

วารสารโรคมะเร็ง

THAI CANCER JOURNAL



ปีที่ 42 ฉบับที่ 2
พฤษภาคม - สิงหาคม 2565

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

การเปรียบเทียบผลการใช้แบบประเมินผู้ป่วยภาวะวิกฤต
ระหว่างการให้ SOS Score และ MEWS ในผู้ป่วยที่ได้รับ
การทำ TOCE ในห้องผู้ป่วยในศัลยกรรม โรงพยาบาล
มะเร็งลพบุรี

การติดเชื้อในโรงพยาบาลและรูปแบบการดื้อยาต้านจุลชีพ
Pseudomonas aeruginosa ที่แยกได้จากผู้ป่วยมะเร็ง

บทวิพากษ์ (Review Articles)

การตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักของระบบ
สาธารณสุขไทย

การกลายพันธุ์ของยีน KRAS ในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก

การกลายพันธุ์และการเกิดโรคมะเร็ง

Vol.42 No.2
May - August 2022
ISSN 0125-2038
ISSN 2730-2237 (Online)



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038(Print)

ISSN 2730-2237(Online)

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการที่ปรึกษา

นพ.ธีรภูมิ คุหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นันทนา มีศิริพันธ์ุ

นพ.เอกภพ แสงอริยวินิช

กองบรรณาธิการ

ดร.นพ.สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

ดร.ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

ดร.วันเพ็ญ ภิญโญภาสกุล

ดร.ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์

Dr.Malcolm Moore

ดร.นพ.อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

นพ.วีรภูมิ อิ่มสำราญ

นพ.สมชาย ธนะสิทธิชัย

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 นารถชนะรุ่ง

ศ.นพ.พิเชฐ สัมปทานกุล

ผู้จัดการ

นพ. ภาวศิษฐ์ วรารัฐเรืองวุฒิ

ผู้ช่วยผู้จัดการ

รัชณู สุบรรณจ้อย

บรรณาธิการ

นพ.ชนะรัตน์ อิ่มสุวรรณศรี

ดร.ศุสิทธิ์ แสงกระจ่าง

สพญ.ศิริวรรณ สาครินทร์

ดร.สุชาญ อ่อนดี

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยรังสิต

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

โรงพยาบาลสงฆ์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



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

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

Advising Editor

Thiravud Khuaprema

Editor

Thanarath Imsuwansri

Assistant Editors

Nuntana Meesiripan

Suleeporn Sangrajrang

Suchanuch Ondee

Ekapob Sangariyavanich

Siriwan Sakarin

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 2

พฤษภาคม- สิงหาคม 2565

หน้า

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

การเปรียบเทียบผลการใช้แบบประเมินผู้ป่วยภาวะวิกฤตระหว่างการใช้ SOS Score และ MEWS ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ TOCE ในหอผู้ป่วยในศัลยกรรม โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี.....70

นภสร นาคสุข, วิยดา บุญนิม

การติดเชื้อในโรงพยาบาลและรูปแบบการดื้อยาต้านจุลชีพ *Pseudomonas aeruginosa* ที่แยกได้จากผู้ป่วยมะเร็ง.....77

วรยุพา ถมปัต,ธัณว วังษ์สุก,ยุทธนา สุดเจริญ,มยุรี ยอดอินทร์¹เชษฐภรณ์ ภูมิคุ้ม โอภารัชตะวัฒน์

บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

การตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักของระบบสาธารณสุขไทย.....86

สุรวุฒิ เจริญขจรชัย,ศุภีพร แสงกระจ่าง, โศรยา ธรรมรักษ์

การกลายพันธุ์ของยีน KRAS ในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก.....104

ปัทมา วงศ์ศิริศิลป์

การกลายพันธุ์และการเกิดโรคมะเร็ง.....115

เนาวรัตน์ สุธัมมาภพพงษ์, จันทนา ยะหัวฝาย

การเปรียบเทียบผลการใช้แบบประเมินผู้ป่วยภาวะวิกฤตระหว่างการให้ SOS Score และ MEWS ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ TOCE ในหอผู้ป่วยในศัลยกรรม โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี

นภสร นาคสุข

วิดา บุญนิม

บทคัดย่อ การวิจัยแบบกึ่งทดลองครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลการใช้แนวปฏิบัติ Search out severity score (SOS) เปรียบเทียบกับ Modified Early Warning Score (MEWS) ในการประเมินอาการนำก่อนภาวะวิกฤตในผู้ป่วยหลังทำการให้สารเคมีบำบัดเฉพาะที่ผ่านทางหลอดเลือดแดงเข้าไปสู่ตับ Transcatheter Oily Chemo Embolization (TOCE) และประเมินความพึงพอใจของพยาบาลที่ปฏิบัติงานในหอผู้ป่วยในศัลยกรรม โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ในการใช้แบบประเมินอาการนำก่อนภาวะวิกฤตในผู้ป่วยหลังได้รับการทำ TOCE ทั้งสองแบบ กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่ได้รับการรักษาด้วย TOCE ใช้แบบประเมินภาวะวิกฤตด้วย SOS Score เปรียบเทียบกับ MEWS จำนวน 56 คน และพยาบาลวิชาชีพที่ปฏิบัติงานในหอผู้ป่วยในศัลยกรรม คัดเลือกแบบเจาะจง จำนวน 10 คน เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ แบบสอบถามที่แบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วยคำถามปลายปิด จำนวน 8 ข้อ และส่วนที่ 2 แบบสอบถามความพึงพอใจในการใช้แบบประเมินผู้ป่วยภาวะวิกฤตผู้ป่วยหลังได้รับการทำ TOCE จำนวน 6 ข้อ มีลักษณะคำถามเป็นแบบมาตราส่วนประเมินค่า (Rating Scale) ใช้มาตราวัดแบบลิเคิร์ต (Likert Scale) เก็บข้อมูลผู้ป่วยระหว่างวันที่ 1 มีนาคม 2564-30 เมษายน 2565 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติพรรณนา ได้แก่ จำนวนร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและสถิติอนุมาน ได้แก่ Spearman ผลการวิจัยมีดังต่อไปนี้ การประเมินอาการนำก่อนเข้าสู่ภาวะวิกฤตด้วยแบบประเมิน SOS และ MEWS ค่าคะแนน SOS มีค่าความสัมพันธ์ของคะแนนเป็นไปในทิศทางเดียวกัน 0.651^* จากการศึกษาการใช้แบบประเมิน SOS มีผลไม่แตกต่างกับการใช้แบบประเมิน MEWS สามารถนำมาใช้แทนกันได้ เพื่อป้องกันอาการรุนแรงของผู้ป่วยก่อนเข้าสู่ภาวะวิกฤต สามารถช่วยลดการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์จากอาการเปลี่ยนแปลง อาจต้องส่งผู้ป่วยไปรักษาต่อที่หอผู้ป่วยวิกฤตได้ จากการวิจัยถึงแม้ว่าพยาบาลจะมีความพึงพอใจต่อแบบประเมิน MEWS ($\bar{X}$ = 4.75) มากกว่าแบบประเมิน SOS เล็กน้อย ($\bar{X}$ = 4.73) แต่เลือกใช้แบบประเมิน SOS Score ที่เป็นแบบประเมินของโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีอยู่เดิม เนื่องจากแบบประเมิน SOS เป็นการประเมินที่มีกิจกรรมการพยาบาลในการเฝ้าระวังผู้ป่วยในระดับที่มีความถี่มากกว่า MEWS และมีการแบ่งช่วงคะแนนในการประเมินระบบปัสสาวะที่ถี่กว่า ทำให้มีการลงถึงกิจกรรมการพยาบาลที่ลงรายละเอียดตามเกณฑ์ ทำให้ประเมินและให้การพยาบาลได้ตามแบบประเมิน (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:70-76)

คำสำคัญ: Search Out Severity Score :SOS Score, Modified Early Warning Scores System: MEWS, Trans catheter Oily Chemo Embolization:TOCE , ผลการใช้แบบประเมินความพึงพอใจ

โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี 11/1 ตำบลทะเลชุบศร อำเภอเมืองลพบุรี จังหวัดลพบุรี 15000

วันที่รับบทความ 10/6/2565, วันที่แก้ไข 15/12/2565, วันที่ตอบรับบทความ 16/12/2565

Compare effect of Search out severity score (SOS) and Modified Early Warning Score (MEWS) to Trans arterial Chemoembolization (TACE) of surgical Ward of Lopburi Cancer Hospital

by Noppasorn Naksook, Wiyada Boonnim

Lopburi Cancer Hospital, Thailand

Abstract This quasi-experimental research The objectives were to assess the effect of using the Search out severity score (SOS) guideline compared with the Modified Early Warning Score (MEWS) to assess pre-crisis symptoms in patients treat by Trans arterial Chemoembolization (TOCE) and to assess the satisfaction of nurses working in the ward. The sample group 1. Hepatocellular carcinoma patients treated with TOCE using the SOS Score Crisis Assessment Scale compared to 56 MEWS patients; and 2. Professional nurses working in surgical wards. Specifically selected 10 people. The tools used in the research were: The questionnaire generated from a literature review was divided into 2 parts: Part 1, general information consisting of 8 closed-ended questions, and part 2, questionnaire on satisfaction in using the post-treatment critically ill patient assessment form. The TOCE score of 6 items were questioned as a Rating Scale using a Likert Scale. Patient data were collected between March 1, 2021-April 30, 2022. Data were analyzed using descriptive statistics as follows: Number, Percentage, Mean and Standard Deviation and inferring statistics, namely Spearman. The results of the research are as follows. The pre-crisis symptoms were assessed using the Search out severity score (SOS) and Modified Early Warning Score (Mews) scales. not statistically different can help reduce the incidence of adverse conditions due to changes that may require referral to the intensive care unit The mean of satisfaction among surgical nurses in Lopburi Cancer Hospital on Search out severity score (SOS) was at a high level ($\bar{x}$ = 4.73). Lopburi Cancer Hospital following the Modified Early Warning Score (MEWS) assessment was at a high level ($\bar{x}$ = 4.75). (*Thai Cancer J* 2022;42:70-76)

Keyword : SOS Score, MEWS, TOCE, comparative study

บทนำ

จากสถิติปี พ.ศ. 2560 โรคมะเร็งตับพบเป็นอันดับ 1 ในเพศชาย และในเพศหญิงพบเป็นอันดับ 4 รองจาก มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งลำไส้และทวารหนักและมักพบผู้ป่วยมะเร็งตับที่เข้ามาได้รับการรักษาในระยะท้ายของโรคถึงร้อยละ 31.10 จึงทำให้มีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น ดังนั้นมะเร็งตับจึงเป็นปัญหาสำคัญและมีการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ในประเทศไทย

โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี เป็นสถานที่ให้บริการเฉพาะทางด้านโรคมะเร็ง หอผู้ป่วยในศัลยกรรมจึงเป็นหน่วยงานที่รับผู้ป่วยในการทำ Intervention โดยเฉพาะการทำการให้สารเคมีบำบัดเฉพาะที่ผ่านทางหลอดเลือดแดงเข้าไปสู่ตับ Transcatheter Oily Chemo Embolization (TOCE) ในปี 2563 พบว่าการมีทำหัตถการ TOCE ถึง 194 รายต่อปี และในจำนวนดังกล่าวพบผู้ป่วยที่มีอาการอยู่ในภาวะวิกฤตถึงร้อยละ 19.7 ปัจจุบันหอผู้ป่วยสามัญ โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีได้มีการนำแนวปฏิบัติ Search out severity score (SOS) มาใช้ในการประเมินผู้ป่วยส่วน

หอผู้ป่วยวิกฤต มีการใช้แบบประเมิน Modified Early Warning Score (MEWS) หอผู้ป่วยในศัลยกรรมจึงมีความสนใจศึกษาประสิทธิภาพแบบประเมินผู้ป่วยก่อนเข้าสู่ภาวะวิกฤตของทั้งสองรูปแบบ

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาการเปรียบเทียบผลการใช้แบบประเมินผู้ป่วยภาวะวิกฤตระหว่างการใช้ SOS Score และ MEWS ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ TOCE ในหอผู้ป่วยในศัลยกรรม โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี โดยวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการใช้แนวปฏิบัติ Search out severity score (SOS) กับ Modified Early Warning Score (MEWS) ในการประเมินอาการนำก่อนภาวะวิกฤตในผู้ป่วยหลังทำ TOCE และ เพื่อประเมินความพึงพอใจพยาบาลที่ปฏิบัติงานในหอผู้ป่วยในศัลยกรรม โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีระหว่างการใช้แนวปฏิบัติ Search out severity score (SOS) เปรียบเทียบกับ Modified Early Warning Score (MEWS) ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม 2564– 30 เมษายน 2565 การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยแบบกึ่งทดลอง (Quasi Experiment Research) วิธีการสุ่มตัวอย่าง ใช้การสุ่มตัวอย่างแบบเจาะจง (Purposive) วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล จัดทำแบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย เรื่องการเปรียบเทียบผลการใช้แบบประเมินผู้ป่วยภาวะวิกฤตระหว่างการใช้ SOS Score และ MEWS ในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ TOCE โดยผ่านการตรวจสอบความตรงจากผู้ทรงคุณวุฒิทั้ง 3 ท่านจนเป็นที่ยอมรับถือว่ามีความตรงตามเนื้อหาแล้ว จึงนำไปใช้ในการวิจัย โดยใช้กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเซลล์ตับที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยในศัลยกรรมโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี โดยมีเกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria) ดังนี้ 1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเซลล์ตับ 2. ได้รับการรักษาด้วยมะเร็งด้วย TOCE 3. ไม่ได้อยู่ระหว่างการรักษาอาการมะเร็งด้วยวิธีการใดอย่างอื่น 4. ยินยอมเป็นอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัย และมีเกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) คือไม่สามารถทำตามกระบวนการทั้งหมดของการวิจัยได้ จากการคำนวณกลุ่มตัวอย่างได้ 56 คน ใช้แบบประเมิน Search out severity score (SOS) และ Modified Early Warning Score (MEWS) ในผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่ได้รับการรักษาด้วย TOCE โดย 1 รายใช้แบบประเมินทั้งสองแบบ การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistic) ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ความสัมพันธ์ของคะแนน Search out severity score (SOS) และ Modified Early Warning Score (Mews) วิเคราะห์โดยใช้สถิติอนุมาน (Inferential statistic) ได้แก่ Spearman

ผลการศึกษา

ผลการศึกษามีดังต่อไปนี้ การประเมินอาการนำก่อนเข้าสู่ภาวะวิกฤตด้วยแบบประเมิน Search out severity score (SOS) และ Modified Early Warning Score (Mews) ค่าคะแนน SOS มีความสัมพันธ์ของคะแนนเป็นไปในทิศทางเดียวกัน 0.651^* จากการศึกษาการใช้แบบประเมิน Search out severity score (SOS) มีผลไม่แตกต่างกับการใช้แบบประเมิน Modified Early Warning Score (MEWS) สามารถนำมาใช้แทนกันได้เพื่อป้องกันอาการรุนแรงของผู้ป่วยก่อนเข้าสู่ภาวะวิกฤต สามารถช่วยลดการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์จากอาการเปลี่ยนแปลงอาจต้องส่งผู้ป่วยไปรักษาต่อที่หอผู้ป่วยวิกฤตได้ จากการวิจัยถึงแม้ว่าพยาบาลจะมีความพึงพอใจต่อแบบประเมิน Modified Early Warning Score (MEWS) ($\bar{X}$ = 4.75) มากกว่าแบบประเมิน Search out severity score (SOS) เล็กน้อย ($\bar{X}$ = 4.73) แต่เลือกใช้แบบประเมิน SOS Score ที่เป็นแบบประเมินของโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรีอยู่เดิมเนื่องจากแบบประเมิน SOS Score เป็นการประเมินที่มีกิจกรรมการพยาบาลในการเฝ้าระวังผู้ป่วยในระดับที่มีความถี่มากกว่า MEWS และมีการแบ่งช่วงคะแนนในการประเมินระบบปัสสาวะที่ถี่กว่า รวมถึงมีการลงถึงกิจกรรมการพยาบาลที่ลงรายละเอียดตามเกณฑ์ ทำให้ประเมินและให้การพยาบาลได้ตามแบบประเมิน

วิจารณ์

ผลการศึกษาในครั้งนี้ แม้ว่าจะไม่สอดคล้องกับงานวิจัยอื่น เช่น งานวิจัยของ จิตรลดา พิมพ์ศรี¹⁵ ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ SOS กับ MEWS ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด หอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย โรงพยาบาลหนองบัวลำภู ผลการศึกษาพบว่า การประเมินอาการนำก่อนภาวะวิกฤตในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด โดยการใช้ SOS มีค่าคะแนนสูงกว่าการประเมินอาการนำก่อนภาวะวิกฤตในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดโดยการใช้ MEWS แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ .05 ส่วนหนึ่งที่ผลการวิจัยไม่สอดคล้องกับงานวิจัยอื่น เนื่องจากมีบริบทของผู้ป่วยและประเภทการรักษาของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน

สรุป

การวิจัยแบบกึ่งทดลองครั้งนี้ ประเมินผลการใช้แนวปฏิบัติ SOS Score เปรียบเทียบกับ MEWS ในการประเมินอาการนำก่อนภาวะวิกฤตในผู้ป่วยหลังทำ TOCE และประเมินความพึงพอใจพยาบาลที่ปฏิบัติงานในหอผู้ป่วยในศัลยกรรม โรงพยาบาลมะเร็งบึงบุรี ในการใช้แบบประเมินอาการนำก่อนภาวะวิกฤตในผู้ป่วยหลังได้รับการทำ TOCE กลุ่มตัวอย่างคือ 1. ผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่ได้รับการรักษาด้วย TOCE ใช้แบบประเมินภาวะวิกฤตด้วย SOS Score เปรียบเทียบกับ MEWS จำนวน 56 คน และ 2. พยาบาลวิชาชีพที่ปฏิบัติงานในหอผู้ป่วยในศัลยกรรม คัดเลือกแบบเจาะจง จำนวน 10 คน เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ แบบสอบถามที่สร้างขึ้นจากการทบทวนวรรณกรรม 1 ชุด แบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วยคำถาม ปลายปิด จำนวน 8 ข้อ

ส่วนที่ 2 แบบสอบถามความพึงพอใจในการใช้แบบประเมินผู้ป่วยภาวะวิกฤตผู้ป่วยหลังได้รับการทำ TOCE จำนวน 6 ข้อ

คำถามเป็นแบบมาตราส่วนประเมินค่า (Rating Scale) ใช้มาตราวัดแบบลิเคิร์ต (Likert Scale) ซึ่งผ่านการตรวจสอบความตรงโดยผู้เชี่ยวชาญ โดยมีค่าความเที่ยงตรงของแบบสอบถาม (Index of item objective congruence) เป็น 2 ส่วนคือ แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยอยู่ที่ 0.97 และแบบประเมินความพึงพอใจอยู่ที่ 0.86 เก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบประเมินภาวะวิกฤตด้วย SOS Score และ MEWS จำนวน 56 คน ตัวอย่างระหว่างวันที่ 1 มีนาคม 2564 – 30 เมษายน 2565 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และสถิติอนุมานได้แก่ Spearman ผลการวิจัยมีดังต่อไปนี้

การประเมินอาการนำก่อนเข้าสู่ภาวะวิกฤตด้วยแบบประเมิน Search out severity score (SOS) และ Modified Early Warning Score (MEWS) ค่าคะแนน SOS มีค่าความสัมพันธ์ของคะแนนเป็นไปในทิศทางเดียวกัน ซึ่งสามารถช่วยลดการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์จากอาการเปลี่ยนแปลง ซึ่งอาจต้องส่งผู้ป่วยไปรักษาต่อที่หอผู้ป่วยวิกฤต จากการศึกษาในหอผู้ป่วยในศัลยกรรม โรงพยาบาลมะเร็งบึงบุรี ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ที่ให้บริการเฉพาะทางด้านโรคมะเร็ง พบว่า การใช้แบบประเมินอาการนำก่อนภาวะวิกฤต Search out severity Score (SOS) มีผลไม่แตกต่างกับการใช้แบบประเมินอาการนำก่อนภาวะวิกฤต Modified Early Warning Score (MEWS) ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของพยาบาลหอผู้ป่วยในศัลยกรรม โรงพยาบาลมะเร็งบึงบุรีต่อแบบประเมิน Search out severity score (SOS) อยู่ในระดับมาก ($\bar{X}$ = 4.73 , SD = 0.16) ค่าเฉลี่ยของความพึงพอใจของพยาบาลหอผู้ป่วยในศัลยกรรม โรงพยาบาลมะเร็งบึงบุรีต่อแบบประเมิน Modified Early Warning Score (MEWS) อยู่ในระดับมาก ($\bar{X}$ = 4.75 , SD = 0.14 สามารถนำมาใช้แทนกันได้ เพื่อป้องกันอาการรุนแรงของผู้ป่วยก่อนเข้าสู่ภาวะวิกฤตได้ทันทั่วทั้ง

ข้อเสนอแนะ

จากผลการวิจัย พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งเซลล์ตับมีการรักษาหลายแบบ และสามารถเลือกแนวทางการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยในแต่ละราย โดยแนวทางการรักษาขึ้นอยู่กับขนาด จำนวนและตำแหน่งของเนื้องอก อีกทั้งภาวะต่าง ๆ ของผู้ป่วย ผู้วิจัยมีข้อเสนอแนะดังต่อไปนี้

1. จากการศึกษาครั้งนี้ หากมีการเก็บจำนวนกลุ่มตัวอย่างเพิ่มขึ้น มากกว่า 56 คน เพื่อผลการวิจัยอาจมีความชัดเจนมากขึ้น
2. จากการศึกษาครั้งนี้ ควรมีการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาประเภทอื่น ๆ เช่นการผ่าตัด การส่องกล้องร่วมด้วย เพื่อได้ผลคะแนนที่แตกต่างกัน เพื่อเพิ่มความชัดเจนของผลการวิจัยมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. ศิวพันธ์ พงษ์จันทร์.การป้องกันและควบคุมมะเร็งตับ.วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:64-74
2. ลดาวัลย์ ฤทธิกล้า.ผลของการใช้แนวทางการประเมินผู้ป่วยโดยใช้สัญญาณเตือนภาวะวิกฤตต่อการย้ายเข้าหอผู้ป่วยวิกฤตโดยไม่ได้วางแผนและอัตราการเสียชีวิตในหอผู้ป่วยอายุรกรรมโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ.วารสารวิจัยและพัฒนานวัตกรรมทางสุขภาพ 2563;1(1):173-83
3. สมพร รอดจินดา.การพัฒนารูปแบบการดูแลผู้ป่วยติดเชื้อกระแสเลือดหอผู้ป่วยอายุรกรรมโรงพยาบาลน่าน.วารสารพยาบาลกระทรวงสาธารณสุข 2563;30(1):120-33
4. TOCE (TranscatheterOily Chemo Embolization). (อินเทอร์เน็ต).กรุงเทพฯ.ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดีมหาวิทยาลัยมหิดล;2563 (เข้าถึงเมื่อ 23 กุมภาพันธ์ 2564).เข้าถึงได้จากhttps://www.rama.mahidol.ac.th/radiology/th/division/body_interventional/toce-th.
5. จุลินทร สำราญ.มะเร็งเซลล์ตับ (Hepatocellular carcinoma–HCC). (อินเทอร์เน็ต).กรุงเทพฯ.(เข้าถึงเมื่อ 12 มีนาคม 2564).เข้าถึงได้จาก<http://www.med.nu.ac.th/pathology/%E0%B9%81%E0%B8%9C%E0%B9%88%E0%B8%99%E0%B8%9E%E0%B8%B1%E0%B8%9A%2049930357/%E0%B8%AB%E0%B9%89%E0%B8%AD%E0%B8%87%202%20%E0%B8%81%E0%B8%A5%B8%B8%E0%B9%88%E0%B8%A1%203.pdf>
6. Transarterial Chemoembolization (TACE). (อินเทอร์เน็ต).กรุงเทพฯ.โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์;2563 (เข้าถึงเมื่อ 23 กุมภาพันธ์ 2564).เข้าถึงได้จาก <https://www.bumrungrad.com/th/treatments/transarterial-chemoembolization-tace>.
7. รุ่งทิพย์ อุดมวิเศษสันต์..ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยวิธี TOCE.รามาธิบดีพยาบาลสาร 2545;8(3);224-34
8. การทำลายก้อนมะเร็งที่ตับด้วยการให้ยาเคมีเฉพาะจุด (TACE:Trans Arterial Chemo Embolization) (อินเทอร์เน็ต).กรุงเทพฯ.โรงพยาบาลจุฬารัตน์ 9 แอร์พอร์ต.เข้าถึงเมื่อ 23 กุมภาพันธ์ 2564).เข้าถึงได้จาก <https://www.chularatcancercenter.com/th/%E0%B8%81%E0%B8%B2%E0%B8%A3%E0%B8%97%E0%B8%B3%E0%B8%A5%E0%B8%B2%E0%B8%A2%E0%B8%81%E0%B9%89%E0%B8%AD%E0%B8%99%E0%B8%A1%E0%B8%B0%E0%B9%80%E0%B8%A3%E0%B9%87%E0%B8%87%E0%B8%97%E0%B8%B5%E0%B9%88%E0%B8%95/>.

9. บุญชู ศิริจินดากุล.ศุภกิจ ชุมวิสัย.การรักษาแบบเฉพาะที่สำหรับมะเร็งเซลล์ตับ.จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2546;47(11):741-56
10. จุริรัตน์ ชุ่มอิม.ผลการพัฒนาระบบการเฝ้าระวังสัญญาณเตือนภาวะวิกฤตด้วย MEWS ในการประเมินผู้ป่วยภาวะ Sepsis. (อินเทอร์เน็ต). กรุงเทพฯ เข้าถึงเมื่อ 23 กุมภาพันธ์ 2564.เข้าถึงได้จาก <http://203.155.220.238/csc/attachments/article/189/nurse600605.pdf>.
11. แนวทางการประเมิน Early Warning Sign (MEWS) : SOS SCORE. (อินเทอร์เน็ต).กรุงเทพฯ.โรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ พร.เข้าถึงเมื่อ 23 กุมภาพันธ์ 2564).เข้าถึงได้จาก http://www2.nmd.go.th/sirikit/Srkhospital/Intranet/Home/qc2/www2/2.S.P.-%20RMC-002_SOS.docx.pdf
12. กรรณิกา ศิริแสน.ประสิทธิผลของการใช้ระบบสัญญาณเตือนในการพยาบาลผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤต โรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร.(วิทยานิพนธ์พยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาการพยาบาลผู้ใหญ่) กรุงเทพฯ:มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ;2558.
13. มัณฑนา จิระกังวาน.การพัฒนารูปแบบการพยาบาลผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดอย่างรุนแรง (Severe sepsis) ในโรงพยาบาลศรีสะเกษ.วารสารกองการพยาบาล 2558;42(2):9-33.
14. จิตรลดา พิมพ์ศรี.เปรียบเทียบผลการใช้ Search out severity score (SOS) กับ Modified Early Warning Score (MEWS) ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดหอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย โรงพยาบาลหนองบัวลำภู Compare effect of Search out severity score (SOS)and Modified Early Warning Score (MEWS) to practical in Sepsis at male medical ward of Nongbualampoo Hospital. (อินเทอร์เน็ต). โรงพยาบาลหนองบัวลำภู. เข้าถึงเมื่อ 23 กุมภาพันธ์ 2564).เข้าถึงได้จาก <http://www.nbhospital.go.th/10704nbh/index.php/innovation/download.raw/13-innovation60-12>.
15. แสงโสม ช่วยช่วง.ผลของการใช้แนวทางการประเมินสัญญาณเตือนการเข้าสู่ภาวะวิกฤต(MEWS) ในการประเมินและเฝ้าระวังอาการเปลี่ยนแปลงผู้ป่วยในห้องตรวจสวนหัวใจโรงพยาบาลตรัง.วารสารพยาบาลโรคหัวใจและทรวงอก 2561.29;1:72-83.
16. สมไสว อินทะซุบ, ดวงพร โพธิ์ศรี,จิรภรณ์ สุวรรณศรี.ประสิทธิผลการใช้ MEWS (SOS Score) ต่อการเกิด Severe Sepsis and Septic Shock ในผู้ป่วย Sepsisกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี.วารสารการแพทย์โรงพยาบาลอุดรธานี 2560.25;1:85-92.
17. รัชนิยา พิมพ์ใจชน.ผลของการใช้รูปแบบเฝ้าระวังอาการเปลี่ยนแปลงและสัญญาณเตือนของผู้ป่วยต่อการย้ายเข้าหอผู้ป่วยวิกฤตโดยไม่ได้วางแผน..(อินเทอร์เน็ต).เข้าถึงเมื่อ 23 กุมภาพันธ์ 2564.เข้าถึงได้จาก http://www.cbh.moph.go.th/app/intranet/files/km/1507186947_8.%20%20%E0%B8%A3%E0%B8%B1%E0%B8%8A%E0%B8%99%E0%B8%B5%E0%B8%A2%E0%B9%8C%20%E0%B8%9E%E0%B8%B4%E0%B8%A1%E0%B8%9E%E0%B9%8C%E0%B9%83%E0%B8%88%E0%B8%8A%E0%B8%99.pdf.

18. ยุพดี ชัมมิกะกุล.ผลของการใช้แนวปฏิบัติการพยาบาลการบันทึกสัญญาณเตือนภาวะวิกฤติในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้ในกระแสเลือดแผนผู้ป่วยในโรงพยาบาลท่ามายจังหวัดเพชรบุรี. วารสารวิทยาลัยพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี 2563.3;1;31-46.

การติดเชื้อในโรงพยาบาลและรูปแบบการดื้อยาต้านจุลชีพ *Pseudomonas aeruginosa* ที่แยกได้จากผู้ป่วยมะเร็ง

วรยุพา ถมปัต¹ มยุรี ยอดอินทร์¹
ธันวา วงษ์สุข² เชษฐณัฐ โอภารัชตะวัฒน์³
ยุทธนา สุดเจริญ⁴

บทคัดย่อ ผู้ป่วยโรคมะเร็งสามารถเกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาลมากกว่าคนปกติ เนื่องจากภาวะภูมิคุ้มกันที่อ่อนแอและการรักษาโรคมะเร็ง เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* เป็นสาเหตุสำคัญของโรคติดเชื้อจากโรงพยาบาล (nosocomial infection) ที่พบได้บ่อยและมักดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิด (multidrug-resistant; MDR) การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการกระจายและรูปแบบการดื้อยาของ *P. aeruginosa* ที่ก่อโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลโดยแยกเชื้อได้จากสิ่งส่งตรวจจำนวน 28 isolates จากผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยใน (Non-ICU; IPD) มีอัตราการติดเชื้อมากที่สุดร้อยละ 71.5 โดยแยก *P. aeruginosa* ได้จากผู้ป่วยมะเร็งตับและท่อน้ำดี ร้อยละ 25.9 ระบบทางเดินหายใจเป็นตำแหน่งที่แยก *P. aeruginosa* ได้มากที่สุดร้อยละ 46.5 สำหรับรูปแบบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ *P. aeruginosa* พบการดื้อยา ciprofloxacin, levofloxacin, imipenem และ meropenem อยู่ในช่วงร้อยละ 78.6-92.9 ซึ่งพบอัตราการดื้อยามากที่สุดในกลุ่ม carbapenems แต่พบว่าเชื้อ *P. aeruginosa* ยังมีความไวต่อยา colistin และ polymyxin B ถึงร้อยละ 100 สรุปได้ว่าการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในโรงพยาบาลของผู้ป่วยมะเร็งมีแนวโน้มสูงขึ้นและมีคุณสมบัติการดื้อยามากขึ้น ดังนั้นการป้องกันการติดเชื้อที่เกิดจากการรักษาพยาบาลในผู้ป่วยโรคมะเร็งยังคงมีความจำเป็นที่ต้องดำเนินการอย่างต่อเนื่องเพื่อลดการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในโรงพยาบาลได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:77-85)

คำสำคัญ: โรคติดเชื้อในโรงพยาบาล, เชื้อ *P. aeruginosa*, รูปแบบการดื้อยาต้านจุลชีพ

^{1*} กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพมหานคร

² ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร

³ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬารัตน์ 304 อินเตอร์ ปราจีนบุรี

⁴ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา กรุงเทพมหานคร

วันที่รับบทความ 25/08/2565, วันที่แก้ไข 26/10/2565, วันที่ตอบรับบทความ 15/12/2565

*Corresponding author's e-mail: cf_lab@hotmail.com

Nosocomial Infection and Drug Resistant Patterns of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Cancer Patients

by Warayupa Thompat¹, Mayuree Yod-in¹, Thanwa Wongsuk², Chastanut Oparatchatawat³,
Yuttana Sudjaroen⁴

¹Department of Clinical Pathology and Medical Technology, National Cancer Institute, Thailand, ²Division of Pathology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamin-drachiraj University, Thailand, ³Out-Patient Department, Chularat 304 International Hospital, Prachinburi, Thailand, ⁴Faculty of Science and Technology, Suan Sunandha Rajabhat University, Thailand

Abstract Cancer patients are particularly susceptible to nosocomial infections because of their compromised immune systems. *Pseudomonas aeruginosa* is one of the most common Gram negative bacterium found in nosocomial and community acquired infections. This study were analyzed the distribution and antimicrobial resistant patterns of nosocomial infection isolated from cancer patients admitted to the National Cancer Institute (NCI), Thailand. The 28 of *P. aeruginosa* were isolated from clinical samples, which were collected from cancer patients who admit in NCI. All isolates were identified by conventional biochemical tests. Antimicrobial susceptibility of all the isolate was performed by according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. A total of 28 non-susceptible *P. aeruginosa* were collected from clinical specimens of cancer patients. The Patients were consisted of 57.1% (n=16) males and 42.9% (n=54) females, and the ages of the patients were ranged from 26 to 80 years old. The results were showed that Non-ICU was most place of infection 71.5% (n=20), ICU and OPD were founded 21.4% (n=6) and 7.1% (n=2) respectively. Hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma patients were most cancer type, which was infected by *P. aeruginosa* 25.9% (n=7) and respiratory tract system was major route of *P. aeruginosa* infection 46.5% (n=13). Almost all of the isolates were showed a MDR phenotype to ciprofloxacin (CIP), levofloxacin (LFX), imipenem (IMP) and meropenem (MEM) mostly to carbapenems (78.6-92.9%), these resistant strains showed high level of resistance to IMP and MEM, however, all of them were susceptible to collistin (CO) and polymixin B (PB) by 100%. This study demonstrated the nosocomial infection and antimicrobial resistant properties from *P. aeruginosa* in cancer patient trend to increase and high drug resistant rate. Thus, prevention of nosocomial infection caused by clinical practice and informs the choice of the most appropriate antibiotics for the treatment and prophylaxis of cancer patients. (*Thai Cancer J* 2022;42:77-85)

Keyword: Nosocomial infection, Antimicrobial resistance patterns, *P. aeruginos*

บทนำ

โรคติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) หรือพบสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่เข้าพักรักษาในโรงพยาบาลและเกิดการติดเชื้อภายหลังการรักษาตามที่ศูนย์ควบคุมโรคสหรัฐอเมริกาได้นิยามไว้¹ แนวโน้มของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infections) เป็นปัญหาที่เพิ่มมากขึ้นเป็นผลมาจากความเจริญทางด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาว และทำให้มีผู้สูงอายุเพิ่มขึ้น ต้องเข้าโรงพยาบาลบ่อยขึ้นและมีโอกาสติดเชื้อสูง² เครื่องมือทางการแพทย์ที่ใช้ตรวจ หรือรักษาโดยการสอดใส่เข้าร่างกายผู้ป่วยมีความหลากหลายมากขึ้น ทำให้เชื้อโรคมีโอกาสดูดซับเข้าสู่ร่างกายได้ง่าย นอกจากนี้การใส่ยาต้านจุลชีพโดยเฉพาะชนิดที่มีฤทธิ์กว้างอย่างแพร่หลายสามารถทำให้เชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยามากขึ้นถ้าไม่ควบคุมการใช้ยาต้านจุลชีพให้เหมาะสม เชื้อดื้อยาจะเป็นปัญหาใหญ่ของการติดเชื้อในผู้ป่วยได้ในอนาคต³

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งมีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อในโรงพยาบาลมากขึ้น เนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ (compromised immune system) ได้รับการผ่าตัด การใช้เคมีบำบัด (chemotherapy) และการฉายรังสี (radiotherapy) รวมไปถึงการเลือกจ่ายยาปฏิชีวนะอย่างไม่เหมาะสม เป็นต้น โดยการรักษาผู้ป่วยมะเร็งนั้นทำให้มีโอกาสเกิดการติดเชื้อที่ปกติแล้วไม่ก่อโรค (non-pathogenic หรือ opportunistic) ในผู้ป่วยมะเร็งเพิ่มมากขึ้น⁴

P. aeruginosa เป็นเชื้อแกรมลบรูปท่อนไม่หมักย่อยน้ำตาลที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งที่พบเป็นสาเหตุสำคัญของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่มีอัตราการดื้อยาต้านจุลชีพแบบหลายขนาน (multi-drug resistance; MDR) ในอัตราสูง การดื้อยาของเชื้อเกิดได้จากหลายกลไก ส่วนใหญ่ดื้อยาต้านจุลชีพด้วยวิธีการลดการนำยาเข้าเซลล์ โดยเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในแผลไฟไหม้ ระบบทางเดินปัสสาวะ และระบบหายใจส่วนล่างทำให้เกิดปอดอักเสบ ฯลฯ การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการกระจายและรูปแบบการดื้อยาของ *P. aeruginosa* ที่ก่อโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่แยกได้จากผู้ป่วยโรคมะเร็ง

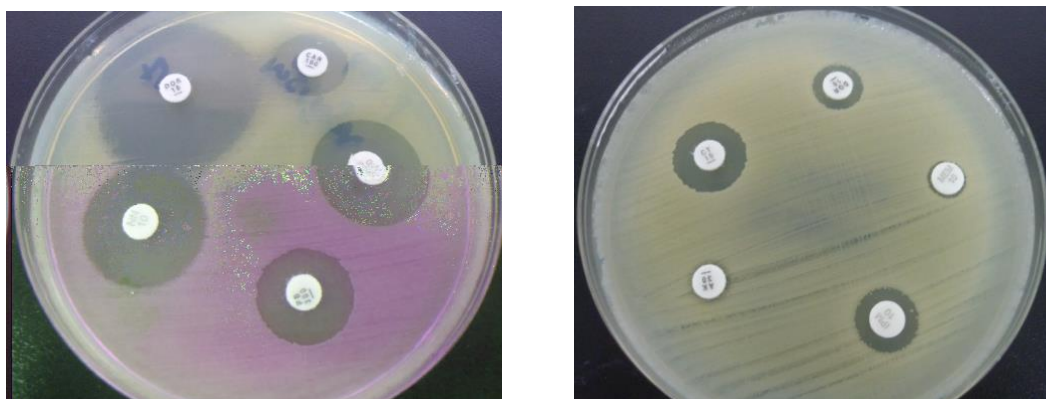
วัสดุและวิธีการ

ตัวอย่างเชื้อ *P. aeruginosa* ที่มีคุณสมบัติดื้อยาต้านจุลชีพแบบหลายขนาน (MDR) จำนวน 28 isolates ที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจของผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่างๆ ที่เข้ารับการรักษและเกิดการติดเชื้อในภายหลังเข้ารับการรักษ 48 ชั่วโมง สิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วยได้แก่ เช่น เลือด น้ำไขสันหลัง น้ำจากช่องปอด เสมหะ หนอง ปัสสาวะ และเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ ที่ส่งมาทำการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และการศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติแล้ว (รหัสโครงการวิจัย EC 144/2010)

การเพาะเชื้อและการวินิจฉัยจำแนกชนิดของเชื้อ *P. aeruginosa* ทำการแยกตามลักษณะของโคโลนีบนอาหารเลี้ยงเชื้อ การติดสีแกรม (Gram staining) และการทดสอบคุณสมบัติทางชีวเคมี (biochemical characteristics) ตามเกณฑ์มาตรฐานของ Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)⁵

การทดสอบรูปแบบความไวของยาต้านจุลชีพ (antimicrobial susceptibility patterns) ของเชื้อตามวิธีทดสอบของ Modified Kirby-Bauer method โดยนำสารต้านจุลชีพที่ทราบปริมาณที่อยู่ในรูปของ disk หรือ tablet (ยาต้านจุลชีพที่ใช้ทดสอบได้แก่ piperacillin-tazobactam (TZP; 100/10 µg), cefoperazone-sulbactam (SCF; 105 µg), ceftazidime (CAZ; 30 µg), ciprofloxacin (CIP; 5 µg),

levofloxacin (LFX; 5 µg), amikacin (AK; 30 µg), gentamicin (GM; 10 µg), tobramycin (NN; 10 µg) imipenem (IPM; 10 µg), meropenem (MEM; 10 µg), colistin (CO; 10 µg), and polymyxin B (PB; 300 units) ตามลำดับ) วางบนอาหารเลี้ยงเชื้อ Muller Hinton Agar (MHA) นำไปอบที่อุณหภูมิ $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 16- 18 ชั่วโมง จากนั้นนำมาอ่านและแปลผลโดยการวัดขนาดของ inhibition zone (CLSI)⁵ แสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงการทดสอบรูปแบบความไวต่อยาต้านจุลชีพตามวิธีทดสอบของ Modified Kirby-Bauer method

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในโรงพยาบาลจำนวน 28 ราย เป็นเพศชาย 16 ราย และเพศหญิง 12 ราย มีอายุระหว่าง 26-80 ปี (อายุเฉลี่ย=61 ปี) ผู้ป่วยจากแผนกหออภิบาล (Non-ICU; IPD) มีการติดเชื้อ *P. aeruginosa* มากที่สุด พบอัตราการติดเชื้อร้อยละ 71.5 ($n=20$) การติดเชื้อ *P. aeruginosa* รองลงมา คือ ผู้ป่วยจากหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (ICU) พบอัตราการติดเชื้อร้อยละ 21.4 ($n=6$) สำหรับผู้ป่วยในคลินิกทั่วไป หรือผู้ป่วยนอก (OPD) พบอัตราการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ร้อยละ 7.1 ($n=2$) โดยพบว่าอัตราการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในผู้ป่วยมะเร็งตับและท่อน้ำดีมากที่สุดร้อยละ 25.9 ($n=7$) รองลงมาคือมะเร็งปากและคอร้อยละ 18.5 ($n=5$) สำหรับมะเร็งลำไส้และทวารหนัก มะเร็งเต้านม มะเร็งทางเดินอาหารและกระเพาะอาหาร มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งชนิดอื่นๆ พบอัตราการติดเชื้อร้อยละ 14.8 ($n=4$), 14.8 ($n=4$), 11.2 ($n=3$), 7.4 ($n=2$) และ 7.4 ($n=2$) ตามลำดับ ตำแหน่งเชื้อก่อโรคในโรงพยาบาลที่แยกได้จากผู้ป่วยมะเร็ง พบว่าแยกเชื้อได้จากระบบทางเดินหายใจมากที่สุดร้อยละ 46.5 ($n=13$) รองลงมาพบว่าการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ แผลผ่าตัดหนองหรือเนื้อเยื่อ (tissue) ระบบทางเดินอาหาร และตำแหน่งอื่นๆ ร้อยละ 21.5 ($n=6$), 17.8 ($n=5$), 10.7 ($n=3$) และ 3.5 ($n=1$) ตามลำดับ แสดงดังตารางที่ 1-4

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งที่พบอัตราการติดเชื้อ *P. aeruginosa*

Data	<i>P. aeruginosa</i>			Overall (n=28)
	Ranges	n	%	
เพศ				
ชาย		16	57.1	
หญิง		12	42.9	
อายุ	26-80			

ตารางที่ 2 อัตราการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับแผนกที่มีการรักษาผู้ป่วยในหอผู้ป่วย

ตำแหน่ง	จำนวน (ครั้ง)	อัตราการติดเชื้อ (ร้อยละ)
Non-ICU (IPD)	20	71.5
ICU	6	21.4
OPD	2	7.1
รวม	28	100

ตารางที่ 3 ตำแหน่งที่แยกได้จากผู้ป่วยติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ตรวจพบมากที่สุด (n = 28)

ตำแหน่ง	จำนวน (ครั้ง)	อัตราการติดเชื้อ (ร้อยละ)
ระบบทางเดินหายใจ	13	46.5
ระบบทางเดินปัสสาวะ	6	21.5
แผลผ่าตัด/หนอง/tissue	5	17.8
ระบบทางเดินอาหาร	3	10.7
อื่นๆ	1	3.5

ตารางที่ 4 อัตราการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในผู้ป่วยมะเร็งแต่ละชนิด (n = 28)

ชนิดของมะเร็ง	จำนวน	อัตราการติดเชื้อ (ร้อยละ)
มะเร็งตับและท่อน้ำดี	7	25.9
มะเร็งปากและคอ	5	18.5
มะเร็งลำไส้และทวารหนัก	4	14.8
มะเร็งเต้านม	4	14.8
มะเร็งทางเดินอาหารและกระเพาะอาหาร	3	11.2
มะเร็งต่อมน้ำเหลือง	2	7.4
มะเร็งชนิดอื่นๆ	2	7.4

จากรูปแบบความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *P. aeruginosa* (MDR) พบเชื้อทั้ง 28 isolates ดื้อต่อยา CIP, LFX, IPM และ MEM ร้อยละ 78.6 ถึง 92.9 ซึ่งพบอัตราการดื้อต่อยามากที่สุดในกลุ่ม carbapenems (IPM และ MEM) รองลงมาพบเชื้อดื้อต่อยา TZP, CAZ, AK, GM และ NN แต่ยังไม่มีความไวต่อยา CO และ PB ถึงร้อยละ 100 ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงรูปแบบความไวของ *P. aeruginosa* ในกลุ่มยาต้านจุลชีพแต่ละชนิด ($n = 28$)

Antimicrobial agents	Disc diffusion; n (%)		
	S	I	R
β-lactam/β-lactamase inhibitor			
Piperacillin-tazobactam (TZP)	9(32.1)	0	19(67.9)
Cefoperazone-sulbactam (SCF)	8(33.3)	5(20.8)	11(45.9)
Cephalosporins			
Ceftazidime (CAZ)	6(21.4)	3(10.7)	19(67.9)
Quinolones			
Ciprofloxacin (CIP)	6(21.4)	0	22(78.6)
Levofloxacin (LFX)	6(21.4)	0	22(78.6)
Aminoglycosides			
Amikacin (AK)	12(42.8)	0	16(57.2)
Gentamicin (GM)	13(46.4)	0	15(53.6)
Tobramycin (NN)	14(50.0)	0	14(50.0)
Carbapenems			
Imipenem (IPM)	4(14.3)	2(7.7)	22(78.6)
Meropenem (MEM)	0	2(7.1)	26(92.9)
Miscellaneous*			
Colistin (CO)	28(100)	0	0
Polymyxin B (PB)	28(100)	0	0

*Miscellaneous: ยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นๆ S= sensitivity, I= intermediates, R= resistance

วิจารณ์

โรคติดเชื้อในโรงพยาบาลเป็นปัญหาสำคัญมีรายงานการติดเชื้อในไทยร้อยละ 7.8 โดยมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 5.9 ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนานอย่างน้อย 5 วัน ทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายสำหรับรักษาพยาบาลเพิ่มมากขึ้น⁶ สำหรับที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติมีการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *P. aeruginosa* สูงกว่าการรายงานก่อนหน้านี้ของ Thompat W. and Sudjaroen Y.⁷ ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีอัตราการติดเชื้อ *P. aeruginosa* และส่วนมากแยกได้จากผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยใน (Non-ICU; IPD) มีอัตราการติดเชื้อมากที่สุดร้อยละ 71.5 ($n=20$) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Ergin C. and Mutlu G. (1999)⁸ จากการศึกษาครั้งนี้พบการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ตำแหน่งระบบทางเดินหายใจมากที่สุดถึงร้อยละ 46.5 ($n=13$) สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Laura P. และคณะ⁹ นอกจากปัจจัยดังกล่าวแล้ว

การศึกษานี้ยังพบการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในผู้ป่วยมะเร็งตับและท่อน้ำดีมากที่สุด ร้อยละ 25.9 ($n=7$) ซึ่งมีสาเหตุมาจากผู้ป่วยได้รับการรักษาอยู่ในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งมีโอกาสดติดเชื้อในโรงพยาบาลมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป

สำหรับรูปแบบการดื้อยาของ *P. aeruginosa* มีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างมากเมื่อเทียบกับผลการศึกษาลายรายงานที่ผ่านมาของ Ergin C. and Mutlu G. และ การศึกษาของ Thompat W. and Sudjaroen Y⁷⁻⁸ และเมื่อเทียบผลการศึกษานี้กับข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย (National Antimicrobial Resistant Surveillance Center Thailand; NARST) ปี 2548¹⁰ พบว่าความไวของเชื้อต่อยา ampicillin/sulbactam, CAZ, IPM, SCF, CIP, TZP, AK และ netilmicin (NET) เท่ากับร้อยละ 49, 30, 27, 56, 31, 18, 38 และ 57 ตามลำดับ โดยแนวโน้มการดื้อยาของเชื้อตั้งแต่ปี 2545-2549 แสดงให้เห็นว่าความไวต่อยา IPM และ SCF ลดลงเรื่อยๆ ในขณะที่ความไวของเชื้อต่อยา TZP, CIP, GM และ AK น้อยกว่าร้อยละ 50 ซึ่งถือว่าเป็นความไวต่อยาที่ค่อนข้างต่ำ นอกจากนี้ผลการศึกษการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่แยกได้จากผู้ป่วยในประเทศไทยระหว่างปี 2543-2548 ผลการศึกษาจากการเฝ้าระวังใน 28 โรงพยาบาลในระยะเวลา 6 ปีพบว่าอุบัติการณ์ของ *P. aeruginosa* คงที่ โดยพบเชื้อไวต่อยา NET มากที่สุดร้อยละ 88% ถึง 90.8) SCF มีความไวร้อยละ 85.1 ถึง 89.5 และ IPM มีความไวร้อยละ 84.6 ถึง 87.2¹¹

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อยาต้านจุลชีพแบบหลายขนานมีรูปแบบความไวต่อยาต้านจุลชีพของ *P. aeruginosa* พบดื้อต่อยา CIP, LFX, IPM และ MEM ร้อยละ 78.6-92.9 และพบอัตราการดื้อยามากที่สุดในกลุ่ม carbapenems (IPM และ MEM) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Dejsirilert S และคณะ¹¹ ผลการทดสอบความไวของแบคทีเรียที่แยกได้จากผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. 2550 ที่รายงานโดยภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลกล่าวว่าเชื้อ *P. aeruginosa* ส่วนมากดื้อยาในกลุ่ม β -lactams, aminoglycosides และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ซึ่งดื้อยาต้านจุลชีพทุกขนานยกเว้น CO และ PB¹² เชื้อ *P. aeruginosa* สามารถดื้อยาต้านจุลชีพได้อย่างรวดเร็วด้วยกลไกที่หลากหลาย ได้แก่ กลไกการสร้างเอนไซม์ในกลุ่ม β -lactamase การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยาโดยการสร้างเอนไซม์ acetyltransferase, adenyltransferase และ phosphoryltransferase ทำให้ความสามารถในการจับกับตำแหน่งเป้าหมายของยาในกลุ่ม aminoglycosides ลดลง การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาโดยการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง DNA gyrase และ topoisomerase IV ซึ่งจำเพาะต่อการจับของยาในกลุ่ม fluoroquinolones และการควบคุมปริมาณการผ่านเข้าสู่เซลล์ของยาหรือการสร้าง efflux pump เพื่อขับยาออกจากเซลล์

สรุป

การติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในโรงพยาบาลของผู้ป่วยมะเร็งมีแนวโน้มสูงขึ้น และมีคุณสมบัติการดื้อยาเพิ่มขึ้นอย่างมาก ดังนั้นการป้องกันการติดเชื้อที่เกิดจากการรักษาพยาบาลในผู้ป่วยโรคมะเร็งยังคงมีความจำเป็นที่ต้องดำเนินการอย่างต่อเนื่อง เพื่อลดการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในโรงพยาบาลได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น นอกจากนี้การศึกษาระบาดวิทยาของ *P. aeruginosa* ระดับอนุชีววิทยาโมเลกุลเป็นประเด็นที่ควรศึกษาต่อยอด เพื่อนำไปสู่การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความไวและความจำเพาะมากขึ้น เพื่อเฝ้าระวังการติดเชื้อที่มีแนวโน้มสูงขึ้น

นอกจากนี้การศึกษารังนี้ได้อายงานการกระจายของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจาก *P. aeruginosa* และบอกถึงรูปแบบการดื้อยาของเชื้อดังกล่าวที่แยกได้จากผู้ป่วยมะเร็ง ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางปฏิบัติสำหรับควบคุมการติดเชื้อ *P. aeruginosa* ในโรงพยาบาลของบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการดูแลพยาบาลผู้ป่วย (clinical practice) และยังเป็นแนวทางสำหรับควบคุมการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพของแพทย์ และประเมินผลการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสม รับผิดชอบ และมีประสิทธิภาพอย่างยิ่ง เพื่อช่วยลดปัญหาเชื้อดื้อยา ลดอัตราการตายของผู้ป่วยโรคติดเชื้อในอนาคตของประเทศต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสถาบันมะเร็งแห่งชาติที่ให้การสนับสนุนทุนวิจัยและอำนวยความสะดวกในการทำวิจัยครั้งนี้ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการงานจุลชีววิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์ และสิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วยทุกท่านที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติที่ใช้ในการศึกษาวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Rashid A, Chowdhury A, Rahman HZ S, Begum Ara S, Muazzam N. Infections by *Pseudomonas aeruginosa* and Antibiotic Resistance Pattern of the Isolates from Dhaka Medical College Hospital. Bangladesh J Med Microbiol 2007;1(2):48-51.
2. Estahbanati HK, Kashani PP, Ghanaatpishels F. Frequency of *Pseudomonas aeruginosa* serotypes in burn wound infections and their resistance to antibiotics. Burns 2002;28: 340-8.
3. Netsvyetayeva, I., Sikora, M., Golas, M., Swoboda-Kopec, E., de Walthoffen, SW., Dembicka. O., et al. *Acinetobacter baumannii* multidrug-resistant strain occurrence in liver recipients with reference to other high-risk groups. Transplant Proc 2011;43(8):3116-20.
4. พิษชาพร อธิวิริยะกุล, ญาณภา มณีศรี, รุจิภา ปิงยศ. Treatment of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Thailand. บทความเผยแพร่เพื่อให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ 2552.เข้าถึงเมื่อ 14 มีนาคม 2565.เข้าถึงได้จาก: <https://www.ninex.com/smf/index.php/topic,2117. Msg10492. html# msg10492>.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standard for antimicrobial disk susceptibility testing: 19th information supplements (M02-A10 and M07-A8). Wayne, PA: CLSI 2009.
6. สมหวัง ด้านชัยจิตร, บรรณธิการ. โรคติดเชื้อในโรงพยาบาล. พิมพ์ครั้งที่3. กรุงเทพฯ: แอล ที เพรส;2544:1-16.
7. Thompat W, Sudjaroen Y. Characterization and antibiotic susceptibility profile of nosocomial pathogens isolated from cancer patients. Thai Can J 2009;29(4):176-83.

8. Pagani L, Colinson C, Migliavacca R, Labonia M, DocquierJD, Nucleo E, et al. Nosocomial Outbreak Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Producing IMP-13 Metallo- β -Lactamase. J Clin Microbiol 2005;43(8):3824-28.
9. Ergin, C., & Mutlu, G. (1999). Clinical distribution and antibiotic resistance of *Pseudomonas* species. Eastern J Med;4(2):65-9.
10. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข (National Antimicrobial Resistant Surveillance Center Thailand; NARST). Available at :<http://www.dmsc.moph.go.th>. Accessed November 28, 2010
11. Dejsirilert S, Suankratay C, Trakulsomboon S, Thongmali O, Sawanpanyalert P, Aswapokee N. National Antimicrobial Resistance Surveillance, Thailand (NARST) Data among Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in Thailand from 2000 to 2005. J Med Assoc Thai 2009; 4:S68-75 .
12. วิษณุ ธรรมลิขิตกุล. โคลิสติน: ยาด้านจุลชีพสำหรับรักษา โรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา. เวชบัณฑิตยสาร 2551;1(3):151-8.
13. ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. เข้าถึงเมื่อ 28 พฤศจิกายน 2565.เข้าถึงได้จาก<http://www.dmsc.moph.go.th>.

การตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักของระบบสาธารณสุขไทย

สุรวุฒิ เจริญจรชัย¹

ศุภิพร แสงกระจ่าง²

ไศรยา ธรรมรักษ์³

บทคัดย่อ ประเทศไทยเริ่มโปรแกรมตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ระดับประชากรด้วยการตรวจเลือดแฝงในอุจจาระตั้งแต่ปี พ.ศ.2561 โดยดำเนินการผ่านเครือข่ายแผนพัฒนาระบบบริการสุขภาพ กระทรวงสาธารณสุขเลือกกลุ่มเป้าหมายในประชากรอายุตั้งแต่ 50 ถึง 70 ปีที่มีสุขภาพปกติ พบว่าตั้งแต่ปี พ.ศ.2561-2564 มีประชากรในกลุ่มเป้าหมายในเขตสุขภาพที่ 1 ถึงเขตสุขภาพที่ 12 (ไม่รวมเขตที่ 13 กรุงเทพมหานคร) เฉลี่ยเท่ากับ 12.9 ล้านคน กำหนดเป้าหมายดำเนินการต่อปี 1.3 ล้านคน ได้รับการตรวจอุจจาระเฉลี่ยต่อปี 8.2 แสนคน (64.9%) ตรวจพบเลือดแฝงในอุจจาระสะสมรวม 4 ปีเท่ากับ 1.4 แสนคน ได้รับการส่งกล้องตรวจลำไส้ใหญ่เท่ากับ 43,211 คน (30.6%) อัตราการตรวจพบติ่งเนื้อ เฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 21.0 และอัตราการตรวจพบมะเร็งเท่ากับร้อยละ 3.1 สรุปผลการดำเนินการตรวจคัดกรอง มะเร็งลำไส้ใหญ่ของประเทศไทยในปีพ.ศ.2561-2564 ด้านอัตราการครอบคลุม อัตราการส่งกล้องลำไส้ใหญ่และ อัตราการพบติ่งเนื้อมีต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐานแต่พบว่าอัตราการส่งกล้องลำไส้ใหญ่และอัตราการพบติ่งเนื้อมี แนวโน้มดีขึ้นในปี พ.ศ.2563-2564 (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:86-103)

คำสำคัญ : ตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ การตรวจเลือดแฝงในอุจจาระ ระบบสาธารณสุขไทย

¹ กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

² สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

³ โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร

วันที่รับบทความ 14/9/2565, วันที่แก้ไข 14/12/2565, วันที่ตอบรับบทความ 15/12/2565

COLORECTAL CANCER SCREENING OF THAILAND PUBLIC HEALTH

by Surawut Charoenkajonchai¹, Suleepon Sangkrajrang², Soraya Dhamaraks³¹ Department of surgery, Chonburi Hospital, ² National Cancer Institute,³ Chaophya abhaibhubejhr Hospital

Abstract Thailand launch colorectal cancer screening program for population since 2018. It is operated by health network of service plan under control of Ministry of Public Health of Thailand. Target population is healthy people between the ages of 50-70 years. There are about 12.9 million population of the age range in all regions except region 13 (Bangkok) of Thailand. Between 2018-2021, we are targeting 1.3 million population. There are an average of 821,019 participants for stool test (64.9%) in each year. Four years cumulative positive stool test is 141,215 persons. Of these, colonoscopy was performed in 43,211 (30.6%). Polyp detection rate and cancer detection rate is 21.0% and 3.1% respectively. In conclusion, performance of screening colorectal cancer program in Thailand between 2018-2021 is still under standard in the aspect of coverage rate, adherence to colonoscopy and polyp detection rate. However, adherence to colonoscopy and polyp detection rate is improving in the last 2 years. (*Thai Cancer J* 2022;42:86-103)

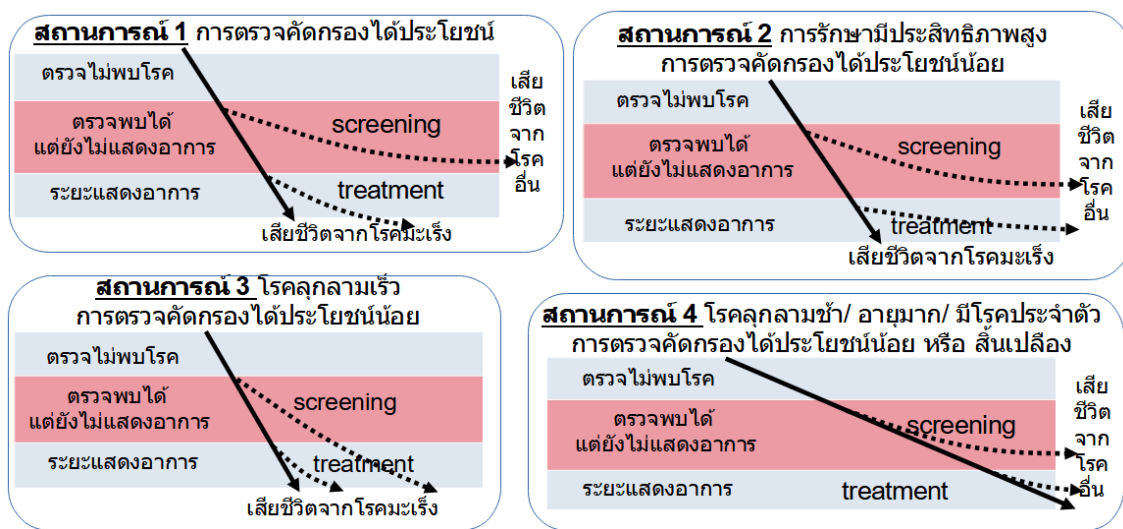
Keyword : screening colorectal cancer, fecal immunochemical test, Thailand public health

บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักนับเป็นมะเร็งที่ทำให้มีการสูญเสียทางเศรษฐกิจและเพิ่มภาระงานด้านระบบสาธารณสุขเป็นมูลค่าสูง มีงานวิจัยเพื่อควบคุมโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักโดยการตรวจคัดกรองอย่างกว้างขวางและมีหลักฐานงานวิจัยที่มีน้ำหนักมากเกี่ยวกับความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขด้วยการตรวจคัดกรองมะเร็งโดยวิธีต่าง ๆ หนึ่งในเครื่องมือตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่คือ การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ ซึ่งนับเป็นเครื่องมือการตรวจคัดกรองที่มีประสิทธิภาพและมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขที่มีงานวิจัยรองรับจำนวนมาก บทความวิชาการนี้ได้สรุปรวบรวมทฤษฎีที่ใช้เพื่อให้เข้าใจหลักการทางสาธารณสุขเกี่ยวกับการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก รวมถึงหลักฐานที่เกี่ยวข้อง

การนำวิธีการตรวจคัดกรองมาใช้มีสองแบบได้แก่ การตรวจคัดกรองเฉพาะราย (Opportunistic screening or individual-based screening) และการตรวจคัดกรองระดับประชากร (Organized screening or population-based screening) การตรวจคัดกรองแบบแรกคือคัดกรองเฉพาะรายเน้นความแม่นยำและความจำเพาะสูงตรงจุดและรวดเร็ว โดยอาจไม่จำเป็นต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่ายมากนัก เพราะเป็นการตรวจสำหรับคนเพียงคนเดียวหรือจำนวนไม่กี่คน แต่สำหรับการตรวจคัดกรองแบบที่สองนี้ มีประเด็นการพิจารณาหลักคือ ศักยภาพของระบบสาธารณสุขและความคุ้มค่าในระดับเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ซึ่งเป็นการวัดและตีมูลค่าค่าใช้จ่ายต่าง ๆ การสูญเสียรายได้ สุขภาวะ ระยะเวลารอดชีวิต รวมถึงคุณภาพชีวิตและอื่นๆ เป็นตัวเลขแบบเศรษฐศาสตร์เพื่อให้สามารถเปรียบเทียบหาจุดคุ้มทุนต่อการวางแผนนโยบายด้านสาธารณสุข โดยเป้าหมายหลักคือสุขภาวะที่ดีของประชาชนในงบประมาณที่สอดคล้องกับฐานะของประเทศ

การตรวจคัดกรองมะเร็งในระดับประชากรที่เหมาะสมคือ การค้นหาโรคมะเร็งระยะแรกในคนสุขภาพดีปกติที่ยังไม่มีอาการ เหตุที่เลือกตรวจในผู้ที่มีสุขภาพดีเนื่องจากพยากรณ์ชีวิตของผู้นั้นยังสามารถเปลี่ยนแปลงได้ ถ้าตรวจพบมะเร็งตั้งแต่ระยะเริ่มแรกแต่ถ้าตรวจในรายที่อายุมากหรือมีปัญหาสุขภาพอ่อนแออยู่แล้วพยากรณ์ชีวิตของเขาย่อมไม่สามารถเปลี่ยนแปลงแก้ไขได้โดยไม่ขึ้นกับว่าจะเป็นหรือไม่เป็นมะเร็ง (โรคประจำตัวหรืออายุมากเป็นเหตุให้เสียชีวิตหรือทุพพลภาพโดยไม่เกี่ยวกับมะเร็ง) อีกส่วนคือการตรวจนี้เลือกทำในรายที่ยังไม่มีอาการเนื่องจากมีโอกาสพบโรคในระยะเริ่มแรกมากกว่า ซึ่งถ้าทำการตรวจในคนที่มีอาการอยู่แล้ว อาการเจ็บป่วยนั้นเองจะเป็นเหตุให้ต้องเข้าตรวจเพื่อวินิจฉัยและรักษาอยู่แล้ว จึงอาจไม่สามารถเปลี่ยนพยากรณ์โรคได้โดยการตรวจคัดกรองดังกล่าว ดังนั้นการนำผู้ที่มีสุขภาพอ่อนแอหรืออายุมากเกินไปหรือมีอาการแล้วเข้ารับการตรวจคัดกรองจะส่งผลกระทบต่อความคุ้มค่าและประสิทธิภาพในการตรวจคัดกรองระดับประชากร



รูปที่ 1 การตรวจคัดกรองมะเร็งในสถานการณ์ต่างๆ

จากรูปที่ 1 การคัดกรองที่นับว่าเป็นประโยชน์ได้แก่ ตามสถานการณ์ที่ 1 เท่านั้น คือทำการตรวจคัดกรองในคนปกติที่ยังไม่มีอาการ เพราะทำให้สามารถที่จะยืดอายุของผู้เข้ารับการตรวจได้เท่าอายุขัยปกติ การตรวจคัดกรองในคนที่มีอาการแล้วถือว่าเป็นการวินิจฉัยโรคตามอาการนำเพื่อรักษาอาการของโรคนั้น ซึ่งแม้จะได้ประโยชน์ในการยืดอายุผู้ป่วยได้แต่ไม่เท่าการตรวจก่อนเริ่มมีอาการ

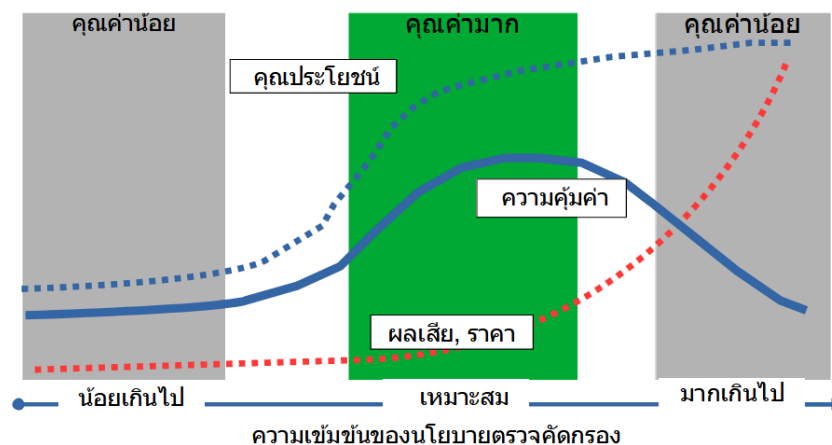
สถานการณ์ที่ 2 คือในกรณีที่มีการรักษามีประสิทธิภาพสูง แม้ว่าจะเริ่มรักษาในระยะมีอาการแล้ว ก็ยังสามารถรักษาให้หายขาดได้ ทำให้การตรวจคัดกรองเพื่อรักษาตั้งแต่ยังไม่มีอาการให้ผลเหมือนการรอให้เกิดอาการก่อน อย่างไรก็ตามในกรณีนี้การตรวจคัดกรองก็ยังคงอาจเป็นประโยชน์ถ้าการรักษาเมื่อเริ่มมีอาการอาจมีค่าใช้จ่ายสูงหรือการรักษานั้นมีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนหรือทุพพลภาพอื่นๆได้

สถานการณ์ที่ 3 คือกรณีที่โรคมะเร็งมีการลุกลามรวดเร็ว ทำให้การตรวจคัดกรองและค้นหาโรคตั้งแต่ยังไม่มีอาการ ไม่สามารถหยุดยั้งหรือเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคได้ การตรวจคัดกรองสามารถยืดอายุผู้ป่วยได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น

ส่วนในสถานการณ์ที่ 4 คือกรณีที่โรคลุกลามช้าไม่ก่อให้เกิดอาการ ผู้ป่วยจะเสียชีวิตไปตามอายุขัยปกติ หรือเป็นกรณีที่ผู้ป่วยสูงอายุหรือมีโรคประจำตัวที่เป็นเหตุให้อายุขัยสั้นอยู่แล้ว การตรวจคัดกรองก็ไม่มีผลให้ผู้ป่วยยืดอายุได้นานกว่าเดิม ในสถานการณ์เหล่านี้ก็ไม่เหมาะสมที่จะนำผู้ป่วยเข้าสู่โปรแกรมการตรวจคัดกรอง

การตัดสินใจวางนโยบายคัดกรองมะเร็ง ต้องคำนึงถึงผลดีและผลเสียที่เกิดขึ้นจากการดำเนินการคัดกรองนั้น ผลดีที่คาดหวังคือสุขอนามัยของประชาชนและอาจตีเป็นมูลค่าของความสามารถในการประกอบรายได้ของประชาชน และผลดีในเชิงลึกได้แก่คุณภาพชีวิตที่ดีของประชาชน ลดภาระด้านการรักษาพยาบาลผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม ส่วนผลเสียได้แก่การสูญเสียจากการตรวจคัดกรอง การเบียดบังเวลา/ความตั้งใจในการดูแลภาวะสุขภาพหรือเศรษฐกิจสังคมด้านอื่น เป็นต้น

รูปที่ 2 แสดงผลลัพธ์จากการทบทวนทรัพยากรในการวางแผนโปรแกรมการตรวจคัดกรอง การเริ่มต้นโปรแกรมในช่วงแรกได้ผลดีเฉพาะกลุ่มแคบๆ ไม่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพของประเทศโดยรวม ไม่จำเป็นต้องลงทุนในระดับนโยบาย เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของโปรแกรมตรวจคัดกรองโดยการเพิ่มกลุ่มเป้าหมาย มีการรณรงค์ประชาสัมพันธ์ ใช้เครื่องมือคัดกรองที่สามารถทำกับประชากรจำนวนมากได้และมีการจัดการที่เป็นระบบ จะสามารถเพิ่มสุขภาวะมวลรวมของประชาชนได้มาก แม้จะต้องใช้ทรัพยากรเพิ่มขึ้นแต่ยังเหมาะสมและคุ้มค่า แต่เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของโปรแกรมตรวจคัดกรองขึ้นไปเรื่อยๆ จะเริ่มอึดตัว ประชากรที่เข้าสู่โปรแกรมคัดกรองเป็นกลุ่มที่ไม่ได้ประโยชน์ (ตามรูปที่ 1 สถานการณ์ 2,3,4) ซ้ำยังเกิดผลด้านลบในอัตราเร่งกว่าเดิม การลงทุนทบทวนทรัพยากรหรือกำหนดเป้าหมายจนมากเกินไปจึงเกิดผลเสียและไม่คุ้มค่า



รูปที่ 2 กรอบแนวคิดการวางแผนนโยบายเพื่อกำหนดความเข้มข้นของโปรแกรมการตรวจคัดกรอง

การศึกษาความคุ้มค่าของโปรแกรมการตรวจคัดกรองมะเร็ง มีรายละเอียดที่แตกต่างกันสำหรับโรคมะเร็งแต่ละชนิด เนื่องจากมีระบาดวิทยา การดำเนินโรค ประสิทธิภาพของเครื่องมือตรวจคัดกรองรวมถึงประสิทธิภาพการรักษาที่แตกต่างกัน มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักนับเป็นมะเร็งที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพการตรวจคัดกรองอย่างกว้างขวาง และมีหลักฐานแสดงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขอย่างเพียงพอ จึงมีคำแนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักอย่างแพร่หลายในหลายประเทศทั่วโลก ซึ่งส่วนใหญ่ใช้การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระเป็นเครื่องมือหลักในการตรวจคัดกรองแต่อาจมีความแตกต่างกันบ้างในรายละเอียดของแต่ละประเทศ

การตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก

มะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งทวารหนักมีความแตกต่างกันหลายอย่าง โดยเฉพาะด้านวิธีการรักษา การพยากรณ์โรค คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและอาจรวมถึงปัจจัยเสี่ยงและอุบัติการณ์ระหว่างโรคทั้งสอง แต่การตรวจคัดกรองคือวิธีเดียวกันและเพื่อความกระชับในบทความนี้จะใช้คำว่า “การตรวจคัดกรอง” หรือ “การตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่” ให้หมายถึง การตรวจคัดกรองทั้งมะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งทวารหนัก

การตรวจคัดกรองมักได้แก่การตรวจเบื้องต้นด้วยวิธีที่ง่ายแล้วจึงตรวจแบบละเอียดด้วยวิธีมาตรฐาน (Gold standard) ในการวินิจฉัยแบบแม่นยำ ในกรณีของมะเร็งลำไส้ใหญ่ การส่องกล้องลำไส้ใหญ่นับเป็นวิธีมาตรฐานที่ใช้วินิจฉัยเนื่องจากสามารถตัดชิ้นเนื้อไปตรวจทางพยาธิวิทยาได้และการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ยังถูกมองในฐานะเป็นเครื่องมือการตรวจคัดกรองได้อีกด้วย แต่ด้วยข้อจำกัดที่ไม่อาจส่องกล้องให้ครอบคลุมประชากรจำนวนมากได้ จึงยากที่จะนำมาใช้เป็นการตรวจคัดกรองในระดับนโยบายสาธารณสุขในยุคปัจจุบัน ซึ่งหากศักยภาพของประเทศสามารถใช้การส่องกล้องลำไส้ใหญ่เป็นเครื่องมือการตรวจคัดกรองระดับประชากรได้จริงก็อาจมีความคุ้มค่าด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขได้ สำหรับการตรวจเอ็กซเรย์ใช้เป็นเครื่องมือในการตรวจคัดกรองในบางพื้นที่หรือบางสถานการณ์และเช่นเดียวกับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ คือไม่อาจทำให้ครอบคลุมประชากรจำนวนมากได้

นอกจากนั้น ถ้าตรวจคัดกรองด้วยเอ็กซเรย์แล้วพบสิ่งผิดปกติก็จำเป็นต้องตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อวินิจฉัยแบบแม่นยำต่อไป ดังนั้นจึงไม่คุ้มค่าที่จะนำมาใช้ในระดับการตรวจคัดกรองระดับประเทศ แต่การตรวจคัดกรองด้วยการเอ็กซเรย์มีข้อดีกว่าการตรวจคัดกรองแบบอื่น คือถ้าทำเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT colonography) สามารถตรวจหาความผิดปกติอื่นในช่องท้องได้ด้วย จึงมักถูกใช้เป็นการตรวจคัดกรองเฉพาะรายมากกว่า ปัจจุบันเครื่องมือที่ใช้ตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระดับประชากรที่นิยมในหลายประเทศ ได้แก่ การตรวจเลือดแฝงในอุจจาระ ซึ่งมีข้อเด่นคือราคาถูก สามารถตรวจในประชากรกลุ่มใหญ่ได้ แปลผลง่าย ไม่เจ็บตัว แต่มีข้อจำกัด คือความไวและความจำเพาะไม่สูงนัก โดยเฉพาะมีผลบวกปลอมค่อนข้างมาก ทำให้ผู้ที่ผลตรวจเลือดแฝงในอุจจาระเป็นบวกอาจถูกคัดกรองไปตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่โดยไม่จำเป็น บทความนี้จะขยายความถึงการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระดับประชากรและขอให้เข้าใจว่าโปรแกรมการตรวจคัดกรองที่จะกล่าวต่อไปนี้หมายถึงการตรวจคัดกรองในระดับประชากรไม่เกี่ยวกับการตรวจคัดกรองเฉพาะบุคคล

คุณประโยชน์ของการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วยการตรวจเลือดแฝงในอุจจาระ

จากงานวิจัย Minnesota Colon Cancer Control Study Group¹ ทำการศึกษาประชากร 46,551 คน ในการตรวจหรือไม่ตรวจคัดกรองด้วยการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระพบว่า กลุ่มที่เข้ารับการตรวจคัดกรองมีการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ตรวจคัดกรอง (5.88 ใน 1000 กับ 8.83 ใน 1000) ในระยะเวลาติดตามผล 13 ปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังได้รับการติดตามต่อเนื่องถึง 18 ปี² พบว่าอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ลดลง โดยมีสัดส่วนผู้ป่วยรายใหม่ระหว่างกลุ่มคัดกรองกับกลุ่มไม่คัดกรองเท่ากับ 0.8 สำหรับการคัดกรองด้วยการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระทุกปี และเท่ากับ 0.83 สำหรับการคัดกรองด้วยการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระทุก 2 ปี อีกงานวิจัยที่ได้ผลในลักษณะเดียวกันได้แก่การศึกษาประชากรในย่าน Nottingham ประเทศอังกฤษจำนวน 152,850 คน³ พบว่ากลุ่มที่เข้ารับการตรวจคัดกรองด้วยการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระมีอัตราการตายจากมะเร็งลำไส้ใหญ่น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ตรวจคัดกรอง (360 คน กับ 420 คน) คิดเป็นลดอัตราการตายได้ประมาณ 15% ในระยะติดตามเฉลี่ย 7.8 ปี นอกจากนั้นงานวิจัยจากประเทศเดนมาร์กก็ให้ผลการศึกษาแบบเดียวกัน⁴ คือ การตรวจคัดกรองด้วยการตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระช่วยลดอัตราการตายจากมะเร็งลำไส้ได้ประมาณ 18% ในระยะการตรวจติดตาม 10 ปี งานวิจัยทั้งสามถูกใช้อ้างอิงในหลาย ๆ บทความในการกล่าวถึงคุณประโยชน์ของการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ในแง่ที่สามารถลดการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งลำไส้ ซึ่งในงานวิจัยเหล่านี้ยังแสดงถึงการลดการเกิดมะเร็งรายใหม่และลดการเกิดมะเร็งระยะแพร่กระจายในกลุ่มที่ได้รับการตรวจคัดกรองอีกด้วย นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยอีกหลายฉบับที่ศึกษาในทำนองเดียวกัน โดยมีรายละเอียดทางปฏิบัติต่างกันบ้างเล็กน้อยแต่ผลงานวิจัยก็เป็นไปในทิศทางเดียวกัน⁵⁻⁹

ดังนั้นจึงสรุปได้ชัดเจนว่าการตรวจคัดกรองนี้จะช่วยให้ประชาชนโดยเฉลี่ยเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากมะเร็งลำไส้ลดลงและยังลดระยะแพร่กระจายของโรคมะเร็งด้วย

ความคุ้มค่าของโปรแกรมการตรวจคัดกรอง

การตรวจคัดกรองแม้จะเป็นประโยชน์ในด้านลดการเจ็บป่วยและเสียชีวิตจากโรคมะเร็งลำไส้ตามที่ชี้แจงมาแล้วก็ตาม แต่ควรคำนึงถึงผลเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการตรวจคัดกรองด้วยซึ่งอาจได้แก่ ภาวะแทรกซ้อน ผลบวก/ลบปลอม การเสียเวลา ความกังวลใจ ค่าใช้จ่ายในโครงการ จึงมีความพยายามศึกษาความคุ้มค่าโดยเทียบผลดีผลเสียของการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยใช้แบบจำลองและประมาณการ ซึ่งคือการแจกแจงเหตุการณ์ในอนาคตที่มีโอกาสเกิดกับประชากรเป็นทางเลือกต่างๆ แล้วคำนวณค่าใช้จ่ายที่จะเกิดขึ้นตามความน่าจะเป็นของแต่ละทางเลือกนั้นเป็นอัตราส่วนกับคุณประโยชน์ที่มักจะวัดออกมาเป็นปีสุขภาวะ เป็นค่าดัชนี ICER (incremental cost-effectiveness ratio) โดยมากมักทำแบบจำลองหลายๆ รูปแบบแล้วเปรียบเทียบว่าสถานการณ์ตามรูปแบบใดมีค่า ICER ต่ำที่สุด ซึ่งก็หมายความว่า “ถ้าลงทุน ”ซื้อ” รูปแบบนั้นก็จะได้ “ปีสุขภาวะ” ในราคาคุ้มค่าที่สุด แบบจำลองทางสถิติเพื่อพยากรณ์สถานการณ์ดังกล่าวนี้เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปและใช้เป็นแนวทางในการตัดสินใจระดับนโยบาย แต่ก็ยังมีจุดอ่อนอยู่หลายประการที่สำคัญที่สุดคือ ความไม่แน่นอนของอนาคต (เช่น เทคโนโลยีการตรวจรักษาที่ก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว, วิถีชีวิตที่เปลี่ยนไปทำให้ความเสี่ยงต่อการเจ็บป่วยเปลี่ยนไป, อาชีพ รายได้ ค่าครองชีพ เปลี่ยนไป ทำให้มูลค่าของปีสุขภาวะเปลี่ยนไป เป็นต้น) นอกจากนี้แบบจำลองก็ไม่ครอบคลุมถึงมูลค่าทางนามธรรมเช่น ความสะดวก-ความลำบากหรือทุกข์ทรมาน, ภาระงาน, ความสุขใจ-ทุกข์ใจ แต่ถึงแม้จะมีข้อด้อยจุดอ่อน ดังที่กล่าวมา กลับพบงานวิจัยจำนวนมากที่ศึกษาความคุ้มค่าของโปรแกรมตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ตามบริบทของแต่ละประเทศเป็นไปในทิศทางเดียวกัน ส่งผลถึงการวางนโยบายให้มีโปรแกรมตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ในหลายประเทศทั่วโลก

ความคุ้มค่าของโปรแกรมตรวจคัดกรองของแต่ละประเทศมีบริบทเฉพาะของประเทศนั้นๆ การอ้างอิงงานวิจัยต่างประเทศไม่สามารถตอบคำถามความคุ้มค่าของประเทศไทยได้ เนื่องจากความแตกต่างของมูลค่าสุขภาวะ, ต้นทุนการตรวจคัดกรอง, ต้นทุนการรักษา, อุบัติการณ์มะเร็ง, การเข้าถึงระบบสาธารณสุข และอื่นๆ อย่างไรก็ตามงานวิจัยจากประเทศอื่นสามารถช่วยชี้ทิศทางได้ โดยเฉพาะถ้าพบว่าหลายๆ ประเทศมีทิศทางเดียวกันและการศึกษาในประเทศที่มีลักษณะพื้นฐานใกล้เคียงกับประเทศไทย

ตารางที่ 1 แสดงงานศึกษาวิจัยเรื่องความคุ้มค่าของโปรแกรมตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ของประเทศต่างๆและประเทศไทย

ผู้วิจัย / ปี ค.ศ.	มาตรการตรวจคัดกรอง	สรุปผลลัพธ์	สรุปคำแนะนำ
Wong ¹⁰ / 2015 Hong Kong / China อายุ 50 ปีขึ้นไป	- Col (colonoscopy) ทุก 10 ปี - gFOBT ทุก 1ปี, 2ปี - FIT ทุก 1ปี, 2ปี	- มาตรการ Colonoscopy ดีกว่า gFOBT (ทั้งเพิ่มปีสุขภาวะและลดงบประมาณ) - มาตรการ biennial FIT ดีกว่า gFOBT และ colonoscopy (ทั้งเพิ่มปีสุขภาวะและลดงบประมาณ)	annual FIT คุ้มค่าที่สุด และราคาต่ำกว่าระดับความเต็มใจจ่าย (willing to pay)
Shape ¹² / 2012 Ireland	- gFOBT ทุก2ปี อายุ 55-74 - FIT ทุก2ปี อายุ 55-74 - flexible sigmoidoscopy (FSIG) อายุ 60ปี ครั้งเดียว	- มาตรการ FSIG มีค่า ICER ต่ำที่สุด เท่ากับ 589 €/QALYs ตามด้วย FIT (1696 €/QALYs) และ gFOBT (4428 €/QALYs) - มาตรการ FIT เพิ่ม QALYs ได้มากที่สุดเท่ากับ 0.02/คน ตามด้วย FSIG (0.006)	แนะนำ FIT ถ้าระดับความเต็มใจจ่าย น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4000 € แนะนำ FSIG ถ้าระดับความเต็มใจจ่าย น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1000 €
Telford ¹² / 2010 Canada	- gFOBT ทุก1ปี - FIT ทุก1ปี - Col ทุก10ปี	- มาตรการ gFOBT, FIT และ Colonoscopy มีค่า ICER เท่ากับ \$9,159 \$6,229 และ \$6,216 /QALYs ตามลำดับ	ทุกมาตรการมีความคุ้มค่าเมื่อระดับความเต็มใจจ่ายประมาณ 50,000 \$ /ปีสุขภาวะ
Shimbo ¹³ / 2005 Japan อายุ 40 ปีขึ้นไป	- gFOBT/ double gFOBT ทุก1ปี ตามด้วย DCBE - FIT ทุก1ปี, 2ปี - FIT ทุก1ปี >> DCBE - FIT ทุก1ปี >> DCBE + FSIG - FIT ทุก1ปี + FSIG ทุก3ปี ** ทุกมาตรการตรวจยืนยันด้วย col ถ้าผลบวก	- มาตรการ biennial FIT มีค่า ICER ต่ำที่สุด (\$10,100/LYS) ตามด้วย annual FIT (\$13,100/LYS), annual FIT >> BE (\$14,600/LYS) LYS=life years saved	biennial FIT เป็นมาตรการที่คุ้มค่าที่สุด (เนื่องจาก ICER ต่ำที่สุด) annual FIT เป็นมาตรการที่เหมาะสมเนื่องจากเพิ่มปีชีวิตได้ดีกว่า biennial FIT
Phisalprapa ¹⁴ / 2019 ประเทศไทย / อายุมากกว่า 50 ปี	- FIT ทุก1ปี - Col ทุก10ปี	- มาตรการ annual FIT และ colonoscopy มีค่า ICER เท่ากับ \$509.8/QALY และ \$646.5/QALY ตามลำดับ และเพิ่มปีสุขภาวะได้เท่ากับ 0.043 และ 0.084	ทั้งสองมาตรการมีความคุ้มค่า Colonoscopy เป็นมาตรการที่เหมาะสมเพราะเพิ่มปีสุขภาวะได้มากกว่าในระดับราคาที่เต็มใจจะจ่ายได้ annual FIT มีความเป็นไปได้มากกว่าเนื่องจาก ความจำกัดของแพทย์ส่องกล้อง

ผู้วิจัย / ปี ค.ศ.	มาตรการตรวจคัดกรอง	สรุปผลลัพธ์	สรุปคำแนะนำ
Dan ¹⁵ / 2012 Singapore	- FSIG อายุ 60ปี ครั้งเดียว - Col อายุ 60ปี ครั้งเดียว - FIT ทุก1ปี - DCBE ทุก5ปี - FSIG ทุก5ปี - FIT ทุก1ปี + FSIG ทุก5ปี - stool DNA ทุก 5ปี - CT Col (CTC) ทุก5ปี - Col ทุก10ปี - Hybrid : FIT อายุ 50-60ปี + Col อายุ 60-72ปี	- มาตรการ Hybrid (FIT + Col) มีค่า ICER ต่ำที่สุด (10,942 \$/QALY) รองลงมาได้แก่ Col (25,223 \$/QALY) , FIT (26,846 \$/QALY) และ FSIG once (27,843 \$/QALY)	แนะนำ Hybrid เป็นมาตรการตรวจคัดกรองที่คุ้มค่าที่สุด แต่ต้องใช้ทรัพยากรสูงโดยเฉพาะศักยภาพในการทำ colonoscopy จำนวนมาก
Huang ¹⁶ / 2014 China อายุ 40-74 ปี	- FOBT ทุก1ปี - FOBT + high risk factor questionnaire (HRFQ)*	- มาตรการ FOBT + HRFQ มีค่า ICER ต่ำกว่า (7732 Yuan/LYS) FOBT (11236 Yuan/LYS)	แนะนำให้ใช้ FOBT + HRFQ
* Having one or more of the following (1) first-degree relative(s) with CRC (2) personal history of cancers or intestinal polyps (3) two or more of the following - chronic diarrhea - chronic constipation - mucous and bloody stool - history of appendicitis or appendectomy - history of chronic cholecystitis or cholecystectomy - history of psychological trauma (e.g. divorce, death of relatives)			
Zauber ¹⁷ / 2009 American / อายุ 50ปี หรือ 65 ปีขึ้นไป โดยใช้แบบจำลอง ประชากร 3 แบบได้แก่ MISCAN, SimCRC และ CRC-SPIN	- gFOBT - FIT - FSIG - gFOBT+FSIG - COL - CT colonography (CTC)	ผลแตกต่างตามกลุ่มอายุประชากร - ประชากรอายุ 50 ปีขึ้นไป ทั้งสาม model พบว่ามาตรการ gFOBT ได้ผล ICER ต่ำที่สุด - ประชากรอายุ 65 ปีขึ้นไป ได้ผลแตกต่างกันในแต่ละ model 1. สำหรับ MISCAN model มาตรการ gFOBT ได้ผล ICER ต่ำที่สุด (5455 \$/LYG) 2. สำหรับ SimCRC model มาตรการ gFOBT+FSIG ได้ค่า ICER ต่ำที่สุด (5147\$/LYG) 3. สำหรับ CRC-SPIN model มาตรการ colonoscopy ได้ค่า ICER ต่ำที่สุด (6465\$/LYG)	งานวิจัยนี้มุ่งนำเสนอความคุ้มค่าของการใช้มาตรการ CTC เพื่อตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ ซึ่งพบว่าทุกมาตรการมีความคุ้มค่าและสำหรับมาตรการ CTC แม้ว่าจะมีราคาแพงกว่ามาตรการอื่นๆ แต่มี adherence ดีกว่ามาตรการอื่น และยังสามารถตรวจหาความผิดปกติของอวัยวะอื่นได้ด้วย

การประเมินคุณภาพของโปรแกรมการตรวจคัดกรอง

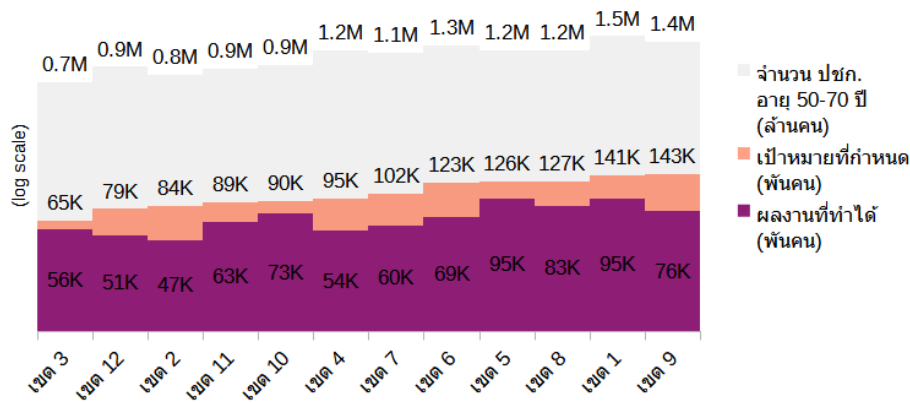
เป้าหมายหลักของโปรแกรมการตรวจคัดกรองก็คือ การลดอัตราเสียชีวิตจากโรคมะเร็งลำไส้ ลดการเป็นมะเร็งลำไส้ในระยะแพร่กระจายและลดอัตราป่วยจากโรคมะเร็ง การวัดคุณภาพของโปรแกรมตามเป้าหมายนี้ ต้องใช้เวลาประเมินผลระยะยาว การประเมินคุณภาพในระยะสั้นจึงได้แก่ การประเมินกระบวนการย่อยของโปรแกรมตรวจคัดกรอง ตั้งแต่อัตราครอบคลุม (Coverage) และประสิทธิภาพของการตรวจอุจจาระ อัตราส่งกล้องลำไส้ใหญ่ (Adherence) และคุณภาพของการส่งกล้องลำไส้ใหญ่ ดังนั้นการประเมินคุณภาพของโปรแกรมการตรวจคัดกรองจึงได้แก่การประเมินคุณภาพของกระบวนการย่อยต่างๆ เหล่านี้ แล้วจึงประเมินผลลัพธ์สุดท้ายจากอุบัติการณ์ อัตราป่วยระยะแพร่กระจายและอัตราตายจากมะเร็งในที่สุด

1. อัตราครอบคลุม (Coverage rate) การกำหนดเป้าหมายที่สอดคล้องกับบริบทของสังคม อาศัยข้อมูลพื้นฐานของประเทศ ทั้งด้านระบาดวิทยา ทรัพยากรด้านสาธารณสุข เศรษฐฐานะของประเทศ ความเข้าใจและความคาดหวังของสังคม ถ้าตั้งเป้าหมายน้อยเกินไปจะไม่ส่งผลกระทบต่อสุขภาวะมวลรวมและไม่มีประโยชน์ ขณะที่ตั้งเป้าหมายมากเกินไปเป็นการสิ้นเปลืองงบประมาณ

1.1 Coverage by targeting population ข้อมูลทางระบาดวิทยาถือเป็นข้อมูลพื้นฐานเบื้องต้นในการกำหนดเป้าประชากร การวางนโยบายเลือกกลุ่มคัดกรองให้ตรงเป้าหมาย ปฏิบัติตามได้ง่ายไม่ซับซ้อนและเหมาะสมกับบริบทด้านทรัพยากรและภาระงาน ถือเป็นหัวใจสำคัญของโครงการตรวจคัดกรอง สำหรับประเทศไทยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักพบในเพศชายมากกว่าหญิงเล็กน้อย (18.7 ต่อแสน และ 13.3 ต่อแสนประชากร) และพบมากขึ้นในช่วงอายุ 50 ปีขึ้นไป¹⁸ ดังนั้นการกำหนดเป้าหมายในขั้นแรกคือกลุ่มอายุ 50 ปีขึ้นไป ในขั้นต่อมาคือกำหนดจำนวนเป้าประชากรให้เหมาะสมกับภาระงาน ซึ่งยังไม่มีวิธีใดที่ดีพอจะช่วยตัดสินใจ แต่ต้องอาศัยมุมมองในเชิงนโยบายให้รอบด้าน การกำหนดจำนวนเป้าหมายให้ครอบคลุมมากน่าจะมีผลดีโดยตรงคือ ลดป่วยและลดตายจากโรคมะเร็งแต่อาจเป็นการสิ้นเปลืองและไม่คุ้มค่า (รูปที่ 2) นอกจากนั้นภาระงานตรวจคัดกรองมะเร็งอาจกระทบให้งานบริการสุขภาพด้านอื่นลดประสิทธิภาพลงได้ ดังนั้นตัวเลขอัตราครอบคลุมที่เหมาะสมจึงไม่สามารถระบุได้ชัดเจนแต่ตามอุดมคติยังถือว่าอัตราครอบคลุมยิ่งมากยิ่งดี

1.2 Coverage by participation ความมั่นใจในคุณประโยชน์ของการตรวจคัดกรองมะเร็งเป็นพื้นฐานสำคัญของความสำเร็จในการชักชวนประชาชนเข้าร่วมโปรแกรม ความมั่นใจนี้จะต้องเกิดทั้งระดับเจ้าหน้าที่บุคลากรสาธารณสุขและประชาชนโดยอาศัยความเข้าใจที่ถูกต้องตามหลักวิชาการ การถ่ายทอดความเข้าใจที่ถูกต้องตามความเป็นจริงทั้งข้อดีข้อเสียของโปรแกรมตรวจคัดกรองจะทำให้เกิดการถ่ายทอดความมั่นใจตามไปด้วยจนถึงประชาชน กระบวนการชุดความรู้ที่ทำให้เกิดความเข้าใจที่กระชับจะง่ายต่อการถ่ายทอดแต่ก็อาจคลาดเคลื่อนได้ ในขณะที่ถ้ากระบวนการชุดความรู้มีความละเอียดจะทำให้ถ่ายทอดต่อได้ยาก ดังนั้นการถ่ายทอดความรู้เพื่อให้เกิดความมั่นใจจึงต้องอาศัยหลายรูปแบบและดำเนินการอย่างต่อเนื่องข้ามหลายปีงบประมาณ อุปสรรคหรือข้อจำกัดในการดำเนินงานยังมีข้ออื่น ๆ อีกหลายอย่าง เช่น ภาระงานของบุคลากร การประสานงานระหว่างหน่วยงาน ค่านิยมของประชาชน การคมนาคมและการขนส่ง ความยากง่ายในการเข้าถึงบริการ เป็นต้น อัตราการครอบคลุม (Participation rate) นี้สะท้อนถึงประสิทธิภาพของการบริหารโครงการตรวจคัดกรองอย่างแท้จริง ควรใช้เป็นหนึ่งในดัชนีหลักในการติดตามคุณภาพของโปรแกรมตรวจคัดกรองสำหรับประเทศไทย

ผลงานการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ของประเทศไทยเฉลี่ยต่อปี พ.ศ. 2561-2564



รูปที่ 3 จำนวนเป้าหมายประชากรและจำนวนที่ได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่เฉลี่ยต่อปีแยกตามเขตสุขภาพที่ 1-12

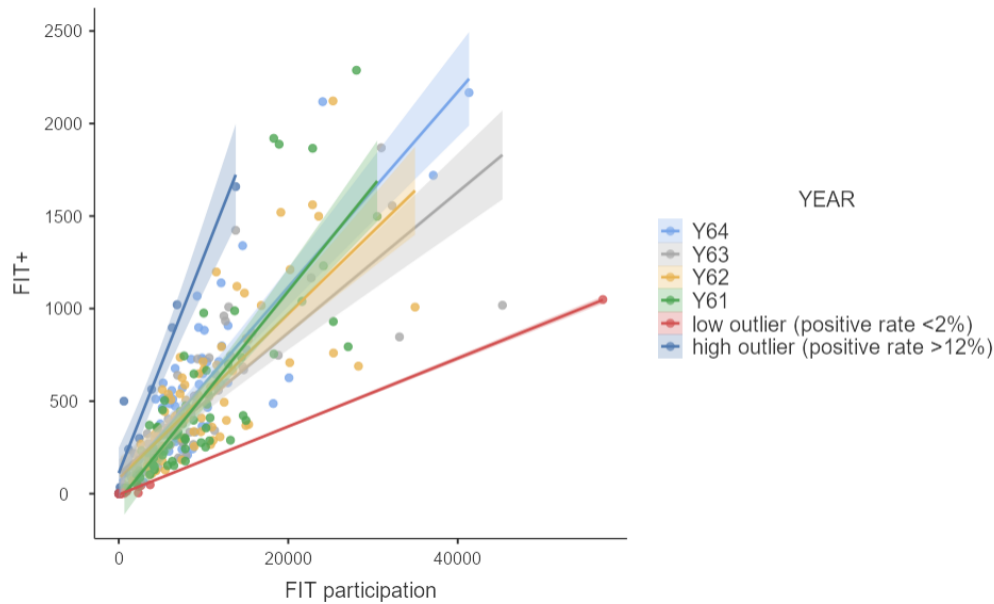
รูปที่ 3 แสดงถึงผลงานการตรวจคัดกรองแยกตามรายเขตสุขภาพต่อปี โดยเฉลี่ยระหว่างปี พ.ศ.2561-2564 มีจำนวนประชากรอายุ 50-70ปีทั้งหมด 12.9 ล้านคน ตั้งเป้าหมายตรวจ FIT เฉลี่ย 1.27 ล้านคนต่อปี (targeting coverage rate= 9.8%) และตรวจได้จริง 8.2 แสนคน (participation rate=65%)¹⁹

2. คุณภาพการตรวจอูจจาระ

2.1 FIT positive rate การกำกับคุณภาพการคัดกรองมะเร็งลำไส้ด้วยการตรวจเลือดแฝงในอุจจาระของหน่วยบริการ สามารถใช้ผลลัพธ์การตรวจเป็นตัวชี้วัดสำคัญ โดยอาศัยหลักการว่าอัตราผลบวกของการตรวจอูจจาระ (Positive rate) ของแต่ละพื้นที่ควรมีค่าเฉลี่ยใกล้เคียงกัน พื้นที่ใดตรวจอูจจาระได้ผลบวกสูงหรือต่ำกว่าค่าเฉลี่ยเกินไปแสดงถึงการหย่อนคุณภาพการตรวจของพื้นที่นั้น โดยปัจจัยที่เกี่ยวข้องในกระบวนการได้แก่ การคัดประชาชนให้ถูกตามเกณฑ์ คุณภาพของชุดตรวจ มาตรฐานห้องปฏิบัติการพยาธิคลินิก วิธีเก็บอุจจาระที่ถูกต้อง การเก็บและส่งสิ่งส่งตรวจ การอ่านและบันทึกผล การติดตามควบคุมคุณภาพ ปัจจัยต่างๆเหล่านี้เป็นเรื่องสำคัญของหน่วยบริการระดับปฐมภูมิซึ่งควรมีกระบวนการควบคุมคุณภาพภายใน โดยอาจมีการกำหนดดัชนีชี้วัดกระบวนการทำงานตามแต่ละพื้นที่ ผลบวกโดยทั่วไปมีอัตราเฉลี่ยประมาณ 0.8-15.4%²⁰ สำหรับประเทศไทยมีอัตราผลบวกเฉลี่ยปี พ.ศ.2561-2564 เท่ากับ 5.4% 5.2% 5.3% และ 5.8% ตามลำดับ¹⁹ อัตราเฉลี่ยนี้สามารถใช้เป็นค่าอ้างอิงเพื่อควบคุมคุณภาพสำหรับพื้นที่ระดับปฐมภูมิ โดยอาจถือเอาหน่วยบริการของทั้งอำเภอหรือทั้งจังหวัดรวมเป็นหนึ่งหน่วยในการควบคุมคุณภาพ

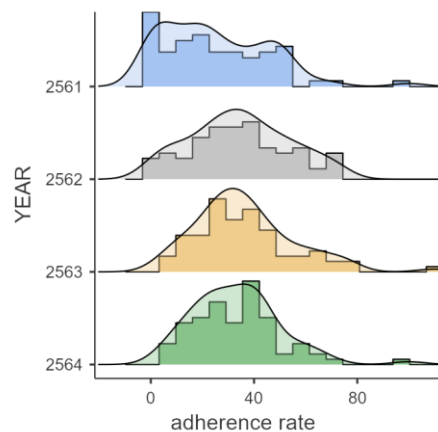
2.2 Outlier rate อัตราผลบวกที่ผิดจากค่าเฉลี่ยอาจเกิดขึ้นได้แม้ว่ากระบวนการตรวจคัดกรองทั้งหมดได้ทำตามมาตรฐานแล้ว เนื่องจากพื้นที่นั้นมีอุบัติการณ์ของโรคสูงหรือต่ำผิดปกติหรือเป็นไปตามโอกาสแบบสุ่ม แต่อัตราบวกที่ผิดจากปกติอย่างมาก (เช่นต่ำกว่า 2% หรือมากกว่า 12%) จะถือว่าเป็นเกิดจากความผิดพลาดในกระบวนการตรวจคัดกรองของหน่วยบริการนั้น สาเหตุที่ทำให้อัตราเฉลี่ยมากหรือน้อยผิดปกติบ่งชี้ถึงกระบวนการตรวจไม่ได้มาตรฐาน ซึ่งอาจเป็นจากขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งในกระบวนการทั้งหมดเช่น อัตราเฉลี่ยที่มากเกินไปอาจมีสาเหตุจากการคัดเลือกประชาชนไม่เหมาะสมโดยอาจเลือกคนที่มีอาการเข้าร่วมหรือจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการน้อยเกินไปเช่น ให้ผลบวก 2ใน10 คน คิดเป็น 20%หรือคุณภาพของชุดตรวจไม่ได้มาตรฐานหรือการอ่านและบันทึกข้อมูลในระบบผิดพลาด ดังนั้นการติดตามคุณภาพระดับประเทศอาจใช้อัตราของหน่วยบริการที่รายงานผลตรวจอยู่นอกเกณฑ์ที่กำหนดและเมื่อใช้หน่วยบริการระดับจังหวัดรวมเป็นหนึ่งหน่วยในการควบคุมคุณภาพ Outlier rate จึงได้แก่ ร้อยละของจำนวนจังหวัดที่อัตราผลบวกอยู่นอกเกณฑ์และร้อยละของจำนวนประชากรที่เข้ารับการตรวจในจังหวัดดังกล่าว เกณฑ์ดังกล่าวนี้ยังไม่มีกำหนดแน่ชัดแต่อาจถือเอาจากตัวเลขอัตราผลบวกในการศึกษาก่อนหน้า (ในรายงานนี้ขอใช้เกณฑ์ผลบวก

(2-12%) เมื่อนับตามกำหนดนิยามนี้ผลงานการตรวจคัดกรองของแต่ละจังหวัดในประเทศไทยระหว่างปี 2561-2564 มีจังหวัดที่มี outlier rate จำนวน 30 จังหวัด-ปี คิดเป็นอัตราเท่ากับ 9.9% แสดงในรูปที่ 4¹⁹



รูปที่ 4 อัตราผลบวกของการตรวจเลือดแฝงในอุจจาระแยกตามรายจังหวัด (ยกเว้นกรุงเทพมหานคร) ปี พ.ศ.2561-2564

3. อัตราส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (Adherence to colonoscopy) ผู้ที่ผลตรวจอุจจาระเป็นบวกสมควรจะได้รับการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ภายในระยะเวลา 6 เดือนหรือไม่เกิน 1 ปี การส่องกล้องเป็นกระบวนการสำคัญที่สุดของการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ เนื่องจากการยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตัดชิ้นเนื้อตรวจและยังสามารถทำ Polypectomy เพื่อป้องกันการพัฒนากลายเป็นมะเร็งได้ด้วย เหตุที่ทำให้ไม่ได้รับการส่องกล้องภายในระยะเวลาที่เหมาะสมมีมากมายหลายสาเหตุ เช่น ผู้ป่วยเริ่มมีอาการจนเข้าสู่ระบบการรักษาไปก่อน ผู้ป่วยรู้สึกไม่มั่นใจและกลัวภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้องหรือเกิดเหตุสุดวิสัยอย่างอื่น เป็นต้น แต่มีปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวกับการควบคุมคุณภาพและควรจัดการได้แก่ จำนวนบุคลากร อุปกรณ์และศักยภาพด้านการส่องกล้องในพื้นที่ การชี้ตัวและนัดหมายให้มาทำการส่องกล้อง การประสานงานเพื่อนัดหมายระหว่างหน่วยปฐมภูมิกับหน่วยทุติยภูมิหรือตติยภูมิ ขั้นตอนการส่งตัวและระบบการเรียกเก็บค่าบริการ อัตราส่องกล้องนับเป็นดัชนีที่สำคัญอย่างยิ่งต่อคุณภาพของโปรแกรมตรวจคัดกรอง ควรใช้เป็นดัชนีหลักในการควบคุมคุณภาพโปรแกรมคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ ควรมีการกำหนดเป้าหมายให้เหมาะสมและหาวิธีลดข้อจำกัดต่างๆ ลดเงื่อนไขการเข้าถึงบริการ เพื่อให้พัฒนางานบริการได้ตามเป้า สำหรับโครงการตรวจคัดกรองของประเทศไทย พ.ศ.2561-2564 มีอัตราส่องกล้องลำไส้ใหญ่สะสมเท่ากับ 31% โดยมีเพียง 1 จังหวัดที่สามารถให้บริการส่องกล้องได้มากกว่า 75% และมีเพียง 10 จังหวัดส่องกล้องสะสมได้มากกว่า 50% ตั้งแต่ปี 2561-2564 (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 Adherence rate of colonoscopy ของแต่ละจังหวัด

อัตราส่องกล้องที่แนะนำคือ 80-90%²¹ ประชาชนที่ผลตรวจอุจจาระเป็นบวกและยังไม่ได้รับการส่องกล้องถือเป็นความเสี่ยงต่อการลุกลามของโรคและส่งผลต่อคุณภาพโครงการคัดกรอง อัตราส่องกล้องที่ต่ำมากของโครงการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ของประเทศไทยตั้งแต่ปี 2561-2564 ถือเป็นความบกพร่องของโครงการอย่างมาก ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพในลำดับถัด ๆ ไป ข้อสำคัญคือส่งผลให้ไม่สามารถลดอุบัติการณ์ ลดระยะแพร่กระจาย ลดอัตราตายจากโรคมะเร็งลำไส้ได้และไม่สามารถเพิ่มปีสุขภาวะโดยรวมได้

4. คุณภาพการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ การส่องกล้องลำไส้ใหญ่เป็นกระบวนการสำคัญที่สุดของโปรแกรมคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ ถ้าขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งในกระบวนการนี้บกพร่องจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพของโปรแกรมคัดกรองโดยรวม ดังนั้นจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการควบคุมคุณภาพของขั้นตอนการส่องกล้อง ตั้งแต่เตรียมลำไส้ให้เหมาะสม การส่องกล้องสำเร็จ (Cecal Intubation) ตรวจพบและตัดติ่งเนื้อ polyp (Polyp Detection Rate: PDR หรือ Adenoma Detection Rate: ADR) การตรวจพบมะเร็ง (Cancer Detection Rate) และการเกิดภาวะแทรกซ้อน คุณภาพของขั้นตอนต่าง ๆ นี้ ควรจะดีขึ้นถ้ามีการดำเนินการอย่างต่อเนื่อง

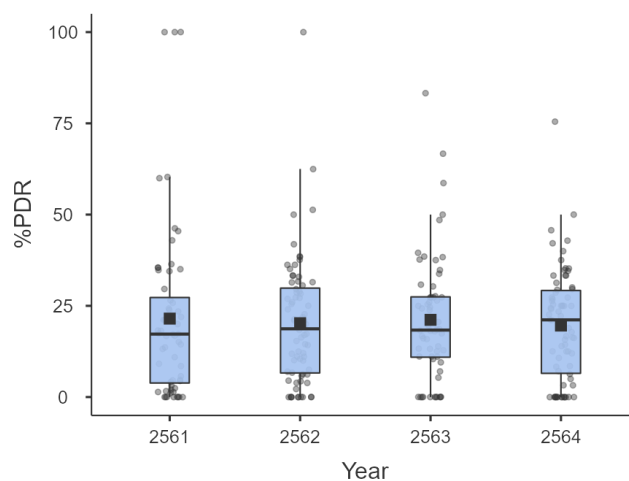
4.1 Adequacy rate of bowel preparation การเตรียมลำไส้เพื่อส่องกล้องไม่ดีพอส่งผลต่อตัวชี้วัดอื่นเป็นลำดับลงไปคือ ทำให้ลดอัตราส่องกล้องสำเร็จ, ลดอัตราพบและตัดติ่งเนื้อ, ลดอัตราพบเนื้องอกมะเร็ง, เพิ่มเวลาทำหัตถการและอาจต้องนัดส่องกล้องใหม่ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงเกิดภาวะแทรกซ้อนและท้ายที่สุด ทำให้อุบัติการณ์โรคมะเร็งไม่ลดลงและไม่ลดอัตราตายจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ การกำหนดดัชนีด้านการพร้อมของการเตรียมลำไส้จึงมีความสำคัญเพราะเป็นจุดเริ่มของคุณภาพการส่องกล้องและเป็นข้อตรวจสอบความน่าเชื่อถือของตัวชี้วัดอื่นที่เกี่ยวข้องตามลำดับลงไป ข้อจำกัดของการกำหนดตัวชี้วัดนี้คือมาตรฐานของคำนิยามเรื่อง “ความพอเหมาะ” (Adequate) ของการเตรียมลำไส้ซึ่งมีเกณฑ์ใช้ในการแบ่งความสะอาดของการเตรียมลำไส้มากมายเช่น Aronchick Scale, Boston Bowel Preparation Scale, Ottawa Bowel Preparation Scale, Harefield Cleansing Scale เป็นต้น ในแต่ละเกณฑ์ดังกล่าวก็ยังไม่มีการระบุว่าคะแนนการเตรียมลำไส้เท่าใด จึงถือว่ามีความพอเหมาะและให้ใครเป็นผู้ประเมิน²² การทำให้ตัวชี้วัดนี้เป็นมาตรฐานเดียวกันทั้งประเทศจึงเป็นไปได้ยากแต่ควรกำหนดให้ทำในระดับสถานพยาบาลหรือระดับจังหวัดเพื่อให้มีหลักและทิศทางในการพัฒนาคุณภาพการส่องกล้องต่อไป อัตราเตรียมลำไส้เหมาะสมที่แนะนำสำหรับโครงการคัดกรองมะเร็งคืออย่างน้อย 90% สำหรับประเทศไทยยังไม่เคยมีรายงานอัตราเตรียมลำไส้เหมาะสมสำหรับโครงการคัดกรองมะเร็งเลย แต่มีรายงานคุณภาพการเตรียมลำไส้เพื่อวินิจฉัยโรคโดยใช้ Aronchick Scale และใช้ยาระบายล้างลำไส้ต่างกัน 3 ตำรับยา พบว่าอัตราเตรียมลำไส้เหมาะสม เท่ากับ 91% (182 ใน 200 คน)²³

4.2 Cecal intubation rate ความชำนาญของแพทย์เป็นปัจจัยหลักของอัตราการส่องกล้องสำเร็จ ปัจจัยอื่นได้แก่จำนวนหัตถการต่อปีของแพทย์และของสถานพยาบาลเพื่อรักษาระดับความชำนาญของระบบและทีมงาน ความสะอาดของการเตรียมลำไส้, การใช้ยาช่วยในระหว่างทำหัตถการและปัจจัยด้านลักษณะทางกายวิภาคของตัวผู้ป่วยเอง สถานพยาบาลที่เพิ่งเริ่มให้บริการส่องกล้องอาจมีอัตราส่องกล้องสำเร็จต่ำกว่ามาตรฐาน ควรให้แพทย์ที่มีความชำนาญเป็นผู้แนะนำจนสามารถดำเนินการได้เอง ซึ่งอาจใช้เวลาช้าหรือเร็วขึ้นกับจำนวนการทำหัตถการอัตราส่องกล้องสำเร็จที่แนะนำคือ 90-95%²⁴ ซึ่งเป็นดัชนีคุณภาพที่ควรติดตามต่อเนื่องในทุกสถาบันสำหรับโครงการคัดกรองมะเร็งของประเทศไทยยังไม่มีเก็บข้อมูลด้านตัวชี้วัดนี้ในวงกว้าง ในอนาคต ถ้าโครงการคัดกรองมะเร็งมีความต่อเนื่องก็สมควรที่จะกำกับติดตามดัชนีนี้เพิ่มขึ้นต่อไป

4.3 Polyp Detection Rate (PDR) / Adenoma Detection Rate (ADR) อัตราการตรวจพบเนื้องอกชนิด adenoma (ADR) เป็นดัชนีสำคัญที่บอกคุณภาพของการส่องกล้อง แต่ในทางปฏิบัติพบว่าการสืบค้น

ดัชนี ADR นี้ทำได้ยากเนื่องจากต้องเชื่อมโยงข้อมูลของผลส่องกล้องกับผลพยาธิวิทยา ขณะที่ดัชนี PDR สืบค้นได้ง่ายกว่ามากเพราะอาศัยข้อมูลจากผลส่องกล้องและการทำหัตถการ polypectomy เท่านั้น การกำกับคุณภาพโปรแกรมคัดกรองระดับประชากรนั้นอนุโลมให้ใช้ PDR แทน ADR ถือว่าเป็นที่ยอมรับได้ เพราะมีความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีทั้งสองอย่างชัดเจน แต่ควรวางแผนเป้าหมายให้สามารถทำข้อมูลระดับประเทศ ให้ละเอียดยิ่งขึ้นจนสามารถสืบค้นดัชนี ADR ได้ในวงกว้างเพื่อให้สามารถกำกับคุณภาพโปรแกรมคัดกรองได้ดียิ่งขึ้น

ดัชนี PDR และ ADR ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างได้แก่ อุบัติการณ์ของโรค เพศ อายุ คุณภาพการเตรียมลำไส้ ความชำนาญของแพทย์ ความพร้อมของอุปกรณ์ ประสิทธิภาพของอุปกรณ์กล้องและซอฟต์แวร์ช่วยค้นหาติ่งเนื้อ ปัจจัยที่ควรเน้นเพื่อพัฒนามากที่สุดคือความชำนาญของแพทย์และทีมงาน สถานบริการใดมีดัชนี PDR ต่ำ มักจะแสดงถึงการขาดความชำนาญของแพทย์และทีมงาน ช่วงเฉลี่ย PDR ที่แนะนำคือประมาณ 17.9-66% ในเพศชายและ 11.3-43.1% ในเพศหญิง ช่วงเฉลี่ย ADR ประมาณ 15.4-44.7% ในเพศชายและ 6.1-25.8% ในเพศหญิง^{25,26} อัตราเฉลี่ย PDR ในโครงการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ของประเทศไทย ปี พ.ศ.2561-2564 เท่ากับร้อยละ 18.6, 20.1, 22.2 และ 26.5 ตามลำดับ (แสดงในรูปที่ 6)¹⁹ ถ้ากำหนดเกณฑ์ให้อัตรา PDR ที่ยอมรับได้เท่ากับร้อยละ 10-60 จะมีจังหวัดที่ทำผลงานในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ร้อยละ 66.8 นับว่าต่ำกว่ามาตรฐานที่แนะนำ ทำให้อาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์โดยรวมของโครงการ จึงควรเร่งให้มีแนวทางกำกับคุณภาพการส่องกล้องให้ครอบคลุมทุกจังหวัดต่อไป



รูปที่ 6 อัตราการตรวจพบติ่งเนื้อ (polyp detection rate) ของแต่ละจังหวัด

4.4 cancer detection rate ในมุมมองด้านคุณภาพของการส่องกล้องลำไส้สำหรับโครงการคัดกรองนั้น อัตราค้นหาพบโรคมะเร็งมีความสำคัญน้อยกว่าอัตราการพบติ่งเนื้อ เพราะปัจจัยหลักที่เกี่ยวข้องกับอัตราการตรวจพบมะเร็งคืออุบัติการณ์โรคมะเร็งของประชากร ซึ่งเป็นปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับคุณภาพการส่องกล้อง แต่ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับประเด็นคุณภาพ เช่น ความพร้อมของการเตรียมลำไส้ ความชำนาญของแพทย์ ส่งผลต่ออัตราการตรวจพบมะเร็งไม่มาก ดังนั้นตัวชี้วัดเพื่อควบคุมคุณภาพการส่องกล้องเรื่องการตรวจพบมะเร็งต้องใช้คู่กับอัตราการตรวจพบติ่งเนื้อ ตัวอย่างเช่น ถ้าอัตราการพบติ่งเนื้อสูงได้ตามเกณฑ์แต่อัตราการพบมะเร็งต่ำ ยังแปลความหมายได้ว่าคุณภาพการส่องกล้องได้มาตรฐาน แต่มีอุบัติการณ์โรคมะเร็งต่ำจริง ในขณะที่ถ้าอัตราการพบติ่งเนื้อต่ำกว่าปกติแต่อัตราการตรวจพบมะเร็งสูง อาจหมายถึง คุณภาพการส่องกล้องไม่ได้มาตรฐานและการคัดเลือกประชากรเข้าร่วมโครงการไม่เหมาะสม อย่างไรก็ตามอัตราการตรวจพบมะเร็งในประชากรที่ผลการตรวจพบเลือดแฝงในอุจจาระควรจะสูงกว่าอุบัติการณ์มะเร็งของประชากรทั่วไป

อัตราการส่องกล้องพบมะเร็งโดยทั่วไปประมาณ 1.9-7%²⁰ และมีรายงานของ Khuhaprema และคณะ ได้ศึกษาผลการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ของประชากรไทยจังหวัดลำปาง มีอัตราการส่องกล้องพบมะเร็งเท่ากับ 3.7%²⁷ สำหรับผลงานการตรวจคัดกรองโดยการดำเนินงานของ service plan ระหว่างปี พ.ศ.2561-2564 มีอัตราการส่องกล้องพบมะเร็งเท่ากับ 2.7%, 3.1%, 3.3% และ 3.7% ตามลำดับ¹⁹

4.5 Complication rate ภาวะแทรกซ้อนจากการตรวจคัดกรองถือเป็นปัจจัยสำคัญที่ต้องควบคุมคุณภาพให้ดี ต้องคำนึงถึงผลดีผลเสียที่อาจเกิดขึ้น ความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนแม้จะน้อยแต่ถ้ารุนแรงอาจทำให้คุณประโยชน์ของการตรวจคัดกรองด้อยลงไปจนไม่คุ้มค่าภาวะแทรกซ้อนที่มีความสำคัญยิ่งต่อการควบคุมคุณภาพการตรวจคัดกรอง ได้แก่ อัตราเกิดลำไส้ทะลุและอัตราเกิดเลือดออก เพราะภาวะแทรกซ้อนนี้เป็นอันตรายต่อสุขภาพ คุณภาพชีวิต ค่าใช้จ่าย รวมทั้งอาจถึงแก่ชีวิตได้ ปัจจัยสำคัญที่สุดในการควบคุมภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้คือความชำนาญของแพทย์ส่องกล้อง ส่วนปัจจัยอื่นมีผลน้อยกว่าเช่น คุณภาพการเตรียมลำไส้ ความพร้อมของอุปกรณ์และความชำนาญของทีมส่องกล้อง การใช้ยาลดอาการปวดหรือลดลำไส้บีบตัว สำหรับภาวะแทรกซ้อนอื่นเช่น อาการปวดท้องรุนแรงหลังส่องกล้อง เป็นลมหมดสติชั่วคราว ภาวะช็อคหรือภาวะแทรกทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ก็เป็นภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้จากการส่องกล้องและควรระวังแต่ก็ไม่ใช้เป็นดัชนีควบคุมคุณภาพสำหรับโครงการคัดกรองมะเร็งลำไส้ระดับประชากร

4.5.1 Perforation rate อัตราเกิดลำไส้ทะลุจากการส่องกล้องจะสูงขึ้นถ้าทำหัตถการ เช่น polypectomy ด้วย อัตราเกิดลำไส้ทะลุจากการส่องกล้องโดยที่ไม่ทำหัตถการที่แนะนำคือไม่เกิน 1 ต่อ 1000 ครั้งและอัตราเกิดลำไส้ทะลุจากการส่องกล้องและทำ polypectomy ที่แนะนำคือไม่เกิน 2 ต่อ 1000 ครั้ง ในรายงานของ Lohsiriwat และคณะ²⁸ ได้ศึกษาอัตราเกิดลำไส้ทะลุจากการส่องกล้องลำไส้จำนวน 17,357 ครั้ง พบว่าเกิดลำไส้ทะลุ 15 ราย (0.9 ต่อ 1000) และเสียชีวิต 2 ใน 15 ราย (13%) สำหรับโครงการตรวจคัดกรองของประเทศไทยระหว่างปี 2561-2563 ยังไม่สามารถสืบค้นอัตราการเกิดลำไส้ทะลุได้ ปัจจุบันจึงยังไม่อาจประเมินคุณภาพในข้อพิจารณานี้ในภาพรวมได้ แต่ควรวางแผนทางให้แต่ละพื้นที่มีการติดตามควบคุมคุณภาพเองและวางแผนเป้าหมายให้มีการรายงานอย่างเป็นระบบเพื่อให้สามารถสืบค้นเพื่อประเมินคุณภาพของการส่องกล้องในแงุ่มที่ครบถ้วนต่อไป

4.5.2 Bleeding ภาวะแทรกซ้อนเรื่องภาวะเลือดออกหลังส่องกล้องมีดัชนีที่นิยามวัดกันคือ อัตราเกิดเลือดออกหลังทำ polypectomy จนจำเป็นต้องให้เลือด (post-polypectomy bleeding requiring transfusion) โดยอัตราที่แนะนำคือน้อยกว่า 1% สำหรับโครงการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ของประเทศไทยยังไม่มีเก็บข้อมูลนี้ในวงกว้างอย่างเป็นระบบแต่ควรผลักดันให้แต่ละพื้นที่ประเมินความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนนี้และรวบรวมรายงานข้อมูลนี้เพื่อเป็นแนวทางพัฒนาโครงการในภาพรวมต่อไป

5.คุณภาพการเก็บและประเมินผลข้อมูล คุณภาพของข้อมูลถือเป็นหัวใจสำคัญของการประเมินคุณภาพโครงการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ การเก็บบันทึกและรวบรวมข้อมูลจึงมีความสำคัญมากต่อการพัฒนาความสำเร็จของโครงการในระยะยาว ชุดข้อมูลที่ใช้อาจแบ่งเป็น 2 ระดับ ได้แก่ ชุดข้อมูลมาตรฐานขั้นต่ำ (standardized minimal dataset) ที่กำหนดให้ทุกสถานพยาบาลต้องเก็บส่งข้อมูลเข้าส่วนกลางอย่างเป็นระบบและชุดข้อมูลเชิงลึกที่แนะนำให้แต่ละพื้นที่เก็บข้อมูลเพื่อควบคุมคุณภาพของสถานพยาบาลของตน โดยสามารถสืบค้นได้เมื่อมีการขอข้อมูล

ปีที่ 42 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม-สิงหาคม

5.1 ฐานข้อมูลหลัก ในทางนโยบายของประเทศไทยได้กำหนดให้มีการบันทึกข้อมูลมาตรฐานขั้นต่ำของการให้บริการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ลงในระบบฐานข้อมูลของสถานพยาบาลและส่งเข้าระบบคลังข้อมูลด้านการแพทย์และสุขภาพ 43 แฟ้ม (Health Data Center HDC) ตั้งแต่ปี พ.ศ.2561 ทำให้สามารถ

นำฐานข้อมูลชุดนี้มีมาวิเคราะห์ผลตามดัชนีชี้วัดได้ ได้แก่ coverage rate, FIT positive rate, adherence to colonoscopy, polyp detection rate และ cancer detection rate แต่กระบวนการเก็บข้อมูลนี้ก็ยังมีความมีโอกาสไม่ครบถ้วนหรือคลาดเคลื่อนได้ ตัวอย่างเช่น ในปี พ.ศ.2561 มี 2 จังหวัดที่บันทึกข้อมูลการตรวจอุจจาระเพียง 2 รายต่อปีหรือในปี 2563 มีจังหวัดที่บันทึกผลตรวจอุจจาระเป็นบวก 500 ราย จากการตรวจอุจจาระ 608 ราย (รูปที่ 4) การประเมินผลข้อมูลและแจ้งให้พื้นที่รับทราบผลน่าจะทำให้คุณภาพของข้อมูลดีขึ้นในปีต่อ ๆ ไปและควรใช้ดัชนีชี้วัดเดิมอย่างต่อเนื่องเพื่อสามารถวิเคราะห์เปรียบเทียบกับช่วงเวลาอื่นและพื้นที่อื่นได้

5.2 ข้อจำกัดของฐานข้อมูลหลัก ฐานข้อมูล HDC มาจากหน่วยงานภาครัฐเท่านั้น ทำให้ขาดข้อมูลจากสถานพยาบาลมหาวิทยาลัยหรือสถานพยาบาลเอกชนอื่น นอกจากนี้สถานพยาบาลรัฐบางแห่งก็ทำข้อมูลไม่ครบถ้วนหรือเข้าใจคลาดเคลื่อนเรื่องรหัสหัตถการในโครงการ ทำให้ข้อมูลในรายงานฉบับนี้คลาดเคลื่อนไปบ้าง โดยเฉพาะข้อมูลการส่องกล้องลำไส้ เพราะจากการสอบถามบุคลากรในสถานพยาบาลยืนยันว่ามีกิจกรรมส่องกล้องตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้แต่กลับไม่มีตัวเลขผลงานปรากฏในฐานข้อมูล HDC และยังมีประชาชนบางส่วนเข้ารับบริการส่องกล้องที่สถานพยาบาลอื่นนอกเหนือจากภาครัฐ ทำให้ตัวเลข adherence to colonoscopy ที่แท้จริงน่าจะสูงกว่าในรายงานฉบับนี้อยู่บ้าง ในอนาคตควรมีการวางระบบฐานข้อมูลสาธารณสุขให้ครอบคลุมทุกภาคส่วน

5.3 ฐานข้อมูลเฉพาะทาง เป็นส่วนชุดข้อมูลเชิงลึกที่จะสามารถวิเคราะห์ดัชนีคุณภาพที่ละเอียดขึ้นได้ ได้แก่ adenoma detection rate, quality of colonoscopy (adequacy rate of bowel preparation, cecal intubation rate, complication rate) ไม่สามารถสืบค้นจากคลังข้อมูลกลางได้แต่ควรจะสามารถสืบค้นได้จากสถานพยาบาลโดยตรง

6.คุณภาพโปรแกรมคัดกรองโดยรวม ในท้ายที่สุดคุณภาพของโครงการคัดกรองมะเร็งลำไส้ที่ต้องการคือ ลดอัตราป่วยและอัตราการตายจากโรคมะเร็งลำไส้ ผลลัพธ์นี้จะแสดงถึงความสำเร็จหรือความล้มเหลวของโครงการคัดกรอง โดยต้องประเมินในระยะเวลาที่เหมาะสมคืออย่างน้อย 7-15 ปี หลังจากเริ่มโครงการหรืออาจต้องรอถึง 20 ปี เนื่องจากโครงการยังไม่สมบูรณ์ในช่วงแรกของการดำเนินงาน นอกจากนี้สถานการณ์โรคระบาดโควิด ยังทำให้การดำเนินกิจกรรมการตรวจคัดกรองในปี พ.ศ.2563-2564 ลดลงอย่างมาก อาจทำให้ผลลัพธ์ที่ต้องการล่าช้าไปอีกประมาณ 2 ปี ดังนั้นในประมาณปี พ.ศ.2570-2581 น่าจะเห็นผลลัพธ์โดยรวมของโครงการคัดกรองมะเร็งนี้และคาดหวังไว้ว่าอัตราป่วยและอัตราการตายจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประเทศไทยจะลดลง

เอกสารอ้างอิง

1. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med. 1993;328:136 [PubMed:8474513][PMID:8474513]
2. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The Effect of Fecal Occult-Blood Screening on the Incidence of Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2000;343(22):1603-7.

3. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996;348:1472-7.[PubMed: 8942775][PMID:8942775]
4. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996;348:1467-71 [PubMed: 8942774] [PMID: 8942774]
5. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut*. 2002;50(1):29-32. doi:10.1136/gut.50.1.29
6. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2008;95(8):1029-1036. doi:10.1002/bjs.6136
7. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996;348(9040):1472-77. doi:10.1016/S0140-6736(96)03386-7
8. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut*. 2002;50(6):840-44. doi:10.1136/gut.50.6.840
9. Zheng S, Chen K, Liu X, et al. Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(1):51-8. doi:10.1007/s10350-004-6496-2
10. Wong CKH, Lam CLK, Wan YF, Fong DYT. Cost-effectiveness simulation and analysis of colorectal cancer screening in Hong Kong Chinese population: comparison amongst colonoscopy, guaiac and immunologic fecal occult blood testing. *BMC Cancer*. 2015;15(1):705. doi:10.1186/s12885-015-1730-y
11. Sharp L, Tilson L, Whyte S, et al. Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: A comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy. *Br J Cancer*. 2012;106(5):805-16. doi:10.1038/bjc.2011.580
12. Telford JJ, Levy AR, Sambrook JC, Zou D, Enns RA. The cost-effectiveness of screening for colorectal cancer. *CMAJ*. 2010;182(12):1307-13. doi:10.1503/cmaj.090845
13. Shimbo T, Glick HA, Eisenberg JM. Cost-effectiveness analysis of strategies for colorectal cancer screening in Japan. *Int J Technol Assess Health Care*. 1994; 10(3) :359-75. doi:10.1017/s0266462300006607
14. Phisalprapa P, Supakankunti S, Chaiyakunapruk N. Cost-effectiveness and budget impact analyses of colorectal cancer screenings in a low- and middle-

- income country: example from Thailand. *J Med Econ.* 2019;22(12):1351-1361. doi:10.1080/13696998.2019.1674065
15. Dan YY, Chuah BY, Koh DC, Yeoh KG. Screening based on risk for colorectal cancer is the most cost-effective approach. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(3):266-71.e716. doi:10.1016/j.cgh.2011.11.011
 16. Huang W, Liu G, Zhang X, et al. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening protocols in urban Chinese populations. *PLoS One.* 2014;9(10):e109150. doi:10.1371/journal.pone.0109150
 17. Zauber AG, Knudsen AB, Rutter CM, et al. Cost-Effectiveness of CT Colonography to Screen for Colorectal Cancer. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); January 22, 2009.
 18. Rojanamatin J, Ukranun W, Supaattagorn P, et al (2021). Cancer in Thailand Vol. X, 2016-2018. Bangkok: National Cancer Institute. Available from: <http://www.nci.go.th>.
 19. HDC Service.ข้อมูลเพื่อตอบสนอง Service Plan สาขามะเร็ง : ประชากรกลุ่มเป้าหมาย ได้รับการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง (coverage ตามโครงการคัดกรอง service planสาขามะเร็ง).(อินเทอร์เน็ต);เข้าถึงเมื่อ 8 สิงหาคม 2565:เข้าถึงได้จาก https://hdcservicemoph.go.th/hdc/reports/report.php?source=pformatted/formatg.php&cat_id=59acae7a68f02c8e2c0cb88dfc6df3b3&id=c9368ec68b5aae4446b802ef018796c7
 20. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev.*2007;2007(1):CD001216.Published2007 Jan 24. doi:10.1002/14651858.CD001216.pub2
 21. Moss S, Ancelle-Park R, Brenner H; International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Evaluation and interpretation of screening outcomes. *Endoscopy.* 2012;44 Suppl 3:SE49-SE64. doi:10.1055/s-0032-1309788
 22. Kastenberg D, Bertiger G, Brogadir S. Bowel preparation quality scales for colonoscopy. *World J Gastroenterol.* 2018;24(26):2833-43. doi:10.3748/wjg.v24.i26.2833
 23. Bhanthumkomol P, Siramolpiwat S, Vilaichone RK. Incidence and predictors of inadequate bowel preparation before elective colonoscopy in Thai patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(24):10763-10768. doi:10.7314/apjcp.2014.15.24.10763
 24. Schoenfeld PS, Cohen J. Quality indicators for colorectal cancer screening for colonoscopy. *Tech Gastrointest Endosc.* 2013;15(2):59-68. doi:10.1016/j.tgie.2013.

02.005

25. Hoff G, Botteri E, Hoie O, Garborg K, Wiig H, Huppertz-Hauss G, et al. Polyp detection rates as quality indicator in clinical versus screening colonoscopy. *Endosc Int Open*. 2019;7(2):E195-E202. doi:10.1055/a-0796-6477
26. Williams JE, Le TD, Faigel DO. Polypectomy rate as a quality measure for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(3):498-506. doi:10.1016/j.gie.2010.08.008
27. Khuhaprema T, Sangrajrang S, Lalitwongsa S, Chokvanitphong V, Raunroadroong T, Ratanachu-ek T, et al. Organised colorectal cancer screening in Lampang Province, Thailand: preliminary results from a pilot implementation programme. *BMJ Open* 2014;4:e003671. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003671
28. Lohsiriwat V, Sujarittanakarn S, Akaraviputh T, Lertakyamanee N, Lohsiriwat D, Kachinthorn U. Colonoscopic perforation: A report from World Gastroenterology Organization endoscopy training center in Thailand. *World J Gastroenterol*. 2008;14(43):6722-25. doi:10.3748/wjg.14.6722

การกลายพันธุ์ของยีน KRAS ในมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก

ปัทมา วงศ์ศิริศิลป์

บทคัดย่อ มะเร็งปอดเป็นสาเหตุการตายจากโรคมะเร็งที่สำคัญของโลก โดยเฉพาะมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (Non-small cell lung cancer; NSCLC) ที่พบได้ถึงร้อยละ 85 ของมะเร็งปอดทั้งหมด การกลายพันธุ์ของยีน Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS) มีความสำคัญต่อการเกิดโรคมะเร็งและพบการกลายพันธุ์นี้กว่า 30% ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC โปรตีน KRAS ทำหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโตและแบ่งตัวของเซลล์ การกลายพันธุ์ของยีน KRAS ทำให้มีสัญญาณกระตุ้นมากกว่าปกติ เซลล์จึงเติบโตและแบ่งตัวผิดปกติจนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่พบการกลายพันธุ์ของยีน KRAS มักตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดน้อยและดื้อต่อยาพุ่งเป้าในกลุ่ม EGFR inhibitor อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยยาในกลุ่ม Immune check point inhibitor ให้ผลดี สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยได้ Sotorasib หรือ AMG510 เป็นยาพุ่งเป้าที่จำเพาะกับการกลายพันธุ์ของยีน KRAS Codon12 (G12C) ได้ถูกอนุมัติให้ใช้เป็นครั้งแรกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ในปี พ.ศ. 2564 ถือเป็นความหวังที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ บทความนี้จะรวบรวมข้อมูลแสดงบทบาทของยีน KRAS ในมะเร็งปอดชนิด NSCLC รวมถึงแนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ด้วย (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:104-114)

คำสำคัญ: ยีน KRAS มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก การกลายพันธุ์ของยีน ยามะเร็ง ตัวบ่งชี้

กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วันที่รับบทความ 27/06/2565, วันที่แก้ไข 07/07/2565, วันที่ตอบรับบทความ 19/07/2565

KRAS mutation in Non-Small Cell Lung Cancer

by Pattama Wongsirisin

National Cancer Institute,Thailand

Abstract Lung cancer is the leading cause of cancer deaths worldwide. Especially, non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 85% of all lung cancer cases. Oncogenic mutations in the Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS) gene play an important role in tumorigenesis and are mutated in approximately 30% of all NSCLC patients. KRAS functions by propagating signal transduction pathways upon activation and is involved in cell differentiation and cell growth. Mutations of the KRAS gene result in uncontrolled proliferation and development of cancer. NSCLC patients with KRAS mutation respond poorly to chemotherapy and resistance to EGFR inhibitors. However, Immune checkpoint inhibitors show favourable outcomes for KRAS mutant patients, with an improved overall survival. Sotorasib (AMG510), the first drug-targeting KRAS (G12C) gene mutation has been approved in 2021 for KRAS mutated NSCLC (First-in-class), brings hope to the many patients who carry this mutation. In this article, role of oncogenic KRAS in prognosis and treatment of KRAS-mutant NSCLC are reviewed. (*Thai Cancer J* 2022;42:104-114)

Keyword: KRAS gene, non-small cell lung cancer, gene mutation, cancer drugs, biomarker

บทนำ

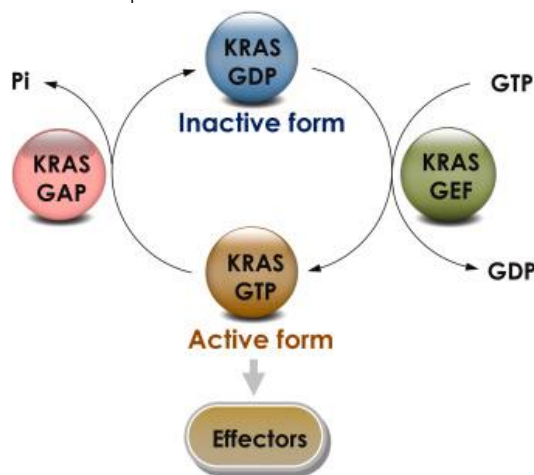
มะเร็งปอดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งที่สำคัญของโลก (18.4% ของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง)¹ จากสถิติโรคมะเร็งของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ.2563 พบว่ามะเร็งปอดมีอุบัติการณ์สูงในคนไทยทั้งสองเพศ พบมากเป็นอันดับที่ 3 ในเพศชายและอันดับที่ 4 ในเพศหญิง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (68.3%) มักพบในระยะท้ายที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นแล้ว (Distant metastasis)² ดังนั้นการรักษาด้วยการผ่าตัดอย่างเดียวจึงไม่เพียงพอ ด้วยเหตุนี้การรักษาโดยหวังผลออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (Systemic treatment) เช่น การให้ยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษามีความจำเป็นอย่างมาก มะเร็งปอดสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มตามลักษณะทางพยาธิวิทยา ได้แก่ กลุ่มที่มีเซลล์เล็ก (small cell lung cancer (SCLC)) และ กลุ่มที่มีเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer (NSCLC)) ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC เป็นกลุ่มที่พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 85 ของจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดทั้งหมด อัตราการรอดชีพที่ 5 ปีของผู้ป่วยกลุ่มนี้ค่อนข้างต่ำ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยพบในระยะท้าย โดยอัตราการรอดชีพในระยะ 3b ,4a ,และ 4b เท่ากับ 26%, 10%, และ 1% ตามลำดับ³ การกลายพันธุ์ของยีนที่พบได้บ่อยในมะเร็งปอดชนิด NSCLC ได้แก่ Kirsten Rat Sarcoma (KRAS), Epidermal growth factor receptor (EGFR), Anaplastic lymphoma kinase gene (ALK) fusion, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF), ROS Proto-Oncogene 1 (ROS1)

fusion เป็นต้น ยีนที่พบอุบัติการณ์การกลายพันธุ์มากที่สุดคือ ยีน KRAS ที่พบกว่า 30% ของผู้ป่วย⁴ แม้บทบาทของยีน KRAS ต่อการเกิดมะเร็งในมนุษย์จะถูกค้นพบมานานหลายทศวรรษแล้วก็ตาม แต่ยามุ่งเป้าที่จำเพาะต่อการกลายพันธุ์ของยีน KRAS เพิ่งได้รับการอนุมัติให้ใช้โดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) สำหรับใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC เป็นครั้งแรก เมื่อกลางปี พ.ศ. 2564 ที่ผ่านมา บทความนี้จึงได้ทำการรวบรวมข้อมูลที่สำคัญของยีน KRAS ในโรคมะเร็ง แนวทางการรักษา และการพัฒนาการรักษาในผู้ป่วยมะเร็ง โดยเน้นความสำคัญในมะเร็งปอดชนิด NSCLC

โครงสร้างและหน้าที่ของยีน Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS)

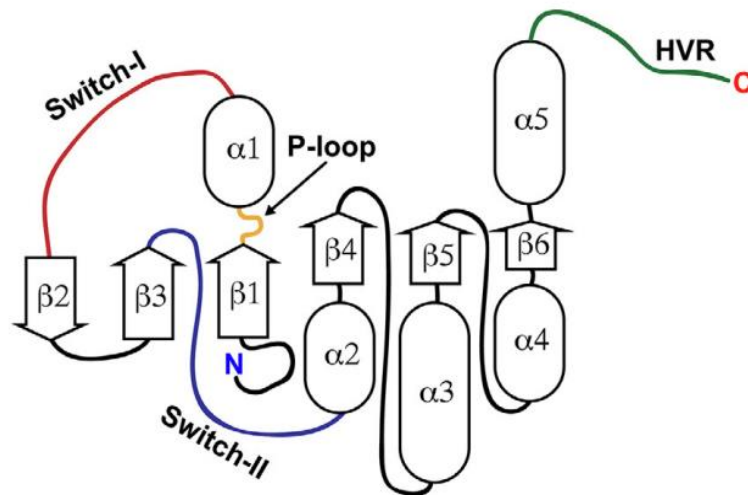
Rat sarcoma viral oncogene (RAS) family ถูกพบครั้งแรกเมื่อปี 1964⁵ ต่อมาการศึกษาเพิ่มเติมพบว่า เป็นกลุ่มของยีนที่กำหนดการสร้างโปรตีนขนาดเล็ก (21 กิโลดาลตัน) ที่มีคุณสมบัติ Guanosine triphosphatase activity ทำหน้าที่ส่งสัญญาณควบคุมกระบวนการต่างๆ ภายในเซลล์⁶ ยีนกลุ่มนี้ประกอบด้วยสมาชิก 3 ยีน ได้แก่ Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS), Harvey rat sarcoma viral oncogene (HRAS) และ Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene (NRAS) ในจำนวน 3 ยีนนี้พบยีน KRAS ในสัดส่วนมากที่สุด (85%) และมีบทบาทเกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งในมนุษย์มากที่สุด⁷ สภาวะปกติยีน KRAS ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการเจริญเติบโตและการแบ่งเซลล์ตามปกติของร่างกาย (proto-oncogene) เมื่อมีการกลายพันธุ์จะเปลี่ยนเป็นยีนก่อมะเร็ง (oncogene) มีการส่งสัญญาณกระตุ้นมากขึ้นทำให้เซลล์ปกติเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็ง

โปรตีน KRAS ทำงานเหมือนสวิตช์เปิด/ปิดการส่งสัญญาณในเซลล์ (รูปที่ 1) ผ่านการเปลี่ยนแปลงโมเลกุล Guanosine diphosphate (GDP) และ Guanosine triphosphate (GTP) โปรตีน KRAS ในรูปจับกับ GTP เป็นรูป active form โดยการทำหน้าที่ของ Guanosine exchange factor (GEF) นำ GDP ออกจาก nucleotide-binding site และแทนที่ด้วย GTP โปรตีนในรูปจับกับ GTP นี้สามารถส่งสัญญาณกระตุ้นต่อไปยังโปรตีน effectors อื่น เช่น RAF-kinases, PI3K และ RalGDS ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ ขณะที่โปรตีน KRAS ในรูปจับกับ GDP เป็นรูป inactive form เกิดจากการทำงานของ GTPase-activating proteins (GAPs) ในการ hydrolysis โมเลกุล GTP เป็น GDP ส่งผลให้ปิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์⁸



รูปที่ 1 การควบคุมการเปิด/ปิดการส่งสัญญาณของโปรตีน KRAS โดยการแลกเปลี่ยน GDP/GTP Guanine nucleotide-Exchange Factors (GEFs) (ภาพจาก Liu P และคณะ 2019)⁸

โปรตีน KRAS ประกอบด้วย ส่วน G-domain ซึ่งมีส่วน beta-strand 6 สาย เป็นส่วนแกนโปรตีน ล้อมรอบด้วย alpha helix 5 สาย บริเวณ C-terminus หรือ เรียกว่า hypervariable region (HVR) มีบทบาทสำคัญในการยึดโมเลกุล RAS กับผิวเซลล์ โครงสร้างที่เหมาะสมของบริเวณที่ GTP เข้าจับ ประกอบด้วยส่วนที่ทำหน้าที่เหมือนเป็น สวิตช์เปิดปิด เรียกว่า Switch-I และ Switch-II ส่วนนี้เป็นส่วนที่จับกับผิวของโปรตีน effector และตัวควบคุมการทำงานของ Ras (GAPs และ GEF) รวมถึงส่วน P-loop (phosphate-binding loops) ซึ่งเป็นส่วนที่จับกับโมเลกุลฟอสเฟต⁹ แสดงในรูปที่ 2



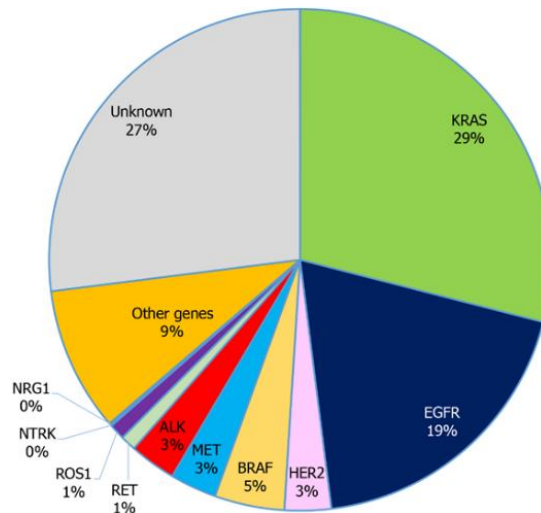
รูปที่ 2 โครงสร้างของโปรตีน KRAS. α : alpha helix; β : beta-strand; HVR: hypervariable region; P-loop: phosphate-binding loops; C: C-terminus, N: N-terminus. (ดัดแปลงจาก Pantsar T 2020)⁹

การกลายพันธุ์ของยีน KRAS และบทบาทในมะเร็งปอดชนิด NSCLC

ความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีในปัจจุบันทำให้ทราบชนิดยีนที่กลายพันธุ์ได้บ่อยและเกี่ยวข้องในการเกิดโรคมะเร็งปอดชนิด NSCLC ได้แก่ EGFR mutation, ALK fusion, BRAF mutation, ROS1 fusion รวมถึงยีน KRAS mutation⁴ การกลายพันธุ์ของยีน KRAS พบได้ในมะเร็งปอดชนิด SCLC แต่อุบัติการณ์ต่ำมาก¹⁰ ในรูปที่ 3 แสดงถึงอัตราส่วนการกลายพันธุ์ของยีนกลายพันธุ์ที่พบในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC โดยพบว่ายีน KRAS มีการกลายพันธุ์มากที่สุด (29% ของผู้ป่วย NSCLC)⁴ อย่างไรก็ตาม อัตราส่วนการกลายพันธุ์ของยีน KRAS อาจมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ผู้ป่วยมะเร็งปอดชาวเอเชียพบการกลายพันธุ์ของยีน KRAS น้อยกว่าประเทศฝั่งตะวันตกโดยพบประมาณ 10%¹¹ ในประเทศไทยมีรายงานในปี พ.ศ.2563 โดยทีมนักวิจัยของโรงพยาบาลรามาธิบดีตรวจวิเคราะห์ยีนที่พบการกลายพันธุ์ได้บ่อยในมะเร็งปอดด้วยเทคโนโลยี Next generation sequencing (NGS) ในผู้ป่วยมะเร็งปอด 159 ราย พบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR มากที่สุด (54.7%) และ KRAS พบรองลงมาเป็นลำดับที่ 2 (28.3%)¹² ซึ่งนับว่าการกลายพันธุ์ของยีนนี้มีสัดส่วนสูงในผู้ป่วยมะเร็งปอดชาวไทย

การกลายพันธุ์ของยีน KRAS พบมากที่สุดบริเวณ exon ที่ 2 และ 3 (G12, G13, Q61) โดยที่พบมากที่สุดคือ การกลายพันธุ์ที่โคดอน 12 โดยสามารถแบ่งได้เป็นรูปแบบต่าง ๆ เช่น G12C, G12V, G12D, G12A,

G12S การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยรองลงมาเกิดที่ โคดอน 13 คิดเป็น 3-5% ของการกลายพันธุ์ทั้งหมด แบ่งได้เป็น G13C, G13D, G13R ส่วนอื่นที่พบการกลายพันธุ์ไม่บ่อยนักได้แก่ โคดอน 61, 9, 14, 18, 19 เป็นต้น¹³ รูปแบบการกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดได้แก่ การกลายพันธุ์ในตำแหน่ง G12C เปลี่ยนกรดอะมิโนจากไกลซีนเป็นซิสเทอีน (40%) รูปแบบ G12V เปลี่ยนจากกรดอะมิโนไกลซีนเป็นวาลีน (22%) และ รูปแบบ G12D เปลี่ยนจากกรดอะมิโนไกลซีนเป็นกรดแอสปาดิก (16%)¹⁴



รูปที่ 3 อัตราส่วนการกลายพันธุ์ของยีนที่พบในมะเร็งปอดชนิด NSCLC. (ภาพจาก Chevallier M และคณะ 2021)⁴

การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS

การศึกษาผลของการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ในผู้ป่วยมะเร็งปอด NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS (KRAS-mutant) ส่วนใหญ่พบว่าสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (Poor prognosis) และอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่ากลุ่มที่มียีนปกติ (KRAS-WT) ยกตัวอย่างเช่น Woo T และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ระยะที่ 1 หลังการรักษาด้วยการผ่าตัดพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม KRAS-mutant มีอัตราการกลับเป็นซ้ำ (Recurrence) มากกว่ากลุ่ม KRAS-WT โดยมีอัตราการรอดจากการเป็นโรคซ้ำ 5 ปี (5-year disease-free survival (DFS)) เท่ากับ 61.0% และ 85.8% ตามลำดับ (Hazard ratio (HR) 4.55, 95% Confidence Interval (CI) 1.61-12.82, $p=0.004$)¹⁵ Metro G และคณะ รายงานในปี 2014 พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม KRAS-mutant มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดยพบอัตราการรอดชีวิต (Overall survival; OS) ต่ำ และระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลาม (Progression-free survival; PFS) สั้นกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม KRAS-WT นอกจากนั้น ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ที่โคดอน 13 มีผล OS และ PFS ที่แย่กว่าผู้ที่พบการกลายพันธุ์ที่โคดอน 12¹⁶ Marabese M และคณะ พบว่าผู้ป่วย NSCLC ในกลุ่ม KRAS-mutant ที่ได้รับการรักษาโดยยาเคมีบำบัดในกลุ่มแพลทตินัมเป็นยาตัวแรก มี OS สั้นกว่ากลุ่ม KRAS-WT โดยมีอัตราการรอดชีพที่ 10.6 เดือน และ 14.3 เดือน ตามลำดับ¹⁷ Lohinai Z และคณะ ศึกษาการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะต่างๆ ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC พบว่า ในผู้ป่วยกลุ่ม KRAS-mutant มีตำแหน่งที่เซลล์มะเร็งแพร่กระจายไปมากที่สุดคือ ปอด (45.6%) กระดูก (26.2%) ต่อมหมวกไต (17.4%) และสมอง (16.8%) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่มีการกระจายของโรคไปยังกระดูกมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี พบค่า OS เท่ากับ 3.7 เดือน เทียบกับกลุ่ม KRAS-WT ที่ค่า OS

เท่ากับ 9.7 เดือน (HR, 0.49; 95% CI, 0.31 to 0.79; $p = 0.003$)¹⁸ การศึกษา Meta-analysis โดย Goulding RE และคณะรายงานสรุปว่า การกลายพันธุ์ของยีน KRAS ในผู้ป่วยมะเร็งปอด ชนิด NSCLC ระยะแพร่กระจายสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตต่ำ รวมถึงมีพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดี¹⁹ จากข้อมูลในหลายงานวิจัยแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ในกลุ่ม KRAS-mutant มีผลทางคลินิกที่รุนแรงกว่า การตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตต่ำ อย่างไรก็ตามมีรายงานจากงานวิจัยบางส่วนที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน KRAS กับการพยากรณ์โรค ยกตัวอย่างเช่น Mellema และคณะ ทำการศึกษาผลของผู้ป่วย NSCLC ในกลุ่ม KRAS-mutant และ WT จำนวน 161 คน ที่ได้รับยาตัวแรกในกลุ่มแพลทตินัมและประเมินความสัมพันธ์ค่า PFS และ OS พบว่าผู้ป่วยทั้งกลุ่ม KRAS-mutant และ WT ให้ผลไม่แตกต่างกัน โดย PFS ในกลุ่ม KRAS-mutant มีค่า Median เท่ากับ 4.0 เดือน ขณะที่กลุ่ม WT มีค่า 4.5 เดือน (HR = 1.3; 95% CI, 0.9–1.8; $p = 0.16$) ผล OS มีค่าเท่ากับ 7 เดือนและ 9.3 เดือน ในกลุ่ม KRAS-mutant และ WT ตามลำดับ (HR = 1.2; 95% CI, 0.9–1.7; $p = 0.25$)²⁰ จากผลที่ไม่สัมพันธ์กันระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC กับการพยากรณ์โรค Pan W และคณะได้ ศึกษา meta-analysis รวบรวมข้อมูลจากผล จากรายงานการวิจัย 41 ฉบับ และสรุปผลว่าแม้ KRAS จะให้ผลขัดแย้งกันในการศึกษา แต่พบว่ากลายพันธุ์ของยีน KRAS ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มี OS ต่ำ และโอกาสการกลับเป็นซ้ำสูง ขณะที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดน้อยกว่ากลุ่ม KRAS-WT ด้วย²¹

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดมักใช้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิดมากกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียว โดยยาที่แนะนำให้ใช้ประกอบด้วยยาในกลุ่มแพลทตินัม (platinum-based) เช่น cisplatin หรือ carboplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดอีก 1 ชนิด แต่พบว่าให้ผลไม่ดีนักและมีผลข้างเคียงต่อคนไข้มาก²² ในปัจจุบันมีการแนะนำให้ส่งชิ้นเนื้อปอด เพื่อตรวจหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพและการกลายพันธุ์ของยีนเพื่อเป็นแนวทางในการเลือกใชยามุ่งเป้า (Targeted therapy) และภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy)

การกลายพันธุ์ของยีน EGFR ที่พบมากในผู้ป่วยมะเร็งปอด โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งปอดชาวเอเชีย²³ ในปัจจุบันมียามุ่งเป้าในการรักษาผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR (EGFR inhibitors) ได้แก่ erlotinib และ gefitinib อย่างไรก็ตามผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS มักไม่ตอบสนองต่อยาชนิด EGFR inhibitors เนื่องจาก KRAS เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณด้านล่าง (Downstream effector) ของ EGFR การยับยั้ง EGFR จึงไม่มีผลต่อการส่งสัญญาณของ KRAS ในการควบคุมการเจริญของเซลล์²⁴

ยาในกลุ่ม Immune checkpoint inhibitor พบว่าให้ผลดีในการใช้รักษาผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS^{25,26} เช่น ยาเพมโบโรลิซูแมบ (Pembrolizumab) ตัวยาเป็นชนิดโมโนโคลนอลแอนติบอดีมีฤทธิ์ยับยั้งโมเลกุล PD-L1 (programmed death ligand-1) ที่แสดงออกเพิ่มขึ้นบนผิวเซลล์มะเร็ง ทำให้สามารถหลีกเลี่ยงจากการทำลายของระบบภูมิคุ้มกันได้²⁷ การศึกษาทางคลินิก KEYNOTE-042 ระยะที่ 3 ในผู้ป่วยจำนวน 1,274 คน พบว่า การให้ยาเพมโบโรลิซูแมบลักษณะยาเดี่ยว (Monotherapy) เป็นยาตัวแรกในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยเมื่อเทียบการให้ยาตัวแรกในกลุ่มแพลทตินัม

อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นสามกลุ่มตามระดับการแสดงออกของ PD-L1 ได้แก่ กลุ่มที่มีการแสดงออกของ PD-L1 สูง ($\geq 50\%$), ปานกลาง ($\geq 20\%$) และต่ำ ($\geq 1\%$) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาเพมโบรลิซูแมบให้ผลอัตราการรอดชีวิตที่ 20, 17.7 และ 16.7 เดือนตามลำดับ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาแพลทินัมที่มีอัตราการรอดชีวิต 12.2, 13 และ 12.1 เดือน ตามลำดับ²⁶ จากผลการศึกษานี้บ่งบอกว่า ยาเพมโบรลิซูแมบให้ผลดีต่อการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่พบการกลายพันธุ์ของยีน KRAS โดยเฉพาะกลุ่มที่มีการแสดงออกของ PD-L1 สูง

ยามุ่งเป้าที่จำเพาะกับการกลายพันธุ์ของยีน KRAS

ความสำคัญของการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ในการเกิดมะเร็งได้รับการค้นพบมาอย่างยาวนาน แม้ในอดีตมียามุ่งเป้าหลายตัวที่ถูกออกแบบให้จำเพาะกับการกลายพันธุ์ของยีนตัวอื่นที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งปอด เช่น EGFR, ROS1, ALK²⁸ แต่การออกแบบยามุ่งเป้าสำหรับการกลายพันธุ์ของยีน KRAS มีความล้มเหลวตลอดมา เนื่องจากโปรตีน KRAS ขาดบริเวณที่เหมาะสมกับการเข้าจับของยา รวมถึงโครงสร้างของยีนปกติและยีนกลายพันธุ์มีความแตกต่างกันน้อยมาก ดังนั้นยาที่ถูกออกแบบให้จับกับ KRAS mutant มักส่งผลกับ KRAS wild-type ด้วย^{29,30} เหตุผลเหล่านี้เป็นข้อจำกัดในการออกแบบยามุ่งเป้าสำหรับยีน KRAS อย่างไรก็ตามในปี พ.ศ. 2564 องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) อนุมัติให้ใช้ยา Sotorasib หรือ AMG510 ซึ่งเป็นยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก (small molecule drugs) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (NSCLC) ระยะลุกลามเฉพาะที่ (Locally advanced cancer) และระยะแพร่กระจาย (Metastatic cancer) ยาออกฤทธิ์ยับยั้งสัญญาณมะเร็งในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ตำแหน่ง G12C ที่ผ่านการรักษาด้วยยาแบบอื่นมาก่อนแล้วอย่างน้อยหนึ่งชนิด โดยยาจะเข้าจับกับกรดอะมิโนซิสเทอีนบริเวณที่มีการกลายพันธุ์ด้วยพันธะโควาเลนต์ ใกล้เคียงกับส่วน P2 pocket ของ switch II region เป็นการเข้าจับแบบไม่ย้อนกลับ (irreversible)^{31, 32} ตัวยาเป็นยาชนิดรับประทาน ขนาดยาที่แนะนำ คือ 960 มิลลิกรัมต่อวัน วันละ 1 ครั้งก่อนหรือหลังอาหาร อากาศไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ท้องร่วง ปวดกล้ามเนื้อ วิงเวียน อ่อนแรง ไอ รวมถึงตัวยามีความเป็นพิษต่อดับ เนื่องจากตัวยาให้ผลต่อดับจึงมีข้อแนะนำในการใช้ยา คือ ควรตรวจการทำหน้าที่ของตับทุก 3 อาทิตย์ในระยะเวลา 3 เดือนแรกของการใช้ยา และตรวจวัดทุกเดือนเมื่อมีการใช้ยาต่อเนื่อง ผู้ป่วยสามารถรับยาจนกว่าพบว่าโรคมีการพัฒนาหรือผู้ป่วยไม่สามารถต้านทานต่อผลข้างเคียงของยาได้ อย่างไรก็ตามสามารถปรับเปลี่ยนขนาดยาได้โดยพิจารณาจากผลข้างเคียงจากยาในผู้ป่วย โดยสามารถลดขนาดยาเหลือ วันละ 480 มิลลิกรัมต่อวันในครั้งแรก และลดเหลือ 240 มิลลิกรัมในครั้งถัดไป หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลจากยาได้ที่ 240 มิลลิกรัม ให้แพทย์พิจารณาตัวอื่นหรือการรักษาแบบอื่นแทน นอกจากนั้นควรประเมินภาวะความผิดปกติของปอดหลังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยด้วย หากพบความผิดปกติของปอดหรือมีภาวะปอดอักเสบโดยไม่ทราบสาเหตุ ให้ระงับการใช้ยานี้ในผู้ป่วยทันที ข้อควรระวังอื่นคือ หลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกับยา P-gp substrates หากมีการใช้ยาร่วมกับยาลดกรด ควรให้ Sotorasib ก่อน 4 ชั่วโมง หรือ หลังจากได้รับยาลดกรด 10 ชั่วโมง และเนื่องจากตัวยาถูกเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์ cytochrome P450 family 3 subfamily A (CYP3A) ซึ่งพบมากที่สุดและลำไส้เล็ก จึงควรหลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกับยาในกลุ่ม CYP3A4 inducers และ CYP3A4 substrates

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ของยา พบว่าเป็นแบบ non-linear ขึ้นกับเวลา (time-dependent) ระยะเวลาที่ใช้จนระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด (Cmax) เท่ากับ 1 ชั่วโมง ปริมาตรการกระจายตัวของยา (Mean volume of distribution; vd) เท่ากับ 211 ลิตรต่อกิโลกรัม การชำระยาออกจากร่างกาย (Mean apparent clearance) เท่ากับ 26.2 ลิตรต่อชั่วโมงและค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (Mean t_{1/2}) เท่ากับ 5 ชั่วโมง³¹

CodeBreak K 100 (NCT03600883) เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 และ 2 ศึกษาผลของ AMG510 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ตำแหน่ง G12C โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมจะต้องได้รับการรักษาด้วยยาแบบอื่นมาก่อนแล้วอย่างน้อยหนึ่งชนิด เช่น ยาเคมีบำบัดหรือภูมิคุ้มกันบำบัด ผลพบว่า จากจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการ 124 คน ผู้ป่วยให้ผลการตอบสนองต่อยา (ORR; Overall response rate) ที่ 36% [95% confidence interval (CI), 28–45 (37%)] และค่ากลางระยะเวลาการตอบสนอง (Median duration of response) เท่ากับ 10 เดือน (95% CI, 6.9–not estimable)³³ อัตราการควบคุมโรค เท่ากับ 80.6% ค่า PFS เฉลี่ย ที่ 6.8 เดือน³⁴ ในเดือนเมษายน ปี พ.ศ. 2565 มีการนำเสนอในงานประชุมประจำปีของสมาคมวิจัยโรคมะเร็งอเมริกัน (American Association for Cancer Research; AACR) เพิ่มเติมว่า ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ที่ได้รับยา Sotorasib มีการตอบสนองต่อยาที่ 40.7% ผู้ป่วย 5 คนให้ผล Complete response และ 65 คน ให้ผล partial response, PFS อยู่ที่ 6.3 เดือน และ อัตราการรอดชีวิตที่สองปีเท่ากับ 32.5% ปัจจุบันองค์การอาหารและยาของประเทศต่าง ๆ อนุมัติให้ใช้ยาดังนี้แล้ว 39 ประเทศ และให้การรักษา กับผู้ป่วยไปแล้วกว่าพันคน³⁵

สรุป

การกลายพันธุ์ของยีน KRAS พบมากในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC การรักษาด้วยยาในกลุ่ม immune check point inhibitor พบว่าให้ผลดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ หลายการศึกษาจึงแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษา ผลที่ดีของยา AMG510 เป็นก้าวแรกที่สำคัญของยามุ่งเป้าในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยตรงจุด อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของยาและผลข้างเคียงในการรักษาผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS G12C ยังคงต้องได้รับการประเมินต่อไป การทดสอบผลของยา AMG510 ร่วมกับกับยาอื่นที่มีกลไกที่แตกต่างกันในระดับพรีคลินิกจะช่วยตอบคำถามในเบื้องต้นถึงประสิทธิภาพในการตอบสนองต่อยาก่อนนำไปใช้ ในผู้ป่วยและการค้นหาตัวยาที่จำเพาะต่อการกลายพันธุ์รูปแบบอื่นของยีน KRAS ยังคงต้องมีการดำเนินต่อไป เพื่อประโยชน์สูงสุดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
2. หน่วยงานทะเบียนมะเร็ง. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2563. กรุงเทพมหานคร: กลุ่มงานดิจิทัลการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2564

3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
4. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol*. 2021;12(4):217-37.
5. Harvey JJ. An Unidentified Virus Which Causes the Rapid Production of Tumours in Mice. *Nature*. 1964;204:1104-5.
6. Murdande SS. Role of rat sarcoma virus mutations in cancer and potential target for cancer therapy. *Future Sci OA*. 2020;6(4):FSO455.
7. Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(11):761-74.
8. Liu P, Wang Y, Li X. Targeting the untargetable KRAS in cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(5):871-9.
9. Pantsar T. The current understanding of KRAS protein structure and dynamics. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020;18:189-98.
10. Wakuda K, Kenmotsu H, Serizawa M, Koh Y, Isaka M, Takahashi S, et al. Molecular profiling of small cell lung cancer in a Japanese cohort. *Lung Cancer*. 2014;84(2):139-44.
11. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 2014;511(7511):543-50.
12. การเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม และการค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพเชิงเมตาบอลิซึมของโรคมะเร็งปอดในคนไทย (ปีที่ 3) [Internet]. [cited Jun 27, 2022]. Available from: <https://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/5256>
13. Timar J. The clinical relevance of KRAS gene mutation in non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(2):138-44.
14. Veluswamy R, Mack PC, Houldsworth J, Elkhoully E, Hirsch FR. KRAS G12C-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Biology, Developmental Therapeutics, and Molecular Testing. *J Mol Diagn*. 2021;23(5):507-20.
15. Woo T, Okudela K, Yazawa T, Wada N, Ogawa N, Ishiwa N, Tajiri M, Rino Y, Kitamura H and Masuda M. Prognostic value of KRAS mutations and Ki-67 expression in stage I lung adenocarcinomas. *Lung Cancer*. 2009; 65:355-62
16. Metro G, Chiari R, Bennati C, Cenci M, Ricciuti B, Puma F, Flacco A, Rebonato A, Giannarelli D, Ludovini V, Bellezza G, Ferolla P, Minotti V, et al. Clinical outcome with

- platinum-based chemotherapy in patients with advanced nonsquamous EGFR wild-type non-small-cell lung cancer segregated according to KRAS mutation status. *Clin Lung Cancer*. 2014; 15:86-92.
17. Marabese M, Ganzinelli M, Garassino MC, Shepherd FA, Piva S, Caiola E, et al. KRAS mutations affect prognosis of non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum containing chemotherapy. *Oncotarget*. 2015;6(32):34014-22.
 18. Lohinai Z, Klikovits T, Moldvay J, Ostoros G, Raso E, Timar J, et al. KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS mutation and bone metastasis. *Sci Rep*. 2017;7:39721.
 19. Goulding RE, Chenoweth M, Carter GC, Boye ME, Sheffield KM, John WJ, et al. KRAS mutation as a prognostic factor and predictive factor in advanced/metastatic non-small cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Treat Res Commun*. 2020;24:100200.
 20. Mellema WW, Dingemans A-MC, Thunnissen E, Snijders PJF, Derks J, Heideman DAM, Van Suylen R and Smit EF. KRAS mutations in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy have no predictive value. *J Thorac Oncol*. 2013; 8:1190-5.
 21. Pan W, Yang Y, Zhu H, et al. KRAS mutation is a weak, but valid predictor for poor prognosis and treatment outcomes in NSCLC: A meta-analysis of 41 studies. *Oncotarget*. 2016
 22. Wang Y, Chen J, Wu S, Hu C, Li X, Wang Y, et al. Clinical effectiveness and clinical toxicity associated with platinum-based doublets in the first-line setting for advanced non-squamous non-small cell lung cancer in Chinese patients: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2014;14:940.
 23. Shi Y, Li J, Zhang S, Wang M, Yang S, Li N, et al. Molecular Epidemiology of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology - Mainland China Subset Analysis of the PIONEER study. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143515.
 24. Zhao Y, Wang H, He C. Drug resistance of targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer harbored EGFR mutation: from mechanism analysis to clinical strategy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(12):3653-64.

25. Torralvo J, Friedlaender A, Achard V, Addeo A. The Activity of Immune Checkpoint Inhibition in KRAS Mutated Non-small Cell Lung Cancer: A Single Centre Experience. *Cancer Genomics Proteomics*. 2019;16(6):577-82.
26. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
27. Dermani FK, Samadi P, Rahmani G, Kohlan AK, Najafi R. PD-1/PD-L1 immune checkpoint: Potential target for cancer therapy. *J Cell Physiol*. 2019;234(2):1313-25.
28. Majeed U, Manochakian R, Zhao Y, Lou Y. Targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: current advances and future trends. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):108.
29. Huang L, Guo Z, Wang F, Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):386.
30. Jacobs F, Cani M, Malapelle U, Novello S, Napoli VM, Bironzo P. Targeting KRAS in NSCLC: Old Failures and New Options for "Non-G12c" Patients. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24).
31. Blair HA. Sotorasib: First Approval. *Drugs*. 2021;81(13):1573-9.
32. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2371-81.
33. Nakajima EC, Drezner N, Li X, Mishra-Kalyani PS, Liu Y, Zhao H, et al. FDA Approval Summary: Sotorasib for KRAS G12C-Mutated Metastatic NSCLC. *Clin Cancer Res*. 2022;28(8):1482-6.
34. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, Kim TW, Munster PN, Krauss JC, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRAS(G12C) mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):115-24.
35. LUMAKRAS® (SOTORASIB) CODEBREAK 100 STUDY SHOWS TWO-YEAR OVERALL SURVIVAL OF 32.5% IN PATIENTS WITH KRAS G12C-MUTATED ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER [Internet]. [cited Jun 27, 2022]. Available from: <https://www.amgen.com/newsroom/press-releases/2022/04/lumakras-sotorasib-codebreak-100-study-shows-twoyear-overall-survival-of-325-in-patients-with-kras-g12cmutated-advanced-nonsmall-cell-lung-cancer>

การกลายพันธุ์และการเกิดโรคมะเร็ง

เนาวรัตน์ สุธัณณาทพงษ์¹

จันทนา ยะหัวฝาย²

บทคัดย่อ การกลายพันธุ์ของยีนแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท คือการกลายพันธุ์ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมและการกลายพันธุ์แบบโซมาติกมิวเตชัน การกลายพันธุ์ทั้งสองประเภททำให้เกิดความเสี่ยงของการเป็นโรคมะเร็งขึ้นได้ อย่างไรก็ตาม โรคมะเร็งที่เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมพบได้น้อยกว่าโรคมะเร็งที่เกิดจากการกลายพันธุ์แบบโซมาติกมิวเตชัน ผลจากการศึกษาเซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ หลากหลายชนิดแสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีนเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคมะเร็งขึ้น ตัวอย่างของยีนก่อมะเร็งบางชนิดซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งคือ H-ras oncogene, insulin-like growth factor-1, vascular endothelial growth factor A gene, telomerase reverse transcriptase gene, retinoblastoma tumor suppressor gene 1, CDH1 gene วัตถุประสงค์ของบทความนี้คือ เพื่อให้ความรู้ที่เป็นปัจจุบันเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีนกับการเกิดโรคมะเร็ง (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:115-129)

คำสำคัญ: การเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรม การกลายพันธุ์ โรคมะเร็ง การเกิดโรคมะเร็ง

¹ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

² กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วันที่รับบทความ 4/10/2565, วันที่แก้ไข 18/12/2565, วันที่ตอบรับบทความ 19/12/2565

ผู้รับผิดชอบบทความ:เนาวรัตน์ สุธัณณาทพงษ์ (2naowarat@gmail.com)

Mutations and carcinogenesis

by Naowarat Suthamnatpong¹, Jantana Yahuafai²

¹Department of Veterinary Pharmacology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Thailand

²Natural Products and Integrative Medicine Research Section, Research Division, National Cancer Institute, Thailand

Correspondence: 2naowarat@gmail.com

Abstract There are two types of gene mutations, namely, hereditary gene mutations and somatic mutations. Both types of mutations imposed the risk of developing cancer. However, cancers caused by hereditary mutations are less common, compared to cancers caused by somatic mutations. Association between gene mutations and carcinogenesis has been suggested by several studies on various types of cancer. Examples of some gene mutations associated with the carcinogenesis are H-ras oncogene, insulin-like growth factor-1, vascular endothelial growth factor A gene, telomerase reverse transcriptase gene, retinoblastoma tumor suppressor gene 1, CDH1 gene. The objective of this review article is to provide up-to-date knowledge about the relationship between gene mutations and carcinogenesis. (*Thai Cancer J* 2022;42:115-129)

Keyword: gene mutations, mutations, cancer, carcinogenesis

บทนำ

การที่โครงสร้างทางเคมีของดีเอ็นเอมีรูปร่างสามมิติเป็น double-stranded helix ซึ่งยึดโยงกันโดยเบสที่เข้าคู่กันและกันได้อย่างจำเพาะเจาะจง (complementary base pairs) จัดเป็นคุณสมบัติที่สำคัญอย่างยิ่งของดีเอ็นเอในการทำหน้าที่จัดเก็บข้อมูล¹ ความผิดพลาดใด ๆ ที่เกิดขึ้นและทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของดีเอ็นเอ ไม่ว่าจะเกิดขึ้นในระหว่างกระบวนการจำลองตัวเองของดีเอ็นเอ (DNA replication) หรือกระบวนการอื่น ๆ เป็นปัญหาสำคัญของเซลล์ที่จะต้องได้รับการแก้ไขโดยทันทีอย่างรวดเร็ว เพราะไม่เช่นนั้นโครงสร้างทางเคมีของดีเอ็นเอที่เปลี่ยนแปลงไปสามารถส่งผลกระทบต่อข้อมูลทางพันธุกรรมที่จัดเก็บไว้ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของข้อมูลหรือทำให้ข้อมูลถูกลบออกไป เช่นเดียวกับการที่ฮาร์ดดิสก์เสื่อมสภาพและทำให้เกิดการสูญเสียข้อมูลในคอมพิวเตอร์ไปซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของยีนได้ ด้วยเหตุนี้ สิ่งมีชีวิตจึงมีวิวัฒนาการจนกระทั่งทำให้เซลล์มีกลไกที่สามารถทำงานแก้ไขข้อบกพร่องการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของดีเอ็นเอที่เกิดขึ้น เพื่อรักษาโครงสร้างของดีเอ็นเอให้คงอยู่อย่างถูกต้องได้อย่างต่อเนื่องและมีประสิทธิภาพ²

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางว่า สาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งเกี่ยวข้องกับปัจจัยต่าง ๆ หลากหลายปัจจัย เช่น ปัจจัยที่เกี่ยวกับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมจากการสัมผัสและได้รับสารก่อมะเร็งทั้งที่เป็นสารเคมีและรังสีต่าง ๆ และปัจจัยทางพันธุกรรม³⁻⁴ ในปี พ.ศ. 2565 Douglas Hanahan⁵ ได้เผยแพร่บทความวิจัยเกี่ยวกับคุณสมบัติที่สำคัญซึ่งจัดเป็นลักษณะเฉพาะของเซลล์มะเร็งชื่อว่า "Hallmarks of Cancer: New

Dimensions” โดยได้เน้นย้ำถึงความก้าวหน้าในการศึกษาโรคมะเร็งที่อาศัยข้อมูลจาก “big data” และความสำคัญขององค์ความรู้เกี่ยวกับคุณสมบัติสำคัญของเซลล์มะเร็งที่ช่วยสร้างกรอบแนวคิดเกี่ยวกับโรคมะเร็งให้เป็นวิทยาศาสตร์เชิงตรรกะมากขึ้น รวมทั้งได้อธิบายถึงคุณสมบัติทางชีวภาพที่โดดเด่นซึ่งจัดเป็นลักษณะเฉพาะที่สำคัญของเซลล์มะเร็งได้แก่

- 1) มีวิถีสัญญาณกระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเจริญเติบโตได้ด้วยตนเองอย่างต่อเนื่อง (sustaining proliferative signaling)
- 2) ปรับเปลี่ยนโปรแกรมการเปลี่ยนรูปพลังงานของเซลล์ได้ (reprogramming cellular metabolism)
- 3) หลบหนีกลไกที่ทำให้เซลล์ตายได้ (resisting cell death)
- 4) ภาวะที่จีโนมไร้เสถียรภาพ (genome instability) และการกลายพันธุ์ (mutation)
- 5) สามารถเข้าถึงหรือสร้างหลอดเลือดใหม่ (inducing/accessing vasculature) ได้
- 6) บุกรุก (invasion) และแพร่กระจาย (metastasis) ออกจากจุดกำเนิดไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้
- 7) มีภาวะอักเสบที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็ง (tumor-promoting inflammation)
- 8) จำลองตัวเองให้เพิ่มจำนวนเซลล์ได้ไม่มีที่สิ้นสุด (enable replicative immortality)
- 9) หลบหนีการทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันได้ (avoiding immune destruction)
- 10) หลบหนีกลไกที่ยับยั้งเจริญเติบโตของเซลล์ได้ (evading growth suppressors)
- 11) มีความสามารถในการหลีกเลี่ยงกระบวนการ cellular differentiation และปรับเปลี่ยนฟีโนไทป์ซึ่งทำให้เซลล์มะเร็งยังคงแบ่งตัวและเจริญเติบโตต่อไป (unlocking phenotypic plasticity)
- 12) มีคุณสมบัติ cellular senescence ซึ่งสนับสนุนพัฒนาการของเซลล์มะเร็ง (senescent cells)
- 13) มีการเปลี่ยนแปลงของการแสดงออกของยีนที่เกิดจากกระบวนการอื่น ๆ นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงลำดับดีเอ็นเอ ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการคัดเลือกเซลล์ที่มีฟีโนไทป์เหมาะสมสำหรับการเพิ่มจำนวนได้อย่างไม่มีที่สิ้นสุด (non-mutational epigenetic reprogramming)
- 14) มีจุลชีพที่สนับสนุนพัฒนาการและความก้าวหน้าของเซลล์มะเร็ง (microbiome)

จากบทความดังกล่าวนี้ จะเห็นได้ว่าการกลายพันธุ์และภาวะที่จีโนมไร้เสถียรภาพจัดเป็นหนึ่งในคุณสมบัติทางชีวภาพที่โดดเด่นซึ่งจัดเป็นลักษณะเฉพาะที่สำคัญของเซลล์มะเร็ง ซึ่งเป็นผลกระทบที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของดีเอ็นเอ โดยทั่วไปแบ่งประเภทของการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของดีเอ็นเอออกได้เป็น 2 ประเภทคือการเปลี่ยนแปลงระดับเหนือพันธุกรรมและการเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรม⁶

การเปลี่ยนแปลงระดับเหนือพันธุกรรม (epigenetic alteration)

คำว่า “อีพีเจเนติกส์ (epigenetics)” หมายถึง พันธุศาสตร์ด้านกระบวนการเหนือพันธุกรรม ซึ่งศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของการแสดงออกของยีนที่เกิดจากกระบวนการอื่น ๆ นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงลำดับดีเอ็นเอ สำหรับคำว่า “การเปลี่ยนแปลงระดับเหนือพันธุกรรม” นั้น หมายถึงการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของดีเอ็นเอที่ไม่ส่งผลต่อลำดับการเข้ารหัสของดีเอ็นเอ (DNA coding sequence) แต่สามารถทำให้การแสดงออกของยีนถูกยับยั้งได้

แม้ว่าลำดับดีเอ็นเอของยีนดังกล่าวไม่มีการเปลี่ยนแปลง ตัวอย่างของการเปลี่ยนแปลงระดับเหนือพันธุกรรม ได้แก่ (1) การเติมกลุ่มทางเคมีให้แก่ดีเอ็นเอหรือการดึงกลุ่มทางเคมีออกจากดีเอ็นเอ เช่น การเติมหมู่เมธิลบนดีเอ็นเอ (2) การเปลี่ยนแปลงของฮิสโตน ซึ่งเป็นโปรตีนที่จับกับดีเอ็นเอในโครโมโซม เช่น การดึงหมู่อะเซทิลออกจากฮิสโตน

ปัจจัยที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้มีหลายปัจจัย เช่น อายุ สิ่งแวดล้อม อาหาร การออกกำลังกาย ยาและสารเคมีต่าง ๆ ซึ่งสามารถส่งผลกระทบทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งได้และอาจส่งผ่านจากพ่อแม่สู่ลูก⁷⁻⁸คำว่า “การเปลี่ยนแปลงระดับเหนือพันธุกรรม” อาจเรียกทับศัพท์ในภาษาไทยว่า “การเปลี่ยนแปลงระดับอีพิเจเนติก” นอกจากนี้ยังมีชื่อเรียกอื่น ๆ อีกว่า “epigenetic variant” และ “epimutation”⁹

การเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรม (genetic alterations)

การเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรม หมายถึง การเปลี่ยนแปลงใด ๆ ของลำดับดีเอ็นเอ (DNA sequence) ซึ่งสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของรหัสพันธุกรรม (genetic code) และส่งผลทำให้เกิดความผิดปกติขึ้นกับการสังเคราะห์โปรตีนที่ที่ยีนนั้นเข้ารหัส (encode) ตามมา ตัวอย่างเช่น CAA ซึ่งเป็นรหัสพันธุกรรม (genetic code หรือ codon) ของกรดอะมิโนชนิดกลูตามีน (glutamine) หากมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของนิวคลีโอไทด์ ทำให้เบสเปลี่ยนจากไซโตซีน (cytosine; C) ไปเป็นอะดีนีน (adenine; A) จะทำให้ CAA กลายเป็น AAA ซึ่งเป็นรหัสของไลซีน (lysine) แทนที่จะเป็นกลูตามีน การเรียงลำดับดีเอ็นเอจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง ดังที่แสดงให้เห็นแล้วว่าการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์แม้เพียงหนึ่งตำแหน่ง เช่น จาก CAA ไปเป็น AAA จะสามารถส่งผลทำให้องค์ประกอบของโปรตีนเปลี่ยนไปและส่งผลต่อการทำงานของโปรตีนดังกล่าวได้ หรือถ้าเปลี่ยนจาก CAA ไปเป็น UAA ซึ่งเป็นโคดอนสำหรับสั่งให้เซลล์หยุดการสังเคราะห์โปรตีน (stop codon) จะส่งผลทำให้การสังเคราะห์โปรตีนถูกยับยั้ง แทนที่จะได้กลูตามีน ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรมจะมีความเกี่ยวข้องในทางคลินิกอย่างไรจึงอยู่กับการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเกิดขึ้นที่ใด เช่น เกิดขึ้นที่ตำแหน่งการเข้ารหัสของยีน (exome) หรือไม่และการเปลี่ยนแปลงส่งผลต่อการสังเคราะห์โปรตีนและการทำงานของโปรตีนในร่างกายหรือไม่¹⁰นอกจากการเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรมที่เกิดจากการแทนที่ของนิวคลีโอไทด์ชนิดหนึ่งไปเป็นนิวคลีโอไทด์อีกหนึ่ง (substitution) ดังที่อธิบายมาในเบื้องต้นแล้ว ตัวอย่างของการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมรูปแบบอื่น ๆ ที่สามารถเกิดขึ้นได้อีกคือ (1) การเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรมที่เกิดจากการสูญเสียนิวคลีโอไทด์ส่วนหนึ่งไป (deletion) โดยการสูญเสียนิวคลีโอไทด์อาจมีจำนวนเท่าใดก็ได้ ตั้งแต่หนึ่งลำดับเบสไปจนถึงโครโมโซมทั้งหมด (2) การเพิ่มจำนวนของเบสโดยการซ้ำ (duplication) (3) การสลับตำแหน่งของเบสแบบผกผัน (inversion) ทำให้ลำดับของเบสกลับที่กันแบบกลับหัวกลับหาง¹⁰

การกลายพันธุ์ของยีน (gene mutations)

การกลายพันธุ์ของยีนจัดเป็นการเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรมประเภทหนึ่ง การกลายพันธุ์ของยีนหมายถึงการเปลี่ยนแปลงระดับพันธุกรรมที่ทำให้การเรียงลำดับดีเอ็นเอในยีนเปลี่ยนไปอย่างถาวร และส่งผลให้การเรียงลำดับนั้นมีความแตกต่างไปจากที่พบในยีนของสิ่งมีชีวิตส่วนใหญ่ในสปีชีส์เดียวกัน โดยเกิดขึ้นในระดับต่ำกว่า 1% ของประชากรทั้งหมด การกลายพันธุ์ของยีนอาจมีขนาดที่แตกต่างกันออกไปและสามารถส่งผลได้อย่างกว้างขวางถึงในระดับโครโมโซมที่ประกอบด้วยยีนเป็นจำนวนมาก การกลายพันธุ์ของยีนมีความสัมพันธ์เชื่อมโยงกับความเสี่ยงในการเกิดโรคต่าง ๆ ที่สูงขึ้น

รวมทั้งโรคมะเร็ง¹¹⁻¹³ รายงานผลของการศึกษาในเซลล์มะเร็งหลากหลายชนิด พบว่าส่วนใหญ่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมหรือการกลายพันธุ์เกิดขึ้น เนื่องจากการกลายพันธุ์ส่งผลทำให้การเรียงลำดับในดีเอ็นเอเปลี่ยนแปลงไป จึงอาจนำไปสู่ความผิดปกติของการแสดงออกของยีนและ/หรือการทำงานของโปรตีนซึ่งอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับกำเนิดของเซลล์มะเร็งและพัฒนาการของโรคมะเร็ง¹⁴

การกลายพันธุ์ของยีนเกิดขึ้นโดยอาศัยกลไกต่าง ๆ ทั้งจากปัจจัยภายนอกร่างกาย (extrinsic insults) และปัจจัยภายในร่างกาย (intrinsic defects) ตัวอย่างของปัจจัยภายนอกที่สำคัญคือ สารก่อการกลายพันธุ์ (mutagens) ซึ่งมีทั้งสารที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติและสารที่มนุษย์สร้างขึ้นที่สามารถส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของลำดับเบสในสายดีเอ็นเอ สารก่อการกลายพันธุ์เหล่านี้มีทั้งที่เป็นสารทางชีวภาพ เช่น Epstein-Barr virus, human papillomavirus และสารเคมี เช่น เอธิเดียม โบรไมด์ (ethidium bromide) หรือรังสี เช่น รังสีอัลตราไวโอเล็ต รังสีแกมมา สำหรับปัจจัยภายในร่างกายอาจเกิดขึ้นจากความผิดพลาดในการจำลองตนเองของดีเอ็นเอหรือความผิดพลาดในการซ่อมแซมดีเอ็นเอ

ประเภทของการกลายพันธุ์

การกลายพันธุ์มีหลายประเภท โดยทั่วไปแบ่งการกลายพันธุ์ของยีนแบ่งออกเป็นสองประเภทคือ

- (1) การกลายพันธุ์ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary gene mutations หรือ inherited gene mutations)
- (2) การกลายพันธุ์ที่ไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (somatic mutations)

การกลายพันธุ์ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม หมายถึงการกลายพันธุ์ของยีนที่ได้รับมาจากพ่อแม่โดยตรงจากการปฏิสนธิระหว่างเซลล์สืบพันธุ์ (germ cells) คือไข่กับสเปิร์ม ความผิดปกติของยีนดังกล่าวเหล่านี้จะคงอยู่ในแทบทุกเซลล์ในร่างกายอย่างถาวรตลอดอายุขัยของสิ่งมีชีวิตนั้น การกลายพันธุ์ของยีนประเภทนี้จึงมีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่าการกลายพันธุ์ของยีนในเซลล์สืบพันธุ์ (germline mutations) เนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีนที่มีอยู่ในเซลล์สืบพันธุ์ของพ่อแม่¹⁵

การกลายพันธุ์แบบ somatic mutations หมายถึงการกลายพันธุ์ของยีนที่เกิดขึ้นในเซลล์ร่างกาย (somatic cells; non-reproductive cells) และเกิดขึ้นภายหลังคลอด (หรือหลังจากการปฏิสนธิ เนื่องจากบางครั้งการกลายพันธุ์อาจเกิดขึ้นในระหว่างที่ทารกยังอยู่ในครรภ์) การกลายพันธุ์แบบ somatic mutations มีชื่อเรียกอื่น ๆ อีกคือ acquired mutations, spontaneous mutations, non-hereditary gene mutations และ non-inherited gene mutations เนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีนที่เกิดขึ้นในเซลล์ร่างกายภายหลังการปฏิสนธิ และไม่ได้รับมาจากเซลล์สืบพันธุ์ของพ่อแม่ อย่างไรก็ตาม การกลายพันธุ์แบบ somatic mutations ของยีนในเซลล์ร่างกายเกิดขึ้นในเซลล์บางเซลล์เท่านั้น เช่น ในเซลล์ที่เนื้องอกหรือเซลล์มะเร็ง ไม่ใช่เซลล์ของเนื้อเยื่อทั้งหมดของร่างกาย ส่วนใหญ่การกลายพันธุ์ประเภทนี้โดยมากมักเกิดขึ้นในระหว่างที่มีการแบ่งเซลล์ เนื่องจากความผิดปกติของกระบวนการจำลองตนเองของดีเอ็นเอ หรือเกิดขึ้นจากปัจจัยต่าง ๆ ในสิ่งแวดล้อมและรังสีบางชนิด¹⁶ การกลายพันธุ์แบบ somatic mutations ที่เกิดขึ้นกับสิ่งมีชีวิตในช่วงต้นในระหว่างที่กำลังมีพัฒนาการ อาจส่งผลกระทบต่อเซลล์จำนวนมากได้เรียกว่า “โมเสคซิสซึม” (mosaicism) โมเสคซิสซึมที่เกิดจากการกลายพันธุ์แบบ somatic mutations เป็นลักษณะที่พบได้ทั่วไปในผู้ป่วยโรคทางพันธุกรรมที่เกิด

จากยีนเพียงตำแหน่งเดียว (monogenic genetic disorders) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคมะเร็งจอประสาทตา (การกลายพันธุ์และก่อเกิดโรคมะเร็งจอประสาทตา) และการกลายพันธุ์แบบ de novo ในอัตราที่สูงมาก¹⁷ เนาวรัตน์ สุธัณณาทพงษ์และคณะ 120

ความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์และการเกิดโรคมะเร็ง (carcinogenesis)

การกลายพันธุ์ของยีนในจีโนม อาจเกิดขึ้นบนตำแหน่งที่เป็นรหัสสำหรับแสดงออกมาเป็นโปรตีนซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการอยู่รอดของสิ่งมีชีวิต และทำให้เกิดความผิดปกติในการทำงานของโปรตีนที่สำคัญต่อกระบวนการทางชีววิทยาที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมจำนวนประชากรเซลล์ เช่น การเคลื่อนไปของวงจรเซลล์ การแบ่งเซลล์แบบไมโทซิส (mitosis) และไมโอซิส (meiosis) การอยู่รอดของเซลล์ และการตายของเซลล์ ฯลฯ การกลายพันธุ์ของยีนบางกลุ่ม เช่น oncogenes, tumor-suppressor genes, ยีนควบคุมวงจรเซลล์ (cell-cycle-control genes) ยีนที่ตอบสนองต่อความเสียหายของดีเอ็นเอ (DNA-damage-response genes) ทำให้ประชากรเซลล์สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้อย่างไร้การควบคุมหรือแพร่กระจายตัวออกไปได้ดีขึ้นและทำให้เกิดเป็นโรคมะเร็งขึ้นมาได้ ตัวอย่างเช่น *BRCA1/2* gene ซึ่งเป็น tumor-suppressor genes หน้าที่ของยีนนี้คือการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ให้เป็นไปอย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันการเพิ่มจำนวนเซลล์ไม่ให้มีมากเกินไป การกลายพันธุ์ของยีนนี้ส่งผลทำให้เซลล์ไม่สามารถควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์และการเพิ่มจำนวนเซลล์ได้ ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งขึ้น ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของ *BRCA1/2* gene มีความเสี่ยงราว 46% -87% ที่จะเกิดมะเร็งเต้านมขึ้นในช่วงชีวิตของตน

การกลายพันธุ์ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมและการเกิดโรคมะเร็ง

การกลายพันธุ์ของยีนที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นสาเหตุของโรคทางพันธุกรรมที่อันตรายต่อชีวิตหลากหลายโรค เช่น โรคซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis) โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell anemia) ภาวะฟีนิลคีโตนูเรีย (phenylketonuria) และโรคตาบอดสี นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของยีนยังจัดเป็นสาเหตุหนึ่งของโรคมะเร็งบางชนิดด้วย¹⁸ มีการศึกษาพบว่าโรคมะเร็งสามารถเกิดขึ้นได้จากการกลายพันธุ์ของยีนที่ถ่ายทอดมาทางพันธุกรรม โดยผู้ป่วยได้รับการถ่ายทอดยีนมาจากพ่อแม่ตั้งแต่ปฏิสนธิและสามารถถ่ายทอดยีนกลายพันธุ์นี้ไปสู่รุ่นถัดไป จนเป็นสาเหตุของโรคมะเร็งในครอบครัว (familial cancer syndromes) เนื่องจากความผิดปกติในการเรียงลำดับเบสในยีน ตัวอย่างเช่น การกลายพันธุ์ของ *BRCA1/2*, *TP53*, และ *DNA mismatch repair* genes ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านม และมะเร็งรังไข่ชนิดสืบทอดทางพันธุกรรม (hereditary breast and ovarian cancer syndrome, HBOC), กลุ่มอาการของโรคมะเร็งชนิด Li-Fraumeni syndrome, และกลุ่มอาการของโรคมะเร็งชนิด Lynch syndrome ตามลำดับ¹⁹

เนื่องจากการกลายพันธุ์ของ *BRCA1/2* genes สามารถถ่ายทอดจากคนรุ่นหนึ่งไปอีกรุ่นหนึ่งได้ ทำให้คนรุ่นลูกแต่ละคนมีโอกาส 50% ในการสืบทอดยีนกลายพันธุ์มาจากพ่อแม่ การกลายพันธุ์ของยีน *BRCA1/2* ในเซลล์สืบพันธุ์ มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น ในเพศหญิง: มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อนำไข่ มะเร็งช่องท้องแบบปฐมภูมิ; ในเพศชาย: มะเร็งเต้านมและมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น สำหรับผู้ที่เป็นพาหะของ *BRCA1* gene mutation เมื่ออายุ 80 ปี ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมเท่ากับ 72% และความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งรังไข่เท่ากับ 44% ในขณะที่ผู้ที่เป็นพาหะของ *BRCA2* gene mutation ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมเท่ากับ

69% และมะเร็งรังไข่เท่ากับ 17% ตามลำดับ การเพิ่มขึ้นอย่างฉับพลันของความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งเต้านมพบได้ในผู้ที่ เป็นพาหะของ *BRCA1* gene mutation ที่อายุ 30-40 ปีและในผู้ที่ เป็นพาหะของ *BRCA2* gene mutation ที่อายุ 40-50 ปี หลังจากนั้นความเสี่ยงยังคงอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกันจนกระทั่งอายุ 80 ปี ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งที่เต้านมอีกข้างหนึ่ง ในผู้ที่ เป็นพาหะของ *BRCA* gene mutation นั้นสูงกว่าความเสี่ยงของประชากรทั่วไปมาก โดยความเสี่ยงของผู้ ที่ เป็นพาหะของ *BRCA1* gene mutation อยู่ที่ 40% และความเสี่ยงของผู้ที่ เป็นพาหะของ *BRCA2* gene mutation อยู่ที่ 26%²⁰

อย่างไรก็ตาม โรคมะเร็งที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมนั้น พบได้น้อยกว่าโรคมะเร็งที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่ไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมค่อนข้างมาก สถาบันมะเร็งแห่งชาติของประเทศสหรัฐอเมริกา²¹ได้รายงานว่า การกลายพันธุ์ของยีนที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคมะเร็งประมาณ 5-10% นอกจากนี้มีผลของการศึกษาล่าสุดชิ้นหนึ่งระบุว่าประมาณ 17% ของผู้ป่วยโรคมะเร็งมีความผิดปกติที่สืบทอดมาทาง พันธุกรรมในยีนโรคมะเร็งที่สำคัญ แต่ยังไม่เป็นที่ทราบอย่างชัดเจนว่าการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมเหล่านี้มีส่วนทำให้เกิดมะเร็งหรือไม่²²ในปัจจุบัน มีการพัฒนาการตรวจพันธุกรรมโรคมะเร็ง (cancer genetic testing) ซึ่งเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็ง เทคโนโลยีนี้ช่วยให้แพทย์สามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์เกี่ยวกับความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งทางพันธุกรรมบางชนิดได้อย่างรวดเร็วกว่าเดิม ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็งต่อไป

การกลายพันธุ์แบบ somatic mutations และการเกิดโรคมะเร็ง

ในปัจจุบันมีผลจากการศึกษาจำนวนมากสนับสนุนแนวคิดที่ว่า การกลายพันธุ์แบบ somatic mutations จัดเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดโรคมะเร็งได้หลากหลายชนิด²³⁻²⁴ข้อมูลจำนวนมากมหาศาลที่ได้จากการศึกษาการเรียงลำดับจีโนมในเซลล์มะเร็ง (whole-cancer genomes) ได้แสดงให้เห็นถึงการกลายพันธุ์ที่เป็นรูปแบบจำเพาะ (mutational signatures) ของเซลล์มะเร็งบางชนิด โดยโครงการ TCGA (The Cancer Genome Atlas) และ Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (PCAWG) ได้มีการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากการจัดกลุ่มการกลายพันธุ์ตามลักษณะของการกลายพันธุ์รูปแบบต่าง ๆ เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบของการกลายพันธุ์กับชนิดของโรคมะเร็งที่เกิดขึ้นในประชากร โดยทั่วไป โดยใช้ข้อมูลที่ได้จากตัวอย่างโรคมะเร็งจำนวน 24,000 ตัวอย่างจากฐานข้อมูลจากที่ต่าง ๆ ทั่วโลก (global genomic cancer databases) ซึ่งรวมถึงตัวอย่างจาก PCAWG จำนวน 2,600 ตัวอย่าง ผลการศึกษาพบ mutational signatures จำนวน 67 รูปแบบ ซึ่ง 49 รูปแบบเป็น mutational signatures ที่มีความสำคัญทางชีวภาพ โดยบางรูปแบบอาจเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรคมะเร็งหรือพัฒนาการของโรคมะเร็ง เช่น ในกรณีของ mutational signatures ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA damage responses)²⁵

ทฤษฎีเกี่ยวกับสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งซึ่งเป็นโมเดลที่ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางมากที่สุดทฤษฎีหนึ่งคือ “Somatic Mutation Theory of Cancer (SMT)” ซึ่งนำเสนอแนวคิดที่ว่าโรคมะเร็งเกิดจากการกลายพันธุ์ของเซลล์ร่างกาย (somatic cells) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการกลายพันธุ์ที่ไม่ทำให้เซลล์ตาย (non-lethal mutations) ที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์ที่กลายพันธุ์ซึ่งทำให้เซลล์ที่กลายพันธุ์มีจำนวนเพิ่มมากขึ้นจนทำให้เกิดเป็นเนื้องอกหรือ

มะเร็งขึ้นได้ ทฤษฎี SMT ถูกคิดค้นขึ้นในปี ค.ศ. 1914 (พ.ศ. 2457) โดย Theodor Boveri ซึ่งอธิบายว่าความผิดปกติของโครโมโซมที่สะสมในเซลล์อาจส่งผลทำให้เกิดโรคมะเร็งได้²⁶ หลังจากนั้น ในปี ค.ศ. 1953 (พ.ศ. 2496) James Watson และ Francis Crick¹ ได้ตีพิมพ์ผลงานซึ่งแสดงให้เห็นถึงโครงสร้างของดีเอ็นเอเป็นครั้งแรกของโลก โดยโครงสร้างที่แสดงนี้เป็นหลักฐานชิ้นสำคัญที่ยืนยันอย่างมีนัยยะสำคัญว่าข้อมูลทางพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิตทั้งหลายถูกบรรจุอยู่ในดีเอ็นเอ และในปีเดียวกันนี้ มีการเผยแพร่บทความที่น่าเสนอหลักฐานสนับสนุนว่าการกลายพันธุ์ของยีนจำนวนมากอาจนำไปสู่การเกิดโรคมะเร็ง²⁷ ซึ่งในเวลาต่อมาได้ผลจากการศึกษาในเซลล์ของผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งบางชนิดสนับสนุนแนวคิดดังกล่าว โดยแสดงให้เห็นว่าโรคมะเร็งสามารถเกิดขึ้นได้จากการกลายพันธุ์ที่สะสมในดีเอ็นเอ 3-7 ตำแหน่ง²⁸ อย่างไรก็ตาม ผลจากการศึกษาในผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งชนิดเรตินอบลาสโตมา (retinoblastoma, RB) พบข้อมูลที่มีความแตกต่างกันเล็กน้อย โดยพบว่าการกลายพันธุ์เพียงแค่ 2 ตำแหน่งเท่านั้นก็ทำให้เกิดโรคมะเร็งได้แล้ว²⁹

ในปี ค.ศ. 1971 (พ.ศ. 2514) Alfred G. Knudson³⁰ ได้เสนอแนวคิดของการเกิดโรคมะเร็งที่ชื่อว่า “Two-hit model” ซึ่งกล่าวว่า โรคมะเร็งเกิดขึ้นได้จากการกลายพันธุ์ของยีนสองตำแหน่ง หากเกิดการกลายพันธุ์ขึ้นกับยีนที่เป็นอัลลีลด้อย (recessive allele) เพียงหนึ่งอัลลีล และอีกหนึ่งยีนเป็นอัลลีลปกติ (normal allele) ก็จะไม่ทำให้เกิดโรคมะเร็งขึ้น แต่หากมีการกลายพันธุ์เกิดขึ้นกับทั้งสองอัลลีลของยีนนี้ ความผิดปกติดังกล่าวจะทำให้เป็นโรคมะเร็งขึ้นได้ จากผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งจอประสาทตา ซึ่งเป็นโรคมะเร็งชนิดถ่ายทอดมาทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นจากการกลายพันธุ์ของเรตินอบลาสโตมา ยีนนี้ทำหน้าที่ยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ เรียกว่าเป็นยีนทูเมอร์ซัพเพรสเซอร์ (tumor suppressor genes) แต่ผู้ป่วยที่มีประวัติของโรคมะเร็งชนิดเรตินอบลาสโตมาในครอบครัว (familial RB) ในเซลล์สืบพันธุ์ มีการกลายพันธุ์ของยีนเรตินอบลาสโตมาอยู่แล้ว เท่ากับว่าถูกโจมตีแล้ว 1 ตำแหน่ง (one hit) คือมียีนส์ผิดปกติ 1 อัลลีลซึ่งถ่ายทอดมาทางพันธุกรรมติดตัวมาตั้งแต่ปฏิสนธิ (one-mutant allele) อย่างไรก็ตาม การมียีนส์กลายพันธุ์ (mutant alleles) เพียง 1 อัลลีลและอีกหนึ่งอัลลีลปกติ (normal allele) จะยังไม่ทำให้เป็นโรคมะเร็ง เนื่องจากโรคมะเร็งชนิดนี้เป็นความผิดปกติที่เกิดจากยีนด้อย (recessive) แต่ในภายหลัง หากยีนส์ในเซลล์ร่างกายอีกหนึ่งอัลลีลเกิดการกลายพันธุ์ขึ้นมา (somatic mutation) ย่อมเท่ากับว่าเป็น “second hit” และการกลายพันธุ์ทั้งสองอัลลีลที่เกิดขึ้นกับยีนดังกล่าวนี้จะทำให้เกิดเป็นโรคมะเร็งขึ้นได้ เนื่องจากถูกโจมตีทั้ง 2 ตำแหน่ง (two hit) สำหรับในกรณีของโรคมะเร็งจอประสาทตาชนิดสเปอราดิก (sporadic RB) จัดเป็นที่เกิดขึ้นเอง ไม่ได้ถ่ายทอดมาทางพันธุกรรม ผู้ป่วยเป็นผู้ที่ไม่มีประวัติของโรคในครอบครัวและไม่มียีนส์ผิดปกติอยู่เดิม หรืออาจกล่าวได้ว่ายีนเรตินอบลาสโตมาของผู้ป่วยเป็นยีนปกติที่มีอยู่ในเซลล์มาตั้งแต่ปฏิสนธิแล้ว แต่ในภายหลังเกิดการกลายพันธุ์ที่ยีนเรตินอบลาสโตมาทั้งสองอัลลีล (two somatic mutation) จึงทำให้เป็นโรคมะเร็งขึ้น การกลายพันธุ์ของยีนเรตินอบลาสโตมาทั้งสองอัลลีล (somatic mutations) เป็นลักษณะของ autosomal recessive genes ซึ่งตามปกติมีโอกาสเกิดขึ้นน้อยมาก เนื่องจากต้องอาศัยความผิดปกติที่เกิดขึ้นใหม่กับทั้ง 2 อัลลีลจึงจะเกิดเป็นโรคมะเร็งได้¹⁷

การกลายพันธุ์ของยีนในโรคมะเร็งบางชนิด มีทั้งรูปแบบที่ถ่ายทอดมาทางพันธุกรรมและรูปแบบที่ไม่ได้ถ่ายทอดมาทางพันธุกรรม เช่น โรคมะเร็งลำไส้และทวารหนัก (colorectal cancer; CRC) ซึ่งมีทั้งรูปแบบที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary form) และรูปแบบสเปอราดิก (sporadic forms) ซึ่งหมายถึง CRC ที่ไม่ได้ถ่ายทอดมาทางพันธุกรรมและไม่มีความสัมพันธ์กับประวัติการเกิดโรคมะเร็งในครอบครัว โดยพบ CRC ในรูปแบบสเปอราดิกประมาณ 75-80%³¹ มี

การศึกษาการกลายพันธุ์ของยีนในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก พบการกลายพันธุ์ของยีนหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาของโรคมะเร็ง คณะผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์และระบุว่าการสะสมของการกลายพันธุ์เป็นปัจจัยที่สำคัญในการทำให้เกิดโรคมะเร็งมากกว่าการเรียงลำดับที่จำเพาะเจาะจง (specific order) ของการกลายพันธุ์³² เหล่านี้จัดเป็น "ไดรเวอร์มิวเตชัน (driver mutations)" ที่ทำให้เซลล์เกิดภาวะได้เปรียบในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเจริญเติบโต³³

ในปัจจุบัน ผลจากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีนและโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ในมนุษย์แสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีนเป็นปัจจัยที่มีบทบาทสำคัญอย่างมากต่อการเกิดโรคมะเร็งขึ้น โดยพบยีนกลายพันธุ์มากกว่า 350 ยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับพัฒนาการของโรคมะเร็ง และมีรายงานการวิจัยที่ใช้เทคนิคตรวจสอบการเรียงลำดับเบส (sequencing) ของยีนในเซลล์มะเร็ง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ที่ไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมของเซลล์ร่างกาย ส่วนใหญ่เป็นแบบพาสเซนเจอร์ (passengers) ซึ่งไม่ทำให้เกิดโรคมะเร็ง ในขณะที่ยีนจำนวน 120 จาก 518 ยีนที่คัดกรอง (~ 23%) พบมีการกลายพันธุ์แบบ "ไดรเวอร์" ที่ทำหน้าที่เป็นยีนก่อมะเร็ง (cancer genes) ผลจากการศึกษาชิ้นนี้ได้รับการสนับสนุนที่ดี เนื่องจากผลการวิจัยชิ้นอื่น ๆ จำนวนมากได้ข้อสรุปที่คล้ายคลึงกัน³⁴⁻³⁵ แม้ว่าจะยังมีผู้ที่คัดค้านหลักการพื้นฐานของ SMT บางประเด็นอยู่บ้างเช่นกัน³⁶⁻³⁷

ตัวอย่างของยีนก่อมะเร็ง

ตัวอย่างของยีนก่อมะเร็งบางชนิดซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนและมีหลักฐานบ่งชี้ว่าส่งผลทำให้เกิดโรคมะเร็งและเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติที่เป็น "Hallmarks of Cancer" ของเซลล์มะเร็งคือ H-ras oncogene, insulin-like growth factor-1, vascular endothelial growth factor A gene, telomerase reverse transcriptase gene, retinoblastoma tumor suppressor gene 1, CDH1 gene

(1) H-ras oncogene: H-ras oncogene เป็นอองโคยีนที่มีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งหลากหลายชนิด เช่น โรคมะเร็งตับ โรคมะเร็งตับอ่อน โรคมะเร็งปอด โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก และมีการศึกษาพบว่าประมาณ 30% ของโรคมะเร็งที่พบในมนุษย์มีการกลายพันธุ์ของ H-ras genes เนื่องจากผลผลิตของ H-ras genes คือโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการติดต่อสื่อสารระหว่างกันของเซลล์ การเจริญเติบโตของเซลล์และการตายของเซลล์ การกลายพันธุ์ของ H-ras genes มีส่วนเกี่ยวข้องในการทำให้เซลล์ปกติกลายเป็นเซลล์มะเร็ง โดยทำให้เซลล์สามารถกระตุ้นวิถีสัญญาณภายในด้วยตัวเองได้โดยไม่ต้องพึ่งพาการกระตุ้นจากสิ่งเร้าจากภายนอก ทำให้เซลล์แบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเจริญเติบโตอย่างต่อเนื่องจนกลายเป็นมะเร็ง ตัวอย่างเช่น มะเร็งรังไข่และมะเร็งเต้านม ซึ่งพบมีการกลายพันธุ์ของ ras genes ที่บริเวณ activating codons 12, 13, 59 และ 61³⁸⁻³⁹

(2) Insulin-like growth factor-1 (IGF-1): IGF-1 เป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมพัฒนาการของโรคมะเร็ง โดยควบคุมการทำงานของ growth hormone, ยับยั้งการตายแบบอะพอโทซิสและกระตุ้นการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ผลของการศึกษาทางระบาดวิทยาจำนวนมากระบุถึงความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างระดับของ circulating IGF-1 กับโรคมะเร็งปฐมภูมิชนิดต่าง ๆ เช่น โรคมะเร็งของตับ เต้านม ลำไส้ใหญ่ และต่อมลูกหมาก⁴⁰⁻⁴²

(3) Vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene: VEGFA มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่และส่งเสริมพัฒนาการของโรคมะเร็ง ผลของการศึกษาในมนุษย์พบว่าเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่มีการแสดงออก

ของ VEGFA mRNA มากผิดปกติ (overexpression) และการแสดงออกของ VEGFA มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการรุกรานและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง การเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของหลอดเลือด การกลับมาเป็นซ้ำของมะเร็งและการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ดังนั้นงานวิจัยและพัฒนาที่มุ่งเป้าในการยับยั้งวิธีการส่งสัญญาณ VEGFA-VEGFR จึงเป็นกลยุทธ์ที่น่าสนใจอย่างยิ่งสำหรับการรักษาโรคมะเร็ง⁴³⁻⁴⁴

(4) Telomerase reverse transcriptase (TERT) gene: TERT gene เป็นยีนของเอนไซม์เทโลเมอเรส (telomerase) เอนไซม์นี้ทำหน้าที่ปกป้องเสถียรภาพของจีโนมโดยรักษาส่วนของเทโลเมียร์ (telomere) ซึ่งเป็นส่วนปลายของสายดีเอ็นเอให้มีความยาวที่เหมาะสม มิฉะนั้นทุกครั้งที่เซลล์แบ่งตัว เทโลเมียร์จะหดสั้นลงเรื่อย ๆ สูญเสียความสามารถในการฟอร์ม T-loop (replication end problem) และทำให้เซลล์ตาย ในทางตรงข้ามหากเกิดการกลายพันธุ์ของ TERT gene ขึ้น เช่น TERT promoter mutation ที่ทำให้มีการสร้างเทโลเมอเรสได้ตลอดเวลาจะเท่ากับช่วยให้เซลล์สามารถจำลองตัวเองให้แบ่งตัวเพิ่มจำนวนต่อไปได้อย่างไม่มีที่สิ้นสุด⁴⁵ สำหรับเซลล์ร่างกาย (somatic cells) ตามปกติส่วนใหญ่ TERT มักจะหยุดนิ่งไม่มีการแสดงออก เซลล์ร่างกายจึงมีอายุขัยและตายไปตามธรรมชาติ แต่ 85–95% ของเซลล์มะเร็งกลับมีการแสดงออกของ TERT มากผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ⁴⁶ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าความผิดปกติในการทำงานของเอนไซม์เทโลเมอเรสมีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งบางชนิด เช่น โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก โรคมะเร็งเต้านม⁴⁷ ในปัจจุบันมีความพยายามที่จะพัฒนายาใหม่หลายชนิดซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เทโลเมอเรสด้วยกลไกต่าง ๆ และบางชนิดกำลังได้รับการประเมินอยู่ในขั้นการทดลองทางคลินิก⁴⁸⁻⁴⁹

(5) Retinoblastoma tumor suppressor gene 1 (RB1): การแสดงออกของ RB1 เป็นโปรตีน pRb มีความสำคัญมากต่อวิธีการส่งสัญญาณที่ควบคุมการทำงานของ Cdk และการเคลื่อนไปของวงจรเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง G1 progression โดย pRb ในรูป hypophosphorylated form ทำให้วงจรเซลล์ชะงักอยู่ในระยะ G1 (G1 arrest) การกลายพันธุ์ของ RB1 ที่ทำให้ pRb มีการทำงานผิดปกติ จะช่วยให้เซลล์มะเร็งสามารถหลบหนีกลไกที่พยายามขัดขวางเจริญเติบโตของเซลล์ (growth suppressors) ได้ pRb จึงมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการเจริญเติบโตและการลุกลามของเซลล์มะเร็ง⁵⁰ มีหลักฐานจำนวนมากแสดงให้เห็นว่าเซลล์มะเร็งของมนุษย์หลากหลายชนิดมีการกลายพันธุ์ของ RB1 เช่น โรคมะเร็งจอประสาทตา โรคมะเร็งกระดูกออสติโอซาร์โคมา (osteosarcomas) โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร โรคมะเร็งเต้านม โรคมะเร็งปอดชนิด small cell lung carcinomas โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวบางชนิด⁵¹⁻⁵²

(6) CDH1 gene: CDH1 gene เป็นยีนพบบน chromosome 16q22.1 ของมนุษย์และมีแสดงออกไปเป็นโปรตีนชื่อ E-cadherin ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของจุดเชื่อมต่อในการยึดเกาะของเซลล์ รวมทั้งเป็นโมเลกุลที่ช่วยในการรักษาลักษณะทางฟีโนไทป์ที่สำคัญของเซลล์เยื่อบุผิว การจับตัวกันระหว่างเซลล์โดยอาศัย E-cadherin มีความสำคัญในการยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) เมื่อประชากรเซลล์หนาแน่นจนเซลล์มาสัมผัสกัน (contact inhibition) การสูญเสียการแสดงออกของ E-cadherin ส่งผลทำให้เซลล์สูญเสียคุณสมบัติที่เรียกว่า “contact inhibition” นี้ไป ทำให้เซลล์มีการเคลื่อนไหวเพิ่มมากขึ้น และทำให้โรคมะเร็งก้าวหน้าไปสู่ระยะลุกลามได้เร็วขึ้น⁵³ นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของ E-cadherin ในโรคมะเร็งบางชนิด เช่น โรคมะเร็งเต้านม โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร ยังเกี่ยวข้องกับการบุกรุกและแพร่กระจายออกจากจุดกำเนิดของเซลล์มะเร็งไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายอีกด้วย⁵⁴ ใน

ปัจจุบัน นักวิจัยจึงมีแนวคิดที่จะพัฒนาต้านมะเร็งซึ่งสามารถยับยั้งการทำงานของ E-cadherin เพื่อควบคุมกระบวนการ “contact inhibition” ให้กลับมาเป็นปกติ และเพื่อชะลอพัฒนาการและความก้าวหน้าของโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ

สรุป

โรคมะเร็งเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยทางพันธุกรรม (cancer is genetic-related disease) เนื่องจากจุดกำเนิดของโรคมะเร็งมักเริ่มต้นจากความผิดปกติของสารพันธุกรรมภายในเซลล์ที่ส่งผลทำให้การแสดงออกของยีน (expression of genes) เกิดความผิดปกติขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งความผิดปกติของยีนที่มีบทบาทหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมวงจรเซลล์ การแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ การอยู่รอด และการตายของเซลล์ ดังนั้นโรคมะเร็งจึงเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยทางพันธุกรรม แต่ไม่จำเป็นว่าจะต้องมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเสมอไป (not all cancer is inherited) ซึ่งหมายความว่าสิ่งมีชีวิตรุ่นพ่อแม่ หากเกิดเป็นโรคมะเร็งขึ้นแล้ว ไม่จำเป็นว่ารุ่นลูกหลานต่อไปจะต้องเป็นโรคมะเร็งชนิดนั้น ๆ เสมอไป อย่างไรก็ตามยีนก่อมะเร็งบางชนิดอาจมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ เนื่องจากการกลายพันธุ์อย่างจำเพาะ (specific mutations) ของยีนที่มีหน้าที่ควบคุมการแบ่งเซลล์ที่เกิดขึ้นในเซลล์สืบพันธุ์ สามารถถูกส่งต่อจากสิ่งมีชีวิตรุ่นหนึ่งไปยังอีกรุ่นหนึ่ง และทำให้ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งบางชนิดเพิ่มขึ้นได้อย่างมาก การเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมจึงจัดเป็นปัจจัยสำคัญที่ “เพิ่มความเสี่ยง” ของการเกิดโรคมะเร็ง โดยกลไกโดยทั่วไปที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งขึ้นนั้นเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของยีนก่อมะเร็ง เช่น oncogenes และ ยีนกลุ่ม tumor suppressors การกลายพันธุ์ของยีนเหล่านี้ทำให้เซลล์สูญเสียการควบคุมวงจรเซลล์ กระบวนการแบ่งตัว ทำให้เซลล์เพิ่มจำนวนทวีคูณขึ้นได้อย่างรวดเร็วผิดปกติและทนทานต่อภาวะที่ไม่เอื้ออำนวยต่อการมีชีวิตอยู่ (ทำให้เซลล์มะเร็งเกิดง่ายตายยาก) ดังนั้นสิ่งมีชีวิตรุ่นพ่อแม่จึงอาจถ่ายทอดความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งบางชนิดไปยังสิ่งมีชีวิตรุ่นต่อไปได้ทางพันธุกรรม แต่ไม่ใช่ทุกรุ่นที่จะเกิดเป็นโรคมะเร็งขึ้น

แนวคิดสำคัญที่ควรระลึกเสมอคือ (1) มะเร็งเป็นโรคของเซลล์ (disease of cell) ที่ทำให้เซลล์มีลักษณะที่เปลี่ยนไปจากเซลล์ปกติและสูญเสียความสามารถในการควบคุมการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนเซลล์ (2) เซลล์มะเร็งเพียงเซลล์เดียวสามารถทำให้เกิดโรคมะเร็งระยะแพร่กระจายที่แพร่หลายขึ้นได้ แนวคิดดังกล่าวมีชื่อเรียกว่า “The Monoclonal Origin of Cancer” (ต้นกำเนิดของโรคมะเร็งจากเซลล์หนึ่งเซลล์) (3) สาเหตุของโรคมะเร็งเกี่ยวข้องกับปัจจัยสำคัญ 3 ประการคือ genetic predisposition, การสัมผัสกับสารก่อมะเร็งในสิ่งแวดล้อม และการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (4) การสะสมของการกลายพันธุ์เป็นสาเหตุหนึ่งของกระบวนการเกิดและพัฒนาการของโรคมะเร็ง การบุกรุกและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง รวมทั้งมีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะดื้อยา (drug resistance) ของเซลล์มะเร็ง⁵⁵

บทบาทและความสำคัญของการกลายพันธุ์ที่มีต่อกระบวนการเกิดและพัฒนาการของโรคมะเร็ง เริ่มทวีความชัดเจนมากขึ้นเรื่อย ๆ ด้วยการพัฒนาเทคนิคระดับโมเลกุลใหม่ขั้นสูงและละเอียดอ่อน ทำให้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับชีววิทยาของโรคมะเร็งพัฒนาไปอย่างรวดเร็ว องค์ความรู้เหล่านี้ย่อมจะนำไปสู่การพัฒนาวิธีการวินิจฉัย การป้องกันและการรักษาโรคมะเร็งที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Watson J, Crick F. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 1953;171:737-38.
2. Huang R, Zhou PK. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways, and clinical translation for targeted cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther* 2021;6:254.
3. Takeshima H, Ushijima T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk. *NPJ Precis Oncol* 2019;3:7-21.
4. Butera A, Melino G, Amelio I. Epigenetic Drivers of Cancer. *J Mol Biol* 2021;23:433(15) doi: 10.1016/j.jmb.2021.167094.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
6. Alberts B, Hopkin K, Johnson A, Morgan D, Raff M, Roberts K, et al. *Essential Cell Biology*. Fifth Edition. London: W. W. Norton & Company; 2019.
7. Dupont C, Armant R D, Brenner CA. Epigenetics: Definition, Mechanisms and Clinical Perspective. *Semin Reprod Med* 2009;27(5):351-57.
8. Q W Chen, X Y Zhu, Y Y Li, Z Q Meng. Epigenetic regulation and cancer. *Oncol Rep* 2013;31:523-32.
9. National Cancer Institute, 2021. NCI Dictionary of Cancer Terms. [Online] Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/epigenetic-alteration> [Accessed 22 June 2022].
10. Alberts B, Heald R, Johnson A, Morgan D, Raff M, Roberts, et al. *Molecular biology of the cell*. 7th edition. New York: W. W. Norton & Company; 2022.
11. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Evans K, Hayden M, Heywood S, et al. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. *Hum Genet* 2017;136:665-77.
12. Gupta M, Wu H, Arora S, Gupta A, Chaudhary G, Hua Q. Gene mutation classification through text evidence facilitating cancer tumour detection. *J Healthc Eng* 2021.doi:10.1155/ 2021/8689873.
13. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Brænne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 2018;73(2):442-50.
14. Sadikovic B, Al-Romaih K, Squire JA, Zielenska M. Causes and consequences of genetic and epigenetic alterations in human cancer. *Curr Genomics* 2008;9(6):394-408.

15. Campbell CD, Eichler EE. Properties and rates of germline mutations in humans. *Trends Genet* 2013;29(10):575-84.
16. Gupta M, Wu H, Arora S, Gupta A, Chaudhary G, Hua Q. Gene mutation classification through text evidence facilitating cancer tumour detection. *J Healthc Eng* 2021.doi:10.1155/2021/8689873.
17. Rodríguez-Martín C, Robledo C, Gómez-Mariano G, Monzón S, Sastre A, Abelairas J, et al. Frequency of low-level and high-level mosaicism in sporadic retinoblastoma: genotype–phenotype relationships. *J Hum Genet* 2020;65:165-74.
18. National Academy of Sciences. Heritable Human Genome Editing. 1st ed. Washington DC: The National Academies Press. 2021.
19. Poirier M C. Chapter 1 The Role of DNA Damage in Cancers Caused by Chemicals. In: M. C. Poirier, ed. *Carcinogens, DNA Damage and Cancer Risk*. Bethesda(MD):World Scientific 2018;392.
20. Kufel-Grabowska J, Podolak A, Maliszewski D, Bartoszkiewicz M, Ramlau R, Lukaszuk K. Fertility counseling in BRCA1/2-mutated women with breast cancer and healthy individuals. *J Clin Med* 2022;11(14):3996-4011.
21. National Cancer Institute. The Genetics of Cancer. [Online] Available at <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics>. 2017 [Accessed 19 July 2022].
22. Stadler ZK, Maio A, Chakravarty D, Kemel Y, Sheehan M, Salo-Mullen E et al. Therapeutic Implications of Germline Testing in Patients with Advanced Cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:2698-2709.
23. De Almeida LC, Calil FA, Machado-Neto JA, Costa-Lotufo LV. DNA Damaging Agents and DNA Repair: From Carcinogenesis to Cancer Therapy. *Cancer Genet* 2020;252-253:6-24.
24. Z Rahal, A Sinjab, II Wistuba, H Kadara. Game of clones: Battles in the field of carcinogenesis. *Pharmacology & Therapeutics* 2022;237:108251.
25. Ganini, C, Amelio, I, Bertolo R, Bove P, Buonomo O C, Candi E et al. Global mapping of cancers: The Cancer Genome Atlas and beyond. *Mol Oncol* 2021;15(16):2823-2840.
26. Boveri T. Concerning the origin of malignant tumours by Theodor Boveri. *J Cell Sci* 2018;121(Suppl 1):1-84.
27. Nordling CO. A new theory on cancer-inducing mechanism. *Br J Cancer* 1953;7:68-72.
28. Ashley DJ. The two “hit” and multiple “hit” theories of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1969;23:313-28.

29. Knudson AG. Hereditary cancer: Two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:135-40.
30. Knudson AG. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *PNAS* 1971;68:820-23.
31. El Bali M, Bakkach J, Mechita MB. Colorectal cancer: from genetic landscape to targeted therapy. *J Oncol* 2021.doi.org/10.1155/2021/9918116.
32. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
33. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh G L, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007;446:153-58.
34. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh G L, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007;446:153-58.
35. Bignell G R, Santarius T, Pole JC, Butler AP, Perry J, Pleasance E, et al. Architectures of somatic genomic rearrangement in human cancer amplicons at sequence-level resolution. *Genome Res* 2007;17:1296-1303.
36. Sonnenschein C, Soto AM. Somatic Mutation Theory of Carcinogenesis: Why It Should Be Dropped and Replaced. *Mol carcinog* 2000;29:205-11.
37. Brucher BL, Jamall IS. Somatic Mutation Theory-Why it's Wrong for Most Cancers. *Cell Physiol Biochem* 2016;38:1663-80.
38. Cho KJ, Liang JR, Crespo Aran. Editorial: Ras and Other GTPases in Cancer: From Basic to Applied Research. *Front Mol Biosci* 2021;8:804-18
39. Shetu S A, Bandyopadhyay D. Small-molecule RAS inhibitors as anticancer agents: discovery, development, and mechanistic studies. *Int J Mol Sci* 2022.doi:10.3390/ijms23073706.
40. Song D, Cismas S, Crudden C, Trocme E, Worrall C, Suleymanova N, et al. IGF-1R is a molecular determinant for response to p53 reactivation therapy in conjunctival melanoma. *Oncogene* 2022;41:600-11.
41. Shan Y, Lu C, Wang J, Li M, Ye S, Wu S, et al. IGF-1 contributes to liver cancer development in diabetes patients by promoting autophagy. *Ann Hepatol* 2022;27(4).doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100697.
42. Vella V, Francesco E M D, Bonavita E, Lappano R, Belfiore A. IFN-I signaling in cancer: the connection with dysregulated Insulin/IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 2022;33(8):569-86.
43. Yodhaanjali JR, Achar RR. Molecular facets and biochemical cross-talk of angiogenesis: Potential therapeutic targets. *BBRJ* 2022;6(2):159-63.
44. Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:385-403.

45. Jafri MA, Ansari SA, Alqahtani M. H, Shay J. W. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med* 2016;20:8(1):69.doi:10.1186/s13073-016-0324-x.
46. Trybek T, Kowalik A, GóŹdŹ S, Kowalska A. Telomeres and telomerase in oncogenesis (Review). *Oncol Lett* 2020;20:1015-27.
47. Kroupa M, Rachakonda K S, Liska V, Srinivas N, Urbanova M, Jiraskova K, et al. Relationship of telomere length in colorectal cancer patients with cancer phenotype and patient prognosis. *Br J Cancer* 2019;121:344-50.
48. Robinson NJ, Schieman WP. Telomerase in Cancer: Function, Regulation, and Clinical Translation. *Cancers (Basel)* 2022;14(3):808-23.doi:10.3390/ijms23073706.
49. Quazi S. Telomerase gene therapy: a remission toward cancer. *Med Oncol* 2022;39:105-28.
50. Flores M, Goodrich DW. Retinoblastoma Protein Paralogs and Tumor Suppression. *Front Genet* 2022;13. doi:10.3389/fgene.2022.818719.
51. Thomas S, Balan A. Retinoblastoma Tumor Suppressor Gene: An Overview. *IAOMR* (2012);24(1):30-35.
52. Sagar, Shanmugam M. Genetics of retinoblastoma. In: H. V. Nema & N. Nema, eds. *Genetics of ocular diseases*. Singapore: Springer 2022;89-99.
53. Mendonsa A M, Na TY, Gumbin B M. E-cadherin in contact inhibition and cancer. *Oncogene* 2018;37:4769-80.
54. Aban CE, Lombardi A, Neiman G, Biani MC, La Greca A, Waisman A, et al. Downregulation of E-cadherin in pluripotent stem cells triggers partial EMT. *Sci Rep* 2021;11.doi:10.1038/s41598-021-81735-1
55. Herceg Z, Hainaut P. Genetic and epigenetic alterations as biomarkers for cancer detection, diagnosis and prognosis. *Mol Oncol* 2007;1(1):26-41.