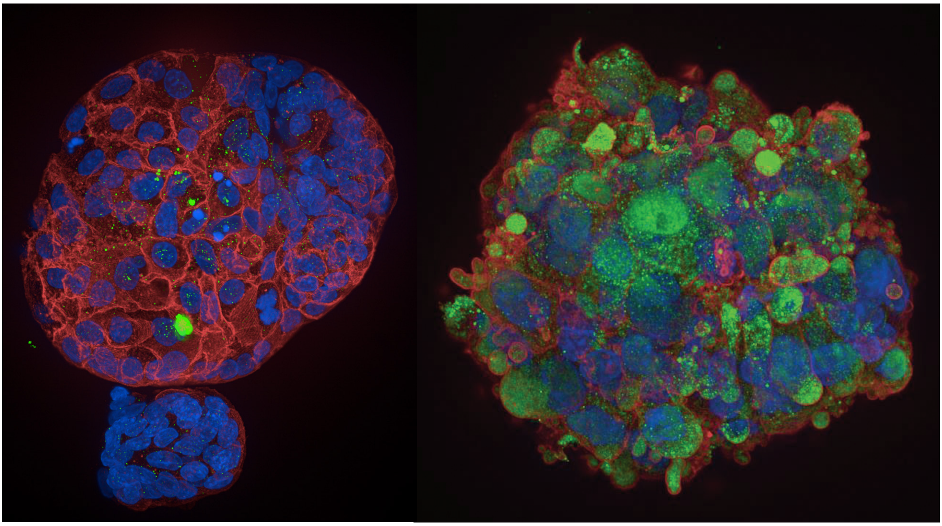
จุลสาร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

http://www.gastrothai.net

ปีที่ 29 ฉบับที่ 130 ประจำเดือน มกราคม-เมษายน 2565



Interhospital Conference

กรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 38 ปี ปวดท้องล่างซ้ายมา 1 เดือน

กรณีศึกษาที่ 2 ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 66 ปี ปวดท้องบริเวณด้านขวาบนมากขึ้น 2 วัน

Topic Review

ภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก Immune checkpoint inhibitors

ภาวะสูญเสียโปรตีนทางลำไส้อันเนื่องมาจากโรค Systemic lupus erythematosus

ภาวะไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ระยะพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย (HBV inactive carrier)

GI Snapshot

Organoid models of digestive cancers

บรรณาธิการ

พันโท รศ.นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นพ.ศุภพัชญ ศรีภูษณาพรรณ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กองบรรณาธิการ

รศ.นพ.จุลจักร ลิ่มศรีวิไล
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

นพ.ชาญณรงค์ ตรีสุวรรณวัฒน์
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

ผศ.พญ.ธนิตา สุทธิชัยมงคล
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

พญ.ศุภมาส เชิญอักษร
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

พญ.อวยพร เค้าสมบัติวัฒนา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

พญ.ปัญญ์วีร์ ปิติสุทธิธรรม
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฝ่ายสรีรวิทยา

พญ.มณีรัตน์ ชยานุภัทร์กุล
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฝ่ายต่างประเทศ

นพ.พรชัย ลีลาสินเจริญ
Pacific Northwest University of Health Science, Washington, USA

ฝ่ายพยาธิวิทยา

พันโท รศ.นพ.มงคล เจริญพิทักษ์ชัย
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ฝ่ายรังสีวิทยา

ผศ.พญ.ณัชชา ปิ่นเจริญ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

รายนามคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ 1

บรรณาธิการบอกกล่าว 4

รายงานการประชุมคณะกรรมการสมาคมฯ ครั้งที่ 6/2564 5

รายงานการประชุมคณะกรรมการสมาคมฯ ครั้งที่ 7/2564 18

Interhospital Conference

- **กรณีศึกษาที่ 1** ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 38 ปี ปวดท้องด้านซ้ายมา 1 เดือน 30
  นพ.อรรถวิทย์ พานิชกุล และ รศ.นพ.จุลจักร ลิ่มศรีวิไล
  คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
- **กรณีศึกษาที่ 2** ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 66 ปี ปวดท้องด้านขวาบน มากขึ้นมา 2 วัน 50
  พ.ต.นพ.ณพเมธ ปรีชาธรรมวงศ์ และ อ. พ.อ.นพ.กฤษณ์ อุปัชฌาย์
  กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Topic Review

- **ภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก Immune checkpoint inhibitors** 65
  นพ.ณัฐภัทร ตั้งตรงจิตร และ ผศ.นพ. ศิษฎ์ ศิรมลพิวัฒน์
  คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
- **ภาวะสูญเสียโปรตีนทางลำไส้อันเนื่องมาจากโรค Systemic lupus erythematosus** 86
  นพ.จอมพล ศรีโชติ และ รศ.นพ.วัชรศักดิ์ โชติยะปุตตะ
  คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
- **ภาวะไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ระยะพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย (HBV inactive carrier)** 102
  พญ.พฤกษา อนันต์ชื่นสุข และ รศ.ดร.นพ.ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์
  คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

Basic Science Corner

- **เซลล์มะเร็งในกระแสเลือด (circulating tumor cells) และมะเร็งตับอ่อน (pancreatic ductal adenocarcinoma)** 126
  พญ.ธนินี ประสพโภคากร และ รศ.ดร.พญ.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ
  คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

GI Snapshot

Organoid models of digestive cancers 148
อ.นพ.ปณต สายน้ำทิพย์ และ รศ.ดร.นพ.นิพัญจน์ อิศรเสนา ณ อยุธยา
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ใบสมัครสมาชิกสมาคม 165

จัดรูปเล่ม: **สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร**
โทร. 0-2258-7954, 0-2662-4347

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย วาระ พ.ศ. 2564-2565

ดังมีรายนามต่อไปนี้

1. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.สมชาย	ลีลากุศลวงศ์	รั้งตำแหน่งนายก
3. นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	อุปนายก
4. พญ.รภัส	พิทยานนท์	เลขาธิการ
5. นพ.ศักรินทร์	จิรพงศธร	รองเลขาธิการ
6. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
7. นพ.ภาฤทธิ์	เมฆอรุณกมล	ปฏิคมและสวัสดิการ
8. นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	ประธานฝ่ายวิจัย
9. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
10. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสบชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
11. นพ.เฉลิมรัฐ	บัญชรเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
12. นพ.มล.ทยา	กิติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
13. พญ.พิมพ์ศิริ	ศรีพงศ์พันธุ์	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
14. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ์	ประธานฝ่ายหาทุน
15. พญ.วัฒนา	สุขีไพศาลเจริญ	ประธานฝ่ายจริยธรรม

16. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุปัชฌาย์	กรรมการกลาง
17. น.ต.พญ.ชนันทา	หงส์ธนากร	กรรมการกลาง
18. พญ.ธนิตา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
19. นพ.นรินทร์	อจละนันท์	กรรมการกลาง
20. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบูรณ์	กรรมการกลาง
21. พญ.สุภัทศรี	เศรษฐสินธุ์	กรรมการกลาง
22. พญ.ณัยชญา	จำรูญกุล	กรรมการกลาง
23. พญ.อภิญญา	ลีรพันธ์	กรรมการกลาง
24. นพ.สุนทร	ชลประเสริฐสุข	กรรมการกลาง
25. นพ.กิตติ	ชื่นยง	กรรมการกลาง
26. นพ.คมสันต์	เลิศคูพินิจ	กรรมการกลาง
27. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรรมการกลาง
28. นพ.อุทัย	เก้าเอี้ยน	กรรมการกลาง
29. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	กรรมการกลาง
30. นพ.พิสิฐ	ตั้งกิจวานิชย์	กรรมการกลาง
31. นพ.สยาม	ศิรินธรปัญญา	กรรมการกลาง
32. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	กรรมการกลาง
33. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
34. น.อ.นพ.ชินวัตร์	สุทธิวนา	กรรมการกลาง
35. นพ.ปิยะพันธ์	พฤกษพานิช	กรรมการกลาง
36. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
37. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
38. นพ.จุลจักร	ลิ่มศรีวิไล	ที่ปรึกษา
39. พญ.โฉมศรี	โฆษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
40. พญ.ชุติมา	ประมูลสินทรัพย์	ที่ปรึกษา

41. นพ.เติมชัย	ไชยนุวัติ	ที่ปรึกษา
42. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา
43. พญ.นภาพร	จำรูญกุล	ที่ปรึกษา
44. นพ.บัญชา	โอวาทฬารพร	ที่ปรึกษา
45. พญ.บุบผา	พรธิสาร	ที่ปรึกษา
46. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
47. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
48. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษา	ที่ปรึกษา
49. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ที่ปรึกษา
50. พญ.รัตนา	บุญศิริจันทร์	ที่ปรึกษา
51. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
52. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
53. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฏฐ์	ที่ปรึกษา
54. พญ.ศิวะพร	ไชยนุวัติ	ที่ปรึกษา
55. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ที่ปรึกษา
56. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
57. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
58. พล.ท.นพ.สุรพล	ชื่นรัตนกุล	ที่ปรึกษา
59. นพ.สิน	อนุราษฎร์	ที่ปรึกษา
60. พญ.อาภัสณี	โสภณสฤษฏ์สุข	ที่ปรึกษา
61. นพ.องอาจ	ไพรสณฑรางกูร	ที่ปรึกษา
62. พล.ต.นพ.อนุชิต	จูฑะพุทธิ	ที่ปรึกษา
63. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

บรรณาธิการบอกกล่าว

สวัสดีครับ ท่านสมาชิกสมาคมฯ ที่เคารพ

จุลสารสมาคมฯ ฉบับนี้ เป็นฉบับแรก ของปี 2565 ซึ่งเป็นฉบับแรกของปีนี้ โดยเนื้อหาในจุลสารฉบับนี้ยังคงเนื้อหาเข้มข้นเช่นเดิม นอกจากนี้ยังได้รับเกียรติจาก อ.นพ. ปณต สายน้ำทิพย์ และ รศ.ดร.นพ.นิพัญจน์ อิศรเสนา ณ อยุธยา ในหัวข้อที่น่าสนเกี่ยวกับ organoid model ในการรักษาโรคมะเร็งทางเดินอาหาร ในคอลัมน์ GI Snapshot ที่มุ่งเน้นองค์ความรู้ที่ทันสมัยและน่าสนใจเกี่ยวกับโรคทางเดินอาหาร มาฝากเพื่อนสมาชิกทุกท่านครับ โดยทางกองบรรณาธิการหวังว่าจุลสารสมาคมฯ ฉบับนี้น่าจะเป็นประโยชน์แก่ผู้อ่านไม่เฉพาะที่เป็นสมาชิกสมาคมฯ เท่านั้นแต่รวมถึงแพทย์ในเวชปฏิบัติทุกท่าน หากสมาชิกท่านใดมีคำแนะนำ หรือข้อเสนอแนะเพิ่มเติม สามารถแจ้งมาได้ที่อีเมล์ sakkarin.chi@pcm.ac.th ทางกองบรรณาธิการยินดีรับฟังความคิดเห็นจากทุกท่านครับ

กระผมหวังเป็นอย่างยิ่งว่าท่านสมาชิกทุกท่าน ตลอดจนผู้อ่าน จะได้รับความรู้จากจุลสารที่ทางกองบรรณาธิการจัดทำ ขอขอบพระคุณกำลังใจจากผู้อ่านและท่านสมาชิกที่ชื่นชมในจุลสาร ทางกองบรรณาธิการจะนำกำลังใจไปปรับปรุงให้จุลสารของสมาคมฯ ดียิ่งขึ้นไปครับ

พันโท รศ.นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร

บรรณาธิการ

รายงานการประชุม

ครั้งที่ 6/2564

คณะกรรมการอำนวยการ

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันที่ 10 กันยายน 2564 เวลา 10.00-12.00 น. ผ่านระบบออนไลน์ Zoom Meeting

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

1. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.สมชาย	ลีลากุศลวงศ์	รั้งตำแหน่งนายก
3. นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	อุปนายก
4. พญ.รภัส	พิทยานนท์	เลขาธิการ
5. นพ.ศักรินทร์	จิรพงศธร	รองเลขาธิการ
6. นพ.ภาฤทธิ์	เมฆอรุณกมล	ปฏิคมและสวัสดิการ
7. นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	ประธานฝ่ายวิจัย
8. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
9. นพ.เฉลิมรัฐ	บัญชรเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
10. พญ.พิมพ์ศิริ	ศรีพงศ์พันธุ์	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
11. พญ.วัฒนา	สุขีไพศาลเจริญ	ประธานฝ่ายจริยธรรม
12. นพ.มล.ทยา	กิติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
13. น.ต.พญ.ชนันทา	หงส์ธนากร	กรรมการกลาง
14. น.อ.นพ.ชินวัตร์	สุทธิวนา	กรรมการกลาง

15. พญ.ธนิตา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
16. นพ.นรินทร์	อจละนันท์	กรรมการกลาง
17. พญ.ณัยชญา	จำรูญกุล	กรรมการกลาง
18. นพ.สุนทร	ชลประเสริฐสุข	กรรมการกลาง
19. นพ.กิตติ	ชื่นยง	กรรมการกลาง
20. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรรมการกลาง
21. นพ.อุทัย	เก้าเอี้ยน	กรรมการกลาง
22. นพ.สยาม	ศิรินธรปัญญา	กรรมการกลาง
23. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	กรรมการกลาง
24. นพ.ปิยะพันธ์	พฤกษพานิช	กรรมการกลาง
25. พญ.อภิญญา	ลีรพันธ์	กรรมการกลาง
26. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุปัชฌาย์	กรรมการกลาง
27. พญ.สุภัทศรี	เศรษฐสินธุ์	กรรมการกลาง
28. นพ.จุลจักร	ลิ่มศรีวิไล	ที่ปรึกษา
29. นพ.สถาพร	มานัสสถิต	ที่ปรึกษา
30. พญ.นภาพร	จำรูญกุล	ที่ปรึกษา
31. พล.ต.นพ.อนุชิต	จูฑะพุทธิ	ที่ปรึกษา
32. พญ.อาภัสณี	โสภณสฤษฎ์สุข	ที่ปรึกษา

รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม

1. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
2. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสบชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
3. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ์	ประธานฝ่ายหาทุน
4. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบูรณ์	กรรมการกลาง
5. นพ.คมสันต์	เลิศคูพินิจ	กรรมการกลาง

6. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	กรรมการกลาง
7. นพ.พิสิฐ	ตั้งกิจวานิชย์	กรรมการกลาง
8. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
9. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
10. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
11. พญ.โฉมศรี	โฆษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
12. พญ.ชุติมา	ประมูลสินทรัพย์	ที่ปรึกษา
13. นพ.เติมชัย	ไชยนุวัติ	ที่ปรึกษา
14. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา
15. นพ.บัญชา	โอวาทฬารพร	ที่ปรึกษา
16. พญ.บุบผา	พรธิสาร	ที่ปรึกษา
17. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
18. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
19. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษา	ที่ปรึกษา
20. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ที่ปรึกษา
21. พญ.รัตนา	บุญศิริจันทร์	ที่ปรึกษา
22. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
23. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
24. พญ.ศิวะพร	ไชยนุวัติ	ที่ปรึกษา
25. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฏฐ์	ที่ปรึกษา
26. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
27. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
28. พล.ท.นพ.สุรพล	ชื่นรัตนกุล	ที่ปรึกษา
29. นพ.สิน	อนุราษฎร์	ที่ปรึกษา

30. นพ.องอาจ	ไพรสณฑรางกูร	ที่ปรึกษา
31. นพ. อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ

ไม่มี

วาระที่ 2 รับรองรายงานกาประชุมครั้งที่ 5/2564

มติที่ประชุม : มีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 5/2564 โดยไม่มีการแก้ไข

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา

3.1 ความคืบหน้าร่างหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอด อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ปีที่ 3

พญ. รภัส พิทยานนท์ กล่าวรายงานความคืบหน้าการร่างหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอดดังนี้

- สมาคมแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยได้มีการประชุมคณะกรรมการกลุ่มย่อยไปแล้ว 1 ครั้ง เพื่อพิจารณาจำนวนเคสในการฝึกอบรม และอาจารย์ที่สามารถให้การอบรมได้ในปีที่ 3 ซึ่งจะทำให้ทราบว่าสถาบันใดจะสามารถมาทำการฝึกอบรมในปีที่ 3 ได้บ้าง คาดว่าจะสามารถนำเสนอต่อสมาคมได้ภายในปีนี้
- สมาคมโรคตับแจ้งว่ายินดีที่จะร่วมร่างหลักสูตรการฝึกอบรมในปีที่ 3 ขณะนี้อยู่ในช่วงการแต่งตั้งคณะอนุกรรมการร่างหลักสูตร
- สมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว ได้ส่งจดหมายถึงสมาคม ว่าไม่สามารถเข้าร่วมร่างหลักสูตรได้ด้วยเหตุผล ดังนี้
  1. ยังขาดความพร้อมทางด้านเครื่องมือ อุปกรณ์ และบุคลากรในการถ่ายทอดความรู้
  2. การร่างหลักสูตรต้องใช้ระยะเวลายาวนานกว่าคณะกรรมการ

สมาคมซึ่งมีวาระ 2 ปี อาจจะทำให้ขาดความต่อเนื่อง

3. เงื่อนไขจากแพทยสภา และราชวิทยาลัยในการจัดทำหลักสูตรซึ่งอยู่ในช่วงเปลี่ยนแปลง

มติที่ประชุม : รับทราบ

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งว่าหลักสูตรจะมีประโยชน์กับ Fellow ที่ได้รับการฝึกอบรมต่อในปีที่ 3 เนื่องจากจะได้รับใบรับรองจากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ซึ่งจะมีผลต่อความก้าวหน้าในวิชาชีพและหากเกิดมีข้อซักถามเกี่ยวกับความสามารถ การผ่านการฝึกอบรมก็จะสามารถช่วยได้ในด้านของกฎหมาย

3.2 การวินิจฉัยผู้ป่วยระยะท้ายที่ต้องการการดูแลประคับประคอง

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าเนื่องจากมีจดหมายจากทางราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ส่งมาถึงสมาคมเพื่อขอความคิดเห็นทางวิชาการด้านการดูแลประคับประคองในผู้ป่วยระยะสุดท้าย และผู้ป่วยโควิดที่มีความเสี่ยงสูง จึงได้ทำการหารือภายในคณะกรรมการฝ่ายวิชาการและตอบกลับข้อเสนอแนะไปยังราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ดังนี้

1. เสนอให้เพิ่มข้อบ่งชี้ในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับวายเรื้อรัง หรือ ACLF เนื่องจากเอกสารที่ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ส่งมาให้พิจารณามีภาวะอวัยวะล้มเหลวในหลายระบบ ยกเว้น โรคตับ ซึ่งเห็นว่าตับนั้นก็มีส่วนสำคัญโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีตับแข็ง
2. เห็นด้วยต่อการกำหนดนิยามและการให้ความสำคัญของการกำหนดระยะเวลาของการดูแลประคับประคอง
3. เสนอเอกสารประกอบเรื่องการดูแลแบบประคับประคอง

ทั้งนี้ ในการตอบกลับข้อเสนอแนะนั้นเป็นในเชิงวิชาการชัดเจนและมีเอกสารอ้างอิง

มติที่ประชุม : รับทราบ

3.3 ความคืบหน้าเกี่ยวกับฝ่ายกิจกรรมสังคมที่จะมีโครงการให้ความรู้กับประชาชนผ่าน website

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งในที่ประชุมว่าได้ปรึกษากับนพ.มล.ทยา กิติยากร ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม เนื่องจากในขณะนี้ยังมีการแพร่ระบาดของไวรัสโควิด จึงอาจจะต้องเปลี่ยนรูปแบบมาให้ความรู้แก่ประชาชนผ่าน website ของสมาคม ทั้งนี้อาจจะทำร่วมกับมูลนิธิระบบทางเดินอาหารไทย โดยนำโลโก้ของมูลนิธิฯมาลงใน website สมาคม เป็นการประชาสัมพันธ์และเป็นกิจกรรมอย่างหนึ่งของมูลนิธิฯ ขอให้ นพ.มล ทยา หารือกับ นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา ประธานมูลนิธิฯ หากต้องการงบประมาณจากสมาคม เป็นจำนวนเท่าใด ให้ทำเรื่องแจ้งที่ประชุมเพื่อพิจารณาต่อไป และอาจจะต้องปรึกษา นพ.อภิชิต สันติงามกุล ในด้านกฎหมายด้วย

นพ.มล.ทยา กิติยากร เรียนสอบถามที่ประชุมว่าในส่วนของการทำบัญชีรายได้ของมูลนิธิว่าจะทำบัญชีเพื่อจุดมุ่งหมายอะไร ถ้าหากต้องการในส่วนของการลดหย่อนภาษี รายได้ของมูลนิธิจะต้องทำเพื่อสาธารณประโยชน์ 70% เป็นเวลา 3 ปีต่อเนื่องกัน ในเรื่องของสื่อ ไม่แน่ใจว่าจะเข้าเกณฑ์หรือไม่ เพราะฉะนั้นถ้าต้องการในส่วนลดหย่อนภาษี แล้วถ้านำเงินไปใช้ในการทำสื่อจะทำให้ยากต่อการที่จะนำไปลดหย่อนภาษีหรือไม่

นพ. ทวีศักดิ์ แทนวันดี ให้ข้อมูลว่าในกรณีของมูลนิธิโรคตับ และสมาคมโรคตับ การหาเงินบริจาคของมูลนิธิฯ จะหาเงินของตัวเอง ไม่ได้เกี่ยวข้องกับสมาคมโรคตับ เพราะฉะนั้นคิดว่าเป็นคนละแบบ และคนละเป้าหมาย ซึ่งในตำแหน่งของ นพ. มล.ทยา กิติยากร ในแง่ของการบริการสังคมนั้น มีความคิดเห็นว่าสามารถทำในนามของตำแหน่งและในนามของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารฯ ได้ โดยไม่ต้องเชื่อมโยงกับมูลนิธิฯ ได้

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข มีความคิดเห็นว่า

1. เนื่องจากมูลนิธิฯ เพิ่งจัดตั้งและเชื่อว่าในอนาคตจะมีทิศทางที่แยก

ออกจากสมาคมอย่างชัดเจน ในช่วงเปลี่ยนผ่านนี้เสนอให้มีการตั้งกรรมการอาวุโส 2-3 ท่าน เพื่อที่จะเป็นที่ปรึกษากับมูลนิธิและจะได้หารือกันว่าจะประสานกันในช่วงเปลี่ยนผ่านนี้อย่างไร

2. โครงการกิจกรรมเพื่อสังคมของ นพ.มล.ทยา กิติยากร นั้น สมาคมสามารถให้งบประมาณได้โดยตรง เพื่อให้กิจกรรมสามารถดำเนินการได้เลย
3. การจัดหาทุนสนับสนุน งบประมาณของมูลนิธิ ควรไปหารือกับ นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา ประธานมูลนิธิฯ
4. รายได้ของมูลนิธิเพื่อจะทำเพื่อลดหย่อนภาษีนั้น เป็นเรื่องของกรรมการมูลนิธิที่จะต้องดำเนินการต่อไป

มติที่ประชุม : ให้ นพ.มล.ทยา กิติยากร หารือกับ นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา และนำมาแจ้งความคืบหน้าในที่ประชุมต่อไป

3.4 ความคืบหน้าเกี่ยวกับการจัดตั้งคณะอนุกรรมการจัดทำหนังสือประวัติสมาคม ครบ 60 ปี

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ กล่าวรายงานความคืบหน้าว่าได้มีหารือกับ นพ.อุดม คชินทร เพื่อทำการแต่งตั้งคณะกรรมการชุดใหม่ (ตามเอกสารประกอบการประชุม) โดยมี นพ.สถาพร มานัสสถิตย์ เป็นประธานกรรมการ

นพ.สถาพร มานัสสถิตย์ รายงานต่อที่ประชุมว่าได้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลต่างๆ ไปพอสมควรแต่ยังต้องมีการปรึกษากับกรรมการท่านอื่นๆ ว่าเนื้อหาควรจะมีอะไรบ้างและในแต่ละเนื้อหาควรจะมีมากน้อยแค่ไหน โดยมีความคิดว่าในส่วนของสมาคมย่อยๆ ที่แตกออกมานั้นควรจะเขียนประวัติของสมาคมของตัวเองเหมือนกันถึงแม้จะเป็นสมาคมที่จัดตั้งมาได้ไม่นาน แต่สามารถนำมารวมเล่มได้ และถือเป็นโอกาสอันดีที่จะให้สมาคมย่อยอื่นๆ ได้รวบรวมข้อมูลเมื่อดูภาพรวมก็จะได้ความชัดเจนและครอบคลุมมากยิ่งขึ้น โดยในส่วนของเนื้อหาในหนังสือ

จะมีตั้งแต่นายกสมาคมแต่ละรุ่น, การจัดประชุมวิชาการระดับนานาชาติ, จำนวนแพทย์ประจำบ้านต่อยอดที่จบการฝึกอบรมฯ, การจัดประชุมสัญจร, กิจกรรมเพื่อประชาชน เป็นต้น

พญ. นนทลี เผ่าสวัสดิ์ กล่าวต่อที่ประชุมว่าทางสมาคมแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยได้มีการทำประวัติของสมาคมแล้วเสร็จเมื่อวานนี้ (9 กันยายน 2564) และจะเผยแพร่ใน website ของสมาคมแพทย์ส่องกล้องฯ ซึ่งเนื้อหาจะมีตั้งแต่สมัยที่ยังเป็นชมรมและเปลี่ยนเป็นสมาคมซึ่งมีอาจารย์หลายๆ ท่านที่ช่วยจัดตั้งชมรมและเปลี่ยนมาเป็นสมาคม รวมถึงกิจกรรมในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา และผลงานต่างๆ ของสมาคม เป็นต้น

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ ฝากให้ พญ.นนทลี เผ่าสวัสดิ์ ไปหารือกับทางสมาคมแพทย์ส่องกล้องฯ ในการนำข้อมูลมารวมกับหนังสือประวัติสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารฯ ต่อไป

นพ. พูลชัย จรัสเจริญวิทยา แจ้งต่อที่ประชุมในฐานะเลขาของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยว่ากำลังดำเนินการจัดทำประวัติตั้งแต่มีการจัดตั้งสมาคมโรคตับขึ้นมาโดยอยู่ในระหว่างดำเนินการซึ่งเริ่มทำมาตั้งแต่ นพ.พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์ เป็นนายกสมาคมในปีนี้ ในส่วนของรูปแบบที่จะจัดทำรับผิดชอบโดยฝ่ายวารสารและ website ของสมาคม โดยจัดทำในรูปแบบ VDO clip ตั้งแต่สมัยผู้ก่อตั้ง นพ.เติมชัย ไชยนุวัติ มาจนถึงอาจารย์ท่านต่างๆ ที่เป็นนายกสมาคมจนถึงปัจจุบัน, ที่มาที่ไป, ทิศทาง, วิสัยทัศน์ของสมาคมโรคตับ ส่วนตัวมีความคิดว่าการรวบรวมข้อมูลเป็นหนังสือร่วมกับสมาคมต่างๆ นั้นเป็นสิ่งที่ดีซึ่งจะนำเรียนนายกสมาคมโรคตับต่อไป

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข แจ้งข้อมูลว่าแนวคิดในจัดทำหนังสือก่อนนี้จะไม่มีเพียงประวัติแต่จะเป็นหนังสือที่บอกเล่าประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับสมาคมซึ่งกลุ่มหลักที่เกี่ยวข้องอีกกลุ่มหนึ่งก็จะเป็น fellow ที่จบการศึกษาจากเราไป ซึ่งการแจกจ่ายหนังสืออาจจะให้ fellow ต่างๆ ที่จบไปแล้ว โดยอาจจะให้ fellow ส่งภาพ

ในอดีตพร้อมคำบรรยายเข้ามาให้สมาคม เพื่อรวบรวมลงในหนังสือด้วย

นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา เสนอให้ทำหนังสือในรูปแบบ e-book หรือ clip story ร่วมด้วย เพื่อให้แพทย์รุ่นใหม่ๆ ที่อาจจะไม่มีเวลาในการอ่านรายละเอียดข้อมูลสามารถเปิดดูได้และยังสามารถส่งข้อมูลเหล่านี้ไปตามสื่อต่างๆ ได้อีกด้วย และน่าจะทำทำเนียบรุ่นของแพทย์ที่จบไปในแต่ละปี และถ้าหากสามารถทำย้อนหลังได้ตั้งแต่รุ่นที่ 1 จนถึงรุ่นปัจจุบันได้ก็เป็นสิ่งที่ดี โดยจะให้ประโยชน์สามารถเป็นช่องทางให้สมาชิกสามารถติดต่อกันผ่านข้อมูลทาง website ของสมาคมได้และหากสมาคม มีข้อมูลที่ต้องการประชาสัมพันธ์เกี่ยวกับความก้าวหน้าของสมาคมในมุมต่างๆ การเก็บข้อมูลเหล่านี้ไว้จะสามารถเป็นช่องทางการส่งข้อมูลและเผยแผ่ให้สมาชิกได้มากยิ่งขึ้น

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งว่าน่าจะทำการถ่ายรูปคณะกรรมการตั้งแต่ปีนี้เป็นต้นไป

มติที่ประชุม : เห็นชอบ

3.5 ข้อคิดเห็นเรื่องข้อบังคับ หลักเกณฑ์ การแสดงฉลาก พ.ศ. 2563 นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งต่อที่ประชุมว่าเนื่องจากมีคำสั่งจากกระทรวงสาธารณสุขให้มีการจัดทำ QR Code เพื่อแสดงรายละเอียดผลิตภัณฑ์ด้านการแพทย์อยู่บนสินค้า แต่ทางสมาคมอุตสาหกรรมเทคโนโลยีได้ขอเลื่อนการจัดทำไปก่อนเป็นเวลา 3 ปีเนื่องจากสถานการณ์โรคระบาดโควิด และส่งจดหมายมาขอความคิดเห็น จึงได้ทำหนังสือตอบกลับไปว่าไม่เห็นด้วยในการที่จะเลื่อนเวลาการจัดทำ QR Code ดังกล่าวออกไปอีก 3 ปี เนื่องจากการมี QR Code จะเป็นประโยชน์ในเรื่องความปลอดภัยในการใช้สินค้า จึงขอความคิดเห็นที่ประชุมในเรื่องไม่เห็นด้วยในการเลื่อนการจัดทำ QR Code นี้ด้วย

พญ. นนทลี เผ่าสวัสดิ์ แจ้งต่อที่ประชุมว่าทางสมาคมแพทย์ส่องกล้องฯ ก็ได้รับจดหมายนี้เช่นกันและได้ทำการตอบกลับไปว่าไม่เห็นด้วยเช่นกันที่จะเลื่อน

การดำเนินการเรื่องนี้ไปอีก 3 ปีเช่นกัน

มติที่ประชุม : เห็นชอบ

3.6 แนวทางการประชาสัมพันธ์ข่าวจากสมาคมผ่านทาง social media

พญ.พิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์ กล่าวรายงานต่อที่ประชุมว่าฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร ดูแลในส่วนของ website gastrothai.net ซึ่ง ณ ปัจจุบันหน้า website จะมีการอัพเดทในส่วนของจุลสาร และการประชาสัมพันธ์และข่าวต่างๆ แต่ยังขาดข้อมูลในเรื่องของการฝึกอบรม หรือ การให้ข้อมูลต่อสมาชิก จึงขอนำเสนอรายการปรับปรุง website เพื่อขอความคิดเห็นต่อที่ประชุม ดังนี้

1. แยกส่วนการนำเสนอเป็น บุคลากรทางการแพทย์ และส่วนประชาชนทั่วไป และอาจจะเชื่อมต่อกับกิจกรรมเพื่อสังคมเช่นการให้ความรู้ต่อประชาชน เป็นต้น
2. Website ยังไม่ได้จดเป็น https และบางกรณีที่เข้ามา website นี้จะติด firewall ว่าเป็น web ที่ไม่ปลอดภัยจึงขอเสนอให้จด SSL Certificate ของ website สมาคมก่อน และเมื่อเข้ามาโซนของบุคลากรทางการแพทย์ banner อาจจะมีการเคลื่อนไหวเร็วเกินไป ซึ่งจะทำให้อ่านไม่ทันจะนำไปหารือกับทีมทำพัฒนา website เพื่อปรับปรุงให้เหมาะสมมากขึ้น
3. ควรเพิ่ม link ไปยังสมาคมต่างๆ หรือ link ไปยังหนังสือประวัติสมาคม
4. ขอความเห็นเพิ่มเติมในการเพิ่มปุ่มสลับภาษาไทยและภาษาอังกฤษ
5. ขอความเห็นเรื่องการรับปรึกษาสุขภาพผ่าน website
6. เนื่องจาก Facebook Fanpage ที่มีอยู่ในปัจจุบัน ไม่สามารถแก้ไขข้อมูลได้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลรหัสผ่าน จึงขอความเห็นจากสมาคม

ว่าจะใช้ Facebook เดิม หรือสร้างใหม่

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข และ พญ.ณัยชญา จำรูญกุล เสนอข้อคิดเห็น มีข้อสรุปดังนี้

1. การทำพอร์ตแยกไประหว่างประชาชนทั่วไปและบุคลากรทางการแพทย์เป็นสิ่งที่ดี โดยควรปรับเนื้อหาเป็นส่วนของประชาชนทั่วไป
2. ควรจด SSL Certificate
3. ควรเป็นการสื่อสารทางเดียว คือไม่รับปรึกษาปัญหาสุขภาพ แต่ควรจะมีข้อมูลที่เป็น Heath Education ใน website เห็นด้วยที่จะต้องมีภาษาอังกฤษ แต่ไม่ต้องแปลทุกหน้าของ website จากไทยเป็นอังกฤษ แต่แปลเฉพาะในส่วนที่สำคัญเช่น ประวัติสมาคม รายชื่อสมาชิก ประวัติผลงานการจัดประชุมนานาชาติงานวิจัยที่สมาคมได้ให้ทุนสนับสนุน และรายละเอียดการติดต่อสมาคม ซึ่งมีข้อมูลเหล่านี้อยู่แล้วสามารถลงข้อมูลได้เลย
4. สนับสนุน friendly user ปุ่มต่างๆ
5. ควรทำ Facebook Fanpage ใหม่ที่สามารถเปลี่ยนแปลงข้อมูลได้ และเน้นเป็นการสื่อสารทางเดียว ปิดปุ่มการรับ-ส่งข้อความ เน้นด้านการประชาสัมพันธ์ และความรู้ทางด้านการแพทย์

พญ.พิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์ แจ้งต่อที่ประชุมว่าจะติดต่ออาจารย์บางท่านเพื่อให้ช่วยในการจัดทำ website ถ้ามีรายชื่อแล้วจะส่งข้อมูลให้ทราบต่อไป และในส่วนของค่าใช้จ่ายในการจัดทำ website นั้น ทางบริษัทที่ดูแลแจ้งว่า ถ้าเป็น minor change จะไม่คิดราคาเพิ่ม แต่ในส่วนของ major change ต้องคุยในรายละเอียดอีกครั้งโดยราคาการจัดทำจะแจ้งต่อที่ประชุมต่อไป

มติที่ประชุม : เห็นชอบในการปรับปรุง website

วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ

4.1 การประชุม Taiwan Digestive Disease Week 2021 (TDDW 2021) ในวันที่ 24-26 กันยายน 2564

พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งว่าได้รับอีเมลจากการประชุม Taiwan Digestive Disease Week 2021 (TDDW 2021) เพื่อเชิญสมาชิกสมาคมลงทะเบียนประชุมโดยไม่เสียค่าใช่จ่าย ทั้งนี้ฝ่ายเลขาฯ จะส่งลิงก์ลงทะเบียนไปให้สมาชิกสมาคมทุกท่านต่อไป

มติที่ประชุม : รับทราบ

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ ฝากเป็นข้อคิดว่า ทางสมาคม น่าจะทำแบบสมาคมของประเทศไต้หวัน คือให้แพทย์ระบบทางเดินอาหารของต่างชาติ สามารถเข้ามาฟังการประชุมของสมาคมในส่วนที่เป็นภาษาอังกฤษได้

4.2 นพ.สมชาย ลีลากุศลวงศ์ แจ้งต่อที่ประชุมเพื่อทราบดังนี้

1. ประธานคนใหม่ของ Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) คือ Dr.Justin Che-Yuen Wu จากประเทศฮ่องกง และประธานคนใหม่ของ The Asian Pacific Digestive Disease Week (APDWF) คือ Dr.Dai-Ming Fan จากประเทศจีน
2. ตามที่ Thailand Convention and Exhibition Bureau (TCEB) จะจัดงานเลี้ยงขอบคุณและมอบรางวัลเชิดชูเกียรติให้แก่องค์กรที่ประสบความสำเร็จในการเสนอตัวเป็นเจ้าภาพจัดการประชุมนานาชาติในวันที่ 1 กรกฎาคม 2564 ณ โรงแรมเพนนินซูล่า, กรุงเทพฯ นั้น เนื่องจากในสถานการณ์ไวรัสโควิดยังมีการแพร่ระบาด จึงเลื่อนการจัดงานเลี้ยงออกไปก่อน
3. การจัดงานประชุมวิชาการ APDW2023 นั้น คาดว่าจะจัดในกรุงเทพฯ และจะเชิญตัวแทนของศูนย์ประชุมสิริกิติ์, โรงแรมเซนทรา และ ไอคอนสยาม มาให้ข้อมูลรายละเอียดและเสนองบ

ประมาณในการจัดงานเพื่อพิจารณาต่อไป

4. ในส่วนที่ได้รับมอบหมายในเรื่องของ pension plan จาก นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ นั้น ขณะนี้กำลังอยู่ในระหว่างการแต่งตั้งคณะอนุกรรมการ ทั้งนี้ได้หารือกับนพ. อภิชิต สันติงามกุล เรียบร้อยแล้ว

มติที่ประชุม : รับทราบ

4.3 นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งว่าจะมีการมอบของขวัญต่อตัวแทนบริษัทยาในวันที่ 15 ตุลาคม 2564 เพื่อเป็นการขอบคุณในการสนับสนุนการประชุมกลางปีของสมาคม ที่ผ่านมา ซึ่งสถานที่อยู่ในระหว่างการจัดหา

มติที่ประชุม : รับทราบ

4.4 พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งต่อที่ประชุมดังนี้

1. วันที่ 8 ตุลาคม 2564 จะมีการนำเสนองานวิจัยของแพทย์ประจำบ้านต่อยอด (เฟลโลว์) ชั้นปีที่ 1 ผ่านระบบออนไลน์ ดังนั้นเดือนตุลาคมจะไม่มีประชุมกรรมการอำนวยการสมาคม
2. กำหนดการประชุมคณะกรรมการอำนวยการครั้งต่อไปคือวันศุกร์ที่ 12 พฤศจิกายน 2564 หากท่านกรรมการ มีความประสงค์จะเสนอวาระเพื่อหารือในที่ประชุม สามารถแจ้งมาที่คุณพรทิพย์ เลขานุการสมาคมฯ ได้

ปิดการประชุมเวลา 12.00 น.

พญ.รภัส พิทยานนท์

เลขาธิการสมาคม

ผู้ตรวจรายงานการประชุม

รายงานการประชุม

ครั้งที่ 7/2564

คณะกรรมการอำนวยการ
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันที่ 12 พฤศจิกายน 2564 เวลา 10.00-12.00 น. ผ่านระบบออนไลน์ Zoom Meeting

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

1.	นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	นายกสมาคมฯ
2.	นพ.สมชาย	ลีลากุศลวงศ์	รั้งตำแหน่งนายก
3.	นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	อุปนายก
4.	พญ.รภัส	พิทยานนท์	เลขาธิการ
5.	นพ.ศักรินทร์	จิรพงศธร	รองเลขาธิการ
6.	นพ.ภาฤทธิ์	เมฆอรุณกมล	ปฏิคมและสวัสดิการ
7.	นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	ประธานฝ่ายวิจัย
8.	นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
9.	นพ.เฉลิมรัฐ	บัญชรเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
10.	พญ.พิมพ์ศิริ	ศรีพงศ์พันธุ์	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
11.	นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ์	ประธานฝ่ายหาทุน
12.	พญ.วัฒนา	สุขีไพศาลเจริญ	ประธานฝ่ายจริยธรรม
13.	น.ต.พญ.ชนันทา	หงส์ธนากร	กรรมการกลาง
14.	พญ.ธนิตา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
15.	พญ.สุภัทศรี	เศรษฐสินธุ์	กรรมการกลาง
16.	พญ.ณัยชญา	จำรูญกุล	กรรมการกลาง
17.	พญ.อภิญญา	ลีรพันธ์	กรรมการกลาง

18. นพ.สุนทร	ชลประเสริฐสุข	กรรมการกลาง
19. นพ.กิตติ	ชื่นยง	กรรมการกลาง
20. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรรมการกลาง
21. นพ.อุทัย	เก้าเอี้ยน	กรรมการกลาง
22. นพ.สยาม	ศิรินธรปัญญา	กรรมการกลาง
23. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
24. น.อ.นพ.ชินวัตร์	สุทธิวนา	กรรมการกลาง
25. นพ.ปิยะพันธ์	พฤกษพานิช	กรรมการกลาง
26. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
27. พญ.นภาพร	จำรูญกุล	ที่ปรึกษา
28. พญ.อาภัสณี	โสภณสฤษฎ์สุข	ที่ปรึกษา

รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม

1. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
2. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสบชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
3. นพ.มล.ทยา	กิติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
4. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุปัชฌาย์	กรรมการกลาง
5. นพ.นรินทร์	อจละนันท์	กรรมการกลาง
6. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบูรณ์	กรรมการกลาง
7. นพ.คมสันต์	เลิศคูพินิจ	กรรมการกลาง
8. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	กรรมการกลาง
9. นพ.พิสิฐ	ตั้งกิจวานิชย์	กรรมการกลาง
10. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	กรรมการกลาง
11. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
12. นพ.จุลจักร	ลิ่มศรีวิไล	ที่ปรึกษา

13. พญ.โฉมศรี	โฆษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
14. พญ.ชุติมา	ประมูลสินทรัพย์	ที่ปรึกษา
15. นพ.เติมชัย	ไชยนุวัติ	ที่ปรึกษา
16. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา
17. นพ.บัญชา	โอวาทฬารพร	ที่ปรึกษา
18. พญ.บุบผา	พรธิสาร	ที่ปรึกษา
19. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
20. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
21. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษา	ที่ปรึกษา
22. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ที่ปรึกษา
23. พญ.รัตนา	บุญศิริจันทร์	ที่ปรึกษา
24. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
25. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
26. พญ.ศิวะพร	ไชยนุวัติ	ที่ปรึกษา
27. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฏฐ์	ที่ปรึกษา
28. พญ.ศิวะพร	ไชยนุวัติ	ที่ปรึกษา
29. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ที่ปรึกษา
30. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
31. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
32. พล.ท.นพ.สุรพล	ชื่นรัตนกุล	ที่ปรึกษา
33. นพ.สิน	อนุราษฎร์	ที่ปรึกษา
34. นพ.องอาจ	ไพรสณฑรางกูร	ที่ปรึกษา
35. พล.ต.นพ.อนุชิต	จูฑะพุทธิ	ที่ปรึกษา
36. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

วาระที่ 1 เรื่องแจ้งให้ที่ประชุมทราบ

ไม่มี

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 6/2564

มติที่ประชุม: มีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 6/2564 โดยไม่มีการแก้ไข

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา

3.1 สรุป ตารางประชุมปลายปี และชื่อองค์ปาฐก สำหรับปฐกถา Vikit Viranuvatti Lecture

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข รายงานตารางประชุม symposium and mini symposium วันที่ 16-18 ธันวาคม 2564 Virtual Meeting ตามเอกสารประกอบการประชุม และช่วงนี้อยู่ระหว่างขั้นเตรียมการ pre -record กับวิทยากร และหลังจากจบงานจะมีการรีรันวีดีโอเป็นระยะเวลา 3 เดือน

มติที่ประชุม : รับทราบ

3.2 หัวข้อนำเสนองานประชุมวิชาการประจำปี 2565 ของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข รายงานต่อที่ประชุมว่าได้ดำเนินการส่งหัวข้อและวิทยากรในส่วนของสมาคมฯ เพื่อบรรยายในการประชุมวิชาการประจำปี 2565 ของราชวิทยาลัยฯ โดยจะจัดขึ้นในวันที่ 21-23 เมษายน 2565 โรงแรมดุสิตธานี พัทยา และได้แบ่งการประชุมเป็น 3 กิจกรรม และมีรายละเอียดหัวข้อบรรยายดังนี้

1. Symposium: Theme Up to Date: what internist need to know

   - Clinical approach to chronic diarrhea

     นพ.จุลจักร ลิ่มศรีวิไล

- Noninvasive tests for evaluation liver diease
  พญ.พิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์
- How to improve quality of screening and surveillance colonoscopy
  นพ.ม.ล.ทยา กิติยากร

2. Guideline: Chronic hepatitis C: the road to elimination -Thailand perspective

นพ.พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์

3. Breakthroughs in internal Medicine 2022: Breakthroughs in internal Medicine: GI 2022

นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา

มติที่ประชุม : รับทราบ

3.3 ทุนสนับสนุนวิจัยของเฟลโลว์ ปี 1 จำนวน 35 ท่าน (ทุนสนับสนุน 800,000 บาท)

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งต่อที่ประชุมว่าเมื่อวันที่ 8 ตุลาคม 2564 เฟลโลว์ชั้นปีที่ 1 ได้นำเสนอ research proposal ซึ่งผลงานของทุกคนนั้นเป็นผลงานที่ดีและผ่านหลักเกณฑ์การวิจัย แต่อาจมีส่วนที่ยังสื่อสารกับเฟลโลว์ผิดพลาดในด้านการเสนองบประมาณการทำทุนวิจัย เนื่องจากมีเฟลโลว์หลายๆ ท่านยังไม่ได้เสนองบประมาณมา ทั้งนี้จึงขอหารือกับคณะกรรมการกลางในเรื่องนี้

นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา แจ้งต่อที่ประชุมว่าทางฝ่ายวิจัยจะขอทำหนังสือไปยังสถาบันฝึกอบรมและเฟลโลว์ชั้นปีที่ 1 ที่ยังไม่ได้แจ้งเรื่องงบประมาณการทำวิจัยว่าสมาคมฯมีงบประมาณในการช่วยทำวิจัยโดยขึ้นกับคุณภาพของการวิจัยนั้นๆ และให้แจ้งงบประมาณที่จะใช้ในการทำวิจัยมายังสมาคมฯ

พญ.อาภัสณี โสภณสฤษฏ์สุข ชี้แจงเสริมเรื่องการให้ทุนในชื่อของอาจารย์

ที่ปรึกษาเนื่องจากมีประกาศว่าหากอาจารย์ต้องการขอตำแหน่งวิชาการโดยวิธีที่ 3 อาจารย์จำเป็นต้องได้รับทุนจากนอกสถาบันต้นสังกัด จึงเป็นเหตุให้มีการเปลี่ยนชื่อจากผู้รับทุนเป็นชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา เพื่อให้อาจารย์นำไปใช้ขอตำแหน่งวิชาการได้

นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา รายงานต่อที่ประชุมเพิ่มเติมว่าได้มีการประชาสัมพันธ์เรื่องการประกวดผลงานวิจัยของเฟลโลว์ชั้นปีที่ 1 และ 2 ซึ่งจะต้องส่งผลงานในรอบแรกภายในวันที่ 30 พฤศจิกายน 2564 โดยจะมีการคัดเลือก 6 อันดับแรกมาเสนอในรูปแบบ Oral Presentation ในภาคภาษาอังกฤษแต่ละเรื่องต้องนำเสนอไม่เกิน 6 นาที และตอบคำถาม 4 นาที ทั้งนี้ในส่วนของรางวัลจะมีรางวัลชนะเลิศ ได้รับเงินจำนวน 20,000 บาท พร้อมโล่เกียรติคุณ รางวัลรองชนะเลิศอันดับ 1 ได้รับเงินจำนวน 15,000 บาท พร้อมโล่เกียรติคุณ รางวัลรองชนะเลิศอันดับ 2 ได้รับเงินจำนวน 10,000 บาทพร้อมโล่เกียรติคุณ รางวัลชมเชย 3 รางวัล ได้รับเงินรางวัลละ 5,000 บาท พร้อมประกาศนียบัตร และสำหรับผลงานที่ไม่ได้รับคัดเลือกจะนำเสนอในรูปแบบ Poster Presentation จึงขอให้อาจารย์ในสถาบันต่างๆที่เฟลโลว์มีความสนใจส่งงานวิจัยเข้าร่วมประกวดสามารถส่งได้ภายในวันที่กล่าวข้างต้น

นพ.สมชาย ลีลากุศลวงศ์ มีข้อเสนอแนะว่าถ้าหากมีสมาชิกท่านอื่นมีความต้องการที่จะส่งผลงานวิจัยเข้าร่วมประกวด ควรจะอนุญาตให้เข้าร่วมด้วยเนื่องจากเป็นการประชุมประจำปีซึ่งสามารถที่จะกระตุ้นการทำงานวิจัยในภาพรวมได้

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข เห็นด้วยต่อข้อเสนอและจะนำไปดำเนินการในการประชุมกลางปีของปีหน้าโดยจะทำการหารือกับ นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา และนพ.สมชาย ลีลากุศลวงศ์ ว่าจะสามารถดำเนินการได้อย่างไร

มติที่ประชุม
1. **เห็นชอบต่อทุนสนับสนุนวิจัยของเฟลโลว์ ปี 1 จำนวน 35 ท่าน**
2. **เห็นชอบว่าควรมีเวทีสนับสนุนการนำเสนองานวิจัย**

ของสมาชิกสมาคมฯ ในการประชุมกลางปีหน้า

3.4 การมอบรางวัล Vikit Viranuvatti - Lifetime Achievement Award แด่ นพ.เติมชัย ไชยนุวัติ

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ กล่าวต่อที่ประชุมว่า ขอเสนอให้มีการมอบรางวัลเกียรติยศจากสมาคมฯ ให้กับอาจารย์อาวุโสที่ทำประโยชน์ต่อสมาคมโดย ไม่จำเป็นต้องมีทุกปี ขึ้นอยู่กับความเหมาะสม โดยขอความเห็นจากที่ประชุมสำหรับชื่อรางวัล มติที่ประชุม: เห็นชอบตั้งชื่อรางวัล Vikit Viranuvatti Lifetime Achievement Award

สำหรับในปี 2564 รางวัลเกียรติยศนี้ควรมอบให้กับ นพ.เติมชัย ไชยนุวัติ ซึ่งควรจะเชิญอาจารย์มารับมอบรางวัล โดยมีสักขีพยานเป็นพิเศษ ส่วนวันและเวลาในการมอบจะแจ้งให้ทราบอีกครั้ง รางวัลจะเป็นเข็มกลัดทองคำ หนัก 2 บาท และโล่เกียรติคุณ

มติที่ประชุม : เห็นชอบ

3.5 การมอบรางวัลแพทย์ระบบทางเดินอาหารดีเด่น 3 ท่าน คือ

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข ด้านวิชาการ นพ.สุพจน์ พงศ์ประสบชัย ด้านครูแพทย์ และ แพทย์รุ่นใหม่โดดเด่น คือ นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล

พญ.รภัส พิทยานนท์ กล่าวรายงานต่อที่ประชุมว่ารางวัลที่จะมอบให้แด่ผู้ที่ได้รับรางวัลทั้ง 3 ท่านคือ เข็มกลัดทองคำ 2 สลึงและโล่เกียรติคุณ

มติที่ประชุม : รับทราบ

3.6 ความคืบหน้าการปรับปรุง website สมาคมฯ

พญ.พิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์ กล่าวรายงานความคืบหน้าของการปรับปรุง website สมาคมฯ จากข้อเสนอแนะของกรรมการจากการประชุมครั้งก่อน ดังนี้

1. ได้จัดทำ Facebook Fanpage เรียบร้อยแล้ว ส่วนอันเก่าได้มีการโพสต์ไว้ว่ามีการย้ายมา Fanpage ใหม่แล้ว ซึ่งใน Fanpage นี้ผู้ที่เป็นแอดมินคือ พญ.พิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์ และจะเพิ่ม นพ. ศักรินทร์ จิรพงศธร และ นพ. เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล เนื่องจากทั้งสองท่านดูแลในเรื่องของกิจกรรมของเฟลโลว์ และจุลสาร ซึ่งจะสามารถโพสต์ข่าวสารได้เลย
2. Proposed policy for Facebook content จะแบ่งเป็น
    - 2.1 กิจกรรมทุกกิจกรรมที่จัดในนามสมาคมฯ และ/หรือได้รับการสนับสนุนจาก GAT (default)
    - 2.2 จุลสารสมาคมฯ (default)
    - 2.3 ประชาสัมพันธ์กิจกรรมที่จัดโดยสมาคมย่อย motility, THASL, TAGE, ชมรมลำไส้ฯ
    - 2.4 รับสมัคร fellow GI / advanced fellow ของทุกสถาบันฝึกอบรม
    - 2.5 การจัดประชุมวิชาการของแต่ละสถาบัน or organized by non-pharmaฯ (สามารถส่ง email มาเพื่อให้ช่วยประชาสัมพันธ์ได้)
    - 2.6 ประชุมวิชาการหัวข้อเกี่ยวกับ GI โดย pharma
    - 2.7 ความรู้เพื่อประชาชน

ทั้งนี้จะขอหารือต่อที่ประชุม ข้อ 2.3-2.7 นั้นสามารถลงได้เลยหรือไม่

ที่ประชุมเสนอข้อคิดเห็นโดยสรุป ดังนี้

1. กิจกรรมของสมาคมฯ ข้อ 2.1-2.2 สามารถโพสต์ได้เลย
2. ข้อ 2.3-2.4 ขอให้ผู้จัดติดต่อมาเพื่อประชาสัมพันธ์ผ่าน Facebook สมาคมฯ โดยไม่จำเป็นต้องทำจดหมายเป็นทางการและผ่านความเห็นของคณะกรรมการฯ

3. ข้อ 2.5-2.7 ควรมีการทำหนังสือขอมาอย่างเป็นทางการและผ่านความเห็นของคณะกรรมการฯ

3. ทำการการปรับปรุงเว็บไซต์ให้มีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ และแยกส่วนของประชาชนทั่วไปและสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ โดยผู้จัดทำเว็บไซต์เดิมได้ เสนอราคามา 2 แบบ ดังนี้
   1. ปรับปรุงเว็บไซต์เก่า ราคา 9,800 บาท (ไม่รวมค่า Maintenance รายปี)
   2. สร้างเว็บใหม่ทั้งหมด เน้นดีไซน์สะอาด เรียบหรู และใช้งานง่ายใน Moblie Device และคอมพิวเตอร์ ราคา 43,000 บาท (ไม่รวมค่า Maintenance รายปี) ทั้งนี้จะขอหารือที่ประชุมในการพิจารณาว่าจะเลือกแบบไหน

ที่ประชุมเสนอข้อคิดเห็นต่างๆ ดังนี้

1. สามารถปรับปรุงเว็บไซต์เก่าโดยทำให้ access ง่าย ทั้งในส่วนแยกประชาชนหรือบุคลากรทาง การแพทย์และทำให้รูปแบบดูทันสมัยขึ้น
2. ถ้าทำรูปแบบแยกส่วนประชาชนกับบุคลากรทางการแพทย์นั้น ประชาชนทั่วไปอาจจะไม่สนใจเพราะอาจจะคิดว่าเข้าถึงยาก อาจให้ log in เฉพาะในส่วนที่เป็นความลับผู้ป่วย
3. เสนอทำบทสรุปคดีฟ้องร้องที่ดูได้เฉพาะแพทย์ลงไว้ในเว็บไซต์ด้วย

คณะกรรมการฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร ขอไปพิจารณาอีกครั้ง

4. จัดตั้งทีมอนุกรรมการและที่ปรึกษาฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร เพื่อคัดกรองหรือเพิ่ม content ต่างๆ ต่อเว็บไซต์สมาคม โดยมีรายชื่อดังต่อไปนี้

พญ. พิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์	ประธาน
นพ. อภิชาติ แก้วเดช	อนุกรรมการ
นพ. ภาฤทธิ์ เมฆอรุณกมล	อนุกรรมการ

นพ. จุลจักร ลิ่มศรีวิไล	อนุกรรมการ
นพ. ณัฐภัทร รุจิรไพบูลย์	อนุกรรมการ
นพ. กวิน ตั้งวรพงศ์ชัย	อนุกรรมการ
พญ. กนกวรรณ ภิญโญพรพาณิชย์	อนุกรรมการ
พญ. รภัส พิทยานนท์	ที่ปรึกษา
นพ.มล.ทยา กิติยากร	ที่ปรึกษา
นพ. พูลชัย จรัสเจริญวิทยา	ที่ปรึกษา
นพ. เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล	ที่ปรึกษา
นพ. สมบัติ ตรีประเสริฐสุข	ที่ปรึกษา

5. ขอเสนอเพิ่มเติม ให้ผู้ลงทะเบียนประชุมสามารถดูวิดีโอย้อนหลังได้มากกว่า 3 เดือน ที่ประชุมมีการอภิปรายอย่างกว้างขวาง และสรุปข้อคิดเห็นว่าให้คุณพรทิพย์ประสานกับทีม IT สรุปจำนวนผู้เข้าชมวิดีโอย้อนหลังในการประชุมกลางปีที่ผ่านมาว่ามีจำนวนผู้เข้าชมเดือนละเท่าไร แล้วนำมาเสนอในที่ประชุมครั้งต่อไป เพื่อพิจารณาระยะเวลาในการดูวิดีโอย้อนหลังในการประชุมปลายปีนี้

มติที่ประชุม : เห็นชอบ

3.7 กำหนดกิจกรรมประชุมที่เกี่ยวข้องกับสมาคมฯ ประจำปี 2565

พญ.รภัส พิทยานนท์ กล่าวรายงานต่อที่ประชุม ดังนี้

1. กิจกรรมหลักๆจะเป็นการประชุมสมาคมโดยเบื้องต้นตั้งไว้ว่าจะประชุมสมาคมทุกวันศุกร์ที่ 2 ของแต่ละเดือน ยกเว้นถ้าตรงกับวันหยุดอาจจะมีการเลื่อนวัน และถ้าเดือนไหนที่มีการสอบของเฟลโลว์หรือการประชุม GAT กลางปีและปลายปีก็จะไม่มีการประชุมสมาคม ดังนั้นการประชุมสมาคมของปี 2565 จะมีการจัดขึ้นจำนวน 7 ครั้ง
2. การประชุม Interhospital Conference จะจัดขึ้นช่วงบ่ายของ

การประชุมสมาคมทุกครั้ง แต่จะเว้นในเดือนมกราคม จึงจะมีทั้งหมด 6 ครั้ง โดยเป็นการจัดประชุมออนไลน์ผ่าน Zoom ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงจะทำการแจ้งอีกครั้ง

นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล แจ้งการจัด lecture เกี่ยวกับทักษะต่างๆในการสื่อสาร หรือความรู้อื่นๆที่เกี่ยวข้องกับการเรียนเช่น เรื่องกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์, Case GI, Commuincation Skills, End-of-Life Care ฯลฯ ให้กับเฟลโลว์ช่วงก่อนการประชุม Interhospital conference

พญ.รภัส เสนอว่าอาจจะเริ่มในเวลา 12.30 น. และจะทำการประชุม Interhospital ประมาณ 13.30 น. และเสนอให้ นพ.เฉลิมรัฐ นำเสนอหัวข้อการบรรยายในที่ประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ครั้งต่อไป

มติที่ประชุม : เห็นชอบ

วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ

4.1 แบบสอบถามจาก World Gastroenterology Organiztion (WGO) เรื่องการเปลี่ยนแปลงของสภาพอากาศ ตอบไปแล้ว (มีเอกสารแนบ)

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งต่อที่ประชุมว่าได้ทำการตอบกลับจดหมายจาก WGO ในเรื่องดังกล่าวไปแล้วในนามของนายกสมาคมฯ

นพ.สมชาย ลีลากุศลวงศ์ ให้ข้อมูลที่ประชุมว่าพญ.วโรชา มหาชัย ที่ปรึกษาสมาคมฯได้รับการคัดเลือกเข้าไปเป็นกรรมการของ WGO ในวาระ ค.ศ. 2021-2023 ด้วย ซึ่งอาจจะเป็นอีกช่องทางหนึ่งในการประสานงานหรือติดต่อสื่อสารกับ WGO

4.2 The 30th Annual Meeting of The Korean College Helicobactr and Upper Gastointertinal Research & The 4th International Symposium on Helicobacter and Upper Gastrointestinal Diseases

พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งต่อที่ประชุมว่าได้รับอีเมล์จากประเทศเกาหลี

ฝากประชาสัมพันธ์เรื่องประชุมตามหัวข้อข้างต้นนี้มาซึ่งจะจัดในวันที่ 18-19 มีนาคม 2565 เป็นการประชุมในลักษณะ Hybrid ท่านใดสนใจสามารถลงทะเบียนเข้าร่วมประชุมนี้ได้

4.3 ความคืบหน้าของจุลสารสมาคมฯ และเชิญเข้าร่วมการ Interhospital Conference

นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร รายงานความคืบหน้าของจุลสารสมาคมฉบับสุดท้ายของปี 2564 นี้ว่าเสร็จสมบูรณ์แล้ว และได้ upload ลงในเว็บไซต์ของสมาคมเรียบร้อยแล้ว และในช่วงบ่ายของวันนี้จะมีการประชุม Interhospital Conference นำเสนอโดยโรงพยาบาลรามาธิบดี และ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ขอเรียนเชิญอาจารย์ทุกท่านเข้าร่วม

4.4 ความคืบหน้า Pension plan เจ้าหน้าที่สมาคมฯ

นพ.สมชาย ลีลากุศลวงศ์ รายงานเรื่องความคืบหน้า Pension plan ของเจ้าหน้าที่สมาคมว่าได้มีการจัดประชุมและทำการจัดระเบียบแล้วซึ่งมีรายละเอียดพอสมควร ในการประชุมครั้งต่อไปจะขอรายงานในส่วนนี้ให้แก่ที่ประชุมทราบ

4.5 เพิ่มเติมรายละเอียดข้อมูลการประชุมสมาคมปลายปีในเดือนธันวาคม 2564 และการประชุมครั้งต่อไป

พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งต่อที่ประชุมว่าในงานประชุมปลายปีในเดือนหน้านี้ หากอาจารย์ไม่สะดวกอัดวิดีโอ อาจารย์สามารถมา lecture onsite ได้ที่โรงแรม Crowne Plaza ชั้น 24 และขอนัดหมายการประชุมครั้งต่อไปในวันที่ 14 มกราคม 2565

ปิดการประชุมเวลา 12.00 น.

พญ.รภัส พิทยานนท์

เลขาธิการสมาคมฯ

ผู้ตรวจรายงานการประชุม

วันที่ 14 พฤษภาคม 2564
Teleconference

นพ.อรรถวิทย์ พานิชกุล
รศ.นพ.จุลจักร ลิ่มศรีวิไล

ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 38 ปี อาชีพ ตัวแทนประกัน

ภูมิลำเนา กรุงเทพมหานคร

อาการสำคัญ: ปวดท้องล่างซ้ายมา 1 เดือน

ประวัติปัจจุบัน:

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวดตื้อๆ ค่อยๆ ปวดขึ้น บริเวณท้องล่างซ้าย ไม่มีร้าวไปที่ใด มักเป็นช่วงกลางคืนก่อนนอน เป็นครั้งละประมาณ 1-2 ชม ซื้อยาแก้ปวดเป็น paracetamol 1-2 เม็ด เวลาปวด อาการทุเลาดีขึ้น บางครั้งรู้สึกปวดถ่ายไม่สุด ไม่มีปวดท้องจนต้องตื่นตอนกลางคืน ไม่มีไข้ ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน แต่มีถ่ายเหลวเป็นน้ำปนเนื้อ ไม่มีมูกเลือดปน ถ่ายประมาณวันละ 3-4 ครั้งต่อวัน ครั้งละประมาณ ½ แก้วน้ำ สังเกตว่าผอมลง น้ำหนักลดลง 10 kg ภายในระยะเวลา 1 เดือน ไม่ได้ไปรักษาใด

10 วันก่อนมาโรงพยาบาล มีปวดท้องลักษณะเดิม แต่อาการปวดเป็นมากขึ้น pain score 7/10 มีปวดร้าวไปท้องล่างขวา อาการปวดเป็นเกือบตลอด ต้องทาน paracetamol เพิ่มเป็น 2 เม็ด ทุก 8 ชม. ร่วมกับมีไข้ต่ำๆ ไม่มีหนาวสั่น ยังมีถ่ายเหลวลักษณะเดิม เป็นอยู่ประมาณ 2 วัน อาการปวดไม่ดีขึ้น จึงไปตรวจที่

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โรงพยาบาลเอกชน แพทย์แจ้งว่าเป็นลำไส้อักเสบ ได้รับยาฆ่าเชื้อเป็น metronidazole + amoxycillin/clavulanic acid มารับประทาน อาการปวดดีขึ้นเล็กน้อย จึงมารักษาต่อที่ รพ. ศิริราช

ก่อนหน้านี้แข็งแรงดีไม่เคยปวดท้องลักษณะนี้มาก่อน, ทานอาหารได้ปกติ, ปกติถ่ายวันละ 1-2 ครั้ง เป็นก้อน (Bristol stool type 3-4) ไม่มีกลืนติด ไม่มีอาเจียน ไม่มีคันตามตัว ไม่มีเคยคลำได้ก้อน ไม่มีปวดข้อ ไม่มีผื่นหรือตุ่มนูนขึ้นตามตัว ไม่เคยมีตาอักเสบมาก่อนหน้านี้

ประวัติอดีต:

- ปฏิเสธโรคประจำตัว
- ไม่เคยมีประวัติผ่าตัดช่องท้อง

ประวัติส่วนตัวและสังคม:

- ปฏิเสธทานยาหม้อ ยาลูกกลอนหรือยาสมุนไพร
- สูบบุหรี่วันละ 1 ซองต่อวันมาประมาณ 15 ปี (15 pack-year)
- ปฏิเสธประวัติดื่มสุรา
- ปฏิเสธประวัติใช้สารเสพติดเข้าเส้น
- มีสักน้ำมัน เมื่อตอนอายุ 20 ปี
- ไม่มีประวัติ multiple partners

ประวัติครอบครัว:

- ไม่มีประวัติมะเร็งในครอบครัว

Current medication

- No current medication

ตรวจร่างกาย

- Vital sign: BT 37.6 C, PR 90/min, RR 20/min, BP 130/69 mmHg, O2sat 99% RA
- Body weight: 67 kg, Height 175 cm, BMI 21.8 kg/m^2

- General appearance: A Thai man, normosthenic built, good consciousness, not pale, no jaundice, no pitting edema both legs, no signs of chronic liver disease
- HEENT: No oral ulcer, no oral thrush, no thyroid enlargement
- Skin and nail: No rash, no ulcer
- CVS: PMI at 5th ICS MCL, no heaving, no thrill, normal S1S2, no murmur
- RS: Normal and equal breath sound, no adventitious sound
- Abdomen: Normal contour, no distention, no superficial vein dilatation, no surgical scar, normoactive bowel sound, soft, moderate tenderness at LLQ with some resistance and rebound tenderness, no rigidity, liver and spleen not palpable, liver span 8 cm, no increase splenic dullness, no shifting dullness
- PR: Normal sphincter tone, no mass, no rectal shelf
- Extremities: No arthritis
- Lymph node: No superficial lymphadenopathy
- Neuro: Grossly intact

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

- CBC: Hb 12.0 g/dl, Hct 34.2%, MCV 72.5 fl, WBC 20800 /m^3 (N 85.9%, L 8.4%), platelet 538,000 /m^3
- BUN 9.8 mg/dL, Cr 0.94 mg/dL, Na 128 mmol/L, K 3.6 mmol/L, Cl 90 mmol/L, HCO3- 22 mmol/L
- LFT: TB 0.58 mg/dL, DB 0.42 mg/dL, AST 18 U/L, ALT 15 U/L,

ALP 96 U/L, TP 7.6 g/dl, Albumin 3.3 g/dL

สรุปปัญหาของผู้ป่วย

1. Progressive chronic left lower quadrant abdominal pain for 1 month with tenderness and rebound tenderness
2. Bowel habit change with tenesmus for 1 month
3. Anorexia with significant weight loss for 1 month
4. Low grade fever for 10 days
5. Microcystic anemia
6. Active smoker 15 pack/year

การอภิปราย

ผู้ป่วยชายอายุ 38 ปี มีอาการปวดท้องล่างซ้ายและมีอาการถ่ายเหลวเป็นน้ำมากขึ้น ร่วมกับมี tenesmus มา 1 เดือน ต่อมามีอาการท้องล่างซ้ายมากขึ้นร่วมกับมีไข้ต่ำๆ มา 1 สัปดาห์ มีน้ำหนัดลดผิดปกติ 10 กก. ภายใน 1 เดือน ตรวจร่างกายพบ บริเวณกดเจ็บตรงท้องน้อยล่างขวาร่วมกับตรวจพบ rebound tenderness เบื้องต้นตรวจพบว่ามี ภาวะโลหิตจางแบบเม็ดเลือดแดงตัวเล็ก และระดับแอลบูมินในเลือดต่ำ บ่งชี้ถึงการดำเนินโรคที่น่าจะดำเนินมาสักระยะ โดยจากประวัติ การตรวจร่างกาย และ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ทำให้นึกถึงพยาธิสภาพหรือรอยโรคที่เกิดขึ้นในระบบทางเดินอาหาร โดยอวัยวะที่คิดถึงมากที่สุดคือลำไส้ใหญ่ส่วนส่วนปลาย บริเวณ rectosigmoid colon โดยสาเหตุที่คิดถึงในผู้ป่วยรายนี้

1. Inflammatory bowel disease ส่วนใหญ่มักพบในผู้ป่วยอายุน้อย (ส่วนใหญ่พบในช่วงอายุ 33-45 ปี[1]) สามารถอธิบายอาการปวดท้องของผู้ป่วยได้ โดยอาจไม่มีประวัติ extraintestinal manifestation ร่วมด้วยได้ เนื่องจากสามารถพบร่วมกันได้เพียงร้อยละ 6-25

- Crohn's disease อธิบายอาการปวดท้องเรื้อรัง 1 เดือนร่วมกับมีอาการถ่ายเหลว และน้ำหนักตัวลดได้ โดยอาจมีอาการ tenesmus ได้หากมี anorectal involvement ซึ่งพบประมาณร้อยละ 20 ของ active Crohn's disease[2] และสามารถอธิบายอาการปวดท้องที่เป็นรุนแรงมากขึ้นร่วมกับมีไข้ ในช่วงหลังได้ ไม่ว่าจะเป็นจาก active disease ที่เป็นมากขึ้นหรือจากการที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น ลำไส้ทะลุ หรือ มีฝีในช่องท้อง ซึ่งจะต้องระวังในผู้ป่วยรายนี้ เนื่องจากการตรวจร่างกายพบว่ามี localized peritonitis ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามโดยธรรมชาติการดำเนินโรคของ Crohn's disease มักเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังจากได้รับการวินิจฉัยโรคเป็นระยะเวลานานพอสมควร แต่มีรายงานพบฝีในช่องท้องเป็นอาการเริ่มแรกของ active Crohn's disease ได้เช่นเดียวกัน[3]
- Ulcerative colitis สามารถมาด้วย tenesmus ร่วมกับถ่ายเหลวเรื้อรังเช่นเดียวกับผู้ป่วยได้ แต่โดยส่วนใหญ่ หากมี active UC จนมี constitutional symptoms เช่น น้ำหนักลด มีไข้ ผู้ป่วยควรจะมี mucous bloody diarrhea ร่วมด้วย จึงคิดถึง UC น้อยกว่า

2. Chronic infection เช่น *M. tuberculosis* เนื่องจากเป็นโรคติดเชื้อที่พบบ่อยในประเทศไทย และมีการดำเนินโรคได้หลายแบบ ซึ่งโดยส่วนใหญ่มักจะมีอาการปวดท้อง และสามารถอธิบายน้ำหนักลด และอาการไข้ของผู้ป่วยได้ ถึงแม้ว่าส่วนใหญ่มักจะพบรอยโรคที่บริเวณ Ileocecum อย่างไรก็ตามสามารถพบรอยโรคที่บริเวร rectosigmoid ได้ประมาณร้อยละ 44 ของ gastrointestinal tuberculosis โดยผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องนำมาก่อน การไม่มี pulmonary tuberculosis ร่วมด้วย ก็ไม่ใช่ข้อค้านเนื่องจากพบร่วมเพียงร้อยละ 20-25

3. Malignancy ทั้งในกลุ่ม colorectal carcinoma และ hemato-

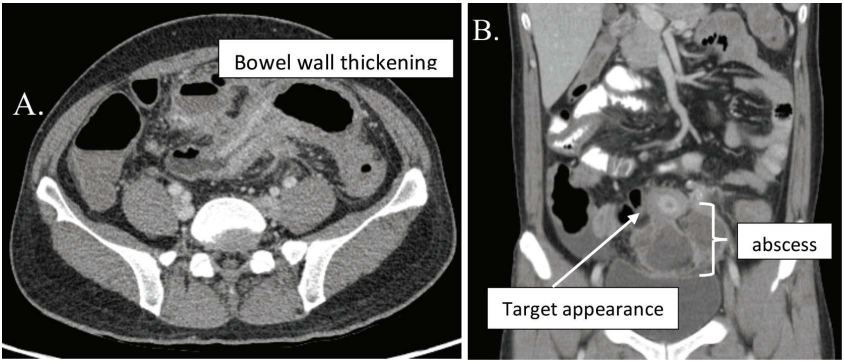
logic malignancy สามารถอธิบายอาการของผู้ป่วยได้

- Non-Hodgkin's lymphoma อธิบายน้ำหนักลด มีไข้ต่ำๆ ร่วมกับมีอาการปวดท้องและมี tenesmus ได้ การตรวจไม่พบ lymphadenopathy ก็ไม่ใช่ข้อค้าน โดยส่วนใหญ่มักพบรอยโรคบริเวณ Ileocecum มากกว่า บริเวณ rectosigmoid ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 135 และอาจเจอในคนอายุน้อยได้มากกว่า colorectal cancer
- Colorectal carcinoma อธิบาย tenesmus, น้ำหนักลดร่วมกับการที่มี bowel habit changeได้ สามารถอธิบายอาการปวดท้องร่วมกับมีไข้ ในช่วงหลังได้ จากการที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น ลำไส้ทะลุ หรือ มีฝีในช่องท้อง ซึ่งจะต้องระวังในผู้ป่วยรายนี้เนื่องจากการตรวจร่างกายพบว่ามี localized peritonitis ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามส่วนใหญ่ colorectal cancer มักพบในผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี และมีน้อยรายที่มาด้วยภาวะแทรกซ้อนลำไส้ทะลุ

เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการปวดท้องมากขึ้น ร่วมกับตรวจร่างกายพบว่ามีอาการปวดท้องบริเวณท้องล่างขวา ลักษณะเข้าได้กับภาวะ localized peritonitis จึงอาจจำเป็นได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อแยกภาวะฉุกเฉินทางศัลยกรรมออกก่อนเสมอ ในผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง

ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง

พบลักษณะบริเวณ rectosigmoid colon มีผนังลำไส้หนาตัวขึ้น และมีลักษณะเป็น target appearance นอกจากนั้นยังพบ fluid collection with multiple enhancing internal septation and multiple air bubbles ขนาด 7.3 × 9.2 × 10 cm เข้าได้กับ intraabdominal abscess โดยไม่มีรอยทะลุจากชั้นผนังลำไส้ชัดเจน ดังแสดงในรูปที่ 1



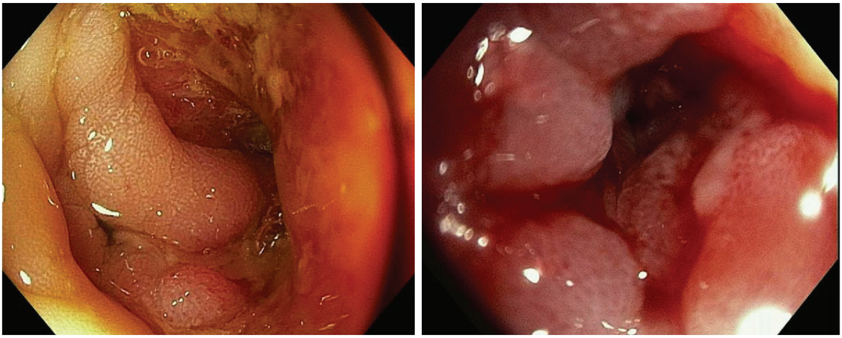
รูปที่ 1 A. Adjacent sigmoid colon shows segmental circumferential wall thickening with pericolonic fat stranding

B. Rim-enhancing fluid collection with multiple enhancing internal septations and multiple air bubbles in pelvic cavity just below sigmoid colon, size 7.3× 9.2 × 10 cm. Circumferential colonic wall thickening with target appearance (long arrow)

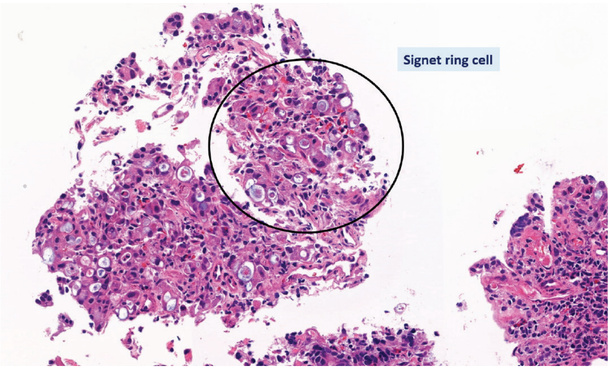
เบื้องต้นทีมแพทย์ผู้ดูแลได้ส่งปรึกษาศัลยแพทย์และรังสีแพทย์หน่วยรังสีร่วมรักษา เพื่อพิจารณาเรื่องการผ่าตัด และข้อบ่งชี้ในการรักษาโดยการใส่สายผ่านทางหน้าท้อง (percutaneous drainage) ผู้ป่วยได้รับการใส่สายผ่านทางหน้าท้องร่วมกับได้รับยาปฏิชีวนะ หลังจากนั้นอาการปวดท้องดีขึ้น ไม่มีไข้ เนื่องจากขณะนั้นทางทีมแพทย์ผู้ดูแลประเมินว่าอาจมีความเสี่ยง ในการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ ณ ขณะนั้น จึงให้การรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ และได้ประเมินเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องซ้ำพบว่า ขนาดฝีในช่องท้องเล็กลงเหลือขนาด 1.1 ซม. ผนังลำไส้ส่วน rectosigmoid ยังมีผนังที่หนาอยู่ จึงได้รับการตรวจด้วยการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (colonoscopy) เพื่อสืบค้นเพิ่มเติม และได้ทำการเอาสายผ่านทางหน้าท้องออก

ผลส่องกล้องลำไส้ใหญ่

พบลักษณะ erythematous and edematous mucosa with lumen narrowing บริเวณ rectosigmoid ไม่สามารถผ่านกล้องบริเวณที่มีการตีบแคบได้ จึงได้รับการตรวจตรวจทางพยาธิวิทยาเพิ่มเติม ผลการตรวจชิ้นเนื้อด้วย ย้อม H&E และ เมื่อย้อม immunohistochemistry ติด CK20 และ CDX2 และไม่ติด CK7 และ TTF-1 ซึ่งผลทางพยาธิวิทยาทั้งหมดเข้าได้กับ moderately differentiated adenocarcinoma โดยเป็น colorectal primary cancer ร่วมกับตรวจพบมี focal signet ring cells ดังรูปที่ 2 และรูปที่ 3



รูปที่ 2 ผลส่องกล้องลำไส้ใหญ่ บริเวณ rectosigmoid colon



รูปที่ 3 Moderately differentiated adenocarcinoma with focal signet ring cell

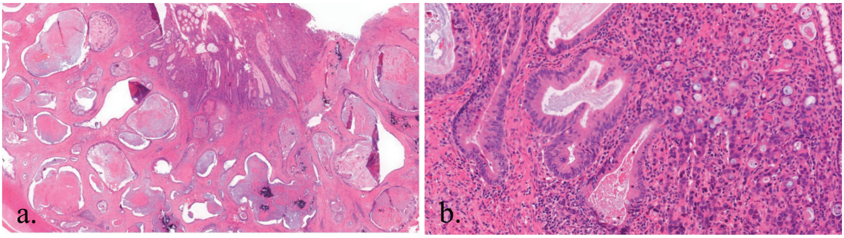
ณ ขณะที่มาติดตามการรักษา ผู้ป่วยมีอุจจาระออกมาจากบริเวณที่เคยใส่สายผ่านทางหน้าท้อง จึงได้รับการวินิจฉัย colorectal cancer with colo-cutaneous fistula

ภาพผลการผ่าตัดลำไส้ใหญ่

ทางทีมศัลยกรรมได้ทำการผ่าตัด บริเวณลำไส้ใหญ่ส่วน rectosigmoid และต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียง นอกจากนั้นได้ทำการผ่าตัดผนังกระเพาะปัสสาวะและลำไส้เล็กบางส่วนที่เนื้องอกไปติด และทำการเลาะ colo-cutaneous fistula ดังรูปที่ 4

รูปที่ 4

ผลการผ่าตัดลำไส้ใหญ่ บริเวณ rectosigmoid colon พบว่าผนังของลำไส้ค่อนข้างหนา จากการที่มีเนื้องอกล้อมรอบ ลักษณะทางพยาธิวิทยาจากการดูด้วยตาเปล่า (gross pathology) เป็นลักษณะเป็น Diffusely infiltrative/Linitis plastica pattern โดยหน้าตัดของเนื้องอกมีสีขาวอมเทา ดังรูปที่ 5



ภาพที่ 5 a. Tumor mostly consists of malignant infiltrating glands at submucosa (low-power; H&E)

b. Some signet ring cells are noted (left side) but less than 50% of total tumor (middle-power; H&E)

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น Adenocarcinoma of colon stage IIIC (pT4N2bM0) เนื่องจากผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี ถือว่าเป็นเป็นมะเร็งลำไส้ในคนอายุน้อย ได้รับการตรวจ immunohistochemistry ของ MMR protein ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ผลตรวจ MMR protein เป็นปกติ จึงได้รับการวินิจฉัยเป็น sporadic colorectal cancer

ทบทวนวรรณกรรม

ภาวะฝีในช่องท้องจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ (intraperitoneal abscess from colorectal cancer)

เป็นภาวะแทรกซ้อนของมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่พบได้ไม่บ่อย โดยมีความชุกอยู่ที่ประมาณร้อยละ 0.3-0.46 โดยอาการแสดงขึ้นอยู่กับตำแหน่งของมะเร็งลำไส้ใหญ่และบริเวณของอวัยวะข้างเคียง จากการทบทวนวรรณกรรมสามารถเจอฝีในช่องท้องได้หลายตำแหน่ง เช่น retroperitoneal abscess (ร้อยละ 0.3-0.47), subcutaneous abscess (น้อยกว่าร้อยละ 28, intraperitoneal abscess[6] นอกจาก

นั้นอาจมาด้วย appendiceal abscess (ร้อยละ 1.1) เป็นอาการเริ่มแรกของมะเร็งลำไส้ใหญ่บริเวณ cecum ได้[9]

การเกิดฝีในช่องท้องจากมะเร็งลำไส้ใหญ่เกิดจากการทะลุของผนังลำไส้บริเวณที่มีมะเร็งลำไส้ใหญ่ มีอุจจาระปนในช่องท้อง มีการอักเสบร่วมกับการสร้าง fibrin เพิ่มทำให้ กลายเป็นฝีในที่สุด ซึ่งเป็นกระบวนการควบคุมการติดเชื้อไม่ให้ลุกลาม โดยเชื้อแบคที่เรียกก่อโรคส่วนใหญ่พบทั้ง aerobic bacteria เช่น *E. coli, Streptococcus* spp., *K. pneumoniae* และ anaerobic bacteria เช่น *B. fragilis* เป็นต้น[10]

อาการโดยส่วนใหญ่มักจะมาด้วยอาการ ปวดท้อง, คลำได้ก้อน, และไข้ (พบร้อยละ 80) เป็นอาการสำคัญ โดยอาจมีอาการอื่นๆ ร่วมด้วยเช่น น้ำหนักลด, การขับถ่ายผิดไปจากปกติ (bowel habit change) โดยสาเหตุของฝีในช่องท้องจากสาเหตุอื่น ได้แก่ acute diverticulitis (พบฝีในช่องท้องร้อยละ 19.4 ในผู้ป่วย acute diverticulitis)[11], Inflammatory bowel disease (พบฝีในช่องท้องใน pre-operative Crohn’s disease ร้อยละ 10)[12] นอกจากนั้นยังมีรายงานการเกิดฝีในช่องท้องจาก M. tuberculosis, amoebiasis colitis, ในกลุ่ม hematologic malignancy เช่น lymphoma หรือจากการที่มี foreign body ในช่องท้อง[13]

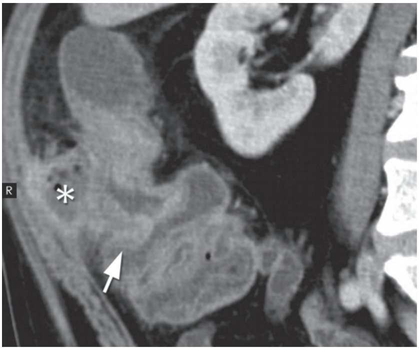
ปัจจุบันการใช้ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computer tomography) เข้ามามีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัยฝีในช่องท้อง โดยมีความไวร้อยละ 88 และความจำเพาะร้อยละ 93[14] นอกจากจะช่วยวินิจฉัยแล้ว ยังสามารถใช้ในช่วยวินิจฉัยแยกโรคสาเหตุฝีในช่องท้องจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ ภาวะลำไส้อักเสบอื่นๆ เช่น Diverticulitis, Crohn’s disease ได้

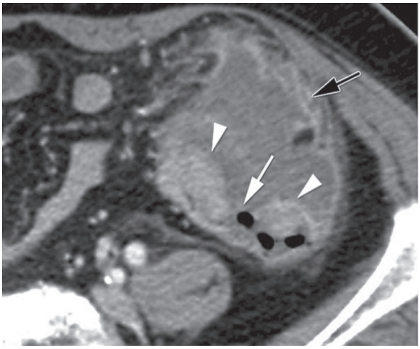
ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอรที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของ intraabdominal abscess จากภาวะ Inflammatory colitis กับ Colonic adenocarcinoma ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1

CT features	Inflammatory (n=16) (Diverticulitis/CD/Unknown)	Cancerous (n=27) (Adenocarcinoma)	*P*–value
Length of segment (cm)	13.18 ± 9.35	11.06 ± 3.28	0.6511
Maximum of mural thickening (cm)	1.12 ± 0.43	2.04 ± 0.67	< 0.0001
Mural thickening Concentric/Eccentric/Irregular	50/31.25/18.75%	3.70/3.70/92.59%	<0.0001
Mural stratification	12.50%	0%	0.1329
Mass or shoulder formation	31.25%	85.19%	0.0002
Fatty stranding	93.75 %	92.59%	1
Abscess/fistula	56.25/37.50 %	81.48/33.33%	0.092 / 1
Vascular engorgement	31.25%	44.44%	1
Lymphadenopathy	6.25%	40.74%	0.0171
Diverticula	50.00 %	7.41%	0.0006
Metastases	0 %	29.63%	0.0346

Adapted from Gong et al. Abdominal Radiology 2017[15]





ภาพที่ 6 A. Typical appearance of shoulder formation (arrow) at the transition edge of the lesion and pericolic abscess (asterisk)

B. Images show irregular and marked mural thickenings (arrowheads) at the levels of perforation (white arrows), as well as the pericolic abscess [black arrow]

โดยลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ที่บ่งบอกว่าอาจเป็น carcinoma มากกว่า inflammation เช่นการที่มี shoulder formation, mural thickening, irregular bowel wall thickening, lymphadenopathy รวมถึงการพบว่ามี metastasis ก็อาจเป็นขอสนับสนุน ว่าอาจเป็น carcinoma มากกว่า

การรักษาฝีในช่องท้องจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ อาศัยหลักที่สำคัญ 4 ประการ ได้แก่

1. การให้ resuscitation ให้เพียงพอ

การประเมินผู้ป่วยเบื้องต้นร่วมกับการดูแลให้ได้รับสารน้ำอย่างเหมาะสม โดยเฉพาะหากผู้ป่วยมีภาวะช็อก การดูแลให้ได้สารน้ำอย่างเหมาะสมตาม surviving sepsis campaign จะช่วยเพิ่มโอกาสการรอดชีวิตได้

2. ยาปฏิชีวนะ

เนื่องจากเชื่อก่อโรคส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรียทั้ง aerobic bacteria และ anaerobic bacteria

โดยเชื่อก่อโรคที่พบบ่อยเช่น *E.coli, K. pneumonia, Streptococcus* spp. และ *B. fragilis* เป็นต้น จึงควรให้ยาปฏิชีวนะให้คลอบคลุมเชื้อก่อโรคในช่วงแรก โดยยาปฏิชีวนะที่แนะนำในสมาคมโรคติดเชื้อประเทศสหรัฐอเมริกา (Infectious Diseases Society of America, IDSA) ปี ค.ศ. 2009 ดังแสดงในตารางที่ 2

โดยระยะในการให้ยาปฏิชีวนะควรให้จนกว่าไข้ อาการปวดท้อง การทำงานของลำไส้ และระดับเม็ดเลือดขาวจะกลับมาเป็นปกติ

3. การรักษาจำเพาะบริเวณตำแหน่งฝีหนอง (Adequate source control)

โดยส่วนใหญ่ฝีที่มีขนาดน้อยกว่า 3 ซม. อาจไม่จำเป็นต้องได้รับการระบาย

ตารางที่ 2

Single regimen	Combination regimen
β-lactamase/β-lactamase inhibitor	Aminoglycoside-base
• Ampicillin/sulbactam	• Gentamicin, amikacin plus anti-anaerobe (clindamycin or metronidazole)
• Piperacillin/tazobactam	
• Ticarcillin/clavulanic acid	Cephalosporin-base
Carbapenem	• Cefuroxime plus metronidazole
• Ertapenem	• Ceftriaxone, cefotaxime, or cefepime plus metronidazole
• Imipenem/cilistatin	
• Meropenem	Quinolone-based
Cephalosporins	• Ciprofloxacin plus metronidazole
• Cefotetan	
• Cefoxitin	

สามารถให้ยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียวได้ แต่หากมีขนาดมากกว่า 3 ซม. มักจำเป็นต้องได้รับการระบายเพื่อควบคุมการติดเชื้อ โดยมี 2 วิธี ได้แก่

1) Percutaneous drainage เป็นการใส่สายระบายทางผิวหนัง โดยที่ไม่จำเป็นต้องเสี่ยงกับการผ่าตัดและผลข้างเคียงค่อนข้างน้อย โดยความยากง่ายในการระบายหนองขึ้นอยู่กับตำแหน่งและความซับซ้อนของฝีในช่องท้อง โดยโอกาสสำเร็จอยู่ที่ร้อยละ 30-95[16] แต่ข้อควรระวังสำหรับฝีในช่องท้องจากมะเร็งลำไส้ใหญ่การทำ percutaneous drainage อาจทำให้มีเซลล์มะเร็งกระจายไปเนื้อเยื่อใกล้เคียงหรือผิวหนังตามบริเวณสายระบายดังนั้นตำแหน่งของสายระบายจึงควรอยู่ในตำแหน่งที่สามารถทำ en bloc resection ได้ในภายหลัง[17]

2) Surgical drainage เป็นการรักษาที่สามารถรักษาทั้งฝีในช่องท้องและมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ในครั้งเดียว การผ่าตัดอาจต้องคำนึงถึงหลายปัจจัยด้วยกัน เช่น staging, patient performance, hemodynamic status, bowel preparation ก่อนการผ่าตัด เนื่องจากอาจมีผลต่อภาวะแทรกซ้อนต่างๆ หลังจากการผ่าตัด การทำ surgical drainage จึงควรทำในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่

ที่อยู่ในระยะที่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ และควรมีอาการคงที่ก่อนการผ่าตัด[17,23]

4. การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

ควรประเมินผลของการรักษาหลังจากได้รับยาปฏิชีวนะร่วมกับการระบายหนองเป็นที่เรียบร้อย ประมาณ 4-7 วัน หากการของผู้ป่วยยังไม่ตอบสนองต่อการรักษา ควรพิจารณาประเมินอาการของผู้ป่วยใหม่

Diffusely infiltrative primary colorectal cancer

ลักษณะของมะเร็งลำไส้ใหญ่ จากการดูด้วยตาเปล่า มี 4 รูปแบบ ทว่าบางครั้งรูปแบบอาจเหลื่อมล้ำกันได้ มีทั้งลักษณะที่เป็น Exophytic mass with predominantly intraluminal growth, ulcerative mass with predominantly intraluminal growth, annular mass with circumferential involvement เป็นลักษณะที่ลำไส้มีการตีบแคบ จนดูคล้ายกับแกนกลางของแอปเปิล (apple-core appearance) และสุดท้ายเป็นลักษณะที่ผนังลำไส้มีการหนาตัวอย่างทั่วถึง เป็นลักษณะของ diffused infiltrative หรือ linitis plastica of colon ซึ่งเป็นลักษณะคล้ายกับ linitis plastica ในกระเพาะอาหาร[18]

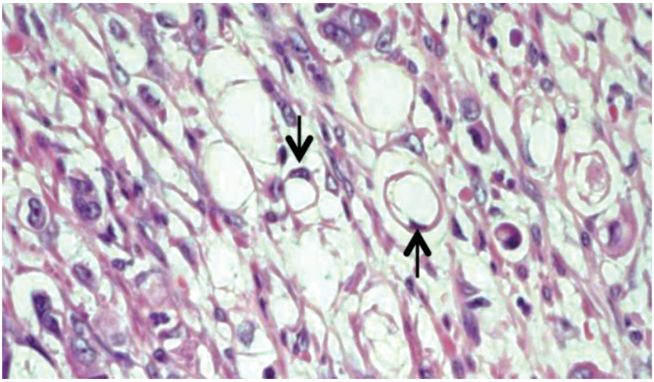
เป็นลักษณะมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่พบได้ร้อยละ 0.5-0.6 ซึ่งมักจะเจอในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย โดยอายุเฉลี่ยประมาณ 48.1 ± 18.4 ปี 19 มักจะพบบริเวณลำไส้ฝั่งซ้ายมากกว่าฝั่งขวา ซึ่งส่วนใหญ่เป็นลำไส้ส่วนไส้ตรง (rectum) ประมาณร้อยละ 50-70[20] มะเร็งอาจลุกลามมายัง muscularis propria หรือ serosa surface โดยที่เยื่อบุผิวลำไส้ใหญ่ (mucosa surface) อาจเรียบเป็นปกติได้ ซึ่ง diffused infiltrative lesion of colon นอกจากจะพบใน primary colon cancer แล้วอาจวินิจฉัยแยกโรคกับ metastatic cancer เช่น breast cancer, stomach cancer และบางครั้งอาจเจอใน benign condition เช่น inflammatory bowel disease ได้[20]

ลักษณะที่พบจากการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ พบเป็นลักษณะ flattened and finely granular mucosal surface with tiny diffuse ulcerations, cobblestone appearance, หรือ edematous mucosa without obvious ulceration โดยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา พบเป็น moderately-differentiated และ poorly-differentiated adenocarcinoma ได้ประมาณร้อยละ 37 และร้อยละ 63 ตามลำดับ และ ประมาณ 1 ใน 3 จะพบลักษณะที่มี signet ring cell carcinoma[19]

โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 60-70 มักจะได้รับการวินิฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะท้าย ซึ่งการพยากรณ์โรคไม่ค่อยดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยมีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตประมาณ 12 เดือน ส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการให้เคมีบำบัดและการให้รังสีรักษาได้ไม่ค่อยดีมากนัก[19]

Signet ring cell carcinoma

ลักษณะสำคัญคือการมี signet-ring cell มากกว่าร้อยละ 50 ของตัวโรค โดย signet-ring cell เป็นเซลล์ที่มี intracytoplasmic mucin ปริมาณมากจนเบียดดัน nucleus ไปที่ขอบด้านข้าง มีลักณะคล้ายหัวแหวน ดังภาพที่ 7



ภาพที่ 7 Signet-ring cells เป็นเซลล์ซึ่งมี cytoplasm ใสปริมาณมากจนเบียดดัน nucleus ไปที่ขอบด้านข้างคล้ายหัวแหวน (ลูกศร) (H&E, กำลังขยาย 600 เท่า) จาก พยาธิวิทยาของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงชนิดที่ถือกำเนิดจากเซลล์เยื่อบุ

พบได้ประมาณร้อยละ 0.1-2.4 ของมะเร็งลำไส้ใหญ่[21-23] ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี โดยพบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย โดยมักพบที่ลำไส้ใหญ่ด้านขวา (ร้อยละ 74) มากกว่าลำไส้ใหญ่ด้านซ้าย (ร้อยละ 26)

โดย oncogene pathway ของ signet-ring cell carcinoma พบว่ามี K-ras mutation, BRAF mutation สูงกว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่ทั่วไป conventional adenocarcinoma[24] ร้อยละ 29-31 ของ signet-ring cell carcinoma มีความสัมพันธ์กับการเกิด microsatellite instability ซึ่งสูงกว่าเมื่อเทียบกับ conventional adenocarcinoma ที่พบอยู่ที่ร้อยละ[11]

อาการของ signet-ring cell carcinoma ที่พบได้บ่อย เช่นถ่ายเป็นเลือด, ปวดท้อง, bowel habit change หรือ คลำได้ก้อนในท้องคล้ายกับอาการที่เจอในมะเร็งลำไส้ใหญ่ทั่วไป อย่างไรก็ตามหากมีอาการส่วนใหญ่มักจะเป็น advance stage และมักมีการกระจายไปยังอวัยวะต่างๆ ได้มากกว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่ทั่วไป โดยเฉพาะ carcinomatosis peritonei[24] อย่างไรก็ตาม การพบ synchronous cancer ใน signet-ring cell carcinoma เจอได้ไม่บ่อย โดยมีรายงานอยู่ที่ร้อยละ14[24]

การรักษา signet-ring cell carcinoma ไม่ได้มีข้อแตกต่างจากการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ทั่วไปแต่พบว่าการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า นอกจากนั้นได้มีการศึกษาลักษณะทางคลินิคของมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีปริมาณ signet-ring cell น้อยกว่าร้อยละ 50 หรือ partial signet ring cell carcinoma พบว่ามีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเช่นเดียวกับ signet ring cell carcinoma โดย 5 year-survival ของ signet-ring cell carcinoma, partial signet ring cell carcinoma เท่ากับร้อยละ 29.7 และร้อยละ 35.5 ตามลำดับ[21]

เอกสารอ้างอิง

1. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004 May;126(6):1504-17.
2. Nikolaus, Susanna, and Stefan Schreiber. Diagnostics of inflammatory bowel disease."Gastroenterology 2007;133(5):1670-89.
3. da Luz Moreira A, Stocchi L, Tan E, Tekkis PP, Fazio VW. Outcomes of Crohn's disease presenting with abdominopelvic abscess. Dis Colon Rectum 2009;52(5):906-12.
4. Nagi B, Kochhar R, Bhasin DK, Singh K.Colorectal tuberculosis. Eur Radiol 2003 Aug;13(8):1907-12.
5. Gonzalez QH, Heslin MJ, Davila-Cervantes A, Alvarez-Tostado J, de los Monteros AE, Shore G, et al. Primary colonic lymphoma. Am Surg 2008;74:214-6.
6. Welch, John P., Gordon A. Donaldson. Perforative carcinoma of colon and rectum. Ann Surg 1974;180(5):734-40.
7. Ruscelli P, Renzi C, Polistena A, Sanguinetti A, Avenia N, Popivanov G, et al. Clinical signs of retroperitoneal abscess from colonic perforation: two case reports and literature review. Medicine 2018 Nov;97(45):e13176.
8. Hughes J. Carcinoma of the colon, presenting as a subcutaneous abscess. Ir J Med Sci 1963 Sep;453:415-7.
9. Bizer, Lawrence S. Acute appendicitis is rarely the initial presentation of cecal cancer in the elderly patient. J Surg Oncol 1993;54(1):45-6.
10. Panwalker AP. Unusual infections associated with colorectal cancer. Rev Infect Dis 1988 Mar-Apr;10(2):347-64.
11. Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP, Ault G, Artinyan A, Gonzalez-Ruiz C, et al. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. Am J Gastroenterol. 2005 Apr;100(4):910-7.
12. Keighley MR, Eastwood D, Ambrose NS, Allan RN, Burdon DW. Incidence and microbiology of abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease. Gastroen-

terology 1982 Dec;83(6):1271-5.

13. Pouli S, Kozana A, Papakitsou I, Daskalogiannaki M, Raissaki M. Gastrointestinal perforation: clinical and MDCT clues for identification of aetiology. Insights Imaging 2020 Feb 21;11(1):31.
14. Dobrin, Philip B., et al. Radiologic diagnosis of an intra-abdominal abscess: Do multiple tests help?. Arch Surgery 1986;121.1:41-6.
15. Gong, Xu Hua, et al. Differentiation of cancerous and inflammatory colorectal perforations using multi-detector computed tomography. Abdominal Radiology 42.9 (2017): 2233-2242.
16. Lorenz, Jonathan M., et al. ACR Appropriateness Criteria® on Percutaneous Catheter Drainage of Infected Fluid Collections. J Am Coll Radiol 2009;6.12:837-43.
17. Baer, Canaan, et al. Emergency presentations of colorectal cancer. Surg Clin 2017;97.3:529-45.
18. Suthiwartnarueput, Worapop. (2016). พยาธิวิทยาของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงชนิดที่ถือกำเนิดจากเซลล์เยื่อบุ. Thammasat Medical Journal 2016;16. S134-14.
19. Tang, Reiping, et al. Lymphangiosis as a predictor of outcome in patients with primary diffusely infiltrative adenocarcinoma of the colon and rectum." Archives of Surgery 1999;134.2:157-60.
20. Nakahara, Hideto, et al. Diffusely infiltrating primary colorectal carcinoma of linitis plastica and lymphangiosis types. Cancer 1992;69.4:901-6.
21. Tan Yinuo, et al. A minor (< 50%) signet-ring cell component associated with poor prognosis in colorectal cancer patients: a 26-year retrospective study in China. PLoS One 2015;10.3:e0121944.
22. Inamura, Kentaro, et al. Prognostic significance and molecular features of signet-ring cell and mucinous components in colorectal carcinoma. Ann Surg Oncol 2015;22.4:1226-35.
23. Barnett, Andy, et al. Colorectal cancer emergencies. J Gastrointest Cancer

2013;44.2:132-42.

24. Gopalan, Vinod, et al. Signet-ring cell carcinoma of colorectum–current perspectives and molecular biology. Int J Colorectal Dis 2011;26.2:127-33.

6 สิงหาคม 2564
Teleconference

พ.ต.นพ.ณพเมธ ปรีชาธรรมวงศ์
พ.อ.นพ.กฤษณ์ อุปัชฌาย์

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 66 ปี อาชีพ รับจ้างทั่วไป

ภูมิลำเนา จังหวัดกรุงเทพมหานคร

อาการสำคัญ: ปวดท้องบริเวณด้านขวาบนมากขึ้น 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน:

7 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องบริเวณด้านขวาบน ลักษณะปวดแบบจุกๆ แน่นๆ มีอาการปวดท้องนาน 30-60 นาที อาการปวดท้องเป็นมากขึ้นหลังรับประทานอาหาร อาการปวดไม่สัมพันธ์กับท่าทาง ไม่ปวดร้าวไปที่ใด มีอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังรับประทานอาหารประมาณ 30 นาที ลักษณะเป็นน้ำสีเขียวร่วมกับเศษอาหารที่รับประทานเข้าไป อาการคลื่นไส้อาเจียนมักเป็นช่วงหลังรับประทานอาหารเย็น ไม่ไข้ ไม่มีอาการตัว-ตาเหลือง อุจจาระสีปกติ ไม่ถ่ายอุจจาระเหลว ปัสสาวะสีปกติ รับประทานยาแก้ปวด อาการทุเลาลงแต่ไม่หายสนิท ไม่ได้ไปพบแพทย์ที่ใดมาก่อน

2 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องมากขึ้น ปวดแบบแน่นๆ ลักษณะเดิม pain score 10/10 ร่วมกับมีอาการ ไข้หนาวสั่น มีอาการตัว-ตาเหลืองร่วมด้วย ปัสสาวะสีเข้มขึ้น อุจจาระสีปกติ มีอาการคลื่นไส้อาเจียนทุกครั้งที่

แผนกโรคทางเดินอาหารและตับ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

รับประทานอาหาร ลักษณะแบบเดิม รับประทานอาหารได้ลดลง อาการไม่ดีขึ้นจึงมาโรงพยาบาล

ประวัติอดีต:

- โรคประจำตัว
  - Graves' disease (Well-controlled)
  - Hypertension (Baseline blood pressure - 130/80 mmHg)
  - Hyperlipidemia (Last LDL - 133 mg/dL)
  - BPH
- ยาที่รับประทานเป็นประจำ
  - Methimazole (5) 1/2 × 1 OPC
  - Enalapril (5) 1 × 1 OPC
  - Finasteride (5) 1 × 1 OPC
  - Doxazocin (2) 2 × 1 OHS
- ปฏิเสธประวัติแพ้ยาและอาหาร
- ปฏิเสธประวัติผ่าตัด

ประวัติส่วนตัว:

- ปฏิเสธประวัติดื่มสุรา
- ปฏิเสธประวัติสูบบุหรี่
- ปฏิเสธประวัติการใช้ยาสมุนไพรและอาหารเสริม
- ปฏิเสธประวัติได้รับเลือด
- ปฏิเสธประวัติการใช้สารเสพติด
- ปฏิเสธประวัติ unsafe sex

ประวัติครอบครัว:

- ปฏิเสธโรคมะเร็งและโรคติดเชื้อเรื้อรังของคนในครอบครัว
- โรคทางพันธุกรรมของคนในครอบครัว

ทบทวนอาการตามระบบ (Review of systems):

- พูดคุยถามตอบได้รู้เรื่อง ไม่มีอาการแขนขาอ่อนแรง ไม่มีอาการตามัวเห็นภาพซ้อน ไม่มีอาการคอบวมโตมากขึ้น ไม่ไอ ไม่หอบเหนื่อย นอนราบได้ ไม่ใจสั่น ไม่บวมตามร่างกาย ไม่มีผื่นแพ้แสงหรือผมร่วง ไม่ปวดข้อ ไม่คันตามร่างกาย ไม่มีอาการขี้ร้อน-ขี้หนาว

ตรวจร่างกาย:

- **Vital signs :** BT 38.5 C, PR 126 BPM, BP 140/80 mmHg, RR 22 /Min
- **Body weight :** 67 kg, Height 165 cm
- **General appearance :** An elderly Thai male, good consciousness, well co-operated
- **HEENT :** Mildly pale conjunctivae, moderately icteric sclerae, no exophthalmos, no lid lag and lid retraction, thyroid gland 30 gm with diffuse enlargement, no thyroid bruit, no parotid gland enlargement, no glossitis, no oral ulcer, no oral thrush
- **CVS :** JVP 3 cm above sternal angle, pulses full and regular, apical impulse at 5th ICS,MCL, no heaving, no thrill, regular rhythm, normal S1S2, no murmur
- **Respiratory systems :** Trachea in midline, normal chest contour, no surgical scar, normal breath sound both lungs, no spider nevi, no gynecomastia
- **Abdomen :** No surgical scar, mild abdominal distension, no superficial vein dilatation, hypoactive bowel sound, no abdominal bruit, soft, moderate tenderness at RUQ, no guarding, no rebound tenderness, no palpable gallbladder, no abnormal

mass palpable, Murphy's sign negative, positive succussion splash, shifting dullness negative, fluid thrill negative

- **Liver and spleen :** Liver span 10 cm, fist test negative, splenic dullness negative,
- **Extremities :** No pitting edema, no palmar erythema, no deformity
- **Lymph node :** Not palpable
- **Skin :** No rash, no petechiae, no ecchymosis
- **Neurological examination :** E4V5M6, good orientation, CN-intact, motor power gr. V all extremities, sensory-intact
- **PR :** Yellowish stool, no rectal shelf

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

- CBC: Hb 11.2 g/dL, Hct 32.6%, WBC 11,600 /m^3 (N91%, L 4 %, M 5 %,) platelet 342,000/m^3, MCV 90.4 fl, RDW 11.2
- BUN 12 mg/dL, Cr 0.79 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 96 mEq/L, HCO_3 21 mEq/L
- LFT: Total protein 6.4 mg/dL, albumin 3.3 mg/dL TB 10.4 mg/dL, DB 9.4 mg/dL, AST 68 U/L, ALT 85 U/L, ALP 308 U/L
- Amylase 482 U/L, Lipase 892 U/L

สรุปปัญหาของผู้ป่วย

1. Acute fever with jaundice with right upper quadrant pain with pancreatitis for 2 days
2. Clinical suspicion of gastric outlet obstruction

3. Underlying disease : Graves' disease(well-controlled), hypertension and hyperlipidemia

อภิปราย

ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 66 ปี มีอาการปวดท้องด้านขวาบน อาการจุกๆแน่นๆ มา 7 วัน ร่วมกับมีอาการคลื่นไส้อาเจียนเป็น ลักษณะเศษอาหารและน้ำดีปนออกมาร่วมด้วย โดยอาการมักเป็นหลังรับประทานอาหารประมาณ 30 นาทีเป็นมากช่วงหลัง รับประทานอาหารเย็น ตรวจร่างกายพบ positive succussion splash ทำให้นึกถึงภาวะอุดตันทางเดินอาหารส่วนต้น (gastric outlet obstruction) บริเวณใต้ต่อ ampulla of vater

ต่อมาผู้ป่วยมีอาการไข้หนาวสั่น ร่วมกับอาการปวดท้องบริเวณด้านขวาบนที่เป็นมากขึ้น ตรวจร่างกาย กดเจ็บบริเวณ right upper quadrant และพบภาวะดีซ่าน (jaundice) ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทำให้คิดถึงภาวะ acute cholangitis with pancreatitis มากที่สุด

อาการของผู้ป่วยรายนี้ที่มาด้วยภาวะ acute cholangitis with pancreatitis with gastric outlet obstruction ทำให้สงสัยรอยโรคบริเวณทางเดินน้ำดีส่วนปลาย, ตับอ่อน และลำไส้เล็กส่วนต้นบริเวณดูโอดีนัม ได้แก่

1. Acute pancreatitis with complication

โดยภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันสามารถอธิบายอาการปวดท้องที่เป็นอาการแสดงของผู้ป่วยรายนี้ได้ โดยสาเหตุของภาวะ ตับอ่อนอักเสบในผู้ป่วยรายนี้อาจเกิดจากการอุดตันของท่อน้ำดีที่เกิดจากนิ่ว (acute biliary pancreatitis) ซึ่งสามารถเกิดร่วมกับ ภาวะท่อน้ำดีอักเสบ (acute cholangitis) ได้ โดยภาวะอุดกั้นทางเดินอาหารส่วนต้นที่เกิดขึ้น ในผู้ป่วยรายนี้อาจเกิดจากภาวะลำไส้ ไม่บีบตัว (ileus) ทำให้ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียน รับประทานอาหารไม่ได้ร่วมด้วยหรือ

อาจเกิดจากภาวะแทรกซ้อน ที่เป็น vascular complication ได้แก่ ภาวะการโป่งพองของหลอดเลือดชนิดเทียม (pseudoaneurym) ซึ่งเกิดตามหลังภาวะ acute pancreatitis ทำให้เกิดก้อนเลือดคั่ง (hematoma) กดเบียดบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น จนมีภาวะอุดตันทางเดินอาหารส่วนต้น ตามมาได้ โดยมักพบบริเวณหลอดเลือด gastroduodenal artery และ pancreaticoduodenal artery

2. Parasitic infection

โดยคิดถึงการติดเชื้อพยาธิตัวกลมในลำไส้ได้แก่ การติดเชื้อพยาธิไส้เดือน (Ascariasis) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอาการของภาวะอุดตันลำไส้ ส่วนต้นได้ร่วมกับสามารถเกิดภาวะท่อน้ำดีอุดตันจากพยาธิซึ่งทำให้ตามมาด้วยภาวะท่อน้ำดีอักเสบและภาวะตับอ่อนอักเสบได้ แต่อาจมีข้อค้านคือ ผู้ป่วยไม่มีประวัติรับประทานอาหารสุกๆ ดิบๆ มาก่อน

3. Neoplasm

คิดถึงเนื้องอกในกลุ่มมะเร็งบริเวณรอบรูเปิดท่อน้ำดี (periampullary cancer) โดยเนื้องอกในกลุ่มนี้ สามารถมาด้วยอาการของ ท่อน้ำดีอุดตัน ร่วมกับมีอาการของภาวะอุดกั้นทางเดินอาหารส่วนต้นได้ ดังอาการแสดงที่พบในผู้ป่วยรายนี้ได้ periampullary cancer ที่คิดถึงได้แก่ มะเร็งบริเวณหัวตับอ่อน (pancreatic adenocarcinoma at head of pancreas), มะเร็งท่อน้ำดีส่วนปลาย (distal cholangiocarcinoma), มะเร็งลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม (duodenal carcinoma) และมะเร็งปากท่อน้ำดี (ampullary carcinoma) ซึ่งผู้ป่วยรายนี้มีอายุมากอาจทำให้ต้องคิดถึงกลุ่มโรคนี้ด้วย แต่อย่างไรก็ตามอาการแสดงของผู้ป่วยรายนี้ มีอาการค่อนข้างเร็ว ร่วมกับไม่มี constitutional symptom นำมาก่อนและอาการดีซ่านของผู้ป่วยในกลุ่มโรคนี้มักมีอาการนำมาก่อนตามด้วยการ มีภาวะแทรกซ้อน จึงเริ่มมีอาการปวดท้อง ซึ่งเป็นข้อค้านในผู้ป่วยรายนี้ได้

4. Annular pancreas

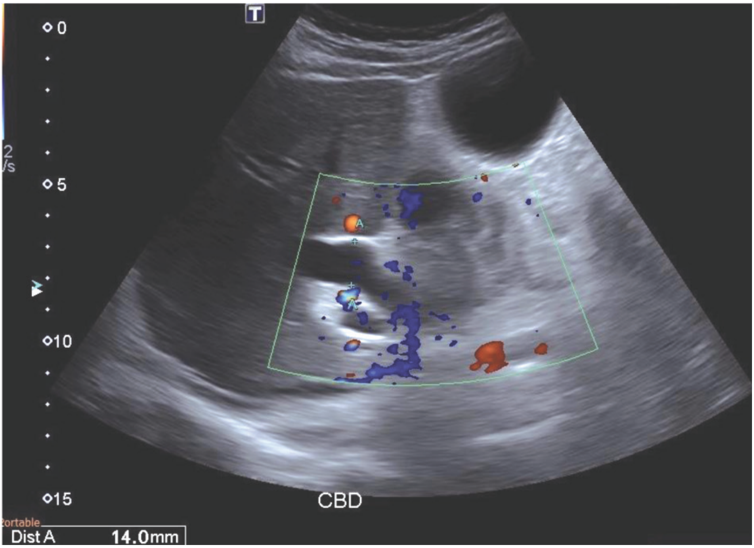
Annular pancreas เป็นภาวะที่มีความผิดปกติแต่กำเนิดของตับอ่อน ซึ่งมีเนื้อเยื่อตับอ่อนส่วนเกินโอบล้อมลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมาด้วยอาการของภาวะอุดกั้นทางเดินอาหารส่วนต้นร่วมกับสามารถพบภาวะท่อน้ำดีอุดตันและตับอ่อนอักเสบได้ โดยปกติมักพบในผู้ป่วยเด็ก แต่อย่างไรก็ตามก็สามารถพบในผู้ป่วยช่วงอายุ 40-70 ปีได้

5. Splanchnic artery aneurysm

กลุ่มโรคนี้เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย โดยอาจคิดถึงภาวะการโป่งพองของหลอดเลือด splanchnic artery ชนิดแท้และเทียม (splanchnic arterial aneurysm and pseudoaneurysm) ใกล้กับตำแหน่งของบริเวณ ampulla of vater โดยปกติภาวะนี้ มักจะไม่มีอาการแสดง ยกเว้นกรณีที่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น เช่น เกิดการฉีกขาดของหลอดเลือด บริเวณที่มีการโป่งพองทำให้ เป็นก้อนเลือดคั่ง (hematoma) ทำให้เกิดการกดเบียดบริเวณท่อน้ำดีและทางเดินอาหารส่วนต้น ทำให้สามารถมีอาการแสดงของ ภาวะท่อน้ำอุดตัน ร่วมกับมีภาวะอุดกั้นทางเดินอาหารส่วนต้นได้

โดยผู้ป่วยรายนี้ได้รับการทำภาพถ่ายรังสีช่องท้อง (film abdomen) (ภาพที่ 1) พบว่ามีการขยายของกระเพาะอาหาร โดยไม่พบลมในลำไส้เล็ก (gastric dilatation without intraluminal gas of small bowel) ซึ่งทำให้สนับสนุนภาวะ gastric outlet obstruction และได้รับการทำอัลตร้าซาวด์ช่องท้อง (ultrasound abdomen) (ภาพที่ 2) พบว่ามีการขยายของท่อน้ำดีหลัก (common bile duct) และท่อน้ำดีในตับ (intrahepatic duct) และประเมินถุงน้ำดีพบลักษณะ thin wall and normal distended gallbladder with bile sludge content, no pericholecystic fluid collection and negative sonographic Murphy's sign ซึ่งช่วยสนับสนุนว่า มีการภาวะการอุดตันของท่อน้ำดี

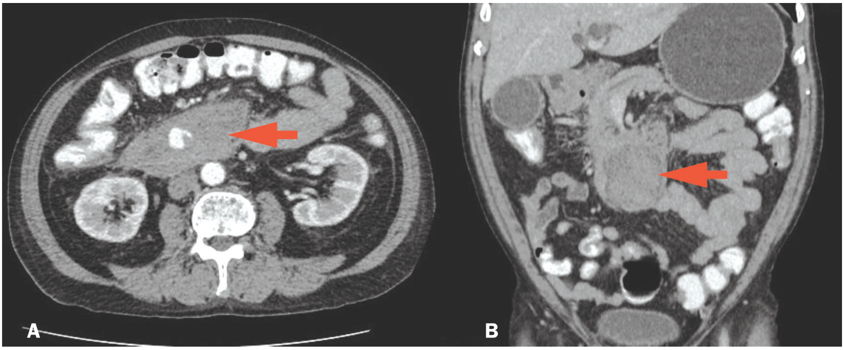
ภาพที่ 1



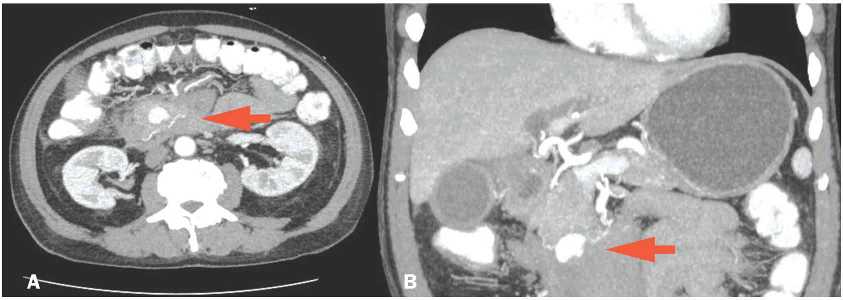
ภาพที่ 2

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัย acute pancreatitis with cholangitis จึงได้รับการทำ endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) ซึ่งพบลักษณะ ampullary swelling ร่วมกับ luminal narrowing of second part duodenum ทำให้ไม่สามารถทำ biliary drainage และผ่านจุดที่ตีบตันได้

ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการทำการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (CT abdomen) (ภาพที่ 3A, 3B) และ CTA abdomen (ภาพที่ 4A, 4B) (ลูกศรสีแดง) แสดงลักษณะภาวะการโป่งพองของหลอดเลือดชนิดเทียมขนาด 1.9 × 2.0 × 2.1 เซนติเมตร บริเวณลำไส้เล็กดูโอดีนัมส่วนที่ 2 และ 3 ร่วมกับก้อนเลือดคั่ง (hematoma) ขนาด 5.0 × 10.0 × 7.6 เซนติเมตร ซึ่งมีต้นกำเนิดจาก แขนงของหลอดเลือด inferior pancreaticoduodenal artery ซึ่งมีการกดเบียดลำไส้เล็กดูโอดีนัมส่วนที่ 3 ทำให้เกิดการขยายตัวของ กระเพาะอาหาร และกดเบียดบริเวณท่อน้ำดีส่วนปลายรวมทั้งท่อตับอ่อนทำให้เกิดการขยายของท่อน้ำดีหลักและท่อตับอ่อน โดยไม่พบก้อนเนื้อหรือนิ่วในท่อน้ำดี



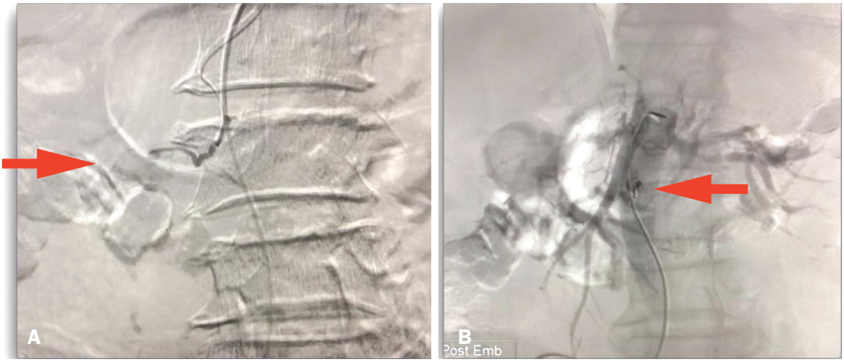
ภาพที่ 3 CT abdomen



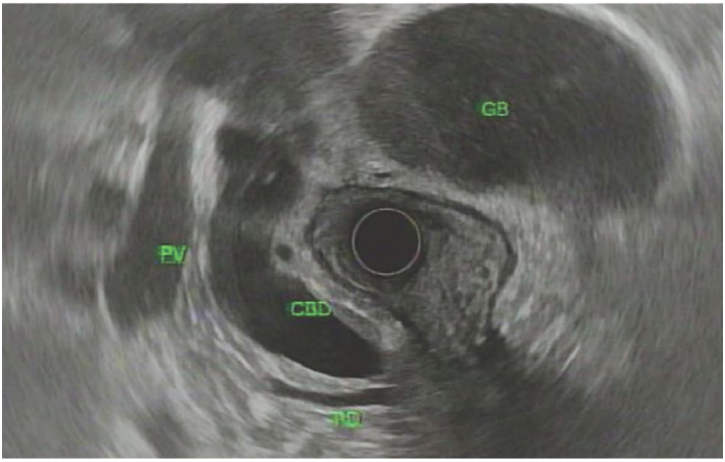
ภาพที่ 4 CT abdomen

ผู้ป่วยจึงได้รับการทำ conventional angiography (ภาพที่ 5A) (ลูกศรสีแดง) แสดงลักษณะ pseudoaneurysm connecting with branch of the inferior pancreaticoduodenal artery (IPDA) ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัยเป็น ruptured pseudoaneurysm of inferior pancreaticoduodenal artery with retoperitoneal hematoma ซึ่งเกิดตามหลังภาวะ acute pancreatitis รวมทั้งสามารถอธิบายสาเหตุของภาวะ acute cholangitis with gastric outlet obstruction ได้ และต่อมาได้รับทำการส่องกล้อง อัลตราซาวด์ (Endoscopic ultrasound) เพื่อค้นหาสาเหตุของภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันซึ่งพบว่ามีตะกอนนิ่วในถุงน้ำดี แต่ไม่พบนิ่วในถุงน้ำดีหรือท่อน้ำดี (ภาพที่ 6)

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยการทำ transarterial coil embolization (ภาพที่ 5B) (ลูกศรสีแดง) บริเวณ branch of inferior pancreaticoduodenal artery (IPDA) ที่ต่อกับ pseudoaneurysm ส่วนเรื่องของภาวะ acute cholangitis with pancreatitis ผู้ป่วยได้รับ การทำ percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) เนื่องจาก failure to ERCP ร่วมกับได้รับยาปฏิชีวนะ ส่วนภาวะ gastric outlet obstruction ได้รับการรักษาด้วยการใส่ nasogastric tube with gastric decompression ร่วมกับการได้รับสารอาหารทาง หลอดเลือด (transparenteral nutrition)



ภาพที่ 6 Conventional angiography



ภาพที่ 5 Conventional angiography

หลังได้รับการรักษาอาการไข้ ปวดท้อง และภาวะดีซ่านของผู้ป่วยดีขึ้น ไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนเพิ่มเติม หลังอาการติดเชื้อทุเลาลง ผู้ป่วยได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นและใส่สายยางให้อาหารเข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนเจจูนัม (nasojejunal tube) เพื่อให้สารอาหารทางสายยาง ต่อมาสามารถหยุดการให้สารอาหารทางหลอดเลือดได้ และพิจารณาให้กลับบ้านได้

เมื่อติดตามอาการผู้ป่วยด้วยการทำ CT abdomen with contrast พบว่า ไม่พบภาวะ pseudoaneurysm แล้ว สามารถพิจารณาหยุดการใช้ nasojejunal tube และให้รับประทานอาหารทางปากได้เอง รวมทั้งสามารถ off PTBD ได้

Review Splanchnic artery aneurysm

นิยาม

Splanchnic artery aneurysm คือภาวะที่เกิดการโป่งพองของหลอดเลือด splanchnic artery ซึ่งประกอบด้วยหลอดเลือด และแขนงต่างๆ ของ celiac trunk, superior mesenteric artery และ inferior mesenteric artery โดยปกติภาวะการโป่งพองของ หลอดเลือด splanchnic artery แบ่งได้ 2 ชนิด ได้แก่ ภาวะการโป่งพองของหลอดเลือดแบบแท้ (True aneurysm) ซึ่งการโป่งพอง ของหลอดเลือดจะเกิดบริเวณชั้นของผนังหลอดเลือดทั้ง 3 ชั้น คือ tunica intima, tunica media and adventitia layer และภาวะ การโป่งพองของหลอดเลือดแบบเทียม (Pseudoaneurysm) ซึ่งการโป่งพองของหลอดเลือดจะเกิดบริเวณ ชั้นของผนังหลอดเลือด เพียงแค่ชั้น tunica intima และ tunica media แต่จะไม่รวม adventitia layer[1]

ระบาดวิทยา

สำหรับภาวะ splanchnic artery aneurysm เป็นภาวะที่พบน้อย โดยพบว่ามีความชุกของโรคอยู่ที่ประมาณร้อยละ 0.01-0.22 ส่วนอุบัติการณ์ของภาวะโป่งพองของหลอดเลือด inferior pancreaticoduodenal artery พบได้ร้อยละ 8-10 ของภาวะ splanchnic arterial aneurysm ทั้งหมด[3,4]

พยาธิกำเนิดและตำแหน่งของโรคที่พบบ่อย

สาเหตุของภาวะ splanchnic artery aneurysm and pseudoaneurysm จะมีความแตกต่างกัน โดยภาวะ splanchnic artery aneurysm สาเหตุที่พบบ่อยได้แก่ celiac stenosis or thrombosis, arteriosclerosis และ ภาวะ portal hypertension ในขณะที่ pseudoaneurysm สาเหตุที่พบบ่อยได้แก่ pancreatitis, blunt or penetrating abdominal trauma และ recent abdominal surgery[1,4]

ตำแหน่งที่พบได้บ่อยคือ splenic artery (ร้อยละ 39), extrahepatic and intrahepatic artery (ร้อยละ16 และ 13), gastroduodenal artery (ร้อยละ 9), pancreaticoduodenal artery (ร้อยละ 8) ตามลำดับ[4,6,7]

อาการแสดง

ส่วนใหญ่ภาวะ true aneurysm ไม่มีอาการแต่มักจะตรวจพบเจอโดยบังเอิญ ตรงกันข้ามกับภาวะ pseudoaneurysm ซึ่งส่วนใหญ่มักมีอาการแสดงหรือมาด้วยภาวะแทรกซ้อนเช่น ruptured aneurysm เป็นต้น โดยอาการแสดงที่สามารถพบได้ ได้แก่[4,8]

1. Abdominal pain (ร้อยละ 45)
2. Shock (ร้อยละ 15)
3. Gastrointestinal bleeding (ร้อยละ 17)
4. Jaundice (ร้อยละ 8)
5. Anemia (ร้อยละ 8)
6. Fever (ร้อยละ 2)
7. Hemobilia (ร้อยละ 4)

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยภาวะ splanchnic artery aneurysm จำเป็นต้องอาศัยการ

ตรวจทางรังสีวินิจฉัยเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรค โดยปัจจุบันการตรวจด้วยวิธี CT angiogram สามารถให้การวินิจฉัยและสามารถระบุตำแหน่งของรอยโรคได้อย่างถูกต้องแม่นยำ[5]

การรักษา

การรักษาขึ้นกับตำแหน่ง ขนาดของรอยโรค รวมทั้งอาการแสดงของผู้ป่วย โดยทั่วไปแนะนำให้รักษากรณีที่มีอาการแสดง หรือภาวะแทรกซ้อนเช่น ruptured aneurysm หรือผู้ที่ไม่มีอาการแต่มีขนาดของรอยโรคมีขนาดใหญ่มากกว่า 2 เซนติเมตร[4,5]

ปัจจุบันการรักษา splanchnic artery aneurysm นั้นแบ่งเป็น 2 วิธี คือ

1. Percutaneous trancatheter arterial occlusion[4,5,6,9,10]

เป็นวิธีที่ได้รับความนิยม เนื่องผลการรักษาค่อนข้างดีและพบภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าการผ่าตัด โดยการใช้ steel coil embolization เป็นการรักษาหลักที่แนะนำซึ่งพบอัตราความสำเร็จประมาณร้อยละ 85 ส่วนภาวะแทรกซ้อนที่อาจพบได้ ได้แก่ coil migration, aneurysm rupture และ abscess formation ส่วนวิธีอื่นที่สามารถทำได้ ได้แก่ การใช้ stent-assisted coil embolization หรือการใช้ liquid embolic agents ซึ่งอาจต้องพิจารณาผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป

2. การผ่าตัด[5,7,9]

ปัจจุบันการทำ surgical reconstruction หรือ arterial ligation ถือเป็นรักษาหลักด้วยวิธีการผ่าตัด แต่อย่างไรก็ตามด้วย ภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดที่พบได้บ่อย จึงทำให้วิธีการผ่าตัดได้รับความนิยมลดลง

เอกสารอ้างอิง

1. Pasha S, Gloviczki P, Stanson A, Kamath P. Splanchnic artery aneurysms. Mayo Clin Proc 2007;82(4):472-9.

2. Dallara H, Habboushe J. Spontaneous inferior pancreaticoduodenal artery pseudoaneurysm rupture. Intern Emerg Med 2017;12(8):1319-21.
3. Dallara H, Habboushe J. Spontaneous inferior pancreaticoduodenal artery pseudoaneurysm rupture. Intern Emerg Med 2017;12(8):1319-21.
4. Tétreau R, Beji H, Henry L, Valette P, Pilleul F. 2016. Arterial splanchnic aneurysms: Presentation, treatment and outcome in 112 patients. Diagn Interv Imaging 2016;97(1):81-90.
5. Chaer R, Abularrage C, Coleman D, Eslami M, Kashyap V, Rockman C, Murad M. 2020. The Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines on the management of visceral aneurysms. J Vasc Surg 2020;72(1):3S-39S.
6. Sachdev-Ost U. Visceral artery aneurysms: review of current management options. Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine 2010;77(3):296-303.
7. Corey MR, Ergul EA, Cambria RP, English SJ, Patel VI, Lancaster RT, et al. The natural history of splanchnic artery aneurysms and outcomes after operative intervention. J Vasc Surg 2016;63:949-57.
8. Shanley C, Shah N, Messina L. Uncommon splanchnic artery aneurysms: Pancreaticoduodenal, gastroduodenal, superior mesenteric, inferior mesenteric, and colic. Ann Vasc Surg 1996;10(5):506-15.
9. Leong BD, Chuah JA, Kumar VM, Mazri MY, Zainal AA. Successful endovascular treatment of post-traumatic inferior pancreaticoduodenal artery pseudoaneurysm. Singapore Med J 2008;49:e300-2.
10. Xu Q, Gu S, Liang J, Zheng S, Lin Z, Zhang P, Yan J. Inferior pancreaticoduodenal artery pseudoaneurysm in a patient with calculous cholecystitis: A case report. World J Clini Cases 2019;7(18):2851-6.

ภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก Immune checkpoint inhibitors

นพ.ณัฐภัทร ตั้งตรงจิตร
ผศ.นพ.ศิษฏ์ ศิรมลพิวัฒน์

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) คือ Monoclonal antibodies ต่อ immune checkpoint molecules ซึ่งใช้ในการรักษาโรคมะเร็งระยะลุกลามหลายชนิด ICIs ตัวแรกที่ได้รับการรับรองจาก United States Food and Drug Administration (FDA) ในปี ค.ศ. 2011 คือ Ipilimumab ซึ่งใช้ในการรักษาโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะลุกลาม[1] ในปัจจุบันมีการใช้ ICIs แพร่หลายมากขึ้น ล่าสุดได้มีการใช้ Atezolizumab ร่วมกับ Bevacizumab ในการรักษาโรคมะเร็งตับระยะลุกลาม[2] แต่ข้อจำกัดของยากลุ่มนี้คือพบ ภาวะความเป็นพิษต่อตับ ซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน (Immune-related adverse reaction) อย่างหนึ่ง โดยมีรายงานอุบัติการณ์ว่าสามารถพบได้สูงถึง 46.1% ของผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ICIs ทั้งหมด[3] ในบทความนี้จะกล่าวถึงกลไก การวินิจฉัยและการรักษาภาวะความเป็นพิษต่อตับจากยากลุ่ม ICIs

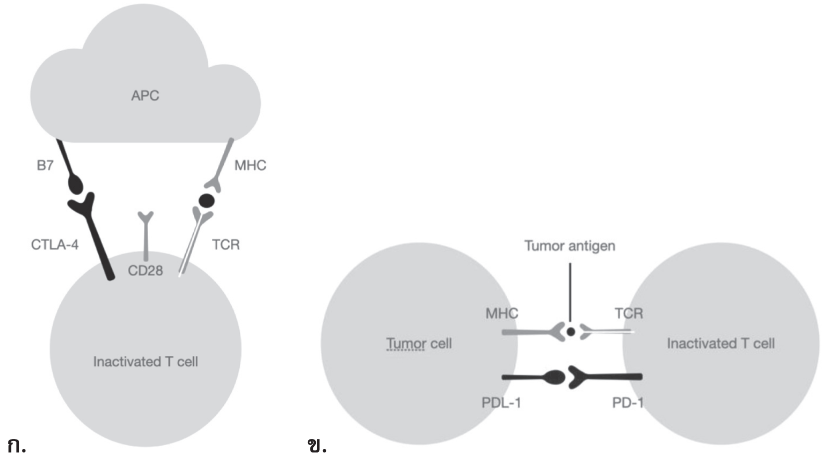
กลไกการทำงานของ Immune checkpoint inhibitors

ระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์มีหน้าที่กำจัดสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกาย ในภาวะปกติร่างกายจะรักษาสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันไม่ให้มีการ ทำงานมากเกิน

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ไปผ่านทาง immune checkpoint molecules ซึ่งยับยั้งกระบวนการกระตุ้นการทำงานของ T cells เซลล์มะเร็งจัดเป็นสิ่งแปลกปลอม อย่างหนึ่งที่มีความสามารถในการหลบหลีกระบบภูมิคุ้มกันโดยการกระตุ้น immune checkpoint molecules[4] ในสภาวะปกติ เมื่อมีเซลล์แปลกปลอมเข้ามาในระบบภูมิคุ้มกันบริเวณเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (lymphoid tissue) antigen presenting cell (APCs) จะแสดง major histocompatibility complex (MHC) เพื่อนำ antigen จับกับ T-cell receptor (TCR) บน T-cell ร่วมกับ แสดง B7 receptor จับกับ Cluster of Differentiation 28 (CD-28) บน T-cell เกิดการกระตุ้น T-cell ให้ทำลายเซลล์แปลกปลอม แตกต่างจากเซลล์มะเร็ง ที่กระตุ้นให้ APCs แสดง B7 receptor แย่งจับกับ cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4)[5] แทนการจับกับ CD-28 บน T-cell ทำให้เกิดการยับยั้ง T-cell แทนการกระตุ้นการทำงานของ T-cell ในระยะต้น (primal phase)[6] ดังแสดงในภาพที่ 1

ต่อมาในช่วงแสดงปฏิกิริยา (effector phase) เซลล์มะเร็งจะแสดง programmed death ligand (PD-L1) เพื่อนำ tumor-associated antigens



ภาพที่ 1 ก. แสดงการยับยั้ง T cell ในระยะต้น (primal phase) และ ข. การยับยั้ง T cell ในช่วงแสดงปฏิกิริยา (effector phase) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6,7)

(TAAs) จับกับ PD-1 บน T-cell เกิดการยับยั้งการกระตุ้น T-cell ซึ่งเกิดขึ้นในบริเวณเนื้อเยื่อทั่วไป (peripheral tissue) ส่งผลให้เซลล์มะเร็งสามารถหลบหลีกระบบภูมิคุ้นกันของร่างกายได้[7]

กลุ่มยา ICIs เป็น monoclonal antibodies ต่อ immune checkpoint molecules ข้างต้น ทำหน้าที่ยับยั้ง antigen ในตำแหน่งต่างๆ[8] ปัจจุบันได้มีการพัฒนาให้ ICIs ยับยั้งการทำงานของ immune checkpoint molecule ได้ 3 ตำแหน่ง ได้แก่ CTLA-4, PD-1 และ PD-L1 ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Immune checkpoint inhibitors ที่ปัจจุบันได้รับรองโดย FDA (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

ชื่อยา	ชื่อการค้า	ตำแหน่งที่ยับยั้ง	ข้อบ่งชี้ที่ได้รับการรองรับจาก FDA
Ipilimumab*	Yervoy	CTLA-4	มะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา, มะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด MSI-H หรือ dMMR และมะเร็งไต (เมื่อให้ร่วมกับ Nivolumab)
Pembrolizumab*	Keytruda	PD-1	มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา, มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก, มะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก, มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin, มะเร็งทางศีรษะและลำคอ, มะเร็งกระเพาะปัสสาวะและมะเร็งตับ
Nivolumab*	Opdivo	PD-1	มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา, มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก, มะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก, มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin, มะเร็งทางศีรษะและลำคอ, มะเร็งกระเพาะปัสสาวะและมะเร็งตับ
Cemiplimab	Liptayo	PD-1	มะเร็งผิวหนังชนิด Squamous
Atezolizumab*	Tecentriq	PD-L1	มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก, มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ
Avelumab	Bavencio	PD-L1	มะเร็งประสาทต่อมไร้ท่อชนิด Merkel, มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ
Durvalumab*	Imfinzi	PD-L1	มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก, มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

* = มีใช้ในประเทศไทย (ปรับปรุงล่าสุดเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2564)

คำย่อ : CTLA-4 คือ cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; PD-1 คือ programmed cell death 1; PD-L1 คือ programmed cell death ligand 1; dMMR คือ deficient mismatch repair; MSI-H คือ Microsatellite instability-high

ภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs และการแบ่งระดับความรุนแรง

ผลข้างเคียงของ ICIs เกิดจากปฏิกิริยาการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่เพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยา ICIs ทำให้เกิดอาการอักเสบต่ออวัยวะต่างๆ จาก immune-related adverse reaction (irAE)[9] อวัยวะที่พบได้บ่อยได้แก่ ผิวหนัง ตับ ระบบทางเดินอาหารและต่อมไร้ท่อ[10,11]

ภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs ถือเป็นหนึ่งในภาวะความเป็นพิษต่อตับจากยา (Drug-induced liver injury or DILI) ชนิด indirect hepatotoxicity ซึ่งเกิดจากการเพิ่มขึ้นของปฏิกิริยาการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน แตกต่างจากภาวะตับอักเสบที่เกิดจากปฏิกิริยาความเป็นพิษโดยตรงต่อตับ (direct hepatotoxicity) เช่น พาราเซตามอล และแอสไพริน หรือ ภาวะตับอักเสบจากยาแบบ idiosyncracy เช่น amoxicillin-clavulanate และ minocycline[12]

ระดับความรุนแรงของภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs แบ่งตามเกณฑ์ Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 จาก The National Cancer institute ดังแสดงในตารางที่ 2[13] โดยพิจารณาตามระดับการเพิ่มขึ้นของ aspatate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase

ตารางที่ 2 การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs ตาม National Cancer Institute's CTCAE, Version 4.03 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13)

ระดับความรุนแรง	1 น้อย	2 ปานกลาง	3 มาก	4 อันตรายถึงชีวิต	5 เสียชีวิต
AST (เท่าของ ULN)	> 1-3x	> 3-5x	> 5-20x	> 20x	-
ALT (เท่าของ ULN)	> 1-3x	> 3-5x	> 5-20x	> 20x	-
ALP (เท่าของ ULN)	> 1-2.5x	> 2.5-5x	> 5-20x	> 20x	-
GGT (เท่าของ ULN)	> 1-2.5x	> 2.5-5x	> 5-20x	> 20x	-
Total bilirubin (เท่าของ ULN)	**> 1-1.5x**	**> 1.5-3x**	**> 3-10x**	**> 10x**	**-**

คำย่อ : AST คือ aspatate aminotransferase; ALT คือ alanine aminotransferase; ALP คือ alkaline phosphatase; GGT คือ gamma-glutamyltransferase

(ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyltransferase (GGT) และระดับ total bilirubin แบ่งเป็นระดับ 1-5 แต่การแบ่งระดับความรุนแรงตามเกณฑ์ของ CTCAE ไม่ได้สัมพันธ์กับอาการและอาการแสดงทางคลินิก แตกต่างกับ Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) severity index ซึ่งมีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกมากกว่า[14]

อุบัติการณ์ของภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs

อุบัติการณ์การเกิดภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs ทุกระดับความรุนแรง อยู่ระหว่าง 0.6% ถึง 46.1% ขึ้นกับชนิดและขนาดของยา ICIs ที่ใช้ ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยพบมากที่สุด ในผู้ที่ได้รับยากลุ่ม Anti CTLA-4 ร่วมกับ Anti PD-1 (17.6-22.3%)[26-28] และพบน้อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Anti PD-1

ตารางที่ 3 อุบัติการณ์ของภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs

ชนิดของยา ICIs	อุบัติการณ์ของภาวะความเป็นพิษต่อตับทุกระดับความรุนแรง	อุบัติการณ์ของภาวะความเป็นพิษต่อตับที่มีความรุนแรงระดับ 3 และ 4	เอกสารอ้างอิง
Anti CTLA-4			
- Ipilimumab	2.1%-46.1%	1.1%-10.7%	(15-19)
- Tremelimumab	0.6%	0.3%	(20)
Anti PD-1			
- Nivolumab	1.46%-3%	0%-0.97%	(21-23)
- Pembrolizumab	1-14.3%	0.3-7.5%	(9,24)
Anti PD-L1			
- Atezolizumab	5%-17%	1%-5%	(2,25)
Combination Therapy	17.6%-22.3%	8.3%-11%	(26-28)

คำย่อ : CTLA-4 คือ cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4; PD-1 คือ programmed cell death 1; PD-L1 คือ programmed cell death ligand 1

(1.46-3%)[2,25] แต่อุบัติการณ์ของภาวะความเป็นพิษต่อตับที่มีความรุนแรงระดับ 3 และ 4 นั้น พบได้น้อย (0.3-10.7%) และพบการเกิดภาวะตับวายเฉียบพลันได้น้อยมาก ประมาณ 0.1-0.2% ของผู้ป่วยที่ได้รับ ICIs ทั้งหมด[15-28] ปัจจัยเสี่ยงของภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs

มีรายงานปัจจัยเสี่ยงของภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs ในผู้ป่วย 4 กลุ่ม ได้แก่

1. กลุ่มผู้ป่วยโรครูมาติซึม (Rheumatologic disease) และได้รับ Anti CTLA-4 มีความเสี่ยงต่อภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs มากขึ้น สำหรับกลุ่มที่ได้รับ Anti PD-1/PD-L1 ยังไม่มีความแตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป[29]

2. ผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดผลข้างเคียงแบบเกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน (irAEs) กับอวัยวะอื่นมาก่อน มักจะมีความเสี่ยงต่อภาวะความเป็นพิษต่อตับ จาก ICIs เพิ่มขึ้น จากการศึกษาย้อนหลังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยตับอักเสบจาก ICIs จำนวน 16 ราย มีผลข้างเคียงที่อวัยวะอื่นร่วม ด้วยจำนวน 6 ราย (38%) ได้แก่ ปอดอักเสบ 1 ราย ต่อมใต้สมองอักเสบ (hypophysitis) 1 ราย ต่อมไทรอยด์อักเสบ 2 ราย ตับอ่อนอักเสบ 2 ราย และหลอดลมอักเสบ 1 ราย[30]

3. ผู้ป่วยที่ได้รับยา ICIs ร่วมกันมากกว่า 1 ชนิดขึ้นไปมีความเสี่ยงในการเกิดตับเสบจาก ICIs มากขึ้น รายงานการศึกษาพบว่าเมื่อให้ Nivolumab ร่วมกับ Ipilimumab ในการรักษามะเร็งผิวหนังเมลาโนมาพบตับเสบมากกว่ากลุ่มที่ได้ Ipilimumab เพียงชนิดเดียวถึง 4 เท่า[27]

4. ผู้ป่วยที่ได้รับยา ICIs ขนาดสูง ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบจาก ICIs มากขึ้น ผลการศึกษาพบว่าเมื่อให้ Ipilimumab เพื่อรักษามะเร็งผิวหนังเมลาโนมาระยะลุกลามในขนาด 10 mg/kg พบตับอักเสบ มากกว่ากลุ่มที่ได้ขนาด 0.3 mg/kg ถึง 30%[31]

อย่างไรก็ตามจนถึงปัจจุบันยังไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการใดๆ ที่สามารถทำนายการเกิดภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs ได้ แต่มีรายงานว่าหาก

ตรวจพบระดับของ Interleukin-6 (IL-6) ต่ำ จะเพิ่มความเสี่ยงต่อ irAEs ในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา[32]

ลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการของภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs

ภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs มักไม่มีอาการ โดยพบลักษณะความผิดปกติของตับเรียงลำดับดังนี้ cholestasis 60.3%, hepatocellular 29.4% และ mixed pattern 10.3%[33] และพบอาการตับวายเฉียบพลันได้น้อยมากประมาณ 0.1-0.2%[35] โดยระยะเวลาที่เริ่มพบผลเลือดผิดปกติคือประมาณ 4-12 สัปดาห์หลังจากได้รับยาหรือหลังจากได้รับ ICIs ไปแล้ว 1-3 ครั้ง[36]

ลักษณะทางคลินิกและระยะเวลาในการตรวจพบความผิดปกติของตับระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Anti CTLA-4 และ Anti PD-1/PD-L1 มีความแตกต่างกัน ได้แก่ ยากลุ่ม Anti CTLA-4 จะมีความรุนแรงของค่าเอนไซม์ตับที่ผิดปกติมากกว่า เมื่อเทียบกับยากลุ่ม Anti PD-1/PD-L1 ระยะเวลาเริ่มมีความผิดปกติของตับของยากลุ่ม Anti CTLA-4 อยู่ที่ประมาณ 3 สัปดาห์ ในขณะที่ยากลุ่ม Anti PD-1/PD-L1 อยู่ที่ประมาณ 14 สัปดาห์ และอาการไข้พบได้มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา กลุ่ม Anti CTLA-4 เมื่อเทียบกับยากลุ่ม Anti PD-1/PD-L1 (71% กับ 11% ตามลำดับ)[34] นอกจากนั้นประมาณ 50% ของผู้ป่วยอาจพบความผิดปกติของอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย ได้แก่ ปอดอักเสบ ไทรอยด์อักเสบ หลอดลมอักเสบและตับอ่อนอักเสบ ซึ่งมีส่วนสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs[37]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการสามารถตรวจพบ antinuclear antibody ได้เกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด แต่ส่วนใหญ่ระดับมักไม่เกิน 1:80 และส่วนน้อยอาจพบ anti-smooth muscle เป็นบวกได้[34] ลักษณะทางรังสีนั้นไม่มีลักษณะจำเพาะที่สามารถวินิจฉัยภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs ได้ โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะความเป็นพิษต่อตับระดับเล็กน้อยถึงปานกลางมักพบเพียง mild periportal

lymphadenopathy, periportal edema และ hepatomegaly[38] แต่สามารถช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคอื่นออก เช่น การแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ตับหรือการอุดตันของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงตับ

การวินิจฉัยภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs

ใช้การวินิจฉัยมักทำได้โดยการวินิจฉัยแยกโรคอื่นออกเป็นหลัก โดยแพทย์มักพบภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs ได้จากการตรวจผลการทำงานของตับทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งแนะนำให้ประเมินตามเกณฑ์ Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) scale[39] ได้แก่

1. ระยะเวลาที่เริ่มตรวจพบความผิดปกติตั้งแต่ 4-12 สัปดาห์หลังจากได้รับยาหรือหลังจากได้รับ ICIs ไปแล้ว 1-3 ครั้ง[36]
2. หลังจากหยุดยา ICIs ค่าการทำงานของตับจะกลับสู่ภาวะปกติในระยะเวลาเฉลี่ย 2-8 สัปดาห์[40]
3. เกิดภาวะความเป็นพิษต่อตับเมื่อเริ่ม ICIs ใหม่อีกครั้งหลังจากหยุดยาไปแล้ว (แต่ไม่ควรเริ่มยา ICIs ใหม่อีกครั้งในกรณีที่สงสัยภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs ตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป)
4. การวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs จากโรคอื่นๆ เช่น ตับอักเสบจากไวรัส (เช่น ไวรัสตับอักเสบ A, B, C และ E หรือ ไวรัสอื่นๆ เช่น Cytomegalovirus, Ebstein-barr virus, Herpes simplex virus และ Varicella zoster virus) ตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ และตับอักเสบจากภาวะคั่งไขมัน เป็นต้น รวมถึงการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ตับเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่สำคัญที่ทำให้ตรวจพบการทำงานของตับผิดปกติได้[41] เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ICIs มักเป็นผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม นอกจากนี้ความผิดปกติของการทำงานของตับอาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น เมื่อมีระดับ AST เพิ่มขึ้นสูงไม่ได้สัดส่วนกับ ALT

ร่วมกับระดับ alkaline phosphatase และ bilirubin อยู่ในเกณฑ์ปกติควรคำนึงถึงภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบหรือกล้ามเนื้ออักเสบ เนื่องจากมีรายงานการพบอุบัติการณ์ภาวะเหล่านี้ในผู้ป่วยที่ได้รับ ICIs เช่นกัน[42]

บทบาทของการเจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยา

ในทางปฏิบัติอาจพิจารณาเจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยาในกรณีที่สงสัยภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs ความรุนแรงระดับ 2 ขึ้นไป โดยประโยชน์ที่ได้จากการเจาะชิ้นเนื้อตับคือ เพื่อวินิจฉัยแยกโรคอื่นออกจากภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs โดยเฉพาะภาวะการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่ตับ อย่างไรก็ดีเนื่องจากจนถึงปัจจุบันยังไม่พบลักษณะจุลพยาธิวิทยาแบบจำเพาะเจาะจง (pathognomonic finding) ของภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs ดังนั้นการเจาะชิ้นเนื้อตับอาจจะไม่ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงการรักษา โดยลักษณะความผิดปกติทางจุลพยาธิวิทยาของตับที่มีรายงานในผู้ป่วยภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs ส่วนใหญ่ได้แก่ acute hepatitis with lobular inflammation and acidophil และ centrilobular necrosis สำหรับลักษณะจุลพยาธิวิทยาของภาวะความเป็นพิษต่อตับจากยา Anti CTLA-4 นั้นอาจมีความแตกต่างกับ Anti PD-1/PD-L1 โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา Anti CTLA-4 มักมีลักษณะจุลพยาธิวิทยาแบบ granulomatous hepatitis[34,43] และยังพบความเกี่ยวข้องกับการเกิด granulomas ในอวัยวะอื่นๆ เช่น ปอด ม้าม และหัวใจ[44] ซึ่งเมื่อนำมาย้อมอิมมูโนฮิสโตเคมีพบว่า infiltrating lymphocytes ส่วนใหญ่เป็น CD8+[34] สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา Anti PD-1/PD-L1 นั้นมักมีผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับที่แตกต่างกันและไม่มีรูปแบบตายตัว อาจจะแสดงลักษณะ lobular hepatitis, periportal activity และ centrilobular necrosis[34,45] และเมื่อนำมาย้อมอิมมูโนฮิสโตเคมีพบ infiltrating lymphocytes ชนิด CD8+ และ CD4+ ในสัดส่วนที่เท่าๆ กัน[34]

การเปรียบเทียบภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs กับ การแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ตับ

การวินิจฉัยแยกโรค 2 ภาวะนี้เป็นเรื่องที่มีความสำคัญมากทางคลินิก เนื่องจากมีแนวทางการรักษาที่แตกต่างกัน มีรายงานการศึกษาแสดงผู้ป่วยที่ได้รับยา Pembrolizumab แล้วเกิดภาวะตับอักเสบพบว่า ภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs จะมีลักษณะความผิดปกติต่อตับแบบ hepatocellular หรือ mixed pattern มากกว่า cholestasis ในขณะที่ภาวะแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ตับจะพบความผิดปกติต่อตับแบบ cholestatic pattern มากกว่า[24] จึงแนะนำการตรวจทางรังสี ไม่ว่าจะเป็นการทำอัลตราซาวด์ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าช่องท้องในผู้ป่วยที่ได้รับยา ICIs และมีความผิดปกติของค่าตับโดยเฉพาะอย่างยิ่งแบบ Cholestatic pattern ความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป เพื่อช่วยวินิจฉัยแยกภาวะการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ตับ

การเปรียบเทียบภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs กับ ตับอักเสบออโตอิมมูน (Classical autoimmune hepatitis)

ในทางคลินิกนั้นมีความแตกต่างทั้งอาการ อาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและจุลพยาธิวิทยาระหว่างสองภาวะนี้ โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs นั้นไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์ระหว่างเพศหญิงและเพศชาย มีเพียงครึ่งหนึ่งที่มี antinuclear antibodies เป็นผลบวก[34] กรณีเป็นผลบวกมักมีค่าน้อยกว่า 1:80 ร่วมกับผลการเจาะชิ้นเนื้อตับนั้นมักพบจำนวนของ plasma cell น้อยมากหรือไม่พบเลย และเมื่อย้อมพิเศษทางอิมมูโนฮิสโตเคมีมักพบ CD20+ และ CD4+ ได้น้อย[46] และภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs นั้นสามารถหายได้หรืออาการดีขึ้นเมื่อหยุด ICIs และมักไม่เกิดการกลับมาเป็นซ้ำหลังจากหยุด ICIs ในขณะที่ตับอักเสบออโตอิมมูน มักพบในเพศหญิงมากกว่า

เพศชาย ตรวจพบ antinuclear antibodies และ anti-smooth muscle antibody เป็นผลบวกได้บ่อย ร่วมกับผลการเจาะชิ้นเนื้อตับพบ plasma cell ได้มากกว่า เมื่อย้อมพิเศษทางอิมมูโนฮิสโตเคมีมักพบ CD20+ และ CD4+ ได้มากกว่าและมีโอกาสเกิดตับอักเสบได้ซ้ำหลังจากหยุดยา corticosteroid หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ไปแล้ว ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกและผลจุลพยาธิวิทยาระหว่างภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs และโรคตับอักเสบออโตอิมมูน (Classical autoimmune hepatitis) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงฉบับที่ 46)

ระดับความรุนแรง	ภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs	ตับอักเสบออโตอิมมูน
เพศ	ไม่แตกต่างกัน	ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย
Antinuclear antibodies	พบผลบวกได้บ้างแต่มักน้อยกว่า 1:80	พบผลบวกได้บ่อย
Anti-smooth muscle antibody	ส่วนใหญ่ไม่พบ	พบผลบวกได้บ่อย
Plasmacytosis	ส่วนใหญ่ไม่พบ	พบได้บ่อย
CD20+ และ CD4+	ส่วนใหญ่ไม่พบ	พบได้บ่อย
การกลับมาเป็นซ้ำหลังจากหยุด ICIs	ไม่กลับมาเป็นซ้ำ	มีโอกาสกลับมาเป็นซ้ำ

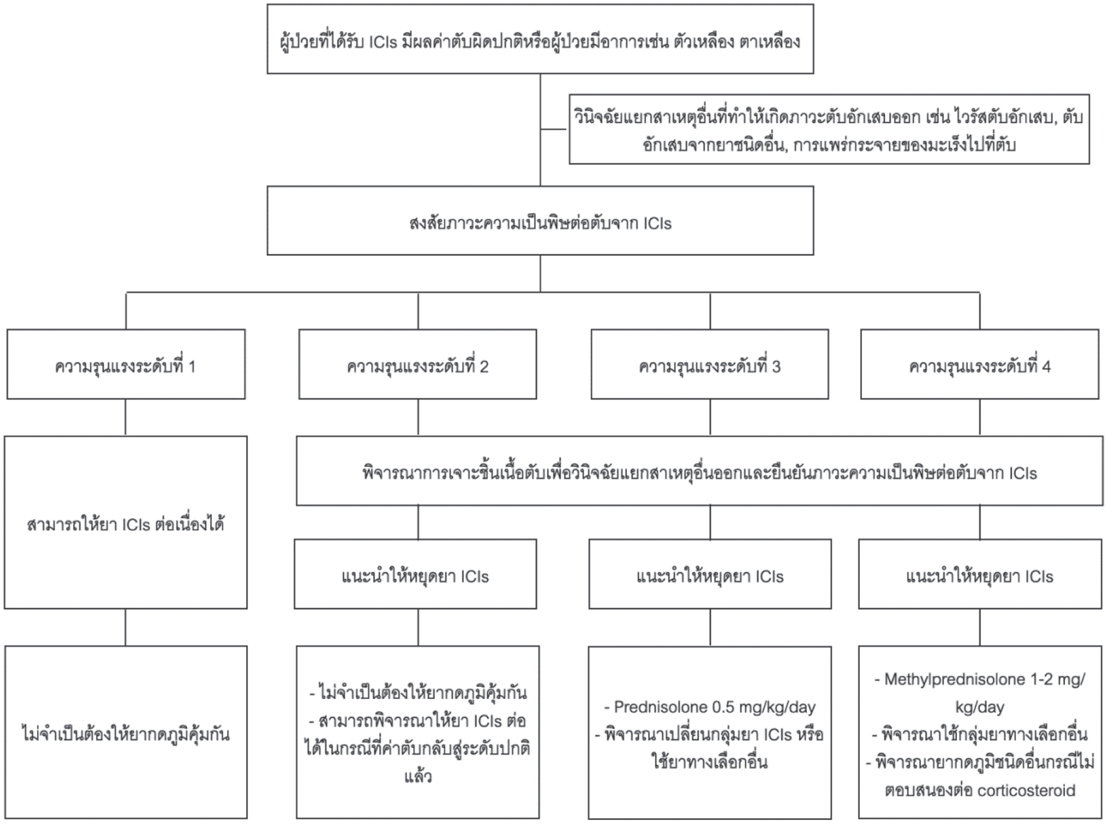
การรักษาภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs

เนื่องจากภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs เกิดจากการกระตุ้นปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันต่อเนื้อตับ การรักษาหลักจึงประกอบด้วยการหยุดยา รวมถึงพิจารณาการให้ยาการกดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยบางราย โดยการประสานงานระหว่างสหวิชาชีพได้แก่ อายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารและตับ อายุรแพทย์มะเร็ง และ

อายุรแพทย์ทั่วไปจะทำให้สามารถทำให้การรักษาเป็นไปอย่างเหมาะสม โดยเมื่อวินิจฉัยภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs แล้วนั้น แนวทางการให้รักษาจะขึ้นกับระดับความรุนแรงตาม CTCAE (ตารางที่ 2)[13] โดยในกรณีที่ความรุนแรงระดับ 1 ควรมีการตรวจติดตามผลค่าตับอย่างใกล้ชิด แต่ยังสามารถให้ยา ICIs ต่อเนื่องได้ ความรุนแรงระดับ 2 แนะนำให้หยุดยา ICIs ชั่วคราว กรณีผู้ป่วยมีผลค่าตับกลับสู่ความรุนแรงระดับ 1 จึงจะสามารถเริ่มการรักษาด้วยยากลุ่ม ICIs อีกครั้งได้[48,49] ความรุนแรงระดับ 3 แนะนำการหยุดยา ICIs ทันที ควรพิจารณาการเจาะชิ้นเนื้อตับร่วมกับการให้ oral prednisolone 0.5 mg/kg/day กรณีที่ตอบสนองต่อการรักษาควรลดขนาดลงอย่างช้าๆ ในระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ สำหรับความรุนแรงระดับ 4 แนะนำการหยุดยาถาวร รวมทั้งพิจารณาการเจาะชิ้นเนื้อตับร่วมกับการให้ Intravenous methylprednisolone 1-2 mg/kg/day หรือเทียบเท่า กรณีที่ตอบสนองต่อการรักษาควรลดขนาดลงอย่างช้าๆ ในระยะเวลา 4-6 สัปดาห์[48,49] แนวทางการรักษาภาวะความเป็นพิษต่อตับแสดงในภาพที่ 2

อย่างไรก็ตามข้อมูลจาก systematic review รายงานว่าเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs ระดับ 3 และ 4 มักมีอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยาแม้ไม่ได้รับ corticosteroid โดยข้อมูลข้างต้นสนับสนุนให้หลีกเลี่ยงการใช้ corticosteroid ถ้าไม่จำเป็นเนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อถึง 7.7 เท่า[50] สำหรับ oral budesonide ซึ่งเป็น corticosteroid ที่มี first-pass metabolism ที่ตับมากถึง 90% และมีผลข้างเคียงจากยาน้อยกว่า conventional corticosteroid[51] พบว่าจากการศึกษาการใช้ยา oral budesonide ขนาด 9 mg/day ในการรักษาภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs ระดับ 3 นั้นมีประสิทธิภาพที่ดี แต่ไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต[52]

ในกรณีที่ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้นหลังได้รับการรักษา 72 ชั่วโมง แนะนำการให้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นที่มุ่งเป้าไปที่ T cells เนื่องจากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs พบ CD8+ T lymphocytes เป็นหลัก



ภาพที่ 2 แนวทางการรักษาภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 45)

ยากลุ่มนี้ได้แก่ mycophenolate mofetil[34], azathioprine[30], tacrolimus[30], anti-thymocyte globulin (ATG)[53], infliximab[54], tocilizumab[55] และ plasma exchange[56] อย่างไรก็ตามข้อมูลส่วนใหญ่เป็นเพียงการรายงานในกลุ่มผู้ป่วยขนาดจำกัด สำหรับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) นั้นยังไม่มีข้อมูล เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีโรคมะเร็งระยะลุกลามซึ่งจัดเป็นข้อห้ามของการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ

พยากรณ์โรคของภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs

ส่วนใหญ่ภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs มักตอบสนองต่อการหยุดยาและการรักษาด้วย corticosteroid โดยผู้ป่วยมักดีขึ้นใน 6-12 สัปดาห์[57] อย่างไรก็ตามมีรายงานการเสียชีวิตจากภาวะความเป็นพิษต่อตับจาก ICIs จำนวน 8 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 120 (0.04%) จำแนกเป็นผู้ป่วย 5 รายได้รับยา Anti CTLA-4 จำนวน 2 รายได้รับยา Anti CTLA-4 ร่วมกับยา Anti PD-1/Anti PD-L1 และจำนวน 1 ราย ได้รับยา Anti PD-L1[58]

บทสรุป

ปัจจุบันพบภาวะความเป็นพิษต่อตับจากยากลุ่ม ICIs มากขึ้นเนื่องจากมีการใช้ยากลุ่มนี้เพิ่มขึ้นสำหรับการรักษาโรคมะเร็งระยะลุกลาม โดยกลไกการเกิดภาวะความเป็นพิษจากตับนั้นเกิดจากปฏิกิริยาการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับยา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเริ่มตรวจพบความผิด ปกติของการทำงานของตับประมาณ 4-12 สัปดาห์หลังจากได้รับยา ซึ่งมีรายงานทั้งแบบ cholestasis, hepatocellular และ mixed pattern การรักษา ประกอบไปด้วยการหยุดยา ICIs ร่วมกับการพิจารณาการให้ยากดภูมิคุ้มกันในรายที่มีอาการรุนแรง

References

1. McDermott D, Haanen J, Chen TT, Lorigan P, O'Day S; MDX010-20 investigators. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). Ann Oncol 2013 Oct;24(10):2694-8.
2. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al.; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020 May 14;382(20):1894-905.
3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011 Jun 30;364(26):2517-26.
4. Poschke I, Mougiakakos D, Kiessling R. Camouflage and sabotage: tumor escape from the immune system. Cancer Immunol Immunother 2011 Aug;60(8):1161-71.
5. Rivoltini L, Carrabba M, Huber V, Castelli C, Novellino L, Dalerba P, Mortarini R, Arancia G, Anichini A, Fais S, Parmiani G. Immunity to cancer: attack and escape in T lymphocyte-tumor cell interaction. Immunol Rev 2002 Oct;188:97-113.
6. Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2007 Feb;7(2):95-106.
7. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. Immunol Rev 2008 Aug;224:166-82.
8. Vaddepally R, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra A. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. Cancers (Basel) 2020;12(3):738.
9. Nagai H, Muto M. Optimal management of immune-related adverse events resulting from treatment with immune checkpoint inhibitors: a review and update. Int J Clin Oncol 2018 Jun;23(3):410-20.
10. González-Rodríguez E, Rodríguez-Abreu D; Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy (GETICA). Immune checkpoint inhibitors: review and management

of endocrine adverse events. Oncologist 2016 Jul;21(7):804-16.
11. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Ali FS, Qiao W, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. J Immunother Cancer 2018 May 11;6(1):37.
12. Haque T, Sasatomi E, Hayashi PH. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions. Gut Liver 2016;10(1):27-36.
13. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009.
14. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al; DILIN Study Group. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. Drug Saf 2009;32(1):55-68.
15. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [published correction appears in N Engl J Med 2010 Sep 23;363(13):1290.
16. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011;364(26):2517-26.
17. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study [published correction appears in J Clin Oncol 2012 Oct 10;30(29):3654]. J Clin Oncol 2012;30(17):2046-54.
18. Reck M, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. Ann Oncol 2013;24(1):75-83.
19. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel che-

motherapy (CA184-043): a multicenter, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(7):700-12.

20. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJ, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol 2013;31(5):616-22.
21. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015 Jan 22;372(4):320-30.
22. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, Topalian SL, Schadendorf D, Larkin J, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. J Clin Oncol 2017;(35:7):785-92.
23. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015 Jul 9;373(2):123-35.
24. Tsung I, Dolan R, Lao CD, Fecher L, Riggenbach K, Yeboah-Korang A, et al. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy. Aliment Pharmacol Ther 2019;50(7):800-8.
25. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016;387(10031):1909-20.
26. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 2015 May 21;372(21):2006-17.
27. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015 Jul 2;373(1):23-34.
28. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et

al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013 Jul 11;369(2):122-33.
29. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a systematic review. Ann Intern Med 2018 Jan 16;168(2):121-30.
30. Abu-Sbeih H, Tenglong T, Ali FS, Johnson DH, Qiao W, Diab A, et al. The impact of immune checkpoint inhibitor-related adverse events and their immunosuppressive treatment on patients' outcomes. Journal of Immunotherapy and Precision Oncology 1 August 2018;1(1):7-18.
31. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol 2010 Feb;11(2):155-64.
32. Valpione S, Pasquali S, Campana LG, Piccin L, Mocellin S, Pigozzo J, et al. Sex and interleukin-6 are prognostic factors for autoimmune toxicity following treatment with anti-CTLA4 blockade. J Transl Med 2018 Apr 11;16(1):94.
33. Parlati L, Vallet-Pichard A, Batista R, Hernvann A, Sogni P, Pol S, et al; CERTIM group. Incidence of grade 3-4 liver injury under immune checkpoints inhibitors: A retrospective study. J Hepatol 2018 Dec;69(6):1396-7.
34. De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. J Hepatol. 2018 Jun;68(6):1181-90.
35. Inamori O, Miyagawa-Hayashino A, Ueno A, Hongo F, Sonobe Y, Hojo T, Konishi E. Fulminant hepatitis as an immune-related adverse event after nivolumab treatment. Pathol Int 2019 Jul;69(7):434-6.
36. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. Liver Int. 2018 Jun;38(6):976-87.
37. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN. Hepatotoxicity After

Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management. Am J Clin Oncol 2018 Aug;41(8):760-5.

38. Alessandrino F, Tirumani SH, Krajewski KM, Shinagare AB, Jagannathan JP, Ramaiya NH, et al. Imaging of hepatic toxicity of systemic therapy in a tertiary cancer centre: chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, molecular targeted therapies, and immune checkpoint inhibitors. Clin Radiol. 2017 Jul;72(7):521-533.
39. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury - Types andphenotypes. N Engl J Med 2019 Jul 18;381(3):264-273.
40. Malnick SDH, Abdullah A, Neuman MG. Checkpoint inhibitors and hepatotoxicity. Biomedicines 2021;9(2):101.
41. Tsung I, Dolan R, Lao CD, Fecher L, Riggenbach K, Yeboah-Korang A, et al. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy. Aliment Pharmacol Ther 2019 Oct;50(7):800-8.
42. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Auré K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. Neurology 2018 Sep 4;91(10):e985-94.
43. Kleiner DE, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. Dig Dis Sci 2012 Aug;57(8):2233-40.
44. Murphy KP, Kennedy MP, Barry JE, O'Regan KN, Power DG. New-onset mediastinal and central nervous system sarcoidosis in a patient with metastatic melanoma undergoing CTLA4 monoclonal antibody treatment. Oncol Res Treat 2014;37(6):351-3.
45. Simonelli M, Di Tommaso L, Baretti M, Santoro A. Pathological characterization of nivolumab-related liver injury in a patient with glioblastoma. Immunotherapy 2016 Dec;8(12):1363-9.
46. Zen Y, Yeh MM. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: a histology study of seven cases in comparison with autoimmune hepatitis and idiosyncratic drug-induced liver injury. Mod Pathol 2018 Jun;31(6):965-73.

47. Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, Hu S, Hart J, Charlton MR. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. Hepatology 2020 Jul;72(1):315-29.
48. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, et al; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer 2017 Nov 21;5(1):95.
49. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al.; National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17):1714-1768.
50. Del Castillo M, Romero FA, Argýello E, Kyi C, Postow MA, Redelman-Sidi G. The spectrum of serious infections among patients receiving immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. Clin Infect Dis 2016 Dec 1;63(11):1490-3.
51. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al; European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology 2010 Oct;139(4):1198-206.
52. Ziemer M, Koukoulioti E, Beyer S, Simon JC, Berg T. Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. J Hepatol 2017 Mar;66(3):657-9.
53. Chmiel KD, Suan D, Liddle C, Nankivell B, Ibrahim R, Bautista C, et al. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. J Clin Oncol 2011 Mar 20;29(9):e237-40.
54. Corrigan M, Haydon G, Thompson F, Rajoriya N, Peplow CL, Hubscher SG, et al. Infliximab for the treatment of refractory immune-related hepatitis secondary to checkpoint inhibitors: A case report. JHEP Rep 2019;1(1):66-9.
55. Stroud CR, Hegde A, Cherry C, Naqash AR, Sharma N, Addepalli S, Cherukuri

S, Parent T, Hardin J, Walker P. Tocilizumab for the management of immune mediated adverse events secondary to PD-1 blockade. J Oncol Pharm Pract 2019 Apr;25(3):551-7.

56. Riveiro-Barciela M, Muñoz-Couselo E, Fernandez-Sojo J, Diaz-Mejia N, Parra-López R, Buti M. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully managed with plasma exchange: new settings call for new treatment strategies? J Hepatol 2019 Mar;70(3):564-6.
57. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012 Jul 20;30(21):2691-7.
58. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2018;Dec 1;4(12):1721-8.

ภาวะสูญเสียโปรตีนทางลำไส้อันเนื่องมาจากโรค Systemic lupus erythematosus (Lupus Protein-losing enteropathy, LUPLE)

นพ.จอมพล ศรีโชติ
รศ.นพ.วัชรศักดิ์ โชติยะปุตตะ

ภาวะสูญเสียโปรตีนทางลำไส้ (protein-losing enteropathy) อันเนื่องมาจากโรค Systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยในเวชปฏิบัติ มีอาการและอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ มีการวินิจฉัยแยกโรคหลายโรค จึงเป็นปัญหาที่ท้าทายในทางคลินิก ต้องใช้ลักษณะทางคลินิกและการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมในการวินิจฉัย

ระบาดวิทยา

พบร้อยละ 2-3 ของจำนวนผู้ป่วย SLE โดยมากพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายในอัตราส่วน 5 ต่อ 1 โดยอายุเฉลี่ยที่ 35 ปี[1,2]

พยาธิกำเนิด[3]

ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดแต่เชื่อว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับ 3 กลไก ดังนี้

1. การบาดเจ็บต่อเซลล์ชั้นเยื่อบุผิวและหลอดเลือดอักเสบ (Intestinal mucosal injury and vasculitis)

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

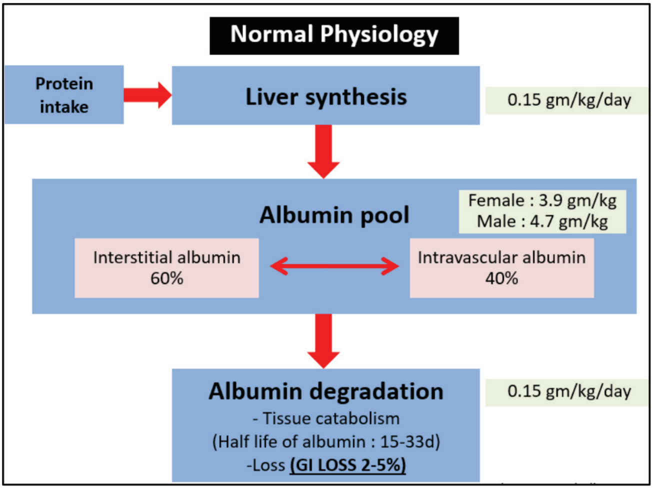
2. การเพิ่มขึ้นของการซึมผ่านชั้นเมมเบรน (Increased membrane permeability)

3. การขยายตัวของทางเดินน้ำเหลือง (Intestinal lymphangiectasia)

พยาธิสรีรวิทยา[2,3]

ในภาวะปกติของร่างกายจะมีการสูญเสียโปรตีนชนิดอัลบูมินวันละ 0.15 กรัม/กิโลกรัม/วัน โดยจะมีการสูญเสียผ่านการย่อยสลายของเนื้อเยื่อ (tissue catabolism) และการสูญเสียไปทางทางเดินอาหาร ในขณะเดียวกันมีการสังเคราะห์ทดแทนในปริมาณที่เท่ากันในตับ โดยสังเคราะห์มาจากโปรตีนที่รับประทาน ทำให้ปริมาณของอัลบูมินในเลือดมีความสมดุล

ปริมาณของอัลบูมินทั้งหมดจะอยู่ในหลอดเลือด (intravascular) ประมาณร้อยละ 40 และในช่องระหว่างเนื้อเยื่อ (interstitial) ร้อยละ 60 และหากมีการสูญเสียของอัลบูมินไปจะมีการเพิ่มการสังเคราะห์ได้อีกประมาณร้อยละ 25 ดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 สรีรวิทยาการสร้างอัลบูมินในร่างกาย

เมื่อมีความผิดปกติเกิดขึ้นที่มีการสูญเสียอัลบูมินเกินกว่าการสังเคราะห์อัลบูมิน จะเกิดภาวะพร่องอัลบูมินขึ้น เกิดเป็นอาการและอาการแสดงดังจะกล่าวในหัวข้อถัดไป สำหรับการสูญเสียอัลบูมินทางลำไส้นั้นจะมีการย่อยสลายอัลบูมินในทางเดินอาหารและนำกลับไปสร้างใหม่อีกครั้งหนึ่ง ซึ่งเป็นอีกหนึ่งกลไกที่ป้องกันการภาวะพร่องอัลบูมิน

การสูญเสียโปรตีนในภาวะ protein-losing enteropathy นั้นจะเป็นการสูญเสียโปรตีนในทุกน้ำหนักเชิงโมเลกุล ซึ่งจะแตกต่างจากการสูญเสียโปรตีนในภาวะ nephrotic syndrome ซึ่งจะสูญเสียเฉพาะโปรตีนที่มีน้ำหนักเชิงโมเลกุลขนาดเล็ก ดังนั้นอัตราส่วนของโปรตีนแต่ละชนิดในร่างกายจะคงที่ในช่วงที่มีการเสียโปรตีนในช่วงแรก แต่อย่างไรก็ตามร่างกายมีการปรับตัวในการสังเคราะห์โปรตีนขึ้นมาทดแทนเช่นกัน ดังนั้นโปรตีนที่มีอัตราผันเวียนเร็ว หรือกล่าวคือมีค่าครึ่งชีวิตสั้นนั้นจะได้รับการสังเคราะห์ที่ทดแทนได้ดีกว่า เช่น insulin, clotting factor บางชนิด, immunoglobulin E (IgE) เป็นต้น

อาการและอาการแสดง[2]

1. บวม โดยเฉพาะบริเวณที่เป็น dependent part พบได้ประมาณร้อยละ 90

2. น้ำในเยื่อหุ้มปอด เยื่อหุ้มหัวใจ น้ำในช่องท้อง พบได้ประมาณร้อยละ 20-70

3. ท้องเสีย พบได้ประมาณร้อยละ 50 และอาจพบภาวะขาดสารอาหารร่วมด้วย (Malnutrition)

4. คลื่นไส้ อาเจียน พบได้ประมาณร้อยละ 10-20

5. อาการและอาการแสดงอื่นๆ ของโรค SLE

อาการและอาการแสดงของ protein-losing enteropathy ที่พบนั้นอาจนำมาก่อนที่จะมีอาการและอาการแสดงของ SLE ให้เห็นชัดเจน โดยพบได้ประมาณ

ร้อยละ 30-60 ซึ่งภาวะ protein-losing enteropathy นั้นไม่จัดอยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยของ SLE ตามเกณฑ์การวินิจฉัย SLICC 2012, EULAR/ACR 2019 และเมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไปพบว่ามีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีอาการและอาการแสดงของ SLE ตามมาภายหลัง ดังนั้นการนึกถึงภาวะ lupus protein-losing enteropathy ในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการแสดงอื่นๆ ของ SLE นั้นต้องอาศัย high index of suspicious ประกอบกับการนำข้อมูลอื่นมาร่วมวิเคราะห์ปัญหาของผู้ป่วยเช่น เป็นเพศหญิง อายุน้อย และวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุของ ภาวะ protein-losing enteropathy

ตารางที่ 1 Demographic data และอาการทางคลินิกของผู้ป่วย SLE ที่มีภาวะ LUPLE

Demographic Data	Al-Mogairen SM Rheumato 2011 N = 112	Chen Z (CHINA) PLOS ONE 2014 N = 44	Li Z (CHINA) Lupus 2017 N = 200
Female : male	5.8:1	5.3:1	4.6:1
Age	34 (6-79)	35.1 (16.71)	36.3 (11-79)
Manifestations:			
Peripheral edema (%)	80	88.6	93.75
Ascites (%)	48	88.6	58.33
Pleural effusion (%)	38	75	54.17
Pericardial effusion (%)	21	50	23.36
Diarrhea (%)	46	50	40
Abdominal pain (%)	27	15.9	16.67
N/V (%)	20	15.9	10
Concomitant with LN (%)	15	56.8	37.65
Initial manifestation (%)	50	27.3	60
Median time to Develop PLE after Dx SLE	4.19 (0.2-14 yr)	-	As late as 28 yr

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของภาวะอัลบูมินต่ำโดยที่ไม่มีสาเหตุอื่น เช่นโรคตับ, ภาวะ malabsorption, nephrotic syndrome ควรสงสัยว่าจะมีภาวะ protein-losing enteropathy โดยการตรวจเพิ่มเติมดังนี้

1. การตรวจ α1-Antitrypsin clearance4

หลักการของการตรวจคือ α1-Antitrypsin เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่ถูกสร้างโดยตับ มีคุณสมบัติที่สำคัญคือไม่ถูกดูดซึมหรือสร้างเพิ่มในลำไส้ สามารถทนต่อการย่อยสลายโดยน้ำย่อยได้ และถูกขับออกมากับอุจจาระ ดังนั้นหากมีภาวะโปรตีนรั่วออกทางลำไส้ จะพบปริมาณของ α1-Antitrypsin เพิ่มขึ้น โดยจะวัดในรูปของ α1-Antitrypsin clearance

วิธีการวัด จะทำการเก็บอุจจาระตลอดทั้ง 72 ชั่วโมงและนำมาหาค่า ดังแสดงในสูตร

α1-AT plasma clearance = ([Daily stool volume] $\times$ [Stool α1-AT])/Serum α1-AT

โดยถือว่าผิดปกติ คือ มากกว่า 24 มล.ต่อวันสำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการท้องเสีย และมากกว่า 56 มล.ต่อวันสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสีย

วิธีดังกล่าวมีผลบวกลวงได้จากการมีเลือดออกในทางเดินอาหาร และมีผลลบลวงในกรณีที่ตำแหน่งที่มีโปรตีนรั่วมีค่า pH น้อยกว่า 3 นั่นคือไม่สามารถบอกความผิดปกติที่อยู่ในกระเพาะอาหารได้

2. การตรวจโดยใช้สารกัมมันตรังสี[4-6]

หลักการคือการใช้สารกัมมันตรังสีที่ไม่เสถียร (radioisotope) สร้างพันธะกับโปรตีนบางชนิด แล้วนำเข้าสู่ร่างกายให้มีการเมตาบอลิซึมและตรวจหาว่ามีโปรตีนในร่างกายที่รั่วออกมาหรือไม่ ซึ่งวิธีนี้นอกจากสามารถตรวจหาการรั่วของ

โปรตีน ยังสามารถระบุตำแหน่งที่มีการรั่วออกมาได้ด้วย โดยสารกัมมันตรังสีที่นำมาใช้มีดังนี้

- Technetium-99m (99mTc)-labeled human serum albumin (99mTc-HSA)
- 99mTc-labeled methylene diphosphonate
- 99mTc-labeled dextran scintigraphy
- 99mTc-labeled human immunoglobulin
- Indium-111-labeled transferrin

โดยสารที่มีการนำมาใช้มากที่สุด มีข้อมูลมากที่สุดคือ Technetium-99m (99mTc)-labeled human serum albumin (99mTc-HSA) หรือ Albumin tag scan

จากการศึกษาของ Chiu และคณะในปี คศ. 1993-1999 มีการนำ albumin tag scan มาใช้ในการตรวจหาภาวะ protein-losing enteropathy โดยทำในกลุ่มที่สงสัยภาวะ PLE เทียบกับคนปกติ พบว่ามีความไวอยู่ที่ร้อยละ 96 และความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 100[4]

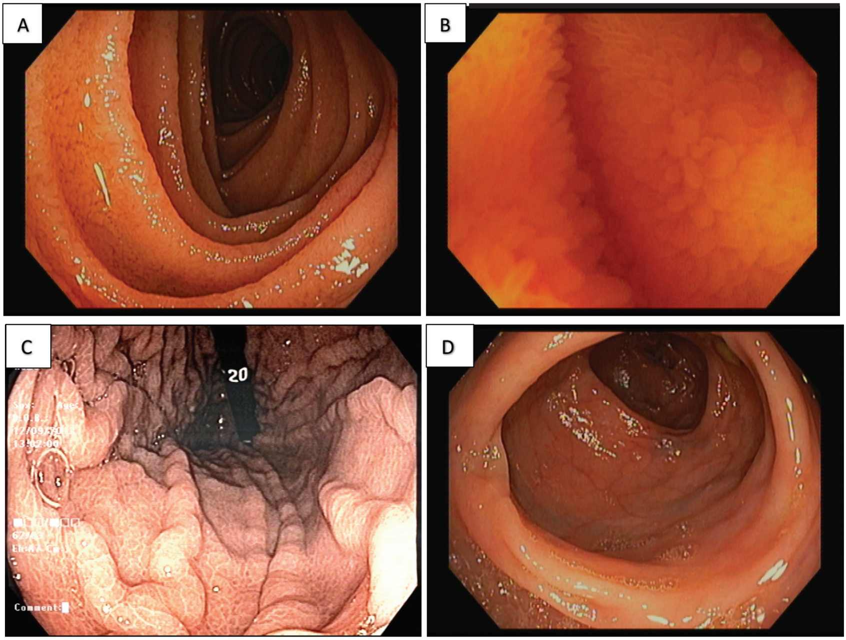
Meta-analysis ในปี คศ. 2013 พบว่าความจำเพาะของวิธีการใช้สารกัมมันตรังสีอยู่ที่ร้อยละ 87 และความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 62[5]

การตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ

1. การส่องกล้อง (Endoscopy)[7]

พบลักษณะที่ไม่จำเพาะ เช่น

- Swelling mucosa
- Erosion
- Whitish villi
- Normal endoscopy



ภาพที่ 2 ผลการส่องกล้องทางเดินอาหารของผู้ป่วยหญิงอายุ 59 ปีที่มีโรคประจำตัวเป็น SLE with lupus nephritis ตรวจพบมีการรั่วของอัลบูมินทางลำไส้บริเวณ ascending colon โดยวิธี Albumin tag scan

A, B: ทางเดินอาหารส่วนลำไส้เล็กดูโอดินัม ลักษณะเยื่อบุผิวปกติ

C: กระเพาะอาหารมีลักษณะของเยื่อบุผิวที่มีการบวม (Swelling mucosa)

D: ลำไส้ใหญ่ส่วน ascending colon ลักษณะปกติ

2. วิธีการทางเนื้อเยื่อวิทยา (Histology)[7]

พบลักษณะที่ไม่จำเพาะ เช่น

- Infiltration of plasma cells, neutrophils and eosinophils
- Dilated venules and lymphatic vessels

หลังจากวินิจฉัยภาวะ protein-losing enteropathy ได้แล้ว การวินิจฉัย LUPLE นั้นต้องมีการวินิจฉัยโรค SLE ตามเกณฑ์การวินิจฉัยและวินิจฉัยแยก

โรคอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุของภาวะ protein-losing enteropathy

เกณฑ์การวินิจฉัย SLE อ้างอิงตาม SLICC criteria 2012 และ EULAR/ACR 2019 โดยมีความไวและความจำเพาะดังนี้

- SLICC 2012 ความไวร้อยละ 96.7 ความจำเพาะร้อยละ 83.7
- EULAR/ACR 2019 ความไวร้อยละ 96.1 ความจำเพาะร้อยละ 93.7

การรักษา

การรักษาภาวะ LUPLE นั้นค่อนข้างมีความหลากหลายในแต่ละสถานพยาบาล ทั้งในแง่ของชนิดของยา ขนาดยา จำนวนยา และระยะเวลาในการรักษา ซึ่งปัจจุบันยังไม่มี clinical trial ที่ให้หลักฐานทางคลินิกในการกำหนดแนวทางการรักษาที่เหมาะสม

1. Corticosteroid[8-10]

เป็นยาที่มีข้อมูลมากที่สุดในรักษา ส่วนใหญ่มักเป็นการให้ corticosteroid ในขนาดที่สูง โดยมีทั้งการให้ยาเดี่ยวหรือให้คู่กับยาชนิดอื่น โดยขนาดที่ให้มีความหลากหลาย ตั้งแต่ 15 ถึง 100 มิลลิกรัมของ prednisolone หรือการมีการใช้ pulse methylprednisolone ขนาด 1,000 มิลลิกรัมในช่วงแรก แต่อย่างไรก็ตามชนิดและขนาดยาที่มีใช้มากที่สุดคือ prednisolone 50-60 มิลลิกรัมต่อวันหรือคือ 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน

อัตราการตอบสนองของยาอยู่ที่ร้อยละ 60-88 สำหรับการใช้เป็นยาเดี่ยว อัตราการกลับเป็นซ้ำหลังลดยาอยู่ที่ร้อยละ 20-30

2. Azathioprine

จากการศึกษาของ Mok และคณะในปี 1995-2002[11] มีการใช้ Azathioprine 1 มก./กก./วัน ร่วมกับ prednisolone 0.8-1 มก./กก./วันเป็นเวลา 6 สัปดาห์

หลังจากนั้นลดยา prednisolone ลงสัปดาห์ละ 5 มก. จนน้อยกว่า 10 มก. ร่วมกับค่อยๆ เพิ่มยา Azathioprine ถึง 2 มก./กก./วัน วัดผลการตอบสนองและผลข้างเคียงของยาหลังจากติดตามผู้ป่วยไปที่ 6 เดือน พบว่า

- อัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 94 (ร้อยละ 6 เปลี่ยนไปรักษาด้วย intravenous cyclophosphamide)
- อัตราการกลับเป็นซ้ำหลังลดยาอยู่ที่ร้อยละ 6
- Steroid induced psychosis ร้อยละ 6.25
- Azathioprine induced pancytopenia ร้อยละ 6.25
- Herpes zoster reactivation ร้อยละ 6.25

นอกจากนี้มีการใช้ Azathioprine เป็นยาเสริมสำหรับกรณีที่ได้ prednisolone 1 มก./กก./วัน แล้วยังมีภาวะอัลบูมินต่ำ จากรายงานของ Aguiar และคณะพบว่าการเพิ่มยา azathioprine ขนาด 100 มก.ต่อวันนาน 4 สัปดาห์สามารถทำให้ผู้ป่วยมีค่าอัลบูมินกลับมาเป็นปกติ[12] แต่อย่างไรก็ตามผลการรักษาขัดแย้งกับรายงานของ Lim และคณะซึ่งมีการใช้ Azathioprine ขนาด 50 ถึง 100 มก.ต่อวันเป็นยาเสริม ผลพบว่าไม่มีการตอบสนองต่อการรักษา[13]

3. Cyclophosphamide

ยา cyclophosphamide มีการนำมาใช้ทั้งในการ induction และเป็น rescue therapy โดยจากการรวบรวมข้อมูลย้อนกลับของ Chen และคณะในปี 2014 ที่มีการใช้ intravenous cyclophosphamide ร่วมในการ induction ในกลุ่มประชากรถึงร้อยละ 92.5 นั้นพบว่ามีอัตราการสงบของโรคถึงร้อยละ 88.99

Case report ปี 2018 ที่รายงานโดย Xu และคณะได้ทำการรักษาผู้ป่วยในประเทศจีนโดยการรักษาด้วย intravenous methylprednisolone ขนาด 80 มก./วัน นาน 7 วันต่อด้วยการรับประทานยา prednisolone ขนาด 1 มก./กก./วัน และให้พร้อมกันกับ intravenous cyclophosphamide 1,000 มก.ต่อสัปดาห์นาน 2 สัปดาห์ พบว่าสามารถทำให้มีอัลบูมินในเลือดกลับมาเป็นปกติได้ในระยะเวลา 2

เดือน[14]

Lim และคณะได้รายงานการใช้ intravenous cyclophosphamide ขนาด 0.5-0.75 กรัม/ตร.ม./เดือน เป็น second line ในผู้ป่วยที่ได้รับประทานยา prednisolone ขนาด 1 มก./กก./วันแล้วไม่มีการเพิ่มของอัลบูมินเกิน 3 กรัม/ดล. โดยพบว่ามีถึงร้อยละ 75 ที่สามารถตอบสนองโดยมีอัลบูมินในเลือดเกิน 3 กรัม/ดล. ได้

Werner de Castro และคณะได้รายงานการใช้ intravenous cyclophosphamide ขนาด 0.5 กรัม/ตร.ม./เดือนเป็น 3rd line ในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย prednisolone ขนาด 1 มก./กก./วันนาน 3 เดือนและ azathioprine ขนาด 150 มก./วัน นาน 7 เดือนโดยที่ไม่มีอาการหรือผลเลือดดีขึ้น โดยพบว่าภายหลังจากได้ pulse intravenous cyclophosphamide รอบที่ 2 นั้นมีค่าอัลบูมินในเลือดที่สูงขึ้นและสามารถลดขนาดของยา prednisolone ลงได้เหลือ 5 มก./วัน[15]

4. Cyclosporin

Sunagawa และคณะได้รายงานการใช้เป็น second line ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย prednisolone ขนาด 30 มก./วันและไม่มีอาการหรือผลเลือดดีขึ้น โดยพบว่าภายหลังจากได้ Cyclosporin ขนาด 200 มก./วันในขนาด induction และต่อด้วย Cyclosporin ขนาด 150 มก./วันในการ maintenance พบว่าโรคสงบและไม่มีการกลับเป็นซ้ำในช่วงเวลา 1 ปีหลังหยุดยา[16]

5. Tacrolimus

Li และคณะได้รายงานการใช้เป็น second line ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย prednisolone ขนาด 1 มก./กก./วัน และไม่มีอาการหรือผลเลือดดีขึ้น โดยพบว่าภายหลังจากได้ Tacrolimus ขนาด 2 มก./วัน โดยมีระดับยาอยู่ที่ 2.8-4.1 นาโนกรัม/มล. และลดขนาดของ prednisolone เหลือ 20 มก./วัน พบว่าอาการบวมและน้ำในท้องดีขึ้นในสัปดาห์แรก และระดับอัลบูมินปกติใน 3 สัปดาห์ โรคสงบและไม่มีการกลับเป็นซ้ำในช่วงเวลา 1 ปีหลังลดยา[17]

6. Rituximab

Sansinanea และคณะได้รายงานการใช้เป็น rescue therapy โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาโดย ใช้ intravenous cyclophosphamide ขนาด 500 มก./2 สัปดาห์ นาน 6 รอบการให้ยาร่วมกับ intravenous methylprednisolone 1 กรัม/วันนาน 3 วัน หลังจากนั้นค่อยๆลดขนาดของ prednisolone ลงเหลือ 20 มก./วัน และเพิ่ม azathioprine ขนาด 150 มก./วัน ในช่วงแรกโรคของผู้ป่วยสงบลงในระยะเวลา 2 เดือน แต่ต่อมามาการกลับเป็นซ้ำใน 24 สัปดาห์ ผู้ป่วยทนผลข้างเคียงของ cyclosporin ไม่ได้ และไม่ตอบสนองต่อยา mycophenolate mofetil ที่ให้ร่วมกับยา pulse intravenous cyclophosphamide

ทางแพทย์ผู้ทำการรักษาจึงได้ให้การรักษาด้วยยา rituximab ขนาด 375 มก./ตร.ม./สัปดาห์ร่วมกับยา mycophenolate mofetil ขนาด 2 กรัม/วัน พบว่าโรคสงบในระยะเวลา 5 เดือนและไม่มีการกลับเป็นซ้ำขณะติดตามผู้ป่วยในช่วง 2 ปี[18]

7. Octreotide และ medium chain triglycerides

Ossandon และคณะได้รายงานการใช้ยาในผู้ป่วยที่รับการวินิจฉัย LUPLE และผลทางพยาธิวิทยาพบการขยายขนาดของท่อน้ำเหลืองบริเวณเจจูนัม ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย prednisolone ขนาดสูงร่วมกับยา cyclosporin แล้วอาการไม่ดีขึ้น จึงได้นำ octreotide ขนาด 100 มก. วันละ 2 เวลาร่วมกับการให้ medium chain triglycerides และจำกัดไขมันมาร่วมในกระบวนการรักษา ผลการรักษานั้นพบว่าโรคสงบลงและปริมาณของอัลบูมินกลับมาปกติ แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อยกเลิกการจำกัดอาหาร ผู้ป่วยกลับมีอาการท้องเสียและปวดท้องกลับมา

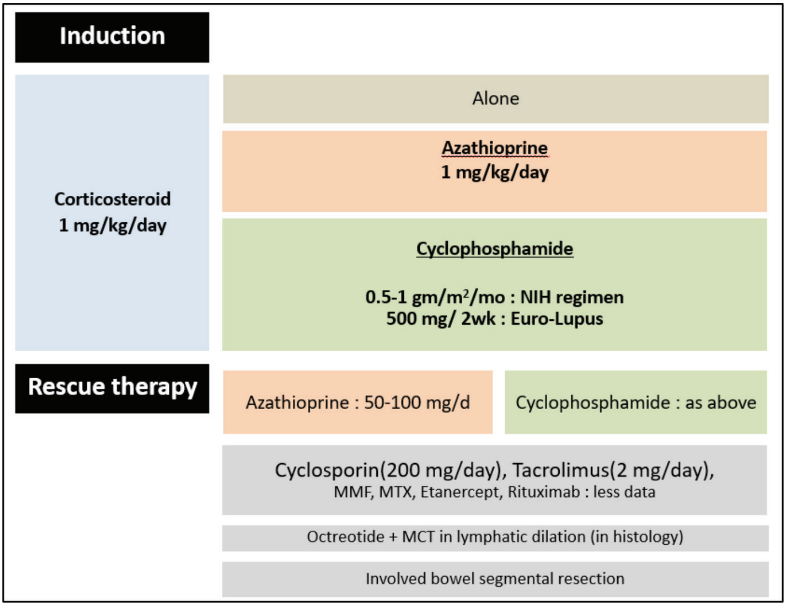
หลักการในการเลือกการรักษาโดยใช้วิธีดังกล่าวเนื่องจาก octreotide ลดปริมาณของเลือดที่เลี้ยงลำไส้ ทำให้ปริมาณของน้ำเหลืองน้อยลงตามไป การจำกัดอาหารประเภทไขมันนั้นก็ช่วยลดการไหลเวียนของน้ำเหลืองเนื่องจากไขมันถูกดูดซึมโดยระบบน้ำเหลือง และการให้ medium chain triglycerides เนื่องจากถูก

ดูดซึมเข้าระบบเลือดได้โดยตรงโดยไม่ผ่านระบบน้ำเหลือง ทำให้ลดปริมาณของน้ำเหลืองลง[19]

8. การผ่าตัด

Wang และคณะรายงานการรักษาโดยวิธีผ่าตัดที่ทำในผู้ป่วยไต้หวันที่พบการรั่วของโปรตีนบริเวณลำไส้ใหญ่ส่วน ascending colon โดยหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยยา hydroxychloroquine ขนาด 200 มก./วันร่วมกับ methyl-prednisolone ขนาด 4 มก./วันแล้วอาการไม่ดีขึ้น จึงได้ผ่าตัดลำไส้ส่วนที่มีการรั่วออกไป

หลังการผ่าตัด อาการของผู้ป่วยดีขึ้น ปริมาณอัลบูมินในเลือดสูงขึ้น แต่อย่างไรก็ตามในภายหลังอาการกลับมาเป็นซ้ำ ผลการตรวจ albumin tag scan พบว่ามีการรั่วใหม่ของโปรตีนบริเวณ transverse colon[20]



ภาพที่ 3 สรุปการรักษาภาวะ LUPLE ที่มีรายงานในปัจจุบัน

การติดตามการรักษา

1. อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย เช่นอาการบวม อาการท้องเสีย น้ำในช่องท้อง, เยื่อหุ้มปอด, เยื่อหุ้มหัวใจ
2. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการณ์ค่าอัลบูมินและโปรตีนในเลือด
3. α1-Antitrypsin clearance หรือวิธีทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ เช่น albumin tag scan

สรุป

ภาวะสูญเสียโปรตีนทางลำไส้อันเนื่องมาจากโรค Systemic lupus erythematosus (Lupus Protein-losing enteropathy, LUPLE) เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยในเวชปฏิบัติ ควรสงสัยในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำซึ่งไม่พบเหตุอื่นที่อธิบาย เช่น โรคตับ, malnutrition, nephrotic syndrome หลังจากนั้นยืนยันการวินิจฉัยด้วยการส่งตรวจ α1-Antitrypsin clearance หรืออาจใช้วิธีทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์เพื่อยืนยันการมีโปรตีนรั่วในลำไส้

ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะได้รับการวินิจฉัยโรค SLE มาก่อนซึ่งทำให้ได้รับการวินิจฉัยภาวะ LUPLE ได้ไม่ยาก แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 ถึง 60 ที่เป็นไม่เคยได้รับการวินิจฉัย SLE มาก่อนและยังไม่มีอาการและอาการแสดงของ SLE ให้เห็นชัดเจน ดังนั้นภาวะprotein-losing enteropathy ถือเป็นอาการนำ ซึ่งไม่จัดอยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยของ SLE เมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไปพบว่าจะมีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งที่มีอาการและอาการแสดงของ SLE ตามมาภายหลัง ซึ่งการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องอาศัย high index of suspicious ร่วมกับข้อมูลอื่นๆ เช่น เป็นเพศหญิง อายุน้อยและแยกสาเหตุอื่นๆ ของภาวะ protein-losing enteropathy ออกไป

การรักษา LUPLE คือการให้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive

agent) โดยปัจจุบันยังมีความหลากหลายในแต่ละสถานพยาบาล และยังไม่มี clinical trial ที่ให้หลักฐานทางคลินิกในการกำหนดแนวทางการรักษาที่เหมาะสม การรักษาส่วนใหญ่เริ่มต้นจากการใช้ corticosteroid ซึ่งโดยส่วนใหญ่ขนาดยาที่มีรายงานการใช้รักษาอยู่ที่ 1 มก./กก./วัน และมีรายงานการใช้ร่วมกับ intravenous cyclophosphamide หรือ azathioprine ในการ induction หากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย SLE อยู่ก่อน หลักการรักษาของ SLE นั้นจะปรับชนิดและขนาดของยากดภูมิคุ้มกันตามอวัยวะที่มีการอักเสบ ซึ่งหากมีอวัยวะหลักร่วมด้วย (major organ involvement) การรักษาจะเริ่มด้วย corticosteroid ขนาดสูงและอาจมียากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นร่วมซึ่งจะมีผลในการรักษาภาวะ LUPLE ด้วยเช่นกัน

การติดตามการรักษาทำได้โดยติดตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย เช่นอาการบวม อาการท้องเสีย น้ำในช่องท้อง, เยื่อหุ้มปอด, เยื่อหุ้มหัวใจ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการณ์ค่าอัลบูมินและโปรตีนในเลือด และสามารถนำ α1-Antitrypsin clearance หรือวิธีทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ เช่น albumin tag scan มาติดตามการรักษาและการกลับเป็นซ้ำได้

เอกสารอ้างอิง

1. Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminaemia in clinical practice. Clin Nutr 2001 Jun;20(3):265-9.
2. Feldman M., et al. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal & Liver disease, 11th edition. 2021.
3. Lencer WI. Patching a leaky intestine. N Engl J Med 2008 Jul 31;359(5):526-8.
4. Nan-Tsing Chiu, Bi-Fang Lee, Shang-Jyh Hwang, et al. Protein-losing Enteropathy: Diagnosis with 99mTc-labeled Human Serum Albumin Scintigraphy. Radiology 2001;219(1):86-90.
5. Chau TN, Mok MY, Chan EY, et al. Evaluation of performance of measurement of faecal α(1)-antitrypsin clearance and technetium-99m human serum albumin

scintigraphy in protein-losing enteropathy. Digestion 2011;84(3):199-206.

6. Khalesi M, Nakhaei AA, Seyed AJ, Treglia G, Zakavi SR, Sadeghi R, Kianifar HR. Diagnostic accuracy of nuclear medicine imaging in protein-losing enteropathy: systematic review and meta-analysis of the literature. Acta Gastroenterol Belg 2013 Dec;76(4):413-22.
7. Chng HH, Tan BE, Teh CL, et al. Major gastrointestinal manifestations in lupus patients in Asia: lupus enteritis, intestinal pseudo-obstruction, and protein-losing gastroenteropathy. Lupus 2010 Oct;19(12):1404-13.
8. Al-Mogairen SM. Lupus protein-losing enteropathy (LUPLE): a systematic review. Rheumatol Int 2011 Aug;31(8):995-1001.
9. Chen Z, Li M-T, Xu D et al.Protein-Losing Enteropathy in Systemic Lupus Erythematosus: 12 Years Experience from a Chinese Academic Center. PLoS ONE 2014; 9(12):e114684.
10. Li Z, Xu D, Wang Z, et al. Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. Lupus 2017 Oct;26(11):1127-38.
11. Mok CC, et al. Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine. Rheumatology 2006
12. Aguiar FM, Menescal ZL, Costa DM, et al. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: case report. Rev Bras Reumatol 2012 Dec;52(6):960-4.
13. Lim DH, Kim YG, Bae SH, et al. Factors related to outcomes in lupus-related protein-losing enteropathy. Korean J Intern Med 2015 Nov;30(6):906-12.
14. Xiaochang Xu, Yimin Zhang. Protein-losing enteropathy and IgA nephropathy in a man with systemic lupus erythematosus: a case report. Int J Clin Exp Med 2018;11(12):13945-8.
15. Werner de Castro GR, Appenzeller S, Bêrtolo MB, Costallat LT. Protein-losing enteropathy associated with systemic lupus erythematosus: response to cyclophosphamide. Rheumatol Int 2005 Mar;25(2):135-8.
16. Sunagawa T, Kinjo F, Gakiya I, Hokama A, Kugai Y, Matayoshi R, Yonamine Y, Tomiyama R, Saito A. Successful long-term treatment with cyclosporin A

in protein-losing gastroenteropathy. Intern Med 2004 May;43(5):397-9.

17. Li H, Zhang X, Chen J. Successful treatment of steroid-refractory systemic lupus erythematosus-associated protein-losing enteropathy using combination therapy with tacrolimus and steroid. Lupus 2011 Oct;20(10):1109-11.
18. Sansinanea P, Carrica SA, Marcos J, García MA. Protein-losing enteropathy associated with refractory systemic lupus erythematosus with a good response to rituximab. Reumatol Clin 2016 Jan-Feb;12(1):47-9.
19. Ossandon A, Bombardieri M, Coari G, Graziani G, Valesini G. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: role of diet and octreotide. Lupus 2002;11(7):465-6.
20. Wang, YF., Tseng, KC., Chiu, JS. et al. Outcome of surgical resection for protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 2008; 27, 1325-8.
21. Chau TN, Mok MY, Chan EY, et al. Evaluation of performance of measurement of faecal α(1)-antitrypsin clearance and technetium-99m human serum albumin scintigraphy in protein-losing enteropathy. Digestion 2011;84(3):199-206.
22. Kobayashi K, Asakura H, Shinozawa T, et al. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus. Observations by magnifying endoscopy. Dig Dis Sci 1989 Dec;34(12):1924-8.
23. Tsutsumi A, Sugiyama T, Matsumura R, et al. Protein-losing enteropathy associated with collagen diseases. Ann Rheum Dis 1991;50(3):178-81.
24. Zheng WJ, Tian XP, Li L, Jing HL, Li F, Zeng XF, Tang FL. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of the clinical features of fifteen patients. J Clin Rheumatol 2007 Dec;13(6):313-6.
25. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019;78:1151-9.
26. Petri M, Orbai AM, Alarcôn GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012 Aug;64(8):2677-86.

ภาวะไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ระยะ "พาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย (HBV inactive carrier)"

พญ.พฤกษา อนันต์ชื่นสุข
รศ.ดร.นพ.ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์

บทนำ

ปัจจุบันทั่วโลกมีจำนวนผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีประมาณ 240 ล้านคน โดยมีรายงานการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเช่น ตับแข็ง (cirrhosis) และมะเร็งตับ [Hepatocellular carcinoma (HCC)] มากกว่า 600,000 รายต่อปี[1] สำหรับประเทศไทย จากการสำรวจในปี ค.ศ. 2014 ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประชากรอายุระหว่าง 35-60 ปีอยู่ที่ประมาณ 6% และ 3.5% หรือกว่า 2.2 ล้านคน ในทุกช่วงอายุดังแสดงในตารางที่ 1[2,3] การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจึงเป็นหนึ่งในปัญหาที่สำคัญของประเทศไทยและทั่วโลก

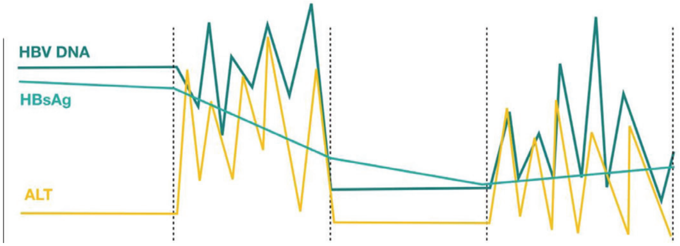
ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังนิยามโดยการตรวจพบ Hepatitis B surface antigen (HBsAg) ในเลือด (HBsAg seropositive) นานกว่า 6 เดือน หรือใช้คำเรียกว่า hepatitis B carrier ปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติต่างๆ แบ่งระยะของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังออกเป็น 4 ระยะ คือ ระยะ immune-tolerance ระยะ immune reactive HBeAg positive ระยะ inactive carrier และระยะ HBeAg negative chronic hepatitis โดยประเมินจาก Hepatitis B e-antigen

หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 ร้อยละและจำนวนผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประเทศไทยแบ่งตามช่วงอายุ[2]

อายุ (ปี)	ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (%)	จำนวนผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (คน)
< 5	0.10	3,875
5-10	0.29	13,889
11-20	0.69	61,313
21-30	2.97	277,289
31-40	3.77	389,671
41-50	4.66	488,043
51-60	5.99	988,459
รวม	**3.48**	**2,222,540**

(HBeAg) ปริมาณ Hepatitis B virus (HBV) DNA และ ระดับ alanine aminotransferase (ALT) ในเลือด โดย[4,5] ดังแสดงในภาพที่ 1



ระยะ	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
antiHBe	Negative	Negative	Positive	Positive
HBV VL (IU/mL)	>> 20,000	>20,000	< 2,000	>2,000
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated

ภาพที่ 1 ระยะของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5)

ระยะไวรัสตับอักเสบบี inactive carrier หรือ ระยะ immune-controlled หรือ ระยะ HBeAg-negative chronic infection[5] หรือ ระยะ Low replicative chronic HBV infection[6] นิยามโดยผู้ป่วยที่ตรวจ HBeAg ในเลือดให้ผลลบและแอนติบอดีต่อ HBeAg (anti-HBe) ให้ผลบวก (HBeAg seroconversion) โดยมีปริมาณ HBV DNA ในเลือดน้อยกว่า 2,000 IU/มล. ค่า ALT ปกติ และไม่พบหลักฐานของการเกิดพังผืดในตับและตับแข็ง[4-6] ทั้งนี้ในแต่ละแนวทางเวชปฏิบัติมีนิยามค่าปกติของ ALT แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 2 ในบทความนี้ผู้เขียนจะขอใช้คำภาษาไทยว่า "พาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย" ในความหมายของ "HBV inactive carrier"

ตารางที่ 2 นิยามระยะไวรัสตับอักเสบบี (inactive carrier) ตามแนวทางเวชปฏิบัติ

	AASLD 2018[4]	EASL 2018[5]	APASL 2015[6]
คำเรียกของระยะ inactive carrier	Immune-controlled	HBeAg-negative chronic infection	Low replicative chronic HBV infection
HBeAg	Negative		
AntiHBe	Positive		
HBV DNA	< 2,000 IU/mL		
Persistent normal ALT	ULN 40 IU/L	ULN 35 IU/mL for male ULN 25 IU/mL for female	ULN 30 IU/mL for male ULN 19 IU/mL for female
Histology	No evidence of hepatic necroinflammation		

AASLD; American Association for the Study of Liver Diseases, EASL; European Association for the Study of liver, APASL; The Asian Pacific Association for the Study of liver, HBeAg; Hepatitis B e-antigen, HBV; Hepatitis B virus, IU/ml; International unit per millilitre, ALT; Alanine aminotransferase, ULN; upper limit of normal

ผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย มีการพยากรณ์โรคที่ดีกล่าวคือมีความเสี่ยงการเกิดตับแข็งและมะเร็งตับน้อยกว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีระยะอื่น มีอัตราการเกิด HBsAg loss ร้อยละ 1-3 ต่อปี โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับซีรั่ม HBsAg

(quantitative) น้อยกว่า 1,000 IU/มล.[5]

พยากรณ์โรคของผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย

ข้อมูลจาก REVEAL-HBV study group ศึกษาการดำเนินโรคในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง จากประชากร 89,293 คน อายุ 30-65 ปีจาก 7 เมืองในไต้หวัน ช่วงปีค.ศ. 1991-1992 มีผู้ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย 23,820 คน โดยแรกรับผู้เข้าร่วมงานวิจัยได้รับการตรวจ HBsAg, HBeAg, ภูมิคุ้มกันไวรัสตับอักเสบซี (anti-HCV) ซีรั่ม ALT, α-fetoprotein (AFP) และอัลตราซาวด์ช่องท้อง (ultrasound upper abdomen) จากผู้เข้าร่วมงานวิจัย 23,820 คน พบ HBsAg ในเลือดเป็นบวก 4,155 คน ในจำนวนนี้ได้รับการตรวจ HBV DNA ในเลือด 3,851 คน และมีผล anti-HCV เป็นลบ 3,653 คน การศึกษานี้ติดตามผู้ป่วยถึง 30 มิถุนายน ค.ศ. 2004 (เฉลี่ย 11.4 ปี)[7] ผลการศึกษาพบว่าปริมาณ HBV DNA ในเลือดที่มากกว่า 10,000 copies/mL หรือ 2,000 IU/mL ในผู้ป่วยผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นลบและค่า ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับและตับแข็งอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป[7,8]

การเกิดมะเร็งตับ

จาก REVEAL-HBV study group เมื่อติดตามผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง 13 ปี พบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นลบอย่างมีนัยยะสำคัญได้แก่ เพศชาย อายุที่เพิ่มขึ้น 1 ปี การดื่มแอลกฮอลล์ ภาวะตับแข็ง และปริมาณ HBV DNA ในเลือด[7]

ทั้งนี้เมื่อคำนวณข้อมูลเฉพาะในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นลบ ไม่มีภาวะตับแข็งและค่า ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติพบว่ามีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับเพิ่มขึ้นตามปริมาณ HBV DNA ในเลือด และมีอุบัติการณ์สะสม (Cumulative incidence) เมื่อจบการศึกษาที่ 13 ปี เพิ่มขึ้นตามปริมาณ HBV

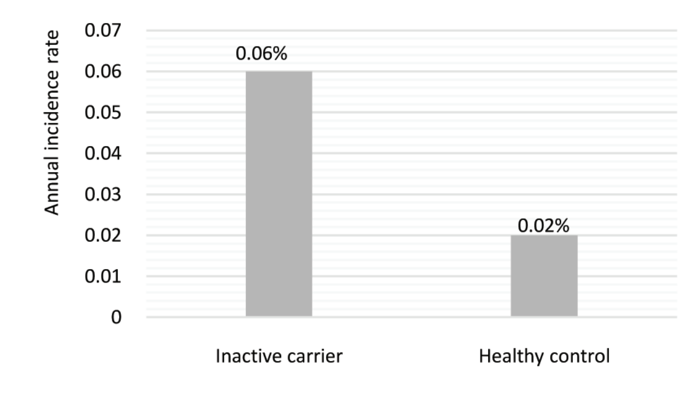
DNA ในเลือด ดังแสดงในตารางที่ 3[7]

นอกจากนี้ในผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยมีอัตราการเกิดมะเร็งตับคิดเป็นร้อยละ 0.06 ต่อปีในขณะที่กลุ่มเปรียบเทียบสุขภาพดี (healthy control) มีอัตราการเกิดมะเร็งตับคิดเป็นร้อยละ 0.02 ต่อปี ดังแสดงในรูปที่ 2 เมื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยกับกลุ่มเปรียบเทียบสุขภาพดีคิดเป็น adjusted hazard ratio (HRadj) 4.6 (95%CI 2.5-8.3)[8]

การเกิดตับแข็ง

จาก REVEAL-HBV study group เมื่อติดตามผู้ป่วยโดยเฉลี่ย 11 ปี พบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดตับแข็งในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นลบอย่างมีนัยยะสำคัญได้แก่ เพศชาย อายุที่ เพิ่มขึ้น 1 ปี และปริมาณ HBV DNA ในเลือด[9]

ทั้งนี้เมื่อคำนวณข้อมูลเฉพาะในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นลบและค่า ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติพบว่ามีความเสี่ยงของการเกิดตับแข็งเพิ่มขึ้นตามปริมาณ HBV DNA ในเลือด ดังแสดงในตารางที่ 3[9]



ภาพที่ 2 อัตราการเกิดมะเร็งตับต่อปีในผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยและกลุ่มเปรียบเทียบสุขภาพดี (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8)

ตารางที่ 3 ความเสี่ยง (Adjusted hazard ratio) การเกิดมะเร็งตับและภาวะตับแข็งและอุบัติการณ์สะสม (Cumulative incidence) ของการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นลบ และค่า ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติจำแนกตามปริมาณ HBV DNA ในเลือด

HBV DNA (copies/mL)	**Hepatocellular carcinoma (HCC)[7]**			**Cirrhosis[9]**	
	in HBeAg-negative patients with normal ALT and no cirrhosis			**HBeAg-negative patients with normal ALT**	
	HR_{adj} (95%CI)	***p*-value**	**Cumulative incidence**	**HR_{adj}(95%CI)**	***p*-value**
< 300 (undetectable)	-	-	0.74%	-	-
300-9,999	1.4 (0.5-3.8)	0.56	0.89%	1.4 (0.9-2.1)	-
10,000-99,999	4.5 (1.8-11.4)	0.001	3.15%	2.5 (1.6-3.9)	< 0.001
100,000-999,999	11.3 (4.5-28.4)	< 0.001	7.96%	5.6 (3.6-8.7)	< 0.001
≥ 1million	17.7 (6.8-46.3)	< 0.001	13.50%	6.6 (3.9-11.2)	< 0.001

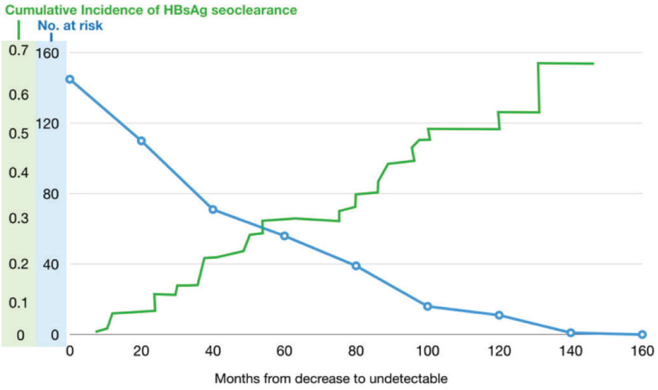
HBeAg; Hepatitis B e-antigen, HBV; Hepatitis B virus, ALT; Alanine aminotransferase, HR_{adj}; Adjusted hazard ratio

การตรวจไม่พบ HBsAg ในเลือด (HBsAg seroclearance)

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังพบปริมาณ HBV DNA ในเลือดลดลงหลังเกิด HBeAg seroconversion (HBeAg เป็นลบและ anti-HBe เป็นบวก) เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะ inactive carrier ปริมาณ HBV DNA ในเลือดจะลดลงต่อจนตรวจไม่พบ และสามารถเกิด HBsAg seroclearance โดยธรรมชาติ[8]

จาก REVEAL-HBV study group เมื่อติดตามผู้ป่วยโดยเฉลี่ย 8.04 ปี พบปัจจัยปัจจัยสนับสนุนต่อการเกิด HBsAg seroclearance อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ เพศหญิง อายุที่มากขึ้น ดัชนีมวลกาย ≥ 30, ALT ≥ 45 U/L และปริมาณ HBV DNA ในเลือดที่น้อยลง[10]

ทั้งนี้อัตราการเกิด HBsAg seroclearance สะสมเมื่อปริมาณ HBV DNA ในเลือดลดลง ≥ 3 log และ < 3 log เป็น 9.92 และ 3.32 ต่อ 100 คนต่อปี ตามลำดับ นอกจากนี้พบอัตราการเกิด HBsAg seroclearance หลังจากตรวจไม่พบ HBV DNA ในเลือดคิดเป็นร้อยละ6 ต่อปี โดยมีอุบัติการณ์สะสมของการเกิด HBsAg seroclearance คิดเป็นร้อยละ 25.8 และ 51.3 ที่ระยะเวลาติดตาม 5 และ 10 ปี ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 3[10]



ภาพที่ 3 อุบัติการณ์สะสมของการเกิด HBsAg seroclearance ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังกลุ่ม inactive หลังจากตรวจไม่พบ HBV DNA (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10)

ภาวะ HBV reactivation, การคงอยู่ของระยะ inactive carrier และระยะ gray zone

ภาวะ HBV reactivation

จากรายงานก่อนหน้านี้พบอุบัติการณ์การเกิด HBV reactivation ในผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยเท่ากับ 0-4.4% แตกต่างกันตามการศึกษาในแต่ละพื้นที่และความแตกต่างของ genotype โดยการศึกษาทั้งหมดเป็นการศึกษาแบบ

ตัดขวาง (cross-sectional study) ที่มีการติดตามในระยะสั้นและมีผู้เข้าร่วมการศึกษาบางส่วนมีที่มีปริมาณ HBV DNA ในเลือดมากกว่า 2,000 IU/mL และ ALT สูงกว่าค่าปกติ[11]

การคงอยู่ของระยะ inactive carrier

การศึกษาติดตามผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg seroconversion ตามธรรมชาติและมีค่า ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติจำนวน 62 ราย โดยมีค่าเฉลี่ยระยะเวลาติดตามอยู่ที่ 17.6 ปี พบว่าการลดลงของปริมาณ HBV DNA ในเลือดส่วนใหญ่เกิดขึ้นหลังมี HBeAg seroconversion ตามธรรมชาติ ในระยะประมาณ 6-12 เดือน ทั้งนี้มีผู้ป่วยที่มีปริมาณ HBV DNA ในเลือดคงอยู่ < 4 log และ < 5 log ตลอดการศึกษาที่ 21% และ 82.3% ตามลำดับ โดยผู้ป่วยทั้งหมดไม่พบอุบัติการณ์การเกิดตับแข็งและมะเร็งตับ[12]

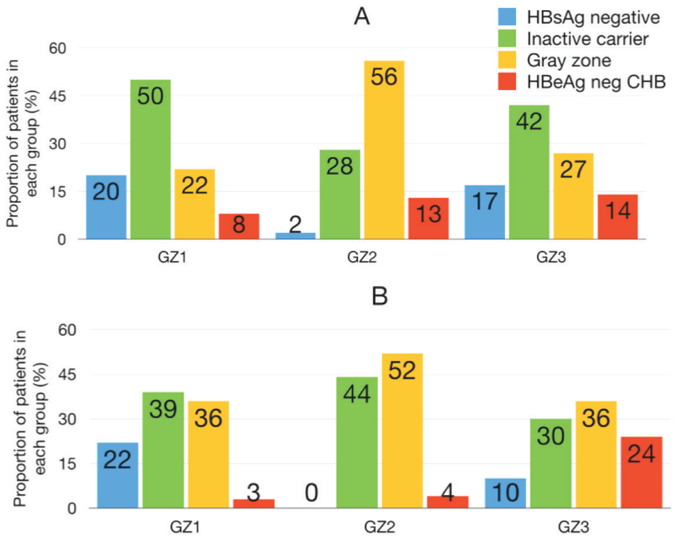
นอกเหนือจากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น การศึกษาของ Yapali และ Banacci ติดตามผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยเป็นเวลา 51 เดือนและ 8.2 ปี ตามลำดับ พบว่า 81.2% และ 56-66% ของผู้ป่วยคงอยู่ในระยะ inactive carrier ตลอดการศึกษา[13,14]

ระยะ gray zone

มีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นลบบางส่วนที่ไม่จัดอยู่ในระยะพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยแต่ยังไม่ถึงเกณฑ์ได้รับการรักษา จึงเรียกผู้ป่วยเหล่านี้ว่าผู้ป่วยในระยะ gray zone ทั้งนี้แต่ละการศึกษามีนิยามผู้ป่วยเหล่านี้แตกต่างกันไป โดยอาจมีปริมาณ HBV DNA ในเลือด > 2,000 IU/mL แต่ ≤ 20,000 IU/mL และ/หรือ มีค่า ALT สูงกว่าค่าปกติเล็กน้อย (40-80 U/L, 2 เท่าของค่าปกติ)[13,14]

ทั้งนี้จากการศึกษาของ Banacci เมื่อติดตามผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

ระยะ gray zone เป็นเวลา 8.2 ปี พบว่าร้อยละ 28-50 ของผู้ป่วยดำเนินเข้าสู่ระยะพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย ร้อยละ 22-56 ของผู้ป่วยคงอยู่ในระยะ gray zone และร้อยละ 3-24 ของผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ได้รับยาต้านไวรัส ขึ้นกับนิยามของระยะ gray zone โดยผู้ป่วยที่มีปริมาณ HBV DNA ในเลือด > 2,000 IU/mL และมีค่า ALT สูงกว่าค่าปกติเล็กน้อย มีแนวโน้มได้รับการรักษามากที่สุด ดังแสดงในภาพที่ 4[14]



ภาพที่ 4 ระยะเมื่อสิ้นสุดการศึกษาของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะ gray zone (GZ) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 14)

GZ1 คือผู้ป่วยที่มีปริมาณ HBV DNA ในเลือด < 2,000 IU/mL และมีค่า ALT สูงกว่าค่าปกติเล็กน้อย (40-80 U/L)

GZ2 คือผู้ป่วยที่ปริมาณ HBV DNA ในเลือด > 2,000 IU/mL แต่ ≤ 20,000 IU/mL และ/หรือ มีค่า ALT < 40-80 U/L

GZ3 ปริมาณ HBV DNA ในเลือด > 2,000 IU/mL แต่ ≤ 20,000 IU/mL และ/หรือ มีค่า ALT สูงกว่าค่าปกติเล็กน้อย (40-80 U/L)

4(A) ค่าปกติของ ALT คือ 40 U/L ตามแนวทางเวชปฏิบัติ EASL

4(B) ค่าปกติของ ALT คือ 19 U/Lในผู้หญิงและ 30 U/Lในผู้ชาย ตามแนวทางเวชปฏิบัติ AASLD

จากการศึกษาของ Zhou แสดงปัจจัยที่ทำนายแนวโน้มการดำเนินโรคเข้าสู่เกณฑ์การรักษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังระยะ gray zone ได้แก่ จีโนไทป์ (genotype) ประวัติไขมันในเลือดสูง ค่า ALT ที่มากกว่าค่าปกติ ปริมาณ HBV DNA ในเลือด และปริมาณ HBsAg ในเลือด โดยมีอุบัติการณ์สะสมที่ 5 ปี ดังแสดงในตารางที่ 4[15] ทั้งนี้ผู้ดำเนินงานวิจัยอธิบายความเป็นไปได้ที่ภาวะไขมันในเลือดสูงสัมพันธ์กับการดำเนินโรคเข้าสู่เกณฑ์การรักษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังระยะ gray zone อาจเป็นเพราะภาวะไขมันในเลือดสูงมักพบในผู้ป่วยสูงอายุ เพศ

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่บ่งชี้แนวโน้มการดำเนินโรคเข้าสู่เกณฑ์การรักษาของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะกึ่งกลาง (gray zone)[15]

Factors	HRadj (95%CI)	5 year cumulative %
Genotype A	Ref	10.7
B	3.8 (1.8-8.4)	21.7
C	2.4 (1.1-5.0)	17.1
D	1.0 (0.2-3.7)	5.2
Other	0.6 (0.1-5.0)	10.7
History of hyperlipidemia	2.8 (1.6-4.9)	27.6
ALT ≤ ULN	Ref	8.9
> ULN to ≤ 1.5 x ULN	2.3 (1.3-4.03)	19.4
1.5 x ULN to ≤ 2 x ULN	3.1 (1.6-5.9)	26.1
HBV DNA ≤ 100 IU/mL	Ref	9.2
100 to ≤ 2,000 IU/mL	2.5 (0.9-7.1)	13.6
2,000 to ≤10,000 IU/mL	4.6 (1.6-13.2)	24.7
HBsAg ≤ 1,000 IU/mL	Ref	14.7
> 1,000 IU/mL	1.8 (1.0-3.0)	16.6

HRadj; Adjusted hazard ratio, 95%CI; 95% confident interval, Ref; Reference, ALT; Alanine amino-transferase, ULN; upper limit of norma, HBV; Hepatitis B virus, IU/ml; International unit per millilitre, HBsAg; Hepatitis B surface antigen

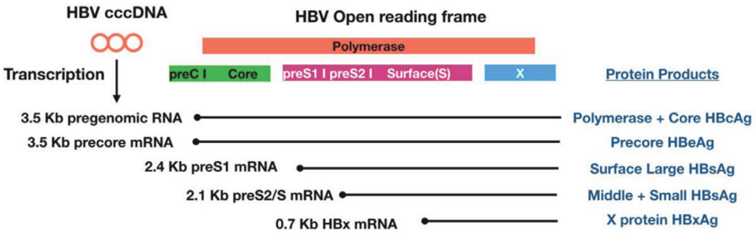
ชาย และผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นเวลานาน นอกจากนี้ภาวะไขมันในเลือดสูงอาจแสดงถึงการมีภาวะไขมันคั่งในตับ (non alcoholic fatty liver disease) ซึ่งนำไปสู่การเกิดตับอักเสบ ทั้งนี้ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่ออธิบายความสัมพันธ์ระหว่างภาวะไขมันในเลือดสูงและการดำเนินโรคของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง[15]

ไวรัสวิทยาและตัวชี้วัดทางชีวภาพสำหรับการวินิจฉัยผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย

ไวรัสตับอักเสบบีจัดอยู่ในกลุ่มดีเอ็นเอไวรัส สกุล *Hepadnaviridae* เมื่อไวรัสเข้าสู่เซลล์ตับ สารพันธุกรรมในรูป relaxed circular DNA (rcDNA) จะเข้าสู่นิวเคลียสและเปลี่ยนไปอยู่ในรูปแบบ covalently closed circular DNA (cccDNA) ซึ่งใช้เป็นต้นแบบเพื่อการถอดรหัส (transcription) และการแปลรหัส (translation) เป็นชิ้นส่วนโปรตีนของไวรัสต่อไป[16]

จาก Open-reading frame ของ cccDNA เมื่อถอดรหัสได้เป็น pregenomic RNA (pgRNA) ขนาด 3.5 Kb precore messenger RNA (preC mRNA) ขนาด 3.5 Kb และ subgenomic mRNA ซึ่งประกอบด้วย pre-surface/ surface mRNA (preS/S mRNA)ขนาด 2.4 และ 2.1 Kb และ X mRNA ขนาด 0.7 Kb จากนั้นจะเกิดการแปลรหัสโดย

- pgRNA แปลรหัสเป็นโปรตีน polymerase และ HBV core antigen (HBcAg)
- PreC mRNA แปลรหัสเป็นโปรตีน Precore HBeAg
- preS/S mRNA แปลรหัสเป็น HBsAg ซึ่งมี 3 ขนาดคือ เล็ก กลางและใหญ่
- X mRNA แปลรหัสเป็น HBV X protein (HBxAg) ดังแสดงในภาพที่ 5[17]

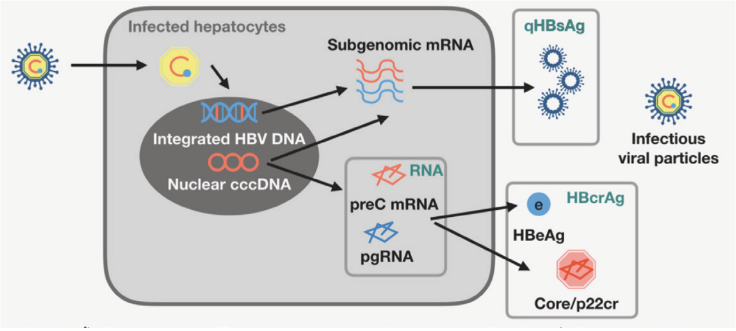


ภาพที่ 5 Open-reading frame และการแสดงออกของยีน cccDNA (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 17)

จากชิ้นส่วนของไวรัสดังกล่าวไปข้างต้น ชิ้นส่วนที่สามารถตรวจวัดและใช้เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพ (viral biomarkers) ของไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่

- Quantitative HBsAg (qHBsAg)
- HBV core related antigen (HBcrAg) ประกอบด้วย HBcAg, HBeAg และ core related protein p22 (p22cr)
- HBV RNA

ทั้งนี้ Quantitative HBsAg (qHBsAg) สามารถสร้างได้จาก cccDNA และ integrated HBV DNA ในขณะที่ HBcrAg และ HBV RNA สร้างจาก cccDNA เท่านั้น ดังแสดงในภาพที่ 6[17]



ภาพที่ 6 ตัวชี้วัดทางชีวภาพ (viral biomarkers) ของไวรัสตับอักเสบบี (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 17)

Quantitative HBsAg (qHBsAg)

Quantitative HBsAg (qHBsAg) สามารถสร้างได้จาก cccDNA และ integrated HBV DNA ปริมาณ qHBsAg จึงไม่ได้แปรผันตาม intrahepatic cccDNA เท่านั้น[17] แต่อย่างไรก็ตาม qHBsAg ได้รับการศึกษาเพื่อนำมาใช้ในการวินิจฉัยผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย ดังนี้

จากการศึกษาของ Brunetto ในประเทศอิตาลี รวบรวมผู้ป่วยผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจีโนไทป์ดี (genotype D) ระยะพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย นิยามโดยปริมาณ HBV DNA ในเลือด ≤ 2,000 IU/mL จำนวน 209 ราย โดยตรวจ qHBsAg ในเลือดและค่า ALT ณ จุดเริ่มต้นของการศึกษา และตรวจติดตามปริมาณ HBV DNA และค่า ALT ทุก 3 เดือนเป็นเวลา 1 ปี พบว่า qHBsAg ในเลือด ณ จุดเริ่มต้นของการศึกษาพบว่าเมื่อผู้ป่วยมีปริมาณ HBV DNA ในเลือด ≤ 2,000 IU/mL และ qHBsAg < 1,000 IU/mL สามารถทำนายการคงอยู่ในระยะพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยโดยมีความไว (sensitivity) 91.1% ความจำเพาะ (specificity) 95.4% ค่าทำนายผลบวก (positive predictive value, PPV) 87.9% ค่าทำนายผลลบ (negative predictive value, NPV) 96.7% และความเที่ยงตรงของการวินิจฉัย (diagnostic accuracy) 94.3%[18]

ต่อมาการศึกษาของ Liu ในประเทศจีนรวบรวมผู้ป่วยผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจีโนไทป์บีและซี (genotype B, C) ระยะพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย จำนวน 1,529 คน โดยตรวจ qHBsAg ในเลือดและค่า ALT ณ จุดเริ่มต้นของการศึกษา และตรวจติดตามปริมาณ HBV DNA และค่า ALT ทุก 6-12 เดือนเป็นเวลา 18 เดือน พบว่าเมื่อพิจารณา qHBsAg ในเลือด ณ จุดเริ่มต้นของการศึกษาพบว่าเมื่อผู้ป่วยมีปริมาณ HBV DNA ในเลือด < 2,000 IU/mL และ qHBsAg < 1,000 IU/mL สามารถทำนายการคงอยู่ในระยะ inactive carrier โดยมีความไว 71%, ความจำเพาะ 85%, ค่าทำนายผลบวก 83%, ค่าทำนายผลลบ 74% และความเที่ยง

ตรงของการวินิจฉัย 78%[19] ซึ่งน้อยกว่าค่าจากการศึกษาในผู้ป่วยผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจีโนไทป์ดี

นอกจากนี้เมื่อใช้ค่า qHBsAg และปริมาณ HBV DNA ในเลือดในการวินิจฉัยผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยมี multi-variated HR_{adj} ต่อการเกิดมะเร็งตับ, ตับแข็ง และ HBsAg seroclearance ที่ 0.36 (95%CI 0.20-0.63), 0.36 (95%CI 0.23-0.56) และ 6.97 (95%CI 5.21-9.33) ตามลำดับ โดยมี area under ROC curve (AUROC) ในการทำนายการเกิดมะเร็งตับ ตับแข็ง และ HBsAg seroclearance ที่ 0.72, 0.79 และ 0.78 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับการวินิจฉัยโดยใช้ปริมาณ HBV DNA ในเลือด < 2,000 IU/mL สองครั้งห่างกัน 6 เดือน[19]

การศึกษาของ Willem พิจารณาจุดตัดของปริมาณ HBV DNA ในเลือด ≤ 2,000 IU/mL และ qHBsAg ≤ 100 IU/mL ณ จุดเริ่มต้นของการศึกษาที่เพื่อทำนายการคงอยู่ในระยะ inactive carrier พบว่ามีความไว 35% ความจำเพาะ 98% ค่าทำนายผลบวก 97%, ค่าทำนายผล 42% และความเที่ยงตรงของการวินิจฉัย 55% เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้จุดตัดที่ปริมาณ HBV DNA ในเลือด ≤ 2,000 IU/mL และ qHBsAg ≤ 100 IU/mL พบว่ามีความไว 62% ความจำเพาะ 88% ค่าทำนายผลบวก 92% ค่าทำนายผลลบ 53% และความเที่ยงตรงของการวินิจฉัย 71%[20] จะเห็นได้ว่าเมื่อใช้จุดตัดของปริมาณ HBV DNA ในเลือด≤ 2,000 IU/mL และ qHBsAg ≤ 100 IU/mL มีค่าความจำเพาะในการทำนายการคงอยู่ในระยะ inactive carrier ที่ดีกว่า

ปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติ EASL และ AASLD กล่าวถึงกลุ่มผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยที่มี qHBsAg < 1,000 IU/mL ว่ามีโอกาสเกิด HBsAg seroclearance 1-3% ต่อปี[4,5]

ตารางที่ 5 ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) และความเที่ยงตรงของการวินิจฉัย (diagnostic accuracy) ของการใช้ qHBsAg ร่วมกับ HBV DNA เพื่อวินิจฉัยผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยในการศึกษาต่างๆ

Studies	Population	Combined qHBsAg and HBV DNA cut off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Diagnostic accuracy (%)
Brunetto, et al.[18]	HBeAg negative D CHB genotype (N = 209)	Combined single qHBsAg < 1,000 IU/mL and HBV DNA ≤ 2,000 IU/mL	91.1	95.4	94.3
Liu, et al.[19]	HBeAg negative CHB genotype B, C (N = 1,529)	Combined single qHBsAg < 1,000 IU/mL and HBV DNA ≤ 2,000 IU/mL	71	85	78
Willem, et al.[20]	HBeAg negative CHB (N = 292)	Combined qHBsAg ≤ 100 IU/mL and HBV DNA ≤ 2,000 IU/mL	35	98	55

HBeAg; Hepatitis B e-antigen, CHB; Chronic hepatitis B infection, qHBsAg; Quantitative hepatitis B surface antigen, HBV; Hepatitis B virus, IU/ml; International unit per millilitre

HBV core related antigen (HBcrAg)

เนื่องจากตัวชี้วัดที่มีก่อนหน้านี้ได้แก่ HBV DNA และ qHBsAg ไม่สัมพันธ์กับปริมาณ cccDNA ในเซลล์ตับ จึงมีตัวชี้วัดทางชีวภาพใหม่เพื่อแสดงถึงปริมาณ cccDNA ในเซลล์ตับได้แก่ HBV core related antigen (HBcrAg) HBCr Ag ประกอบด้วยโปรตีนที่สร้างจาก preC mRNA 3 ชนิดคือ HBcAg, HBeAg และ core related protein p22 (p22cr) โดยระดับ HBcrAg สัมพันธ์กับระยะของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังโดยผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นบวกมีระดับ HBcrAg มากกว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นลบ[17]

การศึกษาในผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย ได้แก่ การศึกษาของ Barciela พบว่าเมื่อใช้จุดตัดของของระดับ HBcrAg ≤ 3 logIU/mL ณ จุดเริ่มต้นของการศึกษาเพื่อทำนายการคงอยู่ในระยะ inactive carrier พบว่ามีความไว

97.8% ความจำเพาะ 27.3% ค่าทำนายผลบวก 73% ค่าทำนายผลลบ 86% และความเที่ยงตรงของการวินิจฉัย 75% และเมื่อใช้ HBcrAg ≤ 3 logIU/mL ร่วมกับปริมาณ HBV DNA ในเลือด ≤ 2,000 IU/mL มีค่าทำนายผลบวก 86% ค่าทำนายผลลบ 91% และความเที่ยงตรงของการวินิจฉัย 87% โดยความเที่ยงตรงของการวินิจฉัยในจีโนไทป์ A, D, E และ F/H อยู่ที่ 91%, 87%, 94% และ 73% ตามลำดับ[21] ผู้ดำเนินงานวิจัยได้แนะนำว่าอาจใช้ HBcrAg ≤ 3 logIU/mL ร่วมกับปริมาณ HBV DNA ในเลือด ≤ 2,000 IU/mL ในการวินิจฉัยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังระยะ inactive carrier

HBV RNA

cccDNA ในนิวเคลียสของเซลล์ตับเป็นต้นแบบในการแปลรหัสเป็น HBV RNA ดังนั้น HBV RNA จึงเป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพใหม่เพื่อแสดงถึงปริมาณ cccDNA ในเซลล์ตับ โดยมีการศึกษาเพื่อใช้ติดตามการรักษาด้วยยากลุ่ม nucleotide analogs (NAs), interferon และยากลุ่มใหม่ ปัจจุบันHBV RNA สามารถตรวจวัดได้โดยวิธี qualitative real-time RT PCR แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีวิธีการตรวจวัดมาตรฐานและยังไม่มีชุดตรวจจำหน่ายในเชิงพาณิชย์[16,17]

จากการศึกษาของ Liu ศึกษาการใช้ระดับ HBV RNA ในการตรวจติดตามการดำเนินโรคของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง พบว่าระดับ HBV RNA ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นลบมีค่าน้อยกว่าในผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นบวก และมีค่าต่ำสุดในผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยโดยมีค่ามัธยฐาน (median) ที่ 2 log copies/mL (IQR 2.00-3.04) เมื่อใช้ระดับ HBV RNA > 3.39 log copies/mL ร่วมกับ HBsAg > 2.74 log IU/mL เพื่อแยกผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นลบระยะ reactivation และระยะพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยพบว่ามีความไว 56.14% ความจำเพาะ 86.84% ค่าทำนายผลบวก 76.19% ค่าทำนายผลลบ 72.52% และความเที่ยงตรงของการวินิจฉัย 73.68%[22]

ผู้เขียนบทความขอสรุปตัวชี้วัดทางชีวภาพสำหรับการวินิจฉัยผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยดังแสดงในตารางที่ 6 ทั้งนี้การตรวจ HBCrAg ในประเทศไทยยังอยู่ในการตรวจเพื่องานวิจัยเท่านั้น

ตารางที่ 6 ตัวชี้วัดทางชีวภาพสำหรับการวินิจฉัยผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย

Viral biomarkers	Cut off
HBV DNA	HBV DNA ≤ 2,000 IU/mL twice in 6 months
qHBsAg	Combined single qHBsAg <1,000 IU/mL (3 logIU/ml) and HBV DNA ≤ 2,000 IU/mL
HBCrAg	HBCrAg ≤ 3 logIU/ml and HBV DNA ≤ 2,000 IU/mL

HBV; Hepatitis B virus, IU/ml; International unit per millilitre, qHBsAg; Quantitative hepatitis B surface antigen, HBCr Ag; HBV core related antigen

แนวทางการตรวจติดตามในผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย

แนวทางการตรวจติดตามในผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยที่มี HBV DNA < 2,000 IU/mL เป็นดังนี้

- แนวทางเวชปฏิบัติ AASLD 2018[4]
    - o แนะนำการตรวจติดตามค่า ALT และ HBV DNA ทุก 3 เดือนในช่วงปีแรก หลังจากนั้นแนะนำการตรวจติดตามค่า ALT และ HBV DNA ทุก 6-12 เดือน ทั้งนี้สามารถตรวจติดตามเฉพาะค่า ALT ได้กรณีต้องการลดค่าใช้จ่ายและเมื่อพบค่า ALT ผิดปกติจึงเปลี่ยนเป็นการตรวจค่า ALTและ HBV DNA ทุก 3-6 เดือน
    - o ประเมิน HBsAg loss ทุก 1 ปี
    - o สามารถหยุดการตรวจติดตามค่า ALT และ HBV DNA ในกรณีมี HBsAg seroconversion

o แนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งตับในผู้ป่วยที่มีประวัติมะเร็งตับในครอบครัว ผู้ชายอายุมากกว่า 40 ปี ผู้หญิงอายุมากกว่า 50 ปี

- แนวทางเวชปฏิบัติ EASL 2018[5]

o แนะนำการตรวจติดตามค่า ALT ทุก 6-12 เดือน และการตรวจ HBV DNAและการตรวจประเมินค่าพังผืดในตับ (liver fibrosis assessment) ทุก 2-3 ปี

o ในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า HBsAg < 1,000 IU/mL แนะนำการตรวจติดตามค่า ALT ทุก 12 เดือน และการตรวจ HBV DNAและการตรวจประเมินค่าพังผืดในตับ (liver fibrosis assessment) ทุก 3 ปี

o ในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า HBsAg ≥ 1,000 IU/mL แนะนำการตรวจติดตามค่า ALT ทุก 6 เดือน และการตรวจ HBV DNAและการตรวจประเมินค่าพังผืดในตับ (liver fibrosis assessment) ทุก 2 ปี

o กรณี HBV DNA ≥ 2,000 IU/mL แนะนำการตรวจติดตามค่า ALT ทุก 3 เดือนในช่วงปีแรกหลังจากนั้นแนะนำการตรวจติดตามค่า ALT ทุก 6 เดือน และการตรวจ HBV DNAและการตรวจประเมินค่าพังผืดในตับทุก 1 ปีในช่วง 3 ปีแรก หลังจาก 3 ปีแรกแนะนำการตรวจติดตามค่า ALT, HBV DNAและการตรวจประเมินค่าพังผืดในตับเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มี HBV DNA < 2,000 IU/mL

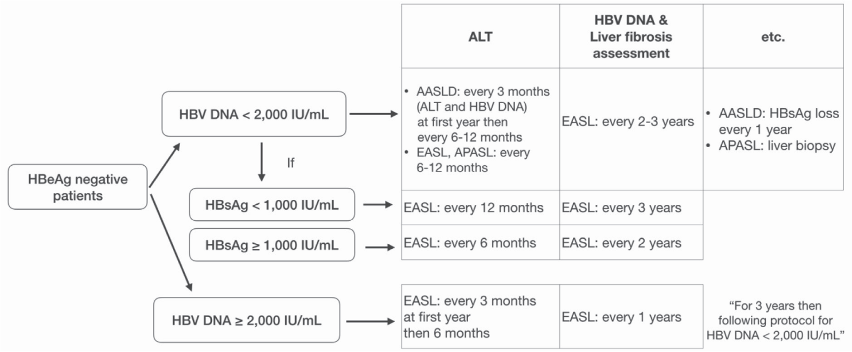
- แนวทางเวชปฏิบัติ APASL 2015[6]

o แนะนำการตรวจติดตามค่า ALT ทุก 6-12 เดือนกรณีค่า ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ และทุก 3 เดือนกรณีค่า ALT ผิดปกติ

o แนะนำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับในกรณีการตรวจพบค่าพังผืดในตับสูงจากการตรวจแบบ non-invasive ค่า ALT ผิดปกติ หรืออายุมากกว่า 35 ปี หรือมีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งตับหรือตับแข็ง

o ค่าพังผืดในตับสูงจากการตรวจแบบ non-invasive ได้แก่ ค่าเฉลี่ย

พังผืดในตับ (mean liver stiffness) ≥ 8 kilopascal (kPa) หรือ AST to platelet ratio index (APRI) ≥ 1.5



ภาพที่ 7 แนวทางการตรวจติดตามในผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อย[4-6]

การเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังระยะ inactive carrier

ปัจจุบันมีเพียงแนวทางเวชปฏิบัติ APASL ที่กล่าวถึงการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับในผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยโดยแนะนำในผู้ป่วยที่พบค่าพังผืดในตับสูงจากการตรวจแบบ non-invasive ค่า ALT ผิดปกติ อายุมากกว่า 35 ปี หรือมีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งตับหรือตับแข็ง และแนะนำเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสกรณีผลการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับพบการอักเสบของตับระดับปานกลางถึงรุนแรงหรือพบค่าพังผืดในตับสูงระดับ C1[6]

ข้อมูลจากการศึกษาของ Duan ศึกษาการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นลบ พบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังระยะ inactive carrier ที่มีปริมาณ HBV DNA ในเลือด < 2,000 IU/mL และค่า ALT ปกติพบพังผืดในตับถึง 36.4% จึงแนะนำให้ประเมินพังผืดในตับด้วยการเจาะ

ตรวจชิ้นเนื้อตับหรือการตรวจพังผืดในตับแบบ non-invasive[23]

การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังระยะ inactive carrier

ปัจจุบันทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังคือการรักษาด้วย pegylated interferon (Peg-IFN) และ nucleotide analogue (NAs) ซึ่งอัตราการเกิด HBsAg seroclearance อยู่ที่ร้อยละ 4 และ 0-3.4 ในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBeAg เป็นลบที่ได้รับการรักษาด้วย Peg-IFN และ NAs ตามลำดับ ดังนั้นในแนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันจึงยังไม่แนะนำให้เริ่มการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังระยะ inactive carrier[24]

ข้อมูลจากการศึกษาการรักษาผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยด้วย peg-IFNและ NAs แสดงทั้งข้อมูลสนับสนุนและคัดค้านการรักษา การศึกษาของ Cao ศึกษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังระยะ inactive carrier 144 คนในประเทศจีน โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย peg-IFN-α2a 180 μg/สัปดาห์ ร่วมกับ adefovir 10 mg/วันเป็นเวลา 96 สัปดาห์ (กลุ่มทดลอง) เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา (กลุ่มควบคุม) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มทดลองมี HBsAg seroclearance คิดเป็นร้อยละ 44.7 เทียบกับ 2.5 ในกลุ่มควบคุมซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)[25] ในขณะที่การศึกษาของ Niet ศึกษาผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยจำนวน 151 คนในประเทศเนเธอร์แลนด์ แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย peg-IFN-α2a 180 μg/สัปดาห์ ร่วมกับ adefovir 10 mg/วัน หรือ peg-IFN-α2a 180 μg/สัปดาห์ ร่วมกับ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 245 mg/วันเป็นเวลา 48 สัปดาห์(กลุ่มทดลอง) เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา (กลุ่มควบคุม) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มทดลองมี HBsAg seroclearance คิดเป็นร้อยละ 4 เทียบกับ 0 ในกลุ่มควบคุมซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ($p < 0.377$)[26]

ปัจจุบันการศึกษาประสิทธิภาพของยากลุ่มใหม่ เช่น กลุ่มป้องกันไวรัสเข้า

เซลล์ (viral entry inhibitor) ยาพุ่งเป้า cccDNA (targeting cccDNA formation) หรือยากระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (boosting host immune response) ได้รับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีตับอักเสบ (chronic hepatitis) และกลุ่มที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยเพื่อหวังการรักษาหายขาดโดยยากลุ่มใหม่ จึงยังต้องรอผลการศึกษาในอนาคตต่อไป[27]

สรุป

ผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยนิยามโดยการตรวจพบ Hepatitis B surface antigen (HBsAg) ในเลือด (HBsAg seropositive) นานกว่า 6 เดือน HBeAgในเลือดให้ผลลบและแอนติบอดีต่อ HBeAg (anti-HBe) ให้ผลบวก โดยมีปริมาณ HBV DNA ในเลือดน้อยกว่า 2,000 IU/มล. ค่า ALT ปกติ และไม่พบหลักฐานของการเกิดพังผืดในตับและตับแข็ง พยากรณ์โรคของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังระยะ inactive carrier พบภาวะแทรกซ้อนคือการเกิดมะเร็งตับและตับแข็งน้อยกว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังกลุ่มอื่น

เพื่อค้นหาผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยจึงมีการศึกษาการใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพอื่นเพื่อวินิจฉัยระยะ inactive carrier โดยแนะนำการใช้ qHBsAg ≤ 1,000 IU/m ร่วมกับปริมาณ HBV DNA ในเลือด ≤ 2,000 IU/mL หรือ HBcrAg ≤ 3 logIU/mL ร่วมกับปริมาณ HBV DNA ในเลือด ≤ 2,000 IU/mL

ปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติจึงยังไม่แนะนำให้เริ่มการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยพาหะไวรัสบีชนิดเชื้อน้อยแต่แนะนำให้ตรวจติดตามค่า ALT ปริมาณ HBV DNA ในเลือด และการตรวจค่าพังผืดในตับ รวมถึงการคัดกรองมะเร็งตับตามข้อบ่งชี้

เอกสารอ้างอิง

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. The Lancet. 2015;386(10003):1546-55.
2. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-Nguanmoo P, Wasitthankasem R, Vichaiwattana P, Klinfueng S, et al. The success of a universal hepatitis B immunization program as part of Thailand's EPI after 22 years' implementation. PloS one. 2016;11(3):e0150499.
3. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sintusek P, Wasitthankasem R, Poovorawan K, Vongpunsawad S, et al. Towards the elimination of viral hepatitis in Thailand by the year 2030. Journal of Virus Eradication. 2020:100003.
4. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560-99.
5. Liver EAFTSOT. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2017;67(2):370-98.
6. Sarin S, Kumar M, Lau G, Abbas Z, Chan H, Chen C, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatology international. 2016;10(1):1-98.
7. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. Jama. 2006;295(1):65-73.
8. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. Journal of gastroenterology and hepatology. 2011;26(4):628-38.
9. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology. 2006;130(3):678-86.
10. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-

based follow-up study. Gastroenterology. 2010;139(2):474-82.
11. Invernizzi F, Viganó M, Grossi G, Lampertico P. The prognosis and management of inactive HBV carriers. Liver International. 2016;36:100-4.
12. Chen YC, Huang SF, Chu CM, Liaw YF. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. Journal of viral hepatitis. 2012;19(2):138-46.
13. Yapali S, Talaat N, Fontana RJ, Oberhelman K, Lok AS. Outcomes of patients with chronic hepatitis B who do not meet criteria for antiviral treatment at presentation. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015;13(1):193-201. e1.
14. Bonacci M, Lens S, Mariòo Z, Londoòo MC, Rodrîguez-Tajes S, Mas A, et al. Anti-viral therapy can be delayed or avoided in a significant proportion of HB eAg-negative Caucasian patients in the Grey Zone. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2018;47(10):1397-408.
15. Zhou K, Wahed AS, Cooper S, Di Bisceglie AM, Fontana RJ, Ghany MG, et al. Phase transition is infrequent among North American adults with e-antigen-negative chronic hepatitis B and low-level viremia. Official journal of the American College of GastroenterologyI ACG. 2019;114(11):1753-63.
16. Mak L-Y, Seto W-K, Fung J, Yuen M-F. New biomarkers of chronic hepatitis B. Gut and liver. 2019;13(6):589.
17. Hadziyannis E, Laras A. Viral biomarkers in chronic HBeAg negative HBV infection. Genes. 2018;9(10):469.
18. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. Gastroenterology. 2010;139(2):483-90.
19. Liu J, Yang HI, Lee MH, Jen CL, Batrla-Utermann R, Lu SN, et al. Serum levels of hepatitis B surface antigen and DNA can predict inactive carriers with low risk of disease progression. Hepatology. 2016;64(2):381-9.
20. Brouwer WP, Chan HL-Y, Brunetto MR, Martinot-Peignoux M, Arends P, Cornberg M, et al. Repeated measurements of hepatitis B surface antigen identify carriers of inactive HBV during long-term follow-up. Clinical Gastroenterology

and Hepatology. 2016;14(10):1481-9. e5.

21. Riveiro-Barciela M, Bes M, Rodríguez-Frías F, Tabernero D, Ruiz A, Casillas R, et al. Serum hepatitis B core-related antigen is more accurate than hepatitis B surface antigen to identify inactive carriers, regardless of hepatitis B virus genotype. Clinical Microbiology and Infection. 2017;23(11):860-7.
22. Liu Y, Jiang M, Xue J, Yan H, Liang X. Serum HBV RNA quantification: useful for monitoring natural history of chronic hepatitis B infection. BMC gastroenterology. 2019;19(1):1-9.
23. Duan M, Chi X, Xiao H, Liu X, Zhuang H. High-normal alanine aminotransferase is an indicator for liver histopathology in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology International. 2021:1-10.
24. Jeng W-J, Lok AS. Should treatment indications for chronic hepatitis B be expanded? Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2020.
25. Cao Z, Liu Y, Ma L, Lu J, Jin Y, Ren S, et al. A potent hepatitis B surface antigen response in subjects with inactive hepatitis B surface antigen carrier treated with pegylated-interferon alpha. Hepatology. 2017;66(4):1058-66.
26. de Niet A, Jansen L, Stelma F, Willemse SB, Kuiken SD, Weijer S, et al. Peg-interferon plus nucleotide analogue treatment versus no treatment in patients with chronic hepatitis B with a low viral load: a randomised controlled, open-label trial. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2017;2(8):576-84.
27. Koffas A, Kumar M, Gill US, Jindal A, Kennedy PT, Sarin S. Chronic hepatitis B: the demise of the 'inactive carrier' phase. Hepatology International. 2021:1-11.

Basic Science Corner

เซลล์มะเร็งในกระแสเลือด (circulating tumor cells) และมะเร็งตับอ่อน (pancreatic ductal adenocarcinoma)

พญ.ธนินี ประสพโภคากร
รศ.ดร.พญ.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ

บทนำ

เซลล์มะเร็งในกระแสเลือด (circulating tumor cells) เป็นส่วนหนึ่งในการเจาะเลือดตรวจมะเร็ง (liquid biopsy) คือเซลล์มะเร็งที่มีการแพร่กระจายจากมะเร็งปฐมภูมิเข้ามาอยู่ในกระแสเลือด การตรวจนี้มีประโยชน์และมีการนำใช้มากขึ้นในการให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็ง โดยช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มต้น การติดตามผลการรักษาโรค การพยากรณ์โรค รวมไปถึงการติดตามการกลับเป็นซ้ำ ในปัจจุบันเริ่มมีการศึกษามากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน (pancreatic ductal adenocarcinoma) เนื่องจากเป็นผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนมักได้รับการวินิจฉัยเมื่อมะเร็งอยู่ในลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายไปแล้ว โดยมีผู้ป่วยมีอัตรารอดชีวิตมัธยฐานสั้นมากเมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น และปัจจุบันยังไม่มีวิธีการตรวจมาตรฐานที่สามารถบ่งบอกได้ว่าผู้ป่วยรายใดมีความเสี่ยงของการแพร่กระจาย หรือมีการแพร่กระจายขนาดเล็กไปแล้วตั้งแต่ระยะเริ่มต้น บทความนี้มี

หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เป้าหมายเพื่อทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องของความสัมพันธ์ระหว่างเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดและผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนและการนำไปใช้ประโยชน์ในทางปฏิบัติ

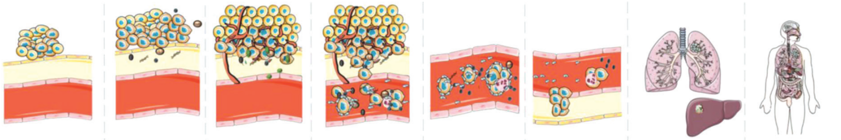
โครงร่างบทความ

การแพร่กระจายของมะเร็ง (metastatic cascade)
การเจาะเลือดตรวจมะเร็ง (liquid biopsy)
เซลล์มะเร็งในกระแสเลือด (circulating tumor cells)
เทคนิคการตรวจเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด
มะเร็งตับอ่อน (pancreatic ductal adenocarcinoma)
เซลล์มะเร็งในกระแสเลือดและความสัมพันธ์กับมะเร็งตับอ่อน

การแพร่กระจายของมะเร็ง (metastatic cascade)

เซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่เกิดจากการแบ่งตัวของเซลล์ที่ผิดปกติซึ่งเกิดจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมภายในเซลล์ ส่งผลลัพธ์ให้เกิดการทำงานผิดพลาดไม่สอดประสานกับการทำงานของร่างกาย โดยเซลล์มะเร็งอาจมีการแพร่กระจายลุกลามจากเซลล์มะเร็งอันดับแรกหรือปฐมภูมิ (primary cancer cell) ไปยังส่วนอื่นๆ ของร่างกาย ระยะการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (metastasis) ไปยังอวัยวะอันดับที่สองหรือทุติยภูมิ โดยผ่านกลไกการการแพร่กระจายของมะเร็ง (metastatic cascade) ดังแสดงในรูปที่ 1[1] ประกอบไปด้วย

1. การเพิ่มจำนวนของเซลล์ (proliferation)
2. การสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis)
3. การลุกลามไปสู่เนื้อเยื่อใกล้เคียง และการบุกรุกของเซลล์มะเร็งเข้าไปในหลอดเลือด (local invasion and intravasation)
4. การอุดตันหลอดเลือด และการมีชีวิตรอดของเซลล์มะเร็ง (embolization and survival)



รูปที่ 1 กลไกการการแพร่กระจายของมะเร็ง (metastatic cascade) ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1

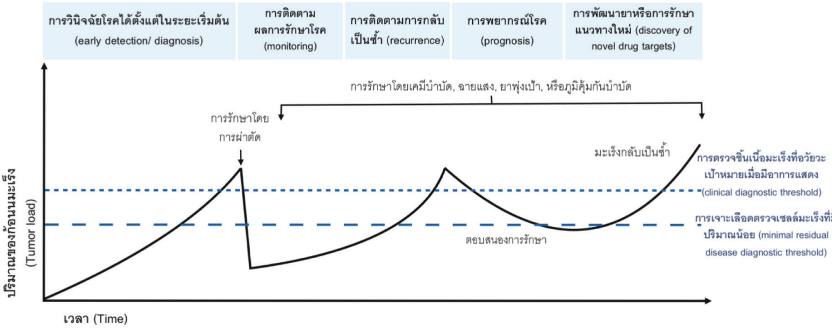
5. การออกนอกหลอดเลือดที่อวัยวะเป้าหมาย (extravasation at targeted organs)

6. การแพร่กระจายของมะเร็งระดับเล็ก (micro-metastasis)

7. การแพร่กระจายของมะเร็งที่อวัยวะอันดับที่สองหรือทุติยภูมิ (macro-metastasis/ metastasis)

การเจาะเลือดตรวจมะเร็ง (liquid biopsy)

การเจาะเลือดตรวจมะเร็ง หรือ liquid biopsy หมายถึงการทดสอบตัวอย่างเลือดเพื่อหาเซลล์มะเร็งจากเนื้องอก และหรือชิ้นส่วนดีเอ็นเอจากเซลล์เนื้องอกที่ล่องลอยอยู่ในกระแสเลือด การตรวจนี้มีประโยชน์ในการให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ 1) ช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มต้น (early detection/ diagnosis) 2) การติดตามผลการรักษาโรค (monitoring) 3) การพยากรณ์โรค (prognosis) 4) การติดตามการกลับเป็นซ้ำ (recurrence) 5) การพัฒนายาหรือการรักษาแนวทางใหม่ (discovery of novel drug targets) เช่น การรักษาภูมิคุ้มกันบำบัดมะเร็ง (cancer immunotherapy) เป็นต้น[2] ดังแสดงกราฟในรูปที่ 2



รูปที่ 2 ประโยชน์และการนำมาใช้ของการเจาะเลือดตรวจมะเร็งตามระยะเวลาการดำเนินโรคมะเร็ง ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3

ขั้นตอนการเจาะเลือดตรวจมะเร็งทำได้โดยการเจาะเลือดผู้ป่วยโดยเฉลี่ยปริมาณ 8-10 มิลลิลิตรเพื่อตรวจหามะเร็ง โดยการนำเลือดตัวอย่างมาปั่นแยกชั้นพลาสมาและจึงนำมาตรวจแยกหาเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ โดยการผ่านกรรมวิธีเทคนิคการตรวจหาเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด โดยอาศัยคุณสมบัติทางกายภาพและคุณสมบัติทางชีวภาพ เพื่อให้สามารถตรวจพบเซลล์หรือดีเอ็นเอของเซลล์มะเร็งในปริมาณน้อยได้ ทั้งยังรายงานผลได้อย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยจึงได้รับการรักษาได้ทันท่วงที ตัวอย่างของวิธีการตรวจนี้ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยา (Food and Drugs Administration; FDA) ได้แก่ การนำมาใช้ในการวางแผนการรักษามะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC) ระยะลุกลามชนิดที่มีการกลายพันธุ์ของยีน Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)[4] ด้วยยารักษามะเร็งแบบเฉพาะจุด (targeted therapy) ซึ่งเป็นยารักษามะเร็งชนิดที่ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรง การรักษาวิธีนี้จึงมีประสิทธิภาพสูงและผลข้างเคียงต่ำ จากการได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาดังกล่าว ปัจจุบันในทางเวชปฏิบัติตามมาตรฐานจึงมีการนำการเจาะเลือดตรวจมะเร็งมาใช้เป็น predictive marker สำหรับเลือกการรักษาแบบมุ่งเป้าหรือยารักษามะเร็งแบบเฉพาะจุด

ส่วนการใช้การเจาะเลือดตรวจมะเร็งเพื่อประโยชน์ด้านอื่น ได้แก่ การช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มต้น การติดตามผลการรักษาโรค และการติดตามการกลับเป็นซ้ำ กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาต่อไป

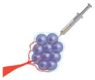
การเปรียบเทียบระหว่างการวินิจฉัยโรคโดยการตรวจชิ้นเนื้อที่อวัยวะเป้าหมาย (tissue biopsy) กับการการเจาะเลือดตรวจมะเร็ง พบว่ามีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันกล่าวคือ การเจาะเลือดตรวจมะเร็งหรือเซลล์มะเร็งเป็นวิธีที่ non-invasive ปลอดภัยจากความเสี่ยงของการทำหัตถการ และข้อดีสำคัญคือแพทย์สามารถตรวจติดตามได้บ่อยครั้ง ในแต่ละช่วงเวลาการดำเนินโรคของมะเร็ง ดังแสดงในตารางที่ 1[5] แต่ปัจจุบันการเจาะเลือดตรวจมะเร็งที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยา (Food and Drugs Administration; FDA) ยังไม่เป็นที่แพร่หลาย และยังจำกัดอยู่เพียงมะเร็งบางชนิด ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งปอดชนิดที่เซลล์ขนาดไม่เล็ก และมะเร็งต่อมลูกหมากดังยกตัวอย่างไปข้างต้น[4]

การเจาะเลือดตรวจมะเร็ง สามารถตรวจได้หลายอย่าง อาทิเช่น

1. ชิ้นส่วนของสารพันธุกรรมมะเร็งในกระแสเลือด (circulating tumor DNA หรือ ctDNA)
2. เซลล์มะเร็งในกระแสเลือด (circulating tumor cells)
3. เวสิเคิลภายนอกเซลล์ (extracellular vesicles; EVs) แบ่งเป็นสามชนิดหลักๆ คือ
    3.1 exosomes มีขนาดประมาณ 20-150 นาโนเมตร
    3.2 microvesicles มีขนาดประมาณ 50-1000 นาโนเมตร
    3.3 apoptotic bodies มีขนาดประมาณ 50-4000 นาโนเมตร
4. Tumor-derived proteins
5. Tumor-educated platelet

ในบทความนี้จะกล่าวถึงเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด (circulating tumor

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบระหว่าง tissue biopsy และ liquid biopsy ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข[5,6]

การตรวจชิ้นเนื้อที่อวัยวะเป้าหมาย (tissue biopsy) 	**การเจาะเลือดตรวจมะเร็ง (liquid biopsy)**
วิธีมาตรฐานและได้รับการรับรอง (clinically validated)	ยังได้รับการรับรองเพียงบางอย่าง (clinical practice rules are not yet established)
มีความเสี่ยงของการทำหัตถการ และเป็นหัตถการ invasive	เป็นวิธีการ non-invasive
ต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการทำหัตถการ เช่น ศัลยแพทย์ แพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหาร	ต้องใช้ห้องปฏิบัติการและเทคนิคการแพทย์ที่สามารถตรวจเซลล์มะเร็งได้
ขั้นตอนการตรวจซ้ำทำได้ยากกว่า เนื่องจากต้องเตรียมตัวสำหรับหัตถการ (difficult to repeat)	ขั้นตอนการตรวจซ้ำทำได้ง่ายกว่า (easily repeated)
การประเมินเพียงครั้งแรกครั้งเดียวทำให้ไม่สามารถติดตามเรื่อง tumor evolution ได้ (one-time assessment; not assess into tumor evolution)	การตรวจติดตามได้หลายครั้งทำให้ติดตามเรื่อง tumor evolution ได้ (multiple times insight for tumor evolution)
ไม่สามารถประเมิน tumor heterogeneity	การตรวจติดตามได้หลายครั้งอาจมีศักยภาพในการประเมิน tumor heterogeneity ในขณะที่มะเร็งมีการดำเนินโรคไปด้วย
กรณีตรวจชิ้นเนื้อจากมะเร็งปฐมภูมิ จะไม่สามารถประเมินได้ว่ามะเร็งมีการแพร่กระจายไปอวัยวะทุติยภูมิร่วมด้วยหรือไม่ (failure to detect metastasis at distant sites)	อาจช่วยบอกระยะของโรคได้ว่ามะเร็งมีการแพร่กระจาย (Offers a more comprehensive picture of disease) ซึ่งอยู่ในระหว่างการศึกษา
ไม่สามารถใช้ในการติดตามผลการรักษาโรค การพยากรณ์โรค และการติดตามการกลับเป็นซ้ำ (impractical for periodic monitoring of treatment responsiveness)	สามารถใช้ในการติดตามผลการรักษาโรค การพยากรณ์โรค และการติดตามการกลับเป็นซ้ำ (real-time monitoring for drug responsiveness and resistance)

cells) และความสัมพันธ์กับมะเร็งตับอ่อน (pancreatic ductal adenocarcinoma)

เซลล์มะเร็งในกระแสเลือด (Circulating tumor cells; CTCs)

เซลล์มะเร็งในกระแสเลือด คือเซลล์มะเร็งที่มีการแพร่กระจายจากมะเร็งปฐมภูมิเข้ามาอยู่ในกระแสเลือด เกิดขึ้นเมื่อเซลล์มะเร็งบางส่วนเกิดการหลุดออกจากเซลล์มะเร็งอันดับแรก (primary cancer cell) เข้าสู่กระแสเลือด และมีการบุกรุกของเซลล์มะเร็งเข้าไปในหลอดเลือด ไหลเวียนไปตามกระแสเลือดก่อนมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆของร่างกาย ทำให้ส่วนนั้นของร่างกายกลายเป็นเซลล์มะเร็งเหมือนเซลล์มะเร็งอันดับแรก[2] การตรวจพบเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดแสดงถึงการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง โดยเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดพบว่ามีจำนวนน้อยมากเมื่อเทียบกับเซลล์เม็ดเลือดขาว โดยพบเพียง 1 เซลล์ต่อเซลล์เม็ดเลือดขาว 10^7 เซลล์ในกระแสเลือด (peripheral blood) เซลล์มะเร็งในกระแสเลือดมีขนาดใหญ่กว่าเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง และเกล็ดเลือด คือมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 15-20 ไมโครเมตร (ไมครอน) ส่วนเซลล์เม็ดเลือดขาวมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 10-15 ไมครอน เซลล์เม็ดเลือดแดงมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 6-8 ไมครอน และเกล็ดเลือดมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 2-3 ไมครอน[7]

การตรวจหาเซลล์มะเร็งที่อยู่ในกระแสเลือด เป็นการตรวจที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) สามารถตรวจได้แม้มีเซลล์มะเร็งเพียงเซลล์เดียว โดยกรณีการตรวจเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดควบคู่ไปกับการตรวจด้วยวิธีการมาตรฐานอื่นในเวชปฏิบัติมาตรฐาน ได้แก่ การตรวจโดยภาพรังสีวินิจฉัย เอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า จะสามารถให้รายละเอียดข้อมูลของโรคได้มากขึ้น ทั้งยังช่วยประเมินภาระของโรค (burden of disease) ได้เพิ่มขึ้นด้วย นอกจากนี้การตรวจเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดมีขั้นตอนการตรวจที่ใช้เวลาไม่นาน สามารถทราบผลเร็ว

และสามารถตรวจซ้ำได้โดยการเจาะเลือดแบบ minimally invasive เพื่อวางแผนประกอบการตัดสินใจให้การรักษาของแพทย์ ในปัจจุบันทางเวชปฏิบัติมาตรฐานยังมีการใช้การเจาะเลือดตรวจมะเร็งเฉพาะในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็กระยะลุกลามชนิดเพื่อหาการกลายพันธุ์ของยีน EGFR[8] ส่วนการนำมาใช้ประกอบการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่น ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเต้านมและมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น เริ่มมีการศึกษามากขึ้น และยังอยู่ในระหว่างการติดตามผลลัพธ์ของการศึกษาต่อไป[9]

เทคนิคการตรวจเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด

เทคนิคการตรวจหาเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดในตัวอย่างเลือดอาศัยคุณสมบัติทางกายภาพ (Physical properties) เช่น ขนาด ความหนาแน่นประจุไฟฟ้า และการเปลี่ยนแปลงของรูปร่าง และคุณสมบัติทางชีวภาพ (Biological properties) เช่น โปรตีนที่แสดงออกบนผิวเซลล์ และความสามารถในการลุกลามของเซลล์มะเร็ง[10]

ตัวอย่างเทคนิคที่อาศัยคุณสมบัติทางกายภาพ ได้แก่

1. Isolation by Size of Epithelial Tumor cells (ISET) ทำโดยนำตัวอย่างเลือดมากรองผ่านเยื่อที่ประกอบด้วยรูขนาด 8 ไมครอน เนื่องจากเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดมีขนาดใหญ่กว่าเซลล์เม็ดเลือด เซลล์มะเร็งในกระแสเลือดจึงไม่สามารถผ่านเยื่อ และถูกยืนยันว่าเป็นเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดโดยดูลักษณะรูปร่างผ่านกล้องจุลทรรศน์ต่อไป วิธีนี้มีข้อเสีย ได้แก่ เซลล์มะเร็งในกระแสเลือดที่มีขนาดเล็กจะถูกกรองผ่านเยื่อไปด้วย และมีเซลล์เม็ดเลือดขาวบางส่วนไม่ถูกกรองผ่านเยื่อ[11]

2. Density gradient centrifugation โดยคุณสมบัติทางกายภาพของเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดมีความแปรผันไปในแต่ละเซลล์ และพบว่ามีรายงานว่ากระบวนการ epithelial-mesenchymal transition (EMT) ทำให้ขนาดและ

รูปร่างของเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดเปลี่ยนแปลงไป วิธีนี้มีจึงข้อเสียคืออาจสูญเสียเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดบางส่วน

3. Dielectrophoretic field-flow fractionation (DEP-FFF) อาศัยหลักการที่ว่าเซลล์ที่มีคุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์และขนาดต่างกัน จะตอบสนองต่อสนามไฟฟ้าต่างกัน[12]

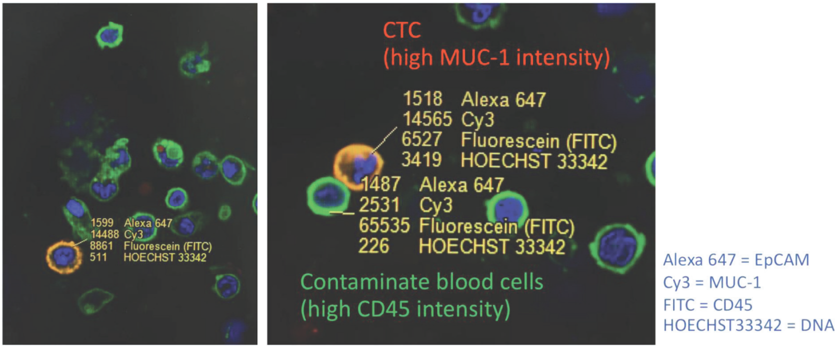
4. วิธีอื่นๆ ที่อาศัยความรู้ทางกลศาสตร์ของของไหลที่มีปริมาตรน้อย (microfluidics) ซึ่งส่วนมากจะอาศัยหลักการที่ว่าเซลล์ที่มีขนาดต่างกัน เมื่อไหลอยู่ในช่องขนาดเล็กจะมีแรงมากระทำที่ต่างกัน

ตัวอย่างเทคนิคที่อาศัยคุณสมบัติทางชีวภาพ ส่วนใหญ่จะใช้ antibody จับกับ marker proteins ของเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด ได้แก่

1. CellSearch System เป็นเทคนิคที่ได้รับการรับรองจาก US FDA โดยการใช้ Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM)-Antibodies และ cytokeratin 8, 18, 19-Antibodies ในการคัดเลือกเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด และใช้ CD45 ซึ่งเป็น antigen ที่จำเพาะต่อเซลล์เม็ดเลือดขาวในการแยกเอาเม็ดเลือดขาวออก และใช้ 4’,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) ซึ่งเป็นสีย้อมนิวเคลียสในการยืนยันว่าเป็นเซลล์[10]

2. Antigen characterization by fluorescence antibodies โดยใช้ fluorescent-tagged antibody ต่อ EpCAM และ cytokeratins ในการคัดเลือก CTCs และใช้ CD45 antibody ในการแยกเอาเซลล์เม็ดเลือดขาวออกไป[13] โดยวิธีนี้มีข้อดี คือ นอกจากจะสามารถดูการติดสี fluorescence ของเซลล์ได้แล้ว ยังสามารถดูลักษณะรูปร่างของเซลล์ เพื่อประกอบในการตัดสินและยืนยันว่าเซลล์นั้นเป็นเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดได้อีกด้วย ดังแสดงในรูปที่ 3

3. Quantitative RT-PCR ใช้ในการตรวจการแสดงออกของ mRNA ที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด แล้วใช้ cutoff value ในการตัดสินว่าพบเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดในตัวอย่างชีวภาพหรือไม่ ข้อเสียของวิธีนี้คือไม่สามารถ



รูปที่ 3 การผลย้อมเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด พบว่าย้อมสีติด Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) และ Mucin 1 cell surface associated (MUC1) โดยย้อมสีไม่ติด CD45 จากการตรวจโดยกล้องจุลทรรศน์ฟลูออเรสเซนต์ (fluorescent microscopy)

บอกได้ว่า mRNA ที่ตรวจพบอยู่ในเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดจริงหรือไม่ และเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดอาจมีการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีน ดังเช่นในกระบวนการ EMT ทำให้ตรวจวัดปริมาณเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดได้น้อยกว่าความเป็นจริง[14]

4. CytoQuest System เป็นระบบการตรวจหาเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดโดยใช้ microfluidic chip ที่ฉาบด้วย antibody จับกับ marker บนเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด ได้แก่ EpCAM แล้วย้อมด้วย fluorochrome-conjugated antibodies ได้แก่ anti-CK, anti-CD45 และสีย้อมนิวเคลียส Hoechst แล้วนำไปส่องดูด้วย fluorescent microscope เพื่อยืนยันว่าเป็นเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด[15]

มะเร็งตับอ่อน (pancreatic ductal adenocarcinoma)

ปัจจุบันข้อมูลของ Global Cancer Statistics (GLOBOCAN 2018) พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งตับอ่อน 458,918 รายต่อปี โดยจัด

เป็น 2.5% ของการวินิจฉัยมะเร็งทั้งหมด ขณะเดียวกันพบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตจากมะเร็งตับอ่อนมากถึง 432,242 รายต่อปี จัดเป็น 4.5% ของผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็ง[16,17] โดยจัดการสาเหตุการเสียชีวิตจากมะเร็งเป็นอันดับ 4 ของประเทศสหรัฐอเมริกา[18] ระยะของโรคมะเร็งตับอ่อนแบ่งตาม American Joint Committee on Cancer (AJCC) และ TNM staging แบ่งเป็น 4 ระยะ โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วยเท่ากับ 20%, 8% และ 2% ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะที่ 1 ระยะที่ 2-3 และระยะที่ 4 ตามลำดับ[19] ซึ่งนับเป็นอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำมากเมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่นๆ และจากข้อมูลของ Cancer Research UK พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม resectable stage มีเวลารอดชีวิตมัธยฐาน (Median survival time) เท่ากับ 11-20 เดือน ส่วนผู้ป่วยกลุ่มระยะลุกลามเฉพาะที่หรือมีโอกาสผ่าตัดได้ มีเวลารอดชีวิตมัธยฐานเท่ากับ 6-11 เดือน[20] และผู้ป่วยกลุ่มระยะแพร่กระจายมีเวลารอดชีวิตมัธยฐานเฉลี่ย 6 เดือนในกรณีได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามมาตรฐาน[21,22]

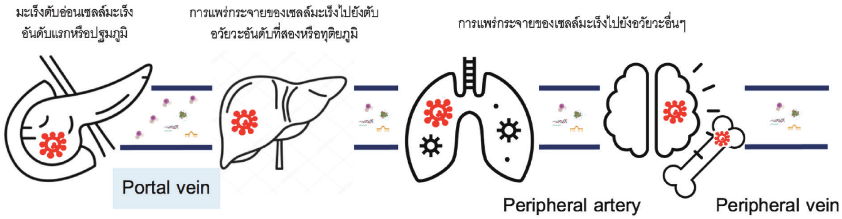
ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนมากกว่า 50% มักได้รับการวินิจฉัยโรคเมื่อมะเร็งอยู่ในลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced) และระยะแพร่กระจาย (metastasis) ไปแล้ว มีผู้ป่วยเพียง 7% ที่ได้รับการวินิจฉัยเมื่อมะเร็งอยู่ในระยะที่ 1[23] ทั้งนี้เนื่องจากมะเร็งตับอ่อนระยะแรกจะไม่แสดงอาการ จากการศึกษาในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2548 ถึง พ.ศ. 2554 การพยากรณ์ของโรคก็เป็นไปในทำนองเดียวกัน โดยพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 3 ปี เท่ากับ 24% และ 6% ตามลำดับ โดยมีค่ากลางของการรอดชีวิตเพียง 5.1 เดือน[24]

การรักษามะเร็งตับอ่อนขึ้นกับระยะของโรค โดยแบ่งเป็น resectable stage (AJCC stage I, II) และ unresectable stage (AJCC stage III, IV) โดยในกลุ่ม resectable stage รักษาได้โดยการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออก และพิจารณารักษาต่อด้วยการให้ยาเคมีบำบัด (adjuvant chemotherapy) หรือการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงรักษา (chemoradiotherapy) โดยพิจารณาในผู้ป่วย

แต่ละราย เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับอ่อนภายหลังการผ่าตัด[25] ส่วนการรักษาในกลุ่ม unresectable stage รักษาหลักโดยการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อประคองระยะของโรค (palliative chemotherapy) เพื่อชะลอการดำเนินโรคและเพิ่มเวลาที่ควบคุมมะเร็งได้ (progression free survival) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งคือกลุ่มที่มีโอกาสผ่าตัดได้ (potentially resectable) ที่มีสภาวะร่างกายที่เหมาะสมคือ performance status จาก Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score ที่ระดับ 0-1 มีการศึกษาว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อช่วยลดระยะของโรคก่อนการรักษาโดยการผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) โดยมีเป้าหมายเพื่อ 1) เพิ่มโอกาสในการผ่าตัดและไม่เหลือเซลล์มะเร็งบริเวณของของก้อน (R0 resection, or margin-free resection) 2) ลดขนาดของก้อนก่อนจนสามารถให้การรักษาโดยการผ่าตัดได้ 3) รักษาการแพร่กระจายขนาดเล็ก (micro-metastasis) ในระยะแรกของโรค และ 4) ลดความเสี่ยงที่มะเร็งกระจายไปส่วนของช่องท้องในระหว่างการผ่าตัด และการรักษาโดย neoadjuvant chemotherapy สามารถช่วยแยกผู้ป่วยที่ไม่น่าได้รับประโยชน์จากการผ่าตัดได้อีกด้วย โดยผู้ป่วยที่ให้ยาเคมีบำบัดแล้วอาการทรุดลง หรือโรคแพร่กระจายไปเร็ว ไม่เหมาะกับการรักษาโดยการผ่าตัดก้อนมะเร็งออก[26]

ในปัจจุบัน การวินิจฉัยโรคในระยะแรกและการพยากรณ์การดำเนินโรคว่ามีการแพร่กระจายขนาดเล็ก หรือการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น “ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการตรวจมาตรฐานที่สามารถบ่งบอกได้ว่าผู้ป่วยรายใดมีความเสี่ยงของการแพร่กระจาย หรือมีการแพร่กระจายขนาดเล็กไปแล้วตั้งแต่ระยะเริ่มต้น” โดยการดำเนินโรคของมะเร็งตับอ่อน พบว่าตับเป็นอวัยวะที่มีการแพร่กระจายไปบ่อยที่สุด เพราะระบบไหลเวียนโลหิต มีการไหลของเลือดจากตับอ่อนผ่านไปยังตับ โดยเซลล์มะเร็งผ่านไปทางหลอดเลือดเส้นแรกคือหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein) ก่อนมีการแพร่กระจายไปยังตับ มีศึกษาพบว่ามะเร็งตับอ่อนระยะแพร่กระจาย มีการแพร่กระจายไปยังตับ 80% และอวัยวะที่พบการแพร่กระจายรองลงมา คือ เยื่อหุ้มช่อง

ท้อง ปอด ต่อมน้ำเหลือง กระดูก และต่อมหมวกไต[27] ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4 มะเร็งตับอ่อนเป็นมะเร็งปฐมภูมิ มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังตับเป็นมะเร็งทุติยภูมิ โดยเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดผ่านไปทางหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein) ก่อนผ่านทางหลอดเลือดอื่นๆในร่างกายและมะเร็งแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข[27]

เซลล์มะเร็งในกระแสเลือดและความสัมพันธ์กับมะเร็งตับอ่อน

การตรวจเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับอ่อนเริ่มมีการศึกษาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 เป็นการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนทุกระยะจำนวน 172 รายในประเทศเยอรมัน โดยพบอัตราการตรวจเซลล์มะเร็งร้อยละ 34 โดยวิธีการตรวจ density gradient separation[28] จากนั้นมีการศึกษาเพิ่มมากขึ้น โดยวิธีการตรวจเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดโดยวิธีต่างๆ พบว่าอัตราการตรวจเซลล์มะเร็งพบอยู่ระหว่างร้อยละ 11-95[29,30] การศึกษาลำดับถัดมา โดยการนำเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดมาใช้ประโยชน์ในการพยากรณ์โรค จากการศึกษาโดยการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ของความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตทั้งหมด (overall survival; OS) และระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคมะเร็ง (progression free survival; PFS) กับจำนวนเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด ในปี พ.ศ. 2557 พบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนจำนวน 623 ราย แบ่งเป็นกลุ่มตรวจพบเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด 268 ราย และกลุ่มตรวจไม่พบเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด 355 ราย พบว่าผู้ป่วยที่

ตรวจพบเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดมีระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคมะเร็งสูงกว่ากลุ่มตรวจไม่พบ (hazard ratio (HR) 1.89, 95% confidence interval (CI) = 1.25-4.00, $p < 0.001$) และมีอัตราการรอดชีวิตทั้งหมดสูงกว่ากลุ่มตรวจไม่พบ (HR 1.23, 95%CI = 0.88-2.08, $p < 0.001$)[31]

จากนั้นจึงเริ่มมีการศึกษาการตรวจเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลโดยวิธีการต่างๆ เช่น การตรวจระหว่างการผ่าตัดมะเร็ง (Intraoperation) หรือการตรวจโดยวิธีการส่องกล้องอัลตราซาวด์ เนื่องจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลเป็นหลอดเลือดเส้นแรกที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งก่อนการแพร่กระจายไปยังตับดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น พบว่าผลการศึกษาในปี พ.ศ. 2558 เปรียบเทียบจำนวนเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลและหลอดเลือดดำส่วนปลาย (peripheral blood) ในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนแต่ละระยะจำนวนผู้ป่วย 18 ราย โดยการตรวจเลือดจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลโดยวิธีการส่องกล้องอัลตราซาวด์ และใช้เข็ม fine needle aspiration (FNA) ดูดเลือดจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลผ่านทางตับ (Endoscopic ultrasound; EUS-guided transhepatic portal venous sampling) พบว่าค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลและเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำส่วนปลายเท่ากับ 118.4 เซลล์ต่อเลือด 7.5 มิลลิลิตร (มล.) และ 0.8 เซลล์ต่อเลือด 7.5 มล. ตามลำดับ ($p < 0.1$) ในการศึกษาไม่พบภาวะแทรกซ้อนภายหลังการทำหัตถการ[32] นอกจากนี้การศึกษาในปี พ.ศ. 2559 สอดคล้องไปในทางเดียวกัน พบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน 41 ราย มีค่าเฉลี่ยจำนวนเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลและเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำส่วนปลายเท่ากับ 313.4 เซลล์ต่อเลือด 7.5 มล. และ 92.0 เซลล์ต่อเลือด 7.5 มล. ตามลำดับ ($p = 0.0013$) และจำนวนเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลที่มากกว่าค่า cutoff value 112 เซลล์ต่อเลือด 2 มล. สามารถทำนายการแพร่กระจายของมะเร็งตับอ่อนไปยังตับภายในระยะเวลา 6 เดือนภายหลังการผ่าตัดมะเร็งตับอ่อนได้อีกด้วย[33]

การศึกษาหลังจากนั้นในปี พ.ศ. 2563 ที่ผ่านมา ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะที่ II-IV 14 ราย ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี 2 ราย และผู้ป่วยมะเร็งแอมพูลลารี่ 1 รายพบว่ามีค่าเฉลี่ยจำนวนเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลและเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำส่วนปลายเท่ากับ 118.4 เซลล์ต่อเลือด 7.5 มล. และ 0.7 เซลล์ต่อเลือด 7.5 มล. ตามลำดับ โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่สามารถรักษาได้โดยการผ่าตัดจำนวน 5 รายมีค่าเฉลี่ยของเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยไม่ผ่าตัดไม่ได้จำนวน 12 ราย เท่ากับ 85 เซลล์ต่อเลือด 7.5 มล. และ 132 เซลล์ต่อเลือด 7.5 มล. ตามลำดับ (p = 0.575) จุดเด่นของการศึกษานี้คือมีการติดตามผลลัพธ์หลักของผู้ป่วยเป็นระยะเวลานานถึง 3.5 ปี ณ วันที่วิเคราะห์ผลลัพธ์ของการศึกษาผู้ป่วยทุกรายเสียชีวิตแล้ว โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยของเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลที่น้อยกว่า 185 เซลล์ต่อเลือด 7.5 มล. มีอัตราการรอดชีวิตทั้งหมดสูงกว่ากลุ่มที่เซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลที่มากกว่า 185 เซลล์ต่อเลือด 7.5 มล.อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือระยะเวลา 75.8 สัปดาห์ และ 29.5 สัปดาห์ ตามลำดับ (p = 0.021) นอกจากนี้การวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) พบว่ามีเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูงอัตราการรอดชีวิตทั้งหมดต่ำ (HR 1.004, 95%CI = 1.0001-1.0008, p = 0.044)[34]

ส่วนการศึกษาในประเทศไทยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ปี พ.ศ. 2564 ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะที่ยังไม่มีการลุกลาม คือระยะที่ I-III จำนวน 26 ราย พบว่ามีอัตราการตรวจพบเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดร้อยละ 92 และ 80 จากการตรวจจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลและหลอดเลือดดำส่วนปลายตามลำดับ และพบว่ามีค่าเฉลี่ยของจำนวนเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลและเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำส่วนปลายเท่ากับ 69.1 เซลล์ต่อเลือด 8 มล. และ 16.6 เซลล์ต่อเลือด 8 มล. ตามลำดับ ในการศึกษานี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่มะเร็งมีการลุกลามไปยังหลอดเลือดดำ superior mesenteric vein (SMV) มีจำนวนเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่ไม่มีการลุกลาม

ไปยังหลอดเลือดดำ SMV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือมีค่าเฉลี่ยจำนวนเซลล์มะเร็ง 98.9 เซลล์ต่อเลือด 8 มล. และ 8.3 เซลล์ต่อเลือด 8 มล. ตามลำดับ (p = 0.04) การศึกษานี้ยังอยู่ในระหว่างการเก็บข้อมูล โดยการวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้น (preliminary analysis) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยของเซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลที่น้อยกว่า 30 เซลล์ต่อเลือด 8 มล. มีอัตราการรอดชีวิตทั้งหมดสูงกว่ากลุ่มที่เซลล์มะเร็งจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลที่มากกว่า 30 เซลล์ต่อเลือด 8 มล. คือระยะเวลา 336.0 วัน และ 192.5 วัน ตามลำดับ (p = 0.14)[35]

รายละเอียดของแต่ละการศึกษาแสดงความสัมพันธ์ของเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดจากการตรวจจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลและมะเร็งตับอ่อน ดังแสดงในตารางที่ 2

สรุป

ปัจจุบันการเจาะเลือดตรวจมะเร็ง (liquid biopsy) และเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด (circulating tumor cells) มีการนำมาใช้มากขึ้นในทางปฏิบัติเพื่อให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่างๆ ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนเป็นหนึ่งในมะเร็งที่สามารถวินิจฉัยได้ในระยะที่ช้า และมีอัตรารอดชีวิตมัธยฐานสั้นมากเมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น จึงมีการโอกาสได้รับประโยชน์จากการนำเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดมาช่วยในการดูแลผู้ป่วย โดยการผลการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าอัตราการตรวจพบเซลล์มะเร็งในกระแสเลือด และจำนวนเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดที่เพิ่มมากขึ้นสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตทั้งหมด และระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคมะเร็งในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน ทั้งนี้ยังต้องติดตามการศึกษาต่อไปในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นเพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติต่อไป

ตารางที่ 2 การศึกษาความสัมพันธ์ของเซลล์มะเร็งในกระแสเลือดจากการตรวจจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลกับมะเร็งตับอ่อนและกลุ่มมะเร็งท่อน้ำดี

การศึกษา, พ.ศ.	ประเทศ	ชนิดของมะเร็ง (จำนวน)	การเปรียบเทียบกับ peripheral venous blood	วิธีการตรวจ portal venous blood	วิธีการตรวจเซลล์มะเร็งในเลือด	ร้อยละของอัตราการตรวจพบเซลล์มะเร็งในเลือด	ผลลัพธ์หลัก/ระยะเวลาการศึกษา (เดือน)	ผลการศึกษา
1. Gall et al., 2014[36]	อังกฤษ	มะเร็งตับอ่อน[12]	ไม่มี	ระหว่างการผ่าตัดมะเร็ง (Intraoperation)	CellSearch®	92	OS, PFS[14]	CTC+ แนวโน้ม OS สั้นกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ
2. Bissolati et al., 2014[14]	อิตาลี	มะเร็งตับอ่อน (20)	มี	ระหว่างการผ่าตัดมะเร็ง (Intraoperation)	CellSearch®	45 (PV 40, PP20)	OS, PFS[36]	CTC+ ไม่สัมพันธ์กับ OS, PFS CTC+ แนวโน้มพบมี liver metastasis มากกว่า
3. Catenacci et al., 2015[32]	อเมริกา	มะเร็งตับอ่อน (14) มะเร็งท่อน้ำดี (2) มะเร็ง แอมพูลลารี่ (1) IPMN (1)	มี	ส่องกล้องอัลตราซาวด์ (EUS)	CellSearch®	PV 100, PP 22	NA	PV CTC สูงกว่า PP CTC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวน CTC+ สูง แนวโน้มพบมี liver metastasis มากกว่า
4. Tien et al., 2016[33]	จีน	มะเร็งตับอ่อน (41) มะเร็งแอมพูลลารี่ (15) มะเร็งท่อน้ำดี (2) มะเร็งลำไส้เล็ก (1)	มี	ระหว่างการผ่าตัดมะเร็ง (Intraoperation)	CMX platform (Taiwan)	PV 58, PP 39	Liver metastasis (12)	PV CTC สูงกว่า PP CTC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวน CTC+ สูง แนวโน้มพบมี liver metastasis มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
5. Liu., 2018[37]	จีน	มะเร็งตับอ่อน (29) (ลุกลามเฉพาะที่ 16, แพร่กระจาย 13)	มี	ส่องกล้องอัลตราซาวด์ (EUS)	CellBridge® CD45 depletion and EpCAM or CK19 IF	PV 100, PP 54	Liver metastasis (12)	PV CTC สูงกว่า PP CTC อย่างมีนั ยสำคัญทางสถิติ จำนวน CTC+ สูง แนวโน้มพบมี liver metastasis มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 (ต่อ)

การศึกษา, พ.ศ.	ประเทศ	ชนิดของมะเร็ง (จำนวน)	การเปรียบเทียบกับ peripheral venous blood	วิธีการตรวจ portal venous blood	วิธีการตรวจเซลล์มะเร็งในเลือด	ร้อยละของอัตราการตรวจพบเซลล์มะเร็งในเลือด	ผลลัพธ์หลัก/ระยะเวลาการศึกษา (เดือน)	ผลการศึกษา
6. Buscail et al., 2019[38]	ฝรั่งเศส	มะเร็งตับอ่อน (22) IPMN (8) กลุ่มเปรียบเทียบ (28)	มี	ระหว่างการผ่าตัดมะเร็ง (Intraoperation)	CellSearch® RosetteSep®-based GPC1-positive exosomes	PV 45, PP 10 (ร่วมกับตรวจ exosome 100)	OS, PFS (12)	จำนวน PV CTC+ สูง สัมพันธ์กับ OS, PFS ที่สั้นลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
7. Tao et al., 2019[27]	จีน	มะเร็งตับอ่อน (24) มะเร็งแอมพูลลารี่ (8) มะเร็งลำไส้เล็ก (5) มะเร็งท่อน้ำดี (2)	มี	ระหว่างการผ่าตัดมะเร็ง (Intraoperation)	Flow cytometry	100	การแพร่กระจายของมะเร็งหลังการผ่าตัด (12)	PV CTC สูงกว่า PP CTC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวน CTC+ สูง แนวโน้มพบมะเร็งแพร่กระจายหลังการผ่าตัดมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
8. Chapman et al., 2020[34]	อเมริกา	มะเร็งตับอ่อน (14) มะเร็งท่อน้ำดี (2) มะเร็งแอมพูลลารี่ (1)	มี	ส่องกล้องอัลตราซาวด์ (EUS)	CellSearch®	PV 100, PP 23.5	OS, PFS (42)	จำนวน PV CTC+ สูง สัมพันธ์กับ OS, PFS ที่สั้นลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
9. Prasoppokakorn et al., 2021[35]	ไทย	มะเร็งตับอ่อน (26)	มี	ส่องกล้องอัลตราซาวด์ (EUS)	Magnetic separation, fluorescence antibody staining	PV 92, PP 80	OS, PFS (12)	จำนวน PV CTC แนวโน้มสูงกว่า PP CTC PV CTC สูงสัมพันธ์กับมะเร็งลุกลามหลอดเลือด SMV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวน PV CTC+ สูง แนวโน้มสัมพันธ์กับ OS, PFS ที่สั้นลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

IPMN; Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. ส่องกล้องอัลตราซาวด์ (EUS; endoscopic ultrasound). GPC1; Glypican-1. หลอดเลือดดำส่วนปลาย (PV; peripheral venous blood). หลอดเลือดดำพอร์ทัล (PP; portal venous blood). อัตราการรอดชีวิต (OS; overall survival). ระยะเวลาปลอดการลุกลามของโรคมะเร็ง (PFS; progression free survival). การลุกลามของมะเร็งไปที่ตับ (liver metastasis). เซลล์มะเร็งในกระแสเลือด (CTC; circulating tumor cell). NA; not applicable

References

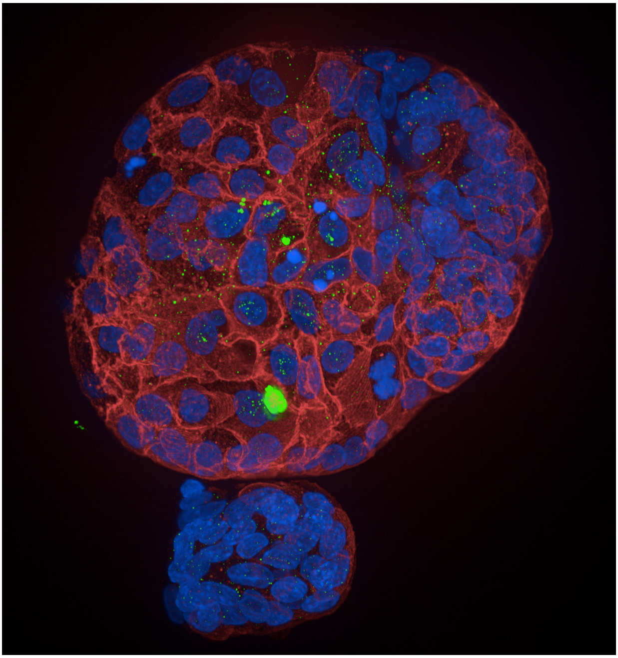
1. Eslami SZ, Cortes-Hernandez LE, Alix-Panabieres C. The metastatic cascade as the basis for liquid biopsy development. Front Oncol. 2020;10:1055.
2. De Rubis G, Rajeev Krishnan S, Bebawy M. Liquid Biopsies in Cancer Diagnosis, Monitoring, and Prognosis. Trends Pharmacol Sci. 2019;40(3):172-86.
3. Pantel K, Alix-Panabieres C. Liquid biopsy and minimal residual disease - latest advances and implications for cure. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(7):409-24.
4. Staff NCI. Cancer Liquid Biopsy Blood Test Gets Expanded FDA Approval. National Cancer Institute. 2020.
5. Lim M, Kim CJ, Sunkara V, Kim MH, Cho YK. Liquid Biopsy in Lung Cancer: Clinical Applications of Circulating Biomarkers (CTCs and ctDNA). Micromachines (Basel). 2018;9(3).
6. Temilola DO, Wium M, Coulidiati TH, Adeola HA, Carbone GM, Catapano CV, et al. The Prospect and Challenges to the Flow of Liquid Biopsy in Africa. Cells. 2019;8(8).
7. Warkiani ME, Khoo BL, Wu L, Tay AK, Bhagat AA, Han J, et al. Ultra-fast, label-free isolation of circulating tumor cells from blood using spiral microfluidics. Nat Protoc. 2016;11(1):134-48.
8. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. Ann Oncol. 2014;25(8):1475-84.
9. Hench IB, Hench J, Tolnay M. Liquid Biopsy in Clinical Management of Breast, Lung, and Colorectal Cancer. Front Med (Lausanne). 2018;5:9.
10. Alix-Panabieres C, Pantel K. Technologies for detection of circulating tumor cells: facts and vision. Lab Chip. 2014;14(1):57-62.
11. Kim YJ, Koo GB, Lee JY, Moon HS, Kim DG, Lee DG, et al. A microchip filter device incorporating slit arrays and 3-D flow for detection of circulating tumor cells using CAV1-EpCAM conjugated microbeads. Biomaterials. 2014;35(26):7501-10.

12. Gascoyne PR, Noshari J, Anderson TJ, Becker FF. Isolation of rare cells from cell mixtures by dielectrophoresis. Electrophoresis. 2009;30(8):1388-98.
13. Hristozova T, Konschak R, Budach V, Tinhofer I. A simple multicolor flow cytometry protocol for detection and molecular characterization of circulating tumor cells in epithelial cancers. Cytometry A. 2012;81(6):489-95.
14. Bissolati M, Sandri MT, Burtulo G, Zorzino L, Balzano G, Braga M. Portal vein-circulating tumor cells predict liver metastases in patients with resectable pancreatic cancer. Tumour Biol. 2015;36(2):991-6.
15. Advanced microfluidic system for capture, enumeration, isolation, and release of circulating tumor cells - CytoQuest [Available from: https://www.abnova.com/images/content/support/CytoQuest%20CR-Advanced%20Microfluidic%20System%20for%20Capture,%20Enumeration,%20Isolation,%20and%20Release%20of%20CTC.pdf.
16. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
17. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2016;22(44):9694-705.
18. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. World J Oncol. 2019;10(1):10-27.
19. Kasper DL FA, Hauser S. Harrison's principles of internal medicine, 19th Edition. 2015.
20. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5–a population-based study. The Lancet Oncology. 2014;15(1):23-34.
21. Wainberg ZA, Feeney K, Lee MA, Munoz A, Gracian AC, Lonardi S, et al. Meta-analysis examining overall survival in patients with pancreatic cancer treated with second-line 5-fluorouracil and oxaliplatin-based therapy after failing first-line gemcitabine-containing therapy: effect of performance status and comparison with other regimens. BMC Cancer. 2020;20(1):633.

22. Society AC. Pancreatic Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. Cancer Facts & Figures 2021. 2021.
23. Huang L, Jansen L, Balavarca Y, Babaei M, van der Geest L, Lemmens V, et al. Stratified survival of resected and overall pancreatic cancer patients in Europe and the USA in the early twenty-first century: a large, international population-based study. BMC Med. 2018;16(1):125.
24. Kongkam P, Benjasupattananun P, Taytawat P, Navicharoen P, Sriuranpong V, Vajragupta L, et al. Pancreatic cancer in an Asian population. Endosc Ultrasound. 2015;4(1):56-62.
25. Silvestris N, Longo V, Cellini F, Reni M, Bittoni A, Cataldo I, et al. Neoadjuvant multimodal treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;98:309-24.
26. Bittoni A, Santoni M, Lanese A, Pellei C, Andrikou K, Stefano C. Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: an emerging strategy. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:183852.
27. Tao L, Su L, Yuan C, Ma Z, Zhang L, Bo S, et al. Postoperative metastasis prediction based on portal vein circulating tumor cells detected by flow cytometry in periampullary or pancreatic cancer. Cancer Manag Res. 2019;11:7405-25.
28. Soeth E, Grigoleit U, Moellmann B, Roder C, Schniewind B, Kremer B, et al. Detection of tumor cell dissemination in pancreatic ductal carcinoma patients by CK 20 RT-PCR indicates poor survival. J Cancer Res Clin Oncol. 2005;131(10):669-76.
29. Bidard FC, Huguet F, Louvet C, Mineur L, Bouche O, Chibaudel B, et al. Circulating tumor cells in locally advanced pancreatic adenocarcinoma: the ancillary CirCe 07 study to the LAP 07 trial. Ann Oncol. 2013;24(8):2057-61.
30. Martini V, Timme-Bronsert S, Fichtner-Feigl S, Hoeppner J, Kulemann B. Circulating Tumor Cells in Pancreatic Cancer: Current Perspectives. Cancers (Basel). 2019;11(11).
31. Han L, Chen W, Zhao Q. Prognostic value of circulating tumor cells in patients with pancreatic cancer: a meta-analysis. Tumour Biol. 2014;35(3):2473-80.

32. Catenacci DV, Chapman CG, Xu P, Koons A, Konda VJ, Siddiqui UD, et al. Acquisition of Portal Venous Circulating Tumor Cells From Patients With Pancreaticobiliary Cancers by Endoscopic Ultrasound. Gastroenterology. 2015;149(7):1794-803 e4.
33. Tien YW, Kuo HC, Ho BI, Chang MC, Chang YT, Cheng MF, et al. A High Circulating Tumor Cell Count in Portal Vein Predicts Liver Metastasis From Periampullary or Pancreatic Cancer: A High Portal Venous CTC Count Predicts Liver Metastases. Medicine (Baltimore). 2016;95(16):e3407.
34. Chapman CG, Ayoub F, Swei E, Llano EM, Li B, Siddiqui UD, et al. Endoscopic ultrasound acquired portal venous circulating tumor cells predict progression free survival and overall survival in patients with pancreaticobiliary cancers. Pancreatology. 2020;20(8):1747-54.
35. Thaninee Prasoppokakorn, Roongruedee Chaiteerakij, Areeya Buntho, Praewphan Ingrungruanglert, Wiriyaporn Ridtitid, Phonthep Angsuwatcharakon, Parit Mekaroonkamol, Pradermchai Kongkam, Nipan Israsena, Rungsun Rerknimitr. Portal and Peripheral Venous Circulating Tumor Cells in Non-distant metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and its loco-regional metastasis. Abstract Poster Presentation in Digestive Disease Week (DDW). 2021.
36. Gall TM, Jacob J, Frampton AE, Krell J, Kyriakides C, Castellano L, et al. Reduced dissemination of circulating tumor cells with no-touch isolation surgical technique in patients with pancreatic cancer. JAMA Surg. 2014;149(5):482-5.
37. Liu X, Li C, Li J, Yu T, Zhou G, Cheng J, et al. Detection of CTCs in portal vein was associated with intrahepatic metastases and prognosis in patients with advanced pancreatic cancer. J Cancer. 2018;9(11):2038-45.
38. Kawamura S, Iinuma H, Wada K, Takahashi K, Minezaki S, Kainuma M, et al. Exosome-encapsulated microRNA-4525, microRNA-451a and microRNA-21 in portal vein blood is a high-sensitive liquid biomarker for the selection of high-risk pancreatic ductal adenocarcinoma patients. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2019;26(2):63-72.

Organoid models of digestive cancers



ภาพจากปก: Multiplex immunofluorescence staining of 3-Dimensional digestive cancer organoid models

Organoid models of digestive cancers

อ.นพ.ปณต สายน้ำทิพย์
รศ.ดร.นพ.นิพัญจน์ อิศรเสนา ณ อยุธยา

โรคมะเร็งระบบทางเดินอาหารเป็นโรคที่สาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ของโรคมะเร็ง ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมามีการพัฒนาการรักษามะเร็งแบบจำเพาะบุคคล โดยการตรวจยีนและใช้ยากลุ่มมุ่งเป้า (targeted therapy) รวมถึงภูมิคุ้มกันบำบัด ทำให้ผลการรักษามะเร็งระบบทางอาหารบางชนิดดีขึ้น อย่างไรก็ดีการตอบสนองของยาของผู้ป่วยแต่ละคนมีความหลายหลากมาก การตอบสนองต่อ targeted therapy ซึ่งมีราคาแพงก็ยังมีความแตกต่างทำให้การรักษาบางรายไม่ได้ผลแม้มียีนผิดปกติที่เป็นเป้าหมายของยา ทำให้เกิดความจำเป็นที่ต้องพัฒนาวิธีการคัดเลือกยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพมากกว่าการตรวจยีนที่ใช้กันอยู่ใน รวมถึงจำเป็นต้องมีแนวทางพัฒนาการรักษาใหม่สำหรับมะเร็งระบบทางเดินอาหารชนิดที่ดื้อยาที่มีในปัจจุบัน บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อสรุปความก้าวหน้าและแนวทางของการใช้ organoid technology ในการพัฒนาการรักษาแบบ personalized medicine สำหรับ GI cancer

Organoids

Organoid คือกลุ่มเซลล์ที่เกิดจากสเต็มเซลล์แล้วเมื่อเพาะเลี้ยงในหลอด

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทดลองด้วยกระบวนการจำเพาะทำให้มีการแบ่งตัวและเรียงตัวเป็นโครงสร้างใน 3 มิติโดยมีการทำงานในลักษณะเดียวกับที่พบในอวัยวะในร่างกาย โดยสเต็มเซลล์ที่เป็นจุดเริ่มอาจมาจาก adult stem cells (somatic stem cells) หรือ pluripotent stem cells ทั้ง embryonic stem cells และ induced pluripotent stem cells โดยเทคโนโลยี organoid สามารถนำไปสร้างเนื้อเยื่ออวัยวะที่ซับซ้อนที่หลากหลาย อาทิเช่น retinal sheet, brain organoid, liver organoid และ kidney organoid[1] สำหรับกระบวนการเพาะ organoid จาก adult stem cell ที่เป็นต้นแบบสำคัญให้กับการสร้าง organoid จาก adult tissue อื่นๆ ต่อมาคือ intestinal organoids ซึ่งถูกค้นพบใน Lab ของ Hans Clevers จากการศึกษา Lgr5 positive intestinal stem cells ที่พบในส่วนลึกของ intestinal crypt ทำหน้าที่แบ่งตัวอย่างสม่ำเสมอ สร้าง enterocytes ซึ่งเคลื่อนขึ้นไปด้านบนของ intestinal villi จนหลุดออกในภาวะ homeostasis ปกติ[2] ซึ่งต่อมา Toshi Sato พบว่าเมื่อนำส่วน intestinal crypt ของหนูมาย่อยเป็นเซลล์เดี่ยวแล้วเลี้ยงใน matric gel โดยใส่growth factor และควบคุม signaling pathway ที่สำคัญต่อ self-renewal ของ intestinal stem cells ได้แก่ Wnt/R-spondin-1, EGF และ Noggin (inhibitor ของ bone morphogenetic proteins) สามารถทำให้เกิดกลุ่มเซลล์ที่โครงสร้างเป็น cyst มีช่องว่างตรงกลางและมีส่วนคล้ายหนามยื่นออกมาโดยรอบ ซึ่งส่วนคล้ายหนามนี้มีโครงสร้างการเรียงตัวของเซลล์เหมือน crypt ปกติที่มี Lgr5 อยู่ส่วนลึกของ crypt และมีการสร้างเซลล์ใหม่ซึ่งเคลื่อนที่ขึ้นจากส่วนลึกของ crypt ขึ้นสู่ด้านบนเหมือนที่พบในร่างกาย[3] ซึ่ง intestinal organoid นี้สามารถเลี้ยงเพิ่มจำนวนในหลอดทดลองเป็นเวลายาวนาน สามารถย่อยและนำมาสร้าง organoid ใหม่ได้มากกว่า 2 ปี โดยไม่พบว่าทำให้เกิดความผิดปกติทางพันธุกรรม ยังคงความสามารถที่จะ differentiate เป็นเซลล์ชนิดต่างๆ ของ intestinal epithelium ได้ ซึ่งเมื่อนำวิธีดังกล่าวมาใช้กับเซลล์มนุษย์พบว่าสามารถสร้าง human intestinal organoid ได้ โดยเพิ่ม nicotinamide สารยับยั้ง MAPK p38 และสารยับยั้ง TGF-β signaling

ซึ่ง human intestinal organoid นี้อยู่ระหว่างการวิจัยเพื่อนำไปทดสอบปลูกถ่ายเพื่อซ่อมแซมเยื่อบุลำไส้ที่ผิดปกติจากโรคต่างๆ

ต่อมากระบวนการเพาะเลี้ยง intestinal organoid นี้ต่อมาถูกนำไปประยุกต์ใช้กับ adult stem cells จากอวัยวะต่างๆ โดยปรับแต่สารและ pathway ที่ควบคุมให้เหมาะสมกับอวัยวะเป้าหมาย ทำให้สามารถสร้าง organoid จากอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เซลล์ของระบบทางเดินอาหาร ไม่ว่าจะเป็น stomach organoid, colorectal organoid, pancreatic organoid, bile duct organoid หรือ liver organoid ซึ่งปัจจุบันจัดเป็นเครื่องมือสำคัญในการวิจัยทางการแพทย์ ใช้ศึกษากลไกการเกิดโรคต่างๆ ทั้งโรคพันธุกรรม โรคติดเชื้อ และโรคมะเร็ง และเนื่องจากเทคนิคนี้เพิ่มปริมาณเซลล์จำนวนมากโดยคงคุณสมบัติเซลล์ตั้งต้นที่มักเสียไปในการเพาะเลี้ยง[2] มิติแบบปกติ ทำให้มีความเป็นไปได้ที่จะถูกนำไปใช้ใน regenerative medicine อย่างกว้างขวางในอนาคต

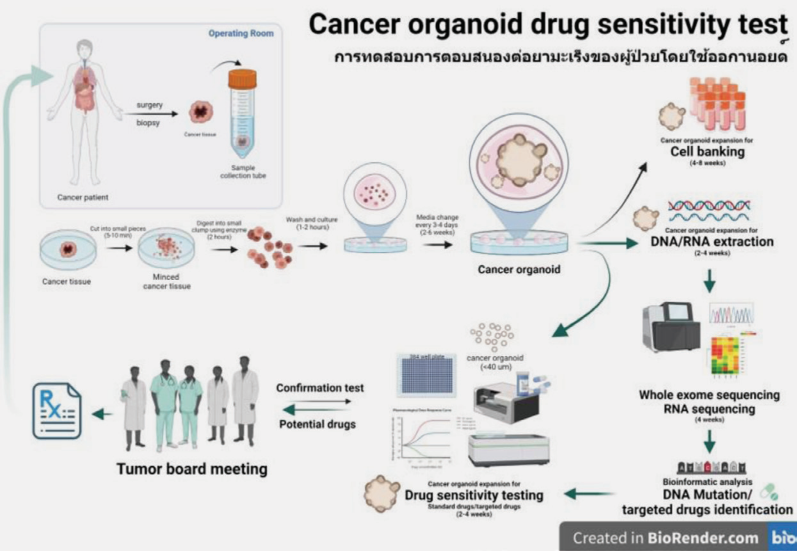
Cancer organoid

ในอดีตการสร้าง cancer cell line จากมะเร็งของผู้ป่วยเป็นการเพาะมะเร็งในสภาพที่สนับสนุนการโตของมะเร็งแบบ 2 มิติในน้ำยาเพาะเลี้ยง โดยคัดเลือกเซลล์ที่สามารถเพิ่มจำนวนสร้าง clone ได้ อย่างไรก็ดีจากการที่การรักษาที่พัฒนาโดยใช้ cancer cell lines เป็นโมเดลทดสอบยาได้ผลทางคลินิคไม่ดีเท่าที่ควร ทำให้เกิดข้อสมมุติฐานว่า อาจเนื่องจากมะเร็งมี intratumor heterogeneity เซลล์ที่เพิ่มจำนวนในภาวะที่ถูกเพาะเลี้ยง 2D อาจคัดเลือกเฉพาะเซลล์จำนวนน้อยที่มีความเปลี่ยนแปลงทาง genetics และ epigenetics จนเหมาะจะโตในสภาพแวดล้อมเทียมซึ่งต่างจากเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่ในก้อนมะเร็งที่เป็นแหล่งที่มา และไม่ represent heterogeneity ของมะเร็ง ส่วนการนำเซลล์มะเร็งจากผู้ป่วยไปปลูกถ่ายในหนูที่ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง patient-derived xenograft (PDX) เป็นวิธีการหนึ่งซึ่งพบว่าสามารถรักษา heterogeneity ของมะเร็งได้เหมือนแหล่งที่มา และ

การตอบสนองต่อการรักษาใกล้เคียงกับผู้ป่วยจริง อย่างไรก็ดีเนื่องจากการสร้าง pdx model ส่วนใหญ่ใช้เวลานานมากกว่า 6 เดือน ซึ่งมักไม่ทันกับการนำผลไปใช้เลือกการรักษาผู้ป่วยจริง ประกอบกับใช้ค่าใช้จ่ายสูงมากและไม่สามารถทดสอบยาแบบ medium-high throughput ได้ ทำให้เกิดความพยายามที่จะสร้าง model มะเร็งชนิดใหม่ที่สามารถชดเชยข้อจำกัดของ cancer cell lines และ PDX model ขึ้น[4]

พบว่าเมื่อใช้เทคนิคการเลี้ยง organoid กับเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ พบว่าสามารถสร้างกลุ่มเซลล์มะเร็ง (cancer organoid) ที่โตในหลอดทดลองโดยมีลักษณะทางพยาธิวิทยาเหมือนกับเซลล์มะเร็งตั้งต้นทั้งมะเร็งระยะเริ่มต้นและมะเร็งระยะลุกลาม โดยมะเร็งที่ลุกลามจะต้องการ niche factor ในการเพาะเลี้ยงลดลงสอดคล้องกับกลไกการผิดปกติภายในเซลล์[5] เมื่อตรวจสอบทาง genetic พบว่าสามารถดำรง genetic diversity ของก้อนมะเร็งได้กว่า 90% แม้ผ่านการเพาะเลี้ยงไปกว่า 6 เดือน[6] ทำให้สามารถแช่แข็งเก็บเป็นเวลานานแล้วละลายทำมาเพาะเพิ่มจำนวนใหม่ได้ เมื่อนำ patient-derived cancer organoid (PDO) ไปปลูกในสัตว์ทดลองพบว่าทำให้เกิดมะเร็งที่มีลักษณะเหมือนที่พบในผู้ป่วย และเมื่อทดสอบการตอบสนองต่อยารักษามะเร็งพบว่ามีลักษณะในการตอบสนองต่อยาชนิดต่างๆใกล้เคียงกับผู้ป่วยจริง cancer organoid มะเร็งชนิดเดียวกันจากผู้ป่วยคนละคนมีการตอบสนองต่อยาบางชนิดแตกต่างกันได้มาก เนื่องจาก PDO สามารถสร้างจำนวนมากในระยะเวลาไม่นาน ทำให้มีแนวโน้มจะนำเทคโนโลยีนี้มาใช้ประกอบการรักษาแบบ personalized ต่อไปในอนาคต[7] (ภาพที่ 1) ปัจจุบัน technology organoid ถูกนำไปสร้าง cancer organoid จากมะเร็งหลายชนิด เนื่องจากเล็งเห็นถึงความสำคัญของเทคโนโลยีนี้ The Wellcome Sanger Institute, Cancer Research UK, the U.S. National Cancer Institute, and the foundation Hubrecht Organoid Technology. National Cancer Institue จึงได้ร่วมมือกันสร้าง Human Cancer Model Initiative สร้าง cancer organoid bank พร้อมข้อมูล

omics ข้อมูลคลินิคผู้ป่วยที่เป็นแหล่งที่มาของมะเร็งเพื่อเป็น resource สำคัญในการพัฒนาการรักษามะเร็งต่อไป



ภาพที่ 1 แนวทางการใช้ cancer organoid ในการเลือกยาที่เหมาะกับผู้ป่วย (ดัดแปลงรูปประกอบจาก BioRender.com)

นอกจากการเพาะ cancer organoid ขึ้นจากเซลล์มะเร็งแล้ว ปัจจุบันยังสามารถสร้าง cancer organoid จาก normal organoid ของเนื้อเยื่อนั้นแล้วกระตุ้นให้เกิดการกลายพันธ์ในยีนที่ทำให้เกิดมะเร็งของมะเร็งชนิดนั้นๆ โดยใช้เทคโนโลยีการตัดแต่งยีน CRISPR-Cas9[8] เช่นมะเร็งลำไส้ใหญ่ซึ่งทราบว่าการกลายพันธุ์ APC, SMAD4, TP53 และ KRAS ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจาก normal epithelium เป็น adenoma และinvasive phenotype ตามลำดับ การใช้ CRISPR-Cas9 แก้ไขยีนทั้ง 4 ใน normal organoid พบว่าสามารถทำให้เกิดการโตแบบ niche factor independent และมี aggressive phenotype ได้ และ

เมื่อนำไปปลูกถ่ายในสัตว์ทดลองทำให้เกิด metastatic tumours ได้ จึงเป็นโมเดลที่ดีในการใช้ศึกษาผลของยีนต่อกลไกการเกิดมะเร็งในมนุษย์

ข้อจำกัดของ cancer organoid คือก้อน cancer organoid ที่เพาะนั้นจะประกอบด้วย epithelial cells เป็นหลักโดยไม่มี stromal cells, immune cells และหลอดเลือด ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของ tumor microenvironment ซึ่งมีข้อมูลชัดเจนว่าส่งผลต่อความรุนแรงของมะเร็งและการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยจริง ทำให้ยาบางชนิดอาจได้ผลใน organoid drug testing อาจไม่ได้ผลในผู้ป่วยจริง การเพาะเลี้ยง cancer organoid แบบปกติไม่สามารถใช้ทดสอบผลของยากลุ่ม anti-angiogenesis หรือ check-point inhibitor ได้ อย่างไรก็ดีเทคโนโลยี cancer organoid ในปัจจุบันเริ่มมีการผสม stromal cells และ immune cells เข้าไปด้วย ทำให้มีความใกล้เคียงกับมะเร็งจริงยิ่งขึ้น

Colorectal cancer organoids

ออร์กานอยด์ของมะเร็งลำไส้เป็นออร์กานอยด์มะเร็งชนิดแรกที่ได้รับรายงานและจัดเก็บเป็น bank[5] พบว่าลักษณะความรุนแรงของมะเร็งมีความสัมพันธ์กับระดับการพึ่งสารภายนอกในการเพาะเลี้ยง ซึ่งนำมาใช้หาการรักษาที่จำเพาะได้[9] นอกจากการตอบสนองต่อยาคล้ายผู้ป่วยแล้วยังพบว่าการตอบสนองต่อรังสีรักษาของออร์กานอยด์ของมะเร็งลำไส้ของผู้ป่วยแต่ละรายสอดคล้องกับการตอบสนองในผู้ป่วยจริง[10,11] พบว่าเมื่อสร้างออร์กานอยด์จากมะเร็งที่แพร่กระจาย แม้ส่วนหนึ่งจะมีการคงคุณสมบัติของมะเร็งเริ่มต้น[12] แต่มีการตอบสนองเหมือนผู้ป่วยจริงมากกว่าออร์กานอยด์ที่ได้จากอวัยวะเริ่มต้น[13,14] และการตรวจ transcriptome จาก organoid แบ่งกลุ่ม molecular classification ได้ดีการการตรวจ mutated gene อย่างเดียว[15]

Gastric cancer organoids

ในรายงานของ Yan และคณะซึ่งสร้าง cancer organoid จำนวน 63 lines จากผู้ป่วย 34 ราย พบว่าลักษณะทางพยาธิวิทยา ความเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม และลักษณะการแสดงออกของยีนของ gastric organoids เหมือนกับมะเร็งตั้งต้นแม้เพาะเลี้ยงเป็นเวลานาน และสอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงที่จำเพาะต่อ subtype[16] Nanki และคณะ พบว่าmutation ในยีน RNF43/ZNRF3 และCDH1/TP3 สัมพันธ์กับการที่ organoid โตได้โดยไม่ขึ้นกับ Niche factor R-spondin[17] และ Seidlitz แสดงให้เห็นว่า mutation ที่พบใน organoid สอดคล้องกับการตอบสนองต่อ targeted therapy เช่น organoid ที่มี amplification ของ ERBB2 มีการตอบสนองที่ดีต่อ trastuzumab และ organoid ที่มี CDKN2A loss ตอบสนองต่อ Palbociclib เป็นต้น[18] นอกจากนี้จากการใช้ gastric organoid screen หาการรักษาใหม่จาก drug library ยังแสดงให้เห็นโอกาสในการใช้ยากลุ่มใหม่ เช่น Napabucasin หรือยากลุ่ม ATR inhibitor ในการรักษา gastric cancer อีกด้วย[16]

Liver cancer organoids

ในอดีตการเพิ่มจำนวน primary hepatocyte ในหลอดทดลองทำได้ไม่ดี แม้เพิ่มจำนวน hepatocyte ได้ระดับหนึ่งแต่จะมีรูปร่างและการทำงานต่างจากเดิม ระบบ organoid culture แรกซึ่งแสดงถึงความสามารถในการเลี้ยงเซลล์จากตับเป็นเวลานานเป็นการเพิ่มจำนวน EPI-CAM positive bile duct progenitor ซึ่งสามารถเหนี่ยวนำให้ differentiate ไปเป็น hepatocyte ได้[19] ซึ่ง protocol ดังกล่าวเมื่อนำมาใช้เพาะ cholangiocarcinoma (CCA) และ hepatocellular carcinoma (HCC) ได้ organoids ที่มีลักษณะแตกต่างกัน HCC organoid มีการแสดงของ Albumin และย้อมติด HNF4a ในขณะที่ CCA organoids ย้อม

ติด KRT19[20] เมื่อศึกษา screen หายาที่มีผลต่อ CCA organoid Saito และคณะ พบยาที่ไม่ใช่ยารักษามะเร็งอยู่ในตลาดหลายชนิดมีผลฆ่า CCA ได้ แสดงถึงโอกาสที่จะใช้ repurposing drug ในการรักษา CCA[21]

Pancreatic cancer organoids

ในมะเร็งของระบบทางเดินอาหาร นอกจาก colorectal cancer แล้ว มะเร็งตับอ่อนเป็นมะเร็งที่มีการศึกษาด้วย organoid เป็นอันดับต้นๆ[22] พบว่าเมื่อนำ cancer organoids ไปปลูกในตับอ่อนของหนูพบว่าสร้างก้อนมะเร็งลักษณะเหมือนมะเร็งตั้งต้นและ metastasis ไปยังอวัยวะต่างในลักษณะเดียวกัน จากรายงานของ Tiriac ซึ่งสร้าง pancreatic cancer organoids จากผู้ป่วย 138 ราย พบว่า PDAC organoid มี genetic heterogeneity เหมือนมะเร็งต้นแบบและมีการตอบสนองต่อยาแตกต่างกัน สามารถสร้าง strategy เลือกยาในผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยามาตรฐาน เช่น gemcitabine ได้[23,24] จัดเป็นโมเดลที่มีศักยภาพที่จะถูกนำมาใช้เป็นเครื่องมือในคลินิก[25] ร่วมกับ biomarker อื่นๆ[26]

นอกจากนี้ยังเป็นเครื่องมือสำคัญในการหาแนวทางใหม่ในการรักษา PDAC เช่นการ target cancer stem cell การยับยั้ง proteosome[27] สร้าง animal model เพื่อ in vivo drug screen[28] และหา biomarker ใหม่

ลักษณะสำคัญของ PDAC คือ dysmorphic stroma และข้อมูลต่างๆ แสดงให้เห็นถึงบทบาทสำคัญของ stromal cells ต่อการดำเนินโรคและการตอบสนองต่อการรักษาของ PDAC organoid model ของ PDAC ในระยะหลังจึงมีการศึกษาผสม stromal cell ร่วมไปด้วย ซึ่ง Ohlund และคณะได้แสดงให้เห็นว่า PDAC และ stellate cells support ซึ่งกันและกันในภาวะเลี้ยง 3 มิติ ทำให้มีความต้านทานต่อยามะเร็งเพิ่มขึ้นจนทำให้รอดได้ในขณะที่การ co-culture 2 มิติไม่สามารถทำได้[29] แสดงถึงแนวโน้มการพัฒนาโมเดลที่ซับซ้อนยิ่งขึ้นเพื่อใช้เป็นเป้าหมายในการพัฒนายาที่มีประสิทธิภาพ และเพิ่มความแม่นยำในการใช้ in vitro

model ในการพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา

แนวทางการนำไปใช้ทางคลินิก

1. เลือก first line chemotherapy

จากการศึกษาการตอบสนองต่อ standard chemotherapy ของ cancer organoid จากหลายอวัยวะ สิ่งที่พบร่วมกันคือการตอบสนองต่อยาในหลอดทดลองของแต่ละคนมีความแตกต่างกัน และการตอบสนองต่อยาบางตัวเช่น irinotecan gemcitabine มีความใกล้เคียงกับที่พบในผู้ป่วยจริงมากกว่ายาบางตัวเช่น 5-FU โดยยาที่กลไกออกฤทธิ์เดียวกันมีแนวโน้มจะได้ผลในแนวทางเดียวกัน แต่ก็ยังมีความแตกต่างระหว่างบุคคลทำให้มีการตอบสนองต่อยาบางตัวในกลุ่มดี/ด้อยกว่าตัวอื่นอย่างชัดเจน อย่างไรก็ดีข้อมูลยังไม่พอที่จะสรุปว่าความแตกต่างในหลอดทดลองนั้นให้ผลจริงทางคลินิคหรือไม่เพียงใด

แม้จนถึงปัจจุบันยังไม่มี guideline ใดที่แนะนำให้เลือกยามะเร็งชนิดแรกตามผลของ organoid drug sensitivity test แต่จากงานวิจัย Tiriac และคณะในปี 2018 แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้นี้ โดยจากการศึกษาแบบ case study ผู้ป่วย Pancreatic cancer ที่ได้ชิ้นเนื้อมาสร้าง organoid และทดสอบการตอบสนองต่อ standard chemotherapeutic agents 5 ชนิด (gemcitabine, paclitaxel, 5-FU, irinotecan และ oxaliplatin) ในขณะที่ติดตามผลการรักษาจริงในผู้ป่วย 66 ราย พบว่าผลการตอบสนองในหลอดทดลองมีความแตกต่างระหว่างบุคคลสูงและสอดคล้องกับผลการรักษาในผู้ป่วยจริง เนื่องจากผู้ป่วย PDAC ซึ่งstandard of care เลือกใช้ระหว่าง Gemcitabine/Nab-Paclitaxel กับ FOLFIRINOX พบว่าเพียง 30-50% ที่หลังการรักษาด้วยยาชุดแรกไม่ได้ผลแล้วสุขภาพดีพอที่จะใช้ยา second line ได้ ทำให้เกิด Pancreatic Adenocarcinoma Signature Stratification for Treatment (PASS-01) Multicenter phase 2 trial (NCT04469556) ซึ่งอยู่ระหว่างการดำเนินการเก็บข้อมูลในผู้ป่วย 150 ราย

เพื่อทดสอบว่าการใช้ organoid และ biomarker test เพื่อคัดเลือกการรักษาจะสามารถนำมาใช้ในคลินิกจริงได้ผลอย่างไร

2. Targeted therapy

มีข้อมูลลักษณะ case report ที่แสดงให้เห็นถึงความสอดคล้องของลักษณะการกลายพันธ์ของมะเร็งและการตอบสนองต่อ targeted therapy โดย organoid อยู่เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เช่น organoid ที่สร้างจากผู้ป่วย rectal cancer ที่มี KRAS mutation แสดงการดื้อต่อ cetuximab[30] organoid จาก metastatic colorectal cancer ที่มี ERBB2 amplification ตอบสนองต่อ lapatinib[14] organoid มะเร็งปอดที่มี EGFR exon 19 deletion และ BRAF G464A ผู้ป่วยตอบสนองต่อ dabrafenib/trametinib[31] แสดงถึงความเป็นไปได้ที่ในอนาคตผลการทดสอบโดย organoid ประกอบการตัดสินใจเลือกยากลุ่มนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง mutation ที่ไม่มีข้อมูลการศึกษาเพียงพอ หรือทดสอบใช้เลือกระหว่างยาที่ target ใกล้เคียงกันเพื่อหาตัวที่ประสิทธิภาพสูงสุด

ไม่นานมานี้มีข้อมูลแสดงว่าผล transcriptomics ของ PDAC organoid และผลการทดสอบการตอบสนองต่อยากลุ่มออกฤทธิ์ผ่าน DNA damage repair pathway เช่น PARP inhibitor สามารถคาดการณ์การตอบสนองต่อ PARP inhibitors และ Platinum compound ใน PDX modelได้[32] ในทางตรงข้ามกันข้อมูลจากงานวิจัย ovarian cancer organoid แสดงให้เห็นว่าแม้มะเร็งที่มี germline BRCA1/2 หรือ Fanconi anemia pathway mutation ก็อาจไม่ตอบสนองต่อ PARP inhibitors ได้[33] แสดงให้เห็นโอกาสที่การใช้ organoid drug sensitivity test นี้จะถูกพัฒนาต่อเพื่อนำไปใช้ทางคลินิก เพื่อเลือกผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะได้ประโยชน์จากยากลุ่มนี้ขยายจากการใช้เฉพาะผู้ที่มี germline BRCA1/2 mutation

3. คาดการณ์การตอบสนองต่อ radiation

เพื่อจะทดสอบว่า rectal cancer organoid จะสามารถใช้คาดการณ์การ

ตอบสนองต่อ neoadjuvant chemoradiation ได้หรือไม่ Yao และคณะ สร้าง organoid จากผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยและเข้า criteria รักษาด้วย neoadjuvant chemoradiation พบว่าจาก 80 rectal organoids ที่ทดสอบฉายรังสีในหลอดทดลอง มี 68 organoids ที่ให้ผล in vitro ตรงกับclinical outcome วัดโดย Tumor regression scores (84.43% accuracy, 78.01% sensitivity และ 91.97% specificity)[11] ในรายงานของ Ganesh และคณะที่ Sloan Kettering Institute ที่ศึกษาในผู้ป่วย 41 รายก็พบว่า rectal cancer organoids ของผู้ป่วยแต่ละรายการตอบสนองต่อ radiation ในหลอดทดลองแตกต่างกัน และสอดคล้องกับการตอบสนองของผู้ป่วย[10] ความสอดคล้องของการตอบสนองของ cancer organoids ต่อการฉายรังสีในหลอดทดลองกับผลในผู้ป่วยยังถูกรายงานในมะเร็งอื่นๆ เช่น head and neck squamous cell CA ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ organoids ดื้อรังสีมีการกลับเป็นซ้ำสูง ในขณะที่ผู้ป่วยที่ organoid แสดงการตอบสนองดีที่สุดในหลอดทดลองยังไม่กลับเป็นซ้ำในช่วงเวลาที่ศึกษา[24] ทั้งหมดแสดงถึงความเป็นไปได้ที่จะมีการใช้ organoid ประกอบการตัดสินใจในการใช้รังสีรักษาในอนาคต อย่างไรก็ดีจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

4. Predict response to check point inhibitor

แม้ว่าการเพาะเลี้ยง cancer organoid วิธีปกติจะไม่สามารถนำไปใช้คาดการณ์การตอบสนองต่อ Anti-PD-1 และ PD-L1 ได้เนื่องจากไม่มีเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันในระบบ Lab ของ Calvin Kuo แห่ง Stanford University ได้พัฒนาการเลี้ยง organoid ที่มีองค์ประกอบของ tumor microenvironment เพิ่มขึ้นที่เรียกว่า Air-liquid interface PDO (ALI-PDO) ซึ่งนอกจากเซลล์มะเร็งยังประกอบด้วย stromal cells, T-cells, B-cells, NK cells และ macrophage[34] พบว่าเมื่อใส่ anti-PD-1หรือ anti-PD-L1 สามารถกระตุ้น tumor infiltrating lymphocyte (TILs) ให้เพิ่มจำนวนได้ และการเปลี่ยนแปลงในหลอดทดลองสอดคล้องกับการตอบสนองต่อ checkpoint inhibitor ของผู้ป่วยในคลินิก นอกจากใช้วิธี ALI-PDO

ยังอาจใช้วิธี เพิ่มจำนวนcancer organoids กับ TILs ก่อน co-culture ได้[35] ความไวและแม่นยำของเทคนิคเหล่านี้ในการคาดการณ์การตอบสนองต่อ check point inhibitor ในคลินิคปัจจุบันยังมีข้อมูลจำกัด

5. Clinical trial in a dish

Clinical trial ในอนาคต มีโอกาสที่จะคัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการโดยอาศัยลักษณะการตอบสนองของ PDO เพื่อเพิ่มโอกาสที่จะประสบความสำเร็จของโครงการ ในทางตรงข้ามการที่มี cancer organoid bank ของมะเร็งชนิดต่างๆ ใหญ่ขึ้นเรื่อยๆ ทำให้เกิดโอกาสในการทำ clinical trial in a dish ทดสอบยาใหม่ หรือ drug combination ที่มีประสิทธิภาพที่สุดก่อนทำ clinical trial ในผู้ป่วยเพื่อลดค่าใช้จ่ายในการพัฒนายา

6. Select candidate new treatment

ข้อมูลจากหลายงานวิจัยที่ศึกษา cancer organoid กับ large drug panel แสดงให้เห็นว่าความเป็นไปได้สูงที่จะหา candidate drug ที่ได้ผลดีในหลอดทดลองอย่างจำเพาะต่อผู้ป่วยแต่ละราย ไม่ว่าจะเป็นยามะเร็ง standard chemotherapy, targeted therapy, repurposing drugs ทำให้ในต่างประเทศเริ่มเกิด trial ศึกษาความเป็นไปได้ของการใช้ยาที่คัดเลือกจากผลที่มีประสิทธิภาพ organoid ของผู้ป่วย เช่น NCT04450706, NCT03544255, NCT04931394, NCT04842006 เป็นต้น

ในประเทศไทยขณะนี้ cancer organoid เริ่มมีโครงการวิจัยเก็บข้อมูลมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศในโรงเรียนแพทย์บางแห่ง จากข้อมูลที่ศูนย์สเต็มเซลล์และเซลล์บำบัดคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รวบรวมจากผู้ป่วยที่สร้าง GI cancer organoid ที่มากกว่า 150 ตัวอย่าง พบว่าการตอบสนองในหลอดทดลองมีความสอดคล้องกับผลการรักษาจริง และสามารถหายาที่ได้ผลกับเซลล์ผู้ป่วยแต่ละรายในหลอดทดลองอย่างจำเพาะได้ มีความเป็นไปได้สูงที่จะพัฒนาไปเป็นบริการการตรวจเพื่อช่วยแพทย์ตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Schutgens F, Clevers H. Human Organoids: Tools for Understanding Biology and Treating Diseases. Annu Rev Pathol. 2020;15:211-34.
2. Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. Nature. 2007;449(7165):1003-7.
3. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. Nature. 2009;459(7244):262-5.
4. Tuveson D, Clevers H. Cancer modeling meets human organoid technology. Science. 2019;364(6444):952-5.
5. van de Wetering M, Francies HE, Francis JM, Bounova G, Iorio F, Pronk A, et al. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. Cell. 2015;161(4):933-45.
6. Weeber F, van de Wetering M, Hoogstraat M, Dijkstra KK, Krijgsman O, Kuilman T, et al. Preserved genetic diversity in organoids cultured from biopsies of human colorectal cancer metastases. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(43):13308-11.
7. Verduin M, Hoeben A, De Ruysscher D, Vooijs M. Patient-Derived Cancer Organoids as Predictors of Treatment Response. Front Oncol. 2021;11:641980.
8. Fujii M, Clevers H, Sato T. Modeling Human Digestive Diseases With CRISPR-Cas9-Modified Organoids. Gastroenterology. 2019;156(3):562-76.
9. Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, Nanki K, et al. A Colorectal Tumor Organoid Library Demonstrates Progressive Loss of Niche Factor Requirements during Tumorigenesis. Cell Stem Cell. 2016;18(6):827-38.
10. Ganesh K, Wu C, O'Rourke KP, Szeglin BC, Zheng Y, Sauve CG, et al. A rectal cancer organoid platform to study individual responses to chemoradiation. Nat Med. 2019;25(10):1607-14.
11. Yao Y, Xu X, Yang L, Zhu J, Wan J, Shen L, et al. Patient-Derived Organoids

Predict Chemoradiation Responses of Locally Advanced Rectal Cancer. Cell Stem Cell. 2020;26(1):17-26 e6.

12. Buzzelli JN, Ouaret D, Brown G, Allen PD, Muschel RJ. Colorectal cancer liver metastases organoids retain characteristics of original tumor and acquire chemotherapy resistance. Stem Cell Res. 2018;27:109-20.
13. Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, Jamin Y, Fernandez-Mateos J, Khan K, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. Science. 2018;359(6378):920-6.
14. Ooft SN, Weeber F, Dijkstra KK, McLean CM, Kaing S, van Werkhoven E, et al. Patient-derived organoids can predict response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Sci Transl Med. 2019;11(513).
15. Bruun J, Kryeziu K, Eide PW, Moosavi SH, Eilertsen IA, Langerud J, et al. Patient-derived organoids from multiple colorectal cancer liver metastases reveal moderate intra-patient pharmacotranscriptomic heterogeneity. Clinical Cancer Research. 2020;26(15):4107-19.
16. Yan HHN, Siu HC, Law S, Ho SL, Yue SSK, Tsui WY, et al. A comprehensive human gastric cancer organoid biobank captures tumor subtype heterogeneity and enables therapeutic screening. Cell Stem Cell. 2018;23(6):882-97 e11.
17. Nanki K, Toshimitsu K, Takano A, Fujii M, Shimokawa M, Ohta Y, et al. Divergent routes toward Wnt and R-spondin Niche independency during human gastric carcinogenesis. Cell. 2018;174(4):856-69 e17.
18. Seidlitz T, Merker SR, Rothe A, Zakrzewski F, von Neubeck C, Grutzmann K, et al. Human gastric cancer modelling using organoids. Gut. 2019;68(2):207-17.
19. Huch M, Gehart H, van Boxtel R, Hamer K, Blokzijl F, Verstegen MM, et al. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver. Cell. 2015;160(1-2):299-312.
20. Broutier L, Mastrogiovanni G, Verstegen MM, Francies HE, Gavarro LM, Bradshaw CR, et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. Nat Med. 2017;23(12):1424-35.
21. Saito Y, Muramatsu T, Kanai Y, Ojima H, Sukeda A, Hiraoka N, et al. Esta-

blishment of patient-derived organoids and drug screening for biliary tract carcinoma. Cell Rep. 2019;27(4):1265-76 e4.
22. Boj SF, Hwang CI, Baker LA, Chio, II, Engle DD, Corbo V, et al. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer. Cell. 2015;160(1-2):324-38.
23. Tiriac H, Belleau P, Engle DD, Plenker D, Deschenes A, Somerville TDD, et al. Organoid profiling identifies common responders to chemotherapy in pancreatic cancer. Cancer Discov. 2018;8(9):1112-29.
24. Driehuis E, van Hoeck A, Moore K, Kolders S, Francies HE, Gulersonmez MC, et al. Pancreatic cancer organoids recapitulate disease and allow personalized drug screening. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019.
25. Frappart PO, Walter K, Gout J, Beutel AK, Morawe M, Arnold F, et al. Pancreatic cancer-derived organoids - a disease modeling tool to predict drug response. United European Gastroenterol J. 2020;8(5):594-606.
26. Iovanna J. Implementing biological markers as a tool to guide clinical care of patients with pancreatic cancer. Transl Oncol. 2021;14(1):100965.
27. Fraunhoffer NA, Abuelafia AM, Bigonnet M, Gayet O, Roques J, Telle E, et al. Evidencing a pancreatic ductal adenocarcinoma subpopulation sensitive to the proteasome inhibitor carfilzomib. Clin Cancer Res. 2020;26(20):5506-19.
28. Grbovic-Huezo O, Pitter KL, Lecomte N, Saglimbeni J, Askan G, Holm M, et al. Unbiased in vivo preclinical evaluation of anticancer drugs identifies effective therapy for the treatment of pancreatic adenocarcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(48):30670-8.
29. Ohlund D, Handly-Santana A, Biffi G, Elyada E, Almeida AS, Ponz-Sarvise M, et al. Distinct populations of inflammatory fibroblasts and myofibroblasts in pancreatic cancer. J Exp Med. 2017;214(3):579-96.
30. Verissimo CS, Overmeer RM, Ponsioen B, Drost J, Mertens S, Verlaan-Klink I, et al. Targeting mutant RAS in patient-derived colorectal cancer organoids by combinatorial drug screening. Elife. 2016;5.
31. Kim SY, Kim SM, Lim S, Lee JY, Choi SJ, Yang SD, et al. Modeling clinical responses to targeted therapies by patient-derived organoids of advanced lung

adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2021;27(15):4397-409.

32. Dreyer SB, Upstill-Goddard R, Paulus-Hock V, Paris C, Lampraki EM, Dray E, et al. Targeting DNA damage response and replication stress in pancreatic cancer. Gastroenterology. 2021;160(1):362-77 e13.
33. Hill SJ, Decker B, Roberts EA, Horowitz NS, Muto MG, Worley MJ, Jr., et al. Prediction of DNA repair inhibitor response in short-term patient-derived ovarian cancer organoids. Cancer Discov. 2018;8(11):1404-21.
34. Neal JT, Li X, Zhu J, Giangarra V, Grzeskowiak CL, Ju J, et al. Organoid modeling of the tumor immune microenvironment. Cell. 2018;175(7):1972-88 e16.
35. Scognamiglio G, De Chiara A, Parafioriti A, Armiraglio E, Fazioli F, Gallo M, et al. Patient-derived organoids as a potential model to predict response to PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors. Br J Cancer. 2019;121(11):979-82.

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันที่ .... เดือน .... พ.ศ. ....

ข้าพเจ้าขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพของ "สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย"
โดยรับรองว่าจะปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและระเบียบของสมาคมฯทุกประการ รายระเอียดของข้าพเจ้ามีดังนี้

กรุณาเขียนด้วยตัวบรรจง [ ] นายแพทย์ [ ] แพทย์หญิง

1. ชื่อ-สกุล ....
   First Name / Last Name ....
   ตำแหน่งทางวิชาการ ....
   เกิดวันที่ .... เดือน .... พ.ศ. .... เชื้อชาติ .... สัญชาติ ....
   คุณวุฒิ ....
2. ท่านปฏิบัติงานด้านโรคระบบทางเดินอาหาร
   [ ] น้อยกว่า 50% ของเวลาทำงาน [ ] มากกว่า 50% ของเวลาทำงาน
3. ที่อยู่ปัจจุบัน (ที่สามารถติดต่อและส่งจดหมายถึงได้) บ้านเลขที่ .... ตรอก/ซอย .... ถนน ....
   ตำบล/แขวง .... อำเภอ/เขต .... จังหวัด .... รหัสไปรษณีย์ ....
   โทรศัพท์ ....
4. ที่ทำงาน ....
   โทรศัพท์ .... โทรสาร ....
5. การติดต่อทางไปรษณีย์ กรุณาส่งไปที่ [ ] บ้าน [ ] ที่ทำงาน
6. ผู้รับรองในการสมัครสมาชิกของสมาคมฯครั้งนี้ คือ
   1) ....
   2) ....

การสมัครสมาชิกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
   1. ใบสมัครสมาชิกฯ
   2. ค่าสมัครสมาชิกฯ จำนวน 1,000 บาท (ตลอดชีพ)

สถานที่รับสมัคร
   สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
   ตึกผะอบ ชั้น 1 สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร
   โรงพยาบาลศิริราช บางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 โทร 02-4197281-2 โทรสาร 02-4115013

หมายเหตุ: ในการสมัครสมาชิกจะสมบูรณ์ต่อได้ผ่านมติที่ประชุมของกรรมการสมาคมฯแล้วเท่านั้น

พร้อมกันนี้ ข้าพเจ้าได้ชำระเงินเป็นค่าสมัครสมาชิกตลอดชีพแล้ว เป็นเงิน 1,000.00 บาท (=หนึ่งพันบาทถ้วน=) ซึ่งข้าพเจ้า
ได้ชำระเป็น [ ] เงินสด [ ] เช็คธนาคาร .... สาขา .... เลขที่ .... ลงวันที่ ....

ลงชื่อ ....

(..)