห่งชาติต่อไป

วัสดุและวิธีการ

สิ่งส่งตรวจ

เชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* แยกได้จากสิ่งส่งตรวจผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ ปัสสาวะ เสมหะ เลือด น้ำดี และอื่น ๆ และมีผลการทดสอบความไวต่อยาจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่เดือนมกราคม ปี พ.ศ. 2558 ถึงเดือนธันวาคม ปี พ.ศ. 2562 งานวิจัยฉบับนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการทบทวนวิจัยจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ เลขที่ 003/2564 (วันที่ 4 มกราคม 2564) เรียบร้อยแล้ว การเพาะเลี้ยงเชื้อและจำแนกชนิดของเชื้อแบคทีเรีย

ผู้วิจัยเพาะแยกเชื้อด้วยอาหารเลี้ยงเชื้อที่จำเพาะ (selective agar) และทำการจำแนกเชื้อตามลักษณะของโคโลนี การดัดสีแกรม และทดสอบคุณสมบัติทางชีวเคมี¹⁰

การทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพ

ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพด้วยเครื่องอัตโนมัติ Thermo Scientific Sensititre ผลิตโดย Thermo Scientific ประเทศสหรัฐอเมริกา ประกอบด้วยเครื่อง AIM Automated Inoculation Delivery System สำหรับหยอดเชื้อที่ปรับความขุ่น 0.5 McFarland standard (มีปริมาณเชื้อเท่ากับ 1.5×10^8 CFU/mL) เรียบร้อยแล้วลงบน MIC plate (Sensititre) เพื่อให้เชื้อผสมกับสารต้านจุลชีพความเข้มข้นต่าง ๆ ที่เคลือบอยู่ในหลุมของ MIC plate ในปริมาตรที่เท่ากัน (50 µl) โดยใช้

หลักการ broth micro dilution test จากนั้นนำไป
อบเพาะเชื้อที่ 35-37 องศาเซลเซียส เวลา 16-24
ชั่วโมง อ่านผลด้วยเครื่อง Ther OptiRead
Automated Fluorometric Plate Reading System
ใช้หลักการวัดการเรืองแสงฟลูออเรสเซนซ์หรือ
วัดความขุ่นที่เกิดขึ้นภายในหลุมบน MIC plate
ประมวลผลด้วยโปรแกรม SWIN™ Software
System ในคอมพิวเตอร์¹¹ รายงานค่าเป็นปริมาณ
น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้หรือ minimum
inhibitory concentration (MIC) ควบคุมคุณภาพ
โดยเชื้อมาตรฐาน *Escherichia coli* ATCC
25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853,
Staphylococcus aureus ATCC 29213, *Klebsiella*
pneumoniae ATCC 700603, *Klebsiella pneumoniae*
BAA 1705¹²

ตารางที่ 1 ความชุกของ CRE ในผู้ป่วยมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2558-2562

ปี	Enterobacteriaceae (isolate)	จำนวน CRE (isolate)	จำนวน CRE (ร้อยละ)
2558	438	13	3.0
2559	508	48	9.4
2560	372	40	10.8
2561	343	57	16.6
2562	258	11	4.3
รวม	1,919	169	8.8

เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติของ
การพบเชื้อ CRE ในแต่ละปี พบว่าอัตราการพบ
เชื้อ CRE เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย
ปี พ.ศ. 2561 มีอัตราการพบเชื้อ CRE สูงที่สุด
รองลงมาเป็น ปี พ.ศ. 2560 และ ปี พ.ศ. 2559 ซึ่ง
มีอัตราการพบเชื้อ CRE เป็น 6.52 เท่า (OR =
6.52, 95% CI = 3.50-12.12, $P<0.001$), 3.94 เท่า
(OR = 3.94, 95% CI = 2.07-7.48, $P<0.001$),

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิง
พรรณนาแสดงค่าความถี่ ค่าเฉลี่ย ร้อยละ และ
วิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาขนาดความสัมพันธ์ของ
อัตราการตรวจพบเชื้อดื้อยา CRE โดยใช้ Binary
logistic regression ด้วยโปรแกรม SPSS เวอร์ชัน
18

ผลการศึกษา

การศึกษาความชุกของเชื้อดื้อยา CRE
ของผู้ป่วยมะเร็งในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี
พ.ศ. 2558-2562 พบว่ามีความชุกของเชื้อดื้อยา
CRE ร้อยละ 3.0, 9.4, 10.8, 16.6 และ 4.3
ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

และ 3.41 เท่า (OR = 3.41, 95% CI = 1.82-6.38,
 $P<0.001$) ตามลำดับ สำหรับในปี 2562 พบว่า
อัตราการพบเชื้อดื้อยา CRE ลดลง 1.46 เท่าแต่
ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR
= 1.46, 95% CI = 0.64-3.29, $P<0.368$) และเมื่อ
เปรียบเทียบอัตราการพบเชื้อดื้อยา CRE ระหว่าง
ปี พ.ศ. 2561-2562 พบว่าปี 2562 มีอัตราการพบ
เชื้อดื้อยา CRE ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เป็น 0.22 เท่า (OR = 0.22, 95% CI = 0.11-0.43, $P < 0.001$)

เมื่อนำข้อมูลเชื้อดื้อยา CRE มาวิเคราะห์แยกตามชนิดของเชื้อในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* spp. พบเป็นเชื้อ *K.*

ตารางที่ 2 เชื้อ CRE แยกตามสปีชีส์ที่พบในผู้ป่วยมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2558-2562

ชื่อเชื้อ	ปี พ.ศ.					รวม	ร้อยละ
	2558	2559	2560	2561	2562		
	(isolate)	(isolate)	(isolate)	(isolate)	(isolate)	(isolate)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	30	17	33	9	91	53.8
<i>E. coli</i>	2	8	20	20	1	51	30.2
<i>E. cloacae</i>	9	10	3	3	0	25	14.8
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	0	1	1	0.6
<i>C. freundii</i>	0	0	0	1	0	1	0.6
รวม	13	48	40	57	11	169	

นำข้อมูลมาวิเคราะห์แยกตามแผนกต่างๆ ที่ส่งตรวจเพาะเชื้อ พบว่าหอผู้ป่วยทั่วไปพบมากที่สุดร้อยละ 60.4 รองลงมาคือ

หอผู้ป่วยหนัก ตามด้วยผู้ป่วยนอก คิดเป็นร้อยละ 27.8 และ 11.8 ตามลำดับ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ร้อยละของเชื้อดื้อยา CRE แยกตามแผนกที่พบในผู้ป่วยมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สำหรับประเภทสิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อ CRE มากที่สุด คือ ปัสสาวะ ร้อยละ 63.3 รองลงมาเป็นเสมหะพบ ร้อยละ 13.6 ส่วนใหญ่พบเป็น *K. pneumoniae* ร้อยละ 53.3 (ตารางที่ 3)

เมื่อนำข้อมูลมาศึกษาแบบแผนความไวต่อยาของเชื้อ CRE พบว่า *K. pneumoniae*, *E. coli* และ *E. cloacae* มีความไวต่อยา TZP, AN, CN, DOR, IPM, MEM, CIP, LEV, SXT (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 เชื้อ CRE 169 isolate แยกตามสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2558-2562

แบคทีเรีย	ประเภทของสิ่งส่งตรวจ										รวม
	ปัสสาวะ		เสมหะ		เลือด		น้ำดี		อื่น ๆ		
	ร้อยละ		ร้อยละ		ร้อยละ		ร้อยละ		ร้อยละ		
	Isolate	ละ	Isolate	ละ	Isolate	ละ	Isolate	ละ	Isolate	ละ	
<i>K. pneumoniae</i>	57	53.3	12	52.2	7	41.1	9	69.2	6	66.7	91
<i>E. coli</i>	29	27.1	7	30.4	10	58.8	3	23.1	2	22.2	51
<i>E. cloacae</i>	20	18.7	4	17.4	0	0	1	7.7	0	0	25
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	11.1	1
<i>C. freundii</i>	1	10.9	0	0	0	0	0	0	0	0	1
รวม	107	63.3	23	13.6	17	10.1	13	7.7	9	5.3	169

ตารางที่ 4 ความไวต่อยาของเชื้อจุลชีพ (antimicrobial susceptibility หรือ %S) ของเชื้อดื้อยา CRE ปี พ.ศ. 2558-2562

แบคทีเรีย		AMP	AMC	TZP	AN	CN	CAZ	CTX	CRO	FOX	FEP	DOR	ETP	IPM	MEM	CIP	LEV	SXT
<i>K. pneumoniae</i>	%S	0	0	11	43	57	0	0	0	0	0	12	0	26	13	5	5	13
	(n)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(91)	(57)	(57)	(91)
<i>E. coli</i>	%S	0	0	34	73	23	0	0	0	0	0	57	0	64	38	2	4	23
	(n)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(51)	(29)	(29)	(51)
<i>E. cloacae</i>	%S	0	0	7	33	30	0	0	0	0	0	37	0	59	44	11	15	15
	(n)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(20)	(20)	(25)
<i>C. freundii</i>	%S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(n)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
<i>P. mirabilis</i>	%S	0	0	0	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100	100
	(n)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)

หมายเหตุ: Ampicilin (AMP), Ceftazidime (CAZ), Cefotaxime (CTX), Cefoxitin (FOX), Ceftriaxone (CRO), Cefipime (FEP) Amoxycillin/Clavu (AMC), Piperacillin-Tazobactam (TZP), Doripenem (DOR), Ertapenem (ETP), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Amikacin (AN), Gentamycin (GM), Ciprofloxacin (CIP), Levofloxacin (LEV), Trimetroprime-sulfamethoxazole (SXT)

ผลการศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ว่าความชุกของเชื้อดื้อยา CRE เพิ่มขึ้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558-2561 จากร้อยละ 3.0 เป็นร้อยละ 16.6 และพบว่าในปี พ.ศ. 2561 มีอัตราการตรวจพบเชื้อดื้อยา CRE เป็น 6.52 เท่า (OR = 6.51, 95% CI = 3.50-12.12, $P < 0.001$) และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการตรวจพบเชื้อดื้อยา CRE ระหว่าง ปี พ.ศ. 2561-2562 พบว่า ปี 2562 มีอัตราการเกิดเชื้อดื้อ

ยา CRE ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเป็น 0.22 เท่า (OR = 0.22, 95% CI = 0.11-0.43, $P < 0.001$) พบเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุดร้อยละ 53.8 รองลงมาเป็นเชื้อ *E. coli*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* และ *C. freundii* ร้อยละ 30.2, 14.8, 0.6 และ 0.6 ตามลำดับ และพบในหอผู้ป่วยทั่วไปมากที่สุดร้อยละ 60.4 รองลงมาคือหอผู้ป่วยหนัก ตามด้วยผู้ป่วยนอกคิดเป็นร้อยละ

27.8 และ 11.8 ตามลำดับ แบบแผนความไวต่อยาของเชื้อ CRE พบว่า *K. pneumoniae*, *E. coli* และ *E. cloacae* มีความไวต่อยา TZP, AN, CN, DOR, IPM, MEM, CIP, LEV, SXT

การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา มีส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการวินิจฉัยแยกชนิดของเชื้อดื้อยา ดังนั้น นักเทคนิคการแพทย์จะต้องพัฒนาตนเองอย่างต่อเนื่องเพื่อให้ได้ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ถูกต้องแม่นยำ น่าเชื่อถือ มีคุณภาพตามมาตรฐานวิชาชีพ เทคนิคการแพทย์แพทย์สามารถนำผลการตรวจวิเคราะห์ไปใช้ในการวางแผนการรักษาโรคติดเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยมะเร็งได้อย่างถูกต้องและมีประสิทธิภาพ

วิจารณ์และสรุป

การศึกษาความชุกของเชื้อดื้อยา CRE ในผู้ป่วยมะเร็งสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี พ.ศ. 2558-2561 มีความชุกสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องจากร้อยละ 3.0 เป็นร้อยละ 16.6 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องมาจากระบบการจัดการเกี่ยวกับเชื้อดื้อยาขาดการสื่อสาร การประสานงาน เชื่อมโยงข้อมูลด้านการจัดการเชื้อดื้อยาไม่ดีเท่าที่ควร อีกทั้งยังไม่มี การนำเสนอข้อมูลแบบแผนความไวต่อยาของเชื้อก่อโรคที่ตรวจพบจากสิ่งส่งตรวจผู้ป่วยจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาไปยังองค์กรแพทย์ ส่งผลให้การเฝ้าระวังการเกิดเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยไม่สม่ำเสมอ อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้พบเชื้อ CRE เพิ่มขึ้น ในปี พ.ศ. 2562 พบว่ามีความชุกลดลงจากปี พ.ศ. 2561 ร้อยละ 16.6 เหลือเพียงร้อยละ 4.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นผลมาจากการขอความร่วมมือแพทย์ผ่านทีมป้องกันและควบคุมโรคติดเชื้อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ให้มีการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลในการรักษาผู้ป่วย

โรคติดเชื้อ โดยใช้แบบแผนความไวต่อยาที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาได้จัดทำขึ้น เป็นแนวทางประกอบการตัดสินใจเลือกใช้ยารักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้ออย่างเหมาะสม รวมไปถึงการเฝ้าระวังการเกิดเชื้อดื้อยา นอกจากนี้ ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยามีการแจ้งรายงานผลการพบเชื้อดื้อยาแก่หอผู้ป่วยหรือแผนกที่ส่งตรวจให้ทราบทันทีที่ตรวจพบ ส่งผลให้มีการแยกผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาออกจากผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ เป็นการลดการแพร่กระจายหรือการระบาดของเชื้อดื้อยาไปยังผู้ป่วยรายอื่น ๆ อีกทั้งมีการปรับเปลี่ยนหลักการและวิธีการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อเป็นเชิงปริมาณ ทำให้ทราบถึงปริมาณยาต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ โดยรายงานได้ทั้งแบบเชิงคุณภาพ susceptible (S), intermediate (I) และ resistant (R) และเชิงปริมาณหน่วยเป็น $\mu\text{g/mL}$ ซึ่งถือได้ว่าเป็นวิธีการทดสอบที่มีความแม่นยำมากขึ้น ทราบปริมาณยาที่แท้จริงซึ่งเป็นผลดีต่อการตัดสินใจของแพทย์ในการเลือกใช้ยาได้ถูกต้อง จากการศึกษาพบว่าชนิดของเชื้อในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenems มากที่สุดคือ *K. pneumoniae* ร้อยละ 53.8 รองลงมาได้แก่ *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. mirabilis* ร้อยละ 30.2, 14.8, 0.6 และ 0.6 ตามลำดับ การเพิ่มขึ้นของความชุก ชนิดของเชื้อ ประเภทสิ่งส่งตรวจ และแผนกที่ส่งตรวจมีความสอดคล้องกับการศึกษาของประกายทิพย์ ทองคุ้มและคณะ ซึ่งพบความชุกของเชื้อ CRE สูงขึ้นอย่างต่อเนื่องเป็นร้อยละ 5.8 ส่วนใหญ่พบเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* ประเภทสิ่งส่งตรวจที่พบมากที่สุดคือ ปัสสาวะ และพบในหอผู้ป่วยในมากที่สุด¹³ การศึกษาของ ธารทิพย์ มุกดาเพชรรัตน์ พบว่าเชื้อ CRE มีความชุกสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องจากร้อย

ละ 0.11 ไปถึงร้อยละ 3.45 และพบเป็น *Klebsiella spp.* มากที่สุด ประเภทสิ่งส่งตรวจที่พบมากที่สุด คือ ปัสสาวะ และพบในหอผู้ป่วยอายุรกรรมมากที่สุด¹⁴ การศึกษาของยวดี แดงเพ็งและคณะ พบว่ามีความชุกสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องจากร้อยละ 1.6 ไปถึงร้อยละ 5.4 และพบเป็น *K. pneumoniae* มากที่สุด ประเภทสิ่งส่งตรวจที่พบมากที่สุดคือ ปัสสาวะ และพบในหอผู้ป่วยอายุรกรรมมากที่สุด รองลงมาเป็นหอผู้ป่วยหนัก¹⁵ การศึกษาของ ภคพันธ์ สาดสี พบความชุกสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องจากร้อยละ 0.3 ไปถึงร้อยละ 5.7 และพบเป็น *K. pneumoniae* มากที่สุด¹⁶ การศึกษาของ สุกัญญา บัวชุม พบเป็นเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุด ดิดเชื้อจากตำแหน่งทางเดินปัสสาวะจากการคาสายสวนมากที่สุดร้อยละ 56.8 และพบในหอผู้ป่วยอายุรกรรมมากที่สุด ร้อยละ 48.6⁸ เมื่อศึกษาข้อมูลในภาพรวมของประเทศไทยจะเห็นได้ว่าแนวโน้มการพบเชื้อ CRE สูงขึ้นอย่างต่อเนื่องจากข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ (NARST) ในปี พ.ศ. 2562 พบเชื้อดื้อยา CRE เป็น *K. pneumoniae* มากที่สุดร้อยละ 12.5 รองลงมาเป็นเชื้อ *E. coli* ร้อยละ 3.0¹⁷ และเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งด้วยกันพบที่มีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ เช่น การศึกษาของ ทรรศนีย์ นครชัย พบว่าเชื้อดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยมะเร็งพบเป็นเชื้อ *E. coli* มากที่สุดร้อยละ 48.7 รองลงมา คือ *K. pneumoniae* ร้อยละ 27.2 ตามลำดับ⁹ การศึกษาของ S. biswas พบ CRE จำนวน 23 isolates ใน *Enterobacteriaceae*

ทั้งหมด 429 isolates (คิดเป็นร้อยละ 5.4) พบเป็น *E. coli* มากที่สุด รองลงมา คือ *K. pneumoniae* ร้อยละ 61 และ 39 ตามลำดับ¹⁸ การศึกษาของ Hadir A. ELMahallawy และคณะ พบเชื้อ CRE ในผู้ป่วยมะเร็ง เป็นเชื้อ *K. pneumoniae* มากที่สุด ประเภทสิ่งส่งตรวจที่พบเชื้อมากที่สุดคือ เลือด และ central line และพบในผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเคมีบำบัด¹⁹ การศึกษาของ Rima Christophy และคณะ พบว่ามีความชุกของเชื้อ CRE ในผู้ป่วยมะเร็งร้อยละ 24.4 พบเป็นเชื้อ *E. coli* มากที่สุด และพบว่าความชุกที่สูงขึ้นนี้อยู่ในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด²⁰ จากการศึกษาดังกล่าวจะเห็นว่าในกลุ่มของผู้ป่วยมะเร็งจะตรวจพบเชื้อ CRE มากในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัด มีผลทำให้ผู้ป่วยมะเร็งมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ CRE ได้ง่าย เนื่องจากยาเคมีบำบัดมีผลกระทบโดยตรงต่อการสร้างภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย รวมไปถึงการพักรักษาตัวนอนในโรงพยาบาล และการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเป็นเวลานาน หรือได้รับยาหลายขนาน การใส่สายสวนต่าง ๆ เมื่อนำผลการทดสอบความไวต่อสารต้านจุลชีพของเชื้อ CRE พบว่ามีความไวต่อยากลุ่ม aminoglycosides ได้แก่ amikacin และ gentamycin และในกลุ่ม carbapenems ด้วยกัน ได้แก่ doripenem, imipenem และ meropenem สอดคล้องกับการศึกษาของ ทรรศนีย์ นครชัย พบว่าเชื้อดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยมะเร็งมีความไวต่อยา amikacin, imipenem และ gentamycin⁹

การศึกษาของ Badiker Saad Almagadam กล่าวถึงยาที่ออกฤทธิ์ได้คือเชื้อ CRE คือยา amikacin และ gentamycin และ การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการใช้ยาในกลุ่ม carbapenems รวมกับยาชนิดอื่น ได้แก่ meropenem triple combinations กับ ยา polymyxin และ rifampin ในการรักษาเชื้อคือ ยาชนิดนี้ พบว่ามีประสิทธิภาพสูงในการ ยับยั้งเชื้อ²¹ การศึกษาในครั้งนี้สะท้อนให้เห็น ปัญหาการติดเชื้อคือยา CRE ในสถาบันมะเร็ง แห่งชาติ ซึ่งเป็นปัญหาที่สำคัญและพบอย่าง ต่อเนื่อง การร่วมมือกันจัดการกับปัญหาเชื้อ คือยาของทุกฝ่าย ไม่ว่าจะเป็น แพทย์ พยาบาล เภสัชกร นักเทคนิคการแพทย์ ล้วนแล้วแต่มี ความสำคัญ รวมไปถึงนโยบายต่าง ๆ ของ ผู้บริหารที่สนับสนุนการจัดการเชื้อคือยาได้ อย่างเป็นระบบและมีประสิทธิภาพจะช่วยให้ เชื้อคือยาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติลดลงได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ คุณอารีย์ ประสิทธิ์พงค์ และคุณณานิณี จรัสวิศรุตพร ที่ให้คำปรึกษาด้านวิชาการ คุณอัคราพรรณ สิมะพัฒนสาร ช่วยรวบรวมข้อมูล และกลุ่มงานพยาธิวิทยา คลินิกและเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็ง แห่งชาติ

เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการจัดทำแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข.แผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ National Cancer Control Programme(พ.ศ. 2561 - 2565. กรุงเทพมหานคร:กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2562.เข้าถึงได้จาก: http://www.nci.go.th/th/New_web/officer/

- of3.html.สืบค้นเมื่อวันที่ 31 มกราคม 2564
2. Castanheira M, Mendes RE, Woosley LN, Jones RN. Trends in Carbapenemase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. from Europe and the Americas Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme (2007–09). The Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2011;66(6):1409-11.
3. ภาณุมาศ ภูมาศ, วิญญู ธรรมลิขิตกุล, ภูมิด ประทองสาย, ดวงรัตน์ โพธิ์, อาทร รวีไพบูลย์, สุพล ลิ้มวัฒนานนท์. ผลกระทบด้านสุขภาพและ เศรษฐศาสตร์จากการติดเชื้อคือยาด้านจุลชีพในประเทศไทย. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข 2555;6:352-60.
4. Lim C, Takahashi E, Hongsuwan M, Wuthiekanun V, Thamlikitkul V, Hinjoy S. Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country. eLife 2016;5:e18082
5. กระทรวงสาธารณสุข.แผนยุทธศาสตร์การ จัดการเชื้อคือยาด้านจุลชีพในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560-2564 . เข้าถึงได้จาก: <http://dmsc.moph.go.th>. สืบค้นเมื่อวันที่ 1 ตุลาคม 2563
6. Centers for Disease Control and Prevention. Clinicians play a critical role in helping to identify patients colonized or infected with CRE and preventing its spread. เข้าถึงได้จาก : <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-clinicianFAQ.html>. สืบค้นเมื่อวันที่ 1 ตุลาคม 2563
7. Ye Y, Xu L, Han Y, Chen Z, Liu C, Ming L. Mechanism for carbapenem resistance of clinical *Enterobacteriaceae* isolates. Experimental and therapeutic medicine 2018;15:1143-9.
8. สุกัญญา บัวชุม, ไพโรจน์ โจวตระกูล, สุชาดา วง พระจันทร์. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ที่คือตัวยา Carbapenem CRE ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา

- ในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลพิจิตร. วารสารวิจัยและวิชาการสาธารณสุขจังหวัดพิจิตร. 2563;1:1-9
9. ทรรศนีย์ นครชัย. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อดื้อยาหลายขนานในผู้ป่วยมะเร็ง โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี. วารสารการพยาบาลสุขภาพและการศึกษา. 2561;23-30.
 10. สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. คู่มือการปฏิบัติงานแบคทีเรียและรา สำหรับโรงพยาบาลศูนย์และโรงพยาบาลทั่วไป. พิมพ์ครั้งที่ 3 กรุงเทพมหานคร: บริษัทพรีเมียร์มาร์เก็ตติ้งโซลูชั่น จำกัด; 2561
 11. Thermo Scientific. Thermo Scientific Sensititre Susceptibility and Identification System.เข้าถึงได้จาก: http://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/Sensititre%20Brochure_EN.pdf. สืบค้นเมื่อวันที่ 1 ตุลาคม 2563
 12. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing twenty fifth Information supplement (M02-A12, M07-A10), and M11-A8; 2015.
 13. Thongkoom P, Kanchanahareutai S, Chantarakoon-tungkul S, Rahule S, Pupan M, Tuntrakul P, et al. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* at Rajavithi Hospital: Results of a Microbiology Laboratory Program (2009-2015). J Med Assoc Thai 2017;100:212-21.
 14. ชารทิพย์ มุกดาเพชรรัตน์. ความชุกของเชื้อ Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) และมาตรการควบคุมการแพร่ระบาดของเชื้อในผู้ป่วยใน โรงพยาบาลตราด Prevalence of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) and Control Measures to Prevent The Spread of Infections in Patients across Trat Hospital. วารสารวิชาการ กรมสนับสนุนบริการสุขภาพ 2562;15:51-61.
 15. ยุวดี แดงเพ็ง, คอปือเสาะ เจริญกุล. ความชุกของการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะกลุ่ม Carbapenem ในผู้ป่วยที่เข้ารับ การรักษาใน โรงพยาบาลระดับตติยภูมิ จังหวัดชายแดนภาคใต้ของประเทศไทย Prevalence of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infection Among Patients Attending in Tertiary Care Hospital, Bordering Province of Southern Thailand. วารสารวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยทักษิณ 2562;1:20-5.
 16. ภคนันท์ สาดสี. ความชุกของเชื้อ Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จังหวัดตาก. วารสารสถาบันบำราศนราดูร 2562;13:79-86
 17. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center. Antimicrobial Resistance 2000- 2020. 2563. เข้าถึงได้จาก: <http://narst.dmsc.moph.go.th>. สืบค้นเมื่อวันที่ 1 ตุลาคม 2563
 18. Biwas S. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in a tertiary care cancer hospital. International journal of infectious diseases 2010;14: 216-7.
 19. ELMahallawy HA, Zafer MM, Amin MA, Ragab MM, AL-Agamy HM. Spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* at tertiary care cancer hospital in Egypt. Society for Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2018;50:560-4
 20. Christophy R, Osman M, Mallat H, Achkar M, Ziedeh A, Moukaddem W, et al. Prevalence, antibiotic susceptibility and characterization of antibiotic resistant genes among carbapenem-resistant Gram-negative bacilli and yeast in intestinal flora of cancer patients in North Lebanon. Journal of Infection and Public Health 2017;10:716-20.
 21. Almugadam BS. Prevalence and antibiotics susceptibility patterns of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*. J Bacteriol Mycol Open Access 2018;6:187-9.

การประเมินความรู้ด้านโรคมะเร็งของเจ้าหน้าที่กรมการแพทย์

ปัทมา พลอยสว่าง

อมรรัตน์ จูสวัสดิ์

ปภาวิน แจ่มศรี

ปริญดา แพ่งเมือง

ศุทธิพร แสงกระจ่าง

บทคัดย่อ ความรู้ด้านการป้องกันและคัดกรองโรคมะเร็งของประชาชนถือเป็นเรื่องสำคัญที่จะช่วยให้การดำเนินแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความรู้ด้านโรคมะเร็งของเจ้าหน้าที่กรมการแพทย์จำนวน 231 คน เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความรู้ประกอบด้วยแบบสอบถามข้อมูลประชากรศาสตร์และแบบสอบถามประเมินความรู้ 3 ด้าน ได้แก่ ด้านสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็ง ด้านอาการและสัญญาณของโรคมะเร็ง และด้านการป้องกันและการตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 51.1, 52.4 และ 64.9 มีคะแนนความรู้ในระดับสูงทั้งในด้านสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็ง ความรู้ด้านอาการและสัญญาณของโรคมะเร็ง และความรู้ด้านการป้องกันและการตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง ตามลำดับ โดยกลุ่มตัวอย่างร้อยละ 80.1 ทราบว่าบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของโรคมะเร็ง ร้อยละ 80.1 ทราบว่าอาการท้องผูกสลับกับท้องเสียเรื้อรังหรือการถ่ายเป็นเลือดเป็นสัญญาณของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และร้อยละ 88.7 ทราบว่าการตรวจพบโรคมะเร็งในระยะแรกทำให้มีโอกาสรักษาหายขาดได้ นอกจากนี้ยัง พบว่า กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 48.9 เป็นผู้ที่เคยเข้ารับการตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง และร้อยละ 51.1 เป็นกลุ่มที่ไม่เคยเข้ารับการตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง ผลจากการศึกษาครั้งนี้ถือเป็นฐานข้อมูลความรู้ด้านโรคมะเร็งของเจ้าหน้าที่กรมการแพทย์ ข้อมูลเหล่านี้สามารถนำมาใช้วางแผนและพัฒนาความรู้ความเข้าใจอย่างถูกต้องให้แก่เจ้าหน้าที่ ซึ่งจะนำมาสู่การสร้างเสริมความรู้ด้านสุขภาพ และเพิ่มความตระหนักถึงประโยชน์ของการป้องกันและการคัดกรองโรคให้แก่ประชาชนอย่างมีประสิทธิภาพต่อไป (วารสาร โรคมะเร็ง 2563;41:12-23)

คำสำคัญ: ความรู้โรคมะเร็ง ปัจจัยเสี่ยง สัญญาณและอาการของโรค การป้องกันและคัดกรองโรคมะเร็ง
เจ้าหน้าที่กรมการแพทย์

กลุ่มงานพัฒนานโยบายและยุทธศาสตร์การแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วันที่รับบทความ 28/12/2563, วันที่แก้ไข 22/2/2564, วันที่ตอบรับบทความ 22/3/2564

Assessment of Cancer Knowledge among Department of Medical Services Staffs
by **Pattama Ploysawang, Amornrut Joosawat, Paphawin Jamsri, Parinda Pangmuang, Suleeporn Sangrajrang**
Department of policy development and medical strategy, National Cancer Institute, Thailand

Abstract Public knowledge on cancer prevention and screening is important for the implementation of the National Cancer Control Program. This study aimed to evaluate the cancer knowledge among 231 Department of Medical Services (DMS) staff. A validated questionnaire was used to collect the data consisting of a demographic questionnaire and cancer knowledge assessment questionnaire, which was separated to 3 parts: 1) causes and risk factors, 2) signs and symptoms and 3) cancer prevention and screening. The results showed that 51.1, 52.4 and 64.9% of participants had high knowledge about causes and risk factors, signs and symptoms and cancer prevention and screening, respectively. A total of 80.1% of participants identified tobacco smoking as cancer-causing agents, 80.1% recognized a change in bowel habit or rectal bleeding as a warning sign or symptom of colorectal cancer, and 88.7% believed that early detection of cancer could have an opportunity for successful treatment. Moreover, the study also revealed that 48.9% of participants were underwent screening and 51.1% were unscreened. This study provided a database of cancer knowledge among DMS staff. These data can be used to improve cancer knowledge and understanding for DMS staff which lead to promoting healthcare knowledge and raises more awareness of cancer prevention and screening in public. (*Thai Cancer J 2021;41:12-23*)

Keyword: cancer knowledge, risk factor, signs and symptoms, cancer prevention and screening, Department of Medical Services Staffs

บทนำ

โรคมะเร็งถือเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของหลายประเทศทั่วโลก จากรายงานขององค์การวิจัยมะเร็งนานาชาติ (International Agency for Research on Cancer, IARC) ปัจจุบันพบผู้ป่วยโรคมะเร็งทั่วโลกประมาณ 18 ล้านคน และในจำนวนนี้มีผู้เสียชีวิต 9.6 ล้านคน¹ สำหรับประเทศไทยโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่ง แต่ละปีจะมีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ประมาณ 120,000 คน เป็นเพศชาย 59,662 คน และเพศหญิง 63,095 คน ซึ่งพบว่ามีแนวโน้มอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง⁽²⁾ โดยโรคมะเร็งที่พบบ่อยในคนไทย 5 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งตับและท่อน้ำดี มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และมะเร็งปากมดลูก ตามลำดับสาเหตุของโรคมะเร็งมาจาก

หลายปัจจัยร่วมกัน เช่น พันธุกรรม สิ่งแวดล้อม รวมถึงวิถีการดำเนินชีวิตของประชากร³ ได้แก่ การสูบบุหรี่ การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การรับประทานอาหารที่ปนเปื้อนสารก่อมะเร็ง รวมถึงการมีภาวะโรคอ้วน เป็นต้น

โรคมะเร็งเป็นโรคเรื้อรังที่ไม่เพียงส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเท่านั้นแต่ยังมีผลกระทบต่อครอบครัว สังคม และประเทศชาติ โดยค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งแต่ละรายอาจสูงถึงหลักแสนหรือหลายล้านบาท ซึ่งสูงเกินกว่ารายได้เฉลี่ยของประชากรทั่วไปมากแม้ว่าประเทศไทยจะมีระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ครอบคลุมสิทธิขั้นพื้นฐานในโรคมะเร็งหลายชนิด แต่ยังคงเป็นการดูแลในด้านการเข้าถึงการรักษาขั้นพื้นฐาน การป้องกันและตรวจคัดกรองโรคมะเร็งยังนับได้

ว่าเป็นยุทธศาสตร์สำคัญตามแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ⁽⁴⁾ ซึ่งการเสริมสร้างความรอบรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็งครอบคลุมตั้งแต่ด้านสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็ง อาการและสัญญาณของโรคมะเร็ง ตลอดจนการป้องกันและการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งถือเป็นประเด็นสำคัญ⁵ ที่จะช่วยให้การดำเนินยุทธศาสตร์เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ สอดคล้องกับรายงานขององค์การอนามัยโลกที่แนะนำให้มีการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตามความเหมาะสมของทรัพยากรที่มีอยู่ของประเทศหรือของสถานพยาบาลนั้น ๆ เพื่อให้มีประสิทธิภาพและเกิดความคุ้มค่าอย่างสูงสุด⁶

บุคลากรทางการแพทย์ถือเป็นกำลังสำคัญในการขับเคลื่อนและพัฒนาระบบบริการสุขภาพที่มีคุณภาพให้แก่ประชาชน ตลอดจนทำหน้าที่ในการสร้างเสริมความรู้ ความเข้าใจ และสร้างความตระหนักถึงประโยชน์ของการป้องกันและการคัดกรองโรคให้แก่ประชาชนอีกด้วย⁷ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาการประเมินความรู้ความเข้าใจด้านโรคมะเร็งของเจ้าหน้าที่กรมการแพทย์ เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการพิจารณาวางแผนงานด้านการเสริมสร้างความรอบรู้โรคมะเร็งให้แก่ประชาชน รวมถึงพัฒนากระบวนการสื่อสารเผยแพร่ความรู้ให้แก่ประชาชนอย่างถูกต้อง ซึ่งจะนำมาสู่การลดอุบัติการณ์การเกิดโรคและการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งอย่างเป็นรูปธรรมมากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์และวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมายที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้คือ เจ้าหน้าที่สายสนับสนุนที่ปฏิบัติงานในกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขสุพรรณบุรีตามขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สูตรของทาโร ยามาเน่ (Yamane,

1967)⁽⁸⁾ ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ขนาดของความคลาดเคลื่อน 0.05 และปรับขนาดตัวอย่างกรณีข้อมูลสูญหายหรือไม่ครบถ้วน (drop out) ร้อยละ 10 ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้จำนวน 231 คนโดยใช้วิธีการสุ่มแบบเฉพาะเจาะจง (Purposive sampling) คณะผู้วิจัยได้ดำเนินโครงการในเดือนตุลาคม-ธันวาคม 2563 กำหนดคุณสมบัติกลุ่มตัวอย่างดังนี้ เป็นผู้มีสุขภาพแข็งแรง มีสัญชาติไทย อายุระหว่าง 20-60 ปี คุณสมบัติการคัดออกคือ ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาเป็นแบบสอบถามที่ครอบคลุมวัตถุประสงค์และกรอบแนวคิดการวิจัย ประกอบด้วย 2 ส่วนได้แก่

ส่วนที่ 1 ข้อมูลด้านประชากรศาสตร์ ประกอบด้วยข้อมูลเกี่ยวกับ เพศ อายุ สถานภาพสมรส ระดับการศึกษา อาชีพรายได้ต่อเดือน สถานะสุขภาพ ประวัติครอบครัว และการตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง

ส่วนที่ 2 ข้อมูลด้านความรู้เกี่ยวกับสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งจำนวน 15 ข้อ ความรู้เกี่ยวกับอาการและสัญญาณของโรคมะเร็งจำนวน 7 ข้อ ความรู้เกี่ยวกับการป้องกันและการตรวจคัดกรองโรคจำนวน 7 ข้อ รวมทั้งหมด 29 ข้อ มีลักษณะคำตอบเป็น 3 ตัวเลือก ได้แก่ ใช่ ไม่ใช่ และไม่แน่ใจ โดยให้ค่าข้อมูลการตอบ “ใช่” เป็น “1” และการตอบ “ไม่ใช่” และ “ไม่แน่ใจ” เป็น “0” ใช้เกณฑ์การประเมินโดยปรับจากเกณฑ์ของ Mensah และคณะ (2019)⁹ ดังนั้นกลุ่มตัวอย่างมีความรู้เกี่ยวกับสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิด

โรคมะเร็งระดับต่ำ (เกณฑ์คะแนน 0-7) ระดับปานกลาง (เกณฑ์คะแนน 8-11) และระดับความรู้สูง (เกณฑ์คะแนน 12-15) กลุ่มตัวอย่างมีความรู้เกี่ยวกับอาการและสัญญาณโรคมะเร็งระดับต่ำ (เกณฑ์คะแนน 0-3) ระดับปานกลาง (เกณฑ์คะแนน 4-5) และระดับความรู้สูง (เกณฑ์คะแนน 6-7) และกลุ่มตัวอย่างมีความรู้เกี่ยวกับการป้องกันและการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งระดับต่ำ (เกณฑ์คะแนน 0-3) ระดับปานกลาง (เกณฑ์คะแนน 4-5) และระดับความรู้สูง (เกณฑ์คะแนน 6-7) แบบสอบถามได้รับการทดสอบคุณสมบัติความเที่ยงตรงตามเนื้อหาของเครื่องมือ (content validity) โดยผู้เชี่ยวชาญ แล้วจึงปรับปรุงให้เหมาะสมก่อนนำไปทดลองใช้กับเจ้าหน้าที่ในหน่วยงานจำนวน 20 ราย จากนั้นทำการปรับปรุงแบบสอบถามครั้งสุดท้ายก่อนที่จะนำไปใช้ในการศึกษา

การเก็บรวบรวมข้อมูล

คณะผู้วิจัยลงพื้นที่เก็บข้อมูล ณ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข โดยจะเริ่มชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินงาน พร้อมเปิดโอกาสในการตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยเพื่อเป็นการพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง เมื่อได้กลุ่มตัวอย่างที่ลงนามยินยอมแล้ว ผู้วิจัยจะอธิบายให้กลุ่มตัวอย่างทราบเกี่ยวกับรายละเอียดของแบบสอบถาม พร้อมทั้งอธิบายวิธีการตอบแบบสอบถามการวิจัยแต่ละส่วนจนเข้าใจ แล้วจึงให้กลุ่มตัวอย่างตอบแบบสอบถามด้วยตนเองอย่างเป็นอิสระ โดยเปิดโอกาสให้มีการ

ซักถามได้ตลอดเวลาที่ทำแบบสอบถาม และแจ้งเวลาล่วงหน้าใช้เวลาประมาณ 15-20 นาที เมื่อได้รับแบบสอบถามคืนมาแล้ว ผู้วิจัยจะตรวจสอบความสมบูรณ์ของข้อมูล หากมีความไม่ครบถ้วนจะให้กลุ่มตัวอย่างตอบให้ครบ

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้เป็นรูปแบบการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง (cross-sectional descriptive study) วิเคราะห์และประมวลผลด้วยคอมพิวเตอร์โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาใช้อธิบายข้อมูลทั่วไปนำเสนอด้วยการแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ผลการศึกษา

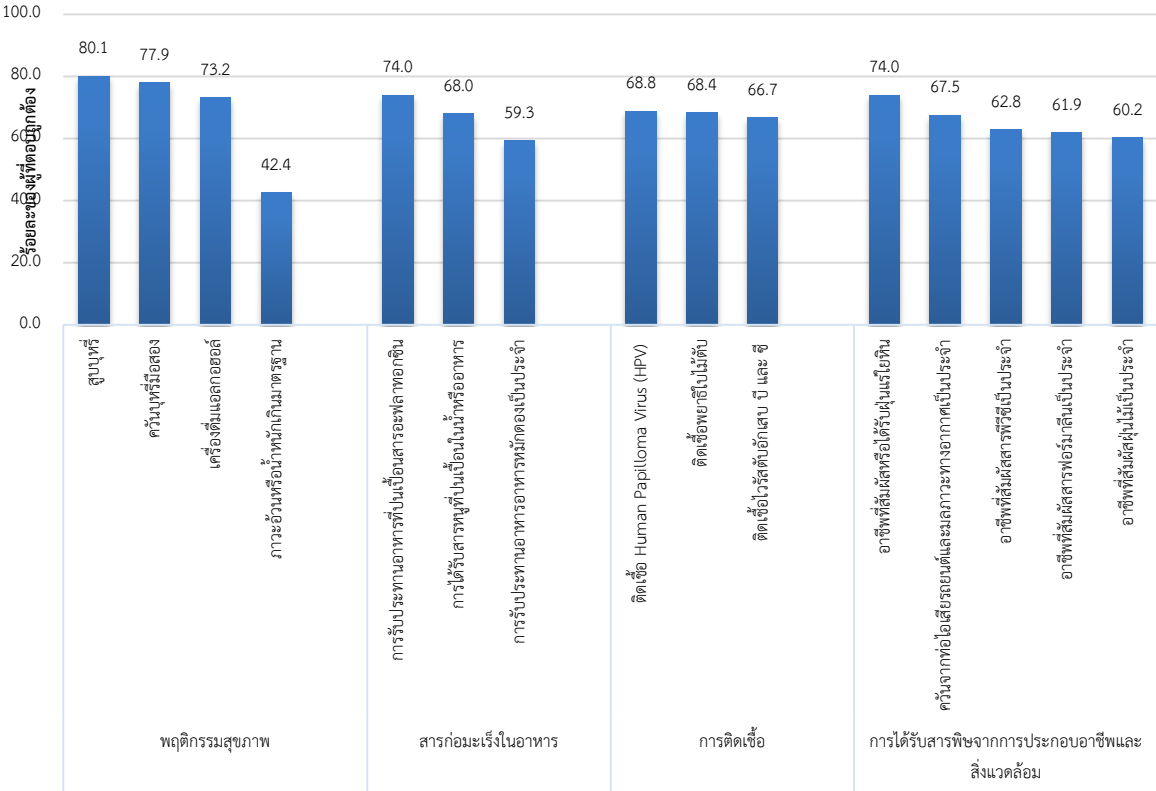
การศึกษานี้มีกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 231 คนพบว่า เป็นเพศหญิง 190 คน (ร้อยละ 82.3) และเพศชาย 41 คน (ร้อยละ 17.7) มีช่วงอายุ 31-40 ปี มากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 46.8 รองลงมาคือช่วงอายุที่น้อยกว่า 30 ปี พบร้อยละ 23.8 อายุเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 37.9 (S.D.=9.6) ส่วนใหญ่ร้อยละ 58.4 มีสถานภาพโสดรองลงมา คือ สถานภาพสมรส พบร้อยละ 36.8 ระดับการศึกษาที่พบมากที่สุด คือปริญญาตรี และปริญญาโท คิดเป็นร้อยละ 55.9 และ 30.3 ตามลำดับ ในด้านสถานะสุขภาพพบว่า ร้อยละ 91.4 กลุ่มตัวอย่างไม่เคยป่วยเป็นโรคมะเร็ง และมีเพียงร้อยละ 0.4 ที่เคยป่วยเป็นโรคมะเร็งมาก่อน และส่วนใหญ่ไม่มีญาติหรือบุคคลในครอบครัวป่วยเป็นโรคมะเร็งคิดเป็นร้อยละ 59.7 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ปัจจัยที่ศึกษา	กลุ่มตัวอย่าง	
	จำนวน(ราย)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	41	17.7
หญิง	190	82.3
อายุ(ปี)		
<= 30	55	23.8
31-40	108	46.8
41-50	34	14.7
51-60	34	14.7
ค่าเฉลี่ย ($\bar{X}$) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S.D.)	37.9 (9.6)	
ค่าสูงสุด-ค่าต่ำสุด (Min-Max)	23-59	
สถานภาพสมรส		
โสด	135	58.4
สมรส	85	36.8
หม้าย	3	1.3
หย่า/แยกกันอยู่	8	3.5
ระดับการศึกษา		
มัธยมศึกษาตอนต้น	1	0.4
มัธยมศึกษาตอนปลาย/ปวช.	14	6.1
อนุปริญญา/ปวส./ปวท.	13	5.6
ปริญญาตรี	129	55.9
ปริญญาโท	70	30.3
ปริญญาเอก	4	1.7
สถานะสุขภาพ		
เคยป่วยเป็นโรคมะเร็ง	1	0.4
ไม่เคยป่วยเป็นโรคมะเร็ง	211	91.4
ไม่ทราบ	19	8.2
ประวัติครอบครัว		
มีญาติเคยป่วยเป็นโรคมะเร็ง	82	35.5
ไม่มีญาติเคยป่วยเป็นโรคมะเร็ง	138	59.7
ไม่ทราบ	11	4.8

จากการสำรวจข้อมูลด้านความรู้เกี่ยวกับสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งนั้น ผู้วิจัยได้แบ่งกลุ่มของปัจจัยเสี่ยงออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มพฤติกรรมสุขภาพ กลุ่มสารก่อมะเร็งในอาหารกลุ่มการติดเชื้อ และกลุ่มสารก่อมะเร็งจากการประกอบอาชีพและสิ่งแวดล้อม (รูปที่ 1) ซึ่งพบว่ากลุ่มตัวอย่างร้อยละ 80.1 ทราบว่าการสูบบุหรี่

เป็นพฤติกรรมสุขภาพที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็ง ร้อยละ 74 ทราบว่าสารอะฟลาทอกซินเป็นสารก่อมะเร็งในอาหาร ร้อยละ 68.8 ทราบว่าการติดเชื้อ HPV เป็นสาเหตุของมะเร็งปากมดลูก และร้อยละ 74 ทราบว่าการสัมผัสฝุ่นแร่ใยหินจากการประกอบอาชีพและสิ่งแวดล้อมสามารถเพิ่มความเสี่ยงของโรคมะเร็งได้



รูปที่ 1 จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ตอบคำถามด้านปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งได้อย่างถูกต้อง

ตารางที่ 2 การประเมินความรู้ด้านสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็ง

ความรู้ด้านสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็ง	จำนวน (ร้อยละ)
ความรู้ระดับต่ำ (0-7 คะแนน)	61 (26.4)
ความรู้ระดับปานกลาง (8-11 คะแนน)	52 (22.5)
ความรู้ระดับสูง (12-15 คะแนน)	118 (51.1)
คะแนนเฉลี่ย (10.1± 5.11)	
ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด) = 12 (1-15)	

ด้านความรู้เกี่ยวกับอาการและสัญญาณของโรคมะเร็ง พบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ ร้อยละ 80.1 ทราบว่าอาการท้องผูกสลับกับท้องเสียเรื้อรังหรือการถ่ายเป็นเลือดเป็นสัญญาณของโรค ขณะที่กลุ่มตัวอย่างที่ 3 ความรู้เกี่ยวกับอาการและสัญญาณของโรคมะเร็ง

ตัวอย่างเพียงร้อยละ 57.1 เข้าใจว่าอาการกลืนกินอาหารลำบากหรือรู้สึกมีก้อนในลำคอเป็นสัญญาณของโรคมะเร็ง (ตารางที่ 3)

อาการและสัญญาณของโรคมะเร็ง	จำนวน (ร้อยละ)		
	ตอบถูก	ตอบผิด	ไม่ทราบ
1. อาการท้องผูกสลับกับท้องเสียเรื้อรังหรือมีอาการถ่ายเป็นเลือด	185(80.1)	21(9.1)	25(10.8)
2. การมีเลือดออกโดยไม่ทราบสาเหตุ	157(68.0)	27(11.7)	47(20.3)
3. อาการเสียงแหบ/ไอต่อเนื่องเรื้อรัง	147(63.6)	31(13.4)	53(22.9)
4. การมีไข้หรือหูด ที่โตขึ้นรวดเร็ว มีเลือดออกและมีสีที่เปลี่ยนไป	156(67.5)	31(13.4)	44(19.0)
5. การกลืนอาหารลำบากหรือรู้สึกมีก้อนในลำคอ	132(57.1)	40(17.3)	59(25.5)
6. อาการปวดเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ	140(60.6)	31(13.4)	60(26.0)
7. ร่างกายมีก้อน ตุ่มผื่นผิดปกติ	153(66.2)	28(12.1)	50(21.6)

การประเมินความรู้เกี่ยวกับอาการและสัญญาณของโรคมะเร็งประเมินจากคะแนนสูงสุด 7 คะแนน พบว่ามีคะแนนเฉลี่ยเท่ากับ 4.7 ± 2.7 โดย

มีกลุ่มตัวอย่างร้อยละ 52.4 มีคะแนนความรู้อยู่ในระดับสูง (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 การประเมินความรู้เกี่ยวกับอาการและสัญญาณของโรคมะเร็ง

ความรู้ด้านอาการและสัญญาณของโรคมะเร็ง	จำนวน (ร้อยละ)
ความรู้ระดับต่ำ (0-3 คะแนน)	71 (30.7)
ความรู้ระดับปานกลาง (4-5 คะแนน)	39 (16.9)
ความรู้ระดับสูง (6-7 คะแนน)	121 (52.4)
คะแนนเฉลี่ย (4.6 ± 2.7)	
ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด) = 6(1-7)	

ในด้านความรู้เกี่ยวกับการป้องกันและการตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ร้อยละ 88.7 ทราบว่าการตรวจพบมะเร็งในระยะแรกมีโอกาสรักษาหายขาดได้ โดยมีกลุ่มตัวอย่างร้อยละ 88.3 87.0 และ 84.8 มีความเข้าใจว่ามะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม และมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

สามารถตรวจคัดกรองได้ ตามลำดับ ขณะที่กลุ่มตัวอย่างเพียงร้อยละ 58.9 ที่มีความเข้าใจว่าการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีจะทำให้ป้องกันมะเร็งตับได้ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 ความรู้ด้านการป้องกันและการตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง

การป้องกันและการตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง	จำนวน (ร้อยละ)		
	ตอบถูก	ตอบผิด	ไม่ทราบ
1. การฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีจะทำให้ป้องกันมะเร็งตับ	136(58.9)	35(15.2)	60(26.0)
2. การฉีดวัคซีน HPV จะทำให้ป้องกันมะเร็งปากมดลูก	164(71.0)	22(9.5)	45(19.5)
3. การรับประทานผักและผลไม้สดมีส่วนช่วยป้องกันมะเร็งได้	171(74.0)	19(8.2)	41(17.7)
4. การตรวจพบมะเร็งในระยะแรกมีโอกาสรักษาหายขาดได้	205(88.7)	8(3.5)	18(7.8)
5. มะเร็งเต้านมสามารถคัดกรองได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก	204(88.3)	9(3.9)	18(7.8)
6. มะเร็งปากมดลูกสามารถคัดกรองได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก	201(87.0)	8(3.5)	22(9.5)
7. มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสามารถคัดกรองได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก	196(84.8)	8(3.5)	27(11.7)

การประเมินความรู้ด้านการป้องกันและการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งประเมินจากคะแนนสูงสุด 7 คะแนน พบว่า มีคะแนนเฉลี่ยเท่ากับ $5.5 \pm$

2.1 ซึ่งกลุ่มตัวอย่างร้อยละ 64.9 มีคะแนนความรู้ด้านนี้อยู่ในระดับสูง (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 การประเมินความรู้ด้านการป้องกันและการตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง

ความรู้ด้านการป้องกันและการตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง	จำนวน (ร้อยละ)
ความรู้ระดับต่ำ (0-3 คะแนน)	32 (13.9)
ความรู้ระดับปานกลาง (4-5 คะแนน)	49 (21.2)
ความรู้ระดับสูง (6-7 คะแนน)	150 (64.9)
คะแนนเฉลี่ย (5.5 ± 2.1)	
ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด) = 6(1-7)	

ความรู้ความเข้าใจอย่างถูกต้องเกี่ยวกับโรคมะเร็งจะนำมาสู่การมีพฤติกรรมสุขภาพที่ดี การศึกษานี้จึงได้สำรวจประวัติด้านการตรวจคัดกรองโรคของกลุ่มตัวอย่าง พบว่า กลุ่มตัวอย่างที่มีประวัติเคยเข้ารับการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งมีจำนวน 113 คน คิดเป็นร้อยละ 48.9 ส่วนกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เคยตรวจคัดกรองโรคมะเร็งมีจำนวน 118 คน คิดเป็นร้อยละ 51.1

วิจารณ์

จากการประเมินความรอบรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็งทั้ง 3 ด้าน ได้แก่ ความรู้ด้านสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค ด้านอาการและสัญญาณของโรค และด้านการป้องกันและการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งของกลุ่มตัวอย่างซึ่งเป็นเจ้าหน้าที่ของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จำนวน 231 คน พบว่ากลุ่มตัวอย่างมากกว่าร้อยละ 50 มีคะแนนความรู้ในแต่ละด้านอยู่ในระดับสูง อย่างไรก็ตาม เมื่อ

พิจารณาคะแนนเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดพบว่า ในภาพรวมกลุ่มตัวอย่างนี้มีระดับความรู้ด้านโรคมะเร็งอยู่ในเกณฑ์ปานกลาง ดังนั้นเพื่อให้บุคลากรมีความรู้ด้านสุขภาพที่ดีและมีพฤติกรรมสุขภาพที่ถูกต้องจึงอาจจัดกิจกรรมหรือการฝึกอบรมเสริมสร้างความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคมะเร็งให้แก่เจ้าหน้าที่ ซึ่งถือเป็นหนึ่งในกำลังสำคัญที่จะช่วยขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพรวมถึงมีบทบาทสำคัญในการถ่ายทอดความรู้โรคมะเร็งที่ถูกต้องให้แก่ประชาชน¹⁰

ในด้านความรู้เกี่ยวกับสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็ง กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 50 ทราบถึงสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคโดยเฉพาะกลุ่มของพฤติกรรมสุขภาพในเรื่องของการสูบบุหรี่ที่มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ตอบถูกสูงที่สุด รองลงมา คือ การได้รับควันบุหรี่มือสอง และการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ตามลำดับ อย่างไรก็ตามมีกลุ่มตัวอย่างเพียงร้อยละ 42.4 ที่มีความเข้าใจว่าภาวะอ้วนและน้ำหนักเกินมาตรฐานเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงโรคมะเร็ง ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากเรื่องของภาวะอ้วนและน้ำหนักเกินมาตรฐานอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงที่คนส่วนใหญ่ยังเข้าใจว่ามีความเชื่อมโยงกับโรคเรื้อรังอื่น ๆ เป็นหลัก เช่น ความดันโลหิตสูง และเบาหวาน¹¹ สอดคล้องกับหลายงานวิจัยที่รายงานว่าจำนวนกลุ่มตัวอย่างร้อยละ 26.7-58.4 ที่ทราบว่าภาวะอ้วนและน้ำหนักเกินมาตรฐานเป็นปัจจัยเสี่ยงโรคมะเร็ง^{9,12-14}

ในด้านความรู้เกี่ยวกับอาการและสัญญาณของโรคนั้น พบว่า กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ร้อยละ 81.1 ทราบว่าอาการท้องผูกสลับกับท้องเสียเรื้อรังหรือการถ่ายเป็นเลือดเป็นหนึ่งในสัญญาณเตือนของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง แสดงให้เห็นว่ากลุ่มตัวอย่างมีความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องซึ่งอาจเป็นผลมาจากการผลักดันโครงการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่

และไส้ตรงเป็นนโยบายระดับประเทศเมื่อปี 2560 ทำให้มีการเผยแพร่ข้อมูลและชุดความรู้เกี่ยวกับมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงอย่างแพร่หลายสอดคล้องกับงานวิจัยของคณยศ และคณะ (2561)¹⁵ ที่ศึกษาความรู้เรื่องโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของประชากรในจังหวัดขอนแก่น พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีความรู้เกี่ยวกับอาการแสดงของโรคในระดับสูง อย่างไรก็ตามมีกลุ่มตัวอย่างเพียงร้อยละ 57.1 เข้าใจว่าการกลืนอาหารลำบากหรือรู้สึกมีก้อนในลำคอเป็นสัญญาณของโรคมะเร็งเช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Brunswick และคณะ (2001)¹⁶ ที่พบว่าในกลุ่มตัวอย่างน้อยที่สุดเพียงร้อยละ 37 ที่เข้าใจว่าการกลืนอาหารลำบากเป็นสัญญาณของโรคมะเร็ง ดังนั้นจึงอาจพิจารณาดำเนินการให้ความรู้แก่กลุ่มตัวอย่างในประเด็นนี้ให้มากขึ้นเพื่อเพิ่มความตระหนักในด้านการรับรู้ถึงสัญญาณผิดปกติของร่างกายและเข้ารับการวินิจฉัยโรคได้เร็ว ซึ่งผลการศึกษาของ Robb และคณะ (2009)¹⁷ รายงานว่ากลุ่มตัวอย่างมีความตระหนักในอาการผิดปกติของร่างกายโดยร้อยละ 85.6 จะรีบไปพบแพทย์เมื่อมีอาการกลืนอาหารลำบาก

ด้านการป้องกันและคัดกรองโรค พบว่ากลุ่มตัวอย่างมากกว่าร้อยละ 80 ทราบว่าการตรวจพบมะเร็งในระยะแรกมีโอกาสรักษาหายขาดได้ และมีความเข้าใจว่ามะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสามารถตรวจคัดกรองได้ในระยะเริ่มแรก ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากกระทรวงสาธารณสุขให้ความสำคัญในการดำเนินนโยบายด้านการตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง รวมถึงการประชาสัมพันธ์สื่อสารข้อมูลสาธารณสุขที่มีประสิทธิภาพ ส่งผลให้เจ้าหน้าที่ส่วนใหญ่มีความเข้าใจอย่างถูกต้อง อย่างไรก็ตาม มีกลุ่มตัวอย่างส่วนหนึ่งที่มีความเข้าใจว่าการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีสามารถป้องกันมะเร็งตับได้น้อยที่สุด สอดคล้องกับ

งานวิจัยของ Ahmed และคณะ (2020)¹⁸ ที่พบว่า มีกลุ่มตัวอย่างเพียงร้อยละ 40.2 ที่ทราบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นสาเหตุของโรคมะเร็ง

การตรวจคัดกรองโรคถือเป็นอีกยุทธศาสตร์หนึ่งที่สำคัญที่ช่วยให้สามารถค้นพบมะเร็งในระยะเริ่มแรกส่งผลให้การรักษามีประสิทธิภาพและผู้ป่วยมีโอกาสหายจากโรคสูง นำมาสู่การลดอุบัติการณ์การเกิดโรคได้ ซึ่งการเข้ารับการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งของประชาชนอาจขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ความรู้ ทักษะและความเชื่อ เป็นต้น จากผลสำรวจประวัติการเข้ารับการตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง พบว่า กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 51.1 เป็นผู้ที่ไม่เคยตรวจคัดกรองโรค โดยส่วนใหญ่ให้เหตุผลว่าตนเองสุขภาพแข็งแรงดีจึงไม่มีความจำเป็นต้องตรวจคัดกรองโรค (ข้อมูลไม่แสดง) สอดคล้องกับงานวิจัยของจิราพร และคณะ (2554)⁽¹⁹⁾ ที่พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการมาใช้บริการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก ได้แก่ ความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็งปากมดลูก ทักษะเกี่ยวกับการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก การรับรู้ผลดีของการปฏิบัติตนเพื่อป้องกันโรคมะเร็งปากมดลูก เป็นต้น เช่นเดียวกับการศึกษาของ ณัฐธยาน์และคณะ²⁰ ที่พบว่า ปัจจัยการรับรู้ประโยชน์ของการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งมีความสัมพันธ์กับการตัดสินใจเข้าตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก และการรับรู้ประโยชน์มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสตรีที่เข้ารับการคัดกรองกับสตรีที่ไม่เข้ารับการคัดกรองมะเร็งปากมดลูก แสดงให้เห็นว่าความรู้ด้านโรคมะเร็งมีส่วนสำคัญในการทำให้กลุ่มตัวอย่างรับรู้ถึงปัจจัยเสี่ยง ลักษณะอาการและความรุนแรงของโรค รวมไปถึงแนวทางการป้องกันและประโยชน์ของการตรวจคัดกรองโรค ทำให้เลือกที่จะแสดงพฤติกรรมสุขภาพที่จะลดภาวะคุกคามของโรค⁽²¹⁾

สรุป

จากผลการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีระดับคะแนนความรู้ด้านสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็ง อาการและสัญญาณของโรคมะเร็ง และการป้องกันและการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งอยู่ในระดับสูง โดยเฉพาะระดับคะแนนด้านการป้องกันและตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง ซึ่งข้อมูลจากการศึกษาครั้งนี้จะเป็นข้อมูลพื้นฐานในการพิจารณาวางแผนด้านการเสริมสร้างความรอบรู้โรคมะเร็งเพื่อส่งเสริมพฤติกรรมสุขภาพของเจ้าหน้าที่กรมการแพทย์อย่างถูกต้อง รวมถึงเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการพัฒนากระบวนการสื่อสารเผยแพร่ความรู้ให้แก่ประชาชน ซึ่งจะนำมาสู่การลดอุบัติการณ์การเกิดโรคและการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งอย่างเป็นรูปธรรมมากยิ่งขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cancer. 2018. Available at: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>. Accessed December 21, 2020
2. Imsamran W, Pattatang A, Supattagorn P, Chiawiriyabunya I, Namthaisong K, et al. Cancer in Thailand (Vol.IX 2013-2015). National Cancer Institute, Bangkok.; 2018.
3. Korde LA and Gadalla SM. Cancer risk assessment for the primary care physician. Prim Care 2009; 36(3): 471–88.
4. คณะกรรมการจัดทำแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ (พ.ศ.2561-2565) Available at : <http://www.nci.go>

- th/th/File_download/.Accessed December 12, 2020
5. Elshami M, Elshami A, Alshorbassi N, Alkhatib M, Ismail I, Abu-Nemer K, et al. Knowledge level of cancer symptoms and risk factors in the Gaza Strip: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2020; 20:414
 6. World Health Organization. Screening programmes: a short guide. Available at: [https://www.9789289054782eng.pdf\(who.int\)](https://www.9789289054782eng.pdf(who.int)). Accessed December 12, 2020
 7. Haq Z and Hafeez A. Knowledge and communication needs assessment of community health workers in a developing country: a qualitative study. *Human Resources for Health* 2009; 7(59): 1-7.
 8. Yamane, T., 1967. *Statistics: An Introductory Analysis*, 2nd edition, New York: Harper and Row
 9. Mensah KB, Bangalee V, Oosthuizen F. Assessing knowledge of community pharmacists on cancer: A pilot study in Ghana. *Frontiers in Public Health* 2019; 7: 1-7
 10. Grimmett C, Macherianakis A, Rendell H, George H, Kaplan G, Kilgour G, et al. Talking about cancer with confidence: evaluation of cancer awareness training for community-based health workers. *Perspect Public Health* 2014; 134(5): 268–75.
 11. World Health Organization. Four noncommunicable diseases, four shared risk factors. Available at: <https://www.who.int/ncdnet/about/4diseases/en/>. Accessed December 15, 2020
 12. Kyle RG, Nicoll A, Forbat L, Hubbard G. Adolescents' awareness of cancer risk factors and associations with health-related behaviours. *Health Education Research* 2013; 28(5) 816-27.
 13. Munishi OM, McCormack V, Mchome B, Mangi G, Zullig LL, Bartett J, et al. Awareness of cancer risk factors and its signs and symptoms in Northern Tanzania: a cross-sectional survey in the general population and in people living with HIV. *Journal of Cancer Education* 2020; 35:696–704
 14. Balekouzou A, Yin P, Pamatika CM, Nambei SW, Djeintote M, Doromandji E, et al. Assessment of breast cancer knowledge among health workers in Bangui, central African Republic: a cross-sectional study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(8), 3769-76
 15. คณยศ ชัยอาจ, ชนัญญา จิระพรกุล, เนาวรัตน์ มณีนิล. ความรู้เรื่องโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงของประชากรกลุ่มเสี่ยง อำเภอน้ำพอง จังหวัดขอนแก่น.

- วารสารวิจัยสาธารณสุขศาสตร์ 2561;
11(3): 37-44.
16. Brunswick N, Wardle J, Jarvis M. Public awareness of warning signs for cancer in Britain. *Cancer Causes Control* 2001; 12:33-7.
17. Robb K, Stubbings S, Ramirez A, Macleod U, Austoker J, Waller J, et al. Public awareness of cancer in Britain: a population-based survey of adults. *British Journal of Cancer* 2009; 101: 18-23.
18. Ahmed BMS, Amer S, Hussein A, Kampani DD, Hasham AN, Assker MM, et al. Assessing the knowledge of environmental risk factors for cancer among the UAE Population: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17:1-12.
19. จิราพร ศรีพิบูลย์บัตติ, กนกพร หมู่พยัคฆ์, ปนัดดา ปรียทฤณ, สุพินดา เรืองจิรัชญ์ชัย. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการมาใช้บริการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกของสตรีที่อาศัยอยู่ในพื้นที่รับผิดชอบศูนย์สุขภาพชุมชน. *J Nurs Sci* 2011; 29(2): 82-92.
20. ณัฐธยาน์ ภิรมย์สิทธิ์, จาริศรี กุลศิริปัญญา, พัชรี ตันศิริ, กิตติศักดิ์ หลวงพันเทอ. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตัดสินใจเข้ารับการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกของสตรีจังหวัดสุพรรณบุรี. *วารสารวิจัยสุขภาพและการพยาบาล* 2562; 35(2): 95-108.
21. Glanz K, Rimer BK, Viswanath A, editor. *Health behavior and health education: theory, research, and practice* (4th ed.). USA: HB Printing.; 2008.

การประเมินระดับการแสดงออก vitronectin ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่าง ๆ

จริญญา งามขำ¹

มณีนรัตน์ มัสอูดี¹

สมชาย ธนะสิทธิชัย²

กฤติกา บุญมาก¹

อารีย์ ประสิทธิพยงค์³

เทียนแสง พันธุ์ศรี¹

อนุพงษ์ ไชยมูล³

บทคัดย่อ มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในโลก ในปัจจุบันยังไม่มีสารชีวภาพที่มีความจำเพาะต่อการบ่งชี้การเกิดมะเร็งในระยะเริ่มแรก การค้นหาสารบ่งชี้ที่มีประสิทธิภาพชนิดใหม่ ๆ สำหรับการตรวจคัดกรองในระยะเริ่มแรกจะช่วยในการตรวจวินิจฉัยและเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ซึ่ง vitronectin (VN) เป็นโปรตีนในกลุ่มที่มีความสำคัญต่อกระบวนการอักเสบ การยึดติดกันและการแพร่กระจายของเซลล์ มีการศึกษาจำนวนหนึ่งพบว่าระดับการแสดงออกของ VN จะเพิ่มสูงขึ้นในมะเร็งระยะเริ่มต้นบางชนิด รวมทั้งมะเร็งเต้านม การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาสารบ่งชี้ที่มีประสิทธิภาพชนิดใหม่สำหรับการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรก โดยดำเนินการตรวจระดับการแสดงออกของ VN ในซีรัมและพลาสมาของผู้ป่วยมะเร็งในระยะต่าง ๆ จำนวน 112 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวน 13 ราย ด้วยวิธี Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) และตรวจหาระดับการแสดงออกของ CEA และ CA15-3 ซึ่งเป็นสารบ่งชี้มาตรฐานของมะเร็งเต้านมด้วยวิธี Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) จากผลการทดลองพบว่า ระดับการแสดงออกของ VN ในซีรัมและพลาสมาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ II มีปริมาณที่สูงกว่าระยะอื่น ๆ ในขณะที่ระดับการแสดงออกของ CEA และ CA15-3 ในระยะ III-IV สูงกว่าระยะเริ่มแรก (I-II) อย่างไรก็ตามสารบ่งชี้มาตรฐานทั้งสองชนิดคือ CEA, CA15-3 และ VN ในซีรัมของกลุ่มควบคุมมีระดับการแสดงออกที่ค่อนข้างต่ำ นอกจากนี้ผลการศึกษายังสามารถวิเคราะห์ประสิทธิภาพของ VN ในการเป็นตัวบ่งชี้สำหรับการแยกผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มแรกออกจากระยะแพร่กระจาย จากพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของ ROC พบว่า AUC ของระดับการแสดงออกของ VN (0.629) มีความแตกต่างจาก AUC ของ CEA และ CA15-3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) จากผลการทดลองสรุปได้ว่า VN เป็นสารบ่งชี้ที่น่าสนใจในการศึกษาต่อเพื่อคัดกรองการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรก ในขณะที่ระดับการแสดงออกของ CEA และ CA15-3 ในซีรัมก็ยังใช้เป็นตัวบ่งชี้ที่ดีในการตรวจหรือติดตามความรุนแรงของโรคในระยะลุกลามของโรคมะเร็งได้ (วารสารโรคมะเร็ง 2563;41:24-36)

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม vitronectin CEA CA15-3

¹กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, ²สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์, ³กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์, ⁴กลุ่มงานพยาธิวิทยากายวิภาค สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
วันที่รับบทความ 18/1/2564, วันที่แก้ไข 12/3/2564, วันที่ตอบรับบทความ 22/3/2564

Evaluation of vitronectin expression levels from breast cancer patients with different stages

by Jarunya Ngamkham¹, Somchai Thanasitthichai², Aree Prasitthipayong³, Anupong Chaiyamol³, Maneerut Mas-u-dee⁴, Kittika Boonmark¹, Thainsang Phansri¹

¹Division of Research and Academic Support, National Cancer Institute,

²Institute of Medical Research and Technology Assessment, Department of Medical Service, Ministry of Public Health, ³Pathology and Medical Technology Division,

⁴Anatomical Pathology Division, National Cancer Institute

Abstract Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. Currently, there is no specific biomarker for early diagnosis. The identification of potential biomarkers for early detection will ensure a good prognosis and improve the clinical outcome. Vitronectin (VN) is a glycoprotein involved in multifunctional roles in inflammation, cell adhesion, and migration. There are some evidences showed that VN levels were elevated in some cancers, including breast cancer. This study aimed to investigate a new biomarker's efficiency as VN in the early stage of breast cancer. Serum and plasma of VN were collected from 112 breast cancer patients with different stages and 13 healthy women by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The clinical biomarkers of breast cancer as CEA and CA15-3 were used as references. The results showed that serum and plasma VN levels were elevated in breast cancer patients with stage II higher than VN levels in other stages. Whereas serum CEA and CA15-3 levels exhibited higher expression levels in serum from breast cancer patients with advanced-stage (II-IV) than early-stage (0-II). However, both clinical biomarkers, CEA, CA15-3 and VN expression levels from the serum of healthy women, showed low expression levels. The area under the curve (AUC) of ROC was also used to determine the efficiency of VN, found that AUC to be about 0.629 with a $P < 0.05$ in breast cancer with early stage. In conclusion, serum and plasma VN may be promising diagnostic biomarkers that can be detected in the serum and plasma of breast cancer patients with early stage. While serum CEA and CA15-3 were useful markers for predicting aggressive cancer in the advanced stage. (*Thai Cancer J* 2021;41:24-36)

Keywords; breast cancer, vitronectin, CEA, CA15-3

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดใ
ผู้หญิงทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย และมีแนวโน้ม
อุบัติการณ์ของผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มจำนวนขึ้นทุกปี
จากรายงานทางระบาดวิทยาพบอุบัติการณ์การ
เกิดผู้ป่วยรายใหม่และอัตราการตายของผู้หญิงทั่ว
โลกประมาณ 47.8 และ 13.6 ตามลำดับต่อ
ประชากรผู้หญิง 100,000 ราย¹ ในขณะที่ประเทศ
ไทยพบอุบัติการณ์การเกิดผู้ป่วยรายใหม่ในช่วงปี
2556-2558 ประมาณ 31.4 ต่อประชากรผู้หญิงไทย
100,000 ราย² และเพิ่มขึ้นเป็น 37.4 ในปี 2563¹
สาเหตุหลักของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมยังไม่
ทราบเป็นที่แน่ชัด แต่พบปัจจัยเสี่ยงที่มี

ความสัมพันธ์กับการก่อโรคหลายปัจจัย เช่น การ
เปลี่ยนแปลงหรือการกลายพันธุ์ของสาร
พันธุกรรม การสัมผัสสารเคมี รังสี หรือสารก่อ
มะเร็งเป็นระยะเวลานาน ระดับฮอร์โมนที่
เปลี่ยนแปลง ฯลฯ ส่งผลให้เซลล์เกิดความผิดปกติ
เกิดการกลายพันธุ์และเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วจน
กลายเป็นเซลล์มะเร็ง³ อย่างไรก็ตามมะเร็งเต้านม
สามารถป้องกันหรือลดความรุนแรงของโรคได้
หากสามารถตรวจพบในระยะเริ่มแรก ซึ่งการ
ตรวจหาสารทางชีวภาพที่สามารถบ่งชี้หรือ
พยากรณ์โรคในระยะเริ่มแรกจึงมีความสำคัญยิ่ง
เพื่อวางแผนการรักษาที่มีประสิทธิภาพและช่วย
ลดอุบัติการณ์การตายของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ใน

ปัจจุบันสารบ่งชี้ที่ใช้ในการตรวจยืนยันของมะเร็งด้านทางพยาธิวิทยา คือ carcinoembryonic antigen (CEA) และ cancer antigen 15-3 (CA15-3) ที่มักตรวจพบมากในเซลล์มะเร็งด้านที่อยู่ในระยะ late stage (stage III-IV) หรือระยะแพร่กระจาย แต่ตรวจพบค่อนข้างต่ำในมะเร็งด้านในระยะเริ่มแรก⁴⁻⁶ ส่งผลให้กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในบางกลุ่มไม่สามารถตรวจสอบได้ ดังนั้นจึงมีการศึกษาจำนวนมากที่ดำเนินการวิจัยเพื่อค้นหาสารทางชีวภาพที่สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ของการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ รวมทั้งมะเร็งด้าน โดยสารบ่งชี้ของการก่อโรคที่สามารถตรวจได้จากตัวอย่างที่เป็นซีรัมหรือพลาสมาจากเลือด จะเป็นตัวอย่างที่มีการนำมาศึกษาค่อนข้างมากกว่าตัวอย่างชนิดอื่น ๆ เนื่องจากสามารถจัดเก็บและตรวจวิเคราะห์ได้ง่าย รวมทั้งสามารถตรวจติดตามผลได้เป็นระยะ ๆ ต่อการเฝ้าระวังการก่อโรค โดยเฉพาะการตรวจคัดกรองหาความเสี่ยงหรือตรวจหามะเร็งในระยะเริ่มแรกเพื่อนำมาพัฒนาต่อยอดในทางคลินิกต่อไป⁶⁻⁷

Vitronectin (VN หรือ VTN) เป็นสารทางชีวภาพอีกชนิดหนึ่งที่น่าสนใจ เนื่องจากมีรายงานการวิจัยจำนวนหนึ่งพบว่าระดับการแสดงออกของ VN ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งด้านระยะเริ่มแรกค่อนข้างสูงกว่าระยะอื่น ๆ⁸ ซึ่ง VN เป็นโปรตีนในกลุ่มของ adhesion glycoprotein ขนาด 75 kDa ส่วนใหญ่จะถูกสังเคราะห์จากเซลล์ตับสามารถตรวจพบได้ในซีรัม พลาสมา หรือเนื้อเยื่อต่าง ๆ⁹⁻¹¹ โดย VN มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบ (inflammation), cell adhesion, wound healing, cell necrosis, blood coagulation รวมทั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งบางชนิด¹²⁻¹⁴ จากผลในศึกษาของ Ortega-Martinez I และคณะ พบ

ปริมาณระดับการแสดงออกของ VN ในมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma ของผู้ป่วยระยะเริ่มแรกค่อนข้างสูงและจากผลการติดตามผู้ป่วยในกลุ่มนี้ยังพบว่ามะเร็งสามารถพัฒนาเป็นระยะแพร่กระจายภายในระยะเวลาเพียง 2 ปี¹⁵ และจากผลการวิจัยของ Hao W และคณะ พบว่าปริมาณของ VN มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งด้าน โดยตรวจพบระดับของ VN ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งด้านระยะเริ่มแรก (stage 0-I) ค่อนข้างสูงกว่าระยะแพร่กระจาย และพบปริมาณเพียงเล็กน้อยในซีรัมของกลุ่มผู้เข้าร่วมโครงการที่มีสุขภาพดีหรือกลุ่มควบคุม⁸ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kadowaki M และคณะ ที่พบว่าระดับความเข้มข้นของ VN ในผู้ป่วยมะเร็งด้านชนิด ductal carcinoma in situ (DCIS) มีปริมาณเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับตัวอย่างที่เก็บจากกลุ่มคนปกติ และเมื่อย้อมเซลล์ด้วยวิธี immunohistochemistry (IHC) พบการแสดงออกของ VN จำนวนมากบริเวณ small vessel walls ที่อยู่รอบ ๆ เซลล์มะเร็งด้านและชั้นของเมมเบรน extracellular matrix (ECM) ของ stroma¹⁶ ในขณะที่บางรายงานก็พบว่า VN กระตุ้นกระบวนการเกิดมะเร็งโดยระดับการแสดงออกของ VN มีผลต่อการควบคุมการทำงานของ VEGF เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการสร้างเส้นเลือดใหม่ในเซลล์มะเร็ง (angiogenesis)^{8,17-19} และทำงานร่วมกับ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) และ urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) ส่งเสริมให้เซลล์มะเร็งแพร่กระจายผ่าน ECM ไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย^{9,20} นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณความเข้มข้นของ VN ยังช่วยส่งเสริมให้ circulating tumor สามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นได้

เป็นอย่างดี²¹ จากข้อมูลดังกล่าว VN น่าจะเป็นสารบ่งชี้ต่อการเกิดโรคหรือใช้ในการพยากรณ์โรคมะเร็งเต้านมอีกชนิดหนึ่งที่น่าสนใจสำหรับนำมาใช้คัดกรองมะเร็งในระยะเริ่มแรก ซึ่งในการศึกษานี้คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจในการตรวจหาปริมาณหรือความเข้มข้นของ VN ในซีรัมและพลาสมาที่แยกจากเลือดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่าง ๆ ที่เข้ารับการตรวจวินิจฉัยและรักษา ณ สถาบันมะเร็งแห่งชาติและเปรียบเทียบผลการทดลองกับตัวอย่างที่เก็บจากกลุ่มคนปกติเพื่อประเมินความสัมพันธ์ของ VN และการเกิดมะเร็งเต้านม เพื่อเป็นข้อมูลนำไปศึกษาพัฒนาต่อยอดในทางคลินิกต่อไป

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นผู้มารับบริการตรวจและรักษา ณ สถาบันมะเร็งแห่งชาติในช่วงปี พ.ศ. 2560-2562 โดยมีผลยืนยันการตรวจทางพยาธิวิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยา กายวิภาค ซึ่งกลุ่มตัวอย่างจะแบ่งเป็น กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งประกอบด้วยระยะเริ่มแรกคือ Stage 0-I, stage II จำนวน 36 รายและ 41 ราย ตามลำดับระยะลุกลาม (stage III-IV) จำนวน 35 ราย และกลุ่มควบคุมที่เป็นอาสาสมัครที่สุขภาพดีจำนวน 13 ราย ซึ่งผู้เข้าร่วมโครงการทั้งหมดเป็นเพศหญิงและเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยวิธีใด ๆ มาก่อน (new case) โดยก่อนเข้าร่วมโครงการจะได้รับทราบข้อมูลต่าง ๆ ของโครงการวิจัย มีการซักถามประวัติที่อาจเกี่ยวข้องกับการวิจัย และมีการลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ สำหรับโครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการตรวจและรับรองจากคณะกรรมการวิจัยและคณะกรรมการทบทวนวิจัย จริยธรรมการ

วิจัยในมนุษย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ (EC COA 027/2016)

การเก็บและเตรียมตัวอย่าง

ดำเนินการเก็บตัวอย่างเลือดปริมาณ 7 มิลลิลิตร จำนวน 2 หลอด แบ่งเป็นหลอดที่ไม่มี EDTA เพื่อเตรียมซีรัมและหลอดที่บรรจุ EDTA (Greiner bio-one, ไทย) สำหรับเตรียมตัวอย่างที่เป็นพลาสมาจากผู้ป่วยและอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ จากนั้นนำหลอดที่เก็บเลือดทั้งสองปั่นด้วยความเร็ว 3,000 รอบ/นาที เป็นเวลา 10 นาที เพื่อแยกซีรัมและพลาสมาเพื่อนำไปวิเคราะห์ในขั้นตอนต่อไป

การตรวจหาระดับการแสดงออกของ CEA และ CA15-3

สำหรับการตรวจหาสารบ่งชี้มาตรฐานของมะเร็งเต้านมที่ใช้ในการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยาคือ CEA และ CA15-3 โดยดำเนินการตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ ใช้หลักการ electrochemiluminescence immunoassay (sandwich immunoassay, ECLIA) (Roche Diagnostics, สวิตเซอร์แลนด์) และทดสอบด้วยชุดน้ำยาสำเร็จรูป (Roche Diagnostics, เยอรมัน) สำหรับการตรวจ CEA และ CA15-3 นำตัวอย่างซีรัมที่เตรียมจากขั้นตอนแรกมาทำการวิเคราะห์หาระดับการแสดงออกของสารบ่งชี้ทั้งสองชนิดตามขั้นตอนการวิเคราะห์ในเอกสารกำกับของชุดน้ำยาดังกล่าว เครื่องตรวจวิเคราะห์จะคำนวณระดับ CEA และ CA15-3 ที่ได้จากการทดสอบโดยอัตโนมัติจากการเปรียบเทียบกับ calibration curve ซึ่งสัมพันธ์กับความแปรปรวน (CV) ของ within-run และ between-run precision มีค่าไม่เกินร้อยละ 10 และใช้ Elecsys PreciControl Tumor Marker สองช่วงระดับ คือ

ช่วงค่าระดับต่ำ (TM1) และช่วงค่าระดับสูง (TM2) เป็นสารควบคุมคุณภาพ ซึ่งสารควบคุมคุณภาพสามารถเตรียมด้วยการละลายในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิห้องตามปริมาณที่กำหนดในเอกสารประกอบของชุดน้ำยาสำเร็จรูป สามารถเก็บรักษาที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสจนกว่าจะนำมาทดสอบ

การตรวจหาระดับการแสดงออกของ vitronectin (VN)

นำตัวอย่างซีรัมและพลาสมาจำนวนตัวอย่างละ 100 ไมโครลิตร มาดำเนินการวิเคราะห์เพื่อตรวจหาการแสดงออกของ VN ด้วยชุดวิเคราะห์สำเร็จรูป ตามหลักการของ Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) ตามข้อกำหนดและวิธีการที่แนบมากับชุดน้ำยา (Thermal Scientific, สหรัฐอเมริกา) ซึ่งตัวอย่างที่ทดสอบจะถูกบ่มใน anti-human vitronectin precessed 96-well strip plate เป็นระยะเวลา 2.5 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นล้าง plate ที่ทดสอบด้วยน้ำยาล้าง ก่อนเติม 1x biotinylated antibody ที่มีความจำเพาะต่อ VN และ Streptavidin-HRP solution ตามลำดับ ซึ่งในแต่ละขั้นตอนจะบ่ม plate ที่ทดสอบที่อุณหภูมิห้องเป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง และล้างสารที่อยู่ใน plate ด้วย wash buffer ทุกครั้งก่อนเติมน้ำยาชนิดถัดไป จากนั้นดูดสารละลายทิ้งอีกครั้งก่อนเติม substrate บ่มตามเวลาที่กำหนดก่อนจะหยุดปฏิกิริยาทั้งหมดด้วย stop solution นำ plate ที่ทดสอบไปวัดการดูดกลืนแสงที่ 450 nm ด้วย microplate reader (Biotex, สหรัฐอเมริกา) เปรียบเทียบผลการวิเคราะห์กับสารมาตรฐาน

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ในการวิเคราะห์ข้อมูลต่าง ๆ และข้อมูลทางสถิติ ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปคือ SPSS version 23.0 และ Graphpad Prism version 5 โดยคำนวณหาค่าเฉลี่ย (mean), ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD), ค่ามัธยฐาน (median) และ ค่าต่ำสุด - สูงสุด (minimum-maximum) และใช้สถิติ One-way ANOVA หรือ kruskal-wallis analysis ในการเปรียบเทียบระดับการแสดงออกของ CEA, CA15-3 และ VN ในตัวอย่างซีรัมและพลาสมาจากกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและกลุ่มควบคุม โดยกำหนดให้ข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อค่า $P < 0.05$ สำหรับการคำนวณหาความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) สามารถวิเคราะห์หาจาก receiver operating characteristic curve (ROC) และการประมาณค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟ (area under the curve; AUC) เพื่อแสดงว่ามีความแม่นยำในการนำมาประเมินใช้ประโยชน์ในการเป็นตัวบ่งชี้การเกิดมะเร็งในอนาคต²²

ผลการศึกษา

จากการคัดกรองกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 112 ราย ประกอบด้วยกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยในกลุ่มของ stage 0-I จำนวน 36 ราย, stage II จำนวน 41 ราย และ stage III-IV จำนวน 35 ราย โดยแต่ละกลุ่มมีอายุเฉลี่ย 53.72 ± 9.51 ปี (ช่วงอายุ 37-74 ปี), 53.27 ± 12.93 ปี (ช่วงอายุ 25-74 ปี) และ 54.03 ± 9.59 ปี (ช่วงอายุ 29-76 ปี) ตามลำดับ และกลุ่มควบคุมที่เป็นอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 13 ราย ที่มีอายุเฉลี่ย 43.54 ± 16.47 ปี (ช่วงอายุ 23-74 ปี)

จากผลการวิเคราะห์ปริมาณของ CEA และ CA15-3 ที่เป็นสารมาตรฐานในการบ่งชี้ของมะเร็งเต้านมทางห้องปฏิบัติการเทคนิคการแพทย์ในตัวอย่างซีรัม และปริมาณของ VN ในตัวอย่างซีรัมและพลาสมาจากเลือดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและกลุ่มควบคุมนั้น จากผลการศึกษานี้ พบว่าการแจกแจงของข้อมูลในแต่ละกลุ่มที่ทำการทดลองมีความแปรปรวนไม่เป็นแบบปกติ (non-normal distribution) จึงดำเนินการวิเคราะห์ทางสถิติด้วยวิธี kruskal-wallis analysis พบว่า ระดับของสาร CEA ในซีรัมของกลุ่มควบคุม, ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม stage 0-I และ stage II มีค่ามัธยฐาน (median) อยู่

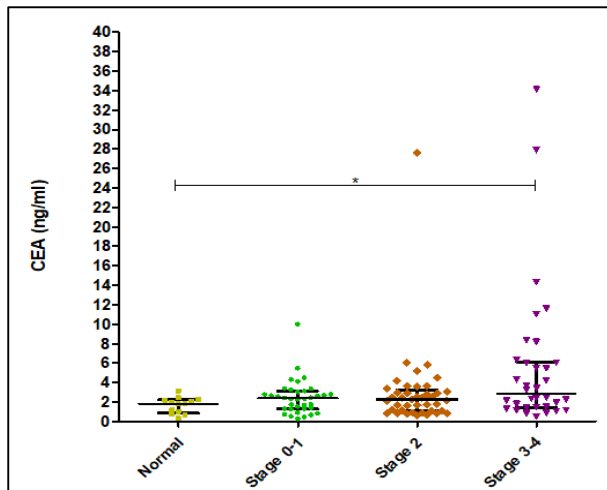
ที่ 1.84 (0.31-3.15), 2.39 (0.28-10.0) และ 2.26 (0.65-27.60) ng/ml ตามลำดับ ในขณะที่ระดับการแสดงออกของ CA15-3 ในซีรัมมีค่ามัธยฐาน 15.03 (3.57-31.90) และ 14.40 (4.31-29.40) IU/ml ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 0-I และ II ตามลำดับ แต่ระดับการแสดงออกของ CEA และ CA15-3 ของกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านม stage III-IV มีค่า 2.86 (0.49-34.10) และ 21.0 (6.28-114.0) ตามลำดับ ซึ่งถือว่าสูงกว่าระดับที่ตรวจพบในซีรัมหรือพลาสมาของกลุ่มอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 1, รูปที่ 1A และ 1B

ตารางที่ 1 ระดับการแสดงออกของ CEA, CA15-3, serum VN และ plasma VN ในตัวอย่างเลือดจากกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่าง ๆ และกลุ่มควบคุม (n=125)

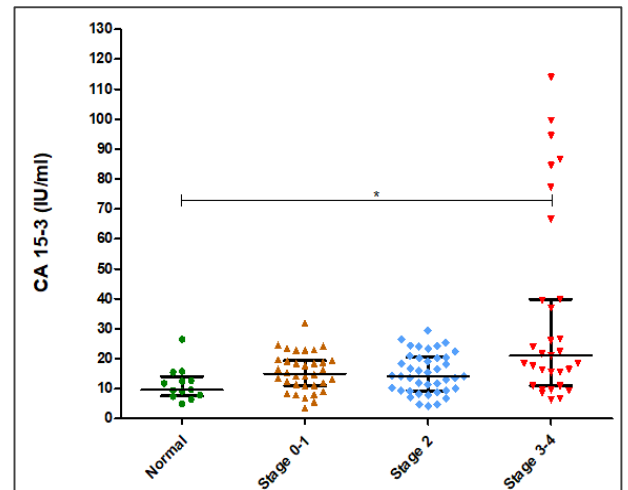
Sample group	Number (%)	CEA (ng/ml) Median (min-max)	CA15-3 (IU/ml) Median (min-max)	Serum VN (ng/ml) Median (min-max)	Plasma VN (ng/ml) Median (min-max)
Normal	13 (10.4)	1.84 (0.31-3.15)	9.67 (5.03-26.50)	0.92 (0.60-3.81)	0.81 (0.62-1.13)
Breast cancer					
Stage 0-I	36 (28.8)	2.39 (0.28-10.0)	15.03 (3.57-31.90)	5.06 (1.02-8.39)	3.32 (0.74-4.35)
Stage II	41 (32.8)	2.26 (0.65-27.60)	14.40 (4.31-29.40)	6.15 (3.99-10.71)	3.56 (2.00-5.03)
Stage III-IV	35 (28.0)	2.86 (0.49-34.10)	21.0 (6.28-114.0)	5.11 (0.94-17.70)	2.66 (0.56-4.12)

สำหรับผลการวิเคราะห์ระดับของปริมาณ VN ที่ตรวจพบในซีรัมและพลาสมาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่าง ๆ เทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่า ปริมาณของ VN ที่ตรวจพบในซีรัมและพลาสมาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะที่ II สูงกว่าระยะอื่น ๆ นั่นคือมีค่ามัธยฐาน 6.15

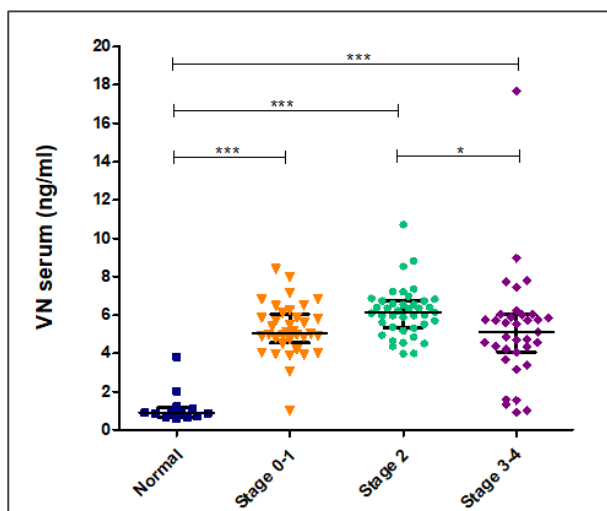
(3.99-10.71) และ 3.56 (2.00-5.03) ng/ml ในซีรัมและพลาสมาตามลำดับ ในขณะที่ผลการทดลองในตัวอย่างจากคนปกติไม่พบความแตกต่างของ VN ที่ตรวจพบทั้งในตัวอย่างทั้งสองชนิด ดังแสดงในตารางที่ 1, รูปที่ 1C และ 1D



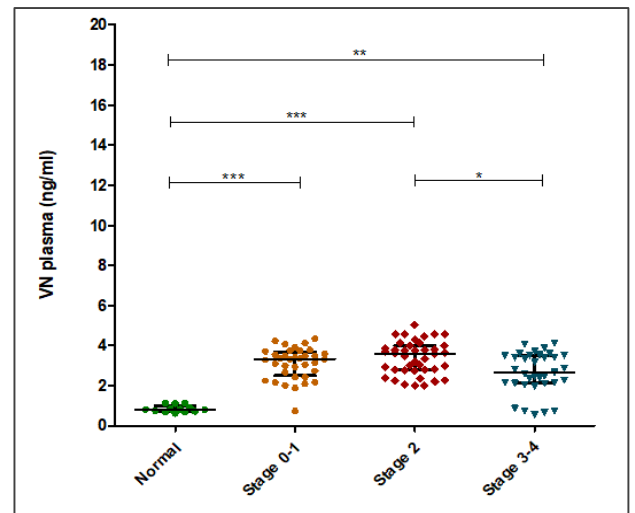
(A) CEA



(B) CA15-3



(C) VN in Serum



(D) VN in Plasma

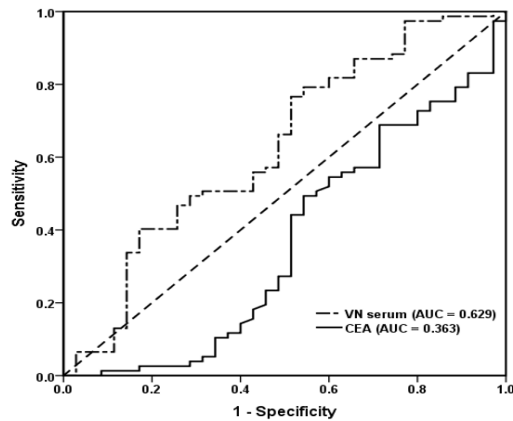
รูปที่ 1 Box graph เปรียบเทียบระดับการแสดงออกของ CEA, CA15-3, serum VN และ plasma VN ในตัวอย่างเลือดจากกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่าง ๆ และกลุ่มควบคุม (n=125), โดยมีค่าความเชื่อมั่นทางสถิติที่ 95% ซึ่ง * $P<0.05$, *** $P<0.001$

จากผลการวิเคราะห์ sensitivity และ specificity ของ VN และสารบ่งชี้มาตรฐาน CEA, CA15-3 ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการวินิจฉัยว่าอยู่ในระยะเริ่มต้น (stage 0-II) และระยะลุกลาม (stage III-IV) ด้วย Receiver operating characteristic curve (ROC) เพื่อประเมินค่าพื้นที่ใต้กราฟ (Area under curve; AUC) ซึ่งค่าพื้นที่ที่มีค่าใกล้เคียงกับ 1 จะมีความแม่นยำในระดับสูงต่อการนำมาใช้ประโยชน์ในทางคลินิก

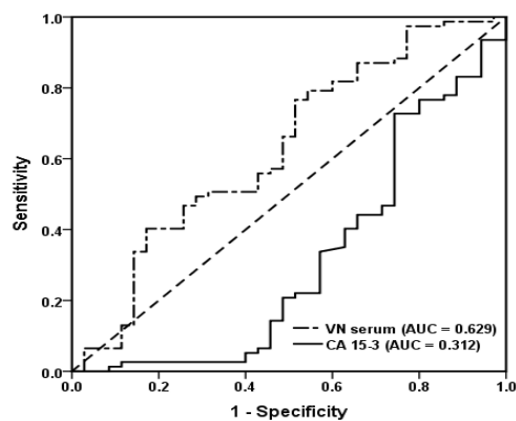
จากผลการวิเคราะห์พบว่า กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรกมีค่า AUC หรือพื้นที่ใต้กราฟของ VN สูงกว่า CEA และ CA15-3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) นั่นคือ P -value เท่ากับ 0.02 และ 0.01 ตามลำดับ ซึ่ง VN สามารถบ่งชี้ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรกได้ดีกว่า โดยมีพื้นที่ใต้โค้ง 0.629 ในขณะที่ CEA และ CA15-3 จะแสดงพื้นที่ใต้โค้งประมาณ 0.363 และ 0.312 ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 2 สำหรับผล

การศึกษาในระยะลุกลาม (stage III-IV) พบว่า สารบ่งชี้มาตรฐาน CEA และ C15-3 มีความแม่นยำมากกว่า VN โดยพื้นที่ใต้กราฟของ CEA

และ CA15-3 เท่ากับ 0.637 และ 0.688 ตามลำดับ ในขณะที่ VN จะอยู่มีค่าพื้นที่ใต้กราฟเท่ากับ 0.371 ดังแสดงในรูปที่ 3

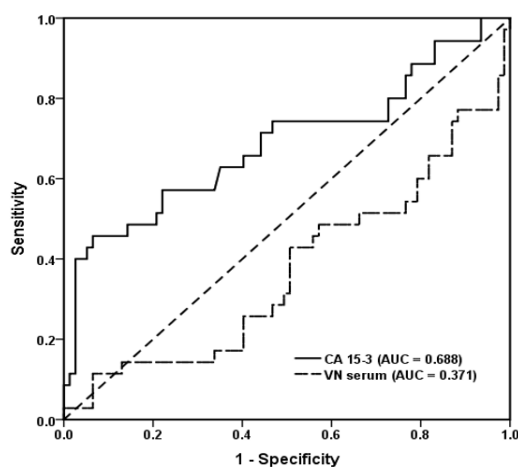


(A) CEA และ VN

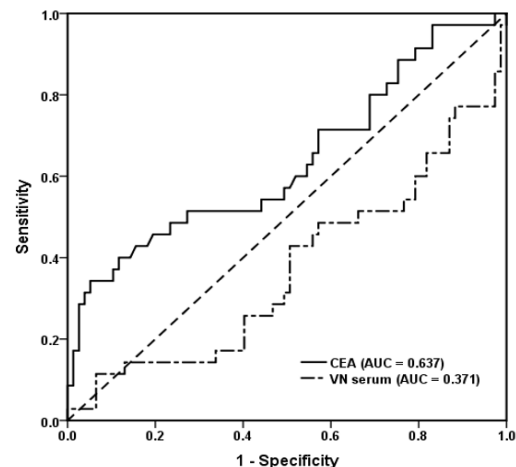


(B) CA15-3 และ VN

รูปที่ 2 Receiver operating characteristic curve (ROC) ของ CEA และ serum VN (A) และ CA15-3 และ serum VN (B) ในการบ่งชี้ sensitivity และ specificity สำหรับการตรวจในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรก (Stage 0-II)



(A) CEA และ VN



(B) CA15-3 และ VN

รูปที่ 3 Receiver operating characteristic curve (ROC) ของ CEA และ serum VN (A) และ CA15-3 และ serum VN (B) ในการบ่งชี้ sensitivity และ specificity สำหรับการตรวจในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะลุกลาม (Stage III-IV)

วิจารณ์และสรุป

จากผลการทดสอบระดับของสาร CEA และ CA15-3 ซึ่งเป็นสารบ่งชี้มาตรฐานของมะเร็งเต้านมที่ใช้ทั่วไปในห้องปฏิบัติการทางพยาธิวิทยา ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะ

ต่าง ๆ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่า ระดับของ CEA และ CA15-3 ในตัวอย่างซีรัมจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะที่ III-IV มีค่าเกินจากค่าอ้างอิงที่กำหนด โดยเฉพาะผลการตรวจในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ IV จะเพิ่มสูงกว่าที่

ตรวจพบในคนปกติอย่างชัดเจน ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Samy N และคณะ²³ และข้อมูลทางพยาธิวิทยาที่มักตรวจพบระดับของ CEA และ CA15-3 ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะลุกลามหรือ advance stage สูงกว่าระยะอื่น ๆ มักตรวจพบในระยะเริ่มต้น (stage 0-II) ก่อนข้างต่ำแต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ระดับการแสดงออกของ CEA และ CA15-3 ในกลุ่มที่นำมาทดสอบโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะ III-IV พบการกระจายของข้อมูลมาก ส่งผลให้ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานค่อนข้างกว้าง หากเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างอาจทำให้การกระจายของกลุ่มข้อมูลลดลง ในขณะที่การตรวจหาระดับการแสดงออกของ VN ในการศึกษานี้จะทำการตรวจทั้งในตัวอย่างซีรัมและพลาสมาที่แยกจากเลือดของผู้เข้าร่วมโครงการเพื่อประเมินปริมาณของ VN ในตัวอย่างที่ต่างกัน จากผลการทดลอง พบว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มต้น (stage 0-II) พบปริมาณ VN สูงกว่าของผู้ป่วยระยะ III-IV ทั้งในซีรัมและพลาสมา และพบปริมาณมากที่สุดในระยะที่ II แต่ผลการตรวจวิเคราะห์ระดับของ VN ในตัวอย่างพลาสมาจะพบผลที่ค่อนข้างแตกต่างจากผลการทดสอบในซีรัมจากผู้ป่วยรายเดียวกัน ทั้งนี้อาจมีสาเหตุเนื่องมาจากชุดน้ำยาลำเร็จรูปที่ผลิตสำหรับการตรวจหา VN และนำมาใช้ในการทดสอบในการศึกษานี้เป็นชุดน้ำยาสำหรับการทดสอบด้วยเทคนิค ELISA ที่เหมาะกับการทดสอบในตัวอย่างจากซีรัมมากกว่าพลาสมา รวมทั้งสารอ้างอิง (reference) ที่ใช้ในการเปรียบเทียบผลการทดสอบก็เป็นซีรัม ดังนั้นอาจมีผลต่อความแม่นยำของการวิเคราะห์ นอกจากนี้อาจเป็นผลเนื่องมาจากวิธีที่ใช้ในการแยกซีรัมและพลาสมามีความแตกต่างกันในการใช้ EDTA มาช่วยยับยั้งการเกิด coagulation หรือ

การแข็งตัวของเลือดส่งผลให้ปริมาณหรือชนิดของโปรตีน (protein composition) บางชนิดที่อยู่ในตัวอย่างทั้งสองมีความแตกต่างกัน¹⁴ ซึ่งตัวอย่างซีรัมน่าจะใช้เป็นตัวที่ดีในการนำมาทดสอบ ทั้งนี้เพราะมีความคลาดเคลื่อนน้อยกว่าแต่อย่างไรก็ตามผลที่ได้จากการทดสอบในตัวอย่างทั้งสองชนิดก็มีความแตกต่างเพียงเล็กน้อย และเมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษารายอื่น ๆ พบว่าผลการทดสอบนี้จะแตกต่างเพียงเล็กน้อยจากผลการทดลองของ Hao W และคณะ⁸ ที่ตรวจพบระดับของ VN ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 0-I มากที่สุด แต่สอดคล้องผลการศึกษารายของ Kadowaki M และคณะ¹⁶ พบว่าระดับการแสดงออกของโปรตีน VN ในเซลล์มะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรกสูงกว่าเซลล์มะเร็งเต้านมในระยะลุกลามหรือ advance stage ซึ่งผลที่ดำเนินการทดสอบในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในแต่ละการศึกษาอาจพบความแตกต่างได้ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับจำนวนตัวอย่างที่นำมาทดสอบ วิธีการและเครื่องมือที่ใช้ในการทดสอบ ฯลฯ แต่อย่างไรก็ตาม ปริมาณของ VN ที่เพิ่มขึ้นในแต่ละการศึกษาจะพบในระยะเริ่มต้น (stage 0-II) มากกว่าระยะลุกลาม (stage III-IV) นอกจากนี้ยังพบผลการศึกษารายของ Ortega-Martinez I และคณะ ที่ตรวจพบระดับการแสดงออกของ VN ก่อนข้างสูงในเซลล์มะเร็งชนิดอื่น ได้แก่เซลล์มะเร็งผิวหนังชนิด melanoma และปริมาณจะลดลงในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ III-IV โดยเฉพาะในช่วงที่พบการแพร่กระจาย (metastasis) ของเซลล์มะเร็ง¹⁵ และยังพบว่าผู้ป่วยในระยะเริ่มแรกที่ตรวจพบการแสดงออกของ VN ในซีรัมมีปริมาณสูงมากกว่า 2.5 เท่าของปริมาณที่พบในคนปกติจะมีความเสี่ยงหรือโอกาสที่เซลล์มะเร็งจะมีการพัฒนาและแพร่กระจายได้สูงกว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบเพียง

เล็กน้อยหรือไม่พบเลย¹⁵ โดยผลการศึกษานี้ สอดคล้องกับผลการทดลองของ Bera A และคณะ ที่ดำเนินการศึกษาถึงบทบาทของ VN ในเซลล์มะเร็งเต้านม พบว่า กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่ตรวจพบ VN ในระดับสูง จะมีอัตราการรอดชีพ (overall survival rate) ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่พบ ปริมาณ VN เพียงเล็กน้อยหรือไม่พบเลย²⁴ และจากผลการศึกษาของ Schneider G และคณะ พบว่า ระดับการแสดงออกของ VN ที่ลดลงในผู้ป่วยมะเร็งระยะ III-IV อาจมีสาเหตุมาจาก VN เป็นสารตั้งต้น (precursor) ของสารสังเคราะห์ใน กลุ่ม fibrinogen ที่มีบทบาทสำคัญในการเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเกิดการแพร่กระจายไปสู่ ส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ในการสังเคราะห์ fibrinogen จำเป็นต้องใช้ VN ที่เพิ่มขึ้นในเซลล์ในช่วงแรกของของการเกิดเซลล์มะเร็ง และเมื่อเข้าสู่ระยะที่เซลล์มะเร็งมีการแพร่กระจายปริมาณของ VN จึงถูกนำไปใช้ในการสังเคราะห์ fibrinogen ส่งผลให้ VN ลดลงในเซลล์มะเร็งระยะนี้¹⁴ นอกจากนี้ยังพบว่า ปริมาณของ VN ยังมีความสัมพันธ์กับการทำงานของ urokinase-type plasminogen activator (uPA) ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (metastasis and invasion)^{5,8} และจากผลการทดลองของ Kim BK และคณะ ได้ตั้งข้อสันนิษฐานว่าระดับของ VN ที่ลดลงในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามหรือแพร่กระจาย อาจมีสาเหตุมาจากผลสะท้อน (reflect) ของ turnover rate ในเซลล์มะเร็งที่เพิ่มจำนวนมากขึ้น²⁵

นอกจากนี้จากผลการวิจัยบางส่วนที่ศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ VN และปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านม เช่น อายุ ขนาดของก้อนมะเร็ง (tumor size) ระยะของโรค (stage) ฯลฯ พบว่า ระดับของ VN มีความสัมพันธ์

ต่อขนาดของก้อนมะเร็ง, การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง (lymph node status) และระยะของโรค (clinical stage) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับอายุ, การแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนชนิดต่าง (hormone receptors), histological grade ฯลฯ⁸ ทั้งนี้อาจเนื่องจาก VN เป็นสารในกลุ่มของ adhesion molecule ที่มีบทบาทสำคัญต่อการยึดติดกันของเซลล์ใน basement membrane มักไม่ค่อยพบในเลือดหรือในระบบไหลเวียนของร่างกาย แต่มักตรวจพบในเซลล์มะเร็งที่มีการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วจนทำให้เซลล์บางส่วนหลุดจากการเกาะติดบนเมมเบรน ซึ่งเป็นกระบวนการเริ่มต้นของการเกิดการลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังส่วนต่าง ๆ ภายในร่างกาย จึงทำให้สามารถตรวจพบ VN ในเลือด แต่จะไม่พบในคนที่สุขภาพดี ไม่มีปัญหาสุขภาพอื่น ๆ เช่น โรคที่เกี่ยวข้องกับปอด หรือพบในปริมาณที่น้อยมาก^{13,14} ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าวสอดคล้องกับผลการวิจัยของ Kubota K และคณะที่เปรียบเทียบระดับของ VN ในซีรัมและพลาสมาจากเลือดของผู้ที่มีสุขภาพดีจำนวน 104 ราย พบว่าระดับของ VN ทั้งในซีรัมและพลาสมาไม่มีความสัมพันธ์กับอายุ, เพศ หรือชนิดของกลุ่มเลือด²⁶ จากข้อมูลดังกล่าวจะยืนยันผล การศึกษานี้ที่อายุของกลุ่มผู้ป่วยและกลุ่มของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการที่พบค่าเฉลี่ยของอายุต่างกันไม่มีผลต่อการแสดงออกของ VN สำหรับตัวอย่างที่นำมาทดสอบก็ดำเนินการเก็บจากผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่เพิ่งได้รับการตรวจวินิจฉัย และไม่มีประวัติโรคอื่น ๆ ที่น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับระดับการแสดงออกของ VN เช่น โรคปอดเช่นกัน ในการศึกษานี้จะพบว่าการกระจายของข้อมูลค่อนข้างมากเนื่องจากจำนวนตัวอย่างที่นำมาศึกษาในแต่ละกลุ่มมีค่อนข้างจำกัด

ดังนั้นการเพิ่มจำนวนของตัวอย่างที่นำมาศึกษาให้มากขึ้นน่าจะช่วยลดความแปรปรวนของข้อมูล แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลจากผลการศึกษานี้ก็สามารบ่งชี้ในเบื้องต้นถึงระดับการแสดงออกของ VN ในแต่ละระยะของโรคมะเร็งเต้านมเพื่อนำมาศึกษาต่อหรือวางแผนการรักษาต่อไป

จากผลการศึกษาความไวในการใช้เป็นตัวบ่งชี้กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรกและระยะลุกลามด้วยกราฟ ROC และพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ตามเกณฑ์ของ Swet JA ที่กำหนดค่าพื้นที่ใต้กราฟ 0.7-0.9 แสดงความแม่นยำในการนำไปใช้ประโยชน์²² ซึ่งจากผลการศึกษา ค่า AUC ของ VN ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งระยะแรกมีค่าประมาณ 0.629 ในขณะที่ CEA และ CA15-3 มีค่า 0.637 และ 0.688 ตามลำดับ ซึ่งมีค่าที่ต่ำกว่ามาตรฐานที่ Swet JA กำหนดเพียงเล็กน้อย ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากจำนวนตัวอย่างที่นำมาทดสอบในแต่ละกลุ่มมีค่อนข้างน้อยส่งผลให้ค่า AUC ที่ได้ต่ำกว่าที่กำหนด ซึ่งหากเพิ่มจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มในการนำมาทดสอบอาจส่งผลให้ค่า AUC เพิ่มขึ้นและความคลาดเคลื่อนของกลุ่มตัวอย่างจะลดลง แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าระดับการแสดงออกของ CEA สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Li X และคณะ ที่วิเคราะห์พื้นที่ใต้กราฟของ CEA ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้เท่ากับ 0.695²⁷

จากผลการทดลองและรายงานการวิจัยสรุปได้ว่า VN น่าจะเป็นสารบ่งชี้ที่น่าสนใจที่นำมาใช้เป็นทางเลือกหนึ่งของการตรวจวิเคราะห์วินิจฉัยผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรก (early stage) ควบคู่กับสารบ่งชี้มาตรฐาน CEA และ CA15-3 ที่เหมาะสมกับการบ่งชี้การเกิดมะเร็งระยะ III-IV (advance stage) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ

ของการตรวจและวางแผนการรักษาที่มีประสิทธิภาพต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่กลุ่มงานศัลยศาสตร์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่อำนวยความสะดวกในการสืบค้นข้อมูลและคัดกรองกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในโครงการวิจัย ซึ่งโครงการวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากงบประมาณแผ่นดิน (งบบูรณาการวิจัยและนวัตกรรม) ประจำปี 2561-2562

เอกสารอ้างอิง

1. GLOBOCAN 2020. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. Available at <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>. Accessed on January 19, 2021.
2. Imsamran W, Pattatang A, Supaattagorn P, Chaiwiriyabunya I, Namthaisong K, Wongsena M et al editors. Cancer in Thailand Vol IX, 2013-2015, Bangkok 2018.
3. Wikipedia. Breast cancer. Available at http://en.wikipedia.org/wiki/Breast_cancer. Accessed on January 19, 2021.
4. Duffy MJ, Evoy D, McDermott EW. CA15-3: uses and limitation as a biomarker for breast cancer. Clinia Chimica Acta 2010;411:1869-74.
5. Lumachi F, Basso SMM. Serum tumor markers in patients with breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2004;4:921-31.
6. Mirabelli P, Incoronato M. Usefulness of traditional serum biomarkers for management of breast cancer patients. Biomed Res Int 2013;2013:685641.
7. Maric P, Ozretic P, Levanat S, Oreskovic S, Antunac K, Beketic-Oreskovic L. Tumor Markers in Breast Cancer-Evaluation of their

- Clinical Usefulness. *CollAntropol* 2011;35: 241-7.
8. Hao W, Zhang X, Xiu B, Yang X, Hu S, Liu Z, et al. Vitronectin: a promising breast cancer serum biomarker for early diagnosis of breast cancer in patients. *Tumor Biol* 2016;37: 8909-16.
9. Aaboe M, Offersen BV, Christensen A, Angreasen PA. Vitronectin in human breast carcinoma. *Biochim Biophys Acta* 2003;1638: 72-83.
10. Burgos-Panadero R, Noguera I, Canete A, Navarro S, Noguera R. Vitronectin as a molecular player of the tumor microenvironment in neuroblastoma. *BMC* 2019;19:479.
11. Seiffert D. Constitutive and regulated expression of vitronectin. *Histol Histopathol* 1997;12: 787-97.
12. Chow S, Girolamo ND. Vitronectin: A Migration and Wound Healing Factors for Human Corneal Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:6590-600.
13. Salazer-Pelazar LM, Abraham T, Herrera AM, Correa MA, Ortega JE, Pare PD, et al. Vitronectin Expression in the Airways of Subjects with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE* 2015;10:e0119717.
14. Schneider G, Bryndza E, Poniewierska-Baran A, Serwin K, Suszynska M, Sellers ZP, et al. Evidence that vitronectin is a potent migration-enhancing factor for cancer cells chaperoned by fibrinogen: a novel view of the metastasis of cancer cells to low fibrinogen lymphatics and body cavities. *Oncotarget* 2016;7:69829-43.
15. Ortega-Martinez I, gardeazabal J, Erramuzpe A, Sanchez-Diez A, Cortes J, Garcia-Vazquez MD, et al. Vitronectin and dermcidin serum levels predict the metastatic pregression of AJCC I-II early-stage melanoma. *Int J Cancer* 2016;139:1598-607.
16. Kadowaki M, Sangai T, Nagashima T, Sakakibara M, Yoshitomi H, Takano S, et al. Identification of vitronectin as a novel serum marker for early breast cancer detection using a new proteomic approach. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:1105-15.
17. Zhu W, Li W, Yang G, Fu C, Jiang G, Hu Q, et al. Vitronectin silencing inhibits hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Future Oncol* 2015;11:251-8.
18. Kashyap AS, Hollier BG, Manton KJ, Satyamoorthy K, Leavesley DI, Upton Z. Insulin-like growth factor-I: vitronectin complex-induced changes in gene expression effect breast cell survival and migration. *Endocrinology* 2011;152:1388-401.
19. Li R, Luo M, Ren M, Chen N, Xia J, Deng X, et al. Vitronectin regulation of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *J Vasc Res* 2014;51:110-7.
20. Pola C, Formenti SC, Schneider RJ. Vitronectin-alpha v beta3 integrin engagement directs hypoxia-resistant mTOR activity and sustained protein synthesis linked to invasion by breast cancer cells. *Cancer Res* 2013;73:4571-8.
21. Gladson CL, Cheresch DA. Glioblastoma expression of vitronectin and the alpha v beta 3 integrin. Adhesion mechanism of transformed glial cells. *J Clin invest* 1991;88:1924-32.
22. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285-93.
23. Samy N, Ragab HM, Abd El Maksoud N, Shaalan M. Prognosis significance of serum Her2/neu, BCL2, CA15-3 and CEA in breast cancer patients: A short follow-up. *Cancer Biomarkers* 2010;6:63-72.

24. Bera A, Subramanian M, Karaian J, Eklund M, Radhakrishnan S, Gana N, et al. Functional role of vitronectin in breast cancer. PLoS ONE 2020;15:e0242141
25. Kim BK, Lee JW, Park PJ, Shin YS, Lee WY, Lee KA, et al. The multiplex bead array approach to identifying serum biomarkers associated with breast cancer. Breast Cancer Res 2009;11: R22.
26. Kubota K, Katayama S, Matsuda M, Hayashi M. Three types of vitronectin in human blood. Cell Struct Funct 1988;13:123-8.
27. LI X, DAID ,CHEN B, TANG H, XIE X, WEI W. Determination of the prognostic value of preoperative CA15-3 and CEA in predicting the prognosis of young patients with breast cancer. Oncol Lett 2018;16:4679-88.

อันตรกิริยาระหว่างยายับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนไคเนสกับกลุ่มยาลดกรดในกระเพาะอาหาร

ภญ.บุษบา ตระการสง่า

บทคัดย่อ Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) เป็นยากลุ่มใหม่ที่ได้รับการรับรองในการรักษามะเร็งของระบบเลือดและมะเร็งชนิดก้อน และได้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เนื่องจากรูปแบบของยาเป็นชนิดเม็ดรับประทาน ซึ่งเพิ่มความสะดวกให้กับผู้ป่วยในการรับการรักษา อย่างไรก็ตามยังมีข้อควรเฝ้าระวัง คือปัญหาอันตรกิริยาของยาที่เกิดขึ้นระหว่างการดูดซึมยาซึ่งอาจมีผลกระทบต่อประสิทธิภาพของการรักษา ผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่จะได้รับยาลดกรดในกระเพาะอาหารร่วมด้วย แต่ยากลุ่มนี้จะทำให้ยา TKIs ที่มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อนถูกดูดซึมได้น้อยลง ส่งผลกระทบต่อระดับยาในเลือด ปัจจุบันข้อมูลคำแนะนำในการใช้ยาทั้งสองกลุ่มร่วมกันมีค่อนข้างจำกัดและไม่มีคำแนะนำมาตรฐานในการใช้ยา ดังนั้นในฐานะของเภสัชกรที่ร่วมดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ใช้ยา TKIs จึงควรให้ความสำคัญและนำข้อมูลที่มีอยู่มาพิจารณาหาการจัดการที่เหมาะสมเพื่อประสิทธิภาพการรักษาที่สูงสุดให้แก่ผู้ป่วย (วารสาร โรคมะเร็ง 2563;41:37-48)

คำสำคัญ: โรคมะเร็ง การรักษาแบบมุ่งเป้า ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร อันตรกิริยาของยา

หน่วยผสมยาเคมีบำบัด กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กรุงเทพมหานคร

วันที่รับบทความ 23/6/2563, วันที่แก้ไข 1/3/2564, วันที่ตอบรับบทความ 22/3/2564

Drug Interaction between Tyrosine Kinase Inhibitors and Antacids

by **Bussaba Trakarnsanga**

Cytotoxic Compounding Unit, Pharmacy Department, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract In the past decade, Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have been approved as a treatment for hematologic malignancy and several types of cancers. Since then, they have been extensively prescribed due to their convenient route of administration as oral tablets. However, there are some concerns regarding drug-drug interactions, which may affect the efficiency of the treatment. Antacids, which are also prescribed for many cancer patients during treatment, can increase gastric pH and decrease TKIs solubility, bioavailability, and treatment efficacy. The information concerning the uses of TKIs with antacids is still limited, and there is no standard recommendation regarding the combination use of both drugs for cancer treatments. Therefore, this review integrates pharmacological data and results from the combination-use trial to provide a guideline for using both drugs that minimize drug-drug interactions and retain the TKIs treatment's efficiency. (*Thai Cancer J* 2021;41:37-48)

Keyword: cancer, targeted therapy, antacids, drug interactions

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญทั้งในระดับประเทศและระดับโลก ส่งผลให้มีการศึกษาวิจัยอย่างแพร่หลายเพื่อนำไปสู่แนวทางการรักษาอันเกิดประสิทธิผลสูงสุด จากความก้าวหน้าทางวิทยาการโดยเฉพาะอย่างยิ่งด้านอนุชีววิทยาที่ค้นพบกลไกการเกิดเซลล์มะเร็งทำให้เกิดการพัฒนาาใหม่ ๆ ที่จำเพาะต่อกลไกดังกล่าว ซึ่งถูกเรียกว่า การรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) อันได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม monoclonal antibodies และ กลุ่ม tyrosine kinase inhibitors (TKIs) ซึ่งช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยา TKIs ที่ส่วนใหญ่เป็นยาในรูปแบบรับประทาน ที่นอกจากจะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาแล้ว ยังทำให้ผู้ป่วยมีความสะดวกในการใช้มากกว่ายาฉีด¹ อย่างไรก็ตาม การรับประทานยา กลุ่ม TKIs นอกจากที่จะต้องตระหนักถึงความสม่ำเสมอในการรับประทานยา และอาการข้างเคียงที่แตกต่างจากการใช้ยาเคมีบำบัดแล้ว ยังมี

ข้อควรระวังที่เกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ของยา TKIs นี้ด้วย เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอันตรกิริยาที่อาจลดประสิทธิภาพหรือเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยา TKIs ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง²

ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร (antacids) เป็นยากลุ่มที่มีการใช้อย่างแพร่หลายทั้งในผู้ป่วยทั่วไปและในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ผู้ป่วยมะเร็งอาจจำเป็นต้องใช้ยาลดกรดเป็นครั้งคราวเนื่องจากภาวะกรดเกินในกระเพาะอาหารหรือใช้ร่วมกับยา กลุ่มที่ระคายเคืองกระเพาะอาหารเพื่อป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร หรือยาลดกรดอาจเป็นยาที่ผู้ป่วยมะเร็งที่มีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วยต้องใช้อย่างต่อเนื่อง อาทิ ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่จำเป็นต้องใช้ยา aspirin หรือ antiplatelet อื่น ๆ ซึ่งมักจะมีการสั่งใช้ยาลดกรดเพื่อป้องกันการภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ดังนั้นโอกาสที่ยา TKIs จะถูกสั่งใช้ร่วมกับยาลดกรดจึงเป็นเหตุการณ์ที่พบได้บ่อย เภสัชกรจึงควรมี

ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับความเสี่ยง กลไก รวมถึงผลกระทบจากการเกิดอันตรกิริยาของการใช้ยา TKIs ร่วมกับยาลดกรด เพื่อเฝ้าระวัง ป้องกัน และ แก้ไขเมื่อเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวได้อย่างถูกต้อง และมีประสิทธิผล

Tyrosine kinase inhibitors

Tyrosine kinase เป็นเอนไซม์กลุ่มย่อยหนึ่งของ protein kinase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำให้เกิดการเคลื่อนย้ายหมู่ phosphate จาก ATP (adenosine triphosphate) ไปยังโปรตีนในเซลล์ หรือ การเกิด phosphorylation³ ซึ่งเป็นเหมือน สวิตช์เปิดปิดการทำงานของโปรตีนภายในเซลล์ เซลล์มะเร็งบางชนิดมีการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ tyrosine kinase ทำให้เกิดการ ทำงานตลอดเวลา และมีการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็งอย่างไม่หยุดยั้ง จึงมีการพัฒนายาซึ่งเป็นโมเลกุลขนาดเล็ก (small molecule) ที่สามารถเข้าสู่ภายในเซลล์ เพื่อยับยั้ง การทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ที่ เฉพาะเจาะจงกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง แต่ละชนิด จึงช่วยหยุดการเจริญเติบโตของ เซลล์มะเร็งได้

TKIs ชนิดแรกที่ได้รับการอนุมัติโดย คณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ในปี 2001 ได้แก่ imatinib (Gleevec®) ที่มีกลไกยับยั้ง bcr-abl tyrosine kinase เพื่อใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเรื้อรัง (chronic myeloid leukemia; CML) และ ผู้ป่วยโรคเนื้องอก ชนิด stromal ในทางเดินอาหาร (gastro-intestinal stromal tumors; GIST) นับจากนั้นเป็นต้นมา ตลอดระยะเวลาเกือบ 20 ปี มียา TKIs ชนิดใหม่ ๆ

ที่ได้รับการอนุมัติโดยคณะกรรมการอาหารและยา จากประเทศต่าง ๆ มากมายเพื่อนำไปใช้รักษา ผู้ป่วยมะเร็งอีกหลากหลายชนิด จากประสิทธิผลที่ มีการรายงานในงานวิจัยทางคลินิก ทำให้ยา TKIs หลายชนิดได้รับการยอมรับให้เป็นทางเลือกแรก ๆ ในการรักษาโรคมะเร็งจากแนวทางเวชปฏิบัติของ ทั้งสหรัฐอเมริกาและยุโรป เช่น การรักษา โรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะกระจาย (Non-small cell lung cancer) นอกจากผลตรวจทาง พยาธิวิทยาแล้ว แนวทางเวชปฏิบัติแนะนำให้มีการ ตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของยีนบนตัวรับบน เซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ เช่น EGFR, ALK, ROS1, BRAF เพื่อพิจารณาการใช้ยา TKIs ที่จำเพาะ เจาะจงกับลักษณะทางพันธุกรรมแต่ละชนิด เช่น erlotinib, alectinib, crizotinib, หรือ dabrafenib ร่วมกับ trametinib เป็นต้น⁴

ยา TKIs เป็นยาชนิดเม็ด สำหรับ รับประทาน ส่วนใหญ่มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อน ซึ่ง การละลายจะขึ้นกับ 2 ปัจจัยที่สำคัญคือ pH ใน กระเพาะอาหาร และ pKa ของยา (ค่า pKa คือค่า pH ที่ยาจะอยู่ในสถานะสมดุลระหว่าง ionized form และ non-ionized form) ในสถานะที่เป็นกรด ยาเบสอ่อนส่วนใหญ่จะอยู่ในรูป ionized form ที่ ละลายได้ดีกว่า ดังนั้นความเป็นกรดในกระเพาะ อาหารจึงมีผลต่อการละลายและการดูดซึมยา⁵ รายชื่อยา กลไกการออกฤทธิ์ คุณสมบัติทางด้าน เคมีกายภาพที่มีผลต่อการละลายของยา อ้างอิงจาก เอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนกับ US Food and Drug Administration (US FDA) และ European Medicines Agency (EMA) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางค่านเคมีกายภาพของยา Tyrosine kinase inhibitors⁶

ชื่อสามัญทางยา ^a	เป้าหมายการออกฤทธิ์ ของยา	การละลาย	pH-dependent solubility
Afatinib	EGFR	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Alectinib	ALK	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Axitinib	VEGFR	ที่ pH 1.1 ละลายได้ 1.8 mg/ml, ที่ pH 7.8 ละลายได้ 0.0002 mg/ml	ไม่มีข้อมูล
Ceritinib	ALK	ไม่มีข้อมูล	เกี่ยวข้อง
Crizotinib	ALK, ROS1	ที่ pH 1.6-8.2 ละลายได้ลดลงจาก >10 mg/ml ถึง <0.1 mg/ml ตาม pH ที่เพิ่ม	เกี่ยวข้อง
Dabrafenib	BRAF V600 kinase	ไม่มีข้อมูล	เกี่ยวข้อง
Dasatinib	BCR-ABL receptor	ที่ pH 2.6 ละลายได้ 18 mg/ml, ที่ pH 7.0 ละลายได้ <0.001 mg/ml	เกี่ยวข้อง
Erlotinib	EGFR	ที่ pH 2 ละลายได้มากที่สุดประมาณ 0.4 mg/ml และจะละลายได้ลดลงเมื่อ pH>5	เกี่ยวข้อง
Everlotimus	mTOR	ที่ pH 2-10 ละลายได้ 0.1 mg/ml	ไม่มีผล
Gefitinib	EGFR	ที่ pH 1 ละลายได้ 21 mg/ml, ที่ pH 7 ละลายได้ <0.001 mg/ml	เกี่ยวข้อง
Ibrutinib	BTk	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Imatinib	BCR-ABL receptor	ที่ pH < 5.5 ละลายได้ 100-10000 mg/ml และ จะละลายได้ลดลงที่ pH ที่สูงกว่านี้	ไม่มีข้อมูล
Lapatinib	HER2, EGFR	ที่ pH 1 ละลายได้ 0.001 mg/ml	เกี่ยวข้อง
Lenvatinib	VEGFR, FGFR, PDGFR	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Nilotinib	BCR-ABL receptor, c-kit and PDGFR	ที่ pH 1 ละลายได้ 1-10 mg/ml, ที่ pH 2-3 ละลายได้ 0.1-1 mg/ml, ที่ pH 4.5 ละลายได้ <0.1 mg/ml	เกี่ยวข้อง
Nintedanib	VEGFR, FGFR, PDGFR	ที่ pH 1-4.5 ละลายได้ 5 mg/ml ที่ pH >6 ละลายได้น้อยมาก	เกี่ยวข้อง
Olaparib	PARP	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Osimertinib	EGFR	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, c-KIT and FGFR	ที่ pH 1.1 ละลายได้ 0.65 mg/ml	เกี่ยวข้อง
Regorafenib	VEGF	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Ruxolitinib	JAK	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางด้านเคมีกายภาพของยา Tyrosine kinase inhibitors⁶ (ต่อ)

ชื่อสามัญทางยา ^a	เป้าหมายการออกฤทธิ์ ของยา	การละลาย	pH-dependent solubility
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, RAF kinases	ที่ pH 1 ละลายได้ 0.00034 mg/ml, ที่ pH 4.5 ละลายได้ 0.00013 mg/ml	ไม่มีผล
Sunitinib	PDGFR, VEGFR	ที่ pH 1.2-6.8 ละลายได้ 25 mg/ml และ จะละลายได้ดีลดลงที่ pH ที่สูงกว่านี้	เกี่ยวข้องกับ
Trametinib	MEK	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Vemurafenib	BRAF 600E kinase	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล

^a รายการยา TKIs ที่ขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยข้อมูลปี พ.ศ. 2562, ALK = anaplastic lymphoma kinase, BRAF = proto-oncogene B-Raf, BTK = Bruton tyrosine kinase, c-KIT = Proto-oncogene c-KIT, EGFR = Epidermal growth factor receptor, FGFR = fibroblast growth factor receptor, HER2 = Human epidermal growth factor receptor, JAK = Janus-associated kinases, MEK = mitogen-activated protein kinase, mTOR = mammalian target of rapamycin, PARP = Poly (ADP-ribose) polymerase, PDGFR = Platelet-derived growth factor receptors, ROS1 = gene ROS1, VEGFR = Vascular endothelial growth factor receptor

เมื่อกล่าวถึงปัญหาอันตรกิริยาของยา บุคลากรทางการแพทย์ส่วนใหญ่จะให้ความสำคัญในขั้นตอนการเมแทบอลิซึมของยา โดยเอนไซม์ เช่น จากเอนไซม์ Cytochrome P450 เป็นหลัก เนื่องจากมีข้อมูลทางวิชาการชัดเจน แต่พบว่ากระบวนการดูดซึมยาคือสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดความหลากหลายของเภสัชจลนศาสตร์ได้มากถึงร้อยละ 40-60^{7,8}

ยาที่มีผลลดกรดในกระเพาะอาหารมีหลายกลุ่ม เช่น Proton pump inhibitors (PPIs), H2 receptor antagonists (H2RAs) และ Antacids มีความนิยมใช้ยาลดกรดในผู้ป่วยโรคมะเร็งจากหลายข้อบ่งใช้ ส่วนใหญ่เพื่อบรรเทาอาการปวดแสบท้อง (Dyspepsia) ภาวะกรดไหลย้อน (Gastroesophageal reflux disease) หรือกระเพาะอาหารอักเสบ (Gastritis) ซึ่งอาจมาจากตัวโรคหรือยาที่ใช้อยู่ นอกจากนี้ ยังมีการใช้ยาลดกรดเป็นหนึ่งในสูตรตำรับของน้ำยาบ้วนปาก Magic mouthwash เพื่อรักษาอาการเยื่อช่องปากอักเสบ

(Mucositis) ได้อีกด้วย ปัญหาอันตรกิริยาของยาที่สำคัญจึงมีโอกาสเกิดจากการใช้ยาลดกรดร่วมกับยาอื่น ซึ่งนับเป็นปัญหาที่อาจถูกกลบเกลื่อนได้และทำให้มีผลกระทบที่สำคัญต่อผลการรักษา เนื่องจากยาลดกรดเป็นยาที่ผู้ป่วยสามารถหาซื้อได้จากร้านขายยา หรือรับจากคลินิกโรคอื่น ทำให้แพทย์ผู้รักษาโรคมะเร็งไม่ทราบถึงการใช้ร่วมกันของยาดังกล่าว อุบัติการณ์การใช้ยาลดกรดในประเทศไทยยังไม่มีรายงานชัดเจน แต่จากการเทียบอ้างอิงจากประเทศสหรัฐอเมริกาที่ได้มีการรวบรวมข้อมูลไว้ในปี พ.ศ. 2556 พบว่ามีการใช้ยาลดกรดรวมในผู้ป่วยมะเร็งสูงถึงร้อยละ 20-55⁹

ประสิทธิภาพของยาลดกรดแตกต่างกันไปตามแต่ละกลุ่มของยา ยา Antacids เช่น Aluminium hydroxide, Magnesium hydroxide เป็นต้น ออกฤทธิ์โดยการสะเทินกรดในกระเพาะอาหาร สามารถออกฤทธิ์ได้สั้นประมาณ 2 ชั่วโมง หลังจากรับประทาน ยากลุ่ม H2RAs ออกฤทธิ์แบบ reversible โดยแย่งจับ H2 receptor กับ

Histamine บน parietal cells ในกระเพาะอาหาร ทำให้การหลั่งกรดลดลง ซึ่งประสิทธิผลในการออกฤทธิ์จะขึ้นกับขนาดยา เช่น Ranitidine 150 mg จะออกฤทธิ์ได้ประมาณ 10-12 ชั่วโมง เป็นต้น และยา PPIs ซึ่งจัดเป็นยาลดกรดที่มีประสิทธิผลสูงสุด และเป็นที่ยอมรับมากในปัจจุบัน เนื่องจากสามารถรับประทานวันละครั้ง ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเฉพาะเจาะจงกับ Hydrogen/potassium adenosine triphosphate enzyme (H^+/K^+ ATPase) ของ parietal cells ในกระเพาะอาหาร ทำให้การหลั่งกรดลดลง¹⁰ สามารถออกฤทธิ์ได้นาน แต่พบว่าประสิทธิผลในการลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารจะไม่คงที่ตลอดในช่วง 24 ชั่วโมง โดยมีสาเหตุจากในช่วง 3-4 ชั่วโมงแรกหลังรับประทาน ยา PPIs จะยังไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ทันที เนื่องจากรูปแบบผลิตภัณฑ์ที่เป็นแบบเม็ดที่มีการควบคุมการปลดปล่อย รวมถึงคุณสมบัติเฉพาะของยาแต่ละตัว^{11,12} หลังจากนั้นเมื่อระดับยาในเลือดคงที่จะสามารถออกฤทธิ์ได้เต็มที่ โดยประสิทธิผลในการลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารวัดจากค่า pH ที่พบมากกว่า 4 แม้ว่ายา PPIs ส่วนใหญ่มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้นประมาณ 1-2 ชั่วโมง แต่ยาสามารถออกฤทธิ์ต่อเนื่องได้ยาวนาน เนื่องจากเภสัชพลศาสตร์ของตัวยาที่สามารถสร้าง irreversible covalent

binding กับ Proton pumps ทำให้เกิดผลในการยับยั้งการหลั่งกรดได้คงที่ต่อเนื่อง 2-3 วัน¹³ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆที่มีผลต่อความเป็นกรดในกระเพาะอาหารได้อีก เช่น ในช่วงเวลาที่นอนหลับ ท่าทางของร่างกายที่นอนราบจะเกิด duodenogastric reflux ทำให้ความเป็นกรดในกระเพาะอาหารลดลง แต่จะสามารถกลับมาปกติได้ทันทีในช่วงที่ตื่นนอน¹⁰ ในผู้สูงอายุจะมีการสร้างกรดในกระเพาะอาหารลดลง เรียกว่าภาวะ achlorhydria¹⁴ หรือช่วงหลังการรับประทานอาหารที่จะมีการหลั่งกรดมากขึ้น ซึ่งสถานะต่างๆเหล่านี้ ก่อให้เกิดการดูดซึมยา TKIs บางตัวที่เปลี่ยนแปลงไป และทำให้มีความแตกต่างด้านการดูดซึมยาระหว่างบุคคลได้

ดังนั้น เพียงแค่ข้อมูลคุณสมบัติทางด้านเคมีกายภาพที่มีผลต่อการละลายของยาอย่างเดียวจึงไม่สามารถยืนยันได้ว่าการละลายที่ลดลงมีผลต่อระดับยาในเลือดจริงหรือไม่ นำไปสู่การทดลองเพิ่มเติมเพื่อยืนยันถึงระดับยาในเลือดภายหลังการรับประทานยา TKIs ร่วมกับยาลดกรด ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยอ้างอิงข้อมูลจากเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนกับ US Food and Drug Administration (US FDA) และ European Medicines Agency (EMA)

ตารางที่ 2 ผลต่อระดับยาในเลือดจากการใช้ร่วมกันของยา TKIs คู่กับยาลดกรด และคำแนะนำการบริหารยาร่วมกัน⁶

TKIs	ยาลดกรด	ผลการศึกษาด้านระดับยาในเลือด (อ้างอิงจากเอกสารกำกับยา)	คำแนะนำ (อ้างอิงจาก Medscape; Drug interaction checker)
Alectinib	Esomeprazole 40 mg	ไม่มีผลทางการรักษา	ไม่มีข้อมูลยา alectinib ในฐานข้อมูล
Axitinib 5 mg (day5)	Rabeprazole 20 mg OD	AUC ลดลงร้อยละ 15 ¹⁵	ควรมีการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด
3 hours after rabeprazole	(day1-5)	Cmax ลดลงร้อยละ 40 แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา	เนื่องจากยา rabeprazole เพิ่มระดับยา axitinib ผ่านการเมตาบอลิซึมของ เอนไซม์ CYP3A4

ตารางที่ 2 ผลต่อระดับยาในเลือดจากการใช้ร่วมกันของยา TKIs คู่กับยาลดกรด และคำแนะนำการบริหารยาาร่วมกัน⁶ (ต่อ)

TKIs	ยาลดกรด	ผลการศึกษาด้านระดับยาในเลือด (อ้างอิงจากเอกสารกำกับยา)	คำแนะนำ (อ้างอิงจาก Medscape; Drug interaction checker)
Ceritinib 750 mg (day 6)	Esomeprazole 40 mg OD (day1-6)	AUC ลดลง ร้อยละ 76 Cmax ลดลง ร้อยละ 79 ¹⁶	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันหรือเลือกยาลดกรดกลุ่มอื่นแทน
Ceritinib 750 mg (day 6)	PPIs (day1-6)	AUC ลดลง ร้อยละ 30 Cmax ลดลง ร้อยละ 25 แต่ไม่มีผลทางการรักษา นอกจากนี้ผลจากการศึกษาการใช้ร่วมกันในระยะยาวไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ และประสิทธิภาพของยา Ceritinib ¹⁶	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันหรือเลือกยาลดกรดกลุ่มอื่นแทน
Crizotinib 250 mg	Esomeprazole 40 mg OD (day1-5)	AUC ลดลงร้อยละ 10 แต่ไม่มีผลต่อการรักษา	ควรมีการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด
Dabrafenib	PPIs, H2RAs, Antacids	ไม่มีผลการศึกษานับสนุนผลทางคลินิก	ควรมีการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด
Dasatinib 100 mg (day 5)	Omeprazole 40 mg OD (day 1-4)	AUC ลดลง ร้อยละ 43 Cmax ลดลง ร้อยละ 42	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันหรือเลือกยาลดกรดกลุ่มอื่นแทน
Dasatinib 50 mg	aluminium hydroxide/ magnesium hydroxide 30 ml	AUC ลดลง ร้อยละ 55 Cmax ลดลง ร้อยละ 58 แนะนำรับประทานยา antacids ห่างกับยา	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน
Erlotinib 150 mg	Omeprazole 40 mg OD for 7 days	AUC ลดลง ร้อยละ 46 Cmax ลดลง ร้อยละ 61 Tmax และค่าครึ่งชีวิตของยาไม่เปลี่ยนแปลง	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน
Erlotinib 150 mg (day3 2 hours after ranitidine)	Ranitidine 300 mg OD (day 1-5)	AUC ลดลง ร้อยละ 33 Cmax ลดลง ร้อยละ 54	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน หากมีความจำเป็น แนะนำให้กินยา H2RAs ก่อน Erlotinib 10 ชม. หรือ หลัง Erlotinib 2 ชม.
Erlotinib 150 mg (day3 2 hours before and 10 hours after ranitidine)	Ranitidine 150 mg bid (day1-5)	AUC ลดลง ร้อยละ 15 Cmax ลดลง ร้อยละ 17	
Erlotinib	Antacids	ไม่มีข้อมูล	รับประทานยากลุ่ม Antacids ก่อน Erlotinib 4 ชม. หรือ หลัง Erlotinib 2 ชม.
Gefitinib 250 mg	Ranitidine 450 mg	ที่ pH>5 AUC ลดลง ร้อยละ 47 Cmax ลดลง ร้อยละ 17 Median Tmax เพิ่มขึ้นจาก 5 ชม. เป็น 6 ชม. ค่าครึ่งชีวิตของยาไม่เปลี่ยนแปลง ¹⁷	รับประทานยา gefitinib ห่างจากยา PPIs 12 ชม. รับประทานยา gefitinib ห่างจากยา H2RAs/Antacids อย่างน้อย 6 ชม.

ตารางที่ 2 ผลต่อระดับยาในเลือดจากการใช้ร่วมกันของยา TKIs คู่กับยาลดกรด และคำแนะนำการบริหารยาร่วมกัน⁶ (ต่อ)

TKI	ยาลดกรด	ผลการศึกษาด้านระดับยาในเลือด (อ้างอิงจากเอกสารกำกับยา)	คำแนะนำ (อ้างอิงจาก Medscape; Drug interaction checker)
Gefitinib 250 mg	Ranitidine 450 mg	ที่ pH>5 AUC ลดลง ร้อยละ 47 Cmax ลดลง ร้อยละ 17 Median Tmax เพิ่มขึ้น 5 ชม. เป็น 6 ชม. ค่าครึ่งชีวิตของยาไม่เปลี่ยนแปลง ¹⁷	รับประทานยา gefitinib ห่างจากยา PPIs 12 ชม. รับประทานยา gefitinib ห่างจากยา H2RAs/Antacids อย่างน้อย 6 ชม.
Imatinib 400 mg (day5)	Omeprazole 40 mg (day1-5)	AUC, Cmax และค่าครึ่งชีวิตของยาไม่เปลี่ยนแปลง ¹⁸	ไม่มีอันตรกิริยาของยา
Lapatinib 1250 mg (day1-14) OD in the morning	Esomeprazole 40 mg OD (day 8-14) OD 3 hours before bedtime	AUC ลดลง ร้อยละ 26 โดย pH ในกระเพาะอาหารจะเพิ่มขึ้นจาก 2 เป็นมากกว่า 4 หลังกินยา esomeprazole ไปแล้วอย่างน้อย 3 ชม. ¹⁹	ไม่มีอันตรกิริยาของยา สามารถใช้ร่วมกันได้ตามคำแนะนำของ US FDA แต่ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกันตามคำแนะนำของ EMA
Nilotinib 400 mg (day6)	Esomeprazole 40 mg (day1-6)	AUC ลดลง ร้อยละ 34 Cmax ลดลง ร้อยละ 27 ²⁰	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน หรือเลือกยาลดกรดกลุ่มอื่นแทน
Nilotinib	H2RAs	ไม่มีข้อมูล	รับประทานยาก่อน H2RAs ก่อน
Nilotinib	PPIs and H2RAs	ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และประสิทธิผลของยา Nilotinib ในผู้ป่วย Philadelphia chromosome positive AML ²¹	Nilotinib 2 ชม. หรือ หลัง Nilotinib 10 ชม. รับประทานยา nilotinib ห่างจากยา antacids อย่างน้อย 2 ชม.
Nintedanib	PPIs and H2RAs	Ctrough ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่มีอันตรกิริยาของยา
Pazopanib 800 mg OD in the morning	Esomeprazole 40 mg OD in the evening	AUC ลดลง ร้อยละ 40 Cmax ลดลง ร้อยละ 40 Ctrough ลดลงร้อยละ 36	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันหรือเลือกยาลดกรดกลุ่มอื่นแทน โดยสามารถใช้ร่วมกันได้ตามคำแนะนำของ EMA แต่ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกันตามคำแนะนำของ US FDA
pazopanib	PPIs and H2RAs	ไม่มีผลต่อ PFS และ OS ในผู้ป่วย mRCC สามารถใช้ร่วมกันได้ ²²	หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา PPIs ให้รับประทานยา PPIs ตอนเช้าและรับประทานยา Pazopanib ตอนท้องว่าง วันละครั้งตอนเย็น หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา H2RAs ให้รับประทานยา Pazopanib ตอนท้องว่าง ก่อนยา H2RAs อย่างน้อย 2 ชม. หรือ อย่างน้อย 10 ชม.หลังยา H2RAs หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา antacids ให้รับประทานยา Pazopanib ก่อนยา antacids อย่างน้อย 1 ชม. หรือ อย่างน้อย 2 ชม. หลังยา antacids

AUC = Area under the curve, Cmax คือระดับยาที่มีความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือด, Tmax คือ เวลาที่มีความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงที่สุด, Ctrough คือ ระดับยาที่มีความเข้มข้นน้อยสุดในกระแสเลือด, PFS = Progression free survival, OS = Overall survival

ได้มีการศึกษาที่ตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2559 เกี่ยวกับประสิทธิผลด้านคลินิกของการรักษาด้วยยา TKIs ในกลุ่มที่ได้รับยาตลอดรอดครว้ โดย Chen และคณะ²³ โดยทางทีมผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วย Non-small cell lung cancer ชนิดที่มี EGFR mutation จำนวน 269 ราย ที่ได้รับยา first generations TKIs ได้แก่ ยา Gefitinib และยา Erlotinib ร่วมกับยา PPIs และยา H2RAs พบว่ากลุ่มประชากรที่มีระยะเวลาใช้ยา ร่วมกันมากกว่าร้อยละ 30 ของเวลาที่ใช้ยา TKIs ซึ่งมีประมาณร้อยละ 21.2 ติดตามค่า progression free survival (PFS) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม (PFS; กลุ่มที่ไม่ใช้ยาตลอดรอดครว้ 11.2 เดือน, กลุ่มที่ใช้ยา H2RAs ร่วม 9.4 เดือน, กลุ่มที่ใช้ยา PPIs ร่วม 6.7 เดือน; $P=0.234$) แต่มีค่า Overall survival (OS) ลดลงในกลุ่มประชากรที่ใช้ยา ร่วมกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OS; กลุ่มที่ไม่ใช้ยาตลอดรอดครว้ 25.0 เดือน, กลุ่มที่ใช้ยา H2RAs ร่วม 15.5 เดือน, กลุ่มที่ใช้ยา PPIs ร่วม 11.3 เดือน; $P=0.002$) โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีการแพร่กระจายเข้าสู่สมอง กลุ่มที่ใช้ยาตลอดรอดครว้ด้วย พบ OS ต่ำกว่าอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาตลอดรอดครว้ (11.8 เทียบกับ 16.3 เดือน ตามลำดับ, $P=0.041$) ส่วนในกลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น (กระดูก ตับ และปอด) นั้น พบค่า OS ไม่แตกต่างกันทางสถิติ

ต่อมาได้มีการตีพิมพ์การศึกษาในปี พ.ศ. 2560 โดย AKA Lalani และชาวคณะ²⁴ ได้รวบรวมประสิทธิผลของยา TKIs ที่ใช้ในการรักษา Metastatic renal cell carcinoma (mRCC) ซึ่งประกอบด้วยยา Sunitinib, Axitinib, Sorafenib

เทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ PPIs ร่วม และกลุ่มที่ไม่ได้รับ PPIs ร่วม พบว่า OS, PFS และ Objective response rate (ORR) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ซึ่งให้ผลสอดคล้องไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาโดย McAlister²² ที่ตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2561 ที่แสดงให้เห็นว่าในกลุ่มผู้ป่วย mRCC ที่ได้รับยา Pazopanib คู่กับยา PPIs หรือ H2RAs พบว่า OS และ PFS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มประชากรที่ไม่ได้มีการใช้ยาตลอดรอดครว้ ดังนั้นผลการศึกษาทั้งสองนี้จึงสรุปคำแนะนำว่าสามารถใช้ยาทั้งสองร่วมกันได้โดยไม่มีผลทางคลินิก

ข้อมูลล่าสุดในปี พ.ศ. 2562 Shama M และคณะ²⁵ ได้มีการศึกษาข้อมูลย้อนหลังในกลุ่มประชากรผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) จำนวน 12,538 คน ที่เป็นโรค lung cancer, renal cell cancer, chronic myelogenous leukemia, liver cancer และ pancreatic cancer ที่รักษาด้วยยา TKIs ร่วมกับยา PPIs อย่างน้อย 30 วัน ในช่วง 3 เดือนแรกของการใช้ยา TKIs พบว่า มีจำนวนประชากรคนไข้ที่ใช้ยาทั้งสองกลุ่มร่วมกัน 22.7% ซึ่งพบว่าลดค่า OS ที่ 90 วัน เมื่อเทียบกับคนกลุ่มที่ไม่ได้รับยา PPIs (ค่า hazard ratio 1.16, 95% confidence interval 1.05-1.28) และลดค่า OS ที่ 1 ปี (ค่า hazard ratio 1.10, 95% confidence interval 1.04-1.18) แต่ไม่มีผลต่อระยะเวลาหยุดการใช้ยา รักษาด้วยยา TKIs ทางทีมผู้วิจัยจึงสรุปได้ว่าการใช้ยา ร่วมกันเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตในผู้ป่วยสูงอายุ จึงควรที่จะมีการตรวจสอบรายการยาใช้ร่วมของผู้ป่วยและประเมินถึงความจำเป็นในการใช้ยา ร่วมกัน

สรุป

จากข้อมูลที่แสดงเบื้องต้น เนื่องจากยังมีข้อมูลจากการศึกษาวิจัยค่อนข้างน้อย การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง จึงทำให้มีข้อจำกัดในการนำไปใช้จริง และมีข้อสังเกตว่าบางครั้งคำแนะนำในการใช้ยา TKIs ร่วมกับกลุ่มยาลดกรดมีความไม่ตรงกันระหว่าง US FDA และ EMA เนื่องจากมีปัจจัยร่วมอื่นที่มีผลต่อการละลายและดูดซึมยาหลายประการ จึงไม่จำเป็นที่ยาที่มีคุณสมบัติเป็น pH-dependent TKIs ทุกตัวจะห้ามใช้คู่กับยาลดกรด อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญแนะนำว่าไม่ควรแก้ปัญหาระดับยาในเลือดลดลงโดยการเพิ่มขนาดยา TKIs²⁶ แต่ควรเลือกใช้กลุ่มยาลดกรดเท่าที่จำเป็นเท่านั้น หรือควรเลือกใช้ตามคำแนะนำที่เฉพาะเจาะจงกับยาแต่ละชนิดตามที่เสนอไว้ในตารางแสดงข้อมูลปัญหาอันตรกิริยาของยา TKIs กับยาลดกรด สามารถลดให้เกิดน้อยลงได้ โดยเภสัชกรสามารถมีบทบาทในการคัดกรองและตรวจสอบรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิผลจากการรักษาด้วยยา TKIs อย่างสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Weingart SN, Flug J, Brouillard D. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres: questionnaire survey. *BMJ* 2007;334:407.
2. Van LRW, Van GT, Mathijssen RH. Drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol* 2014;15:315-26.
3. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353:172-87.
4. Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:971-9.
5. Sugano K. Computational oral absorption simulation of free base drugs. *Int J Pharm* 2010;398:73-82.
6. Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, Jin JY, Yago MR, Dresser MJ, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:203-13.
7. Wienkers LC, Heath TG. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:25-33.
8. International Transporter Consortium, Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X et al. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:215-36.
9. Smelick GS, Heffron TP, Chu L, Dean B, West DA, Duvall SL, et al. Prevalence of acid-reducing agents (ARA) in cancer populations and ARA drug-drug interaction potential for molecular targeted agents in clinical development. *Mol Pharm* 2013;10:4055-62.
10. Gay C, Toulet D, Corre PL. Pharmacokinetic drug-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors: A focus on cytochrome P450, transporters, and acid suppression therapy. *Hematol Oncol* 2017;35:259-80.
11. Hunfeld NG, Touw DJ, Mathot RA, van Schaik RH, Kuipers EJ. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and rabeprazole in relation to pharmacokinetics

- and CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:810-8.
12. Hunfeld NG, Touw DJ, Mathot RA, Mulder PG, Van Schaik RH, Kuipers EJ, et al. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and pantoprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:150-9.
 13. Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H^+,K^+ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:277-305.
 14. Jansen PA, Brouwers JR. Clinical pharmacology in old persons. *Scientifica (Cairo)* 2012; 2012:723678. Doi: 10.6064/2012/723678. PubMed PMID: 24278735 PubMed Central PMCID: PMC 38 20465
 15. Rugo HS, Herbst RS, Liu G, Park JW, Kies MS, Steinfeldt HM, et al. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results. *Clin Oncol* 2005;23:5474-83.
 16. Lau YY, Gu W, Lin T, Viraswami-Appanna K, Cai C, Scott JW, et al. Assessment of drug-drug interaction potential between ceritinib and proton pump inhibitors in healthy subjects and in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79:1119-28.
 17. Tang W, Tomkinson H, Masson E. Effect of Sustained Elevated Gastric pH Levels on Gefitinib Exposure. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017;6:517-23.
 18. Egorin MJ, Shah DD, Christner SM, Yerk MA, Komazec KA, Appleman LR, et al. Effect of a proton pump inhibitor on the pharmacokinetics of imatinib. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009;68: 370-4.
 19. Koch KM, Im YH, Kim SB, Urruticoechea Ribate A, Stephenson J, Botbyl J, et al. Effects of Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Lapatinib in Breast Cancer Patients. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013;2:336-41.
 20. Yin OQ, Gallagher N, Fischer D, Demirhan E, Zhou W, Golor G, et al. Effect of the proton pump inhibitor esomeprazole on the oral absorption and pharmacokinetics of nilotinib. *J. Clin. Pharmacol* 2010;50:960-7.
 21. Yin OQ, Giles FJ, Baccarani M, le Coutre P, Chiparus O, Gallagher N, et al. Concurrent use of proton pump inhibitors or H2 blockers did not adversely affect nilotinib efficacy in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:345-50.
 22. McAlister RK, Aston J, Pollack M, Du L, Koyama T, Chism DD. Effect of concomitant pH-elevating medications with pazopanib on progression-free survival and overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Oncologist* 2018;23:686-92.
 23. Chen YM, Lai CH, Chang HC, Chao TY, Tseng CC, Fang WF, et al. Antacid use and de novo brain metastases in patients with epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer who were treated using first-line first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *PLoS One*.2016 Feb 19;11:e0149722. Doi: 10.1371/journal.pone.0149722. PubMed PMID: 26894507; PubMed Central PMCID: PMC4760710

24. Lalani AKA, McKay RR, Lin X. Proton pump inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. Clinical Genitourinary Cancer 2017;15:724-32.
25. Sharma M, Holmes HM, Mehta HB. The concomitant use of tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors: prevalence, predictors, and impact on survival and discontinuation of therapy in older adults with cancer. Cancer 2019;125:1155-62.
26. Keller KL, Franquiz MJ, Duffy AP, Trovato JA. Drug-drug interactions in patients receiving tyrosine kinase inhibitors. J Oncol Pharm Pract 2018;24:110-5.

Ruxolitinib ในการรักษาภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายชนิดเฉียบพลัน (aGVHD)

อุทัยรัตน์ มีอุดมพงศ์

จันทร์จิรา แก้วหล้า

บทคัดย่อ ยา ruxolitinib ออกฤทธิ์ยับยั้งอย่างเฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ JAK1 และ JAK2 โดยรบกวนการทำงานของ JAK-STAT pathway ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกาย (GVHD) ทำให้ลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของ GVHD ได้และเป็นยาเพียงตัวเดียวที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการรักษาการเกิดภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายชนิดเฉียบพลัน (aGVHD) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ (steroid refractory) ขนาดยาที่แนะนำเริ่มต้นคือ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ภายหลังการรักษา 3 วัน อาจพิจารณาปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ยามีประสิทธิภาพในการรักษา aGVHD และสามารถเพิ่มการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวมได้ร้อยละ 62 และสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีพได้นานถึง 11.1 เดือน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะโลหิตจาง การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ภาวะบวมส่วนปลาย ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะโพแทสเซียมต่ำ และความดันโลหิตสูง เป็นต้น (วารสารโรคมะเร็ง 2563;41:49-56)

คำสำคัญ: Ruxolitinib aGVHD Steroid refractory

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพมหานคร

วันที่รับบทความ 2/6/2563, วันที่แก้ไข 15/2/2564, วันที่ตอบรับบทความ 22/3/2564

Ruxolitinib for the Treatment of Acute Graft-Versus-Host Disease (aGVHD)

by **Utairat Meeudompong, Janjira Kaewla**

Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok

Abstract Ruxolitinib is a selective Janus Associated Kinase (JAK1 and JAK2) inhibitor indicated for graft-versus-host disease (GVHD). The drug works by dysregulating the JAK-STAT pathway, thereby reducing the incidence and severity of GVHD. It is the only FDA-approved drug for steroid-refractory acute GVHD in patients 12 years and older. The recommended dose is 5 mg orally twice daily, which can be increased to 10 mg twice daily after three days in the absence of toxicity. The overall response rate (ORR), defined as a partial or complete response to therapy, is 62%, and overall survival is 11.1 months. The most common adverse effects are thrombocytopenia, anemia, cytomegalovirus (CMV) infection, peripheral edema, neutropenia, hypokalemia, and hypertension. (*Thai Cancer J* 2021;41:49-56)

Keywords: Ruxolitinib, aGVHD, Steroid refractory

บทนำ

Graft Versus Host Disease (GVHD) เป็นปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อมีเม็ดเลือดขาว T cell ที่ปะปนอยู่กับ graft ของผู้บริจาคเข้าไปเพิ่มจำนวนและทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อของผู้ป่วย¹ มักพบในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น (Allogeneic) โดยพบอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายชนิด HLA-mismatched การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติ (unrelated donor) และการใช้ G-CSF-mobilized PBSCs ภาวะ GVHD ที่เกิดหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ ภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายชนิดเฉียบพลัน (acute GVHD; aGVHD) และชนิดเรื้อรัง (chronic GVHD; cGVHD) โดยทั้ง 2 ประเภทนี้มีความแตกต่างในแง่ของระยะเวลาที่เกิดโรคหลังได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเข้าไป ภาวะ aGVHD เกิดขึ้นเนื่องจากพิษของ conditioning regimen ที่มีผลต่อเซลล์เนื้อเยื่อชนิดอื่นที่ไม่ใช่ไขกระดูก เกิดขึ้นภายใน 100 วันแรกของการ

ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด³ พบได้ประมาณร้อยละ 20-80 แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันแล้วก็ตาม² ซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตประมาณร้อยละ 10-30 และพบความรุนแรงโดยรวมระดับ 2-4 (ตารางที่ 1) ประมาณร้อยละ 30 และ 70 ในการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ Matched Related Donor (MRD) และ Matched Unrelated Donor (MUD) ตามลำดับ¹ ภาวะ aGVHD มักเกิดขึ้นใน 3 อวัยวะหลัก คือ ผิวหนัง ระบบทางเดินอาหาร และตับ โดยผู้ป่วยมักจะแสดงอาการผื่นแดงชนิด maculopapular rash บริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า หน้าผาก หน้าอก หรือต้นคอ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการท้องเสีย ปวดท้อง และอาการทางตับ เช่น ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น ค่า bilirubin ในเลือดเพิ่มขึ้น² ส่วน cGVHD อาการมักเกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดมากกว่า 100 วัน ส่วนใหญ่พบในกลุ่มที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด (peripheral blood stem cell; PBSC) ในผู้ป่วยที่เคยเป็น aGVHD มาก่อนหรือในกลุ่มที่ล้มเหลวจากการได้ยาป้องกัน ภาวะ cGVHD สามารถ

เกิดได้ทุกอวัยวะในร่างกาย¹ แต่ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะภาวะ aGVHD โดยการประเมินความรุนแรงของ aGVHD จะประเมินโดยจำแนกความ

รุนแรงตามอวัยวะก่อน หลังจากนั้นจึงประเมินโดยจำแนกความรุนแรงโดยรวมโดยใช้ Modified Glucksberg Criteria² ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การจำแนกความรุนแรงของ Acute Graft Versus Host Disease โดยใช้ Modified Glucksberg Criteria²

การจำแนกความรุนแรงตามอวัยวะ			
ระยะ (Stage)	ผิวหนัง	ตับ	ระบบทางเดินอาหาร
1	ผื่น < 25% ของร่างกาย*	Bilirubin 2-3 mg/dl	ท้องเสีย > 500 ml/day
2	ผื่น 25-50% ของร่างกาย	Bilirubin 3-6 mg/dl	ท้องเสีย > 1000 ml/day
3	ผื่น > 50% ของร่างกาย	Bilirubin 6-15 mg/dl	ท้องเสีย > 1500 ml/day
4	มีการหลุดลอกของผิวหนัง	Bilirubin > 15 mg/dl	อาการปวดท้องรุนแรง หรือ ลำไส้อุดตัน
การจำแนกความรุนแรงโดยรวม			
ระดับ (Grade)	ผิวหนัง	ตับ	ระบบทางเดินอาหาร
I	ระยะ 1-2 (ผื่นไม่เกิน 50% ของร่างกาย)	-	-
II	ระยะ 3 (ผื่น > 50% ของร่างกาย)	ระยะ 1 (Bilirubin 2-3 mg/dl)	ระยะ 1 (ท้องเสีย > 500 ml/day)
	-	ระยะ 2-3 (Bilirubin 3-15 mg/dl)	ระยะ 2-4 (ท้องเสียมากกว่า 1000 ml/day หรือมี อาการปวดท้องรุนแรงหรือลำไส้อุดตัน)
IV	ระยะ 4 (มีการหลุดลอกของผิวหนัง)	ระยะ 4 (Bilirubin > 15 mg/dl)	-

* ตาม Rule of Nines

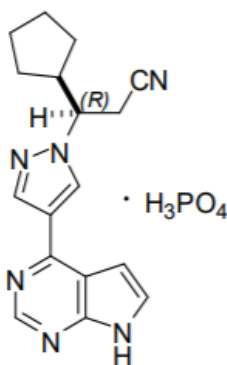
แนวทางการรักษา aGVHD ความรุนแรงระดับ 2 แนะนำให้ใช้ยาสเตียรอยด์ เช่น methylprednisolone ขนาด 0.5-1 mg/kg/day หรืออาจเพิ่มขนาดเป็น 1-2 mg/kg/day ได้ในการรักษา aGVHD ความรุนแรงระดับที่สูงขึ้น หรืออาจเลือกใช้ prednisolone รูปแบบรับประทานในขนาดยาที่เทียบเท่ากัน (prednisolone dose equivalent) ในกรณีผู้ป่วยมีอาการทางผิวหนังสามารถใช้สเตียรอยด์ชนิดใช้ภายนอกร่วมด้วย หรือในผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารสามารถให้ยาสเตียรอยด์รูปแบบรับประทานชนิดออกฤทธิ์เฉพาะที่ภายในลำไส้ (ไม่ถูกดูดซึม) เช่น beclomethasone dipropionate หรือ budesonide หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาโดยอาการ aGVHD หายไปหรืออาการดีขึ้นอย่างน้อย 1 อวัยวะ โดยที่อาการของโรคที่อวัยวะอื่นไม่รุนแรงขึ้นกว่าเดิม สามารถลดขนาดยาสเตียรอยด์ลงได้ แต่หากผู้ป่วยอาการรุนแรงมากขึ้นภายใน 3-5 วันหลังเริ่มการรักษาด้วย prednisolone มากกว่าหรือเท่ากับ 2 mg/kg/day หรืออาการไม่ดีขึ้นภายใน 5-7 วันหลังเริ่มการรักษา ถือว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ (steroid

refractory) ซึ่งอาจใช้การรักษาโดยวิธีอื่น เช่น การฉายแสงภายนอกในร่างกาย (extracorporeal photopheresis) หรือโดยใช้ยาอื่น เช่น alemtuzumab, anti-thymocyte globulin (ATG), basiliximab, calcineurin inhibitors (tacrolimus, cyclosporin), etanercept, infliximab, mTOR inhibitors (sirolimus), mycophenolate mofetil, pentostatin, tocilizumab ได้

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเพียงพอในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวในการเป็นยาทางเลือก (Second line therapy)² จนกระทั่งเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2562 ยา Ruxolitinib เป็นยาเพียงตัวเดียวที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในการรักษา aGVHD ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ โดยมีชื่อการค้าคือ Jakafi^{2,4}

ข้อมูลทั่วไป

ชื่อสามัญ Ruxolitinib ชื่อการค้า Jakafi® สูตรโมเลกุล $C_{17}H_{21}N_6O_4P$ และ โครงสร้างทางเคมี⁵ แสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ Ruxolitinib

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)

ยา ruxolitinib ออกฤทธิ์ยับยั้งที่เฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ Janus kinases (JAK) 1 และ 2 JAKs เป็น tyrosine kinase มี 4 ชนิด ได้แก่ JAK1, JAK2, JAK3 และ tyrosine kinase 2 (TYK2) โดย JAK1 และ JAK2 ทำหน้าที่ควบคุมสัญญาณของ cytokine หลายชนิด และ growth factors ที่จำเป็นสำหรับการสร้างเลือดและการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน การส่งสัญญาณผ่าน JAK เกี่ยวข้องกับการนำโปรตีน signal transducers and activators of transcription (STATs) ทำให้โปรตีน STATs เคลื่อนที่จากเซลล์เมมเบรนผ่านไซโตพลาซึมเข้าสู่ภายในนิวเคลียสเพื่อควบคุมการถอดรหัสดีเอ็นเอ (DNA transcription) ของยีนเป้าหมาย ซึ่ง JAK-STAT pathway นี้มีบทบาทในการสร้างเม็ดเลือด (hematopoiesis) และควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ดังนั้นการรบกวนการทำงานของ JAK-STAT pathway จึงมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งหลายชนิด รวมถึงการเพิ่มจำนวนและการรอดชีวิตของเซลล์มะเร็งด้วยและยังเกี่ยวข้องกับการเกิด GVHD เนื่องจากกระบวนการนี้มีบทบาทในการกระตุ้นการทำงานของ T cell, tissue inflammation, dendritic cell, neutrophil, granulocyte ความเสียหายของเนื้อเยื่อที่เกิดขึ้นจาก GVHD เกิดจากการเพิ่มจำนวนของ inflammatory cytokine ซึ่งเป็นผลจาก JAK-STAT pathway ยา ruxolitinib ออกฤทธิ์ยับยั้งที่เฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ JAK1 และ JAK2 ทำให้ลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของ GVHD ได้

Ruxolitinib มีความสามารถในการละลายสูง

และมีการละลายเร็ว จากการศึกษาดังกล่าว ruxolitinib ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังให้โดยการรับประทาน โดยมีความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) ที่เวลาประมาณ 1 ชั่วโมงหลังให้ยา ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องทางคลินิกในเภสัชจลนศาสตร์ของยาจากการให้พร้อมอาหารที่มีไขมันสูง ค่าเฉลี่ย C_{max} ลดลงปานกลาง (24%) ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของ AUC เกือบจะไม่เปลี่ยนแปลง (เพิ่มขึ้น 4%) เมื่อให้พร้อมอาหารไขมันสูง ยามีความสามารถในการจับกับโปรตีนพลาสมาได้ดี สามารถจับกับอัลบูมินได้ถึงร้อยละ 97 ทำให้กระจายตัวได้ช้า ใช้เวลานานกว่าจะถึงสมดุลของการออกฤทธิ์ และไม่สามารถแพร่เข้าสู่ Blood-brain-barrier ได้ ยา ruxolitinib เมตาบอลิซึมผ่านทาง CYP3A4 เป็นหลัก พบในรูปไม่เปลี่ยนแปลงได้ประมาณร้อยละ 60 และยาไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 หรือ CYP3A4 และไม่ได้เป็นยาเหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง ยาขับออกทางปัสสาวะได้ร้อยละ 74 และขับออกทางอุจจาระได้ร้อยละ 22 ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาโดยเฉลี่ยคือ 3 ชั่วโมง

ขนาดยาที่แนะนำเริ่มต้นคือ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ภายหลังจากการรักษา 3 วัน อาจพิจารณาปรับขนาดยาเพิ่มเป็น 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หากผู้ป่วยไม่มีค่า absolute neutrophil count (ANC) และเกล็ดเลือดลดลงมากกว่าร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับค่าก่อนการรักษา และในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาและสามารถหยุดยาสเตียรอยด์ได้หลังจากการรักษานาน

6 เดือน พิจารณาค่อยๆปรับลดขนาดยาทุก ๆ 8 สัปดาห์ (10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เหลือ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และลดลงจนเหลือ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) การปรับขนาดยา Ruxolitinib ในผู้ป่วย aGVHD ที่มีภาวะไตบกพร่อง (Creatinine clearance น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาที) แนะนำปรับขนาดยาเป็น 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง แต่หากผู้ป่วยมี liver GVHD ระยะ 3 หรือ 4 แนะนำให้ลดขนาดยาเป็น 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง และติดตามค่าเลือดบ่อยขึ้น เพื่อติดตามภาวะพิษ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถกลืนยาทั้งเม็ดได้ ให้นำยาทั้งเม็ดละลายในน้ำประมาณ 40 มิลลิลิตร คนให้เข้ากันประมาณ 10 นาที จะได้ยาที่มีลักษณะแขวนตะกอน (suspension) สามารถให้ยาผ่านทางสายอาหาร Nasogastric tubes (NG tubes) ได้⁵

การใช้ยาในสตรีในวัยเจริญพันธุ์ ต้องป้องกันการตั้งครรภ์ด้วยวิธีที่เหมาะสม เพื่อหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในระหว่างการรักษา ไม่แนะนำการใช้ยาในระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรและต้องหลีกเลี่ยงการให้นมต่อไปอีก 2 สัปดาห์หลังจากการรับประทานยาครั้งสุดท้าย เนื่องจากยาสามารถขับออกทางน้ำนมได้ การใช้ยาในผู้ป่วยเด็กและผู้สูงอายุ มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยแนะนำให้ใช้ได้ตั้งแต่อายุ 12 ปีขึ้นไป จนถึง 65 ปี⁵

ตารางที่ 2 การปรับขนาดยา Ruxolitinib เมื่อให้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง (strong CYP3A4 inhibitors)⁵

ชื่อยา	คำแนะนำการปรับขนาดยา
Ketoconazole	5 มิลลิกรัม วันละครั้ง
ยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ตัวอื่น ๆ*	ไม่ต้องปรับขนาดยา

*กรณีให้ร่วมกับ Itraconazole แนะนำให้ติดตามค่าเลือดบ่อยขึ้นเพื่อติดตามภาวะพิษ และปรับขนาดยา ruxolitinib เมื่อจำเป็น

การได้รับ ruxolitinib ร่วมกับยาที่เป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรง เช่น ketoconazole ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน พบว่าค่า AUC ของยา ruxolitinib เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 91 และค่าครึ่งชีวิตนานขึ้นจาก 3.7 เป็น 6 ชั่วโมง เมื่อให้ยาร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง ขนาดยาทั้งหมดต่อวันของยา ruxolitinib ควรปรับลดลงประมาณร้อยละ 50 ในกรณีที่ให้ร่วมกับยาที่เป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 และ CYP2C9 เช่น fluconazole พบว่า AUC ของ ruxolitinib เพิ่มขึ้น 2.9 และ 4.3 เท่า เมื่อให้ร่วมกับ fluconazole ขนาด 200 และ 400 มิลลิกรัม ตามลำดับ ควรพิจารณาลดขนาดยาลงร้อยละ 50 และหลีกเลี่ยงการใช้ ruxolitinib ร่วมกับ fluconazole ในขนาดที่มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน การได้รับ ruxolitinib ร่วมกับยาที่เป็นตัวเหนี่ยวนำ CYP3A4 ยังไม่แนะนำให้ปรับขนาดยา ruxolitinib เมื่อเริ่มให้ยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อาจพิจารณาค่อย ๆ ปรับเพิ่มขนาดยา ruxolitinib หากประสิทธิภาพของการรักษาลดลงในระหว่างการรักษาร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 และไม่มีข้อมูลแนะนำการปรับขนาดยาเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีผลต่อ P-glycoprotein และ transporter ตัวอื่น ๆ⁵

REACH 1 trial เป็นการศึกษา phase II เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ruxolitinib ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ ความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ถึง 4 มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 71 ราย ค่าเฉลี่ยอายุอยู่ที่ 58 ปี โดยเริ่มให้ยา ruxolitinib 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับสเตียรอยด์ และติดตามอัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate; ORR) ที่ 28 วัน พบว่าผู้ป่วย 39 ราย (ร้อยละ 54.9; 95% CI, 42.7 - 66.8) มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (complete response; CR) 19 ราย (ร้อยละ 26.8) และเมื่อติดตามต่อพบว่า ORR ที่เวลาใด ๆ สูงถึงร้อยละ 73.2 (95% CI, 61.4-83.1) คิดเป็น CR ร้อยละ 56.3 โดยมีระยะเวลาการตอบสนองต่อยาครั้งแรกประมาณ 7 วัน และเมื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาในอวัยวะต่าง ๆ พบว่าระบบผิวหนังมีการตอบสนองต่อยาสูงถึงร้อยละ 61.1 ระบบทางเดินอาหารส่วนบน ร้อยละ 45.5 ระบบทางเดินอาหารส่วนล่าง ร้อยละ 46 และ ตับ ร้อยละ 26.7 ระยะเวลาการตอบสนองต่อยาโดยรวม (duration of response; DOR) นาน 345 วัน อัตราการรอดชีพ (overall survival; OS) ที่ 6 เดือน ร้อยละ 51 นอกจากนี้เมื่อประเมินที่ 28 วันหลังการรักษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 55.8 ที่ได้รับ ruxolitinib ร่วมกับยาสเตียรอยด์สามารถลดขนาดการใช้ยาสเตียรอยด์ลงได้ถึงร้อยละ 50 จากขนาดยาเริ่มต้น⁷

REACH 2 trial เป็นการศึกษา phase III ซึ่งต่อเนื่องจาก REACH 1 trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ ruxolitinib

กับการรักษาทางเลือก (second line therapy) โดยใช้การศึกษาแบบสุ่ม (randomized) ระยะเวลาการศึกษา 24 สัปดาห์ จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา 309 ราย ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยา ruxolitinib และการรักษาโดยวิธีอื่น เช่น การฉายแสงภายนอกร่างกาย (extracorporeal photopheresis) หรือโดยใช้อื่นตามความเห็นของแพทย์ ได้แก่ antithymocyte globulin, low-dose methotrexate, mycophenolate mofetil, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor (everolimus หรือ sirolimus), etanercept และ infliximab ในอัตราส่วน 1:1 โดยการศึกษานี้จะใช้ขนาดยา ruxolitinib 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เมื่อประเมินผลการศึกษาที่ 28 วัน พบว่าการตอบสนองโดยรวม (overall response; OR) ในกลุ่ม ruxolitinib มีค่าร้อยละ 62 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยทางเลือกอื่นซึ่งมีค่าร้อยละ 39 (odds ratio, 2.64; 95% CI 1.65-4.22; $P < 0.001$) นอกจากนี้ผลการศึกษาที่ 56 วัน พบ OR ในกลุ่ม ruxolitinib สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทางเลือกอื่นเช่นกัน ร้อยละ 40 และร้อยละ 22 ตามลำดับ (odds ratio, 2.38; 95% CI 1.43-3.94; $P < 0.001$) และมีเพียงร้อยละ 10 ในกลุ่ม ruxolitinib และร้อยละ 39 ในกลุ่มควบคุมที่ไม่ตอบสนองการรักษาที่ 6 เดือน อัตราการรอดชีพในกลุ่มที่ได้รับ ruxolitinib นานถึง 11.1 เดือน และ 6.5 เดือนในกลุ่มยาควบคุม (HR 0.83; 95% CI 0.60-1.15) จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ruxolitinib เพิ่มการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวม และสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีพได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ร้อยละ 33 ภาวะโลหิตจาง ร้อยละ 30 การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ร้อยละ 26 ภาวะบวมส่วนปลาย ร้อยละ 18 ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ร้อยละ 16 ภาวะโพแทสเซียมต่ำ ร้อยละ 13 และความดันโลหิตสูง ร้อยละ 11⁸

สรุป

ภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายชนิดเฉียบพลัน (aGVHD) พบได้ประมาณร้อยละ 20-80 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น (allogeneic) แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันแล้วก็ตาม โดยมักเกิดขึ้นใน 3 อวัยวะหลัก คือ ผิวหนัง ระบบทางเดินอาหาร และตับ ยาที่ใช้ในการรักษาทางเลือกแรกคือการใช้ยาสเตียรอยด์ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ อาจใช้การรักษาด้วยยาทางเลือก (second line therapy) ได้ แต่ยังไม่มียาข้อมูลเปรียบเทียบประสิทธิภาพยาแต่ละตัวที่ชัดเจน จนกระทั่งปี พ.ศ. 2562 ยา ruxolitinib เป็นยาเพียงตัวเดียวที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในการรักษา aGVHD ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ โดยขนาดยาที่แนะนำเริ่มต้นคือ 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะโลหิตจาง การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ภาวะบวมส่วนปลาย ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะโพแทสเซียมต่ำ และความดันโลหิตสูง

เอกสารอ้างอิง

1. ทักษิณ จันทร์สิงห์. ความรู้ทั่วไปสำหรับเภสัชกรเกี่ยวกับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

เม็ดเลือดในเด็ก.วารสารเภสัชกรรมไทย 2562.11:195-214.

2. National Comprehensive Cancer Network. Hematopoietic cell transplantation (HCT): Pre-transplant recipient evaluation and management of graft-versus-host disease[online].2020. Available form: https://www.nccn.org/professionals/Physician_gls/pdf/hct.pdf. Accessed May 16,2020.
3. อาทิตย์ อังกานนท์. Graft versus host disease. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2546.13:167-77.
4. Food and Drug Administration. FDA approves ruxolitinib for acute graft-versus-host disease [online].2019.Availableform:<http://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ruxolitinib-acute-graft-versus-host-disease>. Accessed May 16,2020.
5. JAKAFI® (ruxolitinib) [package insert]. Wilmington, DE: Incyte Corporation.;2019 Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202192s0171bl.pdf. Accessed May 20,2020.
6. Seifl F, Khoshmirsafa M, Aazami H, Mohsenza degan M, Sedighi G, Bahar M. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. J Cell Commun Signal 2017;15:23.
7. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, Ali H, Shah NN, Chen YB, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. Blood 2020;135:1739-49.
8. Zeiser R, Bubnoff NV, Butler J, Niederwieser D, Or R, Szer J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. N Engl J Med 2020;382:1800-10.