

วารสารโรคมะเร็ง

THAI CANCER JOURNAL



ปีที่ 42 ฉบับที่ 1

มกราคม - เมษายน 2565

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

การพัฒนาประสิทธิภาพการบริหารเวชภัณฑ์ยากลุ่มมุ่งเป้า (Targeted therapy) กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตุลาคม 2559 ถึง มิถุนายน 2562

การศึกษาย้อนหลังการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพพพิวโลมาในประเทศไทย: การทบทวนอย่างเป็นระบบ

Patient-Specific Quality Assurance of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT): Amorphous Silicon Type Compared with Diode 3D Array Phantom

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

เทคนิคการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็มเพื่อระบุตำแหน่งหลอดลม สำหรับกรณีการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจที่ตรวจหาหลอดลมไม่พบ: รายงานกลุ่มผู้ป่วย

บทฟื้นฟูวิชาการ (Review Articles)

บทบาทของ PTEN กับมะเร็งเต้านม

Vol. 42 No.1

January - April 2022

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 มีศิริพันธ์ุ

อารีย์ ประสิทธิพวงค์

กองบรรณาธิการ

ดร.นพ.สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

ดร.ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

ดร.วันเพ็ญ ภิญโญภาสกุล

ดร.ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์

Dr.Malcolm Moore

ดร.นพ.อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

นพ.วีรวุฒิ อิ่มสำราญ

นพ.สมชาย ณะสิทธิชัย

นพ.สาริศ อารยะพงษ์

นพ.อาคม ชัยวีระวัฒน์

รศ.นพ.ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล

ผศ.ดร.จินตนา ศิริวราศัย

ดร.รจนา ชุณหะวัณทิติ

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

รัชณู สุบรรณจ้อย

บรรณาธิการ

นพ.ชนะรัตน์ อิ่มสุวรรณศรี

ดร.ศุสิทธิ์ แสงกระจ่าง

นพ.เอกภพ แสงอริยวินิช

ดร.สุชานุช อ่อนดี

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยรังสิต

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

โรงพยาบาลสงฆ์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

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

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

Udonthani Cancer Hospital

Sarit Arayapong

National Cancer Institute

Arkorn Chaiwerawattana

Priest 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 ผลงานวิจัย เกี่ยวกับโรคมะเร็ง และอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง
สำนักงาน	สำนักงานวารสาร โรคมะเร็ง กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทร. 02 202-6800 ต่อ 1424 โทรสาร 02 202-6800 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 https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ/index



สารบัญ

Content

ปีที่ 42 ฉบับที่ 1

มกราคม – เมษายน 2565

หน้า

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- การพัฒนาประสิทธิภาพการบริหารเวชภัณฑ์ยากลุ่มมุ่งเป้า (Targeted therapy)
กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตุลาคม 2559 ถึง มิถุนายน 2562 1
วรัญญา ครองแก้ว
- การศึกษาย้อนหลังการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพพพิวโลมาในประเทศไทย:
การทบทวนอย่างเป็นระบบ 10
เทียนแสง พันธุ์ศรี, กฤติกา บุญมาก, จริญญา งามขำ
- Patient-Specific Quality Assurance of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT):
Amorphous Silicon Type Compared with Diode 3D Array Phantom 30
สมศักดิ์ เชื้อนชนะ, คณนันท อุติตสาร, วิราศิณี เกลิมขวลิต,คมกริช ครองเกียรติเลิศ

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

- เทคนิคการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็ม เพื่อระบุตำแหน่งหลอดลม
สำหรับกรณีการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจที่ตรวจหาหลอดลมไม่พบ: รายงานกลุ่มผู้ป่วย 42
ดนุภัทร รัตนวราห

บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

- บทบาทของ PTEN กับมะเร็งเต้านม 57
อดิสร เกษมปิยะวงศ์, อนันต์นุช ศักดิ์อภิภูณันท์, ภาณุวิชญ์ วรารัฐเรืองวุฒิ

การพัฒนาประสิทธิภาพการบริหารเวชภัณฑ์ยาในกลุ่มมุ่งเป้า (Targeted therapy) กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตุลาคม 2559 ถึง มิถุนายน 2562

วรัญญา ครองแก้ว

บทคัดย่อ จากการนำข้อมูลจัดซื้อยาในปีงบประมาณ 2560 ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ มาวิเคราะห์ด้วยวิธี ABC analysis พบว่ายาในกลุ่ม A ซึ่งเป็นยาที่มีมูลค่าการจัดซื้อสูงที่สุด ได้แก่ ยาในกลุ่มมุ่งเป้า มีมูลค่าสูงถึง 29.49 ล้านบาท คิดเป็นร้อยละ 22.92 การศึกษานี้จึงทำขึ้นเพื่อเปรียบเทียบมูลค่าคงคลังที่ไม่มีการเคลื่อนไหวจากการสั่งใช้ยา มูลค่าซื้อยาในกลุ่มมุ่งเป้า มูลค่าการจ่ายยาในกลุ่มมุ่งเป้า อัตราการสำรองยาในกลุ่มมุ่งเป้าก่อนและหลังการพัฒนาประสิทธิภาพการบริหารเวชภัณฑ์ โดยรวบรวมกลุ่มตัวอย่างที่จะศึกษาเป็นข้อมูลการจัดซื้อจัดจ้างจากเอกสารและในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล จากปีงบประมาณ 2560-2562 หลังจากนั้นใช้วิธีทางสถิติ One way ANOVA เพื่อทดสอบหาความสัมพันธ์ของการปรับปรุงประสิทธิภาพการบริหารเวชภัณฑ์ พบว่ามูลค่าคงคลังที่ไม่มีการเคลื่อนไหวของยาในกลุ่มมุ่งเป้า มูลค่าการซื้อและจ่ายยา รวม อัตราคงคลังในปีงบประมาณ 2561-2562 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สรุปได้ว่าการลดลงของตัวชี้วัดการบริหารเวชภัณฑ์ อาจเนื่องมาจาก การพัฒนาประสิทธิภาพการบริหารเวชภัณฑ์ยาในกลุ่มมุ่งเป้าและการออกประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่องกำหนดราคากลางยาที่ทำให้ราคายาที่ซื้อจากบริษัทยาลดลง ทำให้ภาพรวมของมูลค่าการซื้อยาลดลงด้วย การศึกษาในอนาคตควรทำครอบคลุมในยาในกลุ่มอื่น ๆ ที่มีมูลค่าการจัดซื้อสูง เช่น กลุ่มยาเคมีบำบัดนอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีราคาสูง รวมทั้งกลุ่มยาด้านไวรัสตับอักเสบบีที่เป็นยานอกบัญชียาหลักอีกด้วย (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:1-9)

คำสำคัญ : การบริหารเวชภัณฑ์ ประสิทธิภาพ ยาในกลุ่มมุ่งเป้า

กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วันที่รับบทความ 26/10/2564, วันที่แก้ไข 29/3/2565, วันที่ตอบรับบทความ 31/3/2565

Efficacy of improvement Procurement management in targeted therapy National Cancer Institute of Thailand October 2016 - June 2019

by Waranya Krongkaew

Pharmacy Department, National Cancer Institute, Thailand

Abstract The targeted therapy is the highest cost group of drug purchasing 22.92% (29.49 MBaht) from use Activity Based Costing (ABC) analysis with drug procurement data in 2017. The objective of this research was to compare the change in Key Performance Indicators (KPIs) of drug procurement and inventory management after the policy has been applied. This is the Descriptive study designed using purchasing drug data at the National Cancer Institute of Thailand during 2017-2019. One Way ANOVA was used to describe the efficacy after the policies have been applied. After the policies have been applied in the fiscal year 2018-2019 overall cost remaining of targeted therapy, purchasing/dispensing cost, and inventory ratio have decreased significantly from the baseline year 2017. The policies have been applied to the procurement of targeted therapy groups and the announcement of drug reference prices from the National Drug System Development committee. The cost of drug purchasing from Pharmaceutical companies was decreased over the fiscal year 2017-2019. In addition, the development of drug inventory in the hospital should be implemented for other high purchasing groups such as chemotherapy or Non-essential hepatitis groups. Furthermore, the drug selection policy should consider the extended expiration date. This policy will save the hospital's budget and staff for solving this problem. (*Thai Cancer J* 2022;42:1-9)

Keywords: inventory management, efficacy, targeted therapy

บทนำ

การพัฒนาของยาเคมีบำบัด เพื่อรักษาโรคมะเร็งในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ได้มีการกำเนิดขึ้นของยากลุ่มใหม่ ได้แก่ ยามุ่งเป้า ซึ่งเปลี่ยนโฉมหน้าการรักษาโรคมะเร็งไปอย่างสิ้นเชิง จากเทคโนโลยีและความรู้ที่มีมากขึ้นทำให้ค้นพบตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งหลาย ๆ ชนิดซึ่งนำไปสู่การผลิดยาที่มุ่งไปจัดการต้นเหตุการกลายพันธุ์ โดยมุ่งหวังประสิทธิภาพในการรักษาที่มากขึ้นและมีผลข้างเคียงที่ลดลง^{1,2} ทำให้มีแนวโน้มการสั่งใช้ของแพทย์เพิ่มขึ้น นำไปสู่การใช้งบประมาณในการจัดซื้อยากลุ่มนี้เพิ่มขึ้นตามไปด้วย สำหรับกลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ เป็นหน่วยงานที่ให้บริการด้านยา แบ่งงานเป็น งานจ่ายยาผู้ป่วยนอก งานจ่ายยาผู้ป่วยใน งานวิจัยและวิชาการเภสัชกรรม งานเตรียมยาเคมีบำบัดและผลิดยาทั่วไป งานคลังยาและงานจัดซื้อจัดหาเวชภัณฑ์ ในปีงบประมาณ 2560 มีจำนวนใบสั่งยาผู้ป่วยนอกทั้งสิ้น 4,560 ใบ จำนวนใบสั่งยาผู้ป่วยใน 3,200 ใบ จำนวนรายการยาในบัญชีโรงพยาบาล 855 รายการ เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

581 รายการ คิดเป็นร้อยละ 68 และยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ 274 รายการ คิดเป็นร้อยละ 32 ของรายการยาทั้งหมด

การบริหารเวชภัณฑ์ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ มีกลุ่มงานเภสัชกรรม เป็นหลักในการดำเนินงาน โดยทำงานร่วมกับคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (Pharmacy and Therapeutic Committee : PTC) เริ่มจากการคัดเลือกรายการยาเข้า และตัดรายการยาออกจากโรงพยาบาล สรรหาและพิจารณาแหล่งจัดซื้อยาที่มีคุณภาพ ทำการจัดซื้อยาให้ถูกต้องตามระเบียบพัสดุ ตลอดจนติดตามการใช้ยาและร่วมกับทีม PTC กำหนดนโยบายและเงื่อนไขในการสั่งใช้ยาในแต่ละกลุ่มที่ต้องการควบคุมให้เหมาะสม จนไปถึงการกระจายยาและส่งมอบยาให้ผู้ป่วย สำหรับการควบคุมการใช้ยา มีนโยบายควบคุมการสั่งใช้ยาเพื่อให้เกิดความสมเหตุสมผลในการใช้ (Drug Use Evaluation) ในกลุ่มยาปฏิชีวนะ 16 รายการ ยากลุ่มมุงเป้า 15 รายการ ยาเคมีบำบัดราคาสูง 7 รายการ ยาฮอร์โมน 4 รายการ และยาด้านไวรัส 3 รายการ โดยแพทย์ผู้สั่งใช้ต้องเขียนแบบฟอร์มแจ้งรายละเอียดเกี่ยวกับยาที่จะขออนุมัติใช้ได้แก่ ชื่อยา ขนาด วิธีใช้ ระยะเวลา เสนอแพทย์คัดกรองชุดที่ 1 และท้ายที่สุดเสนอแพทย์ผู้อนุมัติจึงจะเข้าสู่ขบวนการจัดซื้อจัดหาให้กับผู้ป่วยได้ หลังจากนั้นกลุ่มงานเภสัชกรรมจะติดตามปริมาณการใช้สูงสุด ต่ำสุด อัตราการใช้ เพื่อนำไปกำหนดปริมาณสำรอง ปัญหาที่เกิดขึ้นในกระบวนการ เพื่อนำไปวิเคราะห์สาเหตุของปัญหาที่เกิดขึ้นและเสนอแนวทางแก้ไขปัญหา ให้ทีม PTC กำหนดนโยบายปฏิบัติเพื่อให้การบริหารเวชภัณฑ์มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น เนื่องจากยากลุ่มมุงเป้าไม่สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยทุกราย ต้องเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเฉพาะโดยต้องผ่านการตรวจคัดกรองยีนก่อน ถ้าตรวจผ่านเกณฑ์จึงจะสามารถใช้ยาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติได้ จึงมีกระบวนการที่แพทย์ต้องทำการประเมินคุณสมบัติผู้ป่วย ถ้าครบตามเกณฑ์ จึงจะขออนุมัติให้จัดซื้อยาเข้าคลัง โดยต้องแจ้งชื่อยา ขนาดและระยะเวลาที่ใช้ เพื่อทำการจัดซื้อ จากการรวบรวมข้อมูลตั้งแต่ ตุลาคม 2559 ถึง กันยายน 2562 รวมระยะเวลา 36 เดือน พบปัญหาการไม่เคลื่อนไหวสั่งใช้ของยากลุ่มมุงเป้าหลังจัดซื้อยาเข้าคลังยา โดยมีสาเหตุมาจากผู้ป่วยมีการดำเนินของโรคที่แย่งลงต้องมีการเปลี่ยนแผนการรักษาไปเป็นยาอื่นถึงร้อยละ 8 ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงจากยาจนมีความจำเป็นต้องเปลี่ยนเป็นยาอื่นร้อยละ 3 ผู้ป่วยเปลี่ยนใจไม่รับการรักษาด้วยยาที่แพทย์วางแผนสั่งใช้เนื่องจากไม่สามารถรับผิดชอบค่าใช้จ่ายจนจบการรักษาได้ ร้อยละ 2

หากมีระบบการบริหารเวชภัณฑ์ที่มีประสิทธิภาพจะทำให้มีมูลค่าคงคลังที่ไม่มีการเคลื่อนไหวจากการสั่งใช้มูลค่าซื้อยาในกลุ่มมุงเป้า³ มูลค่าการจ่ายยาในกลุ่มมุงเป้าลดลง รวมถึงอัตราการสำรองยาเฉลี่ย ซึ่งการบริหารเวชภัณฑ์ให้มีประสิทธิภาพ ต้องอาศัยเทคนิคหลายอย่างด้วยกัน โดยเทคนิคที่สำคัญ ได้แก่

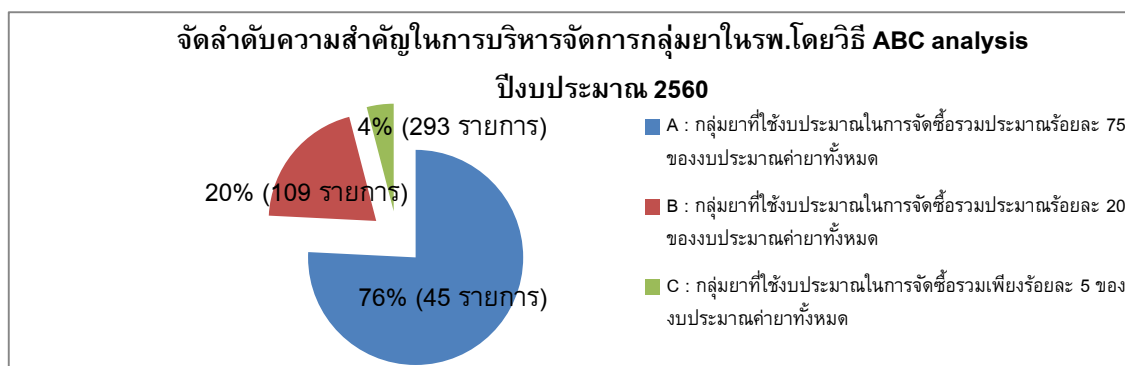
1. การวิเคราะห์ ABC analysis ซึ่งจะเป็นเครื่องมือที่ช่วยให้ตระหนักถึงความสัมพันธ์ของการกระจายงบประมาณในการซื้อยาให้สัมพันธ์กับความจำเป็นหรืออัตราการใช้ที่มากหรือน้อยต่าง ๆ กัน⁴⁻⁹
2. การมีระบบจัดการยาขาดคราวที่มีประสิทธิภาพหากมียาขาดคราวเนื่องจากเหตุผลใดก็ตาม ไม่ว่าจะเป็น ปัญหาการนำเข้ายาของบริษัทผู้ขาย ยาผลิตได้จำนวนน้อย เนื่องจากมีปัญหาจากโรงงานผลิต ฯลฯ จะต้องมีการมีระบบที่สามารถหาทดแทนทันทีก่อนผู้ป่วยจะได้รับผลโดยตรง⁴⁻⁹
3. มีการจัดทำบัญชียาและเวชภัณฑ์อย่างชัดเจนและปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ⁶

4. การตรวจสอบปริมาณยาคงคลังสม่ำเสมอ หากพบรายการยาใดที่ไม่เคลื่อนไหว ต้องมีแนวทางปฏิบัติเกี่ยวกับการจัดการยาไม่เคลื่อนไหว โดยทำการแลกเปลี่ยนกับบริษัทผู้จำหน่ายแจ้งให้ผู้บริหารและแพทย์ผู้เกี่ยวข้องเพื่อรับทราบเพื่อส่งต่อไป⁴⁻⁹

วัสดุและวิธีการ

การวิจัยนี้ทำขึ้นเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการบริหารเวชภัณฑ์ของยากลุ่มมุ่งเป้า ในปีงบประมาณ 2561 และ 2562 เทียบกับปีงบประมาณ 2560 หลังจากได้รับอนุมัติดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ (เลขที่ใบรับรอง 041/2562) เริ่มทำการศึกษาโดยเก็บข้อมูลการจัดซื้อจัดจ้างจากเอกสารการจัดซื้อจัดจ้าง และข้อมูลการจัดซื้อจัดจ้างในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล ตั้งแต่ ตุลาคม 2559 ถึงกันยายน 2562 รวมระยะเวลา 36 เดือน โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกคือ ข้อมูลการบริหารเวชภัณฑ์ยา ณ จุดคลังยาใหญ่ของกลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และนำข้อมูลที่ได้มาดำเนินการดังต่อไปนี้

1. จัดลำดับความสำคัญของยาในบัญชีโรงพยาบาลด้วยวิธี ABC analysis



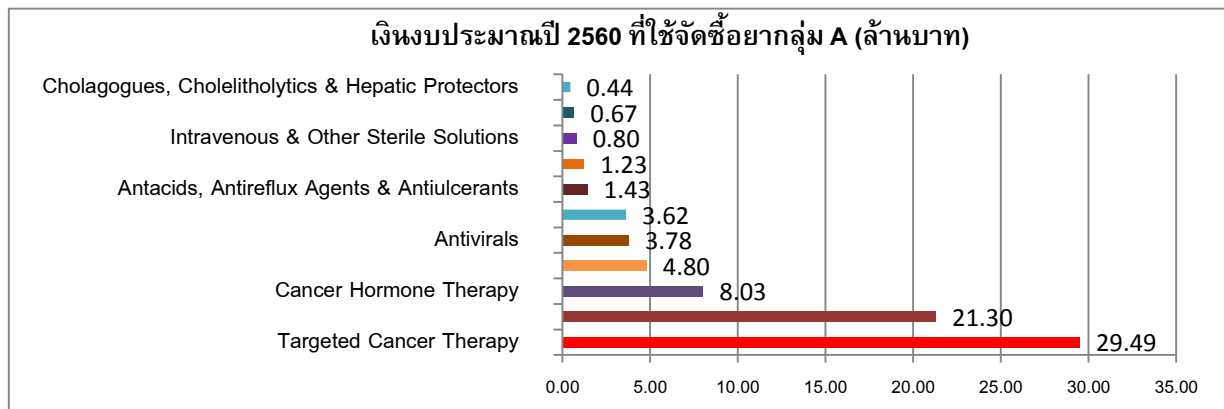
รูปที่ 1 การจัดลำดับความสำคัญของยาในบัญชีโรงพยาบาลด้วยวิธี ABC analysis

ตารางที่ 1 จัดลำดับความสำคัญในการบริหารจัดการของกลุ่มยาในโรงพยาบาล

	จำนวน (รายการ)	ร้อยละ	มูลค่าที่จัดซื้อ (ล้านบาท)	มูลค่า (ร้อยละ)
A : กลุ่มยาที่ใช้งบประมาณในการจัดซื้อรวมประมาณร้อยละ 75	45	76	97.5	75
B : กลุ่มยาที่ใช้งบประมาณในการจัดซื้อรวมประมาณร้อยละ 20	109	20	25.95	20
C : กลุ่มยาที่ใช้งบประมาณในการจัดซื้อรวมเพียงร้อยละ 5	293	4	5.20	5
	447	100	128.65	100

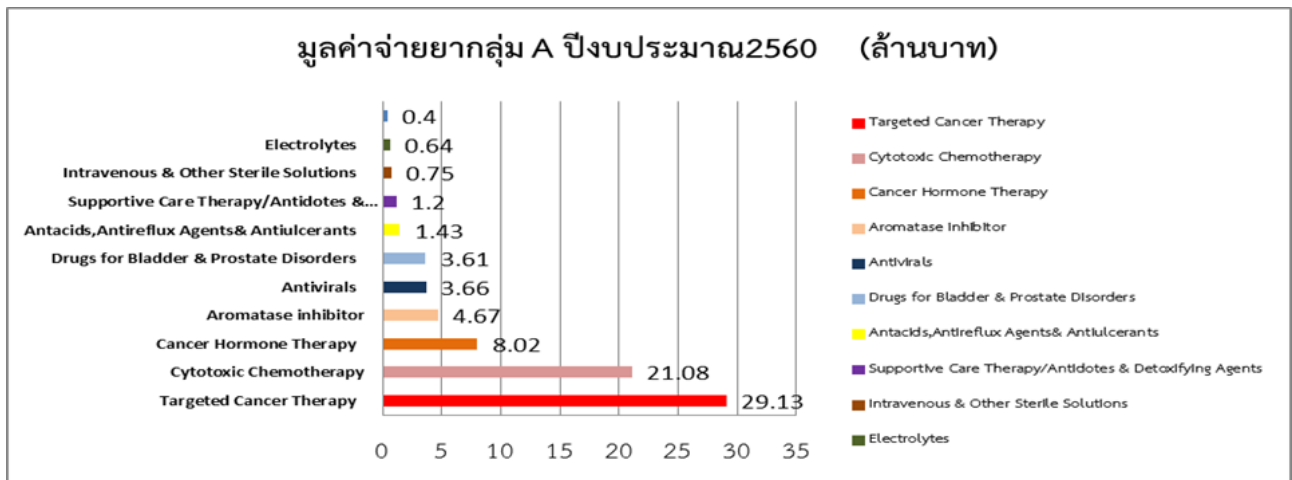
2. วิเคราะห์มูลค่าการจัดซื้อยากลุ่มมุ่งเป้า มูลค่าการจ่ายออกของยากลุ่มมุ่งเป้า

เมื่อนำงบประมาณในการจัดซื้อยา ปีงบประมาณ 2560 จำนวน 128.65 ล้านบาทมาจัดลำดับความสำคัญเพื่อการบริหารจัดการ พบว่า ยาในกลุ่ม A ใช้งบประมาณในการจัดซื้อร้อยละ 76 ของงบประมาณค่ายาทั้งหมดและพบว่าร้อยละ 29.49 เป็นยากลุ่มมุ่งเป้า แสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 มูลค่าการซื้อยาในกลุ่ม A ปีงบประมาณ 2560 (ล้านบาท)

เมื่อนำข้อมูลเกี่ยวกับการจ่ายยาในกลุ่ม A ปีงบประมาณ 2560 มาทำการวิเคราะห์พบว่า กลุ่มยาที่มีมูลค่าการจ่ายมากที่สุด อันดับแรกคือยาในกลุ่มมะเร็ง 29.13 ล้านบาท (ร้อยละ 39)



รูปที่ 3 มูลค่าการจ่ายยาในกลุ่ม A ปีงบประมาณ 2560 (ล้านบาท)

3. อัตราการสำรองเวชภัณฑ์ของยาในกลุ่มมะเร็ง

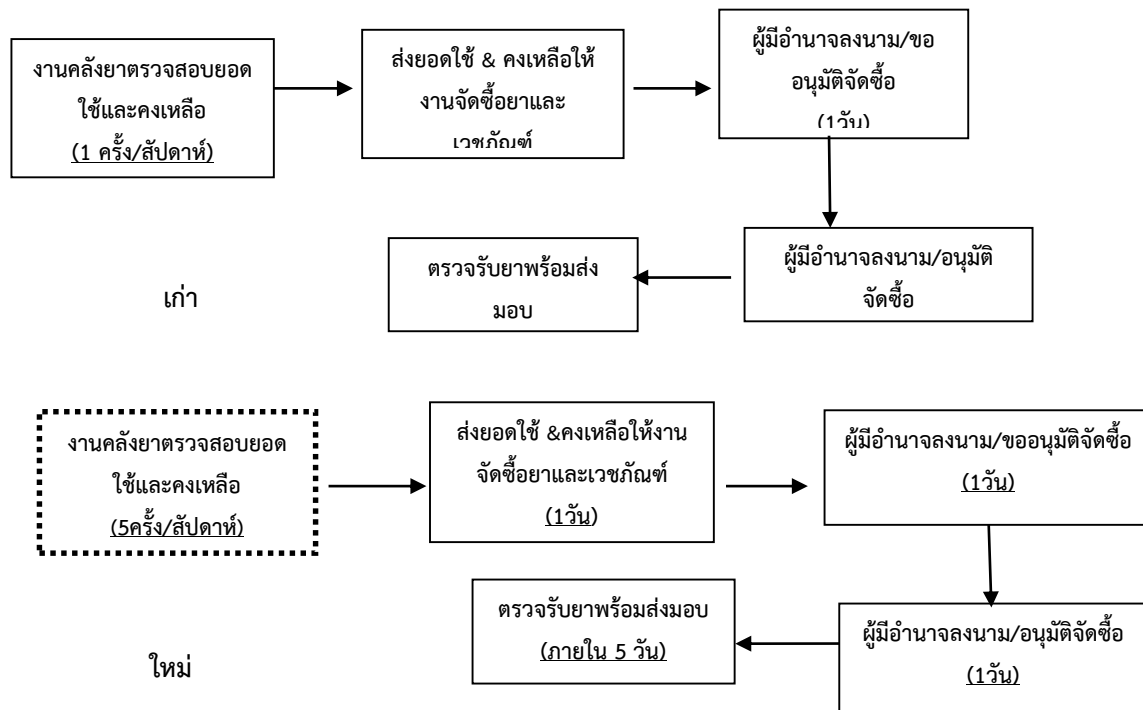
ในปีงบประมาณ 2560 อัตราการสำรองยา มีค่าเฉลี่ยที่ 1.84 ซึ่งยังเป็นไปตามเกณฑ์นโยบายการพัฒนาประสิทธิภาพระบบบริหารเวชภัณฑ์กระทรวงสาธารณสุข ในส่วนของมาตรการการสำรองและกระจายยา กำหนดให้ลดการสำรองยาในคลังเวชภัณฑ์เหลือไม่เกิน 3 เดือน

4. มูลค่าคงคลังของยาในกลุ่มมะเร็งที่ไม่มีการเคลื่อนไหวจากการสั่งใช้

ปีงบประมาณ 2560 ยาในกลุ่มมะเร็งมีมูลค่าคงคลัง 158,730.00 บาท คิดเป็นร้อยละ 29.94 ของมูลค่ายาคงคลังทั้งหมด (530,000 บาท)

5. นำข้อมูลทั้งหมดมาวางแผนการพัฒนาประสิทธิภาพการบริหารเวชภัณฑ์ยาในกลุ่มมะเร็ง ดังต่อไปนี้

5.1 เจ้าหน้าที่คลังยา ปรับระยะเวลาตรวจสอบยอดใช้และคงเหลือของยาในกลุ่มมะเร็งใหม่เป็น 5 ครั้ง/สัปดาห์ จากเดิม 1 ครั้ง/สัปดาห์



รูปที่ 4 แสดงแผนผังการปรับระยะเวลาตรวจสอบยอดใช้และคงเหลือยากลุ่มมุงเป้า

5.2 จัดสร้างกลุ่มไลน์ เพื่อสื่อสารระหว่างแพทย์ผู้สั่งใช้ยา พยาบาล เภสัชกร เจ้าหน้าที่งานคลังยา และงานจัดซื้อจัดหาเวชภัณฑ์ยาในโรงพยาบาลและระหว่างโรงพยาบาลที่มีการใช้ยารักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง เพื่อแจ้งสถานการณ์ยา ยาหมด ยาขาดคราว สอบถามการยืนยันและยกเลิกการใช้ยากลุ่มมุงเป้าของผู้ป่วยเฉพาะรายก่อนผู้ป่วยมารับยาล่วงหน้า 1-2 สัปดาห์ เพื่อป้องกันการซื้อยามาแล้วผู้ป่วยไม่ได้ใช้

5.3 จัดทำมูลค่าคงคลังของยาในกลุ่มมุงเป้าที่ไม่มีการเคลื่อนไหวจากการสั่งใช้ ทุก 3 เดือน (จากเดิม 6 เดือน) ส่งและสื่อสารให้แพทย์ผู้ใช้ทราบเพื่อเป็นข้อมูลให้แพทย์รับทราบและพิจารณาใช้ในผู้ป่วยรายใหม่ที่เหมาะสม

5.4 สืบรวจข้อมูลยาคงคลังของยาในกลุ่มมุงเป้าที่ไม่มีการเคลื่อนไหวจากการสั่งใช้ทุก 3 เดือนแจ้งบริษัทผู้ขายแลกเปลี่ยนเป็นยาอายุยาวขึ้น เพื่อสำรองไว้ในกรณีมีผู้ป่วยรายใหม่จะใช้ หรือแลกเปลี่ยนเป็นยารายการอื่นของบริษัทที่เป็นรายการยาในโรงพยาบาล

6. เก็บข้อมูลหลังจากการพัฒนา ได้แก่มูลค่าคงคลังที่ไม่มีการเคลื่อนไหวจากการสั่งใช้ มูลค่าซื้อยา กลุ่มมุงเป้า มูลค่าการจ่ายยา กลุ่มมุงเป้า อัตราการสำรองยาเฉลี่ย ปี 2561-2562 หลังจากแล้วนำมาวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยวิธี One Way ANOVA ดังนี้

6.1 ทดสอบการแจกแจงของข้อมูล มูลค่าคงคลังที่ไม่มีการเคลื่อนไหวจากการสั่งใช้ มูลค่าซื้อยา กลุ่มมุงเป้า มูลค่าการจ่ายยา กลุ่มมุงเป้า อัตราการสำรองยาเฉลี่ย

ตารางที่ 2 การทดสอบการแจกแจงของข้อมูล มูลค่าคงคลังที่ไม่มีการเคลื่อนไหวจากการสั่งใช้ มูลค่าซื้อขาย กลุ่มมั่งป่้า มูลค่าการจ่ายยา กลุ่มมั่งป่้า อัตราการสำรองยาเฉลี่ย

	YEAR	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
มูลค่าคงคลังที่ไม่มีการเคลื่อนไหวจากการสั่งใช้	2560	.129	12	.200*	.965	12	.854
	2561	.190	12	.200*	.891	12	.122
	2562	.190	11	.200*	.902	11	.194
มูลค่าซื้อขายกลุ่มมั่งป่้า	2560	.143	12	.200*	.939	12	.487
	2561	.152	12	.200*	.940	12	.503
	2562	.211	11	.184	.930	11	.410
มูลค่าการจ่ายยา กลุ่มมั่งป่้า	2560	.204	12	.182	.920	12	.287
	2561	.154	12	.200*	.936	12	.443
	2562	.234	11	.094	.909	11	.238
อัตราการสำรองยา	2560	.212	12	.141	.891	12	.122
	2561	.127	12	.200*	.977	12	.966
	2562	.130	11	.200*	.983	11	.981

จากการตรวจสอบพบว่า ค่า sig ของแต่ละประชากร มีค่ามากกว่า .05 ทั้งการทดสอบของ Kolmogorov-smirnor และ Shapiro-Wilk ดังนั้นสรุปว่า วิธีการสอนทุกวิธีมีการแจกแจงปกติ สามารถนำมาวิเคราะห์ความแปรปรวนได้

6.2 วิเคราะห์มูลค่าการจัดซื้อยา กลุ่มมั่งป่้า มูลค่าการจ่ายออกของยา กลุ่มมั่งป่้า

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ความแปรปรวนมูลค่าคงคลังที่ไม่มีการเคลื่อนไหวจากการสั่งใช้

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	37916483392.894	2	18958241696.447	110.972	<.001
Within Groups	5466821247.848	32	170838163.995		
Total	43383304640.743	34			

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ความแปรปรวนมูลค่าซื้อขายกลุ่มมั่งป่้า

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1706031066693.029	2	853015533346.515	290.709	<.001
Within Groups	93896411746.970	32	2934262867.093		
Total	1799927478439.999	34			

ตารางที่ 5 การวิเคราะห์ความแปรปรวนมูลค่าการจ่ายยา กลุ่มมั่งป่้า

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1315110982504.166	2	65755491252.083	285.449	<.001
Within Groups	73714737280.576	32	2303585540.018		
Total	1388825719784.742	34			

ตารางที่ 6 การวิเคราะห์ความแปรปรวนอัตราการสำรองยาเฉลี่ย

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.412	2	.206	7.829	.002
Within Groups	.841	32	.026		
Total	1.253	34			

ผลการศึกษา

ผลการวิเคราะห์ความแปรปรวนจากตาราง ค่า sig. น้อยกว่า 0.1 สรุปได้ว่ามูลค่าคงคลังที่ไม่มีการเคลื่อนไหวจากการสั่งใช้ มูลค่าซื้อยากกลุ่มมุงเป้า มูลค่าการจ่ายยากกลุ่มมุงเป้า อัตราการสำรองยาเฉลี่ย ของปีงบประมาณ 2561 2562 และปี 2563 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

วิจารณ์

หลังจากการพัฒนาระบบบริหารเวชภัณฑ์ยากลุ่มมุงเป้า พบว่ามูลค่าคงคลังที่ไม่มีการเคลื่อนไหวจากการสั่งใช้ มูลค่าซื้อยากกลุ่มมุงเป้า มูลค่าการจ่ายยากกลุ่มมุงเป้า อัตราการสำรองยาเฉลี่ย ลดลงจากปี 2560 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สาเหตุที่เป็นไปได้อาจเนื่องมาจาก ผลของการพัฒนาประสิทธิภาพการบริหารเวชภัณฑ์ยา กลุ่มมุงเป้า ที่มีการเพิ่มความถี่ในการสำรวจยาคงเหลือ ยาหมดอายุเพื่อแจ้งให้แพทย์ผู้ใช้ได้ทราบ ทำให้แพทย์มีข้อมูล ยาคงเหลือในโรงพยาบาลประกอบการประเมินการสั่งใช้ยาแก่ผู้ป่วย หากรายการใดไม่มีแพทย์มีความต้องการใช้ก็สามารถแจ้งทำการแลกเปลี่ยนกับบริษัทยาผู้จำหน่าย ทำให้ไม่มียาหมดอายุที่จะทำให้เกิดการสูญเสียมูลค่าโดยเปล่าประโยชน์ การออกประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่องกำหนดราคากลางยา ที่ออกมา (ฉบับล่าสุดวันที่ 20 มกราคม พ.ศ. 2563) ทำให้ราคายาที่โรงพยาบาลซื้อจากบริษัทยาลดลง ส่งผลในภาพรวมทำให้งบประมาณในการจัดซื้อยารวมทุกกลุ่มยา และงบประมาณในการจัดซื้อยากกลุ่มมุงเป้าลดลง

การใช้วิธีวิเคราะห์ ABC analysis มีข้อดีคือ ถ้ามีการบริหารจัดการกลุ่มยา A ที่มีประสิทธิภาพ มีโอกาสทำให้อัตราการหมุนเวียนของสินค้าคงคลังให้ดีขึ้น มีโอกาสนำงบประมาณไปหมุนเวียนซื้อยากกลุ่มอื่นเพิ่มได้มากขึ้น แต่การใช้วิธีวิเคราะห์นี้ อาจทำให้เกิดอคติในการบริหารจัดการโดยอาจทำให้ลดความสำคัญของการบริหารจัดการยากกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ยากกลุ่ม A ได้

สรุป

ในการเพิ่มประสิทธิภาพการบริหารเวชภัณฑ์ โดยมุ่งไปพัฒนาที่ยากลุ่มที่มีมูลค่าการจัดซื้อและการใช้สูง เช่น ยากลุ่มมุงเป้า เป็นส่วนหนึ่งที่ช่วยในการเพิ่มประสิทธิภาพการบริหารเวชภัณฑ์ในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตาม ถ้าหากจะให้ได้ประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นควรทำในยาในกลุ่มอื่นที่มีมูลค่าสูง นอกเหนือจากยากลุ่มมุงเป้าด้วย เช่น กลุ่มยาเคมีบำบัดนอกบัญชียาหลักแห่งชาติที่มีราคาสูงหรือกลุ่มยาต้านไวรัสตับอักเสบบี เป็นต้น เพื่อให้ครอบคลุมกลุ่มยาที่ใช้งบประมาณมูลค่าสูงในการจัดซื้อทั้งหมด นอกจากนั้นการเพิ่มเงื่อนไขของบริษัทที่จะพิจารณาเข้าโรงพยาบาล ควรพิจารณาบริษัทที่ยอมให้แลกเปลี่ยนให้เป็นยาอายุยาวขึ้นจะทำให้ลดมูลค่าในการสูญเสียจากยาหมดอายุได้มากขึ้น โดยที่โรงพยาบาลไม่ต้องเสียต้นทุนในการเก็บรักษายาที่ไม่มีการเคลื่อนไหวจากการสั่งใช้และเพิ่มเจ้าหน้าที่มาบริหารจัดการในเรื่องนี้ นอกจากนั้นการสร้างระบบปรับแลกเปลี่ยนยากกลุ่มที่มีมูลค่าสูงและสั่งใช้เฉพาะรายระหว่าง

โรงพยาบาลที่ใช้ยาประเภทเดียวกัน เป็นอีกหนทางที่จะลดมูลค่าการสูญเสียจากยาที่ไม่มีการเคลื่อนไหวหรือสั่งใช้ แต่ควรเพิ่มการศึกษาในรายละเอียดการแลกเปลี่ยนยาระหว่างโรงพยาบาล ไม่ให้ขัดแย้งกับระเบียบพัสดุด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. ขวลิขิต ขยางศุ.มารุม มารู้ มะเร็ง.The Thai @ncer.[อินเทอร์เน็ต].2559 [เข้าถึงเมื่อ15 ตุลาคม 2563];1:1. เข้าถึงได้จาก: http://www.thethaicancer.com/Webdocument/People_article/People_Article_006.html.
2. Cancer.org [Internet].New York: American Cancer Society Online Resources; c2019-01 [update 2021 Jan 1]; [cited 2021 Nov 12]. Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/targeted-therapy/what-is.html>.
3. Chitapong Vatayota, Nusaraporn Kessomboon. Development of Indicators for Evaluating Drug Procurement and Drug Inventory Management in A Provincial Level of NE, Thailand. Isan J Pharm Sci;15:69-81.
4. วิชัย ก้องเกียรตินคร.การศึกษาการจัดกลุ่มรายการยาในเภสัชตำรับ โรงพยาบาลศรีนครินทร์โดยใช้ ABC-VED Matrix.วารสารสมาคมประสาทวิทยาศาสตร์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ.[อินเทอร์เน็ต].2562 [เข้าถึงเมื่อ 15 พฤศจิกายน 2564];15(4):46-55. เข้าถึงได้จาก:<https://neurosci.kku.ac.th/wp-content/uploads/2020/12/05-Original-%E0%B8%A7%E0%B8%B4%E0%B8%8A%E0%B8%B1%E0%B8%A2-1.pdf>.
5. ขวพร ลีลาเวทพงศ์. การศึกษาประสิทธิภาพการบริหารเวชภัณฑ์ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์. วารสารโรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ 2557;7:1-14.
6. นันทน์ภัส พึ่งสุข,อัมภาวงศ์ พลนอก.Development of Efficient Medicine Inventory Management of the Health Promoting HospitalUthai DistrictPhranakorn Sri Ayutthaay Province. วารสาร มฉก. วิชาการ 2560;47:109-22.
7. รณกร จันทรืษา.การพัฒนาระบบการจัดการพัสดุดังคลัง โรงพยาบาลฝาง จังหวัดเชียงใหม่.วารสารโรงพยาบาลนครพิงค์ 2563;11:102-11.
8. บรรณสรณ์ เตชะจำเริญสุข, กิตติยศ ยศสมบัติ. การประยุกต์ใช้การวิเคราะห์ ABC-VED ในการบริหารคลังยาและเวชภัณฑ์ [อินเทอร์เน็ต].กรุงเทพฯ:คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียว; 2561[เข้าถึงเมื่อ 18 ต.ค. 2563].เข้าถึงได้จาก https://www.researchgate.net/publication/343787616_Karprayuktchikarwikheraah_ABC-VED.
9. Fitriana I, Satria RGD, Setiawan DCB. Medicine inventory management by ABC-VED analysis in the pharmacy store of veterinary hospital, Yogyakarta, Indonesia. Asian J Anim Vet Adv Vet Adv 2018;13:85-9.

การศึกษาย้อนหลังการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพพพิโลมาในประเทศไทย:

การทบทวนอย่างเป็นระบบ

เทียนแสง พันธุ์ศรี

กฤติกา บุญมาก

จรัญญา งามขำ

บทคัดย่อ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกและสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสฮิวแมนแพพพิโลมาในเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่พบความผิดปกติก่อนมะเร็งและมะเร็งในประชากรไทยที่เข้ารับการตรวจรักษาในสถานพยาบาล โรงพยาบาล หรือโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยภายในประเทศที่มีการตีพิมพ์เผยแพร่ทางระบบออนไลน์ ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2532-2563 จำนวนทั้งสิ้น 64,323 ราย พบความชุกของเชื้อ HPV ในประชากรไทย ร้อยละ 40.47 โดยพบการติดเชื้อ HPV ในเซลล์ปากมดลูก ปากช่องคลอดและช่องคลอด รังไข่ เต้านม ศีรษะและลำคอ ทวารหนัก และองคชาต ร้อยละ 44.79, 46.54, 27.44, 3.57, 8.89, 50.99 และ 84.09 ตามลำดับ โดยสายพันธุ์ของไวรัส HPV ที่พบมากที่สุดในการศึกษานี้คือ HPV16 รองลงมาคือ HPV18, HPV52, HPV58, HPV31 และ HPV39 เมื่อติดตามการติดเชื้อ HPV ย้อนหลัง 3 ช่วง ช่วงละ 10 ปี พบว่า ในปี พ.ศ.2552-2561 พบความชุกของการติดเชื้อ HPV ในเซลล์ปากมดลูก ปากช่องคลอดและช่องคลอด รังไข่ เต้านม ศีรษะและลำคอ ทวารหนักและองคชาต ร้อยละ 31.22 และ HPV16 เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV52, HPV58, HPV51 และ HPV72 ปี พ.ศ.2542-2551 พบการติดเชื้อ HPV ร้อยละ 56.35 และพบ HPV16 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV52, HPV31, HPV72, HPV58 ส่วนปี พ.ศ. 2532-2541 พบการติดเชื้อ HPV ร้อยละ 40.77 และพบ HPV16 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV33, HPV31, HPV39, HPV35 นอกจากนี้ ยังพบว่า HPV52 และ HPV58 เป็น 2 สายพันธุ์ที่พบมากขึ้นในไทยตั้งแต่ปี พ.ศ.2542-2561 ฉะนั้น การรวบรวมฐานข้อมูลการติดเชื้อ HPV นี้อาจเป็นประโยชน์ในการจัดเก็บเป็นฐานข้อมูล และสามารถนำข้อมูลเพื่อเป็นแนวทางในการนำวัคซีนที่มีความจำเพาะกับสายพันธุ์เชื้อ HPV ที่พบในประเทศไทยเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HPV ในประชากรไทยในอนาคต (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:10-29)

คำสำคัญ: ฮิวแมนแพพพิโลมาไวรัส HPV ความชุกของเชื้อฮิวแมนแพพพิโลมาไวรัส ประเทศไทย

กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วันที่รับบทความ 26/10/2564, วันที่แก้ไข 29/03/2565, วันที่ตอบรับบทความ 30/03/2565

Retrospective study of human papilloma virus infection in Thailand: A Systematic Review

by Thainsang Phansri¹, Krittika Boonmark², Jarunya Ngamkham¹

¹Basic Research and Innovation Section, ²Technology Assessment Section,
National Cancer Institute, Thailand

Abstract This study aimed to estimate the prevalence and Human papillomavirus (HPV) genotypes detected in pre-cancerous and cancer cells/tissues in the Thai population undergoing treatment at clinics, hospitals, or university hospitals in Thailand. From 1989-to 2020, with 64,323 cases, the prevalence of HPV in the Thai population is 40.47%. Percent of HPV in the cells/tissues of the cervix, vulva and vaginal, ovaries, breast, head and neck, Anal, and penis about 44.79, 46.54, 27.44, 3.57, 8.89, 50.99 and 84.09, respectively. The most common HPV types in Thailand were HPV16, followed by HPV18, HPV52, HPV58, HPV31, and HPV39, respectively. A retrospective study following HPV infection in the three periods every ten years during 1989-2018; In 2009-2018; the prevalence of HPV infection in Cell/Tissues of Cervical, Vulva & Vagina, Ovary, Breast, Head and Neck, Anus, and Penile was 31.22 %. The most common genotypes were HPV16, HPV18, HPV52, HPV58, HPV51, and HPV72. From 1999 to 2008, the prevalence of HPV infection was 56.35 %, and the most common genotypes were HPV16, followed by HPV18, HPV52, HPV31, HPV72, and HPV58, respectively. From 1989 to 1998, the prevalence of HPV infection was 40.77%, and the most common genotypes were HPV16, followed by HPV18, HPV33, HPV31, HPV39 and HPV35, respectively. However, HPV52 and HPV58 were found to have a higher prevalence of HPV from 1999 to 2018. However, a database can be used to vaccine guidelines in the country and reduce the risk of cancer-related HPV infection in the Thai population. (*Thai Cancer J* 2022;42:10-29)

Keyword: human papillomavirus, HPV, prevalence of HPV, Thailand

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของประชากรทั่วโลก ในปีพ.ศ. 2564 พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมากที่สุด รองลงมาคือ มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งกระเพาะอาหาร ตามลำดับ โดยมีอุบัติการณ์ผู้ป่วยรายใหม่ 19,292,789 ราย และผู้ป่วยที่เสียชีวิต 9,985,133 ราย¹ ขณะที่ประเทศไทยพบอุบัติการณ์เกิดมะเร็งรายใหม่ ปีพ.ศ. 2564 พบผู้ป่วยมะเร็งตับมากที่สุด รองลงมาคือ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้และมะเร็งปากมดลูกตามลำดับ โดยมีอุบัติการณ์ผู้ป่วยรายใหม่ 190,636 ราย และเสียชีวิตจำนวน

124,866 ราย คิดเป็นประมาณ 16.36 รายและ 10.22 ราย ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ² โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเป็นโรคมะเร็งเกิดจากหลายปัจจัยได้แก่ การสัมผัสสารปนเปื้อนจากอาหารและเครื่องดื่ม รังสี การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพพพิลโลมา (Human papillomavirus หรือ HPV) สูบบุหรี่ ดื่มสุรา มีความผิดปกติทางพันธุกรรม ความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกันและภาวะทุพโภชนาการ เป็นต้น³ โดยเชื้อ HPV พบการติดต่อทางเพศสัมพันธ์ เมื่อมีการติดเชื้อ HPV ประมาณร้อยละ 90 จะไม่มีการแสดงอาการและจะหายได้เองภายใน 2 ปีด้วยระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย⁴ การติดเชื้อ HPV บางสายพันธุ์ก่อให้เกิดหูดหรือรอยโรค โดยรอยโรคนี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก (Cervical), มะเร็งปากช่องคลอด (Vulva), มะเร็งช่องคลอด (Vagina) มะเร็งองคชาต (Penis) มะเร็งทวารหนัก (Anus) มะเร็งปากหรือคอ (Mouth or Throat)^{5,6,7} ยังพบว่ามะเร็งที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่มักพบการติดเชื้อ HPV เป็นสายพันธุ์ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค (High risk type) โดยเฉพาะสายพันธุ์ที่ 16 และ 18 ที่มีความรุนแรงสูงกว่าสายพันธุ์อื่น ๆ ในการเหนี่ยวนำให้เกิดกลายพันธุ์และตรวจพบมากในเซลล์มะเร็ง⁸ อย่างไรก็ตามหากมีการฉีดวัคซีน HPV หรือการตรวจคัดกรองเพื่อตรวจหาผู้ป่วยรายใหม่ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในระยะเริ่มแรกจะช่วยลดอุบัติการณ์เกิดผู้ป่วยรายใหม่ได้

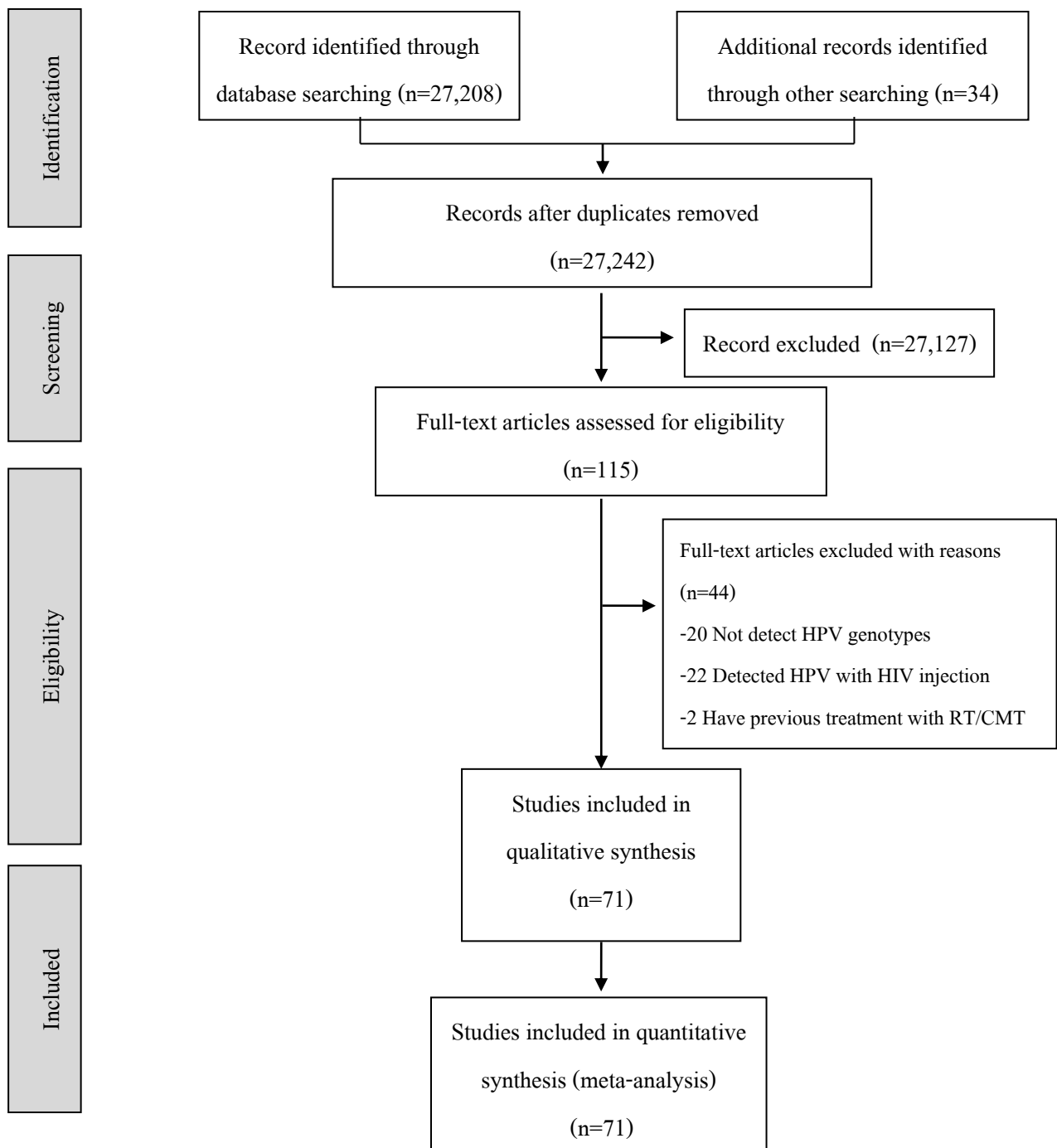
วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมจากเอกสารงานวิจัยที่ได้เผยแพร่ผ่านระบบอิเล็กทรอนิกส์ทั้งหมดตั้งแต่ปี พ.ศ. 2532-2562 ผู้ศึกษาได้สืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูล Pubmed, ThaiJo, ThaiList โดยใช้กลยุทธ์ในการสืบค้นตามหลัก PICO คำสำคัญในการค้นหา “Human papillomavirus”, “Prevalence”, “Cervical”, “Vulva”, “Thailand” ฯลฯ นอกจากนี้ยังมีการสืบค้นจากเอกสารอ้างอิงในรายงานที่มีการตีพิมพ์วิทยานิพนธ์และข้อมูลจากการประชุมที่มีข้อมูลความชุกของเชื้อ HPV อีกด้วย

ขั้นตอนการรวบรวมข้อมูล เกณฑ์ในการคัดเข้า (Inclusion criteria) ประชากรเป้าหมาย คือ คนไทยที่มีอายุตั้งแต่ 17-84 ปี ที่เข้ารับการตรวจคัดกรองมะเร็งหรือรับการตรวจที่โรงพยาบาลต่าง ๆ ภายในประเทศและได้ตรวจหา HPV DNA test (HPV Specific type test) เกณฑ์ในการคัดออก (Exclusion criteria) คือ อยู่ระหว่างตั้งครรภ์และ/หรือ เป็นผู้ป่วย HIV และ/หรือเป็นบุคคลที่ได้รับการฉีดวัคซีน HPV และ/หรือเป็นบุคคลที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีรังสีรักษาและเคมีบำบัด การศึกษาความชุกและสายพันธุ์ของไวรัสฮิวแมนแพพพิลโลมา ที่พบในประเทศไทย การเก็บข้อมูลรายงานวิจัยหรือการคัดเลือกการศึกษาโดยผู้วิจัย 2 คน โดยคัดเลือกการศึกษาที่เกี่ยวข้องจากชื่อเรื่องและบทคัดย่ออย่างเป็นอิสระต่อกัน กรณีที่ผลการคัดเลือกไม่ตรงกันให้ผู้วิจัยที่ 3 ตัดสินเพื่อหาข้อสรุปในการคัดเลือกการศึกษา จากนั้นประเมินคุณภาพจากโดยผู้วิจัยอย่างอิสระต่อกันโดยประเมิน 2 คน โดยการประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัย Newcastle-Ottawa quality assessment scale แสดงรายละเอียดไว้ในรูปที่ 1

ผลการประเมินคุณภาพการศึกษา รายงานการวิจัยที่สืบค้นได้จะถูกคัดเลือกและประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยผู้วิจัย 2 คน ซึ่งเป็นอิสระต่อกัน โดยการประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัยตามรูปแบบงานวิจัยใช้แบบประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัย Newcastle-Ottawa quality assessment scale^{9,10} ซึ่งมีระดับคะแนนดังนี้ ระดับคะแนน ≤ 5 ถือเป็นรายงานการวิจัยที่มีคุณภาพค่อนข้างต่ำ ระดับคะแนน 6-7 เป็นรายงานการวิจัยที่

มีคุณภาพปานกลาง และระดับคะแนน 8-9 รายงานการวิจัยที่มีคุณภาพสูง โดยรายงานวิจัยนี้ได้นำเอกสารการศึกษาที่ได้เข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์ต่อไป



รูปที่ 1 PRISMA flow diagram for the section of included studied

ตารางที่ 1 แสดงการประเมินคุณภาพการศึกษาโดยรวม จำนวน 71 การศึกษา

No	Study	Design	Sites	Age (yrs)	Region	HPV type	Quality rating
1	Sangpichai 2019 ¹¹	CS	Cervical	-	Khonkaen	HR-HPV	6
2	Itarat 2019 ¹²	RS	Cervical	19≥55	Khonkaen	HR-HPV	8
3	Dankai 2019 ¹³	RS	Cervical	25-60	Chiangmai	HR&LR-HPV	8
5	Ngamkham 2017 ¹⁵	CS	Breast	18-89	Bangkok	HR-HPV	8
6	Phoolcharoen 2017 ¹⁶	CS	Cervical	20-70	Pathumthani	HR&LR-HPV	8
7	Pongsapich 2017 ¹⁷	CS	Hypo & Larynx	34-89	Bangkok	LR-HPV	6
8	Sangrajrang 2017 ¹⁸	CS	Cervical	30-60	Ubonratchathani	HR-HPV	7
9	Khunamornpong2016 ¹⁹	CS	Cervical	45.8±8.1	Chiangmai	HR&LR-HPV	8
10	Khunamornpong2016 ²⁰	CS	Cervical	≥25	Chiangmai	HR&LR-HPV	8
11	Marks 2015 ²¹	CH	Cervical	20-37	Chiangmai / Khonkaen / Bangkok / Songkla	HR-HPV	9
12	Kantathavorn 2015 ²²	CH	Cervical	20-70	Bangkok	HR&LR-HPV	8
13	Leaungwutiwong 2015 ²³	CS	Cervical	21-40	Bangkok	HR&LR-HPV	8
14	Arirachakaran 2013 ²⁴	CS	Oral	19-78	Bangkok	HR-HPV	6
15	Sukvirach 1994 ²⁵	CS	Cervical	25-75	Bangkok	HR-HPV	7
16	Lertworapreecha 1998 ²⁶	CC	Cervical	-	Bangkok	HR&LR-HPV	6
17	Chichareon 1998 ²⁷	CC	Cervical	50.3	Songkla	HR&LR-HPV	8
18	Ekalaksananan 2001 ²⁸	CS	Cervical	>30	Khonkaen	HR&LR-HPV	8
19	Thomas 2001 ²⁹	CC	Cervical	30-50	Bangkok	HR-HPV	7
20	Sukvirach 2003 ³⁰	CS	Cervical	25≥65	Lampang / Songkla	HR&LR-HPV	10
21	Settheetham-Ishida 2004 ³¹	CC	Cervical	25-60	Khonkaen	HR-HPV	6
22	Chandeying 2006 ³²	CS	Cervical	15-47	Songkla	HR-HPV	6
23	Tungsinmunkong 2006 ³³	CS	Cervical	24-80	Songkla	HR-HPV	6
24	Sriamporn 2006 ³⁴	CC	Cervical	-	Khonkaen	HR-HPV	7
25	Senba 2006 ³⁵	CS	Penile	25-76	Chiangmai	HR&LR-HPV	6
26	Lertworapreecha 1997 ³⁶	CS	Cervical	-	Bangkok	HR&LR-HPV	6
27	Siriaungkul 2008 ³⁷	CS	Cervical	27-69	Chiangmai	HR-HPV	6
28	Siriaungkul 2011 ³⁸	RS	Uterine cervix	25-74	Chiangmai	HR-HPV	7
29	Siriaungkul 2011 ³⁹	RS	Cervical	25-74	Chiangmai	HR-HPV	7
30	Siriaungkul 2013 ⁴⁰	CS	Cervical	25-69	Chiangmai	HR-HPV	8

ตารางที่ 1 แสดงการประเมินคุณภาพการศึกษาโดยรวม จำนวน 71 การศึกษา (ต่อ)

No	Study	Design	Sites	Age (yrs)	Region	HPV type	Quality rating
31	Siriaungkul 2014 ⁴¹	CS	Vulva	31-82	Chiangmai	HR-HPV	8
32	Chotpjitt 2009 ⁴²	CS	Cervical	-	Khonkaen	HR-HPV	7
33	Suwannarurk 2009 ⁴³	CS	Cervical	15-65	Pathumthani	HR-HPV	8
34	Lurchachaiwong 2011 ⁴⁴	CS	Cervical	19-83	Bangkok	HR-HPV	7
35	Suthipintawong 2011 ⁴⁵	CS	Cervical	17-84	Bangkok / Chiangmai / Khonkaen / Songkla	HR&LR-HPV	7
36	Sukasem 2011 ⁴⁶	CS	Cervical	15-83	Bangkok	HR-HPV	6
37	Chansaenroj 2009 ⁴⁷	CS	Cervical	14-88	Bangkok	HR&LR-HPV	6
38	Chansaenroj 2012 ⁴⁸	CS	Cervical	19-88	Bangkok	HR-HPV	7
39	Chansaenroj 2014 ⁴⁹	RS	Cervical	26-45	Bangkok	HR-HPV	7
40	Swangvaree 2013 ⁵⁰	CS	Cervical	24-78	Bangkok	HR&LR-HPV	7
41	Ngamkham 2013 ⁵¹	CS	Vulva	34-91	Bangkok	HR-HPV	6
42	Natphopsuk 2013 ⁵²	CC	Cervical	26-81	Khonkean	HR&LR-HPV	6
43	Laowahutanont 2014 ⁵³	RS	Cervical	20-55	Bangkok/Ubon- ratchathani / Udonthani / Lopburi	HR-HPV	6
44	Paengchit 2014 ⁵⁴	CS	Cervical	30-70	Lampang	HR-HPV	7
45	Supho 2014 ⁵⁵	RS	Cervical	46.4±9.7	Khonkean	HR-HPV	7
46	Aromseree 2014 ⁵⁶	CS	Cervical	30-49	Khonkean	HR-HPV	8
47	Wongsena 2014 ⁵⁷	CS	Cervical	21-92	UbonRatchathani	HR-HPV	7
48	Ngamkham 2016 ⁵⁸	CS	Vulva / Vaginal	-	Bangkok	HR-HPV	7
49	Lertvutivivat 2016 ⁵⁹	RS	Cervical	47.0±1.2	Pathumthani	HR-HPV	7
50	Muangto 2016 ⁶⁰	RS	Cervical	-	Pathumthani	HR-HPV	7
51	Tangjitgamol 2016 ⁶¹	CS	Cervical	25-65	Bangkok	HR&LR-HPV	9
52	Phusingha 2017 ⁶²	CC	Oral	-	Khonkaen / UbonRatchathani	HR-HPV	6
53	Phoolcharoen 2018 ⁶³	CS	Vaginal	30-70	Bangkok	HR-HPV	6
54	Bumrunghai 2019 ⁶⁴	CS	Oral	1-60	Khonkean	HR-HPV	8
55	Nilyanimit 2017 ⁶⁵	CS	Cervical	19-69	Bangkok	HR-HPV	6
56	Jaruthasana 1989 ⁶⁶	CS	Cervical	-	Bangkok	HR-HPV	6
57	Tangsiriwatthana 2019 ⁶⁷	CS	Cervical	14-75	Khonkean / Chiangmai / Songla / Lopburi / Bangkok	HR&LR-HPV	6
58	Keyoonwong 2018 ⁶⁸	CS	Cervical	23-79	Lampang	HR-HPV	7

ตารางที่ 1 แสดงการประเมินคุณภาพการศึกษาโดยรวม จำนวน 71 การศึกษา_(ต่อ)

No	Study	Design	Sites	Age (yrs)	Region	HPV type	Quality rating
60	Proyrungroj 2016 ⁷⁰	CS	Anal	-	Khonkean	HR-HPV	5
61	Fongmoon 2015 ⁷¹	CS	Cervical	20-80	Lampang	HR&LR-HPV	6
62	Choeypa 2014 ⁷²	CS	Cervical	17-63	Chiangmai	HR-HPV	5
63	Sennoi 2019 ⁷³	CS	Ovary	-	Khonkean	HR&LR-HPV	7
64	Lertworaprecha1998 ⁷⁴	CC	Cervical	-	Bangkok	HR&LR-HPV	4
65	Poonnaniti 1994 ⁷⁵	CS	Cervical	-	Bangkok	HR&LR-HPV	4
66	Limpaiboon 2000 ⁷⁶	CS	Cervical	-	Bangkok / Khonkaen	HR&LR-HPV	4
67	Lathulee 2008 ⁷⁷	CS	Cervical	30-65	UbonRatchathani	HR&LR-HPV	4
68	Siritantikorn 1997 ⁷⁸	CS	Cervical	16-59	Bangkok	HR&LR-HPV	5
69	Boonmark 2012 ⁷⁹	RS	Cervical	-	Bangkok	HR&LR-HPV	4
70	Boonmark 2013 ⁸⁰	RS	Oropharyn geal	>60	Bangkok	HR&LR-HPV	5
71	Sangariyavannich 2016 ⁸²	CS	Oropharyn geal	-	Bangkok	HR-HPV	8

Note: CS=Cross-sectional study, RS= Retrospective Study, CC=Case- control study, CH=Cohort study

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้เป็นรูปแบบการศึกษาแบบทบทวนอย่างเป็นระบบ (systematic review) วิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้โปรแกรม MedCalc 20.0.1.0 ประเมินความแตกต่างของข้อมูล (assessment of heterogeneity) โดยความแตกต่างของข้อมูล (heterogeneity) แสดงด้วยสถิติ I^2 ในการทำ meta-analysis กรณีที่ข้อมูลของการศึกษามีความแตกต่างกันสูง ($I^2 > 50\%$) การวิเคราะห์ห่อภิมาณจะใช้ random model ส่วนกรณีที่ข้อมูลที่ได้มีความเป็นเอกพันธ์สูง ($I^2 < 50\%$) ใช้ fix effect model

ผลการศึกษา

จากการสืบค้นพบงานวิจัยที่เกี่ยวข้องจำนวน 27,242 การศึกษา จากฐานข้อมูล Pubmed 14,986 การศึกษา ฐานข้อมูล ThaiJO 11,738 การศึกษา ฐานข้อมูล ThaiList 484 การศึกษา และการสืบค้นด้วยมือ 34 การศึกษา คัดเลือกงานวิจัยที่จะใช้ในการศึกษาตามเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์คัดออกเหลืองานวิจัยที่ได้รับการคัดเลือกจำนวน 71 เรื่อง โดยมีรูปแบบการศึกษาเป็นการออกแบบการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective) 11 การศึกษา ในกลุ่มตัวอย่าง 7,342 ราย การศึกษาที่จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross-sectional) 49 การศึกษา ในกลุ่มตัวอย่าง 47,135 ราย การศึกษาทางระบาดวิทยาเชิงพรรณนา (Cohort) 2 การศึกษาในกลุ่มตัวอย่าง 7,156 ราย และการศึกษาประเภท Case-control study 9 การศึกษา ในกลุ่มตัวอย่าง 2,690 ราย โดยที่กลุ่มตัวอย่างมีอายุระหว่าง 15-90 ปี ระหว่างปี พ.ศ. 2532-2561

เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบห่อภิมาณเพื่อประเมินความชุกของการติดเชื้อ HPV ตามภูมิภาคในประเทศไทย จากการสืบค้นงานวิจัย 71 การศึกษาในกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 64,323 ราย พบความชุกของการติดเชื้อ HPV

ร้อยละ 40.47 (95% CI: 33.99-47.11) โดยแบ่งเป็นประเมินความชุกการติดเชื้อ HPV ในเซลล์ปากมดลูก 55 การศึกษา (ตัวอย่าง 61,053 ราย), เซลล์ศีรษะและลำคอ 7 การศึกษา (ตัวอย่าง 1,503 ราย), เซลล์เต้านม 1 การศึกษา (ตัวอย่าง 700 ราย), เซลล์ปากช่องคลอดและช่องคลอด 4 การศึกษา (ตัวอย่าง 409 ราย), รังไข่ 1 การศึกษา (ตัวอย่าง 215 ราย), เซลล์องคชาต 1 การศึกษา (ตัวอย่าง 88 ราย) และเซลล์ทวารหนัก 2 การศึกษา (ตัวอย่าง 355 ราย) ดังตารางที่ 2 โดยพบความชุกโดยรวมของการติดเชื้อ HPV ในเซลล์มะเร็งปากมดลูก, มะเร็งศีรษะและลำคอ, มะเร็งเต้านม, มะเร็งปากช่องคลอด ช่องคลอด, รังไข่, องคชาต และเซลล์มะเร็งทวารหนัก ร้อยละ 44.79 (95% CI: 37.27-52.42), 8.89 (95% CI: 3.84-15.77), 3.57, 46.54 (95% CI: 35.24-58.01), 27.44, 84.09 และ 50.98 (95% CI: 45.799-56.152) ตามลำดับ

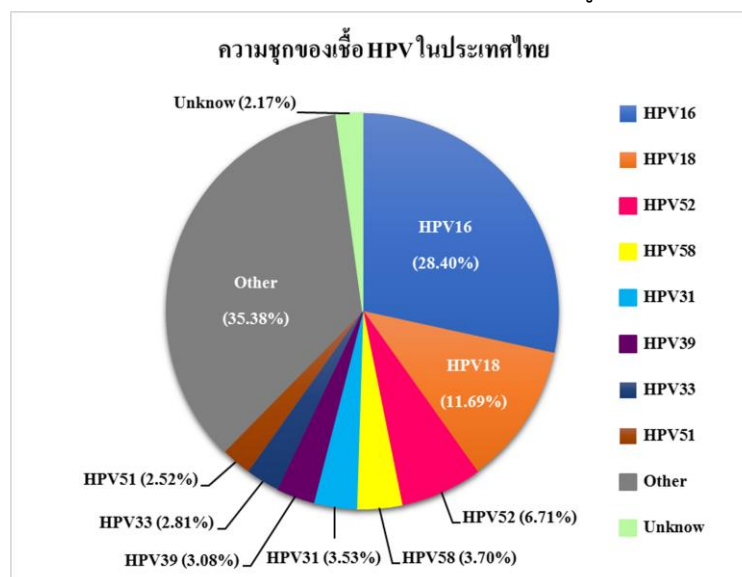
ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ห่อภิมาณแสดงความชุกของ HPV ตามภูมิภาคของประเทศไทย

Region	N	N patients	Method	Prevalence (95%CI)	I ² (%)
studies					
Cervical region (n=55)					
Central	23	21,376	Linear array/ PCR/ RLB/ Electrochemical DNA chip/ Cervista/ Cobas®4800/ NNO- LiPA HPV assay/ HC2/ Dot bot hybridization/	44.88 (32.995-57.064)	99.66
North	11	23,170	Cobas®4800/ HC2/ PCR/ INNO-LiPA/ RT- PCR	36.28 (25.595-47.696)	99.63
Northeast	12	7,939	Cobas®4800/ PCR	56.16 (29.110-81.361)	99.76
South	3	1,733	PCR	37.05 (12.639-84.551)	99.59
Undefined	6	6,835	PCR/ Cervista/ Dot blot hybridization/ RT- PCR	35.15 (15.788-57.492)	99.68
Head and neck (n=7)					
Central	4	430	PCR	9.07 (2.446-19.30)	88.95
Northeast	1	594	PCR/ RT-PCR	0.34	
Undefined	2	479	Cervista assay	11.82 (1.63-29.47)	95.91
Breast (n=1)					
Central	1	700	PCR (GP5 ⁺ /6 ⁺ primer)	3.57	

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ห่อหุ้มแสดงถึงความชุกของ HPV ตามภูมิภาคของประเทศไทย (ต่อ)

Region	N	N patients	Method	Prevalence (95%CI)	I ² (%)
studies					
Vulva & Vaginal (n=4)					
Central	3	362	PCR (PGMY09/11, GP5 ⁺ /6 ⁺ primer)/ Linear Array	41.36 (32.973-50.007)	50.29
North	1	47	PCR (PGMY09/11, GP5 ⁺ /6 ⁺)	61.70	
Ovarian (n=1)					
Northeast	1	215	RT-PCR/RLBH	27.44	
Penile (n=1)					
North	1	88	PCR (SPF10 primer)	84.09	
Anal (n=2)					
Northeast	2	355	SYBR-Green RT-PCR/ GP5 ⁺ /6 ⁺	50.98 (45.799-56.152)	0.00

ความชุกของการติดเชื้อ HPV ในประเทศไทย จากการศึกษาดังกล่าว HPV ทั้ง 71 การศึกษา ในกลุ่มตัวอย่างการศึกษาทั้งสิ้น 64,323 ราย พบความชุกของเชื้อถึงร้อยละ 40.47 โดยเป็นสายพันธุ์ HPV16 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV52, HPV58, HPV31 และ HPV39 ตามลำดับ (รูปที่ 2)

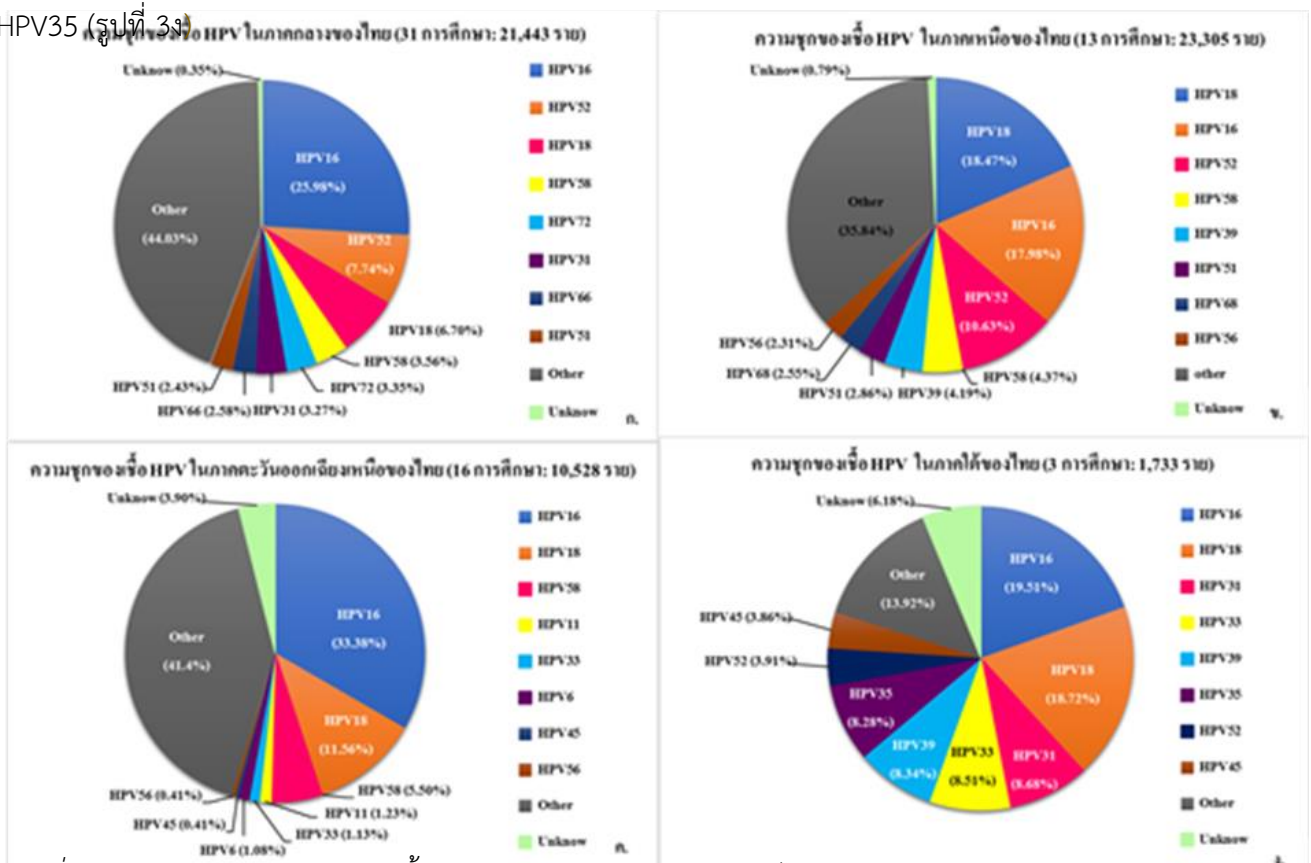


รูปที่ 2 ความชุกเชื้อ HPV ในประเทศไทย (71 การศึกษา) ในช่วงปีพ.ศ. 2537-2561

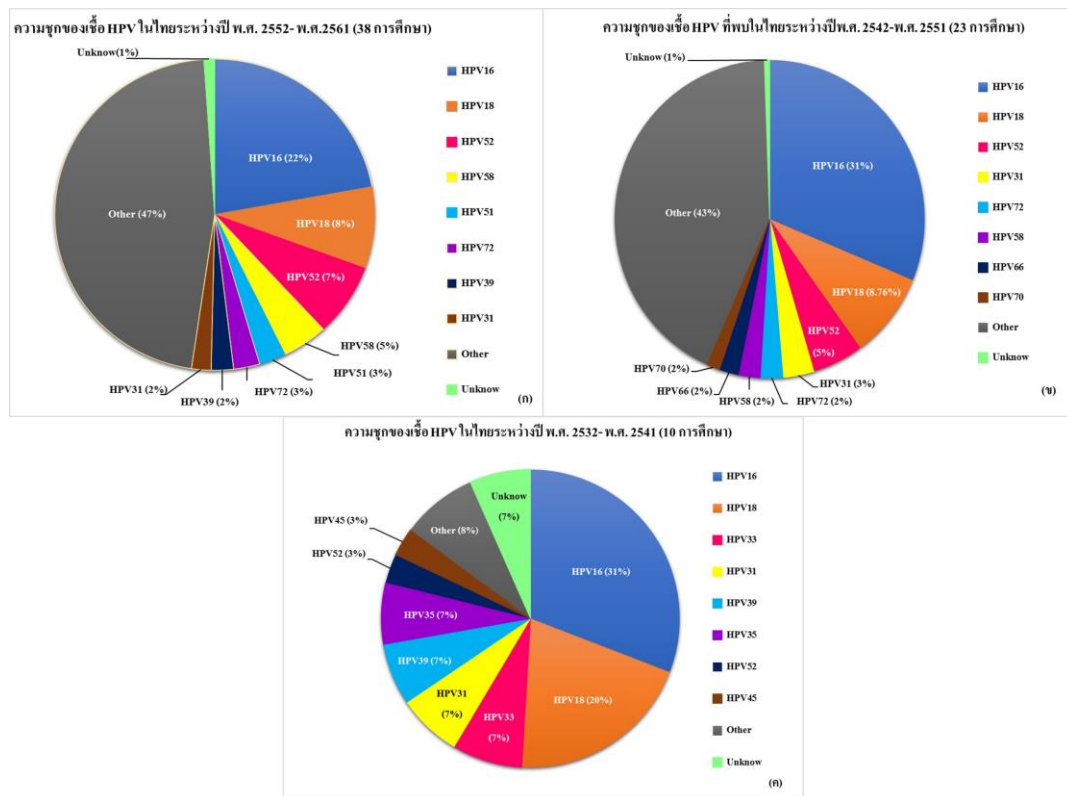
เมื่อศึกษาความชุกของเชื้อ HPV ในเซลล์ชนิดต่างๆ พบว่า ในเซลล์ปากมดลูก 55 การศึกษา จากกลุ่มตัวอย่าง 61,053 ราย พบความชุกโดยรวมร้อยละ 44.79 (95% CI=37.27-52.42; 55 studied; I²= 99.72 %, P<0.0001) โดยพบการติดเชื้อ HPV16 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV52, HPV31, HPV58 และ HPV39 ตามลำดับ เซลล์ปากช่องคลอดและช่องคลอด 4 การศึกษา ในกลุ่มตัวอย่าง 409 ราย พบความชุกของการติดเชื้อ HPV โดยรวมร้อยละ 46.54 (95% CI=35.24-58.01; 4 studied; I²= 75.63 %, P=0.0064) พบการติดเชื้อ HPV16 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV58, HPV33, HPV35 และ HPV31 ตามลำดับ

เซลล์รังไข่ 1 การศึกษาในกลุ่มตัวอย่าง 215 ราย พบความชุกของการติดเชื้อ HPV ร้อยละ 27.44 เป็น HPV16 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV31, HPV35, HPV34 และ HPV11 เซลล์เต้านม 1 การศึกษาในกลุ่มตัวอย่าง 700 ราย พบความชุกของการติดเชื้อ HPV ร้อยละ 3.57 พบ HPV16 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV31, HPV33, HPV35 และ HPV52 เซลล์ศีรษะและลำคอ 7 การศึกษาในกลุ่มตัวอย่าง 1,503 ราย พบความชุกโดยรวมของการติดเชื้อ HPV ร้อยละ 8.89 (95% CI= 3.84-15.77; 7 studied; $I^2 = 93.39\%$; $P < 0.0001$) พบ HPV16 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV45, HPV81(CP8304), HPV66 และ HPV35 , เซลล์ทวารหนัก 2 การศึกษาในกลุ่มตัวอย่าง 355 ราย พบความชุกโดยรวมของการติดเชื้อ HPV ถึงร้อยละ 50.98 (95% CI= 45.79-56.15; 2 studied; $I^2 = 0.00\%$, $P = 0.9950$) โดยเป็นการติดเชื้อ HPV16 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV58, HPV18, HPV6, HPV56 และ HPV56, เซลล์องคชาต 1 การศึกษาในผู้เข้าร่วมโครงการ 88 ราย พบความชุกของการติดเชื้อร้อยละ 84.09 พบมากที่สุดคือสายพันธุ์ HPV18 , HPV6, HPV11 และ HPV54 ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาความชุกของการติดเชื้อ HPV ภายในประเทศไทยโดยแบ่งตามภูมิภาคพบว่า ความชุกของการติดเชื้อ HPV ในแต่ละภูมิภาคของประเทศไทย มีความแตกต่างกัน กล่าวคือ ภาคกลางพบการติดเชื้อ HPV ร้อยละ 39.21 พบว่าเป็นเชื้อ HPV 16 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV52, HPV58, HPV39 และ HPV51 ตามลำดับ (ดังรูปที่ 3 ก), ภาคเหนือพบการติดเชื้อ ร้อยละ 41.86 พบเชื้อ HPV18 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV52, HPV18, HPV58, HPV72 และ HPV31 (รูปที่ 3 ข), ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบการติดเชื้อ ร้อยละ 46.23 พบ HPV16, HPV18, HPV58, HPV11, HPV33 และ HPV6 ตามลำดับ (รูปที่ 3 ค) และภาคใต้พบความชุกของการติดเชื้อ ร้อยละ 47.98 พบ HPV16 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV31, HPV33, HPV39 และ HPV35 (รูปที่ 3 ง)



เมื่อศึกษาความชุกและสายพันธุ์ของเชื้อ HPV เป็น 3 ช่วง ช่วงละ 10 ปี พบว่า ในช่วงปี พ.ศ. 2552-2561 ความชุกของเชื้อ HPV ร้อยละ 31.22 โดยพบการติดเชื้อ HPV16 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV52, HPV58, HPV51 และ HPV72 ตามลำดับ (รูปที่ 4ก), ปี พ.ศ. 2542-2551 พบความชุกของการติดเชื้อ HPV ร้อยละ 56.35 ยังคงพบการติดเชื้อ HPV16 มากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV52, HPV31, HPV72 และ HPV58 ตามลำดับ (รูปที่ 4ข), ปีพ.ศ. 2532-2541 พบความชุกของการติดเชื้อ ร้อยละ 40.77 และ HPV16 เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV33, HPV31, HPV39 และ HPV35 (รูปที่ 4ค)



รูปที่ 4 ความชุกของเชื้อ HPV ในไทยย้อนหลัง 3 ช่วง ช่วงละ 10 ปี ตั้งแต่ปี พ.ศ.2532-2561

ก. ความชุกของเชื้อ HPVตั้งแต่ปี พ.ศ.2552-2561 (38 การศึกษา), ข.ความชุกของเชื้อ HPVตั้งแต่ปี พ.ศ.2542-2551 (23การศึกษา), ค.ความชุกของเชื้อ HPVตั้งแต่ปี พ.ศ.2532-2541 (10 การศึกษา)

วิจารณ์และสรุป

การศึกษาความชุกและสายพันธุ์ของเชื้อ HPV ในประเทศไทยจากการศึกษาที่นำเข้าประเมินจำนวน 71 การศึกษา โดยมีการศึกษาความชุกของการติดเชื้อ HPV กลุ่มความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคมะเร็งจำนวน 71 การศึกษา และกลุ่มความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดโรคมะเร็งจำนวน 21 การศึกษา จากการศึกษาพบความชุกของการติดเชื้อ HPV ในประเทศไทยร้อยละ 40.47 HPV16 เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุด รองลงมาคือ HPV18, HPV52, HPV58, HPV31, HPV39 และ HPV33 ตามลำดับ หากพิจารณาความชุกของการติดเชื้อ HPV ตามแหล่งที่พบจะพบการติดเชื้อ HPV ในเซลล์องคชาตสูงที่สุด ถึงร้อยละ 84.09 รองลงมาคือ ช่องคลอดและปาก ช่องคลอดร้อยละ 46.54, ทวารหนักร้อยละ 50.99, รังไข่ร้อยละ 27.44, ปากมดลูกร้อยละ 44.79, คีรีขะและลำคอร้อยละ 8.89 และเต้านม 3.57 แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ HPV กับเพศสัมพันธ์⁸²

ความชุกของการติดเชื้อ HPV โดยแบ่งตามภูมิภาค พบความชุกของการติดเชื้อ HPV ในภาคกลาง ภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคใต้ พบดังนี้ ร้อยละ 39.21, 41.86, 46.23 และ 47.98 ตามลำดับ โดยความชุกของการติดเชื้อ HPV ในแต่ละภูมิภาคมีความแตกต่างกันอาจสืบเนื่องมาจากการศึกษาและจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการแต่ละพื้นที่แตกต่างกัน ทั้งปัจจัยทางด้านสังคม ประชากรและพฤติกรรมเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงสำหรับการติดเชื้อ HPV ที่แตกต่างกัน เช่น สถานภาพสมรส อายุ ระบบภูมิคุ้มกัน วัคซีน HPV เป็นต้น^{82,83}

เมื่อศึกษาความชุกและสายพันธุ์ของเชื้อ HPV ย้อนหลัง 3 ช่วง ช่วงละ 10 ปี กล่าวคือ ในช่วงปี พ.ศ. 2552- 2561, พ.ศ. 2542-2551 และในช่วงปีพ.ศ. 2532-2541

พบความชุกของเชื้อ HPV ร้อยละ 31.22, 56.35, และ 40.77 ตามลำดับ เห็นได้ว่าความชุกของการติดเชื้อ HPV มีแนวโน้มลดลง อาจสืบเนื่องมาจากการรณรงค์ให้มีการคัดกรองโรคมะเร็งและส่งเสริมการฉีดวัคซีน HPV เพื่อป้องกันโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ HPV เพิ่มขึ้น ส่งผลให้การติดเชื้อ HPV ลดลงตามลำดับ ยังพบความชุกของ HPV52 และ HPV58 มีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา ดังนั้นจึงต้องมีการติดตามต่อไป นอกจากนี้ยังมีหลายรายงานการศึกษาที่ได้รับการคัดเลือกเข้ามามีการตรวจหาสายพันธุ์ของเชื้อ HPV16 และ/หรือ HPV18 และกลุ่มสายพันธุ์ความเสี่ยงสูงหรือความเสี่ยงต่ำต่อการก่อให้เกิดโรคมะเร็ง ไม่ได้ตรวจหาสายพันธุ์ของเชื้อ HPV ในกลุ่มนั้นๆ อาจทำให้สายพันธุ์ของเชื้อ HPV ในการศึกษานี้อาจมีความคลาดเคลื่อนไปจากความจริงได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาเชื้อ HPV ในประเทศไทยนี้อาจประโยชน์สำหรับการจัดเก็บและสามารถนำข้อมูลเพื่อเป็นแนวทางในการนำวัคซีนที่มีความจำเพาะกับสายพันธุ์ของ HPV ที่พบในประเทศไทยเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HPV ในประชากรไทยได้ในอนาคต

ในการศึกษานี้ค่า I^2 มีค่าสูงมาก เนื่องจากการศึกษาที่นำมาทำ Meta-analysis มีรูปแบบการศึกษาที่แตกต่างกันมาก ดังนั้น การศึกษาในอนาคตควรจะต้องมีกระบวนการคัดเลือกการศึกษาที่มีรูปแบบการศึกษาเหมือนกันมาวิเคราะห์ข้อมูลอาจจะเป็นรูปแบบการศึกษาแบบ prospective หรือ retrospective เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjotaram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2021;71:209–49.
2. International Agency for Research on Cancer (World Health Organization) [Internet] .Thailand fact sheets (Globocan2020). [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets /populations /764-thailand-fact-sheets.pdf>.
3. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็ง. [อินเทอร์เน็ต] .[เข้าถึงเมื่อ 28 มีนาคม 2565].เข้าถึงได้จาก <https://www.nci.go.th/th/ Knowledge/rea sonrisk.html>.
4. Wikipedia.[Internet].Human papillomavirus infection. [cited 2022 Mar 28]. Available from: https://en. wikipedia.org/wiki /Human_papillomavirus_infection.

5. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. [Internet]. [cited 2022 Mar 28]. Available from [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-(hpv)-and-cervical-cancer).
6. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. HPV and Cancer. [cited 2022 Mar 28]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/Infectious-agents/hpv-and-cancer>.
7. American Cancer Society. HPV and Cancer. [cited 2022 Mar 28] Available from: <http://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/infectious-agents/hpv/hpv-and-cancer-info.html>.
8. Liang H, Pan Z, Cai X, Wang W, Guo C, He J, et al. The association between human papillomavirus presence and epidermal growth factor receptor mutations in Asian patients with non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7:397-403.
9. คณะกรรมการจัดการความรู้ (KM) สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์.[อินเทอร์เน็ต]. คู่มือการประเมินคุณภาพเอกสารงานวิจัย Quality Assessment. [เข้าถึงเมื่อ 28 มีนาคม 2565]. เข้าถึงได้จาก <http://www.imrta.dms.moph.go.th/imrta/images/doc20190110.pdf>.
10. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.[cited 2022 Mar 28] . Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf.
11. Sangpichai S, Patarapadungkit N, Pientong C, Ekalaksananan T, Chaiwiriyaikul S, Thongbor R, et al. Chlamydia Trachomatis Infection in High-Risk Human Papillomavirus Based on Cervical Cytology Specimen. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019;12:3843-47.
12. Itarat Y, Kietpeerakool C, Jampathong N, Chumworathayi B, Kleeboon P, Aue-Aungkul A, et al. Sexual behavior and infection with cervical human papillomavirus type 16 and 18. *International Journal of Women's Health* 2019;11:489-94.
13. Dankai W, Khunamornpong S, Siriaunkgul S, Soongkhaw A, Janpanao A, Utaipat U, et al. Role of genomic DNA methylation in detection of cytologic and histologic abnormalities in high risk HPV-infected women. *PLOS ONE* 2019;14(1):e0210289.
14. Chotipanich A, Siriarechakul S, Mungkung O. Role of high-risk human papillomavirus in the etiology of oral and oropharyngeal cancer in Thailand: A case-control study. *SAGE Open Medicine* 2018;6:1-8.
15. Ngamkham J, Karalak A, Chaiwerawattana A, Sornprom A, Thanasitthichai S, Sukarayodhin S, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Breast Cancer Cells from Thai Women. *APJCP* 2017;18(7):1839.

16. Phoolcharoen N, Kantathavorn N, Sricharunrat T, Saeloo S, Krongthong W. A population-based study of Cervical cytology findings and human papillomavirus infection in a suburban area of Thailand. *Gynecologic Oncology Report* 2017;21:73-7.
17. Pongsapich W, Eakkasem N, Siritantikorn S, Pithuksurachai P, Bongsabhikul K, Chongkolwatana C. Prevalence of HPV infection in hypopharyngeal and laryngeal squamous cell carcinoma at Thailand's largest tertiary referral center. *Infectious Agents and cancer* 2017;12:58.
18. Sangrajang S, Laowahutanont P, Wongsena M, Muwonge R, Karalak A, Imsamran W, et al. Comparative accuracy of Pap smear and HPV screening in Ubonratchathani in Thailand. *Papillomavirus Res* 2017;3:30-5.
19. Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, Lekawanvijit S, Katruang N, Siriaunkgul S. Comparison of Human Papillomavirus Detection in Urine and Cervical Samples Using High-Risk HPV DNA Testing in Northern Thailand. *Obstetrics and Gynecology International* 2016;5;1-8.
20. Khunamornpong S, Settakorn J, Sukpan K, Suprasert P, Srisomboon J, Intaraphet S, et al. Genotyping for Human Papillomavirus (HPV) 16/18/52/58 Has a Higher Performance than HPV16/18 Genotyping in Triaging Women with Positive High-risk HPV Test in Northern Thailand. *PLoS One* 2016;11(6):e0158184.
21. Marks MA, Gupta S, Liaw K, Tadesse A, Kim E, Phongnarisorn C, et al. Prevalence and correlates of HPV among women attending family-planning clinics in Thailand. *BMC Infectious Diseases* 2015;15:159.
22. Kantathavorn, N, Mahidol C, Sritana N, Sricharunrat T, Phoolcharoen N, Auewarakul C, et al. Genotypic distribution of human papillomavirus (HPV) and cervical cytology findings in 5906 Thai women corresponding undergoing cervical cancer screening programs. *Infect Agent Cancer* 2015;10:7.
23. Leaungwutiwong P, Bamrungsak B, Jittmittraphap A, Maneekan P, Kosoltanapiwat N, Kalambaheti T, ;et al. Molecular genotyping of HPV L1 gene in low-risk and high-risk populations in Bangkok. *Sex Transm Dis* 2015;42(4):208-17.
24. Arirachakaran P, Chansaengroj J, Lurchachaiwong W, Kanjanabud P, Thongprasom K, Poovorawan Y. Oral Lichen Planus in Thai Patients Has a Low Prevalence of Human Papillomavirus. *ISRN Dent* 2013;2013:362750.
25. สุคนธ์ สุขวิรัช, เพ็ญแข พัทธชัยไพรวณ, เทวรินทร์ โกสียตระกุล, เพ็ญจันทร์ หาญกิตติพงศ์ไพศาล. Human papillomavirus ในมะเร็งปากมดลูกและปากมดลูกปกติของสตรีไทย. *วารสารโรคมะเร็ง* 2537;20:85-91.

- 26.Lertworapreecha M, Bhattarakosol P, Niruthisard. Detection and Typing of Human papillomavirus in Cervical interepithelial neoplasia grade III in Thai women. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1998;29(3):507-11.
- 27.Chichareon S, Herrero R, Muñoz N, Bosch FX, Jacobs MV, Deacon J, et al. Risk Factors for Cervical cancer in Thailand : a case-Control study.J Natl Inst 1998;90:50-7.
- 28.Ekalaksananan T, Pientong C, Kotimanusvanij D, Kongyingyoes B, Sriamporn S, Jintakanon D. The relationship of Human papillomavirus (HPV) detection to pap smear classification of Cervical-scraped cells in Asymptomatic women in Northeast Thailand. J Obstet Gyneacol Res 2001;27(3):117-24.
- 29.Thomas DB, Ray RM, Koetsawang A, Kiviat N, Kuypers J, Qin Q, et al. Human papillomaviruses and Cervical Cancer in Bangkok. I. Risk Factors for Invasive Cervical Carcinomas with Human papillomavirus Type16 and 18. Am J Epidemiol 2001;153(8):723-31.
- 30.Sukvirach S, Smith JS, Tunsakul S, Muñoz N, Kesararat V, Opasatian O, et al. Population-Based Human papillomavirus Prevalence in Lampang and Songkla, Thailand. JID 2003;187:1246-56.
- 31.Settheetham-Ishida W, Singto Y, Kanjanavirojkul N, Chatchawan U, Yuenyao P, Settheetham D, et al. Co-Risk Factors for HPV Infection in Northeastern Thai Women with Cervical Carcinoma. APJCP 2004;5:383-86.
- 32.Chandeying V, Garland SM, Tabrizi SN. Prevalence and typing of Human papillomavirus (HPV) among female sex workers and outpatient women in Southern Thailand. Sexual Health 2006;3: 11-4.
- 33.Tungsinmunkong K, Suwiwat S, Sriplung H. Detection of human papillomavirus in intraepithelial lesions and carcinoma of the cervix uteri in southern Thai women. Asian Pac J Cancer Prev2006;7(3):427-30.
- 34.Sriamporn S, Snijders PJF, Pientong C, Pisani P, Ekalaksananan T, Meijer CJLM, et al. Human papillomavirus and cervical cancer from a prospective study in Khon kaen, Northeast Thailand. Int J Gynecol Cancer 2006;16(1):266-9.
- 35.Senba M, Kumatori A, Fujita S, Jutavijittum P, Yousukh A, Moriuchi T, et al. The Prevalence of Human papillomavirus genotypes in Penile Cancers from Northern Thailand. J Med Virol 2006;78(10):1341-6.
- 36.มงคล เลิศวรปรีชา. การตรวจหาชนิด Human papillomavirus ใน cervical intraepithelial neoplasia (CIN) ระยะที่ 3 โดยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเร และดอทไฮบริดเซชัน. [วิทยานิพนธ์มหาบัณฑิต]: กรุงเทพมหานคร;จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2540.

- 37.Siriaunkgul S, Suwiat S, Settakorn J, Khunamornpong S, Tungsinmunkong K, Boonthum A. HPV typing in Cervical cancer in Northern Thailand Adapting the linear array HPV assay for use on paraffin-embedded tissue. *Gynecol Oncol* 2008 Mar;108(3):555-60.
- 38.Siriaunkgul S, Utaipat U, Settakorn J, Sukpan K, Srisomboon J, Khunamornpong S. HPV genotyping in neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix in Northern Thailand. *Int J Gynaecol Obstet* 2011 Nov;115(2):175-9.
- 39.สุมาลี ศิริอังกุล.การศึกษา Genotype ของเชื้อ Human papilloma virus ในมะเร็งปากมดลูกชนิด Neuroendocrine carcinoma และความสัมพันธ์ระหว่าง HPV genotype กับการตรวจหา precancerous lesion โดยเทคนิค p16INK4a immunohistochemistry และ HPV in situ hybridization. [วิทยานิพนธ์]. เชียงใหม่:มหาวิทยาลัยเชียงใหม่;2554.
- 40.Siriaunkgul S, Utaipat U, Suthipintawong C, Tungsinmunkong K, Triratanachatt S, Khunamornpong S. HPV genotyping in adenocarcinoma of the uterine cervix in Thailand. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;123(3):226-30.
- 41.Siriaunkgul S, Settakorn J, Sukpan K, Srisomboon J, Utaipat U, Lekawanvijit, et al. HPV Detection and Genotyping in Vulvar Squamous Cell Carcinoma in Northern Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(8), 3773-78.
- 42.Chopjitt P, Ekalaksananan T, Pientong C, Kongyingyoes B, Kleebkao P, Charoensri N. Prevalence of human papillomavirus type16 and its variants in abnormal squamous cervical cells in Northeast Thailand. *Int J Infect Dis* 2009;13(2):212-9.
- 43.Suwannarurk K, Tapanadechopolb P, Pattaraarchachaib J, Bhamarapratib S. Hospital-base prevalence and sensitivity of high-risk human papillomavirus in Thai urban population. *Cancer Epidemiology* 2009;33(1):56-60.
- 44.Lurchachaiwong W, Junyangdikul P, Payungporn S, Sampatanukul P, Chansaenroj J, Tresukosol D, et al. Human papillomavirus genotypes among infected Thai women with different cytological findings by analysis of E1 genes. *New Microbiol* 2011;34(2):147-56.
- 45.Suthipintawong C, Siriaunkgul S, Tungsinmunkong K, Pientong C, Ekalaksananan T, Karalak A, et al. Human Papilloma Virus Prevalence, Genotype Distribution, and Pattern of Infection in Thai Women. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2011;12(4): 853-56.
- 46.Sukasem C, Pairoj W, Saekang N, Pombubpha H, Srichunrasami C, Pongtippan A, et al. Molecular Epidemiology of Human Papillomavirus Genotype in Women with High-grade Squamous Intraepithelial Lesion and Cervical Cancer: Will a Quadrivalent Vaccine be Necessary in Thailand? *J Med Virol* 2011;83(1):119-26.

- 47.จิระ จันท์แสนโรจน์. ความชุกและจีโนไทป์ของการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปพิโลมาของปากมดลูกในประชากรที่มาตรวจที่โรงพยาบาลในประเทศไทย.[วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต].กรุงเทพมหานคร:จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย;2552.
- 48.Chansaenroj J, Theamboonlers A, Chinchai T, Junyangdikul P, Swangvaree S, Karalak A,, et al. High-risk Human papillomavirus Genotype Detection by Electrochemical DNA Chip Method. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(4):1151-8.
- 49.Chansaenroj J, Junyangdiul P, Chinchai T, Swangvaree S, Karala A, Gemma N, *et al.* Large Scale Study of HPV Genotypes in Cervical Cancer and Different Cytological Cervical Specimens in Thailand. *J Med Virol* 2014;86:601-7.
- 50.Swangvaree SS, Kongkaew P, Ngamkham J. Frequency and Type-distribution of Human Papillomavirus from Paraffin-embedded Blocks of High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Lesion in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(2):1023-6.
- 51.Ngamkham J, Homcha-Aim P, Boonmark K, Phansri T, Swangvaree SS. Preliminary Study on Human Papillomavirus Frequency and Specific Type-distribution in Vulva Cancer from Thai Women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(4):2355-9.
- 52.Natphopsuk S, Settheetham-Ishida W, Pientong C, Sinawat S, Yuenyao P, Ishida T, *et al.* Human Papillomavirus Genotypes and Cervical cancer in Northeast Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(11):6961-4.
- 53.Laowahutanont P, Karalak A, Wongsena M, Loonprom K, Pukcharoen P, Jamsri P, et al. Prevalence of High Risk Human papillomavirus Infection with Different Cervical Cytological Features among Women undergoing Health Examination at the National Cancer Institute, Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(14): 5879-82.
- 54.Paengchit K, Kietpeerakool C, Lalitwongsa S. Prevalence and Genotype Distribution of HPV among Women Attending a Cervical Cancer Screening Mobile Unit in Lampang, Thailand. *APJCP* 2014;15(15):6151-54.
- 55.Supho B, Supoken A, Kleebkaew P, Kietpeerakool C. Cervical Pathology in High-Risk Human Papillomavirus-Positive, Cytologically Normal Women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(18): 7977-80.
- 56.Aromseree S, Chaiwongkot A, Ekalaksananan T, Kongyingyoes B, Patarapadungkit N, Pientong C. The three most common human papillomavirus oncogenic types and their integration state in Thai women with cervical precancerous lesions and carcinomas. *J Med Virol* 2014;86(11):1911-9.

- 57.Wongsena M, Suebsamran P , Panomket P , Tirat S , Wongsena P , Wanram S. Prognostic Factors of Human Papillomavirus Genotypes of Invasive Cervical Carcinoma: An Analytical Cross-Sectional Study in Lower North-East Thailand. J Med Assoc Thai 2014;97(4):12.
- 58.Ngamkham J, Boonmark K, Phansri T. Detection and Type-Distribution of Human Papillomavirus in Vulva and Vaginal Abnormal Cytology Lesions and Cancer Tissues from Thai Women. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17(3):1129-34.
- 59.Lertvutivivat S , Chanthasenanont A, Muangto T, Nanthakomon T, Pongroj paw D, Bhamarapratana K, et al. Silent High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Atypical smears from Liquid Based Cervical cytology-Three years experience in Thammasat University Hospital. APJCP 2016;17(9):4353-6.
- 60.Muangto T, Chanthasenanont A, Lertvutivivat S, Nanthakomon T, Pongroj paw D, Bhamarapratana K, Suwannarurk K. Experience of Combined Liquid Based Cervical Cytology and High-Risk HPV mRNA for Cervical Cancer Screening in Thammasat University Hospital. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17(9):4409-13.
- 61.Tangjitgamol S, Kantathavorn N, Kittisiam T, Chaowawanit W, Phoolcharoen N, Manusirivithaya S, et al. Prevalence and Associated factors of Abnormal Cervical Cytology and High-Risk HPV DNA among Bangkok Metropolitan Women. Asian Pac J Cancer Prev 2016;17(7):3147-53.
- 62.Phusingha P, Ekalaksananan, Vatanasapt P, Loyha K, Promthet S, Kongyingyoes B, et al. Human papillomavirus (HPV) infection in a case-control study of oral squamous cell carcinoma and its increasing trend in northeastern Thailand. J Med Viral 2017; 89: 1096-1101.
- 63.Phoolcharoen N, Kantathavorn N, Krisorakun W, Sricharunrat T, Teerayathanakul N, Taepisitpong C, et al. Agreement of self- and physician-collected samples for detection of high-risk human papillomavirus infections in women attending a colposcopy clinic in Thailand. BMC Res 2018;11:136.
- 64.Bumrunghai S, Ekalaksananan T, Duangchai D, Lanpol P, Panya P, Kattiwong F, et al. Prevalence of human papillomavirus in oral rinse sample from healthy individuals in Northern Thailand. Journal: J Oral Pathol Med 2019;48:159-65.
- 65.Nilyanimit P, Chasaenroj J, Karalak A, Laowahutanont P, Junyangdikul P, Poovarawan Y. Comparison of human papillomavirus (HPV) detection in urine and Cervical swab samples using the HPV GenoArray Diagnostic array. Peer J 2017;5:e3910.

- 66.อิสยา จารุทัศน์.การตรวจหาดีเอ็นเอของเชื้อ Human papillomavirus (HPV) ในชิ้นเนื้อมะเร็งปากมดลูกและชิ้นเนื้อหูดหงอนไก่บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ในคนไทยโดยวิธีไฮบริโดเซชัน.[วิทยานิพนธ์].กรุงเทพมหานคร: หอสมุดและการเรียนรู้ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2532.
- 67.ทุมวดี ตั้งศิริวัฒนา, สุขใจ ผลอำไพสถิต, อัญชลี ชัยนวล, กรองทิพย์ บุญสน, สังคม วิทยานันท์, สมคิด ธิจักร และคณะ.ความชุกของการติดเชื้อไวรัส Human papillomavirus (HPV) และไทป์ต่าง ๆ ในสตรีไทยที่มีผลแปปสเมียร์ปกติ.วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2562;61(2):73-85.
- 68.Keyoonwong W, Nakong M, Luangyai R, Fongmoon D. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection detected by real-time polymerase chain reaction in Lampang Cancer Hospital. JAMS Sci 2018;51(2):61-65.
- 69.Hinkan S, Pientong C, Ekalaksananan. Prevalence of Anal papillomavirus infection in asymptomatic men who have sex with men in Khon Kaen, Thailand. NIGRC KCU-2016: 1603-09.
- 70.Proyrungroj K, Hinkan S, Budkaew J, Chumnvorathayee B, Pientong C, Ekalaksananan T. Co-prevalence of Human papillomavirus and Herpesviruses in anal infection of Asymptomatic Men who have sex with Men in khonkean, Thailand. srinagarind Med J 2016;31:97-101.
- 71.ศุริยา พงมุล, มินตา นากอง, สมเกียรติ ลลิตวงศา, วรันกร เกตุรวงศ์. ความชุกและการกระจายตัวของการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปพิโลมาชนิดความเสี่ยงสูงในโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง.วารสารเทคนิคการแพทย์เชียงใหม่ 2558;48(3):231-40.
- 72.Choeypan W, Suprasert P, Sukpan K, Settakorn J. The Prevalence of high risk human papilloma viral infection and abnormal cervical cytology in faculties of medicine and Nursing, Chiang Mai University population. Thai J Obstet Gynaecol 2014;22:44-51.
- 73.ณัฐพร เซ็นน้อย, ณัฐชา ภัทรผดุงกิจ, ทิพยา เอกลักษณานันท์, พิไลวรรณ กลีบแก้ว, จุริภรณ์ เชื้อ ดวงผุย และแจ่มใส เพียรทอง.ความชุกของการติดเชื้อ Human Papillomavirus ในเนื้อเยื่อมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้มของผู้ป่วยทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย.งานประชุมวิชาการระดับชาติ มหาวิทยาลัยรังสิต ประจำปี 2562;26 เม.ย.2562;2562.หน้า150-62.
- 74.Lertworapreecha M, Bhattarakosol P, Niruthisard. Detection and Typing of Human papillo mavirus in Cervical interepithelial neoplasia grade III in Thai women. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1998;29(3): 507-511.
- 75.Poonnaniti A. Detection of Human papillomavirus types in Invasive Cervical carcinoma by means of polymerase chain reaction (PCR) and hybridization.[Thesis]; Bangkok :Chulalongkorn university;1994.

- 76.Limpaiboon T, Pooart J, Bhattaraksol P, Niruthasard S, Chantratita W, Lulitanond V. p53 status and Human papillomavirus infection in Thai women with Cervical carcinoma. *Southeast Asian J Trop ed Public Health* 2000;31(1):66-71.
- 77.นพนันท์ ลารุณี. การจำแนกเชื้อฮิวแมนปาปิโลมาไวรัสชนิดความเสี่ยงสูงและความเสี่ยงต่ำในรอยโรคแอสคัสจากอาร์ไควาลแป็บเสมียร์ [วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต].อุบลราชธานี: มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี; 2551.
- 78.Siritantikorn S, Laiwejpithaya S, Siripanyaphinyo U, Auewarakul P, Yenchitsomanus P, Thakernpol K, et al. Normal Cervical, Intraepithelial neoplasia and Cervical cancer in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997;28(4): 707-710.
- 79.Boonmark K, Phansri T, Ngamkham J. Detection of Human papillomavirus (HPV) Genotypes from Special Request Castes at National Cancer Institute, Thailand During 2004-2008. The 11th National Cancer Conference, Bangkok Thailand 2012, March 14-16.
- 80.กฤติกา บุญมาก, จริญญา งามขำ,เทียนแสง พันธุ์ศรี, เอกภพ แสงอริยวนิช, สุคนธ์ สุขวิรัช, สมจินต์ จินดาวิจักษ์. การตรวจหาเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปพิโลมากับปัจจัยทางพยาธิคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งช่องปากและช่องคอ.วารสารโรคมะเร็ง 2556;33:56-61.
- 81.Sangariyavanich E, Bookmark K, Ngamkham J, Phansri T, Laochan N, Suktangman V, et al. Impact of Human Papillomavirus (HPV) with Survival of Oropharyngeal Cancer patients treated at National Cancer Institute, Thailand. The 13th National Cancer Conference; 2006 Nov 7-9; Bangkok, Thailand.
- 82.Nazario B. HPV/Genital Warts. [cited Mar 29 2022] . Available from: <https://www.webmd.com/sexual-conditions/hpv-genital-warts/hpv-virus-information-about-human-papillomavirus>.
- 83.Meites E, Gee J, Unger E, and Markowitz L. Human Papillomavirus. [cited Mar 29 2022]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hpv.pdf>.

Patient-Specific Quality Assurance of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT): Amorphous Silicon Type Compared with Diode 3D Array Phantom

Somsak Khuanchana¹, Kananan Utitsarn²

Wirasinee Chaloechawalit², Komkrit Krongkietlearts²

Abstract Purpose: To compare the results of amorphous silicon pre-treatment QA type and diode 3D array phantom for delivery pre-treatment quality assurance of head and neck and prostate Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) with various gamma criteria evaluation. Materials and Methods: The Varian amorphous silicon (aSi) Portal Imaging Devices and its software was used for portal dosimetry system (PDs). A diode 3D array cylindrical phantom (ArcCheck) was used for the studies. Eclipse-TPS with VMAT treatment planning and portal dose prediction software was used for planar dose calculations. The 30 VMAT patient plans of head and neck site and prostate site from the radiotherapy department, Lopburi Cancer Hospital, were created for verification plan on two different QA system PDs and ArcCheck. Thirty patients' treatment plans, each with 2 or 3 arcs, were delivered on the EPIDs of the Varian Linac iX (PDs) and ArcCheck, respectively. The measured planar dose matrices were compared with the planned dose and analysed using global gamma evaluation with 3%/3mm, 3%/2mm, and 2%/2mm. Results: All head and neck plans measured by PDs and ArcCheck had the average passing rate using 3%/3mm of 97.91%±0.93 and 97.81%±0.81, respectively. When using 3%/2mm and 2%/2mm, the average passing rate measured by PD was 95.65%±0.83 and 76.48±2.55, while the results measured by ArcCheck were 96.63% ± 0.77 and 79.77±2, respectively. All prostate plans measured by PDs and ArcCheck using 3%/3 mm criteria have the average gamma passing rate of 99.10±0.86 and 99.56±0.47, respectively. The average gamma passing rate when using 3%/2mm was 98.11%±1.02 for PD and 98.67% ± 0.90 for ArcCheck, while the passing rate decreased to 97.05%±0.82 for PD and 97.46%±0.68 for ArcCheck when using 2%/2mm. The prostate cases illustrated no significant difference for all gamma criteria with a *P-value* greater than 0.05. Conclusion: The PDs system and ArcCheck can be considered QA tools for the verification plan of VMAT. The results of planning verification were comparable for the criteria of 3%/3mm and 3%/2mm. (*Thai Cancer J* 2022;42:30-41)

Keywords: Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), Pre-Treatment QA Tool, Diode 3D Array Phantom, Amorphous Silicon Type

¹Department of Radiotherapy, National Cancer Institute, Thailand

² Department of Radiotherapy, Lopburi Cancer Hospital, Lopburi, Thailand

วันที่รับบทความ 26/10/2564, วันที่แก้ไข 18/4/2565, วันที่ตอบรับบทความ 22/4/2565

30

การเปรียบเทียบการตรวจสอบการฉายรังสีแบบหมุนรอบตัวผู้ป่วยด้วยเครื่องมือวัดปริมาณรังสีชนิด Amorphous Silicon และไดโอดแบบสามมิติ

สมศักดิ์ เชื้อนชนะ¹ คณนันท อุทิศสาร²

วิราศิณี เฉลิมขวลิต² คมกริช ครองเกียรติเลิศ²

กลุ่มงานรังสีรักษา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ , ² กลุ่มงานรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี

บทคัดย่อ การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการเปรียบเทียบการตรวจสอบการฉายรังสีแบบหมุนรอบตัวผู้ป่วย (VMAT) ด้วยเครื่องมือวัดการกระจายปริมาณรังสีชนิด Amorphous Silicon และไดโอดแบบสามมิติในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอและมะเร็งต่อมลูกหมากโดยประเมินด้วยเกณฑ์ค่าการกระจาย ปริมาณรังสีเชิงคณิต (Gamma Criteria evaluation) โดยการใช้แผ่นรับภาพชนิด Amorphous Silicon ยี่ห้อ Varian Portal Image Device รุ่น Linacix พร้อมโปรแกรมคำนวณปริมาณรังสี (Portal Dose System; PDs) และหุ่นจำลองชนิดไดโอดแบบสามมิติ ยี่ห้อ ArcCheck ที่โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีมีอยู่ตลอดจนโปรแกรมการคำนวณและวางแผนการรักษา ยี่ห้อ Eclipse ใช้ในการวางแผนการรักษาและคำนวณปริมาณรังสีด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบหมุนรอบตัวผู้ป่วยที่มีลักษณะแบบ 2-3 แนวหมุน จำนวน 30 ราย โดยสร้างปริมาณรังสีแนวระนาบเพื่อใช้ในการเปรียบเทียบการกระจายปริมาณรังสีด้วยเครื่องมือตรวจสอบและวัดการกระจายปริมาณรังสีทั้งสองแบบ โดยกำหนดเกณฑ์ค่าความแตกต่างของปริมาณรังสีเชิงคณิตที่วัดได้จากเครื่องมือวัดรังสีทั้งสองระบบ เปรียบเทียบกับการกระจายของปริมาณรังสีจากแผนการรักษาในตำแหน่งต่าง ๆ กำหนดเกณฑ์ค่าการกระจายปริมาณรังสีเชิงคณิต (Gamma Criteria) ที่ 3%/3 mm, 3%/2 mm และ 2%/2 mm ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยอัตราการผ่าน (passing rate) ตามเกณฑ์ของการกระจายปริมาณรังสีเชิงคณิตจากการประเมินด้วยเครื่องมือวัดปริมาณรังสีชนิด(PDs)และหุ่นจำลองชนิดไดโอดแบบสามมิติ (ArcCheck) โดยกำหนดเกณฑ์ค่า Gamma Criteria ที่ 3%/3 mm, 3%/2 mm และ 2%/2 mm ของแผนการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอ พบว่ามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 97.91% ±0.93, 95.65%±0.83, 76.48%±2.55 และ 97.81%±0.81, 96.63%±0.77, 79.77%±2.00 ตามลำดับ และแผนการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก พบว่ามีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 99.10% ±0.86, 98.11%±1.02, 97.05%±0.82 และ 99.56%±0.47, 98.67%±0.90, 97.46%±0.68 ตามลำดับ ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) สำหรับทุกแผนการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก สรุปได้ว่าเครื่องมือวัดปริมาณรังสี Amorphous Silicon (PDs) และไดโอดแบบสามมิติ (ArcCheck) สามารถใช้ในการตรวจสอบแผนการรักษาผู้ป่วยในการฉายรังสีแบบหมุนรอบตัวผู้ป่วย ที่กำหนดค่า Gamma Criteria เท่ากับ 3%/3 mm, 3%/2 mm (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:30-41)

Keywords: Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), Pre-Treatment QA Tool, Diode 3D Array Phantom, Amorphous Silicon Type

Introduction

Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) is radiotherapy treatment technique widely used for head and neck (H&N) and prostate cancer. Because it provide highly radiation dose distribution to the target while sparing the radiation dose to the close organ at risk (OAR)¹. This treatment technique uses beams sequence generated by the multi-leaf collimator (MLC) with continuously moving gantry rotation, dose rate modulation and collimator angulation².

Due to the complexity of the VMAT dose distribution, implementation of pre-treatment quality assurance(QA) or verification is an essential procedure in clinical practice to ensure that the accuracy radiation dose is delivered to the patient as planned³. The systematic pre-treatment QA can detect the errors which leading to inaccurate doses of radiation causing side effects to patients⁴. The pre-treatment QA process for VMAT can be done with different measurement systems.

The pre-treatment QA devices intended and design for VMAT QA is diode 3D array phantom such as ArcCheck. Its detector characteristic (type and design) and its ability of VMAT QA has been many reported by authors⁵⁻⁸. The portal dosimetry system (PDs) has become another QA system for VMAT plan verification. PD system consist of electronic portal imaging devices (EPID) for obtain the dose image and the specialize analysis software for matching the dose image and predicted dose by the treatment planning system (TPS)⁹. This system was used because of its resolution, large detector density, large detector surface and friendly for user. There are many studies reported the use of PD system for VMAT pre-treatment QA¹⁰⁻¹².

Gamma evaluation is a common quantitative technique for assessment the agreement between measured dose and the planned dose by using gamma index (γ). The concept of gamma evaluation was described by Low et al¹³. At the reference point and all points of the matrix, an assumption is made that once the passing criteria are selected, either the dose-difference(DD) or distance-to agreement(DTA). AAPM Task Group 119 suggested the acceptance criteria of 3% DD and 3mm DTA^{18,19}. The gamma passing rate of 90% - 95% with 10% threshold to get rid of background noise was also recommended¹⁴. However, number of studies have discussed the acceptance of gamma criteria by reducing the criteria to 2% DD and 2mm DTA or 1% DD /1mm DTA. They found the higher sensitivity of error detection¹⁵⁻¹⁶.

This study aims to investigate the difference of two pre-treatment QA system (amorphous silicon pre-treatment QA type and diode 3D array phantom) when perform the plan QA for head and neck and prostate VMAT plans. The gamma passing rate with various gamma criteria will be applied to study of those two pre-treatment QA tools.

Materials and Methods

Amorphous Silicon Pre-Treatment QA Type (Portal dosimetry system (PDs))

PDs (Varian Medical system Palo Alto CA) corresponding to an image receptor Electronic Portal Imaging Device (EPID) model aS1000 that has a $30 \times 40 \text{ cm}^2$ at source to detector distance (SDD) 100 cm with Amorphous Silicon (A-Si) semiconductor which has a 1024×768 pixel of active area and a pixel resolution of 0.39 mm. EPID is attached to the Varian Clinac iX by Exact arm. The portal dosimetry software version 13 which uses an algorithm to transfer the integrated images to a dose map for comparison with a dose map from the TPS. The details of PDs algorithm was described by Van Esch et al¹⁷. Dark field and flood field were performed for EPID calibration with field size of $10 \times 10 \text{ cm}^2$ and source to axis distance (SAD) 100 cm before measurement. The dark field calibration was done for background and noise correction while the flood field calibration was done for pixel sensitivity correction¹¹. The detector was scaled to Calibration Unit (CU). The CU is calibrated in centi-gray ($1 \text{ CU} = 1 \text{ cGy}$)¹¹.

Diode 3D array phantom (ArcCheck)

ArcCheck (Sun Nuclear Inc, Melbourne, FL) is a 3D silicon diode detector. Its geometry cylindrical with 21 cm diameter and consists of 1386 detectors (0.019 mm^3) with a 1 cm detector spacing. The inherent detector is 2.85 cm. The device has accommodate with a MultiPlug insert inside in the center of the phantom. AC calibration was performed follow the manufacturer guidelines before measurement for 6 MV photon beam. The correction of detector sensitivity was the first step for detector array calibration dose 200 MUs delivered with a $10 \times 10 \text{ cm}^2$ field. In this process, the raw measurement of each detector was eliminated the relative response different for individual detector. The actual dose delivered to the diode detectors was entered in the vendor software (SNC Patient) and a calibration factor was obtained. The known delivered dose to the detectors was calculated using the TPS and the virtual phantom provided by the vendor with a density override of 1.15 g/cm^3 . In the TPS, identified the depth of diode detector at 2.9 cm and the dose for 200 MUs delivered with a $10 \times 10 \text{ cm}^2$ field was calculated and recorded.

Patients and Treatment Planning System (TPS)

30 patients with H&N cancer (n=15) and prostate cancer (n=15) who were treated in Lopburi Cancer Hospital between 2019 and 2020 were randomly selected for study and approved by hospital research ethics committee. Treatment planning technique by VMAT using 6 MV photon beams were selected retrospectively. Two arcs or three arcs were created with

a dose rate of 400 MU/min for each patient by Eclipse TPS version 13.6 (Varian Medical System, Palo Alto, CA, USA). For H&N plans, the prescribe dose ranged from 66-70 Gy. The treatment plan includes 2-3 dose level of 66-70 Gy (High risk CTV), 59.4 Gy (Intermediate risk CTV) and 54 Gy (Low risk CTV) with a fraction of 2-2.12 Gy. For prostate plans, the prescribe dose of 70-76 Gy with a fraction of 2 Gy were used.

Pre-treatment verification

To create treatment verification plan, the plan containing an actual fluence and calculated MLC leaf motion was exported to the QA tools: PDs and ArcCheck. PDs system will generate the calculated portal image and ArcCheck will recalculate all parameters as a planned dose map. All verification plans were delivered on a Clinac iX Linac (Varian Medical Systems) equipped with a Millennium 120 MLC.

For PDs, the source to EPID distance was set to 105 cm for portal image acquisition. A composite portal dose image was used to compare with the calculated dose by the TPS.

For ArcCheck, the detector is set isocentrically with the SAD of 86.3 cm. The calculated dose by the TPS and the measured dose will be compared. The example of the comparison between measured and calculated dose with EPID and ArcCheck is shown in Figure 1 and Figure 2, respectively.

Evaluation protocol

Table 1 show the analysis protocol for planned and measured dose matrices. DD is the accepted dose difference. DTA is the distance difference accepted. Mode corresponds to the dose normalization mode. TH corresponds to the thresholding pixel criterion. 10% Dmax and 20% Dmax correspond to a thresholding of all the pixels, with a dose greater than or equal to 10% and 20% of the maximum dose of the plan. MLC CIAO + 1 cm correspond to a threshold of all the pixels included in Complete Irradiated Area Outline (CIAO) of the MLC incremented by 1 cm. PR is the minimum success criterion on the pixel percentage with a Gamma index less than one for the plan to be considered compliant. A 95% pass rate was used for gamma criterial of 3%/3mm and 3%/2mm and 90% pass rate was used for 2%/2mm.

Table 1 The analysis protocol for planned and measured dose matrices.

Gamma Criteria Mode	Operation	Threshold	% Pass rate
3%/3mm	AC	10% Dmax	90%
	PDs	Field + 1 cm	
3%/2mm	AC	10% Dmax	90%
	PDs	Field + 1 cm	
2%/2mm	AC	10% Dmax	80%
	PDs	Field + 1 cm	

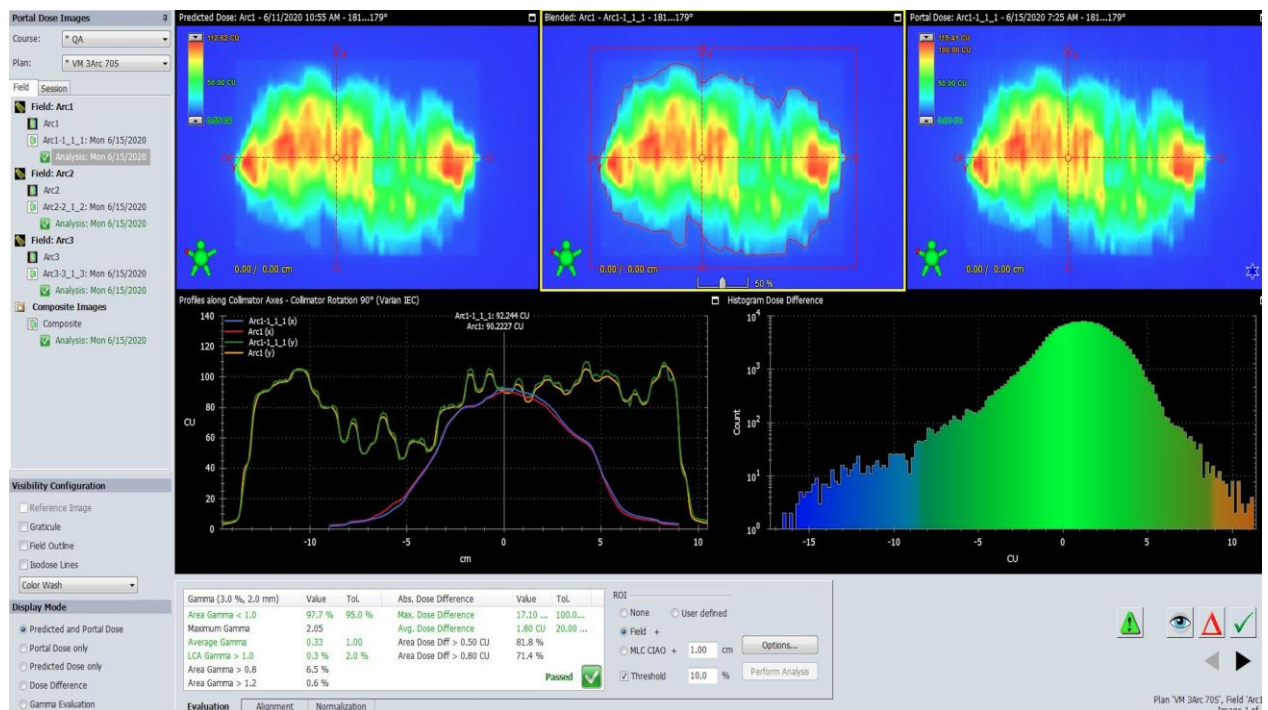


Figure 1 Comparison of PDs calculated (top left) and EPID measured planar dose distribution (top right) showing gamma analysis results (bottom) and line profile agreement (top middle).

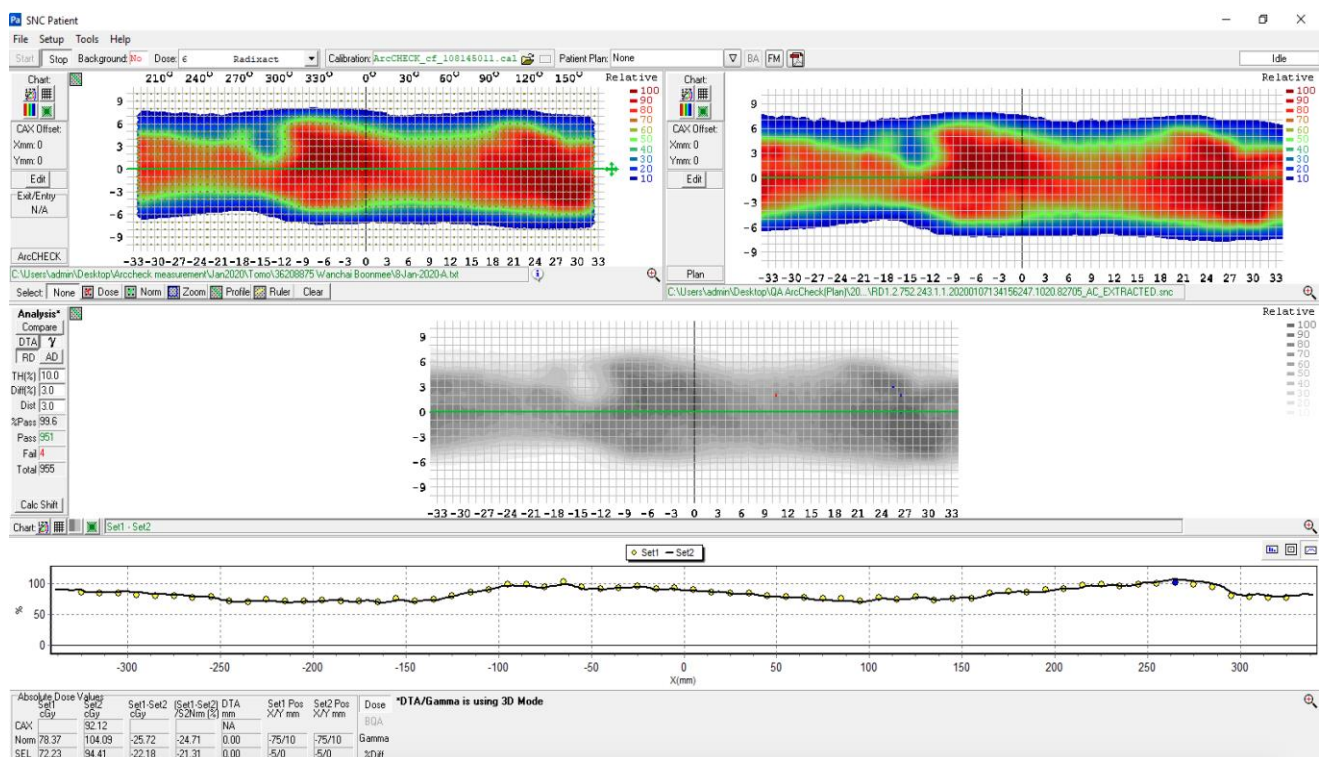


Figure 2 Comparison of TPS calculated (top right) and diode 3D array phantom (ArcCheck) measured planar dose distribution (top left) showing gamma analysis results and line profile agreement (bottom).

Results

The mean value and standard deviation (SD) of percent gamma passing rate for all gamma criteria of 30 plans using Amorphous Silicon Pre-Treatment QA Type (PDs) and Diode 3D array phantom (ArcCheck) are presented in Table 2 (head and neck) and Table 3 (prostate), respectively. Table 4 shows the comparison of mean value and standard deviation (SD) of gamma pass rate using various criteria. All head and neck plans measured by PDs and ArcCheck had the average gamma passing rate using 3%/3mm of $97.91\% \pm 0.93$ and $97.81\% \pm 0.80$, respectively. When using 3%/2mm and 2%/2mm, the average passing rate measured by PDs was greater than $95.65\% \pm 0.83$ and 76.48 ± 2.55 while the results measured by ArcCheck was $96.63\% \pm 0.77$ and 79.77 ± 2.11 , respectively. The result showed difference between measured dose for both Pre-Treatment QA system when decrease the criteria to 3%/2mm and 2%/2mm.

All prostate plans measured by PDs and ArcCheck when 3%/3mm criteria was applied has the average gamma passing rate of $99.10\% \pm 0.86$ and $99.56\% \pm 0.47$, respectively. The average gamma rate when using 3%/2mm was $98.11\% \pm 1.02$ for PD and $98.67\% \pm 0.90$ and for ArcCheck while the passing rate decreased to $97.05\% \pm 0.82$ for PD and $97.46\% \pm 0.68$ for ArcCheck.

Discussion

Both amorphous silicon pre-treatment QA type (PDs) and diode 3D array phantom (ArcCheck) dosimetry system currently operate at our hospital were tested and characterized before being used for clinical patient specific VMAT QA. This study investigated the PDs results comparing to the ArcCheck relative dose measurements by utilizing various types of gamma criteria evaluation.

The difference between the gamma passing rates of PDs and the ArcCheck measurements for both head and neck and prostate plans were comparable for all gamma criteria ($P > 0.05$) except for the criteria of 2%/2mm for head and neck cases (p value < 0.05).

By applying more stringent gamma criteria the passing rates of PDs and ArcCheck were less than 80% for head and neck because the gamma failing points were detected and increased. Especially at high dose gradient region or beam edge. The results showing statistically difference between PD and ArcCheck with p -value of 0.0006 (table 3). While the passing rate higher than 95% of prostate verification plans was presented when the stringent criteria were used.

Table 2 The mean value and standard deviation (SD) of % gamma passing rate for all gamma criteria of head and neck plans using amorphous silicon pre-treatment QA type (PDs) and diode 3D array phantom (ArcCheck)

Patient No.	Diagnosis	3%/3 mm		3%/2mm		2%/2mm	
		PDs	ArcCheck	PDs	ArcCheck	PDs	ArcCheck
1	Nasopharynx	98.20	97.10	97.00	97.50	78.00	81.20
2	Neck node	97.80	98.50	96.20	96.90	75.00	80.00
3	BOT	98.20	96.90	96.70	97.00	79.40	79.00
4	Buccal	98.50	97.80	95.60	97.60	77.60	82.50
5	Lower gum	98.50	99.00	95.90	97.50	74.70	79.30
6	Soft palate	99.90	97.60	95.90	96.80	78.20	80.10
7	Tongue	96.00	96.00	94.90	96.00	69.90	73.70
8	Paranasal sinus	98.70	97.80	94.90	96.10	73.60	77.00
9	FOM	96.60	98.00	94.00	96.40	79.90	80.30
10	Esophagus	98.00	98.30	95.00	95.20	76.90	82.00
11	Esophagus	98.00	97.80	95.00	95.20	74.80	80.50
12	Tonsil	97.90	98.00	96.30	97.20	78.30	80.30
13	Pharynx	97.40	98.30	95.00	96.90	77.00	80.80
14	Supraglottic	96.90	97.00	95.90	96.10	76.50	80.20
15	FOM	98.00	99.00	96.50	97.00	77.40	79.70
Average		97.91	97.81	95.65	96.63	76.48	79.77
SD		0.93	0.81	0.83	0.77	2.55	2.11

Table 3 The mean value and standard deviation (SD) of % gamma passing rate for all gamma criteria of prostate plans using amorphous silicon pre-treatment QA type (PDs) and diode 3D array phantom (ArcCheck)

Patient No.	Diagnosis	3%/3mm		3%/2mm		2%/2mm	
		PDs	ArcCheck	PDs	ArcCheck	PDs	ArcCheck
1	Prostate	99.00	99.70	97.00	98.90	95.70	96.00
2	Prostate	99.40	99.90	98.00	99.40	96.70	97.70
3	Prostate	100.00	99.50	99.00	97.40	96.00	98.00
4	Prostate	100.00	99.10	97.00	97.80	96.00	96.70
5	Prostate	98.00	100.00	98.00	98.40	97.80	97.00
6	Prostate	100.00	99.30	97.00	99.40	97.40	98.00
7	Prostate	99.90	98.90	99.00	97.90	98.00	98.00
8	Prostate	98.00	99.20	97.00	98.10	96.80	97.00
9	Prostate	99.70	100.00	98.00	99.00	96.80	97.00
10	Prostate	99.50	100.00	97.00	99.00	97.00	97.50
11	Prostate	99.90	100.00	99.90	99.60	98.40	98.00
12	Prostate	98.00	100.00	99.90	100.00	98.20	98.70
13	Prostate	99.10	100.00	98.10	99.90	97.30	97.90
14	Prostate	98.00	99.00	98.80	98.00	96.50	97.00
15	Prostate	98.00	98.80	98.00	97.20	97.20	97.40
Average		99.10	99.56	98.11	98.67	97.05	97.46
SD		0.86	0.47	1.02	0.90	0.82	0.68

Table 4 The comparison between the gamma passing rates of amorphous silicon pre-treatment QA type (PDs) and diode 3D array phantom (ArcCheck) measurements.

Tumor Site	Gamma Criteria	Portal Dosimetry	ArcCheck	P
Head and Neck	3%/3mm	97.90 ± 0.93	97.80 ± 0.80	0.7600
		(96.60 ~ 99.90)	(96.90 ~ 99.00)	
	3%/2mm	95.65 ± 0.83	96.62 ± 0.77	0.0025
		(94.00 ~ 97.00)	(95.2 ~ 97.50)	
	2%/2mm	76.46 ± 2.55	79.77 ± 2.11	0.0006
		(69.90 ~ 79.40)	(73.70 ~ 82.50)	
Prostate	3%/3mm	99.10 ± 0.86	99.56 ± 0.47	0.0800
		(98.00 ~ 100.00)	(98.80 ~ 100.00)	
	3%/2mm	98.11 ± 1.02	98.67 ± 0.90	0.1300
		(97.00 ~ 99.90)	(97.20 ~ 100.00)	
	2%/2mm	97.05 ± 0.81	97.46 ± 0.68	0.1508
		(95.70 ~ 98.40)	(96.00 ~ 98.70)	

From simple plan verification (prostate), there is very good agreement with all acceptance criteria for both PDs and ArcCheck dosimetry system with the passing rate higher than 95%. ArcCheck always shows slightly higher passing rate than those of measurement by PDs for prostate cancer. This is mainly due to the plan consist of the field size that is large enough to contain all diodes in the transverse section. The diodes located on either side of the beamlet in transverse section will have a higher measured than planned dose. Thus, a higher dose can be observed.

Further study on the correlation between the measurement of PDs and ArcCheck will be performed in the future by utilizing more high modulation treatment plan.

Conclusion

The gamma passing rates of amorphous silicon pre-treatment QA type (PDs) were comparable to those of the diode 3D array phantom (ArcCheck) measurements for all gamma criteria. There distinctive differences were observed when the stringent gamma criteria were applied. Therefore, both dosimeter system can be used as an alternative to each other for patient- specific QA of both VMAT with suitable gamma criteria to ensure clinically acceptable dose errors.

References

1. Teoh M., Clark C. H., Wood K., et al. Volumetric modulated arc therapy: A review of current literature and clinical use in practice. Br. J. Radiol 2011;84:967–96.

2. Kuijper I. T., Dahele M., Senan S., et al. Volumetric modulated arc therapy versus conventional intensity modulated radiation therapy for stereotactic spine radiotherapy: A planning study and early clinical data. *Radiother Oncol* 2010;94:224–28.
3. Schreibmann E., Dhabaan A., Elder E., et al. Patient-specific quality assurance method for VMAT treatment delivery. *Med Phys* 2009;36:4530–35.
4. Mijneer B., Jomehzadeh A., González P., et al. Error detection during VMAT delivery using EPID-based 3D transit dosimetry. *Phys Medica* 2018;54:137–45.
5. Thiagarajan R., Nambiraj A., Sinha Nath S., et al. Analyzing the performance of ArcCHECK diode array detector for VMAT plan. *Reports Pract Oncol Radiother* 2016;21:50–6.
6. Aristophanous M., Suh Y., Chi P. C., et al. Initial clinical experience with ArcCHECK for IMRT/VMAT QA. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17:20–33.
7. Li G., Zhang Y., Jiang X., et al. Evaluation of the ArcCHECK QA system for IMRT and VMAT verification. *Phys medica* 2013;29:295–303.
8. Chaswal V., Weldon M., Gupta N., et al. Commissioning and comprehensive evaluation of the ArcCHECK cylindrical diode array for VMAT pretreatment delivery QA. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15:212–25.
9. Dosimetry W. P. Portal Dosimetry Fast , convenient IMRT QA with Portal Dosimetry from Varian Medical Fast. *J Appl Clin Med Phy* 2012;13: 82–99.
10. Iori M., Cagni E., Paiusco M., et al. Dosimetric verification of IMAT delivery with a conventional EPID system and a commercial portal dose image prediction tool . *Med Phys* 2010;37:377–90.
11. Bailey D. W., Kumaraswamy L., Bakhtiari M., et al. EPID dosimetry for pretreatment quality assurance with two commercial systems. *J Appl Clin Med Phys* 2012;13: 82–99.
12. Krishna K. Murthy. Patient-specific quality assurance of RapidArc treatments: Portal prediction dosimetry compared with phantom studies. *Biomed Imaging Interv J* 2012;8:45-49.
13. Low D. A., Harms W. B., Mutic S., et al. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 1998;25:656–61.
14. Mihailidis D., Molineu A., Palta J. R.. IMRT commissioning: multiple instruction planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM task Group 119. *Med Phys* 2009; 36 (11): 36 (11):5359-73.

15. Heilemann G., Poppe B., Laub W..On the sensitivity of common gamma-index evaluation methods to MLC misalignments in Rapidarc quality assurance. Med Phys 2013;40:1–12.
16. Kim in J., Park S. Y., Kim H. J., et al.The sensitivity of gamma-index method to the positioning errors of high-definition MLC in patient-specific VMAT QA for SBRT. Radiat Oncol 2014;9:1–12.
17. Van Esch A. Depuydt T.,Huyskens D.P. The use of an aSi-based EPID for routine absolute dosimetric pre-treatment verification of dynamic IMRT fields. Radiother Oncol 2004;8:223–34.
18. Gary A, Ezzell JWB, Nesrin D, et.al. IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparison, a report from AAPM task Group 119. Med Phys 2012; 36:5359-73.
19. Mynampati DK, Yaparpalvi R, Hong L, et Al. Application of AAPM TG 119 to Volumetric Arc Therapy(VMAT), a report from AAPM task Group 119. Med Phys 2012; 13:108-16.

เทคนิคการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็ม เพื่อระบุตำแหน่งหลอดลม สำหรับกรณีการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจที่ตรวจหาหลอดลมไม่พบ: รายงานกลุ่มผู้ป่วย

ดนุภัทร รัตนวราห

บทคัดย่อ การผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจในกรณีปกติเป็นหัตถการที่ปลอดภัย ศอ นาสิกแพทย์ สามารถทำได้โดยไม่ยากนัก แต่ในบางกรณีพบว่าบริเวณลำคอของผู้ป่วยมีลักษณะทางกายวิภาคเปลี่ยนแปลงไปมากจนไม่สามารถหาตำแหน่งหลอดลมที่จะใช้ผ่าตัดได้ เช่น กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ ซึ่งมักจะมีก้อนขนาดใหญ่หรือพังผืดที่คอ ส่งผลทำให้ไม่สามารถมองเห็นหรือคลำตำแหน่งหลอดลมได้ ผู้เขียนได้คิดค้นและพัฒนาเทคนิคการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็มเพื่อระบุตำแหน่งหลอดลมสำหรับกรณีการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจที่ตรวจหาหลอดลมไม่พบเพื่อช่วยแก้ปัญหาในกรณีดังกล่าว พบว่าช่วยให้สามารถระบุตำแหน่งหลอดลมก่อนและขณะทำการผ่าตัดได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ทำให้ผ่าตัดได้รวดเร็วและปลอดภัย อย่างไรก็ตามอาจมีข้อจำกัดอยู่บ้างในกรณีการผ่าตัดแบบ Local anesthesia ซึ่งผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวร่างกาย และข้อจำกัดด้านประสบการณ์ในการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็มของศอ นาสิกแพทย์ ซึ่งจะต้องมีการปรับปรุงพัฒนาเทคนิค เครื่องมือ และฝึกอบรมศอ นาสิกแพทย์ เพื่อให้สามารถใช้เทคนิคนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและแพร่หลายต่อไป (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:42-56)

คำสำคัญ : เทคนิค อัลตราซาวด์นำทาง แทงเข็ม การผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจ

กลุ่มงาน โสต ศอ นาสิก สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วันที่รับบทความ 10/09/2564, วันที่แก้ไข 18/4/2565, วันที่ตอบรับบทความ 22/4/2565

Ultrasound guided needle mark to trachea for unidentified tracheal landmark tracheostomy case : A case series

by Danupat Ratanavaraha

Department of Otolaryngology, National Cancer Institute, Thailand

Abstract Generally, tracheostomy was a simple procedure for the otorhinolaryngologist, head and neck surgeon. Nevertheless, sometimes, the patient neck area, especially in head and neck cancer patients, might involve a large tumor and/or fibrosis that entirely precludes the surgical landmark of the trachea. Therefore, the author invented and developed the ultrasound-guided needle mark to the trachea for unidentified tracheal landmark technique to solve those problems. The method was simple and effective. However, there were limitations, such as when the procedure was done under local anesthesia, there was patient movement. Moreover, the surgeon's ultrasound-guided procedure skill was also a critical success factor. Therefore, we need to improve the surgical technique, tools, and surgeon skills to make this technique more effective and widely used. (*Thai Cancer J* 2022;42:42-56)

Keywords : technique, ultrasound guided, needle mark, tracheostomy

บทนำ

การผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจเป็นหัตถการที่สำคัญสำหรับโรค คอ นาสิกแพทย์ ซึ่งส่วนมากสามารถทำผ่าตัดได้โดยชำนาญ แต่บางกรณีอาจจะพบผู้ป่วยที่บริเวณลำคอมีลักษณะทางกายวิภาคเปลี่ยนแปลงไปมากจนไม่สามารถหาตำแหน่งหลอดลมที่จะใช้ผ่าตัดได้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ ซึ่งมักจะมีก้อนที่คอ ทั้งจากการที่เป็นก้อนมะเร็งปฐมภูมิระยะลุกลาม มะเร็งแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองที่คอ หรือผิวหนังที่แข็งกระด้างและมีพังผืดจากการที่เคยได้รับรังสีรักษาหรือผ่าตัดบริเวณคอมาก่อนจนเป็นเหตุให้ไม่สามารถมองเห็นหรือคลำตำแหน่งหลอดลมได้ ทำให้ในขณะผ่าตัด อาจมีความเสี่ยงที่จะหาหลอดลมไม่พบ ใช้เวลานานกว่าจะหาพบ หรือพลาดไปทำอันตรายต่ออวัยวะสำคัญข้างเคียง ทำให้ไม่สามารถผ่าตัดได้สำเร็จและก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย

การใช้เครื่องอัลตราซาวด์ตรวจบริเวณคอก่อนการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจเป็นวิธีที่มีประโยชน์เพื่อหาตำแหน่งหลอดลมในกรณีที่โรค คอ นาสิกแพทย์ไม่สามารถมองเห็นหรือคลำทางผิวหนังได้ โดยสามารถบอกตำแหน่งว่าหลอดลมเบี่ยงไปจากแนวกลางหรือไม่ ระดับ tracheal ring ที่เหมาะสม ความลึกของหลอดลมจากผิวหนังที่คอ และอวัยวะรอบข้างที่ควรระมัดระวังและหลีกเลี่ยงเช่นหลอดเลือดแดงใหญ่ หลอดเลือดดำใหญ่ หลอดอาหาร ต่อมน้ำไทรอยด์ เป็นต้น ทำให้สามารถวางแผนก่อนการผ่าตัดได้ว่าควรลงมีดที่ผิวหนังตำแหน่งใด จึงจะใกล้กับตำแหน่งของหลอดลม ผ่าตัดและเนื้อเยื่อและกล้ามเนื้อเข้าหาหลอดลมไปในทิศทางใดให้ปลอดภัยที่สุด^{1,2,4,8,12,13} ในการนำเครื่องอัลตราซาวด์มาใช้กับเทคนิคการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจนั้นทำได้สองกรณีคือ การทำ Ultrasound-guided percutaneous dilatational tracheostomy (USPDT)

และการใช้เครื่องอัลตราซาวด์ตรวจก่อนการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจแบบผ่าตัดเปิด (Preoperative ultrasonography for open surgical tracheostomy)¹ ซึ่งในกรณี USPDT นั้น สามารถเห็นภาพอัลตราซาวด์ได้ในขณะทำการ percutaneous dilatational tracheostomy ทำให้มีความปลอดภัยมากกว่ากว่าการไม่ใช้อัลตราซาวด์นำทาง^{3,5,6,9} หากแต่การใช้เทคนิค USPDT จำเป็นต้องมีเทคนิคและอุปกรณ์พิเศษจำเพาะหลายชนิด เช่น guidewire และ dilator⁷ ซึ่งมีใช้ในสถาบันหรือโรงพยาบาลเพียงบางแห่งเท่านั้น

สำหรับการใช้เครื่องอัลตราซาวด์ตรวจก่อนการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจแบบผ่าตัดเปิด แพทย์จะทำได้เพียงทราบตำแหน่งและข้อมูลกายวิภาคที่สำคัญก่อนการผ่าตัด โดยไม่สามารถใช้เครื่องอัลตราซาวด์ขณะผ่าตัดได้และในสถานการณ์จริงเมื่อเผชิญกับความกดดันเร่งรีบจากการที่อาจจะต้องเปิดทางเดินหายใจให้ได้โดยเร็ว การมีเลือดออกมากซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนพบได้บ่อยที่สุด¹⁰ เนื้อเยื่อที่แข็งหรือก้อนมะเร็งแตกออกมาระหว่างการเลาะเนื้อเยื่อ ทำให้ตำแหน่งที่วางแผนหรือใช้ปากกาทำสัญลักษณ์ไว้ที่ผิวหนังหายไป หรือกายวิภาคต่าง ๆ ก่อนถึงและรอบข้างหลอดลมผิดรูปไปขณะผ่าตัด จนในที่สุดทำให้ไม่สามารถหาหลอดลมพบได้ ผู้เขียนประสบปัญหาจากการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะดังกล่าว จึงได้คิดค้นหาเทคนิคมาช่วยเสริมในการผ่าตัด คือเทคนิคการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็มเพื่อระบุตำแหน่งหลอดลมสำหรับกรณีการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจที่ตรวจหาหลอดลมไม่พบ (Ultrasound guided needle mark to trachea for guiding in unidentified landmark tracheostomy) ซึ่งมีขั้นตอนที่ไม่ซับซ้อน ใช้อุปกรณ์ทางการแพทย์พื้นฐานทั่วไป ทำให้สามารถนำไปปรับใช้ได้ทั้งในสถาบันหรือโรงพยาบาลทุกระดับ เพื่อให้สามารถผ่าตัดเข้าสู่หลอดลมได้อย่างแม่นยำ รวดเร็ว และปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

เทคนิคในการผ่าตัด

1. ก่อนการผ่าตัด (Preoperative Period)

- 1.1. การเตรียมผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด (Preoperative Preparation) เตรียมการลักษณะเดียวกับผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจทั่วไป โดยอาจจะเพิ่มการทำอัลตราซาวด์บริเวณคอก่อนการผ่าตัดเพื่อหาตำแหน่งของหลอดลม และความสัมพันธ์กับอวัยวะสำคัญข้างเคียง เพื่อให้แพทย์สามารถวางแผนได้ก่อนการผ่าตัดจริง
- 1.2. อุปกรณ์ (Instrument) ประกอบด้วย เครื่องอัลตราซาวด์ โดยเลือกใช้หัวอัลตราซาวด์แบบ Linear array transducer เข็มที่จะใช้แทงลงไปหลอดลม เช่น Intravenous catheter หรือ spinal needle และ Tracheostomy set ทั่วไป

2. เทคนิคการผ่าตัด (Operative technique)

- 2.1. จัดท่าผู้ป่วยเช่นเดียวกับการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจทั่วไป
- 2.2. หาตำแหน่งหลอดลมโดยใช้เครื่องอัลตราซาวด์ซึ่งอาจห่อหุ้มด้วยถุงพลาสติกหรือถุงมือสำหรับการตรวจโรคเพื่อป้องกันไม่ให้หัว transducer ปนเปื้อน โดยพิจารณาดำแหน่งของหลอดลมว่าเบี่ยงเบนไปทางซ้ายหรือขวา ความลึก ระดับ tracheal ring ที่เหมาะสม เนื้อเยื่อ ก้อนเนื้อออกหรือต่อมไทรอยด์ที่ขวางอยู่หน้าหลอดลม และอวัยวะสำคัญข้างเคียง ได้แก่ หลอดเลือดแดงใหญ่ที่คอ

(Carotid artery and Innominate artery) หลอดเลือดดำใหญ่ที่คอ (Internal jugular vein) และ หลอดอาหาร

- 2.3. เมื่อได้ข้อมูลข้างต้นแล้ว นำมาพิจารณาเลือกตำแหน่งที่จะลงมีดที่ผิวหนังจากประเด็นต่อไปนี้ประกอบกัน
 - 2.3.1. พิจารณาเลือกบริเวณที่มีระยะห่างระหว่างผิวหนังกับหลอดเลือดน้อยที่สุด
 - 2.3.2. พิจารณาเลือกบริเวณที่มีลักษณะเหมาะสมที่จะไม่ทำให้เกิดเลือดออก หรือไม่มีก้อนเนื้ออกที่ลูกกลามบนผิวหนังขวางอยู่มากจนเกินไป
 - 2.3.3. พิจารณาเลือกเส้นทางใต้ผิวหนังที่จะทำให้การเกาะผ่านเนื้อเยื่อ กล้ามเนื้อหรือเนื้ออกเข้าไปจนถึงหลอดเลือดได้โดยสะดวกที่สุด
 - 2.3.4. ในกรณีผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจ พิจารณาเลือกเส้นทางที่เข็มจะไม่แทงลงไปเจาะ cuff ของท่อช่วยหายใจ
- 2.4. เมื่อได้ตำแหน่งที่เหมาะสมดังกล่าวแล้ว วางหัว transducer ของเครื่องอัลตราซาวด์ในแนว horizontal plain บนตำแหน่งนั้น ใช้อุปกรณ์ที่มีลักษณะเป็นแท่งที่ไม่แหลมคม เช่น ปลอกเข็มหรือปากกา ทดลองกดผิวหนังบริเวณนั้น การกระทำดังกล่าวซ้ำ ๆ จะทำให้เกิดภาพปรากฏในจอเห็นเป็นลักษณะคลื่นการกระแทกเป็นทางลงไปจากผิวหนัง เป็นการจำลองให้ทราบก่อนว่าเมื่อจะใช้เข็มแทงลงไปหลอดเลือดจริงจะมีทิศทางเป็นอย่างไร
- 2.5. ทำความสะอาดผิวหนังและหัว transducer ที่ถูกห่อหุ้มด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ วางหัว transducer ของเครื่องอัลตราซาวด์ตำแหน่งเดียวกับข้อ 2.4 แทงเข็มในตำแหน่งผิวหนังที่วางแผนไว้โดยมองทางเดินของเข็มผ่านจอของเครื่องอัลตราซาวด์ เข้าสู่เนื้อเยื่อและผ่านเข้าไปในหลอดเลือด ระวังไม่ให้เข็มแทงเลยไปทำอันตรายต่อหลอดอาหารที่อยู่ทางด้านหลัง ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจไว้อยู่แล้ว เข็มที่แทงลงไปหลอดเลือดอาจเจาะ cuff ของท่อช่วยหายใจทำให้รั่วได้ ซึ่งป้องกันได้โดยพยายามหลีกเลี่ยงการแทงเข็มในตำแหน่ง cuff ซึ่งอาจจะสามารถระบุตำแหน่งจากภาพอัลตราซาวด์ได้¹¹ และหากเกิดอุบัติเหตุหรือสงสัยว่า cuff รั่ว โดยปกติแล้วยังพอจะสามารถผ่าตัดต่อไปได้ แต่ใส่คอ นาสิกแพทย์และวิสัญญีแพทย์ควรรีบปรึกษาหารือเพื่อจัดการปัญหาตามสถานการณ์ขณะนั้นแล้วแต่กรณี เมื่อเข็มเข้าในหลอดเลือดแล้ว ลองใช้ syringe ที่มียาชาทดลองดูดฟองอากาศเพื่อทดสอบยืนยันว่าแทงเข้าหลอดเลือดจริง จากนั้นอาจฉีดยาชาเข้าหลอดเลือดเช่นเดียวกับการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจทั่วไป หากใช้ Intravenous catheter ให้นำเข็มแหลมคมที่อยู่ด้านในออก เหลือเข็มส่วนที่เป็นท่อพลาสติกใสที่ไม่แหลมคมไว้ที่ตำแหน่งเดิม
- 2.6. นำไหมเย็บแผลขนาดใหญ่มาผูก หรือใช้ปากกาทำสัญลักษณ์สำหรับผ่าตัดมาเขียนบริเวณที่เข็มอยู่เหนือต่อผิวหนังเป็นสัญลักษณ์บ่งบอกระดับความลึกไว้
- 2.7. เช็ดทำความสะอาดบริเวณนั้นด้วยน้ำยาฆ่าเชื้ออีกรอบ และปูผ้าเตรียมผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจ ระวังไม่ให้เข็มที่แทงไว้เลื่อนหลุด

- 2.8. ลงมีดในตำแหน่งใต้ต่อบริเวณที่แทงเข็มประมาณ 1-2 มิลลิเมตร ซึ่งการลงตำแหน่งนี้ทำให้เข็มไม่เลื่อนหลุดเนื่องจากมีผิวหนังบางส่วนค้ำยันไว้อยู่ จากนั้นผ่าตัดเลาะเนื้อเยื่อลงไปตามแนวเข็มจนพบจุดที่เข็มแทงเข้าหลอดลม
- 2.9. เมื่อผ่าตัดเลาะเนื้อเยื่อบริเวณรอบข้างหลอดลมจนมีความกว้างเหมาะสมแล้ว จึงถอนเข็มออกจากนั้นทำการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจในขั้นตอนต่อไปตามปกติ

รายงานผู้ป่วย

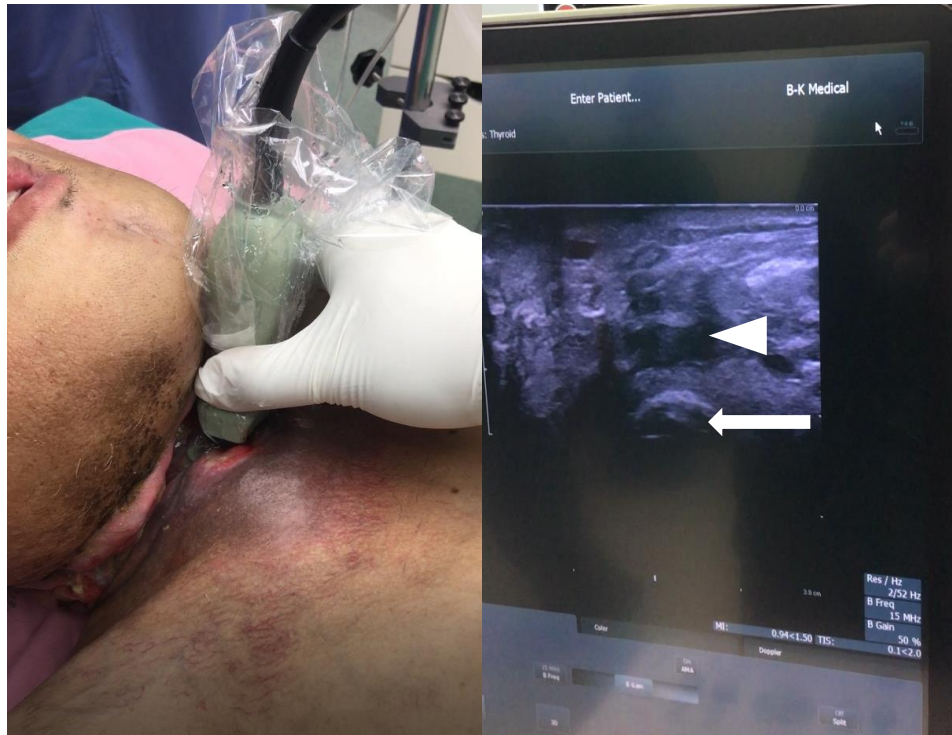
รายงานผู้ป่วยจำนวน 4 รายที่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจ และเป็นกรณีที่ผ่าตัดได้ยาก คือไม่สามารถมองเห็นและคลำตำแหน่งหลอดลมได้ ผู้ป่วยทุกรายได้มีการปรึกษาวิสัญญีแพทย์เพื่อร่วมประเมินและดูแลผู้ป่วยก่อนและขณะผ่าตัด ผู้เขียนได้นำเทคนิคการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็มเพื่อระบุตำแหน่งหลอดลมสำหรับกรณีการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจที่ตรวจหาหลอดลมไม่พบ มาใช้ในการผ่าตัด พบว่าทำให้สามารถตรวจพบหลอดลมขณะผ่าตัด ทำการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจได้สำเร็จทุกราย และไม่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น โดยมีรายละเอียดผู้ป่วยแต่ละรายดังนี้

รายที่หนึ่ง

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 40 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งที่ลิ้น เคยได้รับการรักษาทั้งการผ่าตัดลิ้นและเลาะต่อมน้ำเหลืองที่คอ ได้รับรังสีรักษาและเคมีบำบัด ต่อมาภาวะมะเร็งกลับเป็นซ้ำที่โคนลิ้นและลำคอ ผู้ป่วยมีภาวะทางเดินหายใจส่วนบนถูกอุดกั้นจึงได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและไม่สามารถถอดท่อช่วยหายใจออกได้ จึงมีข้อบ่งชี้ให้ทำการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจ (รูปที่ 1 – 8)



รูปที่ 1 แสดงรอยโรคบริเวณคอด้านหน้าของผู้ป่วย ซึ่งมีแผลและก้อนแตกต่างจากมะเร็งลุกลามประกอบกับมีพังผืดที่ผิวหนังจากการเคยได้รับการผ่าตัดและฉายรังสีรักษามาก่อน ทำให้ไม่สามารถมองเห็นหรือคลำหาตำแหน่งหลอดลมเพื่อใช้ในการผ่าตัดได้



รูปที่ 2 แสดงการทำอัลตราซาวด์เพื่อหาตำแหน่งหลอดลม (ลูกศร) และประเมินขนาดและตำแหน่งก้อนมะเร็ง (หัวลูกศร) เพื่อวางแผนหาตำแหน่งที่เหมาะสมในการลงมิดที่ผิวหนัง และการเลาะเนื้อเยื่อเข้าหาหลอดลม



รูปที่ 3 แสดงการใช้บล็อกเข็มลงที่มิดบนผิวหนังของคอด้านหน้าเพื่อจำลองดูทิศทางที่เหมาะสมก่อนการใช้เข็มแทงลงบนหลอดลมจริง



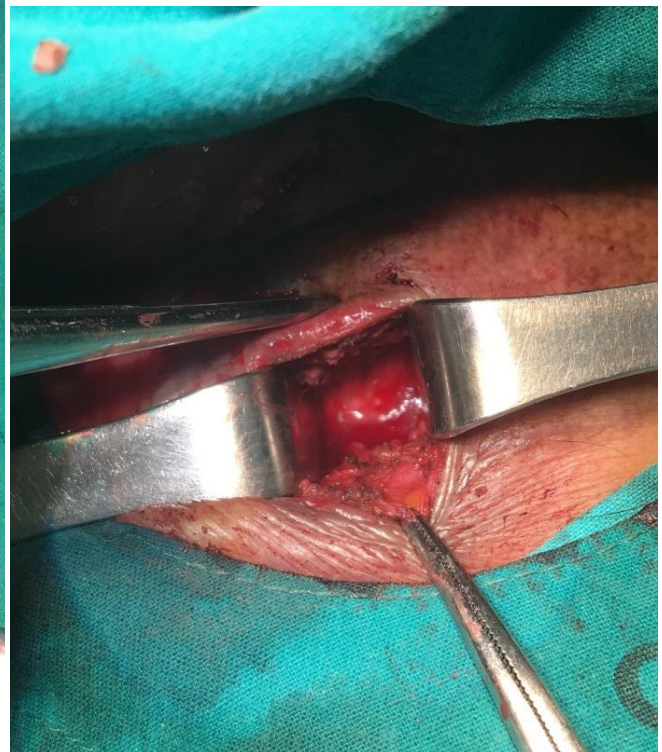
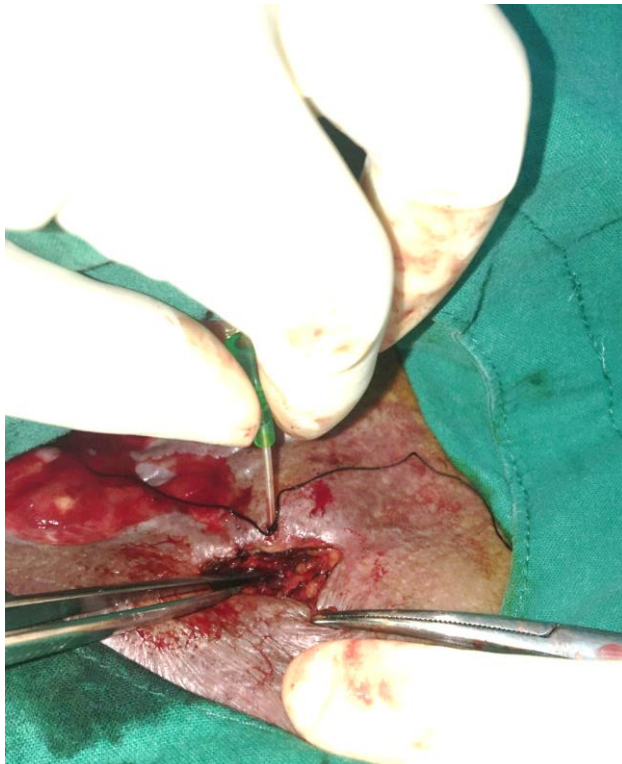
รูปที่ 4 แสดงการใช้เข็มแทงลงไปตำแหน่งที่วางแผนไว้ จนเข้าไปในหลอดลมโดยใช้ภาพอัลตราซาวด์นำทาง ซึ่งจะเห็นแถบสีดำ hypoechoic แสดงการเคลื่อนที่ของเข็มกำลังเข้าสู่หลอดลม (ลูกศร) จากนั้นใช้ syringe ที่มียาชาลงจุดซึ่งจะพบว่าได้พองอากาศเป็นการยืนยันการแทงเข้าหลอดลม



รูปที่ 5 แสดงตำแหน่งหลอดลมที่จะใช้เป็นตำแหน่งในการผ่าตัด ซึ่งพบว่าหลอดลมถูกกดเบียดไปทางด้านซ้ายของผู้ป่วยค่อนข้างมาก หากใช้สายตามองและคลำตามวิธีปกติ จะไม่สามารถหาตำแหน่งลักษณะนี้พบได้



รูปที่ 6 แสดงตำแหน่งการลงมีดใต้ต่อบริเวณที่เข็มแทงประมาณ 2-3 มิลลิเมตร



รูปที่ 7 แสดงการเลาะเนื้อเยื่อลงไปด้วยอาศัยเข็มเป็นตัวนำทาง จนเมื่อพบหลอดลมจึงถอนเข็มออกเพื่อสะดวกในการผ่าตัดต่อไป



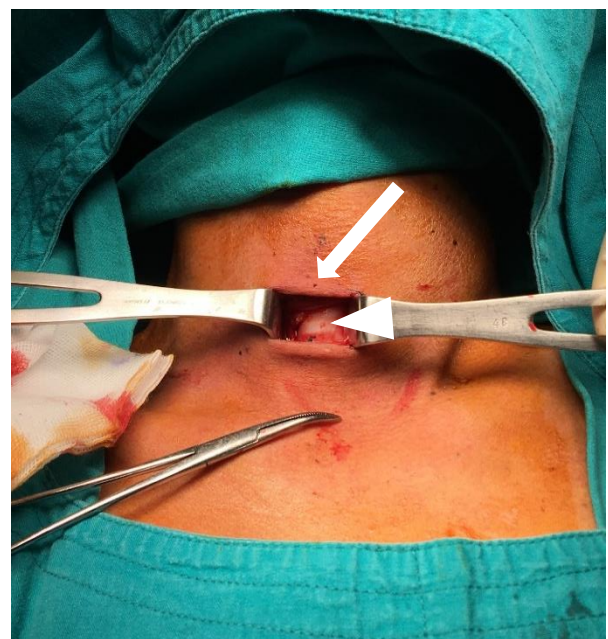
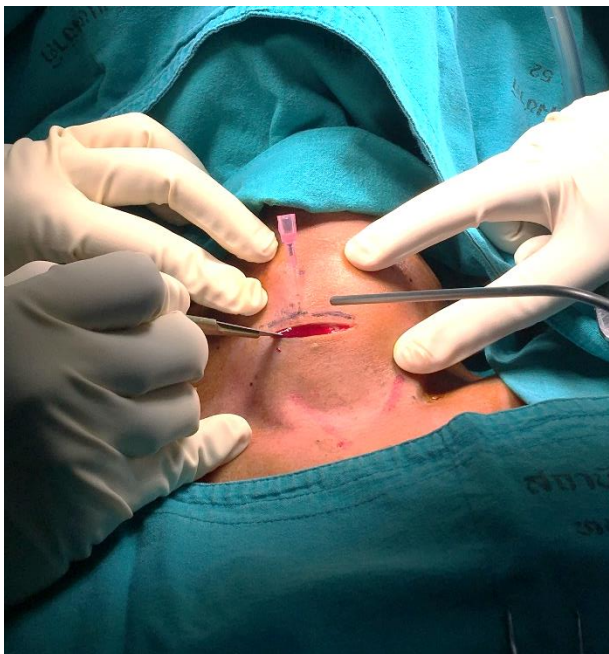
รูปที่ 8 แสดงภาพหลังจากเสร็จสิ้นการผ่าตัดเจาะคอช่วยหายใจ จะพบว่าตำแหน่งท่อหลอดลมคอเบี่ยงเบนไปจากแนวกึ่งกลางค่อนข้างมาก

รายที่สอง

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 38 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งคอหอยส่วนล่าง มีภาวะทางเดินหายใจส่วนบนถูกอุดกั้น ไม่สามารถใส่ท่อช่วยหายใจได้เนื่องจากก้อนมะเร็งบดบังบริเวณกล่องเสียงเกือบทั้งหมด จึงมีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจ แต่เนื่องจากมีก้อนมะเร็งปฐมภูมิและต่อมน้ำเหลืองที่คอขนาดใหญ่อยู่ทางด้านซ้ายและหน้าต่อหลอดลม (รูปที่ 9) ทำให้ไม่สามารถมองเห็นหรือคลำตำแหน่งหลอดลมที่จะใช้ในการผ่าตัดพบได้ เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้เป็นการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจกรณีเร่งด่วน ผู้ป่วยมีอาการกระสับกระส่ายและมีการเคลื่อนไหวร่างกายอยู่ตลอด ประกอบกับมีอัตราการหายใจที่เร็วจนหลอดลมมีการเคลื่อนไหวตลอดเวลา ทำให้เข็มที่แทงผ่านจากผิวหนังไปที่หลอดลมเลื่อนหลุดออกขณะใส่ คอ นาสิกแพทย์กำลังผ่าตัดเลาะเนื้อเยื่อไปตามแนวของเข็มก่อนที่จะหาหลอดลมพบ แต่เนื่องจากผ่าตัดเข้าหาหลอดลมในทิศทางที่ถูกต้องตั้งแต่เริ่มต้น ในที่สุดจึงสามารถตรวจพบหลอดลมและผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจได้สำเร็จ (รูปที่ 10)



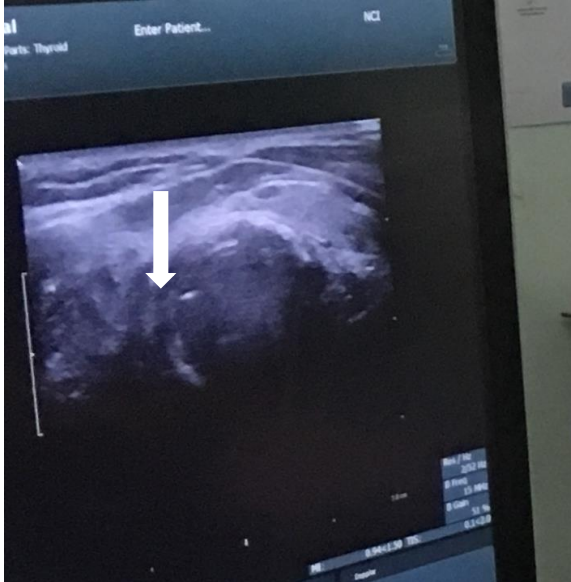
รูปที่ 9 แสดงก้อนมะเร็งปอดและต่อมน้ำเหลืองที่คอกขนาดใหญ่อยู่ทางด้านซ้ายและหน้าต่อหลอดลม



รูปที่ 10 แสดงตำแหน่งเข็มที่แทงผ่านจากผิวหนังไปที่หลอดลมที่ใช้นำทางในการผ่าตัด (ลูกศร) และตำแหน่งรอยจากการแทงเข็มบริเวณหลอดลมที่เลื่อนหลุดภายหลังจากพบหลอดลมแล้ว (หัวลูกศร)

รายที่สาม

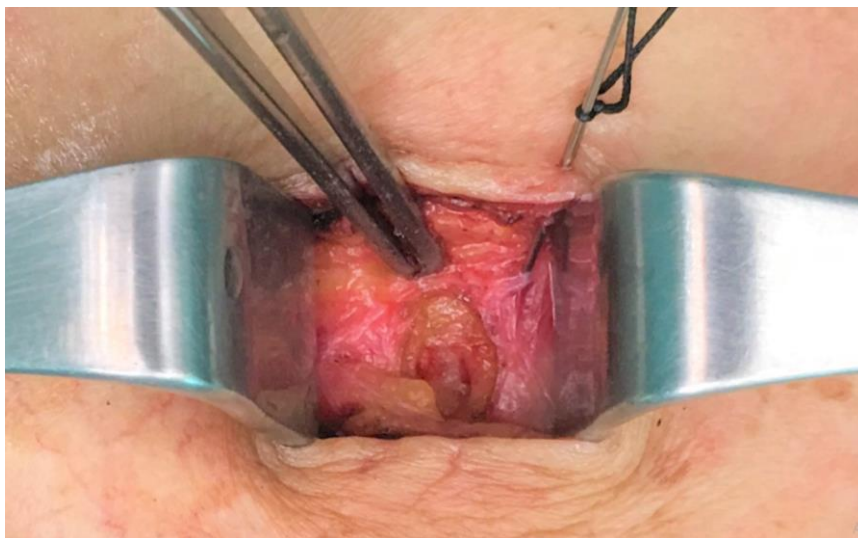
ผู้ป่วยหญิงอายุ 65 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Anaplastic thyroid cancer และมีภาวะทางเดินหายใจส่วนบนถูกอุดกั้น จากก้อนมะเร็งที่ลุกลามเข้าไปในหลอดลม (รูปที่ 11)



รูปที่ 11 แสดงภาพอัลตราซาวด์พบมะเร็งไทรอยด์ลุกลามเข้าไปในหลอดลมจากทางด้านขวา (ลูกศร) จึงหลีกเลี่ยงการผ่าตัดบริเวณนี้ โดยการใช้เข็ม spinal needle แทะเข้าหาหลอดลมในตำแหน่งเอียงไปทางด้านซ้ายและเป็นตำแหน่งที่ไม่เห็นก้อนมะเร็งในหลอดลม

รายที่สี่

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 66 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งที่โคนลิ้น และมีภาวะทางเดินหายใจส่วนบนถูกอุดกั้นจากก้อนขนาดใหญ่บริเวณโคนลิ้น ผู้ป่วยมีต่อมน้ำเหลืองที่คอขนาดใหญ่อยู่ทางด้านขวาและหน้าต่อหลอดลม ทำให้ไม่สามารถมองเห็นหรือคลำตำแหน่งหลอดลมที่จะใช้ในการผ่าตัดพบได้ (รูปที่ 12)



รูปที่ 12 แสดงลักษณะเข็มทิ่มจากผิวหนังเพื่อเป็นทางนำในการผ่าตัดเลาะเนื้อเยื่อลงสู่หลอดลม

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบผู้ป่วยทั้ง 4 ราย

ผู้ป่วย รายที่	โรค	ประเภทการ ระงับ ความรู้สึก	ชนิดของเข็ม ที่ใช้	ปัญหาที่พบ ขณะผ่าตัด	เวลาที่ใช้ใน การทำ อัลตรา ซาวด์* (นาที)	รวม เวลาที่ใช้ใน การ ผ่าตัด ทั้งหมด ** (นาที)	ภาวะ แทรก ซ้อน
1	Recurrent base of tongue cancer with cervical lymph node and local skin metastasis	General anesthesia	Intravenous catheter size 18 Gauge	-	9	27	-
2	Hypopharyngeal cancer with large cervical lymph node metastasis	Local anesthesia	Intravenous catheter size 20 Gauge	เข็มเลื่อนหลุด ก่อนหา หลอดลมพบ	3	9	-
3	Anaplastic thyroid cancer with tracheal invasion	General anesthesia	Spinal needle size 21 Gauge	ต้องใช้ความระมัดระวังสูงในการป้องกันเข็มทิ่มดำ	5	15	-
4	Base of tongue cancer with large cervical lymph node metastasis	General anesthesia	Spinal needle size 21 Gauge	ต้องใช้ความระมัดระวังสูงในการป้องกันเข็มทิ่มดำ	5	10	-

* เวลาที่ใช้ในการทำอัลตราซาวด์ คือ ตั้งแต่เริ่มทำอัลตราซาวด์ จนกระทั่งใช้อัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็มเพื่อระบุตำแหน่งหลอดลมสำเร็จ

** รวมเวลาที่ใช้ในการผ่าตัดทั้งหมด คือ รวมตั้งแต่เริ่มทำอัลตราซาวด์ จนกระทั่งผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจสำเร็จ

วิจารณ์

เทคนิคการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็มเพื่อระบุตำแหน่งหลอดลม สำหรับกรณีการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจที่ตรวจหาหลอดลมไม่พบ เป็นเทคนิคที่ช่วยในการผ่าตัด ทั้งในเรื่องของการหาตำแหน่งลงมีดและการเลาะเนื้อเยื่อลงไปหาหลอดลม ให้มีความแม่นยำ ปลอดภัย และรวดเร็วในผู้ป่วยที่มีก้อนหรือรอยโรคบริเวณคอจนไม่สามารถมองเห็นและหรือคลำตำแหน่งหลอดลมได้ โดยเทคนิคนี้เหมาะกับการ

ผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจที่มีการระงับความรู้สึกแบบ General anesthesia มากกว่าแบบ Local anesthesia เนื่องจากเหตุผลหลายประการคือ การที่ผู้ป่วยไม่มีการเคลื่อนไหวร่างกายทำให้การทำอัลตราซาวด์และการแทงเข็มแม่นยำมากกว่า การใส่ท่อช่วยหายใจไว้ทำให้การแทงเข็มเข้าหลอดลมมีความปลอดภัย โดยป้องกันไม่ให้เข็มไปทำอันตรายต่อหลอดอาหารทางด้านหลังต่อหลอดลม และการระงับความรู้สึกแบบ Local anesthesia ที่มักจะใช้ร่วมกับผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจกรณีเร่งด่วน ซึ่งผู้ป่วยมีภาวะหายใจหอบเหนื่อยและหลอดลมมีการเคลื่อนไหวมาก ทำให้การแทงเข็มนั้นทำได้ยากลำบากและเข็มมีโอกาสเลื่อนหลุดก่อนหรือขณะผ่าตัดและเนื้อเยื่อเข้าหาหลอดลมได้ ดังนั้นในการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจกรณีเร่งด่วน หรือฉุกเฉินควรพิจารณาการนำเทคนิคนี้ไปปรับใช้อย่างระมัดระวัง You-Ten และคณะ¹² รายงานว่าการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็มเข้าหลอดลม ร่วมกับ flexible bronchoscopy จะมีประสิทธิภาพมากที่สุด เนื่องจากเห็นเข็มขณะแทงเข้าหลอดลมและสามารถระงับไม่ให้เข็มเลยไปแทงเข้าผนังหลอดลมด้านหลังได้ ผู้เขียนเห็นด้วยกับข้อดีของวิธีดังกล่าว แต่ก็มีข้อจำกัดคืออาจต้องมีสต๊อ นาสิกแพทย์จำนวนสองคนขึ้นไปช่วยเหลือกันผ่าตัด และการส่อง flexible bronchoscopy ในกรณีเร่งด่วนหรือผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจไว้อยู่แล้วอาจทำได้ยากและก่อให้เกิดอันตรายมากขึ้นได้

อุปกรณ์ที่ใช้ในเทคนิคนี้สามารถหาได้ง่ายและมีในโรงพยาบาลตั้งแต่ระดับโรงพยาบาลชุมชนขึ้นไป จนถึงสถาบันหรือโรงพยาบาลขนาดใหญ่ ผู้เขียนพบว่าการใช้ Intravenous catheter เป็นตัวแทงเข้าหลอดลมมีความปลอดภัยทั้งต่อผู้ป่วยและสต๊อ นาสิกแพทย์มากกว่าเข็มชนิดอื่น เนื่องจากสามารถนำเข็มที่แหลมคมออกได้ และเหลือส่วนพลาสติกที่ไม่แหลมคมเป็นตัวช่วยนำทางแทน

ข้อจำกัดอีกประการหนึ่งในการนำเทคนิคนี้ไปใช้คือ สต๊อ นาสิกแพทย์ผู้ผ่าตัดควรมีประสบการณ์ในการทำหัตถการการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็มมาก่อน เช่น Ultrasound guided fine needle aspiration thyroid nodule เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้เทคนิคนี้คือการที่เข็มไปแทงหรือทำอันตรายต่ออวัยวะสำคัญข้างเคียง เช่น หลอดเลือดแดงและดำใหญ่ที่คอ หลอดอาหาร และต่อมไทรอยด์ อาจทำให้เกิดเลือดออก ติดเชื้อ หรืออาจแทง cuff ของท่อช่วยหายใจจนทำให้รั่วได้ แต่หากสต๊อ นาสิกแพทย์ได้ฝึกฝนทำหัตถการการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็มจนมีความชำนาญ ประกอบกับการระบุตำแหน่งทางกายวิภาคของอวัยวะสำคัญจากภาพอัลตราซาวด์ได้อย่างแม่นยำ จะสามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้

สรุป

เทคนิคการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็มเพื่อระบุตำแหน่งหลอดลมสำหรับกรณีการผ่าตัดเจาะคอเพื่อช่วยหายใจที่ตรวจหาหลอดลมไม่พบ เป็นเทคนิคที่ช่วยในการผ่าตัดให้สามารถตรวจพบหลอดลมขณะผ่าตัดได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวดเร็ว ปลอดภัย และอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่ใช้นั้นสามารถจัดหาได้โดยทั่วไป จึงเป็นเทคนิคหนึ่งที่สต๊อ นาสิกแพทย์ทั่วไปสามารถนำไปพิจารณาใช้สำหรับการผ่าตัดผู้ป่วยของตนได้ อย่างไรก็ตามอาจมีข้อจำกัดในกรณีการผ่าตัดแบบ Local anesthesia และข้อจำกัดด้านประสบการณ์ในการใช้เครื่องอัลตราซาวด์นำทางในการแทงเข็มของสต๊อ นาสิกแพทย์ ดังนั้นการปรับปรุง

พัฒนาเทคนิค เครื่องมือ และฝีกอบรมโสต ศอ นาสิกแพทย์ จะสามารถทำให้ใช้เทคนิคนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพและแพร่หลายต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kristensen MS, Teoh WH. Ultrasonography in airway management. Hagberg and Benumof's airway management. 4th ed. Philadelphia: Elsevier 2018. p.74-91.
2. Garg R, Gupta A. Ultrasound: A promising tool for contemporary airway management. World J Clin Cases 2015;3(11):926-9.
3. Ziyaeifard M, Totonchi Z. Real-time ultrasound guided the new standard technique for percutaneous dilatational tracheostomy (PDT). Anesth Pain Med 2015;5(3):e24653.
4. Alansari M, Alotair H, Al Aseri Z, Elhoseny MA. Use of ultrasound guidance to improve the safety of percutaneous dilatational tracheostomy: a literature review. Crit Care 2015;19:229.
5. Rajajee V, Williamson CA, West BT. Impact of real-time ultrasound guidance on complications of percutaneous dilatational tracheostomy: a propensity score analysis. Crit Care 2015;19:198.
6. Yavuz A, Yilmaz M, Goya C, Alimoglu E, Kabaalioglu A. Advantages of US in percutaneous dilatational tracheostomy: randomized controlled trial and review of the literature. Radiology 2014;273(3):927-36.
7. Reed CR, Haines KL, Agarwal SK. Tracheostomy. Current surgical therapy. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.1394-404.
8. Munir N, Hughes D, Sadera G, Sherman IW. Ultrasound-guided localisation of trachea for surgical tracheostomy. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010;267(3):477-9.
9. Muhammad JK, Patton DW, Evans RM, Major E. Percutaneous dilatational tracheostomy under ultrasound guidance. Br J Oral Maxillofac Surg 1999;37(4):309-11.
10. Cheung NH, Napolitano LM. Tracheostomy: epidemiology, indications, timing, technique, and outcomes. Respir Care 2014;59(6):895-915; discussion 6-9.
11. Chen X, Zhai W, Yu Z, Geng J, Li M. Determining correct tracheal tube insertion depth by measuring distance between endotracheal tube cuff and vocal cords by ultrasound in Chinese adults: a prospective case-control study. BMJ Open 2018;8(12):e023374. Published 2018 Dec 6. doi:10.1136/bmjopen-2018-023374.
12. You-Ten KE, Siddiqui N, Teoh WH, Kristensen MS. Point-of-care ultrasound (POCUS) of the upper airway. Can J Anaesth. 2018 Apr;65(4):473-484. English. doi: 10.1007/s12630-018-1064-8. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29349733.

13. Gottlieb M, Holladay D, Burns KM, Nakitende D, Bailitz J. Ultrasound for airway management: An evidence-based review for the emergency clinician. *Am J Emerg Med*. 2020 May;38(5):1007-1013. doi: 10.1016/j.ajem.2019.12.019. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31843325.

บทบาทของ PTEN กับมะเร็งเต้านม

อดิศร เจษฎาปิยะวงศ์

อนันต์นุช ศักดิ์อภิภูณันท์

ภาวศิษฐ์ วรารัฐเรืองวุฒิ

บทคัดย่อ โปรตีน PTEN (Phosphatase and tensin homolog on chromosome 10) เป็น tumor suppressor ที่มีการทำงานของ phosphatase การทำงานเป็น tumor suppressor ของ PTEN นั้น เกิดจากคุณสมบัติ lipid phosphatase ซึ่งทำงานร่วมกับ PI(3,4,5)P₃ (PIP₃) โดย PIP₃ เป็นฟอสโฟไลปิด ที่ได้จาก phosphoinositide-3-kinase (PI3K) ซึ่ง PI3K เป็น signal transduction pathway ที่สำคัญ สำหรับกระบวนการทางชีววิทยา PTEN เป็นตัวยับยั้งที่สำคัญของ PI3K และ AKT pathway โดย PTEN จะดึงฟอสเฟตออกจาก PIP₃ ได้เป็น PIP₂ ซึ่งเป็นการทำงานที่กลับกันกับการทำงานของ PI3K PTEN มีบทบาทสำคัญโดยเฉพาะในการควบคุมกระบวนการทางชีววิทยารวมทั้งการเจริญเติบโต, adhesion, migration, invasion, apoptosis, โรคมะเร็งและโรคอื่น ๆ ระดับและหน้าที่ของ PTEN ถูกควบคุมที่ขั้นตอน transcription, หลัง-transcription และหลัง-translation PTEN ยังถูกควบคุมโดยการมีปฏิสัมพันธ์กับโปรตีนอื่น ๆ และตำแหน่งที่อยู่ของ PTEN ด้วย นอกจาก PTEN จะเป็น tumor suppressor แล้ว ยังเป็นผู้พิทักษ์คุ้มครองรหัสพันธุกรรม มักพบมีการกลายพันธุ์และการขาดหายไปของยีน PTEN ในโรคมะเร็งที่เกิดในมนุษย์รวมทั้งมะเร็งเต้านม ความบกพร่องของ PTEN จะทำลายกระบวนการพื้นฐานของการส่งผ่านข้อมูลทางพันธุกรรม เซลล์ที่ไม่มี PTEN จะมีวัฏจักรเซลล์ที่ผิดปกติและมีการเปลี่ยนแปลงพัฒนาการของเซลล์รวมทั้งการตายของเซลล์ (cell fate reprogram) ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่สูญเสีย PTEN จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา trastuzumab ได้น้อยกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี PTEN ปกติอย่างมีนัยสำคัญ การสูญเสีย PTEN สามารถใช้เป็นตัวพยากรณ์ที่สำคัญต่อการดื้อต่อยา trastuzumab ดังนั้นการรักษาด้วยวิธี PI3K-targeting สามารถช่วยชีวิตผู้ป่วยที่สูญเสีย PTEN ที่ดื้อต่อยา trastuzumab ได้ การเข้าใจบทบาททางชีววิทยาของ PTEN การแสดงออกของ PTEN การควบคุมการทำงานของ PTEN และความผิดปกติของ PTEN ในโรคมะเร็งที่เกิดขึ้นในมนุษย์รวมทั้งมะเร็งเต้านมจึงเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับความรู้ทางชีววิทยาของโรคมะเร็งซึ่งทำให้สามารถหากลยุทธ์ใหม่สำหรับการรักษาโรคมะเร็งต่อไป (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:57-70)

คำสำคัญ: PTEN มะเร็งเต้านม วัฏจักรเซลล์ trastuzumab

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

วันที่รับบทความ 27/12/2564, วันที่แก้ไข 22/4/2565, วันที่ตอบรับบทความ 26/4/2565

The role of PTEN on breast cancer

by Adisorn Jedpiyawongse, Anantnuch Sakapiboonnan, Phuwasit

Wararatruangwut

National Cancer Institute, Bangkok, Thailand

Abstract Phosphatase and tensin homolog on chromosome 10 (PTEN) are tumor suppressors with phosphatase activity against phospholipids and proteins. The tumor suppressor activity of PTEN is attributed to its lipid phosphatase activity against PI (3,4,5) P₃ (PIP₃). The PIP₃ is the phospholipid product of phosphoinositide-3-kinase (PI3K), the crucial signal transduction pathway. The PTEN is the essential negative regulator of PI3K and AKT pathway. The PTEN dephosphorylates PIP₃ to PIP₂, PTEN reverses the action of PI3K. PTEN plays significant roles in regulating biological processes, including growth, adhesion, migration, invasion, apoptosis, cancer and other diseases. Therefore, level and function of PTEN are tightly regulated at transcription, post-transcription and post-translation levels. Protein-protein interactions and their locations also regulate PTEN. Besides a tumor suppressor, PTEN is also a guardian of the genome frequently mutated and deleted in human cancer including breast cancer. PTEN deficiency disrupts the fundamental processes of genetic transmission. Cells lacking PTEN have cell cycle deregulation and cell fate reprogramming. Breast cancer patients with PTEN loss had significantly poorer responses to trastuzumab-based therapy than those with normal PTEN. Thus PTEN loss is a powerful predictor of trastuzumab resistance. In addition, that PI3K-targeting therapies rescued PTEN loss-induced trastuzumab resistance. The understanding of the biological role of PTEN, the PTEN expression and activity are regulated, and PTEN dysregulation in human cancer, including breast cancer, could provide new strategies for cancer therapies. (*Thai Cancer J* 2022;42:57-70)

Keywords : PTEN, breast cancer, cell cycle , trastuzumab

บทนำ

จากรายงานทะเบียนมะเร็งในประเทศไทยปี พ.ศ. 2559-2561 พบว่ามีผู้ป่วยโรคมะเร็งรายใหม่ทั้งหมด 67,061 ราย มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งในผู้ป่วยมะเร็งหญิงไทย ถึง 17,043 ราย จำนวนผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งในประเทศไทยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น จากการศึกษาในต่างประเทศพบผู้ที่มีความผิดปกติของยีน BRCA มีความเสี่ยงมากต่อการเป็นมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ และโรคมะเร็งอื่น ๆ และพบว่าประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีประวัติคนในครอบครัวมีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และยีน BRCA2 ซึ่งยีนทั้งสองนี้เป็น tumor suppressor gene ในปี ค.ศ. 1997 ได้มีการค้นพบยีน Phosphatase and tensin homolog on chromosome 10 (PTEN) ซึ่งเป็น tumor suppressor gene เช่นกัน การ

กลายพันธุ์ของยีน PTEN นี้ สามารถพบได้ในมะเร็งหลายชนิดรวมทั้งมะเร็งเต้านมด้วย การศึกษากลไกระดับโมเลกุลของการเกิดโรคมะเร็งและการดำเนินไปของโรคมะเร็ง เป็นแนวทางเบื้องต้นที่สำคัญในการพยากรณ์โรคและการพัฒนายาต้านมะเร็งเพื่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

โครงสร้างของ PTEN

Phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 (PTEN) gene (mutated in multiple advanced cancers 1 (MMAC1) หรือ TGF β -regulated and epithelial cell-enriched phosphatase 1 (TEP1) เป็นยีนที่อยู่บน chromosome 10q23.3¹ เปลี่ยนเป็นรหัส phosphatase มีการทำงานของ lipid phosphatases และ protein tyrosine และ serine/threonine phosphatases ทำให้มีฤทธิ์การทำงานกับ phospholipids และ proteins โปรตีน PTEN ประกอบด้วย 403 amino acids (aa) มีโครงสร้างประกอบด้วย PI(4,5)P₂ (PIP₂) binding domain (aa 1–13), catalytic tensin-type phosphatase domain (aa 14–185), C2 tensin-type domain ซึ่งจะจับกับ phospholipids (aa 190–350), carboxy-terminal tail of the protein (aa 350–400) (C-Tail), และ PDZ-domain binding (aa 401–403) โปรตีน PTEN พบอยู่ระหว่าง cytosol และ plasma membrane และพบอยู่ในนิวเคลียส ซึ่ง PTEN ที่อยู่ในนิวเคลียสมีบทบาทในการรักษา stability of genome (เสถียรภาพของสารพันธุกรรม) PTEN ยังพบที่ extracellular และพบใน cytoplasmic organelles เช่น endoplasmic reticular, mitochondria-associated membrane และ mitochondria² การดัดแปลง amino acid แต่ละตัวในแต่ละ domain จะมีผลต่อการทำงาน เสถียรภาพของโปรตีน การทำปฏิกิริยาหรือทำงานร่วมกับโปรตีนอื่น (protein-protein interaction) จนถึงมีผลต่อตำแหน่งที่อยู่ของ PTEN โปรตีน PTEN มีบทบาทควบคุมวิถีสัญญาณส่งทอดได้ทั้งแบบขึ้นกับ phosphatase และไม่ขึ้นกับ phosphatase

การที่ PTEN มีคุณสมบัติเป็น tumor suppressor เกิดจากคุณสมบัติที่ PTEN มีฤทธิ์การทำงานของ lipid phosphatase³ PTEN เป็น negative regulator ของ phosphoinositide-3-kinase (PI3Ks) และ AKT protein kinase B pathway เมื่อ PI3Ks ถูกกระตุ้นด้วยสัญญาณส่งทอดหลายชนิดรวมทั้ง growth factors และ G-protein-coupled receptors⁴ จะมีการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylate) ที่ 3-position ของ inositol ring ของ phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP₂) ได้ second messenger คือ phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP₃)⁵ PI3K complex ที่ได้นี้จะมารวมอยู่ที่ plasma membrane แล้วกระตุ้นการทำงานของ pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK1) และ AKT⁶ ทำให้มีการส่งสัญญาณไปควบคุมการทำงานต่างๆของเซลล์ PI3K ควบคุมกระบวนการภายในเซลล์หลายกระบวนการรวมทั้งการแบ่งตัวและเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว (cell proliferation) และการมีชีวิต (survival) ระดับของ PIP₃ ที่สูงขึ้นในเซลล์มะเร็งเป็นตัวยับยั้ง apoptosis และทำให้มีการแบ่งตัวและเจริญเติบโตที่ควบคุมไม่ได้ทำให้เกิดโรคมะเร็ง⁷ การทำงานของ lipid phosphatase ของ PTEN จะสลาย PIP₃ เป็น PIP₂ โดยดึงหมู่ฟอสเฟต (phosphorylate) ออกจาก 3-position ของ inositol ring ของ phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate (PIP₃) ดังนั้น PTEN จึงมีการทำงานที่ตรงข้าม (antagonizing) กับ PI3K signaling^{8,9}

ดังนั้น PTEN จึงเป็นตัวขัดขวางการส่งทอดสัญญาณที่ส่งทอดลงไปรวมทั้ง phosphatidylinositol 3-kinase pathway และ AKT protein kinase B pathway ที่ส่งสัญญาณไปควบคุมการทำงานต่าง ๆ ของ

เซลล์ เช่น การแบ่งตัวอย่างรวดเร็วของเซลล์ การเจริญเติบโตของเซลล์ การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง การมีชีวิตรอด การลดกระบวนการ apoptosis การเพิ่มขึ้นของการส่งสัญญาณทาง mitogen signaling รวมทั้งการเกิดโรคมะเร็ง¹⁰⁻¹² PTEN จึงมีบทบาทยับยั้งการเจริญเติบโต การแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การมีชีวิตรอด รวมทั้งชักนำให้เซลล์เข้าสู่กระบวนการตาย^{3,13}

การควบคุม PTEN

PTEN นอกจากจะมีบทบาทสำคัญคือเป็น tumor suppressor PTEN ยังควบคุมการพัฒนาของตัวอ่อน (embryonic development)¹³ lipid metabolism¹⁴ แล้วยังเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อโรคอื่น ๆ เช่น เบาหวาน¹⁵ การรักษาระดับและการแสดงออกของ PTEN จึงเป็นสิ่งสำคัญ การแสดงออกของ PTEN และการทำงานในสถานะของเอนไซม์ phosphatase ของ PTEN ถูกควบคุมในขั้นตอน transcription, post-transcription และ post-translation รวมทั้งถูกควบคุมจากการทำปฏิกิริยาของ PTEN กับโปรตีนอื่น (protein-protein interaction) นอกจากนั้นตำแหน่งที่ PTEN อยู่ยังเป็นตัวกำหนดหน้าที่ของ PTEN ด้วย

ในขั้นตอน transcription ยีน PTEN ถูกควบคุมโดย transcription factors หลาย ๆ ตัวทำให้มีการกระตุ้นการทำงานหรือยับยั้งการทำงานของ PTEN เช่น early growth response protein 1 (EGFR-1), peroxisome proliferation-activated receptor γ (PPAR- γ), p53 และ human spout homolog 2 (SPRY2) เป็น positive regulators ของการแสดงออกของยีน PTEN การทำงานของ P53 ซึ่งเป็น tumor suppressor สามารถเพิ่มการแสดงออกของ PTEN และลดการแสดงออกของ p110 catalytic subunit ของ PI3K ขณะที่ Ras/Raf/MEK/ERK pathway จะยับยั้งการ transcription ของยีน PTEN ผ่านทาง c-Jun นอกจากนี้ nuclear factor kappa B, mitogen-activated protein kinase kinase-4 (MKK4), transforming growth factor beta (TGF- β) และ polycomb group protein BMI1 ยังเป็น negative regulators ของ PTEN จะยับยั้งการแสดงออกของ PTEN²

นอกจากนั้น NOTCH signaling ยังทำหน้าที่เป็นได้ทั้ง negative regulator และ positive regulator ของ PTEN transcription โดย NOTCH signaling จะไปกระตุ้น transcription factor hairy and enhancer of split1 (HES1) ทำให้มีการยับยั้งการ transcription ของ PTEN ในขณะที่ NOTCH signaling จะยับยั้ง recombining binding protein suppressor of hairless (RBPJ หรือเรียกว่า CBF-1) ทำให้มีการกระตุ้นการ transcription ของ PTEN²

การเกิด epigenetic โดยเกิด hypermethylation ที่บริเวณ CpG island ของ PTEN promoter และการเกิด histone modification ทำให้มีการยับยั้งการ transcription ของ PTEN ดังนั้นการเกิด epigenetic จึงเป็นกลไกที่ยับยั้งการแสดงออกของ PTEN ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และมะเร็งเต้านม¹⁶

ในช่วงของ post-transcription พบว่า miRNA มีบทบาทควบคุมการแสดงออกของ PTEN โดย miRNAs เป็น conserved non-coding single stranded RNAs สายสั้น ๆ เป็นตัวควบคุมแบบลดการแสดงออกของยีน (negatively regulate gene expression) โดยจับที่ 3'-untranslated region (3'-UTR) ของ target mRNAs ทำให้ mRNA สลายหรือยับยั้งการแปลรหัสสร้างโปรตีน (translational repression) PTEN¹⁷ พบว่า miRNAs เช่น miR-21, miR-21, miR-19 สามารถควบคุมการแสดงออกของ PTEN ช่วง post-transcription การทำงานที่ผิดปกติของ miRNA จะยับยั้ง PTEN ทำให้การแสดงออกของ PTEN

ลดลงและเพิ่มการเกิดมะเร็ง¹⁸ ทำให้เซลล์มะเร็งมีการลุกลามและแพร่กระจายเพิ่มขึ้น¹⁹ การแสดงออกของ PTEN ยังถูกควบคุมด้วย PTEN pseudogene ซึ่ง PTEN pseudogene1 (PTENP1) มีลำดับ (sequence) ที่เหมือนกับ PTEN mRNA ในส่วนของ miR target sites ซึ่ง PTENP1 ควบคุมการแสดงออกของ PTEN โดยการแยก PTEN-targeting miR ออก ทำให้ PTEN มีครึ่งชีวิต (half-life) ที่นานขึ้นและเพิ่มระดับของ PTEN ให้สูงขึ้น^{2,20}

ยีน PTEN เป็น tumor suppressor gene ที่มักพบมีการกลายพันธุ์ในโรคมะเร็งที่เกิดขึ้นในมนุษย์ แต่อย่างไรก็ตามมักพบมีการสูญเสียการแสดงออกของโปรตีน PTEN ทั้งที่ไม่พบมีการกลายพันธุ์ของยีน PTEN ในโรคมะเร็งหลายชนิด อาจเนื่องจากมี post-translation modification โดยอาจเกิดปฏิกิริยา phosphorylation, dephosphorylation, oxidation, acetylation, ubiquitination ใน ส่วน ของ phosphatase domain, C2 tensin-type domain, carboxy-terminal tail ของ PTEN ทำให้มีผลกระทบต่อหน้าที่ของโปรตีน PTEN การเกิดปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) จะรบกวน localization, stability และการทำงานของโปรตีน PTEN การมีการเติมหมู่ฟอสเฟตที่ C-tail ของ PTEN (C-tail phosphorylated PTEN) ทำให้โครงสร้างของโปรตีน PTEN อัดแน่น ทำให้โปรตีน PTEN ไม่สามารถทำปฏิกิริยากับ membrane phospholipids² หรือกับ membrane anchored proteins ที่สำคัญคือ PDZ-containing proteins เช่น MAGI-3¹³ การไม่มี PTEN membrane interactions ทำให้เอนไซม์ phosphatase ไม่สามารถทำปฏิกิริยากับ substrate PI(3,4,5)P₃ ที่อยู่ที่ membrane การกลายพันธุ์ของ PTEN มีผลต่อ PIP2 lipid binding domain ซึ่งทำให้หน้าที่ของโปรตีน PTEN ทั้งหมดหายไป^{2,13}

การเกิดปฏิกิริยาหรือการทำงานร่วมกัน (interactions) ของ PTEN กับส่วนประกอบโปรตีนอื่นสามารถทำให้เกิด post-translation modifications ซึ่งมีผลต่อการควบคุมการทำงานของ phosphatase อย่างมาก ในทางกลับกัน PTEN ก็มีผลต่อการทำงานของโปรตีนที่มาร่วมทำงานด้วย เช่น PTEN ขัดขวางมิให้ androgen receptor เคลื่อนย้ายจากไซโตพลาสซึมไปยังนิวเคลียส PTEN ยังทำให้ androgen receptor สลาย (degrade) ในไซโตพลาสซึม²¹

PTEN ควบคุมวัฏจักรเซลล์

ในขั้นตอนการแบ่งตัวของเซลล์ เซลล์จะเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ (cell cycle) ซึ่งมีขั้นตอนและระยะเวลาที่ถูกต้องที่ประกอบด้วยระยะ (phase) 4 ระยะ ประกอบด้วยระยะ G1, S, G2 และ M เพื่อส่งผ่านข้อมูลทางพันธุกรรม (genetic transmission) โดยระยะ G1 (Pre-synthetic phase) เป็นระยะที่เซลล์เตรียมความพร้อมที่จะเข้าสู่วัฏจักรเซลล์มีการสังเคราะห์โปรตีนและเอนไซม์ที่จำเป็นต่อการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ ระยะ S (DNA synthetic phase) เป็นระยะที่มีการจำลองดีเอ็นเอ (DNA replication) ระยะ G2 (Pre-mitotic phase) เป็นระยะก่อนเข้าสู่ระยะแบ่งตัว เป็นระยะที่มีการควบคุมคุณภาพของดีเอ็นเอ มีการตรวจสอบรหัส (proof reading) ของดีเอ็นเอที่เซลล์สังเคราะห์ขึ้นใหม่ให้มีความถูกต้องและซ่อมแซมดีเอ็นเอที่มีความบกพร่องให้สมบูรณ์ก่อนเข้าสู่ระยะการแบ่งตัว ระยะ M (Mitotic phase) เป็นระยะที่มีการอัดแน่นของโครโมโซมมีการแบ่งตัวของโครโมโซมและนิวเคลียสและการแบ่งเซลล์ (cell division) ส่วนระยะ G0 เป็นระยะพักของเซลล์ซึ่งเซลล์จะออกจากวัฏจักรเซลล์ เมื่อมีสัญญาณมากระตุ้นให้เซลล์ปกติที่อยู่ระยะพัก (G0)

เซลล์ที่อยู่ในระยะพัก (G0) จะเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ จะมีการควบคุมวัฏจักรเซลล์ให้ดำเนินไปตามลำดับจนครบทุกระยะของวงจรอย่างสมบูรณ์เพื่อป้องกันและกำจัดความผิดปกติที่เกิดขึ้น

PTEN เป็นผู้ปกป้องข้อมูลทางพันธุกรรม (guardian of the genome) โดยจะปกป้องโครงสร้างของสารพันธุกรรมและจำนวนโครโมโซมให้ถูกต้อง PTEN ควบคุมการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์ และการมีชีวิตของเซลล์ โดย PTEN ควบคุมการดำเนินไปของวัฏจักรเซลล์ ควบคุมทุกระยะของวัฏจักรเซลล์รวมทั้งควบคุม G1/S transition และ G2/M transition (การเปลี่ยนผ่านจากระยะ G1 เข้าสู่ระยะ S และการเปลี่ยนผ่านจากระยะ G2 เข้าสู่ระยะ M) การจำลองแบบดีเอ็นเอ (DNA replication) ในระยะ S phase เป็นขั้นตอนที่มีการส่งผ่านข้อมูลทางพันธุกรรม (genetic transmission) PTEN มีบทบาทสำคัญในการควบคุม DNA fork progression การสูญเสียโปรตีน PTEN (loss of PTEN) จะทำให้สารประกอบที่จำเป็นใน replisome ขาดหายไปและทำให้กลไกการจำลองแบบดีเอ็นเอ (DNA replication) ผิดปกติไป เป็นผลทำให้เกิดการสะสมของดีเอ็นเอที่ไม่ถูกจำลองแบบ (unreplicated DNA) ทำให้เกิดภาวะเครียดของยีน (genetic toxicity) และมีการขัดขวาง phase transition ลำดับต่อไป ยิ่งไปกว่านั้น PTEN ยังเกี่ยวข้องกับขบวนการที่สำคัญภายในวัฏจักรเซลล์โดยการส่งเสริมให้มีการจำลองแบบดีเอ็นเอ (DNA replication) และการแยกโครโมโซมออกจากกัน (chromosome segregation) ให้มีความถูกต้อง PTEN มีหน้าที่ควบคุมการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair) และควบคุม cell cycle checkpoints รวมทั้ง G1, S, G2 และ M checkpoints PTEN ทำหน้าที่หยุดการดำเนินไปของวัฏจักรเซลล์ โดย PTEN ทำหน้าที่เป็นสารประกอบของ checkpoints เพื่อป้องกันการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์ที่ไม่สามารถควบคุมได้ (uncontrolled proliferation) และป้องกันการเกิด CIN (chromosome instability)²² PTEN ควบคุมขนาดของเซลล์และยังควบคุมเซลล์ที่ออกจากวัฏจักรเซลล์อย่างถาวรไม่สามารถกลับสู่วัฏจักรเซลล์ได้ (senescence) เนื่องจากดีเอ็นเอเกิดความเสียหายอย่างรุนแรงหรือเซลล์ที่เติบโตเต็มที่แล้ว PTEN ควบคุมเซลล์ที่กลับไปสู่สถานะที่ไม่แบ่งตัวไม่เจริญเติบโต (Quiescence) เนื่องจากขาดสารอาหารหรือขาดการกระตุ้นให้เจริญเติบโต ซึ่ง Quiescence เป็นเซลล์ที่สามารถกลับเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้ PTEN นอกจากนั้นยังควบคุมเซลล์ตาย (cell death)^{13,22} อีกด้วย

กระบวนการ apoptosis ซึ่งเป็นกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์ที่มีความบกพร่องซึ่งจะมีวัฏจักรเซลล์ที่ผิดปกติและไม่สามารถส่งผ่านข้อมูลทางพันธุกรรม PTEN จะกระตุ้น cell death program เพื่อกำจัดเซลล์ที่มีความเสียหายและให้มีการเริ่มต้น quiescence และ senescence อย่างเหมาะสม ดังนั้น PTEN ควบคุมการดำเนินไปของวัฏจักรเซลล์ (cell cycle progression) และการตัดสินใจในการเข้าหรือออกจากวัฏจักรเซลล์ ทำให้ PTEN ทำหน้าที่เป็น tumor suppression ซึ่งในโรคมะเร็งมักพบยีน PTEN มีการกลายพันธุ์หรือมีการขาดหายไป ยิ่งไปกว่านั้นมักพบความบกพร่องของ PTEN ทำให้มีการทำลายกระบวนการพื้นฐานของการส่งผ่านข้อมูลทางพันธุกรรม เซลล์ที่ขาด PTEN จะมีวัฏจักรเซลล์ที่ผิดปกติ (cell cycle deregulation) และมีการเปลี่ยนแปลงพัฒนาการของเซลล์รวมทั้งการตายของเซลล์ (cell fate reprogram)²²

PTEN กับโรคมะเร็งเต้านม

PIP₃ ทำหน้าที่เป็น second messenger ส่งสัญญาณต่อไปที่ AKT pathway ทำให้มี AKT phosphorylation เพิ่มขึ้น²³ ส่งสัญญาณไปควบคุมการทำงานต่าง ๆ ของเซลล์ เช่น การแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว

ของเซลล์ การเจริญเติบโตของเซลล์ การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง การมีชีวิตรอด การลดกระบวนการ apoptosis การเพิ่มขึ้นของการส่งสัญญาณทาง mitogen signaling รวมทั้งการเกิดมะเร็ง^{10,11,12} ดังนั้น PTEN จึงเป็นตัวยับยั้งการส่งทอดสัญญาณ (negative regulator) ของ phosphatidylinositol 3-kinase pathway (PI3K) และ AKT protein kinase B pathway ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์ และการมีชีวิตรอดของเซลล์^{3,24,25} จากการศึกษาใน breast cancer cell line พบว่า PTEN จะกีดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมโดยลดการทำงานของ PI3K ชักนำให้เซลล์เข้าสู่ระยะ G1 และชักนำให้เซลล์เข้าสู่กระบวนการตาย²⁶ จากการศึกษาใน embryonic stem cells พบว่าเซลล์ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน PTEN จะมีการเพิ่มอัตราการเจริญเติบโตทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตเข้าสู่ระยะ S-phase²⁴ การลดลงหรือการสูญเสียการแสดงออกของ PTEN ทำให้มี second messenger (PIP₃) มากและส่งสัญญาณต่อไปที่ AKT pathway ไปควบคุมการทำงานต่าง ๆ ของเซลล์ เช่น การแบ่งตัวอย่างรวดเร็วของเซลล์ การลดกระบวนการ apoptosis การเพิ่มขึ้นของการส่งสัญญาณทาง mitogen signaling^{12,13,24,25} การส่งสัญญาณผ่านทาง AKT มีผลทำให้เซลล์มะเร็งเต้านมตอบสนองต่อ tamoxifen ซึ่งเป็น anti-estrogen ในการนำให้เซลล์เข้าสู่กระบวนการ apoptosis การแสดงออกของ PTEN ที่ลดลง มีผลทำให้ไม่สามารถยับยั้งการทำงานของ PI3K/AKT pathways และการแสดงออกของ PTEN ที่เพิ่มขึ้นมีผลทำให้เซลล์มะเร็งเต้านมตอบสนองต่อ tamoxifen ได้ดีขึ้น จากการศึกษาของ Ghosh และคณะ²⁷ ชี้ให้เห็นว่า PTEN เป็น transcriptional repressor สามารถยับยั้งการส่งทอดสัญญาณ การอยู่รอดของเซลล์และลดการเจริญเติบโตของ human breast cancer แสดงให้เห็นว่า PTEN ควบคุมวงจรชีวิตของเซลล์ (cell cycle) และการมีชีวิตรอดของเซลล์

การทำงานของ P53 ซึ่งเป็น tumor suppressor สามารถเพิ่มการแสดงออกของ PTEN และลดการแสดงออกของ p110 catalytic subunit ของ PI3K ในโรคมะเร็ง PTEN มักจะสูญเสียการทำงานไป (loss of PTEN) หรืออาจเกิดการกลายพันธุ์ของยีน PTEN ทำให้มีผลต่อกระบวนการ apoptosis ทำให้การยึดเกาะ (adhesion) ของเซลล์ลดลง เกิดความผิดปกติของวงจรชีวิตของเซลล์ มีการส่งทอดสัญญาณที่ผิดปกติ²⁸ ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัด²⁹ หรือฮอร์โมน เช่น การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา trastuzumab ที่ลดลงในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม³⁰

โรคมะเร็งที่เกิดขึ้นในมนุษย์หลายชนิดรวมทั้งมะเร็งเต้านมพบมีการกลายพันธุ์ของยีน PTEN^{1,31} การที่ PTEN สูญเสียการทำงานมีผลต่อการควบคุมวงจรชีวิตของเซลล์ทำให้ไม่สามารถชักนำให้เซลล์เข้าสู่กระบวนการ apoptosis¹³ การกลายพันธุ์ของยีน PTEN มักพบในโรค autosomal dominant Cowden syndrome ซึ่งจะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมและมะเร็งของต่อมไทรอยด์³² ผู้ป่วยโรค Cowden syndrome เพศหญิงที่มีการกลายพันธุ์ของยีน PTEN มีความเสี่ยงเป็นมะเร็งเต้านมสูงกว่าผู้ป่วยโรค Cowden syndrome เพศหญิงที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน PTEN³³ อย่างไรก็ตามในมะเร็งเต้านมพบมีการกลายพันธุ์ของยีน PTEN เพียงร้อยละ 2-5^{34,35} จากการศึกษา polymorphism ของยีน PTEN ด้วยวิธี Polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) ไม่พบความผิดปกติของ single-strand conformation ในตัวอย่างชิ้นเนื้อปกติ แต่ในตัวอย่างที่เป็นมะเร็งเต้านมพบมีความผิดปกติของ single-strand conformation และจากการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน PTEN ด้วยวิธี sequencing พบมีการกลายพันธุ์ที่ exon 2 ที่ codon 24 โดยเบส A เปลี่ยนเป็นเบส C (A→C) ทำให้กรดอะมิโนเปลี่ยนจาก

methionine เป็น leusine โดยมีอัตราการกลายพันธุ์คิดเป็นร้อยละ 2.2 การกลายพันธุ์ของยีน PTEN อาจเกิดที่ exon 5,7,8^{36,37} แต่ในตัวอย่างที่เป็นมะเร็งเต้านมบางตัวอย่างไม่พบมีการกลายพันธุ์ของยีน PTEN ดังนั้นการกลายพันธุ์ของยีน PTEN อาจไม่ใช่สาเหตุหลักที่ทำให้เกิดมะเร็งเต้านม³⁷ อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงในระดับ epigenetic เช่น การเกิด hypermethylation อาจทำให้มีการสร้างโปรตีน PTEN ลดลงหรือมีการทำลายโปรตีน PTEN เพิ่มขึ้น จากการศึกษา PTEN promoter methylation ด้วยวิธี methylation specific polymerase chain reaction (MSP) พบว่าร้อยละ 31.1 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมพบมี PTEN methylation โดยที่ร้อยละ 64.3 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่พบมี PTEN methylation จะมีการสูญเสียการแสดงออกของ PTEN และร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ไม่พบมีการแสดงออกของ PTEN (PTEN-negative) พบมี PTEN promoter methylation ในขณะที่ร้อยละ 18.5 ของผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ PTEN (PTEN-positive) พบมี PTEN promoter methylation และพบว่าเนื้อเยื่อเต้านมปกติที่อยู่บริเวณข้างเคียงกับก้อนมะเร็งไม่มี PTEN promoter methylation³⁴ มีบางการศึกษา³⁸ พบว่าร้อยละ 34 ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด invasive ductal carcinoma พบมี PTEN promoter methylation และร้อยละ 60 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีการแสดงออกของ PTEN และยังพบว่าทั้ง breast cancer cell lines และเนื้อเยื่อเต้านมปกติไม่มี PTEN promoter methylation ดังนั้น ในมะเร็งเต้านมการเกิด PTEN promoter methylation อาจเป็นสาเหตุหลักที่ส่งผลทำให้ PTEN มีการทำงานที่ผิดปกติไปมากกว่าเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน

จากการตรวจการแสดงออกของ PTEN ด้วยวิธี immunohistochemistry พบมีการแสดงออกของ PTEN ที่บริเวณ cytoplasm และ nuclei ของเซลล์มะเร็งเต้านมและที่บริเวณเซลล์เต้านมปกติ (normal duct epithelial cells) โดยในเซลล์เต้านมปกติที่อยู่บริเวณใกล้เคียงกับเซลล์มะเร็งจะพบ PTEN positive ทุกเซลล์ แต่ในตัวอย่างที่เป็นมะเร็งจะพบเซลล์ที่มี PTEN positive แบบกระจาย โดยร้อยละ 57.5 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจะมีการแสดงออกของ PTEN (PTEN positive)³⁴ ในบางการศึกษาพบว่าร้อยละ 96 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกลับเป็นซ้ำจะไม่มีการแสดงออกของ PTEN และร้อยละ 26.4 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของ PTEN จะมีการกลับเป็นซ้ำ³⁹ ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ PTEN มีระยะเวลาปลอดการกลับเป็นซ้ำที่นานกว่า (longer relapse-free survival) โดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี estrogen receptor (ER)-positive และ PTEN-positive จะมีระยะเวลาปลอดการกลับเป็นซ้ำที่นาน³¹ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER-negative และมี PTEN-negative จะมีอัตราปลอดการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse-free survival) สั้นลง ในกรณีของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี ER-positive และได้รับการรักษาด้วยยา tamoxifen สามารถใช้การแสดงออกของ PTEN ที่ลดลงในการพยากรณ์ถึงจะมีระยะเวลาปลอดการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse-free survival) ที่สั้นลง⁴⁰ การแสดงออกของ PTEN ที่เพิ่มขึ้นมีผลทำให้เซลล์มะเร็งเต้านมตอบสนองต่อยา tamoxifen ได้ดีขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่พบมีการแสดงออกทั้ง PTEN และ ER จะมีอัตราการรอดชีวิตที่นานขึ้น⁴¹ และยังพบว่าการแสดงออกของ PTEN จะมีทิศทางตรงกันข้ามกับขนาดก้อนมะเร็งและระยะของโรค (pathological stage)³⁴ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Bose S และคณะ⁴² ที่พบว่าก้อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่หรือ stage ของโรคในระยะท้าย ๆ จะมีการแสดงออกของ PTEN ลดลง นอกจากนี้ยังพบว่าการแสดงออกของ PTEN จะมีการแสดงออกในทิศทางเดียวกันกับการแสดงออกของ estrogen receptor (ER) และ progesterone receptor (PgR)^{42,43} แต่บางการศึกษาพบว่าการแสดงออกของ PTEN จะมีการแสดงออกในทิศทางเดียวกันกับการแสดงออกของ estrogen receptor เท่านั้น⁴⁴ อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์

ระหว่างการแสดงออกของ PTEN กับอายุ, menopause, การกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองและ Her-2/neu³⁴ จากการศึกษาของ Tsutsui S และคณะ⁴⁵ พบมีการลดลงของการแสดงออกของโปรตีน PTEN ในชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมคิดเป็นร้อยละ 28 การลดลงของการแสดงออกของโปรตีน PTEN มีความสัมพันธ์กับการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง (lymph node metastasis) แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดก้อนมะเร็ง, nuclear grade, MIB-1 counts หรือ p53 protein และในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด invasive carcinoma expression พบมีการแสดงออกของ PTEN ลดลงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด carcinoma *in situ* โดยพบว่าร้อยละ 38 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด invasive ductal carcinoma มีการลดลงของการแสดงออกของโปรตีน PTEN⁴² จากการศึกษาของ Peter L และคณะ⁴⁴ พบร้อยละ 48 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด invasive ductal carcinoma มีการลดลงของการแสดงออกของโปรตีน PTEN และร้อยละ 11 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด ductal carcinoma *in situ* มีการลดลงของการแสดงออกของโปรตีน PTEN⁴² จากการศึกษาของ Gonzalez-Angulo AM และคณะ⁴⁶ พบว่าร้อยละ 30.4 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (primary tumors) ไม่พบการแสดงออกของ PTEN ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจาย (metastases) ไม่มีการแสดงออกของ PTEN การลดลงของการแสดงออกของโปรตีน PTEN มักพบใน stage II และ stage III การลดลงของการแสดงออกของโปรตีน PTEN มีความสัมพันธ์กับ aneuploidy⁴² จากการทำการทดลองในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่าการลดลงของ PTEN ในเซลล์มะเร็งเต้านมทำให้มีการต้านต่อ anti-HER2 antibody, trastuzumab และในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ Her-2 มากแต่มีการแสดงออกของ PTEN น้อยจะตอบสนองต่อการรักษาด้วย trastuzumab ได้ไม่ดี⁴⁷ บางการศึกษาชี้ให้เห็นว่าการสูญเสียการแสดงออกของโปรตีน PTEN ระยะของโรค (stage) และ tumor grade มีความสัมพันธ์กับ disease-related death และการสูญเสียการแสดงออกของโปรตีน PTEN สามารถทำนายการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง (lymph node metastasis) และมีความสัมพันธ์กับ estrogen receptor negative อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาพบว่าในชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมมี PTEN mRNA เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับชิ้นเนื้อเต้านมปกติ และการมี PTEN mRNA ที่ลดลงไม่ได้บ่งชี้ถึงมีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง^{48,49} จากการศึกษาของ Gonzalez-Angulo AM และคณะ⁴⁶ พบมีความแตกต่างกันของลักษณะการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA การแสดงออกของ PTEN และการแสดงออกของ hormone receptor ในมะเร็งเต้านม (primary tumors) และมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจาย (metastases) ของผู้ป่วยรายเดียวกัน เช่นเดียวกับการศึกษาของ Perrone F และคณะ⁵⁰ ที่พบความแตกต่างกันของลักษณะการกลายพันธุ์ของยีนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ใน primary tumors และที่มีการแพร่กระจาย (metastases) ของผู้ป่วยรายเดียวกัน ดังนั้นการใช้ผลการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยในกรณีที่เป็น primary tumor มาวิเคราะห์ผลของโรคในระยะแพร่กระจายอาจมีผลต่อการรักษาและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย

ใน breast cancer cell line ที่มี PTEN-negative จะตอบสนองต่อยับยั้งการทำงานของ PI3K/AKT pathways PI3K/AKT (LY294002) และตัวยับยั้งการทำงานของ mTOR (rapamycin, CCI-779, an ester of rapamycin) ได้ดีกว่า breast cancer cell line ที่มี PTEN-positive ซึ่ง mTOR จะเป็นตัวที่ได้รับสัญญาณส่งทอดต่อจาก PI3K/AKT pathways และยังพบว่าตัวยับยั้งการทำงานของ mTOR (CCI-779, an ester of rapamycin) สามารถใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี PTEN-negative²³ Trastuzumab (Herceptin) เป็น HER2-targeting antibody ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่ชิ้นเนื้อมะเร็งมีการ

แสดงออกของ HER2 จากการศึกษาของ Nagata Y และคณะ³⁰ พบว่าการทำงานของ PTEN ช่วยสนับสนุนการทำงานของ trastuzumab ในการต้านมะเร็ง และ trastuzumab จะเพิ่ม PTEN บน membrane และเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ phosphatase ของ PTEN จากการทดลองใน in vitro และ in vivo พบว่าเซลล์มะเร็งที่มีการแสดงออกของ PTEN ลดลงจะดื้อต่อยา trastuzumab และในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีการแสดงออกของ PTEN จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา trastuzumab ได้ไม่ดีเมื่อเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของ PTEN ดังนั้นการไม่มีการแสดงออกของ PTEN สามารถใช้พยากรณ์การดื้อต่อการรักษาด้วยยา trastuzumab อย่างไรก็ตามสามารถใช้ PI3K inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่มีการแสดงออกของ PTEN ซึ่งเป็นผลให้ดื้อต่อการรักษาด้วยยา trastuzumab แสดงว่าการรักษาโดยใช้ PI3K-targeting สามารถใช้รักษาผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษาด้วยยา trastuzumab เนื่องจากไม่มีการแสดงออกของ PTEN³⁰

PTEN มีบทบาทสำคัญกับในฐานะที่เป็น tumor suppressor ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดและการลุกลามของโรคมะเร็ง การแสดงออกของ PTEN สามารถใช้ช่วยในการพยากรณ์โรคและพยากรณ์การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม การศึกษาทั่วโลกที่ควบคุมการแสดงออกของ PTEN การทำงานของ PTEN และบทบาทของ PTEN จึงมีความจำเป็นซึ่งสามารถใช้เป็นกลยุทธ์ใหม่ ๆ ในการรักษาโรคมะเร็งและโรคอื่น ๆ ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WKA, Lin H, Ligon AH, et al. Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. Nat Genet 1997;15:356–62.
2. Brito MB, Goulielmaki E and Papakonstanti EA. Focus on PTEN regulation. Frontiers in Oncology | www.frontiersin.org doi: 10.3389/fonc.2015.00166
3. Besson A, Robbins SW, Yong VW. PTEN/MMAC1/TEP1 in signal transduction and tumorigenesis. Eur J Biochem 1999;263:605–11.
4. Davies MA. Regulation, role, and targeting of Akt in cancer. J Clin Oncol 2011;29:4715–7. doi:10.1200/JCO.2011.37.4751
5. Vanhaesebroeck B, Leever SJ, Ahmadi K, Timms J, Katso R, Driscoll PC, et al. Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids. Annu Rev Biochem 2001;70:535–602. doi:10.1146/annurev.biochem.70.1.535
6. Alessi DR, Deak M, Casamayor A, Caudwell FB, Morrice N, Norman DG, et al. 3-Phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1): structural and functional homology with the *Drosophila* DSTPK61 kinase. Curr Biol 1997;7:776–89. doi:10.1016/S0960-9822(06)00336-8
7. Li DM, Sun H. PTEN/MMAC1/TEP1 suppresses the tumorigenicity and induces G1 cell cycle arrest in human glioblastoma cells. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:15406–11. doi:10.1073/pnas.95.26.15406

8. Maehama T, Dixon JE. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *J Biol Chem* 1998;273:13375–doi:10.1074/jbc.273.22.13375
9. Leever SJ, Vanhaesebroeck B, Waterfield MD. Signalling through phospho-inositide 3-kinases: the lipids take centre stage. *Curr Opin Cell Biol* 1999;11:219–25. doi:10.1016/S0955-0674(99)80029-5
10. Fruman DA, Meyers RE, Cantley LC. Phosphoinositide kinases. *Annu Rev Biochem* 1998;67:481-507.
11. Karakas B, Bachman KE and Park BH. Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. *BJC* 2006;94:455–9.
12. Stahl JM, Sharma A, Cheung M, Zimmerman M, Cheng JQ, Bosenberg MW, et al. Deregulated Akt3 activity promotes development of malignant melanoma. *Cancer Res* 2004;64:7002-10.
13. Yamada K M and Araki M. Tumor suppressor PTEN: modulator of cell signaling, growth, migration and apoptosis. *J Cell Sci* 2001;114:2375-82.
14. Gorbenko O, Panayotou G, Zhyvoloup A, Volkova D, Gout I, Filonenko V. Identification of novel PTEN-binding partners: PTEN interaction with fatty acid binding protein FABP4. *Mol Cell Biochem* 2010;337:299–305. doi:10.1007/s11010-009-0312-1
15. Birnbaum Y, Nanhwan MK, Ling S, Perez-Polo JR, Ye Y, Bajaj M. PTEN upregulation may explain the development of insulin resistance and type 2 diabetes with high dose statins. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014;28:447–57. doi:10.1007/s10557-014-6546-5
16. Garcia JM, Silva J, Pena C, Garcia V, Rodriguez R, Cruz MA, et al. Promoter methylation of the PTEN gene is a common molecular change in breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;41:117–24. doi:10.1002/gcc.20062
17. He L. Posttranscriptional regulation of PTEN dosage by noncoding RNAs. *Sci Signal* 2010; 3:e39. doi:10.1126/scisignal.3146pe39
18. Huse JT, Brennan C, Hambardzumyan D, Wee B, Pena J, Rouhanifard SH, et al. The PTEN-regulating microRNA miR-26a is amplified in high-grade glioma and facilitates gliomagenesis in vivo. *Genes Dev* 2009;23:1327–37.
19. Ma F, Zhang J, Zhong L, Wang L, Liu Y, Wang Y, et al. Upregulated microR-NA-301a in breast cancer promotes tumor metastasis by targeting PTEN and activating Wnt/beta-catenin signaling. *Gene* 2014;535:191–7. doi:10.1016/j. gene.2013.11.035
20. Milella M, Falcone I, Conciatori F, Incani UC, Curatolo AD, Inzerilli N, et al. *Frontiers in Oncology | Molecular and Cellular Oncology* 2015 | volume5 | Article24 | 1-14 www.frontiersin.org doi:10.3389/fonc.2015.00024

21. Lin HK, Hu YC, Lee DK, Chang C. Regulation of androgen receptor signaling by PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) tumor suppressor through distinct mechanisms in prostate cancer cells. *Mol Endocrinol* 2004;18:2409–23. doi:10.1210/me.2004-0117
22. Brandmaier A, Hou S-Q and Shen WH. Cell cycle control by PTEN. *J Mol Biol* 2017;429:2265–77.
23. Degraffenried LA, Fulcher L, Friedrichs WE, Grünwald V, Ray RB and Hidalgo M. Reduced PTEN expression in breast cancer cells confers susceptibility to inhibitors of the PI3 kinase/Akt pathway. *Ann Oncol* 2004;15:1510–6. doi:10.1093/annonc/mdh388
24. Sun H, Lesche R, Li DM, Ciliental J, Zhang H, Gao J, et al. PTEN modulates cell cycle progression and cell survival by regulating phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate and Akt/protein kinase B signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6199–204.
25. Lian Z and Di Cristofano A: Class reunion: PTEN joins the nuclear crew. *Oncogene* 2005;24:7394–400.
26. Weng LP, Smith WM, Dahia PLM, Ziebold U, Gil E, Lees JA, et al. PTEN suppresses breast cancer cell growth by phosphatase activity-dependent G1 arrest followed by cell death. *Cancer Res* 1999;59:5808–14.
27. Ghosh AK, Grigorieva I, Steele R, Hoover RG, Ray RB. PTEN transcriptionally modulates c-myc gene expression in human breast carcinoma cells and is involved in cell growth regulation. *Gene* 1999;235(1–2):85–91.
28. Di Cristofano A, Pandolfi PP. The multiple roles of PTEN in tumor suppression. *Cell* 2000;100:387–90.
29. Tanaka M, Koul D, Davies MA, Liebert M, Steck PA, Grossman HB. MMAC1/PTEN inhibits cell growth and induces chemosensitivity to doxorubicin in human bladder cancer cells. *Oncogene* 2000;19:5406–12
30. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004;6:117–27.
31. Tokunaga E, Oki E, Kimura Y, Yamanaka T, Egashira A, Nishida K, et al. Coexistence of the loss of heterozygosity at the PTEN locus and HER2 overexpression enhances the Akt activity thus leading to a negative progesterone receptor expression in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101:249–57. doi:10.1007/s10549-006-9295-8.
32. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PLM, Wang SI, Zheng Z, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997;16:64–7.

33. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PL, Zheng Z, et al. Mutation spectrum genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet* 1998;7:507-15.
34. Zhang HY, Liang F, Jia ZL, Song ST, Jiang ZF. PTEN mutation, methylation and expression in breast cancer patients. *Oncol Lett* 2013;6:161-8. doi:10.3892/ol.2013.1331.
35. Lu Y, Lin YZ, LaPushin R, Cuevas B, Fang X, Yu SX, et al. The PTEN/MMAC1/TEP tumor suppressor gene decreases cell growth and induces apoptosis and anoikis in breast cancer cells. *Oncogene* 1999;18:7034-45.
36. Tamguney T and Stokoe D: New insights into PTEN. *J Cell Sci* 2007;120:4071-79.
37. Freihoff D, Kempe A, Beste B, Wappenschmidt B, Kreyer E, Hayashi Y, et al. Exclusion of a major role for the PTEN tumour-suppressor gene in breast carcinomas. *Br J Cancer* 1999;79: 754-8.
38. Khan S, Kumagai T, Vora J, Bose N, Sehgal I, Koeffler PH et al. PTEN promoter is methylated in a proportion of invasive breast cancers. *Int J Cancer* 2004;112:407-10.
39. Milovanovic Z, Dzodic R, Susnjar S, Plesinac-Karapandzic V, Juranic Z, Tatic S. PTEN protein expression in postmenopausal steroid receptor positive early breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *J BUON* 2011;16:46-51.
40. Shoman N, Klassen S, McFadden A, Bickis MG, Torlakovic E and Chibbar R. Reduced PTEN expression predicts relapse in patients with breast carcinoma treated by tamoxifen. *Mod Pathol* 2005;18:250-9.
41. Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, Constantinidou D, Ali S and Nakshatri H. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance. *J Biol Chem* 2001;276:9817-24.
42. Bose S, Crane A, Hibshoosh H, Mansukhani M, Sandweis L, Parsons R. Reduced expression of PTEN correlates with breast cancer progression. *Hum Pathol* 2002;33:405-9.
43. Perren A, Weng L, Boag A, Ziebold U, Thakore K, Dahia P, et al. Immunohistochemical evidence of loss of PTEN expression in primary ductal adenocarcinomas of the breast. *Am J Pathol* 1999;155:1253-60.
44. Depowski PL, Rosenthal SI, Ross JS. Loss of Expression of the PTEN Gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer. *Mod Pathol* 2001;14:672-6.
45. Tsutsui S, Inoue H, Yasuda K, Suzuki K, Higashi H, Era S, et al. Reduced expression of PTEN protein and its prognostic implications in invasive ductal carcinoma of the breast. *Oncology*. 2005;68:398-404.

46. Gonzalez-Angulo AM, Ferrer-Lozano J, Stemke-Hale K, Sahin A, Liu S, Barrera JA, et al. PI3K Pathway Mutations and PTEN Levels in Primary and Metastatic Breast Cancer. *Mol Cancer Ther* 2011;10:1093-101.
47. Faratian D, Goltsov A, Lebedeva G, Sorokin A, Moodie S, Mullen P, et al. Systems biology reveals new strategies for personalizing cancer medicine and confirms the role of PTEN in resistance to trastuzumab. *Cancer Res* 2009;69:6713–20.
48. Palimaru I, Brüggmann A, Wium-Andersen MK, Nexø E and Sørensen BS. Expression of PIK3CA, PTEN mRNA and PIK3CA mutations in primary breast cancer: association with lymph node metastases. *SpringerPlus* 2013;2:464.
49. Engin H, Baltali E, Guler N, Guler G, Tekuzman G, Uner A. Expression of PTEN, cyclin D1, P27/KIP1 in invasive ductal carcinomas of the breast and correlation with clinicopathological parameters. *Bull Cancer* 2006;93:E21–E26.
50. Perrone F, Lampis A, Orsenigo M, Di Bartolomeo M, Gevorgyan A, Losa M, et al. PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2009;20:84–90. doi:10.1093/annonc/mdn541