



คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย



เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๖

PRACTICAL STRATEGIES AND INNOVATIVE APPROACHES FOR IMPROVING PATIENT OUTCOME

บรรณาธิการ

ชัชวาล สอนกระต่าย
กำพล สุวรรณพิมลกุล
นภชาญ เอื้อประเสริฐ
วรนุช จงศรีสวัสดิ์
ศุภอัฐ พึ่งพาพงศ์

กฤษณชัย ชมโก
ชญาณิช อภิรักษ์วิริยะ
พรทิพย์ สิริยาภิวัฒน์
ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ
อัษฎภาศ ลิฬหวนิชกุล

เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๖

PRACTICAL STRATEGIES AND INNOVATIVE APPROACHES FOR IMPROVING PATIENT OUTCOME

บรรณาธิการ

ชูชนา สอนกระต่าย

กฤษณชัย ชมโท

กำพล สุวรรณพิมลกุล

ชฎานิศ อภิรักษ์วิริยะ

นภชาญ เอื้อประเสริฐ

พรทิพย์ สิริยาภีวัฒน์

วรรณช จงศรีสวัสดิ์

ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ

ศุภอัฐ ฝั่งพาพงศ์

อัษฎาศ ลีฬหวนิชกุล

จัดทำโดย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ราคา

400 บาท

เผยแพร่ครั้งที่ 1

สิงหาคม 2566

ISBN (e-Book)

978-616-407-874-1

สงวนสิทธิ์

ออกแบบ

บริษัท ปริ้นท์แอนด์มอร์ จำกัด

112/36 หมู่ที่ 6 ตำบลพันท้ายนรสิงห์ อำเภอเมืองสมุทรสาคร

จังหวัดสมุทรสาคร 74000

โทรศัพท์ 064 592 6359

คำนิยม

หนังสือ “เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๖ Practical Strategies and Innovative Approaches for Improving Patient Outcome” เป็นหนังสือที่คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้มีการจัดทำขึ้น ต่อเนื่องเป็นประจำทุกปี โดยเนื้อหาได้มีการปรับปรุงและเรียบเรียงขึ้นเพื่อให้ทันยุคสมัย มีความสำเร็จ ทางด้านวิชาการ ด้านวิจัย และความรู้มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอด ปัจจุบันการแพทย์และสาธารณสุข มีความเจริญก้าวหน้า ทั้งในเรื่ององค์ความรู้ใหม่ ๆ และเทคโนโลยีทางการแพทย์ที่พัฒนาอย่างต่อเนื่อง ในทุกสาขาวิชา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วง ๔ ปีที่ผ่านมาที่มีการระบาดของโรค COVID-19 ทั่วโลก ทำให้ คนทั่วโลกปรับตัวให้เข้ากับสถานการณ์ดังกล่าว เกิดวิถีชีวิตใหม่เกิดขึ้นมากมาย มีนวัตกรรมใหม่ ๆ ทาง การแพทย์ เกิดขึ้นมากมายเช่นกัน หนังสือเล่มนี้มีผู้นิพนธ์ที่มีประสบการณ์มากกว่า ๓๑ ท่านจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยช่วยกันเขียนและเรียบเรียงขึ้น หนังสือ เล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ ในทุกระดับทั้งนิสิตแพทย์ แพทย์ประจำบ้าน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด แพทย์ในเวชปฏิบัติทุกสาขา ตลอดจนบุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ ในการนำมาประยุกต์ใช้ได้จริงในเวชปฏิบัติ เพื่อประโยชน์อันสูงสุดในการดูแลรักษาผู้ป่วยให้หายจากภาวะเจ็บป่วยรวมถึงการดูแลแบบประคับประคอง และการดูแลต่อเนื่อง

กระผมขอขอบพระคุณผู้นิพนธ์ทุกท่าน และกองบรรณาธิการ ที่ได้เสียสละเวลาทุ่มเทกำลังกาย กำลังใจ ในการรวบรวม เรียบเรียง จนเป็นหนังสือที่สมบูรณ์อย่างยิ่ง และเชื่อมั่นว่าหนังสือ “เวชศาสตร์ ร่วมสมัย ๒๕๖๖ Practical Strategies and Innovative Approaches for Improving Patient Outcome” เล่มนี้จะนำมาซึ่งประโยชน์สูงสุดแก่ผู้อ่านทุกท่าน อันจะนำมาซึ่งการดูแล รักษา ป้องกัน ในระดับ ที่ดีที่สุดแก่ผู้ป่วย อันเป็นปณิธานและเป้าหมายสูงสุดของวิชาชีพ ของบุคลากรทางการแพทย์ทุกท่าน

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย ลิทธิพันธุ์)

คณบดี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำนำ

หนังสือ “เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๖๖ Practical Strategies and Innovative Approaches for Improving Patient Outcome” เป็นหนังสือที่ทางคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้มีการจัดทำขึ้นต่อเนื่องเป็นประจำทุกปี โดยเนื้อหาได้มีการปรับปรุงและเรียบเรียงขึ้นเพื่อให้ทันยุคสมัยที่ความรู้มีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วง ๔ ปี ที่ผ่านมาที่มีการระบาดของโรค COVID-19 ทั่วโลก ทำให้คนทั่วโลกปรับตัวให้เข้ากับสถานการณ์ดังกล่าว เกิดวิถีชีวิตใหม่เกิดขึ้นมากมาย มีนวัตกรรมใหม่ ๆ ทางทางการแพทย์เกิดขึ้นมากมาย หนังสือเล่มนี้จึงได้มีการเรียบเรียงและแต่งขึ้น โดยมีผู้นิพนธ์ที่มีประสบการณ์ ๓๑ ท่าน โดยในปีนี้ได้เน้นเนื้อหาที่สอดคล้องและเกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีและพัฒนาการในการวินิจฉัย และการรักษาแนวใหม่ ตลอดจนความสำเร็จในการดูแลรักษาผู้ป่วยแบบองค์รวมและครบวงจร คณะบรรณาธิการหวังเป็นอย่างยิ่งว่า ความรู้และเคล็ดลับสำคัญ ๆ จากหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์ในทุกระดับ ทั้งนิสิตแพทย์ แพทย์ประจำบ้าน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด แพทย์ในเวชปฏิบัติทุกสาขา ตลอดจนบุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ ในการนำมาประยุกต์ใช้ได้จริงในเวชปฏิบัติ เพื่อประโยชน์อันสูงสุดในการดูแลรักษาผู้ป่วยหายจากภาวะเจ็บป่วยได้โดยเร็วที่สุดอีกทั้งยังให้เกิดความภาคภูมิใจในความสำเร็จในการดูแลรักษาผู้ป่วยของทีมแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้เป็นอย่างดี

คณะบรรณาธิการ

รายนามผู้นิพนธ์

กรวลี มีศิลปะวิภักย์

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กฤษณ์ สอนเกตุ

ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ
แก้ไขความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

กฤษณ์ เจริญลาภ

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กวี ภัทรราชูญ

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เกศชาดา เอื้อไพโรจน์กิจ

ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชุตินันท์ ปัญญาคำ

ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ
แก้ไขความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ชุตินันท์ จิรปัญญา

ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ
แก้ไขความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ฐิติพร ศุภสิทธิ์อารัง

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ณิชาดา ตั้งนันทชัย

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดนัยเทพ ลิ้มสกุล

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดวงพร วีระวัฒนกันนธ์

ภาควิชาสูรวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ธนะเทพ ต้นเฝ้าพงษ์

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นนท์ ไรจน์วัชรนนท์

หน่วยศัลยศาสตร์ตกแต่งและเสริมสร้าง
ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รองหัวหน้าศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ
แก้ไขความพิการบนใบหน้าและศีรษะ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

นฤชา จีรกาลวสาน

สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจ
และภาวะวิกฤต

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศูนย์นันทราเวช โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

น้ำทิพย์ วิทยะวานิชกุล

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พงศ์ศักดิ์ ยุกตะนันท์

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พัสวีร์ ตั้งเดชะศิริณู

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขาอายุรศาสตร์

ความผิดปกติของการหายใจขณะหลับ

สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤต

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เพชรรัตน์ ไฉยงค์

ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ

แก้ไขความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะ

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ภัคค์ปภัส วรรษต์ญารมย์

ภาควิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มณีนรัตน์ ขยานุกัทรกุล

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิชญา เอื้อวิชญาแพทย์

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศักนัน พงศ์พันธุ์ผู้ภักดี

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศิรวุฒ ตรีภัทรชยากร

หน่วยกุมารเวชบำบัดวิกฤต ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

สมชนินท์ พิพัฒน์ผจง

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุกัญญา ศรีอัญญาพร

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุกิจ ภัทรเจียรพันธุ์

หน่วยศัลยศาสตร์ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุหาทิพย์ คำเที่ยง

ฝ่ายสวัสดิการสังคม

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

อภิชัย คงพัฒนะโยธิน

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อรกานต์ ลิ้มพรภักดี

ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูติฯ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อารีรัตน์ สุพุทธิธาดา

ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาสา ธรรมหงส์

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังและภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (กลุ่มอาการที่คาบเกี่ยว) [chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea (the overlap syndrome)] พัสวีร์ ตั้งเดชะหิรัญ นฤชา จิรกาลวสาน	1
การดื้อยาต้านเชื้อรา: ประเด็นทางปฏิบัติที่สำคัญและนวัตกรรมทางกลยุทธิ์ ในการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ (antifungal drug resistance: practical point and innovative strategy for detection in laboratory aspect) กรวลี มีศิลป์วิภักย์ อาสา ธรรมหงส์	11
การทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำในผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์ (prediction of fluid responsiveness in pediatrics) ศิรุฒ ตริภัทรชยากร	22
ไขความลับโรค long QT syndrome ชนิดที่ 3: ข้อมูลเชิงลึกทางพันธุกรรม การค้นพบทางสรีรวิทยาไฟฟ้า และความก้าวหน้าทางการวิจัยในปัจจุบันและอนาคต (unveiling the mysteries of long QT syndrome type 3: genetic insights electrophysiological discoveries and advancements in current and future research) วิชญา เอื้อวิชญาแพทย์ อภิชัย คงพัฒนะโยธิน	43
ภาวะความพิการแต่กำเนิดของรยางค์ส่วนบนที่พบบ่อย (common congenital anomalies of upper limb) กวี ภัทราดุลย์	72
การผ่าตัดเนื้องอกกระดูกสันหลังแบบแผลเล็ก (minimally invasive spinal tumor surgery) กฤษณ์ เจริญลาภ	81

- คลังกระดูกและเนื้อเยื่อในประเทศไทย 93
(bone and soft tissue allograft in Thailand)
พงศ์ศักดิ์ ยุกตะนันท์ ณะเทพ ต้นเฝ้าพงษ์ ดนัยเทพ ลิ้มสกุล
- คลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพ ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ 100
(H.R.H. Princess Sirindhorn mobile craniofacial clinic)
นนท์ โรจน์วชิรนนท์ ชุตินา จิรภิญโญ ชุตินนทน์ ปัญญาคำ
เพชรรัตน์ ไฉยงค์ สุชาติพิทย์ คำเที่ยง ฤกษ์ สอนเกตุ
- คลินิกเคลื่อนที่สหสาขาฯ จุฬาฯใส่ใจ อยู่ไกลเราไปหา 102
(H.R.H. Princess Sirindhorn mobile craniofacial clinic)
นนท์ โรจน์วชิรนนท์
- วิธีการค้นหาผู้ที่มีความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะอย่างมีประสิทธิภาพ ในโครงการคลินิกเคลื่อนที่ 112
สหสาขาวิชาชีพ ของศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
(effective methodology for reaching out craniofacial patients during
the H.R.H. Princess Sirindhorn mobile craniofacial clinic)
ฤกษ์ สอนเกตุ
- กลยุทธ์ในการบำบัดทางภาษาและการพูดในโครงการคลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพ 117
ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ
(strategies of speech and language therapy in mobile clinic of
princess Sirindhorn craniofacial center)
เพชรรัตน์ ไฉยงค์
- การดูแลทางสังคมผู้ป่วยคลินิกเคลื่อนที่ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ: 119
ความท้าทายปัจจุบัน สู่ความยั่งยืนในอนาคต
(social care for patients at H.R.H. Princess Sirindhorn mobile craniofacial clinic:
present challenges and future sustainability)
สุชาติพิทย์ คำเที่ยง
- บทบาทนักจิตวิทยาคลินิกในคลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพ ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ 124
(clinical psychologist's role in H.R.H. Princess Sirindhorn mobile craniofacial clinic)
ชุตินนทน์ ปัญญาคำ

นวัตกรรมการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อเพิ่มคุณภาพในการวินิจฉัยและรักษา (innovation for improving the quality of diagnostic and therapeutic colonoscopy) สุกิจ ภัทรเจียรพันธุ์	127
การรักษาแบบจำเพาะเจาะจงในมะเร็งเต้านม (personalized treatment in breast cancer) สุกัญญา ศรีอัมภากาศ	157
การวางอุปกรณ์ชี้ตำแหน่งโดยใช้ภาพทางรังสีวิทยานำทางเพื่อวางแผนในการผ่าตัดมะเร็งเต้านม หลังจากได้รับการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัด (imaging-guided localization after neoadjuvant therapy) สมชนินท์ พิพัฒน์ผจญ	175
ลักษณะภาพทางรังสีวิทยาของมะเร็งเต้านมตามชนิดของ molecular subtypes (imaging features of breast cancer molecular subtypes) สมชนินท์ พิพัฒน์ผจญ	193
อุปกรณ์นำทางเข็มสำหรับเครื่องอัลตราซาวด์เพื่อการเจาะน้ำไขสันหลัง [point-assisted spinal sonography (PASS™) for lumbar puncture] เกศชาดา เอื้อไพโรจน์กิจ	208
หลุมพรางที่พบบ่อยในการรักษาด้วยท็อกซินโบ툴ินัม (common pitfalls in the therapeutic use of botulinum toxin) อารีรัตน์ สุพุทธิธาดา	220
การแบ่งประเภทแบบใหม่ตามองค์การอนามัยโลกของเนื้องอกชนิด neuroendocrine ในอวัยวะที่ไม่อยู่ในระบบต่อมไร้ท่อ (update in WHO classification of neuroendocrine neoplasm in non-neuroendocrine organs) ณิษิตา ตั้งนันทชัย	227
การแบ่งประเภทแบบใหม่ตามองค์การอนามัยโลกของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเซลล์บีของม้าม (update in WHO 2022 classification of splenic B-cell lymphoma and leukemia) ณิษิตา ตั้งนันทชัย	245

การแบ่งประเภทแบบใหม่ตามองค์การอนามัยโลกครั้งที่ 5 ของเนื้องอกต่อมไทรอยด์ที่มาจากเซลล์ follicular (update in WHO fifth edition of follicular cell-derived thyroid neoplasm) ณิษิตา ตั้งนันทชัย	259
การแบ่งประเภทแบบใหม่ตามองค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 2022 ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด medullary (update in WHO 2022 classification of medullary thyroid carcinoma) ณิษิตา ตั้งนันทชัย	293
รักษาแพทย์ทางเลือกสำหรับโรกระบบทางเดินอาหารและตับ (alternative and complementary medicine for gastrointestinal and liver diseases) ดวงพร วีระวัฒน์กานนท์ มณีนรัตน์ ชยานุภัทร์กุล น้ำทิพย์ วิทยะวาณิชกุล	301
ปัญหาประสาทจิตเวชศาสตร์ในผู้ป่วยสมองเสื่อม (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) ฐิติพร ศุภสิทธิ์อำรง	304
กลยุทธ์การจัดการห้องปฏิบัติการเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการดูแลผู้ป่วย: วิธีการหลีกเลี่ยงภาวะโลหิตจาง จากการรักษาทางการแพทย์ และการใช้สิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสม (laboratory management strategies for improving patient outcomes: how to avoid iatrogenic anemia and optimizing laboratory specimens utilization) อรกานต์ ลิ้มพรภักดี	339
ภาวะเหนือพันธุศาสตร์ในทางนิติเวชศาสตร์ (forensic epigenetics) ภาคีปภัส วรัชต์ญารมย์	354
Index	362
ดัชนี	365

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง และภาวะหยุดหายใจขณะหลับ จากการอุดกั้น (กลุ่มอาการที่คาบเกี่ยว) [chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea (the overlap syndrome)]

พัลวีร์ ตั้งเดชะหิรัญ
นฤชา จิรกาลวสาน

บทนำ

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) และภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea, OSA) เป็นภาวะทางระบบทางเดินหายใจที่สำคัญซึ่งสามารถมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและสุขภาพของผู้ป่วย

COPD เป็นภาวะการอุดกั้นหรือหลอดลมตีบอันเกิดจากการอักเสบของปอดและหลอดลมที่ตอบสนองต่อสัมผัสสารหรืออนุภาคก๊าซ⁽¹⁾ โรค COPD เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั้งในระดับประเทศและระดับโลกตามรายงานสถิติสุขภาพโลกปี ค.ศ. 2021 จากองค์การอนามัยโลก (WHO) ระบุว่า COPD เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 3 ในปี ค.ศ. 2020 รองจากโรคหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง⁽²⁾ สาเหตุของการเจ็บป่วยในประชากรกลุ่มนี้คือความผิดปกติในการแลกเปลี่ยนก๊าซและภาวะขาดออกซิเจนในเลือด การนอนหลับมีผลพบผลเสียต่อการหายใจและการแลกเปลี่ยนก๊าซในผู้ป่วย COPD⁽³⁾ การวินิจฉัยทางคลินิกของโรค COPD พิจารณาในผู้ป่วยที่มีอาการ หายใจลำบาก ไอเรื้อรังหรือการไอมีเสมหะและประวัติการสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยง



และควรได้รับการยืนยันวินิจฉัยโรคด้วยการทดสอบสมรรถภาพปอด (spirometry) ในผู้ป่วยที่มีอาการและประวัติสัมผัสปัจจัยเสี่ยง โดยกำหนดให้ใช้ค่าเป็น post-bronchodilator FEV1/FVC < 0.7 ยืนยันว่ามีภาวะอุดกั้นหลอดลมชนิด persistent airflow limitation^(1, 3, 4) การรบกวนการนอนหลับเป็นเรื่องปกติใน COPD โดยไม่มีความผิดปกติของการนอนหลับ (primary sleep disorder) ในการสำรวจความคิดเห็นขนาดใหญ่ในอเมริกาเหนือและยุโรปพบว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยรายงานปัญหาเกี่ยวกับการนอนหลับ⁽⁵⁾ จากการสำรวจของยุโรปพบว่าร้อยละ 78.1 ของผู้ป่วยที่เป็นโรค COPD รายงานถึงอาการตอนกลางคืน รวมถึงอาการต่อไปนี้ อย่างน้อยหนึ่งอย่างได้แก่ หายใจลำบาก ไอมีเสมหะเพิ่มขึ้น หายใจมีเสียงหวีดหรือไม่สามารถนอนหลับได้ยาว มีการตื่นกลางดึกบ่อย (maintenance insomnia) การประเมินความชุกของอาการกลางคืนดังกล่าวมีความสัมพันธ์ในทางเดียวกันกับความรุนแรงของของหลอดลมอุดกั้นที่วัดด้วยการตรวจ spirometry⁽⁶⁾

OSA คือ ภาวะที่มีการยุบตัวของทางเดินหายใจส่วนบน ทำให้ลมหายใจลดลงหรือหยุดหายใจเป็นช่วง ๆ ส่งผลให้เกิดหายใจแผ่ว (hypopnea) หรือหยุดหายใจ (apnea) ทำให้ระดับออกซิเจนในเลือดลดลง และกระตุ้นให้เกิดการตื่นตัวของสมอง (arousal) จนทำให้การนอนหลับไม่ต่อเนื่อง หรือเกิดภาวะหลับไม่สนิท (sleep fragmentation)⁽¹⁻⁵⁾ ดังนั้น OSA อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการง่วงซึมตลอดวันและมีผลกระทบต่อการทำงานและชีวิตประจำวัน

คำจำกัดความและการจำแนกประเภท

คำจำกัดความของ GOLD ของ COPD ยังเน้นย้ำด้วยการกำเริบเฉียบพลัน (exacerbations) และโรคร่วม (comorbidities) นำไปสู่ความรุนแรงโดยรวมในผู้ป่วยแต่ละราย OSA ได้รับการยอมรับว่าเป็นหนึ่งในโรคร่วม OSA คือภาวะที่มีการยุบตัวของทางเดินหายใจส่วนบน ทำให้ลมหายใจลดลงหรือหยุดหายใจเป็นช่วง ๆ ส่งผลให้เกิดหายใจแผ่ว (hypopnea) หรือหยุดหายใจ (apnea) ทำให้ระดับออกซิเจนในเลือดลดลง และกระตุ้นให้เกิดการตื่นตัวของสมอง (arousal) จนทำให้การนอนหลับไม่ต่อเนื่อง หรือเกิดภาวะหลับไม่สนิท (sleep fragmentation)⁽⁷⁻¹¹⁾ การวินิจฉัย OSA ต้องทำการตรวจการนอนหลับ (sleep test หรือ polysomnography) พบดัชนีการหยุดหายใจและหายใจแผ่ว 5 ครั้งต่อชั่วโมงขึ้นไป (AHI ≥ 5 ครั้งต่อชั่วโมง) ระดับความรุนแรงของ OSA แบ่งเป็น ระดับรุนแรงน้อย (mild) มีดัชนีการหยุดหายใจและหายใจแผ่วตั้งแต่ 5 ถึงน้อยกว่า 15 ครั้งต่อชั่วโมง (AHI ≥ 5 และ < 15 ครั้งต่อชั่วโมง) ระดับรุนแรงปานกลาง (moderate) มีดัชนีการหยุดหายใจและหายใจแผ่ว 15-30 ครั้งต่อชั่วโมง (AHI 15-30 ครั้งต่อชั่วโมง) ระดับรุนแรงมาก (severe) มีดัชนีการหยุดหายใจและหายใจแผ่วมากกว่า 30 ครั้งต่อชั่วโมง (AHI ≥ 30 ครั้งต่อชั่วโมง)

การพบทั้งสองโรคร่วมกันในผู้ป่วยจะเรียกว่า กลุ่มอาการร่วม (overlap syndrome) ได้รับการอธิบายเป็นครั้งแรกโดย Flenley ในปี ค.ศ. 1985 เพื่ออธิบายการเกิดร่วมกันของ OSA ในผู้ป่วย COPD⁽¹⁾ โดยชี้ให้เห็นว่าควรพิจารณาการตรวจการนอนหลับ (PSG) ในผู้ป่วย COPD ที่มีโรคอ้วน นอนกรนหรือปวดศีรษะตอนเช้า ร่วมกับการใช้ออกซิเจนตอนกลางคืนเพื่อประเมินว่ามีโรค OSA ร่วมด้วยหรือไม่ โดยผู้ป่วยที่กลุ่มอาการร่วมมักจะมีอาการ อาการแสดง การดำเนินของโรคและพยากรณ์ของโรคที่แย่กว่าที่เป็นโรคนั้นเดียว ๆ ดังนั้นผู้ป่วยที่เป็น overlap syndrome มักจะมีออกซิเจนตอนกลางคืน (nocturnal oxygen

desaturation) ต่ำมากกว่าที่ควรและพบมีภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) ได้บ่อย อีกทั้งมีอัตราการตายที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับการมี COPD เพียงอย่างเดียว⁽⁴⁾

ระบาดวิทยาของ OSA ที่พบร่วมกับผู้ป่วย COPD (overlap syndrome)

ความชุกของ OSA ในผู้ป่วย COPD พบได้ประมาณร้อยละ 30 ซึ่งใกล้เคียงกับความชุกของ OSA ในประชากรทั่วไป⁽¹⁻⁸⁾ ในยุโรปจากการศึกษาประชากรแบบสุ่มพบความชุกของผู้ป่วย COPD ที่ความรุนแรงเล็กน้อย (mild) ร่วมกับกลุ่มอาการ OSA (AHI >5 ครั้ง/ชั่วโมง) เกิดขึ้นร้อยละ 1⁽⁹⁾ การศึกษาหนึ่งพบว่า ร้อยละ 65.9 ของผู้ป่วย COPD ที่ได้รับการฟื้นฟูสมรรถภาพปอดมีภาวะ OSA⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้ความชุกของ overlap syndrome ในผู้ป่วย COPD ที่ไม่มีอาการ OSA ยังพบว่าสูงถึงร้อยละ 58 และสัมพันธ์กับดัชนีมวลกาย (BMI) ที่สูงขึ้นด้วย⁽¹¹⁾ แต่ทั้งนี้ระบาดวิทยาก็ขึ้นกับเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัย OSA ในการศึกษาต่าง ๆ อย่างไรก็ตามความชุกของ overlap syndrome ที่สูงขึ้นในผู้ป่วย COPD แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการคัดกรองผู้ป่วย COPD ที่มีความเสี่ยงสูงสำหรับโรค OSA และรวมถึงการประเมินการนอนหลับในโครงการฟื้นฟูสมรรถภาพปอดเพื่อลดความเจ็บป่วยและการเสียชีวิต

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยสำคัญที่เพิ่มโอกาสการพบ overlap syndrome นี้ได้แก่ โรคอ้วน^(11, 12) การสูบบุหรี่^(12, 13) อาการบวมของทางเดินหายใจส่วนบนหรือขาบวม⁽¹⁴⁾ การใช้ยา oral corticosteroids และการบีบตัวของหัวใจแย่ลง นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่าผู้ป่วย COPD ที่ความรุนแรงของโรครุนแรงเมื่อน้ำหนักลดลง ส่งผลให้การอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบนลดลง

Sleep and COPD

ผลกระทบของการนอนต่อ COPD

การเปลี่ยนแปลงของการนอนหลับที่อาจพบได้ในผู้ป่วย COPD คือ การนอนหลับยากเมื่อเริ่มเข้านอน (difficult initiating sleep) มีการลดลงของระยะการหลับลึก (deep sleep) และระยะการหลับที่มีตากระตุก [rapid eye movement (REM) sleep] มีการเพิ่มขึ้นของระยะการหลับตื้น (light sleep) ร่วมกับการมี arousal เพิ่มขึ้นส่งผลให้ประสิทธิภาพการนอนหลับ (sleep efficiency) ไม่ดี ทำให้เกิดความเหนื่อยล้าในตอนกลางวัน (daytime fatigue) บ่อย ๆ และอาจทำให้อัตราการรอดชีวิตลดลง⁽⁴⁾

มีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การลดลงของประสิทธิภาพในการนอนหลับนั้นเชื่อมโยงกับสมรรถภาพปอดและความสามารถทำกิจกรรมในเวลากลางวันลดลง⁽³⁾ อาการของโรค COPD เช่นไอ มีเสมหะหรือหายใจดังเสียงหวีด ๆ มีความสัมพันธ์อย่างมากกับความยากลำบากในการนอนหลับ⁽¹⁵⁾

การนอนหลับและการหายใจ

การทบทวนสั้น ๆ เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงปกติของการหายใจที่เกิดขึ้นกับระยะเริ่มหลับและการนอน

หลับต่าง ๆ จะช่วยให้เข้าใจการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นระหว่างการนอนหลับที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย COPD ปกติเวลา
นอนหลับจะมีการลดลงของการหายใจเมื่อเทียบกับตอนตื่น โดยมี minute ventilation ลดลงประมาณ
0.5-1.5 ล./นาที่ ระดับแรงดันคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดแดง ($P_a\text{CO}_2$) สูงขึ้น 2-4 มม.ปรอท แรงดันออกซิเจน
ในเลือดแดง ($P_a\text{O}_2$) ลดลง 3-10 มม.ปรอท และมีการลดลงของค่าความอิ่มตัวของออกซิเจน (oxygen
saturation) ประมาณร้อยละ 2 ซึ่งเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น มีการลดลงของการควบคุมจากสมองที่มีผลต่อ
การควบคุมการหายใจ (cortical input) แรงต้านทานของทางเดินหายใจส่วนบน (upper airway
resistance) เพิ่มขึ้น กระบวนการเมตาบอลิซึมของร่างกาย (metabolic rate) ลดลง ตัวรับการกระตุ้น
ทางเคมี (chemoreceptor sensitivity) ลดลง^(7, 16) โดยเฉพาะในช่วงระยะหลับที่มีตากระตุก (REM sleep)
จะมีค่าการเต้นของหัวใจและค่าอัตราการหายใจที่ไม่สม่ำเสมอ นอกจากนี้แรงดึงตัวของกล้ามเนื้อ (muscle tone)
ลดลงอย่างมากเนื่องจากภาวะ REM atonia ยกเว้นกระบังลม จึงทำให้ช่วงการหลับนี้ส่งผลให้เกิด
ความผิดปกติของการหายใจมากที่สุด ในช่วงภาวะหยุดหายใจขณะอดึกนั้น เพื่อเอาชนะแรงต้านทานของ
ทางเดินหายใจส่วนบนและเพื่อเพิ่มการไหลของอากาศไปยังปอด ดังนั้นกล้ามเนื้อกระบังลมและกล้ามเนื้อ
หน้าท้องจึงต้องทำงานหนักขึ้น สิ่งนี้อาจเป็นเรื่องยากโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย COPD ที่มีแรงต้านทางเดินหายใจ
ในช่องอกเพิ่มขึ้น (intrathoracic airway resistance) และปริมาตรปอดใหญ่ขึ้น (lung hyperinflation)
เป็นพื้นฐานอยู่แล้ว ดังนั้นการตอบสนองศูนย์ควบคุมการหายใจช้าลง ระยะเวลาหยุดหายใจนานขึ้น และ
การเปลี่ยนแปลงใน $P_a\text{O}_2$ และ $P_a\text{CO}_2$ นั้นรุนแรงกว่าในผู้ป่วย COPD เมื่อเปรียบเทียบกับคนสุขภาพดี⁽¹⁷⁾

ภาวะบกพร่องออกซิเจนเฉพาะเวลากลางคืน (nocturnal oxygen desaturation)

ความผิดปกติในการนอนหลับที่สำคัญที่สุดในผู้ป่วย COPD คือภาวะบกพร่องออกซิเจนเฉพาะเวลา
กลางคืน (nocturnal oxygen desaturation)^(18, 19) ร้อยละ 27-70 ของผู้ป่วย COPD ที่มีค่าความอิ่มตัวของ
ออกซิเจน (SpO_2) ขณะตื่นร้อยละ 90-95 สามารถเกิด desaturation ในตอนกลางคืนโดยเฉพาะในช่วง REM
sleep^(2, 20) จาก international classification of sleep disorders-third edition (ICSD3) ได้ให้คำจำกัด
ความของ nocturnal oxygen desaturation ไว้ดังนี้

1. มีค่า SpO_2 ขณะหลับน้อยกว่าร้อยละ 88 นานเกิน 5 นาที
2. ต้องไม่ใช่ภาวะหายใจต่ำขณะหลับ (sleep related hypoventilation)

Nocturnal oxygen desaturation เป็นตัวชี้วัดที่บ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นในผู้ป่วย
COPD⁽²¹⁾ สำหรับกลไกของ nocturnal oxygen desaturation เกิดจากกลไกหลัก ๆ 3 กลไก คือ alveolar
hypoventilation การเพิ่มขึ้นของ V/Q mismatch และ มีการลดลงของ FRC⁽²²⁾

ผลกระทบของภาวะบกพร่องออกซิเจนในเวลากลางคืนต่อผู้ป่วย COPD

ภาวะ nocturnal oxygen desaturation ที่เกิดขึ้นส่งผลให้ทั้งความดันโลหิตและความดันโลหิตสูง
ในปอด (pulmonary hypertension)⁽²³⁾ มีรายงานพบว่ามีความผิดปกติของจังหวะ (arrhythmias) หลายประเภท
ระหว่างที่เกิด nocturnal desaturation ผลที่ตามมาเหล่านี้ อาจช่วยอธิบายได้ว่าทำไม nocturnal oxygen

desaturation เป็นตัวบ่งชี้ของการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น และเหตุใดผู้ป่วย COPD จึงเสียชีวิตบ่อยขึ้นในตอนกลางคืนมากกว่าที่คาดไว้⁽²⁴⁾

ลักษณะทางคลินิก

เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มี COPD หรือ OSA เพียงอย่างเดียว ผู้ป่วย overlap syndrome ที่มีอายุใกล้เคียงกันมักจะอ้วนกว่าและให้มีภาวะโรคร่วมมากกว่า⁽²⁵⁾ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน เกิดภาวะหลับไม่สนิท มีชั่วโมงการนอนและประสิทธิภาพการนอนลดลง^(1, 17, 26) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วย overlap syndrome จะมีภาวะระดับออกซิเจนต่ำอย่างต่อเนื่อง (sustained hypoxemia) โดยลดลงอย่างต่อเนื่องตลอดการนอนหลับและเมื่อสิ้นสุดภาวะหยุดหายใจหรือหายใจแผ่วขณะหลับ ภาวะระดับออกซิเจนต่ำก็ยังมีแนวโน้มที่จะไม่กลับไปสู่ระดับพื้นฐาน ซึ่งอาจเป็นผลจากภาวะหายใจต่ำขณะหลับ และภาวะ V/Q mismatch ต่างกับกรณีผู้ป่วย OSA เพียงอย่างเดียวที่พบภาวะระดับออกซิเจนต่ำเป็นช่วง ๆ (intermittent hypoxemia) โดยความอึดตัวของออกซิเจนจะกลับมาสู่ระดับปกติ

ภาวะ sleep-related hypoventilation มักพบในผู้ป่วย overlap syndrome มากกว่าที่จะพบในผู้ป่วยโรคใดโรคหนึ่งเพียงโรคเดียวเนื่องจากในผู้ป่วย OSA แม้ว่าจะมี P_aCO_2 เพิ่มขึ้นตอนหยุดหายใจ แต่ค่าจะกลับมาปกติหลังจากผู้ป่วยกลับมาหายใจ แต่ในผู้ป่วย COPD ร่วมด้วยประสิทธิภาพของการหายใจเพื่อลดระดับคาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2) จะลดลงทำให้มี CO_2 คั่งในเลือด พอเวลานานขึ้นผู้ป่วย overlap syndrome อาจเกิดภาวะ hypercapnia ตอนตื่น ส่งผลให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดผลแทรกซ้อน คือ ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงและภาวะหัวใจห้องขวาล้มเหลว (right-sided heart failure) ได้มากกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคใดโรคหนึ่งเพียงโรคเดียว^(27, 28)

ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) และภาวะหัวใจห้องขวาล้มเหลว (right-sided heart failure)^(1, 4, 17, 23, 25, 26, 28-33) นอกจากนี้ยังมีหลักฐานบ่งชี้ว่าอัตราการตายนั้นเพิ่มขึ้นในผู้ป่วย overlap syndrome จากการศึกษานานใหญ่ในระยะเวลาที่ติดตามนานมากกว่า 9 ปี พบการตายจากทุกสาเหตุสูงถึงร้อยละ 42.2 ในกลุ่ม overlap syndrome ที่ไม่ได้รับการรักษา OSA เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย COPD เพียงอย่างเดียวที่พบร้อยละ 24⁽²⁵⁾ ในผู้ป่วย COPD ที่มีโรคร่วม OSA ซึ่งไม่ได้รับการรักษายังคงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตแม้หลังจากปรับค่า $FEV_1\%$ predicted ที่คาดการณ์ว่าเป็นตัวแทนของความรุนแรงของโรค COPD อย่างไรก็ตามผู้ป่วย overlap syndrome ยังมีการเสียชีวิตหัวใจวายเฉียบพลัน (sudden cardiac death) เพิ่มขึ้น โดยมีปัจจัยเสี่ยงคือ อายุมากกว่า 60 ปี (HR 5.53) ดัชนีการหยุดหายใจและหายใจแผ่ว (AHI) มากกว่า 20 ครั้งต่อชั่วโมง (HR 1.60) ค่าเฉลี่ย nocturnal SpO_2 ต่ำกว่าร้อยละ 93 (HR 2.93) และระดับต่ำสุดของ nocturnal SpO_2 ต่ำกว่าร้อยละ 78 (HR 2.60)⁽³⁴⁾ ทั้งนี้ผู้ป่วย overlap syndrome ที่รักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง (continuous positive airway pressure, CPAP) มีอัตราการเสียชีวิตและอาการกำเริบไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น COPD เพียงอย่างเดียว⁽²⁵⁾

การวินิจฉัยและการรักษา

ยังไม่มีแนวทางเฉพาะสำหรับการวินิจฉัยหรือการรักษาของ overlap syndrome แพทย์ควรส่งตรวจการนอนหลับ (sleep test หรือ polysomnography) ในผู้ป่วย COPD เมื่อมีอาการหรืออาการแสดงที่สงสัยว่ามีภาวะ OSA ร่วมด้วย เช่น นอนกรน หยุดหายใจขณะหลับ สำลักขณะหลับ ปวดศีรษะหลังตื่นนอน มีอาการง่วงนอนผิดปกติในเวลากลางวัน น้ำหนักตัวเกิน หรือขณะตื่นตรวจพบ $P_a\text{CO}_2$ สูงขึ้นและ $P_a\text{O}_2$ ต่ำลง นอกจากนี้หากตรวจพบภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะความดันเลือดปอดสูงและภาวะหัวใจห้องขวาล้มเหลวโดยที่ผู้ป่วยเป็น COPD ไม่รุนแรง โดยมีเป้าหมายของการรักษาคือการรักษาออกซิเจนให้เพียงพอตลอดเวลาและป้องกันการหยุดหายใจขณะหลับ

การลดน้ำหนัก

การลดน้ำหนักเป็นประโยชน์อย่างชัดเจนสำหรับผู้ที่ป่วยโรค OSA และโรคอ้วน⁽³⁵⁾ อย่างไรก็ตาม ในโรค COPD การลดน้ำหนักมักเกี่ยวข้องกับการตายที่เพิ่มขึ้น เนื่องจากการสูญเสียน้ำหนักและกล้ามเนื้อส่งผลให้ความรุนแรงของโรคที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงไม่มีข้อมูลที่จะแนะนำว่าการลดน้ำหนักเป็นตัวเลือกการรักษาในผู้ป่วย overlap syndrome

ออกซิเจน

ในผู้ป่วย COPD ที่มีค่า $P_a\text{O}_2$ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 55 มม.ปรอท หรือในผู้ป่วย COPD ที่มีค่า $P_a\text{O}_2$ ระหว่าง 56-59 มม.ปรอท และร่วมกับมีความผิดปกติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ มีภาวะบวมน้ำ (peripheral edema) ภาวะความดันเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะความเข้มข้นของเลือดสูง (polycythemia) พบว่าการให้ออกซิเจนใช้ติดต่อกว่า 15 ชั่วโมงต่อวัน ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้โดยดีกว่าการรักษาด้วยออกซิเจนเวลานอนเพียงอย่างเดียว⁽³⁶⁾ ส่วนการให้ออกซิเจนในผู้ป่วย COPD ที่มีภาวะบกพร่องออกซิเจนเวลากลางคืน (nocturnal desaturation) เพียงอย่างเดียวยังไม่มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต

สำหรับผู้ป่วย overlap syndrome ยังไม่มีการศึกษาว่าการให้ออกซิเจนเพียงอย่างเดียวมีประโยชน์อย่างไรก็ตาม การให้ออกซิเจนอาจทำให้ระยะเวลาของการหยุดหายใจและการหายใจแผ่วยาวนานขึ้น⁽³⁷⁾ ปัจจุบันจึงแนะนำว่าหากผู้ป่วยใช้ CPAP แล้วไม่สามารถทำให้ระดับออกซิเจนกลับมาปกติได้จึงให้ออกซิเจนร่วมกับการใช้ CPAP

เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง (continuous positive airway pressure, CPAP)

CPAP เป็นการรักษามาตรฐานที่ได้รับการยอมรับสำหรับผู้ป่วย OSA และ overlap syndrome แต่ถ้ายังไม่สามารถรักษาระดับออกซิเจนให้ปกติได้ อาจต้องให้ออกซิเจนเสริมควบคู่กับการใช้ CPAP จากทฤษฎีพบว่าประโยชน์ของ CPAP ช่วยลดการทำงานของกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ โดยช่วยลดแรงต้านทางเดินหายใจส่วนบนที่เกิดขึ้นระหว่างการนอนหลับ นอกจากนี้ CPAP เสมือนเป็น intrinsic PEEP ในผู้ป่วย COPD

ที่มีความรุนแรง Mezzanotte และคณะศึกษาในผู้ป่วย COPD 8 รายโดยได้รับการใช้ CPAP เป็นเวลา 1-3 สัปดาห์ ดูผลของแรงสูงสุดของการหายใจเข้า (maximum inspiratory pressure) และความทนทาน (sustained inspiratory pressure) โดยดูการเดิน 12 นาที พบว่าช่วยเพิ่มแรงในการหายใจเข้าสูงสุด (maximum inspiratory force) และการทดสอบเดิน 12 นาทีอย่างมีนัยสำคัญ⁽³⁸⁾ นอกจากนี้ยังสังเกตระดับออกซิเจนในเวลากลางวันดีขึ้นและภาวะคั่งของคาร์บอนไดออกไซด์ (hypercapnia) ลดลง⁽³⁹⁾ และลดจำนวนครั้งในการนอนในโรงพยาบาลจากโรค COPD หลังจากเริ่มรักษา OSA ด้วยการให้ CPAP⁽⁴⁰⁾

การติดตามผลระยะยาวของการรักษาด้วย CPAP ในผู้ป่วย overlap syndrome เมื่อติดตามไป 24 เดือน พบว่าสมรรถภาพปอดดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งค่าสมรรถภาพปอด FEV₁ เพิ่มขึ้น ค่า P_aCO₂ ลดลงและค่า P_aO₂ เพิ่มขึ้นโดยเห็นความแตกต่างตั้งแต่ 3 เดือนหลังรักษา อีกทั้งยังรักษามลทินจนถึง 12 และ 24 เดือน นอกจากนี้จำนวนครั้งในการนอนโรงพยาบาลและจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาลต่อปีก็ลดลง^(41, 42)

Marin และคณะพบว่า การรักษาด้วย CPAP ร่วมกับการให้การรักษาด้วยออกซิเจนในระยะยาว (long term oxygen therapy, LTOT) นั้นมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีคือร้อยละ 71 เทียบกับร้อยละ 26 เมื่อรักษาด้วย LTOT เพียงอย่างเดียว ดังนั้น CPAP ลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตของผู้ป่วย overlap syndrome เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย COPD เพียงอย่างเดียว

เครื่องช่วยหายใจแบบไม่ใส่ท่อช่วยหายใจ (noninvasive ventilation, NIV)

ในผู้ป่วย COPD ที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวที่มีแรงดันคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดสูงแบบเรื้อรัง แต่มีอาการเฉียบพลัน (acute on chronic hypercapnia respiratory failure) หรือภาวะการหายใจล้มเหลวที่มีระดับแรงดันคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดแดงสูงแบบเฉียบพลัน (acute hypercapnic respiratory failure) มักต้องใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดสองระดับ (bilevel positive airway pressure, BPAP)

มีข้อแนะนำให้ใช้ NIV ระยะยาวในผู้ป่วย severe COPD โดยมีค่า P_aCO₂ ที่มากกว่า 50 มม.ปรอท ร่วมกับมีภาวะบกพร่องออกซิเจนเวลานอน (nocturnal oxygen desaturation) โดยมีค่า SpO₂ น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 88 เป็นเวลาอย่างน้อย 5 นาทีติดต่อกัน ขณะที่ได้รับการรักษาด้วยออกซิเจนมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ล.ต่อนาที⁽⁴³⁾

บทสรุป

โรค OSA และ COPD เป็นโรคที่พบได้บ่อย ภาวะโรคร่วมและการเสียชีวิตจากโรค overlap syndrome มีความรุนแรงมากกว่าการเป็น COPD หรือ OSA เพียงอย่างเดียว ดังนั้นการสงสัยภาวะโรคร่วมนี้จึงสำคัญมาก ดังนั้นหากพบ daytime hypercapnia และ ภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) ในผู้ป่วยที่รู้ว่าเป็นโรค OSA หรือ COPD อย่างเดียวและมีความรุนแรงเล็กน้อย อย่าละเลยที่จะหาภาวะ overlap syndrome ปัจจุบันการรักษาด้วย CPAP ร่วมกับการให้ออกซิเจนเมื่อมีข้อบ่งชี้เป็นการรักษา overlap syndrome ที่เหมาะสมที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Singh S, Kaur H, Singh S, Khawaja I. The Overlap Syndrome. *Cureus*. 2018;10(10):e3453.
2. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax*. 2009;64(2):133-8.
3. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome: Evolving Evidence Regarding Epidemiology, Clinical Consequences, and Management. *Chest*. 2017;152(6):1318-26.
4. Mohsenin V. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26(1):109-16.
5. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(1):7-14.
6. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81.
7. Sowho M, Amatoury J, Kirkness JP, Patil SP. Sleep and respiratory physiology in adults. *Clin Chest Med*. 2014;35(3):469-81.
8. Weitzenblum E, Chaouat A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Medicine Reviews*. 2004;8(4):281-94.
9. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration*. 2005;72(2):142-9.
10. Soler X, Gaio E, Powell FL, Ramsdell JW, Loredó JS, Malhotra A, et al. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(8):1219-25.
11. Gunduz C, Basoglu OK, Tasbakan MS. Prevalence of overlap syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients without sleep apnea symptoms. *Clin Respir J*. 2018;12(1):105-12.
12. Steveling EH, Clarenbach CF, Miedinger D, Enz C, Dürr S, Maier S, et al. Predictors of the overlap syndrome and its association with comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2014;88(6):451-7.
13. Balaguer C, Palou A, Alonso-Fernández A. [Smoking and sleep disorders]. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(9):449-58.
14. White LH, Motwani S, Kasai T, Yumino D, Amirthalingam V, Bradley TD. Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;192:17-22.
15. Klink ME, Dodge R, Quan SF. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population. *Chest*. 1994;105(1):151-4.

16. McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, Grote L. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur Respir Rev.* 2019;28(153).
17. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir Care.* 2010;55(10):1333-44; discussion 44-6.
18. Pierce AK, Jarrett CE, Werkle G, Jr., Miller WF. Respiratory function during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *J Clin Invest.* 1966;45(5):631-6.
19. Trask CH, Cree EM. Oximeter studies on patients with chronic obstructive emphysema, awake and during sleep. *N Engl J Med.* 1962;266:639-42.
20. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P, et al. Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J.* 1997;10(8):1730-5.
21. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A, et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest.* 1992;101(3):649-55.
22. Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, McNamara SG, Grunstein RR, Peter JH, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):112-8.
23. Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(5):363-70.
24. McNicholas WT, Fitzgerald MX. Nocturnal deaths among patients with chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289(6449):878.
25. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(3):325-31.
26. Poh TY, Mac Aogáin M, Chan AK, Yii AC, Yong VF, Tiew PY, et al. Understanding COPD-overlap syndromes. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(4):285-98.
27. Bradley TD, Rutherford R, Lue F, Moldofsky H, Grossman RF, Zamel N, et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134(5):920-4.
28. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallée E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(2):345-9.
29. Fletcher EC, Levin DC. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. The effect of short- and long-term oxygen. *Chest.* 1984;85(1):6-14.
30. Ganga HV, Nair SU, Puppala VK, Miller WL. Risk of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with the overlap syndrome: a retrospective cohort study. *J Geriatr Cardiol.*

- 2013;10(2):129-34.
31. Mehra R. Sleep apnea and the heart. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(9 Suppl 1):10-8.
 32. Diamond JA, Ismail H. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(3):445-56.
 33. Moula AI, Parrini I, Tetta C, Lucà F, Parise G, Rao CM, et al. Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. *J Clin Med*. 2022;11(5).
 34. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):610-6.
 35. Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Sériès F, Boulet LP, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *Cmaj*. 2006;174(9):1293-9.
 36. Branson RD. Oxygen Therapy in COPD. *Respir Care*. 2018;63(6):734-48.
 37. Mehta V, Vasu TS, Phillips B, Chung F. Obstructive sleep apnea and oxygen therapy: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(3):271-9.
 38. Mezzanotte WS, Tangel DJ, Fox AM, Ballard RD, White DP. Nocturnal nasal continuous positive airway pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Influence on waking respiratory muscle function. *Chest*. 1994;106(4):1100-8.
 39. Mansfield D, Naughton MT. Effects of continuous positive airway pressure on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and sleep disordered breathing. *Respirology*. 1999;4(4):365-70.
 40. Peker Y, Hedner J, Johansson A, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep*. 1997;20(8):645-53.
 41. Toraldo DM, De Nuccio F, Nicolardi G. Fixed-pressure nCPAP in patients with obstructive sleep apnea (OSA) syndrome and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a 24-month follow-up study. *Sleep Breath*. 2010;14(2):115-23.
 42. de Miguel J, Cabello J, Sánchez-Alarcos JM, Alvarez-Sala R, Espinós D, Alvarez-Sala JL. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on lung function in patients with overlap syndrome. *Sleep Breath*. 2002;6(1):3-10.
 43. Goldberg A. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a. *Chest*. 1999;116(2):521.

การดื้อยาต้านเชื้อรา: ประเด็นทางปฏิบัติที่สำคัญ และนวัตกรรมทางกลยุทธิ์ ในการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ (antifungal drug resistance: practical point and innovative strategy for detection in laboratory aspect)

กรวลี มีศิลปวิภักย์

อาสา ธรรมหงส์

บทนำ

ในปัจจุบันการติดเชื้อราทางการแพทย์มีอัตราการติดเชื้อสูงขึ้นตามลำดับ โดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา ผู้ป่วยเอดส์ ผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา รวมทั้งผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติจากภาวะแทรกซ้อนของโรคหรือผลข้างเคียงจากรักษาโรค⁽¹⁾ เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ไม่สามารถคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ หรือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา สเตียรอยด์ (steroids) ขนาดสูงเป็นเวลานาน⁽²⁾ หรือผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-2019 ชนิดลุกลามในปอด⁽³⁾ เป็นต้น และจากข้อมูลทางสถิติจากประเทศญี่ปุ่น^(4, 5) อินเดีย^(6, 7) ออสเตรเลีย^(8, 9) หรือประเทศไทย⁽¹⁰⁻¹⁷⁾ พบว่า อัตราการติดเชื้อราฉวยโอกาสในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ทวีจำนวนมากขึ้นตามลำดับ อีกทั้งอัตราการเสียชีวิตก็ทวีจำนวนมากขึ้นในแต่ละปี ก่อให้เกิดความเสียหายทั้งทางด้านเศรษฐกิจและสังคม โดยมีกลุ่มเชื้อราก่อโรคที่สำคัญ ได้แก่ *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., และ *Aspergillus* spp.⁽¹⁸⁾



ในขณะที่อุบัติการณ์การติดเชื้อราเพิ่มจำนวนมากขึ้น แต่ชนิดของยาต้านเชื้อราก็ยังมีใช้อย่างจำกัด⁽¹⁹⁾ อาทิ เช่น polyenes, azoles, echinocandins เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามยาต้านเชื้อราเหล่านี้ มีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากผลข้างเคียงจากยา หรือ มีปฏิกิริยากับยาอื่น ๆ⁽¹⁹⁾ ประกอบกับอัตราการพบเชื้อดื้อยามีจำนวนเพิ่มขึ้นทุกปี⁽²⁰⁾ ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากมีการใช้ยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกันการติดเชื้อรามากขึ้นในปัจจุบัน รวมถึงการใช้ยาต้านเชื้อราในกสิกรรม ทำให้มีโอกาสดื้อยาเพิ่มขึ้น⁽²¹⁾ ดังนั้นองค์ความรู้เกี่ยวกับกลไกการดื้อยาของเชื้อรา และการตรวจหาความไวรับของเชื้อรา (antifungal susceptibility test) ที่มีการพัฒนาทางด้านเทคนิคเชิงโมเลกุล จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อราในปัจจุบัน

กลไกการดื้อยาต้านเชื้อรา (mechanism of antifungal resistance)

ภาวะดื้อยาต้านเชื้อราเป็นภาวะที่เชื้อราสามารถเจริญได้ในความเข้มข้นของยาต้านเชื้อราที่เชื้อราส่วนใหญ่ไม่สามารถเจริญได้ ภาวะดื้อยาแบ่งได้เป็นสองรูปแบบ กล่าวคือ intrinsic resistance และ acquired resistance สำหรับ intrinsic resistance คือภาวะดื้อยาต้านเชื้อราในกลุ่มของเชื้อราที่มีคุณสมบัติในการกำจัดยาต้านเชื้อราบางชนิดด้วยการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบที่เป็นเป้าหมายของยาต้านเชื้อรา หรือเชื้อราบางชนิดมีคุณสมบัติในการกำจัดยาต้านเชื้อราผ่านการขนส่งออกจากเซลล์ (efflux pump) อาทิเช่น *Aspergillus species*, *Candida krusei*, *Candida auris* มีภาวะ intrinsic resistance ต่อ fluconazole หรือ เชื้อราในกลุ่ม Mucormycota มีภาวะ intrinsic resistance ต่อ azoles เป็นต้น⁽²²⁾

สำหรับ acquired resistance นั้นเป็นภาวะที่เชื้อราสามารถเจริญได้แม้ในภาวะที่มียาต้านเชื้อราความเข้มข้นสูง โดยที่เชื้อราในสายพันธุ์ดั้งเดิม (wild type strains) ไม่สามารถเจริญได้ สำหรับเชื้อราบางกลุ่มที่สามารถเจริญได้ แต่ช้ากว่าปกติ ในสภาวะที่มียาต้านเชื้อราในระดับความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตเชื้อราสายพันธุ์ดั้งเดิมได้ (minimal inhibitory concentrations, MICs) เป็นกลุ่มภาวะที่เรียกว่า antifungal tolerance หรือ hetero-resistance⁽²²⁾

สำหรับกลไกในการดื้อยาในยาต้านเชื้อราแต่ละชนิด สามารถแบ่งได้ตามชนิดของยาดังต่อไปนี้

1. ยาต้านเชื้อรากลุ่ม azoles

กลุ่ม azoles มีหน้าที่ในการยับยั้งการทำงานของ lanosterol C-14a demethylase (Cyp51p หรือ Erg11p) ในการสร้าง ergosterol บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา⁽²³⁻²⁵⁾ กลไกในการดื้อยาในกลุ่มนี้⁽²²⁾ ได้แก่

ก. Efflux pump overexpression: เชื้อในกลุ่ม *Candida* จะมีการเพิ่ม efflux pump เพื่อขับยากลุ่ม azole ออกจากเซลล์

ข. Overexpression of drug target: เชื้อในกลุ่ม *Cryptococcus neoformans* จะมีเพิ่มจำนวนโครโมโซม และมีการกลายพันธุ์ของยีน (chromosome aneuploidy, hypermutation)

ค. Tandem repeat ที่บริเวณ promoter ของ drug target: เชื้อในกลุ่ม *Aspergillus fumigatus* มี tandem repeat (TR) ที่ promoter ของยีน *cyp51A* เช่น TR₃₄/L98H ที่พบมากที่สุดและแพร่กระจายไปทั่วโลก⁽²¹⁾ มีผลทำให้เกิดการดื้อยาต่อ itraconazole, voriconazole และบางครั้งอาจก่อให้เกิดการดื้อยาต่อ posaconazole^(26, 27) นอกจากนั้นการกลายพันธุ์อื่น ๆ เช่น TR₄₆/Y121F/T289A ก็จะทำให้เชื้อดื้อต่อ

voriconazole สูงขึ้น⁽²⁸⁻³⁰⁾

2. ยาด้านเชื้อรากลุ่ม polyenes

กลไกการทำงานของกลุ่ม polyenes เช่น amphotericin B ในการทำลายเชื้อรา นั้นคือการที่ตัวยาสสามารถจับได้กับ ergosterol บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา และก่อให้เกิดช่องว่างที่ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ขาดสภาพสมดุล^(31, 32) กลไกในการดื้อยาในกลุ่มนี้⁽²²⁾ ได้แก่

ก. การกลายพันธุ์ของยีนแบบ loss of function ของยีน *erg3* ก่อให้เกิดภาวะ resistance พบใน *C. albicans*

ข. การตอบสนองต่อภาวะความตึงเครียดต่อเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane stress) ส่งผลให้เกิดการเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน ERG5, ERG6, ERG25 รวมทั้งส่งผลต่อการทำงานของ HSP90 ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะ drug tolerance

3. ยาด้านเชื้อรากลุ่ม Echinocandins เช่น micafungin, anidulafungin เป็นต้น⁽²²⁾

ก. การกลายพันธุ์ของยีน *fks1* ซึ่งเป็นยีนที่สำหรับสร้าง 1,3-B-D-glucan synthase มักพบเป็นกลไกการดื้อยาใน *Candida* และ *Fusarium* spp.

ข. Stress response pathway: HSP90/calcineurin/RAS/mTOR response ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะดื้อยา

4. ยาด้านเชื้อรากลุ่ม Pyrimidine analogues เช่น flucytosine เป็นต้น⁽²²⁾

ก. Point mutation ที่ยีน *fcy1* (*Candida* spp.)

Update on CLSI & EUCAST and antifungal susceptibility tests

สำหรับ CLSI ล่าสุดในการแปลผลเชื้อในกลุ่ม *Candida* spp. คือ CLSI M27M44S, 2022⁽³³⁾ สามารถสรุป clinical breakpoint สำหรับเชื้อ *Candida* spp. ที่พบบ่อยได้ดังตารางที่ 1 โดยมีการเพิ่มยา rezafungin และข้อมูลของ *Candida auris* clinical breakpoint โดยกำหนดค่า susceptible สำหรับยา rezafungin คือ ≤ 0.5 มก./มล.

สำหรับเชื้อราเส้นสายนั้น CLSI M38M51S, 2022⁽³⁴⁾ ได้มีการกำหนด clinical breakpoint ของเชื้อ *Aspergillus fumigatus sensu stricto* โดยกำหนดค่า susceptible, intermediate และ resistant สำหรับยา voriconazole ไว้ดังนี้ ≤ 0.5 , 1 และ ≥ 2 ตามลำดับ

สำหรับเชื้อบางกลุ่มและยาบางชนิดที่ไม่ครอบคลุมใน CLSI นั้น ได้มีการแนะนำให้จัดทำ epidemiological cut-off values (ECVs) โดยรวบรวมข้อมูล MIC จากเชื้อที่ไม่ดื้อยา⁽³⁵⁾

ตารางที่ 1. การแปลผลความไวรับของเชื้อ *Candida* spp. ตาม CLSI M27M44S, 2022⁽³³⁾

ยาด้านเชื้อรา	Clinical breakpoint (มก./มล.)								
	<i>C. albicans</i>			<i>C. glabrata</i>			<i>C. tropicalis</i>		
	S	SDD/I*	R	S	SDD/I*	R	S	SDD/I*	R
Fluconazole	≤2	4	≥8	-	≤32	≥64	≤2	4	≥8
Voriconazole	≤0.12	0.25-0.5	≥1	-	-	-	≤0.12	0.25-0.5	≥1
Anidulafungin	≤0.25	0.5	≥1	≤0.12	0.25	≥0.5	≤0.25	0.5	≥1
Caspofungin	≤0.25	0.5	≥1	≤0.12	0.25	≥0.5	≤0.25	0.5	≥1
Micafungin	≤0.25	0.5	≥1	≤0.06	0.12	≥0.25	≤0.25	0.5	≥1
Rezafungin	≤0.25	-	-	≤0.5	-	-	≤0.25	-	-

MIC: minimal inhibitory concentration, S: susceptible, SSD: susceptible dose-dependent, I: intermediate, R: resistant

*SSD ใช้สำหรับ fluconazole เท่านั้น

สำหรับ EUCAST นั้น มีการเปลี่ยนแปลงตารางการแปลผลอย่างสม่ำเสมอ (EUCAST: http://www.eucast.org/ast_of_fungi/) ล่าสุดตารางแสดงความไวรับของเชื้อทั้งยีสต์และราเส้นสายเป็นฉบับที่ 10 ในปี ค.ศ. 2020 สามารถสรุปการแปลผลความไวรับของเชื้อราที่สำคัญได้ดังตารางที่ 2 และตารางที่ 3

ตารางที่ 2. การแปลผลความไวรับของเชื้อ *Candida* spp. ตาม EUCAST version 10.0, 2020 (EUCAST: http://www.eucast.org/ast_of_fungi/) (ND: Not determined)

ยาด้านเชื้อรา	Clinical breakpoint (มก./มล.)								
	<i>C. albicans</i>			<i>C. glabrata</i>			<i>C. tropicalis</i>		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Fluconazole	≤2	4	>4	≤0.001	≤16	>16	≤2	4	>4
Isavuconazole	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	-	ND
Itraconazole	≤0.06	-	>0.06	ND	-	ND	≤0.125	-	>0.125
Voriconazole	≤0.06	0.125-0.25	>0.25	ND	-	ND	≤0.125	0.25	>0.25
Posaconazole	≤0.06	-	>0.06	ND	-	ND	≤0.06	-	>0.06
Anidulafungin	≤0.03	-	>0.03	≤0.06	-	>0.06	≤0.06	-	>0.06
Micafungin	≤0.016	-	>0.016	≤0.03	-	>0.03	ND	-	ND
Amphotericin B	≤1	-	>1	≤1	-	>1	≤1	-	>1

ตารางที่ 3. การแปลผลความไวรับของเชื้อ *Aspergillus* spp. ตาม EUCAST version 10.0, 2020 (EUCAST: http://www.eucast.org/ast_of_fungi/) (ND: Not determined)

ยาด้านเชื้อรา	Clinical breakpoint (มก./มล.)					
	<i>A. flavus</i>	<i>A. fumigatus</i>		<i>A. terreus</i>		
	S	R	S	R	S	R
Isavuconazole	1	2	≤1	>2	≤1	>1
Itraconazole	≤1	>1	≤1	>1	≤1	>1
Voriconazole	ND	ND	≤1	>1	ND	ND
Posaconazole	ND	ND	≤0.125	>0.25	≤0.125	>0.25
Amphotericin B	-	-	≤1	>1	-	-

สิ่งที่สำคัญที่ควรคำนึงถึงไม่ว่าจะยึดการแปลผลตาม CLSI หรือ EUCAST นอกจากวิธีการทดสอบทั้งสองจะแตกต่างกันแล้ว ค่าการแปลผลก็มีความแตกต่างกัน ดังนั้นหากใช้วิธีการทดสอบตามหลักการใด ควรต้องแปลผลค่าความไวรับตามหลักการนั้น ๆ และทุกครั้งควรมีการเปรียบเทียบกับเชื้อมาตรฐาน (quality controls) ได้แก่ *C. parapsilosis* ATCC22019, *C. krusei* ATCC6258, *A. fumigatus* ATCC204305, *A. flavus* ATCC204304, *A. fumigatus* F6919, *A. flavus* CM1813 เป็นต้น^(33, 34, 36)

Molecular detection of antifungal resistance

สำหรับการตรวจหาการกลายพันธุ์ที่สามารถนำไปสู่การดื้อยาของเชื้อรา นั้น อาจสามารถตรวจหาได้จากวิธีการทาง molecular ที่ใช้ในการทำนายภาวะดื้อยาที่จะเกิดขึ้น โดยสามารถแบ่งการตรวจหาได้ 2 รูปแบบ⁽³⁷⁾ ดังนี้

1. Intrinsic microbiological resistance detection

ภาวะการดื้อยานี้เป็นคุณสมบัติของเชื้อราในแต่ละกลุ่มที่มีมาแต่แรกโดยที่ยังไม่เคยสัมผัสยาด้านเชื้อราที่ดื้อมาก่อน โดยที่ภาวะนี้เป็นภาวะที่พบบ่อยในกลุ่มเชื้อราจำเพาะ ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นที่จะต้องทดสอบความไวรับยาด้านเชื้อราที่ติดกับกลุ่มเชื้อราจำเพาะที่มีภาวะ intrinsic resistance ยกตัวอย่างเช่น *Candida krusei* (*Pichia kudriavzevii*) และ *Aspergillus fumigatus* มี intrinsic resistance ต่อยาในกลุ่ม fluconazole, Basidiomycetes และ Mucorales มี intrinsic resistance ต่อยาในกลุ่ม echinocandins

การจัดจำแนกชนิดของเชื้อราถึงระดับ species สามารถใช้ในการทำนายภาวะ intrinsic resistance ที่พบได้ในเชื้อราแต่ละชนิด โดยวิธีการจัดจำแนกเชื้อราสามารถใช้วิธีการเชิงโมเลกุลได้ อาทิ เช่น matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) เป็นต้น⁽³⁸⁾ แต่อย่างไรก็ตามวิธี MALDI-TOF ขึ้นอยู่กับขั้นตอนการสกัดและฐานข้อมูล ดังนั้นเชื้อราเส้นสายที่สกัดโปรตีนได้ยากอาจทำให้

การแปลผลคลาดเคลื่อนได้ ดังนั้นวิธีการจัดจำแนกชนิดของเชื้อราที่เป็นมาตรฐานยังคงเป็นวิธีการทางพันธุกรรม คือ DNA sequencing⁽³⁹⁾

สำหรับการจัดจำแนกเชื้อราโดยใช้ลำดับเบสนั้น บริเวณยีนที่นิยมในการใช้จัดจำแนก คือ ribosomal DNA internal transcribed spacers regions (ITS)⁽⁴⁰⁾ ซึ่งสามารถนำมาใช้ในการจัดจำแนกเชื้อในกลุ่ม *Candida* และ Mucorales ถึงระดับ species ได้อย่างแม่นยำ สำหรับเชื้อในกลุ่ม *Aspergillus* นั้นต้องใช้ ITS sequencing ร่วมกับ calmodulin sequencing (CaM)⁽⁴¹⁾ สำหรับเชื้อในกลุ่ม *Fusarium* ต้องใช้ ITS sequencing ร่วมกับ RNA polymerase II (RPB2) และ translation elongation factor 1 alpha (TEF1)⁽⁴²⁾

ในปัจจุบันมีการนำความรู้เชิงโมเลกุลมาประยุกต์ใช้ในห้องปฏิบัติการโดยสามารถจัดจำแนกเชื้อได้จากผลเพาะเชื้อจากเลือด ซึ่งทำได้ผลอย่างรวดเร็ว แต่มีข้อจำกัดคือสามารถจัดจำแนกเชื้อได้ถึงระดับ species ในบางสายพันธุ์ อาทิเช่น BioFire-FilmArray, *Candida* PNA FISH assay, T2*Candida*, SeptiFast เป็นต้น⁽⁴³⁾ โดย BioFire Filmarray สามารถจัดจำแนกเชื้อ *Candida albicans*, *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. glabrata sensu stricto*, *C. tropicalis*, *C. krusei* (intrinsic fluconazole resistance), *Cryptococcus neoformans/gattii* complex (intrinsic echinocandin resistance), *Candida auris* (multidrug resistance)⁽⁴³⁾ สำหรับเชื้อในกลุ่ม *Aspergillus* ได้มีการพัฒนาชุด real-time PCR เพื่อใช้ในการตรวจหาชนิดของ *Aspergillus* และการดื้อยา azole ในห้องปฏิบัติการ เช่น AsperGenius ซึ่งสามารถจัดจำแนกเชื้อในกลุ่ม *A. fumigatus*, *A. terreus* และ *Aspergillus* species ได้⁽⁴⁴⁾

2. Secondary resistance detection

จากความรู้ด้านกลไกการดื้อยาของเชื้อรา การกลายพันธุ์ของยีน *erg11* และ *cyp51a* มีความสัมพันธ์ในการทำนายการดื้อยาในกลุ่ม azole ของเชื้อ *Candida* และ *Aspergillus* ตามลำดับ รวมทั้งการกลายพันธุ์ของยีน *fks* ส่งผลต่อการดื้อยาในกลุ่ม echinocandins ในการศึกษาการกลายพันธุ์ในยีนดังกล่าวสามารถใช้วิธี PCR-based sequencing จนถึงวิธี whole genome sequencing (WGS)⁽³⁷⁾ เช่น AsperGenius multiplex real-time PCR นอกจากสามารถใช้ในการตรวจหาเชื้อ *Aspergillus* spp. โดยมีเป้าหมายอยู่ที่ 28S ribosomal RNA แล้ว ยังสามารถตรวจหาการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยของ *cyp51a* ซึ่งอาจนำไปสู่การดื้อยาในกลุ่ม azoles ได้ เช่น TR34, L98H, Y121F, T289A โดยที่การทดสอบนี้เป็น การทดสอบโดยตรงต่อน้ำล้างปอด ใช้วิธีการวิเคราะห์ melting curve⁽⁴⁵⁾ จากการศึกษาความไวในการตรวจหาเชื้อ *Aspergillus* spp. จากผู้ป่วยโรคโลหิตจาง และผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤติ เปรียบเทียบกับ galactomannan assay พบว่ามีความไวและความจำเพาะในการตรวจหาเชื้อมากกว่าร้อยละ 80 และนอกจากนั้นยังช่วยในการทำนายโรค และการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Aspergillus* spp. จากภาวะดื้อยาของเชื้อได้อีกด้วย^(46, 47) อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีข้อจำกัดในเรื่อง commercial kits ทำให้ การศึกษาหรือการตรวจหาภาวะดื้อยาในกลุ่มนี้ยังขึ้นอยู่กับ in-house molecular methods ในเชิงวิจัย โดยเฉพาะวิธีการ next-generation sequencing ต่อยีนที่มีการกลายพันธุ์ *erg11* และ *cyp51a* ซึ่งยังคงมีความหลากหลายในวิธีการขึ้นอยู่กับแต่ละสถาบัน ในอนาคตหากมีการรวบรวมและตีพิมพ์เป็นวิธีการมาตรฐาน

ในห้องปฏิบัติการ อาจสามารถนำไปสู่การบ่งชี้ภาวะดื้อยาของเชื้อราเหล่านี้ได้อย่างแม่นยำ โดยมีการเปรียบเทียบร่วมกับวิธีการ antifungal susceptibility test ต่อไป

บทสรุป

อัตราการติดเชื้อราเพิ่มสูงขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งเป็นการติดเชื้อแทรกซ้อนจากการติดเชื้ออื่น โดยเฉพาะในช่วงภาวะโควิด 2019 นอกจากนั้นอัตราการดื้อยาด้านเชื้อรายังพบสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง การรักษาโรคติดเชื้อรามีการเปลี่ยนแปลงตามอัตราการพบเชื้อและอัตราการดื้อยาของเชื้อ ดังนั้นการตรวจหาภาวะดื้อยาของเชื้อจึงมีความสำคัญมากขึ้นตามลำดับ เพื่อสรรหายาด้านเชื้อราที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อราแบบลุกลาม สำหรับข้อมูลความไวรับของเชื้อราต่อยาด้านเชื้อราในประเทศไทยยังมีอยู่อย่างจำกัด ทำให้ยากต่อการเลือกใช้ยาในการรักษาโรคติดเชื้อรา การรณรงค์ให้ตระหนักถึงความจำเป็นในการศึกษาความไวรับยาด้านเชื้อราและการจัดทำสถิติความไวรับของแต่ละเชื้อในแต่ละโรงพยาบาลจึงมีความสำคัญในการเฝ้าระวังและป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยาในอนาคต รวมทั้งการสนับสนุนการใช้ยาด้านเชื้อราอย่างสมเหตุสมผลมีความสำคัญในการป้องกันการดื้อยาและช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อราในอนาคตได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับเชื้อราดื้อยา รวมทั้งการตรวจหาภาวะดื้อยาของเชื้อรา จึงมีประโยชน์ในการเฝ้าระวัง ในการรักษา ในการเลือกยาให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อรา และในที่สุดประโยชน์จากการรักษาอย่างเหมาะสมจะสะท้อนจากอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยติดเชื้อราที่ลดลง และการเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วยที่ติดเชื้อราต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Thailand. Office of the National Economic and Social Development Board 2010 [Available from: http://social.nesdb.go.th/SocialStat/StatSubDefault_Final.aspx?catid=3].
2. Wilkendorf LS, Bowles E, Buil JB, van der Lee HAL, Posteraro B, Sanguinetti M, et al. Update on Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry Identification of Filamentous Fungi. *J Clin Microbiol.* 2020;58(12).
3. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(6):e149-e62.
4. Kume H, Yamazaki T, Togano T, Abe M, Tanuma H, Kawana S, et al. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. *Med Mycol J.* 2011;52(2):117-27.
5. Yamazaki T, Kume H, Murase S, Yamashita E, Arisawa M. Epidemiology of visceral mycoses: analysis of data in annual of the pathological autopsy cases in Japan. *J Clin*

- Microbiol. 1999;37(6):1732-8.
6. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Shivaprakash MR. Overview of opportunistic fungal infections in India. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 2008;49(3):165-72.
 7. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Das A, Panda N, Shivaprakash MR, Kaur A, et al. Invasive zygomycosis in India: experience in a tertiary care hospital. *Postgrad Med J*. 2009;85(1009):573-81.
 8. Slavin MA. The epidemiology of candidaemia and mould infections in Australia. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49 Suppl 1:3-6.
 9. Heath CH, Slavin MA, Sorrell TC, Handke R, Harun A, Phillips M, et al. Population-based surveillance for scedosporiosis in Australia: epidemiology, disease manifestations and emergence of *Scedosporium aurantiacum* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(7):689-93.
 10. Chaiwarith R, Fakhongyoo A, Praparattanapan J, Boonmee D, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. Itraconazole vs Fluconazole as a Primary Prophylaxis for Fungal Infections in HIV-Infected Patients in Thailand. *Curr HIV Res*. 2011.
 11. Ungpakorn R. Mycoses in Thailand: current concerns. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 2005;46(2):81-6.
 12. Chariyalertsak S, Supparatpinyo K, Sirisanthana T, Nelson KE. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2002;34(2):277-84.
 13. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Saengwonloey O, Nelson KE. Clinical presentation and risk behaviors of patients with acquired immunodeficiency syndrome in Thailand, 1994-1998: regional variation and temporal trends. *Clin Infect Dis*. 2001;32(6):955-62.
 14. Mahaisavariya P, Chaiprasert A, Sivayathorn A, Khemngern S. Deep fungal and higher bacterial skin infections in Thailand: clinical manifestations and treatment regimens. *Int J Dermatol*. 1999;38(4):279-84.
 15. Sukroongreung S, Nilakul C, Ruangsomboon O, Chuakul W, Eampokalap B. Serotypes of *Cryptococcus neoformans* isolated from patients prior to and during the AIDS era in Thailand. *Mycopathologia*. 1996;135(2):75-8.
 16. Imwidthaya P. Systemic fungal infections in Thailand. *J Med Vet Mycol*. 1994;32(5):395-9.
 17. Kiertiburanakul S, Thibbadee C, Santanirand P. Invasive aspergillosis in a tertiary-care hospital in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(5):895-902.
 18. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med*. 2012;4(165):165rv13.
 19. Perfect JR. The antifungal pipeline: a reality check. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(9):603-16.
 20. Shapiro RS, Robbins N, Cowen LE. Regulatory circuitry governing fungal development,

- drug resistance, and disease. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2011;75(2):213-67.
21. Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, Rijs AJ, Varga J, Samson RA, et al. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS Med.* 2008;5(11):e219.
 22. Fisher MC, Alastruey-Izquierdo A, Berman J, Bicanic T, Bignell EM, Bowyer P, et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(9):557-71.
 23. Vanden Bossche H. Biochemical targets for antifungal azole derivatives: hypothesis on the mode of action. *Curr Top Med Mycol.* 1985;1:313-51.
 24. Yoshida Y, Aoyama Y. Interaction of azole antifungal agents with cytochrome P-45014DM purified from *Saccharomyces cerevisiae* microsomes. *Biochem Pharmacol.* 1987;36(2):229-35.
 25. Yoshida Y. Cytochrome P450 of fungi: primary target for azole antifungal agents. *Curr Top Med Mycol.* 1988;2:388-418.
 26. Chowdhary A, Sharma C, Hagen F, Meis JF. Exploring azole antifungal drug resistance in *Aspergillus fumigatus* with special reference to resistance mechanisms. *Future Microbiol.* 2014;9(5):697-711.
 27. Prigitano A, Venier V, Cogliati M, De Lorenzis G, Esposto MC, Tortorano AM. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in the environment of northern Italy, May 2011 to June 2012. *Euro Surveill.* 2014;19(12):20747.
 28. Vermeulen E, Lagrou K, Verweij PE. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a growing public health concern. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(6):493-500.
 29. van der Linden JW, Camps SM, Kampinga GA, Arends JP, Debets-Ossenkopp YJ, Haas PJ, et al. Aspergillosis due to voriconazole highly resistant *Aspergillus fumigatus* and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles. *Clin Infect Dis.* 2013;57(4):513-20.
 30. van Ingen J, van der Lee HA, Rijs TA, Zoll J, Leenstra T, Melchers WJ, et al. Azole, polyene and echinocandin MIC distributions for wild-type, TR34/L98H and TR46/Y121F/T289A *Aspergillus fumigatus* isolates in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(1):178-81.
 31. Hamilton-Miller JM. Fungal sterols and the mode of action of the polyene antibiotics. *Adv Appl Microbiol.* 1974;17(0):109-34.
 32. Torrado JJ, Espada R, Ballesteros MP, Torrado-Santiago S. Amphotericin B formulations and drug targeting. *J Pharm Sci.* 2008;97(7):2405-25.
 33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 3rd ed. CLSI supplement M27M44S: Clinical and Labora-

- tory Standards Institute, USA; 2022.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi. 3rd ed. CLSI supplement M38M51S: Clinical and Laboratory Standards Institute, USA; 2022.
 35. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.
 36. Alastruey-Izquierdo A, Melhem MS, Bonfietti LX, Rodriguez-Tudela JL. Susceptibility Test for Fungi: Clinical and Laboratorial Correlations in Medical Mycology. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57 Suppl 19:57-64.
 37. Garcia-Effron G. Molecular Markers of Antifungal Resistance: Potential Uses in Routine Practice and Future Perspectives. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(3).
 38. Iriart X, Lavergne RA, Fillaux J, Valentin A, Magnaval JF, Berry A, et al. Routine identification of medical fungi by the new Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight system with a new time-effective strategy. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):2107-10.
 39. Guarro J, Gene J, Stchigel AM. Developments in fungal taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(3):454-500.
 40. Irinyi L, Lackner M, de Hoog GS, Meyer W. DNA barcoding of fungi causing infections in humans and animals. *Fungal Biol*. 2016;120(2):125-36.
 41. Samson RA, Visagie CM, Houbraeken J, Hong SB, Hubka V, Klaassen CH, et al. Phylogeny, identification and nomenclature of the genus *Aspergillus*. *Stud Mycol*. 2014;78:141-73.
 42. van Diepeningen AD, Feng P, Ahmed S, Sudhadham M, Bunyaratavej S, de Hoog GS. Spectrum of *Fusarium* infections in tropical dermatology evidenced by multilocus sequencing typing diagnostics. *Mycoses*. 2015;58(1):48-57.
 43. Simor AE, Porter V, Mubareka S, Chouinard M, Katz K, Vermeiren C, et al. Rapid Identification of *Candida* Species from Positive Blood Cultures by Use of the FilmArray Blood Culture Identification Panel. *J Clin Microbiol*. 2018;56(12).
 44. Pelzer BW, Seufert R, Koldehoff M, Liebrechts T, Schmidt D, Buer J, et al. Performance of the AsperGenius(R) PCR assay for detecting azole resistant *Aspergillus fumigatus* in BAL fluids from allogeneic HSCT recipients: A prospective cohort study from Essen, West Germany. *Med Mycol*. 2020;58(2):268-71.
 45. Chong GL, van de Sande WW, Dingemans GJ, Gaajetaan GR, Vonk AG, Hayette MP, et al. Validation of a new *Aspergillus* real-time PCR assay for direct detection of *Aspergillus* and azole resistance of *Aspergillus fumigatus* on bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol*. 2015;53(3):868-74.

46. Perlin DS, Wiederhold NP. Culture-Independent Molecular Methods for Detection of Antifungal Resistance Mechanisms and Fungal Identification. *J Infect Dis.* 2017;216 (suppl_3):S458-S65.
47. Chong GM, van der Beek MT, von dem Borne PA, Boelens J, Steel E, Kampinga GA, et al. PCR-based detection of *Aspergillus fumigatus* Cyp51A mutations on bronchoalveolar lavage: a multicentre validation of the AsperGenius assay(R) in 201 patients with haematological disease suspected for invasive aspergillosis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3528-35.

การทำนายการตอบสนอง ต่อการรักษาด้วยสารน้ำ ในผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์ (prediction of fluid responsiveness in pediatrics)

ศิริวุฒ ตริภักทรชยากร

บทนำ

ภาวะช็อกในผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์⁽¹⁾ หมายถึง ภาวะที่ระบบไหลเวียนเลือด ไม่สามารถทำหน้าที่ได้อย่างเพียงพอต่อความต้องการของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกายของผู้ป่วยในขณะนั้น โดยหน้าที่ของระบบไหลเวียนเลือดนี้ได้แก่ การสูบฉีดเลือด สารอาหารต่าง ๆ และออกซิเจนไปเลี้ยงอวัยวะในร่างกาย และการชะล้างนำพาของเสียจากปฏิกิริยาต่าง ๆ ในร่างกายออกมาเพื่อกำจัดทิ้งด้วย เมื่อร่างกายเข้าสู่ภาวะช็อก จะเป็นผลให้เกิดการปรับตัวไปสู่กระบวนการสร้างและสลายสารต่าง ๆ แบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic metabolism) และไปสู่อาการของอวัยวะล้มเหลวต่อไป

ภาวะช็อกสามารถแบ่งประเภทโดยอาศัยลักษณะทางกลศาสตร์ของระบบไหลเวียนเลือด (hemodynamics) ซึ่งมีผลต่อการเลือกให้การรักษาผู้ป่วย โดยทั่วไปมักแบ่งประเภทของภาวะช็อกออกได้ดังนี้⁽¹⁾

1. **Hypovolaemic shock** เป็นภาวะช็อกที่เกิดจากร่างกายขาดน้ำ โดยเฉพาะน้ำที่อยู่ในหลอดเลือดในรูปของพลาสมา (intravascular fluid) อาจมีสาเหตุได้จากการเสียน้ำหรือการเสียเลือดออกจากร่างกาย

2. **Cardiogenic shock** เป็นภาวะช็อกที่เกิดจากกล้ามเนื้อหัวใจทำงานบกพร่อง ไม่สามารถเพิ่มการทำงานให้มากขึ้นเพื่อชดเชยความต้องการออกซิเจนของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกายในขณะนั้นได้

3. **Obstructive shock** เป็นภาวะช็อกที่เกิดจากมีการกีดขวางการบีบเลือดออกจากหัวใจห้องล่างขวาหรือห้องล่างซ้าย สาเหตุที่พบบ่อย เช่น ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary embolism) ลมรั่วในช่องปอด (tension pneumothorax) หรือน้ำขังในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (cardiac tamponade)



4. Distributive shock เป็นภาวะช็อกที่เกิดจากหลอดเลือดส่วนปลายขยายตัวมากผิดปกติ สาเหตุที่พบบ่อย เช่น ช็อกจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (septic shock) ช็อกจากอาการแพ้อย่างรุนแรง (anaphylactic shock)

5. Dissociative shock เป็นภาวะช็อกที่เกิดจากความผิดปกติในกระบวนการปล่อยออกซิเจนจากเม็ดเลือดแดงให้แก่เนื้อเยื่อของร่างกาย สาเหตุที่พบบ่อย เช่น ภาวะเลือดจางที่รุนแรงมาก (profound anaemia) พิษจากก๊าซ carbon monoxide หรือ methemoglobinemia

การรักษาในเบื้องต้นของภาวะช็อกแทบทุกประเภท มักเริ่มด้วยการให้การรักษาด้วยสารน้ำ⁽²⁻⁴⁾ แต่จากการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับเวชบำบัดวิกฤตจำนวนมากพบว่า ภาวะน้ำเกินในผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤต มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน จำนวนวันนอนในหอผู้ป่วยวิกฤต อัตราการเกิดการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว (end-organ dysfunction) และอัตราการตายที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะเมื่อคำนวณค่าภาวะน้ำเกิน percentage fluid overload ได้มากกว่าร้อยละ 10 ของค่าน้ำหนักแรกรับ (admission weight) ขึ้นไป⁽⁵⁻⁹⁾ ในปัจจุบันจึงเริ่มมีแนวคิดของการลดการรักษาด้วยสารน้ำ (de-resuscitation) เมื่อผู้ป่วยมีอาการทางกลศาสตร์ของระบบไหลเวียนเลือดที่คงที่แล้ว หรือมีคำแนะนำให้งดเว้นการให้การรักษาด้วยสารน้ำแบบ bolus therapy ในผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์ที่มีภาวะช็อกแต่ยังมีความดันเลือดปกติ (compensated shock) หากไม่สามารถเข้าถึงหอผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์วิกฤตได้⁽²⁻⁴⁾ เป็นต้น

การทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ (prediction of fluid responsiveness) จึงมีความสำคัญในแง่การรักษผู้ป่วย ช่วยในการตัดสินใจของแพทย์เพื่อให้การรักษาด้วยสารน้ำ หากสามารถทำนายได้ว่าผู้ป่วยจะตอบสนองและมีอาการทางกลศาสตร์ของระบบไหลเวียนเลือดที่ดีขึ้น หรือหยุดให้การรักษาด้วยสารน้ำ หากสามารถทำนายได้ว่าผู้ป่วยจะไม่ตอบสนอง และเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะน้ำเกิน เป็นต้น

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ (fluid responsiveness)

คำจำกัดความของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ คือ เมื่อให้การรักษาด้วยสารน้ำแบบ bolus therapy แล้ว ผู้ป่วยมี stroke volume หรือ cardiac output เพิ่มขึ้นมากกว่าก่อนให้การรักษาร้อยละ 10-15⁽¹⁾ โดยมีการศึกษาทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่รายงานตรงกันว่า^(10, 11) ผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤตนั้น มีเพียงประมาณครึ่งหนึ่งเท่านั้นที่จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ ข้อที่กุมารแพทย์ควรระมัดระวังอีกประการคือ เด็กหรือผู้ใหญ่ที่มี fluid status ปกติโดยไม่ได้มีภาวะขาดน้ำและไม่ได้มีภาวะน้ำเกิน เมื่อนำมาให้การรักษาด้วยสารน้ำแบบ bolus therapy จะสามารถเพิ่มค่า stroke volume หรือ cardiac output ได้มากกว่าร้อยละ 10-15 เสมอ แพทย์ต้องใช้วิจารณญาณประกอบในการแปลผลโดยไม่ลืมนึกถึงข้อเท็จจริงที่ว่า ประชากรปกติจะเป็นผู้ตอบสนองต่อสารน้ำ (fluid responder) แต่ไม่ได้ต้องการการรักษาด้วยสารน้ำเสมอไป

การประเมินและการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำในผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์ ควรเริ่มต้นด้วยประวัติและตรวจร่างกายเช่นเดียวกับการประเมินผู้ป่วยทางกุมารเวชศาสตร์ทั่ว ๆ ไป โดยประวัติสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยสารน้ำที่ต้องทบทวนได้แก่ ชนิดและปริมาณสารน้ำที่ได้รับสะสม

ตั้งแต่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา สมดุลของสารน้ำที่ผู้ป่วยได้รับเข้ากับสารน้ำที่ผู้ป่วยเสียออกไปตลอดช่วงที่เข้ารับการรักษา (cumulative fluid balance) แนวโน้มน้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงตลอดการรักษา ปริมาณปัสสาวะที่ออกต่อชั่วโมง เป็นต้น ส่วนการตรวจร่างกายเพื่อทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ⁽¹²⁾ ควรเน้นการตรวจร่างกายเพื่อประเมิน fluid status โดยประเมินทั้ง total body water เช่น ตรวจหาอาการบวมที่ตามร่างกาย ตรวจหา lungs crepitations ตรวจคลำขนาดของตับ ฟังหาเสียง third heart sound/gallop ตรวจหา sunken eyeballs/sunken fontanelle ตรวจดูความตึงของผิวหนัง (skin turgor) และประเมิน intravascular fluid status ทั้ง macrovascular เช่น วัดความดันโลหิต คลำความแรงของชีพจร วัดอัตราการเต้นของหัวใจ และประเมิน microvascular หรือ end-organ perfusion ร่วมด้วย เช่น ประเมินระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วย ตรวจ capillary refill time เป็นต้น

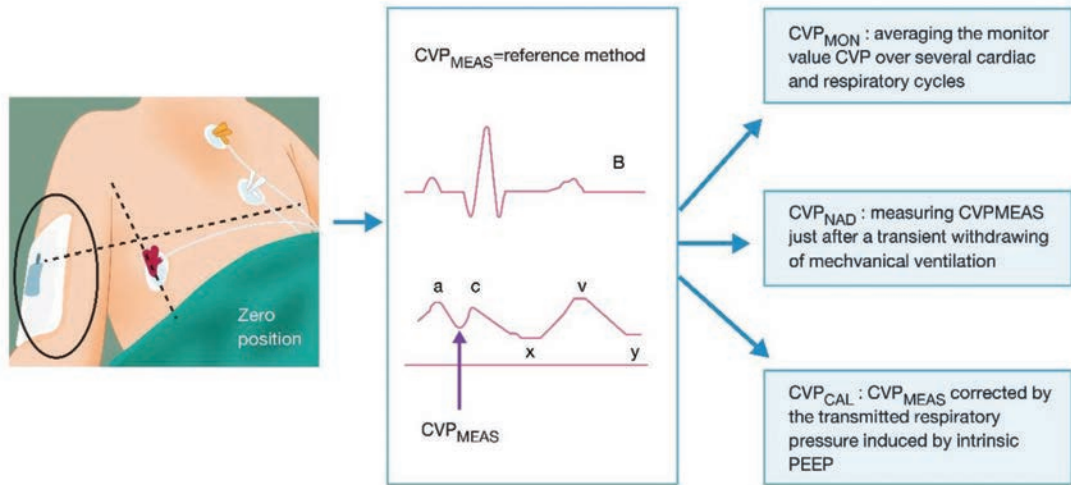
ทั้งนี้เมื่อพิจารณาตามแนวทางเวชปฏิบัติที่ใช้กันทั่วไปในการรักษาภาวะช็อก⁽²⁻⁴⁾ จะพบว่า ไม่แนะนำให้แพทย์ใช้เฉพาะประวัติและตรวจร่างกายเพียงอย่างเดียวในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ เนื่องจากมีโอกาสผิดพลาดได้สูง แต่แนะนำให้ใช้ทั้งประวัติ ตรวจร่างกาย ร่วมกับค่าตัวแปรเสริมอื่น ๆ เพื่อให้การทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำทำได้อย่างแม่นยำถูกต้อง โดยตัวแปรต่าง ๆ ที่สามารถนำมาใช้เพื่อทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำนั้น แบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทหลัก ๆ คือ ตัวแปรที่คงที่ ไม่ขึ้นกับวงจรการหายใจ (static parameters) และตัวแปรที่เปลี่ยนแปลงตามวงจรการหายใจ (dynamic parameters)

ตัวแปรที่คงที่ (static parameters)

ตัวแปรที่คงที่ เป็นตัวแปรที่ค่าของตัวแปรจะไม่มีเปลี่ยนแปลงไปตามช่วงวงจรของการหายใจ หมายความว่าตลอดช่วงการหายใจเข้าหรือหายใจออก ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าของตัวแปรในกลุ่มนี้ ตัวแปรต่าง ๆ ที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ ได้แก่

ก. Central venous pressure (CVP) and pulmonary artery occlusive pressure (PAOP)^(12, 13)

เป็นค่าความดันที่ได้จากการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ที่คอ (superior vena cava) หรือ สายสวนเพื่อตรวจหัวใจไปยังหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary artery) โดยการวัดค่า central venous pressure มาตรฐาน (CVP_{meas}) จะใช้ค่าที่จุด z-point เมื่อผู้ป่วยสิ้นสุดการหายใจออก (end-expiration) แต่โดยทั่วไปแล้ว หน้าจอ monitor ที่มีข้อมูลใน paediatric intensive care unit (PICU) ส่วนใหญ่ จะแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยของค่าที่จุด z-point จากหลาย ๆ cardiac และ respiratory cycles (CVP_{mon}) ซึ่งถือว่าใกล้เคียงกับค่า CVP_{meas} มาก



รูปที่ 1. การวัดค่ามาตรฐาน CVP_{meas} สังเกตลูกศรสีดำชี้ที่จุด z-point⁽¹³⁾

ค่า CVP เป็นค่าที่วัดความดันในหัวใจห้องบนขวา (right atrial pressure, RAP) ซึ่งจะสะท้อนถึงค่าปริมาตรของเลือดในหัวใจห้องบนขวา (preload) อีกต่อหนึ่ง แต่จากหลาย ๆ การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ค่า CVP ไม่สามารถประเมินปริมาตร preload หรือทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำได้อย่างแม่นยำ เนื่องจากค่าความดัน CVP อาจมีค่าสูงโดยที่ผู้ป่วยไม่ได้มีปริมาตร preload สูง (false high value) ได้ในหลายกรณี เช่น pulmonary hypertension, right ventricular failure เป็นต้น เมื่อพิจารณาจากแนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์ที่มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสเลือด จะพบว่า คำแนะนำสำหรับปี พ.ศ. 2560 (ค.ศ. 2019)⁽¹⁴⁾ ยังมีการแนะนำให้ใช้แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของ CVP ในการติดตามการรักษาผู้ป่วยเด็กอยู่ แต่คำแนะนำของปี พ.ศ. 2565 (ค.ศ. 2022)⁽³⁾ ไม่มีการกล่าวถึงการใช้ CVP แล้ว แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังคงมีการใช้ค่าความดัน CVP ในการประเมิน preload อยู่บ้าง เนื่องจากเป็นตัวแปรที่ทำได้ง่าย โดยแนะนำให้ใช้เป็นแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของ CVP ในช่วงระยะเวลาหนึ่ง ๆ เช่น ก่อนและหลังการให้การรักษามากกว่าการใช้ค่า CVP เดี่ยว ๆ ที่ช่วงเวลาเดียวในการแปลผล preload หรือนำมาทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำโดยตรง

ส่วนการใช้ค่า pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) นั้น อาศัยหลักการทางกลศาสตร์ของของไหลที่ว่า เมื่อค่าความต่างศักย์เป็นศูนย์ คือ สภาวะที่ของไหลหยุดนิ่ง ค่าความดันต้นทางจะเท่ากับค่าความดันปลายทาง ตามสมการ

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

เมื่อการไหลของกระแสเลือดหยุดนิ่ง แทนค่า $Q = 0$ จะได้ว่า $\Delta P = 0$ ไปด้วย หมายถึง ความดันต้นทางลบด้วยความดันปลายทางเท่ากับศูนย์ไปด้วย หรือแปลว่า ความดันที่วัดได้ที่ต้นทางจะเท่ากับความดันที่ปลายทางนั่นเอง

อาศัยหลักการทางกลศาสตร์ของของไหลเบื้องต้นนี้ นำมาวัดค่าความดันปลายทางที่ต้องการ ในกรณี PAOP นี้ ค่าความดันต้นทาง คือ PAOP และค่าความดันปลายทางที่ต้องการ คือ ค่าความดันในหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP) ซึ่งใช้ประเมินค่าปริมาตร preload ของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV) ซึ่งเป็นค่าที่แพทย์สนใจใช้ในการประเมิน preload ได้ โดยอาศัยหลักการใส่สายสวนหัวใจไปยังหลอดเลือดแดงปอด แล้ววัดด้วยการใช้บอลูนเพื่อให้กระแสเลือดเท่ากับศูนย์ แล้วจึงวัดค่าความดันที่ได้

แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ pulmonary artery catheter ซึ่งเป็นอุปกรณ์ที่มักมีใช้ในหอผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์โรคหัวใจ พบว่า⁽¹⁵⁾ การใช้สายสวนหัวใจ pulmonary artery catheter ไม่ได้ช่วยลดอัตราการตาย ในทางตรงข้ามอาจเพิ่มอัตราการตาย และอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วย ปัจจุบันในหอผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์วิกฤตทั่วไปจึงไม่ได้มีการใช้ pulmonary artery catheter มากนัก

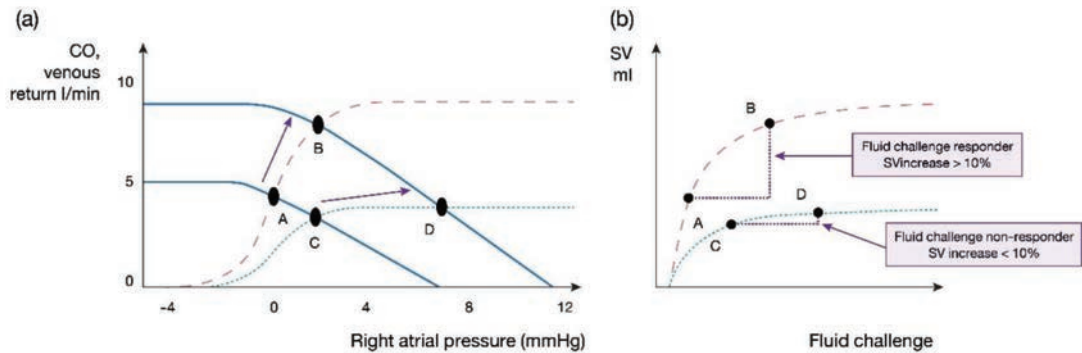
ข. Fluid challenge and change of central venous pressure (Δ CVP)⁽¹¹⁾

เป็นตัวแปรที่มีใช้กันมาแต่เดิม และมักถือเป็น gold standard สำหรับเปรียบเทียบในการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำด้วยวิธีการต่าง ๆ อาศัยหลักการ คือ ค่าความดัน CVP จะสะท้อนถึงค่าความดันในหัวใจห้องบนขวา ซึ่งแปรผันตรงกับค่าปริมาตรของเลือดในหัวใจห้องบนขวา ซึ่งค่าปริมาตรเลือดในหัวใจห้องบนขวานี้ถือเป็นปริมาตร preload ที่ต้องการประเมินได้ เมื่อมีการให้สารน้ำในปริมาณน้อย ๆ เข้าไปเพื่อทดสอบ หากผู้ป่วยยังมีปริมาตรเลือด preload ที่ต่ำ ความดันในหัวใจห้องบนขวาและ CVP จะไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก ทำนายว่า ผู้ป่วยยังจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำในทางตรงข้าม หากผู้ป่วยมี preload ที่สูงแล้ว เมื่อให้สารน้ำเข้าไปทดสอบเพิ่มเติมอีกในหัวใจห้องบนขวาซึ่งมีปริมาตรที่จำกัด จะทำให้ค่าความดันของหัวใจห้องบนขวาและค่า CVP เพิ่มขึ้นอย่างมาก ซึ่งในกรณีที่ค่า CVP เพิ่มขึ้นอย่างมากริทำนายว่า ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำแล้ว

ตัวอย่างวิธีการและค่า CVP ที่ใช้ในการแปลผล fluid challenge test แสดงใน ตารางที่ 1 และรูปที่ 2

ตารางที่ 1. ตัวอย่างการทำและการแปลผล fluid challenge test

Initial CVP (มม.ปรอท)	Fluid challenge (มล. ใน 10 นาที)	Δ CVP (มม.ปรอท)	การแปลผล
<8	200 (3 mL/kg)	<2	ตอบสนองต่อการรักษา (fluid responder)
8-15	100	2-5	แปลผลไม่ได้ ให้รอ 10 นาทีและทำการประเมินซ้ำ
>15	50	>5	ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (non responder)



รูปที่ 2. แสดงหลักการของ fluid challenge test สังเกตในภาพเป็นการประเมินโดยวัดค่า cardiac output (CO) หรือ stroke volume (SV) โดยตรง ไม่ใช่การวัดค่า CVP⁽¹¹⁾

เส้นประ (A → B) เป็นกราฟของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (responder)

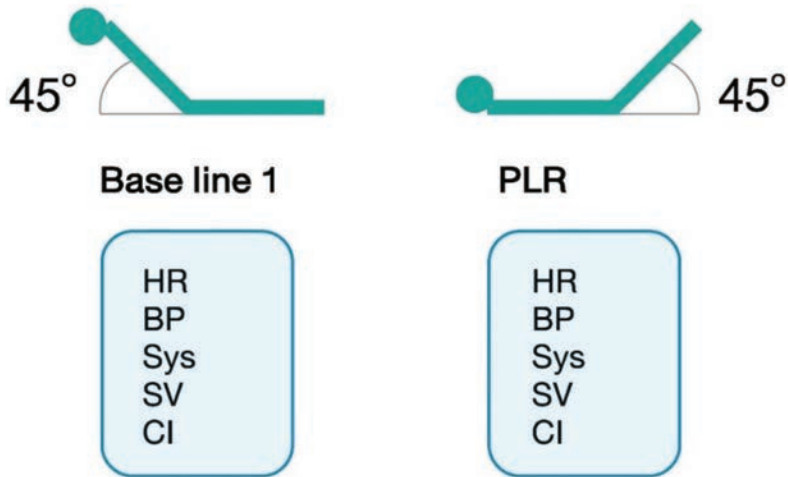
เส้นจุดไข่ปลา (C → D) เป็นกราฟของผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ (non responder)

จากหลักการที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่า การทำ fluid challenge test and ΔCVP นี้ จะต้องมีการให้สารน้ำเข้าไปแก่ผู้ป่วยด้วย แม้จะเป็นในปริมาณไม่มากนักเทียบกับการรักษาด้วย fluid bolus therapy โดยทั่วไปที่มักให้ในขนาด 10-20 มิลลิลิตรต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ก็ตาม แต่ก็มีความกังวลว่าอาจทำให้เกิดภาวะน้ำเกินได้โดยไม่จำเป็น ในทางเวชบำบัดวิกฤตจึงได้มีการศึกษาและพัฒนาวิธีการและตัวแปรอื่น ๆ เพื่อใช้ทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำเพิ่มเติมมาอีก

ค. Passive leg-raising test and change of stroke volume and cardiac index (ΔSV_{PLRT} and ΔCI_{PLRT})^(16, 17)

หลักการของ passive leg raising test (PLRT) อาศัยหลักการเดียวกันกับ fluid challenge test กล่าวคือ อาศัยหลักการเทเลือดของผู้ป่วยเองที่สะสมไว้ในระบบหลอดเลือดดำจากบริเวณขาและส่วนล่างของร่างกาย กลับเข้าสู่หัวใจของผู้ป่วย แล้วจึงวัดการเปลี่ยนแปลงของ stroke volume (ΔSV) หรือการเปลี่ยนแปลงของ cardiac index (ΔCI) วิธีการ PLRT นี้อาจเรียกได้อีกอย่างว่า auto-transfusion ซึ่งคล้ายกับการให้ fluid challenge จากภายนอก โดยมีข้อห้ามของการทำ PLRT ได้แก่ ภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง และการบาดเจ็บของกระดูกขา

วิธีการทำ PLRT พิจารณาตาม รูปที่ 3 ประกอบ เริ่มด้วยให้ผู้ป่วยนั่งศีรษะสูงประมาณ 45 องศา วัดค่า SV หรือ CI ในตำแหน่งนี้ไว้เป็นค่าพื้นฐานก่อนทำการทดสอบ หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยนอนราบลง ยกขาขึ้น 45 องศา รอเป็นเวลา 5 นาทีแล้วจึงวัดค่า SV หรือ CI ซ้ำ จากนั้นนำค่าที่วัดได้มาคำนวณหาความเปลี่ยนแปลงได้เป็นค่า ΔSV_{PLRT} หรือค่า ΔCI_{PLRT} ตามลำดับ

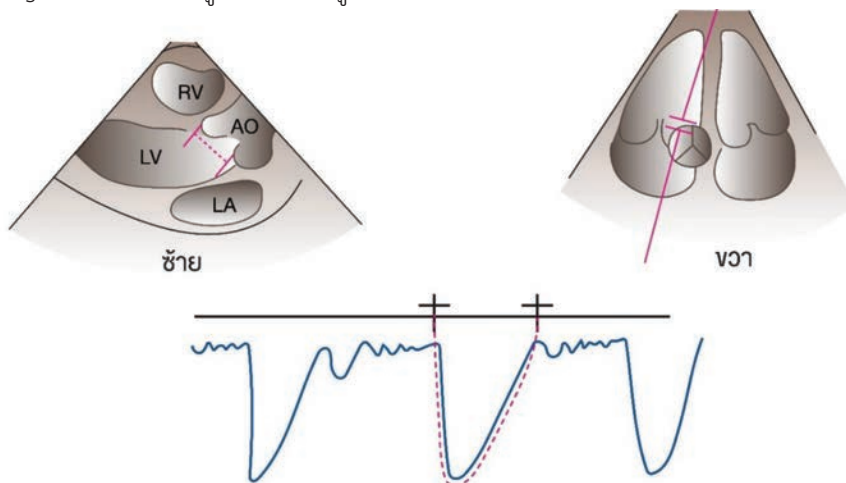


รูปที่ 3. แสดงวิธีการทำ passive leg-raising test⁽¹⁷⁾

ข้อดีของ PLRT คือ สามารถทำและแปลผลได้ในผู้ป่วยเด็กที่มีข้อห้ามของการใช้ตัวแปรที่เปลี่ยนแปลงตามวงจรการหายใจ (dynamic parameters) ต่าง ๆ เช่น ผู้ป่วยหายใจด้วยตัวเองมีปริมาตรการหายใจแต่ละครั้งไม่คงที่ ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น

ง. Stroke volume index (SVI)

การวัด SVI สามารถทำได้ด้วยการใช้ bedside echocardiography โดยใช้ parasternal long axis view เพื่อวัดหาค่า left ventricular outflow tract (LVOT) diameter ก่อน จากนั้นใช้โหมด pulse wave doppler ใน apical 5-chamber view วัดหาค่า velocity-time integral (VTI) ตัวอย่างวิธีการวัดด้วย echocardiogram ดังแสดงในรูปที่ 4 และ รูปที่ 5

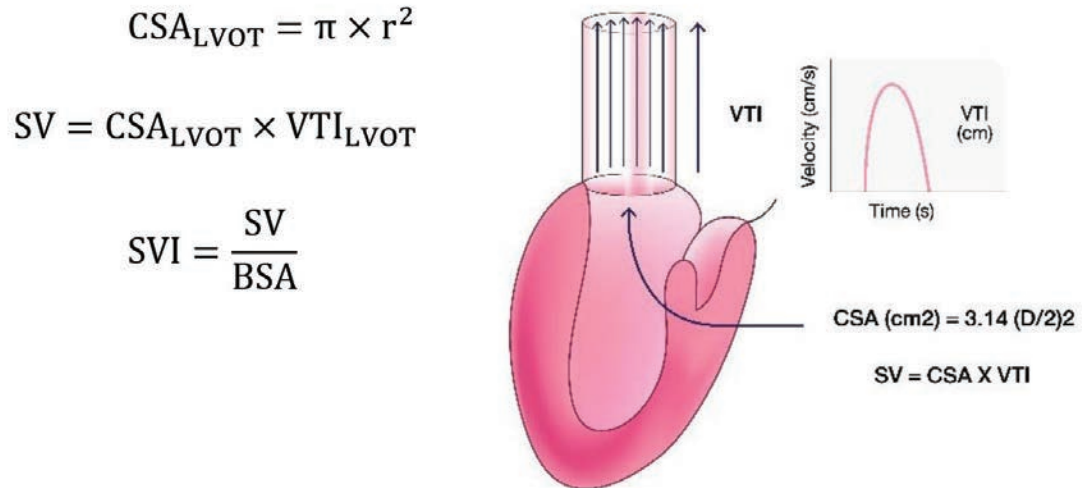


รูปที่ 4. ตัวอย่างการหาค่า stroke volume ด้วย echocardiogram⁽¹⁸⁾

ซ้าย การวัดหา LVOT diameter ด้วย parasternal long axis view

ขวา การวัดหา VTI ด้วยโหมด pulse wave doppler ใน apical 5-chamber view

ทั้งนี้ เมื่อได้ค่า LVOT diameter แล้ว ให้นำมาแปลงเป็นค่ารัศมี (r) จะสามารถนำไปหาค่า LVOT cross sectional area (CSA_{LVOT}) ได้ และนำไปแทนค่าในสมการต่อไป นี้ เพื่อคำนวณเป็นค่า SV และหารด้วย body surface area (BSA) เพื่อคำนวณค่า SVI ต่อไป



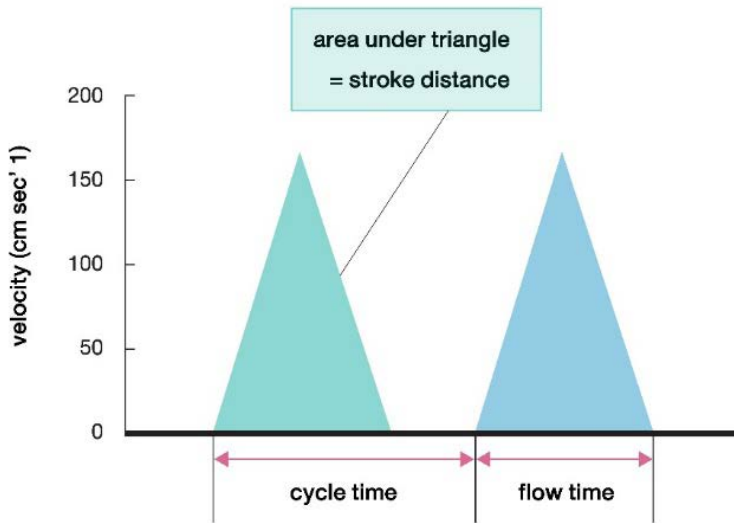
รูปที่ 5. อธิบายวิธีการคำนวณ stroke volume โดยใช้ echocardiography⁽¹⁹⁾

จ. Corrected flow time (FT_c)

อาศัยการวัดด้วย echocardiography, ค่า FT_c หมายถึง เวลาที่ใช้ไปในช่วง systole โดยนำมาปรับหารด้วยอัตราการเต้นของหัวใจ ตามสมการ

$$FT_c = \frac{\text{systolic flow time}}{\sqrt{\text{cycle time}}}$$

สำหรับวิธีมาตรฐานในการวัดค่า FT_c ให้ใช้การวัดด้วย trans-oesophageal echocardiogram เพื่อวัดการไหลของเลือดใน descending aorta พิจารณาจากรูปที่ 6 ประกอบ



รูปที่ 6. การวัด corrected flow time ด้วย trans-oesophageal echocardiogram⁽²⁰⁾

มีรายงานการศึกษาการใช้ค่า FT_c ในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำในผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์⁽²⁰⁾ พบว่า FT_c เป็นตัวแปรที่มีความสามารถในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำได้เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์ที่ไม่มีปัญหาโรคหัวใจ (non cardiac patients) เท่านั้น โดยมีหลักการแปลผล คือ หากผู้ป่วยยังมีปริมาตร preload ที่ต่ำ หรือยังตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำอยู่ เวลาที่ใช้ในการบีบตัว (systolic flow time) จะสั้น คือ ค่า FT_c ควรต่ำกว่า 0.394 วินาที แต่หากผู้ป่วยมีปริมาตร preload ที่มากเพียงพอ และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำแล้ว ค่า FT_c จะยาว แต่หากผู้ป่วยมีค่า systemic vascular resistance ที่สูงผิดปกติ หรือมีความสามารถในการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (inotropy) ที่ผิดปกติ ก็จะทำให้ค่า FT_c ยาวขึ้นได้เช่นกัน โดยไม่เกี่ยวข้องกับการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ

ฉ. Global end-diastolic volume index (GEDVI)

GEDVI หมายถึง ปริมาตรเลือดที่มีอยู่ในห้องหัวใจทั้ง 4 ห้องรวมกันหารด้วยค่า body surface area การคำนวณหา GEDVI สามารถทำได้โดยอาศัยหลักการที่เรียกว่า transpulmonary thermodilution กล่าวคือ เมื่อทำการฉีดสารน้ำปริมาตรหนึ่ง ที่มีอุณหภูมิค่าหนึ่งเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วย โดยระบบทราบทั้งปริมาตรและอุณหภูมิของสารน้ำที่ฉีดเข้าไป จากนั้นปล่อยให้สารน้ำอุณหภูมิค่าดังกล่าวไหลไปผสมกับเลือดที่มีอุณหภูมิร่างกายปกติ แล้วจึงตรวจจับหาอุณหภูมิของเลือดที่ได้หลังจากมีสารน้ำเข้าไปผสม จะสามารถคำนวณได้ว่า ปริมาตรของเลือดหลังการผสมมีปริมาตรเท่าใด และนำมาหักลบเพื่อคำนวณหาปริมาตรของเลือดตั้งต้นก่อนการผสมต่อไป อาศัยหลักการที่กล่าวมานี้สามารถนำมาคำนวณปริมาตรของเลือดตั้งต้น ซึ่งก็คือ preload หรือ cardiac output ได้ โดยอาศัยหลักการของ Stewart-Hamilton (thermodilution equation) ดังต่อไปนี้⁽²¹⁾

$$(\text{blood}) \text{ volume} = \frac{\text{amount of indicator}}{\text{average concentration}}$$

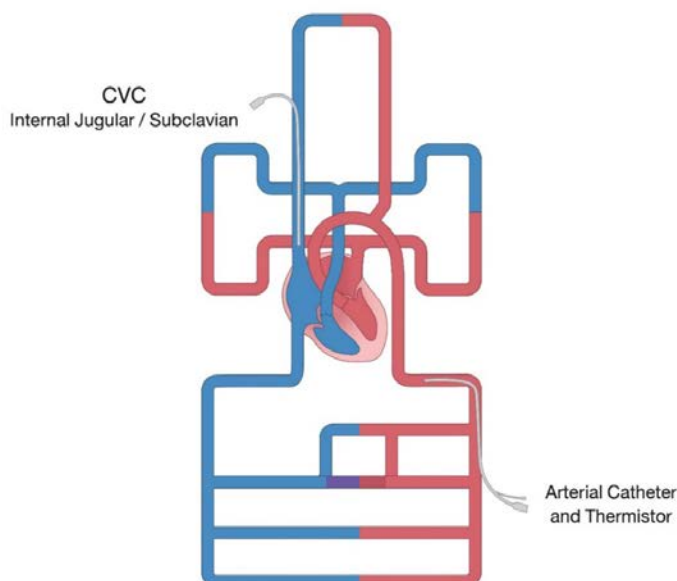
$$\text{CO} = \frac{\text{amount of indicator} \div \text{average concentration}}{\text{time}}$$

และจะได้รูปสมการสุดท้ายสำหรับ thermodilution ดังต่อไปนี้ คือ

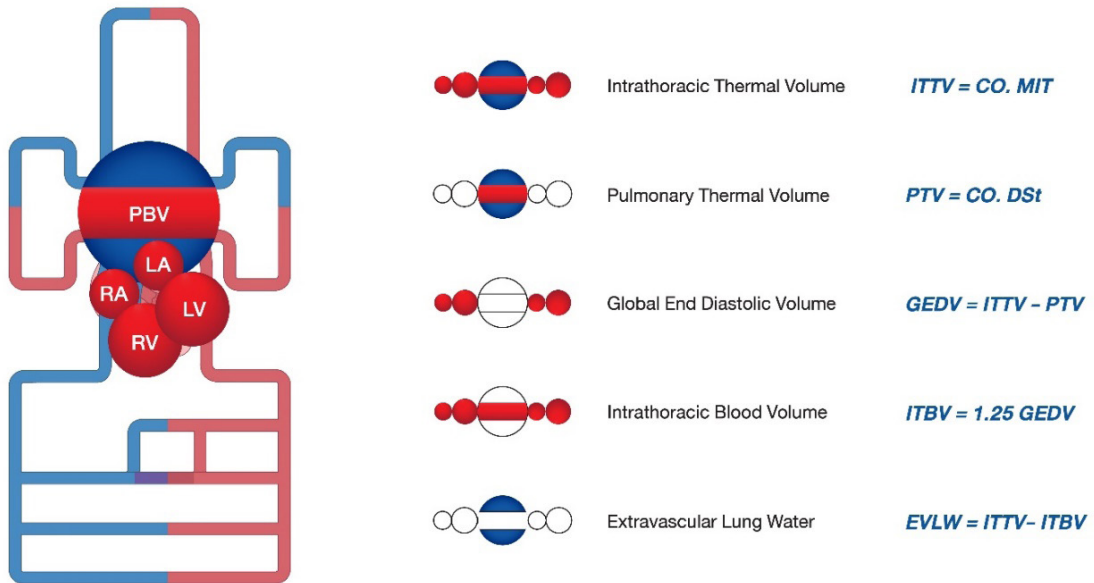
$$\text{CO} = \frac{V_{\text{injectate}} \times (T_{\text{blood}} - T_{\text{injectate}}) \times K_1 \times K_2}{\int_0^{\infty} \Delta T_{\text{blood}} \times \Delta t}$$

- โดย
- $V_{\text{injectate}}$ คือ ปริมาตรของสารน้ำที่ฉีดเข้าไป
 - T_{blood} คือ อุณหภูมิตั้งต้นของเลือดก่อนการผสม
 - $T_{\text{injectate}}$ คือ อุณหภูมิของสารน้ำที่ฉีดเข้าไป
 - K_1 คือ ค่าคงที่สำหรับความถ่วงจำเพาะของสารน้ำ
 - K_2 คือ ค่าคงที่สำหรับเปลี่ยนหน่วยและปริมาตรที่เสียเปล่าในอุปกรณ์สายสวนหลอดเลือด

จากหลักการของ pulmonary thermodilution ดังกล่าวจะเห็นว่า ต้องมีการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ เพื่อฉีดสารน้ำอุณหภูมิต่ำเข้าสู่ผู้ป่วย และต้องมีตัวจับสัญญาณอุณหภูมิเลือดหลังการผสมที่หลอดเลือดแดงส่วนปลายด้วย พิจารณาจากรูปที่ 7⁽²¹⁾ ประกอบ



รูปที่ 7. การใส่อุปกรณ์สำหรับการวัดปริมาณเลือดด้วย transpulmonary thermodilution⁽²¹⁾



รูปที่ 8. ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเลือดต่าง ๆ ที่ได้จากการทำ transpulmonary thermodilution⁽²¹⁾

ข. Active circulation volume index (ACVI)

ACVI หมายถึง ปริมาณเลือดที่ไหลเวียนอยู่ในระบบไหลเวียนเลือด ทหารด้วยค่า body surface area ซึ่งเป็นปริมาตรส่วนที่ก่อให้เกิดกระแสเลือด (systemic blood flow, Q_s) ไหลเวียนไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย กระบวนการวัดค่า ACVI อาศัยหลักการที่เรียกว่า ultrasound dilution ซึ่งคล้ายคลึงกับ transpulmonary thermodilution ที่กล่าวถึงไปในหัวข้อด้านบน (ดูรายละเอียดในหัวข้อ ฉ.) กล่าวคือ มีการฉีดสารละลาย normal saline ที่อุณหภูมิร่างกาย ซึ่งมีความหนืด (viscosity) และความเร็ว (velocity) ต่ำกว่าเลือดปกติเข้าสู่ผู้ป่วยผ่านทางสายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ หลังจากปล่อยให้ normal saline ผสมกับเลือดของผู้ป่วยจนความเร็วของเลือดหลังผสมลดลงแล้ว จึงตรวจจับค่าความเร็วด้วยคลื่นเสียง ultrasound เพื่อนำค่าความเร็วที่เปลี่ยนแปลงไปกลับมาคำนวณหาปริมาณเลือดหลังการผสม และนำมาหักลบคำนวณเป็นปริมาณเลือดก่อนการผสมต่อไปได้

ตัวแปรที่เปลี่ยนแปลงตามวงจรการหายใจ (dynamic parameters)

ตัวแปรที่เปลี่ยนแปลงตามวงจรการหายใจนี้ อาศัยหลักการของ cardiopulmonary interaction during positive pressure ventilation กล่าวคือ⁽²²⁾ เมื่อผ่านช่วงการช่วยหายใจเข้าด้วยแรงดันบวก จะมีผลทำให้ปริมาณเลือดที่ไหลกลับสู่หัวใจห้องบนขวา (preload to RV) ลดลง ซึ่งหากไม่มีการรั่วไหลจากความผิดปกติอื่นของหัวใจ ปริมาณเลือดที่ไหลกลับสู่หัวใจห้องบนขวานี้จะเป็นปริมาณเดียวกันกับปริมาณเลือดที่ไปยังปอดและไหลกลับสู่หัวใจห้องบนซ้าย (preload to LV) ซึ่งจะลดลงตามกันไป และเมื่อผ่านช่วงการหายใจออก จะเกิดผลในทางตรงกันข้าม เป็นเหตุให้ค่าตัวแปรต่าง ๆ ที่เปลี่ยนแปลงตามการหายใจมีค่าความแปรปรวน

(variation) เช่น มีค่าลดลงในช่วงช่วยหายใจเข้า และมีค่าเพิ่มขึ้นในช่วงหายใจออก เปลี่ยนแปลงไปตามวงจรการหายใจได้ ดังนั้นหากเมื่อมีการช่วยหายใจเข้าด้วยแรงดันบวกแล้วพบว่ามีความแปรปรวนของตัวแปรต่าง ๆ สูงจะแสดงว่า ผู้ป่วยน่าจะยังมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำอยู่ (เรียกว่า preload dependent หรือ fluid responder) ในทางตรงข้าม หากเมื่อช่วยหายใจเข้าด้วยแรงดันบวกแล้วไม่พบว่ามีความแปรปรวนของตัวแปรต่าง ๆ แปลผลว่า ผู้ป่วยไม่น่าจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำแล้ว (fluid non responder) การใช้ dynamic parameters ต่าง ๆ นี้ แม้จะมีการศึกษาและคำแนะนำตามแนวทางเวชปฏิบัติหลายฉบับว่า สามารถทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำได้ดีกว่า static parameters ก็ตาม แต่การใช้ dynamic parameters นั้น มีข้อจำกัดสำคัญที่ต้องรู้เพื่อให้ได้ค่าตัวแปรที่น่าเชื่อถือและแปลผลได้ถูกต้อง โดยข้อจำกัดสำคัญที่ต้องมีเพื่อให้สามารถใช้ dynamic parameters ได้ถูกต้อง คือ⁽²²⁾

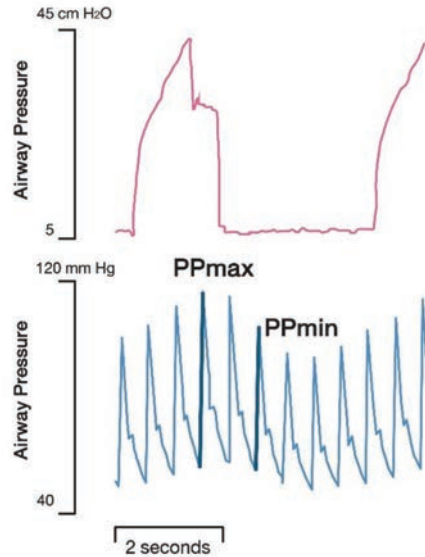
- ก. ผู้ป่วยต้องได้รับการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวก และไม่มีการหายใจเอง
- ข. ผู้ป่วยมี tidal volume คงที่ ประมาณ 8-10 มล./กก./breath
- ค. ผู้ป่วยต้องไม่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ
- ง. ผู้ป่วยต้องไม่มีผนังช่องทรวงอกที่ปิดสนิทเป็นปกติ ไม่มีการเปิดจากการผ่าตัดหรือหัตถการ
- จ. ผู้ป่วยต้องไม่มีภาวะความดันในช่องท้องสูงผิดปกติ
- ฉ. ผู้ป่วยต้องไม่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง หรือภาวะหัวใจห้องขวาทำงานล้มเหลว
- ช. การคำนวณค่าตัวแปรต่าง ๆ ที่เปลี่ยนแปลงตามวงจรการหายใจ ต้องใช้ค่าสูงสุดและค่าต่ำสุดที่ได้จากวงรอบการหายใจวงรอบเดียวกัน

โดยตัวแปรต่าง ๆ ที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้ ที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางในผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์เท่าที่มีการรวบรวมไว้ในปัจจุบัน มีดังต่อไปนี้

ช. Pulse pressure variation (PPV)

PPV นี้ อาศัยหลักการว่า⁽²³⁾ pulse pressure ซึ่งเป็นค่าคำนวณจาก systolic–diastolic pressure จะแปรผันตาม LV stroke volume และแปรผกผันกับความยืดหยุ่นของเส้นเลือด ดังนั้น หากค่า LV stroke volume มีการเปลี่ยนแปลงไปตามวงจรการหายใจ ค่า pulse pressure ก็จะมีการเปลี่ยนแปลงตามวงจรการหายใจไปด้วย โดยการคำนวณค่า PPV นั้น คำนวณได้จากสมการ

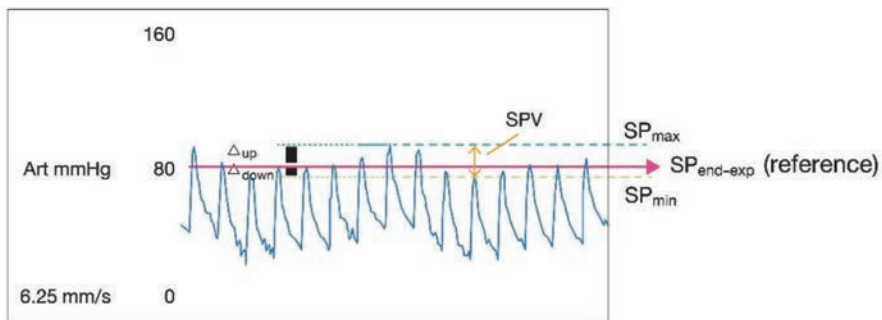
$$\%PPV = \frac{PP_{\max} - PP_{\min}}{PP_{\text{mean}}} \times 100$$



รูปที่ 9. แสดงหลักการวิธีการคำนวณความแปรปรวนของ pulse pressure (PPV)⁽²³⁾ สังเกตค่า PP_{max} ที่เกิดขึ้นเมื่อผ่านช่วงการช่วยหายใจเข้าด้วยแรงดันบวก และค่า PP_{min} ที่เกิดขึ้นเมื่อผ่านช่วงการหายใจออก โดยในภาพนี้มี pulmonary transit time ประมาณ 2 วินาที

ฅ. Systolic pressure variability (SPV), delta-up (Δ_{up}) and delta-down (Δ_{down})

เป็นค่าตัวแปรที่สามารถคำนวณได้โดยอาศัย arterial blood pressure waveform พิจารณาจากรูปที่ 10⁽¹²⁾ ประกอบ จะพบว่ามีค่าตัวแปรที่ใช้ในการคำนวณดังนี้ คือ



รูปที่ 10. กราฟ arterial blood pressure waveform⁽¹²⁾

$SP_{end-exp}$ End-expiratory paused systolic pressure เป็นค่า reference ที่ใช้ในการคำนวณ

SP_{max} Maximal systolic pressure ที่เกิดจาก cardiopulmonary interaction

SP_{min} Minimal systolic pressure ที่เกิดจาก cardiopulmonary interaction

Δ_{up} Delta-up มีค่าเท่ากับ $SP_{max} - SP_{end-exp}$

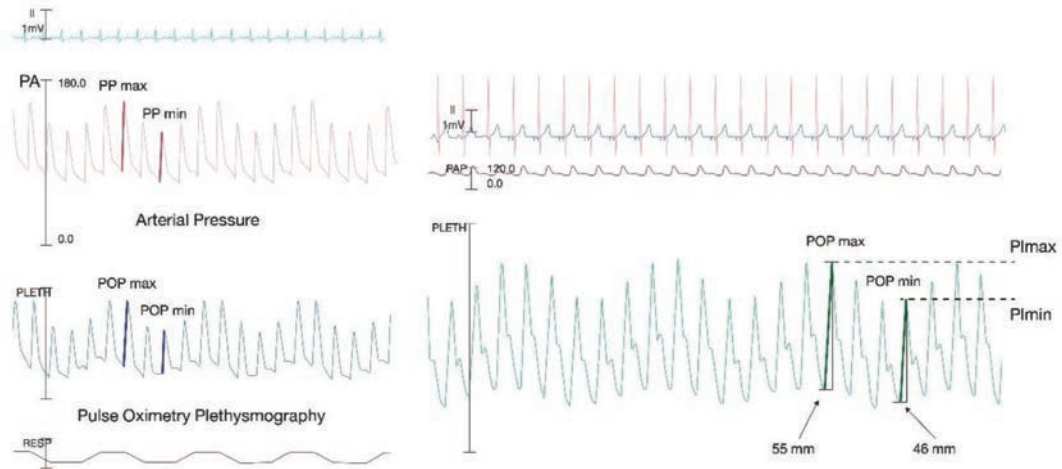
Δ_{down} Delta-down มีค่าเท่ากับ $SP_{end-exp} - SP_{min}$

SPV Systolic pressure variability โดยจะสามารถคำนวณได้จากสมการ

$$SPV = \Delta_{up} + \Delta_{down}$$

ญ. Plethysmography variability index (PVI)

เป็นค่าตัวแปรที่สามารถคำนวณได้จาก pulse oximetry plethysmography โดยอาศัยหลักการที่คล้ายคลึงกับการคำนวณ SPV, Δ_{up} และ Δ_{down} (รูปที่ 11)⁽²⁴⁾ โดยจะมีตัวแปรต่าง ๆ ที่ใช้ในการคำนวณดังนี้



รูปที่ 11. แสดงการใช้ pulse oximetry plethysmography เพื่อการคำนวณค่า PVI⁽²⁴⁾

ซ้าย แสดง pulse oximetry plethysmography เทียบกับ arterial waveform ซึ่งพบว่ามี ความคล้ายคลึงกันในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ

ขวา แสดงการใช้ pulse oximetry plethysmography เพื่อการหาค่า POP_{max} , POP_{min} , PI_{max} และ PI_{min}

POP_{max} ค่าความกว้างสูงสุดของกราฟ plethysmography ที่เกิดจาก cardiopulmonary interaction

POP_{min} ค่าความกว้างต่ำสุดของกราฟ plethysmography ที่เกิดจาก cardiopulmonary interaction

PI Perfusion index⁽²⁵⁾ ค่าที่ได้จากการคำนวณการดูดซับแสง infrared โดย pulse oximetry ซึ่ง อุปกรณ์จะคำนวณจาก [ค่าการดูดซับแสงของ pulsatile blood (AC)] [ค่าการดูดซับแสงของ non-pulsatile blood และ soft tissue อื่น ๆ (DC)]

PI_{max} Maximal perfusion index ค่า PI สูงสุดจากกราฟ plethysmography ที่เกิดจาก cardiopulmonary interaction

PI_{min} Minimal perfusion index ค่า PI ต่ำสุดจากกราฟ plethysmography ที่เกิดจาก cardiopulmonary interaction

จากตัวแปรทั้งหมดข้างบน จะสามารถนำมาคำนวณตัวแปรเพื่อทำนายการตอบสนองต่อการรักษา ด้วยสารน้ำได้ 2 ตัวแปร คือ respiratory variation of pulse oximetry plethysmography amplitude ($\% \Delta POP$) และ plethysmography variability index (PVI) ตามสมการ

$$\% \Delta \text{POP} = \frac{\text{POP}_{\text{max}} - \text{POP}_{\text{min}}}{\text{POP}_{\text{mean}}} \times 100$$

และ

$$\text{PVI} = \frac{\text{PI}_{\text{max}} - \text{PI}_{\text{min}}}{\text{PI}_{\text{max}}} \times 100$$

ก. Peak aortic velocity variation (ΔV_{peak})

เป็นค่าที่จะได้จากการทำ trans-oesophageal หรือ trans-thoracic echocardiography ด้วย apical five-chamber view⁽²⁵⁾ (ผู้เขียนไม่ขออธิบายวิธีการทำในบทความนี้) วัดหาค่าความเร็วของกระแสเลือดที่ออกจากบริเวณ aortic annulus โดยใช้ค่าความเร็วที่วัดได้สูงสุดและต่ำสุดในวงจรการหายใจเดียวกัน แล้วนำมาคำนวณตามสมการ

$$\% \Delta V_{\text{peak}} = \frac{V_{\text{peak}(\text{max})} - V_{\text{peak}(\text{min})}}{V_{\text{peak}(\text{mean})}} \times 100$$

ข. Stroke volume variation (SVV)

เป็นค่าที่สามารถคำนวณได้ด้วยการทำ trans-thoracic echocardiogram (อ่านรายละเอียดได้ในหัวข้อ D. stroke volume index) โดยในการคำนวณค่า SVV นั้นจำเป็นต้องหาค่า SV_{max} และ SV_{min} ที่เกิดจาก cardiopulmonary interaction ใน respiratory cycle เดียวกัน เพื่อนำค่ามาคำนวณตามสมการ

$$\% \text{SVV} = \frac{SV_{\text{max}} - SV_{\text{min}}}{SV_{\text{mean}}} \times 100$$

จ. Stroke distance variation (ΔVTI)

Stroke distance (velocity-time integral; VTI) เป็นค่าที่ได้จากการวัดด้วย trans-thoracic echocardiography โดยตรง ด้วยการทำ apical five-chamber view⁽²⁵⁾ อาศัยหลักที่ว่า ค่า cardiac output = stroke volume \times HR และค่า stroke volume = $\text{CSA}_{\text{LVOT}} \times \text{VTI}_{\text{LVOT}}$ ดังนั้น เมื่อค่า CSA_{LVOT} ของผู้ป่วยรายเดิมเป็นค่าคงที่ จึงสรุปได้ว่า ค่า stroke volume แปรผันตรงกับค่า VTI_{LVOT} นั้นเอง (ดูรายละเอียดในหัวข้อ ง.)

เมื่อวัดค่า VTI_{max} และค่า VTI_{min} ที่เปลี่ยนแปลงตามวงจรการหายใจในรอบวงจรเดียวกันแล้ว จึงนำค่าที่ได้มาคำนวณหา ΔVTI ต่อไปตามสมการแบบเดียวกับการคำนวณ SVV คือ

$$\% \Delta \text{VTI} = \frac{\text{VTI}_{\text{max}} - \text{VTI}_{\text{min}}}{\text{VTI}_{\text{mean}}} \times 100$$

๗. Inferior vena cava diameter variation (Δ IVCD)

เป็นอีกตัวแปรหนึ่งที่ได้จากการทำ trans-thoracic echocardiography (ผู้เขียนขอไม่บรรยายถึงรายละเอียดวิธีการทำในบทความนี้) เมื่อวัดขนาดของ $IVCD_{max}$ และ $IVCD_{min}$ จากวงรอบการหายใจวงรอบเดียวกันได้แล้ว สามารถนำมาคำนวณหาตัวแปรต่าง ๆ ได้ตามสมการ⁽²⁶⁾

$$\%IVCD = \frac{IVCD_{max} - IVCD_{min}}{IVCD_{mean}} \times 100$$

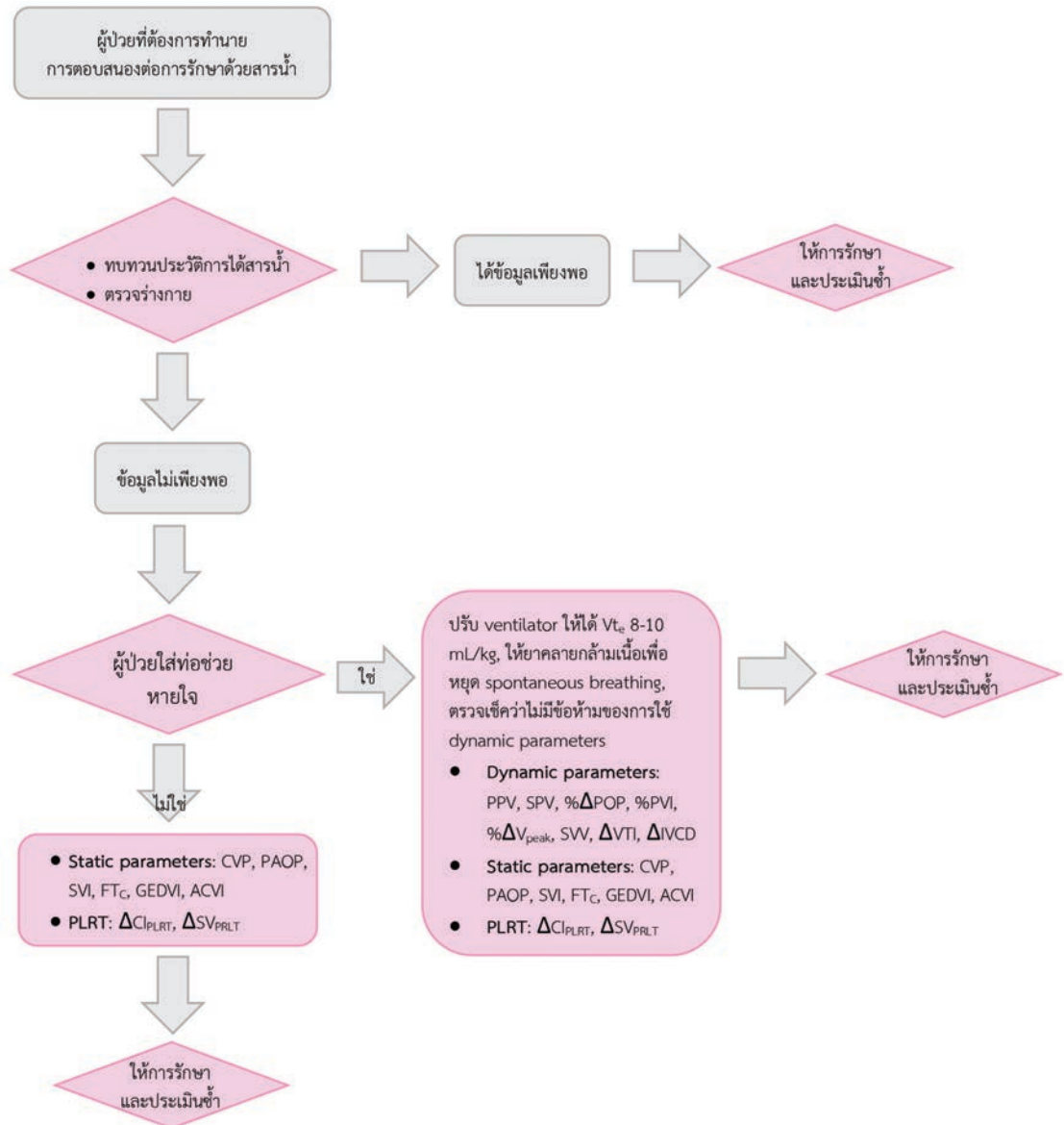
บทสรุป

การทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำในผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์ โดยเฉพาะผู้ป่วยวิกฤต แนะนำให้ทำการประเมินโดยใช้การทบทวนประวัตินการได้รับสารน้ำ ตรวจร่างกายประเมิน fluid status ร่วมกับการใช้ตัวแปรต่าง ๆ ที่มีเพื่อทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำให้ได้ถูกต้องแม่นยำมากขึ้น ก่อนที่แพทย์ผู้รักษาจะให้สารน้ำจริงเข้าสู่ร่างกายผู้ป่วย โดยเป้าหมายเพื่อให้มีการใช้สารน้ำอย่างสมเหตุผล โอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะน้ำเกินในผู้ป่วย โดยค่าปกติของตัวแปรต่าง ๆ ในผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์ ที่ผู้เขียนได้รวบรวมเอาไว้ในบทความนี้ ให้พิจารณาตาม ตารางที่ 2^(12, 20, 23-25, 27-32) โดยตัวแปรที่มีการศึกษา ทบทวนแบบ systematic review แล้วพบว่า สามารถใช้ในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำในผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์ได้ดี⁽¹⁰⁾ ได้แก่ ACVI (static), SVI (static), ΔCI_{PLRT} (static), ΔSV_{PLRT} (static), ΔV_{peak} (dynamic) และ ΔVTI (dynamic)

ตารางที่ 2. ค่าปกติของตัวแปรต่าง ๆ ที่ใช้ในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำในผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์

Parameters	Abbreviations	Units	Normal ranges / cut-off thresholds		Methods	Remarks
			responders	non-responders		
Static parameters						
Central venous pressure	CVP	mmHg	<8 – 12	>8 – 12	Central venous catheter	-
Pulmonary capillary occlusive pressure	PAOP	mmHg	<8 – 12	>8 – 12	Pulmonary artery catheter	-
Stroke volume index ⁽³²⁾	SVI	mL/m ²	<25	>25	Echocardiogram	-
Corrected flow time ⁽²⁰⁾	FT _c	msec	<394	>394	Echocardiogram (trans-oesophageal)	Related w/ LV contractility
Global end-diastolic volume index ⁽²⁸⁾	GEDVI	mL/m ²	637 ± 134	781 ± 161	Transpulmonary thermodilution	Volume in RA+RV+LA+LV
Active circulatory volume index ⁽²⁷⁾	ACVI	mL/m ²	46.2 ± 11.8	53.3 ± 15.5	Ultrasound dilution	Volume of patient's blood mixed w/ NSS in 1 min
Passive leg-raising test						
Stroke volume change after PLRT	ΔSV_{PLRT}	%	>10 - 15	<10 - 15	PLRT	-
Cardiac index change after PLRT	ΔCI_{PLRT}	%	>10 - 15	<10 - 15	PLRT	-
Dynamic parameters						
Pulse pressure variation ⁽²³⁾	PPV	%	>13	<13	Arterial waveform	-
Delta-up ⁽¹²⁾	Δup	mmHg	N/A	N/A	Arterial waveform	Related w/ LV contractility
Delta-down ⁽¹²⁾	Δdown	mmHg	>2	<2	Arterial waveform	Related w/ LV preload
Systolic pressure variation ⁽¹²⁾	SPV	mmHg	>5	<5	Arterial waveform	-
Respiratory variation of pulse oximetry plethysmography amplitude ⁽²⁴⁾	ΔPOP	%	>15	<15	SpO ₂ waveform	-
Plethysmography variability index ⁽³⁰⁾	PVI	%	>13	<13	SpO ₂ waveform	-
Respiratory variation in aortic blood flow peak velocity ⁽²⁵⁾	ΔV_{peak}	%	>10	<10	Echocardiogram	-
Stroke volume variation ⁽³⁰⁾	SW	%	>9 – 12.5	<9 – 12.5	Echocardiogram	-
Stroke distance variation ⁽³⁰⁾	ΔVTI	%	>4	<4	Echocardiogram	-
Inferior vena cava diameter variation ⁽³¹⁾	ΔIVCD	%	>12	<12	Echocardiogram	-

ทั้งนี้ เนื่องจากการใช้ตัวแปรแต่ละตัวมีข้อจำกัดที่แตกต่างกันออกไป การที่กุมารแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย จะเลือกใช้ตัวแปรตัวใดนั้น ให้ใช้ดุลพินิจโดยขึ้นอยู่กับอุปกรณ์และเทคนิคที่มีที่สามารถทำได้ในโรงพยาบาล นั้น ๆ และข้อจำกัดต่าง ๆ ของผู้ป่วย ผู้เขียนขอสรุปเป็นแผนภาพแนวทางในการเลือกใช้ตัวแปรต่าง ๆ เพื่อ ช่วยทำนุผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสารน้ำ ดังรูปด้านล่างต่อไปนี้



เอกสารอ้างอิง

1. Sinha R, Nadel S, Kissoon NT, Ranjit S. Recognition and Initial Management of Shock. In: Rogers Textbook of Pediatric Intensive Care. 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. p380-93.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine* 2021;49:e1063-e143.
3. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric Critical Care Medicine* 2020;21:e52-e106.
4. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric Critical Care Medicine* 2020;21:186-95.
5. Brotfain E, Koyfman L, Toledano R, Borer A, Fucs L, Galante O, et al. Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. *Am J Emerg Med* 2016;34:2122-6.
6. Pittard MG, Huang SJ, McLean AS, Orde SR. Association of positive fluid balance and mortality in sepsis and septic shock in an Australian cohort. *Anaesth Intensive Care* 2017;45:737-43.
7. Huang AC, Lee TY, Ko MC, Huang CH, Wang TY, Lin TY, et al. Fluid balance correlates with clinical course of multiple organ dysfunction syndrome and mortality in patients with septic shock. *PLoS One* 2019;14:e0225423.
8. Wong JJ, Ho SX, Lee AOC, Sultana R, Chong SL, Mok YH, et al. Positive Fluid Balance is Associated with Poor Clinical Outcomes in Paediatric Severe Sepsis and Septic Shock. *Ann Acad Med Singap* 2019;48:290-7.
9. van Mourik N, Geerts BF, Binnekade JM, Veelo DP, Bos LDJ, Wiersinga WJ, et al. A Higher Fluid Balance in the Days After Septic Shock Reversal Is Associated With Increased Mortality: An Observational Cohort Study. *Crit Care Explor* 2020;2:e0219.
10. Gan H, Cannesson M, Chandler JR, Ansermino JM. Predicting Fluid Responsiveness in Children: A Systematic Review. *Anesthesia & Analgesia* 2013;117:1380-92.
11. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care* 2011;17:290-5.
12. Singh S, Kushner WG, Lighthall G. Perioperative intravascular fluid assessment and monitoring: a narrative review of established and emerging techniques. *Anesthesiol Res Pract* 2011;2011:231493.

13. Roger C, Muller L, Riou B, Molinari N, Louart B, Kerbrat H, et al. Comparison of different techniques of central venous pressure measurement in mechanically ventilated critically ill patients. *Br J Anaesth* 2017;118:223-31.
14. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017;45:1061-93.
15. Joseph C, Garrubba M, Smith JA, Melder A. Does the Use of a Pulmonary Artery Catheter Make a Difference During or After Cardiac Surgery? *Heart Lung Circ* 2018;27:952-60.
16. Luo D, Dai W, Lei L, Cai X. The clinical value of passive leg raising plus ultrasound to predict fluid responsiveness in children after cardiac surgery. *BMC Pediatr* 2021;21:243.
17. Lukito V, Djer MM, Pudjiadi AH, Munasir Z. The role of passive leg raising to predict fluid responsiveness in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:e155-60.
18. Aligholizadeh E, Teeter W, Patel R, Hu P, Fatima S, Yang S, et al. A novel method of calculating stroke volume using point-of-care echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2020;18:37.
19. Napoli A. Physiologic and Clinical Principles behind Noninvasive Resuscitation Techniques and Cardiac Output Monitoring. *Cardiology research and practice* 2012;2012:531908.
20. Tibby SM, Hatherill M, Durward A, Murdoch IA. Are transoesophageal Doppler parameters a reliable guide to paediatric haemodynamic status and fluid management? *Intensive Care Med* 2001;27:201-5.
21. LeFevre P. Understanding The Maths Behind PiCCO™. Available from: http://philippelefevre.com/downloads/my_presentations/PiCCO.pdf.
22. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care* 2016;6:111.
23. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:134-8.
24. Cannesson M, Besnard C, Durand PG, Bohé J, Jacques D. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. *Crit Care* 2005;9:R562-8.
25. Pereira de Souza Neto E, Grousson S, Duflo F, Ducreux C, Joly H, Convert J, et al. Predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated children under general anaesthesia using dynamic parameters and transthoracic echocardiography. *Br J Anaesth* 2011;106:856-64.
26. Choi DY, Kwak HJ, Park HY, Kim YB, Choi CH, Lee JY. Respiratory variation in aortic blood flow velocity as a predictor of fluid responsiveness in children after repair of ventricular

- septal defect. *Pediatr Cardiol* 2010;31:1166-70.
27. Saxena R, Durward A, Steeley S, Murdoch IA, Tibby SM. Predicting fluid responsiveness in 100 critically ill children: the effect of baseline contractility. *Intensive Care Med* 2015;41:2161-9.
 28. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003;124:1900-8.
 29. Byon HJ, Lim CW, Lee JH, Park YH, Kim HS, Kim CS, et al. Prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated children undergoing neurosurgery. *Br J Anaesth* 2013;110:586-91.
 30. Renner J, Broch O, Gruenewald M, Scheewe J, Francksen H, Jung O, et al. Non-invasive prediction of fluid responsiveness in infants using pleth variability index. *Anaesthesia* 2011;66:582-9.
 31. Feissel M, Michard F, Faller J-P, Teboul J-L. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Medicine* 2004;30:1834-7.
 32. Raux O, Spencer A, Fesseau R, Mercier G, Rochette A, Bringuier S, et al. Intraoperative use of transoesophageal Doppler to predict response to volume expansion in infants and neonates. *Br J Anaesth* 2012;108:100-7.

**ไขความลับโรค
long QT syndrome ชนิดที่ 3:
ข้อมูลเชิงลึกทางพันธุกรรม
การค้นพบทางสรีรวิทยาไฟฟ้า
และความก้าวหน้าทางการวิจัย
ในปัจจุบันและอนาคต
(unveiling the mysteries of
long QT syndrome type 3:
Genetic insights,
electrophysiological
discoveries and
advancements in current
and future research)**

Vichaya Auvichayapat

Apichai Khongphatthanayothin

Saknan Bongsebandhu-phubhakdi



Introduction

Long QT syndrome type 3 (LQTS3) stands as an enigmatic cardiac disorder that has intrigued scientists, clinicians, and researchers for decades. This hereditary condition, characterized by prolonged ventricular repolarization, poses a substantial risk of life-threatening arrhythmias, leading to syncope, cardiac arrest, and sudden cardiac death⁽¹⁾. Understanding the intricate mechanisms underlying LQTS3 has been a challenging pursuit, but recent strides in genetic insights, electrophysiological discoveries, and advancements in research have started to shed light on its elusive nature.

LQTS3 is a subtype of the broader Long QT Syndrome (LQTS), a group of inherited cardiac disorders associated with abnormalities in cardiac ion channels. It is primarily caused by gain-of-function mutations in the *SCN5A* gene, encoding the α -subunit of the cardiac sodium channel $\text{Na}_v1.5$ ⁽²⁾. Unlike other subtypes of LQTS, LQTS3 is characterized by a persistent inward sodium current during the plateau phase of the cardiac action potential, which disrupts the delicate balance of ion channel currents and significantly prolongs ventricular repolarization⁽³⁾.

The clinical manifestations of LQTS3 often differ from those of other LQTS subtypes, as patients frequently experience arrhythmias during rest or sleep, rather than during exercise or stress⁽⁴⁾. This unique clinical phenotype, combined with the distinct underlying molecular and electrophysiological mechanisms, presents challenges in diagnosis, risk stratification, and management of affected individuals.

Recent advancements in genetic sequencing technologies have provided crucial insights into the genetic architecture of LQTS3. By identifying novel *SCN5A* mutations and studying their functional consequences, researchers have deepened their understanding of the complex genotype-phenotype relationships in LQTS3. These discoveries have paved the way for improved diagnostic techniques, including genetic testing and cascade screening of at-risk family members.

Furthermore, the advent of sophisticated electrophysiological tools and experimental models has allowed researchers to unravel the intricate workings of the cardiac sodium channel $\text{Na}_v1.5$ and its aberrations in LQTS3. High-resolution cellular and molecular studies have elucidated the pathophysiological mechanisms that underlie the sustained inward sodium current, facilitating the development of targeted pharmacological interventions and gene therapies.

In this article, we delve into the captivating realm of LQTS3, exploring the recent advance-

ments in genetic insights, electrophysiological discoveries, and the emerging research avenues. We will delve into the intricate genetic landscape of LQTS3, the clinical manifestations and challenges in its diagnosis and management, and the exciting therapeutic prospects on the horizon. By unraveling the mysteries of LQTS3, we aim to foster a deeper understanding of this complex disorder and contribute to the ongoing efforts in preventing sudden cardiac death in affected individuals.

Through the integration of genetic, molecular, and clinical research, the collective knowledge gained in recent years holds tremendous promise for unraveling the mysteries surrounding LQTS3. As scientists and clinicians join forces, armed with groundbreaking advancements, we inch closer to improved diagnostics, individualized treatments, and ultimately, a brighter future for individuals affected by LQTS3.

Long QT Syndrome

LQTS is a cardiac disorder characterized by abnormal electrical activity within the heart. Patients with LQTS exhibit QT prolongation on their electrocardiogram (ECG), which can lead to various symptoms such as loss of consciousness and acute heart failure due to ventricular tachyarrhythmias, particularly torsades de pointes. These arrhythmias could result in cardiac arrest, syncope, or be mistaken as a consultive disorder caused by hypoxia-induced cerebral seizures^(5, 6).

According to the diagnostic criteria outlined by the European Society of Cardiology, individuals are classified as having LQTS when their QT duration exceeds 480 ms, regardless of gender (Figure 1)⁽⁷⁾. However, for screening purpose, the definition of QT prolongation differs slightly, with males considered to have QT prolongation if their QT duration exceeds 450 ms and females if it exceeds 460 ms⁽⁸⁾.

Electrocardiogram

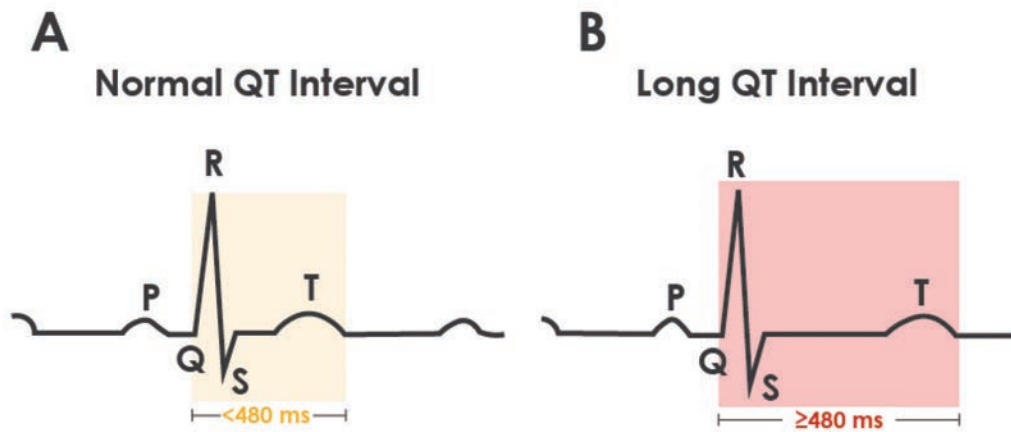


Figure 1. Electrocardiogram of A. Normal QT interval B. Long QT interval

1. Prevalence of LQTS

While the exact prevalence of this condition in the overall population remains scarce, a study by Schwartz *et al.* (2009) illustrates the prevalence of LQTS specifically among Caucasians. Their findings indicated a prevalence rate of approximately 1 case per 2,534 individuals, equating to 0.04%. Interestingly, this study also revealed a higher incidence of LQTS in females compared to males, as reported by the National Heart, Lung, and Blood Institute in 2022⁽⁹⁾.

Research conducted by Trithiphen *et al.* in 2019 examined the occurrence of LQTS in the Thai population by analyzing 2,456 electrocardiograms (ECGs). The study revealed that 14% of the ECGs demonstrated QT prolongation. Furthermore, the subject with a prolonged QT interval were observed to be 12.5% in males and 17.7% in females. Following an 18-year follow-up period, it was found that 10.5% of individuals with prolong QT experienced cardiovascular events⁽¹⁰⁾.

2. Clinical manifestation

Symptoms associated with LQTS encompass a range of manifestations, including episodes of fainting or loss of consciousness, palpitations, seizures, rapid or irregular heartbeat, sudden death, chest pain, breathing difficulties, as well as paleness or cyanosis. The severity can vary among individuals and differ depending on the specific genetic mutation involved.

While some individuals may exhibit symptoms from birth, others may experience them later in life, although the condition generally affects younger individuals. A retrospective analysis of the medical history of 647 untreated LQTS patients over a span of 28 years revealed that approximately 13% experienced cardiac arrest or sudden death before reaching an average age of 40.3 years. Certain triggers, such as physical activity (particularly swimming), emotional and auditory stimulation, as well as sleep, can precipitate symptoms⁽¹¹⁾.

The diagnosis of LQTS primarily relies on the examination of various factors, including the ECG readings, presence of QT-prolongation, assessment of the patient’s clinical history, and consideration of their family history. However, the key symptom that often leads to suspicion of LQTS is unexplained fainting. Additionally, some patients may also experience accompanying symptoms such as blurred vision, mild headache, seizures, rapid heartbeat, weakness, and other related manifestations. Diagnosis is made by calculating an LQTS score with the score of 3.5 or above indicating high probability for congenital LQTS⁽¹¹⁾ (Figure 2).

Points	
ECG findings	
QTc	
• ≥480 ms	3
• 460-470 ms	2
• 450 ms (in men)	2
Torsades de pointes	2
T-wave alternans	1
Notched T wave in three leads	1
Low heart rate for age	0.5
Clinical history	
Syncope	
• With stress	2
• Without stress	1
Congenital deafness	0.5
Family history	
Family members with definite LQTS	1
Unexplained sudden cardiac death at age <30 years	0.5

Figure 2. Diagnostic criteria for LQTS in 1993⁽¹⁾

3. Type of LQTS

There are several types of LQTS. The most common are three groups: type 1, type 2, and type 3, which have different etiology and pathophysiology.

3.1 Type 1 LQTS (LQTS1) is primarily attributed to a mutation in the *KCNQ1* gene, leading to the loss of function of the voltage-gated potassium channel type 7.1 ($K_{V7.1}$). This genetic abnormality results in a diminished slow delayed rectifier current generated by the flow of potassium ions (I_{Ks}). Notably, LQTS1 displays a higher prevalence in males, usually occurs during childhood, and episodes of arrhythmia are commonly triggered by physical exertion or exercise. Patients with type 1 LQTS account for 35% of all LQTS cases⁽⁴⁾.

3.2 Type 2 LQTS (LQTS2) arises from a mutation in the *KCNH2* gene, leading to the deactivation of the voltage-gated potassium channel type 11.1 ($K_{V11.1}$). This genetic alteration disrupts the rapid delayed rectifier current potassium ions (I_{Kr}), resulting in a decreased efflux of these essential ions. LQTS2 exhibits a higher incidence among the female population, usually occur during puberty, and arousal is the main trigger events. It accounts for 30% of all LQTS cases⁽⁴⁾.

3.3 Type 3 LQTS (LQTS3), is caused by a genetic mutation in cardiac sodium channel gene (*SCN5A*), leading to an enhanced function of the voltage-gated sodium channel type 1.5 ($Na_{V1.5}$). This genetic alteration results in an increased activity of $Na_{V1.5}$, altering the delicate balance of sodium currents (I_{Na}) within the heart. Type 3 LQTS demonstrates a higher prevalence among the puberty female, the main trigger event is rest. It accounts for about 10% of the LQTS population⁽⁴⁾ (Figure 3).

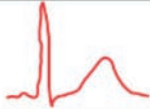
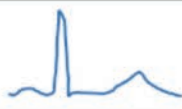







LQTS	Type 1	Type 2	Type 3
Gene	<i>KCNQ1</i>	<i>KCNH2</i>	<i>SCN5A</i>
Protein	K _v 7.1	K _v 11.1	Na _v 1.5
Frequency among LQTS	35%	30%	10%
ECG			
QT change when exercise	Failure to shorten	Normal	Supranormal
Main trigger events	Exercise	Arousal	Rest
Age of onset arrhythmia	Childhood	Puberty	Puberty
Gender most at risk	Male	Female	Female
Effect on current			
Effect on action potential			

Figure 3. The relation between genotype and phenotype of LQTS in the three primary sub-categories, types 1, 2, and 3⁽⁴⁾.

While studying all types of LQTS is important, focusing on LQTS3 specifically can offer several unique advantages and opportunities for research and clinical advancements. LQTS3 is distinguished from other types of LQTS due to its association with a specific mutation in *SCN5A*, which is responsible for the creation of sodium channels in the heart. Genetic mutation in *SCN5A* not only contributes to LQTS3 but also has the potential to cause various other disorders, including Brugada syndrome, dilated cardiomyopathy, and atrial fibrillation. By studying mutation in this gene, researchers can enhance their understanding of the physiology of ion channels. Furthermore, LQTS3 exhibits a primary trigger event, rest, which is an unavoidable aspect of human life, so studying LQTS3 could emphasize the importance of customized treatment approaches that take into account the specific needs of individuals affected by LQTS3. Therefore, in this article we will mainly focus on LQTS3.

Long QT syndrome type 3 (LQTS3)

4. Cause of LQTS3

As mentioned above, LQTS3 is a result of a mutation occurring in the *SCN5A* gene, which is responsible for generating the cardiac sodium channel called $\text{Na}_v1.5$. This mutation alters the influx of sodium ions into cells, leading to changes in the sodium current (I_{Na}). Given the intricate nature of the mutation's impact, this article will commence by elucidating fundamental knowledge concerning the voltage-gated sodium channel in mammalian myocardial cells. This introduction aims to provide a solid foundation for comprehending the complex effects of mutation.

4.1 Voltage-gated sodium channel in myocardial cells of mammals

The gene *SCN5A* can be found on chromosome 3p21 and comprises a total of 28 exons. It undergoes transcription and translation to produce the primary cardiac isoform, $\text{Na}_v1.5$, which belongs to the family of voltage-gated sodium channels. $\text{Na}_v1.5$ comprises four distinct domains referred to as DI to DIV. Each domain is composed of six segments that span the cell membrane, namely S1 to S6. The region between S5 and S6 within each domain forms a pore and ion selectivity filter.⁽¹²⁾ Within these segments, segment 4 contains a concentration of positive charges, which is believed to be involved in detecting changes in electrical potential. The N-terminal and C-terminal regions connect all four domains to the peptide chain^(13, 14) (Figure 4).

The voltage-gated sodium channel exists in three states: open, closed (resting), and inactivated. These state transition from closed to open when the membrane depolarizes.

The channel remains open for a very short duration before becoming inactivated. When the cell membrane potential returns to its hyperpolarized resting potential, the inactivated state reverts back to the resting state. The current flowing through the sodium channels corresponds to their cycling through the resting, open, and inactivated states⁽¹⁵⁾ (Figure 5).

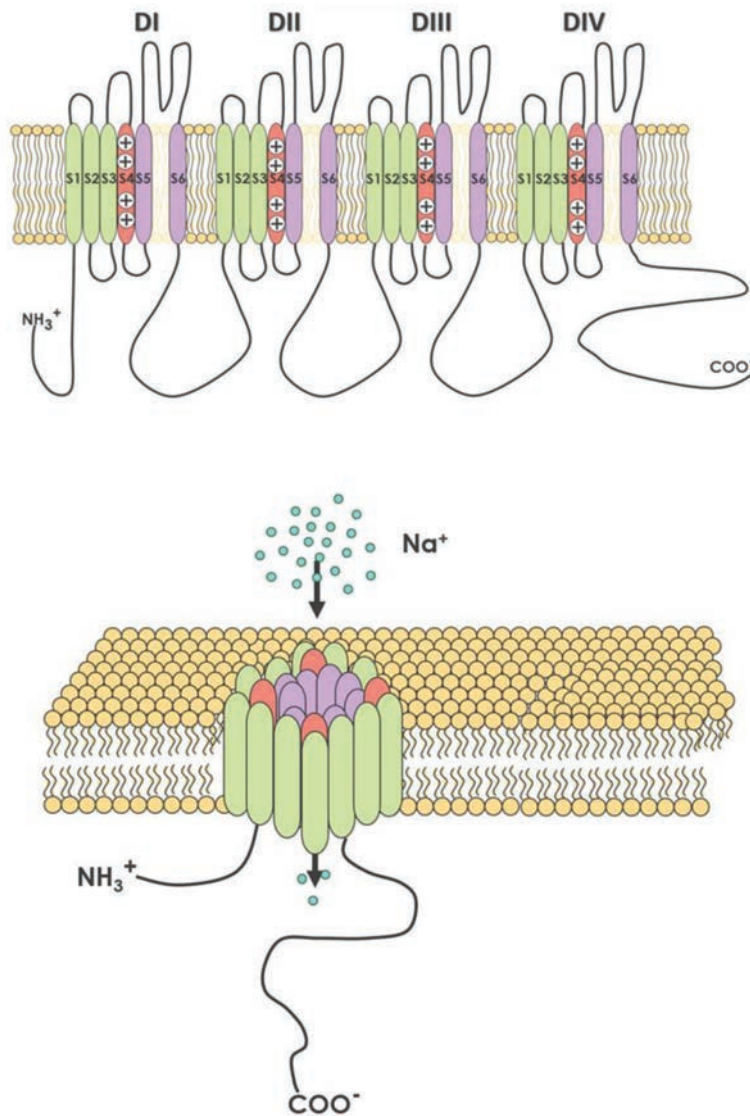


Figure 4. Molecular arrangement of the sodium channel in the heart. **A.** Illustration of the α -subunit (Na_v 1.5). Na_v 1.5 is composed of four sections (DI-DIV), each containing six segments that span the cell membrane (S1-S6). The S4 segments possess a positive charge and serve as voltage sensors. **B.** The four sections of Na_v 1.5 fold around a pore responsible for ion conduction, which is lined by the connecting segments between the S5 and S6 segments⁽²⁾.

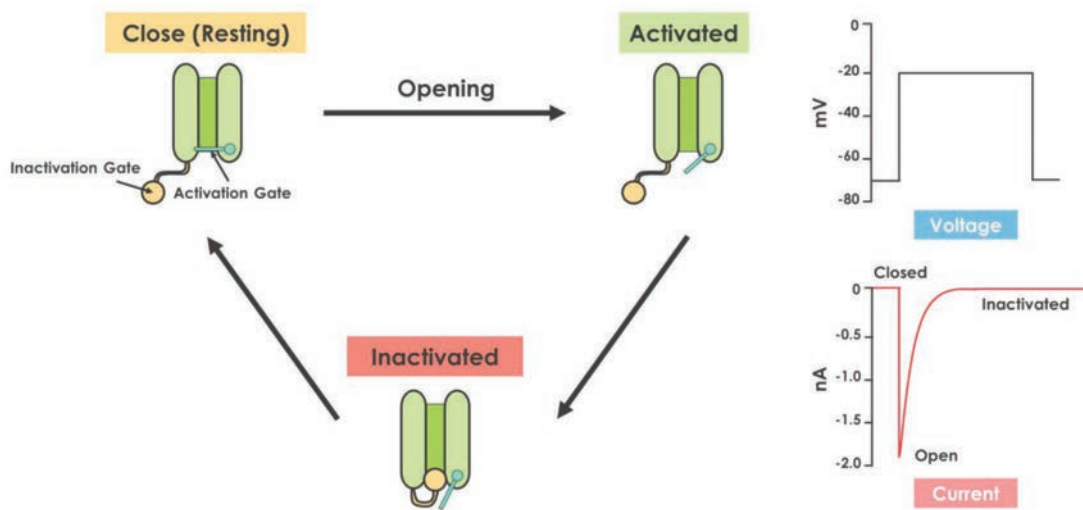


Figure 5. Sodium channels exhibit three different states: open, closed (resting) and inactivated, undergoing cycles between them. These channels transition from the closed (resting) state to the open state when the cell membrane experiences depolarization. The channel remains open for a very brief period, lasting less than a millisecond, before entering the inactivated state. Once the cell membrane potential returns to a hyperpolarized resting level, the inactivated state transitions back to the resting state. The current flowing through sodium channels corresponds to the cycling of these channels through the resting, open, and inactivated states⁽¹⁵⁾.

4.2 Sodium current from sodium influx through voltage-gated sodium channels

When cardiomyocytes are activated by electrical signals originating from neighboring cells or artificially induced stimuli during patch-clamp experiments, their initial membrane potential (around -85 mV) becomes less negative, a process known as depolarization. This depolarization initiates the outward displacement of the positively charged voltage sensors (S4 segments). Subsequently, these sensors' movement prompts the activation of ion channels, leading to the opening of these channels and facilitating the passage of ions. Simultaneously with the onset of activation, the channels initiate their inactivation process, resulting in their closure. Nonetheless, inactivation occurs at a slower pace compared to activation, allowing the channels to remain briefly open for the passage of inward sodium currents (I_{Na}) during phase 0 of the action potential. (Figure 6A, 6B). Inactivation occurs in different conformational states, including fast, intermediate, and slow inactivation^(2, 16).

The fast inactivation process is interconnected with activation and commences when the S4 segment of DIV moves outward. This movement serves as a stimulus for specific amino acids (isoleucine, phenylalanine, and methionine) known as the IFM motif, along with nearby glycine and proline, to obstruct the channel's pore. These amino acids bind with multiple amino acids in the cytoplasmic loops situated between the S4 and S5 segments of DIII and DIV, effectively obstructing the channel^(2, 16).

The molecular processes leading to slow inactivation are not as well understood. However, mutations in certain parts of the channel, such as the P-loops, S6 segments, and C terminus, have been observed to influence this state. Regardless, more than 99% of sodium channels are inactivated by the end of phase 1 of the action potential, and they can only be reactivated after a recovery period during phase 4. Slow inactivation requires much longer recovery times compared to fast inactivation^(2, 17).

In some cases, a very small portion of sodium channels may reactivate during phase 3 of the action potential. This reactivation generates a current that is referred to as the window current (Figure 6C, 6D), which is less than 1% of the peak I_{Na} . It is called the window current because it occurs when the cell membrane reaches a depolarized potential that is sufficient to reactivate some channels, but not enough to cause complete inactivation. In a healthy heart, the voltage range for the window current is highly limited and precise, giving it a minor role during the cardiac action potential⁽²⁾.

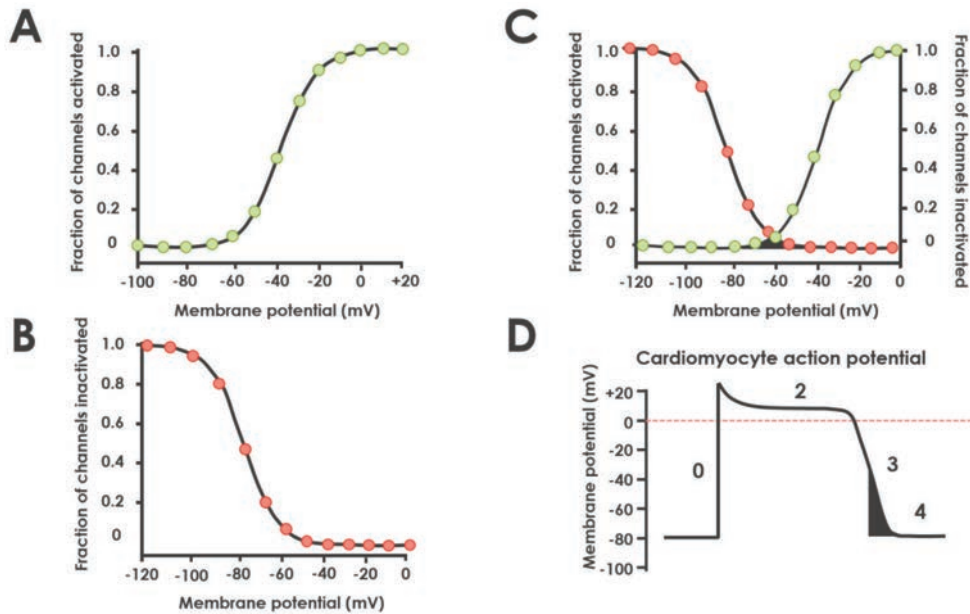


Figure 6. Investigation of voltage-dependent activation and inactivation of the cardiac sodium channel by using the patch-clamp experiment. A. Activation properties are examined by applying 50 ms voltage steps from a holding potential of -120 mV. The resulting sodium current amplitudes are normalized to the maximum peak sodium current amplitude and plotted against the corresponding voltage, forming the activation curve. B. Inactivation characteristics are studied by applying 500 ms voltage steps from a holding potential of -120 mV to induce channel inactivation (prepulse). The fraction of channels remaining uninactivated is measured using a 20 mV test pulse, and the amplitude of sodium current at each test pulse is divided by the maximum peak sodium current amplitude, resulting in the inactivation curve. C. The region shaded in gray illustrates the presence of a window current, which arises when the sarcolemma attains a membrane potential that enables partial reactivation of channels without undergoing complete inactivation. D. The window current is typically observed during phase 3 of the ventricular action potential, within a narrow voltage range.⁽²⁾

4.3 *SCN5A* mutations that cause LQTS3

LQTS3 is associated with mutations in *SCN5A* and affects around 13% of genotyped individuals with LQTS^(18, 19). To date, over 80 *SCN5A* mutations have been discovered in LQTS3 patients, with almost half of them undergoing heterologous study⁽³⁾. The majority of these genetic alterations are missense mutations, which result in a gain-of-function in sodium

channels by interfering with the process of rapid inactivation. This disruption leads to an abnormal sustained sodium current that does not properly inactivate (I_{sus} or I_{pst})⁽²⁰⁾ (Figure 7B, 7C). These mutations are primarily concentrated in specific regions of the Na_v1.5 sodium channel, including the S4 segment of DIV, the DIII-DIV linker, and the cytoplasmic loops between the S4 and S5 segments of DIII and DIV. Additionally, mutations in the C terminus are involved in stabilizing fast inactivation by interacting with the DIII-DIV linker.^(3, 18, 21, 22)

Less frequently observed mechanisms through which mutations in *SCN5A* lead to LQTS3 involve the augmentation of the window current^(23, 24). (Figure 8B), slower inactivation^(24, 25), faster recovery from inactivation^(26, 27) (Figure 8A), and larger peak sodium current density⁽²⁸⁾ (figure 8C). The window current is increased when mutant sodium channels fail to inactivate at positive potentials, widening the voltage range where the channel can reactivate without inactivation^(23, 24). Slower inactivation leads to longer channel openings, resulting in a slowly inactivating sodium current known as the late sodium current (I_{NaL})⁽²⁵⁾ (figure 8D). In certain literature, there is a tendency to use terms like I_{sus} , I_{pst} , and I_{NaL} interchangeably. The window current, along with I_{NaL} , shares similarities with I_{sus} and influences phases 2 and 3 of the action potential, which usually exhibits minimal or no sodium current. Accelerated recovery from inactivation and higher peak sodium current density both involve an enhanced influx of sodium ions during phase 0 of the action potential. The impact of these mutations disrupts the equilibrium between depolarizing and repolarizing currents, favoring depolarization. This delay in the repolarization process can trigger early afterdepolarizations during other phases of the action potential as well, such as phases 2 and 3. Purkinje fiber myocytes, which naturally have longer action potential durations, are particularly susceptible to these early afterdepolarizations^(17, 29). The induction of torsades de pointes, a specific type of arrhythmia, is believed to be initiated by these early after depolarizations specific phases of the action potential^(2, 30).

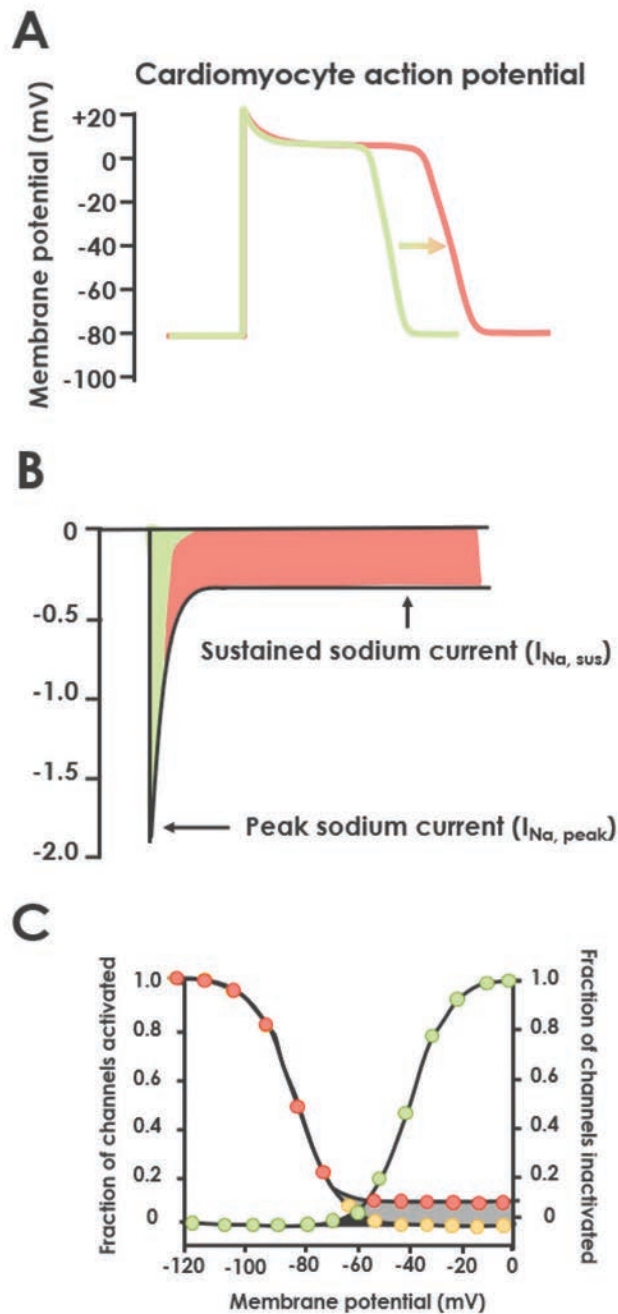


Figure 7. Long QT Syndrome type 3 A. Prolonged QT interval attributed to delayed repolarization of ventricular action potentials. B. Presence of abnormal sustained non-inactivating sodium current (red area) contributing to delayed repolarization in LQTS3. C. Sustained current resulting from incomplete inactivation of sodium channels (red circles)⁽²⁾.

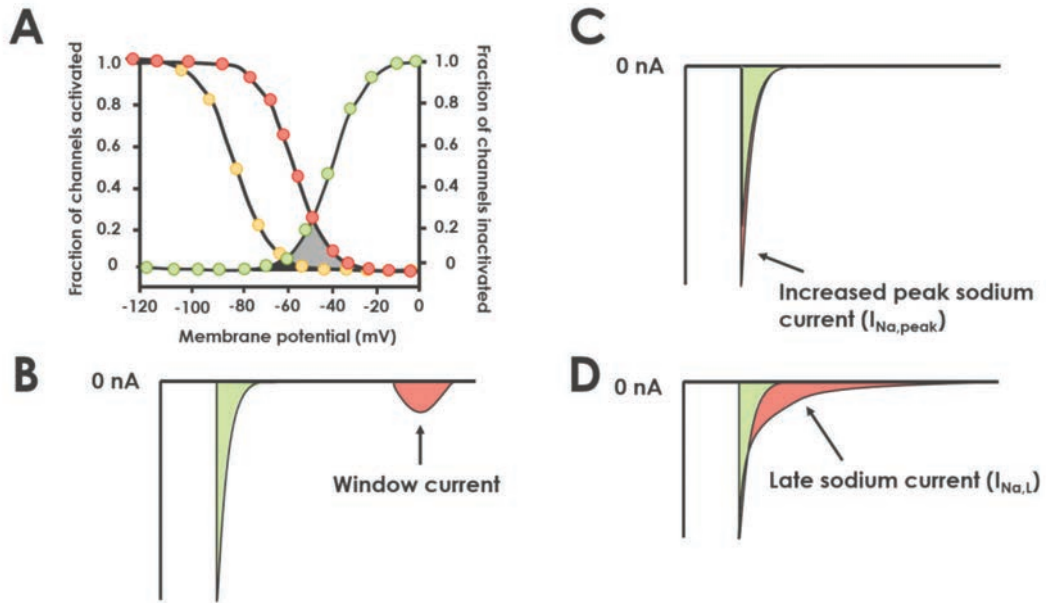


Figure 8. Alternative mechanisms leading to sodium channel gain-of-function LQTS3 A. Evident augmentation of the window current arising from delayed inactivation of cardiac sodium channels (depicted as red circles). B. The increased window current is observed during phases 2 and 3 of the ventricular action potential (depicted as the red area), C. The peak sodium current observed during phase 0 (depicted as the red area). D. Slower inactivation leads to the generation of a late sodium current (depicted as the red area)⁽²⁾.

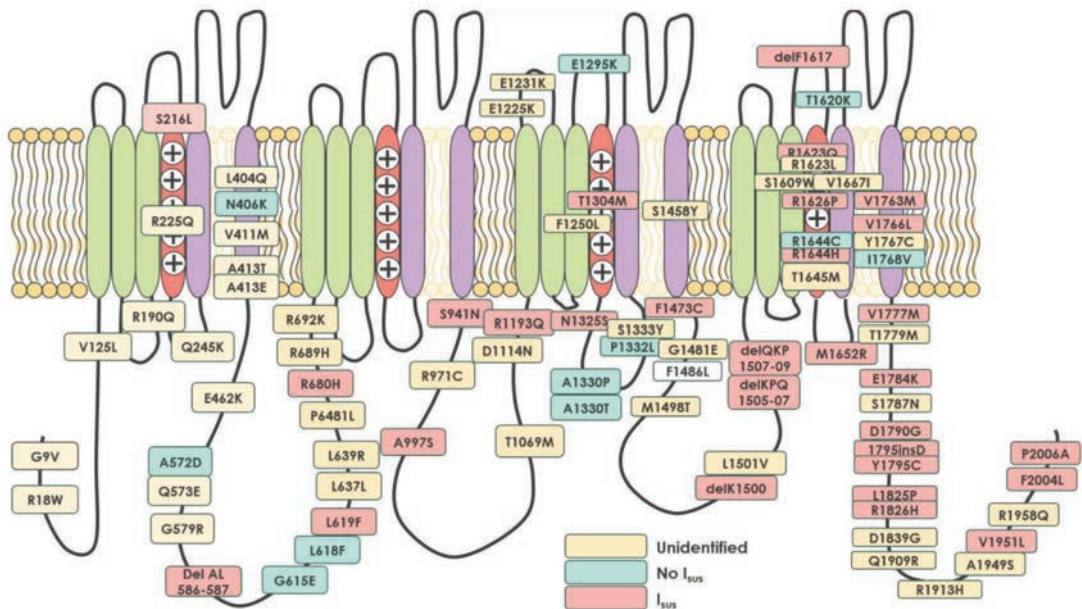


Figure 9. SCN5A mutations associated with LQTS3⁽³⁾ (more information on table 1)

Table 1. Examination of LQTS3 mutant channels and their electrophysiological properties, highlighting the assessment of increased window current through shifts in steady-state activation and inactivation curves, and experimental confirmation using a ramp protocol⁽³⁾.

LQTS3 Variant	I_{sus}	I_{window}	I_{peak}	Current decay	Recovery time	References
S216L	↑	↑	↔	Faster	Faster	(31)
N406K		↔	↓		↔	(32)
A572D		↔	↔		Faster	(22, 26)
delAL586-587	↑	↔	↑	Faster	Faster	(31)
G615E	↔	↔	↔		Faster	(22, 26, 31)
L618F	↔	↔	↔			(33)
L619F	↑	↑	↔	↔	Faster	(34)
R680H	↑	↔	↔	Faster	↔	(31)
S941N	↑	↔	↔	Slower	↔	(35, 36)
A997S	↑			Slower		(37)
R1193Q	↑	↓	↔	Faster		(38)
F1250L	↔	↔	↔			(33)
E1295K	↔	↑ (shifted)	↔	slower	Faster	(39)
T1304M	↑	↑	↔	Faster	Faster	(31)
N1325S	↑	↑		Slower	Slower	(23)
A1330P	↔	↑	↔	Slower	Faster	(24)
A1330T	↔	↑ (shifted)	↔	↔	Faster	(40)
P1332L	↔	↔	↔	Slower	Slower	(35, 41)
F1473C	↑	↑	↔		Faster	(42)
F1486L	↑	↑	↔	Slower	Faster	(31)
delK1500	↑	↓		Slower		(43)
delKPQ1505-1507	↑	↑	↔	Slower	Faster	(20, 23, 44)
delQKP1507-1509	↑		↔	Faster	Faster	(45)
delF1617	↑ at +40 mV or ↓ at -60 mV	↓	↓	Slower	Slower	(46)

LQTS3 Variant	I _{sus}	I _{window}	I _{peak}	Current decay	Recovery time	References
T1620K	↔	↑	↔	Slower	Faster	(47)
R1623Q	↑	↑	↔	Slower	↔	(48, 49)
R1626P	↑		↔	Slower	↔	(25)
R1644H	↑	↑		Slower	↔	(23)
R1644C	↔	↑	↔	↔	Faster	(50)
M1652R	↑	↑	↔	Slower	Faster	(25)
V1763M	↑		↔		Faster	(51)
M1766L	↑	↑	↓			(52)
I1768V	↔	↑	↔	↔	Faster	(28)
V1777M	↑	↓				(27)
E1784K	↑	↓	↓	↔, Faster	Faster	(53-55)
D1790G	↑	↓	↔	Faster	Faster	(56, 57)
1795insD	↑	↓	↓	↔, Slower	Slower, ↔	(58-61)
Y1795C	↑	↓, ↔	↑	Slower	↔	(28)
L1825P	↑	↔	↓	Slower	↔	(62, 63)
R1826H	↑	↑		Slower		(37)
V1951L	↑ (delQ1077)	↔	↑	Faster	↔	(31)
F2004L	↑	↑	↔	Slower	Faster	(31)
P2006A	↑	↑	↔	↔	Faster	(31)

4.4 How to examine the functioning of the sodium channel?

Based on the provided information, extensive research has been conducted over an extended period to investigate the function of sodium channels. To examine the function of sodium channels over time, scientists have introduced a modified form of the *SCN5A* gene into cultured cells using a plasmid. This results in the expression of mutant sodium channels within the cells. By utilizing patch clamp electrical stimulation, researchers have studied the behavior of these channels when subjected to a specific voltage, comparing them to the non-mutated sodium channels. Among the various cell types utilized for transfection, HEK293 cells are the most frequently employed.

HEK293 cells, short for human embryonic kidney 293, are derived from human embryonic kidney cells and are extensively utilized in cell biology research. These cells are favored in scientific studies due to their consistent growth characteristics and high transfection efficiency with minimal cell death. HEK293 cells have become a popular choice for investigating channel gene mutations, assessing the impact of drugs on channels⁽⁶⁴⁾, exploring RNA interference systems⁽⁶⁵⁾, examining protein-protein interactions⁽⁶⁶⁾, and studying nuclear signaling involved in protein production regulation⁽⁶⁷⁾, among other applications.

Previously, it was widely believed that HEK293 cells did not express voltage-gated ion channels. Electrical stimulation often did not elicit any electrical current, or if it did, the occurrence was extremely rare. However, recent research has challenged this belief by demonstrating the expression of specific channels in HEK293 cells. These channels include $\text{Na}_V1.7$, presumed Ca^{2+} channels (such as $\text{Ca}_V1.2$ and $\text{Ca}_V1.3$), and outward rectifier K^+ channels (such as $\text{K}_V1.1$, $\text{K}_V1.2$, $\text{K}_V1.3$, $\text{K}_V1.6$, or $\text{K}_V3.1$), among others, as illustrated in Figure 10. These channels are also observed to exhibit low levels of expression. Consequently, when introducing other genes responsible for channel formation, such as *SCN5A*, into HEK293 cells, no significant changes in potential difference or electrical activity are detected during electrophysiology studies⁽⁶⁸⁾. To ensure consistency in the investigation of channel-forming genes, it is crucial to include negative controls where no genes are transfected into the cells.

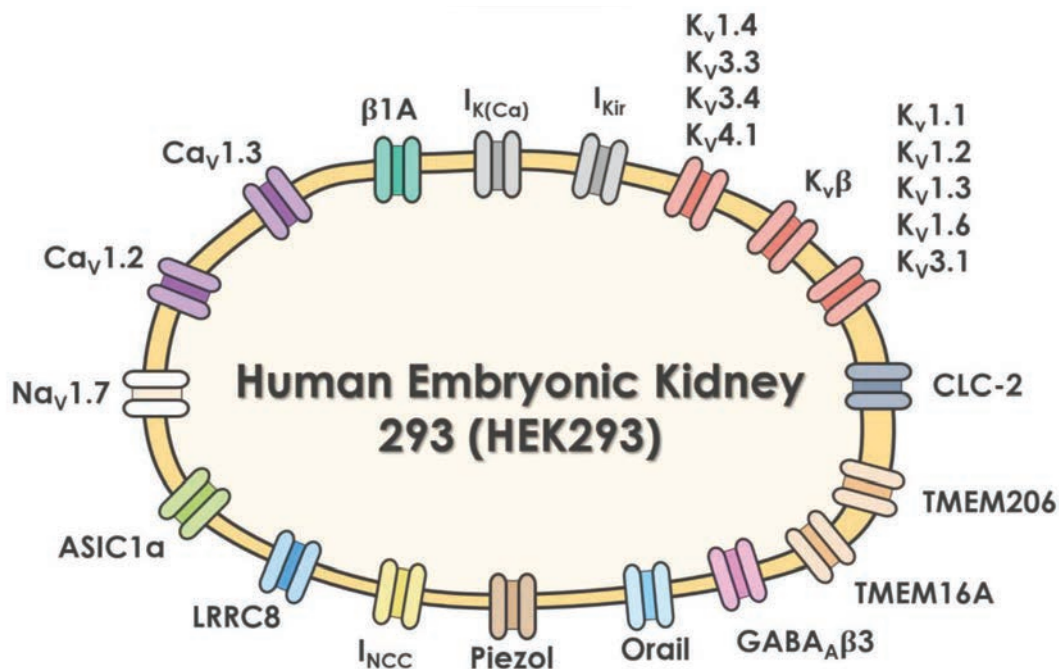


Figure 10. The presence of various ion channel subunits that may naturally occur in HEK-293 cells. These subunits encompass voltage-gated Na⁺ channels (potentially encoded by NaV1.7), the β1A subunit, Ca²⁺ channels (potentially encoded by Ca_v1.2 and Ca_v1.3), outward rectifier K⁺ channels (potentially encoded by K_v1.1, K_v1.2, K_v1.3, K_v1.6, or K_v3.1), transient outward K⁺ channels (potentially encoded by K_v1.4, K_v3.3, K_v3.4, or K_v4.1), K_vβ, Ca²⁺-activated K⁺ channels, voltage-gated Cl⁻ channels (potentially encoded by CLC-2), TMEM16A-mediated Ca²⁺-activated Cl⁻ channels, TMEM206-mediated proton-activated Cl⁻ channels, the β3 subunit for GABA_A receptors, LRRC8A/C swelling-activated Cl⁻ channels, transient receptor potential (TRP) channels, nonselective cation channels, acid-sensitive ion channels (ASIC1α), store-operated Ca²⁺ channels (Orail 1), and mechanically activated channels (Piezo1). It should be noted that the activation of Ca²⁺-activated K⁺ channels and Cl⁻ channels can occur through Ca²⁺ influx via voltage-gated Ca²⁺ channels, TRP channels, nonselective cation channels, Orail 1 channels, and Piezo1 channels⁽⁶⁸⁾.

Nowadays, the use of HEK293 cells is widespread for the examination of channel mutations. Numerous investigations have been conducted to explore the effects of the SCN5A gene mutation on HEK293 cells. For example, A study conducted by Mikiyama et al. in 2008 examined a family of patients with atrial fibrillation and identified a mutation in the SCN5A gene at amino acid position 1875, where methionine was replaced by threonine

(M1875T). The researchers employed the whole cell patch clamp technique to compare HEK293 cells transfected with a plasmid containing the wildtype SCN5A gene and cells transfected with a mutated version at position M1875T. The findings revealed that mutations in the SCN5A gene at this specific location resulted in an increased peak I_{Na} and slower inactivation compared to the wildtype cardiac sodium channels, indicating a gain-of-function effect⁽⁶⁹⁾. This study shed light on the potential role of this mutation in causing atrial fibrillation and related disorders. Consequently, it offers valuable insights for disease prognosis, such as identifying individuals with the mutation who may be at risk of developing atrial fibrillation. Subsequently, researchers have delved deeper into this mutation by employing CRISPR-Cas9 to edit the genes of experimental mice, introducing mutations at the same location. They then have studied various aspects such as the heart's characteristics, cardiac action potential in the left atrium, and the I_{Na} from cardiomyocytes. The outcomes indicated that the physical appearance and cardiac rhythms of the mutant mice resembled those of the normal mice. However, there were noticeable differences in the action potential of the left atrium. The mutant mice exhibited a higher peak upstroke velocity, shorter action potential duration, and elevated peak I_{Na} . While the mice with the mutation did not display atrial fibrillation symptoms, their left atrium and cardiomyocytes were affected. These alterations in electrical current suggested a potential inclination toward atrial fibrillation. Moreover, the researchers have explored the effectiveness of flecainide, a sodium channel blocker, in reducing atrial fibrillation in these mutant mice. Interestingly, it was observed that flecainide diminished the refractory period of the action potential in the left atrium to a greater extent in the mutant mice compared to the normal mice. This indicates that sodium channel mutations at these specific sites render cardiomyocytes less responsive to flecainide.⁽⁷⁰⁾ This study represents a previous investigation that aimed to understand the impact of SCN5A mutations on cardiac function by conducting experiments on animals. The findings from this study are valuable as they provide a foundation for future research on the functional consequences of mutated sodium channels associated with LQTS3.

5. Clinical characteristics of LQTS3

In Wilde's 2016 study, general characteristics of 391 LQTS3 patients, including baseline patient characteristics, electrocardiographic parameters, and genetic variables, were studied from three areas: the United States of America, Europe and Japan. (Table 2)⁽⁷¹⁾

Table 2. Clinical Characteristics of 391 LQT3 Patients⁽⁷¹⁾

Characteristics	USA	Europe	Japan	Missing	Total
No. of patients	208	155	28	-	391
Male, n (%)	85 (41)	72 (46)	17 (61)	-	174 (45)
Age at ECG, year	26±19	31±20	25±19	33	28±20
ECG, mean±SD					
RR, ms	865±240	896±206	946±213	33	884±225
PR, ms	159±36	162±28	165±30	84	161±33
QRS, ms	83±13	104±112	387±81	35	92±73
QTp, ms	353±78	362±70	387±81	36	359±75
QT, ms	442±87	443±84	473±89	35	445±86
QTc, ms	479±50	471±63	487±62	35	476±57
QTc males, ms	487±52	475±60	487±69	9	482±57
QTc females, ms	473±48	466±67	486±54	26	471±56
Treatment, n (%)					
Beta-blockers	77 (38)	31 (21)	3 (11)	8	111 (29)
Left cardiac sympathetic denervation	1 (0)	5 (3)	0 (0)	3	6 (2)
Pacemaker	13 (6)	6 (4)	0 (0)	3	19 (5)
Internal cardiac defibrillator	49 (24)	16 (10)	4 (14)	-	69 (18)
Location of mutation, n (%)					
N Terminus	1 (0)	0 (0)	0 (0)	-	1 (0)
Transmembrane	77 (37)	77 (50)	15 (54)	-	169 (43)
C Terminus	59 (28)	44 (28)	12 (43)	-	115 (29)
Transmembrane spanning	71 (34)	34 (22)	1 (4)	-	106 (27)
Mutation type, n (%)					
Missense	153 (74)	147 (95)	22 (79)	-	322 (82)
Deletions	55 (26)	8 (5)		-	169 (43)
C Terminus	59 (28)	44 (28)	12 (43)	-	115 (29)
E1784K	47 (23)	10 (6)	12 (43)	-	69 (18)

6. Therapy for LQTS3

β -Blocker therapy has been proven to significantly reduce the risk of cardiac events in patients with LQTS1 by more than 95% and in patients with LQTS2 by 70% to 80%. However, initial genotype-phenotype studies did not show clear efficacy of β -blockers in LQTS3. In vitro cellular studies raised concerns about potential proarrhythmic effects of β -blockers in LQTS3, leading to the premature belief that β -blockers might be contraindicated for this subtype. Consequently, a significant number of LQTS3 patients have received prophylactic ICD therapy over the past decade due to these concerns. Theoretical arguments, based on limited cases, suggested that β -blockers should be avoided in LQTS3, particularly in patients with longer QT intervals at slow heart rates and associated events during rest or sleep. Mechanisms such as atrioventricular block, bradycardia, sinus pauses, and sinus arrest were proposed as possible causes of death in LQTS3. However, Wilde *et al.* (2016) found that β -blocker therapy did not have proarrhythmic effects but, in fact, demonstrated a clear and significant protective effect against cardiac events. The beneficial effect was especially pronounced in females, while in males, the lower event rate prevented a clear demonstration of efficacy. Notably, there was no evidence of harmful effects of β -blocker therapy in males with LQTS3. Only a small percentage of patients (3%) experienced mortality while on β -blockers during a median follow-up of over 7 years. The absolute risk of LQTS3 related arrhythmia-related death in asymptomatic individuals by the age of 40 is less than 15%. The risk is influenced by factors such as QTc duration and the presence of symptoms. High-risk patients with prior syncope or aborted cardiac arrest or those with QTc in the 500-ms range may require additional therapies such as left cardiac sympathetic denervation, ICD implantation, or LQTS3-targeted pharmacotherapy with medications like mexiletine, flecainide, ranolazine, or experimental drugs. However, the precise timing for initiating these therapies cannot be determined from this study. Treatment decisions in high-risk patients should be made based on clinical judgment, weighing the disease risk against the risk/benefit profile of the selected therapy in each patient, taking into account age, sex, QTc duration, prior symptoms, and the patient's response to β -blocker therapy⁽⁷¹⁾.

Conclusion

The integration of electrophysiological studies and experimental models has provided invaluable insights into the intricate workings of the cardiac sodium channel $\text{Na}_v1.5$ and its dysregulation in LQTS3. These discoveries have not only deepened our understanding of

the disease but have also paved the way for the development of novel pharmacological agents and potential gene therapies aiming at restoring the delicate balance of ion channel currents.

Although the best treatment or prevention is not yet available for LQTS3. However, the combined efforts of genetic insights, electrophysiological discoveries, and advancements in current and future research have paved the way for significant progress in our understanding of LQTS3. The ongoing exploration of this complex disorder holds great promise for refined diagnostics, targeted therapies, and ultimately, the prevention of life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death. By unraveling the mysteries of LQTS3, we embark on a path towards transforming the lives of individuals affected by this condition and providing hope for a future where its impact is minimized through precision medicine and improved clinical care.

As we uncover more about LQTS3, it is crucial to emphasize the collaborative efforts among scientists, clinicians, and affected individuals and their families. By fostering interdisciplinary collaborations, sharing knowledge and resources, and prioritizing translational research, we can continue to unravel the mysteries surrounding LQTS3 and strive towards improved outcomes and better quality of life for those affected.

References

1. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *The Lancet*. 2008;372:750-63.
2. Amin AS, Asghari-Roodsari A, Tan HL. Cardiac sodium channelopathies. *Pflugers Arch*. 2010;460(2):223-37.
3. Zimmer T, Surber R. SCN5A channelopathies--an update on mutations and mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol*. 2008;98(2-3):120-36.
4. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart*. 2022;108(5):332-8.
5. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *The Lancet*. 2008;372(9640):750-63.
6. Horváth B, Hézső T, Kiss D, Kistamás K, Magyar J, Nánási PP, et al. Late Sodium Current Inhibitors as Potential Antiarrhythmic Agents. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11.
7. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the

prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.

8. Yodteerug S, Vathesatogkit P, Ngamukos T, Apiyasawat S, Chandanamattha P. P6584 Prevalence of early repolarization in Thailand and long term risk of cardiac mortality. *European Heart Journal*. 2019;40(Supplement_1).
9. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120(18):1761-7.
10. Sasinipa Trithiphen TN, Pakorn Chandanamattha, Prin Vatesatogkit, Sirin Apiyasawa. Prevalence of Long QT Interval in Thailand and Its Association with All Causes and Cardiovascular Mortality from Long-term Cohort Study : 18-Year Follow up. PEACH Royal Cliff Beach Resort, Pattaya, Chonburi, Thailand Mahidol University; 2019.
11. Abrams DJ, Macrae CA. Long QT syndrome. *Circulation*. 2014;129(14):1524-9.
12. Sun YM, Favre I, Schild L, Moczydlowski E. On the structural basis for size-selective permeation of organic cations through the voltage-gated sodium channel. Effect of alanine mutations at the DEKA locus on selectivity, inhibition by Ca²⁺ and H⁺, and molecular sieving. *J Gen Physiol*. 1997;110(6):693-715.
13. Kontis KJ, Goldin AL. Sodium channel inactivation is altered by substitution of voltage sensor positive charges. *J Gen Physiol*. 1997;110(4):403-13.
14. Stühmer W, Conti F, Suzuki H, Wang XD, Noda M, Yahagi N, et al. Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. *Nature*. 1989;339(6226):597-603.
15. Bagal S, Marron B, Owen R, Storer R, Swain N. Voltage gated sodium channels as drug discovery targets. *Channels*. 2015;9:360-6.
16. Balser JR. Structure and function of the cardiac sodium channels. *Cardiovascular Research*. 1999;42(2):327-8.
17. Makielski JC, Farley AL. Na(+) current in human ventricle: implications for sodium loading and homeostasis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17 Suppl 1:S15-s20.
18. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-Kerr C, Pollevick GD, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm*. 2009;6(9):1297-303.
19. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995;80(5):805-11.

20. Bennett PB, Yazawa K, Makita N, George AL, Jr. Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature*. 1995;376(6542):683-5.
21. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *Jama*. 2005;294(23):2975-80.
22. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, Ackerman MJ. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2005;2(5):507-17.
23. Wang DW, Yazawa K, George AL, Jr., Bennett PB. Characterization of human cardiac Na⁺ channel mutations in the congenital long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(23):13200-5.
24. Wedekind H, Smits JP, Schulze-Bahr E, Arnold R, Veldkamp MW, Bajanowski T, et al. De novo mutation in the SCN5A gene associated with early onset of sudden infant death. *Circulation*. 2001;104(10):1158-64.
25. Ruan Y, Liu N, Bloise R, Napolitano C, Priori SG. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation*. 2007;116(10):1137-44.
26. Albert CM, Nam EG, Rimm EB, Jin HW, Hajjar RJ, Hunter DJ, et al. Cardiac sodium channel gene variants and sudden cardiac death in women. *Circulation*. 2008;117(1):16-23.
27. Clancy CE, Tateyama M, Liu H, Wehrens XH, Kass RS. Non-equilibrium gating in cardiac Na⁺ channels: an original mechanism of arrhythmia. *Circulation*. 2003;107(17):2233-7.
28. Rivolta I, Abriel H, Tateyama M, Liu H, Memmi M, Vardas P, et al. Inherited Brugada and long QT-3 syndrome mutations of a single residue of the cardiac sodium channel confer distinct channel and clinical phenotypes. *J Biol Chem*. 2001;276(33):30623-30.
29. Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jaïs P, Cabrera JA, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*. 2003;108(8):925-8.
30. Yan GX, Wu Y, Liu T, Wang J, Marinchak RA, Kowey PR. Phase 2 early afterdepolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome : direct evidence from intracellular recordings in the intact left ventricular wall. *Circulation*. 2001;103(23):2851-6.
31. Wang DW, Desai RR, Crotti L, Arnestad M, Insolia R, Pedrazzini M, et al. Cardiac sodium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007;115(3):368-76.

32. Xiao YF, Ke Q, Wang SY, Yang Y, Wang GK, Morgan JP, et al. Point mutations in alpha-subunit of human cardiac Na⁺ channels alter Na⁺ current kinetics. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;281(1):45-52.
33. Yang P, Kanki H, Drolet B, Yang T, Wei J, Viswanathan PC, et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation.* 2002;105(16):1943-8.
34. Wehrens XH, Rossenbacker T, Jongbloed RJ, Gewillig M, Heidbüchel H, Doevendans PA, et al. A novel mutation L619F in the cardiac Na⁺ channel SCN5A associated with long-QT syndrome (LQT3): a role for the I-II linker in inactivation gating. *Hum Mutat.* 2003;21(5):552.
35. Ruan Y, Denegri M, Liu N, Bachetti T, Seregni M, Morotti S, et al. Trafficking defects and gating abnormalities of a novel SCN5A mutation question gene-specific therapy in long QT syndrome type 3. *Circ Res.* 2010;106(8):1374-83.
36. Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2000;343(4):262-7.
37. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, Tester DJ, Valdivia CR, Makielski JC, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *Jama.* 2001;286(18):2264-9.
38. Wang Q, Chen S, Chen Q, Wan X, Shen J, Hoeltge GA, et al. The common SCN5A mutation R1193Q causes LQTS-type electrophysiological alterations of the cardiac sodium channel. *J Med Genet.* 2004;41(5):e66.
39. Abriel H, Cabo C, Wehrens XH, Rivolta I, Motoike HK, Memmi M, et al. Novel arrhythmogenic mechanism revealed by a long-QT syndrome mutation in the cardiac Na⁽⁺⁾ channel. *Circ Res.* 2001;88(7):740-5.
40. Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(2):350-6.
41. Kehl HG, Haverkamp W, Rellensmann G, Yelbuz TM, Krasemann T, Vogt J, et al. Images in cardiovascular medicine. Life-threatening neonatal arrhythmia: successful treatment and confirmation of clinically suspected extreme long QT-syndrome-3. *Circulation.* 2004;109(18):e205-6.
42. Bankston JR, Yue M, Chung W, Spyres M, Pass RH, Silver E, et al. A novel and lethal de novo LQT-3 mutation in a newborn with distinct molecular pharmacology and therapeutic

- tic response. *PLoS One*. 2007;2(12):e1258.
43. Grant AO, Carboni MP, Neplioueva V, Starmer CF, Memmi M, Napolitano C, et al. Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J Clin Invest*. 2002;110(8):1201-9.
44. Chandra R, Starmer CF, Grant AO. Multiple effects of KQP deletion mutation on gating of human cardiac Na⁺ channels expressed in mammalian cells. *Am J Physiol*. 1998;274(5):H1643-54.
45. Keller DI, Acharfi S, Delacrétaiz E, Benammar N, Rotter M, Pfammatter JP, et al. A novel mutation in SCN5A, delQKP 1507-1509, causing long QT syndrome: role of Q1507 residue in sodium channel inactivation. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35(12):1513-21.
46. Benson DW, Wang DW, Dymment M, Knilans TK, Fish FA, Strieper MJ, et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest*. 2003;112(7):1019-28.
47. Surber R, Hensellek S, Prochnau D, Werner GS, Benndorf K, Figulla HR, et al. Combination of cardiac conduction disease and long QT syndrome caused by mutation T1620K in the cardiac sodium channel. *Cardiovasc Res*. 2008;77(4):740-8.
48. Makita N, Mochizuki N, Tsutsui H. Absence of a trafficking defect in R1232W/T1620M, a double SCN5A mutant responsible for Brugada syndrome. *Circ J*. 2008;72(6):1018-9.
49. Kambouris NG, Nuss HB, Johns DC, Tomaselli GF, Marban E, Balsler JR. Phenotypic characterization of a novel long-QT syndrome mutation (R1623Q) in the cardiac sodium channel. *Circulation*. 1998;97(7):640-4.
50. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, Chimenti C, Napolitano C, Rivolta I, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation*. 2005;112(24):3680-7.
51. Chang CC, Acharfi S, Wu MH, Chiang FT, Wang JK, Sung TC, et al. A novel SCN5A mutation manifests as a malignant form of long QT syndrome with perinatal onset of tachycardia/bradycardia. *Cardiovasc Res*. 2004;64(2):268-78.
52. Valdivia CR, Tester DJ, Rok BA, Porter CB, Munger TM, Jahangir A, et al. A trafficking defective, Brugada syndrome-causing SCN5A mutation rescued by drugs. *Cardiovasc Res*. 2004;62(1):53-62.
53. Wei J, Wang DW, Alings M, Fish F, Wathen M, Roden DM, et al. Congenital long-QT syndrome caused by a novel mutation in a conserved acidic domain of the cardiac Na⁺ channel. *Circulation*. 1999;99(24):3165-71.

54. Deschênes I, Baroudi G, Berthet M, Barde I, Chalvidan T, Denjoy I, et al. Electrophysiological characterization of SCN5A mutations causing long QT (E1784K) and Brugada (R1512W and R1432G) syndromes. *Cardiovasc Res.* 2000;46(1):55-65.
55. Makita N, Behr E, Shimizu W, Horie M, Sunami A, Crotti L, et al. The E1784K mutation in SCN5A is associated with mixed clinical phenotype of type 3 long QT syndrome. *J Clin Invest.* 2008;118(6):2219-29.
56. Wehrens XH, Abriel H, Cabo C, Benhorin J, Kass RS. Arrhythmogenic mechanism of an LQT-3 mutation of the human heart Na(+) channel alpha-subunit: A computational analysis. *Circulation.* 2000;102(5):584-90.
57. Baroudi G, Napolitano C, Priori SG, Del Bufalo A, Chahine M. Loss of function associated with novel mutations of the SCN5A gene in patients with Brugada syndrome. *Can J Cardiol.* 2004;20(4):425-30.
58. Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, Postma AV, Rook MB, Viersma JW, et al. A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res.* 1999;85(12):1206-13.
59. Veldkamp MW, Viswanathan PC, Bezzina C, Baartscheer A, Wilde AA, Balser JR. Two distinct congenital arrhythmias evoked by a multidysfunctional Na(+) channel. *Circ Res.* 2000;86(9):E91-7.
60. Baroudi G, Chahine M. Biophysical phenotypes of SCN5A mutations causing long QT and Brugada syndromes. *FEBS Lett.* 2000;487(2):224-8.
61. Remme CA, Verkerk AO, Nuyens D, van Ginneken AC, van Brunschot S, Belterman CN, et al. Overlap syndrome of cardiac sodium channel disease in mice carrying the equivalent mutation of human SCN5A-1795insD. *Circulation.* 2006;114(24):2584-94.
62. Makita N, Horie M, Nakamura T, Ai T, Sasaki K, Yokoi H, et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation.* 2002;106(10):1269-74.
63. Liu K, Yang T, Viswanathan PC, Roden DM. New mechanism contributing to drug-induced arrhythmia: rescue of a misprocessed LQT3 mutant. *Circulation.* 2005;112(21):3239-46.
64. Fredj S, Sampson KJ, Liu H, Kass RS. Molecular basis of ranolazine block of LQT-3 mutant sodium channels: evidence for site of action. *Br J Pharmacol.* 2006;148(1):16-24.
65. Amar L, Desclaux M, Faucon-Biguët N, Mallet J, Vogel R. Control of small inhibitory RNA levels and RNA interference by doxycycline induced activation of a minimal RNA polymerase III promoter. *Nucleic Acids Res.* 2006;34(5):e37.
66. Li T, Paudel HK. Glycogen Synthase Kinase 3 β Phosphorylates Alzheimer's Disease-Specific

- Ser396 of Microtubule-Associated Protein Tau by a Sequential Mechanism. *Biochemistry*. 2006;45(10):3125-33.
67. Mustafa H, Straßer B, Rauth S, Irving RA, Wark KL. Identification of a functional nuclear export signal in the green fluorescent protein asFP499. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;342(4):1178-82.
68. Zhang J, Yuan H, Yao X, Chen S. Endogenous ion channels expressed in human embryonic kidney (HEK-293) cells. *Pflugers Arch*. 2022;474(7):665-80.
69. Makiyama T, Akao M, Shizuta S, Doi T, Nishiyama K, Oka Y, et al. A Novel SCN5A Gain-of-Function Mutation M1875T Associated With Familial Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(16):1326-34.
70. O'Reilly M, Sommerfeld LC, O'Shea C, Broadway-Stringer S, Andaleeb S, Reyat JS, et al. Familial atrial fibrillation mutation M1875T-SCN5A increases early sodium current and dampens the effect of flecainide. *Europace*. 2022.
71. Wilde AAM, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, et al. Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2016;134(12):872-82.

ภาวะความพิการแต่กำเนิด ของรยางค์ส่วนบนที่พบบ่อย (common congenital anomalies of upper limb)

กวี ภัทราดุลย์

บทนำ

ความพิการแต่กำเนิดของอวัยวะต่าง ๆ พบประมาณ ร้อยละ 1-3 ในทารกแรกเกิด และพบว่า ร้อยละ 10 ในกลุ่มนี้ เป็นความพิการที่เกิดขึ้นที่รยางค์ส่วนบน⁽¹⁾ การแบ่งลักษณะความผิดปกติแต่กำเนิดของรยางค์ส่วนบน (classification) ใช้วิธีของ Swanson-IFSSH classification มานานตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1964 ดังรูปที่ 1

Swanson (IFSSH) classification

- I. Failure of formation
 - II. Failure of differentiation
 - III. Abnormal induction of Rays
 - IV. Duplication
 - V. Overgrowth
 - VI. Undergrowth
 - VII. Constriction ring syndrome
 - VIII. Generalized skeletal abnormalities
 - IX. Others
-

รูปที่ 1. การแบ่งความพิการแต่กำเนิดของรยางค์ส่วนบนตาม Swanson-International Federation of Societies for surgery of the hand

ต่อมามีการปรับ พัฒนา การแบ่งลักษณะความผิดปกตินี้ เพิ่มเติม และมีรายละเอียดที่มากขึ้นค่อนข้างมาก ดังรูปที่ 2



OMT CLASSIFICATION OF CONGENITAL HAND AND UPPER LIMB ANOMALIES
Updated 28th January, 2015

I. MALFORMATIONS

A. Abnormal axis formation/differentiation—entire upper limb

1. Proximal-distal axis
 - i. Brachymelia with brachydactyly
 - ii. Synbrachydactyly
 - a) Poland syndrome
- b) Whole limb excluding Poland syndrome
- iii. Transverse deficiency
 - 3) Amelia
 - b) Cavovolar/scapular
 - c) Humeral (below elbow)
 - d) Forearm (below elbow)
 - e) Wrist (carpals absent/at level of proximal carpals/level of distal carpals) (with forearm/arm involvement)
- f) Metacarpal (with forearm/arm involvement)
- g) Phalangeal (proximal/middle/distal) (with forearm/arm involvement)
- iv. Interssegmental deficiency
 - 3) Proximal (humeral – rhizomelic)
 - b) Distal (forearm – mesomelic)
 - c) Total (phocomelia)
 - x. Whole limb duplication/triplication

2. Radial-ulnar [anterior-posterior] axis

- i. Radial longitudinal deficiency - Thumb hypoplasia (with proximal limb involvement)
- ii. Ulnar longitudinal deficiency
- iii. Ulnar dimelia
- iv. Radioulnar synostosis
- v. Congenital dislocation of the radial head
- vi. Humeroradial synostosis - elbow ankyloses
- vii. Madelung deformity

3. Dorsal-ventral axis

- i. Ventral dimelia
- a) Furthman/Ai-Awaki/Riaco-Rothschid syndromes
- b) Nail Pectus syndrome
- ii. Absent/hypoplastic extensor/flexor muscles

4. Unspecified axis

- i. Shoulder
 - a) Underscoid (Spiegel)
 - b) Abnormal shoulder muscles
 - c) Not otherwise specified
- ii. Anomergypsis

B. Abnormal axis formation/differentiation—hand plate

1. Proximal-distal axis
 - i. Brachydactyly (no forearm/arm involvement)
 - ii. Synbrachydactyly (no forearm/arm involvement)
 - iii. Transverse deficiency (no forearm/arm involvement)

- a) Wrist (carpals absent/at level of proximal carpals/level of distal carpals)
- b) Metacarpal
- c) Phalangeal (proximal/middle/distal)

2. Radial-ulnar [anterior-posterior] axis

- i. Radial deficiency (thumb - no forearm/arm involvement)
- ii. Ulnar deficiency (no forearm/arm involvement)
- iii. Radial polydactyly
- iv. Triphalangeal thumb
- v. Ulnar dimelia (mirror hand - no forearm/arm involvement)
- vi. Ulnar polydactyly

3. Dorsal-ventral axis

- i. Dorsal dimelia (polmar nail)
- ii. Ventral (palmar) dimelia (including hypoplastic/aplastic nail)

4. Unspecified axis

- i. Soft tissue
 - a) Syndactyly
 - b) Camptodactyly
 - c) Thumb in palm deformity
 - d) Distal arthrogyposis
- ii. Skeletal deficiency
 - a) Clinodactyly
 - b) Kirner's deformity
 - c) Synostosis/symphalangism (carpal/metacarpal/phalangeal) complex
 - a) Complex syndactyly
 - b) Syncochactyly—central
 - c) Cleft hand
 - d) Alpert hand
 - e) Not otherwise specified

III. DEFORMATIONS

- A. Constriction ring sequence
- B. Trigger digits
- C. Not otherwise specified

III. DYSPLASIAS

A. Hypertrophy

1. Whole limb
 - i. Hemihypertrophy
 - ii. Aberrant flexor/extensor/intrinsic muscle

2. Partial limb

- i. Macrodactyly
- ii. Aberrant intrinsic muscles of hand

OMT CLASSIFICATION OF CONGENITAL HAND AND UPPER LIMB ANOMALIES
Updated 28th January, 2015

B. Tumorous conditions

1. Vascular
 - i. Hemangioma
 - ii. Malformation
 - iii. Others
2. Neurological
 - i. Neurofibromatosis
 - ii. Others
3. Connective tissue
 - i. Juvenile epiphyseal fibrosis
 - ii. Infantile digital fibroma
 - iii. Others
4. Skeletal
 - i. Osteochondromatosis
 - ii. Enchondromatosis
 - iii. Fibrous dysplasia
 - iv. Epiphyseal abnormalities
 - v. Others

B. Others

*The specified syndromes are those considered most relevant; however, many other syndromes have a limb component categorised under "B. Others".

IV. SYNDROMES*

A. Specified

1. Acrofacial Dysostosis 1 (Jeager type)
2. Alpert
3. Al-Iswai/Isaac-Rothschild/Schnee phocomelia
4. Beller-Gerold
5. Bardet-Biedl Carpenter
6. Beales
7. Cotel-Mancie
8. Constriction band (Amniotic Band Sequence)
9. Cornelia de Lange (Types 1-5)
10. Crouzon
11. Down
12. Ectrodactyly-Ectodermal Dysplasia-Clefting
13. Fanconi Pancytopenia
14. Fuhrman
15. Goltz
16. Gunin
17. Greig Cephalopolysyndactyly
18. Hajdu-Cheney
19. Hemifacial Microsomia (Goldenhar syndrome)
20. Holt-Oram
21. Lacroisauriculodentodigital (Lery-Holtzer)
22. Larsen
23. Leri-Weill Dyschondroosteosis
24. Marfan sequence
25. Multiple Synostosis
26. Nail-Patella
27. Noonan

OMT Classification – Updated 28th January 2015

Page 2 of 2

Page 1 of 2

OMT Classification – Updated 28th January 2015

រូបភាព 2. International Federation of Societies for surgery of the hand classification of congenital hand and upper limb anomalies

ต่อไปจะได้อธิบายถึงความผิดปกติแต่กำเนิดของรูปร่างส่วนบนที่พบบ่อย

นิ้วไม่แยกจากกัน (syndactyly)⁽²⁾ (รูปที่ 3-5)

นิ้วไม่แยกจากกัน เป็นภาวะความผิดปกติแต่กำเนิดของมือที่พบบ่อย ตามสถิติพบประมาณ 1 ใน 2,000 ของเด็กเกิดใหม่ เป็นความผิดปกติที่เกิดจากการไม่แยกจากกันของนิ้วมือ (failure of differentiation) และสามารถเกิดร่วมกับความผิดปกติอื่น ๆ หรือร่วมกับกลุ่มโรคบางอย่าง เช่น Poland syndrome, Apert syndrome, constriction ring syndrome เป็นต้น โดยภาวะนิ้วไม่แยกจากกันที่เกิดเดี่ยว ๆ โดยไม่ได้เกิดร่วมกับกลุ่มโรค หรือภาวะความผิดปกติอื่น ๆ นั้น การติดกันของนิ้วกลางและนิ้วนางพบมากที่สุด (ร้อยละ 55) ตามด้วยการติดกันของนิ้วนางและนิ้วก้อย (ร้อยละ 25) และการติดกันของนิ้วชี้และนิ้วกลาง (ร้อยละ 15) ภาวะนิ้วไม่แยกจากกัน สามารถแบ่งออกเป็น แบบที่มีการติดกันเฉพาะส่วนเนื้อเยื่ออ่อน โดยไม่มีการติดกันของกระดูก (simple) กับแบบที่มีการติดกันของกระดูกด้วย (complicate) หรืออาจจะแบ่งเป็น แบบสมบูรณ์ (complete) คือติดกันตั้งแต่ส่วนโคนจนถึงปลายนิ้ว กับแบบไม่สมบูรณ์ (incomplete) คือไม่ติดกันตลอด อาจมีส่วนใดส่วนหนึ่งไม่ติดกัน เช่น ส่วนปลายไม่ติดกัน หรือส่วนโคนไม่ติดกัน เป็นต้น



รูปที่ 3. แสดงลักษณะของภาวะนิ้วไม่แยกจากกันแต่กำเนิดแบบสมบูรณ์ (complete)



รูปที่ 4. จากรูปถ่ายรังสีพบว่า เป็นภาวะนิ้วไม่แยกจากกันแต่กำเนิดแบบที่มีการติดกันของกระดูกด้วย (complicate)



รูปที่ 5. แสดงลักษณะของภาวะนิ้วไม่แยกจากกันแต่กำเนิดแบบไม่สมบูรณ์ (incomplete) นิ้วไม่ติดกันในส่วนปลายนิ้ว

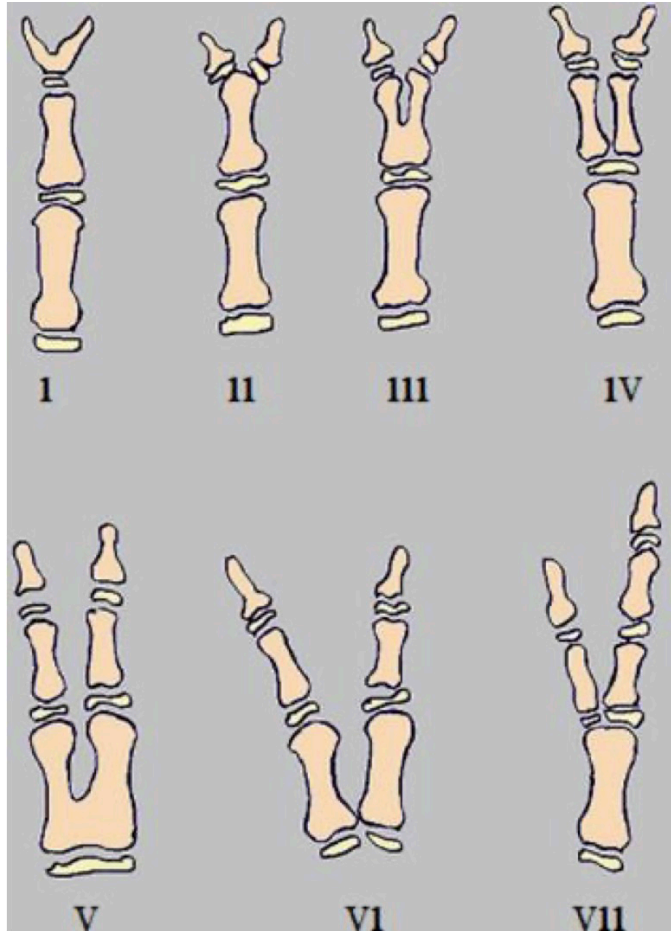
สำหรับระยะเวลาที่ควรผ่าตัดแยกนิ้วออกจากกัน ขึ้นกับว่าเกิดขึ้นกับนิ้วใด โดยถ้าเกิดในนิ้วที่มีความยาวต่างกันมาก เช่น นิ้วหัวแม่มือติดกับนิ้วชี้ หรือนิ้วนางติดกับนิ้วก้อย ควรทำเร็วหน่อย เมื่อเด็กสามารถดำเนินการทางวิสัญญีได้อย่างปลอดภัย ก็สามารถดำเนินการผ่าตัดแยกนิ้วได้เลย ปกติประมาณ 3-6 เดือน ฉะนั้นถ้าทำช้านิ้วที่สั้นกว่าจะดึงให้นิ้วที่ยาวกว่าที่อยู่ติดกันเกิดลักษณะพิการผิดรูปได้ ส่วนถ้าเกิดกับนิ้วที่มีขนาดใกล้เคียงกัน เช่น นิ้วชี้กับนิ้วกลาง หรือนิ้วกลางกับนิ้วนาง สามารถรอได้จนเด็กโตหน่อย มือก็จะใหญ่ขึ้น จนสามารถทำผ่าตัดได้ง่ายขึ้น โดยปกติจะทำผ่าตัดเมื่ออายุประมาณ 18-24 เดือน ตัวอย่างการผ่าตัดแยกนิ้วแสดง ดังรูปที่ 6



รูปที่ 6. แสดงการผ่าตัดแยกนิ้วออกจากกัน

นิ้วหัวแม่มือเกิน (thumb duplication)⁽³⁾

ภาวะนิ้วเกินแต่กำเนิด เกิดได้ทั้งเกินฝั่งด้านนิ้วหัวแม่มือ เรียกว่า preaxial หรือเกินฝั่งด้านนิ้วก้อย เรียกว่า postaxial แต่ที่เกินฝั่งด้านนิ้วหัวแม่มือพบมากกว่า โดยสามารถพบได้หลายลักษณะขึ้นกับตำแหน่งของนิ้วหัวแม่มือที่เกินมา (Wassel classification) ดังรูปที่ 7 และ 8



รูปที่ 7. แสดงลักษณะต่าง ๆ ของภาวะนิ้วหัวแม่มือเกิน (Wassel classification)

โดยชนิดที่พบบมากที่สุด คือ ลักษณะแบบที่ 4 (type IV) คือ เกินมาในส่วนกระดูกนิ้วส่วนต้น และ ส่วนปลาย (duplicated proximal and distal phalanx) ดังรูป



รูปที่ 8. แสดงลักษณะแบบที่ 4 (type IV) ซึ่งพบบมากที่สุด

ส่วนมากแล้วภาวะนิ้วหัวแม่มือเกิน ไม่มีผลต่อการใช้งานของมือ สามารถทำผ่าตัดนิ้วที่เกินออก โดยพิจารณาจากขนาด ลักษณะการใช้มือของเด็ก และควรทำผ่าตัดเมื่อมีความปลอดภัยอย่างยิ่งจากกระบวนการทางวิสัญญีแล้ว ส่วนมากมักทำผ่าตัดหลังจากอายุ 1 ปี ไปแล้ว ดังรูปที่ 9



รูปที่ 9. แสดงการผ่าตัดแยกนิ้วหัวแม่มือที่เกินออก

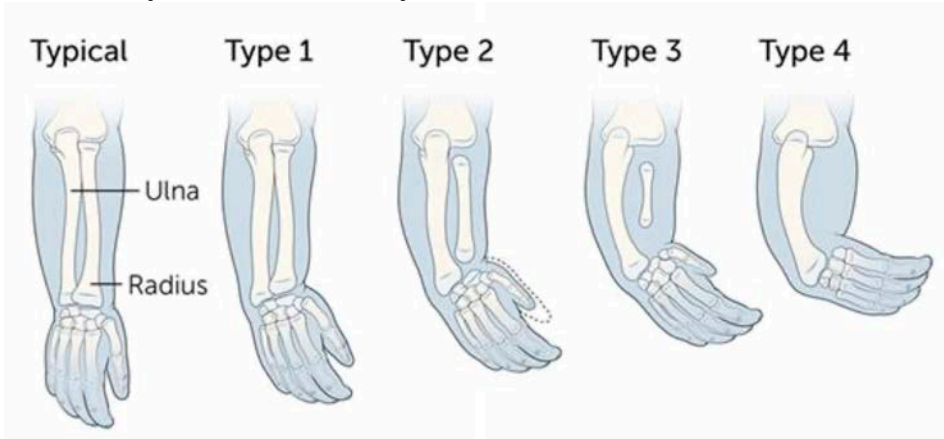
กระดูกปลายแขนฝั่งแกนนิ้วหัวแม่มือพัฒนาไม่สมบูรณ์ หรือไม่พัฒนา (radial longitudinal deficiency or radial club hand)^(4, 5)

เป็นภาวะที่เกิดจากการพัฒนาที่ไม่สมบูรณ์ในแนวยาว ของกระดูกปลายแขนฝั่งด้านนิ้วหัวแม่มือ ในแนวยาว (longitudinal deficiency) ซึ่งนอกจากจะมีปัญหาในส่วนของกระดูกปลายแขนแล้ว อาจมีปัญหายาวไปถึงส่วนของนิ้วหัวแม่มือที่อาจจะเจริญไม่สมบูรณ์ ไปจนถึงไม่มีนิ้วหัวแม่มือเลยก็ได้ ตลอดจนอาจจะมีปัญหาในเรื่องของการเจริญไม่สมบูรณ์ของเส้นเอ็น หรือเส้นประสาท ในซีกด้านนี้ร่วมด้วยได้ ดังรูปที่ 10



รูปที่ 10. แสดงลักษณะแขนเด็กที่เป็น radial club hand จะเห็นว่าไม่มีนิ้วหัวแม่มือที่พัฒนาไม่สมบูรณ์ และ x-ray ไม่มีกระดูก radius

ภาวะนี้พบบ่อย ความชุกประมาณ 1 ใน 50,000 ถึง 1 ใน 100,000 ของทารกเกิดใหม่ อาจเกิดร่วมกับกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น VACTERL, Holt-Oram, TAR, Fanconi anemia เป็นต้น การแบ่งลักษณะ (Bayne classification) แบ่งเป็น 4 แบบ ตามความยาวของกระดูก radius ตั้งแต่ สมบูรณ์ แต่สั้น ครบแต่ไม่สมบูรณ์ ไม่ครบ ไม่มีเลย ดังรูปที่ 11



รูปที่ 11. แสดง Bayne classification of radial club hand

แนวทางการรักษาภาวะ สามารถดำเนินการได้ตั้งแต่เมื่อวินิจฉัยได้ โดยการตามแขนจนไปถึงข้อมือทางซีกนิ้วหัวแม่มือ เพื่อรั้งเนื้อเยื่อด้านนี้ และดันข้อมือไว้ไม่ให้เอียงมาก ส่วนการผ่าตัดจะทำในกลุ่มที่มีการขาดหายไปของกระดูกมาก เช่น ในแบบที่ไม่มีกระดูกเลย หรือมีแต่น้อยมาก โดยแนะนำให้ทำเมื่อเด็กมีความพร้อมในแง่การทำกระบวนการทางวิสัญญีที่ปลอดภัย ส่วนมากมักทำหลังอายุ 18 เดือน โดยการผ่าตัดที่นิยม คือ ขยับกระดูกส่วนปลายของกระดูกปลายแขนด้านนิ้วก้อย (ulnar bone) มาไว้ตรงกลางของกระดูกข้อมือ (centralization) ดังรูป หลังจากการผ่าตัดภาวะนี้ ต้องมีการตามดูเด็ก เป็นระยะ ๆ จนกว่าจะโต อาจต้องมีการรักษาเป็นครั้ง ๆ ด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น ใช้กายอุปกรณ์ช่วยตาม ผีกฝกกายภาพบำบัด หรือการผ่าตัดแก้ไขปัญหาเป็นจุด ๆ ไป ทั้งนี้ต้องอาศัยการพูดคุย และความร่วมมือกับผู้ป่วยด้วย เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่เหมาะสมที่สุด ดังรูปที่ 12



รูปที่ 12. แสดงการทำผ่าตัด centralization และลักษณะของแขน และข้อมือหลังผ่าตัด ในผู้ป่วย รูปที่ 10

บทสรุป

ในบทนี้ได้กล่าวถึงลักษณะความพิการของรยางค์ส่วนบนเฉพาะที่พบได้บ่อย จริงๆแล้วยังมีความพิการของรยางค์บนอื่น ๆ อีก ที่ไม่ได้กล่าวไว้ แนวทางการรักษา ต้องยอมรับว่าเราอาจไม่สามารถแก้ปัญหาความพิการนั้นได้ทั้งหมด แต่จุดประสงค์หลัก ๆ คือเพื่อให้ใช้งานได้ดีขึ้น หรือให้มีรูปลักษณะที่ดีขึ้น ทั้งนี้ ต้องอาศัยการพูดคุยทำความเข้าใจ และความร่วมมือของผู้ปกครองด้วย เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Kozin SH. Embryology of the upper extremity. PP.1363-1373 in Green DP(ed): Operative Hand Surgery, 8th Ed. Vol.1, Elsevier 2022.
2. McCombe D, Soldado F. Deformities of the hand and fingers. PP.1374-1453 in Green DP(ed): Operative Hand Surgery, 8th Ed. Vol.1, Elsevier 2022.
3. Kozin SH. Deformities of the thumb. PP.1454-1493 in Green DP(ed): Operative Hand Surgery, 8th Ed. Vol.1, Elsevier 2022.
4. Michelle A, James and Andrea S. Bauer. Malformations of the wrist and forearm. PP.1494-1531 in Green DP(ed): Operative Hand Surgery, 8th Ed. Vol.1, Elsevier 2022.
5. Takaji T, Seki A, Takayama S, Watanabe M. Current concept in radial club hand. Open Orthop J. 2017; 11: 369-377.

การผ่าตัดเนื้องอกกระดูกสันหลัง แบบแผลเล็ก (minimally invasive spinal tumor surgery)

กฤษณ์ เจริญลาภ

บทนำ

ความก้าวหน้าทางด้านเทคนิคการผ่าตัดและอุปกรณ์การรักษาเนื้องอกที่กระดูกสันหลัง สามารถทำได้ทั้งโดยทั้งศัลยแพทย์ออร์โธปิดิกส์ และรังสีแพทย์ร่วมรักษา (intervention radiologist) ซึ่งสามารถทำได้ทั้งมะเร็งกระจายลุกลาม และ เนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรง แต่ยังมีข้อจำกัดในการทำการรักษาในเนื้องอกมะเร็งกระดูกปฐมภูมิ ในบทนี้จะช้อกล่าวถึงเฉพาะการรักษาโดยการผ่าตัดแบบแผลเล็ก (minimal invasive) โดยไม่รวมถึงประเภท non-invasive และ minimal approach สำหรับเนื้องอกเส้นประสาท

การวินิจฉัยเนื้องอกกระดูกสันหลัง

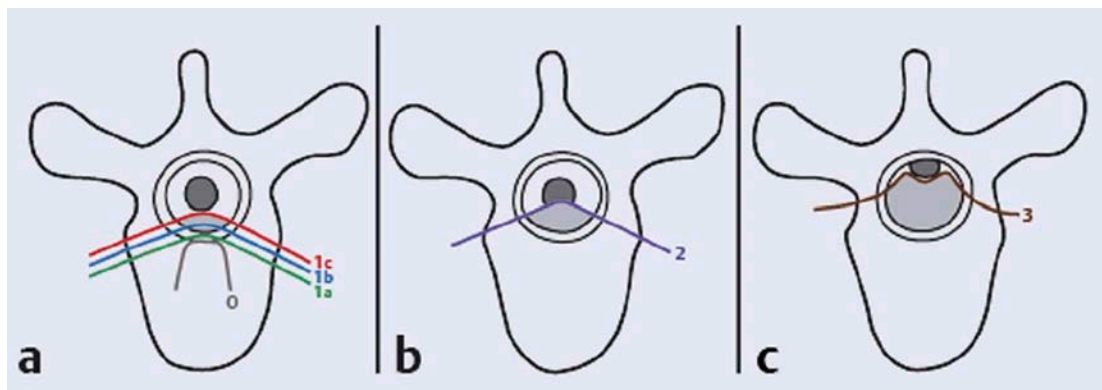
การส่งตรวจ MRI ที่มี T2-STIR images เพื่อตรวจสอบว่ามี bone marrow edema และ fat-suppressed SE T1 with contrast-enhanced scans ถือเป็นมาตรฐานเพื่อใช้ในการส่งตรวจวินิจฉัยเมื่อสงสัยว่ามีเนื้องอกที่กระดูกสันหลัง⁽¹⁾ การส่ง computed tomogram (CT) เพิ่มเติมจะช่วยในการวางแผนรักษาในกรณีที่จะต้องทำการรักษาโดยการผ่าตัดทางเข็ม การตรวจผลทางพยาธิวิทยาเพื่อวินิจฉัยโรค เพราะการแนวทางการรักษาและพยากรณ์โรคจะขึ้นอยู่กับชนิดของเนื้องอกสามารถกระทำโดยการแทงเข็ม core needle biopsy ซึ่งมีความแม่นยำในการวินิจฉัย ร้อยละ 71-100 และถ้าใช้ CT scan จะช่วยเพื่อความแม่นยำในการตรวจมากขึ้น โอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อย ร้อยละ 0-2 เช่น เนื้องอกกระจาย ติดเชื้อ ก้อนเลือด ปอดร้าวบาดเจ็บต่อเส้นประสาท^(2, 3)

แนวทางการดูแลรักษา เนื้องอกกระดูกสันหลัง⁽⁴⁾

ผลการรักษาและแนวทางในการรักษามะเร็งกระจายลุกลามมาที่กระดูกสันหลังขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็ง ดังนั้นการเจาะชิ้นเนื้อเพื่อมาตรวจทางพยาธิวิทยาจึงเป็นสิ่งสำคัญ การรักษาจำเป็นต้องใช้



multidisciplinary team ในการรักษาและใช้หลาย ๆ แนวทางทั้งการให้ steroid, bisphosphonate, hormonal therapy, chemotherapy และ radiotherapy รวมถึง stereotactic radiosurgery การใช้ NOMS framework⁽⁵⁾ เพื่อช่วยในการตัดสินใจรักษา โดยประเมินใน 4 ส่วน คือ neurologic assessment ซึ่งใช้ epidural spinal cord compression (ESCC) grading ในการประเมิน (รูปที่ 1) oncologic assessment ซึ่งพิจารณาจากการตอบสนองต่อรังสีรักษาของมะเร็ง (ตารางที่ 1), mechanical assessment ประเมินโดยใช้ spinal instability neoplasty score (SINS) (ตารางที่ 2) และ systemic assessment ประเมินว่าสามารถทนต่อการผ่าตัดได้หรือไม่ รวมทั้ง survival ของผู้ป่วย (ตารางที่ 3) หลังจากรวบรวมข้อมูลข้อมูลทั้ง 4 ด้าน จึงตัดสินใจตามแนวทาง neurologic oncologic mechanical systemic (NOMS) decision framework (ตารางที่ 4)



รูปที่ 1. 6-point epidural spinal cord compression (ESCC) grading scale

Grade 0 มะเร็งอยู่เฉพาะในกระดูก Grade 1a มีการกดที่ epidural แต่ไม่ทำให้ thecal sac เสื่อมรูป Grade 1b มะเร็งกดให้ thecal sac เสื่อมรูป ไม่ชิดกับ spinal cord, Grade 1c มะเร็งกดให้ thecal sac เสื่อมรูป ชิดกับ spinal cord แต่ไม่กด spinal cord, Grade 2 กด spinal cord แต่ยังเห็น CSF รอบ ๆ Grade 3 กด spinal cord ไม่เห็น CSF รอบ ๆ

ตารางที่ 1. แสดงการตอบสนองต่อรังสีรักษาของมะเร็งชนิดต่าง ๆ

radiosensitive tumor	radioresistant tumor
Lymphoma	Sarcoma
Seminoma	Melanoma
Myeloma	Gastrointestinal tumor
Breast	Non small cell lung carcinoma
Prostate	Renal cell carcinoma
Small cell lung carcinoma	

ตารางที่ 2. Spinal instability neoplasty score⁽⁶⁾

Location	
Junctional (occiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	3
Mobile spine (C3-C6, L2-L4)	2
Semirigid (T3-T10)	1
Rigid (S2-S5)	0
Pain	
Yes	3
Occasional pain but not mechanical	1
Pain-free lesion	0
Bone lesion	
Lytic	2
Mixed	1
Blastic	0
Radiographic spinal alignment	
Subluxation/translation present	4
De novo deformity (kyphosis/scoliosis)	2
Normal alignment	0
Vertebral body collapse	
>50% collapse	3
<50% collapse	2
No collapse with >50% body involved	1
None of above	0
Posterolateral involvement of spinal elements	
Bilateral	3
Unilateral	1
None of above	0
Total score	
Stable	0-6
Indeterminate	7-12
Unstable	13-18

ตารางที่ 3. แสดง median survival หลังการผ่าตัดมะเร็งกระดูกกลามมาที่กระดูกสันหลังของมะเร็งชนิดต่าง ๆ จาก cohort study (เดือน)⁽⁴⁾

ชนิดมะเร็ง	จำนวนเดือน
Lung	4-10
Prostate	10.2
Breast	26.8-40
Renal	17
Melanoma	1.5
Multiple myeloma	79

ตารางที่ 4. Neurologic oncologic mechanical systemic (NOMS) decision framework

Neurologic	Oncologic	Mechanical	Systemic	Decision
Low-grade ESCC + no myelopathy	Radiosensitive	Stable		cEBRT
	Radiosensitive	Unstable		Stabilization + cEBRT
	Radioresistant	Stable		SRS
	Radioresistant	Unstable		Stabilization + SRS
High-grade ESCC±myelopathy	Radiosensitive	Stable		cEBRT
	Radiosensitive	Unstable		Stabilization +cEBRT
	Radioresistant	Stable	Able to tolerate surgery	Decompression/stabilization +SRS
	Radioresistant	Stable	Unable to tolerate surgery	cEBRT
	Radioresistant	Unstable	Able to tolerate surgery	Decompression/stabilization +SRS
	Radioresistant	Unstable	Unable to tolerate surgery	Stabilization + cEBRT

cEBRT conventional external beam radiotherapy, SRS stereotactic surgery (เป็นการฉายรังสีรูปแบบหนึ่งซึ่งสามารถจำกัดขอบเขตของการฉายแสงโดยไม่รบกวนอวัยวะข้างเคียง จึงสามารถให้ปริมาณรังสีได้มากกว่า)⁽⁷⁾

จากผลการศึกษา meta analysis พบว่า การทำ decompression หรือ vertebral resection ร่วมกับการใส่ instrument ในผู้ป่วยมะเร็งกระจายลุกลามมาที่กระดูกให้ผลดีที่สุดในการกลับคืนของเส้นประสาทลดความเจ็บปวด เมื่อเทียบกับการทำ decompression หรือ ฉายรังสีเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ยังช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตอีกด้วย (ตารางที่ 5)⁽⁴⁾

ตารางที่ 5. แสดงผลการรักษาแบบต่าง ๆ⁽⁴⁾

Modalities	Patients (N)	พื้นที่ตัวของ motor (ร้อยละ)	motor แย่ลง (ร้อยละ)	การเสียชีวิต (ร้อยละ)
Radiotherapy alone	2251	40	13	-
Laminectomy with or without radiotherapy	2098	46	14	4
Laminectomy and stabilization	1164	62	84	7
Vertebral resection and stabilization	832	68	86	6

การผ่าตัดมะเร็งกระจายลุกลามกระดูกสันหลังแบบแผลเล็ก

การพิจารณาผ่าตัดเนื้องอกกระจายลุกลามที่กระดูก (bone metastasis) แต่ละชนิดจำเป็นต้องทราบข้อบ่งชี้ของแต่ละการรักษา ซึ่งหลักการคือไม่ทำการผ่าตัดในคนไข้ที่ไม่มีอาการปวด หรืออาการปวดนั้นสามารถควบคุมได้ด้วยการรักษาแบบอื่น เนื่องจากเป็นการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) รวมทั้งไม่ทำในกรณีที่เป็น single metastasis lesion เนื่องจากต้องเอาเนื้องอกออกทั้งหมด radical surgery เพราะผู้ป่วยมีโอกาสหายจากโรคได้

Vertebroplasty

ใช้ในมะเร็งกระจายลุกลามแบบ osteolytic หรือ mixed (ตารางที่ 6) ที่มีอาการปวด หรือมีภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ opioid และ เพื่อเสริมความแข็งแรงหลังจากการทำ decompression และใส่ screw⁽⁸⁾ ต้องทำ MRI sagittal T2W1-STIR or fat suppression ก่อนนี้เสมอเพื่อวางแผนว่าต้องทำกี่ระดับ

ข้อห้ามใช้สัมบูรณ์ (absolute contraindication) ของ vertebroplasty คือ มีภาวะติดเชื้อทั้งแบบ local หรือ systemic, painless vertebral fracture และ แพ้ bone cement (PMMA) ผู้ป่วยไม่มีอาการปวดจากการหักหรือการไม่มั่นคงของกระดูกสันหลัง มีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ปวดทั่ว ๆ หลังระบุตำแหน่งไม่ได้ ข้อห้ามใช้สัมพัทธ์ คือ การที่มี posterior wall erosion แต่ถ้าจะทำอาจจำเป็นต้องใช้ high

viscosity cement เพื่อกันไม่ให้ซีเมนต์รั่วเข้าไปในโพรงเส้นประสาท, radiculopathy, เนื่องจากกระจายไปในโพรงกระดูกสันหลัง, vertebra plana, ภาวะปอดและหัวใจไม่ดี และไม่มีการระบบติดตามคนไข้หลังการผ่าตัดพื้นที่ที่ รวมทั้งความพร้อมในการผ่าตัดแบบเปิดฉุกเฉิน^(1, 8)

สิ่งที่แตกต่างกันระหว่างการทำ vertebroplasty ในคนไข้ osteoporotic vertebral fracture กับ metastasis คือ ผู้ป่วยมะเร็งกระจายลุกลามจะอยู่ในท่าคว่ำได้ยากกว่าต้องใช้ปริมาณยาแก้ปวด หรือ ยาดมสลบมากกว่า มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจาก เคมีบำบัด หรือการได้รับ steroid ซึ่งอาจเกิดการติดเชื้อได้ง่ายกว่า ดังนั้นควรฉีด prophylaxis antibiotic ร่วมกับ การใช้ cement ผสม antibiotic⁽⁹⁾

ตารางที่ 6. แสดงชนิดของเนื้องอกที่กระจายมาที่กระดูกตามลักษณะการทำลายกระดูก lytic, mixed และ blastic

Lytic	Mixed	Blastic or sclerotic
Thyroid cancer	Breast carcinoma	Prostate carcinoma
Renal cell cancer	Lung carcinoma	Breast carcinoma
Adrenal gland carcinoma	Prostate carcinoma	Transitional cell carcinoma
Pheochromocytoma	Carcinoma of the cervix	Carcinoid
Uterine carcinoma	Testicular tumor	Medulloblastoma
Gastrointestinal carcinomas		Neuroblastoma
Wilms tumor		Colon carcinoma
Ewing sarcoma		Lymphoma
Melanoma		
Hepatocellular carcinoma		
Squamous cell carcinoma of skin		

วิธีการทำจัดผู้ป่วยอยู่ในท่านอนคว่ำ หลังจากดมยาสลบ ถ้าใช้ oblique approach transpedicular technique ต้องจัดทำให้สามารถ fluoroscope เห็น scottie dog แต่ถ้าเป็น C2 หรือ C1 อาจต้องใช้ transoral approach ฉีดยาชา จากนั้นหาจุดเข้าบนผิวหนังห่างจากขอบ pedicle ในท่า AP ประมาณ 1 เซนติเมตร แขนงเข็มในแนวเฉียงผ่านไปจนถึงขอบนอก pedicle บริเวณ 9 หรือ 3 นาฬิกา จากนั้นแทงต่อจนถึง posteriori wall ต้องระวังให้ปลายเข็มอยู่ lateral ต่อด้าน medial ของ pedicle ตลอด จากนั้นดูตำแหน่งในท่า lateral ปรับแนวเข็มในแนว superior-inferior แล้วแทงต่อจนถึง anterior 1/3 ของ vertebral body ฉีด cement 2-4 มล. เข้าไปโดยดู fluoroscope ตลอดเพื่อไม่ให้ cement รั่วเข้าไปใน spinal canal

Kyphoplasty

เทคนิคการทำคล้ายกับ vertebroplasty แต่การทำ balloon kyphoplasty จะช่วยทำให้เพิ่มพื้นที่ใน vertebral body ทำให้สามารถฉีด cement ได้ปริมาณมากขึ้น และลดการรั่วของซีเมนต์กระดูกเข้าไป

ใน spinal canal อย่างไรก็ตามการใช้ balloon อาจทำให้มะเร็งถูกดันเข้าไปใน spinal canal⁽¹⁰⁾ จากการศึกษา RCT เปรียบเทียบ balloon kyphoplasty กับวิธีการรักษาแบบไม่ผ่าตัดพบว่า kyphoplasty ดีกว่าชัดเจนในแง่การลดความเจ็บปวด และการฟื้นตัวของระบบประสาท⁽¹¹⁾ ส่วนการทำ vertebroplasty หรือ kyphoplasty ให้ผลการรักษาที่ใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 7) ภาวะแทรกซ้อนที่พบ คือ cement leakage และ cement hematogenous embolization⁽⁴⁾

ตารางที่ 7. แสดงผลการรักษาระหว่าง vertebroplasty และ kyphoplasty

Modalities	Patients (n)	ฟื้นตัวของการเคลื่อนไหว (ร้อยละ)	ความปวดดีขึ้น (ร้อยละ)	ความปวดแย่ลง (ร้อยละ)
Vertebroplasty	864	62	89	1
Kyphoplasty	277	69	93	0

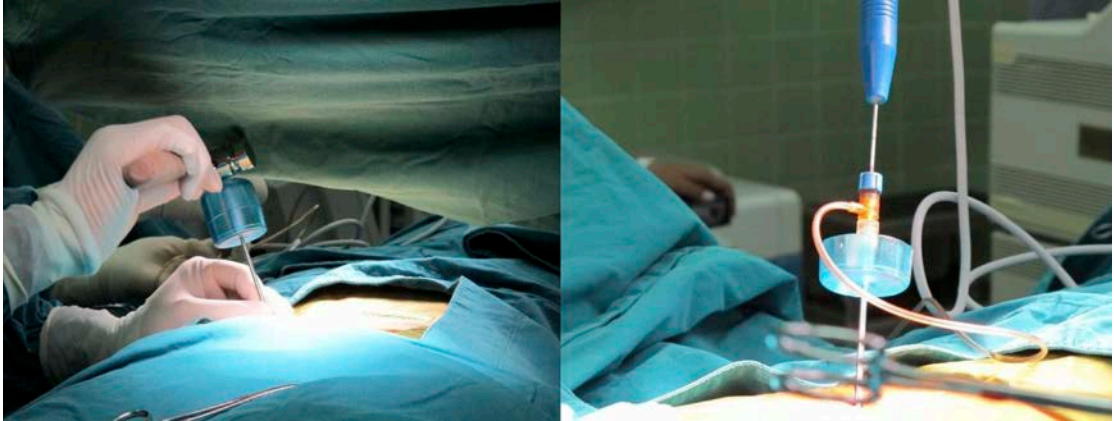
Vertebroplasty ร่วมกับ radiofrequency ablation⁽¹⁾

เป็นการใช้ radiofrequency probe เพื่อทำลายเนื้องอก และอุดเส้นเลือด paravertebral และ intravertebral venous plexus จากนั้นใช้ vertebroplasty เพื่อเพิ่มความมั่นคงให้กับกระดูกสันหลัง

มีข้อบ่งใช้ใน osteolytic metastasis ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้ และผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อ chemo-radiotherapy หรือใช้ในมะเร็งชนิดที่ตอบสนองต่อรังสีรักษาเป็นบางส่วน เช่น มะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมลูกหมาก ผู้ป่วยมะเร็งกระจายลุกลามมาที่กระดูกสันหลังที่มีอาการปวดโดยไม่มีการกดเส้นประสาท แต่ไม่ตอบสนองต่อ chemotherapy radiotherapy การผ่าตัด หรือ การให้ยาแก้ปวด ข้อห้ามใช้ คือ ผู้ป่วยมี pacemaker หรือ อุปกรณ์ฝังอื่น ๆ และมะเร็งในกระดูก C1-C2

ข้อห้ามใช้ของการทำ vertebroplasty ร่วมกับ radiofrequency ablation คือ เนื้องอกชนิด osteoblastic, การหักของกระดูกสันหลังเข้าไปใน neural foramen, เนื้องอกกระจายไปใน epidural space, มีการติดเชื่อบริเวณหลัง มีปัญหาการแข็งตัวของเลือด การปวดที่ไม่สัมพันธ์กับกระดูกหลังแตก มีการแตกหักของกระดูกสันหลังแต่ไม่ปวด เนื้องอกลุกลามไปที่ pedicle และ facet joint ในรายที่มีเนื้องอกชนิด osteoblastic อาจเลือกใช้เป็น cryoablation แทนโดยการใช้ -20°ซ โดยใช้ 17-G-gas driven cryoprobes ทำภายใต้ CT แล MRI

วิธีการแทงเข็มคล้ายกับ vertebroplasty แต่ตัว probe จำเป็นต้องมี NSS หล่อเลี้ยง เริ่มใช้พลังงานขนาด 15 W และขึ้น 5W ทุก 2 นาทีได้ถึง 25 W หลังจากนั้น จึงฉีด cement มีอัตราการเสียชีวิตจากการทำร้อยละ 0.3 และ ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ คือ การติดเชื้อ และการบาดเจ็บต่อเส้นประสาทร้อยละ 2.2



รูปที่ 2. แสดงการแทงเข็มโดยวิธี transpedicular technique และการใช้ normal saline solution (NSS) เพื่อควบคุมอุณหภูมิของ probe

Percutaneous screw fixation ร่วมกับ mini open decompression

ผลการศึกษาแบบ case series, retrospective และ prospective cohort เปรียบเทียบระหว่าง percutaneous screw fixation + mini open decompression กับ open surgery ใน thoracic spinal metastases⁽¹³⁻¹⁵⁾ พบว่า ไม่มีความแตกต่างในแง่การฟื้นตัวของเส้นประสาท และภาวะแทรกซ้อน และยังได้ผลดีกว่าในด้าน การเสียเลือด ระยะเวลาผ่าตัดที่สั้นลง การฟื้นตัวของผู้ป่วย ระยะเวลาที่อยู่ในโรงพยาบาลลดลง ความเจ็บปวดหลังผ่าตัดน้อยกว่า และมี functional score ที่ดีกว่า

Percutaneous screw fixation ร่วมกับ vertebroplasty

ใช้ในกลุ่มที่ต้องการ stabilize กระดูกสันหลังเพื่อลดความปวด แต่ไม่เหมาะกับ การผ่าตัดแบบเปิด หรือการทำ vertebroplasty/kyphoplasty เพียงอย่างเดียว เช่น กรณีที่มี posterior wall ถูกทำลาย แต่ การเปิด open surgery เพิ่มความเสี่ยงต่อการเลือดออก⁽¹⁶⁾

ทางเลือกอื่นในการรักษามะเร็งกระจายลุกลามบริเวณ thoracic spine คือ endoscopic video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) และ mini-open minimal access spine surgery (MASS) เป็นการผ่าตัดแผลเล็กที่มีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวด และรักษาการกดเส้นประสาท นอกจากนี้ยังสามารถลดภาวะแทรกซ้อน ระยะเวลารักษาในโรงพยาบาล และการเสียเลือดได้อีกด้วย⁽¹⁷⁾ วิธีการทำ MASS⁽¹⁸⁾ คือการใช้ fluoroscope ช่วยในการหาตำแหน่งโดยใช้ K-wire มางอให้เข้ากับ lateral thoracic cage แล้ว fluoroscope ในท่า anteroposterior (AP) เพื่อหาจุดตัดกับ posterior axillary line แนวการเปิดขนาด 5-6 ซม. หน้าและหลังต่อจุดตัด 1 นิ้ว ตัดกระดูกซี่โครงที่อยู่ด้านล่างจุดตัด ใช้ head lamp และ c-arm fluoroscope ช่วยในการทำ หลังจากนั้นก็ใส่ cage, cement หรือ instrument

อย่างไรก็ตามจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างมีระบบของ European palliative care research network เพื่อออก recommendation ของการรักษาการปวดจากมะเร็งกระจายลุกลามที่กระดูกสันหลัง

โดยใช้ minimal invasive technique พบว่า แนะนำให้ใช้ kyphoplasty ในการรักษากระดูกสันหลังที่กระดูกสันหลัง “weak for using the intervention” สำหรับการใช้ radiofrequency ablation หรือ “weak against using the intervention” สำหรับ vertebroplasty และ cryoablation ซึ่งยังต้องการการศึกษา randomized controlled trial มากขึ้น⁽¹⁹⁾

การผ่าตัดเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรงของกระดูกสันหลังแบบแผลเล็ก

ชนิดเนื้องอกไม่ร้ายแรง (benign bone tumor) ที่ใช้วิธีผ่าตัดแผลเล็กแบบแทงเข็มที่มีรายงาน มีอยู่ 4 ชนิด คือ osteoid osteoma, osteoblastoma, aneurysmal bone cyst และ spinal hemangioma ซึ่งจำเป็นต้องใช้ CT scan การตรวจสอบว่าปลาย probe อยู่ในตำแหน่งใด

ชนิดของอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำลายเนื้องอก⁽²⁰⁾

Radiofrequency ablation

คือการใช้คลื่นความถี่สูง 375-600 kHz ผ่าน radiofrequency probe เข้าไปทำให้เกิดความร้อน 60-100°C ทำให้เกิดการสลายตัวของโปรตีนและเกิดการตายของเนื้อเยื่อแบบ coagulation necrosis ซึ่งมี probe หลายรูปแบบโดยปัจจุบันใช้เป็นแบบ bipolar ซึ่งไม่จำเป็นต้องติด skin pad ซึ่งอาจเกิดแผลไหม้บริเวณที่ติดได้ และยังสามารถตรวจสอบอุณหภูมิได้อีกด้วย ส่วนใหญ่จะใช้ใน osteolytic lesion แต่ใช้ใน sclerotic lesion อาจจะไม่สามารถสร้างความร้อนที่สูงพอสำหรับทำลายเนื้องอกได้ ความเจ็บปวดอาจเพิ่มขึ้นชั่วคราวหลังผ่าตัด

Cryoablation

ใช้ argon gas ในการทำให้ probe มีความเย็น ทำให้เกิดก้อนน้ำแข็งรอบ ๆ ตัวเซลล์เนื้องอก เกิดความไม่สมดุลของสารน้ำระหว่างด้านในและนอกเซลล์ซึ่งจะดึงน้ำจากในเซลล์ออกโดยกระบวนการ osmosis ซึ่งจะทำให้เซลล์นั้นขาดน้ำ นอกจากนี้ยังทำให้กระบวนการของ enzyme ในเซลล์ทำงานผิดปกติ จากก้อนน้ำแข็งในเซลล์เอง การละลายน้ำแข็งทั้งในและนอกเซลล์ยังทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเยื่อหุ้มเซลล์ โดยมากจะใช้ในเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรงที่มีเนื้อเยื่ออ่อนรอบ ๆ เยอะ หรือรอยโรคขนาดใหญ่ที่อยู่บริเวณด้านหลังตั้งแต่ pedicle ถึง spinous process รวมทั้งเนื้องอกที่เป็นชนิด osteoblastic อาจใช้ probe หลาย ๆ อันร่วมกัน โดยระยะห่างกัน 1.5 ซม. ระยะการทำลายอยู่ประมาณ 3 มม. จากขอบนอกของหัว probe

Laser ablation

เป็นการใช้ fiber optic ส่งแสง infrared เพื่อให้เกิดความร้อนขึ้นในตัวเนื้องอก และเกิดการทำลายเนื้องอก แบบ coagulative necrosis ปริมาณพลังงานที่ใช้คำนวณจาก Nisdus size (nm)x100 Joules + 200 Joules ระยะเวลา 200-600 วินาที โดยจะใช้กับ osteoid osteoma และ osteoblastoma ขนาด 1,200 Joules ก็เพียงพอ ข้อดีของวิธีการนี้คือ สามารถกำหนดขนาดของการทำลายได้จากปริมาณพลังงาน ไม่ต้องใช้ไฟฟ้า สามารถใช้กับคนไข้ที่มี pacemaker ได้ และยังมีราคาไม่แพง ข้อเสียคือไม่สามารถเห็นขอบเขตการทำลายจาก CT ได้

Alcohol ablation

เป็นการรักษาแบบแทงเข็มผ่านผิวหนังที่ไม่แพงโดยใช้กลไกการทำให้เซลล์ขาดน้ำทำให้เส้นเลือดอุดตันและเนื้อเยื่อขาดเลือดการใช้ iodinated contrast หรือ ทำ venography จะช่วยลดการไหลออกแอลกอฮอล์ได้ โดยปริมาณการใส่ 3-30 มล. ข้อเสีย คือ ไม่สามารถกำหนดขนาดการและรูปร่างทำลายได้ ปริมาณแอลกอฮอล์ที่ซึมผ่านเนื้ออกไม่เท่ากันโดยเฉพาะ cortical bone

ตารางที่ 8. แสดงวิธีการรักษากับชนิดเนื้องอกไม่ร้ายแรง

ชนิดเนื้องอก	วิธีการที่แนะนำ
Osteoid osteoma	Radiofrequency ablation, laser ablation
Osteoblastoma	Radiofrequency ablation, laser ablation, cryoablation
Aneurysmal bone cyst	Preablation embolization Cryoablation Cementation
Hemangioma	Vertebroplasty, alcohol ablation

บทสรุป

การรักษาแบบ minimal invasive เป็นทางเลือกในการรักษาเนื้องอกกระดูกโดยเฉพาะอาการปวดจากเนื้องอกมะเร็งทุติยภูมิ ที่กระจายมาจากส่วนอื่น โดยเฉพาะการทำ kyphoplasty อย่างไรก็ตาม ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม และหลักฐานที่มีน้ำหนักมาสนับสนุนประโยชน์ของการผ่าตัดแบบแผลเล็กนี้ การเลือกใช้ยังต้องคำนึงถึงข้อบ่งชี้และข้อห้ามเพื่อให้ผลการรักษาที่ดีที่สุดโดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน

เอกสารอ้างอิง

- Guarnieri G, Izzo R, Muto M. Current trends in mini-invasive management of spine metastases. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences* 2015;21(2):263-72.
- Dalbayrak S, Yaman O, Ozer AF. Minimally invasive approaches in metastatic spinal tumor surgery. *Turkish neurosurgery* 2015;25(3):357-61.
- Kaltsikis I, Chourmouzi D, Drevelegas K, Potsi S, Moumtzouoglou A, Drevelegas A. Core needle biopsy of spinal lesions under CT guidance: review of 79 cases. *Journal of neurological surgery Part A, Central European neurosurgery* 2012;73(4):199-203.
- Kaloostian PE, Yurter A, Zadnik PL, Sciubba DM, Gokaslan ZL. Current paradigms for metastatic spinal disease: an evidence-based review. *Annals of surgical oncology* 2014;21(1):248-62.

5. Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *The oncologist* 2013;18(6):744-51.
6. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. *Spine* 2010;35(22):E1221-9.
7. Sharan AD, Szulc A, Krystal J, Yassari R, Laufer I, Bilsky MH. The integration of radiosurgery for the treatment of patients with metastatic spine diseases. *J Am Acad Orthop Surg* 2014;22(7):447-54.
8. Jakobs TF, Trumm C, Reiser M, Hoffmann RT. Percutaneous vertebroplasty in tumoral osteolysis. *European radiology* 2007;17(8):2166-75.
9. Jensen ME, Kallmes DE. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *Cancer J* 2002;8(2):194-206.
10. Chi JH, Gokaslan ZL. Vertebroplasty and kyphoplasty for spinal metastases. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2(1):9-13.
11. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, Schechtman K, Tillman JB, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2011;12(3):225-35.
12. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Wexler JA, Carroll NM, Preul MC, Teytelboym OM, et al. Current treatment modalities for spinal metastases secondary to thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2014;24(10):1443-55.
13. Hansen-Algenstaedt N, Kwan MK, Algenstaedt P, Chiu CK, Viezens L, Chan TS, et al. Comparison between Minimally Invasive Surgery and Conventional Open Surgery for Patients with Spinal Metastasis: A Prospective Propensity Score-Matched Study. *Spine* 2016.
14. Miscusi M, Polli FM, Forcato S, Ricciardi L, Frati A, Cimatti M, et al. Comparison of minimally invasive surgery with standard open surgery for vertebral thoracic metastases causing acute myelopathy in patients with short- or mid-term life expectancy: surgical technique and early clinical results. *Journal of neurosurgery Spine* 2015;22(5):518-25.
15. Rao PJ, Thayaparan GK, Fairhall JM, Mobbs RJ. Minimally invasive percutaneous fixation techniques for metastatic spinal disease. *Orthopaedic surgery* 2014;6(3):187-95.
16. Kim CH, Chung CK, Sohn S, Lee S, Park SB. Less invasive palliative surgery for spinal metastases. *Journal of surgical oncology* 2013;108(7):499-503.
17. Molina CA, Gokaslan ZL, Sciubba DM. A systematic review of the current role of minimally invasive spine surgery in the management of metastatic spine disease. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:598148.

18. Huang TJ, Hsu RW, Li YY, Cheng CC. Minimal access spinal surgery (MASS) in treating thoracic spine metastasis. *Spine* 2006;31(16):1860-3.
19. Mercadante S, Klepstad P, Paula Kurita G, Sjogren P, Pigni A, Caraceni A. Minimally invasive procedures for the management of vertebral bone pain due to cancer: The EAPC recommendations. *Acta oncologica* 2016;55(2):129-33.
20. Tomasian A, Wallace AN, Jennings JW. Benign Spine Lesions: Advances in Techniques for Minimally Invasive Percutaneous Treatment. *AJNR American journal of neuroradiology* 2017; volume:page.

คลังกระดูกและเนื้อเยื่อ ในประเทศไทย (bone and soft tissue allograft in Thailand)

พงศ์ศักดิ์ ยุกตะนันท์
รณะเทพ ต้นเฝ้าพงษ์
दनัยเทพ ลิ้มสกุล

บทนำ

การใช้กระดูกและเนื้อเยื่อทดแทน มีการใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลก อีกทั้งมีการใช้งานอย่างมากขึ้น ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน เนื่องจากประโยชน์นานาประการของกระดูกและเนื้อเยื่อทดแทน โดยในประเทศไทย ได้มีการใช้งานกระดูกและเนื้อเยื่อทดแทนเช่นเดียวกัน ซึ่งการใช้งานดังกล่าว มีความจำเป็นที่จะต้องมียุทธศาสตร์คลังกระดูกเนื้อเยื่อที่มีคุณภาพ เหมาะแก่การจัดเก็บและจำหน่ายเพื่อใช้งานต่อไป

คลังกระดูกและเนื้อเยื่อในประเทศไทย

การใช้กระดูกและเนื้อเยื่อทดแทนนั้น มีการใช้มากขึ้นในประเทศไทย โดยในอดีตมักนิยมใช้ในการผ่าตัดเสริมสร้างกระดูกหรือเนื้อเยื่อส่วนที่ชำรุดหรือตัดทิ้งไป (reconstruction) โดยเฉพาะในรายที่เกิดจากเนื้องอกของกระดูกและเนื้อเยื่อ⁽¹⁾ อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน การใช้กระดูกและเนื้อเยื่อทดแทนนั้น มีที่เข้มากขึ้น เช่น การผ่าตัดในรายที่เสียกระดูกจากอุบัติเหตุ (trauma)⁽²⁾ หรือการบาดเจ็บที่เกิดจากการกีฬา (sports injury)^(3, 4) โดยที่เนื้อเยื่อนั้น ๆ ไม่สามารถซ่อมได้ หรือซ่อมแล้วได้ผลไม่ดี ประโยชน์ที่ได้จากการใช้กระดูกและเนื้อเยื่อทดแทน ดังนี้^(5, 6)

1. การมีทางเลือกหลากหลายในการผ่าตัดกระดูกและเส้นเอ็น
2. ลดการบาดเจ็บของผู้ป่วยในการใช้เส้นเอ็นของผู้ป่วย
3. ลดระยะเวลาการผ่าตัดของผู้ป่วย



ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของการใช้กระดูกและเนื้อเยื่อทดแทนนั้น มีด้วยกันหลายปัจจัย ได้แก่ การที่มีธนาคารเก็บกระดูกและเนื้อเยื่อทดแทนมากขึ้น การพัฒนาการเก็บกระดูกและเนื้อเยื่อทดแทน รวมถึงไปถึงหลักฐานที่แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยของการใช้กระดูกและเนื้อเยื่อทดแทน⁽⁶⁾

ธนาคารเก็บกระดูกและเนื้อเยื่อทดแทนในประเทศไทยนั้น ศูนย์เนื้อเยื่อชีวภาพกรุงเทพมหานคร ถือเป็นธนาคารเก็บกระดูกและเนื้อเยื่อทดแทนที่แรกในประเทศไทย ดำเนินการภายใต้ภาควิชาศัลยศาสตร์ ออร์โธปิดิกส์และกายภาพบำบัด คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล โดยได้เริ่มมีการก่อตั้งอย่างเป็นทางการในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2527 และได้เริ่มทำการจำหน่ายกระดูกและเนื้อเยื่อทดแทนให้แก่โรงพยาบาลอื่น ๆ ในประเทศไทยในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2529⁽⁷⁾

โดยในอดีตนั้น ประชาชนบางส่วนมีความเชื่อต่อการบริจาคอวัยวะในแง่ลบ ซึ่งส่งผลให้เกิดความลังเลและไม่ได้เข้าร่วมในการบริจาคอวัยวะ ความเชื่อดังกล่าวได้แก่⁽⁸⁾

ก. การที่มีความเชื่อว่าเมื่อบริจาคอวัยวะไปแล้วจะส่งผลให้เกิดมาใหม่ไม่สมประกอบหรือขาดอวัยวะนั้น ๆ

ข. ญาติของผู้เสียชีวิตไม่แน่ใจว่าผู้เสียชีวิตมีความต้องการอย่างไรในการจัดการร่างกาย ทำให้ญาติหรือผู้มีอำนาจในการตัดสินใจไม่กล้าที่จะบริจาคร่างกายหรืออวัยวะของผู้เสียชีวิต

ค. การตัดสินใจของญาติของผู้เสียชีวิตที่อาจมีศักยภาพในการบริจาคอวัยวะทำการตัดสินใจที่จะบริจาคอวัยวะล่าช้า ทำให้พันช่วงเวลาที่จะสามารถทำการเก็บอวัยวะที่จะสามารถรับบริจาคได้

หลักการสำคัญในการแก้ไขปัญหาดังกล่าว คือ การสื่อสาร เช่น การประชาสัมพันธ์และการแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของผู้ที่ได้รับบริจาค รวมไปถึงการพูดคุยกันระหว่างผู้ที่ประสงค์จะบริจาคอวัยวะกับทางญาติ นอกจากนี้ยังมีการทำเอกสารแสดงความจำนง รวมไปถึงมีบัตรสำหรับผู้ประสงค์จะบริจาคอวัยวะไว้ติดตัวเพื่อเป็นการแจ้งความประสงค์แก่ญาติและผู้ใกล้ชิดในกรณีที่มีผู้ประสงค์จะบริจาคอวัยวะเสียชีวิต⁽⁸⁾ ทำให้ในปัจจุบัน มีผู้บริจาคอวัยวะ รวมไปถึงกระดูกและเนื้อเยื่อทดแทนในประเทศไทยมากขึ้น

สำหรับศูนย์เนื้อเยื่อชีวภาพกรุงเทพฯ นั้น ได้มีการประสานงานกับธนาคารเนื้อเยื่ออื่น ๆ ในต่างประเทศ เช่น มาเลเซีย ฟิลิปปินส์ สิงคโปร์ เวียดนาม เมียนมา อินโดนีเซีย ศรีลังกา อินเดีย จีน เกาหลี บังคลาเทศ ปากีสถาน และเซเชลล์⁽⁹⁾

ปัจจุบัน ศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทย ได้มีการจัดตั้งคลังกระดูกและเอ็นขึ้น เพื่อรับบริจาคกระดูกและเส้นเอ็นจากผู้เสียชีวิตด้วยภาวะหัวใจหยุดเต้นหรือภาวะสมองตาย ซึ่งญาติยินยอมบริจาค โดยคัดเลือกเนื้อเยื่อที่เหมาะสมแก่การบริจาค โดยดูจากประวัติความเจ็บป่วยเดิมของผู้บริจาค รวมถึงโรคประจำตัวและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหลีกเลี่ยงการติดเชื้อที่อาจเกิดขึ้นเมื่อทำการปลูกถ่าย หากพิจารณาแล้วว่าปลอดภัย สามารถเป็นผู้บริจาคกระดูกและเส้นเอ็นได้ คลังเนื้อเยื่อจะนำเนื้อเยื่อที่บริจาคในส่วนกระดูกและเส้นเอ็นมาจัดทำและจัดเก็บ สำหรับการจำหน่ายให้กับโรงพยาบาลต่าง ๆ ในอนาคต

กระบวนการจัดการกระดูกและเนื้อเยื่อที่ได้รับบริจาคมานั้น ทำโดยวิธีมาตรฐานด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ (aseptic technique) ในห้องสะอาด (clean room) (รูปที่ 1) ซึ่งจะมีการตรวจเพาะเชื้อในทุกขั้นตอนเพื่อให้มั่นใจว่าปลอดเชื้อ รวมไปถึงขั้นตอนการจัดทำผลิตภัณฑ์ (รูปที่ 2) โดยผลิตภัณฑ์กระดูกและเส้นเอ็นมีทั้งแบบเก็บที่อุณหภูมิห้องและแบบแช่แข็งเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ -70 ถึง -90 องศาเซลเซียสที่พร้อมนำไปใช้รักษาผู้ป่วย (รูปที่ 3-10)



รูปที่ 1. รูปห้องสะอาด (clean room)



รูปที่ 2. แสดงการจัดเก็บส่วนกระดูกและเส้นเอ็น



รูปที่ 3. ตัวอย่างเอ็นลูกสะบ้าที่มีส่วนติดกระดูก (patellar tendon)



รูปที่ 4. ตัวอย่างเส้นเอ็นล้วน



รูปที่ 5. ตัวอย่างแผ่นเอ็นข้างขา (fascia lata)



รูปที่ 6. ตัวอย่างเอ็นร้อยหวาย (achilles tendon)



รูปที่ 7. ตัวอย่างกระดูกหัวสะโพก (femoral head)



รูปที่ 8. ตัวอย่างกระดูกยาว (long bone)



รูปที่ 9. ตัวอย่างกระดูกบริจาดในห่อปลอดเชื้อ



รูปที่ 10. ตัวอย่างกระบวนการใช้งานกระดูกและเส้นเอ็นบริจาคในการผ่าตัดส่องกล้องสร้างเส้นเอ็นไขว้หน้า (arthroscopic ACL reconstruction)

นอกจากนี้ ทางศูนย์รับบริจาคอวัยวะ สภากาชาดไทย ได้มีโครงการปลูกถ่ายกระดูกและเส้นเอ็นเฉลิมพระเกียรติ สมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ พระบรมราชินีนาถ พระบรมราชชนนีพันปีหลวงเนื่องในโอกาสมหามงคลเฉลิมพระชนมพรรษา 90 พรรษา 12 สิงหาคม พ.ศ. 2565 เพื่อช่วยเหลือผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายกระดูกเส้นเอ็นโดยไม่คิดมูลค่าถวายเป็นพระราชกุศลดังกล่าว และเพื่อให้บุคลากรในหน่วยงานที่เกี่ยวข้องได้มีโอกาสร่วมสร้างกุศลถวายแด่องค์พระบรมราชชนนีพันปีหลวงได้อย่างทั่วถึง

บทสรุป

จะเห็นได้ว่า ในประเทศไทย ได้มีการส่งเสริมการใช้งานกระดูกและเนื้อเยื่อทดแทนในการผ่าตัดเพื่อให้เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยให้ได้มากขึ้น ทั้งนี้ การส่งเสริมและประชาสัมพันธ์การให้ประชาชนตระหนักรู้ถึงความสำคัญของการบริจาคอวัยวะและประโยชน์ที่เกิดขึ้น จะช่วยให้คลังกระดูกและเนื้อเยื่อในประเทศไทยเติบโตอย่างยั่งยืน

เอกสารอ้างอิง

1. Takeuchi A, Tsuchiya H, Setsu N, Gokita T, Tome Y, Asano N, et al. What Are the Complications, Function, and Survival of Tumor-devitalized Autografts Used in Patients With Limb-sparing Surgery for Bone and Soft Tissue Tumors? A Japanese Musculoskeletal Oncology Group Multi-institutional Study. Clin Orthop Relat Res. 2023.
2. Meiser S, Arora R, Petersen J, Keiler A, Liebensteiner MC, Pallua JD, et al. Radiographic and clinical outcome of tibial plateau fractures treated with bone allograft. Arch Orthop Trauma Surg. 2023;143(5):2447-54.
3. McAllister DR, Joyce MJ, Mann BJ, Vangsness CT, Jr. Allograft update: the current status of tissue regulation, procurement, processing, and sterilization. Am J Sports Med. 2007;35(12):2148-58.

4. Sim K, Rahardja R, Zhu M, Young SW. Optimal Graft Choice in Athletic Patients with Anterior Cruciate Ligament Injuries: Review and Clinical Insights. *Open Access J Sports Med.* 2022;13:55-67.
5. Ahmed N, Eras V, Pruß A, Perka C, Brune J, Vu-Han TL. Allografts: expanding the surgeon's armamentarium. *Cell Tissue Bank.* 2023;24(1):273-83.
6. Vangsness CT, Jr., Garcia IA, Mills CR, Kainer MA, Roberts MR, Moore TM. Allograft transplantation in the knee: tissue regulation, procurement, processing, and sterilization. *Am J Sports Med.* 2003;31(3):474-81.
7. Vajradul Y. Bone banking in Thailand. A 10-year experience (1984-1994). *Clin Orthop Relat Res.* 1996(323):173-80.
8. Vajradul Y. Bangkok biomaterial center: 15 years experience in tissue banking. *Cell Tissue Bank.* 2000;1(3):229-39.
9. Vajradul Y, Morales Pedraza J. The impact of the International Atomic Energy Agency (IAEA) program on radiation and tissue banking in Thailand. *Cell Tissue Bank.* 2009;10(2):125-32.

คลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพ ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ (H.R.H. Princess Sirindhorn mobile craniofacial clinic)

นนท์ โรจน์วชิรนนท์
ชุตินา จิรภิญโญ
ชุตินนทน์ ปัญญาคำ
เพชรรัตน์ ไฉยงค์
สุทธาทิพย์ คำเที่ยง
กฤษณ์ สอนเกตุ

บทนำ

จากประสบการณ์กว่า 30 ปี ของศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย พบว่า ผู้ที่มีความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะ มีลักษณะเฉพาะหลายประการที่ไม่เหมาะสมกับระบบสาธารณสุขของประเทศที่เป็นอยู่ โดยผู้ป่วยมีภูมิลำเนาในต่างจังหวัดถึงร้อยละ 65.7 ส่วนใหญ่เป็นเด็ก มีอายุเฉลี่ย 10.9 ปี ต้องการทั้งบุคลากรผู้เชี่ยวชาญสหสาขาและเครื่องมือแพทย์ขั้นสูง มีระยะเวลาการดูแลรักษาเฉลี่ย 2.7 ปี ต่อราย (บางรายยาวนานนับสิบปี) ที่สำคัญครอบครัวผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปัญหาทางเศรษฐกิจ โดยทางศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ได้ให้ความช่วยเหลือค่าใช้จ่ายด้านการเดินทางรายละ 500-4,000 บาทต่อครั้ง เห็นได้ชัดเจนว่า ยังคงมีผู้ที่มีความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะอีกจำนวนมากที่ไม่สามารถเข้าถึงการตรวจรักษาที่มีคุณภาพได้ต่อเนื่องยาวนานอันเนื่องมาจากสภาพปัญหาด้านเศรษฐกิจและสังคม

โครงการคลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพ ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ เป็นการทำงานแบบเชิงรุกเพื่อแก้ปัญหาการเข้าถึงสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยเฉพาะ โดยมีขั้นตอนการดำเนินการหลัก 3 ประการ ได้แก่ “ค้นหา รักษา ติดตาม” กล่าวคือ “ค้นหา” ผู้ป่วยทั้งใหม่และเก่าโดยอาศัยความร่วมมือกับหน่วยงานของกระทรวงสาธารณสุขและเหล่ากาชาดจังหวัดที่มีความใกล้ชิดกับชุมชน โดยใช้แบบฟอร์มออนไลน์ในการส่งข้อมูลมายังศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ “รักษา” สามารถดำเนินการได้ทั้งที่ผู้ป่วยไม่ต้องเดินทางมายังโรงพยาบาล



ครอบคลุมการรักษาทั้งด้านร่างกาย จิตใจ และสังคม โดยทีมผู้เชี่ยวชาญสหสาขาวิชาชีพของศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ใช้เทคโนโลยีการสื่อสารทางไกล (telemedicine) เพื่อวินิจฉัยและวางแผนการรักษา ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงการรักษาก็เกิดขึ้นได้ทั้งที่โรงพยาบาลในภูมิภาคของผู้ป่วยและที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย มีความช่วยเหลือแบ่งเบาภาระด้านการเงิน สนับสนุนอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่ทันสมัย รวมถึงค่าเดินทางและที่พัก ฯลฯ ขั้นตอนสุดท้ายที่ขาดไม่ได้คือ มีการ “ติดตาม” โดยพยาบาลผู้ดูแลประจำครอบครัว คอยสอบถามความต้องการและปัญหาจากผู้ป่วย และช่วยเหลือสนับสนุนให้เกิดการตรวจรักษาตามแผนการที่ได้วางไว้ ด้วยนวัตกรรมใหม่ทางการดูแลรักษาเช่นนี้ ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้เข้าถึงการรักษาหรือขาดการติดตามเพราะมีภูมิลำเนาห่างไกลจากสถานพยาบาลหรือขาดแคลนทุนทรัพย์จึงได้รับความช่วยเหลือโดยตรงทำให้เข้าถึงการตรวจรักษาที่มีคุณภาพสูงอย่างยั่งยืน

ที่ผ่านมาศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ได้ดำเนินโครงการนำร่องมาแล้วในบางพื้นที่ของประเทศไทย เริ่มแรกในปี พ.ศ. 2561 ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ได้นำทีมผู้เชี่ยวชาญสหสาขาออกตรวจและวางแผนการรักษาผู้ป่วยในภูมิภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ณ โรงพยาบาลบุรีรัมย์ จังหวัดบุรีรัมย์ ครั้งนั้นมีผู้ป่วยในจังหวัดบุรีรัมย์และจังหวัดใกล้เคียงที่มาร่วมโครงการทั้งสิ้น 162 ราย ต่อมาในปี พ.ศ. 2562 นอกจากการออกตรวจผู้ป่วยในภูมิภาคตะวันออกเฉียงเหนือในช่วงเดือนเมษายน จำนวน 120 รายแล้ว ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ได้มีการขยายความช่วยเหลือผู้ป่วยในภาคเหนือเพิ่มอีก 1 ภูมิภาค ณ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย มีผู้เข้าร่วมโครงการทั้งสิ้น 48 ราย และล่าสุดคลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพจังหวัดบุรีรัมย์ที่เริ่มต้นในเดือนเมษายน-พฤษภาคม พ.ศ. 2566 มีผู้ป่วยที่ได้เข้าสู่ขั้นตอน “ค้นหา” แล้วทั้งสิ้น 78 ราย นับเป็นวิธีการใหม่ที่เหมาะสมกับสภาพเศรษฐกิจสังคมของประเทศ ความยอมรับเห็นได้จากการมีภาคเอกชนจำนวนมากเข้าร่วมสนับสนุนเงินบริจาคอย่างต่อเนื่อง

โครงการคลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพทำให้ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะหลายรายที่อยู่ห่างไกลได้เข้าสู่กระบวนการรักษาที่ทัดเทียมระดับสากล ได้รับการดูแลในด้านต่าง ๆ ทั้งทางกาย ใจ และสังคม คลายความกังวลทั้งด้านระยะทางและทุนทรัพย์ ทำให้สามารถเติมเต็มรอยยิ้มบนใบหน้าของผู้ป่วยได้ ดังคำขวัญของโครงการที่ว่า “จุฬาฯ ใส่ใจ อยู่ไกล เราไปหา”

คลินิกเคลื่อนที่สหสาขา จุฬาลงกรณ์ หัวใจ อยู่ไกลเราไปหา (H.R.H. Princess Sirindhorn mobile craniofacial clinic)

นนท์ โรจน์วชิรนนท์

บทนำ

ความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะเป็นสิ่งที่เห็นได้ชัดเจนและสามารถก่อปัญหาต่อการใช้ชีวิตของคนเราอย่างมากมาย ผลกระทบจากการผิดรูปและการทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ บนใบหน้าและศีรษะก่อให้เกิดความเครียดแก่ตัวผู้ป่วยเองตลอดจนครอบครัวและผู้ใกล้ชิด อาจมีปัญหาทางด้านความสัมพันธ์กับบุคคลรอบข้างมีปัญหาเมื่อไปโรงเรียนและเข้าสังคม เสียโอกาสในการทำงานและพลาดโอกาสอื่น ๆ ทางด้านสังคม นอกจากนี้ ความผิดปกติของร่างกายในลักษณะนี้มักพบกับผู้ที่มีเศรษฐฐานะความเป็นอยู่ที่ไม่ดีนัก⁽¹⁾

ความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะชนิดรุนแรง (craniofacial deformity) มักพบในผู้ที่อาศัยอยู่ในชนบทมากกว่าในกรุงเทพมหานคร⁽²⁾ ส่งผลให้เข้ารับการตรวจ การรักษาผ่าตัด ตลอดจนการตรวจติดตามการรักษาอาจกินเวลายาวนานนับสิบปี จึงเป็นความยากลำบากสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้ จากประสบการณ์มากกว่า 20 ปีของผู้แต่ง⁽¹⁾ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มารับการตรวจรักษามีภูมิลำเนาในต่างจังหวัดถึงร้อยละ 65.7 โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยเด็กซึ่งต้องมากับพ่อแม่ผู้ปกครอง (อายุเฉลี่ย 10.9 ปี) โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยในการมารับบริการร้อยละ 2.7 ปี ทางศูนย์ฯ ได้ให้การช่วยเหลือค่าใช้จ่ายในการเดินทางของผู้ป่วยและครอบครัว ร้อยละ 500-4,000 บาท และในปัจจุบัน ยังมีอุปสรรคในการเข้าถึงการตรวจรักษาที่มีคุณภาพเนื่องจากระบบสาธารณสุขของประเทศที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นอย่างมาก

ในปัจจุบัน ระบบสาธารณสุขตามพระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พ.ศ. 2545 ส่งผลให้การส่งต่อผู้ป่วยเข้ารับบริการสถานพยาบาลระดับสูงมีขั้นตอนการดำเนินการที่ซับซ้อนมากขึ้น การจะได้รับการส่งตัวเพื่อให้ได้สิทธิ์ครอบคลุมค่าตรวจรักษาในสถานพยาบาลระดับสูง ผู้ป่วยต้องเดินทางไปสถานพยาบาลในระดับต่าง ๆ หลายแห่ง กว่าที่จะมาถึงโรงพยาบาลที่สามารถรักษาผ่าตัดได้จริง ๆ หากเป็นผู้ป่วยเด็กก็มีความจำเป็นที่บุคคลอื่นในครอบครัวจะต้องร่วมเดินทางไปด้วย เสียค่าใช้จ่ายในการเดินทางและเสียโอกาสในการ



ประกอบอาชีพในทุกครั้งที่มีการเดินทาง ผู้ป่วยหลายรายถูกปฏิเสธการออกไปส่งตัวเพื่อเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ ปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้เป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียโอกาสและเวลาในการตรวจรักษา ซึ่งจะกระทบกับผลการรักษาในที่สุด

การเริ่มต้นตรวจรักษาช้าและไม่ต่อเนื่องอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โรคหลาย ๆ โรคจำเป็นต้องได้รับการรักษาผ่าตัดในอายุที่เหมาะสม⁽³⁾ เช่น ผู้ที่มีภาวะเพดานโหว่ควรได้รับการรักษาในช่วงอายุประมาณ 1 ขวบ ต่อเนื่องด้วยการฝึกพูดตลอดวัยก่อนเข้าโรงเรียน มิฉะนั้นจะมีเสียงพูดผิดปกติไปตลอดชีวิต โรคกะโหลกศีรษะเชื่อมติดก่อนกำหนด (craniosynostosis) ควรได้รับการผ่าตัดขยายกะโหลกศีรษะในช่วงอายุ 6-12 เดือน มิฉะนั้นสมองจะไม่สามารถมีพัฒนาการไปตามศักยภาพเนื่องจากถูกตรึงไว้ด้วยกะโหลกศีรษะที่ไม่สามารถขยายตัว ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติกระดูกขาทั้งสองข้างห่างจากกันมากกว่าปกติ ถ้าไม่ได้รับการผ่าตัดรักษาในเวลาที่เหมาะสม ผู้ป่วยอาจใช้ตาข้างใดข้างหนึ่งมากกว่าปกติ ทำให้ตาที่ไม่ได้ใช้บอดมัว (amblyopia) นอกจากนี้ ความผิดปกติที่เป็นตั้งแต่แรกเกิดหรือพบในเด็กซึ่งจะมีการเจริญเติบโตต่อเนื่องกว่าจะเป็นผู้ใหญ่ ยังต้องอาศัยการตรวจติดตามประเมินและแก้ไขความผิดปกติที่อาจจะเพิ่มมากขึ้นเป็นระยะเวลายาวนาน จะเห็นได้ว่าการตรวจรักษาจำเป็นต้องเป็นไปอย่างรวดเร็วทันการ มีคุณภาพและต่อเนื่อง แต่ในความเป็นจริงแล้ว สิ่งเหล่านี้อาจไม่สามารถทำได้ที่โรงพยาบาลในภูมิภาคเนื่องด้วยข้อจำกัดหลาย ๆ ประการตามประเภทของความผิดปกติ

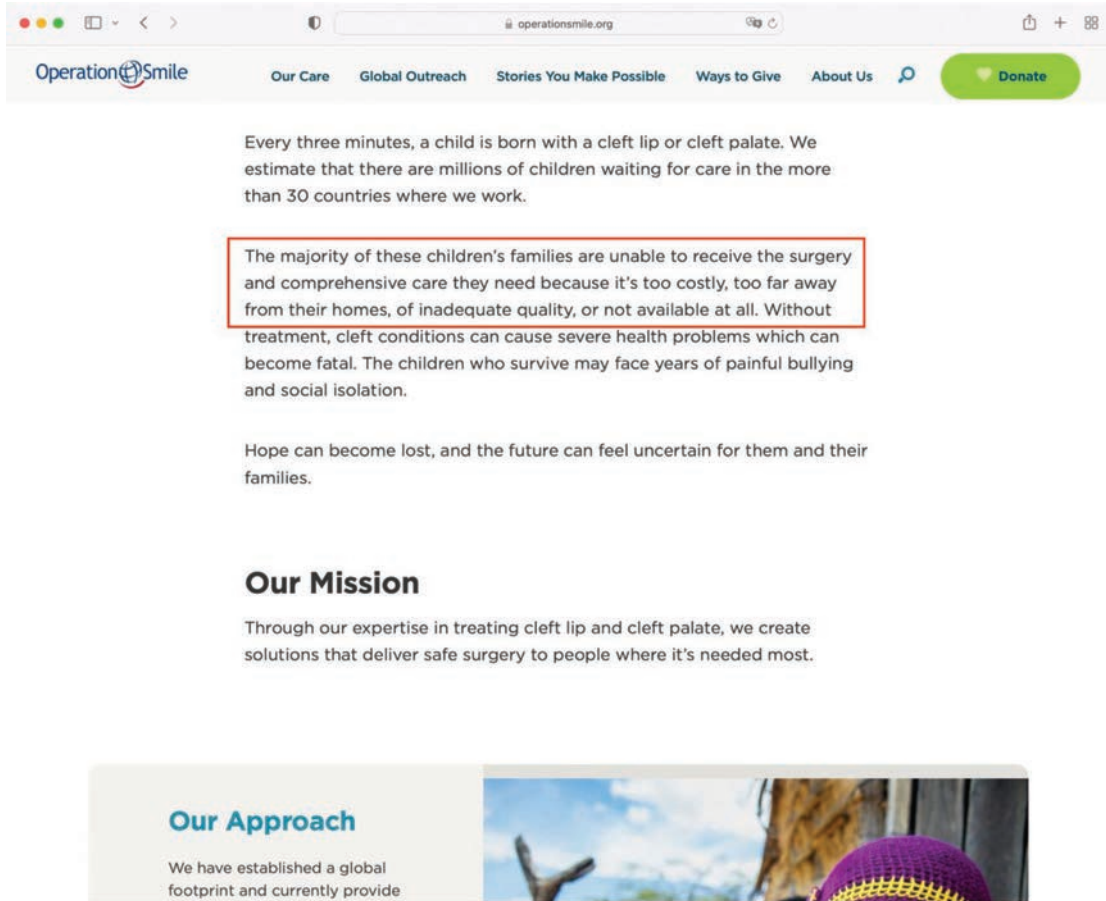
ความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะมีหลากหลายลักษณะ ต้องการการตรวจวินิจฉัยและรักษาต่าง ๆ กันไป กลุ่มที่มีความผิดปกติอย่างรุนแรง จำเป็นต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญหลายสาขา การผ่าตัดก็มักจะมีความเสี่ยงสูง ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญพิเศษร่วมกันทำงานภายใต้สภาพแวดล้อมและอุปกรณ์ทางการแพทย์ชนิดพิเศษตามด้วยการดูแลหลังผ่าตัดในไอซียู ยกตัวอย่างในกรณีผู้ป่วยเด็กอายุ 6 เดือน เป็นโรคกะโหลกศีรษะเชื่อมติดก่อนกำหนด (craniosynostosis syndrome) จำเป็นต้องได้รับการตรวจประเมินโดยศัลยแพทย์ตกแต่งประสาทศัลยแพทย์ กุมารแพทย์สาขาพันธุศาสตร์ กุมารแพทย์สาขาทางเดินหายใจ กุมารแพทย์สาขาโภชนาการ กุมารแพทย์สาขาพัฒนาการและการเจริญเติบโต จักษุแพทย์ แพทย์ทางโสต ศอ นาสิก นักจิตวิทยา รังสีแพทย์ และเมื่อมีการผ่าตัด ทีมผ่าตัดซึ่งประกอบไปด้วยศัลยแพทย์ตกแต่งผู้เชี่ยวชาญด้านการแก้ไขความผิดปกติบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะ (craniofacial surgeon) ประสาทศัลยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในเด็ก วัสดุแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในเด็ก ผู้ช่วยวัสดุแพทย์ที่มีประสบการณ์สูงในการผ่าตัดใหญ่ พยาบาลวิชาชีพประจำหอผ่าตัดที่มีความเชี่ยวชาญสูงในการผ่าตัดประเภทนี้ จะต้องร่วมกันทำงานด้านการผ่าตัดเป็นเวลายาวนานหลาย ชั่วโมง ต้องใช้ทรัพยากร ยาและเวชภัณฑ์พิเศษต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นเครื่องมือแพทย์ชนิดพิเศษอย่างเช่น แผ่นยึดกระดูกชนิดละลายได้ เครื่องมือตัดกระดูกแบบต่าง ๆ ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ อุปกรณ์เพิ่มขนาดกระดูก (distractor devices) ผลิตภัณฑ์ทางโลหิตวิทยาสำหรับให้ทางเส้นเลือด ฯลฯ เมื่อผ่าตัดยาวนาน 6-8 ชั่วโมงเสร็จแล้ว การรอดชีวิตของผู้ป่วยก็ยิ่งขึ้นกับความสามารถในการดูแลหลังผ่าตัดทั้งในไอซียูและหอผู้ป่วยในที่จะประคับประคองและตรวจพบความผิดปกติหรือภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ได้แต่เนิ่น ๆ จะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลระดับสูงที่มีความเชี่ยวชาญสูงสุดในทางตรงกันข้าม ยังมีความผิดปกติบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะอีกหลายประเภทที่ไม่รุนแรงและสามารถเริ่มต้นดูแลรักษาได้ในท้องถิ่น

โดยไม่ต้องเดินทางเข้ามายังเมืองใหญ่

ความผิดปกติบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะบางชนิด เช่น ปากแหว่ง เพดานโหว่ ใบหูผิดปกติ เปลือกตาผิดปกติ เป็นต้น สามารถผ่าตัดรักษาได้ในโรงพยาบาลในท้องถิ่นที่มีความพร้อม ไม่ต้องการการอภิบาลในไอซียูหรืออุปกรณ์ทางการแพทย์พิเศษภายหลังการผ่าตัด หากแม้ว่าโรงพยาบาลในภูมิภาคเฝ้าระวังของผู้ป่วยมีความไม่พร้อมบางประการ ไม่ว่าจะเป็นบุคลากรหรือเครื่องมือทางการแพทย์ ก็ย่อมจะหาทางเติมเต็มสิ่งเหล่านี้ได้จากหน่วยงานที่มีความพร้อมมากกว่า ทำให้ผู้ป่วยและครอบครัวไม่ต้องเดินทางเข้าสู่เมืองใหญ่ แต่ยังคงได้รับการรักษาผ่าตัดที่ดีที่สุด เพราะเป็นที่ทราบกันดีว่า โอกาสที่ดีที่สุดในการที่จะแก้ไขความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะอยู่ที่การผ่าตัดครั้งแรก อย่างไรก็ตามสถานการณ์ในประเทศกลับพบว่า แม้แต่ความผิดปกติชนิดที่ไม่รุนแรงเหล่านี้ บางครั้งอาจไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม ไม่ว่าจะในโรงพยาบาลในภูมิภาคเฝ้าระวังของผู้ป่วยหรือในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ในเมืองใหญ่ ๆ ด้วยผลจากความขาดแคลนทางด้านบุคลากรผู้เชี่ยวชาญและเครื่องมือแพทย์ในโรงพยาบาลต่าง ๆ ในท้องถิ่น ร่วมกับเหตุผลความจำเป็นทางสังคมและเศรษฐกิจของผู้ป่วยเอง

การที่ยังคงมีผู้ป่วยที่มีความผิดปกติชนิดไม่รุนแรงจำนวนมากไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมในเวลาอันควร เป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้มีองค์กรต่าง ๆ ทั้งในประเทศและต่างประเทศจัดตั้งหน่วยแพทย์เคลื่อนที่ออกผ่าตัดรักษาในภูมิภาคต่าง ๆ ของประเทศมาอย่างต่อเนื่อง แต่แม้ว่าจะมีผู้ป่วยจำนวนมากได้รับการรักษาด้วยหน่วยแพทย์เคลื่อนที่ แต่วิธีการนี้ก็มีข้อเสียอันไม่พึงประสงค์หลายประการ

การผ่าตัดในลักษณะของการออกหน่วยแพทย์เคลื่อนที่ของบางองค์กร อาจส่งผลให้เกิดปัญหาที่คาดไม่ถึงหลายประการ การออกหน่วยแต่ละครั้งจำเป็นต้องรวบรวมผู้ป่วยให้มีจำนวนมากที่สุดจากพื้นที่ใกล้เคียงเพื่อให้เกิดความคุ้มค่า ผู้ป่วยหลายรายกลับไม่ได้รับการผ่าตัดเมื่อมาถึงโรงพยาบาลก่อนช่วงวันที่จะมีการออกหน่วย เพียงเพื่อจะรอให้หน่วยแพทย์เคลื่อนที่ที่กำลังจะมาถึงได้มีจำนวนผู้มารับบริการมากถึงเป้าหมาย เมื่อถึงช่วงเวลาปฏิบัติการ ก็มีการระดมตรวจวินิจฉัยความผิดปกติในผู้ป่วยทั้งหมดตามด้วยการผ่าตัดหลาย ๆ ห้องภายในเวลาจำกัด (ส่วนใหญ่ภายใน 2-3 วัน) ตั้งแต่เช้าจนมืดค่ำ นอกจากนี้เป็นการเพิ่มภาระงานอย่างหนักให้เจ้าหน้าที่ประจำโรงพยาบาลพื้นที่แล้ว ผู้ป่วยแผนกอื่น ๆ เจ็บป่วยด้วยโรคอื่น ๆ ถูกเบียดบัง ไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้ตามปกติ อาจเกิดความผิดพลาดไม่ครบถ้วนทางด้าน การตรวจวินิจฉัยและการเตรียมพร้อมก่อนผ่าตัดซึ่งจะนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนในระหว่างหรือหลังการผ่าตัดได้ คุณภาพของการผ่าตัดก็ไม่สามารถเป็นไปอย่างที่ควรในภาวะรีบเร่งเช่นนั้น เมื่อเสร็จสิ้นการผ่าตัดในแต่ละครั้ง ผู้ป่วยมักไม่ได้รับการดูแลหลังผ่าตัดอย่างต่อเนื่องและเหมาะสม ผู้ป่วยเหล่านี้ได้แต่เฝ้ารอด้วยความหวังให้มีการออกหน่วยแพทย์เคลื่อนที่ครั้งต่อไปเพื่อจะได้รับการรักษาความผิดปกติที่เหลืออยู่หรือภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดครั้งก่อน องค์กรจากต่างประเทศบางองค์กรเดินทางเข้ามาปฏิบัติการกิจในลักษณะดังกล่าว มีการผ่าตัดโดยแพทย์ที่ไม่ได้เป็นผู้ที่มีความชำนาญอย่างแท้จริงในงานด้านนี้ ทั้งไว้ซึ่งภาวะแทรกซ้อนมากกว่าที่ควรจะเป็น บางครั้งได้นำผลงานไปประชาสัมพันธ์ในสภากล่าว ได้มาช่วยเหลือประเทศไทยซึ่งด้อยพัฒนาและมีความล้าหลังทางการแพทย์ ไม่ได้รับการเหลียวแลจากหน่วยงานของรัฐ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. องค์การต่างชาติดาจจะนำประเทศไทยไปขาย ด้วยข้ออ้างที่ว่า สาธารณสุขของเราไม่มีคุณภาพ ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่ดี ฯลฯ

ด้วยเหตุผลที่ได้กล่าวมาแล้วทั้งหมดข้างต้น ทางศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ซึ่งมีความพร้อมสูงสุดทางด้านนี้ จึงได้ขยายความเชี่ยวชาญที่มีในงานด้านนี้ไปสู่สังคมในภูมิภาคต่าง ๆ เพื่อให้ผู้ที่มีความผิดปกติบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะทั่วประเทศได้รับการรักษาอย่างถูกต้องตามมาตรฐานสากลในเวลาที่เหมาะสม เพื่อให้มีโอกาสดียิ่งที่สุดในการดำรงชีวิตในสังคมเราอย่างมีคุณภาพตามศักยภาพที่ควรจะเป็น

วิธีการดูแลผู้ป่วย

แนวทางที่น่าจะมีความสำเร็จและยั่งยืนในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ การดำเนินการบนพื้นฐานความร่วมมือระหว่างศูนย์เฉพาะทางที่มีความเชี่ยวชาญทางด้านนี้ อย่างศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ เครือข่ายกระทรวงสาธารณสุขทั่วประเทศ เครือข่ายเหล่ากาชาดจังหวัด ศูนย์เฉพาะทางด้านการแก้ไขความพิการใบหน้าอื่น ๆ และประชาชนผู้มีจิตศรัทธา เป็นแนวทางที่ผู้แต่งริเริ่มมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 ในรูปแบบของโครงการคลินิกเคลื่อนที่สหสาขา ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ⁽⁴⁾

แทนที่ผู้ป่วยจะต้องเดินทางมากับครอบครัว โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยเด็กที่ต้องมีพ่อแม่มาด้วย ต้องเข้ามาในรพ.ใหญ่ในกรุงเทพฯ ทีมสหสาขาของศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ยกทีมออกไปยังพื้นที่ต่าง ๆ ทั่วประเทศเป็นประจำ

ทีมผู้เชี่ยวชาญที่ร่วมกันดูแลผู้ป่วยในกลุ่มนี้ประกอบด้วย ศัลยแพทย์ตกแต่ง ประสาทศัลยแพทย์ กุมารแพทย์ ทันตแพทย์จัดฟัน จักษุแพทย์ แพทย์โสต คอ นาสิก วิสัญญีแพทย์ นักแก้ไขการพูด นักจิตวิทยา นักสังคมสงเคราะห์ พยาบาล

“คลินิกเคลื่อนที่เป็นจุดเชื่อมโยงผู้ป่วยเข้าสู่กระบวนการรักษาเชิงคุณภาพ”

ทีมผู้เชี่ยวชาญที่ออกปฏิบัติการกิจในแต่ละพื้นที่ จะประกอบด้วยบุคลากรของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และบุคลากรจิตอาสาจากโรงพยาบาลและ ศูนย์เฉพาะทางด้านการแก้ไขความพิการบนใบหน้าที่อยู่ในพื้นที่นั้น ๆ ทีมผู้เชี่ยวชาญจะร่วมกันตรวจวินิจฉัย ให้ทราบว่าผู้ป่วยเป็นโรคอะไร มีความพิการอย่างไร และวางแผนการรักษาแบบต่อเนื่องยาวนาน ทำด้วย มาตรฐานเดียวกับที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ไม่แตกต่างจากในประเทศที่เจริญแล้ว

ในช่วงเวลาการออกพื้นที่ของคลินิกเคลื่อนที่ จะไม่มีการผ่าตัดผู้ป่วยจำนวนมาก ๆ ภายในเวลา อันจำกัด การผ่าตัดที่จะเกิดขึ้นจะมีการนัดหมายล่วงหน้าอย่างเหมาะสมกับปัญหาหรือโรคที่เป็น

ถ้าการผ่าตัดไม่ซับซ้อน ไม่ต้องมีการดูแลทั้งก่อนและหลังผ่าตัดเป็นพิเศษ ก็สามารถทำที่โรงพยาบาล ที่มีความพร้อมและอยู่ใกล้บ้านผู้ป่วยได้ และจะเป็นการดำเนินการร่วมกันระหว่างผู้เชี่ยวชาญของศูนย์ สมเด็จพระเทพรัตนฯ กับผู้เชี่ยวชาญประจำโรงพยาบาลในพื้นที่

“คลินิกเคลื่อนที่เน้นการรักษาแบบคุณภาพ ไม่เน้นปริมาณ”

หากเป็นการรักษาและผ่าตัดที่จำเป็นต้องทำที่รพ.จุฬาลงกรณ์ ทางศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ก็จะช่วยเหลือและสนับสนุนค่าใช้จ่ายต่าง ๆ ทั้งค่าเดินทาง ที่พัก และค่ารักษาผ่าตัดโดยไม่ต้องใช้ใบส่งตัว ของกระทรวงสาธารณสุข

กระบวนการรักษาดังว่านี้ ทางศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ จะติดตามดูแลต่อเนื่องเพื่อให้ได้ผลดีที่สุด ผู้ป่วยมีลักษณะใบหน้าและศีรษะใกล้เคียงปกติที่สุด ผู้ป่วยที่ทางศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ได้ตรวจและรับไว้ ดูแลรักษา ทางศูนย์ฯ จะถือว่าได้มาเป็นครอบครัวเดียวกัน เป็นครอบครัวศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ

นอกเหนือไปจากการดูแลทางกายแบบครบวงจรด้วยคุณภาพสูงสุดอย่างต่อเนื่องยาวนาน โดยผู้ป่วย ไม่ต้องแบกรับค่าใช้จ่ายแล้ว ทางศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ยังให้ความสำคัญกับการดูแลทางด้านจิตใจ และสังคม

ทุกครั้งที่มีการเคลื่อนที่ บริษัทเอกชนและหน่วยงานต่าง ๆ ของรัฐ จะมาร่วมให้ความช่วยเหลือใน การจ้างงาน การจัดหาอาชีพ และฝึกแรงงาน มีจิตอาสาสามารถร่วมกันจัดการแสดงและสนทนาการระหว่างรอ

ตรวจ รวมถึงของขวัญ การจับสลาก และกิจกรรมบันเทิงต่าง ๆ

คลินิกเคลื่อนที่จึงเป็นเสมือนการบริการแบบครบวงจร ทั้งทางกาย ใจ และสังคม ด้วยคุณภาพสูงสุด เฉกเช่นเดียวกับที่ทำ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยบุคลากรผู้เชี่ยวชาญทั้งจากโรงเรียน แพทย์และโรงพยาบาลในพื้นที่ แต่เกิดขึ้นในพื้นที่ใกล้บ้านผู้ป่วย เกิดขึ้นเป็นประจำต่อเนื่องอย่างยั่งยืน และ สนับสนุนโดยจิตอาสาและประชาชน

“คลินิกเคลื่อนที่ไม่ใช่การออกหน่วย ไม่มีการผ่าตัดจำนวนมาก ๆ ในเวลาอันจำกัด ไม่มีเป้า ไม่มี ยอดคนไข้”

การดูแลทางกาย

การออกตรวจผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลในท้องถิ่นต่าง ๆ ในรูปแบบ “คลินิกเคลื่อนที่สหสาขา”

ก. มีการนำพาผู้ป่วยในพื้นที่มาตรวจที่โรงพยาบาลภายในจังหวัด โดยอาศัยความร่วมมือกับเจ้าหน้าที่ สาธารณสุขและเจ้าหน้าที่เหล่ากาชาดจังหวัด (รูปที่ 2)

ข. เป็นการค้นหาผู้ป่วยใหม่ในพื้นที่ เพื่อนำพาเข้าสู่กระบวนการตรวจรักษาที่มีคุณภาพสูงสุด

ค. ตรวจติดตามผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาแล้ว (ทั้งกับศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ และกับทาง โรงพยาบาลอื่น ๆ)

ง. การตรวจผู้ป่วยในแต่ละครั้งทำโดยทีมสหสาขาที่ประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญในสาขาต่าง ๆ (ทั้งผู้เชี่ยวชาญของศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ และผู้เชี่ยวชาญของศูนย์เฉพาะทางด้านการแก้ไขความพิการใบหน้า อื่น ๆ ทั่วประเทศที่เข้าร่วมโครงการ)

โครงการ
คลินิกเคลื่อนที่
จุฬาฯ ใส่ใจ อยู่ใกล้ เราไปหา

รักษาฟรี!
ไม่มีค่าใช้จ่าย

ตัวอย่างผู้ป่วยโรคต่างๆ

โดย ทีมผู้เชี่ยวชาญสหสาขา ของ
"ศูนย์สมเด็จพรเทพรัตนฯ"
เกี่ยวกับความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะ*
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ศีรษะผิดปกติตั้งแต่กำเนิด
ประสาทกึ่งสมองผิดปกติ
ก้นกบผิดปกติ
รักษาฟรี

กุมารแพทย์
ศัลยกรรม ชู คง วัชร
ฉีกตัวกระดูก
ฉีกกระดูกขาหนีบ
ฉีกเส้นประสาท

มหาวิทยาลัยจุฬาลงกรณ์
ศูนย์วิจัยทางการแพทย์

รูปที่ 2. คลินิกเคลื่อนที่สหสาขา ศูนย์สมเด็จพรเทพรัตนฯ ภายใต้นโยบาย จุฬาฯ ใส่ใจ อยู่ใกล้ เราไปหา

การผ่าตัด ณ โรงพยาบาลหรือศูนย์เฉพาะทางใกล้บ้านผู้ป่วย

- ก. สำหรับโรคและภาวะที่ไม่ซับซ้อนหรือมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ำ
- ข. สามารถผ่าตัดได้ที่โรงพยาบาลใกล้บ้านผู้ป่วย การรักษาผ่าตัดจะดำเนินการให้เป็นไปตามความเหมาะสมกับเกณฑ์อายุของผู้ป่วย
- ค. จะเป็นการรักษาผ่าตัดที่ทำในเวลาให้บริการตามปกติของโรงพยาบาลในท้องถิ่นต่าง ๆ โดยไม่เป็นการเพิ่มภาระงานให้กับเจ้าหน้าที่ประจำของโรงพยาบาลนั้น ๆ
- ง. การรักษาผ่าตัดจะกระทำด้วยคุณภาพสูงสุดเฉกเช่นเดียวกับที่กระทำที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และโรงพยาบาลชั้นนำในสากล โดยไม่เน้นจำนวนผู้ป่วยที่จะได้รับการรักษา และดำเนินการ

ร่วมกันโดยผู้เชี่ยวชาญของศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ หรือผู้เชี่ยวชาญจากศูนย์เฉพาะทางที่เข้าร่วมโครงการ และทีมแพทย์ของโรงพยาบาลนั้น ๆ

จ. หากทางโรงพยาบาลในพื้นที่มีความไม่พร้อมทางด้านเวชภัณฑ์หรือบุคลากร ทางศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ก็จะดำเนินการสนับสนุนทั้งเวชภัณฑ์และบุคลากรผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้สามารถรักษาผ่าตัดได้ในอนาคต

การรับตัวผู้ป่วยเข้าตรวจ วินิจฉัย รักษาและผ่าตัดที่ศูนย์เฉพาะทาง

สำหรับการตรวจ การตรวจพิเศษ การรักษา และการผ่าตัดที่ไม่สามารถทำได้ที่โรงพยาบาล ในท้องถิ่น หรือถ้าทำแล้ว มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตราย ทางศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ จะสนับสนุนค่าใช้จ่ายในการนำผู้ป่วยและครอบครัวมายังโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย รวมทั้งค่าใช้จ่ายในการตรวจรักษาและผ่าตัด โดยไม่จำเป็นต้องใช้ใบส่งตัวจากโรงพยาบาลต้นสังกัดของผู้ป่วย ตามสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า

การดูแลทางใจ

ผลกระทบทางด้านจิตใจมีความสำคัญไม่ยิ่งหย่อนไปกว่าการดูแลสุขภาพกาย ตัวผู้ป่วยเองอาจมีปัญหาทางด้านจิตใจได้หลายประการ เช่น ความวิตกกังวล ภาวะซึมเศร้า ขาดความนับถือในตนเอง (self esteem) คุณภาพชีวิตลดลง จากการตอบสนองต่อความเครียดอย่างไม่เหมาะสมโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีปัญหามาตั้งแต่เกิด

การดูแลทางด้านจิตใจมุ่งเน้นบรรเทาความรู้สึกและพฤติกรรมในทางลบ สร้างและส่งเสริมความคิด และพฤติกรรมในทางบวก ลดความวิตกกังวล ไม่ทอดทิ้ง มองข้ามความบกพร่องทางกาย ส่งเสริมคุณลักษณะภายในและความสามารถมากกว่ารูปลักษณ์ หาโอกาสให้ได้พัฒนาทักษะความสามารถ เพื่อเด็กจะได้รู้ว่าเป็นคนที่มีความสามารถ ช่วยสร้างความสัมพันธ์ที่ดีระหว่างบุคคล พยายามสร้างประสบการณ์เชิงบวกกับโลกภายนอก หาโอกาสที่จะทำให้เกิดความรู้สึกดี ๆ กับตนเอง ผู้ที่จะช่วยทำสิ่งต่าง ๆ เหล่านี้ก็คือ ผู้ที่อยู่ร่วมกันในครอบครัวผู้ป่วย

ต่อไปนี้เป็นตัวอย่างของกิจกรรมที่พึงมีสำหรับการดูแลผู้ที่มีปัญหาความพิการบนใบหน้าและศีรษะ ที่ผู้แต่งได้ริเริ่มเป็นคนแรกในประเทศไทย

- ก. การประเมินและให้คำแนะนำโดยนักจิตวิทยา และจิตแพทย์ (ถ้าจำเป็น)
- ข. การมีกิจกรรมกลุ่มผู้ป่วยช่วยเหลือกันเอง (support group)
- ค. กิจกรรมสันทนาการต่าง ๆ

ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ เห็นความสำคัญและดำเนินการในเรื่องนี้มาตั้งแต่ พ.ศ. 2546 โดยโครงการ “ชีวิตนี้ยังมีหวัง” มีนักจิตวิทยาประจำคอยประเมินเมื่อแรกรับไว้ดูแล และพูดคุยซ้ำอีกเป็นระยะ ๆ จนพ้นช่วงวัยรุ่นหรือเมื่อไม่มีปัญหาแล้ว ส่วนกิจกรรมมีทั้งที่จัดเป็นประจำ คือ การประชุมกลุ่มผู้ป่วยผิดปกติใบหน้าและศีรษะ (craniofacial support group) จัดทุกเดือน เป็นโอกาสในการให้ความรู้เกี่ยวกับโรคหรือ

ความพิการ ผู้ป่วยและครอบครัวได้บรรเทาสถานะทางอารมณ์ ได้พบปะผู้ที่ประสบปัญหาเช่นเดียวกันและให้กำลังใจช่วยเหลือซึ่งกันและกัน เกิดเครือข่ายของผู้ป่วยขึ้นในอนาคต ในแต่ละปีจะมีการจัดงานวันพบปะครอบครัวผู้ป่วยปากแหว่ง เพดานโหว่ และความพิการบนใบหน้าอื่น ๆ ซึ่งต่อมาเรียกชื่อเป็น “สนุกสุขสันต์ วันพบปะ” หรือ “Happy Family Day” เสมือนเป็นวันเด็ก เริ่มทำกันมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 ณ สถานที่ต่าง ๆ ทำให้เกิดประสบการณ์ในทางบวกและมีโอกาสทางสังคมเช่นเดียวกับคนอื่น ในปัจจุบันมีศูนย์เฉพาะทางอื่น ๆ ในประเทศได้นำแนวทางนี้ไปดำเนินการด้วยแล้วเช่นกัน⁽⁵⁾

ในปัจจุบันการดูแลทางด้านจิตใจ ทางศุนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ได้ควบรวมกิจกรรมไปกับคลินิกเคลื่อนที่ที่ดำเนินการในภูมิภาคต่าง ๆ ด้วยการออกพื้นที่ไม่ได้มีเพียงการรักษาทางกายเท่านั้น

การดูแลทางสังคม

ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะมีปัญหาทางด้านการศึกษา (ในกรณีเด็ก) และด้านสังคม (ในกรณีผู้ใหญ่) ไม่มากนักน้อย ควรมีการดูแลทางด้านสังคมโดยนักสังคมสงเคราะห์ มีกิจกรรมส่งเสริมทางด้านสังคม ผูกสอนอาชีพ โดยความช่วยเหลือขององค์กรต่าง ๆ สนับสนุนการเข้าถึงการศึกษาและอาชีพ เป้าหมายหลักคือทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้อย่างมีคุณภาพตามศักยภาพ และการดูแลทางสังคมก็ถูกนำออกไปสู่ผู้ป่วยในภูมิภาคต่าง ๆ ผ่านทางคลินิกเคลื่อนที่ด้วยเช่นกัน มีหน่วยงานต่าง ๆ ร่วมเดินทางไปกับทีมสหสาขา ร่วมดูแลผู้ป่วยและครอบครัวในด้านการศึกษาและอาชีพ

บทสรุป

โครงการคลินิกเคลื่อนที่สหสาขา ศุนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ แก้ไขความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เป็นนวัตกรรมการดูแลรักษาที่เกิดขึ้นเพื่อแก้ปัญหาการเข้าถึงการดูแลรักษาที่มีคุณภาพสูงที่ประสบพบมาจากการทำงานกับผู้ป่วยกลุ่มนี้มากกว่า 20 ปี โดยได้ดำเนินการมาแล้วจริงเกือบ 7 ปี แม้ว่าจะยังถือว่าเป็นระยะเริ่มต้น แต่ได้รับความชื่นชมจากผู้ป่วยและครอบครัวเป็นอย่างมาก ทั้งได้รับการสนับสนุนอย่างมากโดยภาคเอกชนในรูปแบบของจิตอาสาช่วยงานและเงินทุนบริจาคจำนวนมาก เป็นสิ่งบ่งชี้ได้ว่าน่าจะเหมาะสมกับสภาพสังคมและปัญหาของประเทศเรา

เอกสารอ้างอิง

1. นนท์ โรจน์วชิรนนท์. งานแก้ไขความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะ. ใน นนท์ โรจน์วชิรนนท์ บรรณาธิการ. หน้า...ต่าง ที่เปลี่ยนได้. กรุงเทพฯ: บริษัท อมรินทร์ พริ้นติ้ง แอนด์ พับลิชชิ่ง จำกัด มหาชน, มิถุนายน 2561. หน้า 18-47
2. นนท์ โรจน์วชิรนนท์, จริญญา มหาพุมะรัตน์. ประสบการณ์การดูแลแบบสหสาขาวิชาชีพของศุนย์แก้ไขความพิการบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะ จุฬาลงกรณ์. ใน: บทความย่อยงานประชุมวิชาการครบรอบ 10 ปี ของคลินิกความพิการกะโหลกศีรษะและใบหน้าของศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล 10-11 ตุลาคม 2545. หน้า 81

3. นนท์ โรจน์วชิรนนท์. แล้วเราจะรักษากันอย่างไร. ใน นนท์ โรจน์วชิรนนท์ บรรณาธิการ. หน้า...ต่าง
ที่เปลี่ยนได้. กรุงเทพฯ: บริษัท อมรินทร์ พริ้นติ้ง แอนด์ พับลิชชิ่ง จำกัด มหาชน, มิถุนายน 2561. หน้า
164-225
4. Craniofacial.or.th [Internet]. กรุงเทพฯ: ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย; 2562 [เข้าถึงเมื่อ 16 กรกฎาคม 2566]. เข้าถึงได้จาก: [https://craniofacial.or.th/
srv_mobile.php](https://craniofacial.or.th/srv_mobile.php)
5. ข่าวประชาสัมพันธ์ของศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย. สนุกสุขสันต์
วันพบปะ Happy Family day 2566 เชียงราย [Internet]. 2566 [เข้าถึงเมื่อ 16 กรกฎาคม 2566]. เข้า
ถึงได้จาก: https://craniofacial.or.th/news.php?news_id=62

**วิธีการค้นหาผู้ที่มีความผิดปกติ
บนใบหน้าและศีรษะ
อย่างมีประสิทธิภาพ
ในโครงการคลินิกเคลื่อนที่
สหสาขาวิชาชีพ ของศูนย์
สมเด็จพระเทพรัตนฯ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย
(effective methodology for
reaching out craniofacial
patients during the
H.R.H. Princess Sirindhorn
mobile craniofacial clinic)**

กฤษณ์ สอนเกตุ

บทนำ

ผู้ที่มีความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะต้องการการดูแลรักษาที่มีคุณภาพสูงอย่างทันที่และต่อเนื่องยาวนาน ทางศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ จึงได้ดำเนินโครงการคลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพขึ้น ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอนหลัก 3 ประการ ได้แก่ “ค้นหา รักษา ติดตาม” ขั้นตอนการ “ค้นหา” เป็นประตูบานแรก



ที่มีความสำคัญอย่างยิ่งในการนำผู้ป่วยเข้าสู่กระบวนการรักษา เพื่อไม่ให้เสียโอกาสในช่วงเวลาสำคัญของการรักษา (golden period) การดำเนินการค้นหาต้องอาศัยความร่วมมือจากหลายภาคส่วน ทั้งสาธารณสุขจังหวัด เหล่ากาชาดจังหวัด และภาคเอกชน จึงจำเป็นต้องมีกลวิธีที่มีประสิทธิภาพสำหรับการทำงานร่วมกัน เพื่อนำไปสู่ขั้นตอนต่อไปคือ รักษาและติดตาม

เนื้อเรื่อง

เพื่อให้การดำเนินโครงการคลินิกเคลื่อนที่ฯ ในขั้นตอน “ค้นหา” มีประสิทธิภาพ ทางศูนย์สมเด็จ พระเทพรัตนฯ ได้จัดทำ “คู่มือการดำเนินโครงการคลินิกเคลื่อนที่” ขนาดกะทัดรัด (ขนาด A5) พบว่าได้ สดวก (รูปที่ 1) มีสีสันแยกแต่ละหัวข้อ ทำให้สามารถค้นหาข้อมูลที่ต้องการได้อย่างรวดเร็ว เพื่อเป็นแนวทาง ปฏิบัติให้ภาคส่วนต่าง ๆ ที่มีส่วนร่วมในโครงการเคลื่อนที่ฯ และเป็นเครื่องมือสำหรับการทำงานของผู้สำรวจ ค้นหาผู้ป่วยในชุมชน



รูปที่ 1. ภาพหนังสือคู่มือการดำเนินการโครงการคลินิกเคลื่อนที่

มีเนื้อหาที่สำคัญในคู่มือ ๆ สำหรับการค้นหาผู้ป่วย คือ

วิธีการค้นหาผู้ป่วย

ทางศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ซึ่งมีประสบการณ์การรักษานักเรียนที่มีความผิดปกติบนใบหน้าและ ศีรษะมากกว่า 36 ปี ได้จัดรวบรวมภาพตัวอย่างผู้ป่วยที่มีความผิดปกติแบบต่าง ๆ อย่างชัดเจน ทั้งความผิดปกติแต่กำเนิด (craniofacial anomalies) จำนวน 23 ตัวอย่าง (รวม 45 ภาพ) และความผิดปกติที่เกิดขึ้น

ภายหลัง (acquired craniofacial deformities) จำนวน 7 ตัวอย่าง (รวม 7 ภาพ) (รูปที่ 2) โดยมีข้อความสั้น ๆ อธิบายประกอบภาพเพื่อให้ง่ายต่อการทำความเข้าใจอีกด้วย



รูปที่ 2. ภาพตัวอย่างผู้ป่วยที่มีความผิดปกติภายในคู่มือการดำเนินการโครงการคลินิกเคลื่อนที่

วิธีการส่งข้อมูลในแบบฟอร์มการส่งตัว

หลังจากที่ผู้สำรวจได้ลงพื้นที่และพบผู้ป่วยที่มีความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะแล้ว ผู้สำรวจสามารถสแกน QR Code ภายในคู่มือเพื่อกรอกแบบฟอร์มการส่งตัวแบบออนไลน์ (รูปที่ 3) ได้ทันที ช่วยลดขั้นตอนความซับซ้อนต่าง ๆ ของการเข้ารับการรักษา



รูปที่ 3. แบบฟอร์มการส่งตัวออนไลน์

แบบฟอร์มการส่งตัวออนไลน์แบ่งเป็น 2 ส่วน คือ 1. **ข้อมูลผู้ป่วย** ประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐาน เลขประจำตัว ชื่อ นามสกุล วันเกิด ที่อยู่จริง (ไม่ใช่ที่อยู่ตามบัตรประชาชน) เบอร์โทรศัพท์ ความผิดปกติ พร้อมกับการแนบภาพถ่ายผู้ป่วยซึ่งได้มีการแนะนำในคู่มือการดำเนินการโครงการคลินิกเคลื่อนที่อย่างละเอียดในขั้นตอนการถ่ายภาพผู้ป่วย และ 2. **ข้อมูลผู้ส่งตัว** คือข้อมูลของเจ้าหน้าที่สาธารณสุขจังหวัดหรือเหล่ากาชาดจังหวัดที่พบผู้ป่วย ได้แก่ ชื่อ นามสกุล เบอร์โทรศัพท์ อีเมล ต้นสังกัด

ด้วยวิธีการส่งตัวแบบออนไลน์ ทางศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ จะได้รับข้อมูลทันทีและพร้อมที่จะดำเนินการในขั้นตอนต่อไป

จากการดำเนินโครงการคลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพ ปี พ.ศ. 2566 จังหวัดบุรีรัมย์ที่ผ่านมา ซึ่งเป็นปีแรกที่ได้มีการจัดทำคู่มือการดำเนินการโครงการคลินิก และแจกให้สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดบุรีรัมย์ จำนวน 280 เล่ม สำนักงานเหล่ากาชาดจังหวัดบุรีรัมย์ 25 เล่ม เจ้าหน้าที่ผู้สำรวจได้ลงพื้นที่พร้อมคู่มือการดำเนินการโครงการคลินิกเคลื่อนที่ ค้นพบผู้ป่วยและมีการส่งตัวผ่านช่องทางออนไลน์ทั้งสิ้น 78 ราย ไม่พบมีอุปสรรคปัญหาดังเช่นที่เคยประสบในอดีต ทางผู้เชี่ยวชาญของศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ มีการคัดกรองผู้ป่วยจากการส่งตัวแล้ว 57 ราย พบว่าเป็นผู้ป่วยที่เข้าข่ายความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะจำนวนทั้งสิ้น 57 ราย

คิดเป็นร้อยละ 100 คู่มือการดำเนินการโครงการคลินิกเคลื่อนที่จึงถือว่าเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพจริง ในการช่วยค้นหาผู้ป่วย ทั้งยังสามารถทำให้การทำงานที่ต้องร่วมมือกันในหลายภาคส่วนเป็นไปได้ด้วยความราบรื่น และแบบฟอร์มการส่งตัวออนไลน์ได้นำพาให้ผู้ป่วยได้เข้าสู่กระบวนการรักษาได้อย่างรวดเร็ว

บทสรุป

ขั้นตอนการ “ค้นหา” เป็นขั้นแรกที่สำคัญของโครงการคลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพ เป็นการนำผู้ป่วยเข้าสู่ระบบการดูแลรักษา คู่มือการดำเนินการโครงการคลินิกเคลื่อนที่ที่เป็นเครื่องมือสำคัญสำหรับผู้สำรวจที่ลงพื้นที่ค้นหาผู้ป่วย เมื่อพบผู้ป่วยแล้วก็สามารถส่งตัวผ่านแบบฟอร์มออนไลน์ได้ทันที ลดขั้นตอนและระยะเวลาต่าง ๆ ลง นับเป็นการทำงานแบบเชิงรุกที่มีประสิทธิภาพสูง สามารถนำผู้ที่มีความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะเข้าสู่ระบบการรักษาที่มีผู้เชี่ยวชาญหลากหลายสาขาพร้อมช่วยดูแลทั้งทางด้านร่างกาย จิตใจ และสังคม ด้วยมาตรฐานสากลได้อย่างรวดเร็วต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. จริญญา มหาทุมะรัตน์, นนท โรจนวัชรนนท์, ชุตินา จิรภิญโญ, ชุตินณชน์ ปัญญาคำ, อาทิตยา แดงสมบุญณ์, กฤษณ์ สอนเกต, และคณะ. คู่มือการดำเนินการโครงการคลินิกเคลื่อนที่. กรุงเทพฯ. 2566.
2. นนท โรจนวัชรนนท์. หน้าต่าง...ที่เปลี่ยนได้. กรุงเทพฯ: บริษัท อมรินทร์ พริ้นติ้ง แอนด์ พับลิชชิ่ง จำกัด มหาชน; 2561.
3. กฤษณ์ สอนเกต. งานเปิดโครงการคลินิกเคลื่อนที่แบบสหสาขาวิชาชีพ ประจำปี 2566 [อินเทอร์เน็ต]. craniofacial.or.th [เข้าถึงเมื่อ 10 กรกฎาคม 2566]. เข้าถึงได้จากhttps://craniofacial.or.th/news.php?news_id=63

กลยุทธ์ในการบำบัดทางภาษา และการพูดในโครงการคลินิก เคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพ ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ (strategies of speech and language therapy in mobile clinic of Princess Sirindhorn craniofacial center)

เพชรรัตน์ ไฉยงค์

บทนำ

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะส่วนใหญ่มักพบความบกพร่องทางการสื่อสาร พัฒนาการทางภาษาและการพูดที่ล่าช้าไม่สมวัย ความผิดปกติในการพูด เช่น การพูดไม่ชัด ภาวะเสียงขึ้นจมูก ภาวะลมรั่วออกจากจมูก ความผิดปกติของเสียงพูด ความคล่องในการพูด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยซับซ้อนจะมีข้อจำกัดด้านต่าง ๆ จากปัจจัยภายในเองไม่ว่าจะเป็นการทำงานของระบบประสาท ความสามารถทางสติปัญญา ความสามารถด้านการได้ยิน โดยเฉพาะความสามารถในการทำงานประสานกันของกล้ามเนื้อหรืออวัยวะที่เกี่ยวข้องในการพูดที่เกี่ยวข้องกับกลไกการพูดทั้ง 4 ได้แก่ การหายใจ (respiratory) การเปล่งเสียง (phonation) การสั่นพ้อง (resonation) การแปรเสียง (articulation) และจากปัจจัยภายนอกไม่ว่าจะเป็นการเลี้ยงดู การขาดโอกาสในการใช้ชีวิตตามปกติอันเนื่องมาจากความเจ็บป่วยซึ่งต้องเข้ารับการรักษาต่อเนื่อง ทำให้ขาดโอกาสในการเรียนรู้วิธีการเปล่งเสียง โอกาสการสื่อสารถูกจำกัดไป เนื่องจากพัฒนาทักษะทางภาษาและการพูดต้องอาศัยความพร้อมทางด้านกล้ามเนื้อหรืออวัยวะที่ใช้ในการพูด และโอกาสในการกระตุ้นการเรียนรู้จากสิ่งที่มีมองเห็น สัมผัส จากประสบการณ์หรือจากสถานการณ์ต่างๆ เกิดการเลียนแบบการเคลื่อนไหวอวัยวะแล้วพัฒนาไปสู่การพูดตามและการพูดเองโดยเชื่อมโยงกับสิ่งที่ได้ยินจนเกิดเป็นความเข้าใจ คำศัพท์หรือรูปแบบทางภาษา



ความบกพร่องทางการสื่อสารจากพัฒนาการทางภาษาและการพูดล่าช้าหรือผลของความบกพร่องในการพูดอาจส่งผลกระทบต่อเนื่องในด้านของสภาพจิตใจทางอารมณ์และสังคม รวมไปถึงผลกระทบต่อการเรียนรู้ทักษะในด้านอื่น ๆ ทั้งด้านการสื่อสารในชีวิตประจำวัน คุณภาพชีวิตและโอกาสเข้าทำงานในอนาคต ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติบนใบหน้าและกะโหลกศีรษะจึงจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทางภาษาและการพูด แต่เนื่องจากการบำบัดทางภาษาและการพูดเป็นกระบวนการที่ใช้ระยะเวลายาวนานต่อเนื่อง แต่เนื่องด้วยในประเทศไทยยังคงขาดแคลนนักแก้ไขการพูด และด้วยปัญหาทางด้านเศรษฐกิจ ข้อจำกัดในการกลางาน รวมถึงผู้ป่วยที่อยู่ในพื้นที่ห่างไกลไม่สะดวกในการเดินทางเข้ารับการบำบัดรักษา ดังนั้นกลยุทธ์การบำบัดทางภาษาและการพูดโดยผู้ปกครองหรือผู้ใกล้ชิดด้วยการให้ความรู้เบื้องต้น สอนวิธีการฝึกกระตุ้นหรือการแก้ไขปัญหาทางด้านการพูด รวมไปถึงร่วมกันการวางแผนการบำบัดในระยะสั้นกับนักแก้ไขการพูดเพื่อเพิ่มโอกาสในการบพบัดและช่วยลดความเสี่ยงและลดความรุนแรงทางความบกพร่องทางภาษาและการพูด

กลยุทธ์ในการบำบัดทางภาษาและการพูด

การบำบัดทางภาษาและการพูดสิ่งที่สำคัญที่สุดคือ โอกาสในการเรียนรู้และโอกาสในการใช้งานอย่างสม่ำเสมอผ่านการดำรงชีวิตประจำวัน โดยองค์ประกอบที่สำคัญสำหรับแนวทางที่เน้นให้ผู้ปกครองหรือผู้ใกล้ชิดเป็นผู้บำบัด คือ ผู้ปกครองหรือผู้ใกล้ชิดได้รับการอธิบายถึงวิธีการและกลยุทธ์ต่าง ๆ พร้อมได้รับการกำกับแนะนำโดยนักแก้ไขการพูด รวมถึงการทำให้ผู้ปกครองมีความรู้ความเข้าใจจนสามารถนำไปปฏิบัติต่อบ้าน ดังนั้นกลยุทธ์ในการบำบัดทางภาษาและการพูดในโครงการคลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพ จึงใช้รูปแบบการ teach-model-coach-review⁽¹⁾ สำหรับการฝึกให้ผู้ปกครองหรือคนใกล้ชิดเป็นผู้บำบัดทางภาษาและการพูด ซึ่งประกอบด้วย 4 ขั้นตอน ดังนี้⁽¹⁾

1. การอบรม (teach): นักแก้ไขการพูดให้ความรู้เกี่ยวกับวิธีการ ขั้นตอน แนวทางการฝึกแก่ผู้ปกครองหรือผู้ใกล้ชิด โดยเลือกช่องทางที่เหมาะสมเข้าใจง่าย และเห็นภาพชัดเจน ตัวอย่างเช่น เอกสาร แผ่นพับ คู่มือ ตัวอย่างวิดีโอ เป็นต้น
2. การแสดงตัวอย่าง (model): นักแก้ไขการพูดสาธิตเป็นตัวอย่างพร้อมทั้งบรรยายขั้นตอนและวัตถุประสงค์ในการบำบัด โดยสาธิตวิธีการบำบัดในผู้ป่วยแต่ละรายตามความสามารถของผู้ป่วยรายนั้น ๆ
3. การกำกับ (coach): ผู้ปกครองหรือผู้ใกล้ชิดเป็นผู้ดำเนินการบำบัดตามการสาธิตที่เกิดโดยได้มีการกำกับแนะนำจากนักแก้ไขการพูด เพื่อช่วยให้สามารถทำได้ถูกต้องในระหว่างการบำบัด
4. การทบทวน (review): นักแก้ไขการพูดกับผู้ปกครองหรือผู้ใกล้ชิด ร่วมกันสะท้อนถึงการบำบัดที่เกิดขึ้น มีการให้คำแนะนำและสรุปผล รวมถึงรับฟังข้อเสนอแนะจากผู้ปกครอง

เอกสารอ้างอิง

1. Pamplona MC, Ysunza A, Urióstegui C. Linguistic interaction: the active role of parents in speech therapy for cleft palate patients. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1996; 37 (1): 17–27.

การดูแลทางสังคมผู้ป่วย คลินิกเคลื่อนที่ ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ: ความท้าทายปัจจุบัน สู่ความยั่งยืนในอนาคต (social care for patients at H.R.H. Princess Sirindhorn mobile craniofacial clinic: present challenges and future sustainability)

สุชาทิพย์ คำเที่ยง

บทนำ

การดูแลทางสังคม เป็นการให้บริการสุขภาพแก่ผู้ป่วย ในด้านการป้องกัน บำบัด ฟื้นฟูสมรรถภาพ และแก้ไขปัญหาทางสังคมที่มีสาเหตุมาจากปัญหาทางด้านสุขภาพ เมื่อบุคคลมีภาวะเจ็บป่วย มักส่งผลกระทบต่อทางด้านจิตใจและสังคม ทั้งในเรื่องภาวะความเครียด ความวิตกกังวล การเห็นคุณค่าในตนเองลดลง การสูญเสียการทำหน้าที่ทางสังคม ความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วย ครอบครัวและสังคมรอบข้าง อาชีพรายได้ การศึกษา และการเข้าถึงไม่ถึงสิทธิสวัสดิการของรัฐ เป็นต้น ทำให้การบำบัดรักษาทางการแพทย์เพียงมิติเดียวไม่เพียงพอต่อการดูแลผู้ป่วย ดังนั้นการบริการสุขภาพจึงต้องให้ความสำคัญกับการช่วยเหลือ ฟื้นฟู เยียวยา มิติทางจิตสังคมด้วย⁽¹⁾ โดยมีนักสังคมสงเคราะห์ทำหน้าที่เป็นผู้จัดการรายกรณี (case manager) ประเมินผู้ป่วย ในด้านครอบครัว อารมณ์จิตใจ เศรษฐกิจ สวัสดิการสังคม เครือข่ายทางสังคมเพื่อตอบสนองได้ตรงกับปัญหา



และความต้องการของผู้ป่วย⁽²⁾ นำไปสู่การวางแผน แก้ไขปัญหาร่วมกันกับผู้ป่วยและครอบครัว ตลอดจนการเสริมพลังอำนาจ (empowerment)) เพื่อให้ผู้ป่วยเกิดความเชื่อมั่นในศักยภาพของตนเองที่จะสามารถจัดการปัญหาที่ส่งผลต่อการรักษา หรือส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน นักสังคมสงเคราะห์คอยอำนวยความสะดวก โดยประสานความร่วมมือกับชุมชน หรือหน่วยงานภาครัฐและเอกชน จัดหาทรัพยากรและให้สนับสนุนทางสังคม (social support) เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่อง บรรเทาความรุนแรงของโรคสามารถใช้ชีวิตอยู่ในสังคมได้ และเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดี

กระบวนการดูแลทางสังคม

การดูแลทางสังคมของผู้ป่วยมีความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะในคลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพของศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561 จนถึงปัจจุบัน มีผู้ป่วยได้รับการดูแลทางสังคม จำนวนทั้งสิ้น 271 ราย โดยมีกระบวนการดูแลทางสังคม ดังนี้

1. การประเมินและวินิจฉัยปัญหาสังคม (social assessment and diagnosis) เป็นกระบวนการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยเพื่อค้นหาปัญหาหรือความเสี่ยงที่ส่งผลกระทบต่อการรักษาพยาบาลและคุณภาพชีวิต ซึ่งการประเมินและวินิจฉัยปัญหาสังคมของผู้ป่วย มีความจำเป็นต้องมีการประเมินรอบด้าน จากหลากหลายข้อมูล ไม่ว่าจะเป็นตัวผู้ป่วย ครอบครัวหรือผู้ดูแล ตลอดจนสังคมแวดล้อมที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย และทีมสหวิชาชีพ เพื่อนำข้อมูลที่ได้นำวิเคราะห์และจัดลำดับปัญหาหรือความเสี่ยงแบบเฉพาะหน้าหรือระยะยาว เพื่อวางแผนให้การช่วยเหลือ ตัวอย่างข้อมูลที่จะนำมาประเมินและวินิจฉัยปัญหาสังคม ได้แก่ ประวัติผู้ป่วยและครอบครัว รายได้ ภาระหนี้สิน ผู้ดูแลหลัก ผู้ดูแลรอง จำนวนสมาชิกในครอบครัว ภาวะเจ็บป่วยหรือมีความพิการ ความสัมพันธ์ในครอบครัว ความรุนแรงในครอบครัว ที่อยู่อาศัย การศึกษา สิทธิสวัสดิการที่ได้รับ การเดินทางมาพบแพทย์ เครือข่ายความช่วยเหลือ วิธีการจัดการปัญหาที่เกิดขึ้น จุดอ่อน จุดแข็ง ของผู้ป่วยและครอบครัว เป็นต้น ซึ่งปัญหาที่พบของผู้ป่วยและครอบครัว เช่น ปัญหาค่ารักษาพยาบาล ค่าอุปกรณ์ทางการแพทย์และเวชภัณฑ์ ปัญหาค่าเดินทาง ปัญหาความสัมพันธ์ในครอบครัว ครอบครัวแตกแยก ผู้ดูแลเป็นผู้สูงอายุ หรือพ่อแม่เลี้ยงเดี่ยว การเลี้ยงดูไม่เหมาะสม การไม่ได้รับการศึกษา การถูกตีตรา การถูกล้อเลียน กลั่นแกล้ง เป็นต้น

2. การบำบัดทางสังคม (social treatment) เป็นกระบวนการการแก้ไข้ปัญหาเพื่อบรรเทาความรุนแรง หรือลดทอนความเสี่ยงที่จะนำไปสู่อุปสรรคในกระบวนการรักษาพยาบาล และการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยรวมถึงคุณภาพชีวิต กระบวนการบำบัดทางสังคมผู้ป่วยและครอบครัว มีหลากหลายรูปแบบ ไม่ว่าจะเป็นการให้คำปรึกษา การให้คำแนะนำ การจัดการทรัพยากรทางสังคม การสนับสนุนทางสังคม และการพิทักษ์สิทธิ ทั้งนี้การบำบัดทางสังคมขึ้นอยู่กับปัญหาหรือความเสี่ยงที่พบ กรณีผู้ป่วยผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะ มักพบปัญหาที่เข้าซ้อนทั้งทางด้านกาย จิต สังคม เพราะต้องใช้ระยะเวลารักษาต่อเนื่อง กระบวนการให้ความช่วยเหลือจึงต้องมีทั้งการช่วยเหลือเฉพาะหน้าและช่วยเหลือระยะยาว เพื่อไม่ให้ส่งผลกระทบต่อกระบวนการรักษา ไม่ว่าจะเป็น การช่วยเหลือค่ารักษาพยาบาล อุปกรณ์ทางการแพทย์ ค่าเดินทาง การให้คำแนะนำเรื่องสิทธิสวัสดิการต่าง ๆ หรือข้อมูลที่เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยและครอบครัว การเสริมพลังอำนาจให้ผู้ผู้ป่วยเห็น

คุณค่าหรือศักยภาพของตนเองในการจัดการปัญหาต่าง ๆ นอกจากนี้ ประสานงานเครือข่ายภาครัฐและภาคเอกชนในการสนับสนุนทรัพยากรช่วยเหลือผู้ป่วยและครอบครัว เช่น มารับ-ส่งผู้ป่วยไปพบแพทย์ตามนัด เป็นต้น

3. การป้องกันและเฝ้าระวังทางสังคม (social prevention and surveillance) เป็นกระบวนการป้องกันและเฝ้าระวังไม่ให้เกิดปัญหาสังคมที่ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาต่อเนื่อง การให้ความรู้ และคำแนะนำกับผู้ป่วยและครอบครัวเพื่อให้ตระหนักถึงปัญหาหรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น เช่น ปัญหาความรุนแรงในครอบครัว ปัญหาการตั้งครรภ์ไม่พึงประสงค์ ปัญหายาเสพติด เป็นต้น ตลอดจนมีการติดตามผ่านช่องทาง การสื่อสารทั้งทางโทรศัพท์ และวิดีโอคอล เพื่อประเมินและวินิจฉัยความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น นอกจากนี้ การประสานความร่วมมือกับหน่วยงานภาครัฐในพื้นที่ เช่น บ้านพักเด็กและครอบครัว สำนักงานพัฒนาสังคมและความมั่นคงของจังหวัด (พมจ.) เป็นต้น เพื่อช่วยป้องกันและเฝ้าระวังทางสังคมควบคู่กันไป

ความท้าทายปัจจุบัน สู่ความยั่งยืนในอนาคต

ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ดำเนินโครงการคลินิกเคลื่อนที่ฯ เพื่อเข้าถึงผู้ป่วยติดปกติบนใบหน้าและศีรษะเชิงรุก ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561 โดยนำร่องที่จังหวัดบุรีรัมย์ และขยายไปจังหวัดเชียงราย ในปี พ.ศ. 2562 และในปี พ.ศ. 2566 ได้ดำเนินโครงการคลินิกเคลื่อนที่ฯ โดยใช้เทคโนโลยีการสื่อสารทางไกล (telemedicine) ในการตรวจวินิจฉัยและวางแผนการรักษา ให้กับผู้ป่วยเพื่อให้เข้าถึงการรักษาได้อย่างรวดเร็ว และได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่อง มีคุณภาพ โดยได้รับความร่วมมือจากหน่วยงานภาครัฐและเอกชน ไม่ว่าจะกระทรวงสาธารณสุข เหล่ากาชาดจังหวัด สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด อาสาสมัครสาธารณสุขประจำหมู่บ้าน และมูลนิธิต่าง ๆ ในการค้นหาผู้ป่วยและสนับสนุนทรัพยากร มีทีมสหสาขาวิชาชีพของศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ที่มีความเชี่ยวชาญด้านต่าง ๆ ในการดูแลรักษา และติดตามผู้ป่วยเพื่อให้ความช่วยเหลือที่สอดคล้องกับปัญหาหรือความต้องการของผู้ป่วย

รูปแบบการดูแลทางสังคมผู้ป่วยคลินิกเคลื่อนที่ฯ มีการปรับเปลี่ยนเพื่อให้สอดคล้องกับบริบทและความเปลี่ยนแปลงทางสังคม ในระยะแรก (ปี พ.ศ. 2561-2562) ใช้วิธีการลงพื้นที่จังหวัดบุรีรัมย์และจังหวัดเชียงราย เก็บข้อมูลจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและครอบครัวที่เดินทางมาตรวจที่คลินิกเคลื่อนที่ฯ เพื่อประเมินและวินิจฉัยปัญหาสังคม และดำเนินการตามกระบวนการดูแลทางสังคม มีการถอดบทเรียนกระบวนการทำงานเพื่อปรับปรุง และวางแผนการทำงานต่อเนื่องภายใต้ความร่วมมือของหน่วยงานภาครัฐในพื้นที่ ในปัจจุบันมีการนำเทคโนโลยีเข้ามาใช้ในการประเมินและวินิจฉัยปัญหาสังคม ผ่านระบบออนไลน์ในรูปแบบวิดีโอคอล ซึ่งเป็นรูปแบบใหม่ในการดูแลทางสังคมผู้ป่วยคลินิกเคลื่อนที่ฯ โดยที่ผู้ป่วยไม่ต้องเดินทางมาพบนักสังคมสงเคราะห์ สามารถนัดเวลาล่วงหน้าในการพูดคุยโดยคำนึงถึงความสะดวกของผู้ป่วยและครอบครัวเป็นสำคัญ ลดระยะเวลาในการเดินทาง และลดค่าใช้จ่ายต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจากการเดินทาง ลดปัญหาการหยุดงานที่จะส่งผลกระทบต่อรายได้

เมื่อรูปแบบการดูแลทางสังคมผู้ป่วยคลินิกเคลื่อนที่ฯ มีการปรับเปลี่ยน ผู้เขียนซึ่งปฏิบัติงานวิชาชีพสังคมสงเคราะห์ มากกว่า 10 ปี จึงต้องมีการปรับตัวและปรับเปลี่ยนรูปแบบการทำงานจากเดิมที่ทำงานกับ

ผู้ป่วยและครอบครัวในรูปแบบการเผชิญหน้าโดยตรง มาเป็นระบบออนไลน์รูปแบบวิดีโอคอล แต่ในผู้ป่วยบางรายมีข้อจำกัดไม่สามารถใช้วิดีโอคอลได้ ต้องปรับเปลี่ยนเป็นใช้วิธีการพูดคุยทางโทรศัพท์ ทำให้ไม่สามารถประเมินสีหน้าและท่าทางตลอดจนอารมณ์ความรู้สึกของคู่สนทนาในประเด็นคำถามที่มีความละเอียดอ่อนได้ ส่งผลให้ความลุ่มลึกของข้อมูล เพื่อให้ได้มาซึ่งข้อเท็จจริงลดลง ดังนั้นจึงต้องมีการศึกษาเรียนรู้เพิ่มเติม และหาวิธีการดำเนินการ เพื่อลดข้อจำกัดในการทำงาน ตลอดจนประสานนักสังคมสงเคราะห์หรือนักวิชาชีพอื่นที่เกี่ยวข้องของหน่วยงานในพื้นที่ลงเยี่ยมบ้านผู้ป่วยเพื่อสัมภาษณ์ข้อมูลหรือหาข้อเท็จจริงเพิ่มเติม เพื่อให้การประเมินและวินิจฉัยปัญหาสังคมมีความครอบคลุมสภาพปัญหาและความต้องการของผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้การทำงานภายใต้ พรบ.คุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคล พ.ศ. 2562 (PDPA) ทำให้กระบวนการทำงานต้องระมัดระวังเรื่องการละเมิดข้อมูลส่วนบุคคล เพราะการหาข้อมูลเชิงลึกของผู้ป่วย บางข้อมูลเป็นประเด็นอ่อนไหวเพราะบาง โดยเฉพาะการประสานความช่วยเหลือระหว่างหน่วยงานในการให้ความช่วยเหลือผู้ป่วย การส่งข้อมูลหรือรูปภาพที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยต้องได้รับความยินยอมที่จะให้เปิดเผยข้อมูลส่วนตัวได้

ภายใต้ข้อจำกัดด้านต่าง ๆ การสร้างความยั่งยืนในการดูแลทางสังคมของผู้ป่วยในคลินิกเคลื่อนที่ฯ ถือเป็นเรื่องที่สำคัญ เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าถึงกระบวนการรักษาได้อย่างรวดเร็ว สร้างเสริมคุณภาพชีวิตให้ดีขึ้น และสามารถใช้ชีวิตในสังคมได้อย่างมีความสุข ดังนั้น การสร้างระบบการคัดกรองปัญหาทางสังคมในรูปแบบออนไลน์ ที่เน้นการประสานความร่วมมือจากภาคีเครือข่ายทางสังคมในพื้นที่ ช่วยคัดกรองปัญหาทางสังคมเบื้องต้นโดยใช้แบบคัดกรองปัญหาทางสังคม และส่งข้อมูลผ่านระบบออนไลน์ของศูนย์สมเด็จพะเทพรัตน์ฯ จะทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงกระบวนการดูแลทางสังคมได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้การขยายเครือข่ายภาคประชาชนให้เข้ามามีส่วนร่วมค้นหาผู้ป่วย ด้วยการจัดอบรมให้ความรู้และสร้างความเข้าใจเรื่องความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะ ตลอดจนการดูแลที่ครอบคลุมทางด้านกาย จิตและสังคมให้กับประชาชนในชุมชนโดยทีมสหวิชาชีพของศูนย์สมเด็จพะเทพรัตน์ฯ จะช่วยให้ประชาชนมีความรู้ความเข้าใจเพิ่มมากขึ้น และสามารถเป็นเครือข่ายในการช่วยค้นหาผู้ป่วยให้กับคลินิกเคลื่อนที่ฯ ได้อีกทางหนึ่ง

บทสรุป

การดูแลทางสังคมผู้ป่วยคลินิกเคลื่อนที่ฯ เป็นการดูแลที่ต้องใช้ทั้งศาสตร์และศิลป์เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถจัดการปัญหาที่เกิดขึ้นได้ ด้วยศักยภาพมีอยู่ในตัวเอง โดยมีนักสังคมสงเคราะห์ทำหน้าที่เป็นผู้จัดการรายกรณี (case manager) เป็นผู้ประสานงาน พิทักษ์สิทธิ และจัดหาทรัพยากรที่จำเป็นซึ่งมีรูปแบบการดูแลทางสังคมและกระบวนการทำงานมีความยืดหยุ่นตามบริบทของสังคมและสภาพปัญหาของผู้ป่วยแต่ละราย มีการนำเทคโนโลยีการสื่อสารทางไกลเข้ามาใช้ในการทำงาน สามารถอำนวยความสะดวกและช่วยลดระยะเวลา ลดภาระค่าใช้จ่ายให้กับผู้ป่วยและครอบครัวได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้กระบวนการทำงานที่ตั้งอยู่บนพื้นฐานการมีส่วนร่วมของผู้ป่วย ครอบครัว ชุมชน และภาคีเครือข่ายทั้งภาครัฐและเอกชน จะทำให้สามารถขับเคลื่อนระบบการให้บริการสุขภาพที่ยั่งยืนให้ผู้ป่วยที่อยู่ในพื้นที่ห่างไกลได้เข้าถึงการรักษาได้อย่างทั่วถึง

เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการพัฒนางานสังคมสงเคราะห์ในโรงพยาบาล; สมาคมนักสังคมสงเคราะห์ทางการแพทย์ไทย; ชมรมนักสังคมสงเคราะห์ทางการแพทย์ สำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข. งานสังคมสงเคราะห์ทางการแพทย์. ใน: เยาวเรศ คำมะนาด, พลกฤษณ์ เพ็ชรหาญ, บรรณาธิการ. มาตรฐานการประกอบวิชาชีพทางสังคมสงเคราะห์ทางการแพทย์. ลำปาง: ลำปางกิจเจริญการพิมพ์; 2565. น. 15.
2. กิตติมา สุริยกานต์. บทบาทของงานสังคมสงเคราะห์ในการประเมินผู้ป่วยแบบองค์รวม. ใน: นนท์ โรจน์วชิรนนท์, บรรณาธิการ. หน้าต่างที่เปลี่ยนได้. กรุงเทพฯ: บริษัท อัมรินทร์ พรินติ้ง แอนด์ พับลิชชิ่ง จำกัด (มหาชน); 2561. น. 444.

บทบาทนักจิตวิทยาคลินิก ในคลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพ ศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ (clinical psychologist's role in H.R.H. Princess Sirindhorn mobile craniofacial clinic)

ชุตินภรณ์ ปัญญาคำ

บทนำ

โครงการคลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพของศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ เป็นการทำงานเชิงรุกเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะได้เข้าถึงการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพภายใต้ความร่วมมือจากหน่วยงานสาธารณสุขจังหวัดในแต่ละท้องถิ่นเป้าหมาย ภาคเอกชนที่สนับสนุนด้านงบประมาณ และทีมผู้เชี่ยวชาญสหสาขาวิชาชีพ โดยมีหลักการดำเนินงานแบ่งออกเป็น 3 ด้าน คือ “ค้นหา รักษา และติดตาม” และสอดคล้องกับภารกิจของศูนย์สมเด็จพระเทพรัตนฯ ที่ให้การรักษารอบคลุม 3 มิติ คือ “กาย ใจ สังคม” นักจิตวิทยาคลินิกมีบทบาทในโครงการคลินิกเคลื่อนที่สหสาขาวิชาชีพในขั้นตอน รักษา และติดตาม ในบทบาทการดูแลด้านจิตใจ เป็นการส่งเสริมสุขภาพจิตที่ดี และป้องกันปัญหาด้านสุขภาพจิตแก่ผู้ป่วยและผู้ปกครอง เพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีคุณภาพชีวิตที่ดีต่อไป

ในฐานะของผู้เขียนที่ทำงานเป็นนักจิตวิทยาคลินิกมากกว่า 10 ปี พบว่าผู้ป่วยกลุ่มโรคความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะนั้นนอกจากจะส่งผลกระทบต่อสุขภาพกายของผู้ป่วยแล้วยังส่งผลกระทบต่อจิตใจของผู้ป่วยอีกด้วย เนื่องจากความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะเป็นความผิดปกติที่สามารถเห็นได้ชัด ไม่เพียงตัวผู้ป่วยที่ได้รับผลกระทบนี้ ผู้ปกครองก็ได้รับผลกระทบด้วยเช่นกันไม่ว่าจะเป็นผลกระทบต่อการทำงานเนื่องจากผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องมารับการตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องทำให้ผู้ปกครองต้องหยุดงานเพื่อพาผู้ป่วยมารับการตรวจรักษา หรือในผู้ป่วยบางรายที่มีปัญหาด้านพัฒนาการ การเรียนรู้ ทำให้ผู้ปกครองต้องดูแลใกล้ชิด อีกทั้งปัญหาด้านเศรษฐกิจ การเดินทางจากต่างจังหวัดเพื่อมารับบริการตรวจรักษาในโรงพยาบาลที่มีความพร้อม



ด้านบุคลากรและอุปกรณ์การแพทย์ เป็นต้น จึงทำให้ผู้เขียนได้วางแผนรูปแบบการทำงานด้านสุขภาพจิตให้ครอบคลุมองค์รวมทั้ง 4 งาน คือ **ส่งเสริม ป้องกัน บำบัด และฟื้นฟู** เบื้องต้นเมื่อได้รับข้อมูล ของผู้ป่วยจากการลงทะเบียนมาในแบบฟอร์มออนไลน์ของคุณ์สมเด็จพะเทพรัตน์ฯ นักจิตวิทยาคลินิกจะให้บริการด้านสุขภาพจิตโดยการสัมภาษณ์และให้ข้อมูลเบื้องต้นสำหรับกรณีดูแลด้านอารมณ์จิตใจ ทั้งในรายที่มีพื้นฐานความมั่นคงทางจิตใจที่ดีเป็นต้นทุนอยู่แล้ว โดยการส่งเสริมจุดแข็งของครอบครัวเพื่อเป็นกำลังใจในการก้าวข้ามปัญหาและอุปสรรคไปได้ หรือในรายที่พบว่ามีความโน้มเอียงที่จะมีปัญหาด้านสุขภาพจิตก็จะให้คำแนะนำปรึกษา ส่งเสริมทักษะการดูแลจิตใจผ่านระบบสื่อสารทางไกล (telemedicine) และมีการติดตามเป็นระยะ

สำหรับงานป้องกันเพื่อมิให้เกิดปัญหาสุขภาพจิตของผู้ป่วยและครอบครัว เช่น ปัญหาพัฒนาการพฤติกรรม การเรียน การปรับตัวและภาวะความเครียด ซึ่งปัญหาเหล่านี้จะได้มาจากการสัมภาษณ์ ทำแบบประเมินภาวะความเครียด การคัดกรองปัญหาพัฒนาการโดยใช้แบบประเมินพัฒนาการเพื่อคัดกรองเบื้องต้น ซึ่งข้อมูลดังกล่าวสามารถทำผ่านระบบสื่อสารทางไกลได้ บางรายที่มีนัดหมายกับแพทย์ที่ศูนย์สมเด็จพะเทพรัตน์ฯ แล้วก็สามารถรับบริการตรวจวินิจฉัยทางจิตวิทยากับนักจิตวิทยาคลินิกโดยตรงได้ หรือบางรายก็ประสานความร่วมมือในทีมสุขภาพจิตของโรงพยาบาลในภูมิภาคเพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวไม่ต้องเดินทางมาที่กรุงเทพฯ เป็นการลดระยะเวลาการเดินทาง นักจิตวิทยาคลินิกจะใช้วิธีการหลายรูปแบบในการดูแลสุขภาพจิต เช่น ให้ความรู้พื้นฐานด้านพัฒนาการตามช่วงวัย การเลี้ยงดู เทคนิคการจัดการกับความเครียด และการดูแลสุขภาพจิตเบื้องต้น เพื่อให้ผู้ป่วยและผู้ปกครองมีทักษะในการดูแลจิตใจ เป็นการป้องกันไม่ให้เกิดปัญหาสุขภาพจิตในอนาคตได้

ในกรณีที่ผู้ป่วยหรือผู้ปกครองมีภาวะของปัญหาสุขภาพจิตเกินกว่าที่จะจัดการได้ด้วยตัวเองจำเป็นต้องเข้าสู่กระบวนการบำบัดรักษา นักจิตวิทยาคลินิกจะให้การบำบัดตามสภาพปัญหาของแต่ละราย เช่น ให้คำปรึกษาเชิงลึก การทำจิตบำบัด ซึ่งสามารถทำได้ทั้งผ่านระบบสื่อสารทางไกล (telemedicine) และการตรวจแบบผู้ป่วยนอกที่ศูนย์สมเด็จพะเทพรัตน์ฯ และมีการติดตามเป็นระยะ

งานที่ศูนย์สมเด็จพะเทพรัตน์ฯ ให้ความสำคัญและต้องทำร่วมกันกับทุกวิชาชีพ คือการฟื้นฟูจิตใจและสังคมผ่านกิจกรรมต่าง ๆ โดย มีกิจกรรมเพื่อสนับสนุนด้านอารมณ์จิตใจอย่างต่อเนื่องคือ **โครงการชีวิตนี้ยังมีหวัง** ที่จัดกิจกรรมสนุกสุขสันต์วันพบปะครอบครัวฯ จัดมาแล้วกว่า 8 ครั้ง เพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวได้มามีกิจกรรมร่วมกันถือเป็นกิจกรรมวันเด็กของผู้ป่วยก็ว่าได้ นอกจากผู้ป่วยจะได้รับความสนุกสนานจากการได้เที่ยว ได้เล่นแล้วยังเป็นกิจกรรมที่สร้างความสัมพันธ์ในครอบครัวได้เป็นอย่างดี จากโครงการดังกล่าวทำให้นักจิตวิทยาคลินิกและทีมสหสาขาได้ต่อยอดกิจกรรมเพื่อช่วยฟื้นฟูจิตใจและสังคมให้กับผู้ป่วยและครอบครัว ได้แก่ **โครงการสร้างความนับถือตนเองของผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่มีความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะ** โดยมุ่งหมายให้ผู้ป่วยได้มีความนับถือตนเอง สร้างความเข้มแข็งในจิตใจ สามารถจัดการกับปัญหาและอยู่อย่างปกติสุข มีการดำเนินการมาแล้ว 1 ครั้ง ในปี พ.ศ. 2565 กับผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นจำนวน 9 คน พบว่าหลังเข้าร่วมกิจกรรมผู้ป่วยมีคะแนนความนับถือตนเองเพิ่มขึ้น 8 คน และ**โครงการเกษตรเต็มฝัน** ได้ดำเนินการมาแล้ว 2 ครั้ง ในปี พ.ศ. 2561 และปี พ.ศ. 2562 โดยมีเป้าหมายเพื่อส่งเสริมการประกอบอาชีพด้านเกษตรกรรมให้กับผู้ป่วย ส่งเสริมความสามารถและศักยภาพของผู้ป่วยในการช่วยเหลือตนเอง และการ

มีอาชีพ เสริมรายได้ให้แก่ครัวเรือนเป็นการพัฒนาคุณภาพชีวิตอย่างยั่งยืน และพึ่งพาตนเองได้

จากเนื้องานดังกล่าวจะเห็นว่าการให้การดูแลด้านจิตใจของผู้ป่วยและผู้ปกครองเป็นงานที่ต้องดูแลควบคู่ไปกับการรักษาทางกาย และต้องมีการปรับเปลี่ยนให้เข้ากับสถานการณ์ปัจจุบันและสอดคล้องกับตัวผู้ป่วยและครอบครัวให้มากที่สุด เพื่อพัฒนาและส่งเสริมคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

นวัตกรรมการส่องกล้อง ลำไส้ใหญ่ เพื่อเพิ่มคุณภาพในการวินิจฉัย และรักษา (innovation for improving the quality of diagnostic and therapeutic colonoscopy)

สุกิจ ภัทรเจียรพันธุ์

บทนำ

ปัจจุบันในประเทศไทย มะเร็งลำไส้ใหญ่พบมากที่สุดเป็นอันดับ 3 ถือเป็นร้อยละ 11 ของมะเร็งทั้งหมด และส่วนมากร้อยละ 60-70 ของผู้ป่วยจะเป็นระยะที่ 3 หรือ 4 เมื่อได้รับวินิจฉัย⁽¹⁾ ซึ่งสะท้อนถึงการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ของประชากรชาวไทยในอัตราส่วนต่ำมาก การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วยการส่องกล้องนอกจากจะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่แล้ว ยังสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ด้วยการตัดติ่งเนื้อที่พบ โดยมีการศึกษาว่าการส่องกล้องคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งได้มากถึงร้อยละ 60-90^(2, 3)

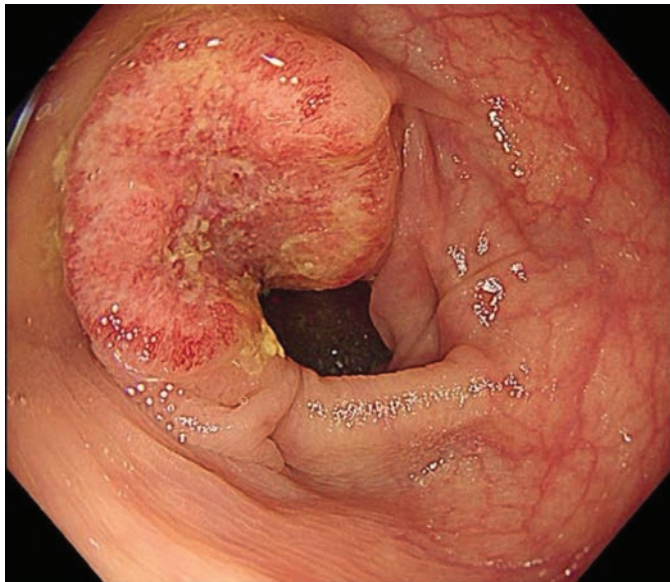
แม้ว่าการส่องกล้องลำไส้ใหญ่จะเป็นมาตรฐานสูงสุด (gold standard) ในการตรวจลำไส้ใหญ่ แต่ก็ไม่สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ทั้งหมด มีรายงานการพบมะเร็งหลังส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในเวลาสั้น ซึ่งอาจเกิดจากการพลาดไม่เห็นติ่งเนื้อ หรือตัดติ่งเนื้อออกไม่หมด นอกจากนี้การตัดติ่งเนื้อยังอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนอันตรายคือ เลือดออกปริมาณมาก หรือลำไส้ใหญ่ทะลุ การคิดค้นนวัตกรรมการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นการแก้ไขปัญหาเหล่านี้ ทั้งในส่วนอุปกรณ์ (hardware) และส่วนชุดคำสั่ง (software) ต่าง ๆ



ในบทความนี้ผู้ประพันธ์จะเน้นนวัตกรรมการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อเพิ่มคุณภาพที่สำคัญคือ การค้นหา
ติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ การให้การวินิจฉัย และการตัดติ่งเนื้อผ่านกล้อง

1. นวัตกรรมในการค้นหาติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ (innovation for improving adenoma detection)

ในปัจจุบันการส่องกล้องลำไส้ใหญ่เป็นหัตถการที่ยังไม่สมบูรณ์ ไม่สามารถค้นหาติ่งเนื้อและป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ทั้งหมด มีรายงานการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังการส่องกล้อง (post-colonoscopy colorectal cancer) มากถึงร้อยละ 2.6-9⁽⁴⁻⁸⁾ (รูปที่ 1) ซึ่งอาจเกิดจากติ่งเนื้อที่คลาดไปจากการส่องกล้อง (missed adenoma) เนื่องจากที่เกิเกิดขึ้นใหม่ (new lesions) หรือเนื่องจากที่ตัดไม่หมด (incompletely resected lesions)⁽⁹⁾ จากการศึกษาพบว่าติ่งเนื้อที่คลาดไปจากการส่องกล้องเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังการส่องกล้อง Rex และคณะ ทำการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ 2 ครั้งในผู้ป่วยคนเดียวกัน พบว่าแม้ติ่งเนื้อที่มีขนาดใหญ่มากกว่า 1 ซม. แพทย์ผู้ส่องกล้องยังมีโอกาสคลาดไปสูงถึงร้อยละ 6⁽¹⁰⁾ โดยรูปร่างของติ่งเนื้อเป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มโอกาสคลาดติ่งเนื้อ คือ ติ่งเนื้อที่มีรูปร่างแบนราบ (sessile or flat polyp) มีโอกาสคลาดมากกว่าติ่งเนื้อที่มีก้าน (pedunculated polyp) ถึง 5 เท่า⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ อายุมาก การเตรียมลำไส้ไม่ดี ตำแหน่งลำไส้ฝั่งขวา การใช้เวลาออกกล้องน้อยกว่า 6 นาที และความสามารถของแพทย์ที่ทำการส่องกล้องเป็นปัจจัยเสี่ยงของการคลาดติ่งเนื้อ⁽¹²⁾ ดังนั้นอาจสรุปได้ว่าการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ยังต้องการความชำนาญของแพทย์ การใช้อุปกรณ์และเทคโนโลยีใหม่ ๆ มาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการค้นหาติ่งเนื้อให้ดีขึ้น



รูปที่ 1. มะเร็งลำไส้ใหญ่ที่พบหลังการส่องกล้องไม่นาน (post-colonoscopy colorectal cancer)

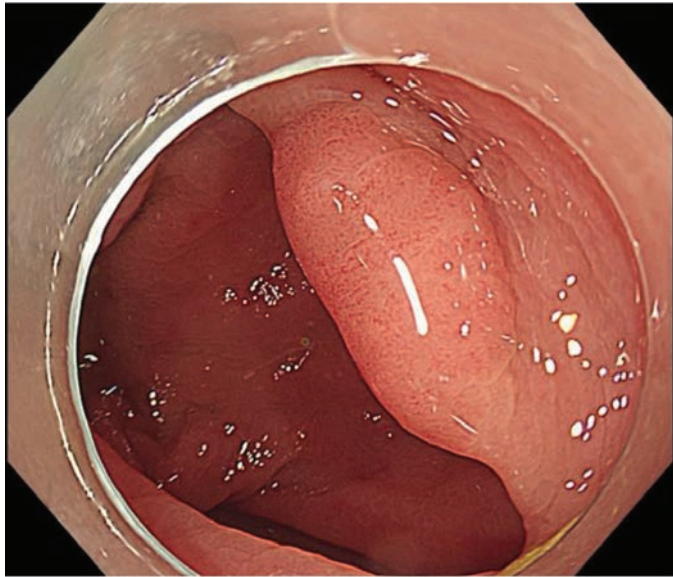
ในบทความนี้จะขอก้าวถึงนวัตกรรมการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในการค้นหาติ่งเนื้อที่สำคัญ ดังนี้

1. การใช้อุปกรณ์เปิดเยื่อบุลำไส้ใหญ่ (mucosal exposure devices)

ในปัจจุบันมีอุปกรณ์เปิดเยื่อบุลำไส้ใหญ่หลายชนิด เช่น transparent cap, endocuff vision, EndoRings หรือ G-EYE อย่างไรก็ตามในประเทศไทยมีเพียง transparent cap และ endocuff vision เท่านั้นที่หาซื้อได้ในตลาด จึงขอกล่าวเพียงอุปกรณ์ 2 ชนิดนี้

1.1 การใช้ cap ช่วยหารอยโรคในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (cap-assisted colonoscopy)

การใส่ transparent cap ที่หน้ากล้องนั้น (รูปที่ 2) ช่วยให้แพทย์สามารถตรวจพบลำไส้เปิดให้เห็น รอยโรคที่อาจซ่อนอยู่ข้างหลัง ซึ่งช่วยลดการคลาดรอยโรค จาก meta-analysis ของ randomized controlled trials (RCTs) พบว่า cap-assisted colonoscopy ช่วยเพิ่มการพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่จริง แต่เพิ่มเพียงเล็กน้อย [relative risk (RR) 1.08; 95% confidence interval (CI) 1.00-1.17]⁽¹³⁾ ผู้นิพนธ์มีความเห็นว่าการใช้ cap อาจช่วยเพิ่มการดูติ่งเนื้อที่อยู่หลังรอยพับจริงแต่ก็ทำให้การมองเห็น (visual field) แคบลงและมีลดลง แพทย์ผู้ทำการส่องกล้องจึงไม่นิยมใช้วิธีนี้ในการส่องกล้องปกติ



รูปที่ 2. การใช้ transparent cap ช่วยหารอยโรคขณะส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (cap-assisted colonoscopy)

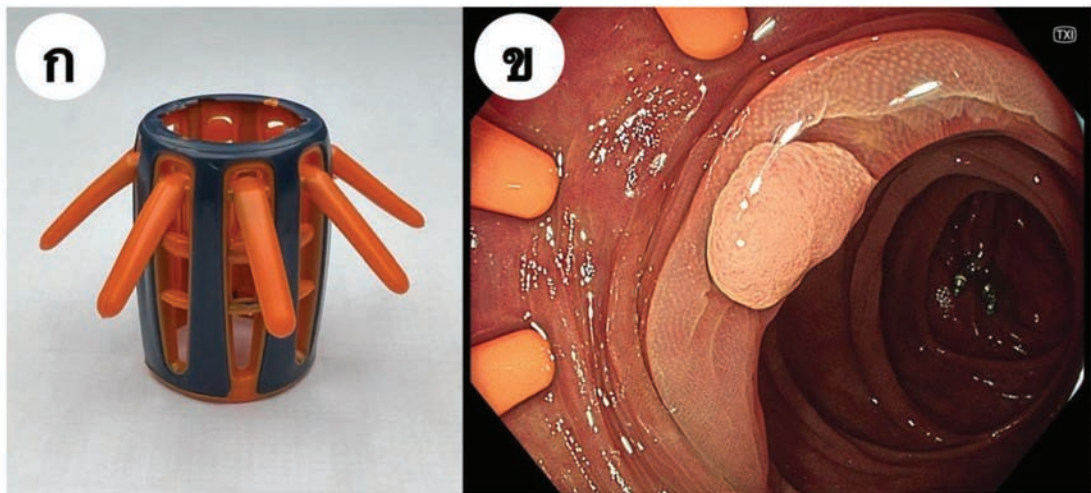
1.2 Endocuff vision

อุปกรณ์ endocuff vision (รูปที่ 3ก) เป็นเครื่องมือที่ใช้ติดปลายกล้องส่องลำไส้เพื่อเปิดรอยพับลำไส้ใหญ่ออกให้เห็นเยื่อบุลำไส้ใหญ่มากขึ้น (รูปที่ 3ข) ถือเป็นอุปกรณ์รุ่นที่ 2 ที่พัฒนามาจากอุปกรณ์รุ่นแรก ที่ชื่อ endocuff โดย endocuff vision นั้นได้เพิ่มความยาวของแขนเปิดลำไส้ใหญ่มากขึ้น และลดจำนวนแถวของแขนเหลือเพียงแถวเดียว เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการเปิดเยื่อบุลำไส้ใหญ่และลดการบาดเจ็บต่อเยื่อบุลำไส้ใหญ่ลง

มีหลาย RCTs พบว่าการใช้ endocuff vision สามารถเพิ่มการพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ได้ ร้อยละ 6-10⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ แต่ในบาง RCTs กลับพบว่า endocuff vision ไม่ได้ช่วยเพิ่มการพบติ่งเนื้อแต่อย่างใด⁽¹⁷⁻²¹⁾ ปี ค.ศ. 2021

Patel และคณะ ได้ทำ meta-analysis เปรียบเทียบการใช้ endocuff vision กับการส่องกล้องปกติ พบว่า การใช้ endocuff vision สามารถช่วยเพิ่ม adenoma detection rate ได้ร้อยละ 4 (RR 1.12; $P = 0.02$) และเมื่อวิเคราะห์เฉพาะในแพทย์ส่องกล้องที่มี adenoma detection rate น้อยกว่าร้อยละ 30 พบว่า endocuff vision จะเพิ่มการพบติ่งเนื้อได้ดีมากยิ่งขึ้นถึงร้อยละ 9.4⁽²²⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานประโยชน์อื่นของ endocuff vision เช่น ลดเวลาที่ใช้ในการถอยกล้อง 1.9 นาที โดยประสิทธิภาพการพบติ่งเนื้อเท่าเดิม⁽¹⁹⁾ ลดเวลาในการตัดติ่งเนื้อครั้งหนึ่งต่อการตัดหนึ่งครั้ง เพราะ endocuff vision ช่วยให้กล้องนิ่งขึ้นจากแขนที่ช่วย เกาะลำไส้ใหญ่⁽²⁰⁾

ผู้นิพนธ์ได้ทำการศึกษาแบบ randomized controlled พบว่า endocuff vision สามารถช่วยเพิ่ม การพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ได้สูงถึงร้อยละ 13 เทียบกับการส่องกล้องมาตรฐาน แม้ทำการศึกษาในผู้ส่องกล้องที่ เชี่ยวชาญมี adenoma detection rate มากกว่าร้อยละ 40 โดยติ่งเนื้อที่พบมากขึ้นเป็นติ่งเนื้อขนาดเล็กกว่า 5 มม. ติ่งเนื้อที่อยู่ลำไส้ใหญ่ฝั่งขวา และติ่งเนื้อรูปร่างแบน การศึกษานี้มีจุดน่าสังเกตคือ ผู้นิพนธ์ใช้วิธีการถอย กล้องโดยใช้ปลายกล้องเกี่ยวรอยพับลำไส้ใหญ่ในลำไส้ใหญ่ฝั่งขวา เสมือนวิธีปกติที่ไม่ได้ใช้ endocuff vision เพราะรอยพับลำไส้ใหญ่ฝั่งขวามีความลึก การถอยตรง (straight withdrawal) แม้ใช้ endocuff vision ยังสามารถคลาตรอยโรคได้อยู่⁽²³⁾ อาจสรุปได้ว่า วิธีการใช้ endocuff vision มีผลต่อประสิทธิภาพของอุปกรณ์ แม้ใช้ endocuff vision ยังควรถอยกล้องเพื่อเกี่ยวเปิดรอยพับในลำไส้ฝั่งขวาร่วมด้วย



รูปที่ 3. การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ด้วย endocuff vision ก. อุปกรณ์ endocuff vision ข. แขนของอุปกรณ์ ช่วยเปิดรอยพับลำไส้ใหญ่ให้เห็นติ่งเนื้อที่ซ่อนอยู่ด้านหลัง

2. การพ่นสีบนเยื่อลำไส้ใหญ่ (chromoendoscopy)

การพ่นสี indigo carmine (รูปที่ 4) หรือ methylene blue ทำให้เห็นลักษณะเยื่อลำไส้ใหญ่ ชัดเจนขึ้น การพ่นสีนั้นนอกจากใช้แบ่งชนิดของติ่งเนื้อแล้วยังสามารถช่วยเพิ่มการพบติ่งเนื้อได้อีกด้วย โดยจะมีประโยชน์มากในติ่งเนื้อที่แบนมองเห็นยาก โดย Pohl และคณะ ทำการศึกษาแบบ randomized controlled เปรียบเทียบการพ่นสีทั้งลำไส้ใหญ่ด้วย indigo carmine (pancolonic chromoendoscopy) กับการ

ส่องกล้องปกติ พบว่า pancolonial chromoendoscopy ช่วยเพิ่มอัตราการพบติ่งเนื้อ (ร้อยละ 46.2 และ 36.3 $P = 0.002$) โดยส่วนใหญ่ที่พบมากขึ้นเป็นติ่งเนื้อแบนราบ⁽²⁴⁾ ในขณะที่อีกการศึกษาใช้กล้อง high-definition colonoscope เทียบ pancolonial chromoendoscopy กับส่องกล้องปกติ พบว่า pancolonial chromoendoscopy เพิ่มการพบติ่งเนื้อได้แต่เพิ่มเพียงเล็กน้อย คือ เพิ่มจำนวนของติ่งเนื้อแบนราบที่พบต่อคน (0.6 และ 0.4, $P = 0.01$) จำนวนของติ่งเนื้อเล็กกว่า 5 มม. ที่พบต่อราย (0.8 และ 0.7, $P = 0.03$)⁽²⁵⁾ ข้อจำกัดของ chromoendoscopy คือ ใช้เวลาส่องกล้องนานขึ้น และหาซื้อยากในบางประเทศ



รูปที่ 4. สี indigo carmine ที่ห้องส่องกล้อง surgical endoscopy โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ผลิตเอง และรูปติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่หลังพ่นสี

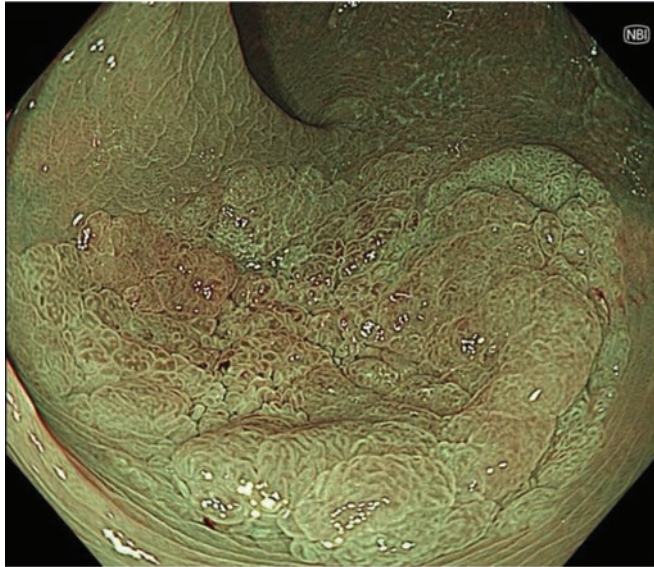
3. การปรับปรุงภาพเพื่อเพิ่มการพบติ่งเนื้อ (image-enhancing methods to optimize colonic polyp detection)

เนื่องจากการทำ pancolonial chromoendoscopy นั้นมีความยากลำบากในการหาซื้อ และเสียเวลาในการส่องกล้องนานขึ้นมาก ในปัจจุบันจึงมีการใช้ image-enhanced endoscopy (IEE) ซึ่งเป็น virtual chromoendoscopy เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการค้นหาติ่งเนื้อ ซึ่งสามารถใช้ได้สะดวก กดเพียงปุ่มเดียวในการเปิดหรือปิด และมีอยู่ในอุปกรณ์ประมวลผลภาพการส่องกล้องอยู่แล้ว วิธีนี้จึงเป็นที่นิยมมากกว่ามากทั่วโลก IEE นั้นมีอยู่หลายชนิด ขึ้นกับกล้องส่องลำไส้ใหญ่ที่ใช้ ในที่นี้ผู้เขียนจะขอกกล่าวถึง IEE เพียงบางชนิดที่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน

3.1 การปรับแสงสีโดย narrow band imaging (NBI)

การปรับแสงสีด้วย NBI นั้นเป็นการใส่ตัวกรองสีจากต้นกำเนิดแสงให้แคบลงเหลือเพียงแสงสีน้ำเงินที่ 415 นาโนเมตรและสีเขียวที่ 549 นาโนเมตร ทำให้เห็นพื้นผิวเยื่อและเส้นเลือดเล็กชัดเจนขึ้น (รูปที่ 5) มีหลายการศึกษาเพื่อหาบทบาทของ NBI ในการช่วยเพิ่มการพบรอยโรค ถ้าเป็น NBI รุ่นเก่า จะไม่สามารถ

ช่วยเพิ่ม adenoma detection rate ได้ เพราะจอคอนข้างมีดสังเกดตั้งเนื่อยาก^(26, 27) ในขณะที่ถ้าเป็น NBI รุ่นใหม่ที่ปรับปรุงให้ชัดและสว่างขึ้นแล้ว พบว่าการถอยกล้องด้วย NBI เมื่อเทียบกับการถอยกล้องปกติแล้ว การใช้ NBI จะช่วยเพิ่มการพบตั้งเนื่ออย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 48.3 และ 34.4 ตามลำดับ $P = 0.01$)⁽²⁸⁾ อย่างไรก็ตาม ผู้นิพนธ์เห็นว่าแม้ NBI รุ่นใหม่จะสว่างขึ้นแต่ก็ยังมืดกว่ามากเมื่อเทียบกับ white light imaging ประกอบกับภาพที่เห็นใน NBI จะเป็นสีเขียวและดำ ทำให้แพทย์ผู้ส่องกล้องไม่คุ้นเคย และตาล้า ใช้หารอยโรค และตั้งเนื่อลำบาก NBI จึงไม่เป็นที่นิยมในการใช้ค้นหารอยโรค



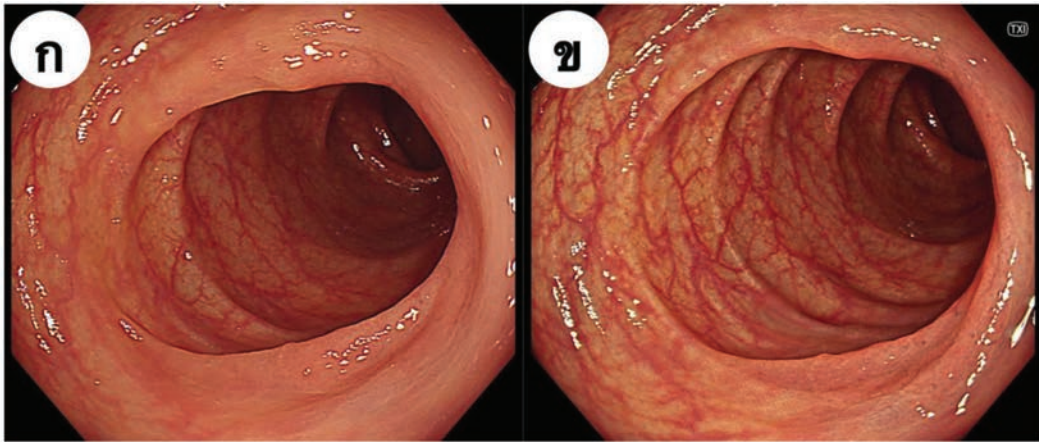
รูปที่ 5. การปรับแสงสีด้วยวิธี narrow band imaging

3.2 การปรับแสงสีโดย texture and color enhancement imaging (TXI)

ล่าสุดบริษัท Olympus ได้ออกตัวประมวลผลวิดีโอใหม่ชื่อ EVIS X1 ซึ่งมีการทำงานหลายอย่างที่ดีขึ้น

หนึ่งในนั้นคือ การปรับแสงสีด้วย TXI ซึ่งช่วยทำให้รายละเอียด ความสว่าง และสีภาพ ดีมากขึ้นกว่าเดิมในการหาตั้งเนื่อ TXI มีอยู่ 2 แบบ คือ TXI mode 1 ที่มีการปรับทั้งรายละเอียด ความสว่างและสีของภาพ ช่วยให้การมองเห็นรอยโรคเพิ่มขึ้นมากที่สุด แต่รายละเอียดภาพจะเป็นสีชมพูและมีการตัดกันของสีสูงมาก ซึ่งอาจทำให้ตาของแพทย์ผู้ส่องกล้องล้าได้ง่าย อีกแบบหนึ่ง คือ TXI mode 2 จะมีการปรับเพียงรายละเอียดและความสว่าง ทำให้เห็นรอยโรคดีขึ้น และภาพที่ได้เป็นภาพที่เหมือน white light imaging ที่แพทย์ผู้ส่องกล้องคุ้นเคย เหมาะกับการใช้ในส่องกล้องเพื่อคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ Sakamoto และคณะทำการศึกษา retrospective study พบว่าการใช้ TXI ช่วยเพิ่มการพบตั้งเนื่อลำไส้ใหญ่เมื่อเทียบกับการส่องกล้องปกติ (ร้อยละ 58.2 และ 46.8 ตามลำดับ)⁽²⁹⁾ นอกจากนี้ multicenter RCT ของ Antonelli และคณะ พบว่า TXI ช่วยเพิ่มการพบตั้งเนื่อลำไส้ใหญ่เมื่อเทียบกับการส่องกล้องปกติอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (ร้อยละ 58.9 และ 42.7 ตามลำดับ)⁽³⁰⁾ ในปัจจุบันห้องส่องกล้อง surgical endoscopy โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ใช้ TXI mode

2 ในการค้นหารอยโรคขณะส่องกล้องทุกเคส เพราะสามารถเพิ่มการเห็นรอยโรคได้ชัด โดยที่ภาพที่เห็นยังมีความคล้ายกับ white light imaging ที่คุ้นเคย (รูปที่ 6)



รูปที่ 6. ก. ดึงเนื้อลำไส้ใหญ่ชนิดแบนราบเมื่อใช้ white light high-definition colonoscope ปกติ ข. การใช้ texture and color enhancement imaging mode 2 ดูดึงเนื้อเดียวกัน ช่วยให้เห็นได้ง่ายขึ้น

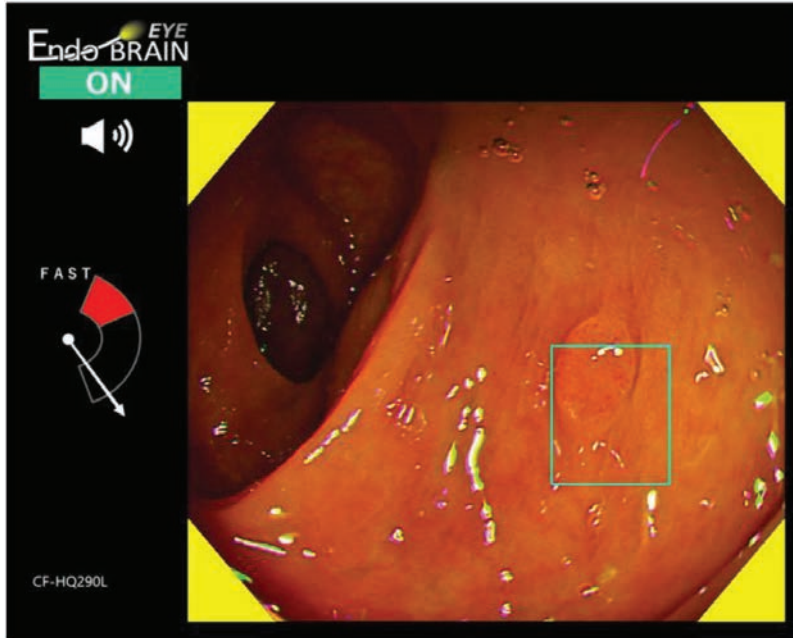
4. การใช้ปัญญาประดิษฐ์เพื่อช่วยค้นหาติ่งเนื้อ (artificial intelligence to optimize colonic polyp detection)

การที่แพทย์ผู้ส่องกล้องไม่สามารถจำแนกรอยโรคที่อยู่ตรงหน้าได้ (recognition failure) เป็นสาเหตุหลักของการพลาดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ (missed adenoma)⁽³¹⁾ ซึ่งอาจเกิดจากความเห็นตื้นเขิน การเสียสมาธิจากสิ่งรบกวน หรือความใจร้อน ซึ่งสิ่งเหล่านี้เป็นธรรมชาติของมนุษย์ อีกทั้งบางรอยโรคกลมกลืนไปกับลำไส้ใหญ่ ทำให้สังเกตได้ยากแม้จะเป็นแพทย์ส่องกล้องที่มีความเชี่ยวชาญ ดังนั้นโลกยุคปัจจุบันจึงมีการใช้ปัญญาประดิษฐ์ (Artificial Intelligence หรือ AI) เพื่อช่วยในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ทั้งในแง่ช่วยค้นหาติ่งเนื้อและการให้วินิจฉัยติ่งเนื้อ⁽³²⁾

การพัฒนา AI เพื่อช่วยในการค้นหาติ่งเนื้อ หรือ computer-aided detection (CADe) นั้นถือเป็นสิ่งแรกของการส่องกล้องที่นำ AI เข้ามาช่วย โดยจะมีการเมื่อติดกล้องอุปกรณ์เพิ่มแล้ว เมื่อ CADe พบติ่งเนื้อ จะมีการแสดงกล่องสี่เหลี่ยมรอบติ่งเนื้อ และร้องเตือนเพื่อให้แพทย์ผู้ส่องกล้องทราบ (รูปที่ 7) ปัจจุบันมีระบบ CADe วางจำหน่ายอยู่มากมายในท้องตลาด ซึ่งมีวิธีการพัฒนาระบบแตกต่างกัน จาก meta analysis ของ 5 การศึกษาแบบ randomized controlled ในผู้ป่วย 4,354 ราย พบว่า CADe เพิ่มการพบติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการส่องกล้องปกติ (ร้อยละ 36.6 และ 25.2 ตามลำดับ) นอกจากนี้จำนวนของติ่งเนื้อที่พบต่อการส่องกล้องยังมากขึ้นถ้าใช้ CADe ไม่ว่าจะเป็นติ่งเนื้อขนาดเล็ก หรือใหญ่ รูปร่างของติ่งเนื้อแบนราบ หรือนูน⁽³³⁾

ข้อด้อยของ CADe คือการร้องเตือนที่ผิดพลาด (false-positive detection) ซึ่งพบได้บ่อยเมื่อระบบพบอุจจาระที่ค้างอยู่ รอยพับลำไส้ รูเปิดไส้ติ่ง รูเปิด ileocecal valve หรือรอยตัดติ่งเนื้อเดิมของลำไส้ ซึ่งทำให้เสียเวลาในการถอยกล้องมากขึ้น และก่อให้เกิดความรำคาญต่อแพทย์ผู้ส่องกล้อง อย่างไรก็ตาม

Hassan และคณะ ได้ศึกษาเรื่องนี้ พบว่าโดยเฉลี่ยมีการร้องเตือนผิดพลาดประมาณ 27 ครั้งต่อการส่องกล้อง และทำให้เสียเวลาเพิ่มขึ้น 0.2 ± 0.9 วินาทีต่อการเตือน 1 ครั้ง โดยรวมเวลาที่ต้องใช้เพิ่มเมื่อมีการเตือนผิดพลาดเป็นร้อยละ 1 ของเวลาที่ใช้การส่องกล้องทั้งหมดเท่านั้นเอง⁽³⁴⁾



รูปที่ 7. การใช้ artificial intelligence เพื่อช่วยค้นหาติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ เมื่อพบจะมีการแสดงกล่องสี่เหลี่ยมรอบติ่งเนื้อ และร้องเตือนให้แพทย์ผู้ส่องกล้องทราบ นอกจากนี้ยังช่วยเตือนเมื่อมีการถอยกล้องเร็วเกินไป

2. นวัตกรรมในการวินิจฉัยติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ให้แม่นยำ (innovation for accurate endoscopic diagnosis)

การตัดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ให้ได้คุณภาพนั้นจะต้องประกอบด้วยสองส่วน คือ การวินิจฉัยติ่งเนื้อให้แม่นยำก่อนตัด (accurate diagnosis) และการตัดติ่งเนื้อออกหมด (complete resection) นวัตกรรมต่าง ๆ ได้ถูกพัฒนามาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพทั้งสององค์ประกอบนี้ควบคู่กันไป ทุกวันนี้การส่องกล้องลำไส้ใหญ่สามารถให้การวินิจฉัยชนิดติ่งเนื้อได้อย่างแม่นยำโดยการพ่นสียบดิงเนื้อ (chromoendoscopy) หรือการใช้เทคโนโลยีการปรับปรุงภาพของกล้อง (IEE) เช่น NBI, flexible spectral imaging color enhancement (FICE), i-Scan digital contrast (I-SCAN) เป็นต้น โดยจะแยกชนิดของติ่งเนื้อออกได้เป็น 4 ชนิด คือ

1. ติ่งเนื้อที่ไม่ก่อให้เกิดมะเร็ง เช่น hyperplastic polyp
2. ติ่งเนื้อที่มีโอกาสกลายเป็นมะเร็ง เช่น adenomatous polyp
3. ติ่งเนื้อที่เป็นมะเร็งระยะเริ่มต้น คือ carcinoma in situ และ cancer with superficial sub-mucosal invasion (depth of invasion <1,000 micron)
4. ติ่งเนื้อที่เป็นมะเร็งกินชั้นใต้เยื่อบุผิวลึก คือ submucosal invasive cancer

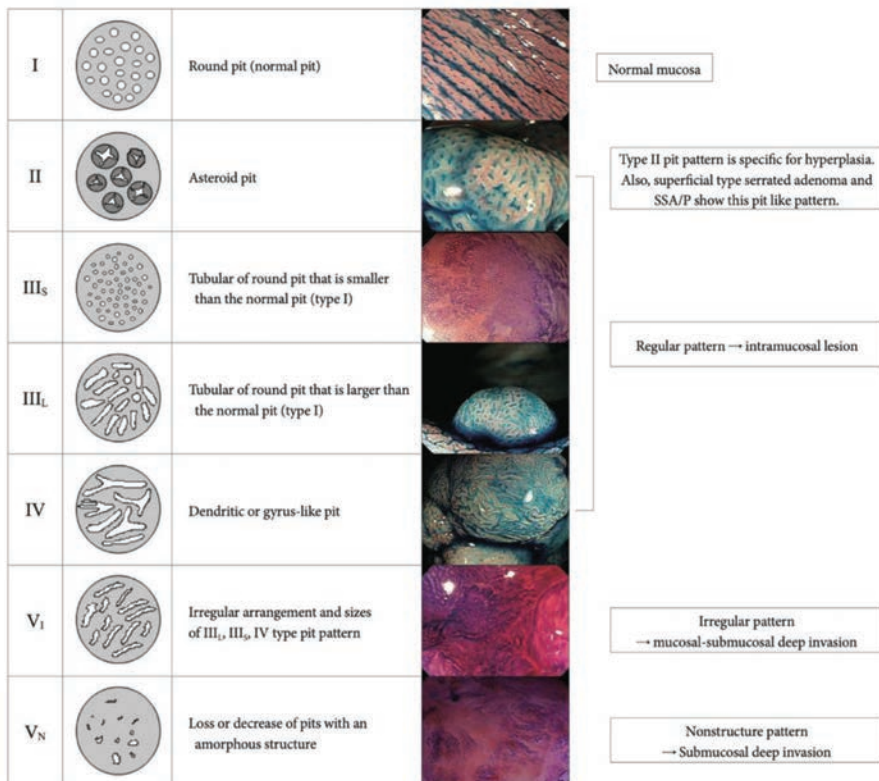
วิธีที่ใช้แยกชนิดติ่งเนื้อนั้นมีอยู่ 2 วิธีหลัก คือ

1. การพ่นสีบนติ่งเนื้อ (chromoendoscopy)

การพ่นสีบนติ่งเนื้ออาจใช้สี indigo carmine หรือ crystal violet ความแตกต่างคือ indigo carmine (รูปที่ 4) จะไม่ดูดซึมเข้า mucosal gland จะทำให้เห็นร่องตามผิวได้ชัดเจน เป็น “contrast dye” ส่วน crystal violet จะถูกดูดซึมโดย mucosal gland เป็น “absorptive dye” ทำให้เห็นลักษณะผิวชัดกว่าแต่ใช้เวลานาน 2-3 นาทีกว่าจะมีการดูดซึมของสี การใช้สีนั้นมีจุดประสงค์เพื่อดูลักษณะผิวของติ่งเนื้อ (pit pattern) ซึ่ง Kudo และคณะ⁽³⁵⁾ ได้แบ่งติ่งเนื้อตามลักษณะผิวหลังพ่นสีออกเป็น 7 ชนิดโดยใช้ Kudo’s classification คือ ชนิด I, II, III_L, III_S, IV, V_I และ V_N (รูปที่ 8) ซึ่งลักษณะของผิวนี้สามารถพยากรณ์ชนิดของติ่งเนื้อได้แม่นยำ

ความแม่นยำของ chromoendoscopy ในการแยกระหว่าง neoplastic และ non-neoplastic lesion อยู่ที่ ร้อยละ 82-92 เมื่อไม่ได้ใช้กำลังขยาย (non-magnifying) และร้อยละ 80-96 ถ้าใช้กำลังขยาย (magnifying) ในขณะที่การส่องกล้องลำไส้ใหญ่ธรรมดา (conventional colonoscopy) จะแม่นยำเพียงร้อยละ 68-92⁽³⁶⁻³⁹⁾

นอกจากนี้ chromoendoscopy สามารถแยก early cancer (Tis และ submucosal invasion <1,000 micron) จาก submucosal invasive cancer ได้แม่นยำมี sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value และ accuracy ร้อยละ 85.6, 99.4, 86.5, 99.4 และ 98.8 ตามลำดับ⁽⁴⁰⁾



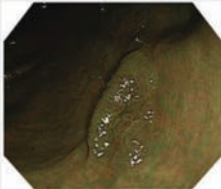
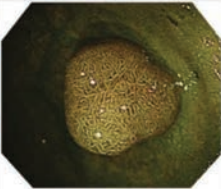
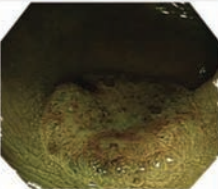
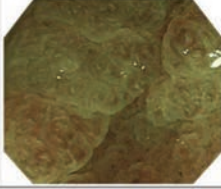
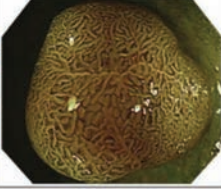
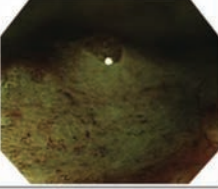
รูปที่ 8. การจัดกลุ่มติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่โดย Kudo’s classification⁽⁴¹⁾

2. การใช้เทคโนโลยีการปรับปรุงภาพของกล้อง (image-enhanced endoscopy)

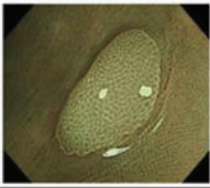
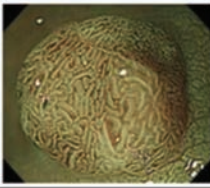

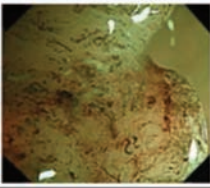
ผู้นิพนธ์จะขอกล่าวถึง NBI ซึ่งเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมมากที่สุด ในการใช้ NBI เพื่อแยกชนิดตั้งเนื้อ นั้น เริ่มจากปี 2009 โดยกลุ่ม the colon tumor NBI interest group (CTNIG) ได้เสนอ NBI international colorectal endoscopic (NICE) classification⁽⁴²⁾ (รูปที่ 9) โดยใช้สี หลอดเลือด และลักษณะผิว เพื่อแยกตั้งเนื้อเป็น 3 ชนิด คือ hyperplastic polyp, adenomatous polyp และ submucosal invasive cancer

อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัยด้วย NICE classification มีปัญหาใน type 2 ซึ่งชนิดตั้งเนื้อที่เป็นไปได้ค่อนข้างกว้าง ตั้งแต่ low-grade adenoma จนถึง submucosal invasive cancer ทางกลุ่มแพทย์ส่องกล้องประเทศญี่ปุ่นจึงเสนอ Japan NBI expert team (JNET) classification⁽⁴³⁾ โดยใช้การส่องกล้อง NBI ด้วยกำลังขยาย (magnifying NBI) (รูปที่ 10) ซึ่งแยก type 2 ใน NICE classification ออกเป็น type 2A (low-grade adenoma) และ type 2B (high-grade adenoma และ submucosal cancer)

ความแม่นยำของ JNET classification ในการแยก neoplastic และ non neoplastic lesion มี sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value และ accuracy ร้อยละ 75, 96, 74, 96 และ 93 ตามลำดับ และสามารถแยก early cancer (Tis และ submucosal invasion <1,000 micron) จาก submucosal invasive cancer ได้เช่นกันโดยมี sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value และ accuracy ร้อยละ 44, 96, 47, 96 และ 93 ตามลำดับ⁽⁴⁴⁾

	Type 1	Type 2	Type 3
Color	Same or lighter than background	Browner relative to background (verify color arises from vessels)	Brown to dark brown relative to background; sometimes patchy whiter areas
Vessels	None, or isolated lacy vessels coursing across the lesion	Brown vessels surrounding white structures**	Has area(s) of disrupted or missing vessels
Surface Pattern	Dark or white spots of uniform size, or homogeneous absence of pattern	Oval, tubular or branched white structure surrounded by brown vessels**	Amorphous or absent surface pattern
Most likely pathology	Hyperplastic	Adenoma***	Deep submucosal invasive cancer
Examples			
			
	<p>* Can be applied using colonoscopes with or without optical (zoom) magnification</p> <p>** These structures (regular or irregular) may represent the pits and the epithelium of the crypt opening.</p> <p>*** Type 2 consists of Vienna classification types 3, 4 and superficial 5 (all adenomas with either low or high grade dysplasia, or with superficial submucosal carcinoma). The presence of high grade dysplasia or superficial submucosal carcinoma may be suggested by an irregular vessel or surface pattern, and is often associated with atypical morphology (e.g., depressed area).</p>		

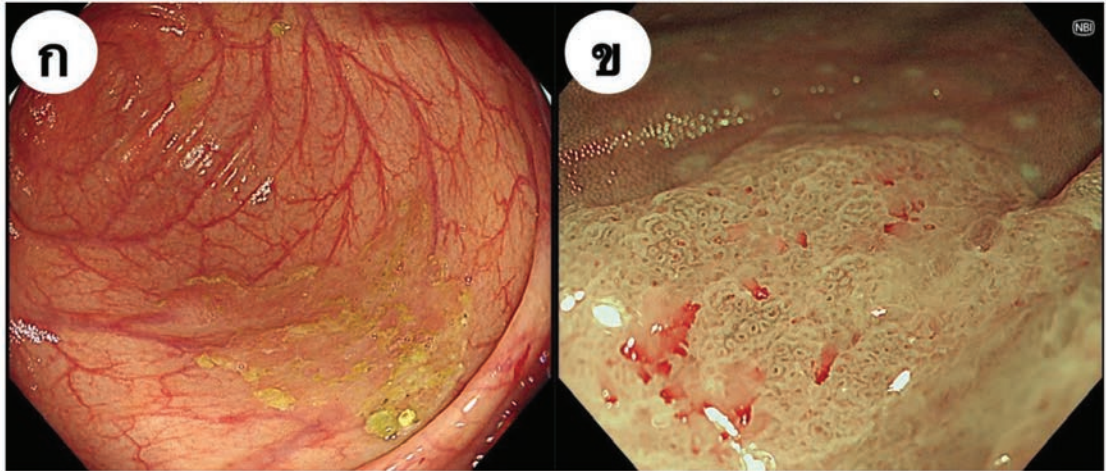
รูปที่ 9. การแบ่งชนิดของตั้งเนื้อด้วย NBI international colorectal endoscopic (NICE) classification⁽⁴²⁾

	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3
Vessel pattern	· Invisible*1	· Regular caliber · Regular distribution (meshed/spiral pattern)*2	· Variable caliber · Irregular distribution	· Loose vessel areas · Interruption of thick vessels
Surface pattern	· Regular dark or white spots · Similar to surrounding normal mucosa	· Regular (tubular/branched/papillary)	· Irregular or obscure	· Amorphous areas
Most likely histology	Hyperplastic polyp/ Sessile serrated polyp	Low grade intramucosal neoplasia	High grade intramucosal neoplasia/ Shallow submucosal invasive cancer*3	Deep submucosal invasive cancer
Endoscopic image				
*1. If visible, the caliber in the lesion is similar to surrounding normal mucosa. *2. Micro-vessels are often distributed in a punctate pattern and well-ordered reticular or spiral vessels may not be observed in depressed lesions. *3. Deep submucosal invasive cancer may be included.				

รูปที่ 10. การแบ่งชนิดของติ่งเนื้อด้วย Japan NBI expert team (JNET) classification⁽⁴³⁾

อย่างไรก็ดีหลังจากตัดติ่งเนื้อที่เป็น JNET 2B สงสัยมะเร็งระยะเริ่มต้นแล้ว ต้องติดตามดูผลชิ้นเนื้อว่ามีลักษณะของ unfavorable pathology หรือไม่ ซึ่งประกอบด้วย poorly differentiated carcinoma, submucosal invasion $\geq 1,000$ micron, lymphatic invasion, vascular invasion และ grade 2/3 tumor budding ถ้ามีลักษณะต่อไปนี้ ควรนำผู้ป่วยไปทำการผ่าตัดลำไส้ (radical surgery) เพราะมีโอกาสพบการลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง⁽⁴⁵⁾

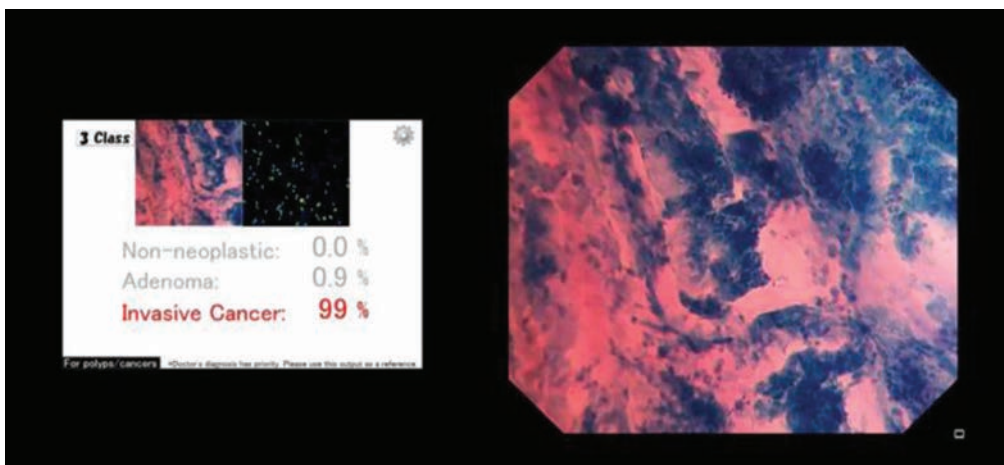
มีข้อควรระวังสำหรับติ่งเนื้อที่เป็น JNET 1 คือติ่งเนื้อกลุ่มนี้ไม่ใช่ hyperplastic polyp ที่เป็น benign ทั้งหมด แต่ยังมีกลุ่มที่เป็น sessile serrated lesion (SSL) ที่สามารถกลายเป็นมะเร็งได้เร็ว ซึ่งพบเป็นสาเหตุของ interval cancer ได้บ่อย โดย SSL มักพบในลำไส้ใหญ่ฝั่งขวา^(46, 47) SSL มีลักษณะที่สำคัญคือ mucous cap, type II-O (open) pit⁽⁴⁸⁾ dilated branch vessel⁽⁴⁹⁾ และ cloud-like surface⁽⁵⁰⁾ (รูปที่ 11) ดังนั้นเมื่อเจอติ่งเนื้อที่เป็น JNET 1 และมีลักษณะของ SSL ต้องทำการตัดออก



รูปที่ 11. ตังเนื้อลำไส้ใหญ่ชนิด Sessile serrated lesion ก. ใน white light imaging พบ mucus cap ข. ใน magnifying narrow band imaging พบ type II-O (open) pit และ cloud-like surface

การให้การวินิจฉัยตังเนื้อด้วยปัญญาประดิษฐ์ (artificial intelligence for diagnosis of colonic neoplasia)

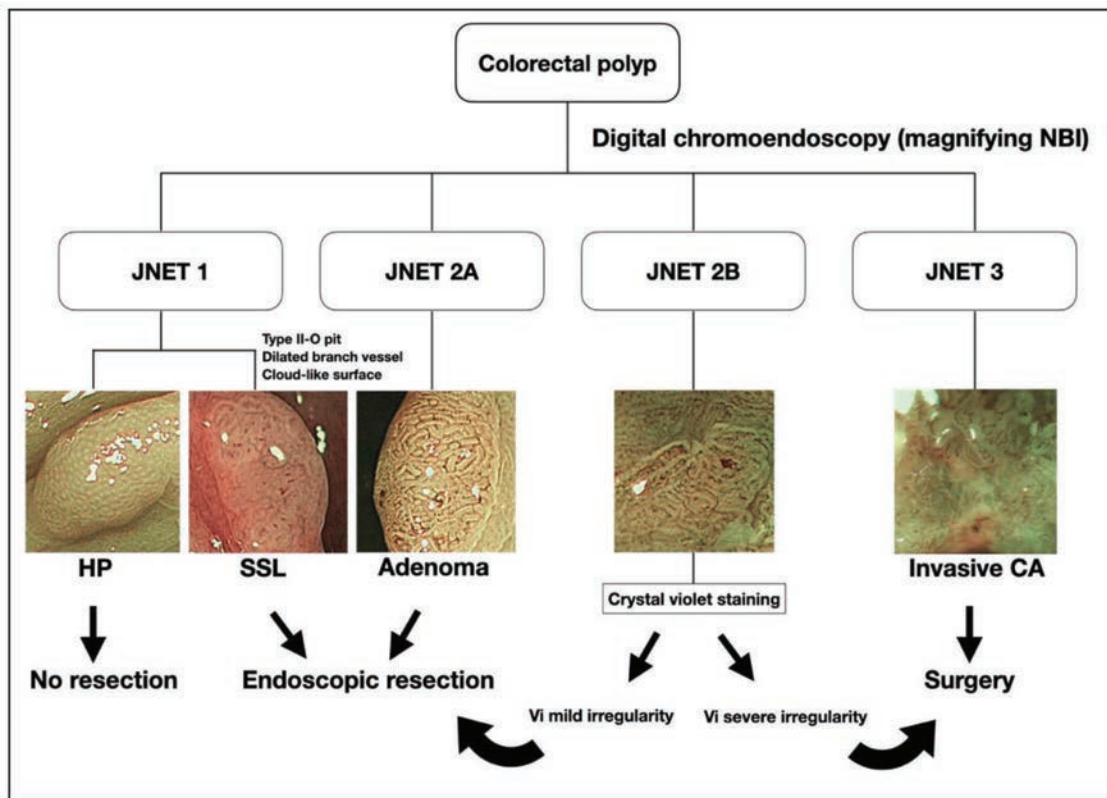
ในอนาคตการวินิจฉัยตังเนื้อลำไส้ใหญ่น่าจะได้รับการช่วยเหลือโดย AI เป็นมาตรฐาน ซึ่งข้อมูลในปัจจุบันนั้นมีความหลากหลายขึ้นกับ AI ที่ใช้ Kudo และคณะ ได้คิดค้น EndoBRAIN system เพื่อช่วยการวินิจฉัยตังเนื้อโดยใช้ endocytoscopy ซึ่งมีกำลังขยาย 520 เท่า มากกว่าระบบ image-enhanced endoscopy ทั่วไปมาก พบว่าการใช้ EndoBRAIN ร่วมกับ NBI ทำให้สามารถแยกตังเนื้อ neoplastic และ non-neoplastic ได้แม่นยำ โดยมี sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value และ accuracy ร้อยละ 96.9, 94.3, 96.9, 94.3 และ 96 ตามลำดับ⁽⁵¹⁾ ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาระบบนี้ต่อเป็น EndoBRAIN-plus ซึ่งทำให้สามารถแยกตังเนื้อออกเป็น non-neoplastic, adenoma และ invasive cancer ได้อย่างแม่นยำ มี accuracy ร้อยละ 91.9⁽⁵²⁾ (รูปที่ 12)



รูปที่ 12. ระบบ EndoBRAIN-plus ซึ่งเป็น artificial intelligence ที่สามารถแยกชนิดตังเนื้อได้⁽⁵²⁾

แนวทางการรักษาหลังจากได้การวินิจฉัยจากการส่องกล้อง (management algorithm)

แนวทางให้การวินิจฉัย และรักษาของติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ที่ห้องส่องกล้อง surgical endoscopy โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นไปดังรูปที่ 13 คือ ถ้าเป็น JNET 1 โดยที่ไม่มีลักษณะของ SSL คือ type II-O pit, dilated branch vessel และ cloud-like surface จะถือว่าเป็น benign ไม่ต้องตัดออก ถ้าสงสัยเป็น SSL หรือ JNET 2A เป็น low-grade adenoma ให้ตัดติ่งเนื้อผ่านกล้อง ถ้าเป็น JNET 2B ให้ทำการย้อมเพิ่มเติมด้วย crystal violet เพราะจะเห็นลักษณะพื้นผิวได้ชัดมากขึ้นสามารถแยกได้ว่าเป็น pit Vi ชนิด mild irregularity ซึ่งให้ตัดติ่งเนื้อผ่านกล้องได้เลย หรือ pit Vi ชนิด severe irregularity ซึ่งควรไปผ่าตัดเพราะมีโอกาสสูงที่จะเป็น submucosal invasive cancer เช่นเดียวกับกับ JNET 3



รูปที่ 13. แนวทางการรักษาหลังจากได้การวินิจฉัยจากการส่องกล้อง

3. นวัตกรรมในการตัดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ (innovation for colorectal polypectomy)

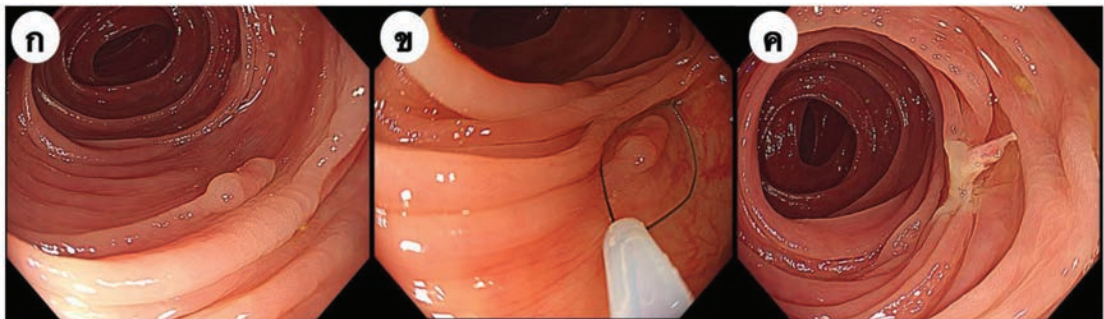
ปัจจุบันมีการพัฒนาการตัดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ด้วยวิธี และเครื่องมือใหม่ ๆ โดยเน้นประสิทธิภาพ การตัดออกหมดสูง (complete resection) ทำตามได้ ปลอดภัย และมีภาวะแทรกซ้อนน้อย เช่น การตัดติ่งเนื้อโดยไม่ใช้จี้ไฟฟ้า (cold snare polypectomy) การตัดติ่งเนื้อใต้น้ำ (underwater endoscopic mucosal resection) การตัดติ่งเนื้อด้วยการเลาะชั้นใต้เยื่อบุลำไส้ (endoscopic submucosal dissection) เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีนวัตกรรมการแก้ไขภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการตัดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ คือ ภาวะเลือดออก

และลำไส้ใหญ่ทะลุ โดยนวัตกรรมเหล่านี้จะช่วยให้หยุดเลือดออกได้แม่นยำ และปิดรูทะลุได้ดี ดังจะได้อีกว่าต่อไป

1. การตัดตึงเนื้อโดยไม่ใช้จี้ไฟฟ้า (cold snare polypectomy)

Cold snare polypectomy ถูกรายงานครั้งแรกตอนปี พ.ศ. 2535 ในประเทศอิตาลี⁽⁵³⁾ โดยถือว่าเป็นวิธีที่ง่าย

ประหยัด ใช้เครื่องมืออ่อนๆ ปลอดภัย มีประสิทธิภาพสูงในการตัดตึงเนื้อขนาดเล็กออกให้หมด และได้รับความนิยม โดยมีการศึกษามากมายออกมายืนยันประสิทธิภาพของวิธีนี้⁽⁵⁴⁾ จุดเด่นของวิธีนี้คือความปลอดภัย มีหลายการศึกษายืนยันว่า cold snare polypectomy มีโอกาสเลือดออก และปวดท้องหลังตัดตึงเนื้อน้อยกว่าการตัดแบบ hot snare polypectomy อย่างมีนัยสำคัญ^(55, 56) นอกจากนี้โอกาสเกิดลำไส้ใหญ่ทะลุหลังตัดตึงเนื้อ มีรายงานเพียงเป็น case report⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾ สำหรับ cold snare polypectomy จะแนะนำให้เลือกใช้ snare ที่มีรูปร่าง diamond shape และเป็น thin wire ขนาด 0.3 มม. เพราะมีการศึกษาว่ามี complete resection rate มากกว่าถ้าเทียบกับการใช้ snare ปกติที่มีรูปร่างวงรีและมีเส้นหนา^(60, 61) โดยตอนปิด snare ต้องเห็นว่า margin มีขอบเยื่อลำไส้ปกติเข้ามาด้วยข้างละ 1-2 มม. (รูปที่ 14)

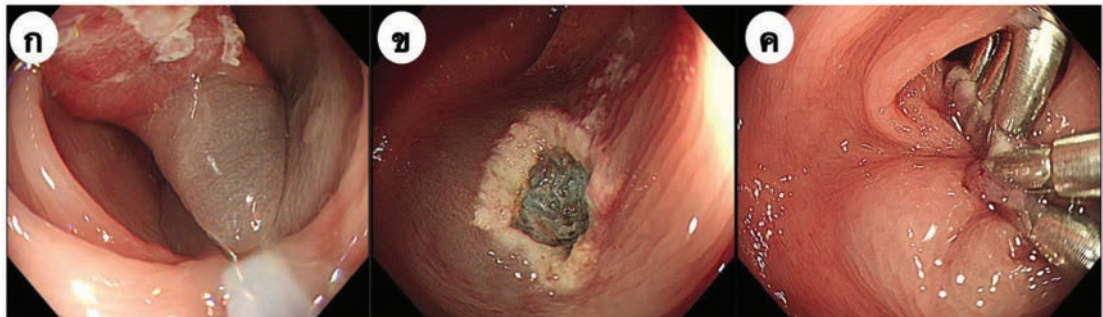


รูปที่ 14. การตัดตึงเนื้อด้วยวิธี cold snare polypectomy ก. ตึงเนื้อลำไส้ใหญ่ขนาด 5 มม. ที่ transverse colon ข. ใช้ snare ที่มีรูปร่าง diamond shape และเป็น thin wire ทาบให้มีขอบเยื่อลำไส้ปกติเข้ามาด้วยข้างละ อย่างน้อย 1-2 มิลลิเมตร ค. แผลหลังตัดตึงเนื้อ ตรงแกนกลางสีขาวเป็นชั้น submucosa และ muscularis mucosae ที่ถูกรวบมารวมกัน ไม่ต้องตัดออก และไม่จำเป็นต้องคลิปปิดแผล

ตอนเริ่มแรก cold snare polypectomy ได้รับการพัฒนาสำหรับตึงเนื้อลำไส้ใหญ่ขนาดน้อยกว่า 5 มม. Komeda และคณะ พบว่า complete resection rate ของ cold snare polypectomy สูงกว่าการตัดตึงเนื้อด้วย forceps จี้ไฟฟ้า (hot forceps biopsy) อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 80.4 และ 47.4 ตามลำดับ $P < 0.0001$) สำหรับตึงเนื้อลำไส้ใหญ่ขนาดน้อยกว่า 5 มม.⁽⁶²⁾ นอกจากนี้ในการศึกษาล้ำกัน Lee และคณะพบว่า cold snare polypectomy ดีกว่าการตัดตึงเนื้อด้วย forceps โดยไม่ใช้จี้ไฟฟ้า (cold forceps polypectomy) โดยมี complete resection rate สูงกว่า (ร้อยละ 93.2 และ 75.9 ตามลำดับ $P = 0.009$)⁽⁶³⁾ ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า cold snare polypectomy เป็นวิธีการรักษาที่เหมาะสมในตึงเนื้อลำไส้ใหญ่ขนาดน้อยกว่า 5 มม.

สำหรับดิ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ขนาดกลาง 6-10 มม. ในการศึกษาแรกเริ่มพบว่าการทำ cold snare polypectomy แย่กว่า hot snare polypectomy โดยมี complete resection rate ต่ำกว่า (ร้อยละ 47.3 และ 70.5 ตามลำดับ $P < 0.001$) ซึ่งอาจเป็นเพราะในขณะนั้นวิธีการตัดไม่ถูกต้อง และ snare ที่ใช้ยังไม่เหมาะสม⁽⁶⁴⁾ ในภายหลัง CRESCENT study ซึ่งเป็น multicenter RCT ขนาดใหญ่ พบว่าดิ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ขนาด 4–9 มม. การทำ cold snare polypectomy และ hot snare polypectomy ไม่ต่างกันใน complete resection rate (ร้อยละ 98.2 และ 97.4 ตามลำดับ)⁽⁶⁵⁾ ใน meta-analysis ของ 32 RCTs พบว่า incomplete resection rate ของ cold snare polypectomy และ hot snare polypectomy ในดิ่งเนื้อขนาดน้อยกว่า 10 มม. ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 17.3 และ 14.2 ตามลำดับ)⁽⁶⁶⁾ ดังนั้นในปัจจุบันจึงเป็นที่ยอมรับกันว่าข้อบ่งชี้ของการทำ cold snare polypectomy คือดิ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ขนาดน้อยกว่า 10 มม. ที่วินิจฉัยว่าเป็น adenoma⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾

มีข้อควรระวังในการทำ cold snare polypectomy คือต้องให้การวินิจฉัยว่าเป็น adenoma ไม่ใช่ carcinoma เพราะการตัด cold snare polypectomy จะตัดชั้น submucosa ออกไม่มากเท่า endoscopic mucosal resection (EMR) ที่มีกรีดน้ำยกชั้น submucosa แล้วตัด (รูปที่ 15) ดังนั้นถ้าทำ cold snare polypectomy ใน carcinoma จะทำให้โอกาส positive vertical margin สูงขึ้น⁽⁷⁰⁾



รูปที่ 15. การตัดดิ่งเนื้อด้วยวิธี endoscopic mucosal resection (EMR) ก. หลังจากฉีดน้ำเกลือผสมสี indigo carmine ในชั้น submucosa แล้ว จึงเอา snare ทาบตัด ข. ผลหลังตัด EMR ค. ปิดแผลด้วย endoscopic clips

2. การตัดดิ่งเนื้อใต้น้ำ (underwater endoscopic mucosal resection, UEMR)

Binmoeller และคณะ ได้รายงานข้อดีของ UEMR ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2555⁽⁷¹⁾ โดยพบว่าการใส่ น้ำเข้าไปในลำไส้ใหญ่จนเต็มทำให้ชั้น muscularis propria คงตัวเป็นวงกลมแยกออกจากชั้น mucosa และ ยังทำให้ดิ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ที่อยู่ในชั้น mucosa ลอยขึ้นในน้ำ (floating) ทำให้การปิด snare ตัดได้ง่ายขึ้น โดยไม่จำเป็นต้องฉีดน้ำเข้าชั้น submucosa รายงานของ Binmoeller และคณะนั้น พบว่า UEMR สามารถตัดดิ่งเนื้อขนาดใหญ่ถึง 30 มม. ออกได้หมดทุกราย (complete resection) และไม่มีภาวะแทรกซ้อนลำไส้ใหญ่ทะลุหลังตัด

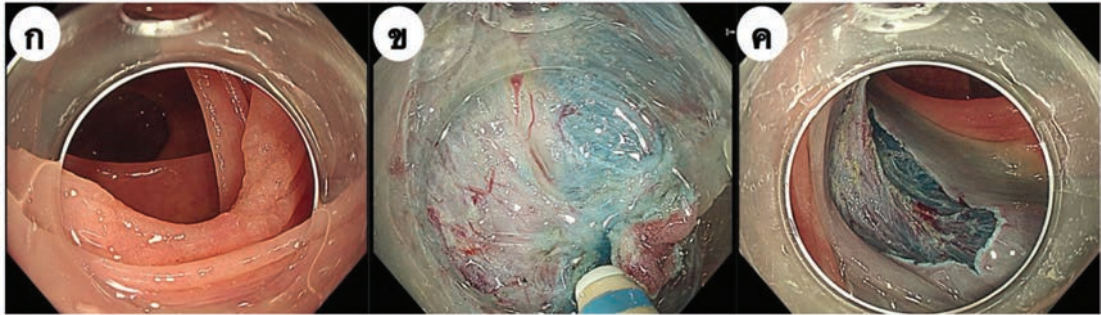
ตั้งที่ได้กล่าวไปแล้วว่าในตั้งเนื้อลำไส้ใหญ่ขนาดน้อยกว่า 10 มม. การรักษาหลัก คือ cold snare polypectomy ยกเว้นตั้งเนื้อที่สงสัยว่าเป็น carcinoma ซึ่งสามารถตัดด้วย EMR หรือ UEMR ก็ได้ เพราะสามารถตัดได้ลึกออกหมดเท่ากัน⁽⁷²⁾ ประโยชน์ของ UEMR จะชัดเจนขึ้นในตั้งเนื้อขนาดใหญ่ขึ้นมา คือ 10-20 มม. โดยเป็นการศึกษาแบบ multi-center randomized controlled พบว่า complete resection rate และ en bloc resection rate ของ UEMR (ร้อยละ 69 และ 89) สูงกว่า EMR (ร้อยละ 50 และ 76) โดยที่เวลาที่ใช้ตัด และภาวะแทรกซ้อนไม่ต่างกัน⁽⁷³⁾ นอกจากนี้ตั้งเนื้อลำไส้ใหญ่ที่ตัดยาก เช่น ตั้งเนื้อที่อยู่บริเวณรูเปิดไส้ติ่ง ตั้งเนื้อที่กลับเป็นซ้ำ และตั้งเนื้อในลำไส้ที่บีบตัวมากจนเป่าลมไม่ขยาย การทำ UEMR เป็นทางเลือกที่มีความเหมาะสม เพราะ complete resection rate สูง ภาวะแทรกซ้อนน้อย และสามารถทำตามได้ไม่ยาก^(74, 75) (รูปที่ 16)



รูปที่ 16. การตัดตั้งเนื้อด้วยวิธี underwater endoscopic mucosal resection (UEMR) ก. ตั้งเนื้อชนิด sessile serrated lesion โกลักรูเปิดไส้ติ่ง ซึ่งตัดได้ยากด้วยวิธีปกติ ข. หลังจากใส่ น้ำจันเต็ม lumen การปิด snare จะง่ายขึ้นเพราะ ตั้งเนื้อลอยขึ้นในน้ำ ค. ผลหลังตัด UEMR

3. การตัดตั้งเนื้อด้วยการเลาะชั้นใต้เยื่อบุลำไส้ (endoscopic submucosal dissection, ESD)

ESD ถือเป็นหัตถการที่ทำยาก ผู้ทำต้องมีความชำนาญในการควบคุมกล้องสูง โดยการทำจะเริ่มจากฉีดสารน้ำเข้าชั้น submucosa โดยนิยมใช้สารน้ำที่ถูกดูดซึมช้า อยู่ได้นาน เช่น glycerol หรือ hyaluronic acid แล้วจึงทำ mucosa incision ด้วย endoscopic knife และเลาะไปในชั้น submucosa ต่อโดยอาศัย cap ที่ต่อหน้ากล้องเป็นตัวถ่วงให้เห็นชั้น submucosa ชัดขึ้น (รูปที่ 17) การทำ ESD นั้นไม่มีข้อจำกัดในเรื่องขนาดก้อน แต่สำคัญว่าต้องประเมินตั้งเนื้อให้ดีก่อนทำว่าไม่มีลักษณะของ submucosal invasive cancer ที่ควรให้ผู้ป่วยไป radical surgery



รูปที่ 17. การตัดตึงเนื้อด้วยวิธี endoscopic submucosal dissection (ESD) ก. ตึงเนื้อลำไส้ใหญ่ชนิดแบน lateral spreading tumor ชนิด pseudo-depressed non-granular ข. ใช้ endoscopic knife เลาะชั้น submucosa สีฟ้า ที่ฉีดย้ำผสมสี indigo carmine ไว้ ค. แผลหลังทำ ESD

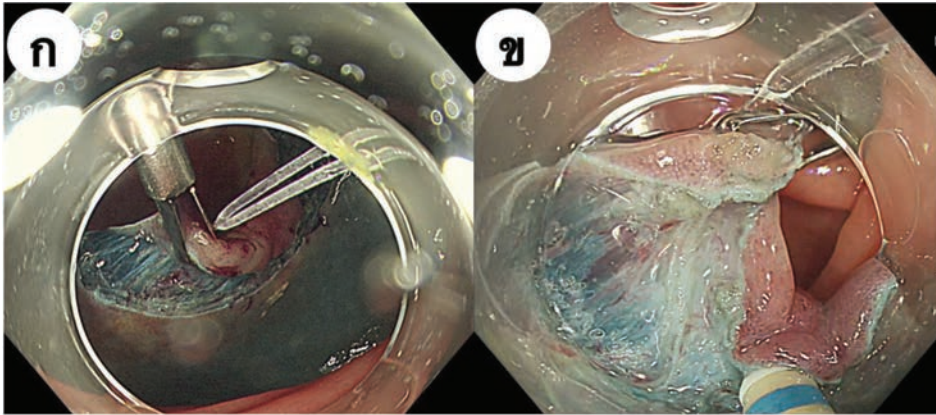
ปี ค.ศ. 2020 Japan Gastroenterological Endoscopy Society (JGES) ได้ออกแนวทางการเลือกผู้ป่วยมาทำ ESD⁽⁷⁶⁾ ดังตารางที่ 1⁽⁷⁶⁾

ตารางที่ 1. ข้อบ่งชี้ของการทำ Endoscopic submucosal dissection⁽⁷⁶⁾

ลักษณะของตึงเนื้อที่ควรทำ Endoscopic submucosal dissection
1. Lesions for which en bloc resection with snare EMR is difficult to apply 1.1 LST-NG, particularly LST-NG (pseudo-depressed) 1.2 Lesions showing a Vi-type pit pattern 1.3 Carcinoma with shallow submucosal invasion 1.4 Large depressed-type tumors 1.5 Large protruded-type lesions suspected to be carcinoma
2. Mucosal tumors with submucosal fibrosis 3. Sporadic tumors in conditions of chronic inflammation such as ulcerative colitis 4. Local residual or recurrent early carcinomas after endoscopic resection
EMR: endoscopic mucosal resection, LST-G: laterally spreading tumor granular type, LST-NG: laterally spreading tumor nongranular type

เนื่องจาก ESD เป็นหัตถการที่ยากต้องใช้ความสามารถในการคุมกล้องชั้นสูง เพราะเป็นการเลาะก้อนโดยใช้อุปกรณ์ชิ้นเดียว ไม่มีอุปกรณ์อีกชิ้นช่วยดึงเปิดระนาบ (traction-countertraction) เมื่อแพทย์ผู้ส่องกล้องเริ่มฝึกทำอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่น่ากลัว คือ ลำไส้ใหญ่ทะลุได้บ่อย มีการประมาณว่าการผ่าน learning curve ของ ESD ต้องทำเคสมากกว่า 80 รายจึงจะทำได้ดี ตัดออกหมด และภาวะแทรกซ้อนน้อย⁽⁷⁷⁾ อย่างไรก็ตามมีการคิดค้นนวัตกรรมอุปกรณ์ช่วยทำ ESD ใหม่ ๆ คือ traction device ซึ่งอาจทำให้ความสำเร็จ

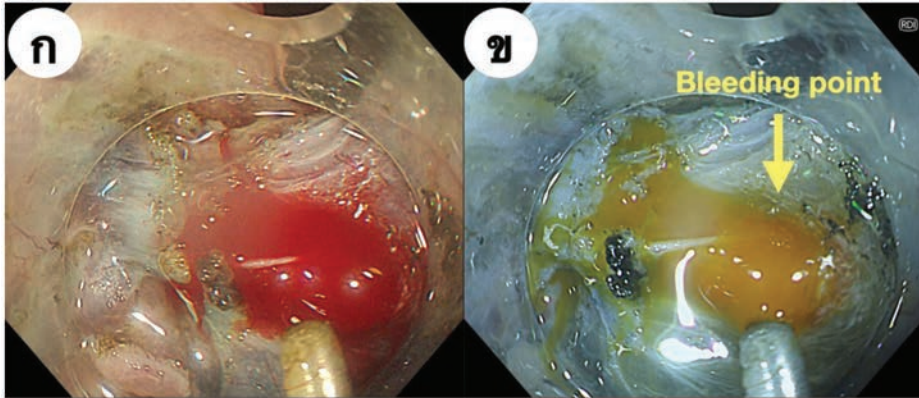
ในการทำ ESD เพิ่มขึ้น traction device นั้นมีหลายชนิด เช่น clip-line method⁽⁷⁸⁾, S-O clip⁽⁷⁹⁾, double clips and rubber band traction⁽⁸⁰⁾ (รูปที่ 18) และ traction wire⁽⁸¹⁾ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของในแต่ละวิธี การเลือกใช้ traction device ขึ้นกับตำแหน่งของก้อน และความต้องการของแพทย์ผู้ส่องกล้อง⁽⁸²⁾ นอกจากนี้ Yamamoto และคณะ ได้คิดค้นวิธี pocket-creation method ที่สามารถคงแรง traction ไว้ได้แม้ไม่ใช้ traction device โดยวิธีทำคือ เปิดแผล mucosal incision เพียงเล็ก ๆ เลาะชั้น submucosa ได้ก่อนทั้งหมดก่อนจึงกรีด mucosal incision ที่เหลือให้ครบ ในการทำ ESD โดย pocket-creation method นี้ ต้องใช้ tapering cap เท่านั้น เพื่อคงแรง traction ในการเลาะชั้น submucosa ให้มีประสิทธิภาพ^(83, 84) นอกจากนวัตกรรมเรื่อง traction device แล้ว อุปกรณ์อื่น ๆ ที่ช่วยหยุดเลือดออกและปิดรูทะลุก็มีส่วนช่วยลดภาวะแทรกซ้อนหลังทำ ESD ซึ่งจะกล่าวในหัวข้อต่อไป



รูปที่ 18. การใช้ rubber band traction clip ช่วยทำ endoscopic submucosal dissection ก. คลิปยางฝึ่งหนึ่งกับขอบของติ่งเนื้อ และอีกฝึ่งหนึ่งกับผนังลำไส้ใหญ่ด้านตรงข้าม ข. หลังจากใช้ traction clip เห็นได้ว่าแรงดึงจากยางช่วยให้เห็นชั้น submucosa ที่ต้องเลาะได้ชัดเจนมากขึ้น

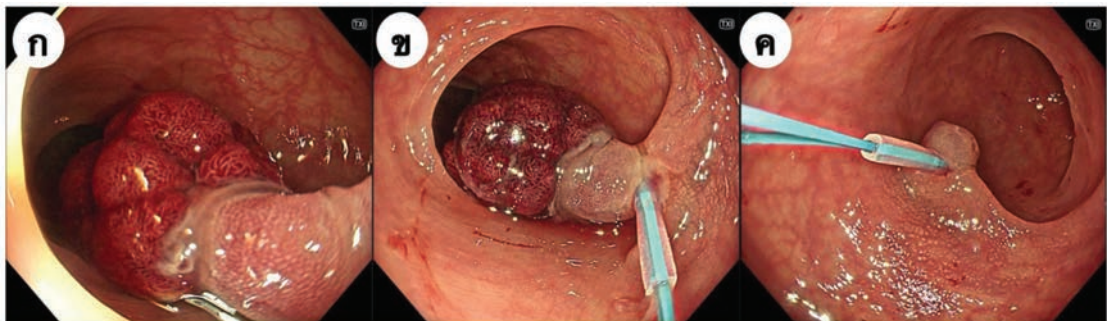
4. นวัตกรรมช่วยให้หยุดเลือดออกหลังการตัดติ่งเนื้อ (innovation assisting bleeding control after polypectomy)

ตัวประมวลผลวิดีโอใหม่ของบริษัท Olympus คือ EVIS X1 มีการระบบการปรับแสง red dichromatic imaging หรือ RDI เพื่อทำให้สามารถเห็นจุดต้นกำเนิดเลือดออก และเส้นเลือดที่อยู่ลึกได้ชัดขึ้น เป็นสีเหลือง โดยจุดต้นกำเนิดเลือดออกจะมีสีเหลืองเข้มที่สุด (รูปที่ 19) ทำให้ผู้ทำการส่องกล้องมีความเครียดน้อยลงเมื่อมีเลือดออกขณะทำการหัตถการไม่ว่าจะเป็น EMR หรือ ESD และหยุดเลือดออกได้เร็วขึ้น นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าการใช้ RDI ระหว่างทำ ESD ทำให้เลือดออกระหว่างหัตถการน้อยลง⁽⁸⁵⁾ ในปัจจุบันมีหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่เพื่อหาบทบาทของ RDI ในการช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการตัดติ่งเนื้อ โดยผู้นิพนธ์มีความเห็นว่า RDI จะเป็นมาตรฐานในอนาคต ช่วยให้การหยุดเลือดออกจากการทำการหัตถการมีประสิทธิภาพมากขึ้น



รูปที่ 19. ก. เลือดออกระหว่างการตัดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่วิธี endoscopic submucosal dissection ข. การใช้ red dichromatic imaging ทำให้เห็นจุดต้นกำเนิดเลือดออกชัดเจนกว่า white light imaging มาก

นอกจากนี้ติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่บางชนิดมีโอกาสเกิดเลือดออกหลังตัดได้มากคือ ติ่งเนื้อชนิดมีก้าน (pedunculated polyp) ที่มีก้านหนา (thick stalk) มากกว่า 5 มม. หรือหัวใหญ่กว่า 17 มม.⁽⁸⁶⁾ (รูปที่ 20ก) จึงมีคำแนะนำให้ทำหัตถการพิเศษเพื่อป้องกันเลือดออกก่อนตัด โดย Hachisu ได้คิดค้นอุปกรณ์ detachable snare หรือ endoloop เพื่อที่จะรัดรอบก้านติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ที่มีความเสี่ยงเลือดออกก่อนตัด⁽⁸⁷⁾ (รูปที่ 20ข และ 20ค) มี 3 RCTs พบว่าการใช้ endoloop ช่วยลดเลือดออกหลังการตัดได้จริง⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾ แม้ว่าติ่งเนื้อชนิดมีก้านส่วนใหญ่สามารถรัดด้วย endoloop ได้ แต่อาจมีติ่งเนื้อบางอันที่หัวใหญ่มาก หรือก้านสั้น จึงไม่สามารถรัด endoloop ได้ ติ่งเนื้อพวกนี้อาจต้องตัดด้วยวิธีอื่น เช่น ESD



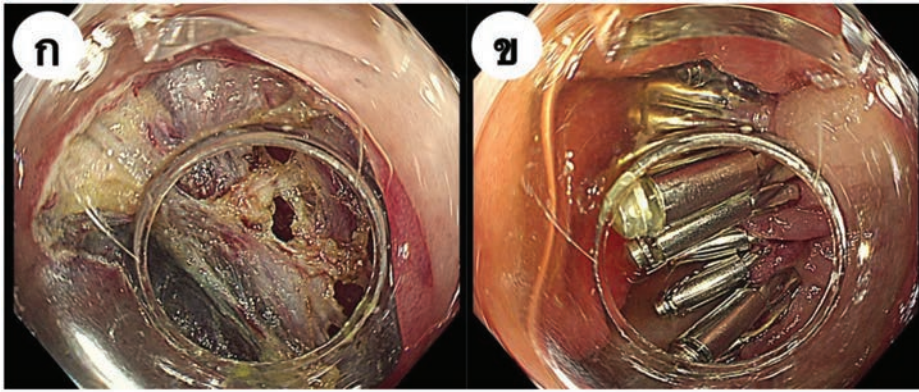
รูปที่ 20. ก. ติ่งเนื้อชนิดมีก้านที่มีก้านหนา และหัวใหญ่ เสี่ยงต่อเลือดออกหลังตัด จึงทำหัตถการพิเศษเพื่อป้องกันเลือดออกก่อนตัด ข. หลังจากรัดก้านด้วย endoloop จะเห็นว่าติ่งเนื้อเปลี่ยนเป็นสีม่วงเนื่องจากขาดเลือดมาเลี้ยง ค. หลังตัดติ่งเนื้อไม่พบมีเลือดออก

5. นวัตกรรมช่วยปิดรูทะลุหลังการตัดติ่งเนื้อ (innovation assisting perforation closure)

ลำไส้ใหญ่ทะลุเป็นภาวะแทรกซ้อนที่แพทย์ผู้ส่องกล้องกลัวมากที่สุดเมื่อต้องตัดติ่งเนื้อ ด้วยนวัตกรรมของอุปกรณ์การปิดรูทะลุในปัจจุบันช่วยให้รูทะลุส่วนใหญ่สามารถปิดได้ขณะที่ส่องกล้องไม่ต้องไปผ่าตัดใหญ่

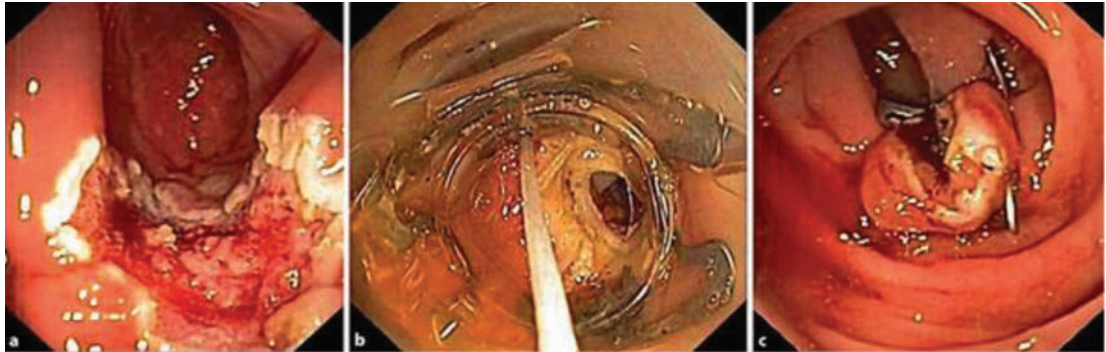
ซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนตามมาจนอาจเสียชีวิตได้⁽⁹¹⁾ ซึ่งอุปกรณ์ปิดรูทะลุนั้นอาจแบ่งได้เป็น 3 ประเภท คือ through-the-scope clips (TTSC), over-the-scope clips (OTSC) และอุปกรณ์เย็บผ่านกล้อง (endoscopic suturing device)

วิธีที่แพทย์ส่องกล้องส่วนใหญ่คุ้นเคยจะเป็น TTSC ซึ่งในปัจจุบันมีประสิทธิภาพมากขึ้นเพราะมี reopenable clips ที่สามารถเปิด และปิดได้ จนกว่าจะได้นตำแหน่งดีแล้วจึงยิงปิด (รูปที่ 21) นอกจากนี้ยังมีการใช้วิธีพิเศษเพิ่มจาก TTSC คือ hold-and-drag closure technique⁽⁹¹⁾, mucosal incision method⁽⁹²⁾, endoloop-assisted clip closure⁽⁹³⁾, over-the-line clip method⁽⁹³⁾ และ dual-action clip closure⁽⁹⁴⁾ แม้ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบของวิธีเหล่านี้ แต่วิธีพิเศษนี้ช่วยให้สามารถปิดแผลที่กว้างกว่าความกว้างของ clip เมื่อทางสุดได้ ดังนั้นแพทย์ผู้ส่องกล้องควรมีความชำนาญในการใช้ TTSC และวิธีเพิ่มเติมเหล่านี้ ซึ่งอาจต้องใช้เมื่อมีความจำเป็น



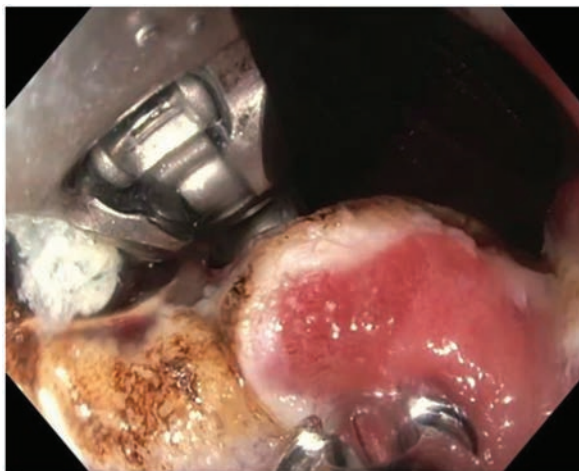
รูปที่ 21. การปิดรูทะลุลำไส้ใหญ่ด้วย through-the-scope clips ด้วย reopenable clips ก. รูทะลุที่ cecum หลังจากการทำ endoscopic submucosal dissection ข. reopenable clips ช่วยให้การปิดรูทะลุ ทำได้เร็ว สามารถวางแนวคลิปได้เป็นระเบียบ

OTSC เป็นอุปกรณ์ที่ทำจาก super-elastic nitinol ที่ต้องติดตั้งที่หน้ากล้องก่อนใส่ และปิดรูทะลุด้วยพินที่คล้ายกับดักหมี่ (รูปที่ 22) มีรายงานว่าอุปกรณ์นี้สามารถปิดรูทะลุจากการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ได้สำเร็จถึงร้อยละ 89–100⁽⁹⁵⁻⁹⁸⁾ อย่างไรก็ตามอุปกรณ์นี้มีข้อจำกัดคือ ราคาแพง หาใช้ยาก ต้องถอยกล้องออกมาติดตั้งอุปกรณ์ก่อนเข้าไปปิดรูทะลุ และความสำเร็จในการปิดรูทะลุในลำไส้ฝั่งขวา



รูปที่ 22. การปิดรูทละลู่ลำไส้ใหญ่ด้วย Over-the-scope clips⁽⁹⁷⁾

Endoscopic suturing เป็นอุปกรณ์ที่น่าสนใจ ผลลัพธ์ในการปิดรูทละลู่สูงถึงร้อยละ 100 ในบางรายงาน⁽⁹⁹⁾ ซึ่งอุปกรณ์นี้ต้องติดตั้งที่ปลายกล้องเช่นเดียวกับ OTSC ตัวอุปกรณ์มีเข็มโค้งที่ปลายกล้อง ควบคุมโดยตัวจับที่อยู่บน instrument channel⁽¹⁰⁰⁾ (รูปที่ 23) ข้อจำกัดของวิธีนี้คือ แพทย์ผู้ทำการส่องกล้องต้องมีการฝึกฝนวิธีการใช้เป็นพิเศษ อุปกรณ์มีราคาแพง และหาใช้ยาก



รูปที่ 23. การปิดรูทละลู่ลำไส้ใหญ่ด้วย Endoscopic suturing⁽¹⁰⁰⁾

บทสรุป

นวัตกรรมการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ถูกพัฒนาเพื่อเพิ่มคุณภาพที่สำคัญ ทั้งการค้นหาติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่ (detection) การให้การวินิจฉัยที่แม่นยำ (accurate diagnosis) และการเพิ่มความสำเร็จการตัดติ่งเนื้อผ่านกล้อง (resection) รวมถึงลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น แพทย์ผู้ส่องกล้องควรศึกษานวัตกรรมเหล่านี้ และสามารถประยุกต์ใช้ขณะทำการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ทั้งในสถานการณ์ปกติ และยากลำบาก เพื่อให้คุณภาพของการส่องกล้องดีที่สุด เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยของแพทย์ผู้ทำการส่องกล้องเอง

เอกสารอ้างอิง

1. Lohsiriwat V, Chaisomboon N, Pattana-Arun J. Current Colorectal Cancer in Thailand. *Ann Coloproctol* 2020;36:78-82.
2. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
3. Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ, Stukel TA, Doria-Rose VP. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol* 2012;30:2664-9.
4. Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. *Gastroenterology* 2011;140:65-72.
5. le Clercq CM, Bouwens MW, Rondagh EJ, Bakker CM, Keulen ET, de Ridder RJ, et al. Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut* 2014;63:957-63.
6. Erichsen R, Baron JA, Stoffel EM, Laurberg S, Sandler RS, Sorensen HT. Characteristics and survival of interval and sporadic colorectal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1332-40.
7. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M. Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study. *Gut* 2012;61:1576-82.
8. Ferrandez A, Navarro M, Diez M, Sopena F, Roncales P, Polo-Tomas M, et al. Risk factors for advanced lesions undetected at prior colonoscopy: not always poor preparation. *Endoscopy* 2010;42:1071-6.
9. Adler J, Robertson DJ. Interval Colorectal Cancer After Colonoscopy: Exploring Explanations and Solutions. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1657-64; quiz 65.
10. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112:24-8.
11. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy* 2008;40:284-90.
12. Xiang L, Zhan Q, Zhao XH, Wang YD, An SL, Xu YZ, et al. Risk factors associated with missed colorectal flat adenoma: a multicenter retrospective tandem colonoscopy study. *World J Gastroenterol* 2014;20:10927-37.
13. Ng SC, Tsoi KK, Hirai HW, Lee YT, Wu JC, Sung JJ, et al. The efficacy of cap-assisted colo-

- noscopy in polyp detection and cecal intubation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1165-73.
14. Ngu WS, Bevan R, Tsiamoulos ZP, Bassett P, Hoare Z, Rutter MD, et al. Improved adenoma detection with Endocuff Vision: the ADENOMA randomised controlled trial. *Gut* 2019;68:280-8.
 15. Zimmermann-Fraedrich K, Sehner S, Rosch T, Aschenbeck J, Schroder A, Schubert S, et al. Second-generation distal attachment cuff for adenoma detection in screening colonoscopy: a randomized multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2023;97:112-20.
 16. Karsenti D, Tharsis G, Perrot B, Cattan P, Tordjman G, Venezia F, et al. Adenoma detection by Endocuff-assisted versus standard colonoscopy in routine practice: a cluster-randomised crossover trial. *Gut* 2020;69:2159-64.
 17. Jacob A, Schafer A, Yong J, Tonkin D, Rodda D, Eteuati J, et al. Endocuff Vision-assisted colonoscopy: a randomized controlled trial. *ANZ J Surg* 2019;89:E174-E8.
 18. Bhattacharyya R, Chedgy F, Kandiah K, Fogg C, Higgins B, Haysom-Newport B, et al. Endocuff-assisted vs. standard colonoscopy in the fecal occult blood test-based UK Bowel Cancer Screening Programme (E-cap study): a randomized trial. *Endoscopy* 2017;49:1043-50.
 19. Rex DK. Detection Measures for Colonoscopy: Considerations On the Adenoma Detection Rate, Recommended Detection Thresholds, Withdrawal Times, and Potential Updates to Measures. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:130-5.
 20. von Figura G, Hasenohrl M, Haller B, Poszler A, Ulrich J, Brown H, et al. Endocuff vision-assisted vs. standard polyp resection in the colorectum (the EVASTA study): a prospective randomized study. *Endoscopy* 2020;52:45-51.
 21. Jaensch C, Jepsen MH, Christiansen DH, Madsen AH, Madsen MR. Adenoma and serrated lesion detection with distal attachment in screening colonoscopy: a randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2022;36:1-9.
 22. Patel HK, Chandrasekar VT, Srinivasan S, Patel SK, Dasari CS, Singh M, et al. Second-generation distal attachment cuff improves adenoma detection rate: meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2021;93:544-53 e7.
 23. Pattarajierapan S TP, Supasiri T, Wisedopas N, Khomvilai S. IMPROVING COLORECTAL ADENOMA DETECTION FROM COLONOSCOPY BY TEXTURE AND COLOR ENHANCEMENT IMAGING (TXI) WITH ENDOCUFF VISION COMPARING TO TXI ALONE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *Gastrointestinal Endosc.* 2023;6(Suppl):AB450-1.
 24. Pohl J, Schneider A, Vogell H, Mayer G, Kaiser G, Ell C. Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a

- randomised two-centre trial. *Gut* 2011;60:485-90.
25. Kahi CJ, Anderson JC, Waxman I, Kessler WR, Imperiale TF, Li X, et al. High-definition chromocolonoscopy vs. high-definition white light colonoscopy for average-risk colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1301-7.
 26. Chung SJ, Kim D, Song JH, Kang HY, Chung GE, Choi J, et al. Comparison of detection and miss rates of narrow band imaging, flexible spectral imaging chromoendoscopy and white light at screening colonoscopy: a randomised controlled back-to-back study. *Gut* 2014;63:785-91.
 27. Senore C, Reggio D, Musso A, Bruno M, De Angelis C, Giordanino C, et al. Narrow band imaging vs. high definition colonoscopy for detection of colorectal adenomas in patients with positive faecal occult blood test: a randomised trial. *Dig Liver Dis* 2014;46:803-7.
 28. Leung WK, Lo OS, Liu KS, Tong T, But DY, Lam FY, et al. Detection of colorectal adenoma by narrow band imaging (HQ190) vs. high-definition white light colonoscopy: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2014;109:855-63.
 29. Sakamoto T, Ikematsu H, Tamai N, Mizuguchi Y, Takamaru H, Murano T, et al. Detection of colorectal adenomas with texture and color enhancement imaging: Multicenter observational study. *Dig Endosc* 2023;35:529-37.
 30. Antonelli G, Bevivino G, Pecere S, et al. Texture and color enhancing imaging (TXI) versus high definition white light endoscopy for detection of colorectal neoplasia: An international multicenter randomised trial. *Gastrointest Endosc* 2023;6(Suppl):AB4-5.
 31. Zhao S, Wang S, Pan P, Xia T, Chang X, Yang X, et al. Magnitude, Risk Factors, and Factors Associated With Adenoma Miss Rate of Tandem Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2019;156:1661-74 e11.
 32. Mori Y, Kudo SE, Misawa M, Mori K. Simultaneous detection and characterization of diminutive polyps with the use of artificial intelligence during colonoscopy. *VideoGIE* 2019;4:7-10.
 33. Hassan C, Spadaccini M, Iannone A, Maselli R, Jovani M, Chandrasekar VT, et al. Performance of artificial intelligence in colonoscopy for adenoma and polyp detection: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2021;93:77-85 e6.
 34. Hassan C, Badalamenti M, Maselli R, Correale L, Iannone A, Radaelli F, et al. Computer-aided detection-assisted colonoscopy: classification and relevance of false positives. *Gastrointest Endosc* 2020;92:900-4 e4.
 35. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T, et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994;47:880-5.
 36. Konishi K, Kaneko K, Kurahashi T, Yamamoto T, Kushima M, Kanda A, et al. A comparison

- of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: A prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:48-53.
37. Kato S, Fujii T, Koba I, Sano Y, Fu KI, Parra-Blanco A, et al. Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: can significant lesions be distinguished? *Endoscopy* 2001;33:306-10.
 38. Eisen GM, Kim CY, Fleischer DE, Kozarek RA, Carr-Locke DL, Li TC, et al. High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2002;55:687-94.
 39. Togashi K, Konishi F, Ishizuka T, Sato T, Senba S, Kanazawa K. Efficacy of magnifying endoscopy in the differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic polyps of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1602-8.
 40. Matsuda T, Fujii T, Saito Y, Nakajima T, Uraoka T, Kobayashi N, et al. Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2700-6.
 41. Tanaka S, Kaltenbach T, Chayama K, Soetikno R. High-magnification colonoscopy (with videos). *Gastrointest Endosc* 2006;64:604-13.
 42. Tanaka S, Sano Y. Aim to unify the narrow band imaging (NBI) magnifying classification for colorectal tumors: current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th Annual Meeting of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. *Dig Endosc* 2011;23 Suppl 1:131-9.
 43. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc* 2016;28:526-33.
 44. Kobayashi S, Yamada M, Takamaru H, Sakamoto T, Matsuda T, Sekine S, et al. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database. *United European Gastroenterol J* 2019;7:914-23.
 45. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004;39:534-43.
 46. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143:844-57.
 47. Kinoshita S, Nishizawa T, Uraoka T. Progression to invasive cancer from sessile serrated adenoma/polyp. *Dig Endosc* 2018;30:266.

48. Aoki H, Yamamoto E, Yamano HO, Sugai T, Kimura T, Tanaka Y, et al. Subtypes of the Type II Pit Pattern Reflect Distinct Molecular Subclasses in the Serrated Neoplastic Pathway. *Dig Dis Sci* 2018;63:1920-8.
49. Yamada M, Sakamoto T, Otake Y, Nakajima T, Kuchiba A, Taniguchi H, et al. Investigating endoscopic features of sessile serrated adenomas/polyps by using narrow-band imaging with optical magnification. *Gastrointest Endosc* 2015;82:108-17.
50. JE IJ, Bastiaansen BA, van Leerdam ME, Meijer GA, van Eeden S, Sanduleanu S, et al. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut* 2016;65:963-70.
51. Kudo SE, Misawa M, Mori Y, Hotta K, Ohtsuka K, Ikematsu H, et al. Artificial Intelligence-assisted System Improves Endoscopic Identification of Colorectal Neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1874-81 e2.
52. Mori Y, Kudo SE, Misawa M, Hotta K, Kazuo O, Saito S, et al. Artificial intelligence-assisted colonic endocytoscopy for cancer recognition: a multicenter study. *Endosc Int Open* 2021;9:E1004-E11.
53. Tappero G, Gaia E, De Giuli P, Martini S, Gubetta L, Emanuelli G. Cold snare excision of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 1992;38:310-3.
54. Ishibashi F, Suzuki S, Nagai M, Mochida K, Morishita T. Colorectal cold snare polypectomy: Current standard technique and future perspectives. *Dig Endosc* 2023;35:278-86.
55. Takamaru H, Saito Y, Hammoud GM, Mizuguchi Y, Cho H, Sekiguchi M, et al. Comparison of postpolypectomy bleeding events between cold snare polypectomy and hot snare polypectomy for small colorectal lesions: a large-scale propensity score-matched analysis. *Gastrointest Endosc* 2022;95:982-9 e6.
56. Ichise Y, Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N. Prospective randomized comparison of cold snare polypectomy and conventional polypectomy for small colorectal polyps. *Digestion* 2011;84:78-81.
57. Iwano H, Sato T, Ishii Y, Niki S, Sawaya R, Tamakawa S, et al. Delayed perforation after cold snare polypectomy for small colonic polyps in a patient receiving oral corticosteroids. *DEN Open* 2023;3:e157.
58. Young E, Ruszkiewicz A, Singh R. Gastrointestinal: A case of cold-snare polypectomy perforation: Avoiding this rare complication. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37:607.
59. Rodriguez Sanchez J, Sanchez Alonso M, Pellise Urquiza M. The “bubble sign”: a novel way to detect a perforation after cold snare polypectomy. *Endoscopy* 2019;51:796-7.
60. Horiuchi A, Hosoi K, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Graham DY. Prospective, randomized comparison of 2 methods of cold snare polypectomy for small colorectal polyps. *Gas-*

- trointest Endosc 2015;82:686-92.
61. Din S, Ball AJ, Riley SA, Kitsanta P, Johal S. Cold snare polypectomy: does snare type influence outcomes? Dig Endosc 2015;27:603-8.
 62. Komeda Y, Kashida H, Sakurai T, Tribonias G, Okamoto K, Kono M, et al. Removal of diminutive colorectal polyps: A prospective randomized clinical trial between cold snare polypectomy and hot forceps biopsy. World J Gastroenterol 2017;23:328-35.
 63. Lee CK, Shim JJ, Jang JY. Cold snare polypectomy vs. Cold forceps polypectomy using double-biopsy technique for removal of diminutive colorectal polyps: a prospective randomized study. Am J Gastroenterol 2013;108:1593-600.
 64. Yamamoto T, Suzuki S, Kusano C, Yakabe K, Iwamoto M, Ikehara H, et al. Histological outcomes between hot and cold snare polypectomy for small colorectal polyps. Saudi J Gastroenterol 2017;23:246-52.
 65. Kawamura T, Takeuchi Y, Asai S, Yokota I, Akamine E, Kato M, et al. A comparison of the resection rate for cold and hot snare polypectomy for 4-9 mm colorectal polyps: a multicentre randomised controlled trial (CRESCENT study). Gut 2018;67:1950-7.
 66. Djinbachian R, Iratni R, Durand M, Marques P, von Renteln D. Rates of Incomplete Resection of 1- to 20-mm Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology 2020;159:904-14 e12.
 67. Uraoka T, Takizawa K, Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, et al. Guidelines for Colorectal Cold Polypectomy (supplement to “Guidelines for Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection/Endoscopic Mucosal Resection”). Dig Endosc 2022;34:668-75.
 68. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2017;49:270-97.
 69. Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, Dornitz JA, Gupta S, Lieberman D, et al. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions: Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol 2020;115:435-64.
 70. Ito A, Suga T, Ota H, Tateiwa N, Matsumoto A, Tanaka E. Resection depth and layer of cold snare polypectomy versus endoscopic mucosal resection. J Gastroenterol 2018;53:1171-8.
 71. Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, Bhat Y, Kane S. “Underwater” EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). Gastrointest Endosc 2012;75:1086-91.
 72. Fukuda H, Takeuchi Y, Shoji A, Miyake M, Matsueda K, Inoue T, et al. Curative value of underwater endoscopic mucosal resection for submucosally invasive colorectal cancer.

- J Gastroenterol Hepatol 2021;36:2471-8.
73. Yamashina T, Uedo N, Akasaka T, Iwatsubo T, Nakatani Y, Akamatsu T, et al. Comparison of Underwater vs Conventional Endoscopic Mucosal Resection of Intermediate-Size Colorectal Polyps. *Gastroenterology* 2019;157:451-61 e2.
 74. Pattarajierapan S, Takamaru H, Khomvilai S. Difficult colorectal polypectomy: Technical tips and recent advances. *World J Gastroenterol* 2023;29:2600-15.
 75. Pattarajierapan S, Khomvilai S. Underwater endoscopic mucosal resection of a rectal adenoma in the nondistensible rectum from severe fecal incontinence. *VideoGIE* 2021;6:275-6.
 76. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc* 2020;32:219-39.
 77. Hotta K, Oyama T, Shinohara T, Miyata Y, Takahashi A, Kitamura Y, et al. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of large colorectal tumors. *Dig Endosc* 2010;22:302-6.
 78. Yamasaki Y, Takeuchi Y, Uedo N, Kanesaka T, Kato M, Hamada K, et al. Efficacy of traction-assisted colorectal endoscopic submucosal dissection using a clip-and-thread technique: A prospective randomized study. *Dig Endosc* 2018;30:467-76.
 79. Sakamoto N, Osada T, Shibuya T, Beppu K, Matsumoto K, Shimada Y, et al. The facilitation of a new traction device (S-O clip) assisting endoscopic submucosal dissection for superficial colorectal neoplasms. *Endoscopy* 2008;40 Suppl 2:E94-5.
 80. Oung B, Rivory J, Chabrun E, Legros R, Faller J, Leger-Nguyen F, et al. ESD with double clips and rubber band traction of neoplastic lesions developed in the appendiceal orifice is effective and safe. *Endosc Int Open* 2020;8:E388-E95.
 81. Bhatt A, Hwang JH, Sharma NR, Waxman I. Traction wire endoscopic submucosal dissection: tips and techniques from 4 institutions. *VideoGIE* 2022;7:21-2.
 82. Abe S, Wu SYS, Ego M, Takamaru H, Sekiguchi M, Yamada M, et al. Efficacy of Current Traction Techniques for Endoscopic Submucosal Dissection. *Gut Liver* 2020;14:673-84.
 83. Hayashi Y, Sunada K, Takahashi H, Shinhata H, Lefor AT, Tanaka A, et al. Pocket-creation method of endoscopic submucosal dissection to achieve en bloc resection of giant colorectal subpedunculated neoplastic lesions. *Endoscopy* 2014;46 Suppl 1 UCTN:E421-2.
 84. Hayashi Y, Miura Y, Yamamoto H. Pocket-creation method for the safe, reliable, and efficient endoscopic submucosal dissection of colorectal lateral spreading tumors. *Dig Endosc* 2015;27:534-5.
 85. Kita A, Tanaka H, Ramberan H, Kuribayashi S, Uraoka T. Endoscopic submucosal dissec-

- tion of early-stage rectal cancer using full-time red dichromatic imaging to minimize and avoid significant bleeding. *VideoGIE* 2021;6:193-4.
86. Dobrowolski S, Dobosz M, Babicki A, Glowacki J, Nalecz A. Blood supply of colorectal polyps correlates with risk of bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2006;63:1004-9.
 87. Hachisu T. A new detachable snare for hemostasis in the removal of large polyps or other elevated lesions. *Surg Endosc* 1991;5:70-4.
 88. Di Giorgio P, De Luca L, Calcagno G, Rivellini G, Mandato M, De Luca B. Detachable snare versus epinephrine injection in the prevention of postpolypectomy bleeding: a randomized and controlled study. *Endoscopy* 2004;36:860-3.
 89. Kouklakis G, Mpoumpouris A, Gatopoulou A, Efraimidou E, Manolas K, Lirantzopoulos N. Endoscopic resection of large pedunculated colonic polyps and risk of postpolypectomy bleeding with adrenaline injection versus endoloop and hemoclip: a prospective, randomized study. *Surg Endosc* 2009;23:2732-7.
 90. Paspatis GA, Paraskeva K, Theodoropoulou A, Mathou N, Vardas E, Oustamanolakis P, et al. A prospective, randomized comparison of adrenaline injection in combination with detachable snare versus adrenaline injection alone in the prevention of postpolypectomy bleeding in large colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2805; quiz 913.
 91. Raju GS. Closure of Defects and Management of Complications. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019;29:705-19.
 92. Otake Y, Saito Y, Sakamoto T, Aoki T, Nakajima T, Toyoshima N, et al. New closure technique for large mucosal defects after endoscopic submucosal dissection of colorectal tumors (with video). *Gastrointest Endosc* 2012;75:663-7.
 93. Nomura T, Sugimoto S, Temma T, Oyamada J, Ito K, Kamei A. Suturing techniques with endoscopic clips and special devices after endoscopic resection. *Dig Endosc* 2023;35:287-301.
 94. Wei MT, Friedland S. Use of a novel dual-action clip for closure of complex endoscopic resection defects. *VideoGIE* 2022;7:389-91.
 95. Verlaan T, Voermans RP, van Berge Henegouwen MI, Bemelman WA, Fockens P. Endoscopic closure of acute perforations of the GI tract: a systematic review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2015;82:618-28 e5.
 96. Voermans RP, Le Moine O, von Renteln D, Ponchon T, Giovannini M, Bruno M, et al. Efficacy of endoscopic closure of acute perforations of the gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:603-8.
 97. Gubler C, Bauerfeind P. Endoscopic closure of iatrogenic gastrointestinal tract perforations

with the over-the-scope clip. *Digestion* 2012;85:302-7.

98. Kirschniak A, Subotova N, Zieker D, Konigsrainer A, Kratt T. The Over-The-Scope Clip (OTSC) for the treatment of gastrointestinal bleeding, perforations, and fistulas. *Surg Endosc* 2011;25:2901-5.
99. Kantsevov SV, Bitner M, Hajiyeva G, Mirovski PM, Cox ME, Swope T, et al. Endoscopic management of colonic perforations: clips versus suturing closure (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016;84:487-93.
100. Staudenmann D, Choi KKH, Kaffes AJ, Saxena P. Current endoscopic closure techniques for the management of gastrointestinal perforations. *Ther Adv Gastrointest Endosc* 2022;15:26317745221076705.

การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง ในมะเร็งเต้านม (personalized treatment in breast cancer)

สุกัญญา ศรีอัฐภาพร

บทนำ

การศึกษาในระดับ molecular ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการรักษามะเร็งเต้านมในช่วงหลังปี ค.ศ. 2000 เนื่องจากพบว่าความหลากหลายของการตอบสนองต่อการรักษามีผลมาจากความแตกต่างของมะเร็งเต้านมแต่ละชนิดในระดับ gene จึงได้มีการแบ่งมะเร็งเต้านมเป็น subtypes ตามความแตกต่างของ gene ที่พบ นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาทางยาที่เฉพาะเจาะจงต่อการแสดงออกในระดับ gene ของแต่ละ subtypes จึงมี targeted therapy, immunotherapy ซึ่งช่วยเพิ่มผลการรักษาให้ดีขึ้น

Sorlie และคณะ⁽¹⁾ ได้ศึกษามะเร็งเต้านมโดยใช้ intrinsic gene ของ 456 cDNA clones และแบ่งมะเร็งเต้านมตาม gene ที่พบได้มากที่สุดคือ luminal A พบ ER ∞ gene, GATA binding protein 3, x-box binding protein 1, trefoil factor 3, hepatocyte nuclear factor 3 ∞ และ estrogen-related LIV-1 luminal B และ luminal C มีการแสดงออกของ gene ลักษณะ luminal A ในระดับต่ำถึงปานกลาง โดย luminal C พบลักษณะ gene ที่คล้ายกับ basal-like และ ERBB2+ basal-like พบการแสดงออกของ gene keratin 5, 17, laminin, fatty acid binding protein 7 ERBB2+ พบ ERBB2 amplicon 17q 22-24, ERBB2, GRB7 นอกจากนี้ยังพบว่า TP53 (exons 2-11) พบใน luminal A (LA) ร้อยละ 13 ERBB2 ร้อยละ 71 basal-like ร้อยละ 82 และยังได้นำมาเปรียบเทียบผลการรักษาของมะเร็งเต้านมแต่ละชนิด โดยพบว่า LA มี overall survival (OS) และ recurrence free survival (RFS) ที่ดีกว่า มะเร็งเต้านมชนิดอื่น basal-like และ ERBB2 มีผลการรักษาที่แย่ที่สุด เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่ม luminal พบว่า luminal C มีผลการรักษาไม่ดีเท่า LA และ LB

การแบ่งมะเร็งเต้านมเป็น subtypes ตามการแสดงออกของ gene ช่วยในการเลือกใช้ในการรักษา แต่ในทางปฏิบัติการตรวจ gene ไม่สามารถทำได้ด้วยความยุ่งยาก และราคาจึงมีการใช้ immunohistoche-



mistry (IHC) ในการแบ่ง subtypes โดยการตรวจ estrogen receptor, progesterone receptor, HER2, Ki-67, CK 5/6, EGFR

Tramm และคณะ⁽²⁾ ศึกษาความสัมพันธ์ของ subtypes ที่ตรวจ IHC และ gene profile ต่อการตอบสนองต่อการฉายรังสี หลังการตัดเต้านม (postmastectomy radiotherapy) (PMRT) โดย intrinsic subtypes gene expression อ้างอิงจากของ Sorlie T ใช้ centroid correlation (CC) ในตัวอย่าง 191 มะเร็งเต้านมด้วยวิธี microarray เปรียบเทียบ CC, PAM50, IHC3 (ER, PR, HER2), IHC6 (ER, PR, HER2, Ki67, ck5/6, EGFR) ว่ามีความสอดคล้องกันหรือไม่เพื่อประเมิน local recurrence (LR) และผลของ PMRT และยังเปรียบเทียบกับ DBCG-RT profile ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่ม low, high risk ในการบอกประโยชน์ PMRT ในแต่ละกลุ่มเป็นการศึกษาแบบ randomizes control trial (RCT) ในช่วงปี ค.ศ. 1982-1990 ในกลุ่ม premenopausal แบ่งเป็นได้รับ chemotherapy สูตร cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil (CMF) ร่วมกับ PMRT หรือไม่ได้ PMRT และกลุ่ม postmenopausal แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ tamoxifen เพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับ PMRT หลังจากนั้นได้แบ่งกลุ่ม low และ high risk โดยใช้ DBCG-RT profile พบว่าการใช้ IHC6 แบ่ง LA ที่ ER, PR+, Ki67 น้อยกว่าร้อยละ 14 และยังแบ่ง LB เป็นกลุ่มย่อยคือ LB/HER2+, LB(HER2-, Ki67 \geq ร้อยละ 14), basal-like แบ่งเป็น core basal คือ ER, PR, HER2-, CK5/6+, EGFR+ และ TN-non-basal คือ (ER-, PR-, HER2-, CK5/6-, EGFR-) จากการตรวจ 191 ตัวอย่างด้วย 4 วิธี พบ LA มากที่สุดโดยพบด้วย CC ร้อยละ 38 PAM50 พบร้อยละ 27, IHC3 ร้อยละ 59, IHC6 ร้อยละ 34 จากการตรวจใน 890 ราย ด้วย IHC3 พบ LA ร้อยละ 64 LB ร้อยละ 9 HER2 ร้อยละ 12 basal-like ร้อยละ 15 การตรวจใน 843 ราย ด้วย IHC6 พบ LA ร้อยละ 49 LB/HER2 ร้อยละ 11 LB ร้อยละ 16 min, HER2 ร้อยละ 11 core basal ร้อยละ 10 TN-non-basal ร้อยละ 3 และพบความสอดคล้องระหว่างการตรวจ CC และ IHC3 ร้อยละ 69 ระหว่าง PAM50 และ IHC3 ร้อยละ 47 เมื่อใช้ CC เป็นมาตรฐาน การตรวจว่าเป็น basal like น่าเชื่อถือที่สุดเทียบกับ subtypes อื่นที่ตรวจด้วย PAM50 และการตรวจว่าเป็น LA และ basal-like โดย IHC3 น่าเชื่อถือโดยการตรวจ IHC6 ไม่เพิ่มความน่าเชื่อถือในการตรวจ LA เมื่อใช้การตรวจ subtypes ด้วย CC, PAM50, IHC6 ไม่พบความแตกต่างของ LRR ระหว่าง subtypes การตรวจ IHC3 และ IHC6 ในกลุ่มที่ทำ TM และไม่ได้ PMRT 453 ราย พบว่า core basal like มี LRR น้อยกว่า TN-non-basal เมื่อเปรียบเทียบกับ LA TN-non-basal มี HR 3.11 แต่ core basal ไม่มีความแตกต่างใน LRR เมื่อเทียบกับ LA เมื่อดูประโยชน์ของ PMRT ในการลด LRR พบว่า LA ที่ตรวจด้วย CC, PAM50, IHC3 และ IHC6 ได้ประโยชน์จาก PMRT, LB ที่ตรวจด้วย CC ก็เช่นเดียวกันในกลุ่ม TN-non-basal ที่ตรวจด้วย IHC6 ได้ประโยชน์จาก PMRT แต่กลุ่ม core basal PMRT ไม่ช่วยลด LRR อาจแสดงว่า EGFR+, CK5/6+ ทำให้มี radioresistant เมื่อใช้ DBCG-RT profile แยกกลุ่ม low และ high risk ติดตาม 20 ปี พบว่ามี LRR ร้อยละ 8 และร้อยละ 57 ตามลำดับ (HR 0.07) และช่วยประเมินประโยชน์ที่ได้จากการทำ PMRT ในกลุ่ม high risk โดยลด LRR จากร้อยละ 57 เป็น 12 HR 0.17 แต่ในกลุ่ม low risk PMRT ไม่ลด LRR คือร้อยละ 8 ในกลุ่มที่ไม่ได้ PMRT เทียบกับร้อยละ 9 ในกลุ่มที่ได้ PMRT HR 1.13 ซึ่งแสดงว่า DBCG-RT-profile สามารถประเมินกลุ่มที่ได้ประโยชน์จาก PMRT ได้โดยไม่สัมพันธ์กับการตรวจโดย CC, PAM50, IHC3 และ IHC6

การแบ่ง subtypes ของ breast cancer⁽³⁾ นำสู่แนวทางการรักษาที่แตกต่างกันในแต่ละ subtypes แต่การศึกษาติดตามผลการรักษาในระยะยาวของแต่ละ subtypes ใน local recurrence (LR), regional recurrence (RR), disease free survival (DFS), overall survival (OS) ยังมีจำกัด การศึกษาผลของแต่ละ subtypes ในการตอบสนองต่อ radiotherapy (RT) ก็มีจำกัด เนื่องจากการศึกษาในระยะหลังการรักษา adjuvant มีผลของ chemotherapy (CMT), hormonal therapy (HT), targeted therapy อาจทำให้ผลของการรักษาเป็นผลที่เกิดจากการรักษาร่วมกันไม่ใช่ผลจาก RT เพียงอย่างเดียวการศึกษาที่จะแสดงผลของ RT ในแต่ละ subtypes จึงเป็นการศึกษาในอดีตซึ่งยังไม่มีให้ได้ CMT, HT และ targeted therapy

ประเด็นที่สำคัญสำหรับการรักษาหลังการแบ่ง subtypes

1. ยังขาด randomized control trial (RCT) ถึงผลการรักษาในระยะยาวในแต่ละ subtypes
2. ผลการรักษาส่วนหนึ่งมาจากการศึกษาในอดีต ซึ่ง adjuvant ไม่ใช่สูตรปัจจุบัน
3. ยังขาดผลการตอบสนองต่อ RT ในแต่ละ subtypes
4. ยังขาดผลในระยะยาวของ LRR, DFS, OS ในแต่ละ subtypes
5. ยังขาดผลการรักษาระหว่าง BCT และ TM ในแต่ละ subtypes

Wickberg และคณะ⁽⁴⁾ ทำการศึกษาผลของ RT ต่อ ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) จาก RCT ในปี ค.ศ. 1881-1888 ในการทำ BCT ระยะ T_1N_0 โดยนำ paraffin-blocks มาใช้วิธี tissue microassays (TMA) เพื่อแยก subtypes ใน 381 ราย โดยไม่มีให้ CMT, HT 184 รายได้ RT 197 ไม่ได้ RT ติดตาม 20 ปี พบ IBTR ในกลุ่มที่ไม่ได้ RT และได้ RT แตกต่างกัน โดย LA ในกลุ่มไม่ได้ RT มี IBTR ร้อยละ 25 เทียบกับร้อยละ 11 ในกลุ่มที่ได้ LB ร้อยละ 41 เทียบกับร้อยละ 25 TN และ HER2 ร้อยละ 41 เทียบกับร้อยละ 18 ในกลุ่มที่ได้ RT การเกิด LR ใน LB เทียบกับ LA HR5.08, HER2 และ TN HR 1.91

Sjöström และคณะ⁽⁵⁾ ทำการศึกษากการตอบสนองต่อ RT ในแต่ละ subtypes ทั้งหมด 958 ราย โดยได้ adjuvant HT ร้อยละ 6 CMT ร้อยละ 1 HT และ CMT ร้อยละ 1 เมื่อติดตาม 10 ปี พบว่า IBTR ในกลุ่มที่ไม่ได้ RT เทียบกับกลุ่มที่ได้ RT ใน LA ร้อยละ 19 เทียบกับร้อยละ 9 HR 0.46, LB ร้อยละ 24 เทียบกับร้อยละ 8 HR 0.33 TN ร้อยละ 21 เทียบกับร้อยละ 6 HR 0.25 HER2 ร้อยละ 15 เทียบกับร้อยละ 19 HR 1.29 การได้รับ RT ในกลุ่ม HER2 ไม่ช่วยลด IBTR แต่เป็นการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 1991-1997 ซึ่งยังไม่มี การใช้ Trastuzumab แต่ผลการศึกษา ยังแสดงผลของ RT ที่ช่วยลดการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมใน TN HR 0.35

Lowry และคณะ⁽⁶⁾ เปรียบเทียบการเกิด LR ในแต่ละ subtypes ในช่วงปี ค.ศ. 1980-2008 อายุเฉลี่ย 51 ปี 12,592 ราย ทำ BCT 7,176 ราย ทุกรายได้ RT กลุ่มที่ทำ TM 5,416 ราย ได้ RT ร้อยละ 44 โดย 12,592 รายเป็น luminal ร้อยละ 77.5 HER2 ร้อยละ 7.5 TN ร้อยละ 15 ตรวจติดตาม 57 เดือนได้รับ CMT ร้อยละ 48 trastuzumab น้อยกว่าร้อยละ 6 BCT พบ LRR ร้อยละ 7.12 luminal (LU) ร้อยละ 5 TN ร้อยละ 13.5 HER2 ร้อยละ 15.7 ในกลุ่มที่ทำ TM พบ LRR ร้อยละ 8.95 โดยพบ LRR ใน LU ร้อยละ 7.7, LU/HER2- ร้อยละ 7.5, LU/HER2+ ร้อยละ 9.4 TN ร้อยละ 12.9 เมื่อเปรียบเทียบกับ BCT LRR ในกลุ่ม LU และ HER2 กับ TN Relative risk (RR) 0.49 TM พบ RR 0.66 ถ้าดูผลของ subtypes ในการทำ BCT LU เทียบกับ HER2 RR 0.34 LU เทียบกับ TN RR 0.38 HER2 เทียบกับ TN RR 1.44 ในกลุ่มที่ทำ TM LU

เทียบกับ HER2 RR 0.69 LU เทียบกับ TN RR 0.61 HER2 เทียบกับ TN RR 0.91 คือ LU ได้ผลการรักษาดีที่สุด ทั้งการทำ BCT และ TM HER2 มี LRR มากที่สุดในกลุ่ม BCT แต่ได้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกับ TN ในกลุ่มที่ทำ TM เมื่อทำการเปรียบเทียบผลการรักษาในแต่ละ subtypes ถึง LRR ระหว่าง BCT และ TM LU พบว่า TM เทียบกับ BCT RR 0.74 HER2 RR 0.3 TN RR 0.83 คือการทำ TM มี LRR น้อยกว่า BCT ในกลุ่ม LU และ HER2 แต่ในกลุ่ม TN การทำ BCT และ TM มี LRR ไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้เมื่อศึกษาเปรียบเทียบ LU/HER2- และ LU/HER2+ พบ RR 0.8 ต่อการเกิด LRR ในการทำ BCT คือได้ผลไม่แตกต่าง แต่ในกลุ่ม TM LU/HER2- เทียบกับ LU/HER2+ RR 0.59 โดยสรุปในการทำ BCT LU มี LRR น้อยที่สุด LU/HER2- และ LU/HER2+ ไม่แตกต่างกัน HER2+ มี LRR มากที่สุดในการทำ TM LU มี LRR น้อยที่สุด LU/HER2- มี LRR น้อยกว่า LU/HER2+ HER2 และ TN มี LRR ไม่แตกต่างกัน แต่เป็นการศึกษาในรายงานที่มีการใช้ trastuzumab น้อยกว่าร้อยละ 6

Metzger-Filho และคณะ⁽⁷⁾ ศึกษาข้อมูลจาก international breast cancer study group (IBCSG) trial VIII และ IX ในปี ค.ศ. 1988-1999 IBCSG trial VIII RCT perimenopause และ premenopause ที่ lymph node (LN) ไม่พบการแพร่กระจาย 1,063 ราย โดยแบ่งเป็นได้ CMF และ goserelin 18 เดือน กลุ่มที่ได้ CMF และกลุ่มที่ได้ goserelin 24 เดือน IBCSG trial X ทำ RCT 1,689 ราย ใน postmenopause แบ่งเป็นได้ CMF 3 cycles ตามด้วย tamoxifen 57 เดือน และกลุ่มที่ได้ tamoxifen 5 ปี ทำการติดตาม 12.5 ปี

จำนวนที่นำมาศึกษาผลของ subtypes 1,951 ราย ทำ RCT ร้อยละ 52.7 TM ร้อยละ 47.3 LA ร้อยละ 26 LB ร้อยละ 39 HER2 ร้อยละ 19 TN ร้อยละ 16 tumor size (T) มากกว่า 2 ซม. TN ร้อยละ 56.8 LA ร้อยละ 25.1 grade (Gr) 3 TN ร้อยละ 77 HER2 ร้อยละ 56 LB ร้อยละ 38 LA ร้อยละ 13 peritumoral vascular invasion (PVI) HER2 ร้อยละ 19 TN ร้อยละ 15 LB ร้อยละ 15 LA ร้อยละ 10.8 พบ breast cancer (BC) recurrence ร้อยละ 25 breast cancer free interval ที่ 10 ปี (10yr BCFI) LA ร้อยละ 86 LB ร้อยละ 76 HER2 ร้อยละ 73 TN ร้อยละ 71 estimated 10yr overall survival (OS) LA ร้อยละ 89 LB ร้อยละ 83 HER2 ร้อยละ 77 TN ร้อยละ 75 เมื่อเกิด recurrence ครั้งแรก พบระยะเวลามีชีวิตอยู่ (median survival) ของ LA 3.4 ปี LB 2.7 ปี HER2 1.5 ปี TN 1.9 ปี โอกาสเกิด recurrence ของ HER2 และ TN พบสูงในช่วง 4 ปีแรก ใน LA และ LB พบคงที่ 10yr cumulative bone metastasis (BM) LB ร้อยละ 5.64 LA ร้อยละ 2.06 HER2 ร้อยละ 2.46 TN ร้อยละ 2.01 เมื่อเทียบกับ TN Hazard ratio (HR) LA 2.57 HER2 2.31 และ LB 4.54 ในกลุ่มที่ไม่ได้ CMT LN recurrence TN ร้อยละ 7.71 LA ร้อยละ 0 LB ร้อยละ 3.39 HER2 ร้อยละ 1.23 คือ TN มี recurrence มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มที่ได้ CMT ไม่แตกต่างกัน ในกลุ่มที่ไม่ได้ CMT 10yr visceral recurrence HER2 ร้อยละ 14.9 TN ร้อยละ 16.26 LA ร้อยละ 4.63 LB ร้อยละ 3.67 เมื่อเทียบกับ TN LA HR 0.29 LB 0.28 HER2 1.03 ในกลุ่มที่ได้ CMT 10yr visceral recurrence HER2 ร้อยละ 11.36 TN ร้อยละ 7.82 LB ร้อยละ 7.98 LA ร้อยละ 2.88 LA HR 0.39 LB HR 1.3 HER2 HR 1.57 เมื่อเทียบกับ TN ในกลุ่มที่ได้ CMT ไม่มีความแตกต่างของ LRR ทุก subtypes โดยพบ LR LA ร้อยละ 5 LB ร้อยละ 6 HER2 ร้อยละ 6.93 TN ร้อยละ 6.6 RR LA ร้อยละ 1.4 LB ร้อยละ 0.8 HER2 ร้อยละ 2.99 TN ร้อยละ 2.79 liver metastasis HER2 ร้อยละ 6.7 LB ร้อยละ 3 LA ร้อยละ 2.1

ใน LA visceral metastasis พบใน liver มากที่สุด lung metastasis พบใน HER2 ร้อยละ 6.4 TN ร้อยละ 5.8 LB ร้อยละ 2.6 ใน TN visceral metastasis พบใน lung มากที่สุด

Gabos และคณะ⁽⁸⁾ ศึกษา LRR ใน subtypes ปี ค.ศ. 1998-2003 โดย HR+/HER2- เป็น LA HR+/HER2+ เป็น LB, HER2, TN ได้ CMT ทุกรายที่ LN+ และ LN- ที่ high risk ได้ tamoxifen ใน premenopause anastrozole ใน postmenopause ในรายที่ทำ BCT ได้ RT ทุกรายร่วมกับ regional node irradiation (RNI) ในรายที่ LN+ ≥ 4 PMRT ใน T3-4, LN+ ใน 618 BC เป็น LA ร้อยละ 44 LB ร้อยละ 29 HER2 ร้อยละ 15 TN ร้อยละ 12 ในกลุ่ม HER2 ได้ trastuzumab ร้อยละ 10.9 ทำการตรวจติดตาม 4.8 ปี T1 พบใน LA ร้อยละ 72 LB ร้อยละ 51 HER2 ร้อยละ 50 TN ร้อยละ 36 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ คือ LA พบขนาดเล็กกว่า subtypes อื่น LN- โดยรวมร้อยละ 50 TN พบร้อยละ 62 คือแม้ว่าขนาดที่พบใน TN จะใหญ่กว่า subtypes อื่น แต่กลับพบว่า LN- มากกว่า gr1 พบใน LA ร้อยละ 35 LB ร้อยละ 8 HER2 ร้อยละ 1 TN ร้อยละ 5 LVI พบใน LA ร้อยละ 32 TN ร้อยละ 30 LB ร้อยละ 42 HER2 ร้อยละ 45 ทำการตรวจติดตาม 4.8 ปี พบ LRR ร้อยละ 7.5 DM ร้อยละ 15.5 โดยพบว่าร้อยละ 68 ของคนที่มี LRR พบ DM ตามมา HER2+ LRR ร้อยละ 14.7 โดยในกลุ่มที่ทำ BCT LRR ร้อยละ 26 กลุ่มที่ทำ MRM ร้อยละ 9.8 TN พบ LRR ร้อยละ 17 ในกลุ่มที่ทำ MRM ร้อยละ 17 ทำ BCT ร้อยละ 3 กลุ่มที่ทำ BCT 5yr LRR free survival แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ คือ LA ร้อยละ 98 HER2 ร้อยละ 7 ในกลุ่มที่ทำ MRM LA ร้อยละ 97 TN ร้อยละ 82 LRR เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง BCT และ MRM พบว่า LA LRR ใน BCT ร้อยละ 3 MRM ร้อยละ 3.7 LB ร้อยละ 8.5 และร้อยละ 8.6 HER2 ร้อยละ 26 และร้อยละ 10 TN ร้อยละ 3 และร้อยละ 17 ปัจจัยที่มีผลต่อ LRR คือ TN HR3.11 T มากกว่า 2 cm HR 2.16 LN+ HR 3.03 OS HER2 มี HR 3.27 TN มี HR 3.11 T ≥ 2 cm HR 3.52 LN+ HR 2.04 เมื่อพิจารณาการผ่าตัดแบบ BCT ปัจจัยที่มีผลต่อ LRR คือ HER2+ มี HR 11.13 LN+ มี HR 5.4 การทำ MRM ปัจจัยที่มีผลต่อ LRR คือ TN มี HR 4.7 LN+ มี HR 3.2

Vaz Luis และคณะ⁽⁹⁾ ศึกษาการรักษาในกลุ่ม T1a, bN0 โดยข้อมูลจาก 8 centers ของ NCCN database โดยเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับ adjuvant therapy และกลุ่มที่ไม่ได้รับ adjuvant therapy ปี ค.ศ. 2000-2009 จำนวน 4,113 พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้ adjuvant therapy (Adj) และกลุ่มที่ไม่ได้ (no Adj) คือ T1a กลุ่ม no Adj มีอายุ <50 ปี ร้อยละ 27 กลุ่ม Adj มีร้อยละ 59 T1b กลุ่ม no Adj อายุ <50 ปี ร้อยละ 20 กลุ่ม Adj มีร้อยละ 46 T1a พบโดย screened detection ในกลุ่ม no Adj ร้อยละ 80 กลุ่ม Adj ร้อยละ 56 พบถ้ามี symptoms ในกลุ่ม no Adj ร้อยละ 15 กลุ่ม Adj ร้อยละ 35 T1b พบโดย screening ร้อยละ 77 ใน no Adj และร้อยละ 57 ใน Adj และพบโดย symptoms ร้อยละ 19 ใน no Adj และร้อยละ 38 ใน Adj T1a พบ high grade ในกลุ่ม Adj ร้อยละ 71 กลุ่ม no Adj ร้อยละ 23 T1b พบ high grade ในกลุ่ม Adj ร้อยละ 58 กลุ่ม no Adj ร้อยละ 18 โดยเมื่อเปรียบเทียบ ปี ค.ศ. 2000 และ 2009 การได้ CMT ร่วมกับหรือไม่ได้ trastuzumab (+-Tras) ใน HR+/HER2- T1a ในปี ค.ศ. 2000 ได้ CMT +Tras ร้อยละ 2 ปี ค.ศ. 2009 ร้อยละ 2 T1b ร้อยละ 12 และร้อยละ 13 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกัน ในกลุ่ม HR+/HER2+ ปี ค.ศ. 2000 T1a ไม่ได้ CMT ค.ศ. 2009 ได้ร้อยละ 47 T1b ร้อยละ 39 ได้ CMT + Tras เพิ่มเป็นร้อยละ 100 ในปี ค.ศ. 2009 กลุ่ม HR-/HER2+ ร้อยละ 50 ของ T1a และ T1a ได้ CMT+ Tras ร้อยละ 50

เพิ่มเป็นร้อยละ 67 T1a ในปี ค.ศ. 2009 และร้อยละ 100 ใน T1b ในกลุ่ม TN ปี ค.ศ. 2000 T1a ไม่ได้รับ CMT ปี ค.ศ. 2009 ได้ CMT+- Tras ร้อยละ 50 T1b ได้รับ CMT+- Tras ไม่แตกต่างกัน คือ ร้อยละ 60 และ ร้อยละ 69 พบว่าใน ค.ศ. 2009 subtypes ขึ้นไม่ใช่ HR+/HER2- ใน T1a ได้รับ CMT+- Tras ร้อยละ 47-67 T1b ร้อยละ 69-100 โดยรวมทุก subtypes 5yr OS ในกลุ่ม no Adj T1a และ T1b มากกว่าร้อยละ 95 5yr DRFS T1a ร้อยละ 97 T1b ร้อยละ 95 แม้ว่าโดยทั่วไป T1a จะไม่ได้รับ CMT แต่ในข้อมูลการรักษายังมีการให้ CMT+- trastuzumab โดยพบว่ากลุ่มที่ no Adj มี 5yr DRFS ใน T1a HR+/HER2-, HR+/HER2+, HR-/HER2+ และ TN ร้อยละ 98, ร้อยละ 96, ร้อยละ 93 และร้อยละ 93 ตามลำดับ เมื่อได้ Adj 5yr DRFS เป็นร้อยละ 100 สำหรับ T1b ในกลุ่ม no Adj 5yr DRFS ร้อยละ 96, ร้อยละ 94, ร้อยละ 94 และร้อยละ 90 ตามลำดับ กลุ่มที่ได้ Adj มี 5yr DRFS ร้อยละ 96, ร้อยละ 96, ร้อยละ 94 และร้อยละ 96 ตามลำดับ การได้รับ CMT ไม่เพิ่ม 5yr DRFS ในกลุ่ม HR+/HER2- เนื่องจากได้ผลการรักษาที่ดีที่สุดด้วย HT แต่ได้ประโยชน์ในกลุ่ม HER2+ และ TN

Kim และคณะ⁽¹⁰⁾ ศึกษาผลการรักษาในแต่ละ subtypes ที่ระยะ T1N0 762 ราย ปี ค.ศ. 1990-2007 อายุเฉลี่ย 48 ปี ตรวจติดตาม 61 เดือน กลุ่ม HR+/HER2- ร้อยละ 56.6 HR+/HER2+ ร้อยละ 10.1 TN ร้อยละ 20.1 HER2 ร้อยละ 13.3 ไม่มีใครได้ trastuzumab 5yr OS ร้อยละ 99, ร้อยละ 95, ร้อยละ 98 และร้อยละ 98 5yr RFS ร้อยละ 96, ร้อยละ 95, ร้อยละ 88 และร้อยละ 86 ตามลำดับ พบ multifocal (MF) multicentric (MC) ในกลุ่ม HR+/HER2+ มากที่สุด คือ ร้อยละ 35.1 HR+/HER2- ร้อยละ 27.6 HER2+ ร้อยละ 21.8 TN ร้อยละ 13.1 grade3 TN ร้อยละ 47.4 HER2+ ร้อยละ 28.6 HR+/HER2+ ร้อยละ 16.4 และ HR+/HER2- ร้อยละ 10.6 extensive intraductal component (EIC) HER2 ร้อยละ 58.8 HR+/HER2+ ร้อยละ 54.5 HR+/HER2- ร้อยละ 30.7 TN ร้อยละ 25.8 P53 \geq ร้อยละ 25 พบใน HER2+ ร้อยละ 40.9 TN ร้อยละ 33.6 HR+/HER2+ ร้อยละ 20.6 HR+/HER2- ร้อยละ 10.9 พบว่า HER2+ ทำ TM มากกว่า subtypes อื่น คือ ร้อยละ 63.4 HR+/HER2+ ร้อยละ 49.4 TN ร้อยละ 43.8 และ HR+/HER2- ร้อยละ 39 ปัจจัยที่มีผลต่อ RFS คือ LVI+ HR 4.12 TN เมื่อเทียบกับ HR+/HER2- HR 4.54

Van Maaren และคณะ⁽¹¹⁾ ศึกษาผลการรักษาใน LA, LB (HR+, HER2+, gr3), HER2, TN ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005 8,062 ราย เป็น LA ร้อยละ 55.6 LB ร้อยละ 25.9 TN ร้อยละ 12.2 HER2 ร้อยละ 6.3 10yr LR HER2 ร้อยละ 7.5 TN ร้อยละ 7.1 LB ร้อยละ 5 LA ร้อยละ 3.7 10yr RR TN ร้อยละ 5.2 LB ร้อยละ 4.5 HER2 ร้อยละ 2.4 LA ร้อยละ 1.7 10yr DM HER2 ร้อยละ 25.6 TN ร้อยละ 23.2 LB ร้อยละ 20 LA ร้อยละ 9.5 โดย HER2 และ TN มี LRR มากที่สุดปีที่ 2 TN พบอายุน้อยกว่า 40 ปี ร้อยละ 12.9 LB ร้อยละ 9.1 HER2 ร้อยละ 8.3 LA ร้อยละ 3.8 gr1 พบใน LA มากที่สุดคือ ร้อยละ 36.7 LB ร้อยละ 3.5 TN ร้อยละ 3.3 HER2 ร้อยละ 1.8 พบ stage1 ใน LA ร้อยละ 65.9 LB ร้อยละ 45.5 TN ร้อยละ 43.1 HER2 ร้อยละ 41.5 N2,3 พบมากที่สุดใ HER2 ร้อยละ 19 LB ร้อยละ 14.2 TN ร้อยละ 11.8 LA ร้อยละ 7.5 axillary lymph node dissection (ALND) มากที่สุดใน HER2 คือ ร้อยละ 59.9 LB ร้อยละ 58 TN ร้อยละ 48.6 LA ร้อยละ 46.5 มีการใช้ trastuzumab ในกลุ่ม HER2 ร้อยละ 50.8 พบว่า 10yr OS ใน LA, LB, HER2 และ TN คือ ร้อยละ 74, ร้อยละ 67, ร้อยละ 64.3 และร้อยละ 61.4 ตามลำดับ 10yr DFS ร้อยละ 87.5, ร้อยละ 76.6,

ร้อยละ 70 และร้อยละ 73.4 ตามลำดับ พบว่า TN เมื่อเทียบกับ LA มี 10yr OS แย่กว่า คือ HR ร้อยละ 1.25 แต่ LB และ HER2 ไม่แตกต่างกับ LA นอกจากนี้ใน LA ILC มี DM ร้อยละ 12 IDC ร้อยละ 9.1 LR ร้อยละ 9.8 และร้อยละ 4.6 และพบว่า 10yr OS IDC มากกว่า ILC ใน LA ไม่ใช่ใน LB 10yr RFS HER2 เปรียบเทียบกับ LA HR 1.45 TN เทียบกับ LA HR 1.36

การศึกษาผลของการรักษาในแต่ละ subtypes มีทั้งช่วงที่ยังไม่มีการใช้ trastuzumab ซึ่งเริ่มใช้ในปี ค.ศ. 2005 และ guideline แนะนำให้ใช้ T1b ร่วมกับ Adjuvant CMT ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2010 การศึกษาในช่วงที่มีการใช้ trastuzumab จะช่วยเปรียบเทียบผลการรักษาได้ในใกล้เคียงกับการรักษามาตรฐานปัจจุบันซึ่งจะช่วยบอกการตอบสนองต่อ trastuzumab และผลการรักษาโดยรวมและเป็นข้อมูลในการให้ทางเลือกแก่ผู้ป่วยถึงวิธีการผ่าตัด Magnoni และคณะ⁽¹²⁾ ศึกษาการทำ BCT และ TM ในช่วงปี ค.ศ. 2000-2008 T1-2, N0-3a 9,760 ราย ร้อยละ 76.4 ทำ BCT ร้อยละ 23.6 ทำ TM โดยไม่ได้ RT TM ทำมากในอายุน้อยกว่า 50 ปี ILC, advanced stage, MC, LVI+ HER2 และ TN เมื่อทำการวิเคราะห์โดย Match score BCT และ TM 1,970 ราย ในแต่ละวิธี ในกลุ่ม TM ทำ nipple sparing mastectomy ร้อยละ 35.8 ทำการตรวจติดตาม 8.4 ปี พบ T2, N+ ร้อยละ 50 gr3 ร้อยละ 34 ER+ ร้อยละ 82 HER2 ร้อยละ 23 ทั้งสองกลุ่มมี LA ร้อยละ 37 LB ร้อยละ 46 HER2 ร้อยละ 9 TN ร้อยละ 8 พบ 10yr IBIR ร้อยละ 8 ใน BCT ร้อยละ 6.7 ใน TM พบว่า กลุ่ม HER2 ผลการรักษาด้วย BCT แย่กว่า TM โดยมี HR 4.97 ในกลุ่มที่ได้ trastuzumab HR 5.0 กลุ่มที่ไม่ได้ HR 4.26 10yr RR BCT ร้อยละ 2.4 เทียบกับ TM ร้อยละ 4.4 HR 0.51 10yr DM BCT ร้อยละ 16.2 TM ร้อยละ 15.3 10yr contralateral oceans cancer (CBC) BCT ร้อยละ 3.9 TM ร้อยละ 2.5 HR1.6 +

Vasconcelos และคณะ⁽¹³⁾ ทำการศึกษาผลการรักษาแต่ละ subtypes ถึงการประเมินพยากรณ์โรค ผลการรักษา โดย HER2 ได้ CMT และ trastuzumab ทุกราย TN ได้ CMT สูตร AC-T, HR+ ได้ HT LA คือ ER,PR+ มากกว่าร้อยละ 1 Ki67 น้อยกว่าร้อยละ 30 อายุเฉลี่ย 56.4 ตรวจติดตาม 65.9 เดือน ใน 2,984 ราย เป็น LA ร้อยละ 59.9 LB/HER2- ร้อยละ 7.6 LB/HER2+ ร้อยละ 11.7 HER2 ร้อยละ 7.4 TN ร้อยละ 13.5 พบแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญคือ อายุเฉลี่ย LA 58.6 ปี TN 51 ปี พบขนาดเฉลี่ยเล็กกว่าใน LA และ TN คือ 2.1 ซม. LB 2.7 ซม. HER2 2.8 ซม. Ki67 LA เฉลี่ยร้อยละ 11.8 LB ร้อยละ 37.9 HER2 ร้อยละ 32.9 TN ร้อยละ 43 ไม่พบการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง (NO) ใน TN ร้อยละ 65.2 LA ร้อยละ 61.3 LB ร้อยละ 48.7 HER2 ร้อยละ 40 LB/HER2 ร้อยละ 36.5 gr1 LA ร้อยละ 20.5 LB/HER2 ร้อยละ 6.2 TN ร้อยละ 1.5 LB และ HER2 ร้อยละ 0.9 พบ gr3 ใน TN มากที่สุด คือ ร้อยละ 83.8 HER2 ร้อยละ 78.7 LB ร้อยละ 77.5 LB/HER2 ร้อยละ 59.9 LA ร้อยละ 21.9 LVI พบมากที่สุดใน LB/HER2 ร้อยละ 64.2 HER2 ร้อยละ 61.4 LB ร้อยละ 59.6 LA ร้อยละ 33.4 TN ร้อยละ 32.3 EIC พบใน HER2 มากที่สุดคือ ร้อยละ 50 LB/HER2 ร้อยละ 37.5 LB ร้อยละ 23.7 TN ร้อยละ 18.7 LA ร้อยละ 13.8 bilateral BC พบมากที่สุดใน TN พบร้อยละ 14.9 HER2 ร้อยละ 11.1 LB/HER2 ร้อยละ 7.9 LB ร้อยละ 7.6 LA ร้อยละ 5.9 พบ recurrence HER2 ร้อยละ 33 TN ร้อยละ 31 LB/HER2 ร้อยละ 28.1 LB ร้อยละ 24.5 LA ร้อยละ 12.1 โดยพบ IBTR มากที่สุดใน TN ร้อยละ 11.1 LB ร้อยละ 4.9 HER ร้อยละ 2.1 LA ร้อยละ 1.67 LB/HER2 ร้อยละ 0.3 RR พบใน HER2 ร้อยละ 4.2 LB/HER2 ร้อยละ 2.7 LA ร้อยละ 2.55 TN ร้อยละ 1.8 LB ร้อยละ 0.7 bone metastasis

CBM พบมากที่สุด LB ร้อยละ 13.7 LB/HER2 ร้อยละ 6.7 LA ร้อยละ 4.54 TN ร้อยละ 3.1 HER2 ร้อยละ 2.1 visceral metastasis พบมากที่สุด ใน HER2 ร้อยละ 19 LB/HER2 ร้อยละ 17.3 TN ร้อยละ 14.9 LA ร้อยละ 3.3 LB ร้อยละ 2.94 disease free interval (DFI) พบน้อยที่สุดใน HER2 98.2 เดือน TN 113.6 เดือน LB 117.8 เดือน LB/HER2 128 เดือน และ LA 152.6 เดือน

Geurts และคณะ⁽¹⁴⁾ ศึกษาผลการรักษาในระยะที่ 1-3 ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2003 9,342 ราย ทำการติดตาม 10 ปี อายุเฉลี่ย 58 ปี ทุกรายได้ negative margin ร้อยละ 27 เสียชีวิต พบ recurrence ครั้งแรก ร้อยละ 20 เป็น DM ร้อยละ 72 LR ร้อยละ 20 RR ร้อยละ 8 พบว่าเกิดสูงสุดในปีที่ 2 ร้อยละ 3.9 มี DFI 3.3 ปี และพบว่าเมื่อมี LR จะเกิด recurrence ตามมา ร้อยละ 28 เป็น DM ร้อยละ 78 RR ร้อยละ 12 LR ร้อยละ 10 ซึ่งสูงสุดในปีแรกคือ ร้อยละ 15 มี DFI 1.1 ปี เมื่อมี RR ครั้งแรกพบ recurrence ตามมา ร้อยละ 50 เป็น DM ร้อยละ 85 LR ร้อยละ 11 RR ร้อยละ 4 พบมากที่สุดในปีที่ 1 คือ ร้อยละ 2.7 และมี DFI 1.1 ปี และเมื่อมี LR หรือ RR ครั้งที่ 2 พบ recurrence ครั้งที่ 3 ร้อยละ 55 สำหรับการพบ LR เป็นครั้งแรกมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบระหว่างอายุน้อยกว่า 40 ปี และอายุ 50-74 ปี คือ HR0.43, HR+ เทียบกับ HR- HR0.67 TM เทียบกับ BCT HR0.74 HT เทียบกับไม่ได้ HT HR0.62 การพบ RR เป็นครั้งแรก พบว่าอายุมากกว่า 40 เทียบกับอายุน้อยกว่า HR0.42 T มากกว่า 2 ซม. HR2.18 การได้ RT HR0.42 เมื่อพบ DM ครั้งแรก gr2-3 เทียบกับ gr1 HR1.42 LN+ มากกว่า 3 HR 1.78 การพบ recurrence หลังจาก LR ครั้งแรก ปัจจัยที่มีผลคือ T มากกว่า 2 ซม. HR3.01 gr 3 HR3.31 LN+ มากกว่า 3 HR 3.23 การพบ recurrence หลังจาก RR ครั้งแรก ปัจจัยที่มีผลคือ การผ่าตัด RR เทียบกับไม่ผ่า HR 0.42 10yr OS ร้อยละ 82 สำหรับคนที่ไม่ได้ recurrence ร้อยละ 61 ในคนที่ไม่มี LR ร้อยละ 41 ใน RR และร้อยละ 20 ใน DM 10yr OS หลังจากพบ recurrence ครั้งแรกใน LR ร้อยละ 47 RR ร้อยละ 31 DM ร้อยละ 5 หลังจากพบ recurrence ครั้งที่ 2 คือ ร้อยละ 21, ร้อยละ 15 และร้อยละ 9 ตามลำดับ จะเห็นว่าการเกิด recurrence ทำให้ OS ลดลง และเมื่อเกิด LR ครั้งแรก จะเกิด recurrence ครั้งที่ 2 ถึงร้อยละ 88 ถ้า RR จะเกิดร้อยละ 50 และเมื่อเกิดครั้งที่ 2 จะเกิดครั้งที่ 3 ตามมาถึงร้อยละ 55 และระยะเวลาที่เกิดก็สั้นลงจากครั้งแรก 3 ปี เป็น 1 ปี ในครั้งที่ 2 ดังนั้นควรพิจารณาปัจจัยที่มีผลเพื่อลด recurrence และเพิ่ม survival สำหรับ LR คนที่อายุน้อยกว่า 40 ปี, HR-, BCT เพิ่มความเสี่ยง สำหรับ RR คืออายุน้อยกว่า 40 ปี ขนาดมากกว่า 2 ซม. และการไม่ได้รับ RT สำหรับ DM คือ LN+ มากกว่า 3, gr2, 3

Lim และคณะ⁽¹⁵⁾ ศึกษาผลการรักษาในระยะที่ 1-3 ปี ค.ศ. 2003-2011 ใน 1,181 ราย LA, LB (Ki67 \geq ร้อยละ 14, PR-), LB/HER2, HER2, TN มีร้อยละ 38, ร้อยละ 21, ร้อยละ 11, ร้อยละ 10 และร้อยละ 19 ตามลำดับ ตรวจติดตาม 76 เดือน พบ LA ระยะต้นมากกว่าคือ T1-2 ร้อยละ 94 N0 ร้อยละ 61 พบ N2-3 ใน HER2 มากที่สุดคือ ร้อยละ 39 LB/HER2 ร้อยละ 27 LB ร้อยละ 21 TN ร้อยละ 19 LA ร้อยละ 14 พบ stage 3 มากใน HER2 ร้อยละ 46 LB/HER2 ร้อยละ 31 BCT ทำมากที่สุด ใน LA ร้อยละ 87 น้อยที่สุดใน HER2 ร้อยละ 58 ไม่ทำ ALND ใน LA ร้อยละ 61 HER2 ร้อยละ 39 พบ 10yr OS LA ร้อยละ 96.2 LB ร้อยละ 93.2 LB/HER2 ร้อยละ 93.9 TN ร้อยละ 84.9 HER2 ร้อยละ 84.2 10yr DFI ร้อยละ 90.4 ใน LA, LB/HER2 ร้อยละ 87, LB ร้อยละ 81, TN ร้อยละ 78.4 และ HER2 ร้อยละ 72.6 DM พบใน HER2 ร้อยละ

18.4 TN ร้อยละ 11.5 LB ร้อยละ 9 LB/HER2 ร้อยละ 8.6 และร้อยละ LA 3.2 โดยพบว่า DM ใน LA พบ อัตราต่ำสม่ำเสมอใน 7-8 ปี LB มีอัตราสูงในปีที่ 5 และปีที่ 7 TN และ HER2 สูงสุดปีที่ 3 และ 4 HER2 ที่ได้รับ trastuzumab จะมีอัตรา DM อีกรอบในปีที่ 7 ซึ่งลักษณะการเกิด metastasis แตกต่างกันโดย BM พบมากที่สุดทุก subtypes ยกเว้น HER2 และ 10yr BM พบมากที่สุดใ LB คือ ร้อยละ 4.1, LB-/HER2 ร้อยละ 3.3, HER2 ร้อยละ 3.3, TN ร้อยละ 3.1, LA ร้อยละ 1.3

Brain พบมากที่สุดใ HER2 ร้อยละ 3.5 TN ร้อยละ 0.9 LB ร้อยละ 0.4 และไม่พบเลยใ LA และ LB/HER2 liver metastasis พบมากที่สุดใ HER2 ร้อยละ 3.3 TN ร้อยละ 2.6 LB/HER2 ร้อยละ 1.6, LA และ LB ร้อยละ 0.8 lung พบมากที่สุดใ TN ร้อยละ 3.1 HER2 2.5 LB/HER2 ร้อยละ 2.3 LB ร้อยละ 1.6 LA ร้อยละ 0.9 distant lymph node พบใ LB มากที่สุด ร้อยละ 2.1 TN ร้อยละ 1.8 LB/HER2 ร้อยละ 1.5 HER2 ร้อยละ 0.8 และ LA ร้อยละ 0.2

Dominici และคณะ⁽¹⁶⁾ ศึกษาผลการรักษาด้วยการทำ TM 819 รายโดยไม่ได้รับ RT ระหว่าง ค.ศ. 2000-2005 ร้อยละ 26 ของกลุ่ม HER2 ได้รับ trastuzumab ตรวจติดตาม 58 เดือน พบ T1 ร้อยละ 74.8 N0 ร้อยละ 71.6 LA ร้อยละ 70 LB/HER2 ร้อยละ 7 HER2 ร้อยละ 6.2 TN ร้อยละ 11.5 สิ่งที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญคือ อายุเฉลี่ยในกลุ่ม HER2 น้อยที่สุดคือ 49 ปี พบ LN+ มากที่สุดใน LB/HER2 ร้อยละ 43.8 LA ร้อยละ 28.5 HER2 ร้อยละ 27 TN ร้อยละ 20.2 gr3 พบมากใ HER2 ร้อยละ 94.1 TN ร้อยละ 79.7 LB/HER2 ร้อยละ 63 LA ร้อยละ 23 5yr LR LB/HER2 ร้อยละ 4.7 TN ร้อยละ 2.6 LA ร้อยละ 0.5 HER2 ร้อยละ 0 5yr RR TN ร้อยละ 8.3 HER2 ร้อยละ 2 LB/HER2 ร้อยละ 1.8 LA ร้อยละ 0.5 เมื่อเทียบกับ LA TN มี LR 13.6 ต่อการเกิด LRR HER2 ไม่แตกต่างกับ LA แต่ LB/HER2 พบ LRR มากกว่า LA อย่างมีนัยสำคัญคือ HR 6.25 แม้ใกลุ่มที่ได้ trastuzumab ก็ไม่ช่วยลด LRR (HR 3.87) ใน LB/HER2 ปัจจัยที่มีผลต่อ LRR คือ LN+ \geq 4 HR 23.4 LN+ 1-3 HR 4.75 LB/HER2 HR 4.26 และอายุน้อยกว่า 50 ปี HR 3.23 ในกลุ่ม TN ปัจจัยที่เพิ่ม LRR คือ LN+ เทียบกับ LN- LRR ร้อยละ 23.4 และร้อยละ 7.8 ตามลำดับ HR 4.44 LVI+ เทียบกับ LVI- LRR ร้อยละ 29.7 และร้อยละ 9.23 ตามลำดับ HR 3.44

Panoff และคณะ⁽¹⁷⁾ ศึกษาการทำ TM ระหว่าง ค.ศ. 1999-2009 ทุกรายได้ PMRT บริเวณ chest wall ร้อยละ 92.6 boost รวม 60.4 Gy ตรวจติดตาม 44 เดือน ในกลุ่ม HER2 ได้ trastuzumab ร้อยละ 86 อายุเฉลี่ย 50 ปี ได้ neoadjuvant CMT (NAC) ร้อยละ 79.7 stage IIA ร้อยละ 7.2 IIB-III B ร้อยละ 83.2 T0-1 ร้อยละ 4.8 N0 ร้อยละ 30.8 ER+ ร้อยละ 57.4 PR+ ร้อยละ 42.7 TN ร้อยละ 29.6 HER2 ร้อยละ 23 ALND ร้อยละ 98.3 Margin+ ร้อยละ 1.5 5yr DFS ร้อยละ 73.9 OS ร้อยละ 84 5yr LRR ร้อยละ 6.2 5yr LRR ER- ร้อยละ 8.6 เทียบกับ ER+ ร้อยละ 4.4, PR- ร้อยละ 8.5 เทียบกับ PR+ ร้อยละ 3.4 ER+ PR- ร้อยละ 7.8 เทียบกับ ER+ PR+ ร้อยละ 3.4 TN 5yr LRR ร้อยละ 11.8 เทียบกับ subtypes อื่น ปัจจัยที่มีผลต่อ LRR คือ HER2- เทียบกับ HER2+ HR 4.96 TN เทียบกับ non-TN HR 3.69 แสดงถึงผลของ trastuzumab ที่ช่วยลด LRR เมื่อได้ร่วมกับ RT

McGuire และคณะ⁽¹⁸⁾ ทำการศึกษาผลของ HR ต่อ OS, LRR ใน HER2 ที่ได้รับ trastuzumab ปี ค.ศ. 1991-2014 และใช้ trastuzumab ปี ค.ศ. 2006 ใน 468 รายเป็น LB/HER2 ร้อยละ 61 HER2 ร้อย

ละ 39 ตรวจติดตาม 49 เดือน อายุเฉลี่ย 63 ปี พบ gr3 ใน HER2 ร้อยละ 79.3 LB/HER2 ร้อยละ 49.8 ได้รับ trastuzumab ร้อยละ 63.9 TM ร้อยละ 50.8 ใน LB/HER2 ร้อยละ 60.7 ใน HER2 การได้รับ trastuzumab ร่วมกับ NAC ช่วยเพิ่ม 5yr DFS HR 0.16 ใน LB/HER2 ถ้าไม่ได้รับ trastuzumab จะลด 5yr DFS HR 3.82 และ OS HR 2.42 แต่ในกลุ่ม HER2 ได้รับไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ recurrence ใน HER2 ร้อยละ 23.2 LB/HER2 ร้อยละ 18.1 ในกลุ่มที่ได้ trastuzumab ลด recurrence ใน LB/HER2 จากร้อยละ 38.3 เป็น ร้อยละ 8.5 ใน HER2 จากร้อยละ 36.7 เป็นร้อยละ 18.3 ลด LRR จากร้อยละ 16 เป็นร้อยละ 1.8 (ลดลงร้อยละ 89) ใน LB/HER2 แต่ไม่แตกต่างใน HER2 จากร้อยละ 16.7 เป็นร้อยละ 10.6 และลด DM อย่างมีนัยสำคัญคือ ใน LB/HER2 จากร้อยละ 36.2 เป็นร้อยละ 6.7 (ลดลงร้อยละ 81.4) ใน HER2 จากร้อยละ 31.7 เป็นร้อยละ 12.5 (ลดลงร้อยละ 60) ลด BM จากร้อยละ 22.9 เป็นร้อยละ 3.8 ลด brain metastasis ใน LB/HER2 เทียบกับ HER2 OR 0.19

Wang และคณะ⁽¹⁹⁾ เปรียบเทียบผลการรักษา TN 6269 รายด้วย BCT 3,113 ราย MRM 1,886 ราย MRM+ RT 589 ราย สิ่งที่แตกต่างกันคือ อายุเฉลี่ยน้อยกว่า 45 ปี พบใน BCT ร้อยละ 12.4 MRM ร้อยละ 23.4 MRM+ RT ร้อยละ 30.6 พบระยะที่ 1 ใน BCT มากที่สุดคือ ร้อยละ 53.4 MRM ร้อยละ 40.3 และ MRM+ RT ร้อยละ 7.5 ตรวจพบ LN+ ใน MRM+ RT ร้อยละ 55.7 MRM ร้อยละ 16.5 BCT ร้อยละ 16.4 5yr OS พบร้อยละ 91 ใน BCT ร้อยละ 83.7 ใน MRM+ RT และร้อยละ 82.7 ใน MRM 5yr BCSS ร้อยละ 94, ร้อยละ 85.6 และร้อยละ 88.8 ตามลำดับ พบว่าอายุมากมีผลการรักษาแยกว่าอายุน้อยคือ อายุมากกว่า 60ปี เทียบกับอายุน้อยกว่า 45 ปี HR 3.2 สำหรับ 5yr OS และ 2.6 สำหรับ 5yr BCSS ปัจจัยที่มีผลต่อ 5yr OS และ 5yr BCSS ได้แก่ stage มากกว่า 1 HR 2.1 และ 1.8 ตามลำดับ T มากกว่า 2 cm HR 1.76 และ 1.94 gr3 เทียบกับ gr1 HR 9.3 และ 11.2 LN+ เทียบกับ LN+ HR 1.72 และ 1.75 MRM เทียบกับ BCT HR 1.71 และ 1.83 MRM+ RT เทียบกับ BCT HR 1.35 และ 1.67 ตามลำดับ สรุปว่าระยะของโรคที่มากกว่า อายุที่มากกว่า gr3 และ MRM, MRM+ RT เทียบกับ BCT ได้ผลการรักษาที่แยกว่า

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาผลการรักษา TN ในกลุ่มที่ทำ MRM โดยทั้งที่ได้ และไม่ได้รับ RT กับ BCT ในระยะ T1-2 N0 โดย Abdulkarim BS⁽²⁰⁾ ช่วงปี ค.ศ. 1998-2008 768 ราย ตรวจติดตาม 7.2 ปี อายุเฉลี่ย 56 ปี ร้อยละ 40 มีอายุน้อยกว่า 50 ปี ร้อยละ 42 (319 ราย) ทำ BCT 287 ราย ทำ MRM ร้อยละ 21 ทำ MRM+ RT พบว่า 5yr LRR FS (locoregional free survival) BCT ร้อยละ 94 MRM+ RT ร้อยละ 87 MRM ร้อยละ 85 5yr OS ร้อยละ 87, ร้อยละ 68 และร้อยละ 82 ตามลำดับ พบ T1 มากที่สุดใน BCT ร้อยละ 65 MRM ร้อยละ 49 MRM+ RT ร้อยละ 33 N0 พบใน MRM ร้อยละ 84.3 BCT ร้อยละ 74 MRM+ RT ร้อยละ 11 LVI+ พบใน MRM+ RT ร้อยละ 66 BCT ร้อยละ 29 MRM ร้อยละ 28 LRR พบใน MRM ร้อยละ 13.9 MRM+ RT ร้อยละ 11.7 BCT ร้อยละ 5.6 LR พบร้อยละ 8.7, ร้อยละ 9.8 และร้อยละ 2.8 ตามลำดับ RR ร้อยละ 8.3, ร้อยละ 4.3 และร้อยละ 3.1 ตามลำดับ DM พบร้อยละ 9.7, ร้อยละ 27.7 และร้อยละ 9.4 ตามลำดับ พบ LRR รวมกับ DM ใน MRM ร้อยละ 33.9, MRM ร้อยละ 19.1 BCT ร้อยละ 14 เมื่อวิเคราะห์เฉพาะ T1N0 468 ราย 5yr LRRFS BCT ร้อยละ 96 MRM ร้อยละ 90 โดยมี HR 2.82 คือ MRM ผลการรักษาแยกว่า BCT ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา TN คือ T2 เทียบกับ T1 HR 1.8 (OS), N1 เทียบกับ N0 HR ต่อ LRR

3.54 OS 2.64 N2-3 เทียบกับ N0 HR 8.67 และ 6.48 ตามลำดับ LVI+ เทียบกับ LVI- HR 1.86 CMT ลด LRR HR 0.39 OS HR 0.29 MRM เทียบกับ BCT HR ต่อ LRR 3.44

Zumsteg และคณะ⁽²¹⁾ เปรียบเทียบการรักษา TN ใน T1-2N0 ระหว่าง ค.ศ. 1999-2008 646 ราย ร้อยละ 69 BCT ร้อยละ 31 ทำ TM ไม่ได้ RT กลุ่ม BCT ร้อยละ 100 ได้ RT ร้อยละ 92.6 boost tumor bed รวม 60.4 Gy ไม่ได้ regional node irradiation ร้อยละ 81 ได้ CMT พบอายุมากกว่า 50 ปีใน BCT ร้อยละ 65 TM ร้อยละ 47 T2 ร้อยละ 25 และร้อยละ 32 ตามลำดับ BRCA 1-2+ ใน BCT ร้อยละ 3.7 TM ร้อยละ 15 ตรวจติดตาม 76.4 พบ LR ร้อยละ 2.2 ใน BCT ร้อยละ 4 ใน TM RR ร้อยละ 1.3 ใน BCT ร้อยละ 2 ใน TM พบทั้ง LR และ RR ร้อยละ 0.8 ใน BCT ร้อยละ 0.5 ใน TM DM พบร้อยละ 8 ปัจจัยที่มีผลต่อ OS คือ การได้ CMT HR 0.32 T1c เทียบกับ T1a-b HR 4.21 T2 เทียบกับ T1a-b HR 4.71 LRR และ OS ไม่แตกต่างกันใน BCT, TM

De-la-Cruz-ku และคณะ⁽²²⁾ ศึกษาผลการรักษา TN ใน ค.ศ. 2000-2014 ด้วย BCT และ TM ใน ระยะที่ I, IIa ทุกรายได้ adjuvant CMT 263 ราย พบ margin+ ใน BCT ร้อยละ 27.9 TM ร้อยละ 1.7 เกือบทั้งหมดทำ excision และตามด้วย RT แต่ ร้อยละ 4.5 ใน BCT และร้อยละ 0.5 ใน TM ไม่ excision แต่ RT ตรวจติดตาม 102 เดือน พบ LRR ใน BCT ร้อยละ 7.4 TM ร้อยละ 8.9 DM ร้อยละ 18.5 ใน BCT TM ร้อยละ 17.8 การกระจายของอวัยวะไม่แตกต่างกันคือ lung metastasis ร้อยละ 31.3 ของทั้งหมด bone, brain และ liver อย่างละ ร้อยละ 14.6 10yr OS BCT ร้อยละ 85 TM ร้อยละ 81 ทั้ง OS และ LRR ไม่แตกต่างกันใน BCT และ TM

Bhoo-Pathy และคณะ⁽²³⁾ ศึกษาผลของ RT ต่อการรักษา TN ปี ค.ศ. 2006-2011 1,138 ราย ได้ RT ใน BCT และ boost รวม 56-60 Gy PM RT ใน LN+ ≥ 4 , T3-4 รวม 40-50 Gy ในบางรายที่ LN 1-3 อายุเฉลี่ย 53 ปี ระยะที่ 2 ร้อยละ 45 ระยะที่ 1 ร้อยละ 28 ระยะที่ 3 ร้อยละ 27 gr3 ร้อยละ 80 LVI ร้อยละ 34 พบ T1 ใน BCT มากที่สุดคือ ร้อยละ 48.1 TM ร้อยละ 38.2 TM และ RT ร้อยละ 18.2 N0 TM ร้อยละ 75.7 BCT ร้อยละ 71 TM+ RT ร้อยละ 24.6 LVI BCT ร้อยละ 24 TM ร้อยละ 28.8 TM+RT ร้อยละ 46.4 NAC TM ร้อยละ 6.8 BCT ร้อยละ 10.4 free margin BCT 91 TM 89.4 TM+ RT 83 Adjuvant CMT ได้ ร้อยละ 74 ใน T1-2N0-1 เป็น taxane ร้อยละ 15 ได้ ร้อยละ 82 ใน T3-4N2-3 เป็น taxane ร้อยละ 25 ใน T1-2N0-1 775 ราย 5yr OS TM ร้อยละ 94.7 BCT ร้อยละ 90.8 BCT ร้อยละ 90.8 (ไม่แตกต่าง) พบว่า กลุ่ม TM+ RT มี 5yr OS ที่ต่ำกว่า TM อย่างมีนัยสำคัญคือ ร้อยละ 83.3 เทียบกับ ร้อยละ 94.7 ใน 363 ราย ที่ T3-4N2-3 BCT 5yr OS ร้อยละ 94.1 TM+ RT ร้อยละ 62.7 TM ร้อยละ 58.6 PMRT ลด mortality เทียบกับ TM HR 0.48 BCT เทียบกับ TM ไม่ PMRT HR 0.2 ผลการรักษาในคนอายุน้อยแยกกว่าอายุมากกว่า โดยมี 5yr OS ในคนอายุน้อยกว่า 40 ปี ร้อยละ 71.7 อายุ 40-64 ปี ร้อยละ 84.9 อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ร้อยละ 81.6 ในรายที่อายุน้อยกว่า 40 ปี OS ใน BCT เทียบกับ TM HR 0.1 TM+ PMRT เทียบกับ TM HR 0.2 แต่ผลไม่ต่างกันในอายุมากกว่า เมื่อทำการวิเคราะห์ในกลุ่ม T1-2N0 577 ราย พบว่า RT ไม่ช่วยเพิ่ม OS พบ HR 1.22 เทียบ BCT กับ TM และ เมื่อเทียบ TM+ PMRT กับ TM สรุป RT (BCT, TM+ PMRT) เพิ่ม OS ในคนอายุน้อยกว่า และ LABC

Kim และคณะ⁽²⁴⁾ เปรียบเทียบการทำ BCT และ TM ไม่มี PMRT ใน TM ระยะ T1-2N1 320 ราย ทำ BCT 212, TM 108 ราย BCT RT และ boost รวม 60 Gy อายุเฉลี่ย 48 ปี ตรวจติดตาม 65 เดือนใน BCT 74 เดือนใน TM ร้อยละ 95 ได้ taxane, AC MF พบใน TM มากกว่าคือ พบร้อยละ 29.6 BCT ร้อยละ 11.8 พบ LVI ใน BCT ร้อยละ 52.8 TM ร้อยละ 34.3 LN+2-3 BCT พบน้อยกว่าคือ ร้อยละ 36.3 TMM ร้อยละ 51.9 LR พบใน BCT ร้อยละ 2.8 TM ร้อยละ 4.6 RR พบ ร้อยละ 3.3 และร้อยละ 10.1 DM พบร้อยละ 9.4 และร้อยละ 19.4 ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาคือการมี LVI+ ซึ่งทำให้ผลการรักษาทดลองและ TM มีผลรักษาไม่ดีเท่า BCT โดย 5yr LRRFS ในกลุ่มที่ไม่มี LVI ร้อยละ 95.5 เทียบกับร้อยละ 88.8 ใน LVI+ BCT ร้อยละ 94.6 เทียบกับ TM ร้อยละ 87.7 5yr DFS ใน LVI- เทียบกับ LVI+ ร้อยละ 90.3 และร้อยละ 82.3 BCT เทียบกับ TM คือ ร้อยละ 89.5 และร้อยละ 80.4 5yr OS ใน LVI- เทียบกับ LVI+ คือ ร้อยละ 95.8 และร้อยละ 88.2 BCT เทียบกับ TM คือ ร้อยละ 95 และร้อยละ 87.8 5yr RRRFS ใน BCT เทียบกับ TM คือ ร้อยละ 96.6 และร้อยละ 89.6 แต่ LR ไม่แตกต่างกันระหว่าง BCT และ TM

Adkins และคณะ⁽²⁵⁾ ศึกษาผลการรักษา TN ระหว่างการทำ BCT, TM ปี ค.ศ. 1980-2007 ใช้ margin negative (-) ≥ 2 มม. โดย margin- ร้อยละ 93 ใน 1,325 ราย ร้อยละ 49 ทำ BCT ร้อยละ 51 ทำ TM และร้อยละ 33 ได้ PMRT อายุเฉลี่ย 48 ปี ขนาดเฉลี่ย 2.5 ซม. ตรวจติดตาม 62 เดือน ได้ anthracyclin หรือ taxane ร้อยละ 87.4 พบ LRR ร้อยละ 28 DM ร้อยละ 43 DM และ LRR ร้อยละ 45 LRR พบร้อยละ 30 ใน TM ร้อยละ 26 ใน BCT DM พบร้อยละ 51 ใน TM ร้อยละ 35 ใน BCT ระยะเวลาเกิด LRR ใน BCT 2 ปี TM 1.7 ปี ระยะเวลาที่เกิด DM ใน BCT 2.1 ปี TM 2 ปี LRRFS TM และ BCT ไม่แตกต่างกัน HR 1.07 ปัจจัยที่มีผลต่อ LRRFS การได้ CMT ที่ไม่มี anthracyclin หรือ Taxane HR 2.01 LVI+ HR 1.93 Margin+ HR 1.89 ในกลุ่ม BCT ปัจจัยนอกเหนือจากที่กล่าวคือ อายุมากกว่า 50 HR 0.66 N₁ เทียบกับ N₀ HR 1.48 ปัจจัยอื่นในกลุ่ม TM คือ gr3 เทียบกับ gr1-2 HR 1.94 DMFS TM เทียบกับ BCT HR 1.32 อายุมากกว่า 50 HR 0.74 การได้ CMT ที่ไม่มี anthracyclin หรือ Taxane HR 1.68 T2-4 เทียบกับ T1 HR 1.63 LVI+ เทียบกับ LVI- 1.62 N1 เทียบกับ N0 HR 1.44 Margin+ เทียบกับ -HR 1.49 OS TM เทียบกับ BCT HR 1.22 T2-4 เทียบกับ T1 HR 1.66 LVI+ เทียบกับ LVI- HR 1.56 N1 เทียบกับ N0 HR 1.45 gr3 เทียบกับ gr1, 2 HR 1.36 การได้ CMT ที่ไม่มี anthracyclin หรือ Taxane HR 1.4

Kim และคณะ⁽²⁶⁾ เปรียบเทียบการทำ BCT ใน TN และ non-TN ปี ค.ศ. 2000-2010 ไม่มีใครได้ trastuzumab boost whole breast 10 Gy ตรวจติดตาม 57 เดือน จำนวน 1,533 ราย เป็น non-TN 1,212 ราย TN 321 ราย อายุน้อยกว่า 35 ปี ใน TN ร้อยละ 15.9 non-TN ร้อยละ 4.6 T2 ใน TN ร้อยละ 37.4 non-TN ร้อยละ 21 N0 ใน ร้อยละ 89.9 non-TN ร้อยละ 75.5 gr3 TN ร้อยละ 66.8 non-TN ร้อยละ 15.4 CMT ใน TN ร้อยละ 87.9 non-TN ร้อยละ 60 LRR TN ร้อยละ 2.2 non-TN ร้อยละ 2.3 เสียชีวิตใน TN ร้อยละ 4 non-TN ร้อยละ 3.2 ผลการรักษา BCT ใน TN และ non-TN ไม่แตกต่างกัน

Kennecke และคณะ⁽²⁷⁾ ศึกษา DM ในแต่ละ subtypes ช่วงปี ค.ศ. 1986-1992 จำนวน 3726 ราย เป็น LA ร้อยละ 44 LB ร้อยละ 24 LB/HER2 ร้อยละ 6.5 HER2 ร้อยละ 7.1 basal-like ร้อยละ 9.8 TN-non basal ร้อยละ 8.5 ตรวจติดตาม 14.8 ปี อายุเฉลี่ย LA 62 ปี HER2 56 ปี TN 53 ปี N0 TN ร้อยละ 59.4

HER2 ร้อยละ 42.9 LB/HER2 ร้อยละ 42 LVI LA ร้อยละ 37.7 HER2 ร้อยละ 53 LB/HER2 ร้อยละ 60.1 gr3 LA ร้อยละ 33.5 HER2 ร้อยละ 76.3 basal-like ร้อยละ 86.4 10yr OS LA ร้อยละ 70 LB ร้อยละ 54.4 LB/HER2 ร้อยละ 46.1 HER2 ร้อยละ 48.1 basal-like ร้อยละ 52.6 TN-non basal ร้อยละ 62.6 survival หลังจาก DM LA 2.2 ปี LB1.6 ปี LB/HER2 1.3 ปี HER2 0.7 ปี basal-like 0.5 ปี TN-non basal 0.9 ปี TN-non basal 0.9 ปี 15 yr DM LA 27-8 ปี LB ร้อยละ 42.9 LB/HER2 ร้อยละ 47.9 HER2 ร้อยละ 51.4 basal-like ร้อยละ 43.1 TN- non basal ร้อยละ 35.1 basal-like, TN –nonbasal, HER2 เกิด DM ภายใน 5 ปี luminal เกิดต่อเนื่องจน 15 ปี โดย LB มี DM เท่ากับ TN ในปี 15 LA พบ DM bone ร้อยละ 18.7 liver ร้อยละ 7.9 pleura และ peritoneum ร้อยละ 7.8 lung ร้อยละ 6.7 distant node ร้อยละ 4.5 brain ร้อยละ 2.2 LB พบ bone ร้อยละ 30.4 pleura, peritoneum ร้อยละ 14.7 liver ร้อยละ 13.8 lung ร้อยละ 13.4 distant node ร้อยละ 9.6 brain ร้อยละ 4.7 LB/HER2 พบ bone ร้อยละ 30.9 liver ร้อยละ 21.3 lung ร้อยละ 17.7 pleura, peritoneum ร้อยละ 16 distant node ร้อยละ 10.5 brain ร้อยละ 7.9 HER2 พบ bone ร้อยละ 30.1 lung ร้อยละ 24.1 liver ร้อยละ 23.3 pleura, peritoneum ร้อยละ 16.2 brain ร้อยละ 14.3 distant node ร้อยละ 13 basal-like พบ lung ร้อยละ 18.5 distant node ร้อยละ 17.2 bone ร้อยละ 16.6 pleura peritoneum ร้อยละ 12.8 brain ร้อยละ 10.9 liver ร้อยละ 9.3 TN-non basal พบ bone ร้อยละ 15.1 lung ร้อยละ 12.5 distant node ร้อยละ 12.3 liver ร้อยละ 10.7 pleura peritoneum ร้อยละ 9.2 brain ร้อยละ 7.2 bone metastasis พบมากที่สุด ใน LB/HER2, LB, HER2 ร้อยละ 21.3 พบน้อยที่สุดใน LA ร้อยละ 7.9 lung พบมากใน HER2 ร้อยละ 24.1 TN ร้อยละ 18.5 พบน้อยที่สุด LA ร้อยละ 6.7 pleura, peritoneum พบมากที่สุดใน HER2 ร้อยละ 16.2 พบน้อยที่สุดใน LA ร้อยละ 7.8 distant node พบมากที่สุดใน TN พบน้อยใน LA ร้อยละ 4.5 brain พบมากที่สุดใน HER2 ร้อยละ 14.3 TN ร้อยละ 10.9 พบน้อยที่สุดใน LA ร้อยละ 2.2 bone เมื่อเทียบกับ LA TN HR 0.4 อายุมากกว่า 50 HR 0.6 liver ถ้าเทียบกับ LA LB/HER2 HR 2.3 HER2 1.7 CMT HR 2.3 LVI+HR1.4 Basal HR0.5 T3-4 HR 0.5 lung เมื่อเทียบกับ LA HER2 HR 3.2 basal-like HR 2.5 TN–nonbasal 2.1LB /HER2 2.0 distal node เมื่อเทียบกับ LA TN HR 2.9 CMT HR 2.1 brain เมื่อเทียบกับ LA HER2 HR5.3 TN HR3.6 LB /HER2 HR 2.1 T3-4HR 0.2 อายุมากกว่า 50 ปี HR0.5

ตารางที่ 1. การเกิด local recurrence (LR) และ regional recurrence (RR) ในแต่ละ subtypes ของ breast cancers

Study	Year	F/U	N0	Surgery	Adjuvant	LR	RR
Metzger-Filho O ⁽⁷⁾	1988-1999	12.5yr	1951	BCT 52.7%	CMF, TAM	LA 5% LB 6% HER2 6.93% TN 6.6%	LA 1.4% LB 0.8% HER2 2.99% TN 2.79%
Gabos Z ⁽⁸⁾	1998-2003	4.8yr	618	BCT, MRM	CMT, HT	LRR LA 3% LB/HER2 8.5% HER2 (MRM 10%, BCT 26%) TN (BCT 3%, MRM 17%) BCT HER2 HR 11.13 LN+HR 5.4 MRM TN HR 4.7 LN+HR 3.2	
Magnoni F ⁽¹²⁾	2000-2008	8.4yr	9710	BCT, TM	CMT, HT	10yr LR BCT 8% TM 6.7% BCT VS TM HER2 HR 4.97	
Vasconcelos J ⁽¹³⁾		65.9Mo	2984	BCT, TM	CMT, HT Trastuzumab (100%)	5yr LR LA 1.67% LB/HER2 0.3% HER2 2.1% LB 4.9% TN 11.1% HER2 MF/MC OR 1.45	5y RR 2.55%, 2.7%, 4.2, 0.7%, 1.8%
Dominici LS ⁽¹⁶⁾	2000-2005	58 เดือน	819	TM	CMT, HT Trastuzumab (26%)	5yr LR LA 0.5% HER2 0% TN 2.6% LB/HER2 4.7% TN VS LA HR 13.6 (LRR) LB/HER2 VS LA HE 6.25 age <50 ปี HR 3.23	5yr RR 0.5%, 2%, 8.63%, 1.8%

ตารางที่ 2. ผลของการรักษาในแต่ละ subtypes

Study	Year	F/U	N0	Surgery	10yr DFS	10yr OS (ตามลำดับ)
Metzger-Filho O ⁽⁷⁾	1988-1999	12.5 ปี	1951	BCT 52.7%	LA 86% LB 76% HER2 73% TN 71%	83%, 77%
Kim RG ⁽¹⁰⁾	1990-2007	61 เดือน	762	BCT, TM	5yr RFS LA 96% LB/HER2 95% TN 88% HER2 86% LVI HR 4.12 TN VS LA HR 4.54	5yr OS 99%, 95%, 98%, 98%
Van Maaren MC ⁽¹¹⁾	2005		8062	BCT, TM HER2 ได้ Trastuzumab 50%	10yr DFS LA 87.5% LB 76.6% HER2 70% TN 73.4%	10yr OS 74%, 67%, 64.3%, 61.4% TN VS LA HR 1.25
Lim YJ ⁽¹⁵⁾	2003-2011	76 เดือน	1181	BCT, TM	10yr DFS LA 90.4% LB HER2 87% LB 81% TN 78.4% HER2 72.6%	10yr OS 96.2%, 93.9%, 93.2%, 84.9%, HER2 84.2%

บทสรุป

โดยสรุปผลการรักษา luminal A ดีที่สุด HER2 และ TN ได้ผลการรักษาแย่มาก การเลือกวิธีผ่าตัด มีผลต่อ LR, OS, DFS โดยใน TN การทำ TM, TM+ PMRT ได้ผลการรักษาแย่มากกว่า BCT เพียงบางรายงาน ที่ได้ผลการรักษาเท่ากัน ใน HER2 การทำ BCT เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด LR เมื่อเทียบกับ TM แม้ว่าจะได้ trastuzumab ก็ตาม นอกจากนี้การตรวจติดตามก็ควรแตกต่างกัน TN และ HER2 มีโอกาสเกิด recurrence มากที่สุดใน 2-3 ปีแรก หลัง 5 ปีโอกาสเกิดลดลงอย่างมาก จึงควรเฝ้าระวังในช่วงนี้ ต่างกับ Luminal ซึ่งมีโอกาสเกิด recurrence สม่่าเสมอจนถึง 20 ปี

เอกสารอ้างอิง

1. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10869-74.
2. Tramm T, Kyndi M, Myhre S, Nord S, Alsner J, Sørensen FB, et al. Relationship between the prognostic and predictive value of the intrinsic subtypes and a validated gene profile predictive of loco-regional control and benefit from post-mastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer. *Acta Oncol*. 2014;53:1337-46.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22:1736-47.
4. Wickberg Å, Magnuson A, Holmberg L, Adami HO, Liljegren G. Influence of the subtype on local recurrence risk of breast cancer with or without radiation therapy. *Breast*. 2018;42:54-60.
5. Sjöström M, Lundstedt D, Hartman L, Holmberg E, Killander F, Kovács A, et al. Response to Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in Different Breast Cancer Subtypes in the Swedish Breast Cancer Group 91 Radiotherapy Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:3222-9.
6. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133:831-41.
7. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, Snyder RD, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer

- study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol.* 2013;31:3083-90.
8. Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, Hanson J, Deschênes J, Sabri S, et al. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124:187-94.
 9. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Mamet R, Burstein HJ, Edge SB, et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2014;32:2142-50.
 10. Kim RG, Kim EK, Kim HA, Koh JS, Kim MS, Kim KI, et al. Prognostic significance of molecular subtype in T1N0M0 breast cancer: Korean experience. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:629-34.
 11. van Maaren MC, de Munck L, Strobbe LJA, Sonke GS, Westenend PJ, Smidt ML, et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. *Int J Cancer.* 2019;144:263-72.
 12. Magnoni F, Corso G, Maisonneuve P, Massari G, Alberti L, Castelnovo G, et al. A propensity score-matched analysis of breast-conserving surgery plus whole-breast irradiation versus mastectomy in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149:1085-93.
 13. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast.* 2016;29:181-5.
 14. Geurts YM, Witteveen A, Bretveld R, Poortmans PM, Sonke GS, Strobbe LJA, et al. Patterns and predictors of first and subsequent recurrence in women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165:709-20.
 15. Lim YJ, Lee SW, Choi N, Kwon J, Eom KY, Kang E, et al. Failure patterns according to molecular subtype in patients with invasive breast cancer following postoperative adjuvant radiotherapy: long-term outcomes in contemporary clinical practice. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163:555-63.
 16. Dominici LS, Mittendorf EA, Wang X, Liu J, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Implications of constructed biologic subtype and its relationship to locoregional recurrence following mastectomy. *Breast Cancer Res.* 2012;14:R82.
 17. Panoff JE, Hurley J, Takita C, Reis IM, Zhao W, Sujoy V, et al. Risk of locoregional recurrence by receptor status in breast cancer patients receiving modern systemic therapy and post-mastectomy radiation. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128:899-906.
 18. McGuire A, Kalinina O, Holian E, Curran C, Malone CA, McLaughlin R, et al. Differential impact of hormone receptor status on survival and recurrence for HER2 receptor-positive breast cancers treated with Trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164:221-29.

19. Wang SE, Sun YD, Zhao SJ, Wei F, Yang G. Breast conserving surgery (BCS) with adjuvant radiation therapy showed improved prognosis compared with mastectomy for early staged triple negative breast cancer patients Running title: BCS had better prognosis than mastectomy for early TNBC patients. *Math Biosci Eng.* 2019;17:92-104.
20. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschênes J, Lesniak D, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29:2852-8.
21. Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, Zheng J, Zhang Z, Robson M, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3469-76.
22. De-la-Cruz-Ku G, Valcarcel B, Morante Z, Möller MG, Lizandro S, Rebaza LP, et al. Breast-conserving surgery vs. total mastectomy in patients with triple negative breast cancer in early stages: A propensity score analysis. *Breast Dis.* 2020;39(1):29-35.
23. Bhoo-Pathy N, Verkooijen HM, Wong FY, Pignol JP, Kwong A, Tan EY, et al. Prognostic role of adjuvant radiotherapy in triple-negative breast cancer: A historical cohort study. *Int J Cancer.* 2015;137:2504-12.
24. Kim K, Park HJ, Shin KH, Kim JH, Choi DH, Park W, et al. Breast Conservation Therapy Versus Mastectomy in Patients with T1-2N1 Triple-Negative Breast Cancer: Pooled Analysis of KROG 14-18 and 14-23. *Cancer Res Treat.* 2018;50:1316-23.
25. Adkins FC, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, Hernandez-Aya LF, Mittendorf EA, Litton JK, et al. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3164-73.
26. Kim S, Park HS, Kim JY, Ryu J, Park S, Kim SI. Comparisons of Oncologic Outcomes between Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) and Non-TNBC among Patients Treated with Breast-Conserving Therapy. *Yonsei Med J.* 2016; (5):1192-8.
27. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28:3271-7

การวางอุปกรณ์ชี้ตำแหน่ง โดยใช้ภาพทางรังสีวิทยานำทาง เพื่อวางแผนในการผ่าตัด มะเร็งเต้านมหลังจาก ได้รับการรักษาด้วยการให้ยา ก่อนการผ่าตัด (imaging-guided localization after neoadjuvant therapy)

สมชนินท์ พิพัฒน์ผจง

บทนำ

การรักษาด้วยการให้ยาก่อนผ่าตัด (neoadjuvant therapy) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการลุกลามของโรค (locally advanced breast cancer, LABC) และผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด inflammatory (inflammatory breast cancer) เพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็งและทำให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น นอกจากนี้ ในปัจจุบันได้มีการรักษาด้วยการให้ยาก่อนผ่าตัดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งเต้านมขนาดใหญ่ที่ต้องการการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมและผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นจำนวนมากขึ้น

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ยาก่อนผ่าตัดเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญในการพยากรณ์โรค (prognostic factor) โดยพบว่าการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์ (pathologic complete response, pCR) หลังการรักษาด้วยการให้ยาก่อนผ่าตัด จะช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยปราศจากโรค (disease-free survival, DFS) และอัตราการอยู่รอดโดยรวม (overall survival, OS) โดยเฉพาะกลุ่มของมะเร็งเต้านมชนิด HER-2 positive และ triple negative ซึ่งตอบสนองได้ดีต่อการรักษาด้วยการให้ยาก่อน



ผ่าตัด โดยมีรายงานว่าพบอัตราการเกิด pCR ได้มากกว่าร้อยละ 60⁽¹⁻³⁾ ดังนั้นการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ยาก่อนผ่าตัดจึงมีความสำคัญทั้งในแง่ของการพยากรณ์โรคและการวางแผนการรักษา

การประเมินการตอบสนองของก้อนมะเร็งต่อการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดและการวางแผนการรักษาก่อนการผ่าตัด

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ยาก่อนผ่าตัดรวมถึงการประเมินก้อนมะเร็งที่เหลื้อมีความทำลายและซับซ้อนเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงหลังการรักษาที่เกิดขึ้นเช่น ภาวะการอักเสบ (inflammation), การเกิดพังผืด (fibrosis) และการตายของเนื้อเยื่อมะเร็ง (necrotic tumor) เป็นต้น โดยพบว่าความแม่นยำในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดในการตรวจเต้านมด้วยแมมโมแกรม (mammography) ประมาณร้อยละ 74 การตรวจเต้านมด้วยอัลตราซาวด์ ประมาณร้อยละ 80 และการตรวจเต้านมด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) ประมาณร้อยละ 84⁽⁴⁻⁶⁾

ปัจจุบันการตรวจเต้านมด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเป็นการตรวจที่สามารถประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ยาก่อนผ่าตัดได้แม่นยำมากที่สุด รวมถึงช่วยในการพยากรณ์การตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์ (pathologic complete response, pCR) ได้ดีที่สุด แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำมาตรฐานในการตรวจติดตามภาพทางรังสีวิทยาหลังการรักษาด้วยการให้ยาก่อนผ่าตัด รวมถึงการประเมินด้วยภาพทางรังสีวิทยาอาจทำให้มีการประเมินขนาดของรอยโรคที่มากกว่าความเป็นจริง (overestimation) และน้อยกว่าความเป็นจริง (underestimation) ได้⁽⁷⁾

สำหรับสาเหตุที่ทำให้การประเมินขนาดของรอยโรคมักมากกว่าความเป็นจริงหลังจากการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดประกอบด้วย⁽⁸⁾

1. การเกิดพังผืดหรือการอักเสบหลังการรักษา (fibrosis and inflammatory change) ทำให้การตรวจด้วยแมมโมแกรมหรืออัลตราซาวด์อาจจะแยกระหว่างการเปลี่ยนแปลงหลังการรักษากับมะเร็งที่เหลื้อมีอยู่ได้ไม่ชัดเจน ในขณะที่การตรวจเต้านมด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าอาจยังพบเป็น late enhancement โดยเฉพาะในกลุ่มของมะเร็งชนิด luminal ทำให้ไม่สามารถแยกจากมะเร็งที่เหลื้อมีอยู่ได้
2. การตายของเนื้อเยื่อมะเร็ง (necrotic tumor) พบว่าการตายของเนื้อเยื่อมะเร็งอาจจะแสดงลักษณะเป็นก้อนเนื่องจากการตรวจทางรังสีวิทยาเต้านม แต่มักจะไม่เห็นการ enhancement ที่ชัดเจน แต่อย่างไรก็ตามก็ยังไม่สามารถแยกกับมะเร็งที่เหลื้อมีอยู่ได้ โดยเฉพาะมะเร็งชนิด mucinous
3. ก้อนเนื้อชนิดธรรมดาที่ยังเหลื้อมีอยู่ (residual benign masses) พบว่าหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งก้อนเนื้อชนิดธรรมดาและก้อนมะเร็งมักจะมีขนาดลดลง โดยก้อนมะเร็งจะมีขนาดลดลงมากกว่า

ในทางตรงกันข้าม สาเหตุที่ทำให้การประเมินขนาดของรอยโรคน้อยกว่าความเป็นจริงหลังจากการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดประกอบด้วย

1. มะเร็งชนิดที่ให้ลักษณะเป็นแบบที่ไม่ใช่ก้อน (non mass) เช่น มะเร็งชนิด lobular (invasive

lobular carcinoma) มะเร็งชนิด luminal และมะเร็งชนิด HER2-negative เป็นต้น ดังนั้นจึงต้องระวังเรื่องขอบเขตของมะเร็งที่มีลักษณะมีขนาดใหญ่กว่าที่เห็นจากการตรวจทางรังสีวิทยาเท่านั้นสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้

2. มะเร็งชนิดที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดแบบ nonconcentric shrinkage ซึ่งมักจะพบในมะเร็งชนิด luminal

3. การรักษาด้วยยากกลุ่ม antiangiogenic เช่น ยาชนิด taxanes และ anthracyclines ที่มี antivasular effect ทำให้พบ enhancement ของก้อนมะเร็งน้อยลง รวมถึงเห็นเป็นลักษณะของ late enhancement ได้ ดังนั้นในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการตรวจเต้านมด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรมี dynamic sequences หลังจากมีการฉีดสารทึบรังสีอย่างน้อย 360 วินาทีเพื่อการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและการวางแผนการผ่าตัดได้แม่นยำมากขึ้น

การวางแผนการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดขึ้นอยู่กับขอบเขตของรอยโรคที่วินิจฉัยแรกเริ่มร่วมกับขอบเขตของรอยโรคที่เหลืออยู่หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด นอกจากนี้การวาง radiopaque clip บริเวณที่มีความผิดปกติตั้งแต่มีการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ เพื่อช่วยระบุตำแหน่งของก้อนมะเร็งซึ่งอาจมีขนาดเล็กลงหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดรวมถึงช่วยในการประเมินทางพยาธิวิทยาที่บริเวณ tumor bed ได้⁽⁹⁾

สำหรับรอยโรคที่เป็นหินปูนที่ยังคงเหลืออยู่หลังการรักษา อาจเกิดจากมะเร็งที่ยังคงเหลืออยู่ การเปลี่ยนแปลงหลังการรักษาหรือการตายของเซลล์มะเร็ง (tumor necrosis) โดยที่การตรวจเต้านมด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในกรณีนี้ก็ไม่สามารถแยกสาเหตุของหินปูนดังกล่าวได้ ดังนั้นหลายการศึกษาจึงแนะนำให้ทำการผ่าตัดหินปูนที่ยังคงเหลืออยู่ออกทั้งหมด⁽⁷⁾

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาถึงการตัดชิ้นเนื้อบริเวณ tumor bed หรือส่วนที่คิดว่าเป็นรอยโรคที่เหลืออยู่หลังจากการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดโดยใช้ภาพทางรังสีวิทยานำทางเพื่อประเมินมะเร็งที่เหลืออยู่ และนำไปวางแผนในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบบ de escalation ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองได้ดี รวมถึงการงดการผ่าตัดในกลุ่มผู้ป่วย exceptional responders ที่มีการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์จากการตัดชิ้นเนื้อบริเวณ tumor bed หรือรอยโรคที่เหลืออยู่⁽⁷⁾ โดยจากการศึกษาของ Tasoulis et al.⁽¹⁰⁾ พบว่าการตัดชิ้นเนื้อด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ (vacuum assisted biopsy) โดยใช้ภาพทางรังสีวิทยานำทาง ที่บริเวณ tumor bed ที่มีขนาดน้อยกว่า 2 ซม. และได้จำนวนชิ้นเนื้ออย่างน้อย 6 ชิ้นจะสามารถทำนายมะเร็งที่เหลืออยู่ได้แม่นยำและน่าเชื่อถือ แต่อย่างไรก็ตามการรักษาในรูปแบบนี้ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

การประเมินการตอบสนองของต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งต่อการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดและการวางแผนการรักษาก่อนการผ่าตัด

การแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้เป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญในการพยากรณ์โรคทั้งในแง่ระยะของโรคและอัตราการอยู่รอดโดยรวมของผู้ป่วย (overall survival) รวมถึงใช้ในการตัดสินใจในการให้การรักษาด้วยยา (systemic therapy) และการฉายรังสีบริเวณทรวงอก

ปัจจุบันการรักษาเกี่ยวกับต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้มีแนวโน้มที่จะเป็นการผ่าตัดให้น้อยลง (less invasive) เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังจากการรักษาโดยที่ไม่ส่งผลกระทบต่อการพยากรณ์โรค การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนล (sentinel lymph node biopsy) จึงมีบทบาทมากขึ้นและเป็นการรักษามาตรฐานในการประเมินระยะของโรคบริเวณรักแร้สำหรับมะเร็งเต้านมที่มีขนาดไม่ใหญ่มากนัก (T1-T2) ที่ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง รวมถึงกรณีที่มีการสงสัยการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองจากการตรวจทางรังสีวิทยาหรือมีการตรวจชิ้นเนื้อพบว่ามีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองไม่เกิน 2 ต่อมน^(11, 12)

สำหรับผู้ป่วยที่มีการตรวจชิ้นเนื้อพบว่ามีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง มักจะได้รับการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดเพื่อลดระยะของโรคทั้งที่บริเวณก้อนที่เต้านมและต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ โดยพบว่าประมาณ ร้อยละ 40-75 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาก่อนการผ่าตัดมีการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์ของต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้⁽¹³⁻¹⁵⁾

การศึกษา ACOSOG 1071 ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนลเพียงอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองและได้รับการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัด โดยระบุว่าอัตราการเกิดผลลบลง (false negative rate, FNR) จากการตรวจด้วยวิธีนี้ไม่ควรเกินร้อยละ 10 จึงจะบ่งชี้ว่าการรักษาด้วยวิธีนี้สามารถใช้เป็นทางเลือกแทนการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองออกทั้งหมด (axillary node dissection) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบอัตราการเกิดผลลบลงถึงร้อยละ 12.6⁽¹⁵⁾ และจากการศึกษาที่มีการวิจัยพร้อมกันหลายแห่ง (multicenter trials) พบว่าอัตราการเกิดผลลบลงยังคงสูงกว่าร้อยละ 10 (ตารางที่ 1) สาเหตุอาจเกิดจากการตอบสนองหลังได้รับยาเคมีบำบัดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการกระจายของต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้เนื่องจากมีพังผืดเกิดขึ้น ดังนั้นจึงได้มีการใช้เทคนิคอื่น ๆ เพิ่มเติมเพื่อลดอัตราการเกิดผลลบลงนี้ เช่น การใช้สารในการตรวจหาต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนลสองชนิด (dual agent) ประกอบด้วย blue dye และ radiocolloids และการผ่าตัดเอาต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนลออกมากขึ้น (ตารางที่ 1)⁽¹¹⁾

ตารางที่ 1. แสดงอัตราการเกิดผลลบจากการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนลในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของต่อมน้ำเหลืองเป็นลบ (negative lymph node) หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาก่อนการผ่าตัด⁽¹⁾

Prospective trial	Overall FNR (ร้อยละ)	FNR แบ่งตามจำนวนต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนล (ร้อยละ)			FNR แบ่งตามเทคนิคในการตรวจต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนล	
		1	2	3	สารชนิดเดียว (single agent)	สารสองชนิด (dual agent)
SENTINA	14.2	24.3	18.5	7.3	16	8.6
ACOSOG	12.6	31.5	21	9.1	20.3	10.8
SN FNAC	8.4	18.2	4.9	NR	16.0	5.2
GANEA 2	11.9	19.4	7.8	NR	NR	11.9

FNR: false negative rate

แม้ว่าการผ่าตัดนำต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนลออกอย่างน้อย 3 ต่อมนจะพบอัตราการเกิดผลลบลงต่ำเป็นที่น่าพอใจ แต่พบว่าผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนลออกได้เช่นนี้มีจำนวนจำกัด และอย่างไรก็ตามต่อมน้ำเหลืองที่พบการแพร่กระจายของมะเร็งก่อนการรักษาอาจจะไม่ใช่ต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนลที่ตรวจพบหลังจากได้รับการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัด⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

ดังนั้นปัจจุบันจึงมีเทคนิคในการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้แบบเฉพาะที่ (targeted axillary dissection, TAD) ซึ่งเป็นการผ่าตัดนำต่อมน้ำเหลืองที่พบการแพร่กระจายของมะเร็งก่อนการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดที่มีการระบุตำแหน่งไว้ (metastatic clipped node) ร่วมกับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนล โดยจากการศึกษาพบว่าเทคนิคนี้สามารถลดอัตราการเกิดผลลบลงได้โดยพบอัตราการเกิดผลลบลงอยู่ที่ร้อยละ 2-6.8^(16, 17, 19, 20)

การวางอุปกรณ์ชี้ตำแหน่งโดยใช้ภาพทางรังสีวิทยานำทางเพื่อวางแผนในการผ่าตัด

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดในปัจจุบันได้ผลดีมาก ทำให้การรักษาด้วยการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมมีบทบาทมากขึ้นในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ดังนั้นการวางอุปกรณ์ชี้ตำแหน่งโดยใช้ภาพทางรังสีวิทยานำทางจึงมีบทบาทสำคัญที่จะช่วยให้การผ่าตัดแบบสงวนเต้านมทำได้สะดวกและมีประสิทธิภาพมากขึ้น ในอดีตที่ผ่านมาการวางอุปกรณ์ชี้ตำแหน่งเพื่อวางแผนในการผ่าตัดมีเพียงการใส่ลวดนำทาง (wire localization) แต่ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาอุปกรณ์ชี้ตำแหน่งในรูปแบบอื่นที่ไม่ใช่ลวดนำทาง (nonwire localization) ซึ่งอาจจะทำให้สะดวกในการใช้งานมากขึ้น⁽²¹⁾

ขั้นตอนในการวางแผนการวางอุปกรณ์ชี้ตำแหน่งโดยใช้ภาพทางรังสีวิทยานำทาง รังสีแพทย์จะต้องทบทวนภาพทางรังสีวิทยาที่เกี่ยวข้องรวมถึงผลการตรวจทางพยาธิวิทยาจากการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อประเมินรอยโรคที่จะวางอุปกรณ์ชี้ตำแหน่ง จากนั้นเลือกรูปแบบการตรวจทางรังสีวิทยาที่ดีที่สุดที่จะใช้ในการนำทางซึ่งขึ้น

อยู่กับรูปแบบของรอยโรค หากเห็นได้ชัดในหลายรูปแบบ การใช้อัลตราซาวด์ในการนำทางจะเป็นวิธีการที่ทำได้ง่ายและสะดวกมากที่สุด หลังจากที่มีการวางอุปกรณ์ชี้ตำแหน่งจะมีการถ่ายภาพแมมโมแกรมเพื่อยืนยันตำแหน่งของอุปกรณ์ เมื่อมีการผ่าตัดนำชิ้นเนื้อที่ต้องการออกมาแล้วการระบุทิศทางของชิ้นเนื้อและนำไปถ่ายภาพทางรังสีวิทยา (specimen radiograph) เพื่อประเมินรอยโรคจะช่วยให้ศัลยแพทย์ทราบว่ารอยโรคที่ต้องการได้นำออกมาเรียบร้อยแล้วหรือไม่ ต้องมีการผ่าตัดทางส่วนไหนเพิ่มเติมหรือไม่ สำหรับบางกรณีที่มีความซับซ้อนในการรักษา การปรึกษาหารือกับศัลยแพทย์เพื่อช่วยกันวางแผนการรักษาจะทำให้การรักษามีประสิทธิภาพและเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย⁽²¹⁾

เทคนิคและอุปกรณ์ที่ใช้ในการชี้ตำแหน่งรอยโรคทั้งที่บริเวณเต้านมและรักแร้

อุปกรณ์ที่ใช้ในการชี้ตำแหน่งรอยโรคที่สามารถใช้ได้ทั้งที่บริเวณเต้านมและรักแร้แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ดังนี้

1. การชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้ลวดนำทาง (wire localization technique)⁽²¹⁾

การชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้ลวดนำทางเป็นเทคนิคที่มีการใช้อย่างแพร่หลายมาเป็นเวลานานในการชี้ตำแหน่งรอยโรคเพื่อช่วยในการวางแผนการผ่าตัด โดยการวางตำแหน่งลวดสามารถใช้ร่วมกับภาพทางรังสีวิทยาได้หลากหลายทั้งแมมโมแกรม อัลตราซาวด์ การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging, MRI) และการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomogram, CT) ในการนำทาง

ขั้นตอนในการวางลวดนำทางจะต้องมีการใช้เข็มนำร่วมกับภาพทางรังสีวิทยาในการวางตำแหน่งลวดให้ตรงกับรอยโรคที่ต้องการจะผ่าตัดและหากรอยโรคมีขนาดใหญ่มากกว่า 2 ซม. รอยโรคมักกว่าหนึ่งรอยโรคหรือหินปูนที่มีลักษณะน่าสงสัยที่กระจายอยู่เป็นบริเวณกว้างหรือเป็นแบบ segmental อาจจะต้องมีการใส่ลวดนำทางมากกว่าหนึ่งอันใส่เป็นลักษณะ bracket เพื่อให้ครอบคลุมรอยโรคทั้งหมดที่ต้องการผ่าตัด โดยไม่มีข้อจำกัดเรื่องระยะห่างระหว่างลวดนำทางแต่ละอัน

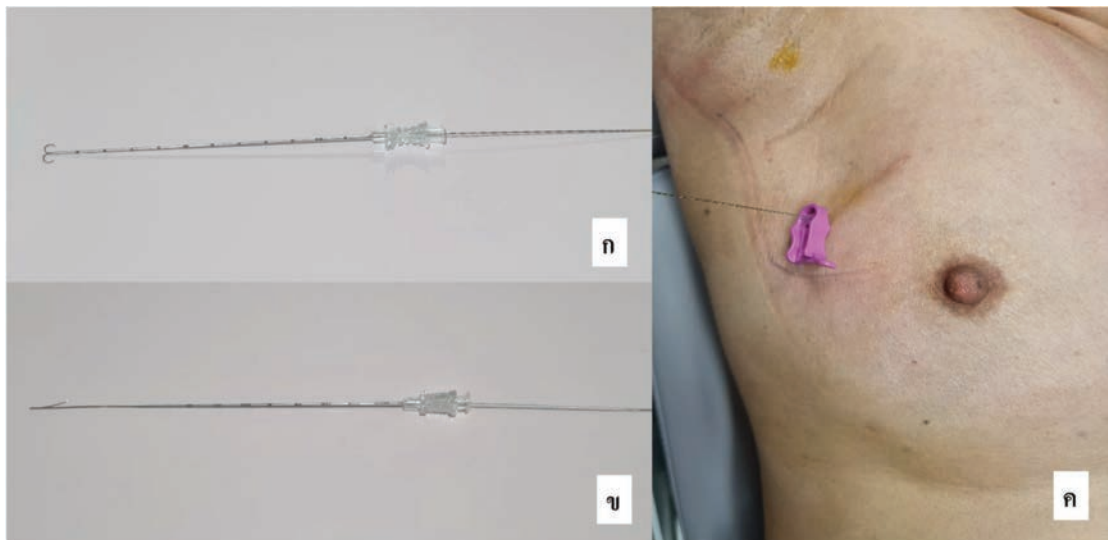
เนื่องจากการชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้ลวดนำทางจะมีส่วนของลวดที่เหลืออยู่บริเวณด้านนอกเต้านมของผู้ป่วย (รูปที่ 1 และรูปที่ 2) ดังนั้นการวางลวดนำทางจึงควรใส่ในวันเดียวกันกับที่มีการผ่าตัดเพื่อป้องกันการขยับตำแหน่งของลวดนำทาง แต่อย่างไรก็ตามขึ้นอยู่กับความพร้อมของหน่วยงานซึ่งอาจมีการปรับเพื่อให้เหมาะสมต่อสภาพแวดล้อมและบริบทในการทำงานได้

ข้อดีของการชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้ลวดนำทางคือ มีประสิทธิภาพ โดยพบว่าอัตราที่ทำให้ขอบเขตของก้อนปราศจากมะเร็งจากการนำทางด้วยวิธีนี้อยู่ในช่วงร้อยละ 71-87 ร่วมกับมีราคาย่อมเยาว์เมื่อเทียบกับวิธีการชี้ตำแหน่งรอยโรคด้วยวิธีอื่น

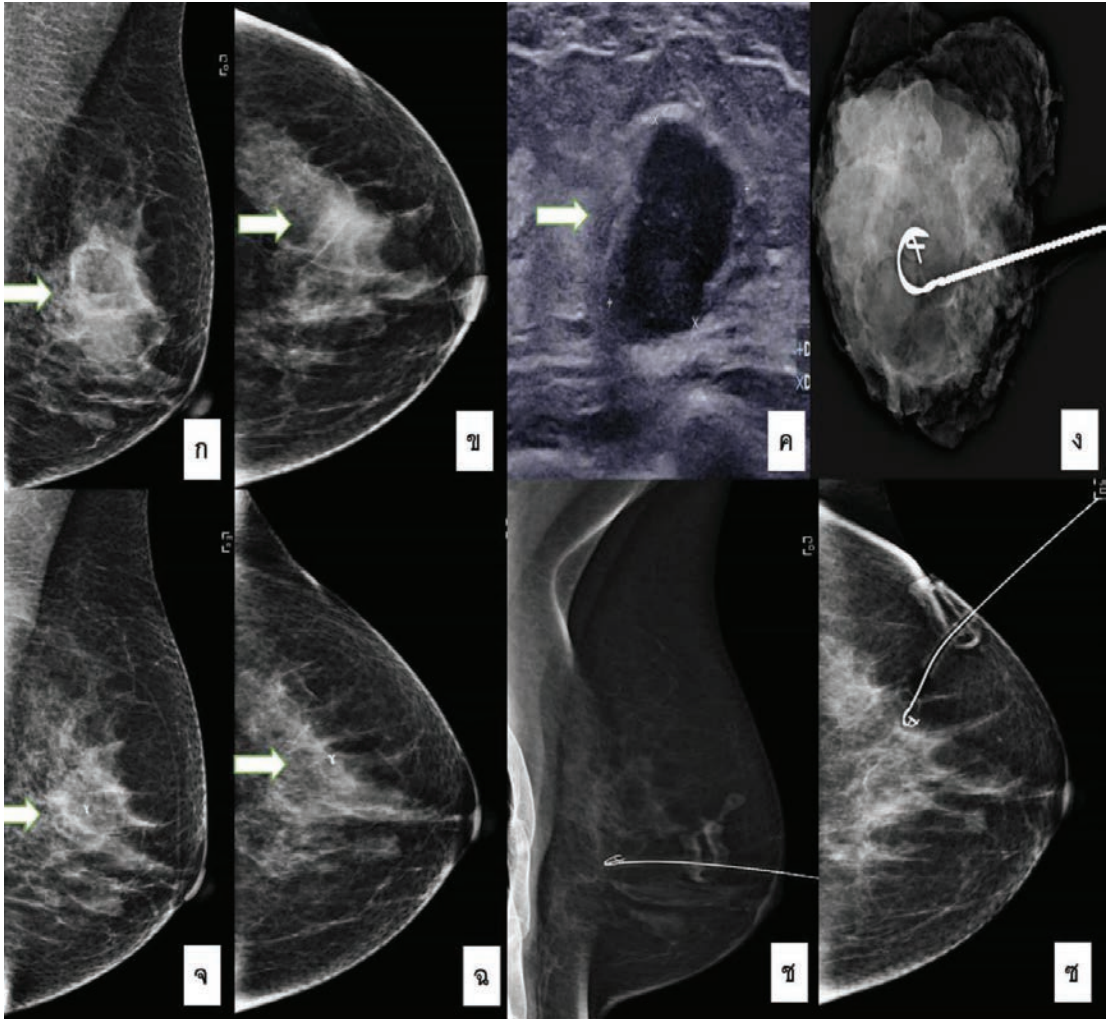
ข้อเสียของการชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้ลวดนำทางคือการที่จะต้องมีการวางลวดนำทางในวันที่มีการผ่าตัดทำให้อาจเกิดความล่าช้าในบางขั้นตอนและอาจทำให้เกิดปัญหาต่อตารางการใช้ห้องผ่าตัด นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจจะมีอาการเจ็บบริเวณที่มีการวางลวดนำทางไว้และอาจเกิดเป็นก้อนเลือด (hematoma) บริเวณนั้น รวมถึงอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการที่ลวดนำทางหักหรือมีการเคลื่อนไปจากตำแหน่งเดิม (wire transection and migration) เช่น การเคลื่อนตำแหน่งของลวดนำทางไปในช่องทรวงอกทำให้เกิดภาวะลม

ร้าวออกจากถุงลมเข้าไปในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) นอกจากนี้การเลือกตำแหน่งทางเข้าของลวดนำทางได้รับการกำหนดโดยรังสีแพทย์ผู้ทำหัตถการซึ่งอาจจะไม่ตรงกับตำแหน่งที่ศัลยแพทย์ต้องการเปิดแผลในการผ่าตัดได้

สำหรับการชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้ลวดนำทางที่บริเวณรักแร้ นั้นไม่ได้รับความนิยมมากนักเนื่องจากอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากกว่าที่บริเวณเต้านมเพราะเป็นตำแหน่งที่มีลักษณะทางกายภาพที่ซับซ้อนและมีโครงสร้างที่สำคัญเช่น brachial plexus และหลอดเลือดแดงและดำบริเวณรักแร้ (axillary artery and vein) รวมถึงมีโอกาสที่ลวดนำทางจะมีการเคลื่อนไปจากตำแหน่งเดิมได้มากกว่าตำแหน่งที่เต้านมเนื่องจากเป็นบริเวณที่มีการเคลื่อนไหวมาก⁽¹¹⁾



รูปที่ 1. ก. และ ข. เป็นภาพแสดงลวดพร้อมเข็มที่ใช้นำทางในการชี้ตำแหน่งรอยโรคเพื่อวางแผนในการผ่าตัด โดยบริเวณปลายของลวดจะมีลักษณะที่แตกต่างกัน ก. เป็นลักษณะแบบตะขอ (hook) และ ข. เป็นลักษณะแบบเครื่องหมายถูก ค. เป็นภาพแสดงลักษณะของลวดที่เหลื่อมอยู่นอกเต้านมของผู้ป่วย ซึ่งอาจทำให้ไม่สะดวกสบายและต้องมีการระมัดระวังเรื่องของการเคลื่อนที่ของลวดจากตำแหน่งเดิม
ภาพถ่ายโดย ผศ. พญ.สมชนินท์ พิพัฒน์ผจง



รูปที่ 2. ผู้ป่วยหญิงอายุ 42 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น triple negative breast cancer ก. และ ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO และ CC แสดงให้เห็น an irregular indistinct hyperdense mass at left outer mid part ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดงลักษณะของ irregular indistinct hypoechoic mass จ. และ ฉ. เป็นภาพแมมโมแกรมหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา AC 2 cycle พบว่าก่อนมีขนาดดุกบลงมากโดยมี clip อยู่ในบริเวณก้อน ช. และ ซ. เป็นภาพแมมโมแกรมแสดงการชี้ตำแหน่งบริเวณ clip ด้วยลวด ง. เป็นภาพ specimen radiograph แสดงให้เห็นว่ามี clip และลวดอยู่กลางชิ้นเนื้อ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยรายนี้ไม่พบการเหลืออยู่ของเซลล์มะเร็ง (pCR)

2. การชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้วัสดุนำทางชนิดอื่นที่ไม่ใช่ลวด (nonwire localization technique)⁽²¹⁾

เป็นเทคนิคที่มีการใช้อุปกรณ์ส่งและรับสัญญาณในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อช่วยนำทางในการผ่าตัด โดยการวางวัสดุนำทางชนิดอื่นที่ไม่ใช่ลวดเพื่อระบุตำแหน่งความผิดปกติสามารถใช้ร่วมกับแมมโมแกรม อัลตราซาวด์ และเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในการนำทาง แต่ยังไม่สามารถใช้ร่วมกับการตรวจ

คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในการนำทางได้ ในกรณีที่มีรอยโรคมีขนาดใหญ่หรือมีหลายตำแหน่งสามารถวางวัสดุนำทางชนิดอื่นที่ไม่ใช่ลวดหลายตำแหน่งได้ แต่ควรที่จะห่างกันอย่างน้อย 2 ซม. เพื่อให้มั่นใจว่าจะสามารถแยกรับสัญญาณจากวัสดุแต่ละตำแหน่งได้อย่างถูกต้อง แต่อย่างไรก็ตามก็ยังคงมีข้อจำกัดในการวางวัสดุนำทางชนิดอื่นที่ไม่ใช่ลวดในระนาบด้านหน้าและหลังซึ่งอาจทำให้เครื่องรับสัญญาณสามารถรับสัญญาณได้เพียงตำแหน่งเดียวในขณะที่ผู้ป่วยนอนราบในท้องผ่าตัดจึงควรมีการปรึกษากับศัลยแพทย์หากต้องมีการวางวัสดุนำทางในรูปแบบดังกล่าว

ข้อดีของการใช้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้วัสดุนำทางชนิดอื่นที่ไม่ใช่ลวด คือ ผู้ป่วยสะดวกสบายมากขึ้น เนื่องจากไม่มีส่วนของลวดที่เหลื่ออยู่บริเวณด้านนอกเต้านมและไม่มีความเสี่ยงจากการที่ลวดนำทางหักหรือมีการเคลื่อนไปจากตำแหน่งเดิม สามารถวางล่วงหน้าก่อนการผ่าตัดได้หลายวันขึ้นอยู่กับชนิดของวัสดุที่ใช้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าการใช้วัสดุนำทางชนิดอื่นที่ไม่ใช่ลวดทำให้มีการนำเนื้อเยื่อที่ไม่ใช่เป้าหมายออกในปริมาณที่น้อยกว่าและทำให้ผลของการรักษาในด้านความสวยงามดีกว่าการใช้ลวดนำทาง⁽²²⁾ การใช้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้วัสดุนำทางชนิดอื่นที่ไม่ใช่ลวดทำให้การผ่าตัดแบบ targeted axillary node dissection ทำได้สะดวกมากขึ้น รวมถึงการเลือกตำแหน่งทางเข้าของวัสดุนำทางไม่ส่งผลต่อเทคนิคการผ่าตัด

สำหรับข้อเสียของการใช้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้วัสดุนำทางชนิดอื่นที่ไม่ใช่ลวด คือ ไม่สามารถย้ายตำแหน่งของวัสดุนำทางได้หากมีการวางไม่ตรงกับตำแหน่งรอยโรคที่ผิดปกติ ไม่สามารถใช้การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในการนำทางเพื่อวางวัสดุนำทางได้ ยังมีข้อจำกัดเรื่องระยะห่างของการวางวัสดุนำทางหลายตำแหน่งและสุดท้ายคือราคาของวัสดุนำทางที่ค่อนข้างสูง

ปัจจุบันวัสดุนำทางชนิดอื่นที่ไม่ใช่ลวดมีอยู่หลายชนิด ดังต่อไปนี้

2.1 Radioactive seed localization (RSL)^(21, 23)

เป็นเม็ดกัมมันตภาพรังสี I-125 ที่มีเปลือกด้านนอกทำจากไททาเนียมเป็นตัวส่งสัญญาณและมีการใช้ gamma probe เป็นตัวรับสัญญาณ โดยสามารถใช้ตัวรับสัญญาณร่วมกับอุปกรณ์ที่ใช้ในการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนลได้ เทคนิคนี้ไม่มีข้อจำกัดในเรื่องของความลึกของรอยโรคจากผิวหนัง สามารถวางวัสดุนำทางชนิดนี้ไว้ได้ถึง 5 วันก่อนการผ่าตัด และพบว่าอัตราที่ทำให้ขอบเขตของก้อนปราคจากมะเร็งจากการนำทางด้วยวิธีนี้อยู่ในช่วงร้อยละ 74-97 อย่างไรก็ตามวัสดุนำทางชนิดนี้เป็นสารกัมมันตภาพรังสี จึงต้องมีข้อบังคับควบคุมเรื่องความปลอดภัยจากสารกัมมันตรังสีที่ต้องปฏิบัติตามอย่างเคร่งครัดทำให้ได้รับความนิยมในการใช้งานน้อยกว่าวัสดุนำทางชนิดอื่น

2.2 Radar reflector localization

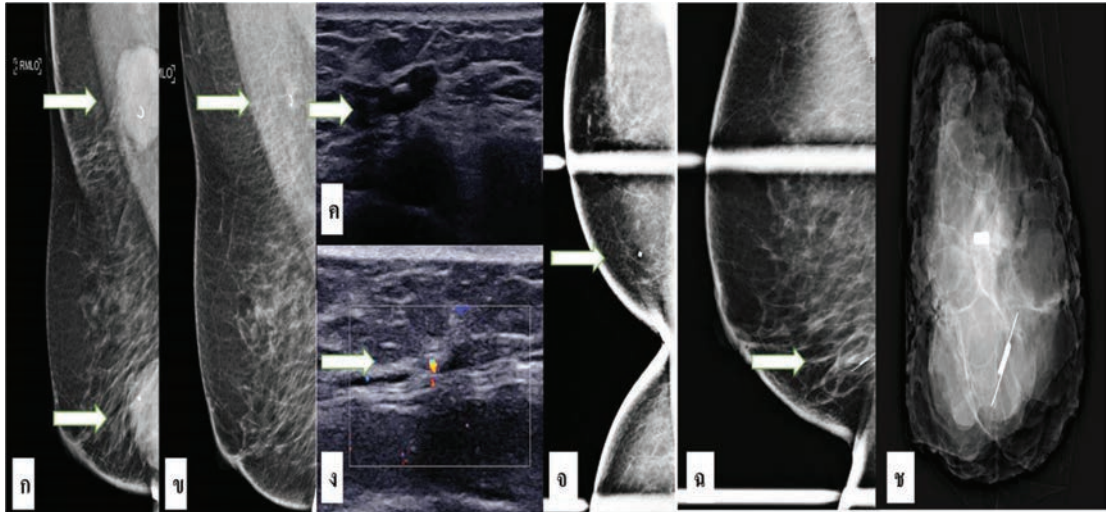
เทคนิคนี้เป็นการใส่อุปกรณ์ radar reflector เป็นตัวส่งสัญญาณซึ่งมีส่วนประกอบของ nitinol ในบริเวณส่วนขาที่ยื่นออกมาเพื่อช่วยในการยึดเกาะกับเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียง (antenna) และมี percutaneous probe ร่วมกับ console system เป็นตัวรับสัญญาณ เทคนิคนี้จะมีข้อจำกัดในเรื่องของความลึกของรอยโรคจากผิวหนังซึ่งจะต้องไม่เกิน 5-6 ซม. ขณะที่ผู้ป่วยนอนราบในท้องผ่าตัด แต่วัสดุนำทางชนิดนี้สามารถใส่ไว้ก่อนการผ่าตัดได้โดยไม่ต้องเจาะระยะเวลา จึงเหมาะที่จะใช้ตำแหน่งรอยโรคในกรณีของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดซึ่งสามารถใส่ได้ตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยหรือระหว่างให้ยาแล้วพบวก่อนที่

เต้านมหรือต่อมน้ำเหลืองมีขนาดเล็กลงเพื่อช่วยในการวางแผนการผ่าตัด โดยพบว่าอัตราที่ทำให้ขอบเขตของก้อนปราศจากมะเร็งจากการนำทางด้วยวิธีนี้อยู่ในช่วงร้อยละ 85-93⁽²⁴⁻²⁶⁾ นอกจากนี้การใช้ radar reflector localization ไม่เกี่ยวข้องกับการสกรีนไขมันตภาพรังสีทำให้ไม่ต้องมีการออกมาตรการต่าง ๆ ในการควบคุมดูแล รวมถึงตัว radar reflector ทำให้เกิด artifacts ในการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเพียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับวัสดุชนิดอื่นในกรณีที่ต้องมีการตรวจเต้านมด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเพื่อประเมินการตอบสนองของมะเร็งหลังจากมีการให้ยาเคมีบำบัด^(11, 21, 23)

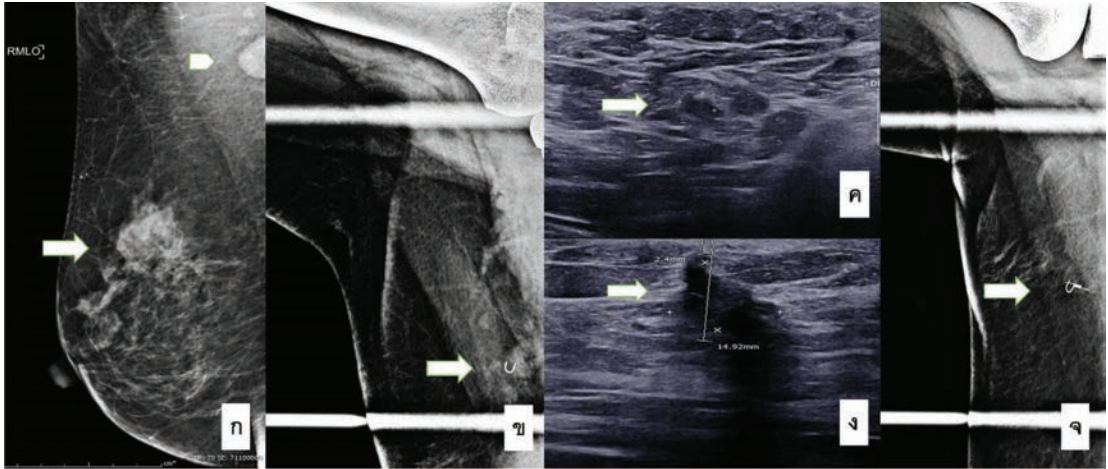
อย่างไรก็ตามมีการศึกษาเปรียบเทียบการชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้ลวดนำทางกับการชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้ radar reflector นำทาง⁽²⁴⁾ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในแง่ของผลลัพธ์จากการผ่าตัด เช่น ปริมาตรของชิ้นเนื้อ อัตราการผ่าตัดซ้ำและอัตราที่ขอบเขตของก้อนปราศจากมะเร็ง (รูปที่ 3)

ในขณะที่การศึกษาเกี่ยวกับระยะเวลาการวาง radar reflector ก่อนการผ่าตัดที่บริเวณรักแร้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัด พบว่าการวาง radar reflector ในผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงก่อนการให้ยาเคมีบำบัดหรือระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด 8 สัปดาห์ก่อนการผ่าตัดจะสามารถวางวัสดุนำทางได้สำเร็จ ร้อยละ 100 รวมถึงช่วยให้การผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ที่มีการพิสูจน์ว่ามีการแพร่กระจายของมะเร็งและมีการวางคลิบไว้ (clipped metastatic axillary lymph node) ทำได้แม่นยำมากขึ้น⁽²⁷⁾ เพื่อช่วยลดอัตราการเกิดผลลบลงในการประเมินการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ (รูปที่ 4)

สำหรับขั้นตอนในการวาง radar reflector ในการชี้ตำแหน่งรอยโรคจะมีการใช้เข็มนำทางเพื่อวาง radar reflector บริเวณความผิดปกติที่ต้องการผ่าตัด โดยทางบริษัทผู้ผลิตแนะนำให้ใส่เข็มนำทางผ่านตำแหน่งความผิดปกติประมาณ 1 ซม. ก่อนที่จะปล่อย radar reflector แต่บางสถาบันนิยมใส่เข็มนำทางผ่านตำแหน่งความผิดปกติประมาณ 0.6 ซม.⁽²⁸⁾ ซึ่งทำให้สามารถวาง radar reflector ได้แม่นยำและตรงตำแหน่งที่ต้องการ ข้อผิดพลาดที่เกิดขึ้นได้จากการใช้ radar reflector localization เกิดจากไม่สามารถรับสัญญาณจาก reflector ได้ ซึ่งอาจเกิดจากมีวัตถุที่มีความหนาแน่นบางชนิดอยู่ตรงกลางระหว่าง radar reflector กับ handpiece เช่น ก้อนเนื้อที่มีหินปูน ก้อนเลือด (hematoma) และลวดนำทาง ที่ทำให้การรับสัญญาณจาก radar reflector อ่อนลงได้⁽²¹⁾



รูปที่ 3. ผู้ป่วยหญิงอายุ 45 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น triple negative breast cancer ก. เป็นภาพแมมโมแกรมของเต้านมข้างขวาในท่า MLO แสดงให้เห็น indistinct hyperdense mass at right lower inner quadrant with internal clip and enlarged right axillary node with loss of fatty hilum with internal clip ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดงลักษณะของ irregular mass with internal clip ข., จ. และ ง. เป็นภาพแมมโมแกรมของเต้านมข้างขวาในท่า MLO และท่า buttock รวมถึงอัลตราซาวด์ หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา AC 4 cycle แสดงให้เห็นว่าก้อนและต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณรักแร้มีขนาดเล็กลงมาก ฉ. เป็นภาพแมมโมแกรมที่แสดงให้เห็นการวาง radar reflector ที่บริเวณ clip ที่วางไว้ เนื่องจากก้อนมีขนาดยุบลงอย่างชัดเจน ในขณะที่บริเวณรักแร้ไม่สามารถวางอุปกรณ์ชี้ตำแหน่งได้ เนื่องจากอยู่ในตำแหน่งที่ลึกมาก ช. เป็นภาพ specimen radiograph แสดงให้เห็น radar reflector และ clip ใน specimen ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยรายนี้ไม่พบการเหลืออยู่ของเซลล์มะเร็งที่บริเวณก้อนและบริเวณต่อมน้ำเหลือง (pathologic complete response, pCR)



รูปที่ 4. ผู้ป่วยหญิงอายุ 57 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมชนิด luminal A ก. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO แสดง an irregular indistinct hyperdense mass at upper part of the right breast (ลูกศร) and an enlarged right axillary node with loss of fatty hilum (หัวลูกศร) ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า axilla แสดงให้เห็น metallic clip วางอยู่ที่บริเวณต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ โดยต่อมน้ำเหลืองมีขนาดเล็กลงหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์ แสดงให้เห็นลักษณะของต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ที่มีคิลิปอยู่ด้านใน ง. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดงลักษณะก้อนมะเร็งที่มีขนาดเล็กลงและมีการวาดตำแหน่งบริเวณผิวหนังเพื่อช่วยในการผ่าตัด จ. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า axilla แสดงให้เห็นการวาง radar reflector ตรงตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ที่มีการวางคิลิปไว้เพื่อช่วยในการผ่าตัด ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่ายังมีมะเร็งเหลืออยู่ทั้งที่บริเวณก้อนมะเร็งในเต้านมและต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้

2.3 Magnetic seed localization

Magnetic seed ทำจากวัสดุที่เป็น stainless steel มีขนาดประมาณ 5.0x0.9 มม. ตัว seed เองไม่ได้มีคุณสมบัติของการเป็นแม่เหล็ก แต่สามารถถูกกระตุ้นให้มีคุณสมบัติดังกล่าวจากการใช้ probe ทำให้สามารถบอกระยะระหว่างเม็ด seed กับ probe ได้ เทคนิคนี้จะมีข้อจำกัดในเรื่องของความลึกของรอยโรคจากผิวหนังซึ่งจะต้องไม่เกิน 4 ซม. ขณะที่ผู้ป่วยนอนราบในห้องผ่าตัด และพบว่าอัตราที่ทำให้ขอบเขตของก้อนปราศจากมะเร็งจากการนำทางด้วยวิธีนี้อยู่ที่ประมาณร้อยละ 83^(21, 29)

ข้อดีของการชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้ magnetic seed คือ สามารถอยู่ในร่างกายได้นานไม่จำกัดระยะเวลา และมักจะไม่ค่อยมีการเคลื่อนตำแหน่งของ magnetic seed จากตำแหน่งเดิม นอกจากนี้การปล่อย magnetic seed โดยใช้เข็มนำทาง จะปล่อยจากบริเวณปลายเข็มทำให้โอกาสในการเกิดการบาดเจ็บต่อโครงสร้างสำคัญบริเวณรักแร้พบได้น้อย^(21, 30)

ข้อจำกัดของการชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้ magnetic seed คือ ไม่สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (pacemaker) หรือ implanted chest wall ได้ และอุปกรณ์ที่ใช้ในการผ่าตัดจะต้องเป็น

เครื่องมือชนิด nonferromagnetic เพื่อไม่ให้เกิดสัญญาณแทรกในขณะที่ใช้ probe นำทางในการผ่าตัด นอกจากนี้ magnetic seed ยังทำให้เกิด artifacts ในการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าค่อนข้างมากประมาณ 4 ซม. จึงอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจเต้านมด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า⁽²¹⁾

2.4 Radiofrequency identification (RFID) tag localization

เป็นเทคนิคที่มีการใช้คลื่นวิทยุเพื่อแปลและส่งข้อมูลต่าง ๆ RFID tag มีขนาดประมาณ 9x2 มม. โดยแต่ละ tag จะมีตัวเลขระบุเฉพาะที่จะสามารถแสดงบน RFID localizer reader device ได้ทำให้กรณีที่มีการใส่ RFID tag หลายตำแหน่งศัลยแพทย์สามารถหาความสัมพันธ์ของรอยโรคแต่ละตำแหน่งจาก RFID tag ที่ใส่ได้ นอกจากนี้สามารถอยู่ในร่างกายได้นานไม่จำกัดระยะเวลา แต่ปัจจุบันยังไม่ได้มีการรับรองอย่างเป็นทางการในการใช้ RFID tag ในการชี้ตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ แต่มีบางการศึกษาได้มีการทดลองใช้ในการรักษาแบบ targeted axillary dissection⁽³¹⁾

อย่างไรก็ตามการชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้ RFID tag ยังคงต้องมีการใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ (pacemaker) และผู้ป่วยที่มีการใช้ automatic implantable cardioverter defibrillators (AICD) นอกจากนี้ RFID tag ยังทำให้เกิด artifacts ในการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าได้ประมาณ 2 ซม.

2.5 Marker clips and intraoperative ultrasonogram⁽³⁰⁾

เทคนิคการวางคลิปโดยใช้อัลตราซาวด์นำทางเพื่อชี้ตำแหน่งรอยโรคที่ผิดปกติโดยคลิปที่เข็มมักจะทำจากเหล็ก หรือไทเทเนียม โดยคลิปบางชนิดจะมีการห่อหุ้มด้วยสารที่สามารถดูดซึมน้ำได้ทำให้หลังจากการวางคลิป 1 สัปดาห์จะเห็นคลิปได้ชัดเจนจากการตรวจด้วยอัลตราซาวด์และจะค่อย ๆ เห็นได้ชัดน้อยลงและหายไปภายใน 12-15 เดือน

ข้อเสียของเทคนิคนี้คือคลิปอาจจะเคลื่อนจากตำแหน่งที่วางไว้ได้แต่โดยส่วนใหญ่มักจะไม่เกิน 1 ซม. โดยที่บริเวณรักแร้มีโอกาที่จะเคลื่อนจากตำแหน่งเดิมได้มากกว่าที่บริเวณเต้านม นอกจากนี้อาจเกิดปัญหาเรื่องการมองเห็นจากอัลตราซาวด์ขณะผ่าตัดได้

2.6 Carbon suspension-based localization^(11, 30)

เป็นเทคนิคที่ใช้ในการชี้ตำแหน่งต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้โดยการฉีดสาร charcoal เข้าไปที่บริเวณขอบของต่อมน้ำเหลือง (cortex of lymph node) ซึ่งสามารถทำในเวลาเดียวกันกับที่มีการตรวจชิ้นเนื้อต่อมน้ำเหลือง หลังจากที่มีการฉีดสาร charcoal จะเห็นเป็นลักษณะ hyperechoic halo รอบ ๆ ต่อมน้ำเหลืองในภาพอัลตราซาวด์และเห็นเป็นสีดำบริเวณรอบต่อมน้ำเหลืองขณะที่ทำการผ่าตัด โดยจะคงการติดสีได้นาน 6-8 เดือนหลังการฉีด

ข้อดีของเทคนิคนี้ คือ ไม่ต้องมีการชี้ตำแหน่งเพิ่มเติมก่อนการผ่าตัด แต่อย่างไรก็ตามการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้จากการชี้ตำแหน่งวิธีนี้มักจะต้องมีการผ่าตัดนำเนื้อเยื่อออกมามากกว่าการชี้ตำแหน่งด้วยวิธีอื่น รวมถึงอาจเกิดความสับสนกับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองเซนทิเนลแบบที่ใช้ blue dye ได้ นอกจากนี้ยังอาจพบเป็นรอยดำบริเวณผิวหนังที่รักแร้อย่างถาวรได้

2.7 Radioguided occult lesion localization (ROLL)⁽¹¹⁾

เป็นเทคนิคที่มีการนำสาร ^{99m}Tc -labeled human serum albumin ฉีดไปยังบริเวณที่ใกล้กับตำแหน่งรอยโรคที่ต้องการผ่าตัดโดยใช้ภาพทางรังสีวิทยานำทาง โดยจะฉีดภายใน 24 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัด และใช้ hand-held gamma ray detection probe ในการรับสัญญาณในขณะที่ทำการผ่าตัดโดยข้อจำกัดของเทคนิคนี้คือสารที่ใช้ในการส่งสัญญาณเป็นสารกัมมันตภาพรังสี จึงต้องมีมาตรการควบคุมอย่างเคร่งครัดในการใช้งาน

บทสรุป

จากเทคนิคในการชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้วัสดุนำทางชนิดต่าง ๆ ดังที่กล่าวมา มีทั้งข้อดีและข้อเสียในการใช้งานที่แตกต่างกันดังสรุปไว้ในตารางที่ 2⁽²¹⁾ ดังนั้นการเลือกเทคนิคที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงความพร้อมในเรื่องของอุปกรณ์จึงมีความสำคัญและเนื่องจากการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ยาก่อนผ่าตัดมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย การวางแผนการชี้ตำแหน่งโดยใช้ภาพทางรังสีวิทยานำทางเพื่อวางแผนในการผ่าตัดมะเร็งเต้านมหลังจากได้รับการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดจึงควรทำในช่วงก่อนการให้ยารักษาหรือหลังจากได้รับการรักษาไปไม่นานเพื่อให้การระบุตำแหน่งของก้อนมะเร็งที่เต้านมและต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งทำได้แม่นยำมากขึ้น

สุดท้ายการชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้วัสดุนำทางในการผ่าตัดนั้น การสื่อสารระหว่างศัลยแพทย์และรังสีแพทย์ถึงแผนการรักษาเพื่อให้เข้าใจตรงกันมีความสำคัญเพื่อประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาผู้ป่วย

ตารางที่ 2. สรุปเทคนิคการชี้ตำแหน่งรอยโรคโดยใช้วัสดุนำทางชนิดต่าง ๆ (wire and nonwire localization)⁽²¹⁾

อุปกรณ์	ลวด (wire)	Radioactive seed	Radar reflector	Magnetic seed	RFID
ขนาดเข็ม (G)	20-21	18	16	18	12
ราคา (US dollars)	20	20-50	450	400	550
ระดับความลึก ที่สามารถรับ สัญญาณได้ (ซม.)	ไม่จำกัด	ไม่จำกัด	6	4	3-6
ระยะเวลาที่ สามารถอยู่ใน ร่างกายได้ (วัน)	0	5	ไม่จำกัด (>30 วัน)	ไม่จำกัด (>30 วัน)	ไม่จำกัด (>30 วัน)
ข้อดี	- เป็นอุปกรณ์ ชนิดเดียว ที่สามารถใส่ โดยใช้การตรวจ คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า นำทางได้	- มีความยืดหยุ่น ในการจัดตารางเวลา - สามารถใช้อุปกรณ์ แบบเดียวกันที่ใช้ ในการทำผ่าตัด ต่อมน้ำเหลือง เซนทิเนล	- มีความยืดหยุ่น ในการจัด ตารางเวลา - มีArtifact ไม่มากในการ ตรวจด้วย คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า	- มีความยืดหยุ่น ในการจัดตาราง เวลา - เข็มนำทางมี ขนาดเล็ก	- มีความยืดหยุ่น ในการจัด ตารางเวลา - RFID แต่ละอัน จะมีเลขระบุ เฉพาะ
ข้อเสีย	- อาจมีข้อจำกัด ในการจัด ตารางเวลา - มีความเสี่ยง ที่ลวดจะมีการ เคลื่อนที่ได้ โดยเฉพาะเวลา ใส่ที่บริเวณรักแร้ - ผู้ป่วยอาจรู้สึก ไม่สะดวกสบาย จากการที่มีลวด บางส่วนอยู่บริเวณ นอกลำตัว	- เนื่องจากการใช้ สารกัมมันตภาพรังสี จึงต้องมีมาตรการที่ เข้มงวดเกี่ยวกับ ความปลอดภัยใน การใช้สาร กัมมันตภาพรังสี	- อาจมีปัญหา ในเรื่องของการรับ สัญญาณได้หากมี ความหนาแน่นบาง อย่างระหว่างตัวรับ กับตัวส่งสัญญาณ เช่น ก้อนเลือด - ไม่สามารถใช้ในผู้ ป่วยที่มีอาการแพ้ สาร Nitinol/ nickel	- จำเป็นต้องใช้ เครื่องมือผ่าตัด ที่เป็น Nonferro- magnetic surgical tools - มี Artifact ได้มากถึง 4 cm ในการตรวจด้วย คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า - ไม่สามารถใช้กับ ผู้ป่วยที่มี implanted cardiac device ได้	- ต้องใช้เข็มที่มี ขนาดใหญ่ในการ นำทาง - มีArtifact ได้มาก ประมาณ 2-5 ซม. ในการตรวจด้วย คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า - Single-use surgical probe - ยังไม่มีการรับรอง ให้ใช้ชี้ตำแหน่ง รอยโรคบริเวณรักแร้

RFID: radiofrequency identification

เอกสารอ้างอิง

1. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-84.
2. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:13-21.
3. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1630-40.
4. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology* 2017;285:358-75.
5. Rauch GM, Adrada BE, Kuerer HM, van la Parra RF, Leung JW, Yang WT. Multimodality Imaging for Evaluating Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:290-9.
6. Croshaw R, Shapiro-Wright H, Svensson E, Erb K, Julian T. Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3160-3.
7. Portnow LH, Kochkodan-Self JM, Maduram A, Barrios M, Onken AM, Hong X, et al. Multimodality Imaging Review of HER2-positive Breast Cancer and Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Radiographics* 2023;43:e220103.
8. Reig B, Lewin AA, Du L, Heacock L, Toth HK, Heller SL, et al. Breast MRI for Evaluation of Response to Neoadjuvant Therapy. *Radiographics* 2021;41:665-79.
9. Al-Hilli Z, Boughey JC. The timing of breast and axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chin Clin Oncol* 2016;5:37.
10. Tasoulis MK, Lee HB, Yang W, Pope R, Krishnamurthy S, Kim SY, et al. Accuracy of Post-Neoadjuvant Chemotherapy Image-Guided Breast Biopsy to Predict Residual Cancer. *JAMA Surg* 2020;155:e204103.
11. Di Paola V, Mazzotta G, Conti M, Palma S, Orsini F, Mola L, et al. Image-Guided Localization Techniques for Metastatic Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer; What Radiologists Should Know. *Cancers (Basel)* 2023;15.

12. Maggi N, Nussbaumer R, Holzer L, Weber WP. Axillary surgery in node-positive breast cancer. *Breast* 2022;62 Suppl 1:S50-s3.
13. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2015;261:547-52.
14. Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU, Lucci A, Mittendorf EA, Le-Petross HT, et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2010;116:2884-9.
15. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310:1455-61.
16. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016;263:802-7.
17. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol* 2016;34:1072-8.
18. Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA, Black DM, Hwang R, Hobbs B, et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial. *JAMA Surg* 2015;150:137-43.
19. Aragón-Sánchez S, Ciruelos-Gil E, López-Marín L, Galindo A, Tabuenca-Mateos MJ, Jiménez-Arranz S, et al. Feasibility of targeted axillary dissection for de-escalation of surgical treatment after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Surg Oncol* 2022;44:101823.
20. Krivorotko P, Emelyanov A, Komyahov A, Zhiltsova E, Gigolaeva L, Tabagua T, et al. Axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients downstaging from cN+ to ycN0. *J Clin Oncol* 2022;40:e12580-e.
21. Kapoor MM, Patel MM, Scoggins ME. The Wire and Beyond: Recent Advances in Breast Imaging Preoperative Needle Localization. *Radiographics* 2019;39:1886-906.
22. Theunissen CI, Rust EA, Edens MA, Bandel C, Van't Ooster-van den Berg JG, Jager PL, et al. Radioactive seed localization is the preferred technique in nonpalpable breast cancer

- compared with wire-guided localization and radioguided occult lesion localization. *Nucl Med Commun* 2017;38:396-401.
23. Hayes MK. Update on Preoperative Breast Localization. *Radiol Clin North Am* 2017;55:591-603.
 24. Patel SN, Mango VL, Jadeja P, Friedlander L, Desperito E, Wynn R, et al. Reflector-guided breast tumor localization versus wire localization for lumpectomies: A comparison of surgical outcomes. *Clin Imaging* 2018;47:14-7.
 25. Mango VL, Wynn RT, Feldman S, Friedlander L, Desperito E, Patel SN, et al. Beyond Wires and Seeds: Reflector-guided Breast Lesion Localization and Excision. *Radiology* 2017;284:365-71.
 26. Cox CE, Russell S, Prowler V, Carter E, Beard A, Mehindru A, et al. A Prospective, Single Arm, Multi-site, Clinical Evaluation of a Nonradioactive Surgical Guidance Technology for the Location of Nonpalpable Breast Lesions during Excision. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3168-74.
 27. Balija TM, Braz D, Hyman S, Montgomery LL. Early reflector localization improves the accuracy of localization and excision of a previously positive axillary lymph node following neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2021;189:121-30.
 28. Vijayaraghavan GR, Ge C, Lee A, Roubil JG, Kandil DH, Dinh KH, et al. Savi-Scout Radar Localization: Transitioning From the Traditional Wire Localization to Wireless Technology for Surgical Guidance at Lumpectomies. *Semin Ultrasound CT MR* 2023;44:12-7.
 29. Price ER, Khoury AL, Esserman LJ, Joe BN, Alvarado MD. Initial Clinical Experience With an Inducible Magnetic Seed System for Preoperative Breast Lesion Localization. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:913-7.
 30. Woods RW, Camp MS, Durr NJ, Harvey SC. A Review of Options for Localization of Axillary Lymph Nodes in the Treatment of Invasive Breast Cancer. *Acad Radiol* 2019;26:805-19.
 31. Lowes S, Bell A, Milligan R, Amonkar S, Leaver A. Use of Hologic LOCALizer radiofrequency identification (RFID) tags to localise impalpable breast lesions and axillary nodes: experience of the first 150 cases in a UK breast unit. *Clin Radiol* 2020;75:942-9.

ลักษณะภาพทางรังสีวิทยา ของมะเร็งเต้านมตามชนิดของ molecular subtypes (imaging features of breast cancer molecular subtypes)

สมชนินท์ พิพัฒน์ผจง

บทนำ

ปัจจุบันความรู้ทางด้านเทคโนโลยีเกี่ยวกับชีววิทยาโมเลกุลมีความก้าวหน้ามากขึ้น โดยการแบ่งมะเร็งเต้านมตามชนิดของ molecular subtypes ทำให้เกิดความเข้าใจในตัวโรคและการพยากรณ์ของโรคได้ดีขึ้น รวมถึงช่วยในการวางแผนการรักษาที่ได้มาตรฐานและมีประสิทธิภาพให้กับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

การตรวจการแสดงออกของยีน (gene expression profiling) ได้แบ่งมะเร็งเต้านมเป็น 4 ชนิด ดังนี้ luminal A, luminal B, human epidermal growth factor receptor (HER2)-enriched และ basal-like tumor^(1, 2) โดยมะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes จะมีการพยากรณ์ของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และอัตราการอยู่รอดที่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามการตรวจการแสดงออกของยีน (full genomic analysis) มีราคาค่อนข้างสูง ดังนั้น the St. Gallen international expert consensus panel^(3, 4) จึงได้แนะนำให้มีการใช้ semiquantitative immunohistochemistry (IHC) เพื่อประเมิน estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) และ hybridization tests for HER2 overexpression รวมถึง proliferation marker for breast cancer (Ki67) โดยค่า Ki67 ที่สูงจะบ่งถึงการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า และมีการแพร่กระจายของตัวโรคได้มากกว่า สำหรับค่า Ki67 ที่ร้อยละ 15 จะถือว่ามีปริมาณที่ต่ำ⁽⁵⁾ นำมาแบ่งชนิดของมะเร็งเต้านมดังตารางที่ 1^(6, 7)



ตารางที่ 1. แสดงลักษณะของมะเร็งเต้านมในแต่ละ molecular subtypes (clinical and immunohistochemical surrogates for molecular subtypes of breast cancer)^(6, 7)

Molecular Subtypes	Luminal A	Luminal B		HER2+	TN
		HER2-	HER2+		
Biomarkers	ER+ PR+ (>/=20%) HER2- Ki67 low	ER+ PR- HER2- Ki67 high	ER+ PR-/+ (<20%) HER2+ Ki67 low/high	ER- PR- HER2+ Ki67 any	ER- PR- HER2- Ki67 any
ความชุกของเซลล์ (ร้อยละ)	40-50	20-30		15-20	10-20
Histological grade	Well differentiated (grade I)	Moderately differentiated (grade II)		Little differentiated (grade III)	Little differentiated (grade III)
พยากรณ์โรค (prognosis)	ดี	ปานกลาง		แย่	แย่
การตอบสนองต่อการรักษา	Endocrine	Endocrine chemotherapy	Endocrine chemotherapy target therapy	Target therapy chemotherapy	Chemotherapy PARP inhibitors

ER: estrogen receptor, PR: progesterone receptor, HER2: human epidermal growth factor receptor2, TN: triple negative breast cancer, basal-like

นอกจากการพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาของมะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes จะแตกต่างกันดังที่กล่าวมาแล้ว การศึกษาในปัจจุบันยังพบว่าภาพทางรังสีวิทยาของมะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes นั้นมีลักษณะบางอย่างที่แตกต่างกัน ทำให้สามารถบอกความน่าจะเป็นของแต่ละ molecular subtypes ได้จากภาพทางรังสีวิทยาเช่นกัน

มะเร็งเต้านมชนิด luminal

มะเร็งเต้านมชนิด luminal ซึ่งมี estrogen receptor เป็นบวก พบได้ถึงร้อยละ 70 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด โดยมะเร็งเต้านมชนิดนี้จะมีการพยากรณ์ของโรคดีกว่ามะเร็งเต้านมชนิดอื่น โดยมะเร็งเต้านมชนิด luminal จะแบ่งเป็น 2 ชนิดคือมะเร็งเต้านมชนิด luminal A และมะเร็งเต้านมชนิด luminal B

มะเร็งเต้านมชนิด luminal A เป็นมะเร็งที่มักพบในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือน และพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด โดยรวมเป็นมะเร็งเต้านมที่มีการพยากรณ์โรคดี ในขณะที่มะเร็ง

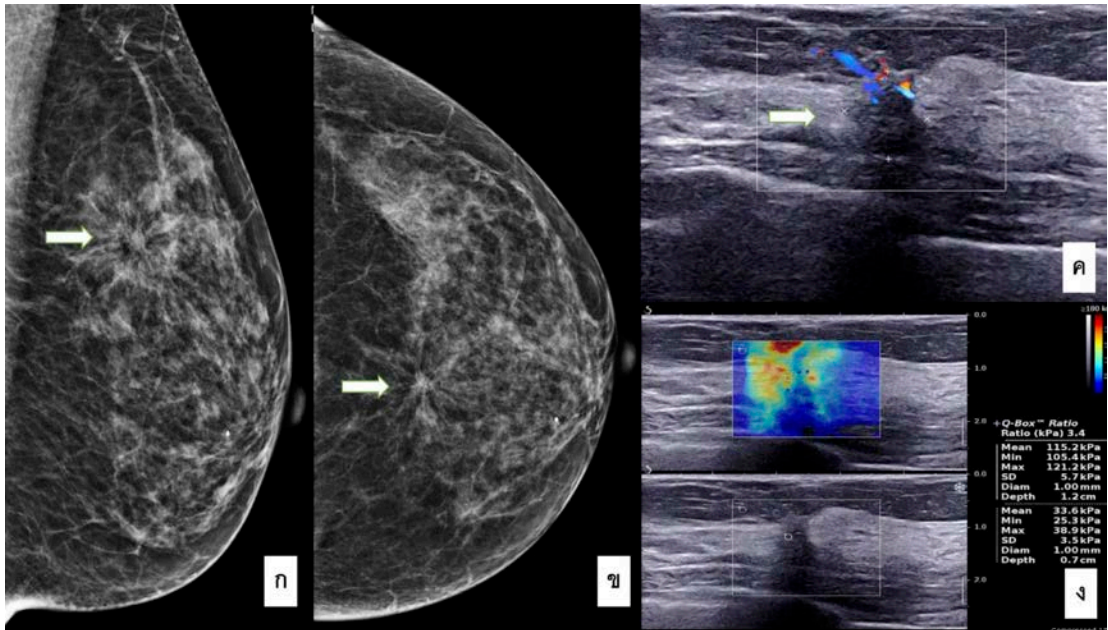
เต้านมชนิด luminal B เป็นมะเร็งเต้านมที่มักจะมีการแสดงของค่า proliferation และอัตราการเกิดซ้ำของมะเร็งที่สูงกว่ามะเร็งเต้านมชนิด luminal A อย่างไรก็ตามมะเร็งเต้านมชนิด luminal B จะตอบสนองต่อการให้การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนได้ดีกว่าและพบการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์ (pathologic complete response, pCR) ได้มากกว่ามะเร็งชนิด luminal A⁽⁶⁻⁸⁾ ดังนั้นการแยกระหว่างมะเร็งเต้านมชนิด luminal A และ luminal B จึงมีความสำคัญเพื่อช่วยในการตัดสินใจในการวางแผนการรักษา เช่น ระยะเวลาในการให้ยาต้านฮอร์โมนหรือการพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน⁽²⁾

ลักษณะภาพแมมโมแกรมของมะเร็งเต้านมชนิด luminal

มะเร็งเต้านมชนิด luminal มักจะเห็นเป็นก้อนที่มีรูปร่าง irregular ที่ไม่มีหินปูนร่วมด้วย^(9,10) ยกเว้นในกรณีของมะเร็งเต้านมชนิด luminal B ที่มี HER2+ จะพบมีหินปูนร่วมด้วยได้ มะเร็งเต้านมชนิด luminal A โดยส่วนใหญ่มักจะเห็นเป็นก้อนที่มีขอบยื่นแหลมในภาพแมมโมแกรม (spiculated mass) ร่วมกับ architectural distortion ซึ่งเป็นลักษณะที่บ่งถึงการเป็นมะเร็ง โดยพบว่าลักษณะก้อนที่มีขอบยื่นแหลมมักจะมีความสัมพันธ์กับมะเร็งเต้านมที่มีค่า Ki67 ต่ำ แต่อย่างไรก็ตามลักษณะเช่นนี้ยังสามารถพบได้ในมะเร็งเต้านมชนิด luminal B และ HER2+^(6, 7) ในขณะที่มะเร็งเต้านมชนิด luminal B มักจะเห็นเป็นก้อนที่มีขอบเขตไม่ชัดเจน (indistinct) มีขอบยื่นแหลม (spiculated) หรือมีขอบหยักหยักขนาดเล็ก (microlobulated) แต่มักจะไม่พบร่วมกับ architectural distortion⁽⁶⁾ (รูปที่ 2)

ลักษณะภาพอัลตราซาวด์ของมะเร็งเต้านมชนิด luminal

มะเร็งเต้านมชนิด luminal จะให้ลักษณะเป็นก้อนที่มีรูปร่าง irregular, ขอบเขต non circumscribed และ posterior acoustic shadowing โดยพบว่ามะเร็งเต้านมชนิด luminal B มักจะมี increased internal vascularity ร่วมด้วย⁽¹¹⁾ (รูปที่ 1 และ 2)



รูปที่ 1. ผู้ป่วยหญิงอายุ 56 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมชนิด luminal A ก. และ ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO และ CC แสดงให้เห็น an irregular spiculated isodense mass at left upper mid part without associated calcification (ลูกศร) ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดง an irregular spiculated hypoechoic mass with internal vascularity at left upper mid part (ลูกศร) ง. เป็นภาพ shear wave elastography แสดงลักษณะของ rim stiffness

ลักษณะภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของมะเร็งเต้านมชนิด luminal

มะเร็งเต้านมชนิด luminal มักจะให้ลักษณะเป็นก้อนที่มีรูปร่าง irregular ร่วมกับขอบเขตยื่นแหลม และมี enhancement (enhancing irregular mass with spiculated margin) และมักจะไม่พบ rim enhancement⁽¹²⁾ โดยจากหลายการศึกษาพบว่ามะเร็งเต้านมชนิด luminal ที่มี HER2- มักจะไม่พบรอยโรคที่ตำแหน่งอื่นของเต้านม (multifocal or multicentric disease) และไม่พบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ (รูปที่ 2)

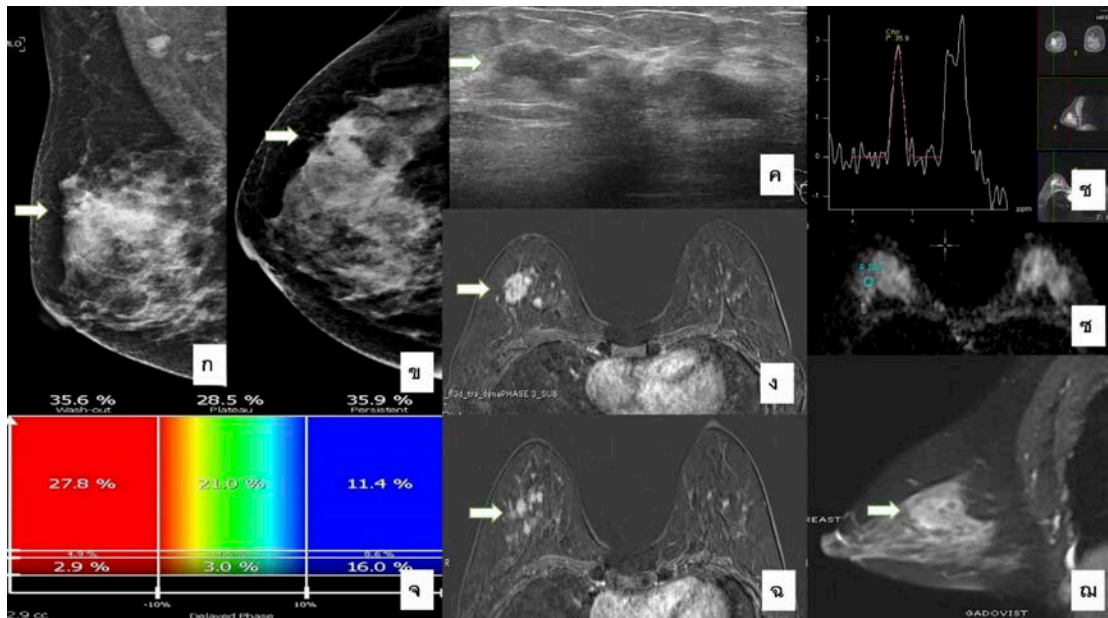
แต่อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมชนิด luminal B มักจะพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ได้มากกว่ามะเร็งเต้านมชนิด luminal A และพบรอยโรคที่ตำแหน่งอื่นได้มากกว่า luminal A ถึง 2.8 เท่า⁽¹³⁾ โดยการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเต้านมก่อนการผ่าตัดสามารถประเมินการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ได้ดีกว่าในมะเร็งเต้านมชนิด luminal B โดยมีค่าทำนายผลบวก (positive predictive value, PPV) สูงกว่าในมะเร็งเต้านมชนิด luminal A อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 76 vs ร้อยละ 28)⁽¹⁴⁾

เนื่องจากมะเร็งเต้านมชนิด luminal A มักจะพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ไม่มากนัก จึงมีการศึกษาเพิ่มเติมของ Kato และคณะ⁽¹⁵⁾ ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด luminal

A ที่มี clinically node-negative โดยใช้ค่า apparent diffusion coefficient (ADC) ในก้อนมะเร็งเต้านมชนิด luminal A และพบว่าค่า ADC ที่ต่ำของก้อนมะเร็งมีความไวสูงในการบ่งบอกว่าน่าจะมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ รวมถึงมีค่าการทำนายผลลบสูง (negative predictive value, NPV) เช่นกัน ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด luminal A ที่มีค่า ADC สูงในอนาคตอาจจะสามารถละเว้นการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้แบบเซนทิเนลได้

การแพร่กระจายของตัวโรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด luminal

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด luminal มักจะมีการกลับเป็นซ้ำของตัวโรคในช่วงเวลาระหว่าง 5 ถึง 15 ปีภายหลังจากการรักษา โดยบริเวณที่มักจะมีการแพร่กระจายของตัวโรคได้มากที่สุดคือกระดูก และรองลงมาคือสมอง ตับ และปอด^(16, 17)



รูปที่ 2. ผู้ป่วยหญิงอายุ 49 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมชนิด luminal B ก. และ ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO และ CC พบ an irregular indistinct hyperdense mass at right upper outer quadrant (ลูกศร) ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดง an irregular indistinct hypoechoic mass at right upper outer quadrant (ลูกศร) ง., ฉ. และ ฉ. เป็นภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเต้านม (subtracted post contrast T1FS image) พบเป็น an irregular indistinct heterogeneous enhancing mass at right upper outer quadrant with satellite nodules (ลูกศรในภาพ ฉ.) จ. เป็นภาพแสดง volume kinetic curve enhancement ให้ลักษณะเป็น washout pattern ร้อยละ 35.6 ข. เป็นภาพ MR spectroscopy แสดงให้เห็น increase choline peak ในตัวก้อนมะเร็ง ช. เป็นภาพ ADC map แสดงให้เห็นค่า ADC ที่ต่ำในตัวก้อนมะเร็ง

มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched (HER2+ tumor)

มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched เป็นมะเร็งเต้านมที่พบได้ประมาณร้อยละ 12-20 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด มะเร็งชนิดนี้จะพบ overexpression ของ Erb-B2 (HER2) oncogene และมีระดับของ estrogen receptor ที่ต่ำ นอกจากนี้ยังพบว่า HER2-oncogene เป็นตัวบ่งชี้การพยากรณ์โรคที่สำคัญในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพราะบ่งถึงอัตราการรอดจากมะเร็ง (disease free survival, DFS) และอัตราการอยู่รอดโดยรวม (overall survival, OS) ของผู้ป่วย⁽⁶⁾

มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched มักจะพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ได้มากและมี histological grade ที่สูง⁽⁷⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า HER2+ overexpression เกี่ยวข้องกับการที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงที่ก้อนมะเร็งมากขึ้นเนื่องจากการผลิต vascular endothelial growth factor (VEGF) เพิ่มมากขึ้น⁽¹⁸⁾

ลักษณะภาพแมมโมแกรมของมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched

มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched มักจะเห็นเป็นก้อนร่วมกับหินปูน หรืออาจจะพบเป็นหินปูนเพียงอย่างเดียว โดยลักษณะของหินปูนอาจจะเป็นแบบ pleomorphic, fine linear หรือ fine linear branching⁽¹⁹⁾ และขอบเขตของก้อนมักจะเป็นแบบขอบยื่นแหลม (spiculated) หรือขอบไม่เรียบ (non-circumscribed)⁽⁶⁾ (รูปที่ 3) นอกจากนี้ยังพบว่าความหนาแน่นของเนื้อเยื่อเต้านมที่เพิ่มขึ้นมักเกี่ยวข้องกับการเพิ่มโอกาสในการพบ overexpression ของ HER2⁽⁷⁾

ลักษณะภาพอัลตราซาวด์ของมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched

มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched จะให้ลักษณะเป็นก้อนที่มีรูปร่าง irregular ขอบเขต non-circumscribed และ hypoechogenicity ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณก้อน (increased internal vascularity)^(6, 7) (รูปที่ 3) นอกจากนี้ยังพบว่าประมาณหนึ่งในสามของก้อนมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched ให้ลักษณะเป็น echogenic halo และ posterior acoustic enhancement ได้⁽²⁰⁾

ลักษณะภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched

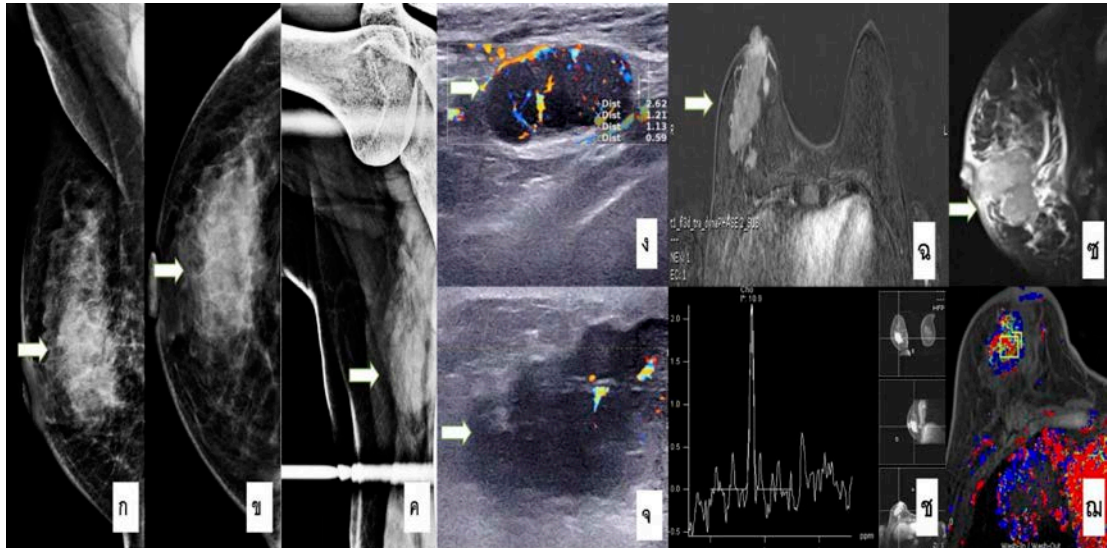
มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched มักจะให้ลักษณะเป็นก้อนที่มีรูปร่าง irregular ร่วมกับขอบเขตยื่นแหลมหรือ non-circumscribed และมีลักษณะเป็น washout kinetic enhancement pattern นอกจากนี้ยังสามารถเป็นลักษณะ non-mass enhancement ในรูปแบบของ linear distribution^(13, 21) โดยพบว่าลักษณะของ internal enhancement pattern เป็นแบบ heterogeneous และค่า ADC ของก้อนมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched มีค่าสูงกว่ามะเร็งเต้านมชนิดอื่น⁽²²⁾ (รูปที่ 3)

มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched มักจะพบรอยโรคที่ตำแหน่งอื่นของเต้านม (multifocal or multicentric disease) ได้มากกว่ามะเร็งชนิด luminal A ถึง 4.1 เท่า⁽¹³⁾ นอกจากนี้ยังมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ได้มากกว่ามะเร็งชนิด luminal A ถึง 2 เท่า⁽²³⁾

สำหรับการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched ด้วยการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าพบว่าสามารถประเมินได้ค่อนข้างแม่นยำพบการประเมินต่ำกว่าความเป็นจริงได้น้อย (underestimation)⁽²⁴⁾

การแพร่กระจายของตัวโรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched

การพยากรณ์โรคในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched ไม่ดีเนื่องจากตัวโรคมักจะอยู่ในระยะที่รุนแรงตั้งแต่แรกเริ่มวินิจฉัย ดังนั้นจึงมักจะมีอาการกลับเป็นซ้ำของตัวโรคในช่วงเวลา 5 ปีแรกภายหลังจากการรักษา และจะพบร่วมกับมีการแพร่กระจายของตัวโรคทั้งบริเวณใกล้เคียงและการแพร่กระจายระยะไกล (locoregional and distant metastases) มะเร็งชนิดนี้พบการแพร่กระจายไปยังตับได้มาก และเกือบร้อยละ 50 ของผู้ป่วยพบการแพร่กระจายไปยังสมองและระบบประสาท⁽¹⁶⁾



รูปที่ 3. ผู้ป่วยหญิงอายุ 50 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched ก. และ ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO และ CC แสดงลักษณะของ an irregular indistinct hyperdense mass contained pleomorphic microcalcifications at right outer mid part (ลูกศร) ค. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า axillary แสดงให้เห็น an enlarged right axillary node with loss of fatty hilum (ลูกศร) ง. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดงให้เห็น an enlarged right axillary node with loss of fatty hilum and hypervascularity (ลูกศร) จ. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดงให้เห็น an irregular indistinct hypoechoic mass with posterior acoustic shadowing and internal calcifications (ลูกศร) ฉ. เป็นภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (subtracted post contrast TIFS image) แสดงให้เห็น an irregular indistinct heterogeneous enhancing mass at right outer mid part with right nipple involvement and satellite nodules (ลูกศร) ข. เป็นภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (sagittal T2FS image) แสดงให้เห็นว่าในตัวก้อนให้ลักษณะ hypointensity (SI) on T2W image ข. เป็นภาพ MR spectroscopy แสดงให้เห็น increased choline peak ในตัวก้อนมะเร็ง ฉ. เป็นภาพแสดง color map ของ volume kinetic curve enhancement พบว่าลักษณะ washout kinetic enhancement pattern ในตัวก้อนมะเร็ง

มะเร็งเต้านมชนิด basal-like หรือ triple negative breast cancer (TNBC)

มะเร็งเต้านมชนิด TNBC พบได้ประมาณร้อยละ 10-20 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด นิยามของมะเร็งเต้านมชนิด TNBC และ มะเร็งเต้านมชนิด basal-like สามารถใช้แทนกันได้เนื่องจากร้อยละ 86 ของมะเร็งเต้านมชนิด TNBC ที่ตรวจพบเป็น basal-like subtype⁽²⁾ จากข้อมูลทางด้านพันธุกรรม (genetic profiling) พบว่า TNBC เป็นมะเร็งเต้านมชนิดที่มีความหลากหลายของก้อนมะเร็งมากที่สุด (heterogeneity of the tumor)⁽²⁵⁾

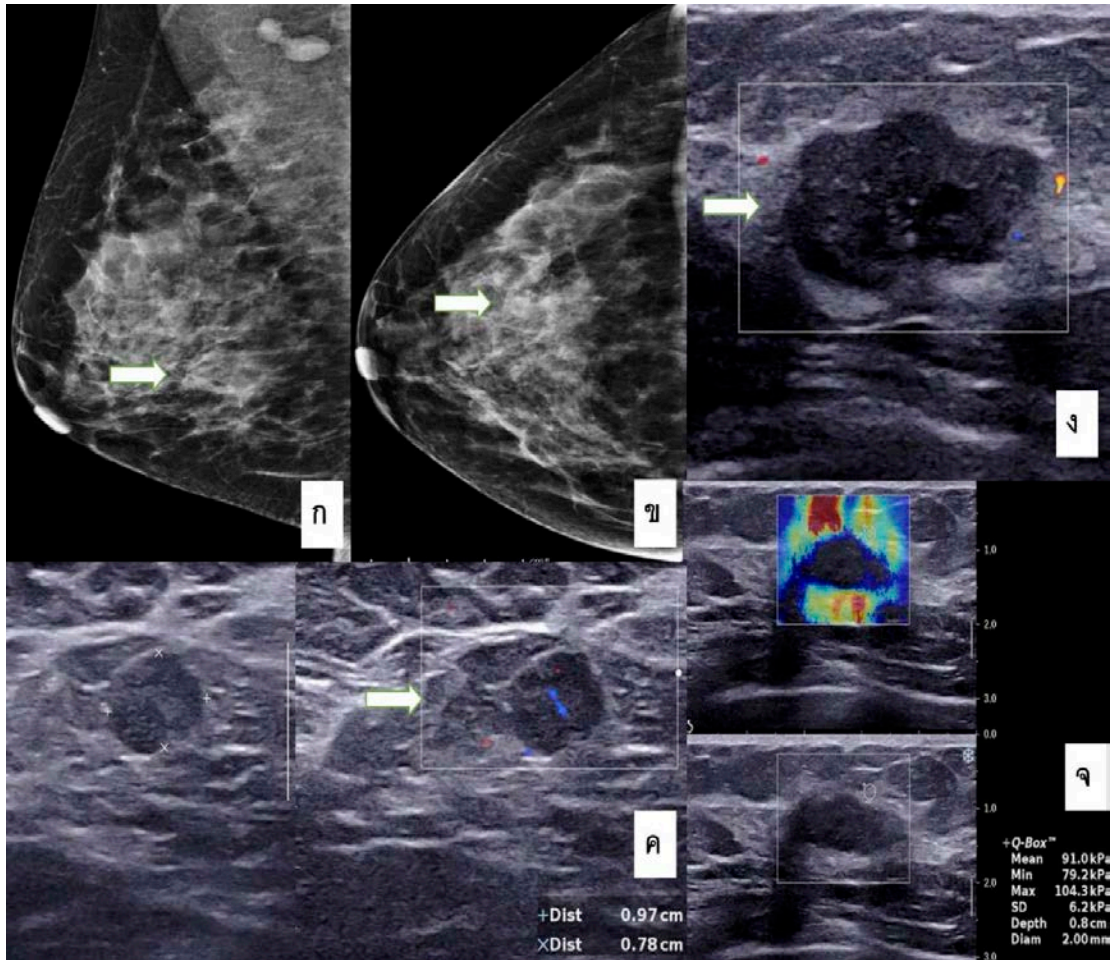
มะเร็งเต้านมชนิด TNBC พบได้บ่อยในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน โดยพบว่าเกือบร้อยละ 20 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด TNBC มักจะพบ BRCA mutation ร่วมด้วยโดยเฉพาะ BRCA1⁽²⁰⁾ สำหรับมะเร็งเต้านมชนิด TNBC การรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดถือเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดมากกว่า 5 มม. ที่อาจจะพบหรือไม่พบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ร่วมด้วย⁽²⁶⁾ และพบอัตราการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์ (pCR) หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรanthracycline/taxane ประมาณร้อยละ 25-35 สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่พบการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์จะมีผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์⁽⁸⁾

ลักษณะภาพแมมโมแกรมของมะเร็งเต้านมชนิด Triple negative (TNBC)

มะเร็งเต้านมชนิด TNBC มักจะเห็นเป็นก้อนที่มีรูปร่างค่อนข้างกลม (round shape) และขอบเรียบ (circumscribed margin) แต่มักจะไม่เห็นหินปูนหรือ architectural distortion ร่วมด้วย ลักษณะของก้อนที่ค่อนข้างกลมและมีขอบเรียบมักจะพบในก้อนมะเร็งที่มี histological grade สูง (รูปที่ 4) และการที่ไม่พบหินปูนร่วมด้วยในก้อนมะเร็งอาจจะเกิดจากก้อนมะเร็งชนิด TNBC มีการเจริญเติบโตเร็วทำให้ข้ามผ่านช่วงที่เป็นระยะไม่ลุกลาม (in-situ stage)^(27, 28)

ลักษณะภาพอัลตราซาวด์ของมะเร็งเต้านมชนิด TNBC

มะเร็งเต้านมชนิด TNBC จะให้ลักษณะเป็นก้อนที่มีรูปร่างกลมหรือวงรี (round/oval) ขอบเขต non-circumscribed, hypoechogenicity และ posterior acoustic enhancement (รูปที่ 4) อย่างไรก็ตามสามารถพบลักษณะขอบเขตแบบ circumscribed ได้มากถึงร้อยละ 20 และลักษณะ parallel orientation ได้มากกว่าร้อยละ 50 ทำให้อาจเกิดการวินิจฉัยผิดว่าเป็นรอยโรคชนิดธรรมดา (benign lesion) เช่น fibroadenoma, complicated cysts หรือ hematoma ได้^(7, 29-31) ดังนั้นการใช้ขนาดของก้อนที่มีลักษณะแบบ benign appearance มาช่วยตัดสินใจในการส่งตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาจึงอาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽¹⁹⁾



รูปที่ 4. ผู้ป่วยหญิงอายุ 46 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมชนิด triple negative ก. และ ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO และ CC แสดงให้เห็น a partially circumscribed isodense mass at right lower outer quadrant (ลูกศร) ร่วมกับมี few right axillary nodes with loss of fatty hilum ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดงให้เห็น a 0.8x1.0 ซม. right axillary node with loss of fatty hilum (ลูกศร) ง. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดง an oval partially circumscribed heterogeneous hypoechoic mass with posterior acoustic enhancement and minimal peripheral vascularity (ลูกศร) จ. เป็นภาพ shear wave elastography แสดงให้เห็นลักษณะ rim stiffness บริเวณขอบของก้อนมะเร็ง

ลักษณะภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของมะเร็งเต้านมชนิด TNBC

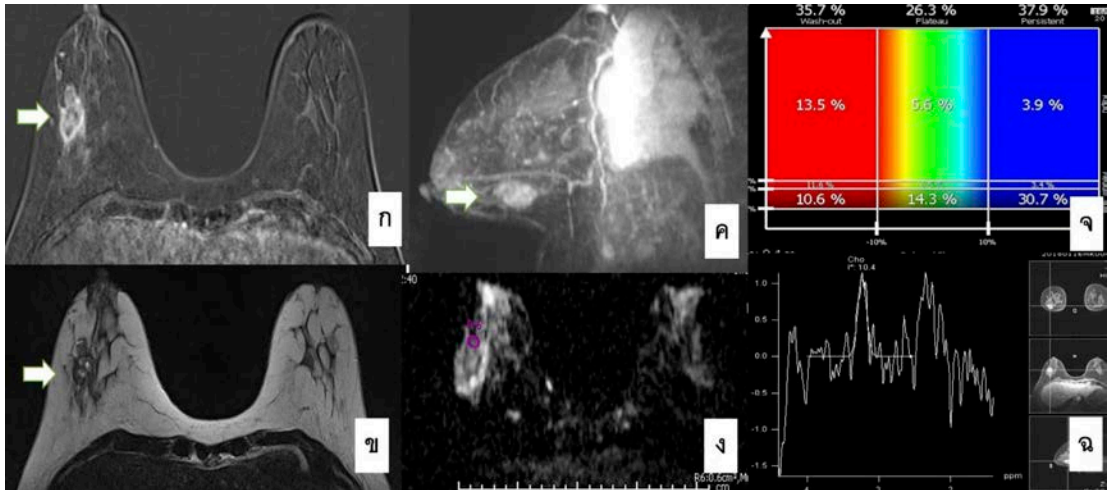
มะเร็งเต้านมชนิด TNBC มักจะให้ลักษณะเป็นก้อนที่มีรูปร่างกลมหรือวงรี ขอบเขตเป็นขอบยื่นแหลม (spiculated) แต่พบลักษณะขอบเขตแบบ circumscribed ได้ประมาณร้อยละ 10-20 มะเร็งเต้านมชนิด TNBC มักจะมีขนาดใหญ่และพบการตายของเนื้อเยื่อ (tumor necrosis) ได้มากกว่ามะเร็งเต้านมชนิดอื่น^(30, 32)

ลักษณะ rim enhancement ร่วมกับ high signal intensity on T2-weighted image ซึ่งเกิดจาก central necrosis ของก้อนมะเร็งพบได้บ่อยในมะเร็งเต้านมชนิด TNBC⁽²²⁾ นอกจากนี้จะพบลักษณะเป็น

washout kinetic enhancement pattern ได้มากร่วมกับมี peritumoral edema^(7, 12, 22) (รูปที่ 5)

โดยส่วนใหญ่มะเร็งเต้านมชนิด TNBC มักจะให้ลักษณะรอยโรคเป็น unifocal แต่สามารถให้ลักษณะเป็นแบบรอยโรคหลายตำแหน่ง (multicentric disease) ได้ประมาณร้อยละ 20-25^(13, 30)

การตรวจเต้านมด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหลังจากการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด TNBC มีค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) สูงถึงร้อยละ 60⁽³³⁾



รูปที่ 5. เป็นภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative ก. เป็นภาพ subtracted post contrast T1FS image ค. เป็นภาพ MIP image แสดงให้เห็น an oval shape heterogeneous enhancing mass at right outer mid part with rim enhancement (ลูกศร) ข. เป็นภาพ T2W image แสดงให้เห็นว่าบางส่วนของก้อนมะเร็งให้ลักษณะเป็น hypersignal intensity (SI) ซึ่งอาจจะบ่งถึง tumor necrosis ง. เป็นภาพ ADC map แสดงให้เห็นว่าก้อนมะเร็งมีค่า ADC ที่ต่ำ (restricted diffusion) จ. เป็นภาพแสดง volume kinetic enhancement แสดงให้เห็นลักษณะเป็น washout enhancement pattern ในตัวก้อนมะเร็ง ฉ. เป็นภาพ MR spectroscopy แสดงให้เห็นว่ามี increased choline peak ในก้อนมะเร็ง

การแพร่กระจายของตัวโรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด TNBC

การแพร่กระจายของตัวโรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกลุ่มนี้จะแตกต่างจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดอื่น โดยจะมีความเสี่ยงในการแพร่กระจายของตัวโรคได้มากในช่วงสามปีแรกหลังจากได้รับการวินิจฉัยและอัตราการแพร่กระจายของตัวโรคจะลดลงหลังจากนั้น ดังนั้นการตรวจทางรังสีวิทยาเพื่อประเมินการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังส่วนต่าง ๆ ตั้งแต่แรกจึงมีความสำคัญมากในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดนี้^(7, 34)

การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมชนิด TNBC มักจะพบที่ระบบประสาทและปอดได้บ่อย และพบบริเวณกระดูกและตับได้น้อยกว่า⁽³⁵⁾ หากพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ระบบประสาทผู้ป่วยจะมี median survival น้อยกว่า 6 เดือน⁽⁶⁾

ทิศทางในอนาคตของการตรวจทางรังสีวิทยาสำหรับมะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes

มะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes จะมีลักษณะบางอย่างเฉพาะที่สามารถใช้ในการแยกมะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว อย่างไรก็ตามความถูกต้องแม่นยำอาจจะยังไม่มากนัก

ปัจจุบันได้มีการใช้ radiomics ซึ่งเป็นเทคโนโลยีที่มีการดึงข้อมูลในรูปแบบเชิงปริมาณ (quantitative features) ของภาพทางรังสีวิทยาเพื่อนำมาใช้ในการวิเคราะห์ร่วมกับข้อมูลทางคลินิกในการช่วยแยกมะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes จากการศึกษาของ Leithner และคณะ⁽³⁶⁾ พบว่าการใช้ radiomics มีความแม่นยำในการแยกมะเร็งเต้านมในแต่ละ molecular subtypes ได้มากถึงร้อยละ 81-89 นอกจากนี้ปัจจุบันยังมีการประยุกต์ใช้วิธี deep learning ร่วมกับ radiomics เพื่อให้มีความแม่นยำมากขึ้นในการใช้งานทางด้านรังสีวิทยาทั้งในแง่การแยกชนิดของ molecular subtypes การทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและการทำนายผลลัพธ์เรื่องการอยู่รอด (survival outcome)^(8, 37)

ในอนาคตอันใกล้ radiomics parameters ร่วมกับ deep learning algorithm และ artificial intelligence (AI) อาจจะกลายเป็น surrogate markers ที่ช่วยให้การรักษามะเร็งเต้านมมีประสิทธิภาพมากขึ้น^(7, 8)

บทสรุป

ถึงแม้ว่าลักษณะภาพทางรังสีวิทยาของมะเร็งเต้านมในแต่ละ molecular subtypes จะมีส่วนที่คล้ายคลึงกัน แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าลักษณะบางอย่างเป็นลักษณะเฉพาะตัวของมะเร็งเต้านมในแต่ละ molecular subtypes การตรวจทางรังสีวิทยาเต้านมมีส่วนช่วยในการประเมินผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งในแง่ของการช่วยจำแนก molecular subtypes การตอบสนองต่อการรักษาและการพยากรณ์โรค รวมถึงเป็น imaging biomarkers ที่จะช่วยให้การรักษามะเร็งเต้านมมีประสิทธิภาพมากขึ้น

ตารางที่ 2. แสดงลักษณะภาพทางรังสีวิทยาของมะเร็งเต้านมในแต่ละ molecular subtypes^(6-8, 22)

Molecular subtypes	Luminal A	Luminal B	HER2-enriched	TNBC
แมมโมแกรม	ก้อนที่มีรูปร่าง irregular ขอบเขตยื่นแหลม และมักไม่พบหินปูน	ก้อนที่มีรูปร่าง irregular ขอบเขตยื่นแหลม และพบหินปูนได้ในกลุ่ม (HER2+)	ก้อนร่วมกับหินปูน หรืออาจพบเป็นหินปูนเพียงอย่างเดียว โดยลักษณะของหินปูนอาจจะเป็นแบบ pleomorphic, fine linear หรือ fine linear branching	ก้อนที่มีรูปร่างค่อนข้างกลม (round shape) และขอบเรียบ (circumscribed margin) แต่มักจะไม่มีเห็นหินปูนหรือ architectural distortion ร่วมกับ
อัลตราซาวด์	ก้อนที่มีรูปร่าง irregular ขอบเขต non-circumscribed และ posterior acoustic shadowing	ก้อนที่มีรูปร่าง irregular ขอบเขต non-circumscribed และ posterior acoustic shadowing ร่วมกับมีหลอดเลือดมาเลี้ยงเพิ่มขึ้น	ก้อนที่มีรูปร่าง irregular ขอบเขต non-circumscribed และ hypoechogenicity ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณก้อน	ก้อนที่มีรูปร่างกลมหรือวงรี (round/oval), ขอบเขต non-circumscribed, hypoechogenicity และ posterior acoustic enhancement
คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า				
Enhancement pattern	Heterogeneous	Heterogeneous	Heterogeneous	Rim enhancement
รูปร่างของก้อน	Irregular	Irregular	Irregular	Round/oval
ขอบเขตของก้อน	Spiculated	Spiculated/non-circumscribed	Spiculated/non-circumscribed	Smooth
T2 signal intensity	Low/iso	Low/iso	Low	High
ค่า ADC	Mixed results	Lower	Higher	Higher
อื่น ๆ	No peritumoral edema	Multifocal/multicentric Skin nipple areolar extension	Peritumoral edema	Unifocal, peritumoral edema

TNBC: triple negative breast cancer

เอกสารอ้างอิง

1. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61-70.
2. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015;24 Suppl 2:S26-35.
3. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700-12.
4. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30:1541-57.
5. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med* 2016;13:496-504.
6. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *Journal of Breast Imaging* 2020;3:12-24.
7. Awad B, Chandora A, Bassett B, Hermecz B, Woodard S. Classifying Breast Cancer Metastasis Based on Imaging of Tumor Primary and Tumor Biology. *Diagnostics (Basel)* 2023;13.
8. Cho N. Imaging features of breast cancer molecular subtypes: state of the art. *J Pathol Transl Med* 2021;55:16-25.
9. Baré M, Torà N, Salas D, Sentís M, Ferrer J, Ibáñez J, et al. Mammographic and clinical characteristics of different phenotypes of screen-detected and interval breast cancers in a nationwide screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2015;154:403-15.
10. Tamaki K, Ishida T, Miyashita M, Amari M, Ohuchi N, Tamaki N, et al. Correlation between mammographic findings and corresponding histopathology: potential predictors for biological characteristics of breast diseases. *Cancer Sci* 2011;102:2179-85.
11. Rashmi S, Kamala S, Murthy SS, Kotha S, Rao YS, Chaudhary KV. Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings. *Indian J Radiol Imaging* 2018;28:354-61.
12. Galati F, Rizzo V, Moffa G, Caramanico C, Kripa E, Cerbelli B, et al. Radiologic-pathologic correlation in breast cancer: do MRI biomarkers correlate with pathologic features and molecular subtypes? *Eur Radiol Exp* 2022;6:39.
13. Grimm LJ, Johnson KS, Marcom PK, Baker JA, Soo MS. Can breast cancer molecular subtype help to select patients for preoperative MR imaging? *Radiology* 2015;274:352-8.
14. Plaza MJ, Handa P, Esserman LE. Preoperative MRI Evaluation of Axillary Lymph Nodes in Invasive Ductal Carcinoma: Comparison of Luminal A Versus Luminal B Subtypes in a

- Paradigm Using Ki-67 and Receptor Status. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:910-5.
15. Kato F, Kudo K, Yamashita H, Baba M, Shimizu A, Oyama-Manabe N, et al. Predicting metastasis in clinically negative axillary lymph nodes with minimum apparent diffusion coefficient value in luminal A-like breast cancer. *Breast Cancer* 2019;26:628-36.
 16. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget* 2017;8:27990-6.
 17. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:3271-7.
 18. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
 19. Shaikh S, Rasheed A. Predicting Molecular Subtypes of Breast Cancer with Mammography and Ultrasound Findings: Introduction of Sono-Mammometry Score. *Radiol Res Pract* 2021;2021:6691958.
 20. Zhang L, Li J, Xiao Y, Cui H, Du G, Wang Y, et al. Identifying ultrasound and clinical features of breast cancer molecular subtypes by ensemble decision. *Sci Rep* 2015;5:11085.
 21. Navarro Vilar L, Alandete Germán SP, Medina García R, Blanc García E, Camarasa Lillo N, Vilar Samper J. MR Imaging Findings in Molecular Subtypes of Breast Cancer According to BIRADS System. *Breast J* 2017;23:421-8.
 22. Ab Mumin N, Ramli Hamid MT, Wong JHD, Rahmat K, Ng KH. Magnetic Resonance Imaging Phenotypes of Breast Cancer Molecular Subtypes: A Systematic Review. *Acad Radiol* 2022;29 Suppl 1:S89-s106.
 23. Ha R, Jin B, Mango V, Friedlander L, Miloshev V, Malak S, et al. Breast cancer molecular subtype as a predictor of the utility of preoperative MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:1354-60.
 24. Mukhtar RA, Yau C, Rosen M, Tandon VJ, Hylton N, Esserman LJ. Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy MRI phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Ann Surg Oncol* 2013;20:3823-30.
 25. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750-67.
 26. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-59.
 27. Dogan BE, Turnbull LW. Imaging of triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 6:vi23-9.

28. Lamb PM, Perry NM, Vinnicombe SJ, Wells CA. Correlation between ultrasound characteristics, mammographic findings and histological grade in patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Clin Radiol* 2000;55:40-4.
29. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, et al. Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology* 2008;246:367-75.
30. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1160-6.
31. Krizmanich-Conniff KM, Paramagul C, Patterson SK, Helvie MA, Roubidoux MA, Myles JD, et al. Triple receptor-negative breast cancer: imaging and clinical characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:458-64.
32. Youk JH, Son EJ, Chung J, Kim JA, Kim EK. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes. *Eur Radiol* 2012;22:1724-34.
33. Weber JJ, Jochelson MS, Eaton A, Zabor EC, Barrio AV, Gemignani ML, et al. MRI and Prediction of Pathologic Complete Response in the Breast and Axilla after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Am Coll Surg* 2017;225:740-6.
34. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275-81.
35. Chikarmane SA, Tirumani SH, Howard SA, Jagannathan JP, DiPiro PJ. Metastatic patterns of breast cancer subtypes: what radiologists should know in the era of personalized cancer medicine. *Clin Radiol* 2015;70:1-10.
36. Leithner D, Horvat JV, Marino MA, Bernard-Davila B, Jochelson MS, Ochoa-Albiztegui RE, et al. Radiomic signatures with contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the assessment of breast cancer receptor status and molecular subtypes: initial results. *Breast Cancer Res* 2019;21:106.
37. Lee SH, Park H, Ko ES. Radiomics in Breast Imaging from Techniques to Clinical Applications: A Review. *Korean J Radiol* 2020;21:779-92.

อุปกรณ์นำทางเข็มสำหรับ เครื่องอัลตราซาวด์ เพื่อการเจาะน้ำไขสันหลัง [point-assisted spinal sonography (PASS™) for lumbar puncture]

เกศชาดา เอื้อไพโรจน์กิจ

บทนำ

การเจาะน้ำไขสันหลังเป็นหัตถการทางการแพทย์ที่มีความจำเป็น เพื่อให้ได้น้ำไขสันหลังสำหรับการตรวจ วินิจฉัย การพยากรณ์โรค หรือเพื่อให้ยาเข้าสู่ช่องน้ำไขสันหลังสำหรับการรักษาโรค ลดความเจ็บปวด หรือระงับความรู้สึกสำหรับผ่าตัด การทำหัตถการมีโอกาสประสบความสำเร็จสูง ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อการรักษาหรือทำให้เกิดผลแทรกซ้อนได้

มีปัญหการเจาะน้ำไขสันหลังอย่างไร

การสอดเข็มเข้าสู่ช่องน้ำไขสันหลังเพื่อใช้วินิจฉัยโรคหรือฉีดยา เพื่อวัตถุประสงค์ต่าง ๆ เช่น สำหรับให้ยาชาเพื่อผ่าตัด หรือให้ยาเคมีบำบัด โดยทั่วไปแล้ว การสอดเข็มเข้าสู่ช่องน้ำไขสันหลังต้องใช้วิธีการคลำปุ่มกระดูกบริเวณสะโพกและกระดูกสันหลัง ร่วมกับการคาดคะเนช่องกระดูกสันหลังส่วนเอวระดับที่ 2-3 หรือ 3-4 ซึ่งหากการคาดคะเนผิดพลาดอาจเกิดการบาดเจ็บต่อไขสันหลังได้⁽¹⁾ นอกจากนั้นหัตถการอาจไม่ประสบความสำเร็จหรือไม่ได้น้ำไขสันหลังตามแผนการรักษา

อุปสรรคในการสอดเข็มเข้าสู่ช่องน้ำไขสันหลังโดยวิธีการคลำปุ่มกระดูกสะโพก ได้แก่

1. มีการเพิ่มขึ้นของ body mass index ทำให้การคลำปุ่มกระดูกเพื่อหาตำแหน่งได้ไม่ชัดเจน ทำการจัดทำที่เอื้ออำนวยต่อการทำหัตถการได้ยาก และการประมาณความลึกจากผิวหนังถึงช่องน้ำไขสันหลังที่เหมาะสมทำได้ยาก (รูปที่ 1)



2. ผู้ที่มีหลังคด ทำให้ปิดกั้นทางผ่านของเข็มเข้าสู่ช่องน้ำไขสันหลัง
3. มีพยาธิสภาพบริเวณกระดูกสันหลัง เช่น มีข้อกระดูกเสื่อม เคยมีการบาดเจ็บของกระดูกสันหลัง หรือเคยรับการผ่าตัดบริเวณนี้มาก่อน
4. มีความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด เช่น ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ มีภาวะที่ต้องได้รับยาป้องกันเลือดแข็งตัว ซึ่งอาจไม่ได้หยุดยามาก่อนทำหัตถการ การสอดเข็มเข้าสู่ช่องน้ำไขสันหลังอาจเกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อหรือกระดูกทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกภายในช่องกระดูกสันหลัง โดยเฉพาะการพยายามสอดเข็มหลายครั้ง เลือดที่ขยายปริมาตรภายในสามารถกดเบียดและก่อให้เกิดอันตรายต่อไขสันหลังและเส้นประสาทบริเวณนั้น⁽²⁾
5. เกิดความผิดพลาดของการระบุระดับของกระดูกสันหลังโดยการคลำบนผิวหนัง ทำให้ตำแหน่งของการสอดเข็มคลาดเคลื่อนได้บ่อย ทำให้เพิ่มโอกาสเกิดการบาดเจ็บต่อไขสันหลังและเนื้อเยื่อใกล้เคียง
6. ขึ้นกับความชำนาญและประสบการณ์ของแพทย์ผู้ทำหัตถการ



รูปที่ 1. ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวมาก ทำให้การเจาะน้ำไขสันหลังโดยการหาตำแหน่งด้วยวิธีการคลำปุ่มกระดูกทำได้ยาก

มีวิธีที่ช่วยให้เจาะน้ำไขสันหลังได้สำเร็จหรือไม่

การใช้อัลตราซาวด์เพื่อช่วยในการวินิจฉัยหรือการทำหัตถการทางการแพทย์ในปัจจุบัน มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในเวชปฏิบัติ โดยการสแกนภาพเพื่อหาตำแหน่งในการเข้าถึงช่องน้ำไขสันหลัง⁽³⁾ จึงเป็นหนึ่งในวิธีที่เพิ่มโอกาสทำให้ทำหัตถการได้สำเร็จ โดยสามารถระบุตำแหน่งของการสอดเข็ม ทิศทาง และความลึกของ

การสอดเข็มได้อย่างถูกต้องแม่นยำขึ้น^(4, 5) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่ไม่สามารถระบุตำแหน่งโดยวิธีการคลำตำแหน่งบนผิวหนัง⁽⁶⁾

การใช้อัลตราซาวด์ช่วยในการทำหัตถการระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนนี้ โดยรวมแบ่งได้เป็น 2 เทคนิค คือ เทคนิคการสอดเข็มพร้อมไปกับภาพอัลตราซาวด์ (real-time) กับเทคนิคการหาภาพล่วงหน้าเพื่อหาตำแหน่งสำหรับการสอดเข็ม (pre scan) เทคนิคการสอดเข็มแบบ real-time จะสแกนภาพในแนว sagittal บริเวณด้านข้างของ spinous process เพื่อให้เห็น interlaminar space ซึ่งการใช้วิธีนี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ การจับภาพของเข็มขณะสอดเข็มเข้าสู่ช่อง interlaminar ทำได้ยาก เพราะบริเวณนี้มีกระดูกสันหลังท่อนหุ้มและบดบังการสะท้อนคลื่นเสียงในเนื้อเยื่อส่วนลึก มีผลทำให้ภาพสแกนไม่ชัดเจน ได้แก่ คุณภาพของภาพสแกนโดยอัลตราซาวด์ ชนิดของเข็มที่มีผลต่อการสะท้อนของคลื่นเสียงของอัลตราซาวด์ ความหนาของชั้นใต้ผิวหนังที่คลื่นเสียงจะเข้าถึงช่องน้ำไขสันหลังได้ การสอดเข็มแบบ real-time อาจต้องการใช้ภาพสแกนคุณภาพสูง เพื่อให้ปรากฏภาพการเคลื่อนเข็มเข้าสู่เนื้อเยื่อชั้นต่าง ๆ โดยหลีกเลี่ยงการบาดเจ็บ ซึ่งวิธีทำแบบ real-time มีข้อจำกัดในการทำมากกว่า ต้องการคุณภาพของภาพสแกนในระดับสูง และมักต้องเป็นผู้ที่มีประสบการณ์ในการทำ

ข้อดีของการสแกนแนวตัดขวาง (transverse view) สำหรับการทำโดยวิธี pre scan ได้แก่

1. บอกตำแหน่งแนวกึ่งกลางได้ชัดเจน ทำให้ทราบการบิดโค้งของกระดูกสันหลัง
2. สามารถระบุส่วนประกอบต่าง ๆ ของกระดูกและเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องได้ง่าย
3. สามารถวัดความลึกจากชั้นผิวหนังถึงช่องน้ำไขสันหลังได้ง่าย

ข้อเสียของการทำโดยวิธี pre-scan ได้แก่

1. ตำแหน่งสอดเข็มที่มองเห็นจากกึ่งกลางของภาพสแกน เป็นตำแหน่งกึ่งกลางของหัวตรวจของอัลตราซาวด์ จึงไม่สามารถกำกับกับการสอดเข็มโดยภาพของอัลตราซาวด์ เนื่องจากต้องเอาหัวตรวจออกพ้นจากผิวหนัง จึงเกิดความคลาดเคลื่อนในการระบุตำแหน่งที่สอดเข็ม

2. เกิดความไม่สะดวกในการทำเครื่องหมายระบุตำแหน่งสำหรับสอดเข็มบนผิวหนังด้วยสี (skin marking)

3. ผู้ทำต้องคาดคะเนทิศทางของเข็มเองในการเข้าสู่ช่องน้ำไขสันหลังซึ่งมีความผิดพลาดได้สูง

4. แรงกดของหัวตรวจบนผิวหนังทำให้การคาดคะเนความลึกจากผิวหนังถึงช่องน้ำไขสันหลังน้อยกว่าความเป็นจริง ทำให้การคาดคะเนความลึกของการสอดเข็มผิดพลาด

วิธีมาตรฐานของการใช้อัลตราซาวด์ช่วยในการสอดเข็มเข้าสู่ช่องน้ำไขสันหลัง ใช้การทำเครื่องหมายด้วยสี โดยวางลงบนผิวหนังบริเวณขอบทั้งสี่ด้านของหัวตรวจ เพื่อแสดงจุดกึ่งกลางของตำแหน่งหัวตรวจแทนตำแหน่งของการสอดเข็ม ในทางปฏิบัติยังมีข้อจำกัดในการใช้งานและมีความคลาดเคลื่อนสูง ซึ่งทำให้ไม่อาจแก้ปัญหาได้อย่างแท้จริง รวมทั้งยังมีข้อจำกัดอื่น ๆ หลายประการ ได้แก่

1. การเตรียมผิวหนังเพื่อให้มีสภาวะไร้อ่อนโดยการขจัดขนหรือแว็กซ์ ซึ่งมักทำให้สีที่วาดบนผิวหนังลบเลือนหรือหายไป

2. การสอดเข็มลงตำแหน่งของสีทำให้เกิดการปนเปื้อนสี สารเคมี หรือเชื้อโรค เข้าสู่ช่องน้ำไขสันหลัง

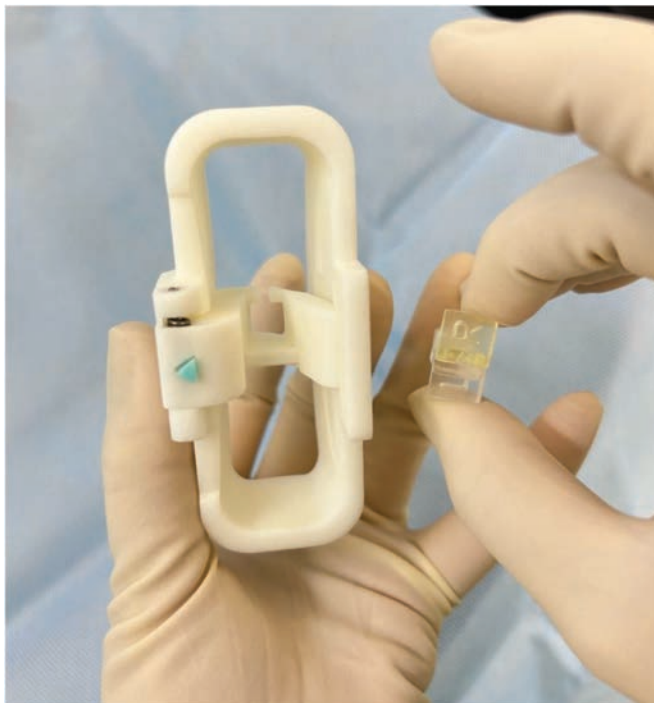
3. การใช้เจลเป็นสื่อกลางระหว่างหัวตรวจกับผิวหนังทำให้ทำเครื่องหมายด้วยสีบนผิวหนังได้ยาก
 4. เจลอาจมีการปนเปื้อนเข้าไปในช่องไขสันหลังขณะสอดเข็ม⁽⁷⁾
 5. หัวตรวจที่ใช้ทำหัตถการเป็นหัวตรวจชนิดความถี่ต่ำซึ่งมีลักษณะโค้ง ทำให้อาจไม่แนบกับผิวหนัง โดยเฉพาะผู้ที่มีร่างกายผอม ทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการทำเครื่องหมายที่ขอบของหัวตรวจ
 6. ประกอบด้วยขั้นตอนต่าง ๆ หลายขั้นตอน ตั้งแต่การตรวจด้วยอัลตราซาวด์ การทำเครื่องหมาย และการเตรียมแบบไร้เชื้อ ทำให้ใช้เวลาในการทำหัตถการนานขึ้น
 7. การสอดเข็มหลังจากการตรวจอัลตราซาวด์จะมีระยะเข็มเข้าสู่ช่องน้ำไขสันหลังที่ลึกขึ้นกว่าที่ประเมินขณะสแกนภาพ เนื่องจากมีการคืนตัวของระยะชั้นใต้ผิวหนังหลังจากนำหัวตรวจออก ทำให้การคาดคะเนผิดพลาด โดยเฉพาะในภาวะอ้วนซึ่งมีชั้นใต้ผิวหนังหนากว่าปกติ
- จากเหตุผลที่กล่าวมาจึงมีความจำเป็นต้องพัฒนาอุปกรณ์เพื่อช่วยกำหนดหรือยืนยันตำแหน่งและทิศทางในการสอดเข็มเพื่อให้เข้าสู่เป้าหมายที่ได้ตรวจสอบไว้โดยเกิดความคลาดเคลื่อนน้อยที่สุด

PASS™ คืออะไร

Point-assisted spinal sonography⁽⁸⁾ หรือ PASS™ คืออุปกรณ์นำทางเข็มที่ใช้ร่วมกับอัลตราซาวด์ เพื่อช่วยการเข้าถึงช่องน้ำไขสันหลังหรือช่องเหนือเยื่อหุ้มสมอง ได้รับการออกแบบโดยคณาจารย์ในภาควิชา วิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ร่วมกับคณาจารย์ในภาควิชาวิศวกรรมเครื่องกล คณะวิศวกรรมศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยใช้อุปกรณ์นี้ร่วมกับอัลตราซาวด์ที่มีคุณภาพสูงเพื่อระบุ ตำแหน่งเข้าถึงช่องไขสันหลัง ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ กรอบ (frame) และส่วนนำทางเข็ม (insert) (รูปที่ 2) ก่อนใช้งานให้เตรียมอุปกรณ์โดยนำส่วนนำ insert สอดเข้าช่องตรงกลางของ frame โดยให้ซีกขวาของ insert (R) อยู่ทางด้านขวาของลูกศร (รูปที่ 3) ซึ่งเป็นส่วนที่ช่วยกำหนดตำแหน่งของการสอดเข็มที่ผิวหนัง ช่วยควบคุม ทิศทางการสอดเข็ม และปรับความลึกของการสอดเข็มให้ถูกต้องยิ่งขึ้น



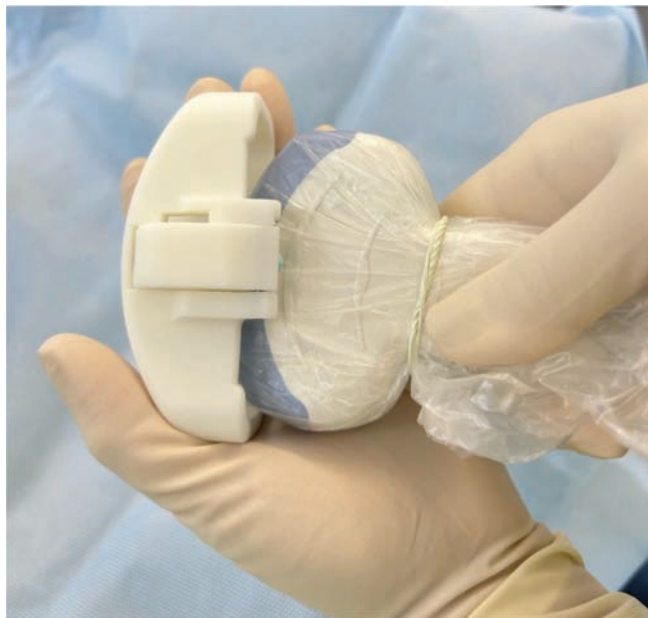
รูปที่ 2. อุปกรณ์ point-assisted spinal sonography (PASS™) ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ กรอบ (frame) และส่วนนำทางเข็ม (insert)



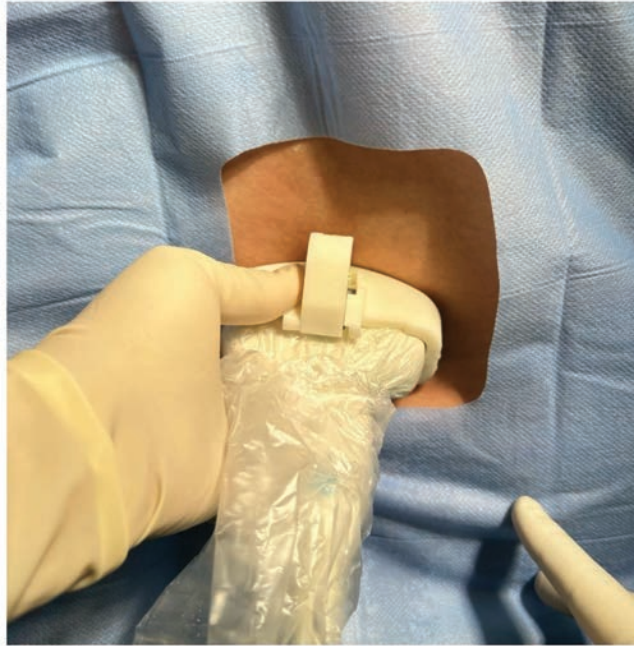
รูปที่ 3. การเตรียมอุปกรณ์ ให้นำส่วนนำ insert สอดเข้าช่องกลางของ frame โดยให้สีขวาของ insert (R) อยู่ทางด้านขวาของลูกศร

ใช้ PASS™ อย่างไร

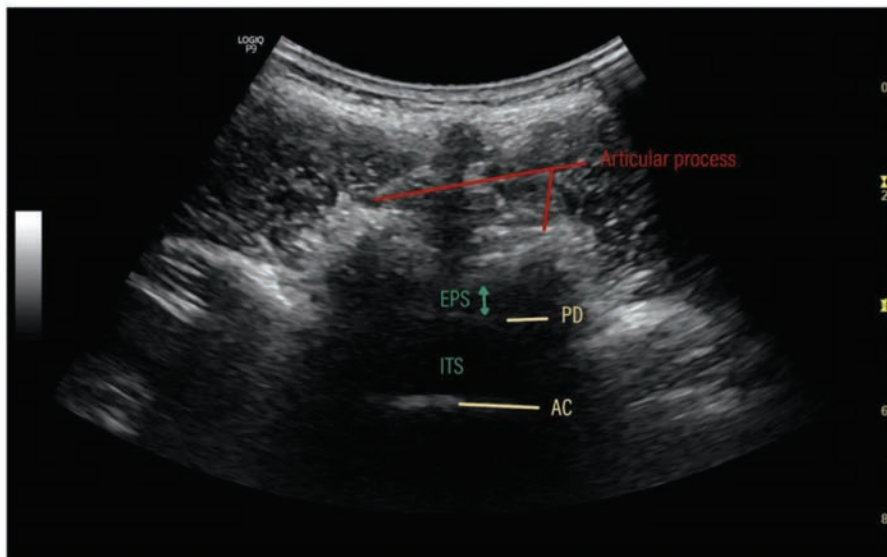
นำอุปกรณ์ PASS™ ในส่วนของกรอบสวมเข้ากับหัวตรวจอัลตราซาวด์ที่ถูกคลุมด้วยถุงหุ้มไร้เชื้อ (รูปที่ 4) หลังจากเตรียมผิวหนังด้วยยาฆ่าเชื้อแล้ว ใช้น้ำเกลือปลอดเชื้อเป็นสื่อกลางแทนการใช้เจลสำหรับตรวจอัลตราซาวด์ แล้วทำการสแกนภาพ บริเวณกระดูกสันหลังจากด้าน caudad แล้วเลื่อนหัวตรวจขึ้นไปทาง cephalad เพื่อหาระดับของช่องไขสันหลังเป้าหมาย (ระดับ L3-L4 หรือ L2-L3) ตำแหน่งที่สามารถสอดเข็มเข้าถึงช่องน้ำไขสันหลังได้นั้น ภาพสแกนใน transverse view (รูปที่ 5) จะเห็น articular process, posterior complex (ซึ่งประกอบด้วย ligamentum flavum, epidural space และ posterior dura), subarachnoid space และ anterior complex (ประกอบด้วย anterior dura, posterior longitudinal ligament และ vertebral body) (รูปที่ 6) ปรับตำแหน่งของหัวตรวจอัลตราซาวด์ที่มีกรอบของ PASS™ สวมอยู่ให้ได้ภาพของโครงสร้างดังกล่าวอยู่ในแนวกึ่งกลางของภาพ เมื่อได้ตำแหน่งที่เหมาะสมแล้ว ทำการวัดระยะจากผิวหนังถึงตำแหน่งช่องน้ำไขสันหลัง สำหรับกรณีตัวอย่างในรูปที่ 1 มีความลึกของช่องน้ำไขสันหลังมากกว่าปกติและทำให้ภาพอัลตราซาวด์ไม่ชัดเท่าที่ควร แต่ยังสามารถประเมินได้ว่า การสอดเข็มเพื่อให้เข้าถึงช่องน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยรายนี้ต้องมีระยะลึกกว่าปกติ (รูปที่ 7)



รูปที่ 4. เมื่อเตรียมอุปกรณ์ PASS™ และหัวตรวจอัลตราซาวด์ในถุงหุ้มไร้เชื้อพร้อมแล้ว สวม frame บนหัวตรวจอัลตราซาวด์ให้แน่นจนทำให้ผิวสัมผัสสำหรับตรวจเรียบเสมอกันเพื่อให้พร้อมใช้สแกนบนผิวหนัง

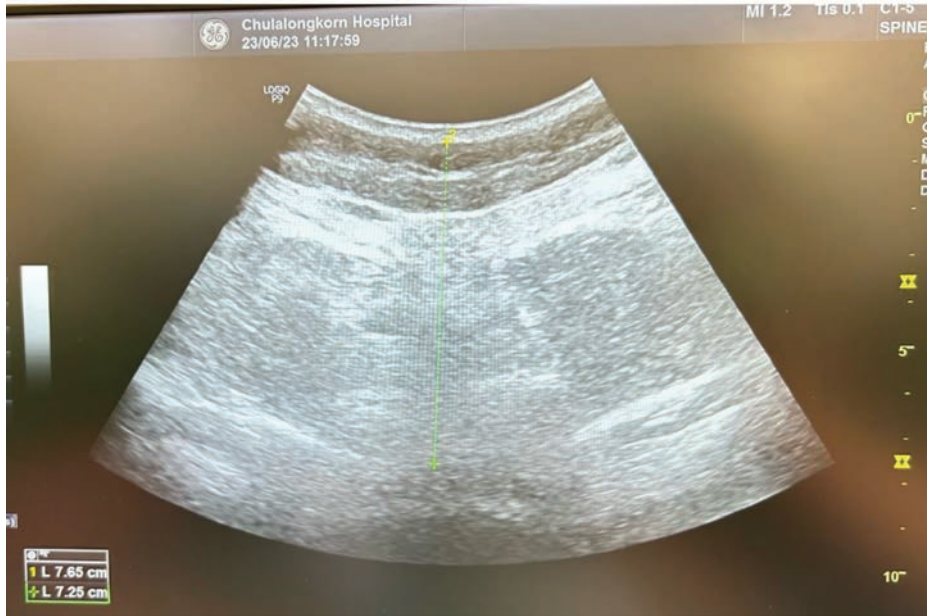


รูปที่ 5. นำอุปกรณ์ที่เตรียมไว้ทำการสแกนภาพแนวขวาง (transverse view) เพื่อแสดงตำแหน่งช่องน้ำไขสันหลังบริเวณกึ่งกลางของภาพ



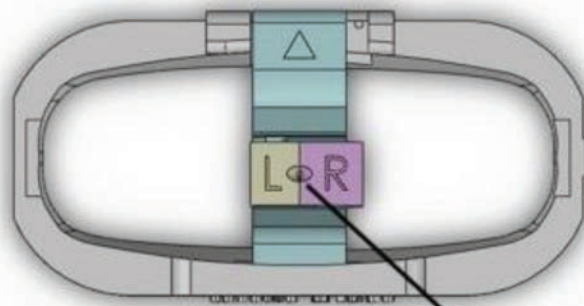
PD = Posterior dura
 AC = Anterior complex
 EPS = Epidural space
 ITS = Intrathecal space

รูปที่ 6. ภาพสแกนบริเวณ interlaminar space ที่สามารถแสดงโครงสร้างในแนวกึ่งกลางจากผิวหนังถึงช่องน้ำไขสันหลัง



รูปที่ 7. วัดระยะทางในภาพสแกนจากผิวหนังถึงช่องน้ำไขสันหลัง (กรณีศึกษาในรูปที่ 1) เพื่อประเมินความลึกของปลายเข็ม ในขณะที่หัวตรวจกดลงบนผิวหนังบริเวณหลัง พบว่าวัดความลึกได้ 7.65 ซม. ซึ่งมีความลึกมากกว่าปกติ

เมื่อสแกนภาพบริเวณ interlaminar space จนได้ตำแหน่งช่องน้ำไขสันหลังอยู่ตรงกลางภาพแล้ว ให้ผู้ทำหัตถการตรึงส่วน frame ของ PASS™ ให้อยู่ในที่เดิมโดยพยายามไม่ให้เกิดการขยับในขณะที่ปลดหัวตรวจออก หลังจากนั้น ส่วนของ insert จะเคลื่อนเข้ามาในแนวกลางของอุปกรณ์ เพื่อช่วยกำหนดตำแหน่งและทิศทางของเข็มให้เข้าสู่ช่องน้ำไขสันหลัง โดยช่องใน insert จะทำหน้าที่เป็นช่องนำเข็ม โดยกำหนดตำแหน่งที่สอดเข็มบนผิวหนังและช่วยควบคุมทิศทางของเข็ม (รูปที่ 8) ผู้ทำหัตถการสามารถคาดคะเนความลึกของเข็มได้จากการวัดระยะในภาพสแกน



ตำแหน่งสอดเข็มบนผิวหนัง

รูปที่ 8. สอดเข็มในตำแหน่งกึ่งกลางของ insert บน ผิวหนังไปตามการนำทางของเครื่องมือในทิศทางเข้าสู่ช่องน้ำไขสันหลังหากต้องการนำ PASS™ ออกจากเข็มสามารถดึง insert ขึ้นด้านขวา (R) เข้าหาตัวเพื่อเปิดช่องให้ถอด PASS™ ออกจากเข็มได้

มีการศึกษาของ PASS™ ในการใช้งานทางคลินิกหรือไม่

การออกแบบในระยะแรก คณะผู้ประดิษฐ์ได้ทำการทดสอบหลักการของอุปกรณ์ในร่างอาจารย์ใหญ่ (soft cadaver) ต่อมาในปี พ.ศ. 2562 ได้พัฒนา PASS™ ต้นแบบ และนำมาศึกษาในผู้มารับการผ่าตัด ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยการระงับความรู้สึกโดยวิธีให้ยาชาทางช่องน้ำไขสันหลัง ซึ่งพบว่า การใช้ PASS™ มีความสะดวกในการทำแบบขั้นตอนเดียว ช่วยลดการปนเปื้อนสีและสารตัวกลาง และกำหนดทิศทางของเข็มไปสู่เป้าหมายได้⁽⁹⁾ ผู้ผลิตใช้กระบวนการฆ่าเชื้อโรคร่วมกันเป็นมาตรฐาน สามารถใช้ส่วนกรอบซ้ำโดยการอบฆ่าเชื้อด้วย ethylene oxide แต่ส่วนนำเข็มควรใช้เพียงครั้งเดียวเพื่อลดการปนเปื้อน PASS™ ทำจากวัสดุที่ได้มาตรฐานสำหรับใช้ทางการแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยได้รับอนุสิทธิบัตรซึ่งมีผลตั้งแต่วันที่ 14 กันยายน พ.ศ. 2564 และผู้ประดิษฐ์ได้จัดแจ้งเป็นเครื่องมือแพทย์กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข เมื่อวันที่ 24 กรกฎาคม พ.ศ. 2565

การใช้ PASS™ มีประโยชน์อย่างไร

1. เพิ่มประสิทธิภาพของการทำหัตถการใด ๆ เพื่อเข้าถึงช่องน้ำไขสันหลัง ได้แก่ การเจาะน้ำไขสันหลัง เพื่อตรวจวินิจฉัย การให้ยาระงับความรู้สึกที่ระบบประสาทส่วนกลางที่กระดูกสันหลังส่วนอกหรือเอว
2. ลดการปนเปื้อน จากการทำหัตถการ โดยวิธีการใช้อัลตราซาวด์ เพื่อกำหนดตำแหน่ง การสอดเข็มบนผิวหนังด้วยสี และเจลที่ใช้เป็นสีนำคลื่นเสียง
3. การใช้เครื่องมือช่วยกำหนดตำแหน่งโดยทำในขั้นตอนเดียวกันจะช่วย ลดระยะเวลา ของการทำหัตถการเพิ่มความแม่นยำ จึงมีผลลดความ เจ็บปวด ที่เกิดขึ้นจากขั้นตอนขณะทำหัตถการ
4. ผลของประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้น ส่งผลดีต่อ การปฏิบัติการรักษา ทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยหรือการรักษาที่เหมาะสม อัตราการส่งต่อเพื่อการรักษาน้อยลง ลดระยะเวลาการครองเตียงในโรงพยาบาล

หากต้องการใช้ PASS™ ทำอย่างไร

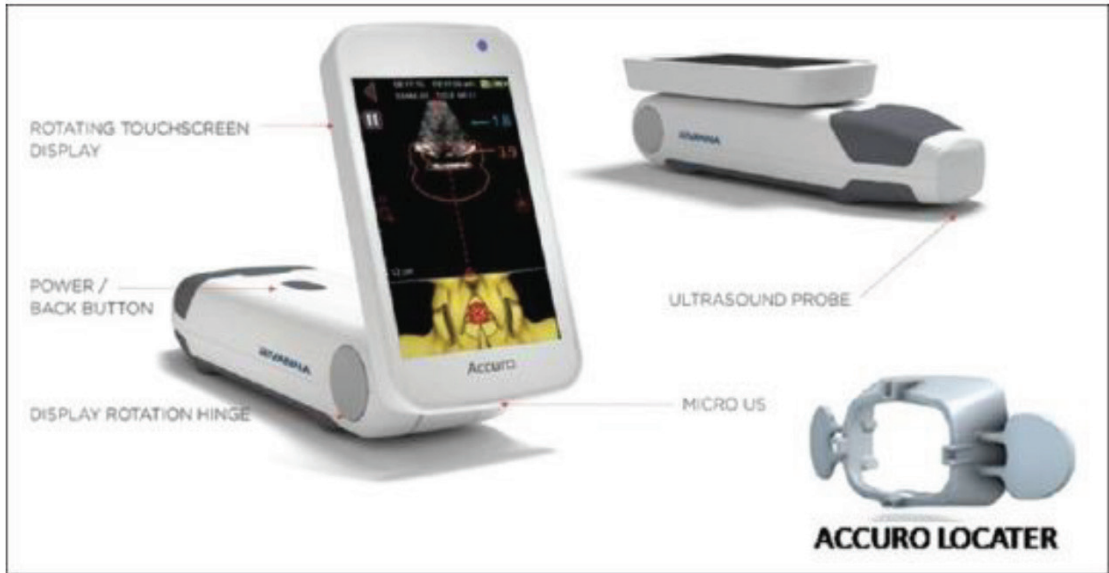
ผู้สนใจสามารถศึกษาการใช้งานอุปกรณ์ โดยเข้าชมการสาธิตได้ในเว็บไซต์ <https://medgateways.com/pass>⁽⁸⁾ และสามารถติดต่อรับอุปกรณ์ PASS™ ได้ที่ ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาคารรัตนวิทยาพัฒน์ ชั้น 9 ถนนพระรามสี่ แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 หมายเลขโทรศัพท์ 02-2564000 ต่อ 60904 ถึง 60910

มีอุปกรณ์ช่วยการเข้าถึงช่องไขสันหลังอื่น ๆ หรือไม่

ในปัจจุบันมีการใช้อุปกรณ์ร่วมกับอัลตราซาวด์สำหรับหาตำแหน่งช่องน้ำไขสันหลังโดยวิธี pre-scan ที่มีรายงานการใช้ทางคลินิกในต่างประเทศ ได้แก่

Handheld ultrasound Rivanna Accuro™ เป็นอัลตราซาวด์แบบพกพาซึ่งช่วยระบุตำแหน่ง การสอดเข็มโดยใช้ภาพเสมือน⁽¹⁰⁾ (รูปที่ 9) โดยทำการสแกนภาพให้ปรากฏภาพสแกนของช่อง interlaminar space ที่ทับซ้อนหรือใกล้เคียงกับภาพเสมือนของอุปกรณ์ แล้วกดอุปกรณ์ลงบนผิวหนังให้เกิดรอยกดของ

กรอบรอบอุปกรณ์บนผิวหนัง เมื่อนำอุปกรณ์ออกออกแล้วก็ทำการวาดเส้นให้เกิดจุดตัดกึ่งกลางของภาพ ซึ่งเป็นตำแหน่งสอดเข็มที่เหมาะสม แต่วิธีนี้ไม่ได้กำกับทิศทางและไม่ได้บอกระยะทางที่จะเข้าสู่ช่องน้ำไขสันหลัง และยังมีข้อจำกัดเกี่ยวกับคุณภาพของภาพสแกน จึงไม่เหมาะกับการใช้งานในผู้ที่มีน้ำหนักตัวมาก หรือมีช่องกระดูกสันหลังแคบ⁽¹⁾



รูปที่ 9. อัลตราซาวด์แบบพกพาเพื่อช่วยหาตำแหน่งช่องเหนือเยื่อหุ้มสมอง (handheld ultrasound Rivanna Accuro™)

ภาพจาก <https://rivannamedical.com/clinical-value/>

บทสรุป

PASS™ ช่วยส่งเสริมให้การทำหัตถการเพื่อเข้าถึงช่องน้ำไขสันหลังประสบความสำเร็จมากขึ้น โดยช่วยเพิ่มความแม่นยำ ความสะดวก และความปลอดภัย เมื่อใช้ร่วมกับอัลตราซาวด์ในการระบุตำแหน่งเข้าถึงช่องน้ำไขสันหลัง เพื่อการวินิจฉัย หรือการระงับความรู้สึกของระบบประสาทส่วนกลาง อย่างไรก็ตาม แพทย์ผู้ทำหัตถการควรมีการฝึกฝน และเพิ่มพูนประสบการณ์ในการใช้อัลตราซาวด์ในผู้ที่มีกายวิภาคปกติในการระบุอวัยวะส่วนต่าง ๆ ของกระดูกสันหลัง มีความเข้าใจในขั้นตอน และเพิ่มความชำนาญในการทำหัตถการ ซึ่งจะทำให้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในผู้ที่มีลักษณะทางกายวิภาคที่จะเข้าถึงช่องน้ำไขสันหลังได้ยาก เพื่อเพิ่มโอกาสสำเร็จในการทำหัตถการมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ รศ.(พิเศษ) พ.ญ.วิรินารี คำพิทักษ์ และ ผศ.(พิเศษ) พ.ญ.บรรจบพร ทรงธรรมวัฒน์ ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ร่วมออกแบบ ศึกษาวิจัยในห้องปฏิบัติการ และทดสอบประสิทธิภาพของอุปกรณ์ทางคลินิก

ขอขอบคุณ ผศ.ดร.วีระยุทธ ศรีธรรวานิช และ นายทิวา นันตะภักดิ์ ภาควิชาวิศวกรรมเครื่องกล คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งเป็นผู้ผลิตให้อุปกรณ์ได้มาตรฐานทางการแพทย์ ปรับปรุงการออกแบบ ดำเนินการจดอนุสิทธิบัตรและจดแจ้งกับองค์การอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

ขอขอบคุณ ศุภย์วิชัยและพัฒนาเทคโนโลยีเพื่ออุตสาหกรรม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่สนับสนุนการพัฒนาอุปกรณ์ต้นแบบ การจดอนุสิทธิบัตร และรูปแบบทางธุรกิจ

ท้ายที่สุดนี้ ผู้เขียนขอขอบคุณเหล่าคณาจารย์ในภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่สนับสนุน และผลักดันให้การประดิษฐ์นวัตกรรมชิ้นนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Chakraverty R, Pynsent P, Isaacs K. Which spinal levels are identified by palpation of the iliac crests and the posterior superior iliac spines? *J Anat* 2007;210:232-6.
2. Horani G, Kaur K, Mendez D, Nanavati S, Berlin F, Leou K. Backstabbed: routine lumbar puncture complicated by retroperitoneal hematoma and hemorrhagic shock. *Radiol Case Rep* 2021;16:2295-8.
3. Furness G, Reilly MP, Kuchi S. An evaluation of ultrasound imaging for identification of lumbar intervertebral level. *Anaesthesia* 2002;57:277-80.
4. Millington SJ, Silva Restrepo M, Koenig S. Better with ultrasound: lumbar puncture. *Chest* 2018;154:1223-9.
5. Avramescu S, Arzola C, Tharmaratnam U, Chin KJ, Balki M. Sonoanatomy of the thoracic spine in adult volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:349-53.
6. Chin KJ, Perlas A, Chan V. The ultrasound-assisted paraspinous approach to lumbar neuraxial blockade: a simplified technique in patients with difficult anatomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:668-73.
7. Pintaric TS, Hadzic A, Strbenc M, Podpecan O, Podbregar M, Cvetko E. Inflammatory response after injection of aqueous gel into subarachnoid space in piglets. *Reg Anesth Pain Med* 2013;38:100-5.
8. Medgateway. PASS™: Point-assisted spinal sonography [Internet]. Samut Prakan: Medgateways Inc; 2023 [cited 2023 Mar 06]. Available from: <https://medgateways.com/PASSTM>.
9. Uerpairojkit K, Srituravanich W, Songthamwat B, Kampitak W, Nantapak T, Kharuram P. Prospective randomized study of preprocedural ultrasound scan for spinal anesthesia comparison between using 2nd prototype of PASS™ and skin marking technique to locate needle entry point. *Thai J Anesthesiol* 2022;48:1-8.

10. Singla P, Dixon AJ, Sheeran JL, Scalzo D, Mauldin FW, Jr., Tiouririne M. Feasibility of spinal anesthesia placement using automated interpretation of lumbar ultrasound images: A prospective randomized controlled trial. *J Anesth Clin Res* 2019;10.
11. Carvalho B, Seligman KM, Weiniger CF. The comparative accuracy of a handheld and console ultrasound device for neuraxial depth and landmark assessment. *Int J Obstet Anesth* 2019;39:68-73.

หลุมพรางที่พบบ่อยในการรักษา ด้วยท็อกซินโบทูลินัม (common pitfalls in the therapeutic use of botulinum toxin)

Areerat Suputtitada

Abstract

Botulinum toxin type A (BoNT/A) has emerged as a valuable drug for various medical conditions. This perspective article explores the mechanism of action of BoNT/A and highlights key considerations for its therapeutic use. The inhibition of acetylcholine release at the neuromuscular junction is the primary mechanism underlying BoNT/A's therapeutic effects. When using BoNT/A, physicians must address essential questions regarding dosing, injection techniques, patient selection, timing and frequency of injections, co-interventions, and choice of outcome measures. Understanding the different formulations of BoNT/A is also crucial. Optimization of BoNT/A treatment also requires a comprehensive assessment and treatment plan, considering individual patient factors. Proper education and communication with patients, along with regular follow-up, are important for managing expectations and achieving optimal outcomes. By understanding the mechanism of action and carefully considering key factors, physicians can enhance the therapeutic efficacy of BoNT/A, avoid pitfalls, and improve patient function and satisfaction.

Keywords: Botulinum toxin type A (BoNT/A), dosing, injection techniques, pitfall



Introduction

Botulinum toxin type A (BoNT/A) has been extensively studied and utilized in various medical conditions. While there are specific considerations for each disorder, there are several overarching principles that apply to the therapeutic use of BoNT/A. This article aims to explore the mechanism of action of BoNT/A and highlight important questions that should be addressed when using it in different clinical settings. Rather than discussion into the detailed evidence for each condition, this perspective article focuses on practical use, common pitfalls, and controversies of significance.

Optimization of BoNT/A injections

BoNT/A reduces muscle activity by inhibiting the release of synaptic vesicles containing acetylcholine at the neuromuscular junction. This mechanism underpins BoNT/A's therapeutic effects in a variety of disorders⁽¹⁻³⁾. When considering the therapeutic use of BoNT/A, several essential questions arise. Firstly, the appropriate dosing and injection techniques must be determined. The dosage depends on the target muscles, muscles' size, goals of treatment including functional outcomes, and the desired effect. Secondly, the selection of patients who will benefit from BoNT/A treatment requires careful consideration. Factors such as the severity and duration of the condition, functional limitations, and potential contraindications need to be taken into account. For example, BoNT/A is not helpful if spastic patients develop severe contracture. Another critical aspect is the timing and frequency of botulinum toxin injections. Determining the appropriate intervals between treatments is crucial to maintaining the desired therapeutic effect, while minimizing the risk of developing resistance or adverse events. Factors such as the onset and duration of action of BoNT/A in specific conditions should be considered when establishing the treatment schedule. The choice of outcome measures and assessment methods is another important consideration when using BoNT/A therapeutically. These may include temporary muscle weakness, injection site reactions, or systemic effects. Objective measures, such as muscle strength assessments, gait analysis or hand functions, can provide valuable data to evaluate treatment efficacy. Patient-reported outcomes, such as quality of life assessments or pain scales, can provide additional insights into the patient's perspective.

BoNT/A has a fascinating history and has become an important drug. It was first mentioned in the late 18th century in connection with fatal outbreaks caused by contaminated sausages, but it wasn't used therapeutically until 1977, when it was used to treat

strabismus. Since its initial FDA approval in 1989, BoNT/A has seen an increase in research and development of various formulations for various indications⁽¹⁻⁵⁾. BoNT/A is produced by certain bacteria and is made up of two linked peptide chains. BoNT/A works by disrupting cholinergic synapses, which are involved in the transmission of nerve signals mediated by the neurotransmitter acetylcholine. It consists of a heavy and a light chain joined together by a disulfide bond. The process of BoNT/A action begins when it is recognized by a presynaptic receptor, which leads to its internalization into endosomes. The heavy chain of the BoNT/A helps facilitate the translocation of the toxic light chain into the cytosol of the neuron. Once inside the cytosol, the light chain interferes with the exocytosis of synaptic vesicles containing acetylcholine, preventing its release into the synaptic cleft. There are seven different serotypes of botulinum toxin (A to G), each with unique amino acid sequence variations and toxo-pharmacological properties, and a slightly different site of action within the presynaptic terminal. These serotypes have specific targets within the exocytotic mechanism of the neuron, resulting in impaired presynaptic transmission and degeneration of the distal nerve tip. The nerve terminal responds to the toxin's effects by forming axonal sprouts in an attempt to reinnervate the denervated muscle or gland. Over time, these sprouts recede, and the original terminal recovers. Its effects, however, extend beyond the neuromuscular junction and can have an impact on neurotransmission in both the peripheral and central nervous systems. There are FDA-approved BoNT/A formulations currently available: onabotulinumtoxin A (Botox), abobotulinumtoxin A (Dysport), incobotulinumtoxin A (Xeomin), and rimabotulinumtoxin B (Myobloc/Neurobloc). The manufacturing processes, pharmaceutical preparations, units of injection, and molecular characteristics of these formulations differ. Some formulations, such as Dysport, have a longer duration of action but may have more adverse effects outside the target site due to higher neurotoxin quantities⁽³⁾.

While BoNT/A formulations are not identical or equivalent, head-to-head comparisons have been conducted. Incobotulinumtoxin A (Xeomin) distinguishes itself by not requiring refrigeration and containing negligible amounts of albumin, which reduces the theoretical risk of antibody production against the toxin. Botox and Xeomin are also reasonably stable after reconstitution, making them suitable for sharing among patients and lowering costs. In addition to the FDA-approved formulations, other BoNT/A products are widely used in China and Korea. Hengli, Lanzhou, and Nabota are among them. Each of these formulations has unique properties and indications. Understanding the differences between BoNT/A formulations is critical to make product selection decisions. The therapeutic and non-therapeutic effects of

BoNT can be influenced by factors such as formulation-specific toxo-pharmacological properties, injection volume, toxin concentration, and dose. Efforts have also been made to reduce the amount of human serum albumin in formulations in order to potentially reduce the incidence of neutralizing host antibodies and improve efficacy^(1, 4, 5).

Although the reduction in abnormal muscle contraction is the primary mechanism of action, additional effects of BoNT/A have been observed. It causes denervation of intrafusal muscle fibers innervated by gamma motor neurons, leading to relaxation of the muscle spindle and reduced afferent tone. BoNT/A may also have effects within the spinal cord and brain, affecting Renshaw cell activity and normalizing abnormal cortical sensory representation and excitability in certain conditions⁽¹⁻⁵⁾. Apart from its effects at the neuromuscular junction, BoNT/A has clinical applications in the treatment of disorders characterized by excessive cholinergic autonomic activity, such as hyperhidrosis (excessive sweating) and hypersialorrhea (excessive salivation)⁽¹⁻⁵⁾. Additionally, BoNT/A has been explored for the treatment of chronic pain disorders, although the mechanisms involved in pain relief are not fully understood. It may reduce neuropeptide release at the peripheral level and inhibit substance P secretion, leading to secondary central effects relevant for pain control⁽¹⁻⁵⁾.

A comprehensive assessment and treatment plan are vital for successful BoNT/A treatment. It is essential to thoroughly evaluate the patient's medical history, current medications, allergies, and previous experiences with BoNT/A. Proper assessment involves understanding the patient's goals and expectations as well as identifying any contraindications or potential risk factors. A detailed examination of the muscles involved, their function, and the desired outcome is crucial for determining the appropriate injection sites and dosages. Ultrasound examination before guidance for injection is essential for examination of muscles architectures and pathology^(6, 7).

Optimization of BoNT/A treatment is challenging. The trick in clinical management is to use it intelligently and to know when and when not to use it. The decision to combine BoNT/A with other forms of treatment is an individual one based on many factors⁽⁸⁻¹¹⁾. Clinical evaluation, muscle selection, dosage use, and injection technique are all important factors in successful treatment⁽⁶⁻¹¹⁾. For safety concerns, physicians need to use the smallest amount of BoNT/A necessary to achieve therapeutic benefit, extend the time interval between treatment sessions as long as possible (with at least three months between treatments), and avoid the use of "booster" injections⁽¹²⁻¹⁷⁾. Repeated treatments every three to six months were well tolerated. Low-dose BoNT/A therapy for Thai patients and patients

in warm climate counties or during the warm season optimizes outcomes and improves function.⁽¹²⁻¹⁷⁾ The pharmacological properties and dilution technique are also important issues⁽¹⁻⁵⁾. Various rehabilitation programs after BoNT/A injections also enhance treatment outcomes. Improper injection technique can lead to suboptimal results or adverse effects^(6-8, 12-17). It is crucial for a thorough understanding of anatomy, muscle function, and the specific indications for BoNT/A treatment. Incorrect placement or depth of injection can result in asymmetry, unintended muscle weakness, or injection into unintended muscles. BoNT/A treatment, like any medical intervention, can have side effects. Physicians should have a thorough understanding of the potential adverse effects associated with BoNT/A injections. Common side effects may include temporary muscle weakness, bruising, pain at the injection site, or flu-like symptoms. Rarer but more serious side effects, such as difficulty swallowing or breathing, should be promptly recognized and managed⁽¹⁻⁵⁾. Educating patients about potential side effects and providing them with clear instructions for when to seek medical attention is essential. Open and effective communication with patients is crucial for managing their expectations and ensuring satisfaction with the treatment outcome. The goals, limitations, and potential outcomes of BoNT/A treatment with patients should be discussed. Realistic expectations should be set regarding the degree of improvement and the duration of the effects. Patient concerns and questions should be addressed, and informed consent should be done prior to treatment. Regular follow-up appointments are important to assess the response to BoNT/A, any concerns or questions, and assessing the need for additional treatments or changes in the treatment plan. For example, comprehensive rehabilitation program after BoNT/A for spasticity aims for motor recovery and functional outcome. Adapting the treatment approach based on individual patient responses can lead to improved results and patient satisfaction.

Conclusion

BoNT/A is a valuable therapeutic drug whose primary mechanism of action is to reduce muscle activity by inhibiting acetylcholine release. Other mechanisms have been discovered, which are used to treat disorders characterized by excessive cholinergic autonomic activity. Furthermore, the mechanisms involved in pain relief may inhibit substance P secretion and reduce peripheral neuropeptide release, resulting in secondary central effects relevant to pain control. When using BoNT/A for therapeutic purposes, important considerations include appropriate dosing and injection techniques, patient selection, injection

timing and frequency, co-interventions, and outcome measure selection. By addressing these concerns, optimizing the use of BoNT/A will improve patient functional outcome, safety, and satisfaction.

References

1. Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. *Toxins (Basel)*. 2021 Jan 14;13(1):58. doi: 10.3390/toxins13010058.
2. Smith AG. Pearls and pitfalls in the therapeutic use of botulinum toxin. *Semin Neurol*. 2004 Jun;24(2):165-74. doi: 10.1055/s-2004-830902.
3. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, Armstrong MJ, Gloss D, Potrebic S, Jankovic J, Karp BP, Naumann M, So YT, Yablon SA. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016 May 10;86(19):1818-26. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560.
4. Rosales RL, Bigalke H, Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol*. 2006 Feb;13 Suppl 1:2-10. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01438.x.
5. Field M, Splevins A, Picaut P, Van der Schans M, Langenberg J, Noort D, Foster K. AbobotulinumtoxinA (Dysport[®]), OnabotulinumtoxinA (Botox[®]), and IncobotulinumtoxinA (Xeomin[®]) Neurotoxin Content and Potential Implications for Duration of Response in Patients. *Toxins*. 2018; 10(12):535. <https://doi.org/10.3390/toxins10120535>
6. Kaymak B, Kara M, Gürçay E, Özçakar L. Sonographic Guide for Botulinum Toxin Injections of the Neck Muscles in Cervical Dystonia. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2018 Feb;29(1):105-123. doi: 10.1016/j.pmr.2017.08.009.
7. Lagnau P, Lo A, Sandarage R, Alter K, Picelli A, Wissel J, Verduzco-Gutierrez M, Suputtitada A, Munin MC, Carda S, Khan O, Koçer S, Reebye R. Ergonomic Recommendations in Ultrasound-Guided Botulinum Neurotoxin Chemodenervation for Spasticity: An International Expert Group Opinion. *Toxins (Basel)*. 2021 Mar 31;13(4):249. doi: 10.3390/toxins13040249.
8. Turner-Stokes L, Ashford S, Esquenazi A, Wissel J, Ward AB, Francisco G, Lains J, Suput-

- titada A, Serrano S, Baguley IJ, Barnes M, Simpson DM. A comprehensive person-centered approach to adult spastic paresis: a consensus-based framework. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018 Aug;54(4):605-617. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04808-0.
9. Del Prete CM, Viva MG, De Trane S, Brindisino F, Barassi G, Specchia A, Di Iorio A, Pellegrino R. An Observational Cross-Sectional Study of Gender and Disability as Determinants of Person-Centered Medicine in Botulinum Neurotoxin Treatment of Upper Motoneuron Syndrome. *Toxins (Basel).* 2022 Mar 30;14(4):246. doi: 10.3390/toxins14040246.
 10. Baccouche I, Bensmail D, Leblong E, Fraudet B, Aymard C, Quintaine V, Pottier S, Lansaman T, Malot C, Gallien P, Levy J. Goal-Setting in Multiple Sclerosis-Related Spasticity Treated with Botulinum Toxin: The GASEPTOX Study. *Toxins (Basel).* 2022 Aug 24;14(9):582. doi: 10.3390/toxins14090582.
 11. Esquenazi A, Albanese A, Chancellor MB, Elovic E, Segal KR, Simpson DM, Smith CP, Ward AB. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome. *Toxicon.* 2013;67:115-128.
 12. Suputtitada A. Low-dose botulinum neurotoxin and alcohol in post-stroke spasticity: The 25-year experience. *Toxicon.* 2021 Jan 1;190:570-1.
 13. Suputtitada A. Local botulinum toxin type A injections in the treatment of spastic toes. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(10):770-775.
 14. Suputtitada A, Phanthumchinda K, Lochareerkul C, Suwanwela NC. Hemifacial spasm: results of treatment with low dose botulinum toxin injection. *J Med Assoc Thai.* 2004;87(10):1205-1211.
 15. Suputtitada A, Suwanwela NC. The lowest effective dose of botulinum A toxin in adult patients with upper limb spasticity. *Dis Rehabil.* 2005; 27(4):176-184.
 16. Suputtitada A, Phanthumchinda K, Lochareerkul C, Suwanwela NC. Treatment of writer's cramp with very low dose botulinum toxin type A at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2002;365:R45-R45.
 17. Suputtitada A. Managing spasticity in pediatric cerebral palsy using a very low dose of botulinum toxin type A: preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79(4): 320-326.

การแบ่งประเภทแบบใหม่ ตามองค์การอนามัยโลก ของเนื้องอกชนิด neuroendocrine ในอวัยวะที่ไม่อยู่ในระบบต่อมไร้ท่อ (update in WHO classification of neuroendocrine neoplasm in non-neuroendocrine organs)

ฉวีริดา ตั้งนันทชัย

บทนำ

Neuroendocrine neoplasm (NEN) ได้รับการยกขึ้นมาเป็น 1 บทใน WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumors 2022⁽¹⁾ โดยก่อนหน้านี้จะอยู่แทรกเป็นหัวข้อย่อยตามแต่ละอวัยวะ ซึ่งจะมีการสรุปรวมเนื้อหาที่คล้ายกันตามแต่ละตำแหน่ง และจุดเด่นที่จำเป็นในการวินิจฉัยของแต่ละอวัยวะ โดยเฉพาะปอดและทางเดินอาหารที่พบ NEN ได้มาก

Neuroendocrine cells อยู่ในเกือบทุกอวัยวะและ tissue โดย neuroendocrine cells จะสร้าง peptides สำหรับการทำงานของอวัยวะที่อยู่ไกลออกไป (endocrine) และ/หรืออวัยวะบริเวณนั้น (paracrine, autocrine) ซึ่งทำให้ NEN เกิดที่ใดก็ได้ โดยนิยามจะหมายถึงเนื้องอกทุกชนิดที่แสดง neuroendocrine differentiation การย้อม neuroendocrine markers จะประกอบด้วย: (i) transcription factors ที่มีผลต่อ neuroendocrine differentiation เช่น Insulinoma-associated protein 1 (INSM1), Islet 1 (ISL1); (ii) องค์ประกอบของ dense core vesicles ที่เก็บ peptide hormones เช่น chromogranins/secretogranins; (iii) องค์ประกอบของ small synaptic-like vesicles ที่ใช้เก็บ small mediators (taurine, choline, Gaba-aminobutyric acid, etc) เช่น synaptophysin; (iv) receptors ที่เกี่ยวข้องกับควบคุม neuroendocrine cell เช่น somatostatin receptors (SSTR1-5) นอกจากนี้ neuroendocrine cells จะให้ผลบวกต่อ transcription factors ที่จำเพาะต่อบริเวณที่เซลล์นั้นอยู่ เช่น TTF1 ในปอด SATB2 ในลำไส้ เป็นต้น



Neuroendocrine cells แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ epithelial และ neuronal/para-neuronal โดย epithelial neuroendocrine cells ประกอบด้วย parenchymal cells ของ anterior pituitary, parathyroid, pancreatic islets และ neuroendocrine cells ของหลาย ๆ อวัยวะ ซึ่งในกลุ่มนี้จะให้ผลบวกต่อ cytokeratin ส่วน non-epithelial neuroendocrine tissue ประกอบด้วย sympathetic และ parasympathetic paraganglia ในทุกอวัยวะ hypothalamus และ posterior pituitary neurons ซึ่งจะให้ผลลบต่อ cytokeratin

การแบ่งชนิดของ NENs จะประกอบด้วย epithelial well-differentiated NEN (neuroendocrine tumor), epithelial poorly-differentiated NEN (neuroendocrine carcinoma), epithelial mixed neuroendocrine and non-neuroendocrine NEN (MiNEN) และ non-epithelial NEN (Paraganglioma) ซึ่งในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะ epithelial NEN เท่านั้น โดยรายละเอียดแต่ละชนิดจะกล่าวต่อไป

Epithelial well-differentiated NEN (Neuroendocrine tumors, NET)^(1, 2)

Neuroendocrine tumors (NET) เป็นมะเร็งของ epithelial neuroendocrine neoplasms แบบ well-differentiated ซึ่งเซลล์จะยังคงการสร้าง hormone และหลั่งออกเหมือน neuroendocrine cell ปกติ สามารถเกิดที่บริเวณใดของร่างกายก็ได้ โดยพบบ่อยที่สุดที่ปอด ระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะ ลำไส้ใหญ่ ลำไส้ตรง และลำไส้เล็ก อวัยวะอื่นๆที่พบได้เช่นกัน คือ กลองเสียง ไต และ รังไข่ โดยมักจะพบอุบัติการณ์ของโรคประมาณ 7 คนใน 1 แสนคนต่อปี พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงเล็กน้อย และพบในคนอายุ 50-70 ปี แต่อาจพบในคนอายุน้อยกว่านี้ได้ ถ้าเป็นโรคทางพันธุกรรม อาทิเช่น multiple endocrine neoplasia 1 (MEN1), Von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatosis type 1 (NF type 1) หรือเนื้องอกรังไข่ ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็ง อายุเยอะ body mass index (BMI) สูง สูบบุหรี่ และแอลกอฮอล์

ส่วนใหญ่ของคนไข้จะมาด้วยอาการจากก้อนกดเบียดมากกว่าอาการของ hormone secretion ซึ่งน้อยกว่า 1/3 จะมาด้วยอาการทาง hormone ได้แก่ carcinoid syndrome, Zollinger-Ellison-gastrinoma syndrome, insulinoma syndrome สำหรับรังไข่จะมาด้วย dermoid cysts ใน Macroscopic appearance ในอวัยวะที่มีท่อตรงกลาง (ทางเดินหายใจ ทางเดินอาหาร ระบบปัสสาวะ) มักจะมาด้วย polypoid lesion ขนาดเล็ก ยื่นเข้าไปในรู อาจมีแผลด้านบนได้ ลักษณะก้อนจะมีสีแดง เนื่องจากเป็นอวัยวะที่มีเลือดไปเลี้ยงมาก ส่วน Microscopic finding ใน classic pattern จะพบการเรียงตัวของเซลล์เป็นลักษณะ organoid, islets, nests (solid islets), anastomosing trabeculae, ribbon, tubules, acini และ rosette-like (glandular) มักจะไม่พบ necrosis ถ้าพบอาจจะเจอเล็ก ๆ และมักสัมพันธ์กับ atypia ลักษณะเซลล์จะดูเหมือน ๆ กัน (monomorphic), polygonal, medium-sized, abundant +/- granular cytoplasm และ นิวเคลียสที่จำเพาะ คือ “salt and pepper” chromatin หรือ granular chromatin ที่มี nucleoli ไม่เด่นตามรูปที่ 1-2 ลักษณะที่พบอื่น ๆ อาจต่างไปตามต้นกำเนิดของเซลล์ เช่น Enterochromaffin cells NETs ของลำไส้ใหญ่จะพบ stromal fibrosis จากการสร้าง serotonin, lung NETs จะขึ้นกับตำแหน่ง ถ้าจากตรงกลางเซลล์จะ epithelioid เทียบกับ peripheral ที่จะเป็น spindle cell, พบถ้าจากตรงกลางเซลล์จะ

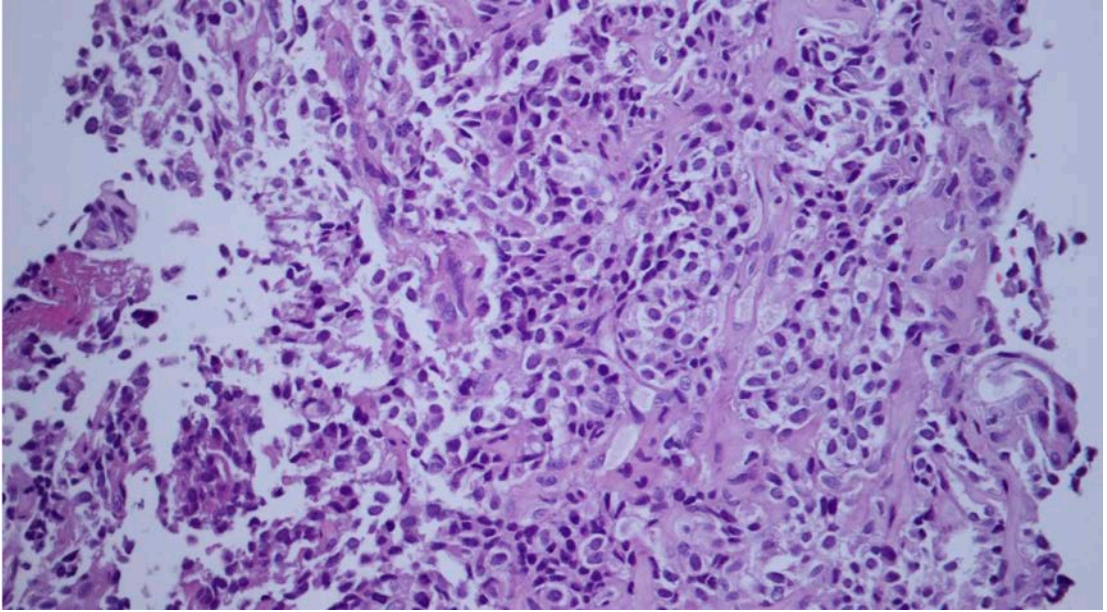
epithelioid เทียบกับ peripheral ที่จะเป็น spindle cell, ตับอ่อนจะพบ amyloid deposit ได้ซึ่งมักสัมพันธ์กับ insulin, duodenal somatostatin-producing NETs จะพบ psammoma bodies โดยเฉพาะในเนื้องอกที่สัมพันธ์กับ neurofibromatosis ส่วน mitosis จะพบได้น้อย ถ้าพบจะต้องคิดถึง NET ที่เกรดสูงขึ้น

หากย้อม immunohistochemistry จะพบว่า NETs ให้ผลบวกต่อ cytokeratin (AE1/AE3) และ neuroendocrine markers (synaptophysin, chromogranin A, INSM1) นอกจากนี้พบว่า upper aerodigestive tract และตับอ่อนมักจะให้ผลบวกต่อ CK7 แต่การย้อมที่ดีที่สุดในการแยก origin คือ transcription factors และ hormones เช่น PSAP พบใน renal, colorectal tumors และจำเป็นต้องย้อม Ki67 เพื่อใช้ในการ grading ใน NETs ส่วนใหญ่ ตามหัวข้อถัดไป

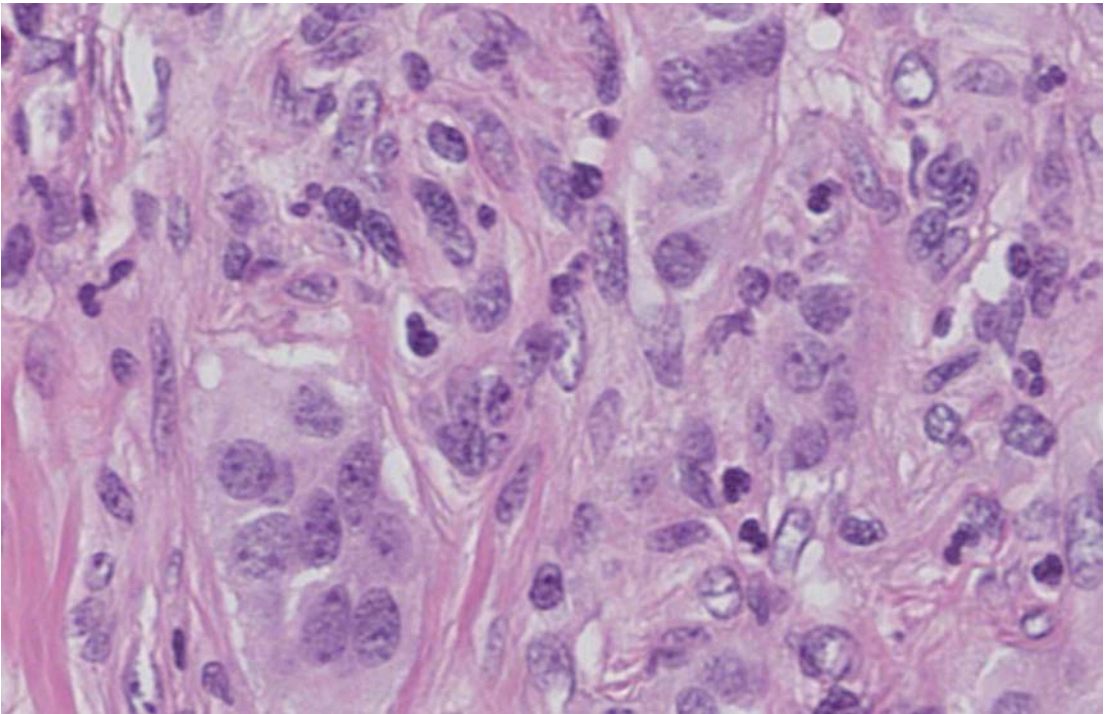
Grading จะแนะนำให้รายงาน โดยจะอิงตาม mitosis และ/หรือ Ki67 index สำหรับ necrosis จะเป็นลักษณะของ aggressive behavior และจะใช้ในการ grading บางบริเวณ ส่วนใหญ่ของ NETs จะเป็น low-grade (G1-G2) ส่วน High grade (G3) NETs (NET G3) พบได้น้อย (<ร้อยละ 10) ซึ่งจะพบได้ที่ กระเพาะอาหาร และลำไส้ ในปอด high-grade NETs จะรวมใน large cell neuroendocrine carcinoma แทน ดังตารางที่ 1⁽¹⁾ และรูปที่ 1-4

ตารางที่ 1. World Health Organization (WHO) 2022 epithelial neuroendocrine tumors classification ตามอวัยวะ⁽¹⁾

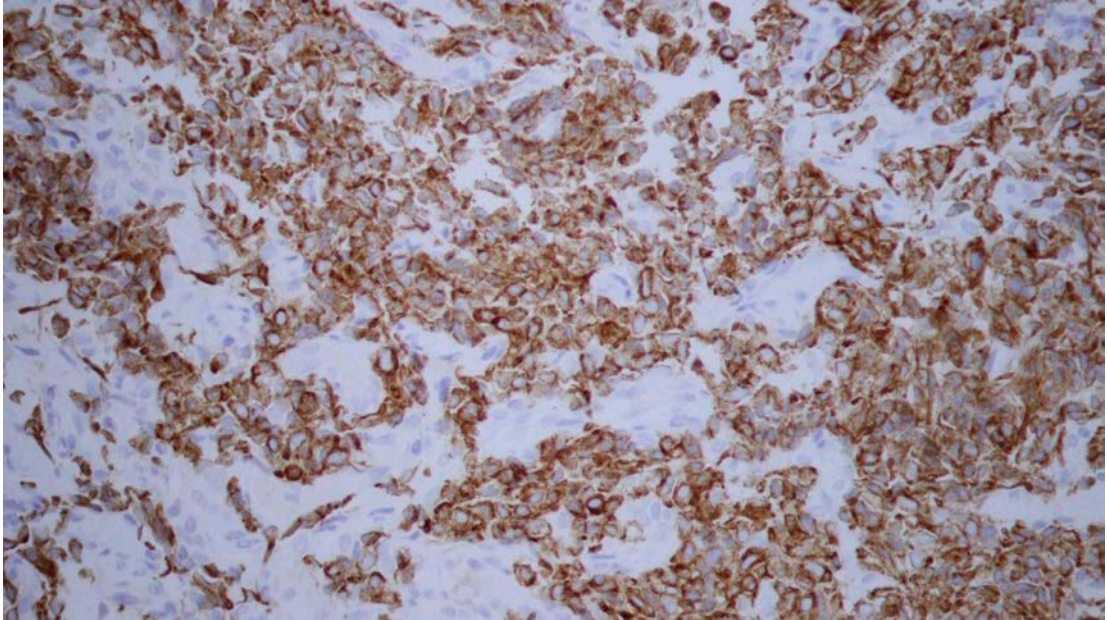
อวัยวะ	Classification	Diagnostic criteria
Gastrointestinal และ pancreatobiliary system	NET, grade 1 (G1) NET, grade 2 (G2) NET, grade 3 (G3)	<2 mitoses/2 mm ² และ/หรือ Ki67 <3% 2-20 mitoses/2 mm ² และ/หรือ Ki67 3-20% >20 mitoses/2 mm ² และ/หรือ Ki67 >20%
Upper aerodigestive tract และ salivary glands	NET, grade 1 (G1) NET, grade 2 (G2) NET, grade 3 (G3)	<2 mitoses/2 mm ² , ไม่มี necrosis, Ki67 <20% 2-10 mitoses/2 mm ² , +/- necrosis, Ki67 <20% >10 mitoses/2 mm ² และ/หรือ Ki67 >20%
Lung และ thymus	Typical carcinoid/ NET, grade 1 (G1) Atypical carcinoid/ NET, grade 2 (G2) Carcinoids/NETs with elevated mitotic counts and/or Ki67 proliferation index	< 2 mitoses/2 mm ² และไม่มี necrosis 2-10 mitoses/2 mm ² +/- necrosis Atypical carcinoid morphology และ >10 mitoses per 2 mm ² และ/หรือ Ki67 >30%



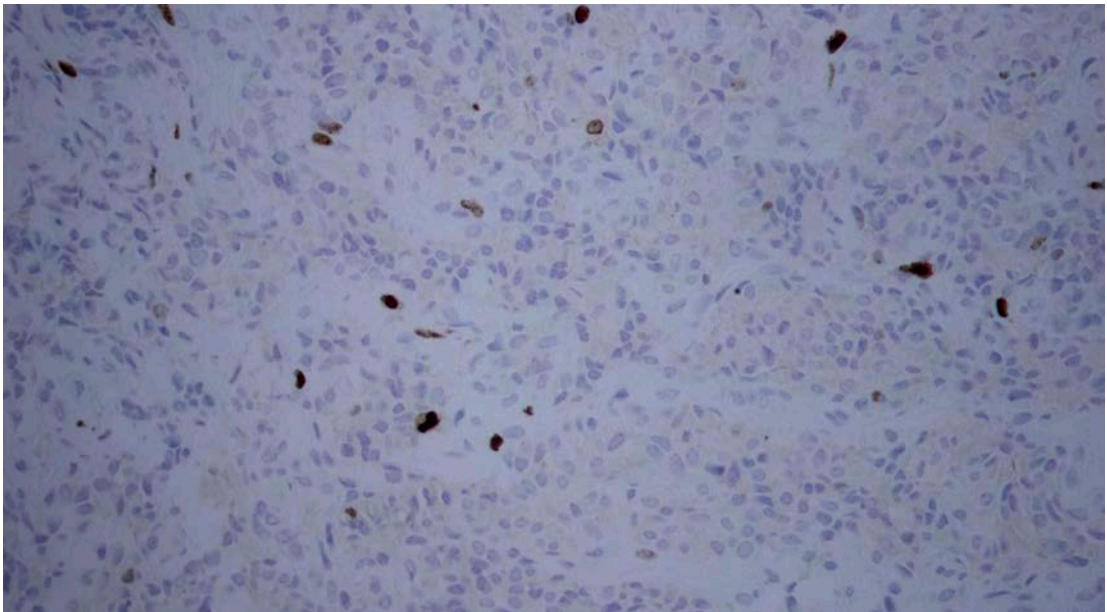
รูปที่ 1. NET, grade 1 เรียงตัวเป็น organoid pattern ของ tumor cells ที่ขนาดเท่ากัน



รูปที่ 2. NET, grade 1 แสดงลักษณะนิวเคลียส salt-and-pepper appearance ไม่พบ mitosis



รูปที่ 3. NET, grade 1 เซลล์ที่ติด synaptophysin ให้ผลบวกทั่วไป



รูปที่ 4. NET, grade 1 ย้อม Ki67 ติดน้อยกว่าร้อยละ 1 ของ tumor cells

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก: neuroendocrine morphology (monomorphic, salt-pepper nuclei) ให้ผลบวกต่อ cytokeratin, chromogranin, synaptophysin หรือ INSM1

เกณฑ์เสริม: Ki67 ตามเกณฑ์ของอวัยวะ ให้ผลบวกต่อการย้อม somatostatin

การดำเนินโรค ขึ้นกับอวัยวะ, grade โดย low-grade (G1-G2) NETs มักจะเป็น indolent และ 5-year survival ถึงร้อยละ 90 แต่ high-grade (G3) NETs ในระบบทางเดินอาหาร จะมี aggressive behavior เหมือนกัน non-neuroendocrine carcinoma

Epithelial poorly differentiated NEN (neuroendocrine carcinoma, NEC)^(1, 2)

Poorly differentiated neuroendocrine neoplasms (neuroendocrine carcinomas, NECs) เป็น high-grade malignant neoplasms ที่แสดงออกถึง neuroendocrine makers โดยเฉพาะ synaptophysin และ INSM1 แต่มักจะให้ผลบวกเล็กน้อยหรือผลลบต่อ chromogranin A, somatostatin receptors (SSTRs) และ hormones ตามนิยามจะพบ high proliferative activity การศึกษาทาง molecular profile จะพบ *TP53* and *Rb* genes alterations ซึ่งต่างจาก NET การแบ่ง subtype จะแบ่งเป็น 2 subtypes ตาม morphology คือ small cell neuroendocrine carcinoma (SCNEC), large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) และมี specific subtype ที่ผิวหนัง คือ merkel cell carcinoma (MCC)

ลักษณะทาง morphology ที่ร่วมกันของ NEC ได้แก่ ลักษณะการเรียงตัวมักจะเป็น solid sheets และมี necrosis โดยมักจะเยอะและมี geographic pattern, proliferative rate สูง >20 mitoses/2 ตร.มม. และ Ki67 >ร้อยละ 20 ซึ่งส่วนมากจะ >ร้อยละ 55 อย่างไรก็ตาม proliferative rate ไม่ได้เป็นปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์กับ NEC ซึ่งจะต้องอาศัยลักษณะเซลล์ที่จำเพาะในการวินิจฉัย (รายละเอียด SCNEC, LCNEC ในหัวข้อถัดไป) เพราะ high-grade (G3) NET สามารถพบ proliferative index สูงได้เช่นกัน และอาจพบ apoptotic bodies เยอะได้

รายละเอียดแต่ละ subtypes สรุปดังตารางที่ 2 ได้แก่

ตารางที่ 2. สรุปลักษณะเซลล์แต่ละชนิดของ neuroendocrine carcinoma⁽²⁾

NEC	Cell size	Cell border	N: C ratio	Cytoplasm	Nucleus	Nucleolus
SCNEC	Small to intermediate (up to 3 lymphocytes)	ไม่ชัด	สูงมาก	น้อยมาก	Blue nuclei, round or oval, homogenous dispersed chromatin, nuclear molding	Small, inconspicuous มักจะไม่เห็น
LCNEC	Large (>3 resting lymphocytes)	ชัด	น้อย	เยอะ clear to granular eosinophilic	Clear nuclei, clumped chromatin, vesicular nuclei	มักจะเด่นชัดใหญ่ eosinophilic
MCC	Small, intermediate, large	ชัด/ไม่ชัดขึ้นกับขนาด	สูง	มักจะน้อย rim pale cytoplasm	Salt and pepper nuclei, nuclear molding, stippled chromatin	เล็ก

การย้อมทาง immunohistochemistry จะให้ผลบวกต่อ cytokeratin และอย่างน้อย 1 neuroendocrine markers แต่สำหรับ LCNEC ควรจะให้ผลบวกอย่างน้อย 2 ตัว รายละเอียดแต่ละตัว ได้แก่

ก. Cytokeratin: ควรจะให้ผลบวก แต่อาจจะเป็นบางบริเวณ หรือ dot-like paranuclear pattern ก็ได้ ซึ่งใช้ในการแยกจาก neuroendocrine marker-positive sarcomas (เช่น Ewing sarcoma, rhabdomyosarcoma) และ non-epithelial tumors (เช่น high-grade olfactory neuroblastoma) นอกจากนี้ CK20 ใน poorly differentiated NENs จะให้ผลบวกใน MCC เท่านั้น ซึ่งเป็น diagnostic marker ของโรคนี้

ข. INSM1 และ synaptophysin เป็น most sensitive neuroendocrine markers แต่พบในโรคอื่นได้เช่นกัน เช่น INSM1 ใน non-neuroendocrine thoracic carcinomas, sarcomas และ synaptophysin is normally expressed in adrenal cortex, solid pseudopapillary, acinar cell neoplasms of the pancreas

ค. Chromogranins เป็น specific markers แต่ไม่ค่อย sensitive ซึ่งมักจะให้ผลลบ หรือติดบางบริเวณเป็น dot-like paranuclear pattern ใน SCNEC

ง. CD56 ไม่ specific มักจะใช้ใน lung NENs ไม่ควรใช้เพียงตัวเดียวในการวินิจฉัย

จ. Neuron-specific enolase (NSE) และ protein gene product 9.5 (PGP9.5) พบว่าไม่ specific และปัจจุบันไม่แนะนำให้ย้อมเพื่อการวินิจฉัย NEC แล้ว

ฉ. SSTR2 และ SSTR5 มักจะให้ผลลบ หรือติดบางบริเวณใน NEC แต่จะติดเข้มใน NET ซึ่งจะใช้แยก high-grade (G3) NET จาก NEC ได้

ช. p53, Rb immunohistochemistry ใช้ย้อมเพื่อตรวจ *TP53*, *RB1* genes โดยจะแปลผลเมื่อ p53 overexpression หรือ global loss และ Rb ให้ผลลบ ซึ่งจะหมายถึง inactivating alteration ของยีนเหล่านี้ ที่พบได้บ่อยใน NECs แต่ไม่พบใน NETs

การแยก NEC จาก high-grade NETs จะต้องอาศัย morphology ที่เห็นเป็น well-differentiated tumor ใน high-grade NETs โดยที่ mitosis และ Ki67 index ไม่ช่วย ซึ่งเป็นเรื่องที่ทำได้ยาก โดยเฉพาะในชิ้นเนื้อ biopsy ที่จะเห็น tissue เป็น confluent growth และ vascular เล็กๆ เซลล์มีขนาดใหญ่ ขนาดขึ้น, มี atypia ได้ ตัวช่วยที่พอจะช่วยให้ได้ ได้แก่

ซ. ถ้ามีประวัติหรือมี low-grade NET มาก่อนในบริเวณเดียวกัน ให้คิดถึง G3 NET มากกว่า แต่ถ้ามีประวัติ conventional carcinoma (adenocarcinoma, squamous cell carcinoma) ให้คิดถึง NEC มากกว่า

ณ. อาการที่คนไข้มาพบแพทย์ ส่วนใหญ่ G3 NET จะไม่มีอาการ หรือถ้ามีอาการจะไม่จำเพาะ และจะพบ plasma levels of chromogranin A สูงขึ้น นอกจากนี้อาจมาด้วย functioning G3 NETs ตาม hormone ที่สร้าง เช่น insulinoma เป็นต้น ต่างจาก NEC จะมาด้วย aggressive clinical มากกว่าและมักไม่มีอาการของ hormone hypersecretion หากตรวจ plasma levels of chromogranin A จะไม่เพิ่ม แต่อาจเพิ่ม serum carcinoma associated markers

ญ. การย้อม immunohistochemistry มีส่วนช่วยได้บ้าง ตามตารางที่ 3⁽²⁾ ได้แก่

ตารางที่ 3. สรุปการย้อม immunohistochemistry ที่ใช้แยก G3 NET และ NEC⁽²⁾

Immunohistochemistry	G3 NET	NEC
Neuroendocrine markers	Diffuse immunoreactivity INSM1, synaptophysin, chromogranin	Diffuse immunoreactivity INSM1, synaptophysin Focal/faint, dot-like chromogranin A
Hormone producing	Expression	Non-expression
Rb	Rarely seen abnormal loss	Inactivating RB1 gene mutations/loss of Rb protein expression are seen in > 91% of SCNEC, 50-60% of LCNEC
p53	Rarely seen abnormal loss/ overexpression	TP53 gene mutations/ abnormal p53 protein expression (95%)
SSTRs (SSTR2, SSTR5)	Strong and diffuse expression	Most NECs lack or low levels of SSTR expression, however, some large cell NECs may express SSTR

1. Small cell neuroendocrine carcinoma (SCNEC)

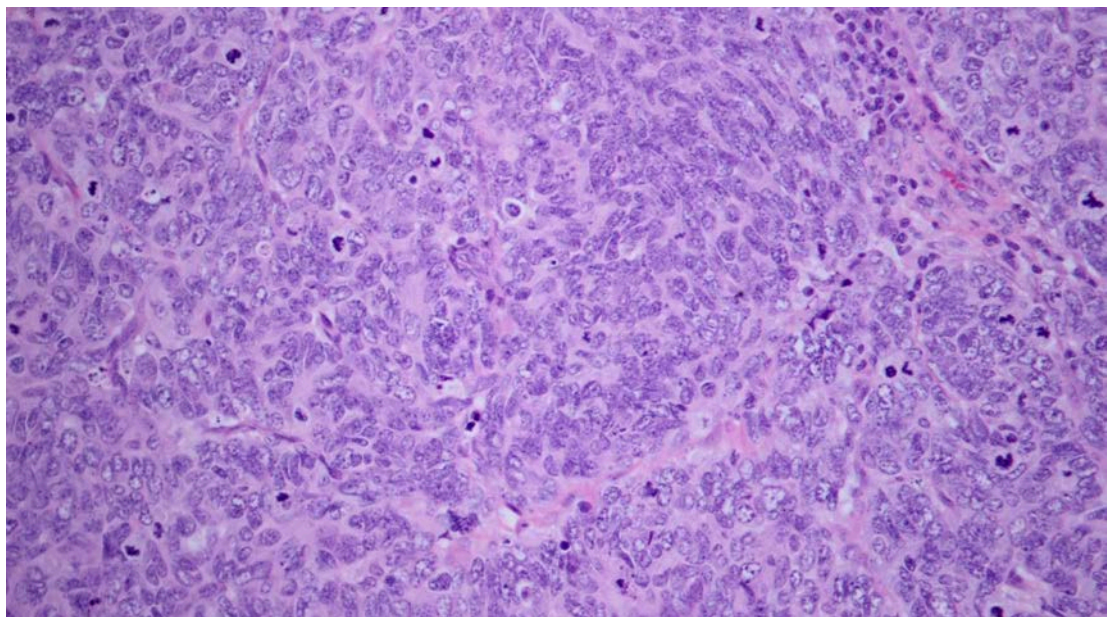
Small cell neuroendocrine carcinoma (SCNEC) เป็น malignant epithelial neoplasm ที่มี small cells morphology และ high mitotic และ proliferation indices อาจพบ combined (mixed) กับ carcinoma ได้ โดย SCNEC มักจะเกิดที่ปอดมากที่สุด มากกว่าอวัยวะอื่น ๆ ถึง 10 เท่า โดยนอกปอดจะพบที่ อวัยวะเพศหญิง (ร้อยละ 26) ทางเดินอาหาร (ร้อยละ 23) ทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 19) ตีรชและลำคอ (ร้อยละ 16) คนไข้จะมาด้วยก้อนโตเร็วและอาการจาก obstruction/infiltration ไปอวัยวะข้างเคียง และ/หรือ distant metastasis สามารถพบ paraneoplastic syndrome ประมาณร้อยละ 10 โดยหากเป็น SCNEC จากปอดมักจะพบ hyponatremia, Cushing, Lambert-Eaton myasthenic syndrome แต่ถ้าจากกระเพาะปัสสาวะหรือคอ จะมาด้วย inappropriate antidiuretic hormone secretion และจาก thymus จะเป็น Lambert-Eaton myasthenic syndrome ปัจจัยเสี่ยงหลักของ SCNEC ที่ปอด คือ การสูบบุหรี่จัด นอกจากนี้ยังพบใน histologic transformation จากการรักษา เช่น tyrosine kinase inhibitors ใน non-small cell lung cancer หรือ androgen deprivation ใน prostate cancer นอกจากนี้ยังพบว่า HPV infection สัมพันธ์กับ SCNEC ใน uterine cervix

Macroscopic appearance จะพบ poorly circumscribed necrotic mass ไม่ขึ้นกับอวัยวะที่พบ ส่วน Microscopic finding พบ Small cell proliferation โดย small cell size จะหมายถึงน้อยกว่า

3 เท่าของ resting lymphocytes และพบ >ร้อยละ 90 ของก้อน ซึ่งอาจพบเซลล์ขนาดใหญ่ได้แต่ต้องพบน้อย ลักษณะเซลล์จะมีขอบเขตเซลล์ไม่ชัด cytoplasm น้อย finely granular nuclear chromatin ไม่พบ nucleoli การเรียงตัวจะเป็น sheet-like หรือ diffuse พบ necrosis ได้บ่อยและเยอะ Apoptotic bodies พบได้เรื่อย ๆ เช่นกัน นอกจากนี้จะพบ mitosis สูง โดยเฉลี่ย >50/10 ตร.มม. ซึ่งตามนิยาม cut offs of >10/2 ตร.มม. ในปอดและ thymus และ >20/2 ตร.มม. จากระบบทางเดินอาหาร ดังตารางที่ 4⁽¹⁾ และรูปที่ 5-7

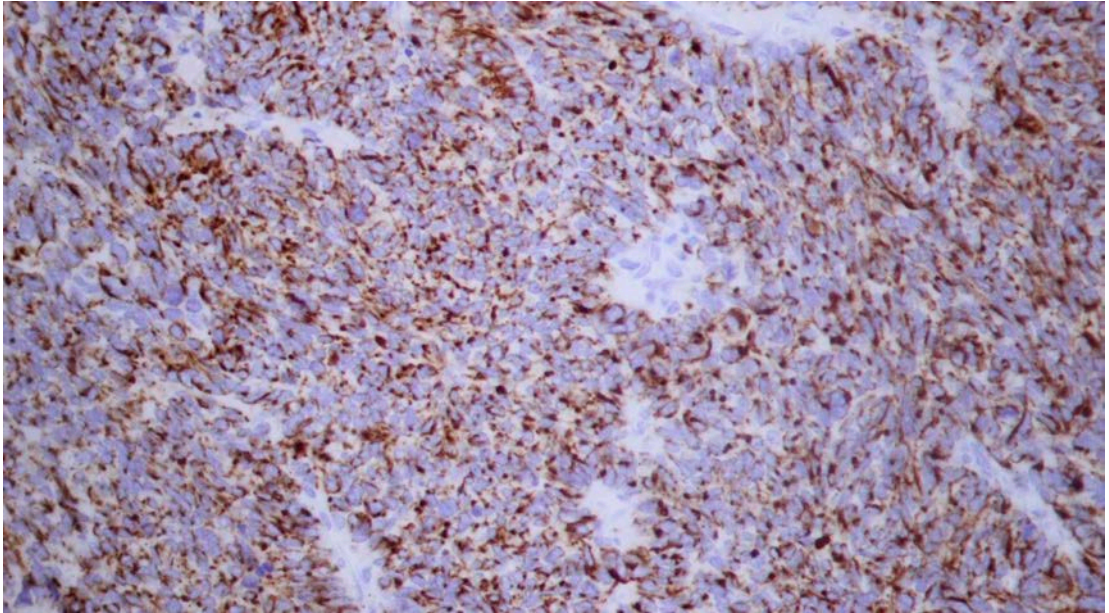
ตารางที่ 4. World Health Organization (WHO) 2022 small cell neuroendocrine carcinoma classification ตามอวัยวะ⁽¹⁾

อวัยวะ	Diagnostic criteria
Gastrointestinal และ pancreatobiliary system	>20 mitoses/2 ตร.มม. และ/หรือ Ki67 >ร้อยละ 20 (ส่วนใหญ่ >ร้อยละ 70) และ small cell cytomorphology
Upper aerodigestive tract และ salivary glands	>10 mitoses/2 ตร.มม. และ/หรือ Ki67 >ร้อยละ 20 (ส่วนใหญ่ >ร้อยละ 70) และ small cell cytomorphology
Lung และ thymus	>10 mitoses/2 ตร.มม. มักจะมี necrosis และ small cell cytomorphology

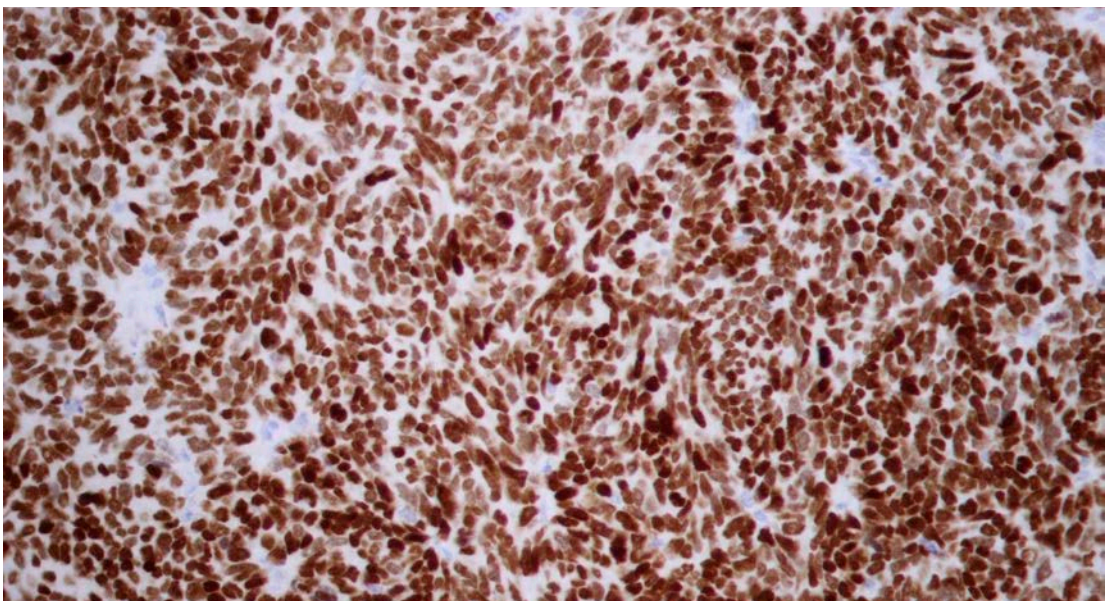


รูปที่ 5. SCNEC แสดงลักษณะของเซลล์มะเร็งที่มีขนาดใกล้เคียงกัน การเรียงตัวเป็น diffuse pattern ขนาด cytoplasm น้อย nucleolus ไม่เด่น และมี mitosis เยอะ

Immunophenotype พบว่า cytokeratin อาจติดทั่ว หรือ dot-like paranuclear pattern ก็ได้ และต้องมี neuroendocrine marker อย่างน้อย 1 ตัว จาก chromogranin A, synaptophysin, INSM1, CD56 อย่างไรก็ตามพบว่า SCNEC ส่วนน้อยจากปอด ทางเดินปัสสาวะ ศีรษะและลำคอ อาจไม่ติด neuroendocrine markers ตัวใดเลย นอกจากนี้พบว่า TTF-1 ไม่ได้จำเพาะต่อ SCNEC จากปอด และ CDX2 อาจจะช่วยในการบอกว่ามาจากระบบทางเดินอาหารหากมีอาการที่เข้าได้ การย้อม Ki67 พบว่าสูงมาก โดยส่วนใหญ่จะ >ร้อยละ 75 แต่อาจลดลงหากได้รับการรักษาแล้ว



รูปที่ 6. SCNEC ย้อม AE1/AE3 ให้ผลบวกลักษณะ dot-like paranuclear pattern



รูปที่ 7. SCNEC ย้อม Ki67 สูง เกือบร้อยละ 100

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก: small cell epithelial neoplasm with high grade features (mitosis, Ki67 ตามเกณฑ์อวัยวะ), finely granular nuclear chromatin และ nucleoli ไม่เด่น

เกณฑ์เสริม: neuroendocrine differentiation อย่างน้อย 1-2 neuroendocrine markers, high proliferative index (Ki67 index >ร้อยละ 30 ส่วนใหญ่ >ร้อยละ 75 >ร้อยละ 20 ตามนิยามของ SCNEC ในระบบทางเดินอาหาร) และพบ p53 immunohistochemical overexpression และ/หรือ Rb1 protein loss

การดำเนินโรค highly aggressive ไม่ว่าจะจากอวัยวะไหนและมักมี distant metastases ไปที่ตับ กระดูก สมอง ปอด และต่อมหมวกไต SCNECs ที่ปอดมักจะวินิจฉัยขณะที่เป็น stage IV แล้ว และพบ 5-year survival rate ร้อยละ 2 สำหรับ Extra-pulmonary SCNECs prognosis จะดีกว่าเล็กน้อย โดยพบว่า 1, 3 และ 5 year overall survival rates เป็นร้อยละ 41.3, ร้อยละ 17.7, ร้อยละ 12.8 ตามลำดับ favorable prognostic factors ได้แก่ อายุผู้ป่วย ผู้หญิง localized stage, origin ที่เต้านม หรือศีรษะและลำคอ การรักษา ด้วยการผ่าตัดหรือร่วมกับ radio-chemotherapy มากกว่าการรักษาด้วย chemotherapy อย่างเดียว

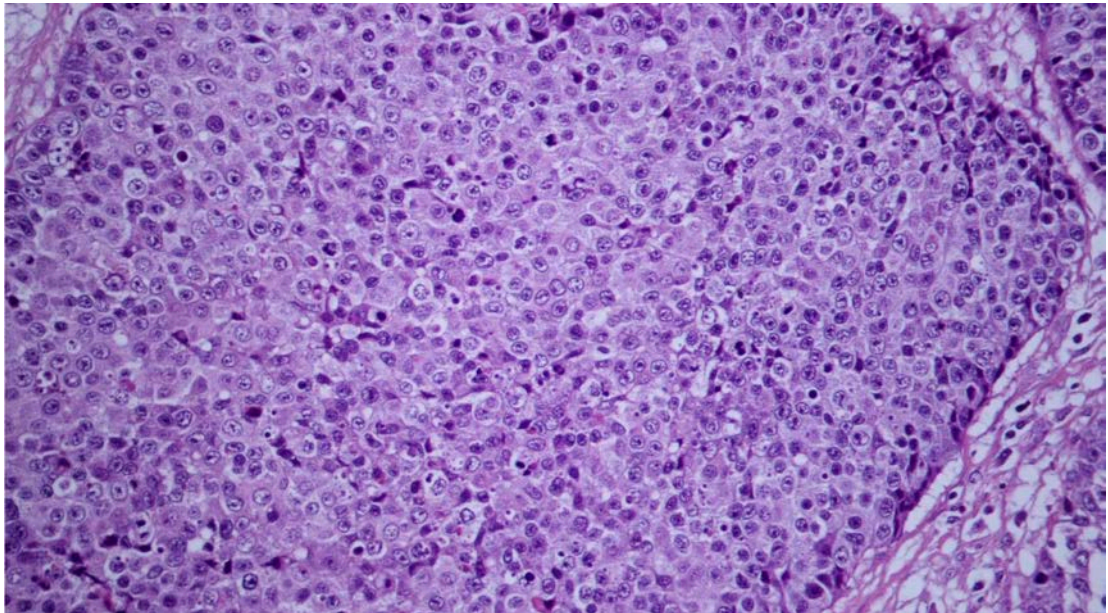
2. Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)

Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) เป็น poorly differentiated neuroendocrine neoplasm (NEN) ที่มีลักษณะ non-small cells morphology มักจะเกิดที่ปอดเป็นหลัก ประมาณ ร้อยละ 15 ของ NENs แต่นอกปอดพบได้น้อย ประมาณร้อยละ 2 เท่านั้น ในบริเวณนอกอวัยวะเพศ LCNEC เกิดในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง ยกเว้นทางเดินน้ำดีที่พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย อายุเฉลี่ยประมาณ 50-60 ปี แต่ในปากมดลูกจะเกิดในอายุน้อยกว่า โดยจะเป็นวัยก่อนหมดระดู คือ 30-40 ปี คนไข้จะมาด้วย compressive symptoms, lumen occlusion, แผล หรือเลือดออก เหมือนกับ non-neuroendocrine cancer และมักมี metastasis แล้ว ปัจจัยเสี่ยงที่พบได้ ได้แก่ การสูบบุหรี่ แอลกอฮอล์ อ้วน ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็ง human papilloma virus (HPV) เป็นต้น

Macroscopic appearance ไม่แตกต่างจาก non-neuroendocrine cancer มักจะมีขนาดใหญ่ infiltrative และมี necrosis เลือดออก ส่วน Microscopic finding จะพบเซลล์เรียงตัวเป็น organoid (solid nests, trabeculae, rosette-forming, glandular) หรือ diffuse growth พบ necrosis ได้บ่อย โดยจะเป็นบริเวณกว้าง ("geographic chart" necrosis) หรือเป็นเพียงบางบริเวณก็ได้ ลักษณะเซลล์จะมีขนาดใหญ่ irregular nuclei, prominent nucleoli และ distinct cell borders พบ mitosis สูง (>10 mitoses/2 ตร.มม. ที่ปอดหรือ >20 mitoses/2 ตร.มม. ในระบบทางเดินอาหาร) ดังตารางที่ 5 และรูปที่ 8-9

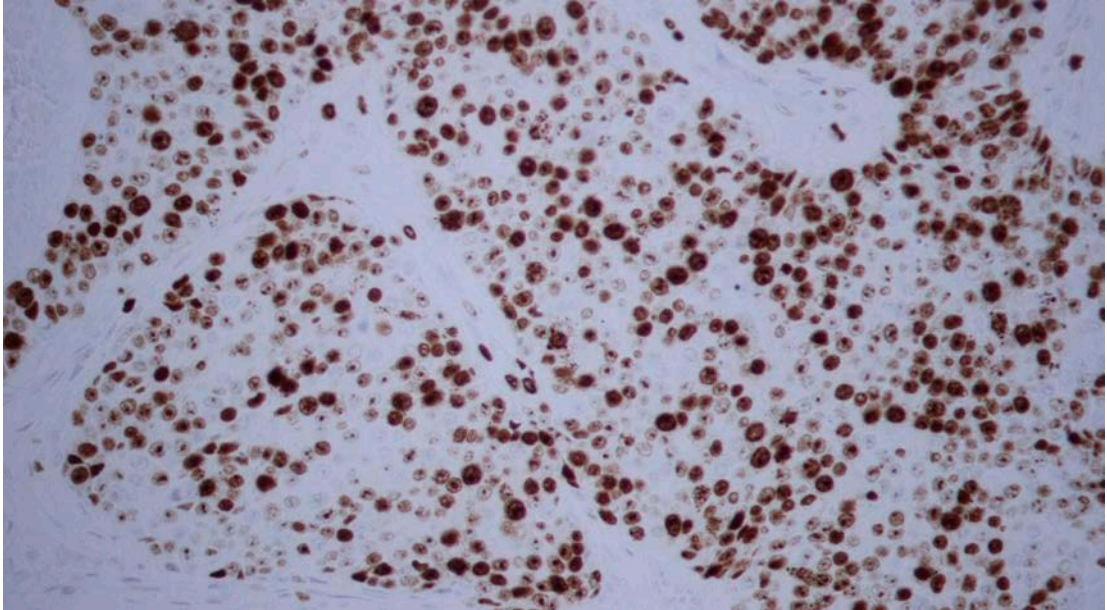
ตารางที่ 5. World Health Organization (WHO) 2022 large cell neuroendocrine carcinoma classification ตามอวัยวะ⁽¹⁾

อวัยวะ	Diagnostic criteria
Gastrointestinal และ pancreatobiliary system	>20 mitoses/2 ตร.มม. และ/หรือ Ki67 >ร้อยละ 20 (ส่วนใหญ่ >ร้อยละ 70) และ large cell cytomorphology
Upper aerodigestive tract และ salivary glands	>10 mitoses/2 ตร.มม. และ/หรือ Ki67 >ร้อยละ 20 (ส่วนใหญ่ >ร้อยละ 55) และ large cell cytomorphology
Lung และ thymus	>10 mitoses/2 ตร.มม. มี necrosis และ large cell cytomorphology



รูปที่ 8. LCNEC แสดงลักษณะเซลล์ที่มี N: C ratio ต่ำกว่า เซลล์มี cytoplasm เยอะ nucleolus เต็ม vesicular nuclei

Immunophenotype ให้ผลบวกต่อ neuroendocrine markers (synaptophysin, chromogranin A, INSM1) เป็นสิ่งจำเป็นในการวินิจฉัย โดย synaptophysin จะ sensitive มากที่สุด รองลงมาเป็น INSM1 แต่ chromogranin A อาจติดเป็นบางบริเวณหรือให้ผลลบได้ นอกจากนี้มักจะให้ผลบวกต่อ low molecular weight cytokeratins การย้อม site-specific transcription factors ไม่มีประโยชน์ในการบอก origin ของ metastatic LCNEC เช่น TTF-1 สามารถติดได้ถึงร้อยละ 50 โดยไม่ขึ้นกับ primary location การย้อม Ki67 มักจะสูง โดยนิยามคือ >ร้อยละ 20 แต่ส่วนใหญ่จะร้อยละ 50-80 โดยทั่วไปจะต่ำกว่า SCNEC และจะลดลงเป็นอย่างมากหากเป็นหลังการรักษา



รูปที่ 9. LCNEC ย้อม Ki67 สูง แต่ต่ำกว่า SCNEC เล็กน้อย

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก: Poorly differentiated neuroendocrine morphology, large cell (non-small cell) cytology, high proliferation rate, immunohistochemical evidence of neuroendocrine differentiation (synaptophysin, chromogranin A, INSM1)

เกณฑ์เสริม: Ki67 proliferation index สูง ให้ผลต่อการย้อม SSTR2 และ SSTR5

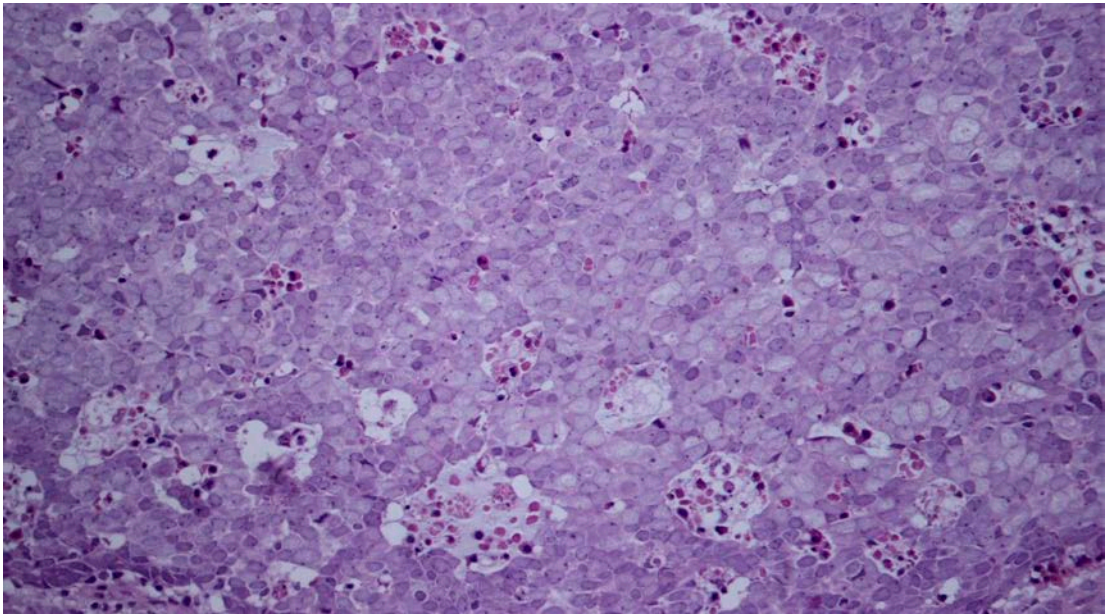
การดำเนินโรค เป็นโรครุนแรง มี survival ที่สั้นกว่า และการเกิดซ้ำสูงเมื่อเทียบกับ non-neuroendocrine carcinoma ที่ตำแหน่งเดียวกัน แต่หากเทียบกับ SCNEC แล้ว LCNEC จะมาด้วย stage ที่ต่ำกว่า และมักจะผ่าตัดได้ ทำให้ได้ผลลัพธ์ที่ดีกว่า เช่น ที่ลำไส้ LCNEC 5-year survival ร้อยละ 20 แต่ SCNEC ร้อยละ 10 เป็นต้น อย่างไรก็ตามหากมี metastasis แล้วและไม่สามารถผ่าตัดได้ median survival time เท่า ๆ กับ SCNEC (ประมาณ 10 เดือน) แม้จะได้ chemotherapy

3. Merkel cell carcinoma (MCC) (รูปที่ 10 และ 11)

Merkel cell carcinoma เป็น high-grade neuroendocrine carcinoma ที่ผิวหนัง มักจะเกิดบริเวณที่โดนแสงแดด และร้อยละ 43 เกิดที่ศีรษะและลำคอ ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ ผู้ชาย อายุเยอะ รับแสงแดदनาน ๆ ภูมิคุ้มกันต่ำ การเกิด MCC จะมี 2 pathways ได้แก่ การติดเชื้อ Merkel cell polyomavirus (MCPyV) และ UV-induced mutagenesis การศึกษาพบว่า สามารถติดเชื้อ MCPyV โดยไม่มีอาการได้ ตั้งแต่ช่วงวัยเด็ก เมื่อเจาะภูมิคุ้มกันต่อไวรัสนี้ พบว่าให้ผลบวกถึงร้อยละ 60-70 การเกิดโรคเกิดจาก MCPyV แสดงออก viral oncoproteins large T-antigen (LT) และ small T-antigen ซึ่ง truncated LT จะไปจับและยับยั้งการทำงานของ retinoblastoma (Rb) protein ทำให้ cell cycle progression คนไข้จะมาด้วย

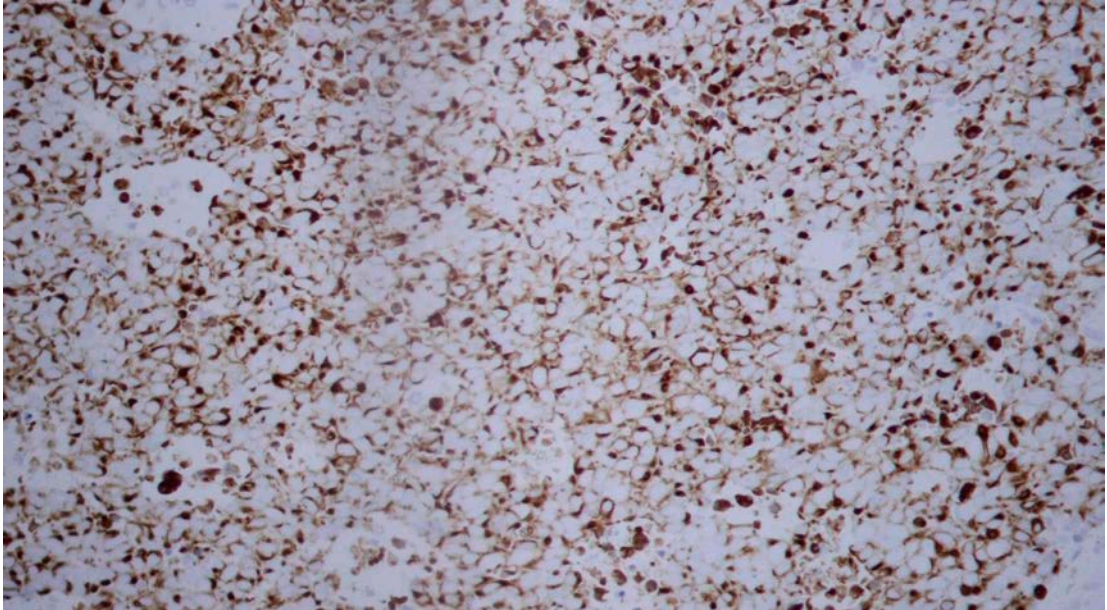
papule หรือ nodule สีม่วง โตเร็ว โดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 65) โรคมะเร็งจำกัดอยู่ที่ผิวหนังเท่านั้น มีร้อยละ 26 ที่มี regional lymph node metastases และร้อยละ 8 distant metastases

Microscopic finding พบ densely cellular dermal malignancy และมักจะแผ่ลงไปชั้นไขมัน ด้านล่าง การเรียงตัวเป็น sheets, cords, trabeculae ลักษณะเซลล์จะพบ กลมหรือรี มี cytoplasm น้อย finely granular chromatin พบ mitosis และ apoptotic bodies ได้บ่อย นอกจากนี้อาจพบ divergent differentiation เป็น glandular, squamous, sarcomatoid หรือ neuroblastic ได้ และอาจพบ squamous cell carcinoma หรือ squamous cell carcinoma in situ ได้ถึงร้อยละ 15



รูปที่ 10. MCC ลักษณะเซลล์กลม cytoplasm น้อย salt-and-pepper nucleus

Immunophenotype การย้อมที่จำเพาะที่สุด คือ CK20 ที่ให้ผลบวกร้อยละ 88 เป็นลักษณะ perinuclear dots และติด neuroendocrine markers ได้แก่ synaptophysin (92%), chromogranin-A (84%), CD56 (88%) นอกจากนี้สามารถย้อม MCPyV LT (CM2B4) ได้ โดยเป็น markers ที่ sensitive (88%) และ specific (94%) แต่มักให้ผลลบใน CK20-negative MCC การศึกษาพบว่า MCC ที่สัมพันธ์กับ MCPyV มักจะติด B-cells markers รวมไปถึง PAX5 (90%), TdT (65%), และ CD117 (63%) ซึ่งใช้แยกจาก neuroendocrine carcinoma อื่น ๆ ได้



รูปที่ 11. MCC ย้อม CK20 ให้ผลบวก เป็น perinuclear dots pattern

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก: ก้อนที่ผิวหนัง โตเร็ว, highly cellular dermal malignancy ที่เซลล์กลมหรือรี มี finely granular chromatin ย้อมติด CK20 dot-like perinuclear staining และ neuroendocrine markers

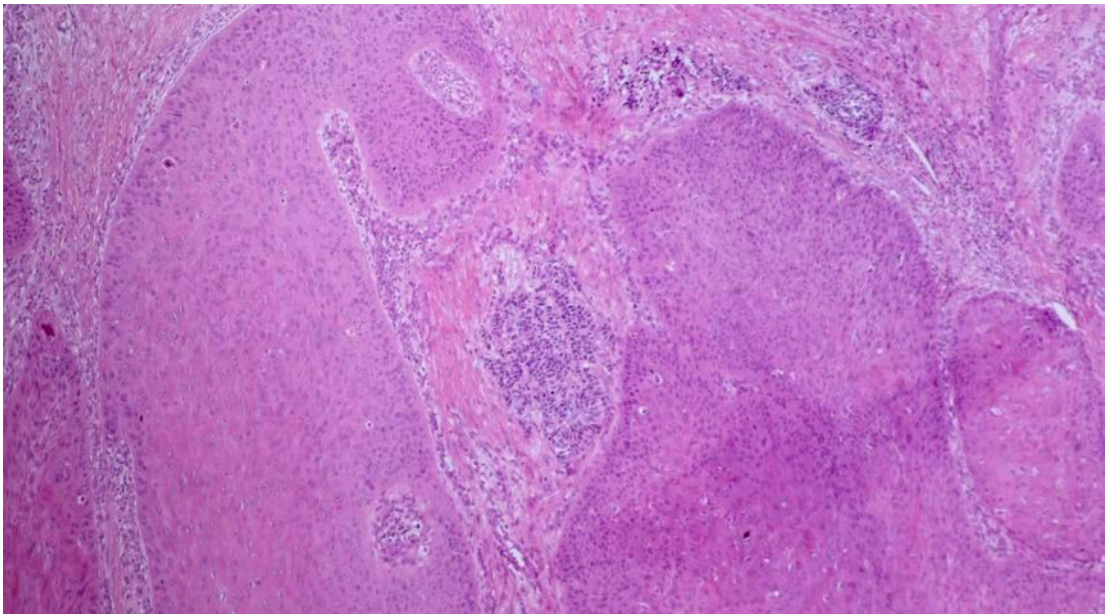
เกณฑ์เสริม: ให้ผลบวกต่อ B-cell markers และ/หรือ MCPyV จะช่วยในการแยกจาก NECs อื่น
การดำเนินโรค 5-year overall survival rates 51% ใน localized disease, 35% ใน regional lymph node metastasis และ 14% ใน distant metastasis ในคนที่ localized disease พบว่า T-stage จะสามารถทำนาย 5-year OS ได้ โดย pT1 55.8%, pT2-3 41.1% และ pT4 31.8% ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการดำเนินโรค ได้แก่ tumor thickness, pattern of growth, lymphovascular invasion, tumor infiltrating lymphocytes, Ki67 >55% และ TERT methylation (mhTERT) นอกจากนี้ยังพบว่า host immune system มีความสำคัญเช่นกัน โดยคนภูมิคุ้มกันต่ำจะมี survival ที่แย่กว่า และ MCPyV-positive MCCs มี survival ดีกว่าเทียบกับ MCPyV-negative MCCs แต่ยังคงต้องการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs)^(1, 2)

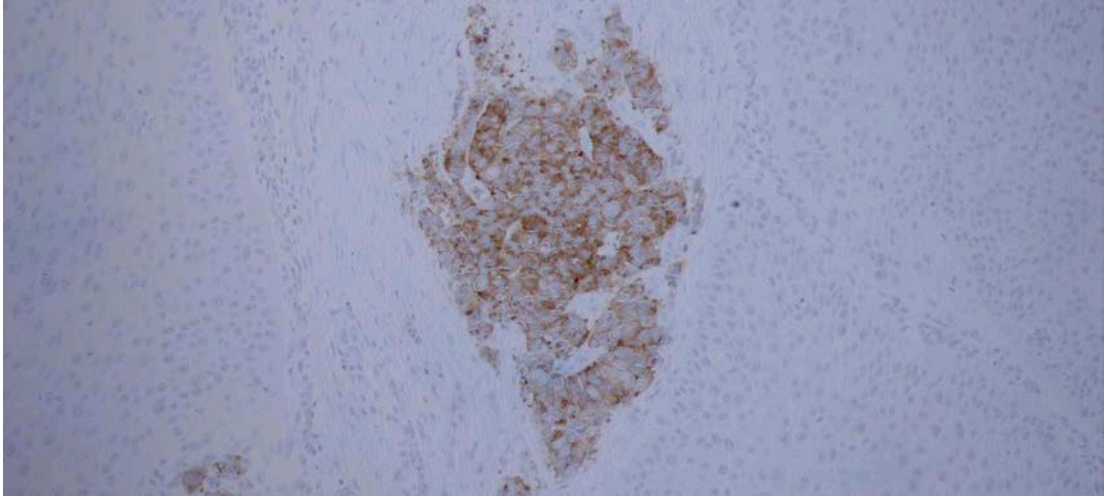
(รูปที่ 12 และ 13)

MiNENs เป็นมะเร็งที่ผสมกันของ epithelial neoplasms ที่มี neuroendocrine ร่วมกับ non-neuroendocrine โดยจะตรวจจาก morphology หรือ immunohistochemistry ก็ได้ ทั้งนี้คำว่า MiNEN เป็นชื่อเรียกของหมวดหมู่นี้ คำศัพท์ในการวินิจฉัยจะขึ้นกับตำแหน่งและชนิดของมะเร็ง โดยจะเริ่มจาก non-neuroendocrine ก่อน เช่น mixed adenocarcinoma-SCNEC เป็นต้น

MiNENs พบประมาณร้อยละ 2-30 ของ NENs ขึ้นกับตำแหน่ง และพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงเล็กน้อย มักพบในช่วงอายุ 50-60 ปี ยังไม่พบหลักฐานว่าสัมพันธ์กับโรคทางพันธุกรรม ปัจจัยเสี่ยงที่พบได้ เช่น การสูบบุหรี่ใน MiNENs ของปอด และ high-grade HPV infection ใน oropharyngeal และ cervical MiNENs กลไกการเกิดโรคเหมือนกับ non-neuroendocrine carcinoma แต่มียีนที่ผิดปกติเพิ่มเติมที่พบได้บ่อย ได้แก่ *TP53*, *RB1*, *KRAS*, *STK11*, *KEAP1* คนไข้จะมาด้วยก้อนโตเร็ว หรือ metastasis โดยพบว่าไม่พบอาการทางต่อมไร้ท่อที่จำเพาะ แต่อาจพบ paraneoplastic syndrome ได้ เช่น SIADH ใน macroscopic appearance เหมือนกับ non-neuroendocrine carcinoma ในตำแหน่งนั้น ส่วน Microscopic finding นั้นการวินิจฉัยต้องมีทั้ง 2 components ได้แก่ neuroendocrine และ non-neuroendocrine ซึ่งจะวินิจฉัยจาก histology หรือ immunohistochemistry ก็ได้ neuroendocrine component มักจะเป็น SCNEC หรือ LCNEC แต่มีรายงานของ NET เช่นกัน ซึ่งควรย้อม Ki67 เพื่อให้ grade ส่วน non-neuroendocrine component จะขึ้นกับอวัยวะนั้น เช่น squamous cell carcinoma, adenocarcinoma เป็นต้น

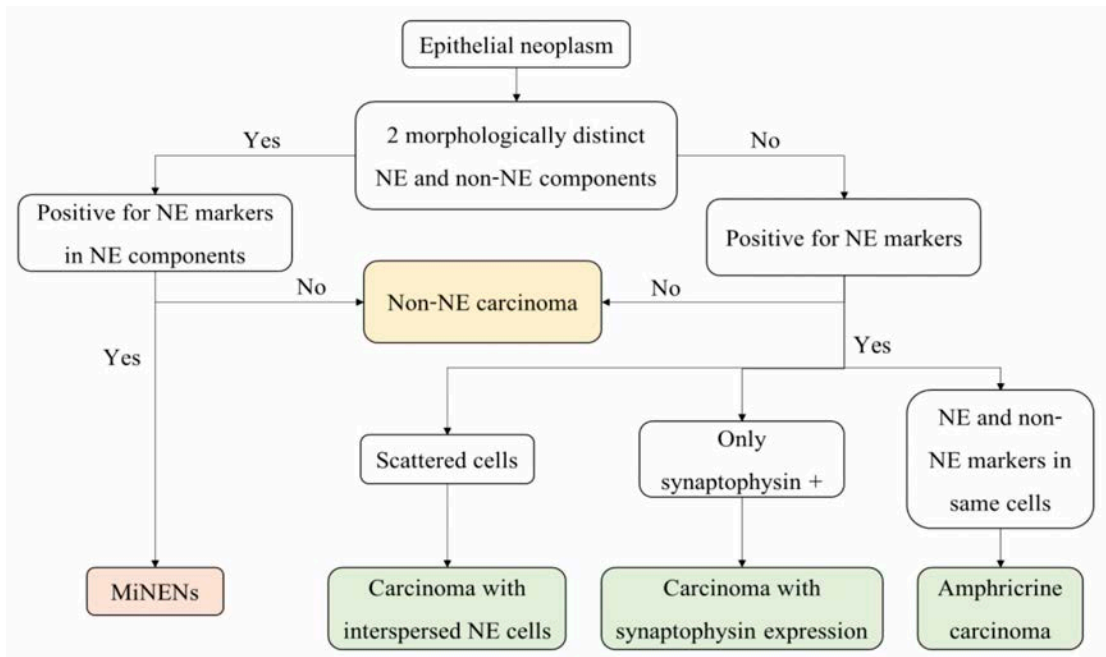


รูปที่ 12. MiNENs แสดง squamous cell carcinoma ที่อยู่โดยรอบ และ SCNEC ตรงกลาง



รูปที่ 13. MiNENs ย้อม synaptophysin ติดใน SCNEC และให้ผลลบที่ squamous cell carcinoma

Immunophenotype จำเป็นจะต้องย้อม immunohistochemistry เพื่อยืนยัน neuroendocrine component (synaptophysin, chromogranin A, INSM1) ส่วน non-neuroendocrine ขึ้นกับชนิดและตำแหน่งของมะเร็ง การแยกโรค จะต้องแยกจาก carcinoma ที่ติด neuroendocrine markers (amphicrine carcinoma) และโรคอื่น ๆ ตามรูปที่ 14⁽²⁾



รูปที่ 14. แสดงการแยกโรคและการวินิจฉัย MiNENs⁽²⁾

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก: mixed tumor morphology ประกอบด้วย 2 component ที่เห็นได้จาก histology และมี immunohistochemistry ยืนยัน neuroendocrine component ไม่ขึ้นกับปริมาณแต่ละส่วน ยกเว้นในระบบทางเดินอาหาร แต่ละ component จะต้องเป็นมะเร็งและประกอบด้วยส่วนอย่างน้อยร้อยละ 30

เกณฑ์เสริม: Ki67 ใช้ในการให้ grade ของ NET และประเมินการดำเนินโรคของ NEC

การดำเนินโรค จัดว่ารุนแรงเหมือนกับ NEC อย่างเดียว โดย median overall survival 8-61 months แต่ถ้า neuroendocrine component เป็น NET จะ prognosis ดีกว่า ซึ่ง prognosis จะขึ้นกับ non-neuroendocrine component แทน ในระบบทางเดินอาหาร หาก Ki67 >55% จะสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่แย่ลง

โดยสรุป WHO ได้แยกโรค epithelial NEN ตาม differentiation และ proliferative index ออกเป็น NET (G1, G2, G3) และ NEC (SCNEC, LCNEC, MCC) รวมไปถึง MiNENs ที่พบทั้ง carcinoma และ NEN ร่วมกัน ในอนาคตจะมีการศึกษาใน molecular classification มากขึ้นเพื่อนำไปสู่การรักษาที่จำเพาะต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine Tumours. Lyon: International Agency for Research on XNXWE; 2022. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/53/>.
2. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022;33:115-54.

การแบ่งประเภทแบบใหม่ ตามองค์การอนามัยโลก ของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งเม็ดเลือดขาว ชนิดเซลล์บีของม้าม (update in WHO 2022 classification of splenic B-cell lymphoma and leukemia)

ณิชิริดา ตั้งนันทชัย

บทนำ

Splenic B-cell lymphoma เป็นโรคที่พบน้อย คนไข้จะมาด้วยม้ามโตมากกว่า 500 กรัม การวินิจฉัยจะต้องอาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย ผลเลือดและไขกระดูก บางครั้งอาจแยกได้ยากทำให้จำเป็นต้องทำ splenectomy มาเพื่อดูการเรียงตัวของเซลล์ประกอบการวินิจฉัย สิ่งสำคัญที่จะต้องแยกโรคคือ secondary involvement ของ small B-cells lymphoma อื่นๆที่สามารถมี splenic involvement ได้บ่อย ใน WHO edition ปัจจุบันได้แบ่ง splenic B-cell lymphoma เป็น 4 โรค⁽¹⁾ ได้แก่ hairy cell leukemia (HCL), splenic marginal zone lymphoma (SMZL), splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL) และ splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli (SBPLN) ซึ่งโรคสุดท้ายเป็นโรคที่เพิ่งนิยามใน edition นี้ ดังสรุปในตารางที่ 1⁽²⁾



ตารางที่ 1. แสดงชื่อโรคเปรียบเทียบของ WHO classification fourth revised edition และ fifth edition⁽²⁾

WHO Classification, fifth edition	WHO Classification, fourth edition
Hairy cell leukemia (HCL)	(same)
Splenic marginal zone lymphoma (SMZL)	(same)
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL)	(same)
Splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli (SBPLN)	Not previously included (originally under “extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue”)

นอกจากนี้ B-prolymphocytic leukemia (B-PLL)⁽²⁾ ซึ่งคนไข้มักมี splenomegaly เช่นกัน ได้ถูกนำออกจาก WHO edition ปัจจุบัน เนื่องจากการศึกษาพบว่าส่วนใหญ่เป็น mantle cell lymphoma, blastoid subtype ที่มามี prominent leukemic component หรือ progression จาก chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) และส่วนน้อยจัดอยู่ในกลุ่ม SBPLN จึงทำให้ B-PLL ถูกนำออกจาก WHO เล่มนี้

การแยกโรคทั้งสี่นี้ สามารถทำได้โดยการประเมินหลาย ๆ องค์ประกอบ เช่น ไขกระดูก, peripheral blood, flow cytometry โดยไม่จำเป็นต้องทำ splenectomy แต่การทำ splenectomy จะช่วยให้ผลการวินิจฉัยที่จำเพาะมากขึ้น โดยประเมินตำแหน่งของเซลล์มะเร็งและหน้าตาของเซลล์ เช่น ถ้าอยู่บริเวณ white pulp จะคิดถึง SMZL มากกว่าโรคอื่นที่จะมี atrophic white pulp เป็นต้น การวินิจฉัยแยกโรคได้สรุปได้ดังตารางที่ 2⁽¹⁾

ตารางที่ 2. การวินิจฉัยแยกโรคของ primary splenic B-cell lymphoma and leukemia⁽¹⁾

	HCL	SMZL	SDRPL	SBPLN
Spleen pattern	Diffuse red pulp, atrophic white pulp	Predominantly macronodular in white pulp	Diffuse red pulp, atrophic white pulp	Diffuse red pulp, atrophic white pulp
Bone marrow pattern	Interstitial, diffuse, reticulin fibrosis	Nodular, mixed, interstitial, intrasinusoidal,	Predominantly intrasinusoidal, interstitial, nodular, mixed	Intrasinusoidal
Morphology/cytology	Monomorphous	Small cell, marginal-zone cells, isolated large cells	Monomorphous	Monomorphous with visible to prominent nucleoli
Peripheral blood	Monomorphous: hairy cells (oval and indented nucleus, dispersed chromatin, abundant and pale cytoplasm with circumference projections)	Polymorphous: small lymphocytes (round nucleus, condensed in small irregular clumps chromatin, villous projection) admixed with lymphoplasmocytic cells	Monomorphous: villous lymphocytes (round and regular nucleus, clumped chromatin, small or not visible nucleolus basophilic cytoplasm with polar well-visible projections)	Monomorphous: intermediate between prolymphocytes and hairy cells, and distinct to villous lymphocytes by prominent nucleolus
CyclinD1	+	-	-	-
Annexin A1	+	-	-	-
CD200/CD180 MFI ratio on flow cytometry	>0.5	>0.5	<0.5	>0.5

HCL: hairy cell leukemia, SMZL: splenic marginal zone lymphoma, SDRPL: splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma, SBPLN: splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli

Hairy cell leukemia (HCL)^(1, 2) (รูปที่ 1-4)

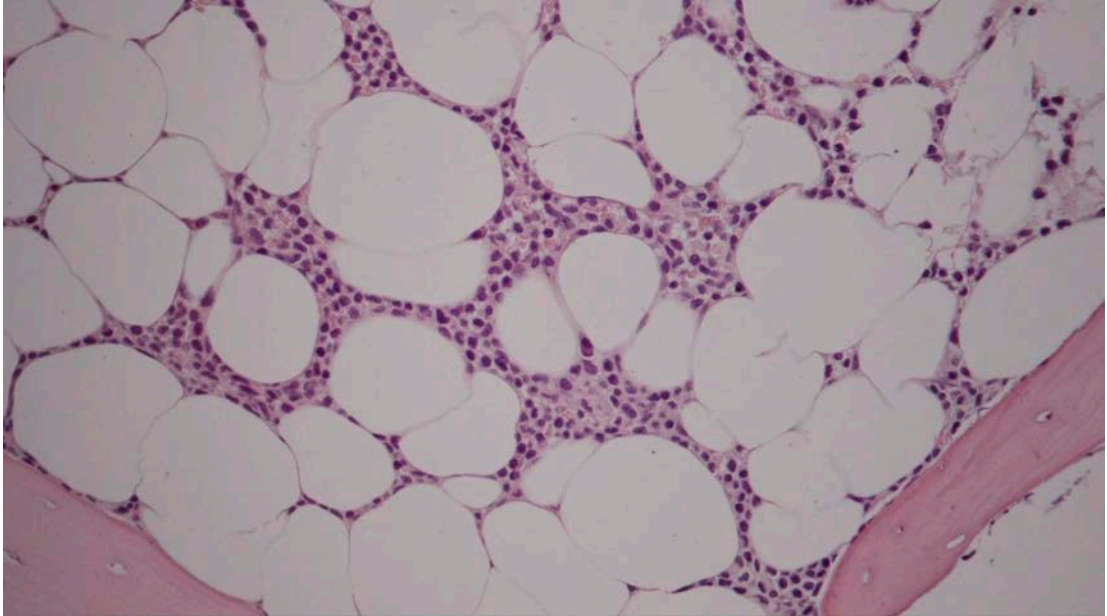
Hairy cell leukemia เป็น mature B cell neoplasm ที่การดำเนินโรคช้า ประกอบด้วยเซลล์มะเร็งที่มี cytoplasm เยอะ และมี hairy projections ที่เป็นลักษณะจำเพาะของโรคนี้ มักจะพบที่ไขกระดูก peripheral blood และม้าม โดยจะพบ *BRAF* p.V600E somatic mutation มากกว่าร้อยละ 95 การวินิจฉัยนั้นไม่ได้แตกต่างจาก WHO เล่มก่อน HCL จัดว่าเป็นโรคที่พบน้อย ประมาณร้อยละ 2 ของ leukemia พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงประมาณ 4: 1 และอายุกลางที่พบโรคประมาณ 60 ปี พบน้อยมากในเด็กและผู้ใหญ่ตอนต้น

คนไข้จะมาด้วย pancytopenia รวมไปถึง monocytopenia, ม้ามโต และตรวจพบ low-level circulating leukemic cell อาจพบตับโตด้วยได้ แต่มักไม่พบต่อมเหลืองโต รวมไปถึงการพบเซลล์มะเร็งแทรกในอวัยวะอื่น เช่น ผิวหนัง กระดูก หรือสมอง พบน้อย อาการอื่น ๆ เช่น เหนื่อยง่าย ไข้ เลือดออก ปวดท้อง เหงื่อออกตอนกลางคืน หรือการติดเชื้อ จะพบหลากหลายขึ้นกับขอบเขตของตัวโรค ระยะเวลา และระดับ cytopenia สำหรับ paraneoplastic syndrome, autoimmune symptoms พบน้อยมาก

กลไกการเกิดโรคเกิดจาก activating *BRAF* p.V600E (NP_004324.2) mutation นำไปสู่การกระตุ้นผ่าน MEK-ERK pathway และเกิดเป็นเซลล์ที่มีลักษณะจำเพาะ โดยจะเกิดและเพิ่มจำนวนใน hematopoietic stem และ B-lymphoid progenitor cell รวมไปถึงพบ clonal immunoglobulin gene rearrangement ทำให้ transcription signation เหมือนกับ post-germinal center memory B cell ลักษณะดังกล่าวร่วมกับ somatic hypermutation ใน clonotypic immunoglobulin heavy และ/หรือ light variable genes ทำให้คิดว่าเกิดจาก antigen-experienced B-cell ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ farming ยาฆ่าแมลงและเบนซีน ใน macroscopic appearance นั้นจะพบม้ามโตมาก หน้าตัดสีแดงจาก diffuse expansion ของ red pulp อาจพบ splenic infarction ได้ ส่วนใน microscopic finding จะแบ่งตามอวัยวะที่พบ ได้แก่

ก. Peripheral blood, marrow smear: พบเซลล์มะเร็งขนาด small to medium รีหรือมี kidney-shaped nuclei, bland ground-glass chromatin ที่ดูเข้มน้อยกว่า normal lymphocytes, nucleoli ไม่เด่น cytoplasm เยอะสีฟ้าจาง และมี fine villous (hairy) projections เด่นโดยรอบ

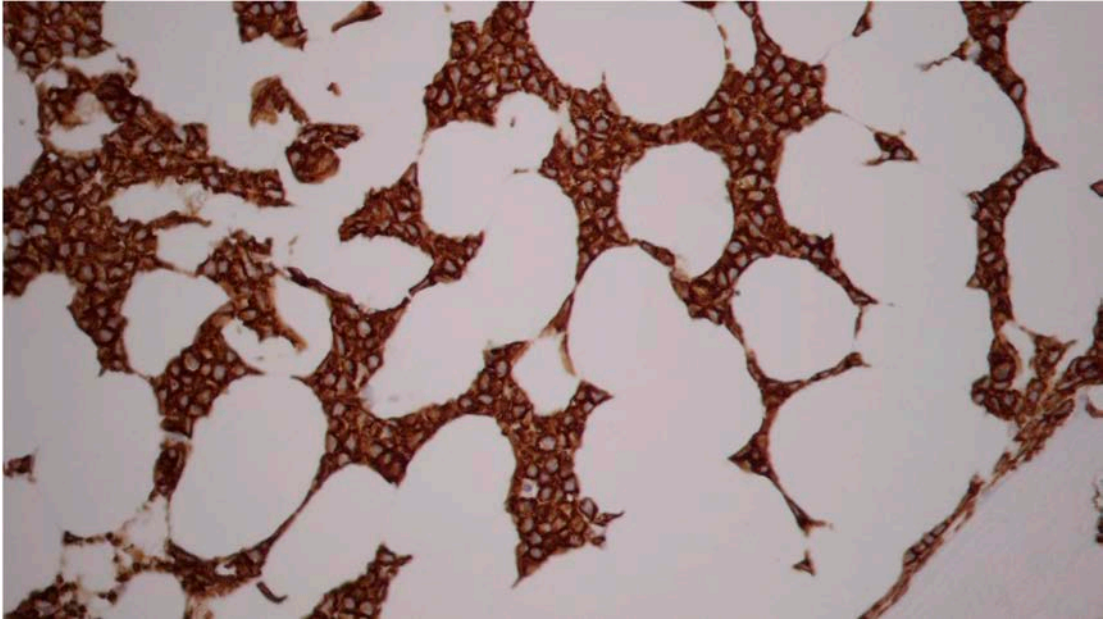
ข. Bone marrow: เป็นสิ่งสำคัญที่ใช้ในการวินิจฉัย โดยจะพบเซลล์มะเร็งเรียงตัวเป็น patchy, interstitial pattern หรือ diffuse ถ้าเป็นเยอะ ในกำลังขยายต่ำจะพบเซลล์มีลักษณะ fried-egg appearance จาก cytoplasm เยอะ และนิวเคลียสรีหรือหยัก ร่วมกับขอบเขตเซลล์ชัด mitosis พบน้อยมากหรืออาจไม่พบ นอกจากนี้อาจพบเม็ดเลือดแดงมาล้อมรอบเซลล์มะเร็งได้ หากมีเซลล์มะเร็งน้อยจะสังเกตได้ยากจาก histology อย่างเดียว บางครั้งอาจพบ hypocellular marrow คล้ายกับ aplastic anemia ได้ นอกจากนี้ HCL สามารถกระตุ้น reticulin fibrosis ทำให้ “dry tap” จาก marrow aspirate ได้บ่อย



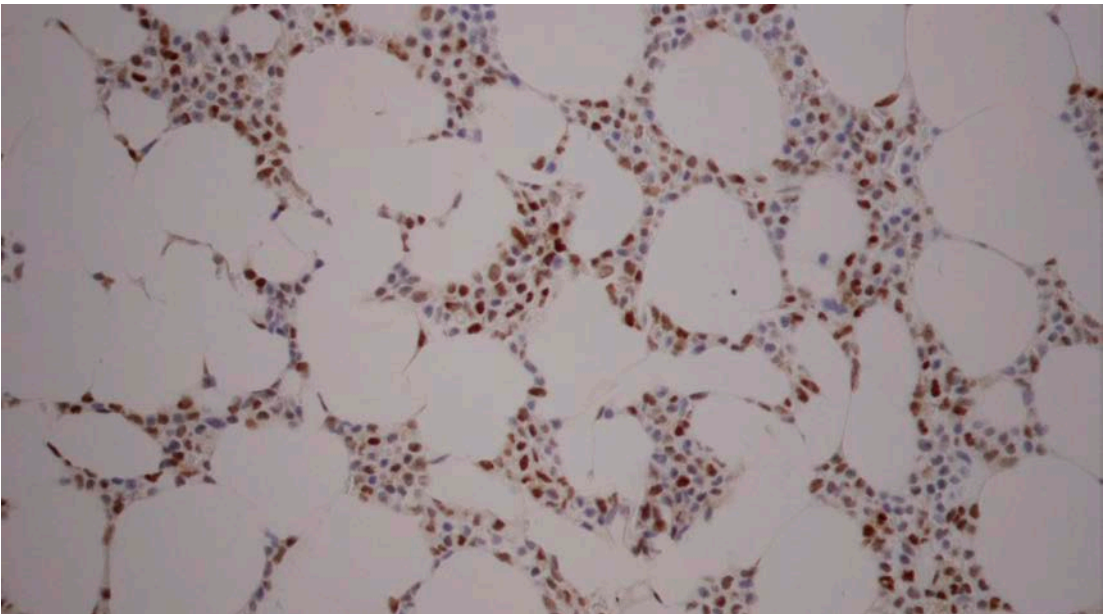
รูปที่ 1. Hairy cell leukemia ในไขกระดูก จะเห็นลักษณะเซลล์รีหรือหยัก cytoplasm เยอะและใส คล้ายกับไข่ดาว (fried-egg appearance)

ค. ม้าม ตับ อวัยวะอื่น ๆ: ในม้าม HCL จะ diffusely involve red pulp และ white pulp atrophy บริเวณ red pulp จะพบเม็ดเลือดแดงล้อมรอบโดย HCL aggregation ทำให้ไปขัดขวางการไหลของเลือด ในม้าม ม้ามจึงมีขนาดใหญ่ขึ้นและอาจขาดเลือดได้ ในตับจะพบ HCL อยู่ใน sinusoid และในต่อมน้ำเหลือง จะพบเซลล์อยู่ที่ interfollicular และ paracortical area

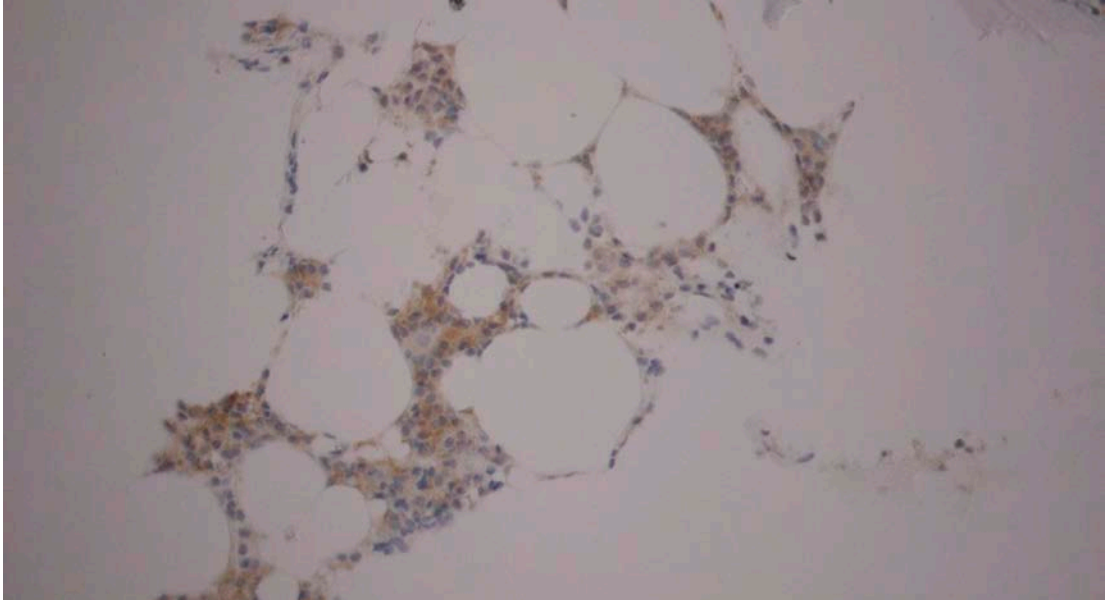
Immunophenotype พบ bright surface immunoglobulin, CD20, CD22, CD11c, CD103, CD25, CD123, TBX21/T-Bet, Annexin-A1 (specific ที่สุด) FMC7, CD200 และ cyclin D1 (จางและอาจ focal) หากย้อม BRAF p.V600E (NP_004324.2) mutant protein โดยใช้ mutant-specific VE1 antibody clone จะช่วยในการหาเซลล์มะเร็งได้



รูปที่ 2. Hairy cell leukemia ย้อมติด CD20 ทั่ว ๆ



รูปที่ 3. Hairy cell leukemia ย้อม cyclinD1 จะติดจางและสีไม่สม่ำเสมอได้



รูปที่ 4. Hairy cell leukemia ย้อม BRAF p.V600E ให้ผลบวกลักษณะ cytoplasmic staining

การแยกโรค นอกจาก B-cell lymphoma อื่น ๆ ที่พบในม้ามแล้วซึ่งจะกล่าวต่อไป จะต้องแยกจาก myelodysplastic syndrome, megaloblastic anemia เนื่องจาก จะพบ dyserythropoiesis (hyperplastic pro-erythroblasts และ basophilic erythroblasts) ได้ ทำให้อาจมองข้าม HCL ที่มีปริมาณน้อย ๆ ได้

เกณฑ์การวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

1. เซลล์ที่มีลักษณะจำเพาะ ในเลือด/marrow smear และ/หรือไขกระดูก โดยในเลือด/smear จะพบ small-to-medium-sized cells นิวเคลียสรีหรือหยัก cytoplasm เยอะสีจาง และ fine villous cytoplasmic projections โดยรอบ ส่วนในไขกระดูกจะพบ fried-egg appearance นิวเคลียสรีหรือหยัก cytoplasm เยอะ ขอบเขตเซลล์ชัด

2. ให้ผลบวกต่อ CD20 และ annexin A1 เข้มโดย immunohistochemistry หรือ coexpression ของ CD20/CD11c/CD103/CD25 โดย flow cytometry และ/หรือ immunohistochemistry

เกณฑ์เสริม

1. Clonal *BRAF* p.V600E (NP_004324.2) mutation

2. พบร่วมกันของ CD123, bright CD22, bright CD200, bright surface immunoglobulins, cyclin-D1, TBX21/T-Bet

การดำเนินโรคและการรักษา จะขึ้นกับระดับ cytopenia และ disease-related symptoms การให้ chemotherapy with purine analogs (cladribine, pentostatin) ตอบสนองดี โดยจะใช้เป็น front-line treatment สำหรับ HCL หากตรวจพบ Clonal *BRAF* p.V600E (NP_004324.2) mutation และ

bright CD22 expression จะตอบสนองดีต่อ BRAF inhibitors (ให้เพียงอย่างเดียวหรือให้ร่วมกับ rituximab ก็ได้) และ anti-CD22 immunotoxin therapy ในคนไข้ที่ไม่ตอบสนองต่อ chemotherapy หรือเป็นซ้ำ การเกิดซ้ำจะเกิดเร็วขึ้น ถ้าตรวจพบ minimal/measurable residual disease หลังจากได้ chemotherapy หรือ targeted drugs

Splenic marginal zone lymphoma (SMZL)^(1, 2) (รูปที่ 5-7)

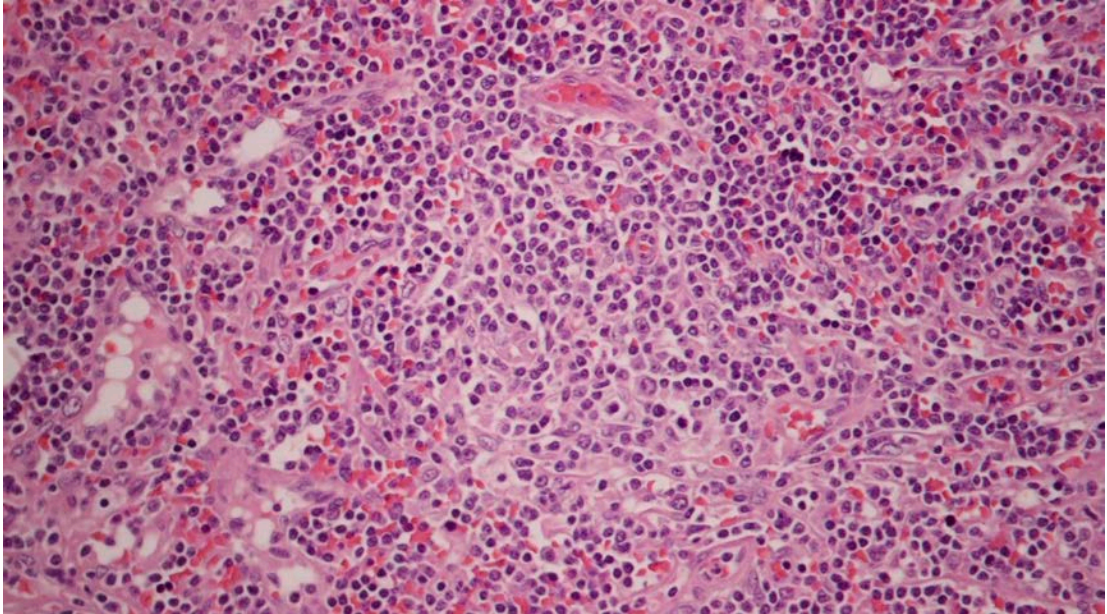
Splenic marginal zone lymphoma (SMZL) เป็น mature B cell neoplasm ที่การดำเนินโรคช้า ที่คนไข้มาด้วยอาการที่ม้ามเป็นหลัก โดยจะพบ white pulp involvement และมักจะพบ villous lymphocytes ใน peripheral blood และ/หรือต่อมน้ำเหลืองที่ขั้วม้าม การวินิจฉัยนั้นไม่ได้แตกต่างจาก WHO เล่มก่อน SMZL มักจะพบในผู้ใหญ่วัยกลางคนหรือสูงอายุ อายุเฉลี่ยประมาณ 60-70 ปี พบประมาณ 1.7 รายในหนึ่งล้านราย โดยจะพบเยอะขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงเล็กน้อย

คนไข้จะมาด้วยตรวจเจอ lymphocytosis หรือม้ามโต และมักพบต่อมน้ำเหลืองบริเวณขั้วม้ามโต มี involvement ของไขกระดูก และ peripheral blood และอาจพบ microscopic hepatic involvement มักจะไม่พบที่ต่อมน้ำเหลืองอื่น ๆ บางรายอาจมาด้วย cytopenia ได้หากม้ามโตมาก อาการอื่น ๆ เช่น ไข้ เหงื่อออกกลางคืน มักจะพบน้อย แต่ถ้าพบต้องระวังการกลายเป็น aggressive lymphoma ประมาณร้อยละ 30 จะพบ low-level paraprotein และไม่พบ hyper viscosity นอกจากนี้ร้อยละ 20 ของคนไข้จะมาด้วย autoimmune ได้ เช่น acquired angioedema จาก C1-esterase inhibitor deficiency, cold agglutinin disease, warm antibody autoimmune hemolytic anemia และ mixed cryoglobulinemia

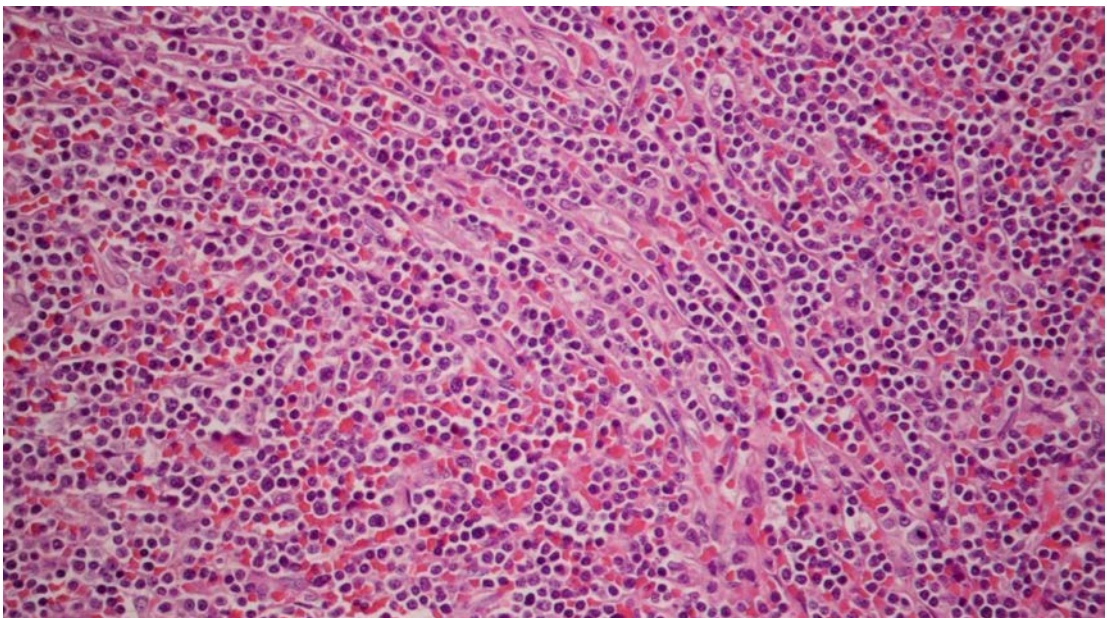
สาเหตุของโรค ส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุ แต่พบว่าประวัติครอบครัวการเป็น lymphoma หรือเคยเป็น autoimmune มีความสัมพันธ์กับ SMZL นอกจากนี้ยังพบว่า hepatitis C virus (HCV) ทำให้เกิด SMZL ได้ในบางเคส โดยเฉพาะในบริเวณที่มี HCV ชุกชุม และมีภาวะแทรกซ้อนของ cryoglobulinemia หากรักษา HCV จะลดโอกาสการเป็น lymphoma ได้ในคนที่ sustained virologic response โดยเฉพาะได้รับการรักษาด้วย interferon ซึ่งอาจนำไปสู่การลดลงของโรค SMZL ได้ในคนไข้ที่เป็นโรคแล้ว

ใน Macroscopic appearance พบม้ามโต และมี white yellow nodules กระจายอยู่ซึ่งเป็นบริเวณ white pulp ที่ขยายขนาดขึ้น ส่วน Microscopic finding นั้นการวินิจฉัยจะใช้ peripheral blood และไขกระดูกเป็นหลัก มักจะไม่จำเป็นต้องตัดม้าม โดยลักษณะที่พบแยกตามอวัยวะ ได้แก่

ก. ม้าม: เห็น involvement ทั้ง white pulp และ red pulp โดยจะพบ white pulp expansion โดย small lymphoid cells รอบ ๆ reactive germinal centers ลักษณะเซลล์จะพบ cytoplasm เยอะและใส กลมหรือรี นิวเคลียสหยักเล็กน้อย อาจพบเซลล์ที่มีขนาดใหญ่และ nucleolus เด่นได้แต่น้อย และพบ plasmacytoid differentiation ได้ นอกจากนี้ยังพบ follicular colonization หรือเซลล์มะเร็งแทรกใน germinal center ทำให้มีขนาดใหญ่ขึ้น บริเวณ red pulp จะพบการแทรกใน sinus, cord และอาจกระจุกเป็นกลุ่มได้ อาจพบ epithelioid histiocytes ได้ ซึ่งดูคล้าย non-necrotizing granuloma



รูปที่ 5. SMZL ที่แทรกเข้าและทำลาย germinal center หรือ follicular colonization บางเซลล์มีลักษณะคล้าย plasma cells (plasmacytic differentiation)



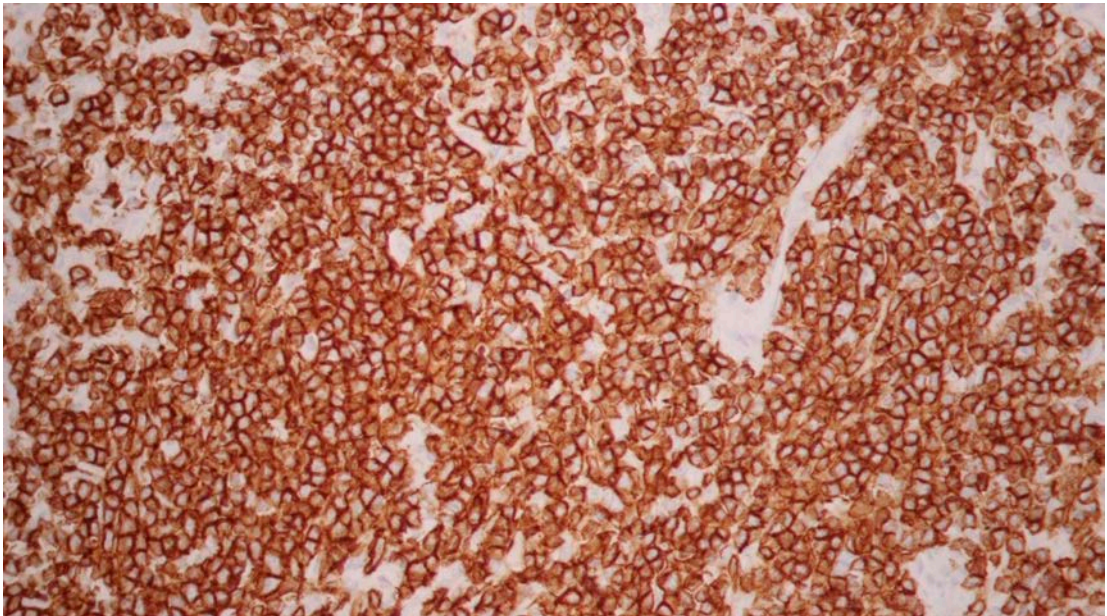
รูปที่ 6. SMZL แทรกตาม red pulp sinusoids

- ข. ต่อมมน้ำเหลืองที่ขั้วม้าม: พบเซลล์มะเร็งเรียงอยู่รอบ ๆ marginal zones หรืออาจอยู่ใน dilated sinuses
- ค. ไช้กระดูก: ขึ้นกับปริมาณ involvement โดยส่วนใหญ่จะพบ nodular intertrabecular involvement ร่วมกัน interstitial และ intrasinusoidal infiltration ของ small lymphocytes ที่มี

cytoplasm ใส บางครั้งอาจพบ involvement ทั่วทั้งไขกระดูกได้ การใช้ CD20 จะมีประโยชน์มาก ในการหา intrasinusoidal infiltration ส่วน normal hematopoietic elements จะพบมากขึ้นเพื่อชดเชย กับ hypersplenism

ง. Peripheral blood: พบ lymphocytosis โดยจะมี mature small to medium-sized lymphoid cells เยอะขึ้น ลักษณะกลม, chromatin เข้ม, basophilic cytoplasm และมี short villi กระจายอยู่ แบบไม่สม่ำเสมอ หรืออาจมีเพียงข้างเดียวของเซลล์ นอกจากนี้ก็ยังพบ heterogeneity ได้บ่อย ซึ่งจะพบ lymphoplasmacytoid cells, lymphocytes ที่มี nuclear clefts หรือ medium-sized cells ที่มี cytoplasm เยอะและใส

Immunophenotype จะให้ผลบวกต่อ CD20, CD79a, PAX5, FMC7, CD27, CD38 (dim), IgM, IgD, BCL2 และให้ผลลบต่อ BCL6, annexin A1, CD103, cyclin D1, SOX11, LEF1 ในบางเคสอาจ ให้ผลบวกต่อ CD11c, CD123, CD5 (อาจ), CD43 หาก SMZL เรียงตัวเป็น nodules จะพบ follicular dendritic cells meshworks ที่เห็นจาก CD21 หากเซลล์มี plasmacytic differentiation จะพบ light chain restriction ได้ หากย้อม Ki67 จะพบ Ki67 สูงขึ้นบริเวณวงด้านนอกซึ่งเป็นตำแหน่งของ marginal zone cells ทำให้ ดูคล้ายกับเป่าธนู ที่ตรงกลางเป็น normal germinal center และขอบด้านนอกเป็นบริเวณของ SMZL



รูปที่ 7. SMZL ติด CD20 ใน tumor cells ทั้งหมด

เกณฑ์การวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

1. Small B-cell lymphoma ที่ involve ไขกระดูก และ/หรือ peripheral blood โดยจะพบ small lymphoid cells ที่มี villous process

2. ให้ผลบวกต่อ pan B-cell markers, IgM, IgD และผลลบต่อ BCL6, Annexin A1, CD103, CyclinD1, SOX11 และ LEF1

3. แยกโรคจาก splenic, nodal B-cell lymphoma อื่น ๆ แล้ว

4. ตรวจร่างกายหรือทางรังสีวิทยาพบม้ามโต

เกณฑ์เสริม

ให้ผลลบต่อ CD5 และ CD10

การดำเนินโรคช้า median survival >10 ปี โดยปัจจัยหลักที่มีผลต่อการดำเนินโรค คือ early progression หลังจากการรักษา ถ้าพบใน <2 ปีจะมี median survival เหลือเพียง 3-5 ปี ซึ่งพบได้ร้อยละ 20 ของโรค แต่ถ้าไม่มี early progression จะมี survival เหมือนคนปกติ ปัจจัยอื่น ๆ ที่พบได้ ได้แก่ transformation to aggressive lymphoma, HPLL score (low Hemoglobin, low platelet count, high lactate dehydrogenase, มี extrahilar lymphadenopathy), *NOTCH2* mutations, *KLF2* mutations และ NNK molecular genotype

Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL)^(1, 2)

Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL) เป็น small B-cell lymphoma ที่ involve ม้าม ไชกระดูก และ peripheral blood โดยจะพบ diffuse infiltration of the splenic red pulp และเซลล์มีลักษณะ monomorphic lymphoid population ร่วมกับ circulating tumor cells ที่มี cytoplasmic projections โดยเป็นโรคที่พบน้อยมาก <ร้อยละ 1 ของ non-Hodgkin lymphomas, 10% of lymphomas ที่วินิจฉัยจากม้าม และร้อยละ 0.5 ของ chronic lymphoid malignancies ที่มี peripheral blood involvement คนไข้ส่วนใหญ่จะอายุเฉลี่ยน้อยกว่า 75 ปี

คนไข้จะมาด้วยม้ามโตมากและมี lymphocytosis มักจะพบ involvement ของ splenic hilar lymph node และไม่พบที่ต่อมน้ำเหลืองอื่น พบที่ตับได้น้อย มักไม่พบ B-symptoms คนไข้จะมาด้วย pancytopenia ได้ จากม้ามที่โตมาก ใน macroscopic appearance จะพบม้ามโต และหน้าตัดสีแดง (diffuse congested pattern) ไม่พบ micronodular appearance ส่วน microscopic finding จะมีการแยกตามอวัยวะ ได้แก่

ก. ม้าม: กำลังขยายต่ำจะพบ red pulp expansion หรืออาจมี destruction ได้จากเซลล์มะเร็งที่แทรกอยู่ โดยจะพบ intrasinusoidal pattern เด่นที่สุด เซลล์จะพบลักษณะกลม hyperchromatic nucleus, clumped chromatin, basophilic cytoplasm และอาจมี plasmacytoid appearance ได้ บริเวณ white pulp ฝอลงหรือไม่เห็น

ข. Peripheral blood: พบ small to medium-sized cells ที่มีนิวเคลียสกลมหรือรี clumped chromatin, cytoplasm สี basophilic พบ cytoplasmic หรือ villous projections โดยจะเห็นชัดเจนกว้าง และกระจายตัวอย่างไม่สม่ำเสมอ มักจะมี polar distribution (1-4 poles), nucleolus เล็ก เห็นไม่ชัด เป็นส่วนใหญ่

ค. ไช้กระดูก: มักเป็น intrasinusoidal และ/หรือ interstitial involvement มากกว่า nodular pattern และมักมี mild fibrosis

Immunophenotype ให้ผลบวกต่อ B-cell markers (CD20, CD19, CD79a), DBA44, IgG แต่ให้ผลลบกับ CD5, CD23, CD43, cyclin D1, CD21, CD10, CD25, CD38, annexin A1 พบ cyclin D3 ให้ผลบวกได้ร้อยละ 70 หากย้อม p53 จะให้ผลบวกได้บ่อยกว่า SMZL และเมื่อย้อม Ki67 จะพบว่าต่ำ การทำ flow cytometry มีประโยชน์อย่างมาก โดยเฉพาะ CD180 จะ sensitivity และ specificity สูงต่อโรคนี้อ และจะดีขึ้นหากเทียบกับ CD200 expression โดยใช้ CD200 median fluorescence (MFI)/CD180 MFI ratio หากสัดส่วนนี้น้อยกว่า 0.5 จะคิดถึง SDRPL มากกว่า HCL, SMZL, หรือ splenic B cell lymphoma/leukemia with hairy cell features ใน peripheral blood immunophenotyping การพบ monoclonal B cell lymphocytosis ที่เข้าได้กับ marginal zone derivation จะเข้าได้กับ early stage ของ SDRPL หรือ SMZL อย่างไรก็ตามหากไม่สามารถตรวจ flow cytometry หรือวิธีอื่น ๆ รวมทั้ง splenectomy อาจให้การวินิจฉัยเป็น splenic B cell leukemia/lymphoma NOS ได้

เกณฑ์การวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

1. Diffuse infiltration โดย monomorphic small B-cells ใน red pulp และ atrophic white pulp

2. Peripheral blood พบ circulating small cells ที่มี cytoplasm เยอะ villous projection เด่น ฐานกว้าง และกระจายอย่างไม่สม่ำเสมอ nucleolus ไม่เด่น

3. ย้อม immunophenotype เข้าได้

เกณฑ์เสริม

1. ไม่พบ *BRAF* p.V600E (NP_004324.2) mutation

2. ไม่พบโรคอื่นที่ต่อมน้ำเหลือง นอกจาก splenic hilar lymph node

การดำเนินโรค ข้อมูลมีน้อย พบว่าหากพบ *NOTCH1*, *TP53*, *MAP2K1* genes mutation จะมีการดำเนินโรคที่รุนแรงขึ้น

Splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli (SBPLN)^(1, 2)

Splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli (SBPLN) เป็น B-cell neoplasm ของม้ามที่มีลักษณะและ immunophenotypes คล้ายกับ hairy cell leukemia (HCL) แต่ไม่มี *BRAF* mutation และไม่ตอบสนองต่อ conventional HCL therapy เดิมเรียกว่า hairy cell leukemia variant แต่ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้แล้วเนื่องจากการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าไม่เกี่ยวข้องกับ HCL ลักษณะเซลล์ จะเห็น single large nucleolus นอกจากนี้ SBPLN ยังรวมถึง CD5-negative B-prolymphocytic leukemia (B-PLL) ของ edition ที่แล้วด้วย SBPLN พบได้น้อย ประมาณร้อยละ 0.4 ของ chronic lymphoid malignancies มี incidence ประมาณ 0.03/100,000 ราย/ปี มักจะเกิดในผู้สูงอายุ อายุเฉลี่ย

71 ปี พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงเล็กน้อย (1.6: 1) ซึ่งน้อยกว่า HCL มาก (5: 1) แต่จำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคตเนื่องจากเป็นโรคที่เพิ่งนิยามใหม่

คนไข้จะมาด้วยม้ามโต lymphocytosis เยอะ และ cytopenia ที่ไม่มี monocytopenia มักจะ involve ไชกระดูกและ peripheral blood (PB) โดยไม่ involve peripheral lymphadenopathy อาจพบตับโตได้แต่น้อยกว่า 1 ใน 3 ของคนไข้ พบ autoimmune phenomena ได้น้อยมาก ใน macroscopic appearance จะพบม้ามโตและมี diffuse homogeneous appearance โดยไม่มี micronodular appearance ส่วน microscopic finding จะมีการแบ่งตามอวัยวะ ได้แก่

ก. ม้าม: diffuse involvement of red pulp และ atrophic white pulp โดยจะพบ prominent intrasinusoidal involvement ใน red pulp ลักษณะเซลล์จะพบ medium-sized atypical lymphoid cells ที่มี cytoplasm เยอะ นิวเคลียสกลมและ prominent nucleolus

ข. Peripheral blood: สัดส่วน atypical lymphoid cells ประมาณร้อยละ 20-95 โดยเซลล์จะมีขนาด medium to large, cytoplasm เยอะ สี basophilic หรือซีด, finely/poorly defined projections, nucleolus เด่นและใหญ่ โดยขนาดเซลล์จะเล็กกว่า HCL แต่อาจจะมีเซลล์ใหญ่ที่ bilobed nucleus ได้ ไม่พบ circumferential villous process ซึ่งต่างจาก HCL

ค. ไชกระดูก: normocellular หรือ hypercellular และอาจพบ lymphoid infiltration เล็กน้อย โดยจะเรียงตัวเป็น interstitial และ intrasinusoidal pattern เป็นหลัก แต่อาจพบ nodular ร่วมกับ interstitial pattern ได้ หากเป็นเยอะจะพบ diffuse pattern ได้เช่นกัน ลักษณะเซลล์จะเป็น medium-sized atypical lymphoid cells, cytoplasm เยอะ นิวเคลียสกลม และ prominent nucleolus ร่วมกับ mild fibrosis

Immunophenotype เซลล์มะเร็งจะให้ผลบวกต่อ pan-B cell antigens (CD19, CD20, CD22, DBA-44), CD11c, CD103, FMC7 และ monotypic surface immunoglobulin (มักจะเป็น IgG) และไม่ได้ติด HCL markers ได้แก่ CD25, Annexin A1, TRAP, CD123

เกณฑ์การวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

1. Circulating medium-sized lymphoid cells ที่มี prominent nucleoli หรือ convoluted nuclei อาจมี poorly defined cytoplasmic projections แต่ไม่พบ circumferential fine villous (hairy) projections

2. ให้ผลบวกต่อ B-cell antigens (CD19, CD20, CD79a, PAX5)

3. ไม่มีลักษณะของ HCL ได้แก่ CD25, annexin A1, cyclin D1, TRAP

เกณฑ์เสริม

1. Diffuse involvement ของ splenic red pulp และ atrophic white pulp

2. ไม่พบ BRAF mutation

การดำเนินโรค ค่อนข้างหลากหลายแต่จะรุนแรงกว่า classical HCL โดยครึ่งหนึ่งจะเสียชีวิตจาก

โรคที่ไม่เกี่ยวข้อง ผู้ป่วยมี median survival ประมาณ 9 ปี โดยมีเพียงประมาณร้อยละ 15 เท่านั้นที่จะมีชีวิตรอดมากกว่า 15 ปี ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาและการตอบสนองต่อยายังค่อนข้างน้อยและไม่ดี ส่วนใหญ่ไม่ตอบสนองต่อ IFN-alpha, cladribine ที่ใช้เพียงตัวเดียว ปัจจุบันพบว่าตอบสนองต่อ cladribine ร่วมกับ rituximab หรือ bendamustine บ้าง และอาจเกิด transformation ได้ประมาณร้อยละ 6 ซึ่งมักมี 17p deletion อย่างไรก็ตาม SBLPN นั้นจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไป เพื่อคำนิยามที่ถูกต้องเพิ่มเติม

กล่าวโดยสรุปถึงแม้ primary splenic B-cell lymphoma and leukemia เป็นโรคที่พบได้น้อย จำเป็นจะต้องแยกจาก secondary small B-cell lymphoma involvement ก่อน การเข้าใจถึงโรคของ lymphoma มีความสำคัญต่อการรักษาและ prognosis ซึ่งยังคงต้องการการศึกษาอย่างต่อเนื่องต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid Tumours: International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 June 15]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/>.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720-48.

การแบ่งประเภทแบบใหม่ ตามองค์การอนามัยโลกครั้งที่ 5 ของเนื้องอกต่อมไทรอยด์ ที่มาจากเซลล์ follicular (update in WHO fifth edition of follicular cell-derived thyroid neoplasm)

ณิชนิศา ตั้งนันทชัย

บทนำ

World Health Organization (WHO) มีการปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ ตามการศึกษาที่มากขึ้น ล่าสุดได้ออก edition ที่ 5 เมื่อมีนาคม พ.ศ. 2565 โดยยังเป็นฉบับทดลองอยู่ ซึ่งในฉบับนี้ WHO⁽¹⁾ ได้จัดระเบียบหัวข้อให้เข้าใจง่ายขึ้น เป็น benign tumor, low-risk neoplasm และ malignant neoplasm นอกจากนี้ยังเพิ่มหัวข้อ เกณฑ์ในการวินิจฉัย ในตอนท้าย ซึ่งแบ่งเป็นเกณฑ์หลัก และเกณฑ์เสริม เพื่อช่วยในการวินิจฉัยได้ถูกต้องและง่ายขึ้น

การเปลี่ยนแปลงหลักของ edition นี้เทียบกับ edition เดิม ได้แก่ การเปลี่ยนคำศัพท์โดยให้ใช้คำว่า histologic subtype แทน histologic variant เพราะคำว่า variant จะใช้ใน gene variant ที่พบใน mutation ด้วย นอกจากนี้ให้ใช้ oncocytic cell แทน Hurthle cell เพราะเป็น misnomer คำว่า Hurthle cell ที่บรรยายในครั้งแรกใช้กับ C-cell ไม่ใช่ oncocytes และการนับ mitosis จะใช้ 2 ตร.มม. แทน 10 high power fields (HPFs) เนื่องจาก visual field แต่ละกล้องมีขนาดไม่เท่ากัน สำหรับการวินิจฉัยที่แตกต่างจากฉบับเดิมจะสรุปดังตารางที่ 1⁽²⁾



ตารางที่ 1. สรุปการวินิจฉัยที่แตกต่างของ WHO classification ระหว่าง fourth และ fifth edition⁽²⁾

2022 WHO classification (fifth edition)	2017 WHO classification (fourth edition)
Thyroid follicular nodular disease (คำศัพท์ใหม่เพื่อใช้บรรยาย multifocal benign follicular nodules ที่มาด้วย multinodular goiter)	Not applicable
Follicular adenoma with papillary architecture แยกเป็น new entity	Hyperfunctioning adenoma, follicular adenoma with papillary hyperplasia จัดอยู่ใน FA variants
Subcentimeter non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-liked nuclear feature (NIFTP), oncocytic NIFTP แยกเป็น new subtypes ของ NIFTP	Not applicable
Invasive encapsulated follicular variant papillary carcinoma: แยกจาก subtype ของ papillary thyroid cancer (PTC)	Invasive encapsulated follicular variant of PTC
ยกเลิกการวินิจฉัยนี้ให้ออกตาม specific subtype	Papillary microcarcinoma variant
Oncocytic adenoma of the thyroid	Hürthle cell adenoma
Oncocytic carcinoma of the thyroid	Hürthle cell carcinoma
Follicular-derived carcinomas, high-grade (poorly differentiated thyroid carcinoma และ differentiated high-grade thyroid carcinoma)	Not applicable
Differentiated high-grade thyroid carcinoma	Differentiated thyroid carcinoma, including PTC, follicular thyroid cancer (FTC), and oncocytic carcinoma of the thyroid (OCA), with high grade features
Cribiform-morular thyroid carcinoma แยกจาก PTC subtype	Cribiform-morular variant of PTC
Anaplastic thyroid carcinoma, squamous cell carcinoma pattern	Squamous cell carcinoma

1. Thyroid follicular nodular disease (FND)

Thyroid follicular nodular disease (FND) คือ การเพิ่มจำนวนของ benign thyroid follicular cells หลาย ๆ nodule ทำให้แต่ละ nodule มีขนาดและรูปร่างที่หลากหลาย โดยเป็นคำศัพท์ทางพยาธิวิทยาของ multinodular goiter (MNG) ที่เป็นศัพท์ใช้ในทางคลินิก เนื่องจากแต่เดิมอาจมีการใช้คำที่กำกวมระหว่าง adenoma ที่เป็น neoplastic condition เช่น adenomatous nodule หรือ adenomatoid hyperplasia ทาง WHO fifth edition จึงแนะนำให้ใช้ FND แทน

คนไข้จะมาด้วยคลำก้อนได้ที่คอ โดยไม่มีอาการอื่น หรืออาจมาด้วยกดเบียดอวัยวะข้างเคียงได้ หากเจาะเลือดมักจะพบว่าเป็น euthyroid ส่วนใหญ่จะพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย (6: 1-15: 1) คนอายุมากกว่า 65 ปี และคนที่ขาดไอโอดีน ใน macroscopic appearance จะพบ thyroid ขนาดใหญ่ หน้าตัดมีขนาดและรูปร่างของ nodule ที่หลากหลาย อาจพบ fibrosis, cystic change, calcification, fibrosis หรือเลือดออกได้ ส่วน microscopic finding จะพบ nodules ที่ประกอบไปด้วย benign follicular cells ที่เพิ่มจำนวนขึ้น โดยอาจพบมีลักษณะ papillary formation ได้ โดยเซลล์จะมีลักษณะ tall columnar หรือ low cuboidal และไม่มีลักษณะนิวเคลียสของ papillary thyroid carcinoma อาจพบจุดเลือดออก fibrosis, calcification หรือ ossification ได้

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

Benign follicular cells เพิ่มจำนวนขึ้นโดยไม่มีการรุกราน (invasive) และไม่มีลักษณะนิวเคลียสของ papillary thyroid carcinoma

เกณฑ์เสริม

การผสมระหว่าง follicular, papillary growth และมีการเปลี่ยนแปลงทั้ง degenerative และการซ่อมแซม

การดำเนินโรคดี มักไม่เป็นซ้ำยกเว้นว่าผ่าตัดแบบ subtotal thyroidectomy

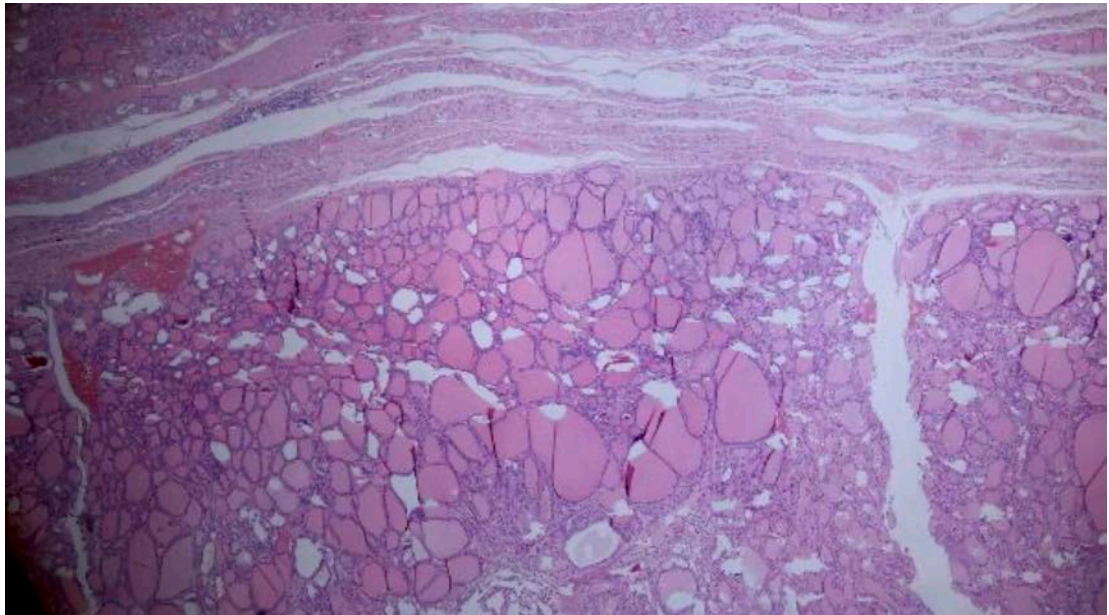
2. Follicular adenoma (FA) (รูปที่ 2 และ 3)

Follicular adenoma (FA) มีลักษณะเป็นก้อนที่มีแคปซูลหุ้มรอบ ไม่มีการรุกรานออกนอกแคปซูลของ benign follicular cell ที่ไม่มีลักษณะนิวเคลียสของ papillary thyroid carcinoma นิยามและลักษณะต่าง ๆ ยังคงเหมือน WHO เล่มเดิม แต่ใน WHO fifth edition ได้เพิ่ม entity ใหม่คือ follicular adenoma with papillary architecture ซึ่งจะกล่าวต่อไป

คนไข้มาด้วยก้อนที่ไทรอยด์ไม่เจ็บ โดยมักจะพบที่อายุ 45-55 ปี และพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย แต่สามารถพบในเด็กได้เช่นกัน บางรายอาจมีอาการกดเบียดอวัยวะข้างเคียงได้ เช่น กลืนลำบาก หรือหายใจเหนื่อย ปัจจัยเสี่ยง คือ การรับรังสีตั้งแต่ยังอายุน้อย ผู้ป่วยบางรายอาจพบร่วมกับกลุ่มอาการของเนื้องอกอื่น ๆ เช่น *PTEN* hamartoma tumor syndrome, *DICER1* syndrome และ Carney complex โดยในกลุ่มนี้มักพบ adenoma หลายก้อน ร่วมกัน C-cell hyperplasia และอาจพบร่วมกับ follicular/papillary thyroid carcinoma ได้ ดังนั้นหากพบ FA ใน background multiple adenomatous

nodules และ nodular hyperplasia รวมไปถึงการเจอหลายก้อนในเด็ก ควรนึกถึง hereditary syndrome ไว้ด้วย

Macroscopic appearance จะพบ nodule ที่มีแคปซูลหุ้ม กลมหรือรี หน้าตัดเนียน สีขาวเทา เนื้อหรือน้ำตาล ขึ้นกับเซลล์ภายใน หากมีเซลล์เยาะจะสีเทา แต่ถ้า colloid เยาะจะสีน้ำตาล ขนาดเฉลี่ย 2-3 ซม. แต่อาจพบใหญ่กว่านั้นได้ โดยขนาดไม่สามารถใช้แยก follicular adenoma ออกจาก follicular thyroid carcinoma ได้ จะต้องดู tumor capsule invasion เท่านั้น ใน microscopic finding พบว่าเป็นเนื้องอกที่มีแคปซูลหุ้มรอบ ไม่มี capsular หรือ vascular invasion โดยแคปซูลมักจะบางกว่า follicular thyroid carcinoma การเรียงตัวจะพบ microfollicular, normofollicular หรือ macrofollicular growth pattern ก็ได้ ซึ่ง nodule นี้จะแยกจาก parenchyma รอบ ๆ ชัดเจน เซลล์จะพบลักษณะ cuboidal, polygonal ที่มี cytoplasm ปานกลางสีแดง นิวเคลียสกลมขอบเรียบ และไม่มีลักษณะนิวเคลียส papillary thyroid carcinoma mitosis น้อย (<3 mitoses/2 ตร.มม.) และไม่มี coagulative tumor necrosis อาจพบ calcification, osseous metaplasia ได้ หรือบางครั้งอาจพบ lipomatous metaplasia ได้เช่นกัน การแยกระหว่าง follicular thyroid carcinoma และ FA จะต้องอาศัยการตรวจ capsule เป็นหลัก หากเนื้องอกมีขนาดเล็กกว่า 2 ซม. ควรลง capsule ให้หมด แต่ถ้าขนาดมากกว่านั้น ควรลง capsule อย่างน้อย 10 blocks และ deeper sections หากสงสัย capsular หรือ vascular invasion ก่อนที่จะออกจากวินิจฉัย follicular tumor of uncertain malignant potential ซึ่งจะกล่าวต่อไป



รูปที่ 2. แสดง follicular adenoma ที่มี capsule ชัด ไม่พบ invasion การเรียงตัวพบ microfollicular และ normofollicular patterns



รูปที่ 3. แสดงลักษณะนิวเคลียสของ follicular cell ใน follicular adenoma นิวเคลียสกกลมเรียบ สีเข้ม ไม้ใสเหมือน papillary thyroid carcinoma

Subtypes ของ follicular adenoma ที่พบได้ แต่น้อย ได้แก่

ก. Clear cell FA เซลล์จะมี cytoplasm ใสจาก glycogen, lipids, thyroglobulin และ vesicles จาก mitochondria การวินิจฉัยโรคนี้จะต้องแยกจาก metastatic renal cell carcinoma, medullary thyroid carcinoma และ parathyroid tumor ก่อน เนื่องจากพบได้บ่อยกว่า การย้อม immunohistochemistry จะพบว่าให้ผลบวกต่อ TTF-1 และ PAX-8 ส่วน thyroglobulin นั้นอาจให้ผลบวกได้ focal และติดสีจาง

ข. Signet-ring-cell pattern of FA เซลล์จะมี cytoplasmic vacuole ที่นิวเคลียสอยู่ชิดขอบ จากการสะสมของ thyroglobulin vacuole โดยในโรคนี้จะต้องแยกจาก metastatic signet ring tumor จากที่อื่นก่อนจะให้การวินิจฉัย

ค. Lipoadenoma (adenolipoma, thyrolipoma) เกิดจากมี mature adipocyte แทรกอยู่ข้างใน ทำให้เห็นหน้าตัดสีเหลือง มีรายงานพบในผู้ป่วย Carney syndrome หรือรับรังสี

ง. FA with bizarre nuclei เซลล์จะมีขนาดใหญ่ hyperchromasia ในบางบริเวณหรือพบทั้งเนื้องอกก็ได้ แต่จะไม่มี tumor necrosis หรือ mitosis ซึ่งไม่ใช่ปัจจัยในการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง

จ. Spindle cell variant of FA เซลล์จะมี extensive spindle cell metaplasia โดย bland-looking cells มี mitosis น้อย (<3/2 ตร.มม.) และไม่มี tumor necrosis จะต้องแยกจาก spindle cell variant of medullary thyroid carcinoma และ anaplastic thyroid carcinoma ซึ่ง spindle cell variant of FA จะให้ผลบวกต่อ TTF-1 และ thyroglobulin

ฉ. Black FA พบในคนไข้ที่ได้รับการรักษาด้วย minocycline ในหน้าตัดจะพบเป็นสีดำ และเซลล์จะมี pigment สีน้ำตาลดำใน cytoplasm รวมไปถึง colloid หากนำไปตรวจ electron microscope จะพบ dense osmophilic material ใน lysosome ของ follicular cells

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

ก้อนที่มีแคปซูลหุ้มรอบแยกจาก background thyroid parenchyma ชัดเจน ไม่มี invasive เรียงตัวเป็น follicular pattern ไม่มี papillary thyroid carcinoma nuclear feature

การดำเนินโรค เนื่องจากเป็น benign ไม่พบ metastasis หรือเกิดซ้ำหากตัดหมด

3. Follicular adenoma with papillary architecture (FA-P)

Follicular adenoma with papillary architecture เป็นเนื้องอกที่มีแคปซูลหุ้มรอบขอบ follicular cells ที่เรียงตัวเป็น intrafollicular papillary architecture ไม่มีลักษณะนิวเคลียส papillary thyroid carcinoma และมักพบเป็น hyperfunction nodule เป็น entity ใหม่ที่เริ่มมีใน WHO edition นี้ พบประมาณร้อยละ 3 ของ thyroid nodule ทั้งหมด

คนไข้มักจะเป็นผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์มาด้วยก้อนและ hyperthyroidism ตั้งแต่ subclinical จนถึงมีอาการชัดเจน โดยขึ้นกับขนาดของเนื้องอกและ iodine deficiency ถ้าทำ radioiodine uptake จะพบ increased uptake เทียบกับ adjacent gland (hot nodule)

สาเหตุที่แยกโรคนี้ออกจาก follicular adenoma เนื่องจากเกิดจากคนละ mutation โดย FA เกิดจาก RAS mutation แต่ FA with papillary architecture เกิดจาก activating TSHR mutations (70%), GNAS mutation และ/หรือ EZH1 mutations ซึ่ง activating TSHR mutation ทำให้กระตุ้น intracellular cAMP ทำให้ follicular cells ทำงานและแบ่งตัวมากขึ้นโดยไม่มีการควบคุม โรคนี้สามารถพบใน tumor syndrome ได้ ได้แก่ McCune-Albright syndrome (germline mosaic GNAS mutations), Carney complex (germline inactivating mutations in PRKAR1A ซึ่งนำไปสู่การกระตุ้น cAMP protein kinase A (PKA) pathway

Macroscopic appearance พบเนื้องอกขอบเขตชัด หน้าตัด beefy red ที่มี colloid ภายใน มักจะพบก้อนเดียว แต่อาจพบหลายก้อน ใน McCune Albright syndrome ส่วน Microscopic finding มีลักษณะเฉพาะคือ cystic ที่มี follicle ขนาดใหญ่ ภายในประกอบด้วย complex papillary infoldings โดย papillae ใหญ่และ centripetal orientation หรือเรียงสู่ศูนย์กลาง แกนจะบวมและมี follicles อยู่ภายใน สามารถพบ Sanderson's pollsters (subfollicles within follicles) ได้บ่อย ในขณะที่ colloid จะพบมีฟอง และ peripheral scalloping จาก rapid resorption ของ colloid เพื่อนำไปสร้าง hormone ส่วนเซลล์จะมีลักษณะ columnar และ vacuolated cytoplasm นิวเคลียสอยู่ที่ฐาน กลมและขนาดเท่า ๆ กัน อาจมี oncocytic metaplasia ได้ โดยนิวเคลียสจะต้องไม่มีลักษณะ papillary thyroid carcinoma อาจจะใช้การย้อม HBME-1, Galectin-3, BRAF V600E ในการแยก โดย FA with papillary architecture จะต้องให้ผลลบ

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

ก้อนที่มีแคปซูลหุ้มรอบ ไม่มี invasion ภายในประกอบด้วย follicular cell ที่มี organized intra-follicular papillary architecture, sub-follicle formation, broad papillae ที่มีแกนบวม (edema) ไม่พบ nuclear atypia, psammoma bodies

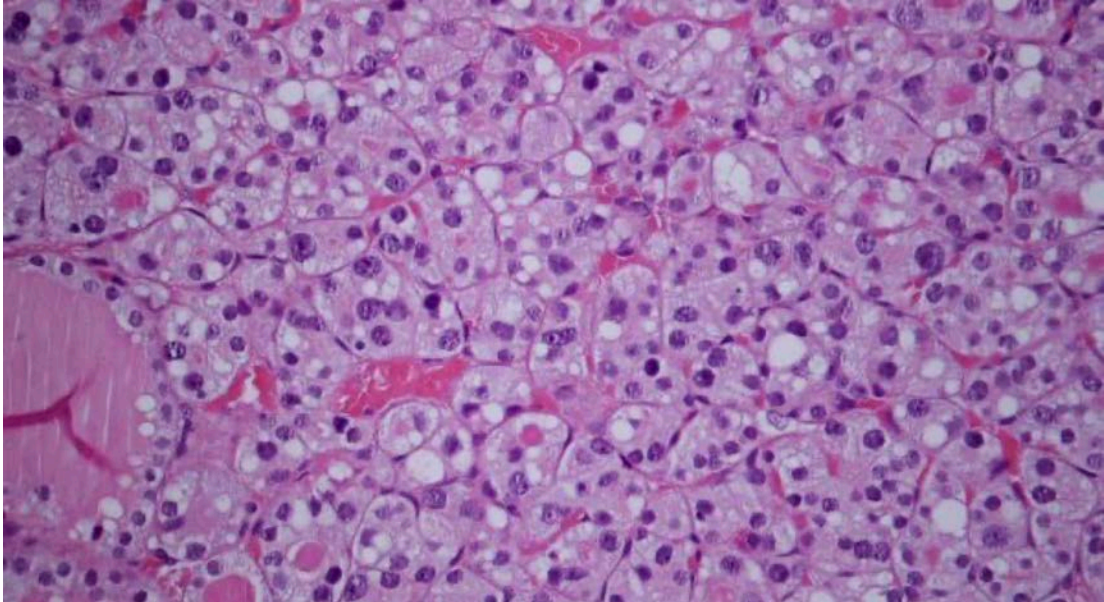
การดำเนินโรค เช่นเดียวกับ FA เนื่องจากเป็น benign จึงไม่เป็นซ้ำ หากตัดหมด

4. Oncocytic adenoma of the thyroid (OA) (รูปที่ 4)

Oncocytic adenoma (OA) เป็นเนื้องอกที่มีแคปซูลหุ้มรอบ โดยเซลล์ภายในประกอบด้วย oncocytic cells (>ร้อยละ 75) โดยใน WHO edition ไม่แนะนำให้ใช้ Hurthle cell เนื่องจากเป็น misnomer เพราะ Hurthle ได้อธิบายถึง C-cell ใน thyroid ไม่ใช่ oncocyte คนไข้มักมาด้วยก้อนที่ไทรอยด์ ไม่เจ็บ อาจมีอาการกดเบียดต่ออวัยวะข้างเคียงได้ โดยจะพบในคนอายุ 50-55 ปี และมักไม่พบในเด็ก พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย หากตรวจ radioiodide จะพบว่าเป็น cold nodule อาจพบใน tumor syndrome ได้ ได้แก่ Cowden syndrome (germline *PTEN* mutation) และ Carney complex (germline *PRKAR1A* mutation)

โรคนี้อาจเกิดจาก genomic alteration ใน mitochondrial genome (mtDNA) ทำให้ mitochondrial accumulation เห็นเป็นลักษณะจำเพาะของ oncocyte นอกจากนี้ยังพบ *GRIM19* (*NDUFA13*) gene และ copy number variations ได้ แต่น้อยกว่า oncocytic carcinoma ใน Macroscopic appearance จะพบก้อนที่มีแคปซูลหุ้มรอบ ขนาด 2-3 ซม. หากมีขนาดใหญ่จะเพิ่มโอกาสการเป็น carcinoma มากขึ้น ต่างจาก FA ที่ขนาดไม่มีผลต่อโอกาสการเป็นมะเร็ง หน้าตัดจะเนียนและมีสี tan to mahogany brown ซึ่งมีความจำเพาะต่อโรคจาก oncocytes

ส่วน microscopic finding นั้น เนื้องอกที่มีแคปซูลหุ้มรอบ ไม่มี capsular/vascular invasion เซลล์ประกอบไปด้วย oncocytes >ร้อยละ 75 หากมี <ร้อยละ 75 จะให้การวินิจฉัยว่า follicular adenomas with oncocytic features ลักษณะจำเพาะของ oncocytes คือ มี granular eosinophilic cytoplasm เยอะ ขอบเขต cytoplasm ชัด นิวเคลียสกลมถึงรี และมีนิวคลีโอลัสใหญ่เด่น โดยจะไม่มี cell polarity และไม่มี papillary thyroid carcinoma nucleus บางครั้ง OA อาจพบ nuclear groove แต่ลักษณะนิวคลีโอลัสใหญ่เด่นอยู่ตรงกลางจะสามารถแยกจาก papillary thyroid carcinoma ได้ ซึ่งจะมีนิวคลีโอลัสเล็กอยู่ชิดขอบนิวเคลียส mitoses พบน้อย (<3 mitoses/2 ตร.มม.) ไม่พบ tumor necrosis หรือ psammomatous calcification การแยกระหว่าง oncocytic carcinoma และ OA จะต้องอาศัยการตรวจ capsule เป็นหลักเช่นเดียวกับ FA หากยังคงสงสัย invasion แต่ไม่ชัดเจน จะให้วินิจฉัย oncocytic tumor of uncertain malignant potential ซึ่งจะกล่าวต่อไป



รูปที่ 4. แสดงการเรียงตัวเป็น microfollicular pattern ของ oncocytes ที่มี granular eosinophilic cytoplasm และ prominent nucleolus

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

ก้อนที่มีแคปซูลหุ้มรอบๆ ไม่มี invasion ประกอบด้วย oncocytes >ร้อยละ 75

การดำเนินโรค เช่นเดียวกับ FA เนื่องจากเป็น benign จึงไม่เป็นซ้ำ หากตัดหมด

Low-risk neoplasms^(1, 3-5)

เนื้องอกในกลุ่มนี้เป็น borderline tumor ระหว่าง benign และ malignant ซึ่งสามารถเกิด metastasis ได้ แต่โอกาสการเกิดต่ำมาก ๆ กลุ่มนี้ประกอบด้วย

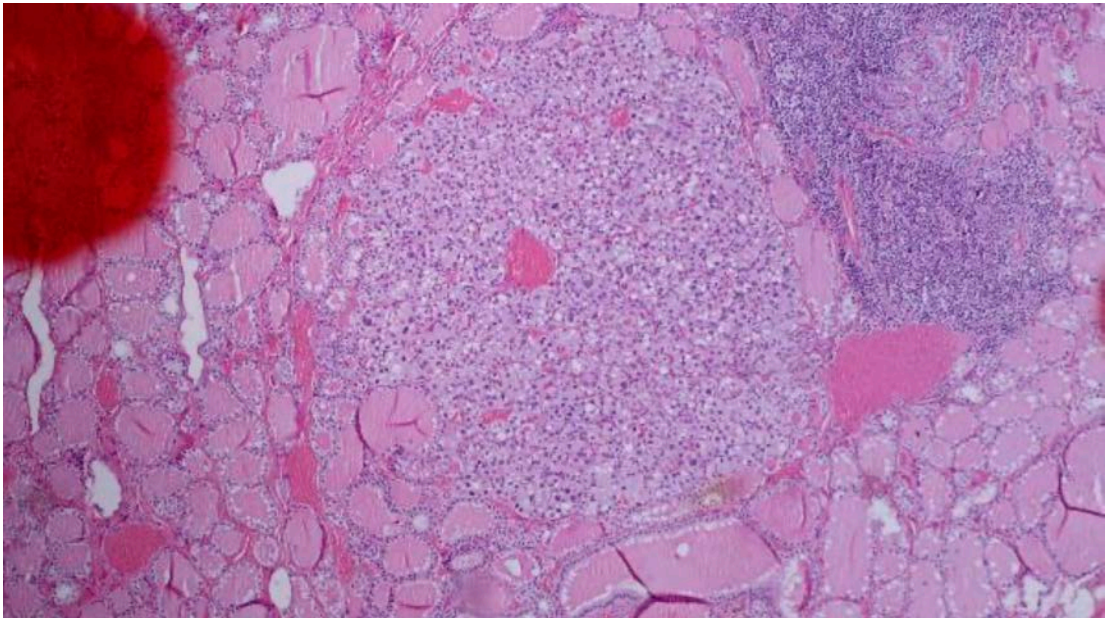
1. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) (รูปที่ 5 และ 6) NIFTP เป็นเนื้องอกที่มีแคปซูลหุ้ม หรือไม่มีแคปซูลก็ได้ แต่ขอบเขตชัดเจน ไม่ invasive โดยเซลล์เรียงตัวเป็น follicular growth pattern และ นิวเคลียสมีลักษณะ papillary thyroid carcinoma ใน WHO เล่มนี้จะประกอบด้วย 2 subtypes คือ subcentimeter NIFTP (ขนาด <1 ซม. ซึ่งเดิมจะเรียกว่า papillary microcarcinoma) และ oncocytic NIFTP (oncocytes >ร้อยละ 75) เนื่องจากติดตามโรคแล้วพบโอกาสเกิดซ้ำ หรือ metastasis น้อย

คนไข้จะมาด้วยคล้ำได้ก่อน ไม่เจ็บ มักพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย 5: 1 และอายุ 40-50 ปี โดยจะพบในคนตะวันตกมากกว่า (ร้อยละ 15-20) เทียบกับคนเอเชีย (ร้อยละ 0.5-5) พบว่าเกิดจาก RAS mutation มากที่สุด (ร้อยละ 52) ใน Macroscopic appearance พบก้อนที่ขอบเขตชัดเจนหรือมีแคปซูลหุ้ม หน้าตัดสีขาวแทนถึงน้ำตาล ขนาดเฉลี่ยประมาณ 3 ซม. ไม่พบ necrosis หรือเลือดออกที่ไม่เกี่ยวกับการเจาะ FNA ส่วน

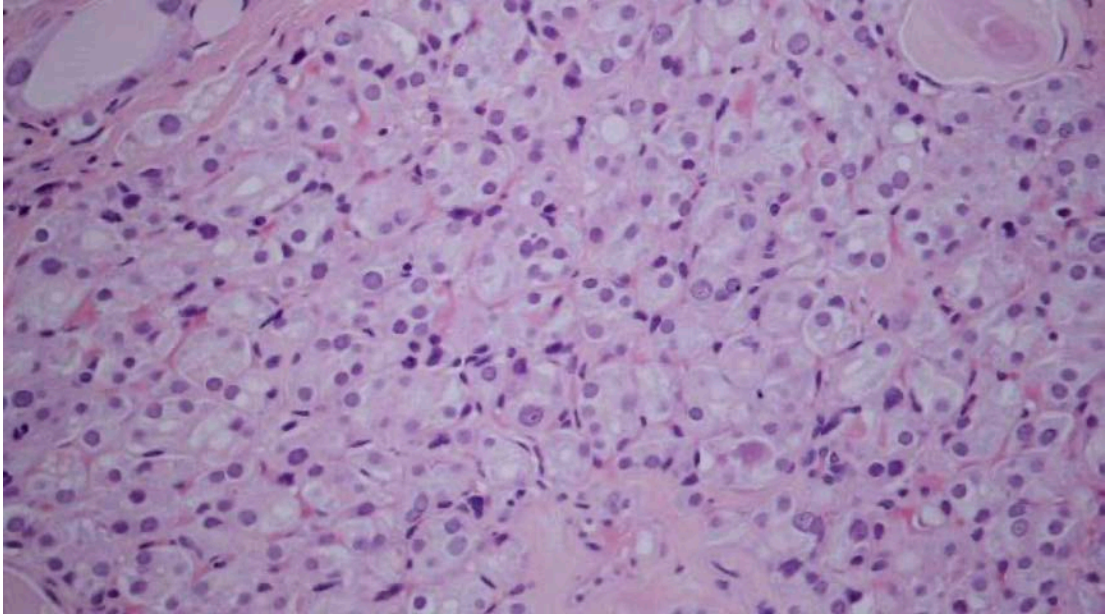
microscopic finding นั้น เนื่องจากที่มีแคปซูลหุ้มรอบหรือขอบเขตแยกชัดจากรอบ ๆ ไม่มี capsular หรือ vascular invasion จึงจำเป็นต้องตรวจแคปซูลอย่างละเอียด เช่นเดียวกับ adenoma และพบ nucleus ที่มีลักษณะของ papillary thyroid carcinoma ซึ่งอาจพบเป็นบางบริเวณของก้อนเท่านั้น การประเมินจะให้ เป็นคะแนน

1. Nucleus size and shape (nuclear enlargement/elongation/overlapping/crowding)
2. Nuclear membrane irregularities (irregular nuclear membrane, grooves, and pseudo-inclusions)
3. Chromatin characteristics (clearing, margination, glassy)

ในแต่ละข้อ ถ้ามีจะให้ 1 คะแนน แต่ถ้าไม่มีจะให้ 0 แล้วนำคะแนนมารวมกัน หากจะวินิจฉัย NIFTP จะต้องมีคะแนน 2-3 หากคะแนน 0-1 จะจัดในกลุ่ม follicular adenoma นอกจากนี้การเรียงตัวของเซลล์ จะเป็น follicular growth pattern เป็นหลัก อาจมี solid pattern ได้ แต่ต้องน้อยกว่าร้อยละ 30 และ true papillary (มี fibrovascular core) <ร้อยละ 1 หากไม่มี fibrovascular core จะเรียกว่า Sanderson polster ซึ่งสามารถพบได้ อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าพบ metastasis ได้ ใน <ร้อยละ 1 true papillae แต่รายงานส่วนใหญ่ไม่พบ metastasis จึงยังคงให้ใช้ cut off ที่ <ร้อยละ 1 ต่อ



รูปที่ 5. แสดง non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features ที่เป็นก้อนขอบเขตชัด แยกจากบริเวณโดยรอบชัดเจน เซลล์เรียงตัวเป็น follicular pattern



รูปที่ 6. กำลังขยายสูงของเซลล์ พบเซลล์ขนาดใหญ่ มี nuclear groove และ chromatin margination เข้าได้กับ papillary thyroid carcinoma nuclear feature

ลักษณะอื่น ๆ ที่ห้ามพบใน NIFTP ได้แก่ psammoma bodies, mitoses >3/2 ตร.มม. (หาก mitosis 4/2 ตร.มม. จะเรียกว่า mitotically active encapsulated PTC with a predominant follicular growth pattern แต่ถ้า $\geq 5/2$ ตร.มม. จะเป็น non-invasive high grade follicular variant PTC หรือ FVPTC), tumor necrosis (หากมีจะวินิจฉัยว่า non-invasive high grade FVPTC) และการเรียงตัวเป็น pattern อื่น ๆ ของ PTC เช่น tall หรือ columnar cells จะจัดเป็น PTC ทันที นอกจากนี้หากตรวจพบ BRAF p. V600E mutation ควรจะตรวจ histology ให้ละเอียด เนื่องจากพบน้อยมากใน NIFTP

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

1. มีแคปซูลหุ้มหรือขอบเขตชัด
2. Follicular growth pattern (<ร้อยละ 1 true papillae, <ร้อยละ 30 solid/trabecular/insular growth)

3. Papillary thyroid carcinoma nuclear features (nuclear score 2-3)

4. ไม่มี vascular หรือ capsular invasion

5. ไม่มี tumor necrosis

6. <3 mitoses/2 ตร.มม.

7. ไม่มี architecture PTC variant อื่น ๆ หรือ psammoma body

เกณฑ์เสริม

ตรวจ immunohistochemistry หรือ molecular แล้วพบ NRAS mutation และไม่พบ BRAF mutation

การดำเนินโรคคือ เป็น extremely indolent หากตัดหมด การรักษาหลักแนะนำเป็น lobectomy โดยไม่ต้องให้ radioactive iodine therapy

2. Thyroid tumors of uncertain malignant potential (UMP)

เนื้องอกในกลุ่มนี้ เป็น well-differentiated thyroid tumor ที่มี follicular architecture จะมีแคปซูลหุ้ม หรือไม่มีก็ได้ แต่ขอบเขตชัด และมีบริเวณสงสัย invasion แต่ยังไม่ชัดเจนแม้จะตรวจโดยละเอียด ถี่ถ้วนแล้วก็ตาม นิยามต่าง ๆ และรายละเอียดจะคงตาม WHO edition เดิม ประกอบไปด้วย 2 subtypes ได้แก่ follicular tumor of uncertain malignant potential (FT-UMP) และ well-differentiated tumor of uncertain malignant potential (WDT-UMP) นิยามดังตารางที่ 2 และรูปที่ 7

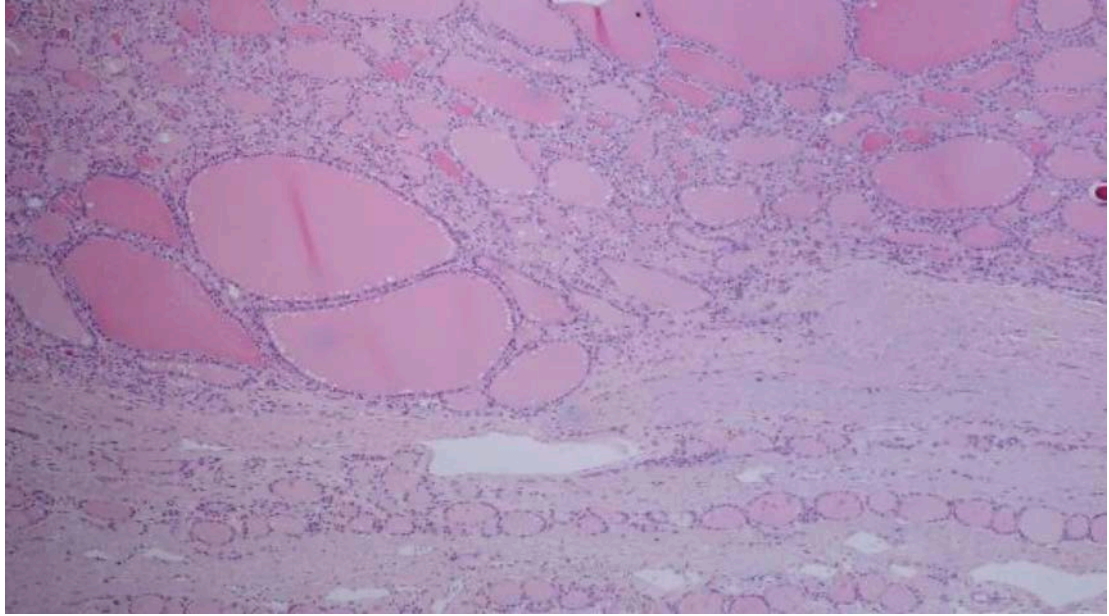
ตารางที่ 2. คำศัพท์ในการวินิจฉัย well-differentiated follicular-patterned thyroid tumor ตามลักษณะ นิวเคลียสและ invasion

		Capsular/vascular invasion		
		Present	Questionable	Absent
PTC nuclear feature	Present (score 2-3)	Invasive encapsulated FV-PTC	WDT-UMP	NIFTP
	Questionable	WDC-NOS		
	Absent (Score 0-1)	FTC	FT-UMP	FA

FA: follicular adenoma, FTC: follicular carcinoma, FV-PTC: papillary thyroid carcinoma, follicular variant, NIFTP: non-invasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features, WDC-NOS: well differentiated carcinoma, not otherwise specified, WDT-UMP: well differentiated tumor of uncertain malignant potential, FT-UMP: follicular tumor of uncertain malignant potential

เช่นเดียวกับ NIFTP คนไข้ UMP มาด้วยคลำก้อนได้ ไม่เจ็บ พบได้ร้อยละ 0.5-3 ของ thyroidectomy specimen อายุเฉลี่ย 50-55 ปี พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย 2-3:1 สัดส่วน FT-UMP และ WDT-UMP พอ ๆ กัน ตรวจทาง molecular พบว่าส่วนใหญ่เกิดจาก *RAS-like* molecular alterations โดย *NRAS* p.Q61R พบมากที่สุด และ *HRAS*, *KRAS*, or *NRAS* mutations พบได้ร้อยละ 30-40 ใน Macroscopic appearance จะพบก้อนขอบเขตชัด ขนาดเฉลี่ย 2-3 ซม. โดย FT-UMP มักจะมีขนาดใหญ่กว่า WDT-UMP และแคปซูลของ FT-UMP มักจะหนากว่า WDT-UMP ส่วน Microscopic finding นั้นจำเป็นต้องใช้การตรวจอย่างละเอียดถี่ถ้วนก่อนการวินิจฉัย questionable invasion โดยนิยามของ questionable capsular invasion คือ tumor cells แทรกเข้าแคปซูลเป็นฐานกว้างโดยยังไม่ทะลุแคปซูลทั้งหมด (mushroom invasion) หรือเป็นบริเวณที่แคปซูลบางมาก ไม่ครบ ขรุขระทำให้สงสัยว่าอาจจะออกนอกแคปซูลแล้ว แต่ยังไม่ชัดเจนก็ได้ ทั้งนี้จำเป็นจะต้องแยกจาก FNA หรือ biopsy เดิม ที่เป็น pseudoinvasion โดยดูจากประวัติและ reaction รอบ ๆ เช่น เลือดออก hemosiderin หรือ fibrosis ควรคิดถึง pseudoinvasion มากกว่า ส่วน questionable vascular invasion คือการเจอ tumor cells nests

ชิดกับ vascular endothelium ด้านในก้อนไกล้ ๆ แคปซูล หรือยื่นเข้าไปแต่ยังขอบเรียบ ไม่พบ endothelial lining หรือ thrombus หากมีบริเวณที่สงสัยดังกล่าว ควรใส่แคปซูลเพิ่มเติม หรือ deeper section เพื่อ rule out invasion ที่ชัดเจน



รูปที่ 7. แสดงเนื้องอกแทรกตัวเข้าไปในแคปซูลโดยยังไม่ทะลุ capsule ทั้งหมด (questionable invasion)

การแยก 2 subtypes จะอาศัย PTC nuclear score กล่าวคือ ถ้า score 0-1 จะให้วินิจฉัยเป็น FT-UMP แต่ถ้า score 2-3 จะวินิจฉัย WDT-UMP และจะต้องมี mitosis น้อย (<3/2 ตร.มม.) และไม่มี tumor necrosis หากมีจะเปลี่ยนการวินิจฉัยเป็น high grade encapsulated carcinoma of follicular cells with questionable vascular invasion

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

Questionable invasion แยกจาก pseudoinvasive artifact ได้ และไม่มี high-grade morphology (mitosis <3/2 ตร.มม. หรือ tumor necrosis)

เกณฑ์เสริม

ตรวจ molecular พบ *HRAS*, *KRAS* หรือ *NRAS* mutations และไม่พบ BRAF p.V600E, TP53 or TERT promoter mutation

การดำเนินโรค การรักษาหลักแนะนำเป็น lobectomy โดยไม่ต้องให้ radioactive iodine therapy ส่วนใหญ่ไม่พบ metastasis ทั้งต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่น ๆ และไม่มีรายงานการเกิดซ้ำหรือ tumor related death โดยเฉพาะหากมีเฉพาะ questionable capsular invasion บางรายงานพบว่ามี distant metastasis ได้แต่น้อยมาก (<ร้อยละ 1) อย่างไรก็ตามควรติดตามคนไข้ต่อเนื่อง เนื่องจากการดำเนินโรคในโรคกลุ่มนี้ยังไม่ชัดเจน และมีรายงานน้อยอยู่

3. Hyalinizing trabecular tumor (HTT)

HTT เป็นเนื้อที่เกิดจาก follicular cells เรียงตัวเป็น large trabeculae ของเซลล์ที่มี hyaline cytoplasm ปนกับ intratrabecular hyaline material และนิวเคลียสมีลักษณะ prominent grooves, vacuoles และ membrane irregularities นิยามโดยรวมเหมือน WHO edition เดิมแต่มีข้อมูลเรื่อง molecular มากขึ้น คนไข้จะมาด้วยคลำก้อนได้ ไม่มีอาการ โดยพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายมาก (>ร้อยละ 80 ของผู้ป่วย) อายุเฉลี่ยที่ 50 ปี มักพบในไทรอยด์ข้างขวามากกว่าข้างซ้ายเล็กน้อย หากตรวจทาง molecular จะพบว่ามีการ *GLIS* rearrangements (*PAX8::GLIS1*, *PAX8::GLIS3* ซึ่งพบได้มากที่สุดคือใน HTT) ซึ่งจำเพาะต่อ HTT การ fusion ดังกล่าวจะเพิ่มการทำงานของ extracellular matrix-related genes ทำให้พบ hyaline material ซึ่งยีนนี้ไม่พบในเนื้องอกไทรอยด์อื่น ๆ และไม่พบ *RAS*, *BRAF* mutation ใน macroscopic appearance จะพบเนื้องอกขอบเขตชัดเจน กลมหรือรี firm to soft consistency หน้าตัดพบ lobulated appearance สีขาวเหลือง ขนาด 0.5-7.5 ซม. แต่ส่วนใหญ่จะ <3 ซม.

Microscopic finding พบเนื้องอกขอบเขตชัดเจนหรือมีแคปซูลหุ้ม เรียงตัวเป็น wide trabeculae หรือ small nests ภายในจะพบ eosinophilic hyaline amorphous material ปริมาณมาก ดูคล้าย amyloid แต่ congo red ให้ผลลบ และ PASD ให้ผลบวก เซลล์จะมีขนาดใหญ่ polygonal/elongated เรียงตัวตั้งฉากกับ trabeculae, cytoplasm จะมี hyaline material ประกอบด้วย finely granular deposits และ focal perinuclear yellowish cytoplasm bodies of lysosomal origin ซึ่งลักษณะนี้อาจพบในเนื้องอกไทรอยด์อื่น ๆ ได้ แต่น้อยกว่ามาก ลักษณะนิวเคลียสมีขนาดใหญ่ หยัก และ prominent grooves, vacuoles, membrane irregularities แต่มักจะไม่ใสหรือพบ intranuclear pseudoinclusion เหมือน PTC มักจะพบ intratrabecular และ stromal calcification ได้บ่อย ส่วนพบ mitoses น้อย HTT บางส่วนจะพบ capsular/vascular หรือ thyroid parenchymal invasion ได้ ซึ่งจะพบความเสี่ยงในการเกิดซ้ำหรือ metastasis ได้ แต่น้อย

เนื้องอกมี Immunophenotype ที่จำเพาะ คือ Ki67 MIB1 antibody ที่ทำในอุณหภูมิห้อง จะติด membranous staining ซึ่งจำเพาะต่อ HTT ส่วน *GLIS* fusion จะเป็น immunohistochemistry ที่ specific ที่สุด แต่ส่วนใหญ่จะไม่ได้มีในห้องปฏิบัติการทั่วไป eosinophilic hyaline amorphous material จะให้ผลลบต่อ Congo red และผลบวกต่อ PAS, PASD และ collagen IV

เกณฑ์การวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

Follicular cell differentiation, เรียงตัวเป็น pure trabecular architecture with intratrabecular hyalinization และ nuclear features ที่มี prominent grooves, vacuoles และ membrane irregularities

เกณฑ์เสริม

ย้อม Ki-67 staining (MIB-1 clone) ติดลักษณะ membranous pattern และตรวจพบ *GLIS* rearrangements

การดำเนินโรค benign หากตัดเป็น lobectomy หมด และไม่พบ metastasis ในเคสส่วนใหญ่ มีรายงานว่าพบ malignant counterpart ได้หากมี capsular หรือ vascular invasion โดยจะพบ metastasis ไป lymph node หรือ อวัยวะอื่น ๆ อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบคนไข้ที่มี *GLIS*-rearrangement tumor ที่ recurrence ซึ่งยังคงจะมีการศึกษาต่อไป

Malignant neoplasms^(1, 3-5)

การตรวจทาง molecular พบว่า morphology ในกลุ่ม differentiated thyroid carcinoma มักจะสัมพันธ์กับ 2 major mutations ได้แก่ *RAS*-like โดยจะพบ expansile pattern อาจมีแคปซูลหรือไม่มีก็ได้ นิวเคลียสจะไม่ atypia มาก เช่น Follicular carcinoma, encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma และ *BRAF* V600E-like จะมี infiltrative pattern นิวเคลียส atypia ตามลักษณะของ PTC ชัดเจน มี psammoma ได้บ่อย ทั้งนี้ *RAS*-like และ *BRAF* V600E-like carcinoma สามารถมี high-grade feature ได้ เช่น tumor necrosis, mitotic activity โดยจะมี additional molecular events ส่วนใหญ่ คือ *TP53*, *PIK3CA*, *PTEN* หรือ *TERT* promoter การหา morphology ที่มีผลต่อ prognosis และ classification ของ carcinoma จึงเป็นสิ่งสำคัญ ชนิดของ follicular-derived carcinoma ที่ aggressive ที่สุด คือ anaplastic thyroid carcinoma ซึ่งใน WHO edition นี้จะรวม primary squamous cell carcinoma เป็น subtype ของ anaplastic thyroid carcinoma ด้วย

1. Follicular thyroid carcinoma (FTC)

Follicular thyroid carcinoma (FTC) จะพบ invasive growth ของ well-differentiated follicular cell-derived ที่ไม่มีลักษณะนิวเคลียสของ PTC หรือ high grade features ประกอบด้วย 3 subtypes ตาม WHO edition เต็ม ได้แก่ Minimally invasive follicular thyroid carcinoma (capsular invasion อย่างเดียว) encapsulated angioinvasive follicular thyroid carcinoma และ widely invasive follicular thyroid carcinoma

FTC พบประมาณร้อยละ 5-15 ของ thyroid carcinoma คนไข้มาด้วย painless thyroid mass มักพบในผู้ใหญ่ อายุเฉลี่ย 45-50 ปี และพบได้น้อยมากในเด็ก บางคนอาจมี compressive symptoms ได้แต่น้อย ประมาณร้อยละ 5-10 ของคนไข้อาจมาด้วย distant metastasis ได้ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย จาก ultrasound จะไม่สามารถแยกจาก FA ได้ชัดเจน ปัจจัยเสี่ยงสำคัญ คือ การขาดไอโอดีน และการรับรังสี (ionizing radiation) นอกจากนี้ยังพบ hereditary ได้ถึงร้อยละ 10 โดยมักเกี่ยวข้องกับ *PTEN* hamartoma tumour syndrome (รวมไปถึง Cowden syndrome), *DICER1* syndrome, Werner syndrome, and Carney complex ซึ่งจะพบ FTC ได้ตั้งแต่อายุน้อย หรือมีประวัติ multiple follicular adenomas โดย mutation ที่พบบ่อยที่สุด คือ *RAS*-like mutation ได้แก่ *NRAS* mutation ตามด้วย *HRAS* และ *KRAS* mutations นอกจากนี้ยังมี *PAX8:PPARG* rearrangements พบประมาณร้อยละ 10-40 ซึ่งเป็น mutually exclusive จาก *RAS*-mutant โดยกลุ่มนี้จะพบในคนอายุน้อยกว่า มี invasion เยอะ แม้จะมีขนาดเล็กกว่า ส่วนใน macroscopic appearance จะพบก้อนที่มีแคปซูลหุ้ม โดยผนังแคปซูลมักจะหนากว่า FA และมีขนาดที่แตกต่างกันในหลาย ๆ บริเวณ หากพบ grossly invasion ไป thyroid parenchyma หรือออกนอกไทรอยด์ จะให้การวินิจฉัยเป็น widely invasive FTC ในบางเคสอาจพบ large tumor thrombi ในหลอดเลือด ได้

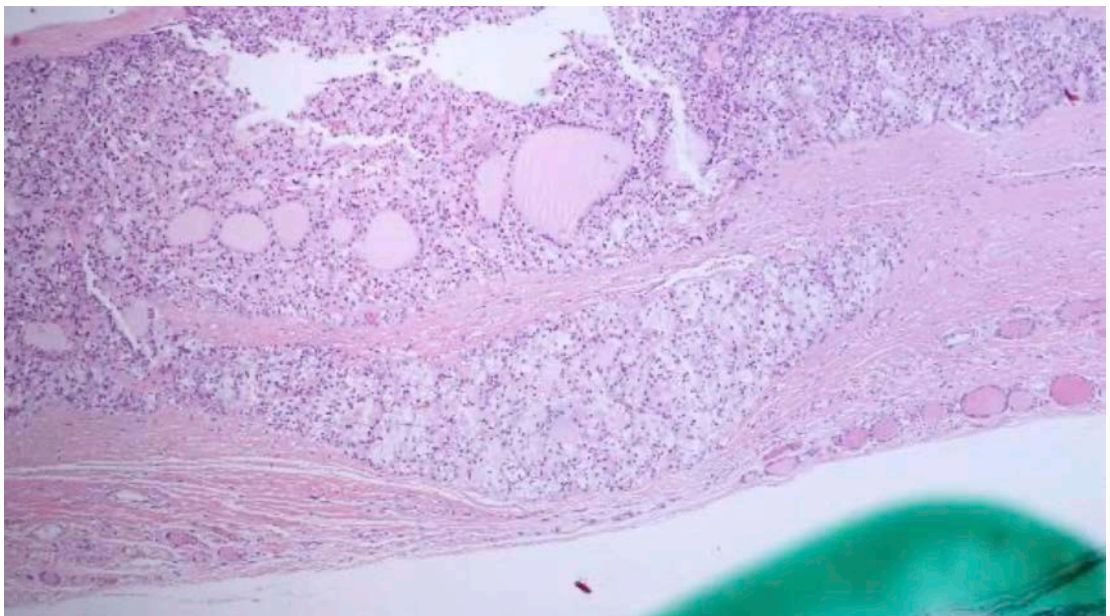
อย่างไรก็ตาม widely invasive FTC นั้นพบได้น้อย จำเป็นต้องหา high-grade features อย่างละเอียด เพราะมักเป็น poorly differentiated thyroid carcinoma มากกว่า

Microscopic finding จำเป็นจะต้องพบ capsular และ/หรือ vascular invasion (รูปที่ 8 และ 9) และแยก subtypes ได้แก่

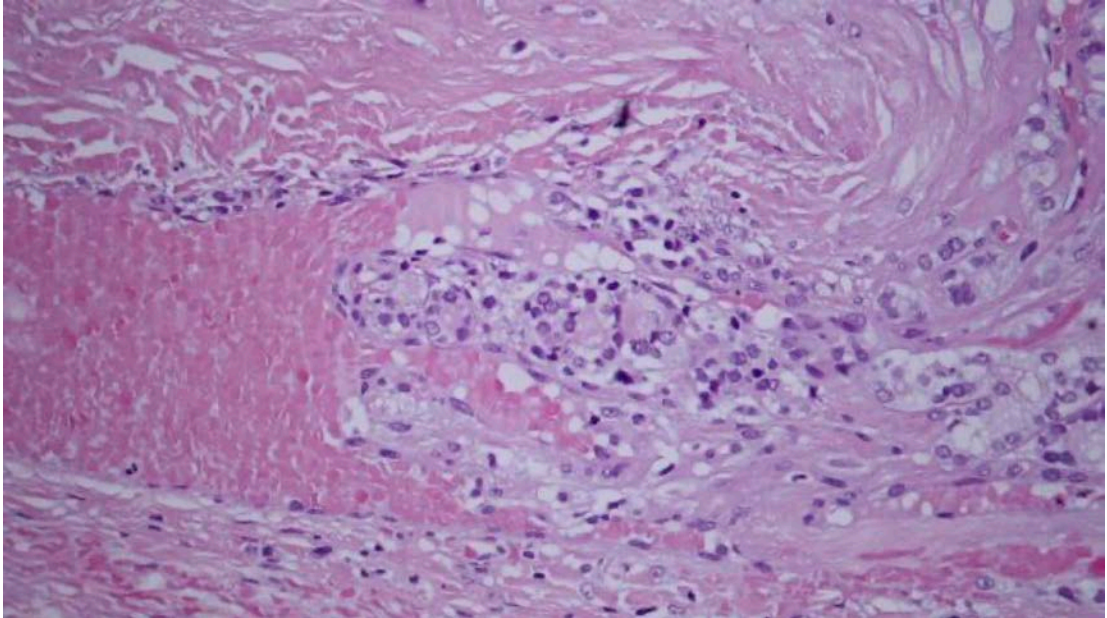
1. Minimally invasive FTC ควรจะต้องเห็น tumor ทะลุแคปซูลทั้งหมดของความหนาผนัง ซึ่งบริเวณขอบมักจะมีการกระตุ้น fibrosis ทำให้ควรตรวจชิ้นเนื้อบริเวณแคปซูลหลายๆอย่างละเอียด และอาจตรวจ deeper section ถ้า invasion ยังไม่ชัดเจน นอกจากนี้หากพบ tumor cells อยู่ด้านนอกแคปซูล แม้จะไม่เห็นจุดทะลุที่ชัดเจน สามารถวินิจฉัย FTC ได้ อย่างไรก็ตามการแปล invasion ควรทำด้วยความระมัดระวัง ในคนไข้ที่มีประวัติ biopsy/FNA ซึ่งอาจเห็น capsular disruption ที่ไม่ใช่ true invasion ได้ โดยมักพบร่วมกับ hemosiderin-laden macrophages, inflammatory cells, hemorrhage

2. Encapsulated angioinvasive FTC การพบ vascular invasion ที่บริเวณ tumor capsule หรือด้านนอก capsule จะพบหรือไม่พบ capsular invasion ก็ได้ โดย tumor cells จะต้องติดกับผนังเส้นเลือด หรือผสมกับ fibrin หรือคลุมด้วย endothelium แต่ถ้าพบลักษณะดังกล่าวทั้งหมด แต่ไม่ได้อยู่บริเวณ capsule หรือพบ tumor ดันผนังเส้นเลือดอย่างเดียวหรือมี tumor float ในเส้นเลือดโดยไม่มี fibrin จะไม่นับว่าเป็น vascular invasion นอกจากนี้จำนวน vascular invasion มีความสำคัญต่อ prognosis กล่าวคือ หากพบ limited invasion (<4 foci) จะมี prognosis ที่ดีกว่า extensive vascular invasion (≥ 4 foci) การวินิจฉัย vascular invasion หมายถึงการพบ venous invasion โดยไม่ขึ้นกับขนาดเส้นเลือด ซึ่ง FTC มักไม่พบ lymphatic invasion จึงไม่พบ lymph node metastasis ได้น้อย

3. Widely invasive FTC จะพบ capsule invasion โดยตาเปล่าไปยัง thyroid parenchyma หรือ extrathyroidal soft tissue มักจะพบ vascular invasion ชัดเจน



รูปที่ 8. แสดงเซลล์มะเร็งทะลุออกมานอก capsule แต่ยังไม่ออกจาก thyroid capsule



รูปที่ 9. แสดง vascular invasion ที่ tumor ในเข้ามาด้านในของ vessels และมี fibrin deposition

ลักษณะการเรียงตัวของ FTC จะเหมือนกับ FA คือ พบ microfollicular, normofollicular หรือ macrofollicular growth pattern อาจพบ solid หรือ trabecular pattern ได้ โดยจะพบ mitosis <3/2 ตร.มม. ในบริเวณ solid/trabecular pattern และ <5/2 ตร.มม. ในบริเวณ follicular pattern ล้วน ไม่พบ tumor necrosis หรือ PTC nuclear feature หากพบ extensive intratumoral fibrosis โดยมักจะพบร่วมกับ calcification ลักษณะนี้มักพบใน FTC ที่มี distant metastasis ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย Histological variants อื่น ๆ ที่พบได้ แต่น้อยมาก ๆ ได้แก่

ก. Clear cell FTC นิยาม คือ >ร้อยละ 50 clear cells โดย cytoplasm ใสจากการสะสมของ glycogen, lipids, thyroglobulin หรือ vesicles of apparent mitochondrial derivation เช่นเดียวกับ FA การวินิจฉัยจำเป็นต้องแยกจาก metastatic renal clear cell carcinoma, medullary thyroid carcinoma, parathyroid tumors โดยอาศัย TTF-1, PAX-8 ให้ผลบวกร่วมกัน ซึ่ง thyroglobulin อาจติดเพียง focal หรือ weak เท่านั้น ยังไม่พบ clinical significance จาก FTC ทั่วไป

ข. Signet-ring-cell variant of FTC จะพบ tumor cells มีลักษณะเป็น signet ring cells จากการสะสมของ thyroglobulin จะต้องแยกจาก metastasis signet ring cell tumor จากที่อื่น

ค. FTC with a glomeruloid pattern จะพบ follicles ที่มีลักษณะกลมถึงรีและมี epithelial tufts คล้าย renal glomerulus

ง. Spindle cell FTC พบ tumor cells เรียงตัวตัดกันเป็น intersecting fascicles จะต้องแยกจาก anaplastic thyroid carcinoma ซึ่ง spindle cell FTC จะต้องไม่พบ pleomorphism, low mitosis และไม่มี tumor necrosis

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

Follicular-cell derived ไม่มีลักษณะนิวเคลียสของ PTC พบ capsular และ/หรือ vascular invasion ไม่พบ high-grade features

Widely invasive FTC จะพบ invasion ด้วยตาเปล่าเข้า thyroid parenchyma ไม่พบ PTC nuclear feature ไม่มี high-grade features และมักพบ extensive vascular invasion

เกณฑ์เสริม

ไม่มี

การดำเนินโรค ขึ้นกับขอบเขตของ invasion กล่าวคือ 40-month disease-free survival ร้อยละ 97 ใน minimally invasive, ร้อยละ 81 ใน encapsulated angioinvasive และร้อยละ 45 ใน widely invasive FTC โดยในกลุ่ม encapsulated angioinvasive จำนวนของ vascular invasion (cut off ≥ 4 foci) มีความสำคัญต่อ prognosis (odds ratio 13.7) นอกจากนี้ในคนไข้ที่ไม่พบ metastasis ขนาดของ tumor ที่มากกว่า 4 ซม. และอายุตั้งแต่ 55 ปีจะลด disease-free survival แต่การพบ metastasis จะเป็นสิ่งสำคัญที่สุดต่อ prognosis ซึ่งมักจะไปที่ปอดและกระดูกมากกว่าต่อมน้ำเหลือง *TERT* promoter mutations มักพบใน aggressive clinical behavior ได้แก่ advanced stage at presentation, distant metastases และเพิ่ม disease-specific mortality

2. Invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma (IEFVPTC)

(รูปที่ 10 และ 11)

Invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma (IEFVPTC) เป็นมะเร็งที่มีแคปซูลหุ้ม และพบ invasion การจัดเรียงตัวเป็น follicular architecture คล้ายกับ FTC แต่เซลล์เป็น PTC nuclear features จัดเป็น entity ใหม่ แยกจากเดิมที่จัดเป็น PTC subtype เนื่องจากเป็น *RAS* mutation มากกว่า *BRAF* mutation และ prognosis ดีกว่า โดย IEFVPTC มี 3 subtypes เช่นเดียวกับ FTC คือ Minimally invasive encapsulated follicular variant of papillary carcinoma (capsular invasion อย่างเดียว) encapsulated angioinvasive follicular variant of papillary carcinoma และ widely invasive follicular variant of papillary carcinoma

คนไข้มาด้วย painless thyroid mass อายุเฉลี่ย 40-50 ปี น้อยกว่า FTC เล็กน้อย (>55 ปี) พบในเด็กได้เช่นกัน และผู้หญิงมากกว่าผู้ชายประมาณ 3: 1 มักไม่พบ lymph node metastasis ขณะ presentation ต่างจาก PTC ทั่วไป ultrasound จะแยกจาก NIFTP บางครั้งอาจพบใน tumor syndrome ได้ โดยเฉพาะการพบใน multiple adenomatous nodules, adenomas, nodular hyperplasia หรือพบในเด็ก มักเกี่ยวข้องกับ hereditary syndrome เช่น *PTEN* hamartoma tumor syndrome, DICER1 syndrome, Carney complex ตรวจทาง molecular พบว่า IEFVPTC มี *RAS* mutation มากที่สุด เช่นเดียวกับ FA, FTC และพบ *PAX8::PPARG* rearrangements ได้เช่นกันแต่น้อยกว่า อย่างไรก็ตาม *BRAF* p. V600E mutation พบน้อยมาก ต่างจาก classic PTC และ infiltrative FVPTC ที่พบได้บ่อย ใน Macro-

scopic appearance จะเป็นเนื้องอกที่มีแคปซูลหุ้ม โดยมีความหนาแตกต่างกัน ซึ่งจะหนากว่า NIFTP มักไม่เห็น gross invasion แต่ถ้าพบจะให้วินิจฉัยเป็น widely invasive FVPTC

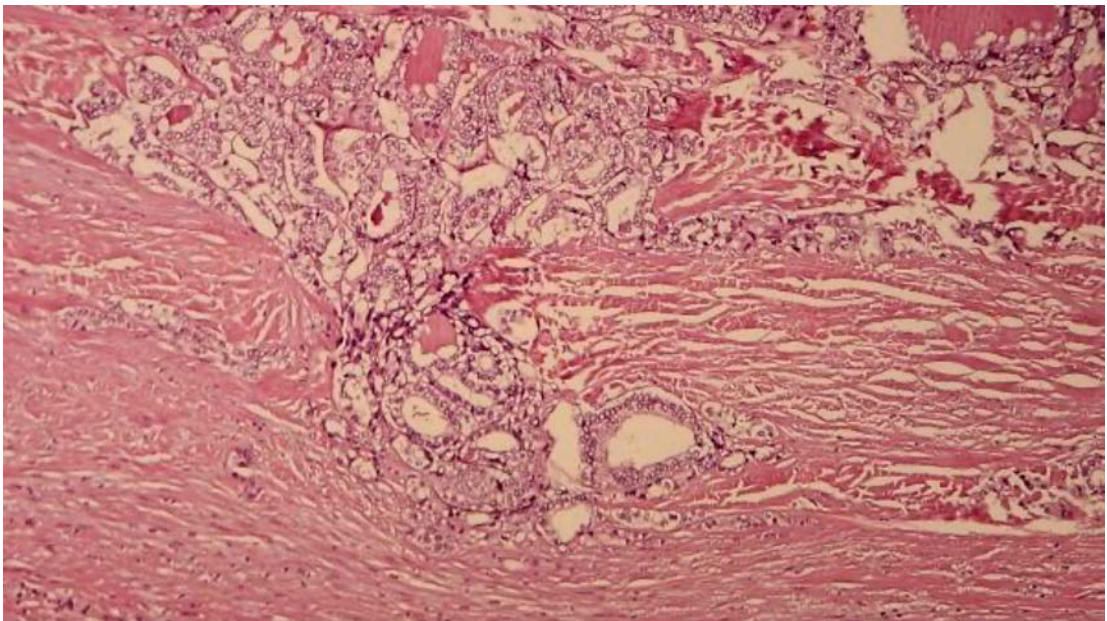
Microscopic finding พบ capsular และ/หรือ vascular invasion โดยจะแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ

1. Minimally invasive IEFVPTC เช่นเดียวกับ FTC จะต้องมีการ full thickness capsular invasion หรือเห็น tumor ด้านนอก tumor capsule

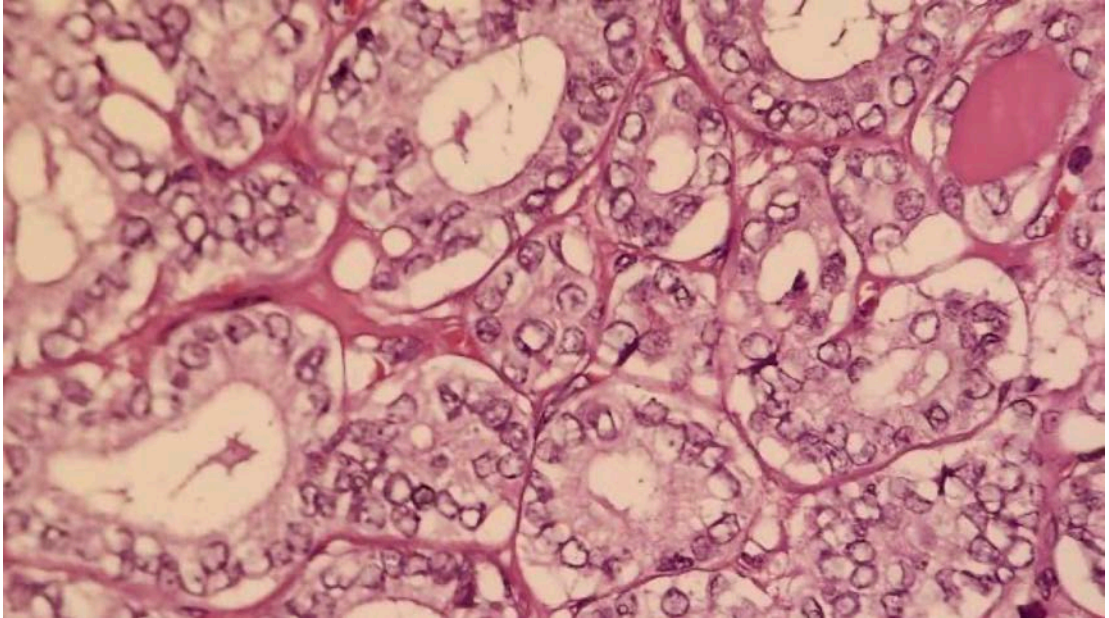
2. Encapsulated angioinvasive FVPTC จะเห็น vascular invasion ที่บริเวณ tumor capsule อออกไป และ tumor จะต้องติดกับผนังเส้นเลือด หรือมี fibrin หรือคลุ้มด้วย endothelium จะมีหรือไม่มี capsular invasion ก็ได้ นอกจากนี้จำเป็นจะต้องนับจำนวน vascular invasion เช่นเดียวกับ FTC

3. Widely invasive FVPTC จะพบ capsular invasion โดยตาเปล่าไปยัง thyroid parenchyma หรือ extrathyroidal soft tissue

จะเห็นว่านิยามและเกณฑ์การวินิจฉัยของ IEFVPTC และ FTC คล้ายคลึงกัน โดยจะแยกจากการเห็น PTC nuclear feature ใน IEFVPTC ซึ่งจะเห็น nuclear enlargement, elongation, crowded, overlapping, irregular nuclear contour, nuclear groove และ chromatin margination ร่วมกับ nucleoli เล็กและอยู่ชิดขอบ ซึ่งลักษณะดังกล่าวจะไม่เห็นชัดเท่ากับ infiltrative FVPTC โดยเฉพาะมักไม่พบ intranuclear pseudo-inclusion และมักพบเฉพาะบริเวณขอบของก้อนหรือ invasive growth ทำให้ควรจะดู nuclear feature ให้ละเอียดก่อนจะวินิจฉัย FTC หรือ IEFVPTC เช่นเดียวกับ mitosis จะต้อง <3/2 ต.ร.ม. และไม่พบ tumor necrosis การเรียงตัวของเซลล์จะเป็น follicular growth และพบ true papillae (fibrovascular core) <ร้อยละ 1 บางครั้ง bone metastasis อาจไม่พบ PTC nuclear feature ก็ได้



รูปที่ 10. แสดงเนื้องอกทะลุออกมาด้านนอก capsule เป็น mushroom-like appearance



รูปที่ 11. แสดงลักษณะของเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ โครมาตินใส nuclear groove, intranuclear pseudoinclusion เข้าได้กับ papillary thyroid carcinoma nuclear feature

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

Minimally invasive EFVPTC หรือ encapsulated angioinvasive FVPTC จะพบ follicular architecture เกือบทั้งหมด capsular/vascular invasion และ PTC nuclear feature

Widely invasive FVPTC จะพบ invasion ด้วยตาเปล่าเข้า thyroid parenchyma, follicular architecture เกือบทั้งหมด PTC nuclear feature และมักพบ extensive vascular invasion

เกณฑ์เสริม

ไม่มี

การดำเนินโรค เช่นเดียวกับ FTC คือขึ้นกับ distant metastasis และมักจะไม่ไป lymph node ใน minimally invasive EFVPTC เป็น extremely indolent tumor ส่วน widely invasive FVPTC และ encapsulated angioinvasive FVPTC with extensive vascular invasion (≥ 4 foci) จะเพิ่มโอกาสการเกิด distant metastasis และ aggressive clinical course มากขึ้น

3. Oncocytic (Hürthle-cell) carcinoma (OCA)

Oncocytic (Hürthle-cell) carcinoma (OCA) เป็นมะเร็งที่มี oncocytes (\geq ร้อยละ 75) และไม่มี PTC nuclear feature หรือ high-grade feature มี 3 subtypes เช่นเดียวกับ FTC และ IEFVPTC คือ minimally invasive oncocytic carcinoma of the thyroid (capsular invasion อย่างเดียว) encapsulated angioinvasive oncocytic carcinoma of the thyroid และ widely invasive oncocytic carcinoma of the thyroid คนไข้จะมาด้วยก้อนที่ไทรอยด์โตขึ้น ไม่เจ็บ อาจมี compressive symptoms

ได้ใน widely invasive OCA พบ distant metastasis ขณะที่เริ่มวินิจฉัยได้ถึงร้อยละ 15-27 และร้อยละ 40 ถ้ามี extensive vascular invasion ตรวจ thyroid function test มักจะปกติ ทาง ultrasound แยกจาก Oncocytic adenoma (OA) ได้ยาก OCA มักพบในผู้ใหญ่ อายุเฉลี่ย 58 ปี พบน้อยมากในเด็ก และพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายประมาณ 1.7-2.2: 1 บางรายอาจพบใน tumor syndromes เช่น PTEN mutation syndrome (เช่น Cowden syndrome) และ Carney complex (*PRKARIA* mutation)

Macroscopic appearance มักจะพบมีแคปซูลหุ้ม โดยแคปซูลจะหนาหรืออาจมีแคลเซียมสะสม หน้าตัดเป็นสี tan หรือมะฮอกกานี หากก่อนมีขนาดใหญ่มากกว่า 3.5 ซม. พบได้ 2/3 ที่จะมี invasive growth ต่างจาก FTC, IEFVPTC ที่ขนาดไม่ได้เพิ่มโอกาสการเจอ invasion ส่วน Microscopic finding พบก้อนที่มีแคปซูลหุ้มและมี capsular และ/หรือ vascular invasion โดยอย่างน้อยร้อยละ 75 ของ tumor cells ที่มี oncocytic appearance อาจพบ non-lamellated calcification ได้ แต่ไม่พบ psammoma bodies เช่นเดียวกับ FTC พบว่า OCA จะแบ่งเป็น 3 subtypes ได้แก่

1. Minimally invasive OCA พบ tumor capsule invasion อย่างเดียว
2. Encapsulated angioinvasive OCA พบ vascular invasion ที่บริเวณ capsule จะต้องนับจำนวนว่าเป็น limited (<4 foci) หรือ extensive (≥ 4 foci)

3. Widely invasive OCA คือมี gross capsular invasion

ลักษณะเซลล์จะพบ abundant eosinophilic granular cytoplasm ที่มีนิวเคลียสกลมและนิวคลีโอลเด่นใหญ่อยู่ตรงกลาง อาจพบบริเวณที่มี nuclear atypia มากได้ เช่น multinucleated giant cell หากนำไปตรวจทาง electron microscope จะพบ mitochondria ปริมาณมาก ทั้งนี้ต้องไม่มี PTC nuclear feature หากมีจะให้วินิจฉัยในกลุ่ม IEFVPTC แทน

ลักษณะที่มีผลต่อ prognosis ที่แยกลง และ radioiodine resistant ได้แก่ small cell (cytoplasmic loss), tumor necrosis, numerous mitoses, atypical mitosis ทั้งนี้หากพบ high grade feature ได้แก่ mitosis $\geq 3/2$ ตร.มม. หรือ tumor necrosis จะเปลี่ยนการวินิจฉัยเป็น high grade carcinoma of follicular cells, oncocytic type บางครั้งพบว่า OCA metastasis อาจให้ผลลบต่อ TTF-1 และ thyroglobulin ซึ่งทำให้ยากในการวินิจฉัย tumor origin

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

Invasive, oncocytic cells อย่างน้อยร้อยละ 75 ไม่มี PTC nuclear feature หรือ high grade feature

เกณฑ์เสริม

ไม่มี

การดำเนินโรค overall survival rate กว้างมากตั้งแต่เกือบจะร้อยละ 100 ใน minimally invasive OCA ถึงร้อยละ 10 ใน widely invasive หรือ extensive vascular invasion พบว่า OCA จะมี lymph node metastasis และ hematogenous metastasis ได้ทั้งคู่ โดยมักไปที่ปอด กระดูก และตับ มีบางรายงาน

กล่าวได้ว่า OCA สามารถเกิด transformation เป็น anaplastic carcinoma ได้ แต่ยังคงต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

4. Papillary thyroid carcinoma (PTC) (รูปที่ 12 และ 13)

Papillary thyroid carcinoma (PTC) เป็นมะเร็งที่เกิดจาก follicular cells ที่มีนิวเคลียสลักษณะเฉพาะตัว โดยการเรียงตัวจะเป็นแบบใดก็ได้ เช่น papillary, solid/trabecular หรือ follicular patterns เป็นต้น PTC จัดเป็น less well-differentiated carcinoma เทียบกับ FTC หรือ IEFVPTC ซึ่ง PTC มีทั้งหมด 13 subtypes แบ่งตาม patterns ได้แก่ Classic PTC, Encapsulated classic PTC, Infiltrative follicular PTC, Diffuse sclerosing PTC, Solid/trabecular PTC, Warthin-like PTC, Oncocytic PTC, Clear cell PTC, Spindle cell PTC, PTC with fibromatosis/fasciitis-like/desmoid-type stroma, Tall cell PTC, Hobnail PTC และ Columnar cell PTC โดย WHO edition นี้ ยกเลิก microcarcinoma subtype เนื่องจากแบ่งตามขนาดที่น้อยกว่า 1 ซม. อย่างเดียว ไม่ได้ดู pattern และแนะนำให้ใช้คำว่า subtype แทน variant นอกจากนี้ยังยก cribriform morular PTC ออกจาก PTC subtype และตั้งเป็นโรคใหม่คือ cribriform morular carcinoma ในกลุ่ม thyroid tumors of uncertain histogenesis แทน

PTC เป็นมะเร็งของต่อมไร้ท่อที่พบบ่อยที่สุดทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ โดยผู้ใหญ่จะพบร้อยละ 80-85 และเด็กพบร้อยละ 90 ของมะเร็งไทรอยด์ทั้งหมด ในปัจจุบันพบจำนวนมากขึ้นเนื่องจาก screening ได้ดีขึ้น โดยจะเจอตั้งแต่ขนาดยังเล็ก อย่างไรก็ตาม mortality rate ยังพอ ๆ เดิม PTC คนไข้จะมาด้วย painless thyroid nodule โดยจะมีหรือไม่มีต่อมน้ำเหลืองที่คอโตก็ได้ อาจมี local compression ทำให้มาด้วย กลืนลำบากหรือหายใจ stridor หรือเสียงแหบได้ถึงร้อยละ 20 ในเด็กจะพบ bilateral, multifocal disease และ metastasis ทั้งต่อมน้ำเหลืองและปอดมากกว่าผู้ใหญ่ ตรวจ thyroid function test มักจะปกติ ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ การรับรังสีตั้งแต่อายุน้อย เพศหญิง ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งไทรอยด์ การรับประทานอาหารที่มีไอโอดีนสูง สารเคมีบางอย่างในบริเวณภูเขาไฟ polybrominated diphenyl ethers, อ้วน และ hormonal reproductive factors อาจพบใน tumor syndrome ได้ เช่น familial adenomatous polyposis (FAP) ความผิดปกติทางโมเลกุลที่เจอบ่อยที่สุดเกี่ยวข้องกับ MAPK pathway โดยเฉพาะ somatic mutations ใน *BRAF*, *RAS* (โดยเฉพาะ *NRAS*) genes และ *RET* fusions ทั้งนี้ *BRAF* p.V600E mutation พบได้บ่อย โดยความชุกจะต่างกันไปตามแต่ละ subtypes ซึ่งจะพบบ่อยสุดใน classic PTC และ tall cell PTC นอกจากนี้พบว่า PTC ที่เกิดจากการรับรังสี จะมีความสัมพันธ์กับ *RET* rearrangement

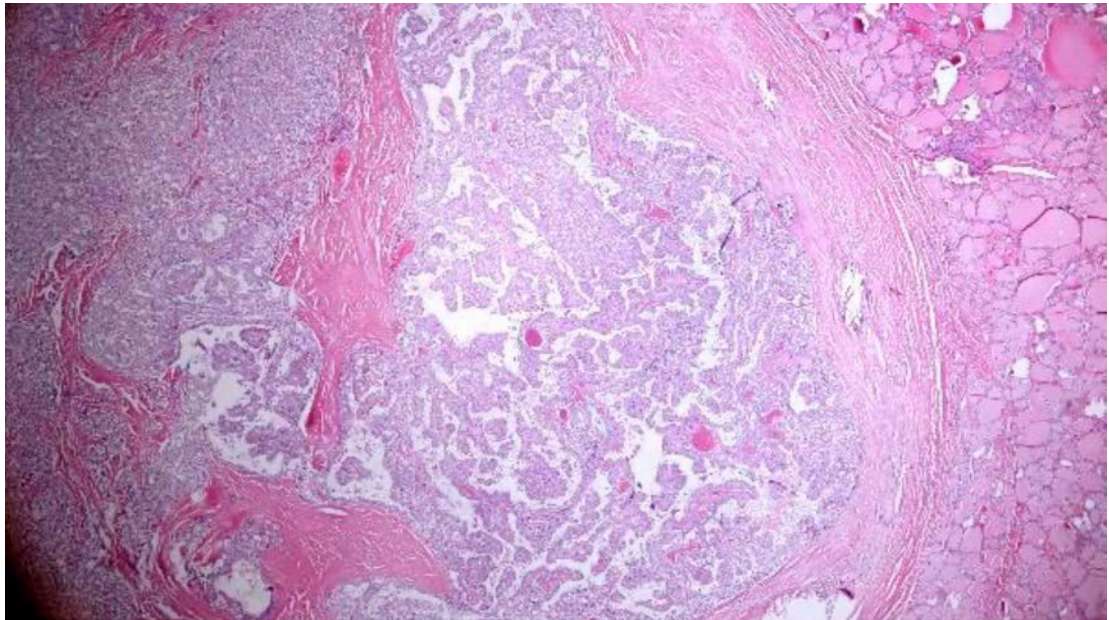
ใน macroscopic appearance นั้น พบว่า มีลักษณะหลากหลายขึ้นกับ subtypes โดยทั่วไป PTC จะมีขนาดเฉลี่ย 2-3 ซม. หน้าตัดสีขาว firm และมีขอบเขตรุกราน (infiltrative) พบ intratumoral calcification ได้บ่อย อาจพบ ossification ได้ และไม่พบ necrosis ถ้าพบควรคิดถึง poorly differentiated หรือ undifferentiated carcinoma ส่วน microscopic finding มีลักษณะที่สำคัญคือ PTC nuclear feature ได้แก่ ขนาดใหญ่ เรียกว่า normal follicular cells, overlapping nuclei, nuclear membrane irregularity, nuclear pseudoinclusion (cytoplasm หว่าเข้าด้านในนิวเคลียส) intranuclear groove และ ground-glass หรือนิวเคลียสใส นอกจากนี้ยังพบ psammoma bodies (ผลึกแคลเซียมกลมและเรียงตัวเป็นชั้น ๆ)

ได้ประมาณร้อยละ 40-50 อาจพบ squamous differentiation ได้ประมาณร้อยละ 15-45 ของผู้ป่วย หากพบนิวเคลียสดังกล่าวจะให้การวินิจฉัย PTC และจะแยก subtype ตาม pattern ได้แก่

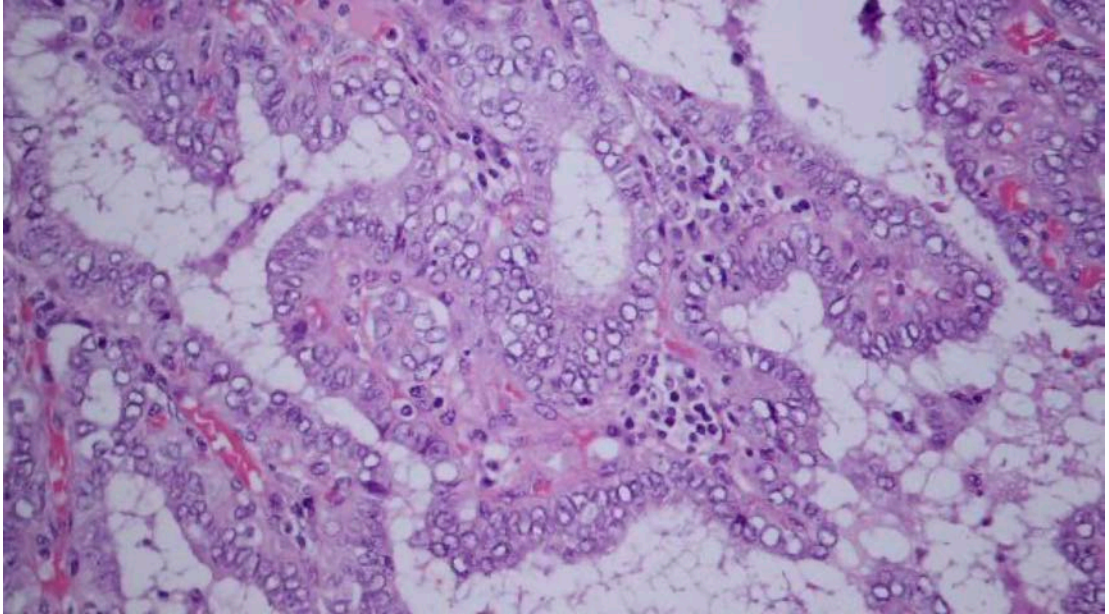
ก. Classic (conventional) PTC จะพบการเรียงตัวเป็น papillary pattern ที่มี fibrovascular core เล็กและอยู่ตรงกลาง ล้อมรอบด้วย tumor cells อาจพบ pack แน่นจนดูคล้าย solid pattern ได้

ข. Encapsulated PTC (E-PTC) พบประมาณร้อยละ 10 ของ PTC จะมี thick fibrous capsule หุ้ม ซึ่งอาจพบ tumor infiltrate ออกนอกแคปซูลหรือไม่ก็ได้ เซลล์ด้านในมีลักษณะ classic PTC โดยจะต้องแยกจาก follicular adenoma with papillary architecture, papillary hyperplastic nodule

ค. Infiltrative Follicular PTC (IFVPTC, IF-PTC) พบมากเป็นลำดับที่ 2 จาก classic PTC โดยการเรียงตัวเป็น follicular growth pattern >ร้อยละ 90 แต่เป็น PTC nuclear feature จะพบ 2 ลักษณะ คือ encapsulated follicular PTC ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับ RAS mutation และ infiltrative follicular PTC เป็น BRAF-like tumor ซึ่งพบน้อยกว่า และการดำเนินโรคเหมือน classic PTC



รูปที่ 12. แสดง PTC 2 patterns ตรงกลาง คือ classic papillary pattern ยื่นคล้ายนิ้วมือและมี fibrovascular core ตรงกลาง และด้านซ้ายที่เป็น infiltrative follicular pattern



รูปที่ 13. classic PTC กำลังขยายสูงแสดง fibrovascular core ใน papillary pattern ที่เซลล์มีลักษณะ มีขนาดใหญ่ โครมาตินใส nuclear molding และ nuclear groove

ง. Oncocytic PTC (O-PTC) จะพบการเรียงตัวเป็น well-developed papillae ที่เซลล์มีลักษณะ oncocytic cells แต่ PTC nuclear feature ทั้งหมดเท่านั้น เพราะ oncocytic change สามารถพบได้ใน IF-PTC และ solid PTC ได้ ซึ่งไม่ได้จัดเป็น O-PTC

จ. Warthin-like PTC (WL-PTC) มีความคล้ายคลึงกับ Warthin tumor ในต่อมน้ำลาย กล่าวคือ การเรียงตัวเป็น papillary เซลล์ที่เรียงตัวจะเป็น oncocytic cells ที่มี PTC nuclear feature บนแกนที่มี lymphocytes และ plasma cells ปริมาณมาก มะเร็งชนิดนี้มักเกิดใน background chronic lymphocytic thyroiditis และชอบมะเร็งอาจพบการเปลี่ยนเป็น TC-PTC ได้

ฉ. Clear cell subtype การเรียงตัวเป็น papillae/solid sheet ก็ได้ โดยเซลล์มีลักษณะ PTC nuclear feature และ cytoplasm ใส จะต้องแยกจาก Metastatic renal cell carcinoma, intrathyroidal parathyroid tumor และ clear cell medullary thyroid carcinoma

ช. Diffuse sclerosing PTC (DS-PTC) เป็นชนิดที่พบได้น้อย ประมาณร้อยละ 3 มักจะพบในเด็ก โดยเฉพาะเด็กที่รับรังสีจากเหตุการณ์เชอร์โนบิล ลักษณะเด่นคือ sclerosis เยอะ มี lymphatic permeation มาก psammoma bodies มากโดยเฉพาะใน lymphatic vessels และมักเจอใน background chronic lymphocytic thyroiditis การเรียงตัวจะเป็น solid nest หรือ papillary formation with squamous metaplasia

ซ. Solid/trabecular PTC (ST-PTC) พบประมาณร้อยละ 1-3 ในผู้ใหญ่และ >ร้อยละ 30 ในเด็ก ที่ผ่านเหตุการณ์เชอร์โนบิล การวินิจฉัยจะพบ solid, trabecular, nested growth pattern >ร้อยละ 50

ซึ่งหากพบลักษณะนี้จะต้องตรวจให้ละเอียดว่าไม่พบ tumor necrosis หรือ high mitosis ซึ่งจะพบใน high-grade follicular cell derived thyroid carcinoma

ฉ. Papillary thyroid carcinoma with fibromatosis/fasciitis-like/desmoid-type stroma พบได้น้อยมาก (<ร้อยละ 1) จะพบ cellular stroma ปริมาณมากคล้าย nodular fasciitis, fibromatosis, desmoid หรือ myofibroblastic process ที่ไม่มี nuclear atypia การเรียงตัวของมะเร็งจะเป็น cord, tubule, compressed papillae จำเป็นต้องแยกจาก spindle cell anaplastic carcinoma, paucicellular variant of anaplastic carcinoma ซึ่งแยกจาก immunohistochemistry คือ epithelial cells จะ positive TTF-1, PAX-8 และ thyroglobulin ส่วน stromal cells จะ negative cytokeratin, positive Desmin, SMA, B-catenin (nuclear), cytoplasmic SOX11

ญ. Spindle cell PTC พบได้น้อย โดยจะต้องพบ spindle cells with PTC nuclear features (>ร้อยละ 50) ซึ่งมักจะพบนิวเคลียสใสได้น้อยกว่า classic PTC มีบางรายงานพบว่า prognosis แย่กว่า แต่ยังมีรายงานค่อนข้างน้อย หากย้อม immunohistochemistry จะพบผลบวกต่อ thyroglobulin, TTF-1, PAX-8 ซึ่งสามารถใช้แยกจาก PTC with fibromatosis stroma, anaplastic carcinoma, medullary carcinoma และ spindle epithelial tumor with thymus-like elements

ฎ. Tall cell PTC (TC-PTC) จะเห็นเซลล์มะเร็งที่มีความสูงมากกว่า 3 เท่าของด้านกว้าง มี cytoplasm เยอะและสีแดง นิวเคลียสอยู่ชิดฐาน ในกำลังขยายต่ำจะพบ elongated follicles คล้ายรางรถไฟ (tram-track appearance) ซึ่งจะต้องพบอย่างน้อยร้อยละ 30 มะเร็งชนิดนี้มีความจำเป็นที่จะต้องรายงาน ชนิด เนื่องจาก poor prognosis จะแย่กว่า subtype อื่น

ฏ. Hobnail PTC (HN-PTC) เป็น aggressive subtype พบ <ร้อยละ 1 ส่วนใหญ่จะพบ vascular invasion และ gross extrathyroidal extension ได้บ่อย ร่วมกับการพบ metastasis ไปต่อมน้ำเหลือง หรือ distant ได้ โดยจะพบ nuclei ที่นิวเคลียสอยู่ชิดด้านบนคล้ายตะปู กำลังขยายต่ำจะพบการเรียงตัว เป็น complex papillary หรือ micropapillary architecture โดยจะต้องพบอย่างน้อยร้อยละ 30 หากพบลักษณะนี้ควรตรวจหา tumor necrosis และ mitosis อย่างละเอียด เพราะอาจมี high-grade transformation ได้

ฐ. Columnar cell PTC (CC-PTC) พบได้น้อย โดยจะเห็น cells เป็น columnar cells ที่มี cytoplasm ใสหรือสีอ่อน และมี nuclear pseudo-stratification อาจพบ subnuclear vacuoles คล้าย secretory endometrium ได้ มักไม่พบ nuclear pseudo-inclusion ซึ่ง subtype นี้ไม่ได้มีนิยามว่าต้องพบอย่างน้อยเท่าไรจึงจะให้การวินิจฉัย โดยจำเป็นต้องแยกจาก metastasis colorectal หรือ endometrial primary บางครั้งอาจพบว่า CDX-2 ให้ผลบวกได้ถึงร้อยละ 55 หากพบ subtype ควรจะหา high-grade feature ให้ละเอียดเช่นกัน

PTC มักพบ lymphatic invasion มากกว่า vascular invasion ทำให้พบ regional lymph node metastasis ได้บ่อย ยกเว้น encapsulated PTC และ tall cell PTC ที่พบ vascular invasion ได้ นอกจากนี้ PTC สามารถพบ multifocal lesion ได้บ่อยซึ่งอาจเกิดจาก intrathyroidal lymphatic spread หรือ

multifocal primary tumor ก็ได้ ส่วน PTC ที่มีขนาด ≤ 1 ซม. เดิมจะเรียกว่า PTC-microcarcinoma ซึ่งส่วนใหญ่จะมี excellent prognosis ขึ้นกับ specific subtype ใน WHO edition นี้ให้ยกเลิกการวินิจฉัยนี้ หากจะวินิจฉัยให้บอกชนิดของ subtype ด้วย เช่น classic papillary microcarcinoma เป็นต้น

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

มะเร็งจาก follicular cells ที่มี PTC nuclear feature โดยการเรียงตัวเป็นแบบใดก็ได้

เกณฑ์เสริม

ไม่มี

การดำเนินโรค PTC มักจะมี long term survival โดย 5-year survival ร้อยละ 96, 10-year ร้อยละ 93 และ 20-year >ร้อยละ 90 พบอัตราเสียชีวิตร้อยละ 1-6.5 และเกิดซ้ำร้อยละ 15-35 ปัจจัยที่ทำให้ prognosis ไม่ดี ได้แก่ อายุมาก ผู้ชาย ขนาดใหญ่ gross extrathyroidal growth stage ที่สูง และการพบ vascular (venous) invasion แม้ว่า PTC ในเด็กมักจะพบมะเร็งขนาดใหญ่กว่า มี lymph node metastasis หรือ distant metastasis ได้มาก แต่การศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าผู้ใหญ่มาก โดย 20-year disease specific mortality rate ร้อยละ 63 ในผู้ใหญ่ และร้อยละ 0 ในเด็ก รวมไปถึงอัตราการเกิดซ้ำพอ ๆ กันทั้งผู้ใหญ่และเด็ก

การดำเนินโรคแยกตาม subtypes จะพบว่า

ก. E-PTC มี excellent prognosis โดย survival rate ใกล้เคียงร้อยละ 100 โดยเฉพาะหากไม่มี infiltrative component

ข. Diffuse FVPTC จะเป็น poor prognosis

ค. O-PTC ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเนื่องจากการวินิจฉัยยังมีน้อย แต่ที่มีรายงานพบว่ามักจะมี lymph node metastasis

ง. WL-PTC มี excellent long-term prognosis

จ. Clear cell subtype มี prognosis เช่นเดียวกับ classic PTC

ฉ. DS-PTC มักจะมี extrathyroidal extension, extensive cervical lymph node involvement และ distant metastasis อย่างไรก็ตามพบว่า disease free survival ต่ำกว่า classic PTC แต่ mortality rate พอกัน

ช. ST-PTC มี less favorable prognosis

ซ. TC-PTC มักพบในผู้สูงอายุ มีขนาดใหญ่และมี extrathyroidal extension, vascular invasion, loco-regional และ distant metastasis ได้บ่อยกว่า classic PTC ซึ่ง TC-PTC จะมี aggressive clinical course และ radioiodine refractory ได้บ่อย อย่างไรก็ตามจากนิยามของ TC-PTC จะต้องพบ tall cell >ร้อยละ 30 แต่มีการศึกษาพบว่า tall cell subtype ร้อยละ 10-30 สามารถมี aggressive clinical course ได้เช่นกัน ดังนั้นหากพบ tall cell change จำเป็นต้องรายงานทุกครั้ง

ณ. HN-PTC เป็น aggressive subtype คนไข้มาด้วยก้อนโตเร็วและมักจะเสียชีวิตใน 5 ปี อย่างไรก็ตาม classic PTC อาจพบ hobnail-like ได้ แต่ไม่มีผลต่อ prognosis ซึ่งมักพบในคนอายุน้อย low mitosis และไม่มี gross extrathyroidal extension

ญ. CC-PTC จะมาด้วยก้อนโตเร็วและมักเสียชีวิตใน 5 ปี เช่นกัน แต่ถ้าพบ encapsulated/circumscribed form จะมี indolent course กว่า infiltrative pattern

5. High-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma (รูปที่ 14-16)

มะเร็งในกลุ่มนี้จะมีลักษณะ high grade features ที่นิยามโดย mitosis สูง และ/หรือ tumor necrosis โดยไม่มี anaplastic histology ซึ่งเซลล์มะเร็งจะเป็น poorly differentiated หรือ well-differentiated carcinoma (FTC, OCA, PTC) ก็ได้ โรคนี้ประกอบด้วย 2 subtypes ได้แก่ poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) และ differentiated high-grade thyroid carcinoma (DHGTC) ซึ่ง DHGTC เป็น entity ใหม่ ที่เริ่มมีใน WHO edition นี้ คนไข้จะมาด้วยก้อนขนาดใหญ่ โตเร็ว มักจะมี distant metastasis ได้ร้อยละ 20-25 โรคกลุ่มนี้พบได้น้อย prevalence ร้อยละ 1-6.7 อายุเฉลี่ย 55-65 ปี แต่มีรายงานในเด็กเช่นกัน พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายเล็กน้อย 1.1-2.1: 1 ปัจจัยเสี่ยงพวที่เกี่ยวข้องกับ iodine deficiency หรือ multinodular goiter นาน ๆ แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับ radiation exposure

Pathogenesis พบว่าเกิด multi-step progression จาก well เป็น poorly/undifferentiated carcinoma โดยแบ่งเป็น 2 เหตุการณ์ คือ early driver ประกอบด้วย RAS และ BRAF p.V600E mutations ที่สัมพันธ์กับ FTC, IEFVPTC และ PTC ต่อมาจะมี late change คือ TP53 และ TERT promoter mutations หรือ alterations of the PI3K/PTEN/AKT pathway โดยเฉพาะ TERT promoter mutations จะสัมพันธ์กับโอกาสการเกิด distant metastasis ที่มากขึ้น

ใน macroscopic appearance นั้น จะเป็นเนื้องอกขนาดใหญ่ หน้าตัดสีน้ำตาลอ่อนถึงเทา อาจมี necrosis มักพบ widely invasive ไปบริเวณข้างเคียง และอาจพบ satellite nodules ได้ ส่วน microscopic finding แยกตาม subtype ที่มี high grade features ได้แก่

1. Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) ให้วินิจฉัยตาม Turin consensus criteria

ก. เรียงตัวเป็น solid/trabecular/insular pattern

ข. ไม่มี PTC nuclear feature

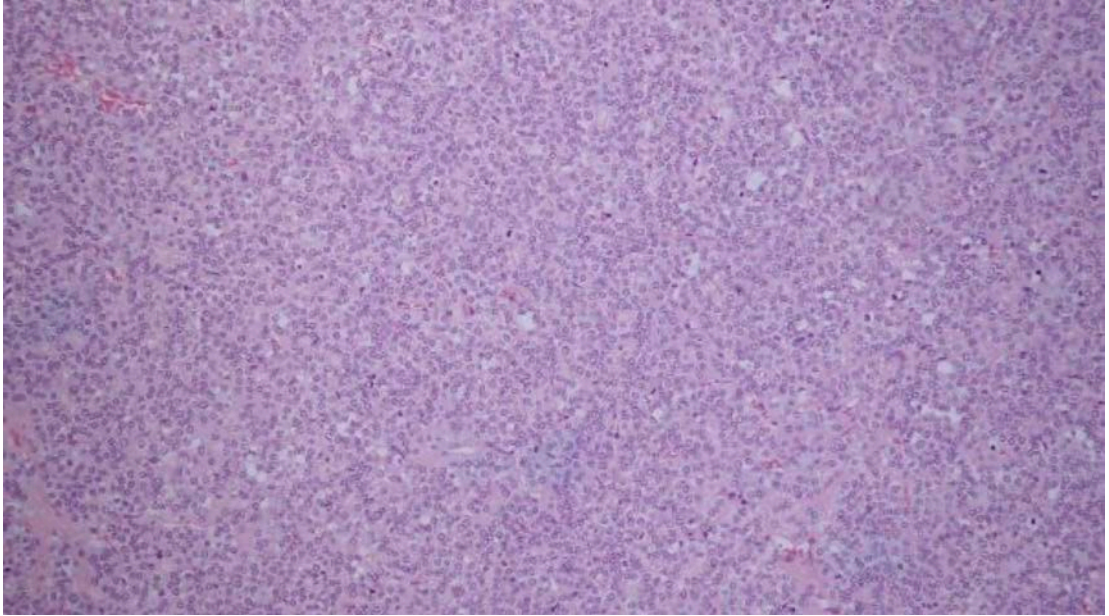
ค. พบอย่างน้อย 1 ข้อจาก

ค.1 นิวเคลียสหยัก (convoluted nuclei)

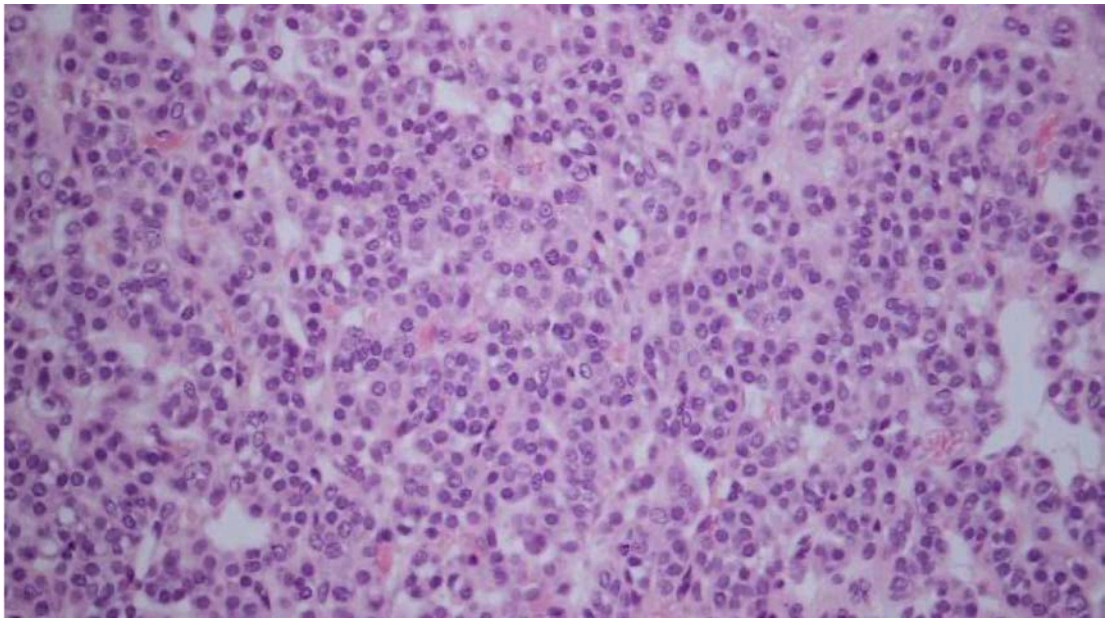
ค.2 Mitosis $\geq 3/2$ ตร.มม.

ค.3 Tumor necrosis

ลักษณะ insular pattern คือ พบการเรียงตัวติดกันเป็นกลุ่มเล็ก ๆ ล้อมรอบด้วย fibrovascular septa อาจมีการสร้าง colloid ได้ในบริเวณ microfollicle แต่น้อย เซลล์จะมีขนาดเล็ก pleomorphism น้อย นิวเคลียสกลม นิวคลีโอไลไม่เด่น ไม่พบ pseudoinclusion นอกจากนี้ยังมีรายงานพบเซลล์เป็น oncocytic, clear, mucinous, signet ring หรือ rhabdoid cells ด้วย มักพบ angioinvasion และ extrathyroidal extension ได้บ่อย

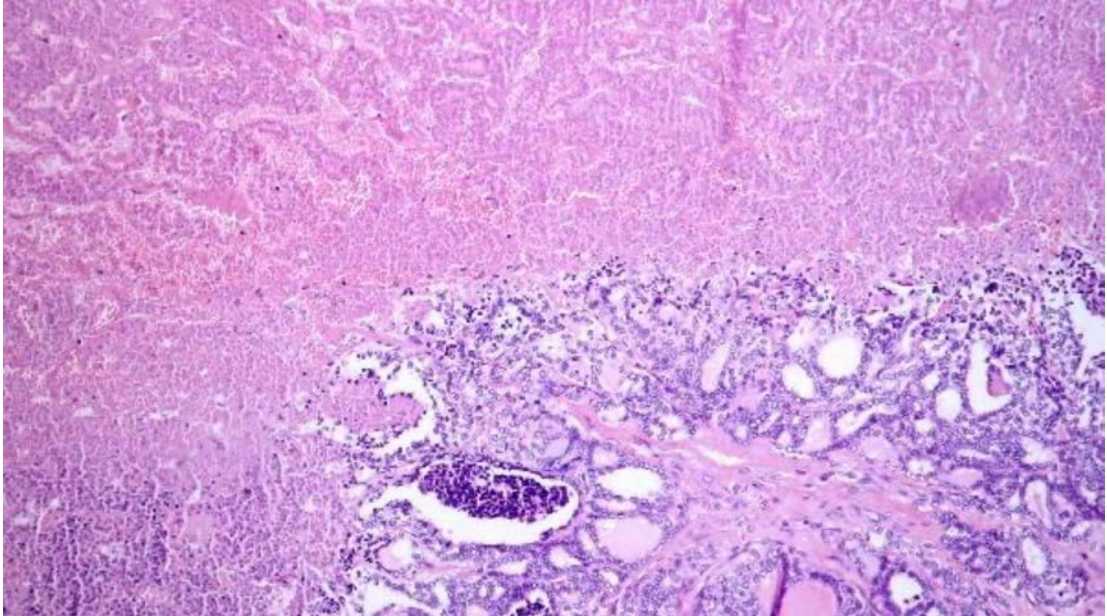


รูปที่ 14. การเรียงตัวเป็น solid pattern เห็นเซลล์มะเร็งเรียงตัวชิดแน่นกัน เห็นรู (follicle) น้อย



รูปที่ 15. ลักษณะนิวเคลียสหยัก ไม่มี papillary thyroid carcinoma nuclear feature

2. Differentiated high grade thyroid carcinoma (DHGTC) เป็นมะเร็งของ well-differentiated thyroid carcinoma ที่มี high grade feature คือ mitosis $\geq 5/2$ ตร.มม. ในบริเวณ hot spot และ/หรือ tumor necrosis ซึ่งจะต้องแยกจาก infarct necrosis จาก FNA โดยเห็นนิวเคลียส pyknosis หรือมี comedo-like necrosis ใน DHGTC ควร subclassified ตาม well-differentiated component เช่น high grade PTC โดยเฉพาะ aggressive subtype, high grade FTC



รูปที่ 16. แสดง tumor necrosis ด้านซ้าย จะเห็นเซลล์ติดสีแดงเข้ม นิวเคลียสสีจางเมื่อเทียบกับด้านขวาที่เซลล์ยัง viable ซึ่งจะเห็น well-differentiated component คือ papillary thyroid carcinoma

ทั้ง PDTC และ DHGTC สามารถกลายเป็น anaplastic thyroid carcinoma ได้ โดยจะพบ pleomorphism ที่มากขึ้น หากพบ anaplastic component จำเป็นจะต้องรายงานด้วยทุกครั้ง หากยอม immunohistochemistry จะพบว่า thyroglobulin อาจให้ผลบวกจางหรือเป็น dot-like paranuclear pattern ได้ แต่ยังคงติด TTF-1 และ PAX-8 อยู่ หากยอม Ki67 มักจะติดประมาณร้อยละ 10-30 เกณฑ์ในการวินิจฉัย

1. PDTC

เกณฑ์หลัก

- ก. Solid/trabecular/insular pattern
- ข. ไม่พบ PTC nuclear feature
- ค. พบอย่างน้อย 1 ข้อจาก นิวเคลียสหยัก (convoluted nuclei), mitosis $>3/2$ ตร.มม. tumor necrosis
- ง. ยังคงมี morphology และ immunohistochemistry ของ thyroid follicular cells
- จ. ไม่พบ anaplastic cellular morphology

เกณฑ์เสริม

ไม่มี

2. DHGTC

เกณฑ์หลัก

- ก. Mitosis $\geq 5/2$ ตร.มม. และ/หรือ tumor necrosis

- ข. ยังคงมี well-differentiated carcinoma (PTC, FTC, OCA)
- ค. ยังคงมี morphology และ immunohistochemistry ของ thyroid follicular cells
- ง. ไม่พบ anaplastic cellular morphology

เกณฑ์เสริม

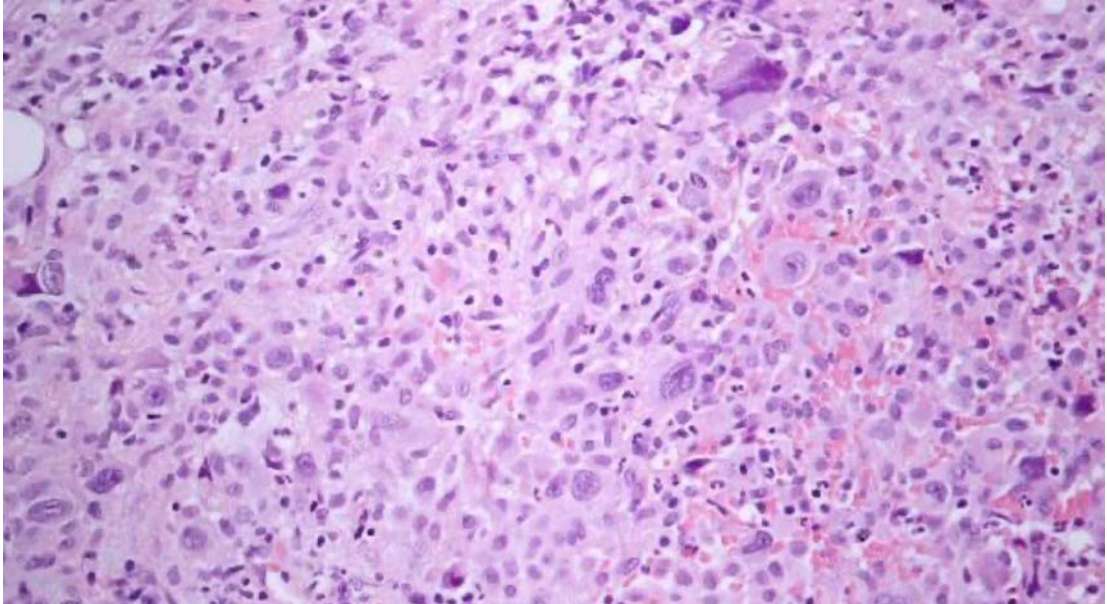
ไม่มี

การดำเนินโรค จะพบ aggressive clinical features และ intermediate prognosis โดย mean disease-specific survival ประมาณ 5 ปี และ overall survival at 5 years ประมาณร้อยละ 50-70 โดยมักจะเป็นซ้ำใน 3 ปีแรก การตอบสนองต่อ radioiodine treatment ไม่ดีในคนไข้ส่วนใหญ่ ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อ poor outcome ได้แก่ อายุตั้งแต่ 45 ปี extrathyroidal extension ตั้งแต่ตาเปล่า และมี distant metastasis ตั้งแต่เริ่มมีอาการ โดยมักไปที่ปอดมากที่สุด รองมาเป็นกระดูก และอวัยวะอื่น ๆ ได้แก่ สมอง ตับ ผิวหนัง ม้าม และไต

6. Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) (รูปที่ 17)

Anaplastic thyroid carcinoma เป็นมะเร็งไทรอยด์ที่รุนแรงมาก ประกอบด้วย undifferentiated cells ที่อาจมี thyroid follicular differentiation ในบางบริเวณ และ/หรือเคยเป็น previously differentiated thyroid carcinoma นิยามต่าง ๆ ยังคงเหมือน WHO edition เดิม ยกเว้น primary thyroid squamous cell carcinoma ให้จัดเป็น ATC เนื่องจาก prognosis เหมือนกัน ย้อม immunohistochemistry มักให้ผลบวกต่อ PAX-8 และ TTF-1 และมี *BRAF* V600E mutation ถึงร้อยละ 60 คนไข้มาด้วยก้อนที่คอ โตเร็ว มีต่อมน้ำเหลืองและ distant metastasis ได้บ่อย โดยพบประมาณร้อยละ 1-4 ของ thyroid malignancy มีรายงานพบ ATC สัมพันธ์กับ radiation exposure และ iodine deficiency ประมาณร้อยละ 10 ทั้งนี้พบ ATC ร่วมกับหรือตามหลัง well-differentiated thyroid carcinoma ได้ประมาณร้อยละ 0-75 โดยพบว่าเป็น PTC บ่อยที่สุด กลไกการเกิดโรคเป็นลักษณะ multi-step progression เช่นเดียวกับ high-grade thyroid carcinoma โดยแบ่งเป็น 2 เหตุการณ์ คือ early driver ประกอบด้วย *RAS* และ *BRAF* p.V600E mutations และตามด้วย late change คือ *TP53* และ *TERT* promoter mutations

Macroscopic appearance พบก้อนขนาดใหญ่ มักจะมี hemorrhage, necrosis และ extrathyroidal growth ส่วน microscopic finding นั้นเซลล์จะมี nuclear pleomorphism เยอะมาก อาจพบ epithelioid, spindle, giant cells, rhabdoid, angiomatoid หรือ squamous ได้ บางครั้งอาจพบ metaplastic chondroid หรือ osteoid และมักมี neutrophils แทรก พบ extrathyroidal growth, necrosis ได้บ่อย ร่วมกับ mitosis ได้มาก



รูปที่ 17. Anaplastic thyroid carcinoma แสดง nuclear pleomorphism มีลักษณะ giant cells และ spindle cells appearance

ใน ATC, squamous cell carcinoma pattern จะพบ focal หรือ complete squamous component ก็ได้ มีการศึกษาพบว่า primary thyroid squamous cell carcinoma มี overall survival ไม่ดีพอ ๆ กับ conventional ATC จึงจัดเป็น ATC pattern และพบว่า ATC with squamous cell carcinoma phenotype มีประวัติหรือพบ differentiated thyroid carcinoma ร่วมด้วยถึงร้อยละ 76 และมี *BRAF* p.V600E mutation ได้บ่อย

การวินิจฉัยแยกโรค จำเป็นต้องแยกจาก primary thyroid sarcoma (synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, angiosarcoma, leiomyosarcoma และ rhabdomyosarcoma), melanoma, medullary thyroid carcinoma, mucoepidermoid carcinoma, sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia, Riedel thyroiditis, NUT carcinoma, intrathyroid epithelial thymoma และ spindle epithelial tumour with thymus-like differentiation โดยการย้อม immunohistochemistry ซึ่ง ATC จะให้ผลบวกต่อ cytokeratin ประมาณร้อยละ 75 ของเคส และมี focal TTF-1 บวก ส่วน thyroglobulin มักจะเป็นลบหรือให้ผลบวกเล็กน้อยที่บริเวณ epithelioid cells หากย้อม PAX-8 จะให้ผลบวกประมาณครึ่งหนึ่ง ถ้าย้อม p53 จะให้ผลบวกมากกว่าร้อยละ 50 ใน ATC with squamous cell carcinoma phenotype จะให้ผลบวกต่อ squamous immunophenotype ด้วย (high molecular weight keratins, 34BE12 ,CK5/6, p63, p40)

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

มะเร็งของไทรอยด์ที่มี undifferentiated cells และมี thyroid follicular differentiation เป็น

บางบริเวณหรือโดยการย้อม และ/หรือมีประวัติ differentiated thyroid carcinoma

เกณฑ์เสริม

แยกจาก undifferentiated malignancy อื่น ๆ ก่อน

การดำเนินโรค เป็นโรคที่รุนแรงถึงแก่ชีวิต โดยเฉพาะอายุเยอะ (>60-70 ปี) ผู้ชาย ก้อนโตเร็ว leukocytosis, dyspnea, extrathyroidal extension, ขนาดใหญ่ (>5-7 ซม.) มี lymphocytes และ neutrophils แทรก ไม่สามารถตัดออกได้หมด distant metastasis และ *RAS*, *PIK3CA*, concurrent mutations ของ *RAS* หรือ *BRAF* with *TERT* โดยคนไข้มักเสียชีวิตใน 2 ปีหลังจากได้รับการรักษาหลายอย่างแล้ว การตรวจ *BRAF* V600E immunohistochemistry และ/หรือ genotyping เป็นสิ่งจำเป็นเนื่องจาก *BRAF* และ MEK inhibitors ให้ผลดีใน *BRAF* p.V600E mutated ATC และได้รับการอนุมัติจาก USFDA แล้ว

Overall pathological classification (AJCC eighth edition)⁽⁶⁾

การสรุประยะของโรคจะแบ่งตาม AJCC eighth edition เป็น pTNM โดย p มาจาก pathological เพื่อให้แยกจาก clinical staging ชัดเจน โดยระบบนี้ทำให้สามารถรักษาได้ง่ายและเป็นระบบ โดยรายละเอียดของระยะมะเร็งไทรอยด์ ได้แก่

pT category

แบ่งตามขนาดและการขอบเขต invasion โดยการประเมิน invasion จะใช้ออกนอกไทรอยด์ โดยเห็นจากตาเปล่า (gross extrathyroidal extension) เท่านั้น ไม่ได้รวม microscopic extrathyroidal extension ซึ่งจะสรุปได้ตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3. แสดง pT category ตาม AJCC eighth edition

pT1-2: Tumor อยู่ในไทรอยด์ขนาดไม่เกิน 4 ซม.	
pT1a	Tumor อยู่ในไทรอยด์และขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 1 ซม.
pT1b	Tumor อยู่ในไทรอยด์และขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. แต่เล็กกว่าหรือเท่ากับ 2 ซม.
pT2	Tumor อยู่ในไทรอยด์และขนาดใหญ่กว่า 2 ซม. แต่เล็กกว่าหรือเท่ากับ 4 ซม.
pT3: tumor ขนาดใหญ่กว่า 4 ซม. อยู่ในไทรอยด์หรือ ออกนอกไทรอยด์ที่เห็นจากตาเปล่าเข้า strap muscle	
pT3a	Tumor อยู่ในไทรอยด์และขนาดใหญ่กว่า 4 ซม.
pT3b	Tumor ออกนอกไทรอยด์โดยเห็นจากตาเปล่า (gross extrathyroidal extension) เข้า strap muscle (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, omohyoid muscles) ไม่ขึ้นกับขนาด
pT4: tumor ออกนอกไทรอยด์ที่เห็นจากตาเปล่าเลยจาก strap muscle	
pT4a	Tumor ออกนอกไทรอยด์โดยเห็นจากตาเปล่า (gross extrathyroidal extension) เข้า subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, recurrent laryngeal nerve ไม่ขึ้นกับขนาด
pT4b	Tumor ออกนอกไทรอยด์โดยเห็นจากตาเปล่า (gross extrathyroidal extension) เข้า prevertebral fascia หรือ encasing the carotid artery, mediastinal vessels ไม่ขึ้นกับขนาด

pN category

ประเมิน lymph node metastasis ซึ่งจะต้องอาศัยการทำ nodal dissection ของ locoregional lymph node ซึ่งไม่ได้ขึ้นกับจำนวนที่มีมะเร็งไป อย่างไรก็ตามจำเป็นที่จะต้องวัดขนาดของ tumor deposit และประเมิน extranodal extension ด้วย เนื่องจากมีผลต่อ recurrence และ prognosis โดยสรุปตามตารางที่ 4

ตารางที่ 4. แสดงการแบ่ง pN category ตาม AJCC eighth edition

pN0: ไม่มี locoregional lymph node metastasis	
pN0a	ไม่มี locoregional lymph node metastasis โดยได้ทำ cytology หรือ histology ยืนยันแล้ว
pN1: มี locoregional lymph node metastasis	
pN1a	Metastasis to level VI หรือ VII (pretracheal, paratracheal, prelaryngeal / Delphian, upper mediastinal) lymph nodes โดยจะเป็น unilateral หรือ bilateral ก็ได้
pN1b	Metastasis lateral neck lymph nodes (levels I, II, III, IV, V) หรือ retropharyngeal lymph nodes โดยจะเป็น unilateral หรือ bilateral หรือด้านตรงข้ามก็ได้

pM category

ประเมิน distant metastasis โดยจำเป็นต้องประเมินเมื่อมี histology ยืนยันแล้วเท่านั้น ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5. แสดงการแบ่ง pM category ตาม AJCC eighth edition

pMx	ไม่ทราบรายละเอียด distant metastasis
pM1	มี distant metastasis

นอกจากนี้อาจมีค่าขึ้นต้นหรือลงท้าย เพิ่มเติมได้ ได้แก่

คำศัพท์	ตำแหน่ง	ความหมาย
m	pT(m)NM	มะเร็งหลายก้อน ในบริเวณเดียวกัน
y	ypTNM	การให้ classification ระหว่างหรือหลังจากเริ่ม multimodality therapy โดยจะไม่รวมการประเมินก่อนเริ่มการรักษา
r	rTNM	Recurrence หลังจากมีประวัติ disease-free interval
a	aTNM	autopsy

บทสรุป

กล่าวโดยสรุปจากความก้าวหน้าทางโมเลกุล และกลไกการเกิดโรคทำให้สามารถเข้าใจการเกิดโรคของไทรอยด์มากขึ้น นำไปสู่การแบ่งกลุ่มตาม cell of origin และความรุนแรงของโรค เป็น benign tumor, low-risk neoplasm และ malignant neoplasm เพื่อนำไปสู่การรักษาและการติดตามคนไข้ที่เหมาะสมต่อไป ทั้งนี้การติดตามคนไข้ผ่านทางการศึกษาวิจัยในอนาคต จะนำไปสู่การปรับปรุง WHO edition ต่อไป ซึ่งมักจะออกมาทุก ๆ 5 ปี

เอกสารอ้างอิง

1. Sylvia L. Asa RMT, Cosimo Durante. WHO classification of Tumors online Endocrine and Neuroendocrine Tumours: Internation Agency of Research on Cancer World Health organization; 2022.
2. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022;37:703-18.
3. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022;33:27-63.
4. Basolo F, Macerola E, Poma AM, Torregrossa L. The 5(th) edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma. *Endocrine* 2023;80:470-6.
5. Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer* 2023;30.
6. Ozgur Mete SLA, Zubair W. Baloch, Lori Erickson, Shereen Ezzat, Lorne Rotstein, Anna M. Sawka, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland 2023. Available from: www.cap.org/cancerprotocols.

การแบ่งประเภทแบบใหม่ ตามองค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 2022 ของมะเร็งต่อมไทรอยด์ ชนิด medullary (update in WHO 2022 classification of medullary thyroid carcinoma)

ณิชาธิดา ตั้งนันทชัย

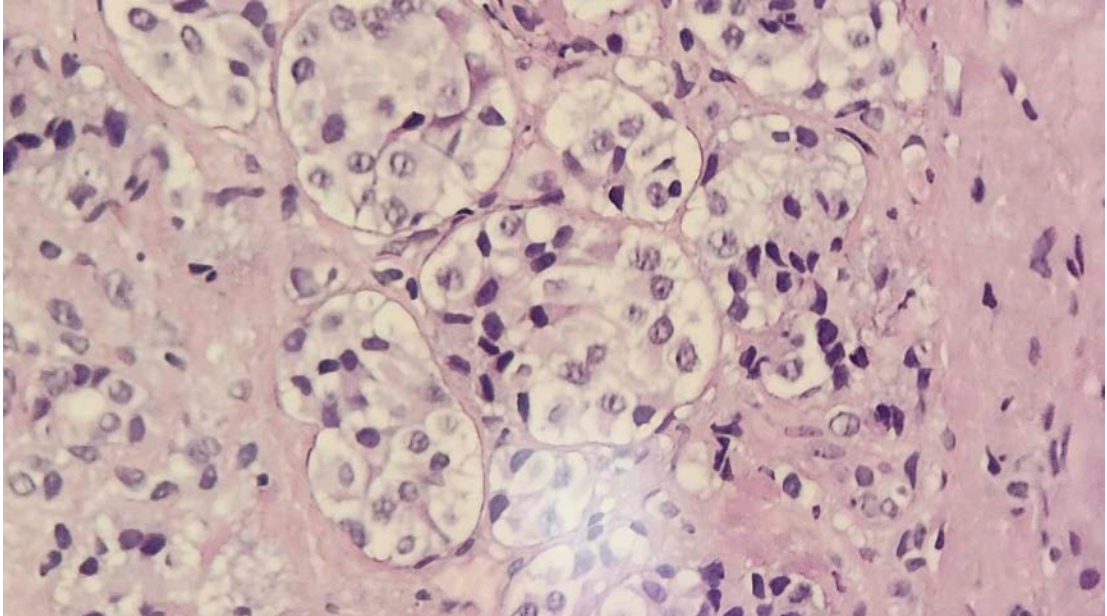
บทนำ

Medullary thyroid carcinoma (MTC) เป็นมะเร็งของ parafollicular C-cell ที่สร้าง calcitonin ใน WHO edition ปัจจุบัน⁽¹⁾ ได้เริ่มมีการแบ่ง grade ขึ้น ซึ่งก่อนหน้านี้ไม่ได้ใช้การแบ่งเกรดจะเป็นเพียงการวินิจฉัยโรคเพียงอย่างเดียว การแบ่งเกรดจะใช้เป็น low-grade และ high-grade ขึ้นกับ mitosis, Ki67 และ tumor necrosis ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดต่อไป ในด้านลักษณะทางคลินิกนั้น คนไข้จะมาด้วยก้อนที่ไทรอยด์ มักจะเป็นก้อนเดี่ยว อยู่บริเวณ upper-to-mid lateral lobes อาจมีกลืนติดหรือหายใจลำบากได้ถ้ามีการลุกลามเข้าอวัยวะข้างเคียง มักจะพบ lymph node metastases ได้ถึงร้อยละ 50-70 ของคนไข้และมี distant metastasis ร้อยละ 10-15 โดยอวัยวะที่พบ metastasis ได้บ่อยจะเป็น mediastinum ตับ ปอด และกระดูก นอกจากนี้หากตรวจ serum calcitonin จะสูง ทำให้คนไข้มาด้วย flushing, ท้องเสีย และ/หรือ น้ำหนักลด ได้ และจะพบ serum Carcinoembryonic antigen (CEA) สูงได้มากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วย หากตรวจพบ CEA level สูง โดย stable calcitonin level จะสัมพันธ์กับการ dedifferentiation ของมะเร็งที่สัมพันธ์กับ prognosis ที่แย่งลง ในทางตรงกันข้าม หากพบ serum CEA ลดลงอย่างรวดเร็วจะพยากรณ์ได้



ถึงการผ่าตัดที่ได้ผลดี คนไข้อาจมาด้วย paraneoplastic Cushing's syndrome ได้ จากผลของฮอร์โมนอื่น ๆ ที่มะเร็งสร้าง เช่น serotonin, substance P, vasoactive intestinal substance, adrenocorticotrophic hormone, corticotropin-releasing hormone และ catecholamine metabolites

MTC พบประมาณร้อยละ 2 ของมะเร็งไทรอยด์ และพบอายุเฉลี่ย 45-55 ปี พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายเล็กน้อย คนไข้ที่เป็น hereditary MTC พบได้ร้อยละ 25 จะพบในอายุน้อยกว่าประมาณ 10-20 ปี และมาด้วยหลายก้อนหรือ bilateral disease ได้ และอาจมาด้วยโรคอื่น ๆ เช่น pheochromocytoma, hyperparathyroidism ใน MEN2A หรือ MEN2B จาก autosomal dominant germline gain-of-function mutations in the *RET* proto-oncogene ในส่วน macroscopic appearance จะพบก้อนที่มีขอบเขตชัด ไม่มีแคปซูล หน้าตัดแน่น สี tan-yellow แต่อาจมาด้วย infiltrative border ได้ หากก้อนเล็กกว่า 10 มม. จะเรียกว่า medullary microcarcinoma แต่ในบางงานวิจัยเสนอว่าควรใช้ในก้อนเล็กกว่า 5 มม. เนื่องจากมักไม่สัมพันธ์กับ metastasis หรือ hypercalcitoninemia หากคนไข้ทำ prophylactic thyroidectomy ใน hereditary MTC ควรจะตรวจ thyroid ทั้งหมด เพราะอาจมองไม่เห็นด้วยตาเปล่าได้ ในขณะที่ ลักษณะ microscopic finding นั้นจะพบเซลล์มะเร็งเรียงตัวเป็น solid, nests, insular หรือ trabecular growth patterns แยกโดย fibrovascular stroma คล้ายกับ organoid architecture เซลล์จะมีลักษณะ polygonal และ granular amphophilic cytoplasm ที่มี fine nuclear chromatin, nucleoli ไม่เด่น และอาจพบเซลล์ลักษณะอื่นได้ เช่น plasmacytoid หรือ spindle shape ลักษณะเซลล์จะมี low to moderate nuclear atypia แต่บางครั้งอาจพบ marked pleomorphic cells ที่หน้าตาน่าประหลาดหรือมีหลายนิวเคลียสได้เช่นกัน พบ nuclear pseudoinclusion ได้ แต่ mitosis มักจะต่ำและไม่พบ tumor necrosis นอกจากนี้มี stromal amyloid deposition ได้ประมาณร้อยละ 50-90 ของเคสซึ่งยืนยันด้วย Congo red histochemistry ซึ่งส่วนประกอบสำคัญของ amyloid คือ calcitonin จากการตรวจทาง spectrometry ลักษณะของเซลล์มะเร็งใน hereditary และ sporadic MTC ไม่สามารถแยกจากกันได้ แต่อาจพบ C-cell hyperplasia ใน hereditary MTC มากกว่า อย่างไรก็ตามการพบนี้ไม่จำเพาะ เนื่องจากพบโดยบังเอิญในการตัดไทรอยด์ที่ไม่สัมพันธ์กับ thyroid malignancy เช่นกัน



รูปที่ 1. Medullary thyroid carcinoma แสดงการเรียงตัวเป็นลักษณะ organoid pattern เซลล์เป็น polygonal shaped cells ที่มี fine chromatin

ลักษณะ MTC patterns อื่น ๆ ที่พบได้ ไม่มีผลต่อ prognosis โดยมักจะพบร่วมกับ conventional type

ก. Papillary, pseudopapillary patterns เซลล์มีระเบียบเรียงตัวบน fibrovascular cores ซึ่งมักจะ hyalinized และมี amyloid deposits ซึ่งจำเป็นต้องแยกจาก papillary thyroid carcinoma เนื่องจาก MTC อาจพบ intranuclear pseudoinclusions ได้เช่นกัน

ข. Follicular (tubular/glandular) pattern จะพบการเรียงตัวเป็น follicular structure และมี eosinophilic material ภายใน ซึ่งประกอบด้วย calcitonin

ค. Spindle cell pattern ลักษณะเซลล์เป็น elongated fusiform cells อาจดูคล้าย angiosarcoma ได้

ง. Oncocytic pattern (รูปที่ 1) เซลล์เป็น polygonal cells ที่มี abundant granular eosinophilic cytoplasm

จ. Melanotic pattern มี melanin pigments ใน cytoplasm ของ tumor cells และ/หรือ stromal cells

ฉ. Amphicrine pattern ประกอบด้วย mucin และ calcitonin

ช. Paraganglioma-like pattern เรียงตัวเป็น zellballen และอาจติด S-100 ที่ sustentacular-like cells ซึ่งแยกจาก intrathyroidal paraganglioma จากการให้ผลบวกต่อ cytokeratin, TTF-1

ซ. Encapsulated pattern มี complete fibrous capsule และอาจดูคล้าย cyst จากตาเปล่า

ณ. Small cell pattern ดูคล้าย small cell neuroendocrine carcinoma ซึ่งต้องแยกจาก

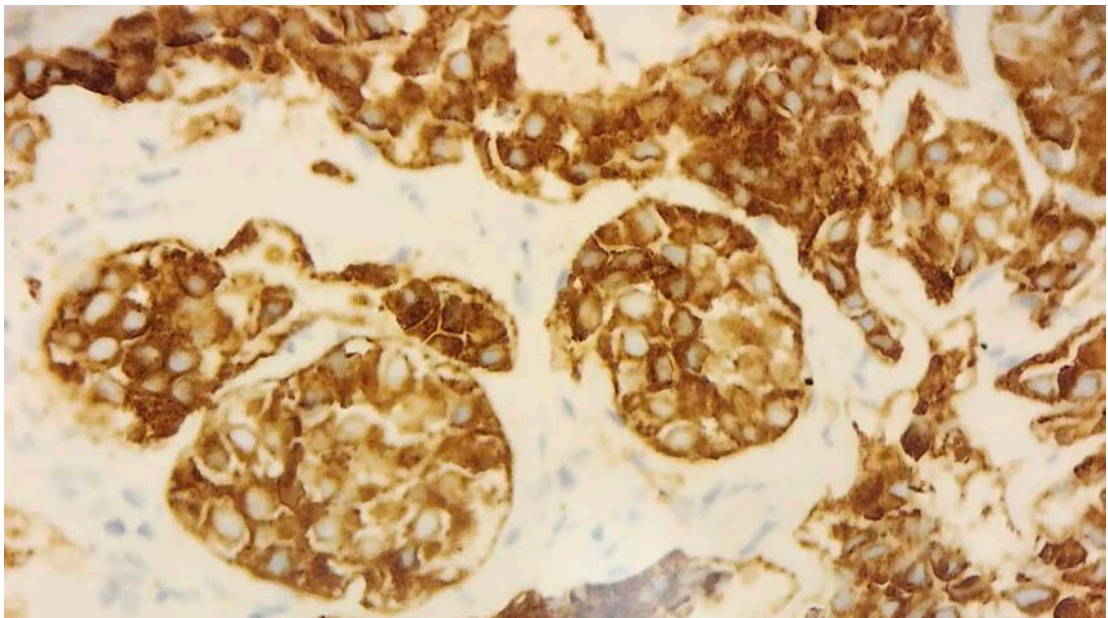
metastatic small cell neuroendocrine carcinoma จากที่อื่น เพราะ small cell MTC มักจะไม่ให้ผลบวกต่อ calcitonin หากเจาะเลือดจะพบว่า serum calcitonin ปกติหรือสูงกว่าปกติเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

การแบ่งเกรดของโรคจะแบ่งเป็น low-grade MTC และ high-grade MTC โดยอาศัย mitosis, necrosis และ Ki67 ดังตารางที่ 1^(1, 2)

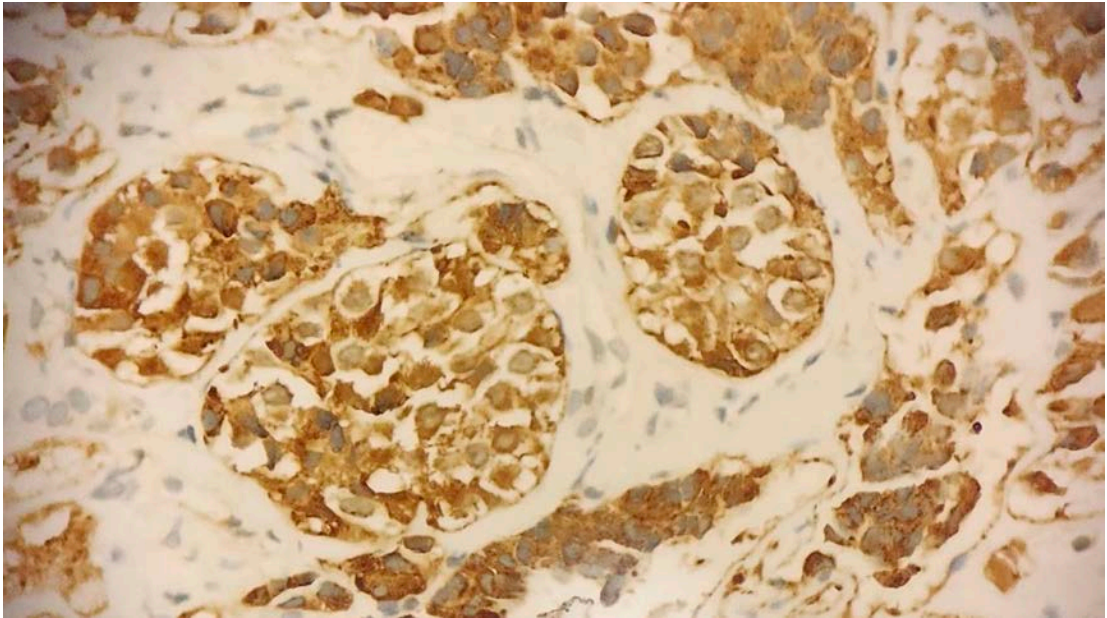
ตารางที่ 1. World Health Organization (WHO) 2022 grading ของ medullary thyroid carcinoma^(1, 2)

Classification	Diagnostic criteria
Low-grade MTC	<5 mitoses/2 ตร.มม. ไม่พบ necrosis และ Ki67 <ร้อยละ 5
High-grade MTC	อย่างน้อย 1 ใน 3 ข้อของ ≥ 5 mitoses/2 ตร.มม. Necrosis หรือ Ki67 \geq ร้อยละ 5

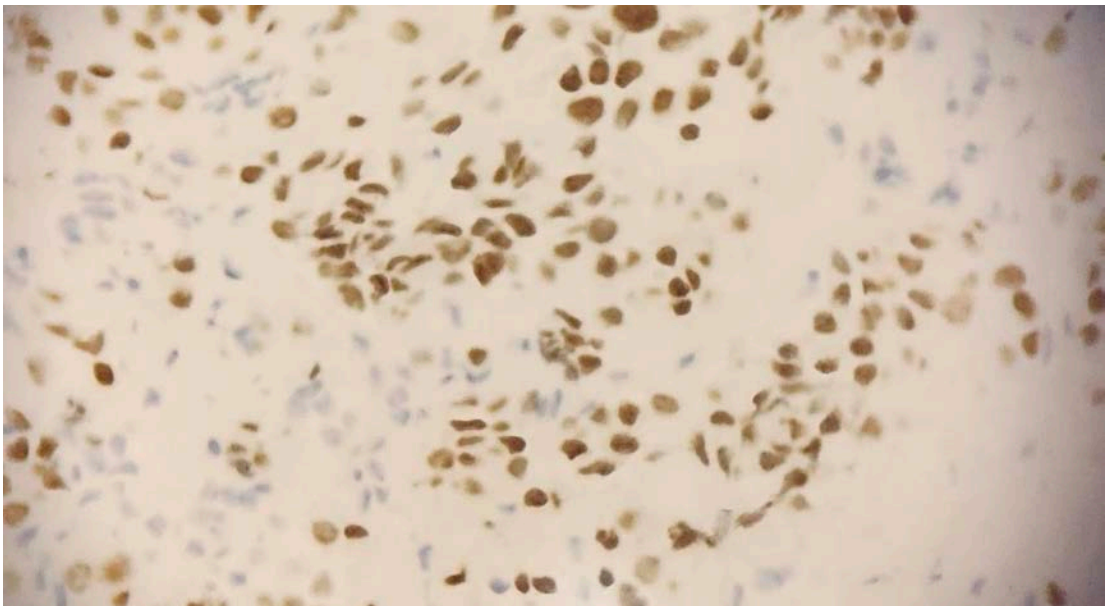
Immunophenotype (รูปที่ 2-4) จะให้ผลบวกต่อ calcitonin ประมาณร้อยละ 95 ของผู้ป่วย แต่อาจพบแค่บางบริเวณเท่านั้น อย่างไรก็ตาม calcitonin จะให้ผลบวกใน extrathyroid neuroendocrine neoplasm ได้เช่นกัน calcitonin gene-related peptide (CGRP) และ CEA ให้ผลบวกเป็นส่วนใหญ่ รวมถึงไปถึงกลุ่มที่ calcitonin ให้ผลลบด้วย หากย้อม neuroendocrine markers จะให้ผลบวก (chromogranin A, synaptophysin, neuron specific enolase (NSE), INSM1) ถ้าย้อม thyroid transcription factor 1 (TTF-1) จะให้ผลบวกเช่นกัน แต่สีจะจางกว่า normal follicular cells สามารถใช้แยกจาก neuroendocrine neoplasm บริเวณลำคอ เช่น กล่องเสียงที่ทะลุเข้ามาในไทรอยด์ได้ นอกจากนี้หากย้อม thyroglobulin จะให้ผลลบ ถ้าย้อม polyclonal PAX8 จะให้ผลบวกจางแต่จะให้ผลลบต่อ monoclonal PAX8



รูปที่ 2. Medullary thyroid carcinoma ให้ผลบวกต่อ synaptophysin



รูปที่ 3. Medullary thyroid carcinoma ให้ผลบวกต่อ calcitonin



รูปที่ 4. Ki67 ให้ผลบวกร้อยละ 60-70 เข้าได้กับ high-grade medullary thyroid carcinoma

เกณฑ์ในการวินิจฉัย

เกณฑ์หลัก

มะเร็งของไทรอยด์ที่ไม่ได้เกิดจาก follicular cells และมี morphology, immunohistochemistry เข้าได้กับ neuroendocrine และให้ผลบวกต่อ calcitonin และ/หรือ CEA

เกณฑ์เสริม

ให้ผลลบต่อ thyroglobulin

การดำเนินโรค ในตอนวินิจฉัยจะพบ cervical lymph node involvement ได้ถึงร้อยละ 75 โดยมักจะเป็น central compartment nodes (ร้อยละ 50-75), jugulocarotid chain ข้างเดียวกัน (ร้อยละ 50-60) และ jugulocarotid chain ด้านตรงข้าม (ร้อยละ 25-50) นอกจากนี้ยังมี distant metastasis ถึงร้อยละ 10 โดยมักจะเป็นตับ ปอด และกระดูก และพบน้อยที่สมอง ผิวหนัง ต่อมนทรวงอก และเต้านม จากการศึกษาพบว่า 5-year และ 10-year overall survival rates ร้อยละ 75-96 และร้อยละ 64-91 ตามลำดับ ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อ survival ได้แก่ stage, ขนาดใหญ่ อายุเยอะ ผู้ชาย extrathyroidal extension, serum calcitonin และ CEA levels รวมไปถึง *RET* mutations โดยเฉพาะ exon 15, 16 (*RET* M918T mutation) ซึ่งถ้าพบใน sporadic tumors, MEN2A และ MEN2B จะสัมพันธ์กับ higher disease stage, disease recurrence และ survival ที่สั้นลง อย่างไรก็ตามทั้ง sporadic และ germline *RET* mutation ตอบสนองดีต่อ *RET* inhibitors

Overall pathological classification (AJCC eighth edition)⁽³⁾

การสรุประยะของโรคจะแบ่งตาม AJCC eighth edition เป็น pTNM โดย p มาจาก pathological เพื่อให้แยกจาก clinical staging ชัดเจน โดยรายละเอียดของระยะ MTC ได้แก่

pT category

แบ่งตามขนาดและการขอบเขต invasion โดยการประเมิน invasion จะใช้ออกนอกไทรอยด์ โดยเห็นจากตาเปล่า (gross extrathyroidal extension) เท่านั้น ไม่ได้รวม microscopic extrathyroidal extension ซึ่งจะสรุปได้ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2. แสดง pT category ตาม AJCC eighth edition

pT1-2: Tumor อยู่ในไทรอยด์ขนาดไม่เกิน 4 ซม.	
pT1a	Tumor อยู่ในไทรอยด์และขนาดเล็กกว่าหรือเท่ากับ 1 ซม.
pT1b	Tumor อยู่ในไทรอยด์และขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. แต่เล็กกว่าหรือเท่ากับ 2 ซม.
pT2	Tumor อยู่ในไทรอยด์และขนาดใหญ่กว่า 2 ซม. แต่เล็กกว่าหรือเท่ากับ 4 ซม.
pT3: Tumor ขนาดใหญ่กว่า 4 ซม. อยู่ในไทรอยด์หรือ ออกนอกไทรอยด์ที่เห็นจากตาเปล่าเข้า strap muscle	
pT3a	Tumor อยู่ในไทรอยด์และขนาดใหญ่กว่า 4 ซม.
pT3b	Tumor ออกนอกไทรอยด์โดยเห็นจากตาเปล่า (gross extrathyroidal extension) เข้า strap muscle (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, omohyoid muscles) ไม่ขึ้นกับขนาด
pT4: Tumor ออกนอกไทรอยด์ที่เห็นจากตาเปล่าเลยจาก strap muscle	
pT4a	Tumor ออกนอกไทรอยด์โดยเห็นจากตาเปล่า (gross extrathyroidal extension) เข้า subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, recurrent laryngeal nerve ไม่ขึ้นกับขนาด
pT4b	Tumor ออกนอกไทรอยด์โดยเห็นจากตาเปล่า (gross extrathyroidal extension) เข้า prevertebral fascia หรือ encasing the carotid artery, mediastinal vessels ไม่ขึ้นกับขนาด

pN category

ประเมิน lymph node metastasis จากการทำ nodal dissection ของ locoregional lymph node และวัดขนาดของ tumor deposit ร่วมกับประเมิน extranodal extension เนื่องจากมีผลต่อ recurrence และ prognosis โดยสรุปตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3. แสดงการแบ่ง pN category ตาม AJCC eighth edition

pN0:	ไม่มี locoregional lymph node metastasis
pN0a	ไม่มี locoregional lymph node metastasis โดยได้ทำ cytology หรือ histology ยืนยันแล้ว
pN1:	มี locoregional lymph node metastasis
pN1a	Metastasis to level VI หรือ VII (pretracheal, paratracheal, prelaryngeal / delphian, upper mediastinal) lymph nodes โดยจะเป็น unilateral หรือ bilateral ก็ได้
pN1b	Metastasis lateral neck lymph nodes (levels I, II, III, IV, V) หรือ retropharyngeal lymph nodes โดยจะเป็น unilateral หรือ bilateral หรือด้านตรงข้ามก็ได้

pM category

Distant metastasis โดยจำเป็นต้องประเมินเมื่อมี histology ยืนยันแล้วเท่านั้น ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4. แสดงการแบ่ง pM category ตาม AJCC eighth edition

pMx	ไม่ทราบรายละเอียด distant metastasis
pM1	มี distant metastasis

บทสรุป

โดยสรุปการแบ่งเกรดเป็น low-grade, high-grade นั้นได้นำขึ้นมาใช้สำหรับ WHO เล่มปัจจุบัน จากการศึกษาพบว่าไม่เกี่ยวข้องกับ *RET* หรือ *RAS* mutation แต่พบว่ามีผลต่อ overall survival, disease-specific survival, local recurrence free survival, และ distant metastasis free survival ทำให้ต้องมีการติดตามและ ตรวจ distant metastasis อย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตามยังควรมีการศึกษาเพิ่มเติมว่ามีผลต่อ genotype และ clinical trials เพื่อประโยชน์สำหรับ adjuvant therapy ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Sylvia L. Asa RMT, Cosimo Durante. WHO classification of Tumors online Endocrine and Neuroendocrine Tumours: Internation Agency of Research on Cancer World Health organization; 2022. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/>.
2. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022;33:115-54.
3. Ozgur Mete SLA, Zubair W. Baloch, Lori Erickson, Shereen Ezzat, Lorne Rotstein, Anna M. Sawka, Raja R. Seethala, Mark Zafereo. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland 2023 26/5/2023. Available from: www.cap.org/cancerprotocols.

รักษาแพทย์ทางเลือกสำหรับ โรกระบบทางเดินอาหารและตับ (alternative and complementary medicine for gastrointestinal and liver diseases)

ดวงพร วีระวัฒนกานนท์
มณีนรัตน์ ชยานุภัทร์กุล
น้ำทิพย์ วิทยะวาณิชกุล

บทนำ

โรกระบบทางเดินอาหารและตับ เช่น โรคตับอักเสบที่เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ โรคแผลในกระเพาะอาหารจากยา หรือจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรี ไขมันพอกตับ มะเร็งตับ มะเร็งกระเพาะอาหาร ลำไส้อักเสบ ตับอ่อนอักเสบ เป็นต้น เป็นโรคที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาต่อสุขภาพ การป้องกันเพื่อมิให้เป็นโรคหรือการรักษาที่มีบทบาทสำคัญมาก แม้จะมีวิธีการรักษามาตรฐานในบางครั้งยังไม่สามารถลดอัตราเจ็บป่วยหรือตายได้ การคิดค้นวิธีการรักษาแพทย์ทางเลือกโดยใช้สมุนไพรไทยในการรักษาโรค เช่น ศึกษาผลของขมิ้นชัน ว่านหางจระเข้ เจริญสีติน (ส่วนประกอบในเต้าหู้ นมถั่วเหลือง) สารสกัดจากผลพุดซ้อน การใช้โปรไบโอติก การออกกำลังกาย เป็นต้น เพื่อศึกษาผลต่อการทำงานของระบบทางเดินอาหารและตับ เป็นการศึกษาทั้งในระดับข้อมูลพื้นฐาน และเพื่อการประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์ทางคลินิก ซึ่งจากองค์ความรู้ที่ได้นี้จะเป็นการเพิ่มข้อบ่งชี้ของการใช้การแพทย์ทางเลือกในการดูแลรักษาโรกระบบทางเดินอาหารและตับ ดังนั้น จึงได้มีการจัดตั้งหน่วยปฏิบัติการวิจัยการรักษาแพทย์ทางเลือกสำหรับโรกระบบทางเดินอาหารและตับ เมื่อปี พ.ศ. 2560 และยกระดับเป็นศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทาง โดยมีวัตถุประสงค์จะเป็นผู้นำด้านการวิจัยเรื่องสมุนไพรการรักษาทางเลือกกับการรักษาโรกระบบทางเดินอาหารและตับ และสามารถเอาไปประยุกต์ใช้กับการรักษาในอนาคตต่อไป ผลงานเป็นที่ประจักษ์อย่างต่อเนื่อง มีโมเดลสัตว์ทดลอง และการประยุกต์ใช้ทางคลินิก ได้แก่



- ก. โมเดลแผลกระเพาะอาหารหนูแรทที่เกิดจากยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
- ข. โมเดลหนูที่เป็นกระเพาะอาหารอักเสบจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลรี
- ค. โมเดลมะเร็งกระเพาะอาหารที่ถูกเหนี่ยวนำโดยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลรีและเอ็นเอ็มอีล เอ็นโนโตรโซยูเรียในหนูแรท
- ง. โมเดลหนูแรทที่มีภาวะตับอักเสบจากไขมันลงตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ จากอาหารไขมันและ น้ำตาลฟรุกโทสสูง
- จ. โมเดลหนูไม่ซึ่ที่มีภาวะตับอักเสบจากการรับประทานยาพาราเซตามอลเกินขนาด
- ฉ. โมเดลหนูแรทตัดอัมตะที่มีตับอักเสบจากไขมันลงตับ
- ช. โมเดลหนูผ่าตัดรังไข่ที่มีการอักเสบของตับจากการสะสมของไขมันในตับ
- ซ. โมเดลหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดความเสียหายต่อตับด้วยแอลกอฮอล์
- ฌ. โมเดลหนูไม่ซึ่ที่มีภาวะตับอ่อนเฉียบพลันจากการชักนำโดยแอลอาร์จินิน
- ญ. โมเดลหนูไม่ซึ่ที่มีอาการท้องเสียจากการติดเชื้อซัลโมเนลลา
- ฎ. โมเดลหนูวิ่งออกกำลังกายในระดับหนักต่าง ๆ
- ฏ. โมเดลหนูดับแข็งและมะเร็งตับ

ทั้งนี้ ได้ทำการศึกษามูลของโรคทางเดินอาหารและตับดั่งที่กล่าวมาต่อการอักเสบ การเกิด oxidative stress การตายของเซลล์ การหลั่งสารสื่อ cytokines chemokines ต่าง ๆ ทั้งระดับโปรตีนและโมเลกุล การศึกษาจุลชีพเล็ก ๆ ทางกายวิภาค ฯลฯ รวมถึงผลของสมุนไพรต่อการเปลี่ยนแปลงตัวชี้วัดดังกล่าว โดยได้มีผลงานตีพิมพ์ในระดับนานาชาติ การนำเสนอผลงาน การเป็นศูนย์เรียนรู้สำหรับนิสิต นักศึกษา นักวิจัย นอกจากนี้ยังมีความร่วมมือในการทำวิจัยกับระดับนานาชาติอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Vivatvakin S, Werawatganon D, Somanawat K, Klaikeaw N, Siriviriyakul P. Genistein-attenuated Gastric Injury on Indomethacin-induced Gastropathy in Rats. *Pharmacognosy Magazine* 2017 Jul;13(Suppl 2):S306-S310.
2. Pummoung, S. Werawatganon, D. Klaikeaw, N. Siriviriyakul, P. Genistein-attenuated hepatic steatosis and inflammation in nonalcoholic steatohepatitis with bilateral ovariectomized rats. *Pharmacognosy Magazine* 2018, 14 (55), S20-S24
3. Werawatganon, D, Somanawat K, Tumwasorn S, Klaikeaw, N. Siriviriyakul, P. Lactobacillus plantarum attenuates oxidative stress and liver injury in rats with nonalcoholic steatohepatitis. *Pharmacognosy Magazine* 2018,14, 471-6
4. Werawatganon D, Somanawat K, Sintara K, Tumwasorn S, Klaikeaw N, Siriviriyakul P. Protective effect of curcumin decreases incidence of gastric cancer induced by H. pylori and

- N-methyl-N-nitrosourea in rats. *Pharmacognosy Magazine* 2019;15:402-9
5. Siriviriyakul P, Chingchit T, Klaikeaw N, Chayanupatkul M, Werawatganon D. Effects of curcumin on oxidative stress, inflammation and apoptosis in L-arginine induced acute pancreatitis in mice. *Heliyon* 2019; 5 (8), e02222
 6. Witayavanitkul N, Werawatganon D, Chayanupatkul M, Klaikeaw N, Sanguanrungririkul S, Siriviriyakul P. Genistein and exercise modulated lipid peroxidation and improved steatohepatitis in ovariectomized rats. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 2020, 1-10
 7. Klaikeaw N, Wongphoom J, Werawatganon D, Chayanupatkul M, Siriviriyaku Pl. Anti-inflammatory and anti-oxidant effects of aloe vera in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *World Journal of Hepatology* 2020, 12 (7), 363
 8. Siriviriyakul P, Werawatganon P, Phetnoo N, Somanawat K, Chatsuwan T, Klaikeaw N, Chayanupatkul M. Genistein attenuated gastric inflammation and apoptosis in *Helicobacter pylori*-induced gastropathy in rats. *BMC gastroenterology* 2020, 20 (1), 1-9
 9. Pummoung S, Werawatganon D, Chayanupatkul M, Klaikeaw N, Siriviriyakul P. Genistein Modulated Lipid Metabolism, Hepatic PPAR γ , and Adiponectin Expression in Bilateral Ovariectomized Rats with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Antioxidants* 2021, 10 (1), 24
 10. Witayavanitkul N, Werawatganon D, Chayanupatkul M, Klaikeaw N, Siriviriyakul P. Genistein and exercise treatment reduced NASH related HDAC3, IL-13 and MMP-12 expressions in ovariectomized rats fed with high fat high fructose diet. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 2021, 11(6), 503-512
 11. Chayanupatkul M, Somanawat K, Chuaypen N, Klaikeaw N, Wanpiyarat N, Siriviriyakul P, Tumwasorn S, Werawatganon D. Probiotics and their beneficial effects on alcohol-induced liver injury in a rat model: the role of fecal microbiota. *BMC complementary medicine and therapies* 2022, 22 (1), 1-12
 12. Siriviriyakul P, Sriko J, Somanawat K, Chayanupatkul M, Klaikeaw N, Werawatganon D. Genistein attenuated oxidative stress, inflammation, and apoptosis in L-arginine induced acute pancreatitis in mice. *BMC complementary medicine and therapies* 2022, 22 (1), 1-11
 13. Chayanupatkul M, Somanawat K, Chuaypen N, Klaikeaw N, Wanpiyarat N, Siriviriyakul P, Tumwasorn S, Werawatganon D. Probiotics and their beneficial effects on alcohol-induced liver injury in a rat model: the role of fecal microbiota. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 2022, 22:168 <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03643-9>
 14. Werawatganon D, Vivatvakin S, Somanawat S, Tumwasorn S, Klaikeaw N, Siriviriyakul P, Chayanupatkul M. Effects of probiotics on pancreatic inflammation and intestinal integrity in mice with acute pancreatitis. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 2023, 23:166 <https://doi.org/10.1186/s12906-023-03998-7>

ปัญหาประสาทจิตเวชศาสตร์ ในผู้ป่วยสมองเสื่อม (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)

ฐิติพร ศุภลสิทธิ์อารัง

บทนำ

ประเทศไทยกำลังเผชิญกับวิกฤตสังคมผู้สูงอายุ สืบเนื่องจากการที่สัดส่วนจำนวนประชากรสูงอายุมากขึ้นในสังคม ดังนั้นปัญหาสุขภาพในผู้สูงอายุก็มากขึ้นเป็นเงาตามตัว โรคที่ก่อให้เกิดปัญหาในผู้สูงอายุ ก่อภาระต่อครอบครัวและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย โดยที่พบได้บ่อย คือ โรคหรือภาวะสมองเสื่อม (dementia) โดยอุบัติการณ์ของภาวะสมองเสื่อมจะเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้นทุก ๆ 5.9 ปี ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก (WHO) พบว่า ในปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นสมองเสื่อมทั่วโลกมากกว่า 55 ล้านราย และจำนวนผู้ป่วยสมองเสื่อมที่เพิ่มขึ้นใหม่ในแต่ละปี มีประมาณกว่า 9.9 ล้านรายทุกปี จากการคาดการณ์ทั้งจากองค์การอนามัยโลก และสมาพันธ์อัลไซเมอร์นานาชาติ^(1, 2) ในอนาคต 30 ปีข้างหน้าจะมีจำนวนผู้ป่วยสมองเสื่อมโดยรวมทั่วโลกมากถึง 132 ล้านราย โดยส่วนใหญ่ภาวะสมองเสื่อมมักเกิดในผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ขึ้นไป โดยพบได้ประมาณร้อยละ 6-8 ของผู้สูงอายุ ส่วนในกลุ่มที่อายุน้อยกว่า 65 ปี พบอัตราการเกิดโรคสมองเสื่อมโดยเฉลี่ย 10 ราย ต่อประชากรหนึ่งแสนราย อายุเฉลี่ยในการเกิดโรคสมองเสื่อมในครั้งแรกนั้นต่ำกว่าในยุคนก่อนด้วยเช่นกัน และแนวโน้มที่ผู้ป่วยจะเกิดอาการสมองเสื่อมที่อายุน้อยลงก็พบได้มากขึ้นเรื่อย ๆ ทั้งนี้ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองเสื่อมจะมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้นตามลำดับ โดยอุบัติการณ์ของภาวะสมองเสื่อมจะเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าในทุก ๆ 5 ปี หลังจากอายุ 60 ปี ขึ้นไป⁽¹⁾ ในประเทศไทยมีการสำรวจความชุกของภาวะสมองเสื่อม จากข้อมูลของมูลนิธิสถาบันวิจัยและพัฒนาผู้สูงอายุไทยที่รายงานในปี พ.ศ. 2558 มีจำนวนผู้สูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อมจำนวน 617,000 ราย โดยพบในผู้สูงอายุเพศหญิงมากเป็นสองเท่าของผู้สูงอายุเพศชาย และอัตราความชุกของผู้ป่วยสมองเสื่อมในไทยมีจำนวนถึงร้อยละ 8 และในประชากรอายุ 70-79 ปี



และเกือบร้อยละ 50 ในประชากรสูงอายุที่อายุเกิน 85 ปีขึ้นไป ซึ่งคาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2580 ประเทศไทย จะมีจำนวนผู้สูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อมเป็นจำนวน 1,350,000 ราย โดยประมาณ⁽³⁾ ดังนั้นจากสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้นในปัจจุบันแล้ว ยังมีผู้ป่วยสมองเสื่อมอีกจำนวนมากที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและเข้าสู่ระบบการดูแลรักษา โดยจากการสำรวจจากต่างประเทศปี ค.ศ. 2017 พบว่า ผู้ป่วยสมองเสื่อมมีจำนวนมากถึงร้อยละ 61.7 ไม่ได้รับการวินิจฉัย⁽⁴⁾ จากการสำรวจและศึกษาโดย สุทธิชัย และคณะ⁽⁵⁾ ในปี ค.ศ. 1997-1999 พบมีผู้ป่วยสมองเสื่อมที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย และเข้ารับระบบดูแลรักษาในประเทศไทยถึงร้อยละ 95.6 โดยตัวเลขที่รายงานในประเทศไทยพบว่าสอดคล้องไปในทิศทางเดียวกันกับรายงานจากต่างประเทศ ดังนั้นตัวเลขจากการประมาณการณข้างต้น จึงอนุมานได้ว่าในความเป็นจริงอาจจะมีจำนวนผู้สูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อมในชุมชนของประเทศไทยมากกว่าตัวเลขสำรวจ และคาดการณ์จากรายงานของกระทรวงสาธารณสุข

ทั้งนี้ภาวะสมองเสื่อมนี้เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดทุพพลภาพ ทำให้ผู้ป่วยสูงอายุมีคุณภาพชีวิตลดลง และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรได้ รวมถึงผู้ป่วยสมองเสื่อมนี้จะมีภาวะพึ่งพิงสูง และต้องการการดูแลมากขึ้นตามลำดับความรุนแรงของโรค ทำให้ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการดูแลสุขภาพมากขึ้น เพราะผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นสมองเสื่อมนั้นไม่ได้มีเพียงปัญหาสุขภาพกายอย่างเดียว ยังอาจมีปัญหาอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ปัญหาด้านจิตใจ อารมณ์ พฤติกรรม และจิตสังคม และทั้งหมดนี้ส่งผลกระทบต่อผู้ดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมและครอบครัว รวมถึงสังคมในวงกว้างด้วยเช่นกัน จากการสำรวจของสมาพันธ์อัลไซเมอร์โลก (world alzheimer's report) พบว่าร้อยละ 62 ของบุคลากรทางการแพทย์ทั่วโลก เข้าใจว่าสมองเสื่อมเป็นสิ่งปกติของผู้สูงวัย และจากการสำรวจความคิดเห็นของบุคคลทั่วไป พบว่าร้อยละ 25 คิดว่าสมองเสื่อมเป็นภาวะที่หมดหวัง และไม่สามารถทำอะไรให้ดีขึ้นได้⁽²⁾ ต้องยอมรับชะตากรรม ซึ่งเป็นความเชื่อที่ผิด เพราะจำนวน 1/3 ของผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มีในปัจจุบันนี้ เกิดจากสาเหตุหรือปัจจัยที่ป้องกันได้โดยเริ่มตั้งแต่วัยผู้ใหญ่ และหากผู้สูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อมแล้วได้รับการดูแลรักษาอย่างถูกต้อง⁽⁶⁾ ถูกวิธี โดยการดูแลแบบเป็นองค์รวม ก็จะสามารถเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิต เพิ่มความสุขของผู้ป่วยและผู้ดูแลให้ดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ

ความหมายของโรคสมองเสื่อม

โรคสมองเสื่อม คือ กลุ่มอาการที่มีการเสื่อมถอยของการรู้คิดหรือปรีชาญาณ (cognitions) ซึ่งจัดเป็นสมรรถภาพของสมองในด้านต่าง ๆ เช่น ความจำ (memory) สมาธิเชิงซ้อน (complex attention) ทำให้การเรียนรู้สิ่งใหม่ (new learning) เสียไป ความสามารถในการจัดการแก้ปัญหา (executive function) การใช้ภาษา (language) ทิศทาง (visuospatial function) แยะลง โดยการรับรู้และการสังเกสิ่งแวดล้อม (perceptual and manipulating environment) จะเสื่อมถอยลง ความสามารถในการควบคุมกล้ามเนื้อเพื่อทำกิจกรรมที่มีหลายขั้นตอน (praxis) ลดลงจากที่เคยทำได้มาก่อน หรือไม่สามารถทำได้เลย และการรู้คิดในบริบททางสังคม (social cognition) เสียไป โดยดังกล่าวข้างต้น จะผิดปกติไปอย่างน้อย 1 ด้าน หรืออาจผิดปกติหลายด้านก็ได้ขึ้นกับความรุนแรงและชนิดของโรคสมองเสื่อม ทั้งนี้สมรรถภาพของสมองลดลงและเปลี่ยนไปจากระดับเดิมที่เคยทำได้ ต้องไม่ได้เป็นมาตั้งแต่กำเนิด และมาเกิดขึ้นในภายหลังจากสาเหตุต่าง ๆ นอกจากนี้การสูญเสียความสามารถของสมองเหล่านี้ต้องเป็นมากผิดปกติเกินกว่าวัย และหากทำแบบทดสอบ

ทางจิตประสาทวิทยา (neuropsychological test) จะพบว่าต่ำกว่าค่าเฉลี่ย เมื่อเทียบกับกลุ่มบุคคลในช่วงอายุเดียวกัน และผลจากการที่ความสามารถของสมอง หรือการรู้คิดที่ถดถอยลง ก็ส่งผลต่อหน้าที่การทำงาน (functions) เช่น การดูแลตนเองในการดำเนินกิจวัตรประจำวัน (activities of daily livings, ADLs) ในด้านต่าง ๆ แยก⁽⁷⁻¹⁰⁾ ทั้งนี้ภาวะสมองเสื่อมทำให้ผู้ป่วยเกิดปัญหาทางความคิด การตัดสินใจ พฤติกรรม และอารมณ์ที่ผิดปกติไปได้ด้วยเช่นกัน ซึ่งถือเป็นกลุ่มอาการ non-cognitive symptoms of dementia⁽¹¹⁾ โดยการเสื่อมลงทั้งหมดนี้จะมีผลกระทบต่อการใช้ชีวิต การจัดการดูแลตนเอง หรือการทํากิจวัตรประจำวัน ทั้งนี้ มีระดับของความสามารถหรือสมรรถภาพที่เสียไป ตั้งแต่เริ่มเป็นปัญหาเล็กน้อย และค่อย ๆ เริ่มทำกิจกรรมที่ซับซ้อนไม่ได้ จนถึงเป็นมากต้องพึ่งพิง ดูแลช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ ต้องมีผู้ดูแลอย่างใกล้ชิด โดยสามารถสังเกตได้ชัดจากความสามารถในการจัดการดูแลกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย^(12, 13)

ปัญหาประสาทจิตเวชศาสตร์ในผู้ป่วยสมองเสื่อม

ปัญหาด้านประสาทจิตเวชศาสตร์ที่พบในผู้ป่วยสมองเสื่อม ในปัจจุบันมักถูกเรียกว่า กลุ่มอาการ behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) โดยหมายความถึง “กลุ่มอาการที่มีการรับรู้ เนื้อหาความคิด อารมณ์ และพฤติกรรมผิดปกติไป ซึ่งเกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ป่วยที่เป็นสมองเสื่อม” โดยบัญญัติคำนี้ได้มาจากข้อสรุปจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญในการประชุม International Psychogeriatric Association (IPA) ค.ศ. 1996 และ ค.ศ. 1999 เพื่อใช้เรียกกลุ่มอาการทางประสาทจิตเวชศาสตร์ (neuropsychiatric symptoms, NPS) ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยสมองเสื่อม ซึ่งแรกเริ่มเดิมทีได้ใช้คำว่า “behavioral disturbances of dementia, BDD” และต่อมาได้เปลี่ยนเป็น “behavioral and psychological signs and symptoms of dementia, BPSSD” และในปัจจุบันก็ได้ตัดคำให้สั้นลงตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002 เป็นต้นมา โดยใช้คำว่า BPSD⁽¹⁴⁾ เพื่อความเข้าใจที่เป็นมาตรฐานสากล และในทางฝั่งประเทศอังกฤษก็นิยมเรียกว่า ปัญหาพฤติกรรมที่ทำนายของผู้ป่วยสมองเสื่อม “behaviour that challenges, BtC”⁽¹⁵⁾ โดยนิยมเรียกผู้ป่วยที่เป็นสมองเสื่อมว่า person living with dementia (PwD)⁽¹⁶⁾

เป็นที่ทราบกันดีกว่าปัญหา BPSD เป็น non-cognitive symptoms of dementia (NCSD) ปัญหาอารมณ์ และพฤติกรรมต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้น มักยากแก่การจัดการ และถือว่าเป็นปัญหาที่ทำนายต่อทั้งผู้ป่วยเอง ญาติ และผู้ดูแล รวมถึงแพทย์ พยาบาล และทีมผู้รักษาด้วย โดยผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มีอาการเหล่านี้มักถูกมองและตีความไปในทางลบจากผู้ที่ไม่เข้าใจภาวะนี้ โดยถูกมองว่าผู้ป่วยตั้งใจทำเพื่อเรียกร้องความสนใจ ป่วนหรือแกล้ง ให้ญาติหรือผู้ดูแลลำบากขึ้น หรือเพียงเพราะผู้ป่วยต้องการควบคุมผู้อื่นให้อยู่ใต้อาณัติของตน โดยมากมักถูกตีความไปในทางที่ผิดว่า เป็นจากนิสัยที่ไม่ดีของผู้ป่วยที่เรียกร้องมากเกินไป เอาแต่ใจ ฯลฯ ดังนั้น BPSD จึงมีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งเพื่อให้มีความเข้าใจ ปรับให้มีความรู้สึกเป็นกลาง โดยเอื้อประโยชน์ให้มองผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง โดยเรียกว่า “responsive behavior” หมายความว่า เป็นพฤติกรรมที่ตอบสนองของผู้ป่วย ซึ่งโดยนัยเป็นการตอบสนองต่อความเครียดที่จัดการไม่ได้ ซึ่งนอกจากคำนี้จะทำให้เกิดทัศนคติความรู้สึกที่เป็นกลางมากขึ้น⁽¹⁷⁾ ก็จะเป็นการสื่อความหมายที่ว่าปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ และจิตใจที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยสมองเสื่อมเหล่านั้นเกิดขึ้นจากความรู้สึกและการตอบสนองต่อสิ่งที่มา

กระตุ้นผู้ป่วย เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถรับมือ อดทนหรือจัดการกับสิ่งหรือสถานการณ์เหล่านั้นได้ หรือผู้ป่วยมีความต้องการหรือมีความทุกข์ทรมานบางอย่าง ที่ต้องการสื่อสารออกมา จึงเกิดเป็นอาการที่เป็นปัญหา BPSD ขึ้นมา ทั้งนี้ควรเปิดมุมมองกับผู้ดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมและทีมผู้รักษาว่า อาการ BPSD ที่เกิดขึ้นนั้น เป็นจากผู้ป่วยมีความต้องการที่ไม่ได้รับการตอบสนองอย่างถูกต้องเหมาะสม และขีดจำกัดความอดทนของผู้ป่วยนั้น ลดลงเมื่อมีภาวะสมองเสื่อม ควรมองและวิเคราะห์ว่าปัญหาพฤติกรรมต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้น เกิดจากการที่ผู้ป่วยได้พยายามที่จะตอบสนองจัดการต่อสถานการณ์ หรือสิ่งที่มากระตุ้นนั้น ๆ รวมถึงเป็นความพยายามที่จะสื่อสารในสิ่งที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการตอบสนองอย่างทั่วถึง ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมควรเน้นให้ความรู้กับผู้ดูแล ครอบครัวและผู้เกี่ยวข้อง ไปที่การเพิ่มความรู้ความเข้าใจว่าผู้ป่วยต้องการอะไร หรือภายใต้พฤติกรรมเหล่านั้นผู้ป่วยต้องการจะสื่ออะไร อะไรเป็นเหตุหรือปัจจัยที่มีอิทธิพลที่สามารถกระตุ้น หรือส่งผลต่อพฤติกรรมของผู้ป่วยแต่ละรายนั้น ๆ ได้บ้าง และจะต้องจัดการหรือตอบสนองอย่างไร ซึ่งจะแตกต่างกันไปในแต่ละปัจเจกบุคคล และจะนำไปสู่การวางแผนการรักษาที่ครอบคลุมเหมาะสมกับผู้ป่วยสมองเสื่อมรายนั้น ๆ มากกว่าความพยายามที่จะไปควบคุม หรือกำจัดพฤติกรรมเหล่านั้นให้สิ้นซาก ทั้งนี้ควรยึดหลักมองผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง ให้การดูแลจำเพาะเป็นรายบุคคลและจัดการเป็นองค์รวม

ร้อยละ 90-95 ของผู้ป่วยสมองเสื่อม จะมีอาการของ BPSD ร่วมด้วย ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง ในการดำเนินโรค⁽¹⁸⁾ ซึ่งจะมีความแตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิด และระยะความรุนแรงของสมองเสื่อมที่ผู้ป่วยเป็นด้วย โดยปัญหาพฤติกรรมเหล่านี้จะมีอาการขึ้น ๆ ลง ๆ และเป็น ๆ หาย ๆ ได้ อาจมีได้หลายอาการร่วมกัน และบางอาการก็พบได้บ่อยตามความรุนแรงของภาวะสมองเสื่อม เช่น อาการวิตกกังวล ซึมเศร้าก็จะพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มมีปัญหาการรู้คิดที่เริ่มเสื่อมลงระยะเริ่มต้น (mild cognitive impairment, MCI) จนถึงสมองเสื่อมที่ยังมีอาการไม่รุนแรง ส่วนอาการหลงผิด ประสาทหลอน พฤติกรรมวุ่นวายก้าวร้าว มักพบได้บ่อยขึ้น เมื่อการดำเนินโรคของสมองเสื่อมนั้นเข้าสู่ขั้นรุนแรงมากขึ้นตามลำดับ และในสมองเสื่อมบางชนิดในทางคลินิก ก็นับอาการ BPSD อยู่ในเกณฑ์วินิจฉัยด้วย เช่น สมองเสื่อมชนิดลีวีบอดี (dementia with lewy bodies) ซึ่งจะรวมอาการของการเห็นภาพหลอน ในทางเวชปฏิบัตินั้นพบว่าหลายครั้งที่ BPSD นี้เองจะเป็นอาการนำให้ผู้ป่วยมาพบประสาทแพทย์หรือจิตแพทย์มากกว่าอาการทางด้านความรู้คิด หรือปรีชาญาณปัญญาต่าง ๆ ที่เสื่อมถอย (cognitive symptoms) ในผู้ป่วยสมองเสื่อม จากการศึกษาของ Steinberg และคณะ พบว่ากลุ่มอาการทางประสาทจิตเวชศาสตร์เหล่านี้เกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยสมองเสื่อม เมื่อเทียบกับประชากรสูงอายุทั่วไป ได้มากกว่าถึง 40 เท่า⁽¹⁹⁾

ดังที่กล่าวไปแล้วว่า BPSD นั้นเกิดได้บ่อยถึงร้อยละ 90-95 ในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อม^(18, 20) โดยจะแตกต่างกันในช่วงระดับความรุนแรงของอาการสมองเสื่อม โดยพบได้ตั้งแต่ในระยะที่ยังมีอาการยังไม่รุนแรง และเมื่อวินิจฉัยเป็นสมองเสื่อมชนิดอัลไซเมอร์ (ซึ่งเป็นสาเหตุพบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยสมองเสื่อม) จะพบว่าร้อยละของอาการ BPSD นั้นจะเพิ่มสูงขึ้น โดยความชุกของ BPSD จะเปลี่ยนแปลงไปตามระยะและความรุนแรงของโรค ในบางอาการจะมีปัญหามากในช่วงระยะที่สมองเสื่อมยังรุนแรงไม่มาก เช่น อาการด้านอารมณ์และความวิตกกังวล ส่วนความก้าวร้าว และความคิดหลงผิดนั้นจะเกิดได้มากขึ้นเมื่อระยะของโรคสมองเสื่อมดำเนินไปมากขึ้น

ปัญหา BPSD เป็นปัญหาที่ยากและท้าทายต่อการดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อม โดยมีความเข้าใจที่ผิดเกี่ยวกับ BPSD อย่างมาก ทั้งนี้หากดูแลจัดการเรื่องปัญหาพฤติกรรมและอารมณ์ของผู้ป่วยสมองเสื่อมไม่ดีพอ จะทำให้ผลการรักษาดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมไม่เท่าที่ควร ทำให้เสียค่าใช้จ่ายทางการแพทย์สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้มาก และผู้ป่วยอาจต้องนอนโรงพยาบาลบ่อย ๆ หรือถูกส่งไปอยู่สถานดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมก่อนวัยอันควร ดังนั้นหากจัดการปัญหาเหล่านี้ให้ดีแล้ว ก็จะช่วยยืดระยะเวลาในการเกิดทุพพลภาพของผู้ป่วย ลดความทุกข์ของญาติและผู้ดูแล ส่งผลให้คุณภาพการดูแลและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้นดีขึ้น

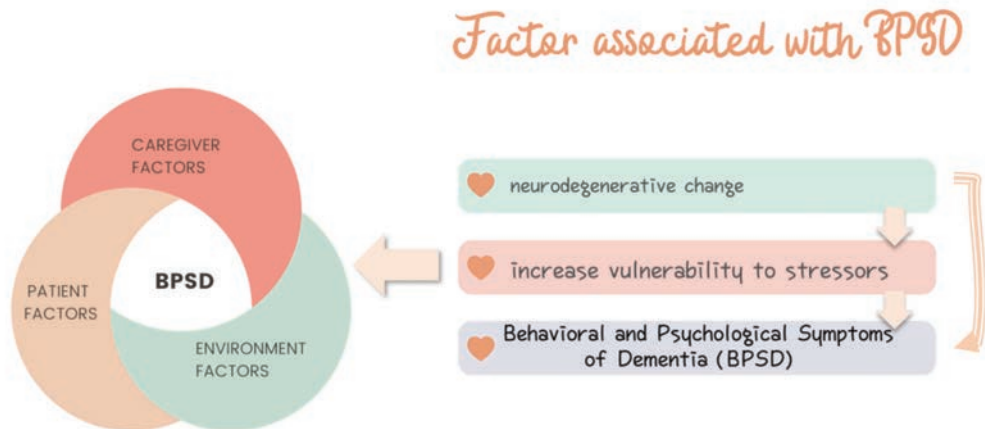
สาเหตุของการเกิดปัญหา BPSD ในผู้ป่วยสมองเสื่อม

ปัจจุบันความรู้ความเข้าใจถึงสาเหตุของการเกิดปัญหาทางพฤติกรรม จิตใจ และอารมณ์ ที่พบในผู้ป่วยสมองเสื่อม มีหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์มากมาย⁽¹⁴⁾ สรุปได้ว่าเกิดจากผลรวมของหลายสาเหตุประกอบเข้าด้วยกัน⁽²¹⁾ ทั้งนี้มีอย่างน้อยต่างกันสำหรับผู้ป่วยในแต่ละรายไป ได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม (genetics, receptor polymorphism) ปัจจัยด้านสารสื่อประสาท และพยาธิสภาพของระบบประสาท (neurochemical, neuropathology) ปัจจัยทางจิตวิทยา (psychological factors) เช่น บุคลิกภาพเดิมก่อนป่วย วิธีการจัดการการปรับตัวตอบสนองต่อความเครียด กลไกป้องกันทางจิตใจที่ผู้ป่วยใช้บ่อย ๆ หรือการที่มีความคับข้องกายและใจอยู่เดิม (premorbid personality, response to stress and discomfort) และแง่มุมทางสังคมอื่น ๆ (social aspects) เช่น ต้องปรับตัวกับสภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไป เปลี่ยนสถานที่อาศัย และปัจจัยด้านผู้ดูแล (environmental, caregiver factors) เช่น ลักษณะบุคลิกภาพของผู้ดูแล ภูมิหลังความสัมพันธ์ระหว่างผู้ดูแลกับผู้ป่วย⁽²²⁾ หรือการที่ต้องเปลี่ยนผู้ดูแลบ่อย ๆ โดยผู้ป่วยสมองเสื่อมบางรายอาจมีความไม่คุ้นชินและไม่ไว้วางใจผู้อื่นในการที่จะอนุญาตให้มาช่วยเหลือในเรื่องกิจวัตรประจำวันของตนเอง โดยปัจจัยเหล่านี้ส่งผลต่อกัน ผู้ป่วยสมองเสื่อมมีขีดความอดทนต่อความเครียด และความกดดันลดลงไปจากเดิม (lower stress threshold) จึงแสดงออกมาให้เห็น โดยเฉพาะเมื่อความต้องการของผู้ป่วยไม่ได้รับการตอบสนอง (unmet needs) เกิดเป็นปัญหาของพฤติกรรม อารมณ์ที่เปลี่ยนแปลงไป⁽²³⁾ โดยขีดความอดทนต่อความเครียดที่มีจำกัดนี้ อาจเปลี่ยนแปลงขึ้นลงในระหว่างวันได้เช่นกัน ซึ่งในบางรายก็จะพบว่ามีปัญหาพฤติกรรมมากขึ้นในช่วงบ่าย ๆ หรือช่วงเย็น⁽²⁴⁾ เนื่องจากอ่อนเพลียหมดพลัง ทั้งนี้หากผู้ป่วยสมองเสื่อมไม่ได้รับการตอบสนองต่อความต้องการอย่างเหมาะสม ก็มักเกิดปัญหาพฤติกรรมต่าง ๆ และปัญหาด้านอารมณ์ จิตใจ ตามมา

ผู้ป่วยที่มีอาการสมองเสื่อมจะมีปัญหาด้านการรู้คิดหรือปรีชาญาณ พบมีการเสื่อมของสมรรถภาพสมองในด้านต่าง ๆ เช่น สูญเสียทักษะในการทำความเข้าใจกับบริบทต่าง ๆ ทางสังคม ความสามารถในการจำโดยเฉพาะสิ่งใหม่ ๆ ลดลง การให้เหตุผล การคิดวางแผน ความสามารถในการแก้ปัญหา และการตัดสินใจจะลดลงไปจากเดิม การที่สมองสูญเสียสมรรถภาพนี้ ส่งผลให้เกิดปัญหาทางพฤติกรรม อารมณ์ และมักแสดงออกมาผ่านการกระทำต่าง ๆ ของผู้ป่วยให้เห็น ซึ่งในผู้ป่วยสมองเสื่อมมีหลายรายจะพบว่า มีลักษณะพฤติกรรมนิสัยเปลี่ยนไปจากเดิม ซึ่งปัญหาพฤติกรรมเหล่านี้เกิดขึ้นจากการที่สมรรถภาพสมองเสียไป ทำให้ขีดความอดทนต่อความเครียดและการถูกกระตุ้นนั้นลดลงไปเรื่อย ๆ (progressively lowered stress threshold over the course of dementia) ดังนั้นหากมีเหตุปัจจัยมากระตุ้น เช่น การสูญเสียคนใกล้ชิด เพื่อน หรือบุคคลในครอบครัว หรือการปรับตัวไม่ได้กับสิ่งแวดล้อมใหม่ การที่ต้องรับผิดชอบตัดสินใจดูแลกิจวัตรต่าง ๆ ในชีวิตที่เดิมเคยทำได้ รวมทั้งปัญหาสุขภาพร่างกาย อาจรวมถึงความรู้สึกเป็นอิสระลดลงจาก

วัยที่เพิ่มขึ้น ก็จะทำให้อ่อนไหวเปราะบาง และไวต่อการเกิดความเครียดเมื่อไม่สามารถจัดการต่อปัญหาต่าง ๆ ได้เหมือนเดิม ส่งผลให้เกิดปัญหา PTSD ขึ้นมาได้ในผู้ป่วยสมองเสื่อม ยกตัวอย่างปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่อยู่ในสถานบริบาลระยะยาว คือ ผู้ป่วยสูญเสียความจำระยะสั้น (short-term memory) หากระดับความรุนแรงของภาวะสมองเสื่อมนั้นยังไม่รุนแรงมาก ผู้ป่วยมักจะยังไม่เสียความจำระยะยาว (long-term memory) จึงอาจทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่คุ้นเคยกับสถานที่อยู่ปัจจุบัน และส่งผลให้เกิดพฤติกรรมวุ่นวาย ผู้ป่วยอาจตกใจ พยายามหลบหนี หรือเดินเพ่นพ่าน อาละวาดโวยวายว่าถูกกักขังหน่วงเหนี่ยว และพยายามหนีก็เป็นได้ ทั้งนี้ความรุนแรงดังกล่าวขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ระดับความรุนแรงและชนิดของโรคสมองเสื่อมของผู้ป่วย ภาวะโรคทางกายอื่น ๆ ที่เข้ามาแทรกซ้อน และการมีโรคทางระบบประสาทร่วมด้วย รวมถึงระดับความสามารถของผู้ป่วยในการดูแลตนเองที่ลดลง (functional decline) และหากผู้ป่วยมีปัญหาจิตเวช (previous psychiatric disorder) หรือปัญหาบุคลิกภาพมาก่อน (premorbid personality disorder) ก็ยิ่งจะทำให้มีแนวโน้มที่จะเกิดปัญหา PTSD ได้มากขึ้น⁽²⁵⁾

ปัจจัยกระตุ้นให้เกิดปัญหาพฤติกรรมสำหรับผู้ป่วยสมองเสื่อม (รูปที่ 1 และ 2 และตารางที่ 1^(26, 27)) ในบางครั้งอาจดูเหมือนเป็นเรื่องเล็กน้อยได้ ไม่จำเป็นต้องเป็นเรื่องสูญเสียหรือเรื่องใหญ่โต ยกตัวอย่างเช่น การปรับเปลี่ยนสิ่งแวดล้อม การปรับเปลี่ยนกิจวัตรประจำวันไปจากเดิม การเปลี่ยนผู้ดูแล หรือการอยู่ในสถานที่ที่ผู้ป่วยรู้สึกไม่คุ้นเคย ก็ล้วนแล้วแต่เป็นตัวกระตุ้นผู้ป่วยให้เกิดความคับข้องใจ และมีพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไปได้ทั้งสิ้น สาเหตุที่อธิบายได้คือ ปัญหาพฤติกรรมในผู้ป่วยสมองเสื่อมมักเกิดจากขีดจำกัดของความอดทนต่อความเครียดลดลง และความสามารถในการปรับตัวของผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มีต่อสิ่งแวดล้อมลดลง มีความอ่อนเพลียทางร่างกายและจิตใจได้ง่ายขึ้น จึงทำให้เกิดความไม่สมดุล หากผู้ป่วยรายนั้นในตอนที่ยังไม่เป็นสมองเสื่อมก็อาจไม่ได้มีอาการแสดงของพฤติกรรม จิตใจ และอารมณ์ดังกล่าวออกมา เพราะโดยมากผู้ป่วยสมองเสื่อมมักอยู่ในวัยชรา มีความเหนื่อยล้าอ่อนเพลียได้ง่ายกว่าในวัยหนุ่มสาว รวมถึงปัจจัยจากการที่สมรรถภาพสมองที่ถดถอยทำให้ไม่สามารถชดเชยหรือจัดการปรับตัวได้ นอกจากนี้สิ่งกระตุ้นอื่น ๆ ทั้งด้านภายนอก เช่น เสียง แสง ความร้อน ความเย็น การจัดวางข้าวของ ภูมิทัศน์ที่ไม่เอื้ออำนวย หรือปัจจัยกระตุ้นจากภายในตัวผู้ป่วยสมองเสื่อมเอง เช่น ปัญหาสุขภาพกายร่วมกับสมองเสื่อมด้วย มีอาการคัน ระคายเคือง ความเจ็บปวด หรือมีปัญหสุขภาพบางอย่าง เช่น การติดเชื้อ ปัสสาวะคั่ง ถ่ายไม่ออก หรืออาจเป็นอาการกระสับกระส่าย จากปัญหาผลข้างเคียงจากยาที่รับประทานอยู่ หรือจากการรักษาโรคทางกาย เช่น การใส่สายสวนปัสสาวะ หรือการใส่สายให้อาหารก็ได้ โดยหลาย ๆ ปัจจัยนี้มารวมกับปัญหาความต้องการที่ไม่ได้รับการตอบสนอง มีความลำบากในการสื่อสารจึงเกิดเป็นพฤติกรรมหรืออาการออกมา โดยผู้ป่วยอาจแสดงอาการให้เห็นออกมาเป็นอาการตื่นกลัว ตื่นตระหนก หรือวิตกกังวลเกินกว่าเหตุได้ โดยผู้ป่วยอาจแสดงออกเป็นลักษณะหงุดหงิด งุ่นง่าน กระสับกระส่าย ผุดลุกผุดนั่ง เดินไปมา หรืออาจเป็นพฤติกรรมก้าวร้าวข่มขู่ทั้งทางวาจา สบถ หรือทุบตี ทำร้ายร่างกายได้ ซึ่งปัญหาพฤติกรรมที่ทำนายต่อการดูแลของผู้ป่วยสมองเสื่อมเหล่านี้จะส่งผลกระทบต่อความเป็นอยู่ คุณภาพชีวิต การดำรงชีวิตประจำวัน การช่วยเหลือตัวเอง ต้องพึ่งพิงมากขึ้น และมีความต้องการการดูแลในระดับที่สูงขึ้น ส่งผลกระทบต่อสวัสดิภาพ และความสุขของผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้น ๆ รวมถึงสุขภาพจิตของผู้ดูแลด้วยเช่นกัน นอกจากนี้ยังมีต้นทุนทางเศรษฐกิจและบุคคลมากขึ้นในการดูแลรักษาปัญหาพฤติกรรมและอารมณ์ที่มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยสมองเสื่อมนี้ด้วย

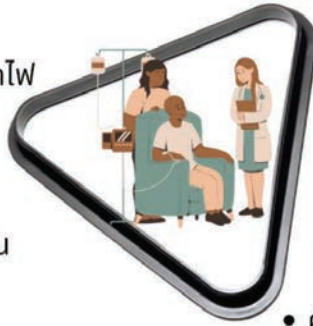


รูปที่ 1. แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการ behavioral and psychological symptoms of dementia ในผู้ป่วยสมองเสื่อม⁽²³⁾

ตารางที่ 1. แสดงตัวอย่างความต้องการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยสมองเสื่อม และพฤติกรรมที่แสดงออกให้เห็น เพื่อทำความเข้าใจพฤติกรรมของผู้ป่วย เนื่องจากทุกพฤติกรรมมักมีความหมายเสมอ และประเด็นที่พบบ่อยคือความต้องการที่ไม่ได้รับการตอบสนองที่เหมาะสม (unmet needs)^(26, 27)

ความต้องการ (needs)	พฤติกรรมที่แสดงออกให้เห็นในผู้ป่วยสมองเสื่อม
ทางร่างกาย: ความสบายทางร่างกาย พื้นฐานปัจจัยสี่ อากาศ อาหาร การนอน ความรู้สึกสบายทางกาย ไม่มีอาการเจ็บปวด	อารมณ์แสดงออกอาจจะหงุดหงิด โกรธ ผู้ป่วยอาจร้องขอโดยระบุ ชัดเจน เช่น หิว ร้องขออาหาร ขอเงิน หรือบอกซ้ำ ๆ ว่าร้อน หรือ หนาว เจ็บ ๆ บ่นอาการทางกายซ้ำ ๆ ปวดหัว ปวดท้อง หรือไม่ได้ระบุชี้ชัด เช่น ขอให้ช่วยด้วย ๆ
ความรู้สึกปลอดภัย	วิตกกังวล ผู้ป่วยพูดว่ากลัว มีอาการเกาะติดตามผู้ดูแลไปทุกที่ หรือ อาจจะเป็นไล่คนที่ไม่คุ้นเคย หรือคนที่ตนเองจำไม่ได้ออกไป มีอาการ ระแวง รู้สึกถูกขัง ต้องหนี
การสัมผัสที่นุ่มนวล	ผู้ป่วยร้องขอจับมือ กอด หรือจับมือแน่น
ความรักและรู้สึกเป็นที่รัก	กลัวถูกทอดทิ้ง ผู้ป่วยร้องขออย่าทิ้งฉันไป อยากได้ความสนใจ ร้องให้ คิดว่าตัวเองเป็นภาระ
ควบคุมสิ่งแวดล้อม เป็นอิสระ เป็นตัวของตัวเอง	ไล่ผู้ดูแลออกไป ห้ามคนเข้ามาในบ้านในห้อง เปิดปิด ทีวี ม่านซ้ำ ๆ จะออกนอกบ้าน อยากทำสิ่งที่เคยทำแต่ก่อน เช่น ขับรถ โกรธที่ถูก ห้ามปรามในการทำบางอย่าง ไม่ต้องการให้ช่วยเหลือดูแลกิจวัตร อารมณ์โกรธเมื่อสิ่งแวดล้อม หรือ ผู้ดูแลไม่ได้ตั้งใจ ดี หยิก
ความสนุกสนาน	ต้องการมีกิจกรรมหรือแกล้งผู้ดูแล ต้องการสำรวจพื้นที่ สงสัยว่ามี อะไรอยู่อีกห้อง อยากไปดู อยากรู้คั่น จะไปทำงาน

- 
- ผู้ดูแล**
- ผู้ดูแลมีความเหนื่อยหมดไฟ
 - เครียด ซึมเศร้า
 - ขาดความรู้ความเข้าใจ
 - ปัญหาด้านการสื่อสาร
 - ความคาดหวังที่ไม่ตรงกัน



สิ่งแวดล้อม 

- ไม่ปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย
- กระตุ้นมาก/น้อย เกินไป
- ว่างเกินไป ไม่มีอะไรทำ
- ขาดตารางกิจวัตรประจำวัน



ผู้ป่วย

- ความต้องการไม่ได้รับการตอบสนอง
- ความเจ็บป่วยทางร่างกาย
- หูตึงไม่ได้ยิน การมองไม่ชัด
- ไม่สามารถสื่อสารออกมาได้ชัดเจน

รูปที่ 2. สรุปแสดงปัจจัยด้านผู้ป่วยสมองเสื่อม ผู้ดูแล และสิ่งแวดล้อม ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อกัน ส่งผลต่อการเกิดปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ และความคิดที่ผิดปกติที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยสมองเสื่อม

แนวทางการประเมินปัญหา BPSD

ในการประเมินปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ ความคิดที่ผิดปกติไปในผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้นมีหลายกรอบแนวคิดที่นิยม ได้แก่ 1. กรอบแนวคิดในการประเมินแบบ ABC ซึ่งเป็นตัวย่อในการวิเคราะห์ปัญหาพฤติกรรมที่พบในผู้ป่วยสมองเสื่อม โดยดูจากการสังเกตสิ่งที่น่าสนใจก่อนปัญหาพฤติกรรมที่จะเกิด (antecedent) พฤติกรรมที่เกิดที่เป็นปัญหา (behavior) และ ผลที่ตามมาของการเกิดพฤติกรรมนั้น ๆ (consequences)⁽²⁸⁾ 2. กรอบแนวคิดในการประเมินแบบ DICE ซึ่งเป็นตัวย่อในการวิเคราะห์ปัญหาพฤติกรรมที่พบในผู้ป่วยสมองเสื่อมเช่นกัน โดยให้อธิบายรายละเอียดปัญหาของพฤติกรรมนั้น (describe) ว่าเกิดอะไรขึ้น ใครทำอะไรที่ไหน เมื่อไร อย่างไร มากน้อยเพียงใด และตามด้วยการสืบเสาะหาสาเหตุ (investigate) ทั้งทางด้านปัจจัยทางด้านชีวภาพ ปัจจัยทางจิตสังคมและสิ่งแวดล้อม (bio-psycho-social) ทั้งจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางรังสีวินิจฉัย รวมถึงการวิเคราะห์ปัจจัยทางจิตสังคมต่าง ๆ ในบริบทของผู้ป่วยแต่ละราย และสร้างแผนการรักษา (create) ทั้งระยะสั้นและระยะยาว จัดการทั้งทางด้านปัจจัยทางชีวภาพ และจิตสังคม สิ่งแวดล้อม โดยการปรับพฤติกรรมโดยไม่ใช้ยา และการใช้ยาในการรักษาปรับพฤติกรรม จากนั้นลำดับต่อมาคือ การติดตามผลของการวางแผนการรักษา (evaluate)⁽²³⁾ 3. กรอบแนวคิดในการประเมินแบบ TIME ซึ่งย่อมาจาก targeted interdisciplinary model for evaluation and treatment of neuropsychiatric symptoms ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 ช่วง ได้แก่ ช่วงการประเมิน registration and assessment phase ช่วงการจัดการกับปัญหา guided reflection phase และช่วงการจัดการและการประเมินผล action

and evaluation phase⁽²⁹⁾ 4. กรอบแนวคิดในการประเมินแบบ IPA ได้แก่ investigate, plan, act โดยใช้ในการประเมินปัญหาพฤติกรรมกระสับกระส่ายก้าวร้าวโดยเฉพาะจากคำแนะนำของ International psychogeriatric association consensus algorithm ปี ค.ศ. 2023⁽³⁰⁾

ทั้งนี้ กรอบแนวคิดในการประเมินปัญหา BPSD ในผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้นมีหลายแนวทาง แต่ล้วนมีจุดประสงค์เดียวกันคือ เพื่อให้การวิเคราะห์ปัญหานั้นครอบคลุม และนำไปสู่การจัดการที่ถูกต้องเหมาะสม โดยในกรอบแนวคิดการประเมินทั้งหลายนั้นจะครอบคลุมด้านการประเมินระดับของปัญหา ความสำคัญ ความถี่ เหตุการณ์ที่เกิด กับใคร ที่ไหน อย่างไร เป็นต้น และนำไปสู่การตั้งคำถามสมมติฐานและพิสูจน์ว่าสมมติฐานนั้นเป็นไปได้มากน้อยอย่างไร จึงนำไปสู่การจัดการที่สอดคล้องกับสมมติฐานนั้น ๆ และติดตามผลว่าดีขึ้นหรือไม่อย่างไร ใช้ได้ผลหรือไม่ ดังนั้นแบบรายงานปัญหา BPSD และแบบประเมินปัญหาพฤติกรรมที่เป็นปัญหานั้นจึงมีความสำคัญในขั้นตอนแรก ในทางคลินิกการใช้ rating scale ก็จะช่วยได้มาก เช่น การใช้ neuropsychiatric inventory-questionnaire (NPI-Q) ซึ่งจะประกอบด้วย 12 หัวข้อหลักของอาการ BPSD ที่พบบ่อยในผู้ป่วยสมองเสื่อม และสามารถบอกความรุนแรง และความรู้สึกเป็นภาระของผู้ดูแลได้

การที่จะประเมินวิเคราะห์ เพื่อนำไปสู่การจัดการปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ ในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่ถูกต้องเหมาะสมนั้น จำเป็นจะต้องระบุให้ได้ก่อนว่าผู้ป่วยนั้นมีภาวะสมองเสื่อมหรือไม่ อยู่ในระดับใด และสมองเสื่อมนั้นเป็นชนิดใด ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว เพราะการทำความเข้าใจตัวโรค ชนิดของสมองเสื่อม จะทำนายถึงอาการ และการดำเนินโรค นำไปสู่การรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม และจำเพาะต่อปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ และความผิดปกติที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยสมองเสื่อมได้ ลำดับต่อมาคือต้องแยกกับภาวะ**สับสนเฉียบพลัน (delirium)** ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหาโรคทางกาย แต่อย่างไรก็ดีปัญหาพฤติกรรมและอารมณ์ที่พบบ่อยในผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้น อาจถูกกระตุ้นได้จากปัญหาสุขภาพร่างกายและมีภาวะสับสนเฉียบพลันทับซ้อนได้เช่นกัน (**delirium on-top dementia**) จากนั้นควรวิเคราะห์ปัญหา BPSD นั้นว่าเป็นชนิดใดบ้าง ซึ่งโดยมากผู้ป่วยมักมีหลายอาการ ทั้งนี้ควรลำดับตามความสำคัญและความหนักใจเป็นภาระของญาติ ตลอดจนความถี่ ความรุนแรงของแต่ละอาการ ระยะเวลาที่เกิดอาการหรือปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ของผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้นเป็นอย่างไร มีปัจจัยใดที่เหนี่ยวนำให้เกิดอาการ หรือมีปัจจัยใดทำให้สภาวะหรืออาการเหล่านั้นดีขึ้นหรือแย่ลง มีความจำเพาะต่อบุคคลหรือไม่ รวมถึงจำเพาะต่อช่วงเวลาที่เกิดอาการหรือไม่ ก็เป็นสิ่งสำคัญที่ต้องทราบในการวิเคราะห์และวางแผนในการจัดการ และเมื่อเกิดปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ที่ผิดปกติไปในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่รบกวนขึ้นมานั้น ทางญาติหรือผู้ดูแลเคยได้ดูแลหรือจัดการอย่างไรไปบ้าง ในการแก้ปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ ที่เกิดขึ้นนั้น ๆ และได้ผลหรือไม่ จากนั้นต้องพยายามสืบค้นหาว่ามีสิ่งใดเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดอาการ โดยเฉพาะปัญหาสุขภาพร่างกาย จิตใจ และสิ่งแวดล้อมที่สัมพันธ์กัน ทั้งนี้ควรแปลผลทุกพฤติกรรมที่เกิดขึ้นนั้นย่อมมีความหมายทั้งสิ้น ควรคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นลำดับแรกสุด ทั้งนี้สามารถให้ญาติหรือผู้ดูแลให้ข้อมูล โดยควรได้จากญาติใกล้ชิด หรือผู้ดูแลที่เป็นบุคลากรทางการแพทย์ และอาจถามตัวผู้ป่วยเองได้ด้วย

การตรวจประเมินคัดกรองทางปัญญา (cognitive assessment)

การตรวจสภาพจิตในผู้สูงอายุนั้นใช้เทคนิคในการสัมภาษณ์เช่นเดียวกับ การสัมภาษณ์ผู้ป่วยจิตเวชทั่วไป แต่จำเป็นต้องให้ความสำคัญและตรวจประเมินภาวะพุทธิปัญญาควบคู่กับสภาวะอารมณ์ร่วมด้วยทุกครั้ง เนื่องจากมีผู้สูงอายุหลายรายมีปัญหาความจำหลงลืม แต่เป็นจากโรคซึมเศร้าในผู้สูงอายุ และไม่ได้เป็นจากสมองเสื่อม จึงจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกแยะออกมาให้ได้ เพื่อดำเนินการรักษาให้ถูกต้อง

ในทางคลินิกนั้นนิยมใช้เครื่องมือตรวจเป็นชนิด rating scale ที่จำเพาะกับผู้สูงอายุ จะมีประโยชน์มากในการตรวจประเมินให้ครอบคลุม เช่น แบบคัดกรองภาวะสมองเสื่อม Chula mental test (CMT)⁽³¹⁾, Thai-mental state examination (TMSE)⁽³²⁾, montreal cognitive assessment scale (MOCA-A)⁽³³⁾ ในผู้ป่วยสูงอายุทั่วไป และ rowland dementia assessment scale (RUDAS) และ MOCA-B⁽³⁴⁾ ในผู้ป่วยที่การศึกษาน้อยกว่าเกณฑ์มาตรฐาน และใช้ Thai geriatric depression scale (TGDS)⁽³⁵⁾ เพื่อช่วยบอกและติดตามการรักษาในผู้ที่มีภาวะซึมเศร้า ซึ่งในผู้ป่วยสูงอายุนั้นรูปแบบของอาการนั้นมักไม่เป็นไปตามปกติ (atypical presentation) ซึ่งมักจะไม่นิยมรับหรือบอกว่าเศร้า แต่จะไม่มีแรง และกังวลมากเกี่ยวกับปัญหาสุขภาพทางกาย ร่วมกันไปกับปัญหาความจำ และปัญหาพุทธิปัญญา รวมถึงความเสื่อมของร่างกายในเรื่องของระบบสัมผัส เช่น การที่ตามองไม่เห็น หูได้ยินไม่ชัดโดยเฉพาะโทนเสียงสูง หรืออาการที่มีประสาทหูเสื่อมก็มักพบร่วมกันไปกับปัญหาความเสื่อมถอยของพุทธิปัญญาและซึมเศร้าด้วยได้เช่นกัน

ทั้งนี้จุดสำคัญอีกจุดหนึ่ง คือ การที่ผู้ตรวจนั้นตัดสินใจว่า ควรเลือกใช้แบบทดสอบใดกับผู้สูงอายุที่มาเข้ารับการตรวจรักษานั้น และหากสงสัยในประเด็นใดควรทำอย่างไรต่อ เพื่อเสาะหาให้ได้ว่าผู้ป่วยมีอาการมีความเสื่อมของสมรรถภาพในแง่ใด หรือมีรอยโรคที่ใดของสมอง ทั้งนี้แต่ละแบบทดสอบก็จะมีจุดติดจุดต่อ ความจำเพาะและความไวต่างกัน รวมถึงเรื่องของระดับการศึกษาที่อาจจะเป็นตัวกวนของค่าคะแนนที่ผู้ป่วยจะทำได้เช่นกัน

หากมีเวลาไม่พอในการตรวจ TMSE, MOCA ในกรณีที่สงสัยปัญหาสมองเสื่อมร่วมด้วย อาจใช้แบบคัดกรองง่าย ๆ ที่ใช้เวลาสั้น ๆ ที่สามารถทำได้ในคนที่อ่านหนังสือไม่ออกหรือมีการศึกษาน้อย เช่น Mini-Cog⁽³⁶⁾ คือ การให้ผู้ป่วยจำคำ 3 คำ (delayed recall) และวาดรูปหน้าปัดนาฬิกา (clock-drawing test) โดยหากเสียทั้งสองอย่างมักมีปัญหาปรีชาปัญญา หรือสมองเสื่อมร่วมด้วย แต่หากเสียเพียงอย่างใดอย่างหนึ่ง อาจต้องให้ทดสอบเรื่องมิติสัมพันธ์ต่อ (spatial ability) เพื่อดูว่ามีปัญหาสมองเสื่อมร่วมด้วยหรือไม่ หรือเสียเพียงส่วนใดส่วนหนึ่งของพุทธิปัญญา (cognitive domain)

อย่างไรก็ดีในการตรวจคัดกรองของแบบทดสอบบางประเภท มักไม่ได้รวมการตรวจประเมินด้าน frontal-subcortical functioning เข้าไปด้วย เช่น TMSE หรือ MMSE-Thai ซึ่งวงจรของ dorso-lateral prefrontal cortex (DLPFC) หรือที่แพทย์ผู้ตรวจมักเรียกโดยย่อว่า “frontal testing” ซึ่งจริง ๆ แล้วจะไม่ใช้เพียงส่วนของ frontal lobe (DLPFC) เท่านั้น แต่จะรวมถึงส่วนของ basal ganglia, thalamus และ white matter tract ในส่วนของ subcortical ด้วย ซึ่งผลตรวจที่ได้มักคาบเกี่ยวผลตรวจที่ผิดปกติ ไม่ได้จำเป็นจะต้องเสียเฉพาะส่วนของ DLPFC เท่านั้น ส่วนวิธีการตรวจในโดเมนนี้ที่สำคัญ ได้แก่ การให้ผู้ผู้ป่วยวาดภาพนาฬิกา (clock drawing test)⁽³⁷⁾ ซึ่งจะทดสอบได้ทั้ง executive และ visuospatial functioning และ

การทดสอบให้ผู้สูงอายุบอกคำที่ขึ้นต้นด้วย ก หรือ ส หรือ อ (F words) ให้ได้มากที่สุดภายใน 1 นาที โดยไม่นับคำซ้ำ ที่เป็นชื่อคนหรือชื่อจังหวัด โดยค่าปกติมาตรฐานที่ควรทำได้จะประมาณ 14 คำขึ้นไปในผู้สูงอายุไทย และต่อมาทดสอบให้ผู้ป่วยสูงอายุบอกชนิดของสัตว์ หรือ ผลไม้ไทย ให้ได้มากที่สุดภายใน 1 นาที โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยอัลไซเมอร์ (alzheimer disease) จะสามารถนึกคำขึ้นต้นด้วยอักษรได้มากกว่าชนิดของสัตว์ แต่ในสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดสมอง (vascular dementia) หรือสมองเสื่อมชนิดอื่น ๆ ที่เสียที่ frontal-subcortical functioning นั้นจะทำคะแนนด้านการบอกชนิดของสัตว์ (animal words) ได้ดีกว่าการนึกคำขึ้นต้นด้วยตัวอักษร หากผู้ป่วยสูงอายุนึกชื่อสัตว์ได้น้อยกว่า 15 คำก็ให้สงสัยว่า ผู้ป่วยมีโรคสมองเสื่อมชนิดอัลไซเมอร์ไว้ด้วย เนื่องจากมีงานวิจัยของต่างประเทศที่สรุปว่าผู้ที่ทำคะแนนได้น้อยกว่า 15 คำใน animal words จะมีโอกาสเป็นโรครมากกว่ากลุ่มควบคุมถึง 20 เท่า⁽³⁸⁾

การทดสอบการลากเส้นต่อตามลำดับตัวเลข (trail making) โดยหากเป็นแต่เฉพาะตัวเลข คือ trails A และหากมีตัวเลขสลับกับตัวอักษรโดยให้ผู้ทดสอบลากสลับกันไปโดยให้มากขึ้นตามลำดับจะเรียกว่า trails B โดยที่คะแนนของ trails B-trails A = “executive score”⁽³⁹⁾ นอกจากนั้นผู้ตรวจควรใช้ frontal assessment battery (FAB)⁽⁴⁰⁾ ร่วมกับการตรวจเพื่อประโยชน์ทางคลินิก เช่น การตรวจความเหมือนความต่าง (abstract thinking) การทดสอบ Go-No-Go และ hand Luria maneuver และตรวจ frontal releasing signs นอกจากนั้นปัญหาของความจำที่เสียมักจะเป็นลักษณะการดึงมาใช้ไม่ได้ แต่พอใบ้จะสามารถตอบได้ถูก (retrieval deficit) ซึ่งหากพบร่วมกับการเสียของ attention concentration และ working memory (ACWM) จะบ่งชี้ถึงปัญหาของ frontal-subcortical functioning

การตรวจร่างกายทั่วไปและตรวจทางระบบประสาท

ควรตรวจร่างกายทุกระบบ รวมถึงระบบประสาทให้ครบถ้วน และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการตามสมควร ตามแนวทางการตรวจคัดกรองและตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นมาตรฐานในผู้สูงอายุของสำนักงานประกันสุขภาพ และการทบทวนประวัติการรักษาเก่า ทบทวนเวชระเบียนที่เกี่ยวข้อง และมองปัญหาปัจจุบันด้วยจะเป็นประโยชน์มากกับการดูแลผู้ป่วยแบบครอบครัว โดยพิจารณาส่งตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ ในผู้สูงอายุอายุทุกรายที่มีปัญหาสมองเสื่อม มีอาการผิดปกติของทางจิตเวช มีโรคทางระบบประสาทเกิดขึ้นใหม่ มีอาการชัดเจนที่ไม่เคยพบมาก่อน หรือมากขึ้นกว่าเดิมมาก เช่น มีภาวะสับสน เพ้อ ซึม หรือการรู้คิดถดถอยลงชัดเจน และเฉียบพลัน และหรือมีอาการทางกายอื่น ๆ ที่ผิดปกติ เช่น มีไข้ ไอ ปวดท้อง อุบัติเหตุ และการได้รับยาบางชนิด สารพิษ หรือสารเสพติดในช่วงใกล้ ๆ กับที่มีอาการผิดปกติ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางรังสีวิทยา

หลักการของการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการคือ การที่แพทย์จะต้องตรวจค้นหาเหตุทางกายที่รักษาได้ (treatable causes) และไม่จำเป็นต้องส่งตรวจกวาดไปทุกชนิด แต่การตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานนั้นก็จำเป็น เพราะว่ามีปัญหา systemic medical disorders ก็อาจทำให้ผู้ป่วยแสดงอาการนำด้วยอาการทางจิตเวชได้ โดยเฉพาะหากผู้สูงอายุที่ไม่เคยมีประวัติจิตเวชมาก่อน ไม่เคยมีปัญหาโรคทางกายที่ชัดเจน และ/หรือไม่เคยตรวจมาก่อน หรือมีข้อสงสัยให้เห็นว่ามีภาวะความเปราะบางสูง (frailty) ยิ่งทำให้ต้องหาเหตุ และส่งตรวจเพิ่มเติม และควรปรึกษาแพทย์เวชปฏิบัติหรือแพทย์อายุรกรรม ควรปรึกษาแพทย์อายุรกรรม

ระบบประสาทหากผู้ป่วยมีอาการเหมือนกับโรคหลอดเลือดสมอง ทั้งนี้ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาบางชนิดก็จำเป็นที่จะต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติมที่จำเพาะต่ออาการหรือยานั้น เช่น การตรวจระดับของยาในเลือด หรือในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยาต้านโรคจิตชนิด typical มานาน ๆ อาจต้องส่งตรวจระดับ prolactin และ/หรือผู้ป่วยที่แพทย์ตั้งใจจะเริ่มการรักษา ก็ควรมีการส่งตรวจที่จำเพาะ เช่น การส่งตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจก่อนให้ยาทางจิตเวช หรือยารักษาสมองเสื่อม เช่น antipsychotic หรือ cholinesterase inhibitor ตัวอย่างอาการแสดง ภาวะโรคที่ต้องนึกถึง และการส่งตรวจเพิ่มเติม แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ตัวอย่างของอาการแสดงในผู้ป่วยจิตเวชสูงอายุ และภาวะโรคที่ต้องนึกถึง และการส่งตรวจเพิ่มเติม

อาการแสดง	ภาวะที่ต้องนึกถึง	การส่งตรวจเพิ่มเติม
ไม่มีเรี่ยวแรง ซึมเศร้า เบื่ออาหาร	Anemia Malnutrition	CBC, albumin
ซึมเศร้า ไม่มีเรี่ยวแรง น้ำหนักขึ้น (+) ผู้ป่วยรับประทานยาลิเทียม	Hypothyroid	TSH
ปัญหาด้านปรีชานปัญญา/ สมองเสื่อม	Hypo/hyperthyroidism & parathyroidism Vitamin deficiencies Cerebrovascular event Neurocognitive disorder	TSH PTH, calcium B12, folate, B1 25-hydroxy vitD Neuroimaging Neuroimaging, LP for CSF Biomarkers if possible
กระสับกระส่าย (akathisia)	Restless legs syndrome Iron deficiency	Ferritin
ปัญหาวงจรการนอนผิดปกติ ง่วงนอน ช่วงกลางวันมากเกินไป อ่อนเพลีย ไม่มีสมาธิ	Sleep apnea	Polysomnography
New onset mania or behavioural change, disinhibition	Hyperthyroidism Frontotemporal dementia Cerebrovascular event Anemia due to B12 deficiency	TFT MRI brain CT/MRI/MRA B12 level
Suspected drug abused	History of drug abused	Screening for specific drug if alcohol; GGT and LFT

TFT: thyroid function test, CBC: complete blood count, TSH: thyroid-stimulating hormone, CSF: cerebrospinal fluid, MRI: magnetic resonance imaging, CT: computed tomogram, MRA: magnetic resonance angiogram, LFT: liver function test, GGT: gamma glutamyl transferase, LP: lumbar puncture

การประเมินปัญหาด้านจิตสังคม และปัญหาทางจิตเวชในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่จำเป็น

ในการประเมินปัญหาด้านพฤติกรรม อารมณ์ ความคิดที่ผิดปกติที่เปลี่ยนแปลงไปของผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้น ก็มีความสำคัญเช่นกันเพื่อให้การประเมินนั้นครอบคลุม สิ่งแรกที่ต้องทราบ คือ การเข้าใจผู้ป่วย ประวัติความเป็นมาของผู้ป่วย เดิมเป็นบุคคลอย่างไร มีพื้นฐานลักษณะนิสัย การประกอบอาชีพ มุมมอง ค่านิยม และสังคมเป็นมาอย่างไร โดยยึดหลักทำความเข้าใจในตัวบุคคลนั้น ๆ และเมื่อเกิดปัญหาผู้ป่วย เคยจัดการอย่างไรในอดีต เคยมีประวัติกระทบกระเทือนทางจิตใจ (psychic trauma) โดยเฉพาะประวัติ ในวัยเด็ก หรือมีประวัติเดิมเป็นโรคจิตเวชมาก่อนหรือไม่ (previous mental health problems) ล้วนแล้ว แต่สำคัญอย่างยิ่งในการประเมินปัญหาพฤติกรรมของผู้ป่วยสมองเสื่อม ทั้งนี้เพื่อนำไปสู่แนวทางในการรักษา ให้ครอบคลุม ถูกต้องเหมาะสม ในด้านจิตสังคม

ประเด็นเรื่องบุคลิกภาพเดิมก่อนที่จะป่วย (premorbid personality) ก็มีความสำคัญต่อการเกิด ปัญหาพฤติกรรม และช่วยเป็นแนวทางในการเข้าหาสื่อสารกับผู้ป่วยสมองเสื่อมได้เช่นกัน เนื่องจาก บุคลิกภาพ นั้นเป็นลักษณะจำเพาะของแต่ละบุคคล ซึ่งมุมมองในการใช้ชีวิต การมองโลก อารมณ์ ทศนคติ ความคิดเห็น ความภาคภูมิใจของผู้ป่วย หรือปฏิสัมพันธ์กับผู้อื่นนั้นมีความสำคัญ แม้ว่าบุคลิกภาพนั้นสามารถเปลี่ยนแปลง ได้ตามเวลา แต่แก่นแท้ หรือส่วนลึกของตัวบุคคลนั้น มักจะยังคงอยู่ แม้ว่าผู้นั้นจะป่วยเป็นสมองเสื่อมแล้ว ก็ตาม ซึ่งปัจจัยเรื่องบุคลิกภาพนี้ เป็นผลรวมจากหลาย ๆ อย่างประกอบเข้าด้วยกันเป็นบุคคลคนหนึ่ง มากน้อยต่างกัน เช่น ปัจจัยทางด้านชีวภาพ ด้านพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม การเลี้ยงดู ค่านิยมของครอบครัว วัฒนธรรมและสังคม แต่ในสมองเสื่อมบางชนิดก็อาจทำให้ผู้ป่วยมีบุคลิกภาพที่ต่างไปจากเดิมอย่างสิ้นเชิงได้ ในบางราย เช่น ในผู้ป่วยที่เป็นสมองเสื่อมชนิดสมองส่วนหน้าและกลีบขมับ (frontotemporal dementia) ซึ่งบุคคลใกล้ชิดมักพบว่า ผู้ป่วยมีนิสัยใจร้อน รอไม่ได้ ก้าวร้าว หรือเมินเฉยโดยอาจจะต่างจากบุคลิกเดิมไป ได้มาก อย่างไรก็ตาม การที่มองว่าผู้ป่วยเป็นปัญหาบุคลิกภาพอยู่เท่าเดิม ก็อาจมีข้อเสียตรงที่กลายเป็น สร้างตราบาปให้กับผู้ป่วย รวมถึงสร้างอคติในผู้ดูแล และทีมดูแลผู้ป่วยได้เช่นกัน ทั้งนี้การที่มีข้อมูลเรื่อง บุคลิกภาพเดิมของผู้ป่วย ใช้มาเป็นปัจจัยประกอบในการทำความเข้าใจผู้ป่วยและวางแผนการดูแลรักษา จะเป็นประโยชน์และทำให้การทำความเข้าใจต่อพฤติกรรมที่แสดงออกของผู้ป่วยนั้นง่ายขึ้นได้ ซึ่งก็ควรประเมิน สอบถามหลายทาง ทั้งจากตัวผู้ป่วยเอง และคนที่รู้จักผู้ป่วยเป็นอย่างดี นอกจากนี้การที่ทราบว่าการตอบสนอง ต่ออุปสรรคหรือความเครียดนั้นผู้ป่วยเคยจัดการอย่างไร ซึ่งอาจมีทั้งการจัดการที่ดี และการจัดการที่ไม่ เหมาะสม ก็จะทำให้เข้าใจพฤติกรรมของผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้น ผู้ป่วยเคยมีประวัติที่มีบาดแผลทางจิตใจ หรือเคย ถูกกระทำ หรือไม่ ทั้งแบบเฉียบพลัน เรื้อรัง หรือแบบซับซ้อน (acute, chronic, complex trauma history) ซึ่งในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติถูกทำร้ายนั้น การมีบาดแผลทางจิตใจมาก่อน อาจจะถูกกระตุ้นความรู้สึกนั้นกลับมา ได้อีกจากเหตุบางอย่าง เช่น กระตุ้นความรู้สึกกลัว เมื่อต้องถูกทำหัตถการเป็นต้น หรือตื่นตกใจง่ายเมื่อ ได้ยินเสียง หรือกลิ่นบางอย่างได้เช่นกัน โดยหากผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้นเคยมีประวัติ PTSD มาก่อนก็อาจทำให้ กลับมามีอาการ หรือเป็นมากขึ้นได้เมื่อผู้ป่วยเป็นสมองเสื่อม⁽⁴¹⁾ และอาจส่งผลให้มีพฤติกรรมวุ่นวาย ตื่นกลัว ได้ ดังนั้นการซักประวัติ ประวัติการบาดเจ็บ หรือมีบาดแผลทางจิตใจ ความรุนแรงในครอบครัวที่ผ่านมาตั้งแต่ วัยเด็ก การประสบอุบัติเหตุ ภัยอันตรายคุกคาม หรือประสบภัยธรรมชาติ ก็มีความสำคัญในการประเมิน และ

นำไปสู่การวางแผนการดูแลจัดการผู้ป่วยด้วยเช่นกัน ส่วนการดูแลเบื้องต้นนั้น ควรทำให้ผู้ป่วยรู้สึกปลอดภัยสบาย และจัดกิจกรรมที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย ตามที่ผู้ป่วยทำได้และสนใจ และหลีกเลี่ยงการทำให้ผู้ป่วยเกิด retraumatized หรือกระตุ้น traumatic escalation ยกตัวอย่างผู้ป่วยที่เคยถูกละเลยทอดทิ้ง และกลัวการถูกทอดทิ้ง อาจจะอาละวาด หรือเกิดอาการตื่นตระหนก เมื่อผู้ดูแลพาไปสถานบำบัด หรือกรณีต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล เพราะกลัวจะถูกปล่อยทิ้งไว้เป็นต้น ดังนั้นความเข้าใจปัญหาด้านสุขภาพจิตในผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้น จำต้องมองจำเพาะแต่ละบุคคล เนื่องจากแต่ละคนก็มีประสบการณ์ในชีวิต มุมมองค่านิยม การเลี้ยงดู ที่ต่างกัน โดยการทบทวนประวัติโรคทางกาย โรคทางจิตเวช ประวัติการที่ศีรษะได้รับการกระทบกระเทือน ปัญหาการใช้สารเสพติด ปัญหาการเลี้ยงดู ความสัมพันธ์ในครอบครัว เศรษฐฐานะ หรือเป็นโรคจิตเวชเดิม เช่นโรคซึมเศร้า โรคอารมณ์สองขั้ว โรคจิตเภท และโรคบุคลิกภาพผิดปกติ ล้วนแล้วแต่มีความสำคัญในการนำมาประกอบเป็นข้อมูลในการวางแผนการจัดการกับปัญหาพฤติกรรมของผู้ป่วยสมองเสื่อมได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

การประเมินบทบาทความสามารถ และการช่วยเหลือผู้ดูแลครอบครัวของผู้ป่วยสมองเสื่อม และให้การสนับสนุนทีมรักษา

การประเมินผู้ดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อม ระดับความสามารถในการจัดการให้ความรู้ความเข้าใจ ปรับทัศนคติ เพิ่มทักษะในการดูแลสื่อสารกับผู้ป่วยสมองเสื่อม ทั้งกับผู้ดูแลและครอบครัวชุมชน นั้นมีความสำคัญมาก โดยเฉพาะปัญหาที่พบได้บ่อยคือ ปัญหาผู้ดูแลเหนื่อยหน่าย ท้อแท้ หหมดไฟ หรือคาดหวังที่ไม่เป็นจริงกับผู้ป่วย ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อทั้งตัวผู้ป่วยสมองเสื่อมเอง และผู้ดูแลผู้ป่วย ทั้งนี้ ทีมแพทย์ผู้รักษาจึงต้องประเมินปัญหาและความเสี่ยงต่าง ๆ ควรเตรียมเป็นทีมผู้รักษาและผู้ดูแล ร่วมมือกันวางแผนเพื่อการช่วยเหลือผู้ป่วย ผู้ดูแลผู้ป่วย ครอบครัว หรือผู้เกี่ยวข้องของผู้ป่วยต่อไป โดยในการประเมินผู้ดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้น มีหลายระดับ ตั้งแต่ผู้ดูแลหลัก ผู้ดูแลรอง หรือครอบครัว กรณีที่อยู่ที่บ้าน หรือทีมเจ้าหน้าที่พยาบาล ผู้ช่วยพยาบาลในสถานบำบัดระยะยาว ซึ่งเน้นการจัดการโดยมีวิธีการแบบแผนที่เหมาะสมจำเพาะกับผู้ป่วยและผู้ดูแลแต่ละรายไป ซึ่งมักได้ผลดี ทั้งยังช่วยเพิ่มทักษะในการแก้ปัญหาของผู้ป่วยได้ โดยรูปแบบของการจัดการที่มีผู้ดูแลและญาติมีส่วนร่วมมักจะได้ผลดีกับตัวผู้ป่วย และหากผู้ดูแลมีความสัมพันธ์ และมีความผูกพันทางอารมณ์ที่ดีกับตัวผู้ป่วยสมองเสื่อม จะเป็นปัจจัยด้านบวกในการดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อม และทำให้ผู้ป่วยสมองเสื่อมมีสุขภาพกายและจิตใจที่ดี และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น เมื่อภาระในการดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมตกอยู่กับผู้ดูแล ดังนั้นผู้ดูแลจึงเป็นกุญแจสำคัญในการจัดการ เพราะปัญหาภาระการดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้นมีความซับซ้อนทั้งในด้านร่างกาย การจัดการความเป็นอยู่ การจัดการปัญหาทางอารมณ์ หรือพฤติกรรมของผู้ป่วยสมองเสื่อม ดังนั้นควรมองเห็นคุณค่าและความสำคัญของผู้ดูแลผู้ป่วยด้วย โดยต้องประเมินและให้การช่วยเหลือทั้งปัญหาสุขภาพกาย และสุขภาพจิตใจ ควรจัดการกับภาวะเหนื่อยหน่าย หหมดไฟ ในผู้ดูแล เพราะโดยมากปัญหาพฤติกรรมอารมณ์ของผู้ป่วยสมองเสื่อมก่อให้เกิดปัญหา เครียด รำคาญใจ เหนื่อยหน่าย ให้กับผู้ดูแล มักจะเป็นปัญหาพฤติกรรม ได้แก่ พฤติกรรมก้าวร้าว กรีดร้อง หรือทำร้ายร่างกาย วุ่นวาย เข้าซี้ การขัดขืนไม่ให้ความร่วมมือในเรื่องต่าง ๆ ทั้งในการดูแลกิจวัตรประจำวัน หรือ

การรับประทานยา การเดินเล่นพักผ่อน ไม่ยอมนอน มีความคิดหลงผิด หวาดระแวง อารมณ์ขึ้นลงผิดปกติ ทั้งนี้จะทำให้ผู้ดูแลเครียด ไม่ได้พักผ่อนเพียงพอ ไม่ได้พบปะเพื่อนฝูง ไม่มีเวลาของตัวเอง มีคุณภาพชีวิตแย่ลง หากเป็นนาน ๆ ทำให้เกิดความเครียดสะสม มีภาวะเหนื่อยหน่าย หดเหี่ยว มีอารมณ์โกรธ คับข้องใจต่อตนเอง หรือต่อการดูแลผู้ป่วยต่อไป อาจมีปัญหาอื่นไม่หลับ ปัญหาสุขภาพอื่น ๆ ตามมา เกิดภาวะซึมเศร้า วิตกกังวลในผู้ดูแลได้ ทั้งนี้มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องอื่น ๆ ขึ้นอยู่กับความสัมพันธ์เก่าก่อนและความสัมพันธ์ปัจจุบันกับตัวผู้ป่วย และความยากง่ายในการดูแลด้วย ในขณะที่เดียวกัน ท่าทีและการตอบสนองของผู้ดูแล ก็มีผลต่อพฤติกรรมของผู้ป่วยเช่นกัน การที่ผู้ดูแลต้องตกอยู่ในภาวะความเครียดนาน ๆ จะส่งผลต่อร่างกาย และพฤติกรรมสุขภาพ ส่งผลต่อภาวะสุขภาพโดยรวมของผู้ดูแลได้ ดังนั้นจึงต้องประเมินภาวะเหนื่อยหน่าย หดเหี่ยว ในผู้ดูแลผู้ป่วย (caregiver burden) ด้วย

การจัดการกับปัญหาประสาทจิตเวชศาสตร์ในผู้ป่วยสมองเสื่อม (BPSD management)

เมื่อประเมินระดับของปัญหาพฤติกรรม ความถี่ ผลกระทบ ความเสี่ยง วิธีการที่เคยจัดการ และปัญหาต่าง ๆ ของผู้ป่วยสมองเสื่อม และผู้ดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมได้ครอบคลุมแล้ว จะพอทำให้ทีมผู้รักษาเข้าใจภาพรวม เห็นสาเหตุของแต่ละปัญหา และสามารถวางแผนการจัดการกับปัญหาพฤติกรรมต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นของผู้ป่วย โดยแก้ไขไปตามแต่ละปัจจัย เพราะทุกพฤติกรรมที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยสมองเสื่อมล้วนมีความหมายทั้งสิ้น

หากพบว่าสาเหตุของปัญหา BPSD ที่เกิดขึ้นนั้น เป็นปัจจัยจากปัญหาเรื่องโรคทางกายที่เกิดขึ้น ความเจ็บปวด ภาวะสับสน เพ้อ ฯลฯ (acute medical conditions) ก็ควรจัดการโดยเร่งด่วน หากเห็นปัญหาที่ผู้ป่วยไม่ได้รับการตอบสนองที่เหมาะสม (unmet needs) ก็ควรตอบสนองจัดการอย่างเหมาะสมกับผู้ป่วย และบริบท หากเป็นจากการที่ผู้ป่วยได้รับการกระตุ้นที่มากหรือน้อยเกินไปจากสิ่งแวดล้อม (overstimulation vs. under-stimulation) ก็ควรจัดกิจวัตรประจำวันให้เหมาะสมกับผู้ป่วย ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยสมองเสื่อมมีขีดจำกัดความอดทนต่อความเครียดไม่เท่าเดิม (lower stress threshold) และจะลดลงเรื่อย ๆ เมื่ออาการของโรครุนแรงขึ้น และอาจมีปัจจัยอื่น ๆ ประกอบด้วย เช่น ปัญหาบุคลิกภาพเดิม การมีโรคจิตเวชอยู่เดิม โดยผสมรวมหลายปัจจัย ปัจจัยเรื่องผู้ดูแลก็มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดปัญหาและการจัดการกับปัญหาเช่นกัน โดยผู้ดูแลร่วมกับทีมผู้รักษาเป็นกุญแจสำคัญในการเชื่อมโยงไปสู่การแก้ไขปัญหาพฤติกรรมต่าง ๆ ของผู้ป่วยด้วยได้เช่นกัน ดังนั้นการที่ผู้ดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมมีปัญหาความเครียดสูง มีภาวะหมดไฟในการดูแลผู้ป่วย (caregiver burnout) ก็ส่งผลต่อการดูแลจัดการผู้ป่วยให้ยากขึ้นด้วยเช่นกัน โดยอาจทำให้การวางแผน การรักษา และการไปปฏิบัติใช้ไม่ได้ผลเท่าที่ควร ดังนั้นจึงควรใส่ใจปัญหาความเครียดของผู้ดูแลด้วย นอกจากนี้ปัจจัยเรื่องสิ่งแวดล้อมที่อาจไม่เหมาะสมเป็นตัวกระตุ้นผู้ป่วยได้ (environmental triggers) ซึ่งเรื่องเล็กน้อยในชีวิตประจำวันก็อาจทำให้เกิดปัญหาความเครียดมาก เกิดความวิตกกังวล หรือเกิดปัญหาพฤติกรรมในผู้ป่วยสมองเสื่อมรุนแรงได้มากขึ้น โดยเฉพาะเมื่อหน้าที่ความสามารถในการดูแลตนเองของผู้ป่วยลดลง ทั้งนี้เป็นเพราะภาวะสมองเสื่อมทำให้ผู้ป่วยมีขีดความอดทนต่อความเครียดกดดันลดลงไปจากเดิมและความสามารถในการแก้ปัญหาได้ไม่เท่าเดิม อาทิ การเปลี่ยนเรื่องที่อาจมองว่าเล็กน้อย เช่น เรื่องการดูแลกิจวัตรประจำวัน

การเปลี่ยนสถานที่อยู่อาศัย อาจกระตุ้นให้เกิดปัญหาพฤติกรรมในผู้ป่วยสมองเสื่อมได้ ดังนั้นในการรักษา ปัญหาพฤติกรรม ความคิด และอารมณ์ที่เปลี่ยนแปลงไปของผู้ป่วยสมองเสื่อนั้น การแก้ไขไม่ได้มีเพียงแนวทางตรงทางเดียว หรือแนวทางเหมือนกันทุกราย จำเป็นต้องวิเคราะห์ปัญหา ประเมินความรุนแรง และจัดการให้เหมาะสมกับผู้ป่วยสมองเสื่อมแต่ละราย ซึ่งในภาพรวมจะแบ่งการจัดการและการรักษาเป็น กลุ่มการรักษาแบบที่ไม่ใช้ยา (non pharmacological treatments) และการใช้ยา (pharmacological treatments) โดยตามคำแนะนำของหลายสถาบัน มักแนะนำให้ใช้วิธีการที่ไม่ใช้ยาเป็นลำดับแรก แต่อย่างไรก็ดีในทางเวชปฏิบัติก็เป็นไปได้ยากที่จะให้การรักษาด้วยวิธีที่ไม่ใช้ยาเพียงอย่างเดียว เนื่องจากผู้รักษาจำเป็นต้องใช้ทักษะในการวิเคราะห์หาสาเหตุ และวางแผนวิธีการจัดการ และการติดตามผล ที่จำเพาะเหมาะสมต่อบุคคลด้วย อย่างไรก็ตามการใช้ยาในการปรับพฤติกรรมนั้นยังไม่ค่อยมีหลักฐานชัดเจนว่า จะทำให้อาการปัญหาพฤติกรรมที่เกิดขึ้นนั้นหายไปได้สิ้นซาก รวมทั้งมีปัญหาเรื่องของผลข้างเคียงจากยาที่จำเป็นต้องคำนึงถึงด้วยเช่นกัน ดังนั้นแม้ว่าจะรักษาด้วยยาที่จำเป็นต้องใช้การรักษาแบบที่ไม่ใช้ยาควบคู่กันไปด้วยเสมอ ทั้งนี้การรักษาโดยไม่ใช้ยาจำเป็นต้องมาก่อน และมีร่วมด้วยเสมอในทุกกรณี โดยอาจจะร่วมกับการใช้ยาก็ได้⁽⁴²⁾

การรักษา BPSD แบบที่ไม่ใช้ยา (non pharmacological treatment)

ในการรักษาปัญหา BPSD โดยการไม่ใช้นั้นมีหลากหลายรูปแบบ โดยแบ่งตามกลุ่มเป้าหมายได้ดังนี้ 1. วิธีการจัดการการรักษาแบบไม่ใช้ยาสำหรับตัวผู้ป่วยสมองเสื่อม 2. การจัดการให้ความรู้ฝึกทักษะวิธีการจัดการกับผู้ดูแล ญาติ และครอบครัวของผู้ป่วยสมองเสื่อม โดยเน้นทั้งปรับทัศนคติในการดูแล ทักษะความรู้ความเข้าใจในการตอบสนอง และจัดการกับปัญหาอารมณ์ ความคิด และพฤติกรรมที่ไม่เหมาะสมของผู้ป่วยสมองเสื่อม 3. การจัดสิ่งแวดล้อมให้เอื้ออำนวยต่อการใช้ชีวิตสำหรับผู้ป่วยสมองเสื่อม

การบำบัดรักษาสำหรับผู้ป่วยสมองเสื่อม (intervention targeting the person with dementia) มีหลายรูปแบบ การสื่อสารเพื่อให้เกิดการบำบัดในแต่ละรูปแบบต้องใช้วิธีการเข้าหาผู้ป่วยอย่างถูกต้อง เช่น การสื่อสารกับผู้ป่วยโดยไม่เข้าหาจากทางด้านข้าง ควรสบตาและอยู่ตรงหน้าระดับสายตาของผู้ป่วย ต้องแน่ใจว่าผู้ป่วยสนใจ เพื่อที่จะสื่อสารให้ผู้ป่วยทำกิจกรรม ภาษาที่ใช้ควรชัดเจน ทั้งคำพูดและภาษาทางกาย ต้องเจือด้วยความโอบอ้อมอารีเข้าใจผู้ป่วย และใช้น้ำเสียงที่เหมาะสมสำหรับพูดคุยกับผู้ใหญ่ ซึ่งจะทำให้การจัดการปัญหาพฤติกรรม และการจัดกิจกรรมต่าง ๆ ได้ผลดี ในการรักษาด้วยการไม่ใช้ยาในผู้ป่วยสมองเสื่อมเพื่อจัดการปัญหาพฤติกรรม อารมณ์นั้น มีหลากหลายวิธี ยกตัวอย่างเช่น การบำบัดเน้นให้ผู้ป่วยผ่อนคลายและกระตุ้นระบบประสาทสัมผัส เช่น การนวด การใช้น้ำมันหอมระเหย การใช้ศิลปะบำบัด การใช้เสียงเพลง เป็นต้น การบำบัดเรื่องของการเพิ่มทักษะในการสื่อสาร การบำบัดพฤติกรรมโดยตรง หรือการจัดกิจกรรมที่มีรูปแบบแบบแผน การปรับเปลี่ยนสิ่งแวดล้อม และการให้ความรู้ทักษะในการจัดการแก้ปัญหากับผู้ดูแลและทีมผู้รักษา⁽⁴³⁾ โดยมีรายละเอียดดังนี้

Reality orientation (ROT) จัดอยู่ในการบำบัดทางจิตสังคมสำหรับผู้ป่วยสมองเสื่อม โดยเป็นการฝึกบำบัดโดยให้ผู้ป่วยสมองเสื่อมรับรู้ วัน เวลา สถานที่ และบุคคลให้ถูกต้อง ให้อยู่กับปัจจุบันตามความเป็นจริง โดยอาจทำเป็นกลุ่มหรือเฉพาะบุคคล โดยจะลดความวิตกกังวลของผู้ป่วยได้ และสามารถ

ชะลอปัญหาเรื่องการรู้คิดที่เสื่อมถอยลง โดยมากควรจัดกิจกรรมเป็นรายวัน จุดมุ่งหมายเพื่อกระตุ้นผู้ป่วยให้รับรู้วัน เวลา สถานที่ อย่างต่อเนื่อง ตามความเป็นจริง พบว่าการใช้วิธี 24 ชั่วโมง (24-hour method) ได้ผลดีกว่า⁽⁴⁴⁾

Schedule activities การจัดกิจกรรมให้ผู้ป่วยโดยจัดรูปแบบที่ชัดเจน โดยมีแบบแผนเป็นกิจวัตร (schedule or routines activities) จะเป็นประโยชน์ต่อตัวผู้ป่วยเอง และลดปัญหาการว่างมากเกินไป หรือการถูกกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อมมากเกินไปได้ เน้นให้ผู้ป่วยได้ทำกิจกรรมตามเวลา⁽⁴⁵⁾ ตอบสนองความต้องการของผู้ป่วย และได้ทำกิจกรรมที่มีความหมาย (meaningful activities) หรืออาจทำกิจกรรมที่ทำให้เกิดความสนุกเพลิดเพลินกับตัวผู้ป่วย (recreational activities) ซึ่งจะส่งเสริมการทำงานของสมอง และทักษะในการสื่อสาร การเข้าสังคม เพิ่มความรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง เพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยสมองเสื่อมได้ด้วย และสามารถลดอาการกระสับกระส่าย ซึ่งกิจกรรมอาจจะเป็นอะไรก็ได้ที่ผู้ป่วยถนัดหรือสนใจ เช่น การหันเหความสนใจของผู้ป่วยที่กำลังหงุดหงิดกระสับกระส่ายให้ไปเดินในสวน การวาดรูป การทำงานศิลปะ การทำงานฝีมือ การทำอาหาร การเล่นเกม การเล่นกับสัตว์เลี้ยง เป็นต้น⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾

Reminiscence therapy การบำบัดโดยเน้นการระลึกถึงความทรงจำที่ดีในอดีต ซึ่งเป็นที่นิยมในผู้ป่วยสูงอายุที่มีสมองเสื่อม โดยเป็นการจัดกิจกรรมบำบัดจากการทบทวนระลึกถึงความหลังของผู้ป่วย เน้นพูดคุย หรือมีกิจกรรม หรืออุปกรณ์ต่าง ๆ เพื่อช่วยรำลึกถึงเหตุการณ์ หรือประสบการณ์ที่ดีที่เคยผ่านมา เช่น อาจมีรูปภาพ และมีความหมายต่อตัวผู้ป่วยในอดีต เพื่อกระตุ้นความรู้สึก ความทรงจำที่ดี ส่งเสริมคุณค่าและพลังด้านบวกต่อตนเอง ทั้งนี้การที่ผู้ป่วยได้แบ่งปันประสบการณ์ที่ดีของตนเองในอดีต สามารถระลึกและถ่ายทอดให้กับผู้อื่นได้ จะช่วยกระตุ้นความจำ และทำให้ผู้ป่วยมีปฏิสัมพันธ์ต่อผู้อื่นดีขึ้น มีการศึกษาพบว่าการบำบัดชนิดนี้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีปัญหาอารมณ์ซึมเศร้า วิดกกังวล แต่อาจไม่ได้ผลชัดเจนในปัญหาพฤติกรรมอื่น⁽⁴⁹⁾

Validation therapy การบำบัดโดยการหาความหมายของพฤติกรรมและอารมณ์ที่ผู้ป่วยแสดงออกมา ซึ่งเชื่อว่าทุกพฤติกรรมที่แสดงออกมาแล้วแต่มีความหมายอยู่ทั้งสิ้น โดยเกิดจากปมในอดีตที่ไม่สามารถแก้ไขหรือก้าวข้ามผ่านไปได้ ซึ่งการทำความเข้าใจความหมายที่แฝงอยู่ในพฤติกรรมเหล่านั้นจะช่วยให้แก้ปัญหที่เกิดขึ้น ณ ปัจจุบันของผู้ป่วยได้ และทั้งยังช่วยลดความทุกข์ทรมานใจของผู้ป่วยที่เก็บมาเป็นเวลานานได้ด้วย⁽⁵⁰⁾

Simulated presence therapy จุดประสงค์ของการบำบัดชนิดนี้เพื่อให้ผู้ป่วยคุ้นเคยกับสิ่งแวดล้อม และลดความเครียดวิตกกังวล โดยสำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในสถานบำบัดอาจไม่คุ้นชิน โดยอาจจัดทำวิดีโอ หรืออัดเสียงที่เป็นลักษณะเสมือนว่า ผู้ดูแล ญาติ คนที่ผู้ป่วยสนิท กำลังพูดคุยโต้ตอบกับผู้ป่วย โดยอาจเป็นเสียงสนทนา หรือเป็นการพูดเพื่อให้ผู้ป่วยสบายใจ ซึ่งขึ้นกับบริบทของผู้ป่วยด้วย และเปิดให้ผู้ป่วยฝึกการสนทนาหรือโต้ตอบ ทั้งนี้ก็อาจช่วยลดปัญหาความวิตกกังวล หรือความเหงาไปได้บ้าง อย่างไรก็ตามก็ยังมีบางการศึกษาแย้งว่าอาจทำให้ผู้ป่วยสมองเสื่อมแย่ลงได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการสมองเสื่อมรุนแรง⁽⁵¹⁾

Aromatherapy เป็นการบำบัดด้วยการกระตุ้นประสาทสัมผัส โดยใช้น้ำมันหอมระเหย สามารถลดความวิตกกังวล ความหงุดหงิด ร้อนรนของผู้ป่วย โดยอาจใช้เป็นรูปแบบ ทา สูดดม ผสมน้ำอาบ นวด และ

มีหลากหลายกลืนพบว่าช่วยให้ผู้ป่วยผ่อนคลายได้⁽⁵²⁾

Massage therapy การบำบัดด้วยการนวด การนวดฝ่ามือหรือฝ่าเท้า การสัมผัสที่เหมาะสม เน้นให้ผู้ป่วยรู้สึกสบาย ผ่อนคลาย โดยการนวดที่เหมาะสมสามารถลดความเครียด วิตกกังวล ซึมเศร้าของผู้ป่วยสมองเสื่อมได้⁽⁵³⁾

Acupuncture การบำบัดด้วยฝังเข็ม ก็เป็นการบำบัดอีกวิธีหนึ่ง ซึ่งแม้อาจใช้ไม่ได้กับผู้ป่วยสมองเสื่อมทุกราย รวมทั้งไม่ได้มีผลงานวิจัยรองรับในการดูแลสมองเสื่อม ทั้งนี้การฝังเข็มเป็นที่นิยมมากขึ้นในผู้ที่รักษาด้วยแพทย์ทางเลือก (alternative medicine) ในผู้ป่วยบางรายอาจได้ผลดีในเรื่องของการบรรเทาให้ผู้ป่วยรู้สึกผ่อนคลาย และสบายขึ้นจากการที่มีกล้ามเนื้อหดเกร็ง แต่อาจเพิ่มความกลัววิตกกังวลในผู้ป่วยได้เช่นกัน⁽⁵⁴⁾

Snoezelen เป็นการรักษาบำบัดโดยให้ผู้ป่วยเข้าไปในห้อง Snoezelen โดยเป็นห้องที่ประกอบไปด้วยสิ่งแวดล้อมที่กระตุ้นประสาทสัมผัสในหลาย ๆ ด้าน ของผู้ป่วย เช่น แสง สี พื้นผิวสัมผัสที่แตกต่างกัน และกลิ่น โดยมีดนตรีและโอโรมา เพื่อกระตุ้นระบบประสาทสัมผัสของผู้ป่วยไปพร้อม ๆ กัน (**multisensory stimulation, MSS**) อย่างไรก็ตามการใช้ห้อง Snoezelen อาจไม่ได้ผลในผู้ป่วยสมองเสื่อมบางราย โดยเฉพาะรายที่อาการเป็นรุนแรงมากแล้ว พบว่าการบำบัดด้วยการกระตุ้นระบบประสาทสัมผัสของผู้ป่วยหลาย ๆ อย่างนั้นช่วยลดการสับสนของผู้ป่วยได้ แต่จะไม่ลดอาการทางจิต อาการก้าวร้าวที่รุนแรง จึงไม่แนะนำสำหรับผู้ป่วยสมองเสื่อมที่อยู่ในขั้นอาการรุนแรงแล้ว^(55, 56)

Light therapy การรักษาด้วยแสงสว่าง ทั้งนี้ในผู้ป่วยสมองเสื่อมมักมีปัญหาสับสนตอนเย็น ๆ (sundowning) และมีปัญหาเรื่องวงจรการนอนที่ผิดปกติไป (sleep disturbance) มักเป็นปัญหาที่สร้างความลำบากในการดูแล ซึ่งการใช้การบำบัดด้วยแสงสว่างนั้นจะช่วยลดอาการเหล่านี้ได้ ช่วยปรับวงจรการนอนให้กลับมาสู่ปกติ โดยแสงสว่างจะมีผลต่อสารเมลาโทนินที่ช่วยเรื่องการนอน การบำบัดทำโดยเปิดหลอดไฟให้ความเข้มของแสงอยู่ที่ 2,000-10,000 ลักซ์ โดยให้ผู้ป่วยได้โดนแสงนานครั้งละ 30-120 นาที ซึ่งในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่เคยมีปัญหาซึมเศร้าตามฤดูกาล (seasonal depression) ก็จะตอบสนองดีกับการรักษาด้วยแสงสว่างนี้⁽⁵⁷⁾

Music therapy ดนตรีบำบัด การที่ผู้ป่วยสมองเสื่อมได้รับการบำบัดด้วยเสียงดนตรีที่ตนเองชอบ อาจจะเป็นเพลงบรรเลงหรือเพลงสวดมนต์ก็ได้เช่นกัน สามารถลดความรู้สึกรุนแรง วิตกกังวล กระสับกระส่าย หงุดหงิด ก้าวร้าวได้ ซึ่งอาจไม่ได้อธิบายได้ด้วยกลไกทางสมองว่าดนตรีมีผลอย่างไร แต่การบำบัดด้วยดนตรีสามารถช่วยให้ผู้ป่วยสมองเสื่อมบางรายผ่อนคลาย และลดปัญหาพฤติกรรมก้าวร้าวลงได้ อย่างไรก็ตามก็อาจใช้ไม่ได้ผลในผู้ป่วยบางราย⁽⁵⁸⁾

Physical activities or exercise การจัดกิจกรรมทางร่างกายหรือการออกกำลังกาย เป็นประโยชน์มากในผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหาสมองเสื่อม โดยการที่ผู้ป่วยได้ฝึกเดิน มีกิจกรรมทางร่างกาย ไม่นิ่ง ๆ นอน ๆ ก็จะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น รวมทั้งสุขภาพกายที่ดีขึ้นด้วย ทั้งนี้พบว่า การออกกำลังกาย หรือการที่มีกิจกรรมทางร่างกายจะเป็นปัจจัยส่งผลดีต่อสุขภาพของผู้ป่วยสมองเสื่อม และช่วยเรื่องการจำกัดการเคลื่อนไหวที่นำไปสู่ปัญหาต่าง ๆ เช่น ข้อติด การที่ผู้ป่วยเคลื่อนไหวได้ดี เดินทรงตัวได้เอง มีความแข็งแรงของ

กล้ามเนื้อ จะเป็นปัจจัยป้องกันอันตรายจากการหกล้ม และช่วยเรื่องอารมณ์ จิตใจ และลดความกระสับกระส่าย วิตกกังวลในผู้ป่วยได้ด้วย ทั้งนี้ในการจัดกิจกรรมออกกำลังกายของผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหาสมองเสื่อม ควรจัดทำทางและกิจกรรมให้เหมาะสมกับผู้ป่วย และควรป้องกันระวังการบาดเจ็บจากการออกกำลังกายด้วย⁽⁵⁹⁾

Cognitive stimulation การบำบัดวิธีนี้เน้นการฝึกการกระตุ้นสมอง และการรู้คิด โดยผ่านกิจกรรมหลากหลายที่มีความหมาย โดยอาจจัดเป็นกิจกรรมรายบุคคลหรือเป็นกิจกรรมกลุ่มก็ได้ โดยจะกระตุ้นสมรรถภาพของสมองของผู้ป่วยได้ในหลาย ๆ ส่วนขึ้นกับกิจกรรม เพิ่มส่งเสริมทักษะทางสังคม ปรับอารมณ์ พฤติกรรม และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยสมองเสื่อม โดยในกลุ่มการบำบัดฝึกกระตุ้นสมองนี้ ซึ่งอาจรวม reality orientation เช่น ฝึกบำบัดโดยให้ผู้ป่วยสมองเสื่อมรับรู้ วัน เวลา สถานที่ และบุคคลให้ถูกต้อง และอยู่กับปัจจุบันตามความเป็นจริง เช่น กิจกรรมอ่านหนังสือพิมพ์ กิจกรรมบำบัดด้วยการระลึกความหลัง ศิลปะบำบัด เช่น การวาดรูป ระบายสี การทำงานศิลปะ การจัดงานฉลองตามเทศกาล การเล่นเกมต่าง ๆ เกมไพ่ เกมทายคำ เกมเศรษฐี โดยสามารถปรับให้เหมาะสมกับบุคลิก ความสนใจ วัฒนธรรม และค่านิยมของผู้ป่วยได้ ทั้งนี้กิจกรรมเหล่านี้ผู้ดูแลผู้ป่วยสามารถเข้าร่วมได้ ซึ่งกิจกรรมเหล่านี้จะช่วยได้มากในผู้ป่วยที่มีสมองเสื่อมระยะเริ่มต้นถึงปานกลาง นอกจากนี้มีการทำบำบัดที่จำเพาะลงไปอีกคือ การฝึกทักษะสมรรถภาพของสมองตามที่บกพร่อง (cognitive training) ซึ่งจะช่วยให้สมรรถภาพสมองในด้านที่ฝึกฝนบำบัดนั้นดีขึ้น โดยจัดกิจกรรมที่จำเพาะต่อปัญหา และด้านที่เสีย เช่น หากมีอาการหลงลืมจากการเสีย working memory หรือ attention ก็จะมีการใช้เทคโนโลยีเข้าช่วยในการฝึกสมาธิเพิ่มของผู้ป่วยในรูปแบบของการเล่นเกม อาจมีการตรวจวัดคลื่นสมองในขณะที่ผู้ป่วยทำ tasks นั้นๆ การบำบัดอีกประเภทคือ การฟื้นฟูสมรรถภาพสมอง (cognitive rehabilitation) โดยเน้นการฟื้นฟูในส่วนของสมรรถภาพที่เสียไปของผู้ป่วย รวมถึงหน้าที่การดูแลที่เคยทำได้ด้วย โดยอาจจัดฝึกเป็นกิจกรรมในการช่วยเหลือดูแลตนเองในส่วนที่ผู้ป่วยสมองเสื่อมที่สมรรถภาพบกพร่องไปในด้านนั้น ๆ เช่น การหลงทิศทาง การฝึกให้ผู้ป่วยที่มีอาการหลงทิศทาง สามารถดูแลจัดการตนเองได้ในการใช้ชีวิต (navigate) ในสถานบำบัด^(60, 61)

Animal-assisted therapy การบำบัดด้วยการใช้สัตว์เลี้ยง มีการค้นพบว่า การมีปฏิสัมพันธ์กับสัตว์เลี้ยง จะช่วยเรื่องอารมณ์ สุขภาพจิต ลดความเครียด ซึมเศร้า วิตกกังวลได้ดี ทำให้ผู้ป่วยสมองเสื่อมรู้สึกผ่อนคลาย สัตว์เลี้ยงเหล่านี้ยังช่วยผู้ป่วยให้สามารถแสดงออกทางอารมณ์ได้ดีขึ้น เพิ่มความรู้สึกผูกพันและมีความสุข แม้ว่าจะใช้ไม่ได้ในผู้ป่วยสมองเสื่อมทุกราย แต่ก็มีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย ทั้งนี้ต้องเป็นสัตว์เลี้ยงที่ฝึกหรือเชื่องพอที่จะเข้ากับผู้ป่วยสมองเสื่อมได้ และต้องคำนึงถึงเรื่องความปลอดภัย และความสะอาดด้วยเช่นกัน⁽⁶²⁾

Robot-assisted therapy เนื่องจากข้อจำกัดของสัตว์เลี้ยงซึ่งเป็นสิ่งมีชีวิต จึงมีการใช้เทคโนโลยีเข้ามาช่วย เป็นการใช้นุ่นยนต์เพื่อช่วยบำบัดผู้ป่วยสมองเสื่อม โดยมีจุดประสงค์ให้เกิดปฏิสัมพันธ์ เกิดความสนุก ช่วยเหลือทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจสำหรับผู้สูงอายุ อาจใช้นุ่นยนต์สัตว์ก็ได้เช่นกัน ที่มีใช้ในสถานบำบัดหลายที่ ได้แก่มีนุ่นยนต์แมวน้ำ (paro)⁽⁶³⁾ นุ่นยนต์หมา แมว หรือนุ่นยนต์ที่เป็นคนเพื่อช่วยเหลือผู้ป่วยสูงอายุ โดยมีทั้งพูดคุยโต้ตอบ ช่วยให้คลายเหงา ฝึกเรื่องการสนทนา ใช้ภาษา ในบางรุ่นก็สามารถช่วยติดตามเส้นรอบวงหรือแจ้งเตือนไปยังผู้ดูแลได้ เมื่อผู้สูงอายุหกล้ม^(64, 65)

นอกจากการบำบัดกับผู้ป่วยโดยตรงข้างต้นแล้ว การให้ความรู้ ปรับทัศนคติ และฝึกทักษะในการดูแลจัดการกับผู้ป่วยสมองเสื่อม (caregiver education) ก็เป็นส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการดูแลผู้ป่วยสมองเสื่อมด้วย ผู้ดูแลมีบทบาทสำคัญในการจัดการปัญหาพฤติกรรมของผู้ป่วยสมองเสื่อมได้อย่างมาก

ประเด็นสุดท้ายในการบำบัดรักษาโดยการไม่ใช้ยาสำหรับผู้ป่วยสมองเสื่อม คือ การจัดสิ่งแวดล้อมให้เหมาะสม ช่วยเหลือในการใช้ชีวิตกับผู้ป่วยสมองเสื่อม และการวางแนวทางสนับสนุนต่าง ๆ ในการจัดการกับปัญหาพฤติกรรมของผู้ป่วยสมองเสื่อม ซึ่งในผู้ป่วยสมองเสื่อมมักจะปรับตัวกับสิ่งแวดล้อมได้ไม่เหมือนเดิม โดยเฉพาะหากไม่คุ้นเคย ก็อาจเกิดอันตรายได้โดยง่าย ดังนั้นจึงควรป้องกัน การปรับสิ่งแวดล้อมให้เข้ากับผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้นง่าย และดีกว่าการที่พยายามปรับให้ผู้ป่วยสมองเสื่อมเข้ากับสิ่งแวดล้อมที่ไม่เอื้ออำนวย โดยควรจัดสิ่งแวดล้อมให้เอื้ออำนวยต่อการใช้ชีวิตของผู้ป่วยสมองเสื่อม (dementia-enabling environment) ให้ได้มากที่สุด เพื่อที่จะช่วยให้ผู้ป่วยสมองเสื่อมได้ช่วยเหลือตัวเองง่ายขึ้น และคงสมรรถภาพความสามารถในการดูแลตนเองมากเท่าที่จะทำได้ จะได้ลดความเครียดและความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรายได้ด้วยเช่นกัน เนื่องจากความสามารถของสมอง ความจำ การคิดวิเคราะห์ การตัดสินใจแก้ปัญหา ของผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้นลดลง จะทำให้การเรียนรู้หรือการปรับตัวให้เข้ากับสิ่งแวดล้อมเป็นไปได้ยากมากขึ้น ดังนั้นจึงแนะนำให้ปรับสิ่งแวดล้อมให้เหมาะสมกับผู้ป่วย เพื่อป้องกันภัยอันตราย ที่อาจเกิดขึ้นทั้งต่อตัวผู้ป่วย ผู้ดูแล และครอบครัว และยังช่วยให้ผู้ป่วยรู้สึกสบาย และกระตุ้นให้เกิดความสามารถในการช่วยเหลือตัวเองได้อย่างเหมาะสม ส่งผลให้ผู้ป่วยสมองเสื่อมมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้ด้วย ทั้งนี้ในผู้สูงอายุที่มีปัญหาพฤติกรรม การปรับสิ่งแวดล้อมให้เข้ากับผู้ป่วยจะสามารถช่วยให้ผู้ป่วยลดความวิตกกังวล และสามารถลดปัญหาพฤติกรรมต่าง ๆ ได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม การปรับสิ่งแวดล้อมนั้นก็ควรจะให้เหมาะสมกับบริบทของผู้ป่วยสมองเสื่อมในแต่ละราย ทั้งนี้การจัดสิ่งแวดล้อมที่เป็นมิตรต่อผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้น มีความสำคัญและมีรายละเอียดปลีกย่อยต่าง ๆ เช่น การจัดแสงสว่างที่เพียงพอ ระดับเสียง อุณหภูมิ ความชื้นที่เหมาะสม การสร้างความง่ายก่อให้เกิดความคุ้นชินในการใช้ชีวิตในสิ่งแวดล้อมที่ผู้ป่วยอาศัย โดยจัดวางของของผู้ป่วยคุ้นเคย ซึ่งการที่สิ่งแวดล้อมเหมาะสม จะทำให้ผู้ป่วยสมองเสื่อมดูแลจัดการตัวเองได้มากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีความรู้สึกเป็นตัวเอง มีความรู้สึกมั่นใจมากขึ้น มีความปลอดภัย สะดวกสบาย และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ ทั้งนี้การจัดสิ่งแวดล้อมที่เหมาะสมกับผู้ป่วยสมองเสื่อมนั้นไม่ได้จำเป็นเฉพาะในสถานบำบัดเท่านั้น ควรคำนึงหลายประการให้เอื้อต่อรูปแบบการใช้ชีวิตของผู้ป่วยสมองเสื่อม ตั้งแต่ผังที่ไม่ซับซ้อน การวางตำแหน่งสิ่งของเครื่องใช้ให้เหมาะสมกับการใช้งาน การมีราวจับ เครื่องช่วยเหลือ ป้ายบอกที่เห็นชัดเจน เข้าใจง่าย ไม่รก หรือติดตั้งระบบรักษาความปลอดภัย การแจ้งเตือนผู้ดูแลเมื่อผู้ป่วยหกหล่มหรือออกนอกบริเวณ การมีแสงสว่างที่เพียงพอให้เหมาะสมกับเวลา และวัสดุของสิ่งของเครื่องใช้ที่เป็นมิตรกับผู้สูงอายุที่มีปัญหาสมองเสื่อม ขนาดเฟอร์นิเจอร์ที่เหมาะสมกับผู้ป่วย รวมถึงวัสดุของพื้น เช่น กันลื่น หรือพื้นอิเล็กทรอนิกส์ ผืนน้ ฯลฯ เป็นต้น ในปัจจุบันมีการใช้เทคโนโลยีเข้ามาช่วยเหลือผู้ป่วยสมองเสื่อมในการใช้ชีวิตมากขึ้น ซึ่งก็จะลดปัญหาพฤติกรรม ลดความเสี่ยง และเพิ่มความปลอดภัยได้ด้วยเช่นกัน ยกตัวอย่างเช่น ระบบสัญญาณเรียกผู้ดูแล การติดตั้งเซนเซอร์เมื่อผู้ป่วยลุกออกมาเดินในเวลากลางคืน มีเซนเซอร์ไฟ ทั้งนี้การประเมินสิ่งแวดล้อมของผู้ป่วยสมองเสื่อมก็สำคัญเช่นกัน อาจใช้เครื่องมือหรือเทคโนโลยีเข้าช่วยด้วยได้

การรักษา PTSD ด้วยการใช้ยา (pharmacological treatment)

การบำบัดรักษาด้วยยา (pharmacological treatment) ก็มีความสำคัญเช่นกัน เมื่อวางแผนจัดการปัญหาพฤติกรรม อารมณ์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยสมองเสื่อมด้วยวิธีไม่ใช้ยาแล้ว เมื่อประเมินติดตามผู้ป่วยสมองเสื่อมในแต่ละขั้นตอน ประเมินความเสี่ยง และความจำเป็น โดยต้องวิเคราะห์เสมอด้วยว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ยาร่วมด้วยหรือไม่ หากคิดว่าจำเป็นหรืออาจมีประโยชน์ร่วมด้วย สามารถใช้การรักษาด้วยยาร่วมด้วยกันได้ เพื่อให้การรักษาได้ผลดีขึ้น⁽⁶⁶⁾ แต่อย่างไรก็ดีการรักษาด้วยยาอาจไม่สามารถควบคุมอาการ PTSD ได้ทั้งหมดหรือเสมอไป การใช้ยาต้องคำนึงถึง อาการที่ต้องการรักษาด้วยยา (targeted symptoms) ประสิทธิภาพในการรักษา (efficacy) ผลข้างเคียงของยา (adverse effect) และปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาที่ผู้ป่วยรับประทาน (drug-drug interactions)^(67,68) ซึ่งโดยมากผู้ป่วยสมองเสื่อมมักมีโรคประจำตัว และรับประทานยาหลายชนิดอยู่แล้ว ต้องระวังปัญหาการให้ยาซ้ำซ้อน และควรต้องประเมินระดับของความเปราะบางของผู้ป่วยด้วย เนื่องจากหากผู้สูงอายุที่มีภาวะเปราะบางผู้สูงอายุ (frailty) อาจเกิดผลข้างเคียงจากยาได้มากขึ้นและรุนแรงนำไปสู่ความเสี่ยงต่อการเกิดอุบัติเหตุ หกล้ม และเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย โดยในกลุ่มนี้ควรเริ่มต้นให้ยาน้อย ๆ และค่อย ๆ เพิ่มขนาดเท่าที่ผู้ป่วยรับได้ ควรมีการติดตามใกล้ชิด สม่ำเสมอ อาจตรวจระดับของยา หรือตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นและเกี่ยวข้องกับยานั้น หากปัญหา PTSD นั้นหายดีแล้ว ก็สามารถพิจารณาลดหรือหยุดยาได้⁽⁶⁹⁾ โดยยาในการรักษา PTSD แบ่งได้ ดังนี้

Cholinesterase inhibitors (AChEIs) และยา NMDA antagonists⁽⁷⁰⁾ จุดมุ่งหมายของยาในกลุ่มนี้คือ เพื่อเพิ่มสมรรถภาพของการรู้คิด (enhancing cognition) ซึ่งจะมีผลต่อตัวโรคสมองเสื่อม และปัญหาพฤติกรรม ความจำได้ ทั้งนี้ปัจจุบันยังไม่มียาที่สามารถรักษาอาการสมองเสื่อมให้หายขาด กลับมาดีอย่างเดิมได้ อย่างไรก็ตามจากการที่มีการศึกษาวิจัยกันทั่วโลก ก็มีความหวังว่าอนาคตอาจพบยาที่ป้องกันโรคสมองเสื่อม สามารถทำให้ระดับการรู้คิด และสมรรถภาพของผู้ป่วยกลับมาดีได้เหมือนเดิม

ยากลุ่ม AChEIs ได้แก่ donepezil, rivastigmine และ galantamine ซึ่งยาจะไปยับยั้งตัวเอนไซม์ acetylcholinesterase ซึ่งมีหน้าที่ทำลายสารสื่อประสาทชนิดอะซิติลโคลีน เพราะตัวโรคสมองเสื่อม โดยเฉพาะชนิดอัลไซเมอร์ ผู้ป่วยจะขาดเซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิก ทำให้สมรรถภาพจำไม่ดี rivastigmine จะยับยั้ง butyrylcholinesterase ด้วย ซึ่งทั้ง acetylcholinesterase และ butyrylcholinesterase นั้นมีหน้าที่กำจัด acetylcholine ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จะลดการทำลาย ส่งผลให้เพิ่มระดับของสารสื่อประสาทชนิด acetylcholine ซึ่งจะมีผลต่อสมรรถภาพจำของผู้ป่วย มีหลักฐานว่ายานี้สามารถลดการเสื่อมลงของระดับการรู้คิดได้ประมาณ 6 เดือน และช่วยชะลอการที่ผู้ป่วยจะถูกส่งไปอยู่สถานบำบัดได้ด้วย อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้มีปัญหาเรื่องผลข้างเคียงหลายประการที่ต้องคำนึงถึง และพิจารณาด้วยเช่นกัน เนื่องจากการเพิ่มสารสื่อประสาทโคลิเนอร์จิก ส่งผลต่อระบบทางเดินอาหารได้ ผู้ป่วยอาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว เบื่ออาหาร (gastrointestinal side effects) ซึ่งจะเป็นปัญหาได้มากหากผู้ป่วยน้ำหนักน้อยอยู่แล้ว (underweight) และที่ผู้สูงอายุมีภาวะเปราะบาง อีกปัญหาหนึ่งของการได้ AChEIs นี้จะกระทบต่อการนอนในช่วง REM sleep ของผู้ป่วย ซึ่งอาจทำให้หลับไม่หลับ หรือมีอาการฝันเสมือนจริง (vivid dreams) หรือฝันร้ายได้ (nightmares) อาการอื่น ๆ ที่เกิดได้จากยากลุ่มนี้ คือ อาการเป็นตะคริว (muscle cramps) และ

ปัญหาการกลั้นปัสสาวะ (urinary incontinence) ซึ่งป้องกันปัญหาผลข้างเคียงจากยาในกลุ่มนี้จำเป็นต้องค่อย ๆ ให้ยาขนาดน้อย ๆ ก่อน และค่อยๆเพิ่มทีละช้า ๆ และต้องระวัง ไม่ควรให้ในผู้ป่วยที่เป็น แผลในกระเพาะอาหารที่เคยมีเลือดออกรุนแรง โรคหอบหืดที่ควบคุมไม่ได้ โรคต่อหินนมแคบ และปัญหาเรื่องโรคหัวใจ เช่น left bundle branch block, sick sinus syndrome และผู้ป่วยเหล่านี้หากได้รับ AchEIs แล้ว ก็ไม่ควรได้รับยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic เช่น oxybutynin, benztropine, trihexyphenidyl เพราะจะมีผลต่อประสิทธิภาพของยา⁽⁷⁰⁻⁷³⁾

NMDA antagonists ยาในกลุ่มนี้คือ memantine เนื่องจากสารสื่อประสาทกลูตาเมทมีความสำคัญต่อการสร้างความจำ (long-term potentiation and memory formation) ซึ่งกลไกนี้ต้องการการปล่อยสารสื่อประสาทชนิดกลูตาเมทที่ช่องว่างระหว่างเซลล์ประสาทเป็นช่วง ๆ ซึ่งการที่มีสารสื่อประสาทชนิดกลูตาเมทสูงและมากเกินไป จะทำลายเซลล์ประสาท ซึ่งยา memantine จะไปขัดขวางการหลั่งของกลูตาเมท แต่จะไม่ขัดขวางการหลั่งเป็นช่วง ๆ เพื่อสร้างความจำ ยาในกลุ่มนี้ได้ประโยชน์ในผู้ป่วยสมองเสื่อมระยะกลาง และระยะรุนแรงมากกว่าระยะน้อย ผลข้างเคียงน้อยกว่ากลุ่ม AchEIs มีรายงานว่าผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย ท้องผูก ปวดศีรษะ มึนงง นอนไม่หลับได้ เช่นกัน ซึ่งในผู้ป่วยสมองเสื่อมระยะกลาง (moderate dementia) แนะนำให้ใช้ยาร่วมกันทั้ง AchEIs (donepezil, rivastigmine, galantamine) ร่วมกับ NMDA antagonists อย่าง memantine ด้วยจะได้ประสิทธิผลดีในการช่วยเรื่องของการรู้คิด และความจำ รวมทั้งความสามารถในการดูแลกิจวัตรของตนเองด้วย หากผู้ป่วยอยู่ในระยะรุนแรงหรือระยะสุดท้าย การได้รับยาในกลุ่ม cognitive enhancers เหล่านี้อาจไม่ได้ผลช่วยให้การรู้คิด สมာธิ ความจำของผู้ป่วยดีขึ้นได้แล้ว ก็อาจพิจารณาซึ่งประโยชน์ข้อดีข้อเสียให้ถี่ถ้วน และอาจให้หยุดยาได้ในผู้ป่วยที่เป็นสมองเสื่อมขั้นรุนแรงหรือระยะสุดท้ายได้เช่นกัน

ยารักษาอาการโรคจิต (antipsychotics) ยาในกลุ่มนี้มีมากมายหลายชนิด ใช้ได้ในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มีปัญหา BPSD โดยเฉพาะกรณีที่มีปัญหาพฤติกรรม ก้าวร้าว รุนแรง หรือมีความเสี่ยงอันตรายต่อตัวเอง และผู้อื่น ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีอาการหูแว่ว ประสาทหลอน และกระสับกระส่ายจากปัญหา BPSD แต่ในบางพฤติกรรมการได้ยาในกลุ่มนี้จะไม่ได้ผล เช่น การตามติดเป็นเงา (shadowing) การเดินเร่ร่อนไร้จุดหมาย (wandering) การทำเสียงแปลก ๆ (vocalization) ถอดเสื้อผ้า (undressing) หรือปัสสาวะไม่เป็นที่ (inappropriate voiding) ซึ่งต้องใช้วิธีจัดการด้วยวิธีไม่ใช่ยา ทั้งนี้การใช้ยาในกลุ่มนี้มีผลข้างเคียงที่ต้องคำนึงถึงด้วยเช่นกัน ยกตัวอย่างที่สำคัญ คือ การที่ผู้ป่วยมีอาการคล้ายพาร์กินสัน (extrapyramidal side effects) พบมีการเคลื่อนไหวลำบาก ซ้ำลง เดินตัวเกร็ง ลื่นแข็ง สีหน้าเรียบเฉย มีอาการสั่น หรือมีอาการ cogwheel rigidity ซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากยาในกลุ่ม antipsychotics โดยยาในกลุ่มนี้ไปขัดขวางโดพามีนในสมอง ซึ่งมีผลต่อการเคลื่อนไหว หรือผู้ป่วยอาจมีอาการกระสับกระส่ายลุกี้ลุกอน (akathisia) จากการได้ยาในกลุ่มนี้ได้ และทำให้แยกยากจาก agitation ของ BPSD เอง อย่างไรก็ตามก็ดื้อสัมพันธ์กับเวลาที่ได้ยา โดยจะมีอาการเป็นมากขึ้นหลังจากได้ยา ให้สงสัยว่าผู้ป่วยได้รับผลกระทบข้างเคียงจากยาในกลุ่มนี้ ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่อาจเกิดได้ เช่น อาการเคลื่อนไหวผิดปกติของใบหน้าและลำคอ (tardive dyskinesia) ซึ่งเป็นภาวะที่รักษายาก ในปัจจุบันมียา tetrabenazine ที่ช่วยรักษาอาการการเคลื่อนไหวผิดปกติชนิด tardive dyskinesia นี้ได้ หรือผล

ข้างเคียงที่ผู้ป่วยอาจจะเกิดได้คือ อาการกล้ามเนื้อคอบิดเกร็งขึ้นฉับพลัน และตาเหลือกค้าง (acute dystonia, oculogyric crisis) แม้พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ แต่จะสัมพันธ์กับการเริ่มให้ยากลุ่มนี้ ในช่วงแรก ๆ นอกจากนี้ผลข้างเคียงอื่นในกลุ่มยาต้านโรคจิตโดยเฉพาะชนิดใหม่ ก็จะทำให้ผู้ป่วยมีปัญหา metabolic syndrome ได้ในระยะยาว ส่งผลต่อภาวะสุขภาพของผู้ป่วย ซึ่งอาจมีโรคประจำตัวอยู่เดิมที่เกี่ยวข้องกับ metabolic ทำให้ควบคุมได้ยากขึ้น บางครั้งยาในกลุ่มนี้ทำให้การรู้คิดของผู้ป่วยถดถอยลงได้ ดังนั้นผู้รักษาควรจะต้องชั่งประโยชน์และทบทวนจุดประสงค์ในการใช้ยากลุ่มนี้เพื่อรักษาอาการหรือปัญหาพฤติกรรมอะไรของผู้ป่วย ทั้งนี้ต้องมีการติดตามอย่างต่อเนื่อง ทั้งในด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และผลข้างเคียง ยาในกลุ่มนี้ที่สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยสมองเสื่อม⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾ ได้แก่ risperidone, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, haloperidol ฯลฯ

Risperidone เป็นยาต้านโรคจิตที่เป็นที่นิยมและมีการศึกษาวิจัยค่อนข้างมากกว่ายาต้านโรคจิตตัวอื่นในผู้ป่วยสมองเสื่อม ได้รับการยอมรับให้ใช้ในการแก้ปัญหา agitation ในผู้ป่วยสมองเสื่อมในประเทศแคนาดาและประเทศกลุ่มสหภาพยุโรป ในรูปแบบของทั้งยาเม็ดและยาน้ำ โดยขนาดที่ใช้เริ่มที่ 0.125 - 0.25 มก. และสามารถเพิ่มเป็นสองเวลาต่อวันได้ โดยที่ขนาดมากกว่า 1 มก. มักจะพบมีผลข้างเคียงมากกว่าประสิทธิภาพ⁽⁷⁸⁾

Olanzapine เป็นยาต้านโรคจิตที่ใช้ได้ในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มีปัญหาก้าวร้าวและกระสับกระส่าย (agitation & aggression) เริ่มได้ในขนาด 1.25-2.5 มก. วันละสองเวลา และปรับเพิ่มได้ถึง 7.5 มก. อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่สำคัญของยาคือการเกิด metabolic syndrome ในระยะยาว และมีผลข้างเคียงเรื่องฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิกของยา หากได้รับในขนาดสูง⁽⁷⁹⁾

Aripiprazole เป็นยาต้านโรคจิตรุ่นใหม่ที่เป็นที่นิยมใช้ในการรักษาอาการ BPSD เช่นกัน โดยมีปัญหาเรื่อง metabolic syndrome น้อยกว่ายาต้านโรคจิตในกลุ่ม atypical antipsychotics อื่น ๆ และมีผลกระทบต่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจ QTc น้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาต้านโรคจิตตัวอื่นในกลุ่มนี้ แต่ทั้งนี้อาจมีผลข้างเคียงด้านอาการกระสับกระส่าย (akathisia) การให้ยาเริ่มที่ขนาด 2.5 มก. และปรับเพิ่มได้ถึง 10 มก. ในผู้ป่วยสมองเสื่อม มีในรูปแบบยาเม็ดและยาน้ำ⁽⁸⁰⁾

Brexipiprazole เป็นยาต้านโรคจิตที่ค่อนข้างใหม่เมื่อเทียบกับชนิดอื่น ๆ มีการศึกษาพบว่า ช่วยลดอาการ agitation ในผู้ป่วยสมองเสื่อมชนิดอัลไซเมอร์ได้ โดยในการศึกษาผู้ป่วยได้รับขนาด 2-3 มก. ต่อวัน และลดอาการได้ในสัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา^(81, 82)

Quetiapine เป็นยาที่ประเทศไทยนิยมใช้ในการรักษาอาการ BPSD โดยมีผลข้างเคียงเรื่อง extrapyramidal side effects น้อย และค่อนข้างง่วง (sedative effects) มีรายงานปัญหาความดันเลือดต่ำเมื่อเปลี่ยนท่าได้บ่อย (postural hypotension) จึงต้องระมัดระวังความเสี่ยงในการหกล้ม ดังนั้นจึงนิยมใช้กับผู้ป่วยที่เป็น parkinson dementia โดยสามารถเริ่มที่ขนาดน้อย ๆ 6.25-12.5 มก. ต่อวัน ในเวลาก่อนนอน และสามารถให้ได้สามเวลาต่อวัน เพื่อควบคุมอาการ ผู้ป่วยมักมีอาการง่วงในช่วงแรก และหลังจากนั้นอาจทนได้ ไม่ค่อยง่วงซึม ดังนั้นอาจไม่ได้ผลในการให้ยาเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยนอนหลับในระยะยาว⁽⁸³⁾

Haloperidol เป็นยาต้านโรคจิตกลุ่มแรก (typical antipsychotic) ที่ในยุคก่อนมักนิยมใช้ใน

ผู้ป่วยสมองเสื่อม แต่ทั้งนี้ผลข้างเคียงด้าน EPS และมีผลกระทบต่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจค่อนข้างมาก จึงไม่แนะนำให้ใช้เป็นลำดับแรกในปัจจุบัน สามารถให้ได้เพื่อลดอาการก้าวร้าวรุนแรง โดยเป็นยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อขนาด 1.25-5 มก. เมื่อผู้ป่วยมีอาการก้าวร้าวรุนแรง วนวายได้ ขนาดยารับประทาน 2.5-5 มก. ไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยสมองเสื่อมชนิดลิบอดี สมองเสื่อมจากพาร์กินสัน และสมองเสื่อมชนิดส่วนหน้าและกลีบขมับ⁽⁸⁴⁾

ยารักษาโรคซึมเศร้าและวิตกกังวล (antidepressants) ยาประเภทนี้แบ่งย่อยเป็นหลายกลุ่มในการศึกษาวิจัยพบว่า การให้ยาต้านเศร้าในการรักษา BPSD นั้นมีประสิทธิภาพเหนือกว่าการให้ยาหลอก มีการศึกษา CitAD ให้ยาต้านเศร้า citalopram ในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มี BPSD เพื่อให้ลดอาการกระสับกระส่าย (agitation) พบว่าช่วยให้อาการลดลงได้ดี⁽⁸⁵⁾ และสามารถลดความเครียดของผู้ดูแลได้ด้วย จะยิ่งดีมากขึ้นหากได้รับการรักษาควบคู่ไปกับการทำจิตสังคมบำบัด (psychosocial intervention) ด้วย อย่างไรก็ตามการใช้ยาต้านเศร้ากลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) ก็อาจทำให้ผู้ป่วยกระสับกระส่ายได้เช่นกัน โดยเฉพาะในช่วงแรก มีอีกหลายการศึกษาวิจัยที่สนับสนุนการใช้ SSRI เพื่อลดอาการ BPSD เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักทนต่อยาได้ดี และไม่แนะนำให้ใช้ยาต้านเศร้าในกลุ่ม tricyclic ในผู้ป่วยสูงอายุและสมองเสื่อม เนื่องจากมีฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิกค่อนข้างมาก ส่งผลกระทบต่อปัญหาการรู้คิด (cognitions) ของผู้ป่วยได้ ข้อควรระวังอื่น ๆ เช่น อาจมีปัญหา QT prolongation ได้ในผู้สูงอายุโดยจะสัมพันธ์กับขนาดของยา (dose dependent) ดังนั้นจึงควรระวังการใช้ citalopram และ escitalopram นอกจากนี้ก็ต้องระวังความเสี่ยงต่อการหกล้มด้วยเช่นกัน⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾

Citalopram และ escitalopram จัดเป็นยาต้านเศร้าที่อยู่ในกลุ่ม SSRI ที่มีการศึกษาในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มีปัญหา BPSD พบว่า สามารถช่วยลดอาการกระสับกระส่าย โดยให้ citalopram ที่ขนาด 10-40 มก. โดยเริ่มที่ 10 มก. และ escitalopram เริ่มที่ 5 มก. สามารถปรับให้ได้ในช่วง 10-20 มก. ทั้งนี้ควรติดตามตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจด้วยเนื่องจากมีข้อควรระวังเรื่อง QTc prolongation สำหรับการให้ยาสองชนิดนี้ หากใช้ในขนาดที่มากขึ้นก็จะเพิ่มความเสี่ยงมากขึ้นด้วย ความเสี่ยงอื่น ๆ เนื่องจากเป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม SSRI ต้องระวังเรื่องภาวะโซเดียมต่ำในเลือด ปัญหาเรื่องการแข็งตัวของเลือด และความเสี่ยงต่อการหกล้ม

Sertraline เป็นยาต้านเศร้าที่จัดอยู่ในกลุ่ม SSRI มีฤทธิ์ต้านเศร้า ลดความวิตกกังวลได้ ควรเริ่มให้ขนาดยาน้อย ๆ เริ่มที่ 25 มก. และปรับให้ในผู้ป่วยสมองเสื่อมในขนาด 50-100 มก. ได้ ข้อควรระวังเหมือนกับที่ให้ SSRI ทั่วไปในผู้สูงอายุ คือ ความเสี่ยงต่อการเกิด SIADH, hyponatremia, falls, bleeding risk⁽⁸⁸⁾

Trazodone มีหลายการศึกษาที่ใช้ trazodone ในการลดอาการกระสับกระส่าย ก้าวร้าวในผู้ป่วยสมองเสื่อม ข้อดีของ trazodone มีฤทธิ์ทำให้ง่วง จึงสามารถใช้เป็นยาช่วยในการนอนหลับในผู้ป่วยสมองเสื่อมได้ด้วย โดยขนาดยาเริ่มที่ 25 มก. และสามารถปรับได้ถึง 50-250 มก. ต่อวัน อย่างไรก็ตามสิ่งที่ต้องระวังปัญหาความดันเลือดต่ำเมื่อเปลี่ยนท่าทาง⁽⁸⁹⁾

Mirtazapine เป็นยาต้านเศร้าที่จัดอยู่ในกลุ่ม noradrenergic and specific serotonin antidepressants (NaSSAs) มีการศึกษาในการรักษาอาการกระสับกระส่าย กระวนกระวาย (agitation) ในผู้ป่วยสมองเสื่อมเช่นเดียวกัน (SYMBAD study) โดยข้อสรุปพบว่ายังไม่มีความแตกต่างในการช่วยลดอาการกระวนกระวาย⁽⁹⁰⁾ อย่างไรก็ตาม mirtazapine มีฤทธิ์ antihistamine ซึ่งทำให้ผู้ป่วยง่วง สามารถใช้ในขนาด

น้อย ๆ เพื่อช่วยการนอน และลดความวิตกกังวล ซึมเศร้า ในผู้ป่วยได้

ยาช่วยในการนอน (sleeping aids) ในผู้ป่วยสมองเสื่อมจะมีปัญหาเรื่องการนอน และวงจรการนอนที่ผิดปกติไป ทำให้ส่งผลต่อปัญหาสุขภาพร่างกาย สุขภาพจิต และปัญหาพฤติกรรมที่ตามมาได้ ดังนั้นจึงควรจัดให้ผู้ป่วยมีสุขอนามัยการนอนที่ดี หากจำเป็นต้องใช้ยาช่วยในการนอนของผู้ป่วยสมองเสื่อม จะต้องระวังปัญหาผลข้างเคียงของยาที่จะเกิดอันตรายร้ายแรงได้ เช่น การให้ยานอนหลับจนกระทบต่อกิจกรรมเวลากลางวัน ผู้ป่วยมีอาการสับสนสับสนกลางวัน เสี่ยงต่อการหกล้ม ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงยาประเภท benzodiazepine ที่ออกฤทธิ์ยาว

Melatonin พบว่าการให้เมลาโทนินเป็นผลดีต่อการนอนในผู้ป่วยสมองเสื่อม มีบางการศึกษาพบว่าช่วยในเรื่องของการปรับวงจรการนอนในผู้ป่วยสมองเสื่อม และลดภาวะการสับสนในช่วงเย็น (sundowning) การให้เมลาโทนินเสริมกับผู้ป่วยสมองเสื่อมสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการนอนรวมได้ (total sleep time) มีหลายการศึกษาพบว่า เมลาโทนินเป็น antioxidants และกลไกสามารถช่วยเพิ่มภาวะพุทธิปัญญาหรือเรื่องการรู้คิดได้ แต่ทั้งนี้หลักฐานการศึกษาวิจัยยังไม่ชัดเจน⁽⁹¹⁾

Orexin antagonist ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ lemborexant และ suvorexant ซึ่งเป็น dual orexin receptor antagonists (DORAs) โดย FDA approved เป็นยาที่รักษาอาการนอนไม่หลับ แนะนำให้ใช้ยา lemborexant เพื่อไปช่วยปรับวงจรการนอนในผู้ป่วยสมองเสื่อม และทำให้หลับได้เร็วขึ้น ยา lemborexant นั้นใช้ได้ผลดีในกลุ่มที่วงจรการนอนไม่สม่ำเสมอ (irregular sleep-wake rhythm disorder) ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยสมองเสื่อมชนิดอัลไซเมอร์⁽⁹²⁾

ยาช่วยควบคุมอารมณ์ (mood stabilizers)

Carbamazepine มีการศึกษาที่ให้ยากันชักกลุ่มนี้เพื่อไปควบคุมอาการก้าวร้าว กระสับกระส่าย วุ่นวายในผู้ป่วยสมองเสื่อม โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่ค่อยตอบสนองกับกลุ่มยาด้านโรคจิต (antipsychotic) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผลข้างเคียงกับกลุ่มยาด้านโรคจิตแล้วพบว่า คาร์บามาซิพีนนั้นมีผลข้างเคียงน้อยกว่า มีทั้งในรูปแบบของยาน้ำและยาเม็ด โดยใช้ในขนาด 50-300 มก. ต่อวัน แบ่งให้วันละสองครั้ง อย่างไรก็ตาม National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ของประเทศอังกฤษแนะนำให้ใช้ antipsychotic เท่านั้นในการรักษาอาการกระวนกระวายในผู้ป่วยสมองเสื่อม^(93, 94)

Sodium valproate ยากันชักชนิดโซเดียมวาลโพรเอตนั้น มีหลายข้อบ่งชี้ เดิมเคยมีการใช้เพื่อลดความก้าวร้าวในผู้ป่วยสมองเสื่อม แต่หลักฐานในการศึกษาปัจจุบันพบว่า ไม่แตกต่างกับยาหลอกในการรักษากระวนกระวาย กระสับกระส่าย ก้าวร้าว วุ่นวายในผู้ป่วยสมองเสื่อม และมีผลข้างเคียงค่อนข้างมากในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงไม่แนะนำให้ใช้แล้วเนื่องจากหลักฐานสนับสนุนในปัจจุบันพบว่าไม่ได้ผล⁽⁹⁵⁾

Gabapentin and pregabalin มีหลายการศึกษาที่ใช้ยากกลุ่มนี้ในการรักษาอาการก้าวร้าว กระสับกระส่ายในผู้ป่วยสมองเสื่อม จากการทบทวนวรรณกรรมของ International Psychogeriatric Association (IPA) ปี ค.ศ. 2023 พบว่า อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มีอาการกระสับกระส่ายก้าวร้าว⁽⁹⁶⁾ ขนาดของ gabapentin ที่สามารถให้ได้ตั้งแต่ 100-2,400 มก. ต่อวัน และ pregabalin 25-300 มก. ต่อวัน

อย่างไรก็ดียังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ และยังไม่มีการศึกษาที่เป็น double-blind randomized controlled trial สนับสนุนในการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยสมองเสื่อมเพื่อลดอาการก้าวร้าว กระสับกระส่าย วุ่นวาย⁽⁹⁷⁾

ยาอื่น ๆ ที่มีการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยสมองเสื่อม

Aducanumab เป็น human IgG1 monoclonal antibody ซึ่งมีกลไกไปจับกับ amyloid beta ที่เป็นพยาธิสภาพของโรคสมองเสื่อมชนิดอัลไซเมอร์ ช่วยลดการสะสมของ amyloid plaque และเพิ่งได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ให้สามารถใช้ได้ในผู้ป่วยสมองเสื่อมชนิดอัลไซเมอร์ โดยแก้ที่ตัวพยาธิสภาพโดยตรง ทั้งนี้จากการศึกษาในปัจจุบันนี้พบว่า aducanumab สามารถลดการสะสมของ amyloid plaque และ biomarkers ของสมองเสื่อมได้ แต่ยังไม่มียาหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนว่า สามารถช่วยเพิ่มหรือคืนกลับการรู้คิดหรือปรีชาญาณในผู้ป่วยสมองเสื่อมได้ การบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 4 สัปดาห์ ผลข้างเคียงที่เป็นไปได้คือ อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในสมอง และพบว่ามียอรรอยของการสะสมของ hemosiderin ที่สัมพันธ์กับการกำจัด amyloid อื่น ๆ ได้แก่ สมองบวม ปวดศีรษะ และหกล้ม⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾

Prazosin เป็นยาที่ออกฤทธิ์ที่ α_1 adrenoreceptor antagonist มีการศึกษานำมาใช้ลดอาการ BPSD ในผู้ป่วยสมองเสื่อม อย่างไรก็ตามยังไม่ได้มีหลักฐานสนับสนุนมากนัก เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา ยังมีขนาดเล็ก จึงยังไม่สามารถแนะนำให้ใช้ได้อย่างชัดเจนในปัจจุบัน⁽¹⁰¹⁾

Dextromethorphan with quinidine พบว่าเริ่มมีการศึกษาที่นำยาผสมระหว่าง dextromethorphan และ quinidine มาใช้ควบคุมปัญหาพฤติกรรมกระวนกระวายในผู้ป่วยสมองเสื่อม แต่ยังคงขาดหลักฐานสนับสนุนเชิงประจักษ์ มี 1 การศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ซึ่งได้ผลดีผู้ป่วยมักทนยาได้ดี ยาไม่ค่อยมีผลกระทบต่อการรู้คิดของผู้ป่วยสมองเสื่อมเหมือนยาด้านโรคจิตที่อาจทำให้ผู้ป่วยคิดช้าลงได้ อย่างไรก็ตามนี้ได้ใช้ในการรักษา pseudobulbar effect อย่างแพร่หลายโดยผู้ป่วยจะมีภาวะอารมณ์ท่วมท้น โดยเกินไปจากที่รู้สึกจริง (emotional incontinence) โดยมากเป็นหลังเป็นโรคหลอดเลือดสมอง^(102, 103)

Beta-blockers มีหลายการศึกษาที่พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม beta-blocker เพื่อรักษาความดันโลหิตสูง จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นสมองเสื่อมชนิดอัลไซเมอร์ได้ เนื่องจากพบว่าจะผ่าน blood-brain-barrier เข้าสมองได้ อย่างไรก็ตามยังขาดหลักฐานในการสนับสนุนว่าช่วยลดอาการ BPSD ได้

Pimavanserin เป็นยาตัวแรกที่ได้รับการ approved ในสหรัฐอเมริกาให้ในใช้ในโรคจิตที่เกิดในผู้ป่วยพาร์กินสัน (parkinson disease psychosis, PDP) โดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) ได้อนุมัติยาตัวนี้ในข้อบ่งใช้ของการรักษา PDP นี้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2016 อย่างไรก็ตามการศึกษาในผู้ป่วยสมองเสื่อมอื่น ๆ ที่เป็น BPSD ต้องหยุดไปก่อนเนื่องจากประสิทธิภาพไม่ดีพอ จากการศึกษาพบว่าสามารถลดการกลับมาเป็นซ้ำของอาการทางจิต (psychosis relapse) ได้ถ้ายังคงใช้ยาอย่างต่อเนื่อง จึงไม่สามารถหยุดยาได้ ทั้งนี้ยังต้องการการศึกษามารองรับอีกมากในผู้ป่วยกลุ่มสมองเสื่อมชนิดอื่น ๆ ว่าจะช่วยลดอาการ BPSD ได้หรือไม่⁽¹⁰⁴⁾

Opioid มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่มีอาการเจ็บปวดที่มีพยาธิสภาพนำไปสู่ความเจ็บปวดที่ชัดเจน และอาการเจ็บปวดเมื่อไม่ได้จัดการก็จะนำไปสู่ปัญหาพฤติกรรม หรืออาการกระสับกระส่ายในผู้ป่วยสมอง

เสื่อม โดยการให้ยากลุ่มนี้นั้นควรใช้ในผู้ป่วยที่อยู่ในโรงพยาบาล หรือสถานบำบัดเท่านั้น ทั้งนี้จะต้องระวังปัญหาผลข้างเคียงจากการได้ยากลุ่มนี้ด้วย เช่น อาการท้องผูก อาการคัน อาการง่วงซึม ปากแห้ง และเบื่ออาหาร⁽¹⁰⁵⁾

Drocannabinol (delta-9-THC), cannabidiol (CBD) ซึ่งเป็นสารสกัดจากกัญชา จับกับ cannabinoid receptor เริ่มมีผู้นำ CBD มาทดลองใช้กับผู้ป่วยสมองเสื่อมเพื่อลดปัญหากระสับกระส่าย เคลื่อนไหว อากาเรื่ออาหาร นอนไม่หลับ หรือความเจ็บปวด ส่วน THC ก็อาจมีประโยชน์ในการลด อากาเรื่ออาหาร กระวนกระวาย อากาเรื่อหรือพฤติกรรมที่เกี่ยวข้อง ของผู้ป่วยสมองเสื่อมที่อาศัยอยู่ในสถานบำบัดได้เช่นกัน ทั้งนี้ nabilone ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์คล้าย delta-9-THC ก็มีการศึกษาว่าช่วยลดอาการกระสับกระส่าย กระวนกระวาย ในผู้ป่วยสมองเสื่อมที่ไม่ตอบสนองกับยาด้านโรคจิตหรือยาด้านเศร้าได้ อย่างไรก็ตามการใช้ยาในกลุ่มนี้มีข้อควรระวังเรื่องความเสี่ยงต่อการใช้ในทางที่ผิด (abuse potential)⁽¹⁰⁶⁾

Brain stimulation มีการศึกษาว่าการใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) ช่วยเพิ่มการรู้คิด ความจำ และระดับความสามารถของภาษาในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระยะที่เป็นน้อย ๆ ได้⁽¹⁰⁷⁾ แต่อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีความชัดเจนถึงประจักษ์ถึงประโยชน์อย่างชัดเจนในการใช้การกระตุ้นสมองด้วย rTMS สำหรับผู้ป่วยสมองเสื่อม และใช้ไม่ได้ในผู้ป่วยกระสับกระส่าย ก้าวร้าว รุนแรง ซึ่งกรณีนี้จะแนะนำให้ใช้การรักษาด้วยไฟฟ้าแทน (Electroconvulsive therapy, ECT) ซึ่งกรณีการรักษาด้วยไฟฟ้าก็จำเป็นต้องให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและญาติ และประเมินความเสี่ยงเตรียมตัวก่อนรักษาเสมอ⁽¹⁰⁸⁾

เอกสารอ้างอิง

1. World_Health_Organization. Global action plan on the public health to dementia 2017-2025. 2017 10 March 2023]; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017---2025>.
2. World_Alzheimer's_Report. World Alzheimer's Report 2022. 2022; Available from: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2022/>.
3. มูลนิธิสถาบันวิจัยและพัฒนาผู้สูงอายุไทย, รายงานสถานการณ์ผู้สูงอายุไทยประจำปี พ.ศ. 2558. พ.ศ. 2558.
4. Lang, L., et al., Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open*, 2017. 7(2): p. e011146.
5. Jitapunkul, S., et al., Prevalence estimation of dementia among Thai elderly: a national survey. *J Med Assoc Thai*, 2001. 84(4): p. 461-7.
6. Livingston, G., et al., Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*, 2020. 396(10248): p. 413-446.
7. Arvanitakis, Z., R.C. Shah, and D.A. Bennett, Diagnosis and Management of Dementia: Review. *Jama*, 2019. 322(16): p. 1589-1599.

8. Eramudugolla, R., et al., Evaluation of a research diagnostic algorithm for DSM-5 neuro-cognitive disorders in a population-based cohort of older adults. *Alzheimers Res Ther*, 2017. 9(1): p. 15.
9. Sachdev, P.S., et al., DSM-5 and Mental Disorders in Older Individuals: An Overview. *Harv Rev Psychiatry*, 2015. 23(5): p. 320-8.
10. World_Health_Organization The ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva. 1992.
11. Berrios, G.E., Non-cognitive symptoms and the diagnosis of dementia: Historical and clinical aspects. *The British Journal of Psychiatry*, 1989. 154(S4): p. 11-16.
12. Reisberg, B., Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacology bulletin*, 1988.
13. Tible, O.P., et al., Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord*, 2017. 10(8): p. 297-309.
14. Edberg, A.-K., W. Moyle, and S. Chan, The IPA complete guides to Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD: Nurses guide. 2012, International Psychogeriatric Association.
15. Health, N.C.C.f.M., Challenging behaviour and learning disabilities: prevention and interventions for people with learning disabilities whose behaviour challenges. 2015.
16. Prizer, L.P. and S. Zimmerman, Progressive support for activities of daily living for persons living with dementia. *The Gerontologist*, 2018. 58(suppl_1): p. S74-S87.
17. Clifford, C. and O. Doody, Exploring nursing staff views of responsive behaviours of people with dementia in long-stay facilities. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, 2018. 25(1): p. 26-36.
18. Mukherjee, A., et al., Behavioural and psychological symptoms of dementia: correlates and impact on caregiver distress. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 2018. 7(3): p. 354-365.
19. Steinberg, M., et al., The persistence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *International journal of geriatric psychiatry*, 2004. 19(1): p. 19-26.
20. Laganà, V., et al., Neuropsychiatric or Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): focus on prevalence and natural history in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Frontiers in Neurology*, 2022. 13: p. 832199.
21. Finkel, S., Introduction to behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). *International journal of geriatric psychiatry*, 2000.
22. Feast, A., et al., The contribution of caregiver psychosocial factors to distress associated

- with behavioural and psychological symptoms in dementia. *International journal of geriatric psychiatry*, 2017. 32(1): p. 76-85.
23. Kales, H.C., et al., Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: an international Delphi consensus. *International psychogeriatrics*, 2019. 31(1): p. 83-90.
 24. Maust, D.T., et al., Distress associated with dementia-related psychosis and agitation in relation to healthcare utilization and costs. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2017. 25(10): p. 1074-1082.
 25. Shefet, D., Where Ego Was, Id Shall Be-A Call for A Psychodynamic Approach to Behavioral and Psycho-logical Symptoms of Dementia. *J Men Hea Psy Dis*, 2021. 1: p. 1-5.
 26. Cohen-Mansfield, J., et al., Which unmet needs contribute to behavior problems in persons with advanced dementia? *Psychiatry research*, 2015. 228(1): p. 59-64.
 27. Gaugler, J.E., et al., Unmet care needs and key outcomes in dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005. 53(12): p. 2098-2105.
 28. Lyketsos, C.G., et al., Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *Jama*, 2002. 288(12): p. 1475-1483.
 29. Huang, S.-S., W.-F. Wang, and Y.-C. Liao, Severity and prevalence of behavioral and psychological symptoms among patients of different dementia stages in Taiwan. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 2017. 44: p. 89-93.
 30. Finkel, S.I., et al., Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International psychogeriatrics*, 1997. 8(S3): p. 497-500.
 31. JITAPUNKUL, S., et al., Chula Mental Test: A screening test for elderly people in less developed countries. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1996. 11(8): p. 715-720.
 32. Muangpaisan, W., et al., The distribution of Thai Mental State Examination Scores among non-demented elderly in suburban Bangkok metropolitan and associated factors. *J Med Assoc Thai*, 2015. 98(9): p. 916-924.
 33. Coelho-Guimarães, N., et al., [Validation of RUDAS: A screening tool for dementia in Primary Health Care settings]. *Aten Primaria*, 2021. 53(5): p. 102024.
 34. Julayanont, P., et al., The Montreal Cognitive Assessment-Basic (MoCA-B): A New Mild Cognitive Impairment Screening Test for Illiterate and Low Educated Elderly (P6. 200). 2015, AAN Enterprises.

35. Wongpakaran, N., T. Wongpakaran, and R. Van Reekum, The Use of GDS-15 in Detecting MDD: A Comparison Between Residents in a Thai Long-Term Care Home and Geriatric Outpatients. *J Clin Med Res*, 2013. 5(2): p. 101-11.
36. Borson, S., et al., The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000. 15(11): p. 1021-7.
37. Shulman, K.I., Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000. 15(6): p. 548-61.
38. Canning, S.D., et al., Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurology*, 2004. 62(4): p. 556-562.
39. Tombaugh, T.N., Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of clinical neuropsychology*, 2004. 19(2): p. 203-214.
40. Dubois, B., et al., The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 2000. 55(11): p. 1621-1626.
41. Greenberg, M.S., et al., Stress, PTSD, and dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 2014. 10: p. S155-S165.
42. Livingston, G., et al., Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *American Journal of Psychiatry*, 2005. 162(11): p. 1996-2021.
43. Gitlin, L.N., H.C. Kales, and C.G. Lyketsos, Nonpharmacologic management of behavioral symptoms in dementia. *Jama*, 2012. 308(19): p. 2020-2029.
44. Spector, A.E., et al., Reality orientation for dementia. *Cochrane database of systematic reviews*, 1996. 2005(3).
45. Volicer, L., et al., Effects of continuous activity programming on behavioral symptoms of dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2006. 7(7): p. 426-431.
46. Desai, A.K., G.T. Grossberg, and D.N. Sheth, Activities of daily living in patients with dementia: clinical relevance, methods of assessment and effects of treatment. *CNS drugs*, 2004. 18: p. 853-875.
47. Prizer, L.P. and S. Zimmerman, Progressive support for activities of daily living for persons living with dementia. *The Gerontologist*, 2018. 58(suppl_1): p. S74-S87.
48. Sheppard, C.L., C. McArthur, and S.L. Hitzig, A systematic review of Montessori-based activities for persons with dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2016. 17(2): p. 117-122.
49. Woods, B., et al., Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane database of systematic*

- reviews, 2018(3).
50. Neal, M., et al., Validation therapy for dementia. Cochrane database of systematic reviews, 1996. 2010(1).
 51. Abraha, I., et al., Simulated presence therapy for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(4).
 52. Ball, E.L., et al., Aromatherapy for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(8).
 53. Field, T., Massage therapy research review. *Complementary therapies in clinical practice*, 2016. 24: p. 19-31.
 54. Peng, W., et al., Acupuncture for vascular dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007(2).
 55. Chung, J.C., et al., Snoezelen for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 1996. 2010(1).
 56. Lancioni, G., A. Cuvo, and M. O'reilly, Snoezelen: an overview of research with people with developmental disabilities and dementia. *Disability and rehabilitation*, 2002. 24(4): p. 175-184.
 57. Hanford, N. and M. Figueiro, Light therapy and Alzheimer's disease and related dementia: past, present, and future. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2013. 33(4): p. 913-922.
 58. Vink, A.C., M.S. Bruinsma, and R.J. Scholten, Music therapy for people with dementia. Cochrane database of systematic reviews, 2003(4).
 59. Demurtas, J., et al., Physical activity and exercise in mild cognitive impairment and dementia: an umbrella review of intervention and observational studies. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2020. 21(10): p. 1415-1422. e6.
 60. Rai, H., L. Yates, and M. Orrell, Cognitive Stimulation Therapy for Dementia. *Clin Geriatr Med*, 2018. 34(4): p. 653-665.
 61. Holden, E., C.R. Stoner, and A. Spector, Cognitive stimulation therapy for dementia: Provision in National Health Service settings in England, Scotland and Wales. *Dementia (London)*, 2021. 20(5): p. 1553-1564.
 62. Peluso, S., et al., Animal-Assisted Therapy in Elderly Patients: Evidence and Controversies in Dementia and Psychiatric Disorders and Future Perspectives in Other Neurological Diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2018. 31(3): p. 149-157.
 63. Petersen, S., et al., The Utilization of Robotic Pets in Dementia Care. *J Alzheimers Dis*, 2017. 55(2): p. 569-574.

64. Rouaix, N., et al., Affective and Engagement Issues in the Conception and Assessment of a Robot-Assisted Psychomotor Therapy for Persons with Dementia. *Front Psychol*, 2017. 8: p. 950.
65. Riches, S., et al., Therapeutic engagement in robot-assisted psychological interventions: A systematic review. *Clin Psychol Psychother*, 2022. 29(3): p. 857-873.
66. Tisher, A. and A. Salardini, A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. *Semin Neurol*, 2019. 39(2): p. 167-178.
67. Galik, E., et al., INTERNATIONAL PSYCHOGERIATRIC ASSOCIATION (IPA): TOPICS IN AGING AND MENTAL HEALTH. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2020. 28(4): p. S17.
68. Edberg, A.-K., W. Moyle, and S. Chan, The IPA complete guides to Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD: Nurses guide. 2012, International Psychogeriatric Association.
69. Samsi, K. and J. Manthorpe, Care pathways for dementia: current perspectives. *Clinical interventions in aging*, 2014: p. 2055-2063.
70. Knight, R., et al., A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2018. 45(3-4): p. 131-151.
71. Krall, W.J., J.J. Sramek, and N.R. Cutler, Cholinesterase inhibitors: a therapeutic strategy for Alzheimer disease. *Annals of Pharmacotherapy*, 1999. 33(4): p. 441-450.
72. Galimberti, D. and E. Scarpini, Old and new acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Expert opinion on investigational drugs*, 2016. 25(10): p. 1181-1187.
73. Cacabelos, R., Pharmacogenetic considerations when prescribing cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2020. 16(8): p. 673-701.
74. Ohno, Y., N. Kunisawa, and S. Shimizu, Antipsychotic treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD): management of extrapyramidal side effects. *Frontiers in pharmacology*, 2019. 10: p. 1045.
75. Lee, P.E., et al., Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *Bmj*, 2004. 329(7457): p. 75.
76. Calsolaro, V., et al., Behavioral and psychological symptoms in dementia (BPSD) and the use of antipsychotics. *Pharmaceuticals*, 2021. 14(3): p. 246.
77. Gareri, P., et al., Comparison of the efficacy of new and conventional antipsychotic drugs in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Archives*

- of Gerontology and Geriatrics, 2004. 38: p. 207-216.
78. Wancata, J., Efficacy of risperidone for treating patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *International Psychogeriatrics*, 2004. 16(1): p. 107-115.
 79. Deberdt, W.G., et al., Effect of olanzapine on cognition during treatment of behavioral and psychiatric symptoms in patients with dementia: a post-hoc analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 2008. 23(4): p. 364-369.
 80. Álvarez-Fernández, B., M.R. Bernal-López, and R. Gómez-Huelgas, Role of aripiprazole in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia: a narrative review. *Psychogeriatrics*, 2022. 22(1): p. 137-144.
 81. Hamuro, A. and Y. Wakaura, Brexpiprazole improves behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with dementia in the oldest old. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2020. 54(12): p. 1226-1227.
 82. Caraci, F., et al., New antipsychotic drugs for the treatment of agitation and psychosis in Alzheimer's disease: focus on brexpiprazole and pimavanserin. *F1000Research*, 2020. 9.
 83. Cheung, G. and J. Stapelberg, Quetiapine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *The New Zealand Medical Journal (Online)*, 2011. 124(1336).
 84. Suh, G.H., A.J. Greenspan, and S.K. Choi, Comparative efficacy of risperidone versus haloperidol on behavioural and psychological symptoms of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 2006. 21(7): p. 654-660.
 85. Leonpacher, A.K., et al., Effects of citalopram on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia: evidence from the CitAD study. *American Journal of Psychiatry*, 2016. 173(5): p. 473-480.
 86. Vieweg, W.V.R., et al., Citalopram, QTc interval prolongation, and torsade de pointes. How should we apply the recent FDA ruling? *The American journal of medicine*, 2012. 125(9): p. 859-868.
 87. Tampi, R.R., et al., Citalopram, QTc prolongation, and torsades de pointes. *Psychosomatics*, 2015. 56(1): p. 36-43.
 88. Banerjee, S., et al., Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2011. 378(9789): p. 403-411.

89. Martín-Torres, G., et al., Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1996. 2010(1).
90. Banerjee, S., et al., Study of mirtazapine for agitated behaviours in dementia (SYMBAD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2021. 398(10310): p. 1487-1497.
91. Xu, J., et al., Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 2015. 30(5): p. 439-447.
92. Bergamini, G., et al., What evidence is there for implicating the brain orexin system in neuropsychiatric symptoms in dementia? *Frontiers in Psychiatry*, 2022. 13.
93. Pink, J., et al., Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. *bmj*, 2018. 361.
94. Tariot, P.N., et al., Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *American Journal of Psychiatry*, 1998. 155(1): p. 54-61.
95. Sival, R.C., et al., Sodium valproate in aggressive behaviour in dementia: a twelve-week open label follow-up study. *International journal of geriatric psychiatry*, 2004. 19(4): p. 305-312.
96. Cummings, J., et al., Reduction and prevention of agitation in persons with neurocognitive disorders: an international psychogeriatric association consensus algorithm. *International Psychogeriatrics*, 2023: p. 1-12.
97. Supasitthumrong, T., et al., Gabapentin and pregabalin to treat aggressivity in dementia: a systematic review and illustrative case report. *British journal of clinical pharmacology*, 2019. 85(4): p. 690-703.
98. Knopman, D.S., D.T. Jones, and M.D. Greicius, Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimer's & Dementia*, 2021. 17(4): p. 696-701.
99. McCleery, J. and T.J. Quinn, Aducanumab and the certainty of evidence. 2021, Oxford University Press. p. 1899-1900.
100. Musiek, E.S., T. Gomez-Isla, and D.M. Holtzman, Aducanumab for Alzheimer disease: the amyloid hypothesis moves from bench to bedside. *The Journal of Clinical Investigation*, 2021. 131(20).
101. Tampi, R.R., et al., Prazosin for the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Drugs in Context*, 2022. 11.

102. Ballard, C., S. Sharp, and A. Corbett, Dextromethorphan and quinidine for treating agitation in patients with Alzheimer disease dementia. *Jama*, 2015. 314(12): p. 1233-1235.
103. Cummings, J.L., et al., Effect of dextromethorphan-quinidine on agitation in patients with Alzheimer disease dementia: a randomized clinical trial. *Jama*, 2015. 314(12): p. 1242-1254.
104. Cummings, J., et al., Pimavanserin: potential treatment for dementia-related psychosis. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 2018. 5: p. 253-258.
105. Manfredi, P.L., et al., Opioid treatment for agitation in patients with advanced dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2003. 18(8): p. 700-705.
106. Inglet, S., et al., Clinical data for the use of cannabis-based treatments: a comprehensive review of the literature. *Annals of Pharmacotherapy*, 2020. 54(11): p. 1109-1143.
107. Vacas, S.M., et al., Noninvasive brain stimulation for behavioural and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*, 2019. 34(9): p. 1336-1345.
108. Oudman, E., Is Electroconvulsive Therapy (ECT) Effective and Safe for Treatment of Depression in Dementia?: A Short Review. *The journal of ECT*, 2012. 28(1): p. 34-38.

กลยุทธ์การจัดการห้องปฏิบัติการ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการดูแล ผู้ป่วย: วิธีการหลีกเลี่ยงภาวะ โลหิตจางจากการรักษา ทางการแพทย์และการใช้ สิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ อย่างเหมาะสม (laboratory management strategies for improving patient outcomes: how to avoid iatrogenic anemia and optimizing laboratory specimens utilization)

อรกานต์ ลี้มพรภักดี

บทนำ

ภาวะโลหิตจาง (anemia) เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตในแผนกผู้ป่วยหนัก (intensive care unit, ICU) เมื่อระดับของฮีโมโกลบินในเลือดลดลงจะส่งผลให้การขนส่งออกซิเจน (oxygen carrying capacity) ลดลงและส่งผลกระทบต่อเซลล์จนทำให้เกิด



ระบบอวัยวะล้มเหลวได้ ซึ่งภาวะโลหิตจางจะเพิ่มอัตราการความรุนแรงของโรคและการเสียชีวิตของผู้ป่วย⁽¹⁾ สาเหตุของการเกิดภาวะโลหิตจางเกิดได้จากหลากหลายสาเหตุ เช่น ภาวะการกีดขวางการสร้างเม็ดเลือดแดง เกิดการสูญเสียเลือด และเกิดการทำลายเม็ดเลือดแดง⁽²⁾ แม้การให้ส่วนประกอบของโลหิตจะช่วยเพิ่มปริมาณฮีโมโกลบินในเลือดได้ อย่างไรก็ตามความเสี่ยงจากปฏิกิริยาจากการให้เลือด (blood transfusion reactions) และการติดเชื้อทางระบบไหลเวียนโลหิตก็มีโอกาสเพิ่มขึ้นตามมาด้วย⁽³⁾

ปัจจุบันเทคโนโลยีทางการแพทย์พัฒนาไปอย่างก้าวหน้า และการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการมีส่วนสำคัญในการตัดสินใจวางแผนการรักษาคนไข้ อย่างไรก็ตามการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกินความจำเป็นก็อาจส่งผลเสียมากกว่าผลดี ทั้งในแง่ค่าใช้จ่าย ทรัพยากรในโรงพยาบาล รวมไปถึงผลกระทบต่อความรุนแรงของโรคและการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจตามมา หนึ่งในนั้นคือภาวะโลหิตจาง ซึ่งการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาทางแพทย์เรียกว่า “iatrogenic anemia” หนึ่งในสาเหตุของการสูญเสียเลือดของผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่พบได้บ่อยและมักถูกมองข้าม คือ การเกิดสูญเสียเลือดจากการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจวินิจฉัยทางแพทย์ (diagnostic blood loss from phlebotomy)

อัตราการสูญเสียเลือดจากการส่งตรวจวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ป่วยแผนกผู้ป่วยหนัก (ICU) พบว่ามีประมาณ 340-600 มล. ต่อสัปดาห์⁽³⁾ ซึ่งผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกเจาะเก็บเลือด 10-14 ตัวอย่างต่อวัน โดยปริมาตรเลือดที่ถูกเจาะจากหลอดเลือดดำต่อหนึ่งหลอดเลือดขนาดทั่วไปเพื่อส่งตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการมีปริมาตร 3-4 มล. ส่วนการเจาะเพื่อส่งตรวจ arterial blood gas หรือ venous blood gas จะต้องใช้ปริมาตร 1.5 มล. โดยอาจมีการทิ้งเลือดไปประมาณ 1.5 มล. และปริมาตรสำหรับการส่งเพาะเชื้อจากเลือดต้องใช้ 10 มล. ต่อขวดและต้องเก็บขวดเพาะเชื้อ 2 ถึง 3 ขวดในการตรวจวินิจฉัย 1 ครั้ง ดังนั้นในหนึ่งวันผู้ป่วยจะสูญเสียเลือดเพื่อการส่งตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการประมาณ 40.3 มล. และมากขึ้นประมาณ 49 มล. ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis)⁽⁴⁾ การสูญเสียเลือดทุก ๆ 50 มล. จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะโลหิตจางร้อยละ 18⁽³⁾ และการสูญเสียเลือดทุก ๆ 100 มล. เพื่อการตรวจวิเคราะห์จะทำให้ฮีมาโตคริตของผู้ป่วยลดลงร้อยละ 1.9⁽⁵⁾ ซึ่งโดยเฉลี่ยแล้วผู้ป่วยแผนกวิกฤตจะมีอัตราการลดลงของระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ย 0.52 ก.ต่อดล.ต่อวัน⁽⁴⁾ ในการศึกษาของ Corwin และคณะ พบว่าผู้ป่วยแผนกวิกฤตจะเริ่มมีภาวะโลหิตจางหลังจากรักษาตัวในโรงพยาบาลวันที่ 3 โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีระดับฮีโมโกลบินที่ต่ำกว่า 10 ก.ต่อดล. นอกจากนี้ระดับฮีโมโกลบินที่ลดต่ำลงในผู้ป่วยจะเพิ่มระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตอีกด้วย⁽⁶⁾ ในส่วนของผู้ป่วยทารกแรกเกิดในแผนกวิกฤต ช่วงสองสัปดาห์แรกอาจพบการสูญเสียเลือดจากการเจาะเก็บตัวอย่างคิดเป็นปริมาตรร้อยละ 10-90 ของปริมาตรเลือดทั้งหมดหรือเกือบเท่ากับปริมาณของเลือดทั้งหมดของร่างกายทารก^(5, 7)

Strategies to minimize phlebotomy blood loss

กลยุทธ์ลดการสูญเสียเลือดจากการเจาะเก็บเลือด (phlebotomy blood loss) จึงมีความสำคัญที่จะช่วยลดอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ และค่าใช้จ่ายจากการส่งตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการที่ไม่จำเป็น ซึ่งกลยุทธ์เหล่านี้เริ่มตั้งแต่การที่แพทย์ตัดสินใจส่งตรวจวิเคราะห์ การเลือกวิธี

การเก็บสิ่งส่งตรวจและวิธีการตรวจวิเคราะห์ ไปจนถึงการบริหารจัดการภายในห้องปฏิบัติการเมื่อได้รับสิ่งส่งตรวจจากผู้ป่วย ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. สรุปกลยุทธ์ที่ช่วยลดการสูญเสียเลือดจากการตรวจวิเคราะห์ทางการแพทย์

Strategies	Mechanism of action	Potential advantages	Expected health outcome
Blood conservation devices and technique	Small-volume tubes (SVT) Reduce blood discard technique and devices Non-invasive testing	Reduced phlebotomy-related blood loss	Reduction of iatrogenic blood loss from diagnostic testing Reduce decline of hemoglobin levels Reduce incidence of anemia from phlebotomy
Point-of-care testing	Apply POCT in appropriate clinical situations for reduction of blood volume per test	Reduced phlebotomy-related blood loss Shorten turnaround time for test results Reduced personnel time	Reduce need for transfusion
Decreasing specimen rejection rates	Revise specimen rejection criteria Test-specific rejection criteria	Reduction of specimen rejection and repetitive testing Reduced phlebotomy-related blood loss and cost due to repetitive test	Reduction of iatrogenic blood loss from diagnostic testing Reduction of analysis and phlebotomy equipment cost
Rational laboratory use	Education, decision support tools, audit, and feedback	Reduced test requisitions reduced blood loss and transfusion rates	Reduction of iatrogenic blood loss from diagnostic testing Reduction of expense on laboratory testing

1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างสมเหตุผล (rational laboratory use)

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยไม่จำเป็นนับเป็นการสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลและเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย ดังนั้นแพทย์ต้องคำนึงถึงผลประโยชน์และโทษที่ได้รับจากการเจาะเลือดเพื่อตรวจวิเคราะห์แต่ละครั้งว่าการนำเลือดจากตัวผู้ป่วยไปทำการทดสอบนั้นมีความจำเป็นและเปลี่ยนแปลงการรักษาหรือไม่

ในปี ค.ศ. 2014 องค์กร American Society for Clinical Pathology (ASCP) ได้ออก choosing wisely guidelines โดยมีเป้าหมายเพื่อสร้างความตระหนักรู้แก่แพทย์เกี่ยวกับการส่งตรวจวิเคราะห์ที่มากเกินไปจนความจำเป็นและแนะแนวทางที่เหมาะสมในการเลือกส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ใน guideline ได้แนะนำถึง 5 คำถามเบื้องต้นที่ผู้ป่วยควรจะถามแพทย์ทุกครั้งเมื่อต้องมีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือทำหัตถการใด ๆ⁽⁸⁾ ได้แก่

1. การทดสอบนี้มีความจำเป็นหรือไม่ (Do I really need this test or procedure?)
2. ความเสี่ยงที่เกิดขึ้นมีอะไรบ้าง (What are the risks?)
3. มีวิธีการที่ง่ายกว่าหรือปลอดภัยกว่าหรือไม่ (Are there simpler, safer options?)
4. อะไรจะเกิดขึ้นถ้าไม่ทำการทดสอบนี้ (What happens if I don't do anything?)
5. ค่าใช้จ่ายเท่าไร (How much does it cost?)

ปัจจุบัน choosing wisely campaigns ได้รวบรวมคำแนะนำจากหลากหลายองค์กรจากประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก ไม่ว่าจะเป็น the Society of Hospital Medicine, American Society of Hematology, Association for the Advancement of Blood and Biotherapies (AABB), Canadian Hematology Society, the Italian Society of Internal Medicine, Critical Care Societies Collaborative, Society for the Advancement of Blood Management, American Society of Anesthesiologists, American Academy of Ophthalmology และ American Society for Clinical Pathology โดยเน้นไปที่การเลือกการส่งตรวจที่ตรงเป้าหมายการรักษาผู้ป่วยมากกว่าการส่งตรวจแบบ screening ที่ไม่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยการยกเลิการส่งตรวจที่ล้ำสมัยและผลประโยชน์ทางคลินิกน้อย เช่น CK-MB

ตัวอย่างคำแนะนำจาก choosing wisely campaigns⁽⁹⁾ ได้แก่

ก. ไม่ส่งตรวจ complete blood count และการตรวจทางเคมีคลินิกซ้ำ ๆ หรือตรวจติดต่อกันต่อเนื่อง ในผู้ป่วยที่อาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่เปลี่ยนแปลง

ข. หลีกเลี่ยงการตรวจวิเคราะห์เกี่ยวกับ heparin-induced thrombocytopenia ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคต่ำ

ค. ไม่ทำการทดสอบ thrombophilia ใน early pregnancy loss

ง. ไม่ทำการทดสอบ d-dimer ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งชี้ชัดเจน

จ. ไม่ทำการส่งตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการแบบเป็นกิจวัตร แนะนำให้ส่งตรวจเฉพาะเมื่อสงสัยอาการทางคลินิกเท่านั้น

ฉ. ไม่ส่งตรวจแบบ baseline testing (เช่น CBC, metabolic panel, coagulation test) ในผู้ป่วย

เตรียมผ่าตัดที่ไม่มี systemic disease และมีความเสี่ยงจากการผ่าตัดต่ำ (low-risk surgery)

กลยุทธ์ที่ทำให้เกิดการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการอย่างสมเหตุผล ประกอบไปด้วย การปรับเปลี่ยนวิธีปฏิบัติงานของแพทย์ในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและเลือกส่งเฉพาะการตรวจที่มีประโยชน์ในการรักษาแทนที่เป็นการส่งตรวจแบบครอบคลุมทั้งหมด ลดการใช้ standing order และยึดการตรวจที่อ้างอิงผู้ป่วยเป็นศูนย์กลางมากขึ้น การส่งตรวจอย่างเหมาะสมนั้นจะช่วยลดการสูญเสียเลือดในการตรวจวิเคราะห์ของผู้ป่วยได้และอยู่ในขอบเขตที่ไม่ส่งผลกระทบต่อภาพรวมในการรักษาของแพทย์ การใช้ระบบคอมพิวเตอร์มาช่วยแจ้งเตือนการสั่งที่ตรวจไม่จำเป็น (computerized physician order entry, CPOE) เป็นหนึ่งในกลยุทธ์ที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุด โดยงานวิจัยของ Levick และคณะ ได้สร้างการแจ้งเตือนในระบบคอมพิวเตอร์ของแพทย์ทุกครั้งเมื่อมีการส่งตรวจ BNP มากกว่า 1 ครั้งหรือส่งตรวจแบบต่อเนื่อง เพื่อเป็นการกระตุ้นให้แพทย์ตระหนักว่าการตรวจนี้เกินความจำเป็น หลังจากที่ได้ติดตั้งระบบการแจ้งเตือนนี้เข้าไปพบว่า อัตราส่งตรวจ BNP ลดลงถึงร้อยละ 21 หรือคิดเป็นจำนวนเงินมูลค่ากว่า 92,000 ดอลลาร์สหรัฐอเมริกาต่อปีที่โรงพยาบาลสามารถประหยัดได้⁽¹⁰⁾

การตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างสมเหตุผล สามารถนำไปใช้ได้กับทุกภาคส่วนของโรงพยาบาลที่มีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ไม่ว่าจะเป็นแผนกตรวจสุขภาพ แผนกผู้ป่วยนอก แผนกผู้ป่วยใน การเตรียมตัวก่อนผ่าตัด สำหรับในประเทศไทย หลายองค์กรได้ออกแนวทางการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น กรมการแพทย์ ได้ออกแนวทางการตรวจสุขภาพที่จำเป็นและเหมาะสมสำหรับประชาชน พ.ศ. 2565 ซึ่งแบ่งตามช่วงอายุ และระบุการตรวจที่มีหลักฐานไม่สนับสนุนในการตรวจสุขภาพประชาชน เช่น การคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากด้วย PSA (prostatic specific antigen) การตรวจกรดยูริกในคนที่ไม่มีอาการ (asymptomatic hyperuricemia) การตรวจ BUN เพื่อคัดกรองโรคไตเรื้อรัง การตรวจเอนไซม์ในตับเพื่อคัดกรองความผิดปกติของตับในคนปกติ ราชวิทยาลัยวิสัญญีแพทย์แห่งประเทศไทย ก็ได้ออกคำแนะนำทางเวชปฏิบัติในการประเมินผู้ป่วยก่อนการระงับความรู้สึก เพื่อเป็นแนวทางให้แพทย์ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องเตรียมตัวก่อนผ่าตัด และประเมินสภาวะผู้ป่วยอย่างเหมาะสมตามอายุ ความเสี่ยงในการผ่าตัด โรคประจำตัวและยาที่ใช้ประจำ ส่วนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ก็ได้จัดตั้งให้มีโครงการและคณะทำงาน rational laboratory use เพื่อรณรงค์ให้แพทย์ภายในโรงพยาบาลส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างสมเหตุผลมากขึ้น โดยออกแนวทางปฏิบัติสำหรับแผนกต่าง ๆ รวมไปถึงให้ความรู้กับผู้ปฏิบัติงานโดยเน้นไปที่การตรวจที่มีการส่งซ้ำซ้อนหรือเกินความจำเป็นอยู่บ่อยครั้ง เช่น HbA1c, lipid profiles, liver function test เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างสมเหตุผลนับเป็นการแก้ปัญหาที่ “ต้นเหตุ” ของการสูญเสียเลือดที่ไม่จำเป็นของผู้ป่วย เมื่อการส่งตรวจวิเคราะห์ลดลง การเจาะเก็บตัวอย่างเลือดก็จะลดลงตามไปด้วย รวมไปถึงลดค่าใช้จ่ายและทรัพยากรต่าง ๆ ของโรงพยาบาลในการส่งตรวจที่ไม่จำเป็น อย่างไรก็ตามกลยุทธ์นี้ต้องอาศัยกำลังคน ความร่วมมือจากหลายฝ่าย และต้องอาศัยเวลาในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อให้เห็นผลลัพธ์อย่างชัดเจน

2. Decreasing specimen rejection rates by setting test-specific cut-offs

เมื่อคุณลักษณะของสิ่งส่งตรวจที่ส่งมาที่ห้องปฏิบัติการไม่เป็นไปตามข้อกำหนด ตัวอย่างนั้นจะถูกปฏิเสธและต้องทำการเจาะเลือดนำส่งใหม่อีกครั้ง ซึ่งคุณลักษณะที่ไม่เป็นไปตามข้อกำหนดจะขึ้นอยู่กับห้องปฏิบัติการนั้นตกลงกับผู้ให้บริการ โดยมักจะเกี่ยวเนื่องกับผลกระทบต่อการตรวจวิเคราะห์ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2. สาเหตุต่าง ๆ ที่ห้องปฏิบัติการปฏิเสธสิ่งส่งตรวจ

Sample rejecting criteria of laboratory ⁽¹¹⁾
1. ใบขอส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่สมบูรณ์ เช่น มีข้อมูลไม่ครบถ้วน เกิดการซ้ำซ้อน
2. การขนส่งไม่เหมาะสม เช่น การควบคุมอุณหภูมิไม่ถูกต้อง ไม่ป้องกันการโดนแสงสำหรับการทดสอบที่มีความไวต่อแสง การขนส่งล่าช้า ไม่อยู่ในระยะเวลาที่กำหนด
3. สิ่งส่งตรวจไม่มีบาร์โค้ด หรือบาร์โค้ดไม่ชัดเจน
4. สิ่งส่งตรวจมีการระบุตัวตนผิดพลาด หรือไม่มีการระบุตัวตน
5. สิ่งส่งตรวจใช้บรรจุภัณฑ์ไม่ถูกต้อง หรือสารกันเลือดแข็งไม่ถูกต้อง
6. การเก็บรักษาสิ่งส่งตรวจไม่ถูกต้อง หรือใส่สารคงสภาพไม่ถูกต้อง
7. ปริมาตรสิ่งส่งตรวจไม่เพียงพอต่อการทดสอบ
8. สิ่งส่งตรวจที่มีสารรบกวนการทดสอบ ได้แก่ lipemic, hemolysis, icteric
9. สิ่งส่งตรวจเกิดการแข็งตัวของเลือด

ปัญหาที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุของการปฏิเสธสิ่งส่งตรวจคือ hemolysis หรือการสลายของเม็ดเลือดแดง จากข้อมูลของห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าอัตราการปฏิเสธสิ่งส่งตรวจจากภาวะ hemolysis โดยเฉลี่ยต่อเดือนร้อยละ 0.3-0.5 หรือเฉลี่ยปีละ 7,000 ครั้ง และคิดเป็นร้อยละ 60-75 ของการปฏิเสธสิ่งส่งตรวจทั้งหมด และจากห้องปฏิบัติการทั่วโลกพบว่า hemolysis เป็นสาเหตุของการปฏิเสธ 5-10 เท่าของการปฏิเสธสิ่งส่งตรวจด้วยสาเหตุอื่น ๆ⁽¹²⁾

เมื่อมีการปฏิเสธสิ่งส่งตรวจ ผลกระทบที่ตามมาคือ ผู้ป่วยต้องเจาะเลือดมาส่งใหม่ แพทย์ได้ผลการทดสอบล่าช้าและวางแผนการรักษาได้ช้าลง เพิ่มความเสี่ยงต่อผู้ป่วยในการสูญเสียเลือดและเพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะเลือด โรงพยาบาลต้องสูญเสียทรัพยากรและค่าใช้จ่ายเพื่อทำการตรวจวิเคราะห์ใหม่ ไม่ว่าจะเป็นอุปกรณ์การเจาะ หลอดเก็บเลือด น้ำยาทดสอบ

การเกิด hemolysis ในตัวอย่างเกิดจาก 2 สาเหตุหลัก ได้แก่ in vivo และ in vitro hemolysis โดย in vivo hemolysis เกิดจากการแตกตัวของเม็ดเลือดแดงตั้งแต่อยู่ในระบบไหลเวียนโลหิตในร่างกายซึ่งอาจเกิดจากโรคที่มีตั้งแต่กำเนิด (hereditary disease) หรือโรคที่เกิดขึ้นภายหลัง (acquired disease) เช่น

autoimmune hemolytic anemia ซึ่งการเกิด hemolysis นั้นไม่ได้เกี่ยวข้องกับเทคนิคการเก็บสิ่งส่งตรวจ ส่วน *in vitro* hemolysis เป็นการเกิด hemolysis ภายนอกร่างกาย ซึ่งเกิดจากขั้นตอนก่อนการตรวจวิเคราะห์ (pre-analysis process) ที่ทำให้เกิดการสลายของเม็ดเลือดแดง เช่น เทคนิคการเจาะเก็บเลือด การขนส่ง ตัวอย่าง เป็นต้น การจะแยกสาเหตุว่าเป็น *in vivo* หรือ *in vitro* hemolysis ต้องอาศัยความรู้ความชำนาญ ข้อมูลประวัติผู้ป่วย อาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ประกอบการพิจารณา

การตรวจวัด hemolysis ในสิ่งส่งตรวจ ประเมินจาก 2 วิธีหลัก ได้แก่ **การประเมินด้วยสายตา (visual assessment)** เทียบกับ color chart ข้อเสีย คือ ขาดมาตรฐานเนื่องจากการประเมินที่ขึ้นอยู่กับความเห็นบุคคลนั้น ๆ (subjective opinion) อีกวิธีที่นิยมใช้กันมากขึ้นในปัจจุบันคือ **การตรวจวิธีอัตโนมัติด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ** และแปลงเป็นค่า H-index หรือ hemolysis index ซึ่งแสดงออกมาเป็น 1+, 2+, 3+ 4+⁽¹²⁾

สาเหตุที่ห้องปฏิบัติการจำเป็นต้องปฏิเสธสิ่งส่งตรวจที่มี hemolysis เนื่องจากการสลายตัวของเม็ดเลือดแดงจะเกิดการปล่อยฮีโมโกลบินและสารหรือเอนไซม์อื่น ๆ ภายในเซลล์ออกมาในพลาสมาหรือซีรัม เช่น โปแทสเซียม, lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST) เป็นต้น เนื่องจากภายในไซโตพลาสซึมของเม็ดเลือดแดงนั้นมีความเข้มข้นของ LDH 160 เท่า โปแทสเซียม 22 เท่า และแมกนีเซียม 3 เท่าเมื่อเทียบกับระดับในพลาสมา⁽¹³⁾ ดังนั้นเมื่อเกิด hemolysis จะเกิดผลกระทบต่อ การตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธีการทาง chemistry test และ spectrophotometry เป็นหลัก ทำให้ผลการทดสอบนั้น ๆ ขาดความน่าเชื่อถือ⁽¹²⁾

ผลการกระทบของ hemolysis ต่อผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม (ตารางที่ 3^(14, 15)) ตามเกณฑ์ คือ เมื่อเกิดการสลายของเม็ดเลือดแดงร้อยละ 1 จะเกิดผลกระทบต่อผลการทดสอบมากเพียงใดเมื่อคิดเป็นร้อยละเทียบกับตัวอย่างที่ไม่มี hemolysis ได้แก่

1. ผลกระทบรุนแรงอย่างมาก (seriously affected >ร้อยละ 100)
2. ผลกระทบชัดเจน (noticeably affected ร้อยละ 20-99)
- ผลกระทบเล็กน้อย (slightly affected ร้อยละ 1-19)

ตารางที่ 3. ผลกระทบของ hemolysis ต่อผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ^(14, 15)

Degree of hemolysis effect	การทดสอบ	ผลต่อการทดสอบ
Seriously affected (>ร้อยละ 100)	AST	Increased
	LDH	Increased
	Potassium	Increased
	Troponin I	Decreased
	Troponin T	Decreased
Noticeably affected (ร้อยละ 20-99)	ALT	Increased
	Iron	Increased
	T4	Decreased
Slightly affected (ร้อยละ 1-19)	Albumin	Increased/ Decreased/ No change
	Alkaline phosphatase	Decreased/ No change
	Calcium	Increased
	Haptoglobin	Decreased
	Magnesium	Increased
	Phosphorus	Increased
	Total bilirubin	Decreased/ No change
	Total protein	Increased

*ผลกระทบต่อการทดสอบมีความแตกต่างกันออกไปขึ้นอยู่กับเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์

โดยสรุปจากที่กล่าวมาทั้งหมด กระบวนการที่ hemolysis รบกวนการตรวจทางห้องปฏิบัติการประกอบไปด้วย⁽¹³⁾

1. การรบกวนการดูดกลืนแสง (spectral interference) เนื่องจากฮีโมโกลบินจะดูดกลืนแสง (spectral absorbance) ระหว่าง 340-440 นาโนเมตร และ 540-580 นาโนเมตร และมีจุดการดูดกลืนแสงสูงสุดที่ 420 นาโนเมตร ดังนั้นการตรวจวิเคราะห์ใด ๆ ที่มีการวัดในช่วงดูดกลืนแสงเหล่านี้จะถูกรบกวนได้

2. ปฏิกิริยาทางเคมี (chemical reaction) ระหว่าง heme หรือ iron กับสารที่ต้องการตรวจวิเคราะห์ เช่น การจับกับ haptoglobin การรบกวนปฏิกิริยาการวัดระดับ bilirubin

3. การปลดปล่อยสารภายในเซลล์ออกสู่พลาสมา (analyte and enzyme release) เช่น โพแทสเซียม แมกนีเซียม LDH

4. การเจือจางจากสารน้ำ (dilution effects) ที่อยู่ภายในเซลล์ (intracellular fluid)
5. การยับยั้งปฏิกิริยา (inhibition of reaction) ในการทำ PCR-based assay

แม้ปัญหาของ hemolysis specimen จะพบได้เป็นจำนวนมาก อย่างไรก็ตามวิธีการจัดการเกี่ยวกับตัวอย่างที่มี hemolysis กลับมีความแตกต่างกันออกไปในแต่ละห้องปฏิบัติการ ดังนั้นในแต่ละห้องปฏิบัติการควรต้องกำหนดกลยุทธ์ที่เหมาะสมในการจัดการกับสิ่งส่งตรวจที่พบปัญหาเหล่านี้ คำแนะนำโดย Lippi และคณะ⁽¹²⁾ คือ การตั้งเกณฑ์ปฏิเสธสิ่งส่งตรวจแบบจำเพาะในแต่ละการทดสอบ (test-specific cut-offs of H-index) หมายความว่า ทางห้องปฏิบัติการควรทดสอบว่าระดับของการเกิด hemolysis ในแต่ละระดับนั้นรบกวนการทดสอบใดบ้าง และมีวิธีการปฏิเสธหรือการจัดการอย่างไร เพื่อให้เกิดความสมดุลระหว่างคุณภาพของการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการกับความรวดเร็วในการออกผลเพื่อประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยอยู่ในสภาวะวิกฤต

การตั้งเกณฑ์ปฏิเสธสิ่งส่งตรวจแบบจำเพาะในแต่ละการทดสอบ ควรพิจารณาจาก 2 cut-off ดังนี้

1. Analytically significant cut-off: เป็นเกณฑ์ที่ระบุว่าความแปรปรวนที่เกิดขึ้นนั้นเกินมาตรฐานคุณภาพที่ยอมรับได้ของห้องปฏิบัติการ ซึ่งแต่ละห้องปฏิบัติการต้องมีการตั้งเกณฑ์ของการตรวจวิเคราะห์แต่ละการทดสอบเป็นของตัวเองและ/หรืออ้างอิงมาจากองค์กรต่าง ๆ เช่น clinical laboratory improvement amendments (CLIA)

2. Clinically significant cut-off: เป็นเกณฑ์ที่ระบุว่าความแปรปรวนนั้นส่งผลกระทบต่อทางคลินิกโดยอ้างอิงมาจาก reference change value (RCV) ซึ่งเป็นสูตรการคำนวณที่พิจารณาจาก biological variation (CV_B) และ analytical variation (CV_A)

$$RCV = \sqrt{2} \times 1.96 \sqrt{CV_B^2 + CV_A^2}$$

สำหรับการแจ้งเตือนของห้องปฏิบัติการเมื่อมี hemolysis ควรจะเป็นการทดสอบที่ H-index เกิน analytically significant cut-off ซึ่งมีผลต่อความน่าเชื่อถือของผลการตรวจวิเคราะห์ และระบุความคิดเห็นว่าการทดสอบนี้ถูกรบกวนจาก hemolysis อาจทำให้ผลการตรวจวิเคราะห์เพิ่มขึ้น/ลดลงได้ และเมื่อค่า H-index นั้นเกิน clinically significant cut-off ผลการตรวจวิเคราะห์นั้นจะไม่สามารถนำมาใช้ได้เนื่องจากเกินเกณฑ์ที่ยอมรับได้ทางคลินิกและมีผลกระทบต่อการดูแลรักษาผู้ป่วย ดังนั้นทางห้องปฏิบัติการต้องแจ้งให้มีการเก็บสิ่งส่งตรวจใหม่อีกครั้ง ส่วนการทดสอบใดที่ไม่ได้ถูกรบกวนจาก hemolysis สามารถออกผลทดสอบให้แพทย์ได้ตามปกติ นอกจากนี้ควรระบุ H-index ในใบรายงานผลเพื่อช่วยแพทย์ในการแปลผลการทดสอบ⁽¹²⁾ ทั้งหมดที่กล่าวมานี้เป็นเพียงคำแนะนำแนวทางการปฏิบัติ อย่างไรก็ตามแต่ละห้องปฏิบัติการต้องพิจารณาความเหมาะสมกับบริบทการทำงานของแต่ละโรงพยาบาลและการตกลงกับผู้ใช้บริการ

สำหรับห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลจุฬาฯ ก็ได้นำแนวคิดการตั้งเกณฑ์ปฏิเสธสิ่งส่งตรวจแบบจำเพาะในแต่ละการทดสอบ ซึ่งเริ่มต้นจาก H-index ก่อน โดยทำการทดสอบการรบกวนผลการตรวจวิเคราะห์ในการ

ทดสอบที่ถูกรบกวนจาก hemolysis และจัดกลุ่มการปฏิเสธสิ่งส่งตรวจ ตามระดับของ H-index หากการตรวจรายการใดที่ไม่ถูกรบกวนจะไม่สามารถออกผลได้ปกติ เป้าหมายทั้งนี้เพื่อลดการปฏิเสธสิ่งส่งตรวจและคาดการณ์ว่าหลังจากเริ่มนำไปใช้ อัตราการปฏิเสธสิ่งส่งตรวจจะลดลงประมาณร้อยละ 30

3. Blood conservation devices and technique

การใช้หลอดเก็บเลือดขนาดเล็ก (pediatric test tubes หรือ small-volume tubes) โดยที่ปริมาณสิ่งส่งตรวจยังเพียงพอต่อการทดสอบ แทนที่การใช้หลอดเก็บเลือดขนาดใหญ่ (large-volume tubes) สามารถลดปริมาณเลือดสำหรับการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการได้โดย Giron และคณะ ได้เปรียบเทียบปริมาณเลือดที่ใช้สำหรับการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตในระยะเวลาสองสัปดาห์ พบว่าหลังจากเปลี่ยนแปลงมาใช้ small-volume tubes ทดแทนหลอดเก็บเลือดขนาดใหญ่ ปริมาณเลือดที่สูญเสียไปลดลงร้อยละ 74 หรือเทียบจากเดิม 159.8 มล. ลดลงเหลือ 61.8 มล. ซึ่งเป็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁶⁾

ปริมาณเลือดในหลอดเก็บเลือดที่ถูกเจาะเก็บจากผู้ป่วยเพื่อนำส่งห้องปฏิบัติการสำหรับการส่งตรวจ complete blood count และ electrolyte พบว่าปริมาณมากกว่าความต้องการจริงของเครื่องตรวจวิเคราะห์ 8.5 และ 12 เท่าตามลำดับ และโดยเฉลี่ยแล้วเลือดส่วนเกินในหลอดเก็บเลือดแต่ละหลอดจะถูกทิ้งไป 2.8 และ 2.0 มล. ตามลำดับ ทั้งนี้ ปริมาณของเลือดที่ถูกเก็บมากเกินไปและถูกทิ้งนั้นเกี่ยวข้องกับขนาดของหลอดเก็บเลือดที่ใช้⁽¹⁷⁾ โดย Levi และคณะ ประเมินการว่า ในแต่ละปีเลือดของผู้ป่วยจำนวนกว่า 25 ล้านล. ถูกทิ้งไปอย่างสูญเปล่าในประเทศแถบตะวันตก⁽¹⁸⁾

อย่างไรก็ตามสิ่งที่เป็อุปสรรคหลักของการใช้หลอดเก็บเลือดขนาดเล็ก คือ ห้องปฏิบัติการอาจขาดอุปกรณ์ในการรองรับการใช้หลอดเก็บเลือดเหล่านี้เมื่อนำไปตรวจวิเคราะห์ในเครื่องทดสอบอัตโนมัติ หากเป็นเช่นนั้น การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการจะต้องทำการทดสอบระบบ manual ซึ่งอาจทำให้เกิดข้อผิดพลาดตามมาได้ ดังนั้นแม้ว่าวิธีการนี้จะมีประโยชน์อย่างเห็นได้ชัด แต่อาจจะเหมาะสมกับบางห้องปฏิบัติการที่สามารถรองรับได้เท่านั้น

นอกจากนี้ การดูทิ้งเลือด (loss of discarded blood) เพื่อลดการปนเปื้อนของเฮปารินหรือสารอื่น ๆ ที่ทำให้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่น่าเชื่อถือเมื่อมีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการจาก indwelling catheter เช่น central line ก็เป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยสูญเสียเลือดในปริมาณมากทุกครั้งที่มีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ เทคนิคที่สามารถลดการสูญเสียเลือดจากกรณีนี้ คือ การใช้ 3-way stopcock หรือใช้ blood conserved device เช่น VAMP โดยหลักการ คือ ดูดปริมาณเลือดที่ต้องการทิ้งเข้าไปใน sterile syringe แล้วดูดเลือดปริมาณที่ต้องการใช้เพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการมาใส่หลอดเก็บเลือด หลังจากนั้น re-infuse เลือดที่ถูกดูดมาตอนแรกกลับเข้าสู่ตัวคนไข้ ดังนั้นในกรณีที่ต้องมีการดูดเลือดทิ้งบางส่วนเพื่อความถูกต้องของการตรวจวิเคราะห์ เทคนิคนี้จะช่วยลดอัตราการสูญเสียเลือดได้ร้อยละ 25-50

อย่างไรก็ตามในหลายงานวิจัยที่ได้นำเทคนิคเหล่านี้มาใช้ พบว่า การลดลงของความเข้มข้นฮีโมโกลบินและอัตราการให้เลือดไม่ได้เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ อาจเนื่องมาจากจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่น้อย

และปริมาณเลือดที่ลดลงได้นั้นไม่เยอะมากพอที่จะเห็นการเปลี่ยนแปลง^(1, 19-21) รวมถึงค่าใช้จ่ายของอุปกรณ์ของ blood conserved device มีมูลค่าค่อนข้างสูง ดังนั้นควรต้องประเมินความคุ้มค่ากับประโยชน์ที่จะได้ในสถานการณ์นั้น ๆ ด้วย⁽³⁾

4. การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ณ จุดดูแลผู้ป่วย (point-of-care testing)

Point-of-care testing (POCT) เป็นการตรวจวิเคราะห์ที่ทำการทดสอบนอกห้องปฏิบัติการ และมักจะเป็นการทดสอบข้างเตียงผู้ป่วย โดยส่วนใหญ่ผู้ที่ทำการทดสอบ POCT จะเป็นแพทย์ พยาบาล หรือผู้ป่วยในกรณีที่เป็นตรวจติดตามอย่างต่อเนื่อง (ตารางที่ 4⁽²²⁾) เช่น ตรวจติดตามระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวาน การตรวจ INR ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนาร์ฟาริน

ตารางที่ 4. ตัวอย่างประเภทของเครื่องมือ point-of-care testing⁽²²⁾

ประเภท	การทดสอบ	การใช้ทางคลินิก
โลหิตวิทยา	PT/INR	Warfarin clinic/coagulation clinic, home monitoring
	Hemoglobin	Emergency department, blood donation unit, operating rooms
	Thromboelastography (TEG) Rotational Thromboelastometry (ROTEM)	Emergency department, operating rooms (liver transplant, cardiac surgery, trauma, obstetric hemorrhage)
เคมีวิทยา	Glucose	Home monitoring for diabetes, inpatient monitoring for glycemic control
	HbA1c	Monitor glucose control in diabetes
	Blood gases	Emergency department, critical care unit, operating rooms
	Cardiac markers	Emergency department
	Creatinine	Radiology unit prior to contrast administration
	Pregnancy testing (qualitative b-hCG)	Obstetrics and gynecology
จุลชีววิทยา	Drug screening	Emergency department, workplace testing
	HIV, RSV, Influenza, etc.	Outpatient and emergency unit for cohorting or isolation

เครื่องมือ point-of-care testing ใช้ปริมาณเลือดสำหรับทดสอบที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการเจาะจากหลอดเลือดดำเพื่อส่งไปตรวจวิเคราะห์ที่ห้องปฏิบัติการ ดังนั้น POCT จึงมีบทบาทที่สามารถช่วยลดการสูญเสียปริมาณเลือดจากส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ และลดการเกิด iatrogenic anemia ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะในบาง setting เช่น ผู้ป่วยในแผนกวิกฤตที่จำเป็นต้องมีการติดตามผลการทดสอบอย่างต่อเนื่อง ซึ่งโดยเฉลี่ยแล้วปริมาณเลือดที่ใช้สำหรับเครื่อง POCT ประมาณ 10-18 ไมโครล. เมื่อเทียบกับการใช้ pediatric test tube (2-4 มล.) และ adult test tube (3-10 มล.) ซึ่งต้องใช้ปริมาตรเลือดที่มากกว่า⁽⁵⁾

จากงานวิจัยของ Madan และคณะ ได้นำเครื่อง POC blood gas (iSTAT) ซึ่งสามารถวัด pH, PCO_2 , PO_2 ฮีโมโกลบิน ฮีมาโตคริต โซเดียม โพแทสเซียม และไอออนไนซ์แคลเซียม มาใช้ทดแทนการทดสอบแบบเดิมในกลุ่มผู้ป่วยทารกคลอดก่อนกำหนด (preterm infant) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักสูญเสียเลือดจากการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นจำนวนมากในช่วงสัปดาห์แรกเกิด โดยเครื่อง iSTAT ใช้ปริมาณเลือดสำหรับทดสอบ 100 ไมโครลิตร เทียบกับการส่งตรวจแบบเดิมที่ใช้ปริมาณ 300-500 ไมโครล. หลังจากเริ่มเปลี่ยนมาใช้เครื่อง POCT อัตราการให้เลือดของเด็กทารกลดลงถึงร้อยละ 46 และปริมาณของเลือดที่ใช้ลดลงร้อยละ 43 หรือเฉลี่ย 34 มล. ต่อ กก.⁽²³⁾

นอกจาก POCT จะมีประโยชน์ในด้านของปริมาณเลือดที่ลดลงสำหรับการตรวจวิเคราะห์แล้วนั้น ประโยชน์ของ POCT ด้านอื่น ๆ ต่อการรักษาของแพทย์ยังมีอีกหลากหลายประการ ได้แก่ การลดระยะเวลาที่ใช้ในการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ ลดระยะเวลาการคอยผลการทดสอบ และช่วยให้แพทย์วางแผนการรักษาได้รวดเร็วยิ่งขึ้น รวมถึงเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยวิกฤตที่ต้องตัดสินใจอย่างทันที่ ลดการบาดเจ็บและภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยจากการเจาะเลือดจากหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยมีความสะดวกสบายมากขึ้นและลดจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยต้องมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาล และลดอัตราการได้รับเลือดเนื่องจากภาวะโลหิตจาง^(5, 22)

อย่างไรก็ตาม ข้อดีของ POCT ที่กล่าวมานี้จะต้องพิจารณาพร้อมกับข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในหลาย ๆ ด้านด้วย ไม่ว่าจะเป็นค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นทั้งทางตรงและทางอ้อม ตัวอย่างเช่น ค่าอุปกรณ์ ค่าน้ำยา ค่าอบรมบุคลากรและผู้ใช้งานเครื่องตรวจวิเคราะห์ การจัดตั้งระบบการรับส่งข้อมูลอัตโนมัติ เป็นต้น ภาระของผู้ปฏิบัติงานที่ต้องทำตามระเบียบข้อกำหนด เช่น มาตรฐาน ISO มาตรฐาน CAP เกิดการเพิ่มภาระงานในการตรวจวิเคราะห์และควบคุมคุณภาพของแพทย์และพยาบาล และเนื่องจากเป็นการทดสอบที่อยู่นอกพื้นที่ห้องปฏิบัติการซึ่งไม่ได้ตรวจวิเคราะห์โดยนักเทคนิคการแพทย์ จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดข้อผิดพลาดของการทดสอบได้ หรือพบว่าผลการทดสอบอาจจะไม่สอดคล้องกับผลตรวจวิเคราะห์จากห้องปฏิบัติการ สุดท้ายแล้วการจะนำ POCT มาใช้ ต้องมีการประเมินข้อดี ข้อเสียของการใช้ POCT โดยขึ้นอยู่กับบริบทและความต้องการของสถานพยาบาลแห่งนั้น ๆ ด้วย⁽²²⁾

สิ่งที่ต้องพึงระวังมากที่สุดของการนำ POCT มาใช้ คือ ความถูกต้องของขั้นตอนและผลการตรวจวิเคราะห์ ดังนั้นในปัจจุบันหลายองค์กรจึงได้มีการกำหนดข้อบังคับขึ้นมาเพื่อช่วยแนะแนวทางการจัดตั้งเครื่องมือ POCT การบำรุงรักษา การฝึกปฏิบัติของผู้ใช้งาน การควบคุมคุณภาพ วิธีการทดสอบ การทวนสอบวิธีการ

ทดสอบ ฯลฯ ปัจจุบันเครื่องมือ POCT จากบริษัทต่าง ๆ ถูกพัฒนาระบบที่ช่วยอำนวยความสะดวกผู้ใช้บริการ เพื่อลดความผิดพลาดของการทดสอบโดยการสร้างระบบ built-in ภายในเครื่องขึ้นมา เช่น การแจ้งเตือนการควบคุมคุณภาพประจำวัน การบังคับให้ระบุผู้ทำการทดสอบ ระบบบาร์โค้ดแลกเปลี่ยนข้อมูล การส่งข้อมูลผลการตรวจวิเคราะห์หัตถ์อัตโนมัติ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม เทคโนโลยีเหล่านี้ก็ไม่สามารถช่วยป้องกันความผิดพลาดที่อาจจะเกิดขึ้นได้ทั้งหมด การมีความเข้าใจในขั้นตอนการปฏิบัติอย่างถูกต้อง และการตรวจประเมินเครื่องมือทดสอบก่อนเลือกนำมาติดตั้งในสถานพยาบาลก็มีความสำคัญ⁽²²⁾

การจะเริ่มนำวิธีการตรวจวิเคราะห์โดยเครื่อง POCT เข้ามาใช้ในโรงพยาบาลต้องคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ดังนี้

ก. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ: ความสะดวก ความต้องการของคนไข้ (ลดระยะเวลา ลดการเดินทาง ความล่าช้าในการรักษา) การบริการจัดการเวลาของแพทย์ การเพิ่มประสิทธิภาพในกระบวนการดูแลรักษาคนไข้ การลดปริมาณการใช้เลือด

ข. ประสิทธิภาพในการตรวจวิเคราะห์ (analytical performance) ของเครื่องทดสอบมีความเหมาะสมและตอบสนองกับความต้องการทางคลินิก

ค. ระบบการควบคุมคุณภาพ

ง. ค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องทั้งทางตรงและทางอ้อม

จ. สถานที่ที่ต้องการติดตั้ง

ฉ. จำนวนเครื่องมือทดสอบ

ช. กระบวนการส่งข้อมูลสารสนเทศ

ซ. ใครบ้างที่จะเป็นผู้ใช้งาน และจะต้องมีการอบรมอย่างไร⁽²⁴⁾

ก่อนที่เครื่องทดสอบ POCT ชนิดต่าง ๆ จะถูกนำมาติดตั้ง จำเป็นต้องถูกทวนสอบ (method validation/verification) ว่าเครื่องทดสอบมีความแม่นยำ (precision) และถูกต้อง (accuracy) โดยเปรียบเทียบกับเครื่องตรวจวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ เช่น การเปรียบเทียบระหว่าง POC Hb กับ CBC analyzer เป็นต้น มีการตรวจสอบช่วงค่าการรายงานผลว่าครอบคลุมความต้องการของแพทย์ ตรวจสอบค่าอ้างอิงว่ามีความถูกต้อง และเมื่อติดตั้งเครื่องตรวจวิเคราะห์แล้วจำเป็นต้องมีการควบคุมคุณภาพอย่างต่อเนื่อง รวมถึงอบรมบุคลากรที่ใช้งานเครื่องตรวจวิเคราะห์อย่างเป็นประจำ ซึ่งนับเป็นความท้าทายอย่างหนึ่งของการใช้งาน POCT หากสถานพยาบาลสามารถปฏิบัติตามมาตรฐานที่กำหนดได้ การตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่อง POCT จึงจะมีความถูกต้องแม่นยำและให้ประโยชน์ต่อการรักษาทางการแพทย์

บทสรุป

ปัจจุบันมีหลากหลายสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางในโรงพยาบาล หนึ่งในสาเหตุที่พบได้บ่อยนั้นคือ การเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ โดยปัจจัยหลักเนื่องมาจากการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการมากเกินไป การสูญเสียเลือดจากการทิ้งเลือดส่วนเกิน ทำให้ผู้ป่วยสูญเสียเลือดจากการ

ตรวจวิเคราะห์มากขึ้น และส่งผลกระทบต่อค่าใช้จ่ายภายในโรงพยาบาลจากการเจาะเลือดเพิ่มขึ้น รวมถึงค่าใช้จ่ายจากการตรวจวิเคราะห์ที่เพิ่มมากขึ้นอีกด้วย เนื่องจากยังขาดข้อกำหนดชัดเจน ดังนั้นกลยุทธ์ข้างต้นไม่ว่าจะเป็นการใช้อุปกรณ์ หรือเครื่องมือ การมีแนวทางคำแนะนำหรือให้ความรู้เกี่ยวกับการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างสมเหตุสมผลเป็นส่วนที่จะช่วยลดอัตราการเจาะเลือดตรวจที่มากเกินไปจนความจำเป็นและอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางในโรงพยาบาลได้

เอกสารอ้างอิง

1. Tinmouth AT, McIntyre LA, Fowler RA. Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients. *Cmaj* 2008;178:49-57.
2. Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *JAMA* 2002;288:1499-507.
3. Whitehead NS, Williams LO, Meleth S, Kennedy SM, Ubaka-Blackmoore N, Geaghan SM, et al. Interventions to prevent iatrogenic anemia: a laboratory medicine best practices systematic review. *Crit Care* 2019;23.
4. Ba VN, Bota DP, Mélot C, Vincent J-L. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31:406-10.
5. Jakacka N, Snarski E, Mekuria S. Prevention of Iatrogenic Anemia in Critical and Neonatal Care. *Adv Clin Exp Med* 2016;25:191-7.
6. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004;32:39-52.
7. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, Zimmerman MB, Wong DK, Stevenson DK. Reduction in red blood cell transfusions among preterm infants: results of a randomized trial with an in-line blood gas and chemistry monitor. *Pediatrics* 2005;115:1299-306.
8. ChoosingWisely. 5 QUESTIONS to Ask Your Doctor Before You Get Any Test, Treatment, or Procedure: American board of internal medicine; 2016 [Available from: https://choosingwisely.org/files/5-Questions_ENG.pdf.]
9. Shander A, Corwin HL. A Narrative Review on Hospital-Acquired Anemia: Keeping Blood where It Belongs. *Transfus Med Rev* 2020;34:195-9.
10. Levick DL, Stern G, Meyerhoefer CD, Levick A, Pucklavage D. "Reducing unnecessary testing in a CPOE system through implementation of a targeted CDS intervention". *BMC Med Inform Decis Mak* 2013;13:43.

11. Dikmen ZG, Pinar A, Akbiyik F. Specimen rejection in laboratory medicine: Necessary for patient safety? *Biochem Med (Zagreb)* 2015;25:377-85.
12. Lippi G, Cadamuro J, von Meyer A, Simundic AM. Practical recommendations for managing hemolyzed samples in clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:718-27.
13. CLSI. Hemolysis, Icterus, and Lipemia/Turbidity Indices as Indicators of Interference in Clinical Laboratory Analysis; Approved Guideline. CLSI document C56-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
14. Laessig RH, Hassemer DJ, Paskey TA, Schwartz TH. The effects of 0.1 and 1.0 per cent erythrocytes and hemolysis on serum chemistry values. *Am J Clin Pathol* 1976;66:639-44.
15. CLSI. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI document GP44-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
16. Sanchez-Giron F, Alvarez-Mora F. Reduction of blood loss from laboratory testing in hospitalized adult patients using small-volume (pediatric) tubes. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1916-9.
17. Dale JC, Ruby SG. Specimen Collection Volumes for Laboratory Tests: A College of American Pathologists Study of 140 Laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:162-8.
18. Levi M. Twenty-five million liters of blood into the sewer. *J Thromb Haemost* 2014;12:1592.
19. MacIsaac CM, Presneill JJ, Boyce CA, Byron KL, Cade JF. The influence of a blood conserving device on anaemia in intensive care patients. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:653-7.
20. Henry ML, Garner WL, Fabri PJ. Iatrogenic anemia. *Am J Surg* 1986;151:362-3.
21. Rhamy J. Blood belongs in the patient, not in the tubes. AABB [Internet]. 2021.
22. McPherson RA, Pincus MR. Point-of-care testing and physician office laboratories. In: McVoy LA, Lifshitz MS, editors. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 24. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022. p. 81-8.
23. Madan A, Kumar R, Adams MM, Benitz WE, Geaghan SM, Widness JA. Reduction in Red Blood Cell Transfusions Using a Bedside Analyzer in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Perinatol* 2005;25:21-5.
24. CLSI. Selection Criteria for Point-of-Care Testing Devices; Approved Guideline. CLSI document POCT09-A. Wayne, Pennsylvania, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

ภาวะเหนือพันธุศาสตร์ ในทางนิติเวชศาสตร์ (forensic epigenetics)

ภัคค์ปภัส วัชรต์ถุญารมย์

บทนำ

เป็นเวลาหลายทศวรรษที่มีการนำความรู้ด้านพันธุศาสตร์มาประยุกต์ใช้ในงานทางนิติเวชศาสตร์ ในงานพิสูจน์เอกลักษณ์บุคคล ตรวจสอบความสัมพันธ์ของบุคคล ตรวจสอบข้อมูลสารพันธุกรรมของวัตถุพยาน จากที่เกิดเหตุ โดยในช่วงแรกจะเป็นการใช้ข้อมูลจากการตรวจสอบสารพันธุกรรม DNA ของมนุษย์ แต่ในเวลาต่อมาการตรวจนอกเหนือสารพันธุกรรมในบริเวณอื่นก็มีการวิจัยและริเริ่มพัฒนาใช้ในทางนิติเวชศาสตร์ เช่นกัน forensic epigenetics จึงเป็นการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงอื่นๆนอกเหนือจากบริเวณสาย DNA

การตรวจภาวะเหนือพันธุศาสตร์ (epigenetics) มุ่งเน้นศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบจากสิ่งแวดล้อม ต่อการแสดงออกในระดับยีนส์ (gene expression) เป็นสาขาย่อยของการศึกษาพันธุศาสตร์โมเลกุล (molecular genetics) โดยศึกษาการแสดงออกของลำดับสารพันธุกรรมและการแสดงออกของเซลล์ (cellular phenotype) รวมถึงศึกษาถึงความเกี่ยวเนื่องของการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลของ คู่เบสพันธุกรรม เช่น การแทรกของหมู่โมเลกุลกลุ่มเมทิล (methylation) ตรงบริเวณหน่วย cytosine การเปลี่ยนแปลงของโปรตีนฮิสโตน (post translational histone modifications) การเปลี่ยนแปลงของ non-coding RNA และโครมาติน (chromatin)⁽¹⁻²⁾ ถือเป็นการศึกษาที่รวมวิทยาศาสตร์หลายแขนงไว้ด้วยกัน และถือเป็นการศึกษาที่มีความเกี่ยวข้องกับวิทยาศาสตร์แห่งการเปลี่ยนแปลง (science of change) โดยแท้จริง⁽²⁾ โดยเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะเหนือพันธุศาสตร์ในช่วงปี ค.ศ. 1950 และในปี ค.ศ. 2000 การศึกษามีความแพร่หลายอย่างมาก มีการศึกษามากกว่า 2,400 เรื่องในช่วงปี ค.ศ. 2015⁽³⁾ แต่การศึกษาทางเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงเหนือพันธุศาสตร์ในทางนิติเวชศาสตร์นั้น เริ่มต้นขึ้นในช่วงปี ค.ศ. 2013 และแพร่หลายในช่วงปี ค.ศ. 2015 จนถึง ค.ศ. 2016 ซึ่งโดยมากจะเป็นการศึกษาโดยมีหัวข้อหลักคือการตรวจหา ชนิดของเนื้อเยื่อต่าง ๆ จากร่องรอยทางชีววิทยาของมนุษย์ (human biological trace) การประเมินอายุ ของเจ้าของวัตถุพยาน และการแยกระบุบุคคลระหว่างคู่แฝดแท้ (monozygotic twins)⁽¹⁾ และในปัจจุบัน การศึกษาต่าง ๆ มีความหลากหลายมากขึ้น มุ่งเน้นการตรวจวัตถุพยาน การประเมินอายุวัตถุพยานและ



เจ้าของวัตถุพยาน รวมถึงการระบุอัตลักษณ์บุคคล และเทคโนโลยีด้านการตรวจในหลากหลายรูปแบบ เพื่อท้าทายขีดจำกัดของวัตถุพยานในทางนิติเวชศาสตร์⁽⁴⁻⁸⁾

ชีววิทยาพื้นฐานของ epigenetics

Epigenetics เป็นการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่มีลักษณะส่งต่อจากรุ่นสู่รุ่น (heritable)^(1, 3) กลไกของ epigenetics จะส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงต่างของสิ่งมีชีวิต โดยไม่ก่อให้เกิดความเปลี่ยนแปลงของสายพันธุกรรมตั้งต้น⁽⁹⁾ แต่การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นก็ยังคงเป็นผลต่อเนื่องจากสภาพแวดล้อม (dual nature)⁽³⁾ ร่วมกับต้องอาศัยกลไกการเปลี่ยนแปลงอื่นในสายพันธุกรรมร่วมด้วยจึงจะส่งผลต่อการแสดงออกของยีนส์⁽²⁾ โดยในการควบคุมภาวะเหนือพันธุศาสตร์ (epigenetic regulation) มีการอาศัยกลไกหลายอย่างร่วมกัน อาทิเช่น DNA methylation การเปลี่ยนแปลงของโปรตีนฮิสโตน (posttranslational modification, PTM) การแลกเปลี่ยนระหว่าง canonical histone กับ histone variants การปรับปรุงโครงสร้างของโครมาติน และการสรรหา non coding RNA⁽¹⁰⁾

ก. DNA methylation

เป็นการเปลี่ยนแปลงทางเคมีของ deoxycytidine บริเวณฐานของสายพันธุกรรม โดยเฉพาะตำแหน่งของเบส cytosine และ guanine⁽⁹⁾ โดยจะเป็นการเติมหมู่ methyl และ dimethyl ซึ่งมักจะเกิดการเติมหมู่ methyl บริเวณคาร์บอนตัวที่ 5 ในโครงสร้างวงแหวนของโมเลกุล cytosine ตามหลังด้วยหมู่ guanine รวมเรียกว่า CpG dinucleotide โดยร้อยละ 70 ของข้อมูลสารพันธุกรรมของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะเกิดกระบวนการ methylation และการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวที่เกิดขึ้นนิยมนำมาใช้ในการศึกษาวิจัยของภาวะเหนือพันธุศาสตร์⁽¹⁰⁾

ข. โครมาติน (chromatin)

การศึกษาเพียงการเติมหมู่ methyl หรือ dimethyl ของคู่เบส cytosine และ guanine เพียงอย่างเดียวนั้นอาจไม่ครอบคลุมต่อการอธิบายการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดในภาวะเหนือพันธุศาสตร์ จำเป็นต้องมีการศึกษาในภาพรวมที่ใหญ่ขึ้นคือโปรตีนโครมาติน โครงสร้างของโครมาตินเป็นโครงสร้างที่มีความซับซ้อนองค์ประกอบของโครมาตินมีส่วนในการควบคุมการทำงานของยีนส์ โครงสร้างที่ซับซ้อนประกอบด้วยองค์ประกอบหลัก 2 ส่วน คือ บริเวณ double-helical DNA linker ที่มีความยาวประมาณ 90 คู่เบส และบริเวณที่มี double-helical DNA ความยาวประมาณ 147 คู่เบสพันรอบโปรตีนฮิสโตน ซึ่งรวมเรียกว่า นิวคลีโอโซม (nucleosome) โดยโครงสร้างดังกล่าวมีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมภาวะเหนือพันธุศาสตร์ของยีนส์ (epigenetic control) อาศัยการเปลี่ยนแปลงรหัส (posttranslational modification) ผ่านกระบวนการ methylation, acetylation, phosphorylation, citrullination และ ubiquitination โดยการทำงานประสานร่วมกันของโครงสร้างที่ซับซ้อนภายในโครมาตินที่ตีจะส่งผลให้เกิดการประมวลผลของการแสดงออกของยีนส์ที่มีประสิทธิภาพ⁽⁹⁻¹⁰⁾

กระบวนการ acetylation เป็นกระบวนการที่มีการศึกษากันอย่างแพร่หลายในการดูการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนฮิสโตน โดยวัฏจักรการทำงานของเอนไซม์ 2 ชนิด คือ acetyltransferases (HATs) และ histone

deacetylases (HDACs) กระบวนการดังกล่าวมีความเกี่ยวข้องกับการเปิดโปรตีนฮิสโตนและการกระตุ้นให้เกิดการ transcription ส่วนกระบวนการ histone methylation ถือเป็นกลไกที่มีรูปแบบที่ซับซ้อนและการคาดคะเนผลที่ไม่แน่นอน การเกิด methylation ของฮิสโตน H3K4 และ H3K36 มักเพิ่มขึ้นและมีความเกี่ยวข้องกับการ transcription⁽¹⁰⁾

อย่างไรก็ตามการศึกษาด้านการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนฮิสโตนยังมีข้อจำกัดอยู่มาก เนื่องจากโครงสร้างที่ซับซ้อนและหมู่โครงสร้างโมเลกุลที่มีความหลากหลาย และข้อมูลที่ได้จากการศึกษาที่ยังใหม่และไม่ครอบคลุม

ค. อาร์เอ็นเอ (RNA)

ในกระบวนการแสดงออกของยีนส์ที่มีคุณภาพ การควบคุมเวลาในการแสดงออกที่เหมาะสมถือเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญต่อการควบคุมการทำงานของร่างกายให้อยู่ในภาวะธำรงดุล (homeostasis) RNA เป็นโครงสร้างที่มีหน้าที่ควบคุมการเปลี่ยนแปลงของสายพันธุกรรม โดยเฉพาะที่เป็นผลกระทบมาจากสภาพแวดล้อม จึงมีส่วนในการควบคุมการเกิด methylation ของสายพันธุกรรมและการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นของโปรตีนโครมาติน⁽⁹⁾

เทคนิคที่นิยมใช้ในการตรวจ

เทคโนโลยีในการตรวจส่งผลโดยตรงต่อความก้าวหน้าด้านการศึกษาภาวะเหนือพันธุศาสตร์ โดยเทคโนโลยีที่มีความเกี่ยวข้อง (Epi-Tech) นั้นมีความหลากหลายและอาศัยความเชี่ยวชาญอย่างมาก เช่น การวิเคราะห์ลำดับเบสทั้งเกลียวพันธุกรรม (genome-wide sequencing) การสร้างแอนติบอดีประสิทธิภาพสูง (high-quality antibody) การตรวจการทำงานของโครมาติน (functional chromatin assay) และการจัดการข้อมูลชีวภาพ (bioinformatics)⁽¹⁰⁾

ในงานทางด้านนิติเวชศาสตร์ นิยมศึกษากลไกการเกิด DNA methylation เป็นหลัก วัตถุประสงค์ของช่วงแรกมุ่งเน้นเกี่ยวกับการค้นหาตำแหน่ง CpG ที่มีความเกี่ยวข้องและมีประโยชน์ที่สามารถนำมาใช้กับงานนิติเวชเป็นหลัก จะมีการตรวจเพื่อค้นหาตำแหน่ง CpG ที่ส่งผลต่ออายุหรือชนิดของเนื้อเยื่อเป็นหลัก ดังนั้นจึงต้องอาศัยการตรวจที่เน้นปริมาณและครอบคลุม เทคนิคที่นิยมใช้จึงเป็นการตรวจวิเคราะห์ CpG ได้หลายตำแหน่งในเวลาเดียวกัน โดย microarrays เป็นเทคนิคที่ถือเป็นมาตรฐานในปัจจุบัน เนื่องจากความสามารถในการตรวจที่ครอบคลุม แม่นยำ ตรวจได้หลายตัวอย่างภายในระยะเวลาและราคาที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามเมื่อได้ผลการวิเคราะห์ข้อมูลที่มีปริมาณมาก การหาเครื่องมือวิเคราะห์ข้อมูลดังกล่าวที่เหมาะสมก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงในการศึกษาวิจัย การเลือกเครื่องมือวิเคราะห์ข้อมูลนั้นต้องคำนึงถึงหัวข้อที่สนใจจะศึกษาเป็นหลัก ตัวอย่างเช่นในการศึกษาเรื่องการประมาณอายุจากเครื่องหมาย DNA methylation จะนิยมใช้ โมเดลการถดถอย (regression model) เป็นหลัก แต่จะใช้รูปแบบย่อยใดนั้นอาจต้องพิจารณาของการกระจายของข้อมูลเพื่อประกอบการตัดสินใจ ในปัจจุบันมีการพยายามนำวิธีวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ neural artificial network เข้ามาประยุกต์ใช้มากขึ้น แต่ผลสรุปก็ยังคงไม่ชัดเจนซึ่งต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต⁽¹⁾

มีวิธีการมากมายที่สามารถนำมาใช้ในการวิเคราะห์ DNA methylation ในตำแหน่งที่สนใจ โดยจะเป็นหลักการวิเคราะห์บริเวณตำแหน่ง CpG โดยมีการเติมโซเดียมไบซัลไฟต์เพื่อทำกระบวนการ bisulfite conversion เปลี่ยนบริเวณของเบส cytosine ที่ไม่มีการเติมหมู่ methyl ให้กลายเป็น uracil หรือ thymine และ methylated cytosine จะไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง หลังจากนั้นจะต้องเข้าสู่การอ่านลำดับเบส โดยอาจมีการกำหนดให้ C แทนตำแหน่งที่มีการเติมหมู่ methyl และ T เป็นบริเวณที่ไม่มีการเติมเกิดขึ้น หลังจากนั้นจะมีการตรวจวิเคราะห์ลำดับพันธุกรรม ตัวอย่างเช่น

ก. การใช้เอนไซม์ตัดจำเพาะบริเวณที่เกิด methylation [methylation-sensitive restriction enzyme (MSRE)-based fragment analysis]

เป็นวิธีที่รวดเร็วและมีความน่าเชื่อถือ สามารถวิเคราะห์ได้หลายตำแหน่งพร้อมกัน โดยจะมีการใช้เอนไซม์ที่ถูกออกแบบมาจำเพาะต่อตำแหน่งที่ต้องการตัด หลังจากนั้นจะมีการใช้เทคนิค multiplex PCR ในการเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอ และใช้เทคนิค capillary electrophoresis (CE) ในการวิเคราะห์ผลผลิตชิ้นส่วนสารพันธุกรรม ซึ่งวิธีนี้สามารถตรวจได้ถึง 15 CpG ในเวลาเดียวกัน และใช้ปริมาณแม่แบบดีเอ็นเอเพียง 250 พิโคกรัมเท่านั้น⁽¹⁾

ข. การตรวจที่ละคู่เบส [single-based extension (SBE) system]

มีการประยุกต์นำเทคนิคในการตรวจสลับ (SNP) อย่างเทคโนโลยี SNaPshot[®] มาประยุกต์ใช้ในการตรวจ CpG ซึ่งวิธีดังกล่าวอาจรวมเรียกว่า bisulfite methylation-sensitive single-nucleotide primer extension (Ms-SNuPE) แต่ยังมีข้อจำกัดที่ตรวจได้ประมาณ 10 ตำแหน่ง CpG เท่านั้น โดยมีรายงานปริมาณดีเอ็นเอน้อยที่สุดที่ใช้ในการศึกษาคือ 4 นาโนกรัม^(1,8)

ค. Bisulfite Sanger sequencing

มักใช้ในการตรวจแบบหลายตำแหน่ง (multiplex epigenetic assay) เป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับการวิเคราะห์สายพันธุกรรมที่มีลำดับคู่เบสยาว โดยวิธีดังกล่าวนิยมใช้ในการตรวจสอบข้อมูลของ CpG ที่ได้มาจากการตรวจด้วย microarrays วิธีนี้ยังมีประโยชน์ในการให้ข้อมูลของบริเวณข้างเคียง CpG ที่ทำการตรวจวิเคราะห์ แต่อย่างไรก็ตามวิธีนี้ยังคงมีข้อจำกัดเรื่องของการให้เพียงข้อมูลเชิงคุณภาพและเรื่องระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจที่ยาวนาน⁽¹⁾

ง. Bisulfite pyrosequencing

เป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุด เนื่องจากเป็นวิธีที่ง่าย สะดวก ให้ข้อมูลของตำแหน่ง CpG ที่ละเอียดครอบคลุมถึงข้อมูลด้านปริมาณ รวมถึงมีเป็นวิธีที่มีความไวสูง แต่เนื่องจากการตรวจวิธีนี้เป็น การตรวจแบบตำแหน่งเดียว จึงอาจมีข้อจำกัดเรื่องปริมาณตัวอย่างที่ใช้ในการตรวจ เพราะอาจเกิดการวิเคราะห์หลายครั้งหลาย CpG ซึ่งถือเป็นข้อจำกัดสำคัญของตัวอย่างในทางนิติเวช โดยเฉพาะวัตถุพยานที่เก็บได้จากที่เกิดเหตุ ผู้เสียหาย ผู้ตาย หรือผู้กระทำความผิด ซึ่งมักจะมีปริมาณที่จำกัดนั่นเอง

จ. Quantitative qPCR-based analysis

การตรวจแบบ real-time PCR เป็นวิธีวิเคราะห์พื้นฐานที่ใช้ทั่วไปในงานด้านนิติเวชศาสตร์ เป็นวิธีที่ให้ข้อมูลเชิงปริมาณได้เป็นอย่างดี แต่อาจจะต้องมีการปรับเปลี่ยนรายละเอียดปลีกย่อยของเทคนิค

ให้เหมาะสมกับการตรวจทาง epigenetic ต่อไป⁽¹⁾

ฉ. NGS หรือ massively parallel sequencing

เป็นเทคโนโลยีการตรวจลำดับสารพันธุกรรมรุ่นที่สอง มีประโยชน์ในการตรวจลำดับสารพันธุกรรมสายสั้น⁽¹¹⁾ แต่มีประโยชน์อย่างมากในการตรวจทาง epigenetic เนื่องจากความสามารถในการอ่านข้อมูลเชิงปริมาณ (read counts) ครอบคลุมข้อมูล (high read depth) และสามารถตรวจหลายตำแหน่งได้ในเวลาเดียวกัน 1 แต่เนื่องจากข้อมูลจากการวิเคราะห์จำนวนมาก อาจจะต้องอาศัยการวิเคราะห์ข้อมูลทางชีวสารสนเทศศาสตร์ที่มีความซับซ้อนสูง ร่วมกับค่าใช้จ่ายในการตรวจที่สูง ส่งผลให้วิธีนี้ยังคงมีข้อเสียและข้อจำกัดในบางห้องปฏิบัติการ⁽¹⁾

ข. Mass Spectrometry (EpiTYPER technology)⁽¹²⁾

เป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับการตรวจเพียงตำแหน่งเดียวและมีประสิทธิภาพสูง (high throughput technology) และอาจตรวจ CpG ในลักษณะที่เป็นกลุ่ม cluster กล่าวคือตำแหน่ง CpG ที่อยู่ใกล้กันมาก อาจมีโอกาที่จะตรวจพบในสาย DNA fragment เดียวกัน ส่งผลให้ความละเอียดของการตรวจลดลง⁽¹⁾ ผลกระทบของ bisulfite conversion

Bisulfite conversion เป็นขั้นตอนที่มีความสำคัญอย่างมากในการตรวจหา DNA methylation แต่เนื่องจากวิธีดังกล่าวเป็นวิธีที่ใช้สารเคมีในการทำปฏิกิริยา จึงทำให้สายพันธุกรรมบางส่วนเกิดความเสียหาย ส่งผลให้ปริมาณตัวอย่างลดลงและมีลักษณะที่แตกหักมากขึ้น (fragmentation)⁽¹⁾

การประยุกต์ใช้ epigenetic ในงานนิติเวชศาสตร์

เริ่มตั้งแต่ปี ค.ศ. 2013 เริ่มมีการนำองค์ความรู้ด้าน epigenetic เข้ามาประยุกต์ใช้ในทางนิติเวชมากขึ้น โดยเฉพาะในเรื่องของการตรวจแยกชนิดของเซลล์หรือเนื้อเยื่อจากตัวอย่าง การตรวจประเมินอายุเจ้าของตัวอย่าง หรือการตรวจแยกแฝดแท้ (monozygotic twins) เป็นต้น^(1, 5-8) โดยในช่วงแรกจะมีการมุ่งเน้นทางด้าน การตรวจหาตำแหน่ง CpG บนยีนส์ที่มีความเกี่ยวข้องและวิเคราะห์หาชุดตำแหน่ง CpG ที่มีความเหมาะสมเป็นหลัก ต่อมาก็มีการนำมาประยุกต์ใช้ในการตอบคำถามอื่นมากขึ้น เช่น การประเมินเพศ BMI การวิเคราะห์พฤติกรรม การสูบบุหรี่ การวิเคราะห์เรื่องการใช้ยาและสารต่าง ๆ⁽⁴⁾ หรือการตรวจหาการเปลี่ยนแปลงโดยรวมทาง epigenetic ของกลุ่มคนอายุน้อย⁽¹²⁾ เป็นต้น

ก. การตรวจแยกชนิดของเนื้อเยื่อหรือเซลล์

เป็นรูปแบบการศึกษาที่แพร่หลายอย่างมากและมีประโยชน์ต่อการตรวจตัวอย่างที่ไม่ทราบแหล่งที่มาหรือชนิดชัดเจน โดยเฉพาะตัวอย่างวัตถุพยานที่เก็บได้จากที่เกิดเหตุ ซึ่งการให้ข้อมูลเกี่ยวกับชนิดของเซลล์หรือเนื้อเยื่อจากวัตถุพยานดังกล่าวถือเป็นข้อมูลพื้นฐานในการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่าง เพื่อใช้ในการประกอบการระบุวัตถุพยาน เจ้าของวัตถุพยาน หรือรูปการณ์ที่เกิดขึ้นในที่เกิดเหตุ โดยการศึกษาแรกเริ่มต้นในปี ค.ศ. 2011 จนเริ่มมีการพัฒนาชุดตรวจ CpG ในการระบุชนิดเนื้อเยื่อหรือเซลล์ในปี ค.ศ. 2016 โดยมีการใช้เทคนิคที่หลากหลาย รายงานตำแหน่งที่เหมาะสมกับเนื้อเยื่อหรือเซลล์แต่ละชนิด ในปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยแยกชนิดของ เลือด น้ำลาย เซลล์เยื่อบุกระพุ้งแก้ม น้ำอสุจิ สารคัดหลั่งจากช่องคลอด เลือดจากประจำเดือน

สมอง กล้ามเนื้อ และกระดูก^(1,5,8)

Cell type-specific DNA methylation effects

ในการตรวจวิเคราะห์หาชนิดของเนื้อเยื่อหรือเซลล์นั้นอาศัยหลักการของการอ่านค่า methylation โดยรวมจากการวิเคราะห์ ดังนั้นในตัวอย่างวัตถุพยานที่อาจมีการผสมกันของเซลล์หรือเนื้อเยื่อหลายชนิด อาจจะต้องมีความระมัดระวังในเรื่องของการแปลผล เพราะลักษณะของ methylation ที่ได้จากการวิเคราะห์จะอยู่ในรูปแบบของสเปกตรัม โดยเป็นช่วงของ non-methylation ไปจนถึงการมี methylation โดยสมบูรณ์ อีกทั้งเนื้อเยื่อในบริเวณที่ต่างกันในร่างกาย จะประกอบด้วยเซลล์หลากหลายชนิดมาอยู่ร่วมกัน ซึ่งแต่ละชนิดของเซลล์อาจมีการเกิด methylation ที่ต่างกันได้ เพราะฉะนั้นการตรวจวัตถุพยานที่ไม่ทราบแหล่งกำเนิด ประกอบด้วยเซลล์หลายชนิดผสมกัน อาจส่งผลถึงการอ่านค่า methylation ที่จะเกิดขึ้นซึ่งจะรบกวนการแปลผลได้⁽¹⁾

ข. การประเมินอายุ

การศึกษาในหัวข้อนี้มุ่งเน้นด้านการหาอายุของเจ้าของวัตถุพยาน เพื่อสนับสนุนงานด้านการสืบค้น การสืบสวนสอบสวนของพนักงานสอบสวน เพื่อนำไปสู่การจับกุมและดำเนินคดีกับผู้กระทำผิด การตรวจประเมินอายุของเจ้าของวัตถุพยานจากที่เกิดเหตุ จะให้ข้อมูลสำคัญของผู้เสียหายและผู้กระทำผิด จำกัดช่วงอายุของบุคคลที่มีความเกี่ยวข้อง ซึ่งเป็นข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในด้านการสืบค้นและจับกุม เป็นหัวข้อการศึกษาที่มีความนิยมมากในช่วงปี ค.ศ. 2016 โดยการศึกษาดังกล่าวอาศัยหลักการของการเปลี่ยนแปลงในร่างกายที่สัมพันธ์กับอายุที่เปลี่ยนแปลงไป มีการศึกษาในตัวอย่างเนื้อเยื่อหลากหลายชนิดและมีการสรุปผลถึงความแตกต่างของการเกิด methylation ตามอายุ (age-dependent methylation effects) ของเนื้อเยื่อในแต่ละตำแหน่ง⁽¹⁾ โดยยีนส์ที่มีความเกี่ยวข้องกับการประเมินอายุมากที่สุดคือ ELOVL2 6 และ KCNAB3 ในกลุ่มคนอายุน้อย⁽¹²⁾

ค. การแยกแฝดแท้

การตรวจทางนิติพันธุศาสตร์นั้นมีข้อจำกัดอย่างมากในการตรวจแยกระหว่างแฝดแท้ (monozygotic twins) ดังนั้นจึงมีการคิดค้นและพัฒนาวิธีการช่วยแยกบุคคลระหว่างคู่แฝดแท้มาอย่างต่อเนื่อง มีการนำการตรวจความแตกต่างของ SNPs โดยดูการกลายพันธุ์ (individual-specific somatic mutation) แต่วิธีดังกล่าวมีค่าใช้จ่ายที่สูงและอาจไม่พบการกลายพันธุ์ในลักษณะดังกล่าวในคู่แฝดแท้ที่ได้นับการตรวจได้ 1 โดยการศึกษาปัจจุบันถึงความแตกต่างของ epigenetic ในคู่แฝดแท้ พบว่าในบางตำแหน่งของ CpG มีความแตกต่างกันเล็กน้อยในแต่ละคน แต่ข้อจำกัดในเรื่องของตำแหน่ง CpG ที่เหมาะสมก็คงเป็นปัญหาที่ต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป⁽⁷⁾

ข้อจำกัดและข้อควรระวังในการนำ epigenetic มาประยุกต์ใช้ในงานนิติเวช

การตรวจหรือข้อมูลความรู้ การศึกษาที่มีอยู่จำกัดของ forensic epigenetic เป็นเหตุปัจจัยสำคัญที่จะต้องเพิ่มความระมัดระวังในการแปลผลและการนำเอาไปใช้ เนื่องจากการตรวจทางนิติเวชศาสตร์ มีส่วนเกี่ยวข้องอย่างมากในกระบวนการยุติธรรม การตัดสินใจของผู้กระทำผิด การสืบสวนการคลี่คลายคดีของ

พนักงานสืบสวน การนำข้อมูลที่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาค้นคว้า ข้อมูลที่มีความคลุมเครือ จึงจะต้องมีการตัดสินใจโดยการใช้วิจารณญาณที่รอบคอบประกอบด้วยทุกครั้ง

แนวโน้มในอนาคต

Forensic genetic เป็นเทคโนโลยีใหม่ที่กำลังมีการพัฒนาอย่างรวดเร็ว การศึกษาที่มากขึ้นมีแนวโน้มที่จะให้คำตอบกับคำถามที่ยังคงค้างคาในอดีต รวมถึงให้ข้อมูลเกี่ยวกับตัวอย่างวัตถุพยาน ผู้กระทำและผู้ถูกกระทำได้มากขึ้น แนวโน้มของการศึกษาวิจัยจะเน้นด้านพัฒนาชุดตรวจ การข้ามขีดจำกัดของตัวอย่าง การค้นหาตำแหน่ง CpG ที่เหมาะสม โดยอาศัยการตรวจที่คุ้มค่ากับเวลาและค่าใช้จ่าย และมีบรรทัดฐานสำคัญด้านความแม่นยำและถูกต้อง

เอกสารอ้างอิง

1. Athina Vidaki, Manfred Kayser. Recent progress, methods, and perspectives in forensic epigenetics. *Forensic Science International: Genetics* 37 (2018) 180-195.
2. Reinhard Heil. *Epigenetics: Ethical, Legal and Social Aspects*. SpringerVS, 2017.
3. Jan Baedke. *ABOVE THE GENE BEYOND BIOLOGY: Toward a Philosophy of Epigenetics*. University of Pittsburgh Press, 2018.
4. Monica Ortega Llobet, Asa Johansson, Ulf Gyllensten, Marie Allen, Stefan Enroth. Forensic prediction of sex, age, height, body mass index, hip-to-waist ratio, smoking status, and lipid lowering drugs using epigenetic markers and plasma protein. *Forensic Science International: Genetics* 65 (2023) 102871.
5. Jana Naue, Timo Sanger, Huub C.J. Hoefsloot, Sabine Lutz-Bonengel, Ate D. Kloosterman, Pernette J. Verschure. Proof of concept study of age-dependent DNA methylation markers across different tissues by massive parallel sequencing. *Forensic Science International: Genetics* 36 (2018) 152-159.
6. Kristina Schwender, Olivia Hollander, Steve Klopfleisch, Maria Eveslage, Moritz Fabian Danzer, Heidi Pfeiffer, Marielle Vennemann. Development of two age estimation models for buccal swab samples based on 3 CpG sites analyzed with pyrosequencing and minisequencing. *Forensic Science International: Genetics* 53 (2021) 102521.
7. Athina Vidaki, Celia Diez Lopez, Elena Carnero-Montoro, Arwin Ralf, Kirsten Ward, Timothy Spector, Jordana T. Bell, Manfred Kayser. Epigenetic discrimination of identical twins from blood under forensic scenario. *Forensic Science International: Genetics* 31 (2017) 67-80.
8. Ji Eun Lee, Jeong Min Lee, Jana Naue, Jan Fleckhaus, Ana Freire-Aradas, Jacqueline

- Neubauer, Hwan Young Lee. A collaborative exercise on DNA methylation-based age prediction and body fluid typing. *Forensic Science International: Genetics* 57 (2022) 102656.
9. C. Ann Blakey, Michael D. Litt. *Epigenetic Gene Expression and Regulation*. Elsevier, 2016: 1-19.
 10. Y. George Zheng. *Epigenetic Technological Application*. Elsevier, 2015.
 11. เกียรติ วงศ์ไพศาลสิน. วิทยาการทางนิติพันธุศาสตร์ หลักการและการประยุกต์ใช้. สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2565: 47-48.
 12. Ana Freire-Aradas, Christopher Phillips, Lorena Giron-Santamaria, Ana Mosquera-Miguel, Antonio Gomez-Tato, Maria Victoria Lareu. Tracking age-correlated DNA methylation markers in the young. *Forensic Science International: Genetics* 36 (2018) 50-59.

Index

- A**
- Allograft 93
 - Alzheimer disease 314
 - Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) 288
 - Anemia 79, 248, 251, 252, 315,
339, 340, 341, 345, 350
 - Anomalies 72, 73, 113
 - Antifungal drug 11
 - Antifungal resistance 12, 15
 - Aspergillus* 11, 12, 13, 15, 16
- B**
- Behaviour that challenges 306
 - Benign tumor 259, 261, 292
 - Bone metastasis 85, 160, 163, 169, 277
 - BoNT/A 220, 221, 222, 223, 224, 225
 - Botulinum toxin type A 220, 221
 - BPSD 304, 306, 307, 308, 309,
311, 312, 318, 319, 324,
325, 326, 327, 329
 - Breast cancer 157, 159, 160, 170,
175, 182, 185, 193,
194, 200, 204
- C**
- Candida* 11, 12, 13, 14, 15, 16
 - Cardiogenic shock 22
 - Chronic obstructive pulmonary disease 1
 - Cleft 222, 254
 - Colonoscopy 127, 128, 129, 135
 - COPD 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
- D**
- Delirium 312
 - Dementia 304, 306, 307, 308, 310,
312, 313, 314, 315, 316,
319, 323, 325, 326
 - Dissociative shock 23
 - Distributive shock 23
 - DNA methylation 355, 356, 357, 358, 359
- E**
- Epigenetic 354, 355, 357, 358, 359
- F**
- Fibrosis 143, 176, 228, 247,
248, 256, 257, 262,
270, 274, 275
 - Flow cytometry 246, 247, 251, 256
 - Fluid responsiveness 22, 23
 - Follicular adenoma (FA) 262
 - Follicular adenoma with papillary
architecture (FA-P) 265
 - Follicular cells 261, 262, 265, 271,
272, 279, 280, 284,
287, 288, 296, 297
 - Follicular thyroid carcinoma (FTC) 273
 - Forensic epigenetics 354



H

Hairy cell leukemia (HCL) 245, 246,
248, 256

Hemolysis 344, 345, 346, 347, 348

HER2 158, 159, 160, 161, 162,
163, 164, 165, 166, 168, 169,
170, 171, 172, 177, 193, 194,
195, 196, 198, 199, 204

High-grade follicular cell-derived
non-anaplastic thyroid carcinoma 285

Hyalinizing trabecular tumor (HTT) 272

Hypovolaemic shock 22

I

Iatrogenic anemia 339, 340, 350

Inflammation 143, 176

Injection techniques 220, 221, 224

Innovation assisting bleeding control
after polypectomy 144

Innovation assisting perforation
closure 145

Invasive encapsulated follicular variant
of papillary thyroid carcinoma
(IEFVPTC) 260, 261, 276

L

Leukemia 245, 246, 247, 248,
249, 250, 251, 256, 258

Liver diseases 301

Long QT syndrome type 3 43, 44, 50, 56

Low-risk neoplasm 259, 267, 292

LQTS3 44, 45, 48, 50, 54, 55,
56, 57, 58, 59, 62, 64, 65

Lumbar puncture 208, 315

Luminal 157, 159, 169, 172, 176,
177, 186, 193, 194, 195,
196, 197, 198, 204

M

Malignant neoplasm 232, 259, 273, 292

Mammography 176

Medullary thyroid carcinoma (MTC) 293

Merkel cell carcinoma (MCC) 232, 239

Minimally invasive 81, 273, 274, 276,
277, 278, 279

Mobile clinic 117

Molecular subtypes 193, 194, 203, 204

N

Necrotic tumor 176

Neoadjuvant therapy 175

Neuroendocrine carcinoma 228, 229,
232, 234, 235,
237, 238, 239,
240, 242, 296

Neuroendocrine neoplasm 227, 228, 232,
237, 241, 296, 300

Neuroendocrine tumor 227, 228, 229

Non-invasive follicular thyroid neoplasm
with papillary-like nuclear
features (NIFTP) 267

Non pharmacological treatment 319

O

Obstructive shock	22
Obstructive sleep apnea, OSA	1
Oncocytic (Hürthle-cell) carcinoma (OCA)	278
Oncocytic adenoma of the thyroid (OA)	266
OSA	1, 2, 3, 5, 6, 7
Overlap syndrome	1, 2, 3, 5, 6, 7

P

Papillary thyroid carcinoma (PTC)	261, 280
PASS	208, 211, 212, 213, 215, 216, 217
Patch clamp	52, 54, 59, 62
Peripheral blood	246, 247, 248, 252, 254, 255, 256, 257
Pharmacological treatment	319, 324
Phlebotomy	340, 341
Polysomnography	2, 6, 315
Preload	25, 26, 30, 32, 33, 38
Pulmonary hypertension	3, 4, 5, 6, 7, 25

R

Radial club hand	78, 79
Rational laboratory use	341, 342, 343
Resuscitation	23
RNA	16, 60, 354, 355, 356

S

SCN5A	44, 48, 50, 54, 55, 57, 59, 60, 61, 62
Sleep test	2, 6
Speech and language therapy	117
Splenectomy	245, 246, 256
Splenic B-cell lymphoma	245, 246, 247, 256, 258
Splenic B-cell lymphoma/leukemia with prominent nucleoli (SBPLN)	245, 246, 247, 256

Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma (SDRPL)	245, 246, 247, 255
Splenic marginal zone lymphoma (SMZL)	245, 246, 252
Syndactyly	74

T

Thumb duplication	76
Thyroid follicular nodular disease (FND)	262
Thyroid tumors of uncertain malignant potential (UMP)	270

U

Ultrasound	32, 38, 216, 217, 223, 273, 276, 279
Upper limb	72, 73

W

Wire localization technique	180, 182
-----------------------------	----------

ดัชนี

ก		ความผิดปกติบนใบหน้าและศีรษะ	100, 102,
การเกิดพังผืด	176		103, 104, 112, 113, 114,
การเจาะน้ำไขสันหลัง	208, 209, 216		115, 116, 120, 122, 124, 125
การซื้อตำแหน่งรอยโรคโดยใช้ลวดนำทาง	180,		
	181, 184	ข	
การดีดอียา	11, 12, 13, 15, 16, 17	เซลล์มะเร็ง	177, 182, 185, 235, 246,
การดูแลทางสังคม	110, 119, 120, 121, 122		248, 249, 252, 253, 255,
การตรวจการนอนหลับ	2		257, 274, 283, 285, 294, 295
การตรวจเต้านมด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า	176, 177,	ค	
	184, 187, 202	ตั้งเนื้อลำไส้ใหญ่	128, 129, 130, 131,
การตรวจเต้านมด้วยแมมโมแกรม	176		132, 133, 134, 135, 138,
การตรวจเต้านมด้วยอัลตราซาวด์	176		139, 140, 141, 142, 144, 145
การตายของเนื้อเยื่อมะเร็ง	176	น	
การบำบัดรักษาด้วยยา	323	นวัตกรรมช่วยปิดรูทะลุหลังการตัดตั้งเนื้อ	145
การรักษาด้วยสารน้ำ	22, 23, 24, 25, 26,	นวัตกรรมช่วยให้หยุดเลือดออกหลัง	
	27, 30, 33, 35, 37, 39	การตัดตั้งเนื้อ	144
การส่องกล้องลำไส้ใหญ่	127, 128, 129, 130,	นักจิตวิทยาคลินิก	124, 125
	133, 134, 135, 146, 147	นิ้วไม่แยกจากกัน	74, 75
การให้ยาก่อนผ่าตัด	175, 176, 188	นิ้วหัวแม่มือเกิน	76, 77, 78
ข		นิ้วหัวแม่มือพัฒนาไม่สมบูรณ์	78
ไขกระดูก	245, 246, 248, 249, 251,	เนื้องอกกระจายลูกกลากที่กระดูก	85
	252, 253, 254, 255, 256, 257	เนื้องอกกระดูกสันหลัง	81
ค		เนื้องอกต่อมไทรอยด์	259
คลังกระดูกและเนื้อเยื่อ	93, 98	ป	
คลินิกเคลื่อนที่	100, 101, 102, 105, 106,	ประสาทจิตเวชศาสตร์	304, 306, 307, 318
	107, 108, 110, 112, 113,	ปากแหว่ง	104, 110
	114, 115, 116, 117, 118,		
	119, 120, 121, 122, 124		



พ

เพดานโหว่ 103, 104, 110

ภ

ภาวะการอักเสบ 176

ภาวะความดันโลหิตเลือดปอดสูง 3, 5, 6, 7

ภาวะช็อกในผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์ 22

ภาวะโลหิตจาง 339, 340, 342,
350, 351, 352

ภาวะสับสนเฉียบพลัน 312

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น 1

ม

มะเร็งของต่อมไทรอยด์ 280

มะเร็งเต้านม 87, 157, 158, 175, 178,
185, 188, 193, 194, 195, 196, 197,
198, 199, 200, 201, 202, 203, 204

มะเร็งลำไส้ใหญ่ 127, 128, 132

แมมโมแกรม 176, 185, 186, 195, 196,
197, 198, 199, 200, 201, 204

ย

ยาต้านเชื้อรา 11, 12, 13, 14, 15, 17

ร

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง 1

โรคระบบทางเดินอาหารและตับ 301

ส

สมองเสื่อม 304, 305, 306, 307, 308, 309,
310, 311, 312, 313, 314, 315,
316, 317, 318, 319, 320, 321,
322, 323, 324, 325, 326, 327,

328, 329, 330

สหสาขาวิชาชีพ 100, 101, 110, 112, 115,
116, 117, 118, 121, 124

อ

อัลไซเมอร์ 304, 305, 307, 314,
326, 328, 329, 330

