

❑ การศึกษาอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน Isocitrate dehydrogenase ชนิดที่ 1 และ ชนิดที่ 2 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายในตับและมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายนอกตับในประเทศไทย (The study of Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 Mutations in Thai Patients with Intrahepatic cholangiocarcinoma and Extrahepatic cholangiocarcinoma)

ภูริทัตต์ สุทธิประภา/สืบพงศ์ ธนสารวิมล/อนพัช สรรพาวัตถ

❑ การศึกษาเปรียบเทียบยา วอริโคนาโซล และยาหลอก เพื่อการป้องกันการติดเชื้อราแบบลูกกลมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด

A randomized controlled trial comparing voriconazole and placebo for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia receiving chemotherapy

อรวลี ดิษยะกมล/ปิติพงศ์ กิจรัตน์กุล/รมเย็น ศักดิ์ทองจีน/นภชาญ เอื้อประเสริฐ/ชัชฌา ส่วนกระต่าย

❑ Journal club

บุญนำ บรรดา/พิชยุตม์ บุญญาบารมี/วรสิทธิ์ จงวัฒน์ศิริ/ไศจักรัตน์ วิวัฒน์เจริญกุล/สุนฤดา หมั่นเขตวิทย์/จิรัฐี พรรณจิตต์/วิทวัส แนววงศ์/ธนินทร์ อัสววิเชียรจินดา

❑ Clinicopathological conference

รุ่งโรจน์ พิทยศิริ/นภชาญ เอื้อประเสริฐ/วิยะดา สุภาคุณย์

❑ EKG quiz

อนรุช อันตระกูล

❑ Spot diagnosis

ณัฐสินี ตั้งกิจงามวงศ์/ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร/ญาดา สุพรรณคง

❑ CME credit

วรุฒติ ตันคิทวีวัฒน์/ณัฐพงษ์ เลี่ยมจริยธรรม

จุฬาอายุรศาสตร์

เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร

กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา
ศ.นพ.จิตร สิทธิอมร
รศ.นพ.วิทยา ศรีดามา
ศ.ดร.นพ.ชัชฌา สวนกระต่าย

บรรณาธิการ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

อ.นพ.จกพัฒน์ วนิชานันท์
รศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ
ผศ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย
รศ.พญ.ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร
อ.นพ.อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา

กองบรรณาธิการ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม
อ.นพ.จกพัฒน์ วนิชานันท์
รศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
อ.นพ.นริศร ลักขณานุรักษ์
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ
อ.พญ.นภา ปริญญานิติกุล
อ.ดร.นพ.ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ
ผศ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย
รศ.พญ.ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร
อ.ดร.พญ.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ
ผศ.พญ.ลลิตา วัฒนะจรรยา
รศ.พญ.อรอุมา ชูติเนตร
รศ.ดร.นพ.ธนินทร์ อัสววิเชียรจินดา
อ.นพ.วิทวัส แนววงศ์
อ.นพ.วรวิมล ตันติทวีวัฒน์

ฝ่ายศิลป์

พรวิภา เวทประเสริฐวงศ์

สำนักงาน

ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 2 ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 0 2256 4246
แฟกซ์ 0 2252 7858
E-mail: nattapong.j@chula.ac.th
กำหนดออก ปีละ 4 ฉบับ

“จุฬาอายุรศาสตร์” เป็นวารสารทางวิชาการของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สามารถ Download วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ได้ที่
<http://www.cumedicine.org/home/category/journal>

นโยบาย และการส่งเรื่องตีพิมพ์ในวารสารจุฬาอายุรศาสตร์

จุดประสงค์

- เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางอายุรศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งยังได้มีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
- เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการที่เพิ่มพูนความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
- เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ อายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไป

สมาชิก

- อาจารย์แพทย์ประจำบ้าน และศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- แพทย์ทุกท่านที่สนใจเขียนใบสมัครมา
- บุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ รวมทั้งนิสิตแพทย์ที่คิดว่าบทความในวารสารนี้จะมีประโยชน์

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความ

Suankratay C, Suan D, Auzt E, Somt D, Xan F, Ton A, et al. Study of diabetes mellitus treatment in patients with glipizide. Clin Infect Dis 2005;10:206-8.

บทในหนังสือ

Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia. In: Hall R, Bassar M, eds. Fundamentals of Clinical Endocrinology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989:197-204.

จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดีสมาชิกวารสารจุฬายุทธศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 4 ของปี พ.ศ. 2562 สำหรับเนื้อหาประกอบด้วย Topic review 2 เรื่อง Journal club, CPC, EKG quiz และ Spot diagnosis 2 เรื่อง หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ ทุกท่านคงได้รับประโยชน์บ้างพอสมควร

สุดท้ายนี้ผู้ใดสนใจจะเสนอรายงานผู้ป่วยหรือเนื้อหาในคอลัมน์ใดๆ สามารถส่งมาที่กองบรรณาธิการ หรือ email: nattapong.j@chula.ac.th ตลอดจนปัญหาหรือข้อวิจารณ์ใดๆ ทางกองบรรณาธิการยินดีเสมอในการรับไว้พิจารณาครับ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม
บรรณาธิการ

สารบัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2562

หน้า

การศึกษาอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน Isocitrate dehydrogenase ชนิดที่ 1 และ ชนิดที่ 2 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายในตับและมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายนอกตับ ในประเทศไทย (The study of Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 Mutations in Thai Patients with Intrahepatic cholangiocarcinoma and Extrahepatic cholangiocarcinoma) ภูริทัตต์ สุทธิประภา/สืบพงศ์ ชนสารวิมล/อนพัช สรรพาวัตร	223
การศึกษาเปรียบเทียบยา วอริโคนาโซล และยาหลอก เพื่อการป้องกันการติดเชื้อราแบบลุกลาม ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด A randomized controlled trial comparing voriconazole and placebo for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia receiving chemotherapy อรวิลี ดิษยะกมล/ปติพงศ์ กิจรัตน์กุล/รมเย็น สักคีทองจิ้น/ นภชาญ เอื้อประเสริฐ/ชัชฌา สวนกระต่าย	237
Journal club บุญนำ บรรดา/พิชชุดม์ บุญญาบารมี/วรสิทธิ์ จงวัฒนศิริ/โสจรัตน์ วิวัฒน์เจริญกุล/ สุนฤดา หมั่นเขตวิทย์/จิรัฎฐ์ พรรณจิตต์/วิทวัส แนววงศ์/ชนินทร์ อัสววิเชียรจินดา	250
Clinicopathological conference รุ่งโรจน์ พิทยศิริ/นภชาญ เอื้อประเสริฐ/วิยะดา สุภาคุณย์	257
EKG quiz อนรุช ฮันตระกูล	268
Spot diagnosis ณัฐสินี ตั้งกิจงามวงศ์/ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร/ญาดา สุพรรณคง	270
CME credit วรุฒม์ ตันติทวีวัฒน์/ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม	276

Topic review

การศึกษาอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน Isocitrate dehydrogenase ชนิดที่ 1 และ ชนิดที่ 2 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดี ชนิดภายในตับและมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายนอกตับในประเทศไทย (The study of Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 Mutations in Thai Patients with Intrahepatic cholangiocarcinoma and Extrahepatic cholangiocarcinoma)

กฤษิตต์ สุทธิประภา*
 สืบพงษ์ ธนสารวิมล**
 อนพัช สรรพาวัตร์***

- * แพทย์ประจำบ้านต่อยอดปีที่ 2
 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- ** สาขามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
 คณะแพทยศาสตร์
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- *** สาขาพยาธิวิทยากายวิภาค
 ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ที่มา

โรคมะเร็งท่อน้ำดีเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือซึ่งมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับโอพิสทอร์คิสเวเวอรินี่ การกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 เป็นสาเหตุให้เกิดการสร้างคีเอ็นเอผิดปกตินำไปสู่การเกิดมะเร็ง การกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นกับ IDH1 พบได้บ่อยในมะเร็งสมองชนิด Glioma มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML การศึกษาก่อนหน้ารายงานการพบการกลายพันธุ์ในมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายในตับเป็นจำนวนร้อยละ 20 และพบว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับโอพิสทอร์คิสเวเวอรินี่ร้อยละ 2-3

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาถึงอัตราการกลายพันธุ์ของยีน IDH และความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่มีภูมิถิ่นในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคอื่นๆ ของประเทศไทย

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างปี พ.ศ. 2552-2557 มาเก็บข้อมูลลักษณะพื้นฐานโดยทั่วไปจำแนกชนิดของมะเร็งท่อน้ำดีออกเป็นมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับและมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับด้วยภาพทางรังสีวิทยาแล้วนำ

จีนเนื้อพาราฟินมาสกัดดีเอ็นเอจากตัวอย่าง จากนั้นไปทำปฏิกิริยาในเครื่อง Pyrosequencing (Q96 ID) โดย IDH1 เลือกที่ตำแหน่ง R132 และ IDH2 เลือกที่ตำแหน่ง R172

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 50 ราย พบการกลายพันธุ์ IDH1/2 จากตัวอย่างทั้งสิ้น 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 36 โดยพบการกลายพันธุ์ของยีน IDH1 เพียง 1 รายและการกลายพันธุ์ของยีน IDH2 จำนวน 17 ราย โดยมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง R172G จำนวน 15 รายคิดเป็นร้อยละ 88 เมื่อแยกตามตำแหน่งการเกิดมะเร็ง มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับมีการกลายพันธุ์ 11 รายคิดเป็นร้อยละ 40.7 และ มะเร็งน้ำดีภายนอกตับมีการกลายพันธุ์ 7 รายคิดเป็นร้อยละ 30.4 $p=0.323$ การกลายพันธุ์จากกลุ่มตัวอย่างที่มีภูมิถิ่นกำเนิดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีจำนวน 9 รายคิดเป็นร้อยละ 52.9 และภูมิถิ่นกำเนิดในประเทศไทยจำนวน 9 รายคิดเป็นร้อยละ 28.1 ของประชากรอื่นที่มีภูมิถิ่นกำเนิดนอกภาคตะวันออกเฉียงเหนือ $p=0.054$ โดยกลุ่มตัวอย่างที่มีการกลายพันธุ์ของยีน IDH2 พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.032$

สรุปผลการศึกษา

อัตราการกลายพันธุ์ของยีน IDH2 พบได้สูงในกลุ่มตัวอย่างมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายในตับและมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายนอกตับ โดยจากการศึกษาพบว่าที่ตำแหน่ง R172G เป็นตำแหน่งที่พบกลายพันธุ์มากที่สุดอย่างไรก็ตามผลการศึกษามีความแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ควรได้รับการยืนยันผลการศึกษาต่อไป

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

โรคมะเร็งของท่อน้ำดี คือมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุผนังท่อน้ำดี (bile duct epithelium)⁽¹⁾ ซึ่งสามารถแบ่งออกตามตำแหน่งทางกายวิภาคได้เป็นได้แก่ ท่อน้ำดีภายในตับ (Intrahepatic bile duct or Peripheral type cholangiocarcinoma) และท่อน้ำดีภายนอกตับ (extrahepatic bile duct) แต่ไม่รวมถึงเยื่อบุถุงน้ำดี และ Papilla of Vater⁽²⁾ นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งมะเร็งตามตำแหน่งของระบบท่อน้ำดีเป็นมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดบริเวณท่อน้ำดีขนาดเล็กภายในตับ (intrahepatic or peripheral cholangiocarcinoma) มะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดบริเวณท่อน้ำดีขนาดใหญ่ที่ขั้วตับ (proximal or hilar cholangiocarcinoma) และมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดบริเวณท่อน้ำดีรวมส่วนล่าง (middle and distal cholangiocarcinoma) ตามลำดับ⁽³⁾ สำหรับในประเทศไทยพบว่าเป็นชนิดท่อน้ำดี

ภายในตับ (intrahepatic duct cholangiocarcinoma) สูงถึงร้อยละ 40-60⁽⁴⁾

โรคมะเร็งท่อน้ำดีนับว่าเป็นปัญหาทางสุขภาพของประชากรแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมถึงเอเชียตะวันออกเฉียงและมีแนวโน้มสูงขึ้นในประเทศฝั่งตะวันออก⁽⁵⁾ ในประเทศไทยพบมะเร็งท่อน้ำดีมากเป็นลำดับ 5 ของการวินิจฉัยโรคมะเร็งรายใหม่และมีแนวโน้มที่เพิ่มสูงมากขึ้น⁽⁶⁾ เมื่อพิจารณาอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีในประเทศไทย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นคนภูมิลำเนาในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ อายุ 35-64 ปี โดยอุบัติการณ์เกิดในผู้ชาย 134.5 รายต่อประชากรหนึ่งแสนราย โดยมากกว่าผู้หญิงที่มีอุบัติการณ์เกิด 43 รายต่อประชากรแสนราย⁽²⁾ แต่อย่างไรก็ตามมีข้อมูลในสหรัฐอเมริกา⁽⁸⁾ รายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีจากร้อยละ 0.13 ในปี พ.ศ. 2516 สูงเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 0.69 ต่อแสนประชากรในช่วง 24 ปี ให้หลังหรือร้อยละ 19 จากมะเร็งท่อน้ำดีและตับ⁽⁷⁾

มีการศึกษาที่เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของยีน (Epigenetics) ที่พบในมะเร็งท่อน้ำดี พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน *IDH1/2* ทำให้ความผิดปกติในวัฏจักรเครบส์ Krebs cycle เกิดเอนไซม์ชนิดใหม่ D2-hydroxyglutarate หรือ 2-HG. เอนไซม์ 2-HG จะไปยับยั้งกลไกการทำงานของเอนไซม์ตามปกติ ทำให้เกิดการสร้าง DNA hypermethylation และกระตุ้น VEGFR⁽⁹⁾ รบกวนกระบวนการแสดงออกของยีนตามปกติ นำไปสู่การเพิ่มจำนวนมะเร็งและการแพร่กระจายของมะเร็งผ่านทางหลายช่องทาง การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเป็นหนึ่งในทฤษฎีที่เชื่อว่าจะก่อให้เกิดมะเร็ง⁽¹⁰⁾ เนื่องจากการศึกษาที่มีก่อนหน้านี้เป็นการศึกษาในประเทศแถบตะวันตก ประเทศในแถบตะวันออกและตะวันออกเฉียงใต้ยังมีน้อยและยังไม่มีการศึกษาใดที่ทำเฉพาะในคนไทยจึงเป็นความสนใจที่จะทำการศึกษานี้ขึ้น

วรรณกรรมและผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ความสำคัญของเอนไซม์ Isocitrate dehydrogenase-1 (NADP+) ในกระบวนการการก่อมะเร็ง⁽¹²⁾

Isocitrate dehydrogenase-1 (NADP+) IDH เป็นเอนไซม์ที่ถูกสร้างจากยีน *IDH* กลุ่มเอนไซม์ IDH มี 3 ชนิดได้แก่ IDH1 ที่อยู่ในไซโตพลาสซึม (cytoplasm) และเพอออกซิโซม (peroxisome) ส่วน IDH2 และ IDH3 ที่อยู่ในไมโทคอนเดรีย (mitochondria)^(13,14) เอนไซม์ชนิดนี้มีบทบาทมากมายในกระบวนการกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ รวมถึง mitochondrial oxidative phosphorylation, glutamine metabolism, lipogenesis, glucose sensing และ regulation of cellular status⁽¹⁵⁾

ในภาวะปกติเอนไซม์ IDH1 และ IDH2 ทำหน้าที่คล้ายคลึงกันคือจะเปลี่ยนแปลง isocitrate ในวัฏจักรเครบส์ (Krebs' cycle) ให้ได้ผลิตภัณฑ์ใหม่ โดยการเร่งปฏิกิริยาการจัดหมู่คาร์บอกซิล (COOH) ออกจาก NADPH+ ได้ผลิตภัณฑ์เป็น CO₂ และ NADPH และเกิด enzyme ใหม่ชื่อ alpha- ketoglutarate (a-KG) เพื่อเป็นสารตั้งต้นในการ

ทำปฏิกิริยาต่อไปในวัฏจักรเครบส์ (Krebs cycle) ต่อไปต่อเมื่อมีการขาดวงกระบวนการตามปกติกล่าวคือเอนไซม์ IDH1 และ IDH2 มีความผิดปกติที่เกิดจากเมื่อมีการกลายพันธุ์ของยีน *IDH 1* และ *IDH2* จะสร้างเอนไซม์ที่ผิดปกติเมื่อเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ (Krebs's cycle) จากเดิมที่เคยได้ผลิตภัณฑ์เป็น (a-KG) ภายหลังการเกิดเมตาบอลิซึมเกิดเอนไซม์ชนิดใหม่ที่ชื่อ R(-)-2-hydroxyglutarate หรือเรียกอีกชื่อว่า 2-HG เอนไซม์ 2-HG จะไปยับยั้งเอนไซม์ Tet (Ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase) และเอนไซม์ a-KG (ketoglutarate) ทำให้เกิดการสร้าง DNA ที่แตกต่างหลากหลายไปจากเดิมและรบกวนกระบวนการแสดงออกของยีนตามปกติซึ่งผลจากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้พัฒนาไปสู่การเกิดมะเร็งซึ่งเชื่อว่า 2HG กระตุ้นการแบ่งเซลล์ที่ผิดปกติกระตุ้นการเกิดมะเร็งและการแพร่กระจายผ่านหลายกลไก^(16,17) การมี IDH mutation เพิ่มมากขึ้นก็ยิ่งทำให้ a-KG เปลี่ยนไปเป็น 2HG เพิ่มมากขึ้นเช่นเดียวกัน⁽¹⁸⁾ การกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นกับ *IDH1* พบได้ในมะเร็งหลายชนิด รวมถึง specific brain tumor (Glioma and glioblastoma: 50-60%)^(11,19) Intrahepatic bile duct cancers (Cholangiocarcinoma : 18-25%), Acute myeloid leukemia (AML: 5-10%) and Chondrosarcoma (5-10%) นอกจากนี้ยังพบการกลายพันธุ์ของยีน *IDH1/2* ได้ถึงร้อยละ 7-23 ในมะเร็งท่อน้ำดี โดยการศึกษาที่พบว่าพบการกลายพันธุ์ของ *IDH1* ในตัวอย่างของเฉพาะมะเร็งท่อน้ำดี 3 ตัวอย่างจาก 12 ตัวอย่างโดยคิดเป็นถึงร้อยละ 25 ของมะเร็งท่อน้ำดี โดยยีน *IDH1* มีการกลายพันธุ์มากกว่า *IDH2* และตำแหน่งของยีน *IDH1* ที่กรดอะมิโนอาร์จินีนตำแหน่ง R132G R132C R132L *IDH2* ที่ตำแหน่ง R172W การกลายพันธุ์นี้พบเฉพาะในมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับเท่านั้น⁽¹⁹⁾ ที่ไม่มีการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับร่วมด้วย⁽²⁰⁾ โดยพบว่าระยะเวลาการรอดชีพในการกลายพันธุ์ของยีน โดยเฉพาะ *IDH2* น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีมีการกลายพันธุ์⁽²¹⁾

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน IDH 1/2 ระหว่างมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายในตับและมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับในผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างคนไทยที่เป็นคนไข้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. เพื่อศึกษาลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิกของมะเร็งท่อน้ำดีที่มีการกลายพันธุ์ของยีน IDH 1/2 ในผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างคนไทยที่เป็นคนไข้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

รูปแบบวิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิจัยเชิงพรรณนาแบบ

descriptive retrospective study

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายในตับและภายนอกตับ (Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Extrahepatic Cholangiocarcinoma) ที่ได้รับการวินิจฉัยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงปี 2552-2557

หลักเกณฑ์การคัดเลือกประชากรและตัวอย่าง (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีทั้งชนิด

ภายในตับและภายนอกตับ (Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Extrahepatic Cholangiocarcinoma) ตามรหัสสแนกโรค C22.0 C22.1 C24.0 และ C24.9

3. มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีและมีการแปลผลภาพทางรังสีวิทยาที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

เกณฑ์การวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ หรือภายนอกตับ มีลักษณะดังต่อไปนี้

- 1) การประเมินลักษณะทางรังสีวิทยา (Radio-

logic Evaluation)

การวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับและมะเร็งตับ⁽²²⁾

: ลักษณะทาง CT ของมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ

1. มีการเปลี่ยนทางกายภาพของเนื้อตับ
2. การสะสมของสารทึบรังสีในภาพถ่ายรังสี CT เมื่อเวลาผ่านไปนานขึ้น (delayed image)
3. พบก้อนที่มีลักษณะความทึบเท่ากับหรือน้อยกว่าเนื้อตับที่ข้างต้น
4. ไม่พบความเชื่อมต่อของท่อน้ำดีด้านซ้ายและด้านขวา

5. ท่อน้ำดีในตับมีลักษณะขยายคล้ายสร้อยลูกบิด ถ้าหากท่อน้ำดีส่วนข้างเล็ก มักจะตรวจพบตำแหน่งที่อุดตันได้

มักจะพบความผิดปกติของเส้นเลือดดำ portal ร่วมด้วย โดยให้ลักษณะเป็นการติดสารทึบรังสีที่เข้มขึ้น ใน MRI ก็ให้ลักษณะของความผิดปกติของเส้นเลือดและเนื้อตับเช่นเดียวกับ CT

การวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ⁽²³⁾: ลักษณะทาง CT ของมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ

1. พบลักษณะเนื้อตับผิดปกติได้แต่พบได้น้อยกว่ามะเร็งท่อน้ำดีชนิดภายนอกตับ
2. พบก้อนที่มีลักษณะกลมทึบสีนํ้าขุ่นและขอบเขตไม่เรียบไม่มีเปลือกหุ้ม
3. มักพบรอยแผลเป็นกลางก้อน (scar) หรือพบการจับกับหินปูนภายในก้อน (calcification)
4. ได้สารทึบรังสีตัวขอบของก้อนจะมีการเปลี่ยนแปลงติดสารทึบรังสีเข้มขึ้นก่อน
5. เปลือกหุ้มของตับพบว่ามี การดึงรั้ง (sub-capsular retraction)
6. มักพบกลีบของตับจะฝ่อเล็กลง (liver atrophy)
7. มักไม่พบความผิดปกติของเส้นเลือดเหมือน

ในมะเร็งชนิดภายนอกตับลักษณะทาง MRI ก้อนจะมีความดำในภาพ T1 และมีความขาวในภาพ T2 เมื่อเทียบกับตัวเนื้อตับและมักจะมียอยแผลเป็นตรงกลางสีขาว ซึ่ง

ลักษณะที่บ่งชี้ถึงความผิดปกติที่สำคัญในมะเร็งท่อน้ำดี ชนิดภายในตับ

2) การประเมินลักษณะทางพยาธิวิทยา (Pathologic Evaluation)

1. ผลรายงาน Gross anatomy ระบุตำแหน่งชิ้นเนื้อที่นำมาตรวจว่าเป็นชิ้นเนื้อที่ได้จากภายในเนื้องอกท่อน้ำดีภายนอกตับหรือบริเวณอื่นภายนอกตับโดยไม่นับรวม มะเร็งเยื่อถุงน้ำดีและ ampulla of vater

2. รายงานผลชิ้นเนื้อยืนยันว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ชนิด Cholangiocarcinoma origin

3. กรณีไม่แน่ชัดจะทำการปรึกษาพยาธิแพทย์ต่อไป

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ไม่มีผลตรวจทางรังสีวิทยาที่สามารถวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีหรือไม่สามารถติดตามชิ้นเนื้อมาตรวจหรือชิ้นเนื้อไม่สามารถนำมาศึกษาเพิ่มเติมได้

2. ผู้ป่วยที่ประวัติเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ไม่สามารถสืบค้นได้

ขั้นตอนการศึกษาโดย

การวิจัยครั้งนี้ ประกอบไปด้วย 3 ขั้นตอนดังต่อไปนี้

1) ผู้วิจัยคัดเลือกผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปทั้งเพศชายและเพศหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ทั้งชนิด Intrahepatic และ Extrahepatic cholangiocarcinoma จากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2552-2557 นำข้อมูลมาจากรฐานข้อมูลรหัสแยกโรค ICD10 รหัสโรค ดังนี้ C22.0 C22.1 C24.0 และ C24.9 โดยเลือกตัวอย่างที่มีทั้งการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาและการวินิจฉัยจากภาพถ่ายทางรังสีวินิจฉัยยืนยัน

2) ผู้วิจัยบันทึกข้อมูล เวชระเบียนของผู้ป่วยทั้งข้อมูลพื้นฐาน อาการ ผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัย และประวัติการรักษา แล้วทำการจำแนกประเภทของ มะเร็งท่อน้ำดีชนิดนอกตับและมะเร็งท่อน้ำดีชนิดในตับตาม

เกณฑ์วินิจฉัยที่กล่าวข้างต้น

3) ผู้วิจัยส่งชิ้นเนื้อ Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE) ของผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างให้เจ้าหน้าที่ปฏิบัติการทางห้องวิจัยตามขั้นตอนต่อไปนี้ คือ เตรียมชิ้นเนื้อพาราฟินโดยตัดชิ้นเนื้อจากพาราฟินบล็อกให้เป็นแผ่นเนื้อเยื่อบางโดยใช้ microtome หนาประมาณ 10 ไมครอน จากนั้นจึงนำแผ่นสไลด์มาซ้อนให้แผ่นเนื้อเยื่อติดอยู่บนแผ่นสไลด์ หลังจากนั้นจะทำการย้อมสีเนื้อเยื่อปิดทับด้วยกระจกปิดสไลด์ สีย้อมที่ใช้ คือ hematoxyline และ eosin (H&E) โดย hematoxylin จะทำปฏิกิริยากับโครมาติน และสารคัดหลั่งบางชนิด ทำให้เห็นเป็นสีม่วงหรือน้ำเงิน หรือฟ้า ส่วน eosin จะทำปฏิกิริยากับไซโตพลาสซึม และสารที่อยู่ระหว่างเซลล์ทำให้เห็นเป็นสีแดงชมพูหรือสีแดง หลังจากนั้นทำการเลือกบริเวณโดย ดูลักษณะภายใต้กล้องจุลทรรศน์เพื่อเลือกบริเวณเนื้อเยื่อที่สนใจ จากนั้นนำสไลด์ที่วงเลือกบริเวณแล้วโดยพยาธิแพทย์มาทาบกับสไลด์ที่มีชิ้นเนื้อที่ไม่ผ่านการย้อม H+E เทียบให้ชิ้นเนื้อของทั้ง 2 สไลด์ตรงกัน และวงบริเวณตามสไลด์ H+E ลงสไลด์ที่มีชิ้นเนื้อที่ไม่ผ่านการย้อม จากนั้นขูดบริเวณที่เลือกบนสไลด์ที่ไม่ผ่านการย้อม H+E ใส่หลอดทดลองขนาด 1.5 มิลลิลิตรเพื่อนำไปสกัดดีเอ็นเอ

การสกัดดีเอ็นเอ

สกัดดีเอ็นเอจากตัวอย่างโดยใช้ QIAamp DNA FFPE Tissue kit (Qiagen, Germany) ก่อนการสกัดดีเอ็นเอ จากตัวอย่างจะต้องทำการ Deparaffin เพื่อกำจัดพาราฟินออกจากตัวอย่างชิ้นเนื้อ

การวัดค่าการดูดกลืนแสงเพื่อหาปริมาณของดีเอ็นเอ

ทำการวัดค่าการดูดกลืนแสง (Absorbance) โดยใช้เครื่อง nanodrop ที่ความยาวคลื่น 260 นาโนเมตร และ 280 นาโนเมตร ซึ่งดีเอ็นเอสามารถดูดกลืนแสงได้ที่ความยาวคลื่น 260 นาโนเมตร ซึ่งจะได้ค่าความเข้มข้นของดีเอ็นเอ ในหน่วยนาโนกรัมต่อ 1 ไมโครลิตรถ้าค่าของ (A260/A280) มีค่าที่อยู่ในช่วง 1.80-1.90 แสดงว่าดีเอ็นเอ

ที่สกัดได้มีความบริสุทธิ์หรือมีคุณภาพดีแต่ถ้ามีค่าต่ำกว่า 1.80 แสดงว่ามีโปรตีน และสารละลายอื่นปะปนอยู่ในสารละลายและถ้ามีค่ามากกว่า 1.90 แสดงว่ามีอาร์เอ็นเอปนอยู่ในสารละลาย

การเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมโดยปฏิกิริยาลูกโซ่

1. Initial PCR activation step เครื่องจะทำการเพิ่มอุณหภูมิตามที่กำหนดในขั้นตอนแรก คือ 94 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 นาที เพื่อเตรียมดีเอ็นเอต้นแบบให้แยกเป็นดีเอ็นเอสายเดี่ยว

2. Denaturation เริ่มปฏิกิริยาลูกโซ่ โดยเริ่มจากอุณหภูมิ 94 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 วินาที เพื่อให้ดีเอ็นเอเกิดการเสียสภาพ

3. Annealing ลดอุณหภูมิลง ที่อุณหภูมิ 64 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 วินาที เพื่อให้สายดีเอ็นเอเกิดการจับอย่างจำเพาะกับไพรเมอร์

4. Final extension เพิ่มอุณหภูมิเป็น 72 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 60 วินาที เพื่อให้เกิดการเพิ่มความยาวให้สายนิวคลีโอไทด์โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ Taq polymerase (Extension) เมื่อปฏิกิริยาลูกโซ่ ครอบคลุมรอบก่อนสิ้นสุดปฏิกิริยา จะคงอุณหภูมิที่ 72 องศาเซลเซียส นาน 10 นาที เพื่อให้เกิดการสังเคราะห์ดีเอ็นเออย่างสมบูรณ์

5. หลังจากนั้นเก็บพีซีอาร์โปรดักต์ ที่ได้ไว้ที่อุณหภูมิ 2-4 องศาเซลเซียส เพื่อนำไปใช้ในขั้นตอนต่อไป การตรวจหาแถบดีเอ็นเอที่ต้องการด้วยกระบวนการเจลอีเล็กโตรโพรเรซีส

นำพีซีอาร์โปรดักต์ (PCR product) ที่ได้มาเข้าสู่กระบวนการเจลอีเล็กโตรโพรเรซีสบน 8 เปอร์เซ็นต์แอกริลาไมด์เจล (8% polyacrylamide gel) เพื่อเปรียบเทียบขนาดของพีซีอาร์โปรดักต์ที่เกิดขึ้น ซึ่งเป็นการใช้กระแสไฟฟ้าผ่านตัวกลางที่เป็นวุ้น สำหรับแยกดีเอ็นเอขนาดต่างๆ ซึ่งดีเอ็นเอนั้นมีประจุลบจะเคลื่อนที่ไปสู่ด้านที่มีประจุบวก ดีเอ็นเอที่มีขนาดเล็กจะเคลื่อนที่ไปได้ไกลกว่า

ดีเอ็นเอขนาดใหญ่ จากนั้นนำแผ่นเจลที่ได้ไปย้อมด้วย SYBR green 20 นาที จะทำให้สามารถมองเห็นแถบของดีเอ็นเอซึ่งเราจะทราบขนาดของดีเอ็นเอโดยการเปรียบเทียบกับดีเอ็นเอกับ ladder ทำให้สามารถตรวจสอบขนาดของพีซีอาร์โปรดักต์ได้

ขั้นตอนการทำ Pyrosequencing

เริ่มจากการเพิ่มปริมาณพีซีอาร์โปรดักต์ด้วย Biotinylated primer และแยกเป็น single-stranded template โดยใช้ streptavidin coated beads จากนั้นนำไปทำปฏิกิริยาในเครื่อง Pyrosequencing (Q96 ID) โดยเลือกใช้ลำดับเบส ATAGGTNGTCATGC และ ATAGGTCG/TTCATGCTT สำหรับ *IDH1* ตำแหน่ง codon 132 และลำดับเบส GGCA/GGGCACGCC และ GGCA/T/AGCACGCCATGG สำหรับตำแหน่ง *IDH2* codon 172 โปรแกรมจะแปลผลการกลายพันธุ์ด้วย software ผลที่ได้จะออกมาในรูปแบบกราฟ Pyrogram

ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือได้รับการตัดชิ้นเนื้อตัวอย่างร่วมกับมีภาพทางรังสีวินิจฉัย เพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งท่อน้ำดีชนิดทั้งชนิดภายในตับและชนิดภายนอกตับ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2552 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2557 จากฐานข้อมูลการลงทะเบียนโรคมะเร็ง ICD10 รหัส C22.0 C22.1 C22.9 C24.0 C24.1 และ C24.9 ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีจำนวนทั้งสิ้น 1,207 คน แต่เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือกศึกษา มีจำนวน 85 คน โดยผู้ป่วยที่คัดออกจากการศึกษา 28 คน ด้วยเหตุผลคือไม่สามารถหาชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเพื่อมาใช้ในการศึกษาหรือไม่มีภาพรังสีวินิจฉัยก่อนการรักษาภายหลังได้ผู้ป่วยที่มีทั้งชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาและมีภาพรังสีวินิจฉัยจำนวน 57 คน และมีดีเอ็นเอภายหลังการสกัดเพียงพอต่อการตรวจ Pyrosequencing จำนวนทั้งหมด 50 คน

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา 50 คนเปรียบเทียบระหว่างการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ และมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ (Clinical Feature with Cholangiocarcinoma and Comparison between Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Extrahepatic Cholangiocarcinoma)

Feature	Extrahepatic Cholangiocarcinoma N=23	Intrahepatic Cholangiocarcinoma N=27	p-value
Age 59.46 years (28-83)	59.35 (28-79)	59.56(38-83)	P=0.953
Sex			
Male	15(62.5%)	15 (55.6%)	P=0.343
Female	8 (34.8%)	12 (44.4%)	
Hometown			
Northeast	11(47.8%)	6(22.2%)	P=0.054
Other	12(52.2%)	21(77.8%)	
Size (cms) 6.1 cms (1.5 -14)			
	4(1.5-8)	8(3-14)	P=0.006
Grade			
Well diff	16(69.6%)	12(48.0%)	P=0.352
Moderate diff	5(21.7%)	9(36.0%)	
Poorly diff	1 (4.3%)	1 (4.0%)	
Non diff	1 (4.3%)	3(12.0%)	
Not Report	-	2	
PNI			
No	3(13.0%)	3(11.2%)	P=0.233
Yes	15(65.2%)	12(44.4%)	
not report	5(27.1%)	12(44.4%)	
LVI			
No	13 (56.5%)	7 (26.0%)	P= 0.086
Yes	4(17.4%)	7(26.0%)	
not report	6(26.1%)	13(48.0%)	
Lymph Node			
No	15(65.2%)	10(37.0%)	P=0.012*
Yes	8(34.8%)	9(33.4%)	
No dissect	0(0%)	8 (29.6 %)	
Stage			
Stage1	1(4.3%)	3(11.1%)	P=0.289
Stage2	8(34.8%)	3(11.1%)	
Stage3	5(21.7%)	5(18.5%)	
Stage4	9(39.1%)	16(59.2%)	
IDH mutation status			
IDH1/2 mutation N=18 (36%)	7(30.4%)	11(40.7%)	P=0.323
No IDH1/2 mutation N= 32 (64%)	16(69.6%)	16(59.3%)	

ลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ศึกษาทั้ง 50 คน แบ่งเป็นมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับจำนวน 23 คนประกอบไปด้วยมะเร็งท่อน้ำดีส่วนล่าง (distal common bile duct) 5 คน และมะเร็งท่อน้ำดีส่วนต้น (hilar) 18 คน มีอายุเฉลี่ย 59.35 ปี เป็นมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับจำนวน 27 คน อายุเฉลี่ย 59.56 ปี ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับมาจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 11 คน คิดเป็นร้อยละ 47.8 และจากภาคอื่น 12 คน คิดเป็นร้อยละ 52.2 ส่วนมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับพบว่าผู้ป่วยมีภูมิลาเนาที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือจำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 22.2 และภาคอื่น 21 คน คิดเป็นร้อยละ 77.8 โดยภูมิลาเนาที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีแนวโน้มพบการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับและมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับที่แตกต่างกับกับภาคอื่น โดยค่านัยสำคัญทางสถิติ $p=0.054$ ดังแสดงในตารางที่ 1

จากการศึกษาขนาดของก้อนมะเร็งพบว่ามะเร็งท่อน้ำดีภายในตับมีขนาดก้อนมะเร็งเฉลี่ยที่ 4 เซนติเมตร ในขณะที่ก้อนมะเร็งท่อน้ำดีในตับมีขนาดใหญ่กว่าขนาดเฉลี่ย 8 เซนติเมตรโดยมีค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p=0.006$ โดย histologic grading เป็น well differentiated, moderately differentiated และ poorly differentiated มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับเป็น 16 คน คิดเป็นร้อยละ 69.6, 5 คน คิดเป็นร้อยละ 21.7 และ 1 คน คิดเป็นร้อยละ 4.3 และมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับเป็น 12 คน คิดเป็นร้อยละ 48, 9 คน คิดเป็นร้อยละ 36 และ 1 คน คิดเป็นร้อยละ 4 ตามลำดับ โดยไม่พบความแตกต่างของระยะโรคในมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับและมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ พบ Perineural invasion ในทั้งมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับและมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับร้อยละ 65 และ ร้อยละ 44.4 ตามลำดับโดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบ lymphovascular invasion ได้น้อยกว่าในทั้งมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับและมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับร้อยละ 17.4 และ ร้อยละ 26.6 ตามลำดับ เมื่อตรวจการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองพบว่ามะเร็งท่อน้ำดีภายในตับพบต่อมน้ำเหลือง 8 คน คิดเป็น

ร้อยละ 34.8 ในขณะที่มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับพบการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง 9 คน คิดเป็นร้อยละ 34.6 ทั้งนี้การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองพบว่ามะเร็งท่อน้ำดีทั้งสองชนิดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีเป็นระยะที่ 4 (advance stage) จำนวน 9 คน คิดเป็นร้อยละ 39.1 ในมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับและจำนวน 16 คน คิดเป็นร้อยละ 59.2 ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 พบว่าจากกลุ่มตัวอย่าง 50 คน พบการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 จำนวน 18 คน โดยแบ่งเป็นการกลายพันธุ์ของยีน IDH1 จำนวน 7 คน ในมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับและพบการกลายพันธุ์ของยีน IDH2 จำนวน 11 คน ในมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับโดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในมะเร็งท่อน้ำดีทั้ง 2 ชนิด

การกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2

จากจำนวนชิ้นเนื้อตัวอย่างของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี 50 คน มีการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 จำนวน 18 คน คิดเป็นร้อยละ 36 เมื่อแยกตรวจวิเคราะห์พบว่ามีการกลายพันธุ์ที่ IDH1 จำนวน 1 คน และกลายพันธุ์ที่ IDH2 จำนวน 17 คน จากการศึกษาครั้งนี้ แสดงให้เห็นว่ามะเร็งท่อน้ำดีภายในตับมีแนวโน้มของการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 มากกว่ามะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ แต่อย่างไรก็ตามก็ไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การกลายพันธุ์ของยีน IDH1 พบเพียง 1 คน จากมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับโดยมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง R132CSG ดังแสดงในตารางที่ 8 ในขณะที่การกลายพันธุ์ของยีน IDH2 ตำแหน่ง R172G พบการกลายพันธุ์จำนวน 15 คน คิดเป็นร้อยละ 88 โดยอุบัติการณ์การเกิดกลายพันธุ์ของยีน IDH2 ไม่แตกต่างกันในมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับและมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงตำแหน่งของการกลายพันธุ์ของยีน IDH1 และ IDH2 ขั้นตอนการทำ Pyrosequencing (location of IDH mutation analysis)

IDH mutation	Extrahepatic N= 7/23	Intrahepatic N= 11/27	P value
IDH1 N= 1 (5%)			
R132L --	-	-	NA
R132CSG		1(4%)	P=0.556
IDH 2 N = 17 (95%)			
R172KM		2(7.4%)	P=0.298
R172G	7(31.8%)	8(29.6%)	P=0.556

ลักษณะพยาธิสภาพทางคลินิกของผู้ป่วยเมื่อจำแนกตามการกลายพันธุ์ของยีน IDH1 และ IDH2

จากจำนวนชิ้นเนื้อตัวอย่างของผู้ป่วยมะเร็งรังท่อน้ำดี 50 คน มีการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 จำนวน 18 คนคิดเป็นร้อยละ 36 ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 จำนวน 32 คนคิดเป็นร้อยละ 64 ซึ่งผู้ป่วยที่มีภูมิลาเนาในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีแนวโน้มของการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 มากกว่าภาคอื่นของประเทศ $p=0.05$ โดยไม่พบความแตกต่างการกลายพันธุ์ระหว่างท่อน้ำดีภายในตับและท่อน้ำดีภายนอกตับ $p=0.323$ ดังแสดงในตารางที่ 3 การตรวจพบ perineural invasion และ lymphovascular invasion รวมถึงการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง ระยะของโรคเมื่อทำการศึกษาการกลับเป็นซ้ำจำนวนครั้งการกลับเป็นซ้ำและวิธีการรักษาจากข้อมูลในการศึกษานี้พบว่าปัจจัยดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่จำแนกตามการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2

การกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 กับการพยากรณ์โรค

กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 จำนวน 18 คน มีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดย

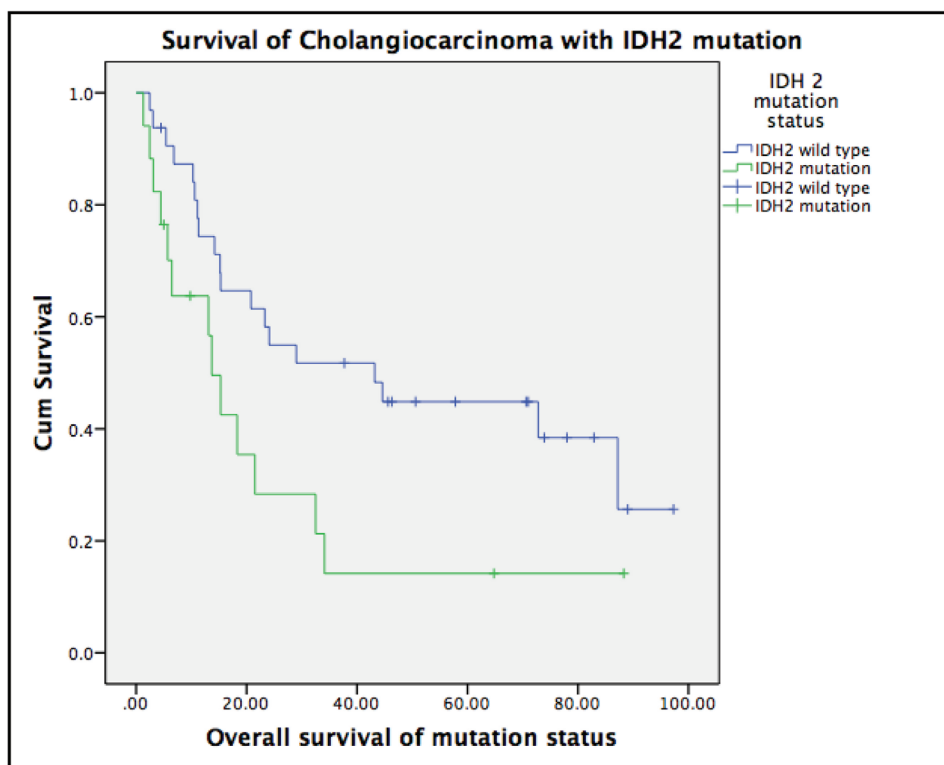
รวม 15.3 เดือนซึ่งน้อยกว่าค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ไม่มีกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 ที่ 43 เดือน แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.08$ แสดงในตารางที่ 3 จากการศึกษาเมื่อวิเคราะห์ตัวแปรที่คาดว่าจะส่งผลกระทบต่อการศึกษาโดยรวมดังแสดงในตารางที่ 4 พบว่าตัวแปรที่ส่งผลกระทบต่อการศึกษาได้แก่การกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 และแยกเฉพาะการกลายพันธุ์ IDH2 โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ $P=0.045$ และ $P=0.037$ ตามลำดับเมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ด้วย Kaplan Meier พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน IDH2 จะมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน IDH2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.032$ ดังแสดงในรูปที่ 1 Median survival IDH2 WT vs IDH2 mutation 43.2 (95% CI 15.03-71.3) vs 13.7 (95% CI 9.8- 17.5) months. $p=0.032$ ซึ่งสอดคล้องกับอัตราการรอดชีพ โดยรวมของผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 ที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการกลายพันธุ์ดังแสดงรูปที่ 2 Median survival IDH1/2 WT vs IDH1/2 mutation 43 (95%CI 15-71.3) vs 15.3 (95%CI 9.8-176) months. $P=0.08$

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพยาธิสภาพทางคลินิกของผู้ป่วยเมื่อจำแนกตามการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2

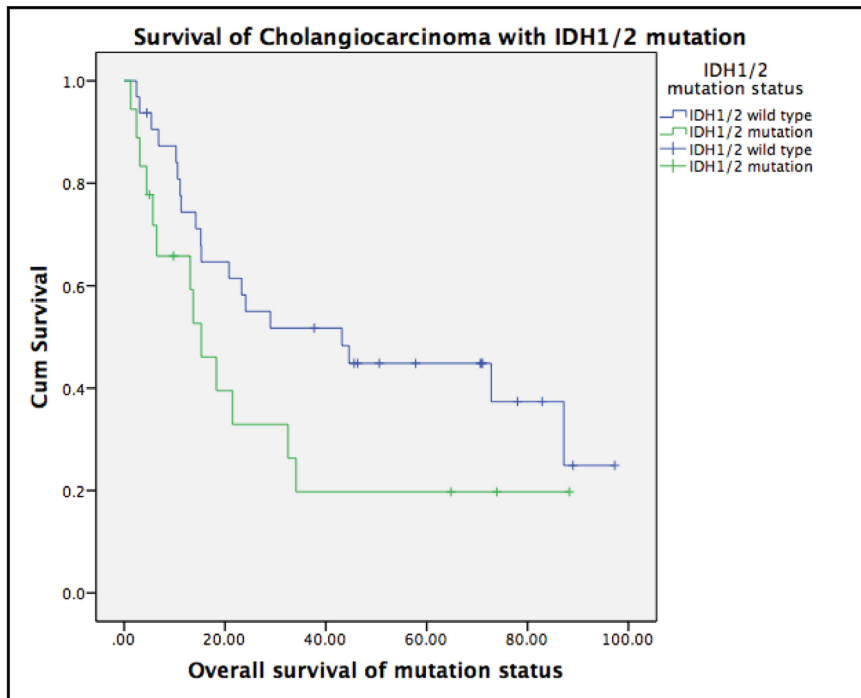
Variability N = 50	No Mutation N= 32	Mutation N = 18	p- value
Age	59.97 (38-81)	58.56(28-83)	P=0.903
Male	21(70%)	9(30%)	P=0.217
Female	11(55%)	9(45%)	
Extrahepatic	16(69.9%)	7(30.4%)	P =0.323
Intrahepatic	16(59.3%)	11(40.7%)	
Hometown			
Northeast	8 (47.1%)	9(52.9%)	P = 0.054
Others	24(72.4%)	9(27.3%)	
Size (cms)	5.27(1.5-11)	7.89(1.7-14)	P=0.01
Grading of pathology			
Well diff	20 (71.4%)	8 (28.6%)	P=0.315
Moderate diff	9 (64.3%)	5(35.7%)	
Poorly diff	1(50%)	1(50%)	
Non diff	2(50%)	2(50%)	
Not Report	-	2	
PNI			
No	6(100%)	0	P=0.070
Yes	17(63.0%)	10(37.0%)	
No report	9(53%)	8(47%)	
LVI			
No	16(80%)	4(20%)	P=0.094
Yes	6(54.5%)	5(45.5%)	
No report	10(52.6%)	9(47.3%)	
Node presents			
No	20(80%)	5(20%)	P= 0.078
Yes	8(47.1%)	9(52.9%)	
No dissect	4(50.0%)	4(50.0%)	
Stage			
Stage1	3(9%)	1(6%)	P=0.229
Stage2	10(31%)	1(6%)	
Stage3	6(18%)	4(22%)	
Stage4	13(42%)	12(66%)	
Recurrence	13(61%)	8(39%)	P=0.235
Number of recurrence			
N=1	8(72%)	3(28%)	P=0.259
N=2	3(50%)	3(50%)	
N=3	1(34%)	2(66%)	
Post treatment			
RT alone	4(100%)	0	P=0.282
CMT alone	7(50%)	7(50%)	P=0.153
CCRT	6(54.5%)	5(45.5%)	P=0.327
Median overall survival	43 (15.03-71.36)	15.3(8.88-21.7)	P=0.08

ตารางที่ 4 แสดงการวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรที่ส่งผลต่อการรอดชีพโดยรวมในผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังท่อน้ำดี Univariate analysis of Overall Survival in Cholangiocarcinoma patients by Cox proportional Harzads model

Variables	Univariate Analysis		
	Hazards ratio (HR)	95% CI	P-value
IDH1/2 mutation vs No Mutation	0.322	0.137-0.756	0.045
IDH1 mutation vs No mutation	21.634	0.005-94285	0.472
IDH2 mutation vs No mutation	0.466	0.228-0.953	0.037
Intra-CCA vs Extra-CCA	0.494	0.293-1.148	0.136
Grading G1&2 vs G3	2.66	0.289-24.524	0.886
Tumor Stage 1&2 vs 3&4	0.229	0.029-3.140	0.315



รูปที่ 1 ระยะเวลาการรอดชีพโดยรวมในการกลายพันธุ์ของยีน IDH2 p=0.032



รูปที่ 2 ระยะเวลาการรอดชีพโดยรวมในการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 P=0.08

บทวิจารณ์

การศึกษานี้ พบการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 มะเร็งท่อน้ำดีในผู้ป่วยไทย จำนวน 18 คน คิดเป็นร้อยละ 36 จากคนไข้ทั้งหมด 50 คน โดยเป็นการกลายพันธุ์ของยีน IDH2 มากกว่ายีน IDH1 คิดเป็นร้อยละ 95 และร้อยละ 5 ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างของการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างชนิดของมะเร็งท่อน้ำดีแยกมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับและมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ

การศึกษาก่อนหน้านี้ พบการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 ร้อยละ 7-23^(19,20,21) จากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีทั้งหมด โดยการกลายพันธุ์พบมากในมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ และพบได้น้อยหรือไม่พบในมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ^(19,20) โดยการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 ที่พบได้บ่อยได้แก่^(11,19) ยีน IDH1 ที่ตำแหน่ง R132L และตำแหน่ง R132CSG และยีน IDH2 ที่ตำแหน่ง R172KM R172G ซึ่ง

การศึกษานี้ปัจจุบันพบความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 มากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ค่อนข้างมาก และส่วนใหญ่เป็นการกลายพันธุ์ของยีน IDH2 แบบ R172G และพบทั้งในมะเร็งท่อน้ำดีภายในและภายนอกตับพอๆ กัน

ความแตกต่างของผลการศึกษานี้เปรียบเทียบกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้เบื้องต้นผู้วิจัยสันนิษฐานว่า อาจสามารถอธิบายจากเรื่องของเทคนิคการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 ที่แตกต่างกัน หรือ จากการที่กลุ่มประชากรที่ศึกษาแตกต่างกัน การศึกษานี้พบความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน IDH2 แบบ R172G ถึงร้อยละ 30 โดยใช้วิธีการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 ด้วยเทคนิค pyrosequencing โดยเครื่อง Q96 ID โดยใช้ primer เพื่อครอบคลุมการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 ตามที่รายงานโดย Darell และคณะ⁽¹⁹⁾ ดังนั้นโอกาสที่จะตรวจพบการกลายพันธุ์แบบที่แตกต่างออกไป

โดยที่ตรวจไม่พบในการศึกษาของ Darell และคณะ⁽¹⁹⁾ คงเป็นไปได้ยาก โดยเฉพาะตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีน *IDH2* ที่ codon 172 ก็เป็นตำแหน่งที่มีรายงานในการศึกษาของ Darell และคณะ⁽¹⁹⁾ เพียงแต่พบได้น้อยกว่าการศึกษาปัจจุบันมาก ส่วนการศึกษาที่ทำในมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ป่วยที่คิดเชื่อพยาธิใบไม้ตับ ผู้วิจัยใช้การตรวจโดยเทคนิค Exome sequencing โดยตรวจการผิดปกติของหลายยีนพร้อมกันรวมทั้งยีน *IDH1/2* ซึ่งเทคนิคนี้ก็มีความไวค่อนข้างสูง และมักจะสูงกว่าการตรวจเฉพาะยีนด้วยวิธี pyrosequencing แบบในการศึกษาปัจจุบัน ดังนั้น เทคนิคการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *IDH1/2* ที่แตกต่างกันไม่น่าจะสามารถอธิบายความแตกต่างของผลการศึกษานี้ได้

ส่วนความแตกต่างของประชากรที่ศึกษา ซึ่งในการศึกษานี้ทำเฉพาะในผู้ป่วยไทย ดังที่ทราบกันว่าผู้ป่วยชาวไทยที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดี โดยเฉพาะในภาคเหนือและตะวันออกเฉียงเหนือ มักสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ แตกต่างจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในแถบอื่นๆ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Waraporn และคณะ⁽²⁰⁾ ซึ่งศึกษาเฉพาะมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ป่วยที่มีหลักฐานยืนยันการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับมาก่อน พบการกลายพันธุ์ของยีน *IDH1/2* น้อยกว่าการศึกษาในประเทศตะวันตกมาก จึงเป็นไปได้ยากที่ความชุกของการกลายพันธุ์ของยีน *IDH1/2* ที่สูงมากในการศึกษานี้ จะเป็นผลมาจากความสัมพันธ์ของมะเร็งท่อน้ำดีกับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ โดยในการศึกษาปัจจุบันไม่ได้มีการตรวจยืนยันการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ เมื่อพิจารณาการรอดชีพโดยรวมพบว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *IDH2* มีอัตราการรอดชีพต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน *IDH* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P=0.032$ แต่อย่างไรก็ตามต้องใช้ความระวังในการแปลผล เพราะว่าเป็นการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์โดยใช้เพียงการวิเคราะห์ตัวแปร univariate analysis อีกทั้งเป็นการศึกษา retrospective analysis ที่มีจำนวนตัวอย่างการศึกษาน้อย โดยไม่ได้แยกระยะของโรค มีโอกาสที่จะมีตัวรบกวน

(confounding factor) และอคติ (bias) ในงานวิจัยได้มาก ซึ่งอาจจะไม่สามารถสรุปในการศึกษาขณะนี้ได้

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. จำนวนตัวอย่างที่นำมาศึกษาไม่เป็นไปตามที่วางแผนไว้ อาจทำให้ผลการศึกษามีความคลาดเคลื่อนได้
2. การศึกษานี้เป็นการศึกษาการกลายพันธุ์แบบย้อนหลังมีปัจจัยหลายประการที่อาจจะส่งผลต่อการพยากรณ์โรคบางอย่างที่ไม่ได้มีการบันทึกไว้
3. ขึ้นเนื้องอกเหนือจากการผ่าตัด hepatectomy หรือ Whipple's operation ในการศึกษานี้บางส่วนได้มาจาก การ biopsy ซึ่งมีปริมาณน้อยอาจจะไม่เพียงพอต่อการนำมาศึกษา

ข้อเสนอแนะในการศึกษา

การศึกษานี้ เป็นเพียงการศึกษาเบื้องต้นในกลุ่มประชากรของคนไทยเพื่อทราบอัตราการกลายพันธุ์ของยีน *IDH1/2* ทั้งนี้ อาจยังไม่สะท้อนภาพรวมของประชากรในทั้งประเทศได้และยังมีความแตกต่างกับการศึกษามาก่อนหน้ามาก ซึ่งทำให้ผลการศึกษาที่น่าสนใจมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามผู้วิจัยยังไม่สามารถอธิบายถึงความแตกต่างนี้ได้ ดังนั้นการตรวจยืนยันผลการศึกษาดังกล่าวด้วยวิธีการตรวจมาตรฐานอื่นๆ ในการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน เช่น Sanger sequencing เป็นต้น จึงเป็นสิ่งจำเป็นในการศึกษานี้ เพราะหากผลยืนยันสอดคล้องตามผลการศึกษาดังกล่าวมีการกลายพันธุ์ยีน *IDH1/2* พบมากในคนไทยจริง การศึกษาวิจัยโดยใช้ *IDH* inhibitor กับคนไข้กลุ่มดังกล่าวเพื่อดูการตอบสนองต่อยาจึงอาจจะมีประโยชน์ในอนาคตสำหรับการพัฒนาใช้ *IDH* inhibitor ต่อไป เพราะจากข้อมูลในปัจจุบันพบว่า มีการวิจัยคลินิก ระยะที่ 1/2 ที่เลือกใช้ *IDH* (*IDH* inhibitor) *IDH1* (AGI-120), *IDH2* (AG881) พบว่ามีสัญญาณสามารถรักษายังคงการทางานโปรตีน *IDH* ที่กลายพันธุ์ในเนื้องอกมะเร็งได้ (solid tumor)⁽²⁴⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Tushar P, Mitesh JB. Cancer of Biliary tree. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principal and practice of oncology*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 715-26
2. Vatanasapt V, Uttaravichien T, Mairiang EO, Pairojkul C, Chartanchachai W, Haswell-Elkins M. Cholangiocarcinoma in Northeast Thailand. *Lancet* 1990;335:116-7.
3. Bhudhisawasdi V, Khuntikeo N, Chur-in S, Pugkhem A, Talannin C, Wongkham S. Cholangiocarcinoma: Experience of Srinagarind Hospital. *Srinagarind Med J* 2017;27:331-9.5. Sripa B, Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24:349-56.
4. Sripa B, Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24:349-56
5. Yun KK, Woo Hk. Microsatellite instability and Mismatch repair protein expression in Intrahepatic cholangiocarcinoma. *The Korean Journal of Pathology* 2005;39:9-14
6. Attasara P, Kluhaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, editors. *Cancer in Thailand: Hospital base cancer registry, 3-9*. Bangkok: National Cancer Institute Thailand, 2010.
7. Parkin DM, Whelan SL. *Cancer Incidence in five continents volume VIII*, 296-305. Lyon: International agency for research on cancer, 2002.
8. Patel T. Increase incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001;33:1353-7.
9. Dang L, White DW, Gross S, Bennett DB, Bittinger AM, Driggers ME, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009;462:739-44.
10. Fujii T, Khawaja MR, DiNardo CD, Atkins JT, Janku F. Targeting isocitrate dehydrogenase (IDH) in cancer. *Discov Med* 2016;117:373-80.
11. Vincenzo C. Intra-hepatic and Extra-hepatic cholangiocarcinoma: new insight into epidemiology and risk factors: *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:407-416.
12. Yen KE, Schenkein DP. Cancer-Associated isocitrate dehydrogenase mutations. *The Oncologist* 2012;17:72-9.
13. Yen KE, Bittinger MA, Su SM, Fantin VR. Cancer-associated IDH mutations: Biomarker and therapeutic opportunities. *Oncogene* 2010;29:6409-17.
14. Cairns RA, Mak TW. Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities. *Cancer Discov* 2013;3:730-41.
15. Reitman ZJ, Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:932-41.
16. Icard P, Poulain L, Lincet H. Understanding the central role of citrate in the metabolism of cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 2012;1825:111-6.
17. Hiller K, Metallo CM. Profiling metabolic networks to study cancer metabolism. *Curr Opin Biotechnol* 2013;24:60-8.
18. Lee SM, Koh HJ, Park DC, Song BJ, Huh TL, Park JW. Cytosolic NADP (+)-dependent isocitrate dehydrogenase status modulates oxidative damage to cells. *Free Radic Biol Med* 2002;32:1185-96.
19. Darrell RB, Kenneth KT, Kenneth CF, Hector UL, Valeria RF, Kimberly SS, et al. Frequent Mutation of Isocitrate Dehydrogenase IDH1 and IDH2 in Cholangiocarcinoma Identified Through Broad-Based Tumor Genotyping. *Oncologist* 2012;17:72-9.
20. Waraporn C, Maarja-Liisa N, Choonkiat O, Weng KL, Simona D, Chalwalit P, et al. Exome sequencing identifies distinct mutational patterns in liver fluke-related and non-infection related bile duct cancer. *Nature Genetics* 2013;45:1474-8.
21. Kipp BR, Voss JS, Kerr SE, Barr Fritcher EG, Graham RP, Zhang L, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2012;43:1552-8.
22. Soyer P. Imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: 1 peripheral cholangiocarcinoma *American roentgen ray society AJR* 1995;165:1427-31.
23. Soyer P. Imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: 2 hilar cholangiocarcinoma. *American roentgen ray society AJR* 1995;165:1433-6.
24. Fujii T, Muhammad RK, Courtney DD, Johnique TA, Filip J. Targeting Isocitrate Dehydrogenase (IDH) in Cancer. *Discov Med* 2016; 21:373-80

Topic review

การศึกษาเปรียบเทียบยา วอริโคนาโซล และยาหลอก เพื่อการป้องกันการติดเชื้อราแบบลุกลาม ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด

A randomized controlled trial comparing voriconazole and placebo for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia receiving chemotherapy

อรวิลี ดิชยะกมล*

ปีติพงษ์ กิจรัตน์กุล**

ร่วมเย็น ศักดิ์ทองจีน***

นภชาญ เอื้อประเสริฐ**

ชัชญา สวนกระต่าย*

* หน่วยโรคติดเชื้อ

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** หน่วยโลหิตวิทยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** หน่วยโรคติดเชื้อ

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

บทนำ

การติดเชื้อราชนิดลุกลามเป็นปัญหาหลักของการรักษาและสาเหตุการเสียชีวิตสำคัญในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำหลังได้ยาเคมีบำบัด มีรายงานอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 24-42 ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว⁽¹⁻³⁾ และมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 35-47⁽⁴⁻⁶⁾ โดยเฉพาะมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ซึ่งมีความเสี่ยงสูงกว่ามะเร็งเม็ดเลือดขาวประเภทอื่น เนื่องจากมีช่วงเวลาเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเป็นเวลานานการให้ยาต้านเชื้อราเพื่อการป้องกันมีการศึกษากันอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มปลูกถ่ายไขกระดูกแต่ยังไม่มีแนวทางในการปฏิบัติที่ชัดเจนในผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัด จากการศึกษาเดิมพบว่า การให้ยาต้านเชื้อราประเภท azole รุ่นแรกๆ เช่นยา Fluconazole ,itraconazole^(7,8) สามารถลดอัตราการเกิดการติดเชื้อราชนิดลุกลามได้ แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ยาดังกล่าวมีผลข้างเคียงเช่น คลื่นไส้อาเจียน อาการทางระบบประสาทและยังมีปฏิกิริยาต่อยาประเภทอื่นๆ ทำให้เกิดผลข้างเคียงของยาได้ง่าย ทำให้ต้องหยุดยาถึงร้อยละ 8-36

Voriconazole เป็นยาใหม่ในกลุ่ม azole ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อราได้กว้างและครอบคลุม ทั้งเชื้อราชนิดยีสต์ และเชื้อราชนิดราสาย โดยเฉพาะ *Aspergillus spp.* และ *Candida spp.* มีทั้งรูปแบบฉีดและเม็ด

รับประทาน มีผลข้างเคียงจากยาน้อย และได้รับการรับรองในการใช้รักษาการติดเชื้อราชนิดลุกลามในหลายเวชปฏิบัติในต่างประเทศ^(9, 10) งานวิจัยฉบับนี้จึงเปรียบเทียบยา Voriconazole กับยาหลอกเพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดติดเชื้อราชนิดลุกลามในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ โดยมุ่งหวังว่าผลที่ได้รับจะเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เปรียบเทียบ อุบัติการณ์การเกิดติดเชื้อราลุกลาม ประเภท proven หรือ probable ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ ที่ได้รับยาเคมีบำบัด ทั้งในช่วง induction หรือ consolidation โดยได้รับยาป้องกันการเชื้อรา เป็น ยา voriconazole หรือยาหลอก
2. เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดติดเชื้อราชนิดลุกลามของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์หลังได้รับการรักษาใน 30 วันและผลข้างเคียงของยา

วิธีดำเนินการวิจัย

นิยาม

1. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ หมายถึง การตรวจพบ ไมอีโบลาส หรือ โมโนบลาส หรือ โปรไมโอโบลัสต์ ที่ผิดปกติมากกว่าร้อยละ 20 ของเซลล์ที่มีนิวเคลียสทั้งหมดในไขกระดูก หรือในกระแสเลือด
2. การติดเชื้อราชนิดลุกลาม หมายถึง โรคที่เกิดจากการติดเชื้อราในอวัยวะภายในร่างกายได้แก่โพรงจมูก ทางเดินหายใจส่วนล่าง ระบบประสาท ติดเชื้อในกระแสโลหิต ของผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำทั้งจากการได้รับยาเคมีบำบัดทั้งในช่วง induction หรือ consolidation โดยแบ่งการวินิจฉัยตาม The European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal In-

fections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) ปี 2008 เป็นการวินิจฉัยทางจุลชีววิทยา ประเภทพิสูจน์แน่นอน Proven หมายถึง การตรวจพบเชื้อราในเนื้อเยื่อจากอวัยวะที่ปลอดเชื้อ ทั้งจากผลเพาะเชื้อ และผลทางพยาธิวิทยา

การวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาประเภทที่น่าจะเป็น Probable หมายถึง การตรวจพบเชื้อราในสิ่งส่งตรวจต่างๆ เช่น น้ำล้างปอด ไชนัส หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ galactomannan ให้ผลบวก ในผู้ที่มีความเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น ร่วมกับมีอาการเข้าได้

การวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาประเภทที่มีความเป็นไปได้ที่จะเป็น Possible หมายถึง ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น มีอาการสงสัยการติดเชื้อราแต่ยังไม่หลักฐานทางห้องปฏิบัติการที่เข้าได้

3. การให้ยาด้านเชื้อราเพื่อการป้องกัน หมายถึง การให้ยาด้านเชื้อราตั้งแต่แรกที่ได้รับยาเคมีบำบัด จนกระทั่งพ้นจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ค่าเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ มากกว่า 500 cell/ μ L

4. ผลข้างเคียงของยา หมายถึง อาการข้างเคียงของยาที่ผู้ป่วยได้รับตาม National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0⁽²⁵⁾ แบ่งเป็น 5 ระดับคือ

ระดับที่ 1 ไม่มีอาการ หรือมีอาการเล็กน้อย ฝ้าสังเกตอาการได้ ไม่จำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติม

ระดับที่ 2 อาการปานกลาง ทำการรักษาเฉพาะที่ก็เพียงพอ

ระดับที่ 3 อาการรุนแรง แต่ไม่อันตรายถึงแก่ชีวิต ทำให้ต้องนอนโรงพยาบาล, อยู่โรงพยาบาลนานขึ้น หรือทุพพลภาพ, ช่วยเหลือตัวเองได้ลดลง

ระดับที่ 4 อันตรายรุนแรงต่อชีวิต ต้องรับรักษาโดยเร่งด่วน

ระดับที่ 5 เสียชีวิตจากผลข้างเคียงของยา

วิธีการดำเนินโครงการวิจัย

ก. รูปแบบงานวิจัย การศึกษาแบบสุ่ม (Randomized control trial)

ข. ประชากรเป้าหมาย (target population) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ที่เข้ามารับการรักษาโดยยาเคมีบำบัดทั้งระยะ Induction และ Consolidation

ค. ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (study population) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ที่เข้ามารับการรักษาโดยยาเคมีบำบัดทั้งระยะ Induction และ Consolidation ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ โรงพยาบาลภูมิพล จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ง. เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างเข้าการศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ที่วินิจฉัยครั้งแรก กลับมาเป็นซ้ำที่เข้ามารับการรักษาโดยยาเคมีบำบัดทั้งระยะ Induction และ Consolidation ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ โรงพยาบาลภูมิพล จังหวัดกรุงเทพมหานคร ตั้งแต่วันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2557 ถึง 1 มีนาคม 2558
2. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปีถึง 70 ปี

จ. เกณฑ์ในการตัดตัวอย่างออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยตั้งครรรภ์
2. เคยมีประวัติการติดเชื้อราชนิดลุกลามมาก่อนหรือได้รับยาต้านเชื้อราป้องกันมาในช่วง 30 วันก่อนหน้านี
3. ผู้ป่วยที่ค่าการทำงานของตับหรือไตมีความผิดปกติรุนแรง หรือ คลื่นไฟฟ้าหัวใจมีความผิดปกติแบบคิวที ยาวผิดปกติ

4. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม azole มาก่อนหน้านี้ หรือมีความจำเป็นต้องรับประทานยาที่มีฤทธิ์ต้านยาในกลุ่ม azole

5. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ นอนบนเตียงมากกว่าครึ่งวัน (คะแนน Eastern Cooperative Oncology Group performance status มากกว่า 2 คะแนน)

6. ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและคาดว่ามีโอกาสเสียชีวิตใน 48 ชั่วโมง

7. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอม

ฉ. จำนวนประชากร

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศไทยจากการศึกษานี้จึงคำนวณหาจำนวนตัวอย่างจากการข้อมูลสำรวจอุบัติการณ์โรคติดเชื้อราชนิดลุกลามในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มารับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และข้อมูลการศึกษาของ Cornely, O. A. และคณะ โดยคิดที่ความเชื่อมั่นร้อยละ 80 และความคลาดเคลื่อนไม่เกินร้อยละ 5 ได้จำนวนครั้งของผู้เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งหมด 52 ครั้งของการได้รับยาป้องกัน แบ่งเป็นจำนวนครั้งผู้ป่วยที่ได้รับยา voriconazole 26 ราย โดยทำเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 26 ราย โดยคำนวณจากสูตร

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2}\sqrt{2P(1-P)} + Z_{\beta}\sqrt{P_0(1-P_0) + P_1(1-P_1)})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

- กำหนดให้ power = 80, alpha = 0.05

N จำนวนประชากรที่คำนวณได้

ค่า P₀ จากการสำรวจอุบัติการณ์โรคติดเชื้อราชนิดลุกลามในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มารับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 5 ปีย้อนหลังพบร้อยละ 30 ดังนั้นแทนค่า P₀ ด้วย 0.30

P1 จากการศึกษาของ Cornely, O. A. และคณะ⁽¹¹⁾ และสมมติฐานที่ว่า posaconazole และ voriconazole เป็นยาในกลุ่มเดียวกัน เมื่อนำมาใช้ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลามอุบัติการณ์ของการเกิดการติดเชื้อราชนิดลุกลามน่าจะใกล้เคียงกัน ดังนั้น P1 แทนค่าด้วย 0.02

ข. การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างจะนำมาวิเคราะห์ด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for windows version 16.0 โดยกำหนดระดับของการทดสอบทางสถิติไว้ที่ $\alpha = 0.05$ ดังนี้

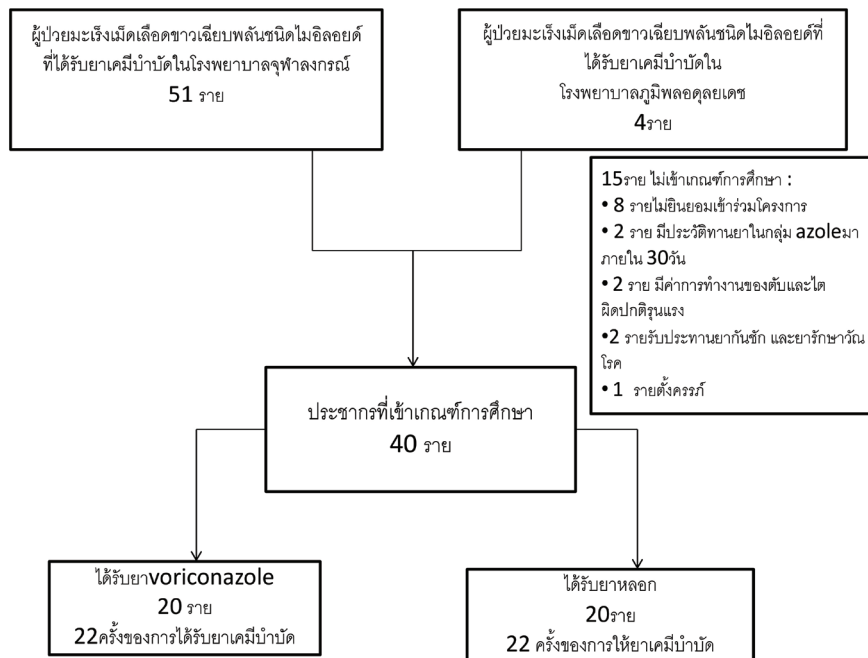
1. การวิจัยพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ค่าทางห้องปฏิบัติการต่างๆ และผลข้างเคียงของยา
2. ข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดติดเชื้อราชนิดลุกลาม นำมาวิเคราะห์โดยใช้ Chi-square test ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95

ผลการศึกษา

ในระยะเวลาตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ 2557 ถึง มีนาคม 2558 มีผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ที่มารับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และสถาบันสมทบ ได้แก่ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ทั้งหมด 55 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 51 ราย และโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชจำนวน 4 ราย ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าการศึกษาจำนวน 40 ราย คิดเป็นร้อยละ 73 ของจำนวนประชากรทั้งหมด และคิดเป็นจำนวน 44 ครั้งของการให้ยาเคมีบำบัด โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 42 ครั้ง และจากโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช 2 ครั้ง

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์จำนวน 40 ราย แบ่งเป็นสองกลุ่มโดยวิธีการสุ่ม



ภาพแสดงกลุ่มประชากรที่ศึกษา

ตาราง 1 ลักษณะพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย

ลักษณะผู้ป่วย	วอริโคนาโซล (N=22)	ยาหลอก (N=22)	P value
อายุ (ปี)			
มัธยฐาน (IQR)	43.5 (32.8-51.2)	47.5 (31.8-54.0)	0.463
พิสัย	16-58	18-59	
เพศหญิง	12 (54)	15 (68)	0.564
โรคประจำตัว			
ไม่มี	18 (82)	13 (59)	0.369
ความดันโลหิตสูง	2 (9)	5 (22.5)	
เบาหวาน	1 (4.5)	2 (9)	
ไขมันสูง	3 (13.6)	3 (13.6)	
อื่นๆ	0 (0)	1 (4.5)	
การวินิจฉัยเริ่มต้น			
มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันแบบไม่อีลอยด์			
วินิจฉัยครั้งแรก	18 (82)	21 (95)	0.631
เป็นกลับซ้ำ	3 (13.6)	0 (0)	<0.05
เปลี่ยนแปลงจากเอ็มดีเอส(Transformed MDS)	1 (4.5)	1 (4.5)	1.000
ระยะของการรักษา			
Induction/reinduction	18 (82)	15 (68)	0.602
Consolidation	4 (18)	7 (32)	0.366
ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลส์ที่ต่ำสุด (mm ³)			
Induction/reinduction	20±66	10±24	0.301
Consolidation	256±49	216±123	0.062
ระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำ (วัน)			
Induction	22±7	24±5	0.783
Consolidation	4.5±3	5±1	0.182
จำนวนผู้ป่วยที่มีการใส่สายน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำใหญ่			
การใช้ GCSF	13 (59)	13 (59)	1.000
จำนวนผู้ป่วย	5 (23)	6 (27)	0.763
จำนวนวัน	5±2	6±1	0.492
การติดเชื้อแบคทีเรียขณะได้รับยาเคมีบำบัด	10 (45)	12 (54)	0.670

จำนวนผู้ป่วยในวงเล็บแสดงเป็นร้อยละ

GCSF: Granulocyte colony stimulating factor

เพื่อรับยาต้านเชื้อราก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดจำนวน 44 ครั้ง เป็นกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole 22 ครั้ง (ร้อยละ 50) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 22 ครั้ง (ร้อยละ 50) ผู้ป่วย 33 ราย (ร้อยละ 75) ได้รับยาเคมีบำบัดแบบ induction หรือ re-induction ส่วนผู้ป่วยอีก 11 ราย (ร้อยละ 25) ได้รับยาเคมีบำบัดแบบ consolidation ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 61.3 เป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ย 41 ปี [interquartile range (IQR) 29-50] กลุ่มที่ได้รับ voriconazole มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเป็นกลับซ้ำมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก คือ 3 และ 0 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.6 และ ร้อยละ 0 ตามลำดับ ($P < 0.05$)

ส่วนที่ 2 การติดเชื้อราชนิดลุกลาม

การติดเชื้อราชนิดลุกลามพบในผู้ป่วย 8 ราย แบ่งเป็นแบบ possible 4 ราย, probable 2 ราย, proven 2 ราย (ตาราง 2) ตำแหน่งติดเชื้อที่พบได้มากที่สุดคือ ปอด จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 87.5) รองลงมาคือ ไชนัส 1 ราย (ร้อยละ 12.5) พบอุบัติการณ์การติดเชื้อรวมแบบ proven หรือ probable ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 4 ราย (ร้อยละ 18.18) แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (absolute risk reduction 18.18%, 95% confidence interval 0.01 to 0.36, $P = 0.036$) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการติดเชื้อราชนิดลุกลาม

ลักษณะผู้ป่วย	วอริโคนาโซล (N=22)	ยาหลอก (N=22)	P value
การติดเชื้อราชนิดลุกลาม			
Proven or probable	1	7	0.019
Possible	0 (0)	4 (18.18)	0.036
มีพื้นฐานระยะเวลาที่เกิดการติดเชื้อราชนิดลุกลาม Proven or probable (วัน)	1	3	0.317
0	0	16.5 (13,18)	<0.001
อายุ (ปี)			
มีพื้นฐาน (IQR)	53 (53,53)	47 (32,54)	0.494
เพศหญิง	0 (0)	5 (71.4)	0.168
ช่วงการรักษา			
Induction/reinduction	1	6	0.059
Consolidation	0	1	0.686
ตำแหน่งติดเชื้อ			
ปอด	1	6	0.059
ไชนัส	0	1	0.686
เชื้อราก่อโรค			
<i>Aspergillus</i>	1	6	0.059
<i>Rhizopus</i>	0	1	0.686

ลักษณะเชื้อรา

พบผู้ป่วยติดเชื้อราในกลุ่มยาหลอกจำนวน 7 ราย (Proven/propable 4 ราย, possible 3 ราย) แบ่งเป็นสาเหตุจากเชื้อรา *aspergillus* 6 ราย (ร้อยละ 86) โดยผลได้จากการเพาะเชื้อจากน้ำล้างปอด (Bronchoalveolar lavage) หรือซีรัมกาแลคโตแมนแนน และเชื้อรา *rhizopus* 1 ราย (ร้อยละ 14) (ตาราง 2) ส่วนกลุ่ม Voriconazole พบการติดเชื้อรา *aspergillus* แบบ possible เพียง 1 ราย คำนวณอายุของผู้ป่วยที่ติดเชื้อราระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่ได้รับยาอริโคนาโซลและกลุ่มยาหลอกเท่ากับ 53 และ 47 ปี ตามลำดับ

ส่วนที่ 3 ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และ

อัตราการตาย

ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล

คำนวณอายุของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ โดยในกลุ่มที่ได้รับ Voriconazole อยู่ที่ 32 วัน: IQR 26, 36 ขณะที่กลุ่มยาหลอกอยู่ที่ 28 วัน; IQR 13, 28 (P=0.510)

อัตราการตาย

ในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต ส่วนในกลุ่มยาหลอกมีผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 9) สาเหตุจากการติดเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ในกระแสโลหิต และปอดอักเสบจากเชื้อ *Escherichia coli* (P=0.148)

ตารางที่ 3 แสดงระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และอัตราการตาย

ลักษณะผู้ป่วย	อริโคนาโซล (N=22)	ยาหลอก (N=22)	P value
มัชฐาน ระยะเวลาอนโรงพยาบาล (วัน) (IQR)	32 (26,36)	28 (13,38)	0.510
อัตราการตาย (%)	0	2 (9)	0.148

ตารางที่ 4 แสดงผลข้างเคียงของยา

	อริโคนาโซล	ยาหลอก	P value
ผลข้างเคียงทั้งหมด	5(22.7)	1(4.5)	1.000
ผลข้างเคียงระดับที่ 3-4	0	0	1.000
ผลข้างเคียงระดับที่ 2	0	0	1.000
ผลข้างเคียงระดับที่ 1	5 (22.7)	1(4.5)	0.049
ผื่นผิวหนัง	2 (9)	0	<0.05
ตับทำงานผิดปกติ	1 (4.5)	0	<0.05
การมองเห็นผิดปกติ	1 (4.5)	0	<0.05
ระบบทางเดินอาหาร	1 (4.5)	1(4.5)	1.000
ถ่ายเหลว	0	0	1.000
คลื่นไส้	1	1	1.000
อาเจียน	0	0	1.000

จำนวนผู้ป่วยในวงเล็บแสดงเป็นร้อยละ

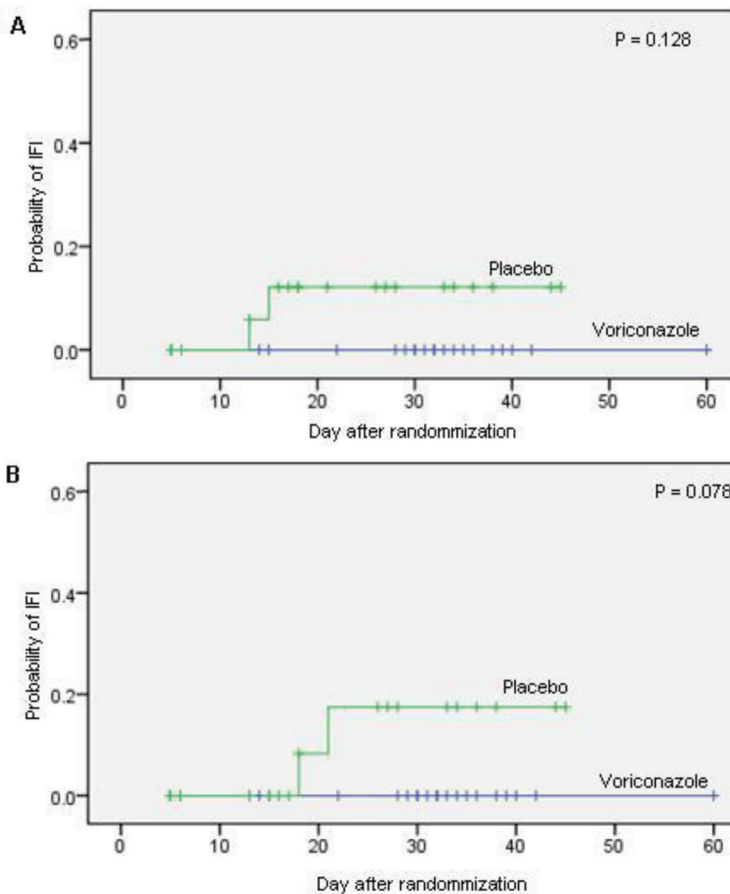
ส่วนที่ 4 ผลข้างเคียงของยา

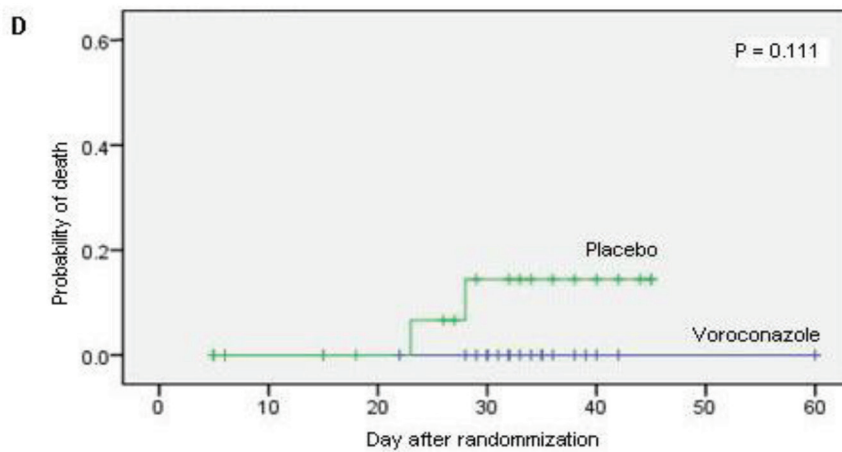
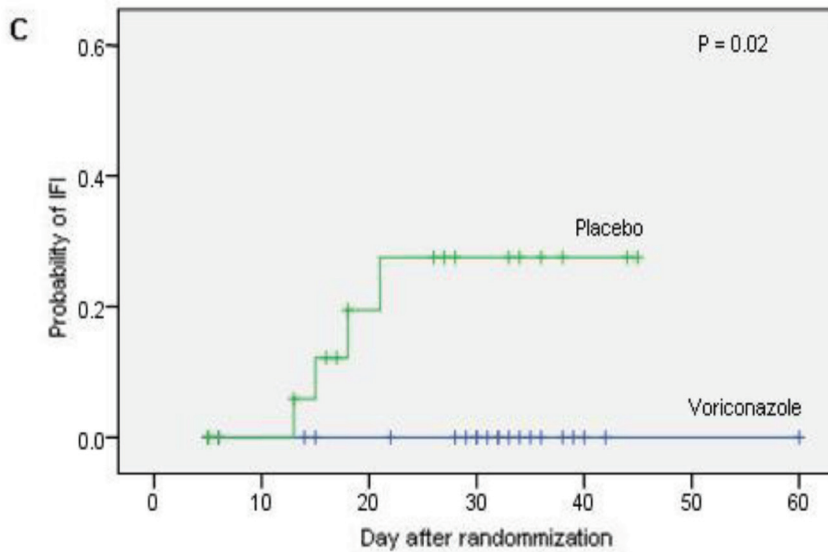
ไม่มีผู้ป่วยรายใดต้องหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงของยา และไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงในระดับ 2-4 ตลอดช่วงการศึกษา แต่ในกลุ่มที่ได้รับยา Voriconazole พบว่ามีผลข้างเคียงในระดับที่ 1 คือ ผื่นผิวหนัง 2 ราย (ร้อยละ 9) การทำงานของตับผิดปกติเล็กน้อย 1 ราย (ร้อยละ 4.5) การมองเห็นผิดปกติ 1 ราย (ร้อยละ 4.5) และอาการทางระบบทางเดินอาหาร 2 ราย (ร้อยละ 9) มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบผลข้างเคียงเพียง 1 ราย คือคลื่นไส้อาเจียน

ส่วนที่ 5 การวิเคราะห์ Kaplan-Meier ความสัมพันธ์ของการเกิดการติดเชื้อราลุกลาม และอัตราการตายใน 30 วัน

หลังได้รับยาเคมีบำบัด

ความสัมพันธ์ของการติดเชื้อราลุกลามที่ได้รับ การวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาประเภทฟิสูจันแน่นอน proven หรือ แบบที่น่าจะเป็น probable อย่างใดอย่างหนึ่งไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม ($P=0.128$ และ $P=0.078$ ตามลำดับ) แต่ความสัมพันธ์โดยรวมจากการวินิจฉัยการติดเชื้อราลุกลามที่ได้รับการวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาประเภทฟิสูจันแน่นอน proven หรือ แบบที่น่าจะเป็น probable พบมากในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.02$) และความสัมพันธ์ของอัตราการตายที่ 30 วันไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาอริโคนาโซลหรือยาหลอก ($P=0.111$) ดังแสดงในแผนภูมิเส้น





แผนภูมิเส้นที่ 1 Kaplan Meier แสดงระยะเวลาของการติดเชื้อราชนิดลุกลาม และอัตราการตาย

- ก. ระยะเวลากับการเกิดการติดเชื้อราลุกลามแบบ Proven
- ข. ระยะเวลากับการเกิดการติดเชื้อราลุกลามแบบ Probable
- ง. ระยะเวลากับการเกิดการติดเชื้อราลุกลามรวมแบบ Proven และ Probable
- ค. ระยะเวลากับการอัตราการตาย

(P values คำนวณโดยวิธี log-rank)

การวิเคราะห์ผล

การให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลาม ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่นผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัดช่วยลดอัตราการทุพพลภาพและอัตราการตาย โดยเฉพาะมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันไมอีลอยด์ซึ่งมีระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำเป็นระยะเวลานาน ปัจจุบันมีคำแนะนำการให้ยาเพื่อป้องกันเชื้อราในแนวทางเวชปฏิบัติต่างๆ อย่างแพร่หลาย อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลศึกษาในประเทศไทย

งานวิจัยฉบับนี้ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการให้ยาด้านเชื้อราในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลามในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อรา โดยเฉพาะในระยะเวลาที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำ หลังได้รับยาเคมีบำบัด โดยได้ทำการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรุงเทพมหานคร ผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าได้กับเกณฑ์การคัดเลือกเพื่อการศึกษาวิจัย จำนวน 40 ราย และเป็น 44 ครั้งของการให้ยาเคมีบำบัด คิดเป็นร้อยละ 85 ของจำนวนประชากรที่คำนวณได้โดยทำการสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มได้รับยา voriconazole 22 ครั้งของการได้รับยาเคมีบำบัด และ ยาหลอก 22 ครั้งของการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งรวมทั้งการให้ยาเคมีบำบัดแบบ induction และ consolidation ผลการศึกษาพบมีการติดเชื้อราชนิดลุกลามโดยรวมทั้งการวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาประเภทฟิสชันแนอน Proven, ประเภทที่น่าจะเป็น Probable และประเภทที่มีความเป็นไปได้ possible ทั้งหมด 8 ราย โดยอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole 1 ราย และ กลุ่มยาหลอก 7 รายตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลเฉพาะกลุ่มที่เกิดการติดเชื้อราชนิดลุกลามที่ได้รับการวินิจฉัยทางจุลชีววิทยาแบบ Proven และ Probable ไม่พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อราชนิดลุกลามในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole แต่พบ 4 ราย ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.036$)

แสดงถึงประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อราของยา voriconazole โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาวอริโคนาโซล 6 ครั้ง สามารถป้องกันการเกิดการติดเชื้อราชนิดลุกลาม 1 ครั้ง เทียบกับยาหลอก แต่อัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการตายของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อประเมินถึงค่าใช้จ่ายในการให้ยา voriconazole เพื่อเป็นยาป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลาม 1 ครั้ง ประมาณ 41,000 บาท แต่ค่าใช้จ่ายในการรักษาหากมีการติดเชื้อราชนิดลุกลาม ขณะได้รับยาเคมีบำบัดประมาณ 246,000 บาทต่อผู้ป่วย 1 ราย และทำให้แผนการได้รับยาเคมีบำบัดในครั้งต่อไปล่าช้าอีกด้วย จากข้อมูลดังกล่าวการให้ยาด้านเชื้อราเพื่อป้องกันน่าจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเนื่องจากสามารถลดอัตราการเกิดการติดเชื้อราชนิดลุกลามที่มีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง

การศึกษาแบบสุ่มยังมีข้อมูลจำกัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัดโดยจนถึงปัจจุบัน แต่มีข้อมูลการศึกษาอย่างแพร่หลายในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก เช่นเปรียบเทียบการให้ยาป้องกันเชื้อราเทียบระหว่างยา voriconazole กับยา fluconazole ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก 600 ราย พบการติดเชื้อราชนิดลุกลามโดยการวินิจฉัยแบบ Proven และ Probable โดยเฉพาะเชื้อรา Aspergillus น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole 9 ราย (2.9%) เมื่อเทียบกับยา fluconazole 17 ราย (5.8%) ($P=0.09$)⁽²³⁾ อีกทั้งยังมีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา voriconazole กับยา itraconazole ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกจำนวน 489 ราย โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 180 วันหลังปลูกถ่ายไขกระดูก, การไม่พบการติดเชื้อราชนิดลุกลามและไม่มีการหยุดยาป้องกันระหว่างการศึกษาพบว่า ยา voriconazole มีประสิทธิภาพดีกว่ายา itraconazole ในอัตราการรอดชีวิต (49.1% กับ 34.5%, $P=0.0004$) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลาม (1.3% และ 2.1%, $P=0.54$)⁽²⁴⁾ จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้นแสดง

ถึงประสิทธิภาพในการลดอัตราการเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมทั้งการวินิจฉัยแบบ Proven และ Probable และการประโยชน์ในอัตราการรอดชีวิตของยาวอริโคนาโซลเมื่อใช้เป็นยาป้องกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก งานวิจัยฉบับนี้จึงเป็นงานวิจัยแบบสุ่มที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยา voriconazole ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวซึ่งมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราสูงไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก

งานวิจัยฉบับนี้เนื่องจากการศึกษาแบบสุ่มและไปข้างหน้าจึงมีข้อจำกัดในบางประการคือ การดูดซึมของยาวอริโคนาโซลอาจจะมีประสิทธิภาพลดลงในผู้ป่วยที่มีปัญหาเยื่ออุ้งเสบจากยาเคมีบำบัด ทำให้ประสิทธิภาพของยาอาจมีผลกระทบ แต่อย่างไรก็ตามไม่มีรายงานผู้ป่วยที่หยุดก่อนครบกำหนดเนื่องจากไม่สามารถทนต่อยาได้อีกประการหนึ่งคือ ในการศึกษาไม่ได้มีการตรวจระดับยาในเลือด ซึ่งต่อไปภายหน้าจะมีการตรวจระดับยาในเลือดร่วมด้วย เพื่อช่วยประเมินประสิทธิภาพของการดูดซึมยาและช่วยควบคุมระดับยาให้อยู่ในปริมาณเหมาะสมลดการเกิดผลข้างเคียงของยาต่อไป และประการสุดท้ายงานวิจัยฉบับนี้ไม่มีการแทรกแซงในแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด อาจจะมีผลกระทบจากปัจจัยหลากหลายระหว่างทำการรักษา แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ได้ทำการสุ่มโดยใช้คอมพิวเตอร์และเป็นการศึกษาแบบ double blinded เพื่อช่วยลดปัจจัยรบกวนต่างๆ ให้น้อยที่สุด

สรุปผลการวิจัย

ปัญหาการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัด หรือผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก พบเป็นสาเหตุหลักของการทุพพลภาพและการเสียชีวิต ในปัจจุบันมีแนวทางเวชปฏิบัติแนะนำการให้ยาต้านเชื้อราเพื่อ

ป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมมีการใช้กันอย่างแพร่หลายแต่ข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยนั้นยังมีอย่างจำกัดโดยเฉพาะการศึกษาแบบ Randomized controlled trial การศึกษาวิจัยฉบับนี้จึงเกิดขึ้นเพื่อคาดหวังว่าจะเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มที่มีความเสี่ยงดังกล่าว โดยเลือกศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัด ทั้งระยะ induction และ consolidation ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช ที่มีอายุระหว่าง 15 ถึง 70 ปี และไม่มีประวัติการติดเชื้อราชนิดลูกกลมหรือได้ยาต้านเชื้อราป้องกันมาในช่วง 30 วันก่อนหน้านั้น หรือ มีค่าการทำงานของตับหรือไตมีความผิดปกติรุนแรง หรือมีประวัติแพ้ยาในกลุ่มazole มาก่อน หรือไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ และทำการสุ่มแบ่งออกเป็นสองกลุ่มเพื่อได้รับยาวอริโคนาโซลหรือยาหลอกในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด

จากการศึกษาในกลุ่มประชากรที่เข้าร่วม 40 คน และเป็นการได้รับยาเคมีบำบัดทั้งหมด 44 ครั้ง พบว่าลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เช่น อายุ, เพศ, โรคประจำตัว, ระยะของมะเร็งเม็ดเลือดขาว และระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลต่ำสุด ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 61.3 เป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ย 41 ปี [interquartile range (IQR) 29-50] หลังจากรับการศึกษาก่อเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมที่ได้รับการวินิจฉัยแบบ Proven และ Probable ไม่พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อราชนิดลูกกลมในกลุ่มที่ได้รับยา voriconazole แต่พบ 4 รายในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.036$) ยา voriconazole มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อราโดยผู้ป่วยที่ได้รับยาวอริโคนาโซล 6 ครั้ง สามารถป้องกันการเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลม 1 ครั้ง เมื่อเทียบกับยาหลอกแต่อัตราการนอนโรงพยาบาลและอัตราการตายของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา

ตลอดช่วงการศึกษา

สรุปได้ว่า ยา voriconazole มีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลม ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ต่ำจากยาเคมีบำบัด ทั้ง induction และ consolidation และไม่มีผลข้างเคียงร้ายแรงจากการได้รับยาวอริโคนาโซล

เอกสารอ้างอิง

1. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: Benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;28(2):331-440.
2. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia: Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Annals of Internal Medicine*. 1993;118(7):495-503.
3. Bodey G, Bueltmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, et al. Fungal infections in cancer patients: An international autopsy survey. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 1992;11(2):99-109.
4. Girmenia C, Marinus A, Collette L, Doyen C, Meunier F, Martino P, et al. Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by the invasive fungal infection group (IFIG) of the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Clinical Infectious Diseases*. 1999;28(5):1071-9.
5. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(3):358-66.
6. Denning DW, Marinus A, Cohen J, Spence D, Herbrecht R, Pagano L, et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: Diagnosis and therapeutic outcome. *Journal of Infection*. 1998;37(2):173-80.
7. Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, Glasmacher A, Kahl C, Karthaus M, et al. Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors - Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*. 2003;82(SUPPL. 2):S186-S200.
8. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. *British Journal of Haematology*. 1999;105(4):901-11.
9. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Executive summary: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(4):427-31.
10. Castagna L, Bramanti S, Sarina B, Todisco E, Ibatci A, Santoro A. ECIL 3-2009 update guidelines for antifungal management. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6):866. Epub 2011/08/09.
11. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(4):348-59.
12. Zabalza A, Gorosquieta A, Equiza EP, Olavarria E. Voriconazole and its

- clinical potential in the prophylaxis of systemic fungal infection in patients with hematologic malignancies: a perspective review. *Therapeutic advances in hematology*. 2013;4(3):217-30. Epub 2013/06/05.
13. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91(8):1068-75. Epub 2006/08/04.
 14. Roongpooapatr P, Suankratay C. Causative pathogens of fever in neutropenic patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangkaet*. 2010;93(7):776-83. Epub 2010/07/24.
 15. Cornely OA, Böhme A, Buchheidt D, Einsele H, Heinz WJ, Karthaus M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica*. 2009;94(1):113-22.
 16. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010;21(SUPPL. 5):v252-v6.
 17. Almyroudis NG, Segal BH. Prevention and treatment of invasive fungal diseases in neutropenic patients. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2009;22(4):385-93.
 18. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(34):5471-89.
 19. Egerer G, Geist MJP. Posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia - results from an observational study. *Mycoses*. 2011;54(SUPPL. 1):7-11.
 20. Barreto JN, Beach CL, Wolf RC, Merten JA, Tosh PK, Wilson JW, et al. The incidence of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes receiving primary antifungal prophylaxis with voriconazole. *American Journal of Hematology*. 2013;88(4):283-8.
 21. Ananda-Rajah MR, Grigg A, Downey MT, Bajel A, Spelman T, Cheng A, et al. Comparative clinical effectiveness of prophylactic voriconazole/posaconazole to fluconazole/itraconazole in patients with acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome undergoing cytotoxic chemotherapy over a 12-year period. *Haematologica*. 2012;97(3):459-63.
 22. Vehreschild JJ, Böhme A, Buchheidt D, Arenz D, Harnischmacher U, Heussel CP, et al. A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). *Journal of Infection*. 2007;55(5):445-9.
 23. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116(24):5111-8. Epub 2010/09/10.
 24. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kantecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *British Journal of Haematology*. 2011;155(3):318-27.
 25. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Fluckiger U, Frere P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(5):709-18. Epub 2010/07/28.

Journal club

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes — 15-Year Follow-up

Peter D. Reaven, M.D., Nicholas V. Emanuele, M.D., Wyndy L. Wiitala, Ph.D., Gideon D. Bahn, Ph.D., Domenic J. Reda, Ph.D., Madeline McCarren, Ph.D., William C. Duckworth, M.D., and Rodney A. Hayward, M.D., for the VADT Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

We previously reported that a median of 5.6 years of intensive as compared with standard glucose lowering in 1791 military veterans with type 2 diabetes resulted in a risk of major cardiovascular events that was significantly lower (by 17%) after a total of 10 years of combined intervention and observational follow-up. We now report the full 15-year follow-up.

METHODS

We observationally followed enrolled participants (complete cohort) after the conclusion of the original clinical trial by using central databases to identify cardiovascular events, hospitalizations, and deaths. Participants were asked whether they would be willing to provide additional data by means of surveys and chart reviews (survey cohort). The prespecified primary outcome was a composite of major cardiovascular events, including nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, new or worsening congestive heart failure, amputation for ischemic gangrene, and death from cardiovascular causes. Death from any cause was a prespecified secondary outcome.

RESULTS

There were 1655 participants in the complete cohort and 1391 in the survey cohort. During the trial (which originally enrolled 1791 participants), the separation of the glycated hemoglobin curves between the intensive-therapy group (892 participants) and the standard-therapy group (899 participants) averaged 1.5 percentage points, and this difference declined to 0.2 to 0.3 percentage points by 3 years after the trial ended. Over a period of 15 years of follow-up (active treatment plus post-trial observation), the risks of major cardiovascular events or death were not lower in the intensive-therapy group than in the standard-therapy group (hazard ratio for primary outcome, 0.91; 95% confidence interval [CI], 0.78 to 1.06; $P=0.23$; hazard ratio for death, 1.02; 95% CI, 0.88 to 1.18). The risk of major cardiovascular disease outcomes was reduced, however, during an extended interval of separation of the glycated hemoglobin curves (hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.70 to 0.99), but this benefit did not continue after equalization of the glycated hemoglobin levels (hazard ratio, 1.26; 95% CI, 0.90 to 1.75).

CONCLUSIONS

Participants with type 2 diabetes who had been randomly assigned to intensive glucose control for 5.6 years had a lower risk of cardiovascular events than those who received standard therapy only during the prolonged period in which the glycated hemoglobin curves were separated. There was no evidence of a legacy effect or a mortality benefit with intensive glucose control. (Funded by the VA Cooperative Studies Program; VADT

From the Phoenix Veterans Affairs (VA) Health Care System, Phoenix (P.D.R., W.C.D.); the Hines VA Cooperative Studies Program Coordinating Center and Hines VA Hospital (N.V.E., G.D.B., D.J.R.) and the VA Pharmacy Benefits Management Services (M.M.), Hines, IL; and the VA Center for Clinical Management Research, VA Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, MI (W.L.W., R.A.H.). Address reprint requests to Dr. Reaven at the Phoenix VA Health Care System, 650 E. Indian School Rd., Phoenix, AZ 85012, or at peter.reaven@va.gov.

*A complete list of the investigators in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

N Engl J Med 2019;380:2215-24.
DOI: 10.1056/NEJMoa1806802

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

วิจารณ์วารสารเรื่อง Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes –
15-Year Follow-up ตีพิมพ์ในวารสาร The New England Journal of Medicine
ปี 2019 ฉบับที่ 380 หน้า 2215-2224

บุญนำ บรรดา*
พิชชุดม์ บุญญาบารมี*
วรสิทธิ์ จงวัฒน์ศิริ*
โคจรรัตน์ วิวัฒน์เจริญกุล*
สุนฤดา หมั่นเขตวิทย์*
จิรัฐ พรณจิตต์*
วิทวัส แนวงค์*
ธนินทร์ อัสวีเชียรจินดา*

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ observational study ติดตามอาสาสมัครหลังสิ้นสุดการศึกษา Veterans Diabetes Trial (VADT) เป็นเวลา 15 ปี โดย VADT เป็น randomized controlled trial (RCT) โดยอาสาสมัครที่เป็นผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จากโรงพยาบาลใน Veteran Affairs (VA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา จำนวน 1791 คน ทำการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 2000-2008 ได้รับการสุ่มให้รับการรักษาควบคุมระดับน้ำตาลแบบเข้มงวด (intensive control) และแบบปกติ (standard control) โดยระดับ hemoglobin A1c (HbA1c) เฉลี่ยระหว่างการศึกษาระมาณ 6.9 และ 8.5 % ตามลำดับ โดยหลังสิ้นสุดการศึกษาอาสาสมัครทุกรายจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานต่อไป ผู้วิจัยได้ติดตามอาสาสมัครทุกรายที่ยังมีชีวิตและไม่ปฏิเสธการเข้าร่วม ณ เวลาสิ้นสุดการศึกษา VADT เรียกว่า complete cohort โดยใช้ฐานข้อมูล (data registries) ระดับชาติ 4 ฐานข้อมูล ได้แก่ central VA medical files, Centers for Medicare and Medicaid Services, VA death files และ National Death Index นอกจากนี้อาสาสมัครบางรายที่ให้คำยินยอม (survey cohort) จะได้รับการทบทวนเวชระเบียน (chart review) และตอบแบบสอบถามประจำปี (yearly survey) เพื่อเก็บข้อมูลเพิ่มเติมและประเมินคุณภาพชีวิต (health-related quality of life) นอกเหนือจากที่มีข้อมูลในฐานข้อมูล การกำหนดผลลัพธ์และการวิเคราะห์สถิติได้รับการกำหนดก่อนที่จะทำการศึกษา (pre-specified)

ผลลัพธ์ปฐมภูมิ (primary outcome) คือระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ (time-to-event) ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดครั้งแรก (the first major cardiovascular event) ซึ่งเป็นผลลัพธ์รวม (composite outcome) ประกอบไปด้วย nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, new or worsening congestive heart failure, amputation for ischemic gangrene และ death from cardiovascular cause ส่วนผลลัพธ์ทุติยภูมิได้แก่ การตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด, การตายจากทุกสาเหตุ, การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานอื่นๆ (การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการตัดขา) และ

* ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คุณภาพชีวิต (health-related quality of life) และยังมีผลลัพธ์ตติยภูมิ (tertiary outcome) คืออัตราการนอนโรงพยาบาล (Hospitalization) โดยวัดผลทั้งหมดโดยการดู primary discharge diagnosis จาก data registries ดังกล่าวข้างต้น ร่วมกับการทบทวนเวชระเบียนโดยคณะกรรมการที่ได้รับการปกปิดไม่ให้ทราบว่าเป็นผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มการรักษาใด (blinded adjudication committee)

การวิเคราะห์ทางสถิติใช้หลักตั้งใจที่จะรักษา (intention-to-treat) โดยแสดงอุบัติการณ์สะสมของผลลัพธ์ปฐมภูมิและทุติยภูมิด้วยกราฟ Kaplan-Meier สร้างโดยวิธี product-limited method และคำนวณ hazard ratio (HR) และ 95% confidence interval (95%CI) ด้วยวิธี Cox proportional hazard regression นอกจากนี้มีการวิเคราะห์ตัวแปรส่งผ่าน (Mediation analysis) เพื่อดูผลของระดับ HbA1c ต่อผลลัพธ์ปฐมภูมิด้วย Cox proportional hazard models โดยใช้ baseline หรือ time-varying covariate ของ most recent หรือ cumulative mean HbA1c โดยมีการทดสอบข้อตกลงของการใช้ Cox proportional hazard models ว่าเป็นไปตาม proportionality assumption หรือไม่ แต่พบว่าข้อมูลหลังปีที่ 10 นั้นไม่เป็นไปตาม proportionality assumptions สำหรับการวิเคราะห์ผลลัพธ์ตติยภูมิคืออุบัติการณ์ของการเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน (hospitalization) ใช้ negative binomial regression

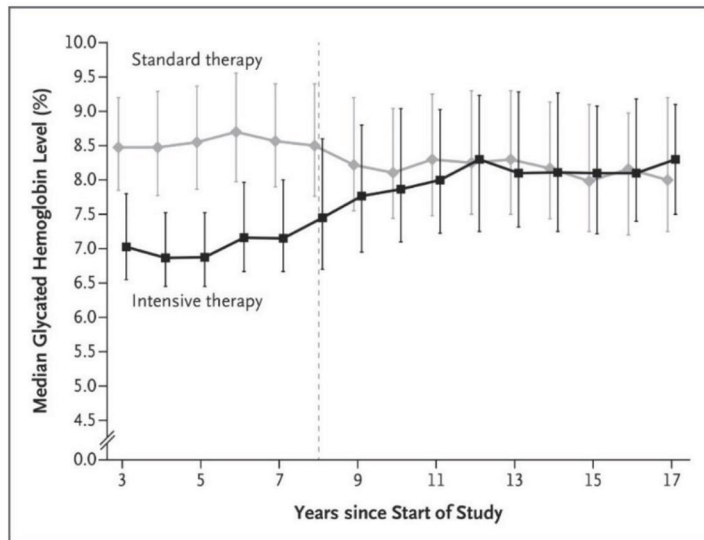
ผลการศึกษา

หลังสิ้นสุดการศึกษาช่วงที่เป็น RCT ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มกลับไปได้รับการรักษาตามปกติและมีระดับ HbA1c ค่อยๆ กลับมาใกล้เคียงกัน (รูปที่ 1) โดยการศึกษานี้ได้ติดตามผู้ป่วยไปเป็นเวลามัธยฐาน (median follow-up) 13.6 ปี ผลลัพธ์รวมปฐมภูมิ (Primary composite outcome) ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่เคยได้รับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวดและกลุ่มที่ได้ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบปกติ โดย Hazard Ratio เท่ากับ 0.91 (95% CI เท่ากับ 0.78-1.06)

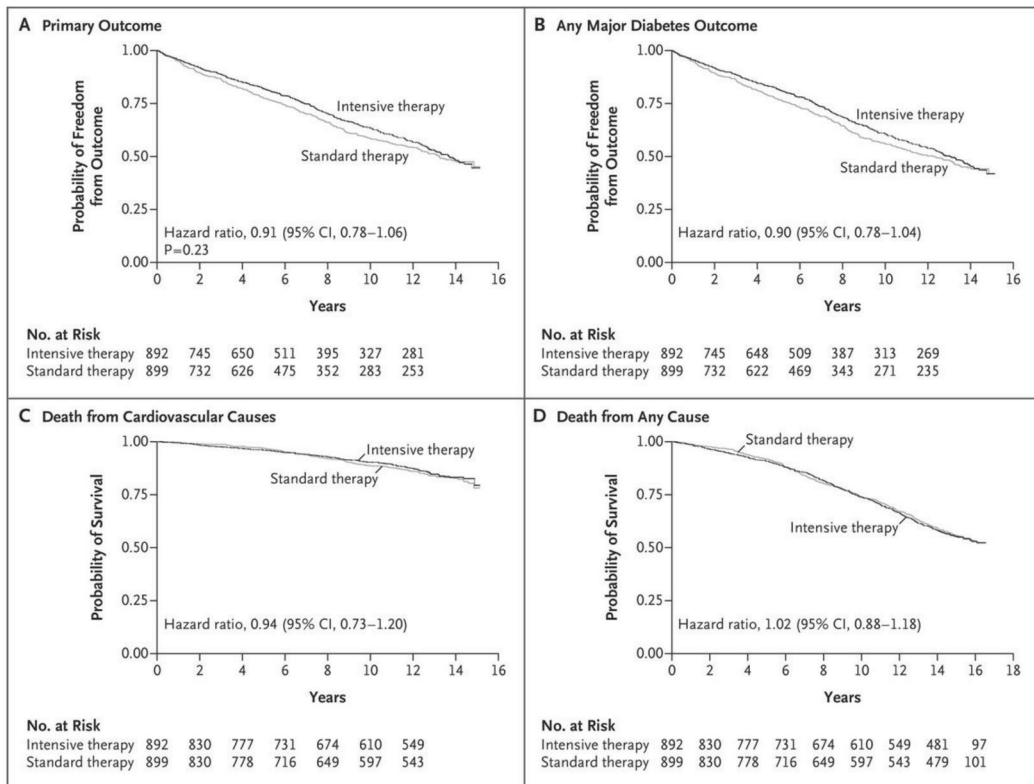
แสดงเป็น Kaplan-Meier survival curve ดังรูปที่ 2 สำหรับผลลัพธ์ทุติยภูมิและตติยภูมินั้นไม่พบความแตกต่างเช่นกัน (แสดงใน Table 2 ในบทความในวารสาร)

สำหรับการวิเคราะห์ที่ว่า hemoglobin A1c นั้นเป็นตัวแปรส่งผ่าน (mediators) ต่อการเกิดผลลัพธ์หรือไม่ได้แสดงในตารางที่ 1 (คัดลอกจาก Table 3 จากบทความในวารสาร) โดยมีการแบ่งช่วงเวลาที่ 0-10 และปีที่ 11-15 โดยรายงานก่อนหน้าพบว่าที่ 10 ปีหลังเข้าร่วมการศึกษา VADT กลุ่ม intensive control มีอัตราการเกิด Major cardiovascular event ต่ำกว่ากลุ่ม standard control 17% (HR 0.83; 95% CI 0.70-0.99) แต่เมื่อ adjust ใน Model 3 (Most recent glycated hemoglobin level, as time-varying covariate) และ Model 4 (Cumulative mean glycated hemoglobin level, as time-varying covariate) พบว่า HR ของ intensive or standard therapy มี 95%CI คร่อม 1 ซึ่งแปลผลว่าไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจแปลได้ว่า Most recent และ cumulative mean ของ glycated hemoglobin level เป็นตัวแปรส่งผ่าน (mediator) ของการเกิดผลลัพธ์คือการที่อัตราการเกิด Major cardiovascular event ที่ 10 ปีในกลุ่ม intensive control น้อยกว่ากลุ่ม standard control นั้นอธิบายได้จากระดับ glycated hemoglobin (HbA1c) ที่ลดลง

จากผลการศึกษาดังกล่าวพบว่าเมื่อเวลาผ่านไป 15 ปี หลังเข้าร่วมการศึกษา VADT ไม่พบความแตกต่างของการเกิด Major cardiovascular event ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเข้มงวด (intensive control) และกลุ่มที่ได้รับการควบคุมตามปกติ (standard control)



รูปที่ 1 แสดงค่ามัธยฐานของระดับน้ำตาลสะสมในเลือดตั้งแต่เริ่มการศึกษาที่ปีที่ 3 จนจบการศึกษา



รูปที่ 2: Kaplan-Meier curve สำหรับ primary และ secondary outcome (แกนนอนเริ่มเวลาตั้งแต่ช่วง RCT) (คัดลอกจาก Figure2 ในบทความต้นฉบับ)

วิจารณ์การศึกษาในเรื่องระเบียบวิธีวิจัยและการวิเคราะห์ทางสถิติ

คำถามของการศึกษานี้คือผลของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในระยะเวลาที่อยู่ใน clinical trial นั้น มีผลต่อเนื่องต่อการเกิด Major cardiovascular event ในระยะยาวที่ 15 ปีหรือไม่ (legacy effect) แม้อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มกลับมาได้รับการรักษาตามปกติและมีระดับ HbA1c ที่ใกล้เคียงกันแล้ว (รูปที่ 1)

การประเมินผลลัพธ์ปฐมภูมิและทุติยภูมิซึ่งเป็นข้อมูลระยะปลอดเหตุการณ์ (time-to-event) ในการศึกษานี้ได้ใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลระดับชาติในการดูว่าเกิดเหตุการณ์เมื่อใด โดยมีข้อดีคือสามารถได้ข้อมูลของอาสาสมัครทุกรายใน complete cohort ซึ่งรวมอาสาสมัครทุกรายตั้งแต่สิ้นสุดการศึกษา RCT VADT จึงเป็นการคงผลของการสุ่ม (preserved randomization) ด้วย แต่การเก็บข้อมูลวิธีนี้มีข้อควรระวังในการแปลผลเช่นกัน โดยข้อมูลที่เชื่อถือได้มากที่สุดคือการเสียชีวิตในทุกสาเหตุ (death from any cause) ส่วนการตายที่ระบุสาเหตุเช่น การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการวินิจฉัยอื่นๆ นั้นขึ้นกับคุณภาพของระบบการลงข้อมูลการวินิจฉัยในแต่ละโรงพยาบาลที่ส่งข้อมูลด้วย หากลงข้อมูลไม่ตรงกับความเป็นจริงจะเกิดความคลาดเคลื่อน (misclassification) ของการระบุผลลัพธ์ได้ ข้อจำกัดอีกประการที่ระบุไว้คือหากอาสาสมัครที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปีและไม่ได้อยู่ในระบบของ VA จะไม่ได้รับการเก็บข้อมูลในฐานข้อมูล (missing data) สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม survey cohort มีเพื่อที่จะสามารถเก็บข้อมูลได้ละเอียดและแม่นยำมากขึ้นคือมีการทบทวนเวชระเบียนและสามารถประเมินคุณภาพชีวิตได้จากแบบสอบถามรายปี การวิเคราะห์ใช้หลัก intention-to-treat ซึ่งมีความเหมาะสม

การแสดงผลการวิเคราะห์แบบ survival analysis ที่ใช้การศึกษานี้นิยมใช้ Kaplan-Meier curve (รูปที่ 2) โดยแกนตั้งเป็นสัดส่วนของอาสาสมัครที่ยังไม่เกิด

เหตุการณ์ และแกนนอนเป็นระยะเวลา สามารถสร้าง Kaplan-Meier curve ได้สองวิธีคือ 1. Product-limit method และ 2. การใช้ตารางชีพ (life-table) สำหรับการวิเคราะห์ความแตกต่างของระยะปลอดเหตุการณ์ในการศึกษานี้ใช้ Cox proportional hazard (regression) methods ซึ่งจะแสดงผลมาเป็น hazard ratio (HR) และ 95% confident interval (95%CI) หาก 95% CI มีค่าล้อม 1.0 แสดงว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม แต่การใช้การวิเคราะห์ชนิดนี้ต้องมีข้อตกลงเบื้องต้นคือ hazard ratio จะต้องคงที่ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเวลาผ่านไป กล่าวคือสัดส่วนของอาสาสมัครที่ยังไม่เกิดเหตุการณ์ต้องคงที่ไปตามเวลาเรียกว่า “proportionality” ซึ่งสามารถตรวจสอบว่าการทดสอบนั้นเป็นไปตามข้อตกลงหรือไม่ได้หลายวิธีเช่นการสร้าง log-minus-log plot เพื่อความขนาน และการทดสอบทางสถิติโดยใช้ Schoenfeld residuals ซึ่งการทดสอบไม่เป็นไปตามข้อตกลงนี้ค่า HR ที่ได้ในการศึกษานี้อาจไม่น่าเชื่อถือ หรืออาจต้องใช้การวิเคราะห์ลักษณะอื่น

โดยปกติประชากรใน observational study นั้นมีความแตกต่างกันของลักษณะทางคลินิกต่างๆ ไม่เหมือนกับ RCT ซึ่งผลของการสุ่มทำให้ประชากรนั้นมีความคล้ายคลึงกันได้มากกว่า การวิเคราะห์ความแตกต่างของระยะปลอดเหตุการณ์ใน observational study จึงไม่สามารถใช้ log-rank test ดังเช่นใน RCT และนิยมการวิเคราะห์แบบหลายปัจจัย (multivariate analysis) เช่น multivariable cox proportional hazard regression ซึ่งเป็นการสร้างโมเดล (model) เพื่อที่จะปรับ (adjust) ความแตกต่างของปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลต่อผลการรักษาได้หลัก การของ multivariate analysis นั้นกล่าวคือในอาสาสมัครแต่ละรายมีปัจจัยต่างๆ นอกจากการรักษาหรือปัจจัยเสี่ยงที่สนใจ หลายปัจจัยรวมกันเช่น อายุ เพศ เชื้อชาติ โรคประจำตัว และการรักษาอื่น ๆ ที่แตกต่างกัน การใช้วิธีวิเคราะห์ลักษณะนี้จะช่วยปรับปัจจัยต่างๆ ดังกล่าวให้เท่าๆ

กันเพื่อที่จะวิเคราะห์ว่าการรักษา หรือปัจจัยเสี่ยงที่สนใจนั้น ยังมีนัยสำคัญหรือไม่เมื่อปรับปัจจัยอื่นๆ ให้เท่ากันแล้ว โดยการเลือกตัวแปรเพื่อสร้าง model นั้นมีหลักการและวิธีการทางสถิติเช่น forward selection, backward elimination หรือ stepwise selection กล่าวคือเป็นวิธีการเพื่อเลือกตัวแปรทุกตัวที่มีผลต่อผลลัพธ์ โดยสามารถประเมินว่าโมเดลที่สร้างสามารถอธิบายผลลัพธ์ที่สนใจได้เท่าใดจากค่า R^2 ของโมเดลนั้นๆ ซึ่งจะแสดงพร้อมผลลัพธ์ในโปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติ การศึกษานี้มีการสร้างโมเดลการวิเคราะห์ดังตารางที่ 1 แต่ไม่ได้มีการรายงานค่า R^2 จึงไม่เหมาะสมในแง่ multivariate analysis แต่อาจอนุมูลได้หากเป็นประชากรที่มาจาก complete cohort ซึ่งยัง preserve randomization ในช่วงที่เป็น RCT

การวิเคราะห์ Mediation analysis ดังที่กล่าวไปแล้ว เป็นการวิเคราะห์เพื่อหาตัวแปรส่งผ่าน (mediators)

อาจเพื่ออธิบายกลไกของการรักษาที่มีผลต่อผลลัพธ์ อีกประการหนึ่งคือในการเลือกตัวแปรสำหรับการทำ multivariate analysis ดังกล่าวข้างต้นนั้นต้องตัดตัวแปรส่งผ่านออกจากโมเดลด้วย มิเช่นนั้นอาจไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาเนื่องจากถูกปรับให้ตัวแปรที่เป็น mediator มีค่าเท่าๆ กันแล้ว

สำหรับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของการรักษา (เป็นตัวแปรต้น) กับอัตราการนอนโรงพยาบาล (เป็นตัวแปรตาม) แม้เป็นตัวแปรที่เป็น continuous data แต่จะไม่สามารถใช้ linear regression ได้ เนื่องจากเป็น counted event หรือเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นไม่บ่อย (rare) การวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับตัวแปรลักษณะนี้ทำได้โดยหาค่า $mean = SD$ จะใช้ Poisson regression แต่หาก $mean$ ไม่เท่ากับ SD จะต้องใช้ negative binomial regression ซึ่งในการศึกษานี้จึงเหมาะสม

ตารางที่ 1: (คัดลอกจาก Table3 ในบทความต้นฉบับ)

Variable	Years 0–10	Years 11–15
No. of participants	1791	633
No. of events	502	145
Model and predictors — hazard ratio (95% CI)		
Model 1		
Intensive therapy or standard therapy	0.83 (0.70–0.99)	1.26 (0.90–1.75)
Model 2		
Intensive therapy or standard therapy	0.83 (0.70–0.99)	1.27 (0.91–1.76)
Baseline glycosylated hemoglobin level	1.06 (1.00–1.12)	1.08 (0.96–1.21)
Model 3		
Intensive therapy or standard therapy	0.86 (0.71–1.04)	1.24 (0.89–1.74)
Most recent glycosylated hemoglobin level, as a time-varying covariate	1.03 (0.97–1.09)	0.93 (0.84–1.04)
Model 4		
Intensive therapy or standard therapy	0.94 (0.77–1.15)	1.37 (0.95–1.96)
Cumulative mean glycosylated hemoglobin level, as a time-varying covariate	1.11 (1.02–1.20)	1.09 (0.92–1.28)

Table 3. Effect of Intensive Glucose Therapy on Major Cardiovascular Events during Periods of Separation of Glycosylated Hemoglobin Curves (Years 0–10) and No Separation (Years 11–15).*

วิจารณ์การศึกษาและสรุปการนำไปใช้ทางคลินิก

จากการศึกษาที่ตีพิมพ์นี้เป็นการวิเคราะห์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (major cardiovascular event) หลังจากสิ้นสุดการศึกษา VADT ที่ 15 ปี ผลคือไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแบบเข้มงวดคือลด HbA1c ลงมาปกติที่ 7% กับการควบคุมให้ระดับ HbA1c อยู่ที่ 8-9% ซึ่งแตกต่างจากรายงานก่อนหน้าของการวิเคราะห์ในประชากรกลุ่มเดียวกันที่ 10 ปีพบว่าอาสาสมัครที่เคยได้รับการควบคุมแบบเข้มงวดมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในที่นี่อาจแปลความในแง่ legacy effect ได้ว่าผลของการควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเข้มงวดในระยะเวลาประมาณ 3-5 ปีแรกนั้นยังส่งผลกระทบยาวในการลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดได้ต่อเนื่องถึง 10 ปี แต่หลังจาก 10 ปีไปแล้วผลนี้ลดลงจนไม่แตกต่างกันกับกลุ่มที่ควบคุมไม่เข้มงวด ข้อจำกัดอื่นๆเช่น ประชากรส่วนใหญ่เป็นเพศชายถึง 90% และอายุเฉลี่ยประมาณ 60 ปีการนำไปใช้จึงควรใช้กับประชากรกลุ่มเดียวกันนี้ด้วย นอกจากนี้การศึกษานี้ไม่ได้รวมถึงภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complication) เช่นการเกิดโรคไต (diabetic nephropathy) โรคตา และโรคของเส้นประสาทจากเบาหวานซึ่งกลุ่มนี้มีหลักฐานว่าการลด HbA1c สามารถลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ได้

เมื่อเปรียบเทียบ VADT กับการศึกษาในกลุ่มเบาหวานประเภทที่ 2 ลักษณะคล้ายๆ กันก่อนหน้าเช่น UKPDS, ADVANCE และ ACCORD จะเห็นว่ามีผลลัพธ์เหมือนกันคือในกลุ่ม intensive control มี microvascular complications ลดลงแต่ macrovascular outcomes ไม่แตกต่างจากกลุ่ม standard control อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา UKPDS ยาวขึ้นจนถึง 10 ปีพบว่าอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและอัตราการเสียชีวิต

ลดลงในกลุ่มที่เคย intensive control จึงเชื่อว่าการที่ควบคุมน้ำตาลให้ดีตั้งแต่แรกนั้นมี legacy effect ซึ่งผลก็สอดคล้องกับการติดตามการศึกษา VADT จนถึง 10 ปีเช่นกัน

จนถึงปัจจุบัน มีการศึกษาของยารักษาเบาหวานกลุ่มใหม่หลายชนิด มุ่งเน้นไปถึงผลในการลดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด โดยพบว่ามียาที่สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้โดยอาจไม่เกี่ยวข้องกับการลดลงของ HbA1c เช่นยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors และ GLP-1 analogs จะเห็นว่าการควบคุม HbA1c อาจไม่ใช่ปัจจัยที่สำคัญเพียงอย่างเดียวในการลดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานอีกต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-139.
2. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392-1406.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
4. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
5. Baron, R. M., & Kenny, D. A. (1986). "The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic and statistical considerations," *Journal of Personality and Social Psychology*. 51(6):1173-1182.

Clinicopathological conference

อายุรแพทย์: ศ.นพ.รุ่งโรจน์ พิทยศิริ
 รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ
 รังสีแพทย์: อ.พญ.วิยะดา สุภาคุณย์
 Diagnostician: concealed identity

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 65 ปี ปัจจุบันไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนา จังหวัดนครปฐม ที่อยู่ปัจจุบัน จังหวัดนครปฐม เชื้อชาติไทย สัญชาติไทย ศาสนาพุทธ รับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นครั้งที่ 2 ประวัติได้จาก ผู้ป่วยญาติผู้ป่วย และเวชระเบียน เชื่อถือได้มาก

CC: ไข้สูง ชีมีลง 2 days PTA

PI: ปกติ could do ADL

8 weeks PTA ขาดยาประจำตัวโรคเบาหวาน เนื่องจากทะเลาะกับ บุตรชาย

6 weeks PTA ประมาณ 2 สัปดาห์หลังจากขาดยารักษาเบาหวาน เริ่มมีอาการหิวน้ำบ่อย ปัสสาวะบ่อยมากขึ้น อ่อนเพลีย ไปรักษาที่โรงพยาบาล รัฐบาลแห่งหนึ่ง ตรวจพบน้ำตาลสูง DTX = 551 mg%, ketone negative, normal pH ทางโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าวินิจฉัยว่าเป็น simple hyperglycemia ให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล 1 วัน ได้รับการรักษาเป็น RI subcutaneous injection, IV hydration ที่โรงพยาบาลวัดไข้ได้ 37.8°C 1 ครั้ง แต่คนไข้ไม่รู้สึกว่า ตนเองมีไข้

5 weeks PTA หลังกลับบ้านไป ได้รับการปรับยาเบาหวาน เจาะ น้ำตาลเองที่บ้านได้อยู่ในช่วง 280-350 mg% หลังจากนั้น มาตรวจติดตาม อาการที่โรงพยาบาลแห่งนั้น

VS: BT 38.5°C, BP 89/54 mmHg, PR 97/min, RR 24/min ผลเลือด Hb 9.5 g/dL, WBC 8,500/mm³ (N 77%, L 8%), Plt 58,000/mm³ (baseline 3 เดือนก่อน Hb 12.1 g/dL WBC 7,290/mm³ (N 50%, L30%), Plt 209,000/mm³); BUN 35 mg/dL, Cr 2.0 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 4 mEq/L, Cl 100 mEq/L, HCO₃ 24 mEq/L ได้รับการรักษาเบื้องต้นเป็น NSS 2 L loading, ceftriaxone 2 g IV OD ทางญาติผู้ป่วยต้องการย้ายมารักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

4 weeks PTA ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์วัดไข้ได้ต่ำๆ ช่วง 37.8-38.5°C ช่วงเย็นถึงกลางคืนตลอด ไม่มี organ specific symptoms ได้รับไว้รักษาใน โรงพยาบาล

PE: an elderly Thai male, good conciousness well cooperation;

VS: BP 128/72 mmHg, PR 102/min full and regular, RR 18/min BT 38.1°C

Heart and lungs normal

Abdomen: soft, not tender, no hepatosplenomegaly

Lymph nodes: no lymphadenopathy

Neurological examination: grossly intact

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 9.4 g/dL, Hct 28.6% (MCV 83.6 fL, RDW 16.7%), WBC 7,290/mm³ (N 84%, L 5%), Plt 56,000/mm³, reticulocyte count 102,000/mm³, normochromic normocytic anemia, microspherocyte 2+ Ferritin 1,483 ng/mL (23-336 ng/mL), serum iron 19.37 mg/dL (55-160 µg/dL)

TIBC 204 mg/dL (250-350 mg/dL), Tsat 9.31% (20%-50%)

DCT: negative, ICT: negative

LDH 1,161 U/L

Serum B12 173.6 pg/mL (197-771 pg/ml), folate 9.67 ng/mL (4.6-34.8 ng/mL)

TSH 0.581 uIU/ml (0.3-4.1 uIU/mL), FT4 0.89 ng/dL (0.8-1.8 ng/dL), FT3 <1.5 pg/mL (1.6-4 pg/mL)

Serum cortisol 24.7 (3.7-19.4 µg%)

BMA: mildly hypercellular marrow without significant dysplasia

BMBx: normocellular trilineage bone marrow

Cellularity: cell : fat ratio = 60 : 40, myeloid : erythroid ratio = 1 : 1

Erythroid: normal maturation, myeloid: normal appearance

Megakaryocyte: appropriate for cellularity, unremarkable morphology

Lymphoid and plasma cell : normal

No fibrosis and granuloma

BM cytogenetics: 46, XY

PCR for *M. tuberculosis* from BM: pending

Sputum AFB (induced by 3%NaCl): neg x 3,

PCR for *M. tuberculosis*: neg, C/S for TB: pending

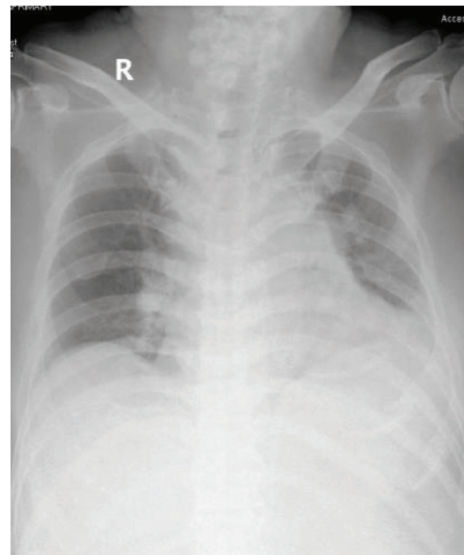
H/C: NG x II

H/C for *M. tuberculosis*: no growth

H/C for fungus: no growth

Imagings

CXR PA upright:



Whole abdominal ultrasonogram: the liver shows normal size contour and parenchymal echogenicity. Several gall stones (up to 1.0 cm) and polyps (up to 0.4 cm) are demonstrated. Spleen, kidneys and pancreas are unremarkable.

Chest computed tomogram (CT) with contrast: multiple subcentimeter paraaortic, bilateral paratracheal, right hilar and bilateral interlobar nodes, size up to 0.8 cm. Small amount of pericardial effusion is seen. No discrete pulmonary nodule, peripheral small consolida-

tion/atelectasis at anterior basal segment of RLL is seen. Small amount of left pleural effusion. Prominent size of spleen without space taking lesion is noted. There is a 1 cm splenule at anterior aspect.

ในตอนแรก plan ทำ whole abdominal CT และ bronchoscopy เพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุเรื่องไข้แต่คนไข้ขอปฏิเสธการรักษาและขอกลับบ้าน ให้การวินิจฉัย chronic fever of unknown etiology, B12 deficiency และ functional iron deficiency anemia และอาจมี Coombs's negative AIHA ร่วมด้วย และได้รับการรักษาด้วย ceftriaxone 2 g รวม 2 วัน แล้วเปลี่ยนเป็น cefdinir นาน 7 วัน ได้รับการรักษาเป็น B12 1,000 mg IV weekly, venofur 200 mg IV drip in 4 hr then 1,000 mg IV drip in 4 hr q weekly x 8 doses

2 weeks PTA หลังจากกลับบ้านไปยังคงมีไข้ 38-39°C ในเวลากลางคืน ระดับความรู้สึกตัวพอๆ เดิม ไม่มีอาการซึม ยังทำกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ ไม่มีอาการนอนหลับมากผิดปกติ หรือนอนไม่หลับ

3 days PTA มาตรวจติดตามอาการตามนัดอีกครั้ง แพทย์แจ้งผล PCR for M. tuberculosis from bone marrow ว่า positive เริ่มยาต้านวัณโรคเป็น isoniazid 300 mg/d, rifampicin 600 mg/d, pyrazinamide 1,500 mg/d, ethambutol 1,200 mg/d แต่ญาติไม่ได้ให้คนไข้ทาน เนื่องจากผู้ป่วยยังคู่อ่อนเพลีย ญาติเกรงว่าจะทานยาไม่ไหว

2 days PTA ผู้ป่วยซึมลง ไม่ค่อยพูด มีไข้สูงมากขึ้น ญาติจึงพามาโรงพยาบาล ระหว่างทางไปโรงพยาบาล ผู้ป่วยเกร็งที่มือข้างขวา หลังจากนั้นมีอาการเกร็งทั้งตัว ไม่มีอาการกระตุกร่วมด้วย ตาไม่ได้เหลือ้มมองไปด้านใด ไม่มีหน้าหันไปทางด้านใด อาการเป็นอยู่ประมาณ 1 นาที หลังมีอาการเรียกไม่รู้สึกรู้ตัวนานประมาณ 10 นาที ไม่มีปัสสาวะ อุจจาระราด ญาติพาส่งโรงพยาบาลเอกชนแห่งหนึ่งแรกรับ ตรวจร่างกายได้ E1M4V1, BP 165/68 mmHg จึงได้รับการ intubation

noncontrast cranial CT: hypodensity lesion at left temporal and bilateral frontal periventricular white matters, bilateral frontal and parietal deep white matters, left corona radiata and basal ganglion possibly infarction. A 11 mm Hyperdense lesion at left frontal parasagittal gyrus is seen. A 8 mm mixed hypo-isodense lesion at right high frontal cortex with a tiny calcification.

Lumbar puncture: OP 13.5 cmH₂O, CP 12 cmH₂O WBC 0/HPF RBC 18/HPF protein 51 g/dL glucose 124.9/168 mg/dL, no organism on Gram and AFB stains, negative PCR for M. tuberculosis ได้รับการรักษาเป็น meropenem หลังได้รับการรักษา 1 วัน สามารถ off endotracheal tube ได้ แต่ญาติยังสังเกตว่า คนไข้ยังมีอาการซึมค่อนข้างมาก หลับมากในเวลากลางวัน ตอนกลางคืนพอตื่นขึ้นมาทานข้าวต้มปั่นได้บ้างเล็กน้อย ยังสามารถกลืนได้ไม่ลำบากแต่ไม่มีช่วงที่ตื่นเต็มที่เหมือนปกติตลอดทั้งวัน ไม่มีอาการพูดจาสับสน ไม่มีเห็นภาพหลอน ไม่มีอะอะโวยวาย ไม่มีเห็นภาพหลอน หรือพูดคนเดียว ไม่ได้สังเกตว่ามีอาการอ่อนแรงหรือไม่ ไม่มีอาการขามากขึ้น ไม่มีชัก ไม่มีอาการหน้าเขียวปากเขียว ยังพอหายใจได้เอง ญาติเห็นว่าอาการซึมไม่ดีขึ้น จึงขอมารักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ในระหว่างไม่สบาย 2 เดือน น้ำหนักลดประมาณ 7 กิโลกรัม

Past history:

- 1) Essential hypertension วินิจฉัยเมื่อ 20 ปีก่อน จากการตรวจสุขภาพ fairly controlled, BP at OPD 140-150/60-90 mmHg
- 2) Dyslipidaemia วินิจฉัยเมื่อ 20 ปีก่อนจากการตรวจสุขภาพ
- 3) Type 2 diabetes mellitus without complications วินิจฉัยเมื่อ 20 ปีก่อนจากการตรวจสุขภาพ poorly controlled, last HbA_{1c} 8.8%

4) Old ischemic stroke วินิจฉัยเมื่อ 3 ปีก่อน มาด้วย dysarthria 2-3 ชั่วโมง cranial magnetic resonance imaging (MRI): several small old infarction in left caudate body, left corona radiata and periventricular white matter of left temporo-parietal lobes. Probably multiple small subacute infarction or ischemic changes in deep and periventricular white matter of bilateral frontal, temporal and parietal lobe. A 8x8 mm well-defined central high with low intensity rim on T2 at right superior frontal gyrus with surrounding edema, possible to be infectious process such as tuberculoma, cysticercosis, or neoplasm. Mild narrowing bilateral supraclinoid ICAs. A 3 mm outpouching lesion at supraclinoid ICA, pointing posterolaterally, possibly Infundibulum or aneurysm. Two small high mucous retention cysts in bilateral ethmoid sinuses. ให้การรักษาด้วย aspirin (ASA) 81 มก./วัน แต่หยุดไปช่วงที่มี thrombocytopenia

5) LUTS with urinary retention วินิจฉัยเมื่อ 1 เดือนก่อน เนื่องจากมี acute urinary retention ขณะอยู่ในโรงพยาบาล ultrasonogram: enlarged prostate gland size about 36.5 cm in volume ให้การรักษา retained Foley's catheter และ tamsulosin (0.4) 1x1 po h

Current medications:

Atorvastatin (40) 1x1 po hs

Tamsulosin (0.4) 1x1 po hs

Folic acid (5) 1x1 po pc

Metformin (500) 2x2 po pc

Personal and social history:

ปฏิเสธประวัติดื่มสุราและสูบบุหรี่ ปฏิเสธประวัติยาต้ม ยาหม้อ ยาลูกกลอน ยาสมุนไพร ปฏิเสธประวัติ contact TB

Family history:

ปฏิเสธประวัติโรคมะเร็งและโรคโลหิตจางในครอบครัว

Physical examination:

GA: an elderly Thai male, with drowsiness, poor cooperation; BW 77 kg, Ht 170 cm, BMI 26.64 kg/m²

VS: BP 133/66 mmHg, PR 138/min full and regular, RR 24/min (tachypnea), BT 38.2°C

Skin: no rash, no petechiae, no abnormal hyperpigmentation, no dry and coarse skin, no palpable purpura

HEENT: moderately pale conjunctivae, anicteric sclerae, moderate atherosclerosis, A: V ratio 1: 3, no exudate, no hemorrhage; no enlarged tonsils, thyroid gland 15 g, JVP 3 cm above sternal angle, trachea in midline position

Pulmonary system: equal breath sound, coarse crepitation at both lungs more on the right lower lobe

CVS: pulse full equal 4 extremities, apical impulse at fifth ICS MCL, no heave, no thrill, normal S1 S2, no S3 nor S4 gallop, no murmur

Abdomen: no superficial vein dilatation, no distention, normoactive bowel sound, soft, not tender, liver and spleen can't be palpated, no sign of chronic liver stigmata, liver span 8 cm, splenic dullness negative, no CVA tenderness

Musculoskeletal: no pitting edema, no clubbing

Lymph node: no lymphadenopathy

Neurological examination:

Consciousness:

Level: E3M5V4, drowsiness, but response to superficial pain purposefully

Content: can't be evaluated in details due to much confusion

CN:

Visual field: normal on threatening test

Pupils 3 mm react to light both eyes
EOM: neutral position, move normally on all directions

Fundus: sharp disc, no papilledema, positive retinal venous pulsation

No facial palsy, no dysarthria, no aphasia

Normal gag reflex, no uvula/tongue deviation

Motor:

Normal muscle volume, normal tone, no muscle atrophy, power of at least grade IV at left side but grade III at right side both flexor and extensor groups, dorsiflexion response of both sides on Babinski reflex, negative ankle clonus, 2+ DTR except 0 at ankle reflexes

Sensory: response to superficial pain of both sides purposefully

Meningeal irritation signs: no neck stiffness, negative Kernig's sign

Cerebellum: can't be evaluated, no truncal ataxia

Laboratory investigation:

Hb 8.3 g/dL, Hct 27.9% WBC 14,990/mm³ (N 80.0%, L 9.0%, M 9.0%, Eo 0%, B 0 %), platelet 82,000/mm³

- Direct Coombs' test: negative, indirect Coombs' test: negative

- PT 15.7/11.3 sec, PTT 41.6/27.0 sec, INR 1.42

- TT 17.90 sec, TT ratio 1.14, euglobulin clot

lysis time: initial lysis > 120 sec, complete lysis >240 sec

- Fibrinogen (factor I): 2.03 mg/dL

- BUN 25 mg/dL, Cr 0.98 mg/dL, Na 139

mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 107 mEq/L, HCO₃ 19 mEq/L

- Ca 8.3 mg/dL PO4 3.8 mg/dL Mg 1.05 mmol/L

- TB 2.09 mg/dL, DB 1.31 mg/dL, AST 34 U/L,

ALT 14 U/L, ALP 139 U/L, Alb 2.2 g/dL Glb 3.7 g/dL

- LDH 864 U/L

- UA: sp.gr. 1.025, pH 5.5, protein 2+, glucose trace, numerous red cells/HPF, 30-50 white cells/HPF

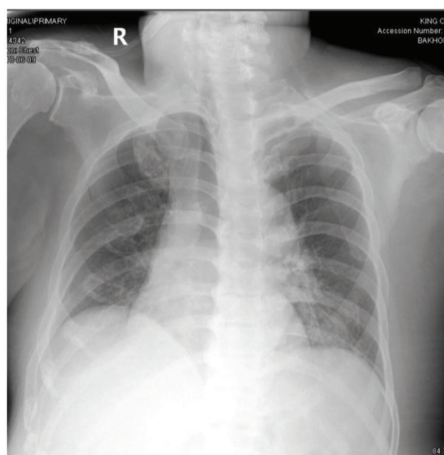
- H/C: NG x 2

- Serum cryptococcal antigen: negative

- Anti HIV: negative

Imagings:

Chest X-ray



	35 d PTA	33 d PTA	32 d PTA	31 d PTA	30 d PTA	29 d PTA	24 d PTA	23 d PTA
Hb	9.4	8.0	8.0	7.5	7.3	8.0	6.9	7.0
Hct	28.6	24.6	24.8	23.3	22.5	25.0	21.7	22.0
Plt	56,000	63,000	58,000	63,000	70,000	63,000	99,000	122,000
Reticulocyte		88,000		102,000			151,000	

Noncontrast cranial CT: hypodensity lesion at left temporal and bilateral frontal periventricular white matters, bilateral frontal and parietal deep white matters, left corona radiata and basal ganglion possibly infarction. A 11 mm Hyperdense lesion at left frontal parasagittal gyrus is seen. A 8 mm mixed hypo-isodense lesion at right high frontal cortex with a tiny calcification

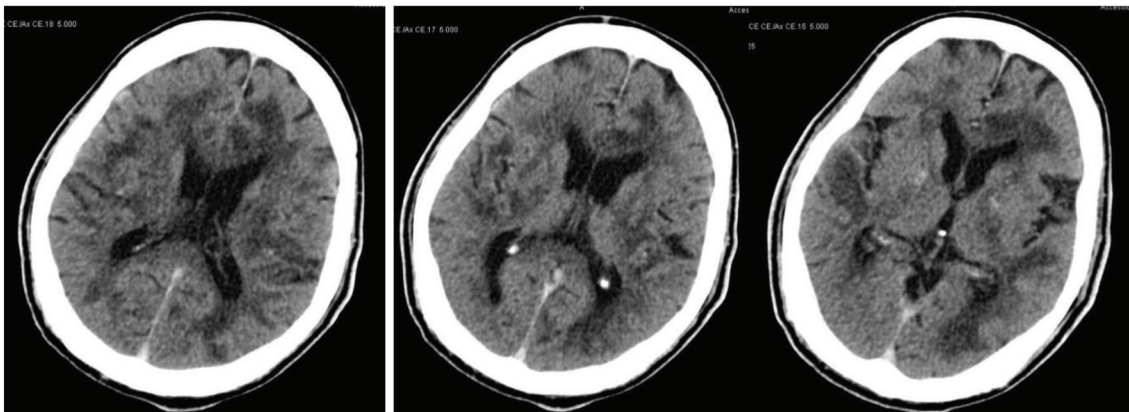
Clinical course ระหว่างที่นอนโรงพยาบาล และการรักษาต่างๆ ที่ได้รับมีดังนี้ on intubation เนื่องจากซึมมาก และได้ meropenem, isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol และ Levetiracetam ระหว่างนอนโรงพยาบาลยังมีไข้สูงตลอด ซึมลงมากขึ้นๆ จนวันที่ 13 ของการนอนโรงพยาบาล ตรวจพบ decreased level of consciousness, E2M5VT, no Roving eyes, pupils 2 mm slightly reaction to light, gaze preference to the right, no neck stiffness

ได้รับการทำ cranial CT ซ้ำ พบ slightly increase in extension of extensive patchy asymmetrical confluent hypodense lesions involving subcortical and deep white matter of bilateral frontal, bilateral parietal, bilateral temporal and left occipital lobes with pressure effect to adjacent ventricles and without no definite enhancement. Differential diagnosis included TB encephalopathy or

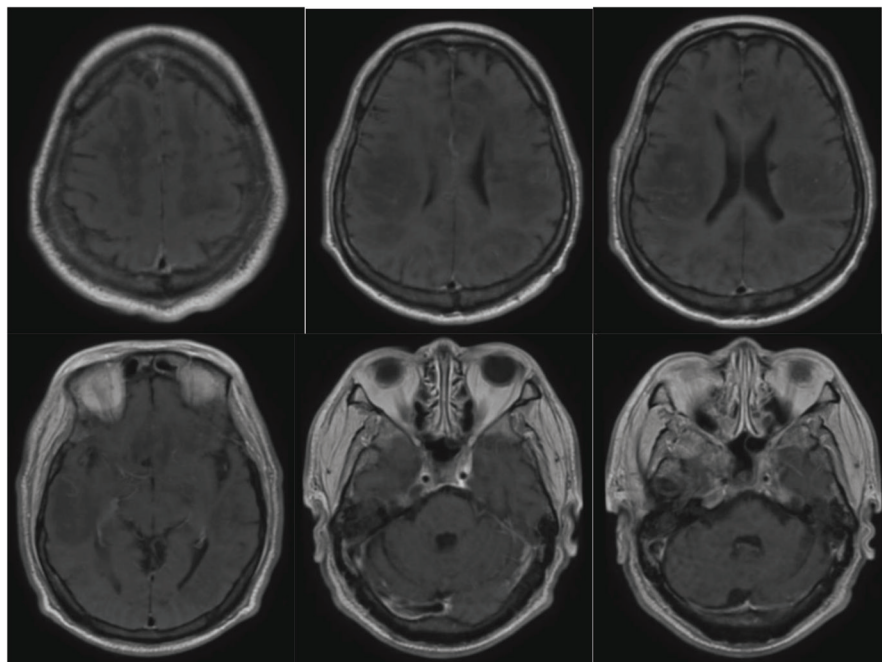
TB IRIS. Further investigation with MRI is suggested. Unchanged of a well-defined hypodense lesion in the left caudate body, probably old infarction.

Unchanged fluid in bilateral middle ear cavities and bilateral mastoid air cells, probably bilateral otomastoiditis. Mild communicating hydrocephalus

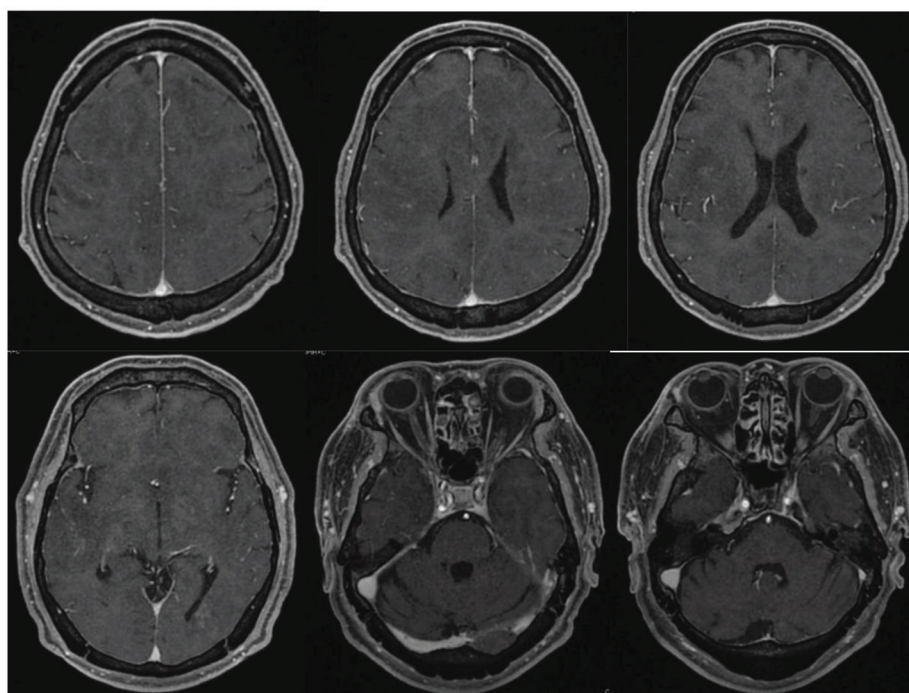
Cranial MRI: multifoci and confluent areas of abnormal restricted diffusion with petechial hemorrhages and surround confluent T2W/FLAIR intensity involving subcortical and deep white matter of bilateral cerebral hemispheres, body of corpus callosum, left caudate head, bilateral posterior lentiform nuclei, posterior limb of bilateral internal capsules, left sided paracentral pons, bilateral cerebellar hemispheres, right middle cerebellar peduncle, some part involving cortical grey of bilateral precentral gyrus, together with faint patchy enhancement in bilateral frontal lobes, bilateral parietal lobes and left occipital lobes. Old lacunar infarction in body of left caudate nucleus



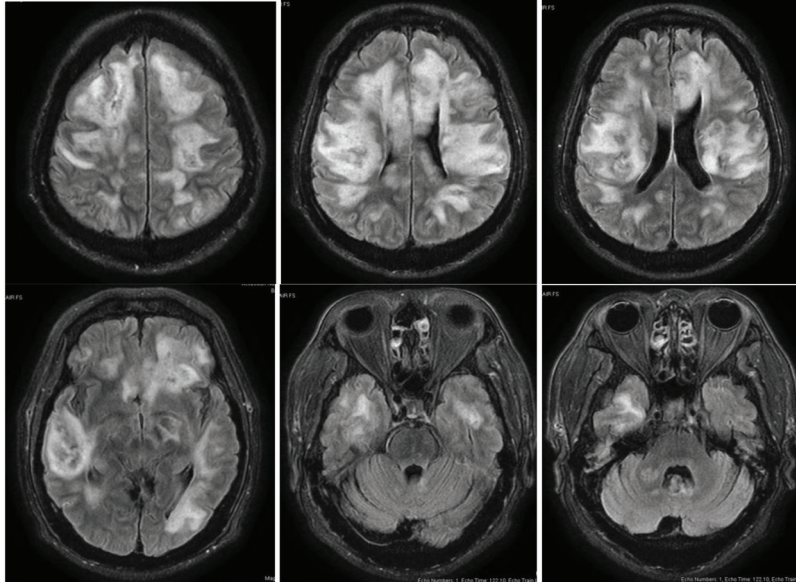
T1



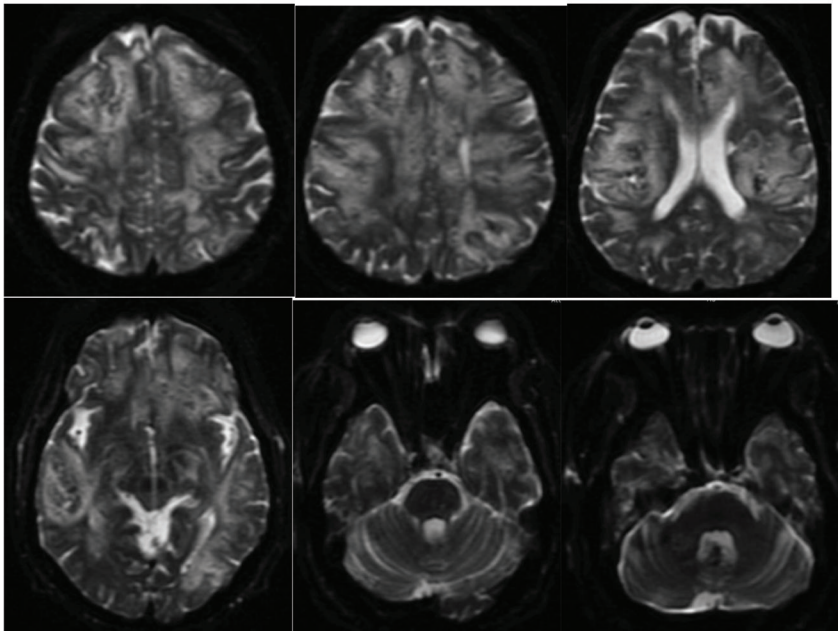
T1 with Gadolinium



FLAIR



DWI



LP: OP 22 cmH₂O, CP 19 cmH₂O WBC 15/HPF (PMN 66.7% L 33.3 %) RBC 0/HPF protein 90.1 g/dL
glucose 132/280 mg/dL; no organism on Gram, AFB and India ink stains

1. What are the diagnostic investigations leading to diagnosis?
2. What is the most likely diagnosis?

อภิปราย

อ.รุ่งโรจน์ : Neurologist's discussion

ในตอนแรกกับที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตรวจร่างกายพบ good consciousness แสดงว่า อาการซึมของคนไข้ fluctuation มี focal seizure ที่หยุดตัวเอง แต่ที่โรงพยาบาลเอกชน มี consciousness ที่เสียไป เค่นเรื่องของ level และ CT พบ multiple hypodensity lesion ที่ Left temporal and bilateral frontal periventricular area, bilateral frontal and parietal deep white matter, left corona radiata and basal ganglion ผล CSF study ตรวจไม่พบ significant abnormalities ซึ่ง brain lesion สามารถอธิบายเรื่องที่เกิด focal seizures ได้ โดยสรุปคิดว่า underlying brain disease ที่ไม่ได้อยู่เดิม และอาการซึมคงมี acute event on top เช่น Infection, Inflammation หรือ Infarction เพิ่มเติมทำให้อาการเป็นมากขึ้น และเมื่อได้รับการรักษาด้วย Meropenem 1 วัน อาการดีขึ้น ช่วยสนับสนุนเรื่องที่ว่าอาการมีลักษณะของ Fluctuation การตรวจร่างกายทางระบบประสาท พบว่า มีเรื่องของทั้ง level และ content ยังพอมี response to pain, ไม่มี evidence ของ increase intracranial pressure เช่น papilledema หรือ CN VI palsies ที่เป็น false localizing sign, มี sign ของ upper motor neuron ที่มี weakness ด้านขวามากกว่าซ้าย และ ไม่มี meningeal irritation sign

เมื่อ approach neurological เนื่องจากคนไข้มีทั้ง focal seizure และ alteration of consciousness จึงคิดว่า คนไข้ น่าจะมีทั้ง focal lesion ที่เป็น cortical lesion และ diffuse cerebral dysfunction โดยในผู้ป่วยรายนี้ คิดถึงเรื่องของ Supratentorial lesion มากกว่า Infratentorial lesion เพราะตรวจไม่พบ brain stem และ cerebellar sign เลย หรือ คนไข้ อาจจะมี subclinical seizure ก็เป็นไปได้ แต่ไม่มีผลการ work up ในคนไข้รายนี้ โดยในรายนี้ คิดถึง diffuse cortical-subcortical lesion มากที่สุดที่อาจจะมี asymmetrical involvement เนื่องจากมี focal seizure

ต่อมาคนไข้ได้รับการรักษา Tuberculosis จาก evidence ที่มี PCR for TB positive จาก bone marrow แต่ level of consciousness ของคนไข้ยังคงลดลง และมี gaze preference to the right บ่งบอกว่า ยังมีเรื่องของ Left frontal eye field ที่มี irritation อยู่ตลอด คิดถึงสาเหตุที่เป็นไปได้ จาก 1) ไม่ response ต่อ TB treatment, 2) มี immune/inflammatory process เกิดขึ้นหลังจากการรักษา และ 3) มี seizure ที่ไม่เคยได้รับการรักษาอยู่ตลอด

Differential diagnosis ในผู้ป่วยรายนี้ ที่เป็นไปได้ได้แก่ 1) Immune/Inflammatory process, 2) Underlying malignancy, 3) Infectious process: TB encephalopathy, PML, 4) Vasculitic process, 5) toxic/metabolic from drug induced white matter lesion, osmotic demyelination syndrome ซึ่งต้องใช้ imaging ช่วยต่อไป

CT brain non-contrast มี diffuse hypodensity lesion ที่ involve white matter, asymmetrical เป็นส่วนใหญ่ และ MRI ที่ตรวจพบว่ามี diffuse haemorrhage และ confluent white matter lesion เป็นส่วนใหญ่ และมี supratentorial lesion มากกว่า infratentorial lesion

โดยเมื่อสรุปจากข้อมูลทั้งหมดแล้ว สามารถคิดถึง Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) ที่มัก มี encephalopathy และ multifocal demyelination, ADEM variants และ ADEM mimics มากที่สุด ซึ่งเกิดจาก immune mediated โดยอาจจะเกิดตามหลัง infection ได้ โดยในรายนี้จากการที่มี hemorrhagic lesion ค่อนข้างมาก จึงทำให้ไม่ค่อยเหมือนกับ typical ADEM และ ADEM variants จึงอาจจะเป็นเรื่องของ ADEM mimics ที่เกิดจาก secondary cause อันได้แก่ Hemophagocytic syndrome หรือ intravascular lymphoma มากที่สุด เมื่อนำมารวมกับ systemic presentations อื่นๆ ของคนไข้, Differential diagnosis อื่นๆ ได้แก่ Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), intracerebral coagulopathy, TB drugs induced leukoencephalopathy

โดย Investigation เพิ่มเติมที่จะส่งเพื่อให้ได้ definite diagnosis ได้แก่ Bone marrow, Skin, หรือ brain biopsy

อภิปราย : Hematologist's discussion

ในแง่ของ Hematologist perspective ปัญหาของผู้ป่วยรายนี้ได้แก่ 1) prolonged fever for 6 months, 2) Progressive alteration of consciousness with first episode of seizure and asymmetrical generalized weakness, 3) Persistent anemia and thrombocytopenia และ 4) Prolonged PT and aPTT with normal TT and fibrinogen level

จากการที่มี Prolonged PT and aPTT with normal TT and fibrinogen level และ degree ของ PT และ aPTT prolonged พอๆ กัน จะคิดถึงสาเหตุที่เกิดจาก DIC มากที่สุด เพราะถ้าเป็นสาเหตุอื่น เช่น Vitamin K deficiency, liver disease มักจะมี degree ของ PT prolonged มากกว่า aPTT และถ้าหากเป็น common pathway inhibitor ควรจะมีประวัติ bleeding มาก่อน สำหรับสาเหตุของ DIC ต้องหาสาเหตุต่อไป

Anemia and thrombocytopenia หากพิจารณาจากแค่ laboratory finding จะคิดถึง anemia of inflammation และ thrombocytopenia จาก DIC มากกว่าที่จะคิดถึงจาก bone marrow involvement ที่ควรจะมี neutropenia ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยรายนี้จากประวัติ มีเรื่องของ Prolonged fever ร่วมด้วย จึงอาจจะเป็น clinical clue ที่สำคัญที่ทำให้คิดถึง Hemophagocytic syndrome

สำหรับเรื่องของ Hemophagocytic syndrome จะมีสาเหตุหลักๆ 3 อย่าง ได้แก่ 1) malignancy กลุ่ม Lymphoma, 2) disseminated infection เช่น mycobacterium, EBV infection และ 3) connective tissue disease เช่น systemic autoimmune disease, systemic vasculitis และ adult onset Still's disease คนนี้คิดถึง lymphoma หรือ systemic infection มากที่สุด

หากใช้ pattern recognition ที่คนไข้มาดูด้วย prolonged fever, Suspected hemophagocytosis, CNS involvement ที่เป็น extensive parenchymal lesion, ไม่มี hepatospleno-megaly หรือ significant lymphadenopathies และมี highly elevated LDH จะทำให้นึกถึง Intravascular B-cell lymphoma มากที่สุด

อ.วิษณะดา : Radiologist's discussion

MRI brain: พบ Scatter and multifocal lesion บริเวณของ cerebral peduncle, bilateral cerebellar hemisphere และ left side pons, บริเวณ Supratentorial พบเป็น extensive confluent white matter lesion (asymmetry) ที่ส่วนใหญ่ involve บริเวณ deep white matter ของทุก lobe และมีบางส่วนที่ involve subcortical lesion โดยเกือบทั้งหมดเป็น hyperintensity lesion ใน T2 FLAIR และ Hyposignal intensity lesion ใน T1 และมี hypointensity lesion ใน T2 FLAIR และ Hypersignal intensity lesion ใน T1 แต่ในบาง area ได้แก่ right frontal lobe, high frontal lobes and temporal lobes และมี involvement ที่ basal ganglion และ corpus callosum ลักษณะดังกล่าวเข้าได้กับ acute haemorrhage มากที่สุด โดย confirm ด้วย SWI, DWI, ADC ที่เป็น Hyperintensity lesion ใน DWI, Hypointensity lesion ใน ADC และมีเรื่องของ contrast enhancement ที่ frontal lobe กล่าวโดยสรุป lesion ทั้งหมดเป็น multifocal white matter lesion ที่มีความ symmetry involve บริเวณ supratentorial และเข้าได้กับ multiple haemorrhage มากที่สุด Differential diagnosis ได้แก่ 1) acute hemorrhagic leukoencephalitis ที่เกิดจาก severe demyelination และ hemorrhagic necrosis, 2) thrombotic microangiopathy ที่เกิดจาก microocclusive disease แต่ในรายนี้ไม่ typical เนื่องจาก involve deep white matter มากกว่า cortical และ subcortical area, 3) atypical PRES ซึ่งพบ intracranial haemorrhage ได้ 17%, ส่วน intravascular lymphoma ก็

เป็นไปได้ ส่วน TB และ toxic/metabolic lesion นั้นไม่เหมือนในผู้ป่วยรายนี้

อ.นภชาญ : Bone marrow pathologist

ในผู้ป่วยรายนี้จาก bone marrow พบเป็น few lymphoblast cell และมี Hemophagocytic activity ซึ่งโดยปกติ Intravascular lymphoma นั้นจะพบ bone marrow involvement ได้ประมาณ 1% จึงไม่แปลกที่ official report ครั้งแรกจะตรวจไม่พบ กล่าวโดยสรุป จาก bone marrow ในผู้ป่วยรายนี้ diagnosis คือ Lymphoma associated Hemophagocytic lymphohistiocytosis ในรายนี้จากข้อมูลทั้งหมดจึงน่าจะเป็น Intravascular B-cell lymphoma มากที่สุด โดยจาก Study การ diagnosis intravascular B-cell lymphoma ควร diagnosis จาก Bone marrow aspiration และ flow cytometry จึงจะมี yield > 90% โดยที่ yield มากกว่าการทำ Bone marrow biopsy และ Random skin biopsy

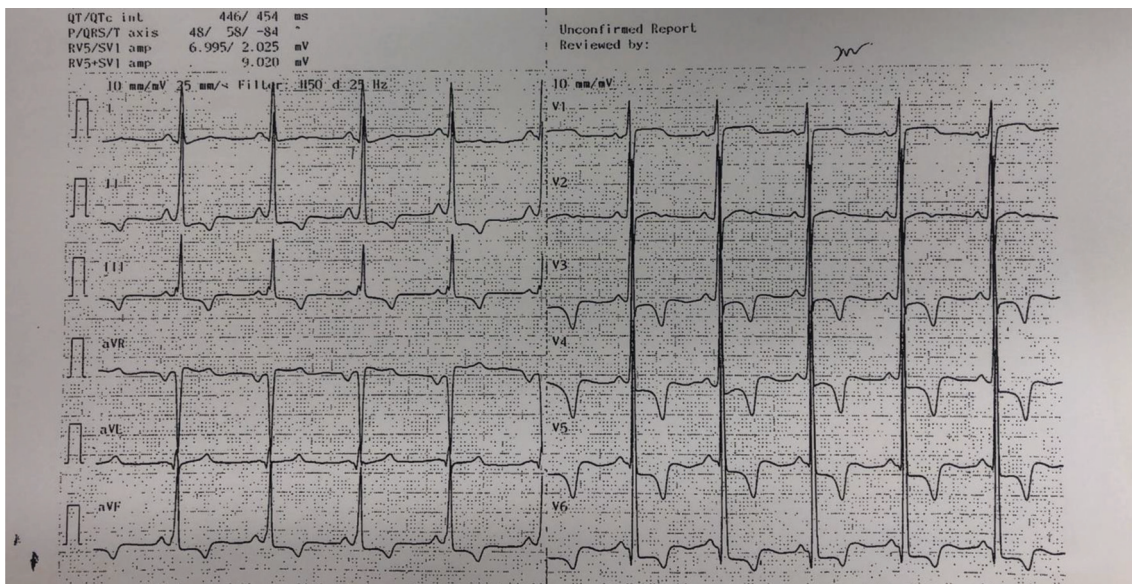
อ.ธรรมธร : Pathologists

ในผู้ป่วยรายนี้จาก random skin biopsy พบว่า epidermis และ dermis ไม่มี abnormal infiltration แต่ใน blood vessel พบ large lymphoma cell อยู่และใน capillary vessel ของชั้น subcutaneous fat ก็พบ large lymphoma cell อยู่เช่นกัน เมื่อนำมาข้อมต่อด้วย Immunohistochemistry พบว่า cell ดังกล่าวข้อมติด CD20 ซึ่งบ่งบอกว่าเป็น B cell ดังนั้น Final diagnosis จึงเป็น Intravascular B-cell lymphoma โดยที่เป็น Non germinal expressor และ double expressor type

EKG quiz

อนรุธ อัคระกุล*

ผู้ป่วยชายอายุ 40 ปี มาด้วยอาการเหนื่อยง่าย 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล
 จงแปลผล 12-lead ECG ของผู้ป่วยอย่างเป็นระบบ



รูปที่ 1.

* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เฉลย

12-lead ECG แผ่นนี้ เครื่องวัดด้วยความเร็วปกติ คือ 25 มม.ต่อวินาที ความสูงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นไปตามมาตรฐาน คือ 10 มม.ต่อ 1 มิลลิโวลต์

ECG มีลักษณะเป็น Normal sinus rhythm rate 75 ครั้งต่อนาที จากนั้นมาพิจารณาวิเคราะห์แยกทีละ wave form

P wave: มี axis ปกติคือ 48 องศา (0 – (+)75 องศา) แต่มีลักษณะที่เข้าได้กับ P mitrale คือ P wave duration ใน lead II > 120 msec ซึ่งบ่งถึงว่ามี การ delay conduction ใน left atrium โดยอาจเกิดจาก LA dilatation หรือมี LA scar/fibrosis

PR interval: ใน 12-lead ECG แผ่นนี้มี PR interval ที่สั้นคือประมาณ 120 msec พอดี นอกจากนั้นยังเห็นเหมือน slurred initial part ของ QRS complex คล้าย delta wave ที่เจอใน Wolff-Parkinson-White syndrome เฉพาะใน lead II, III, aVF และ V3 แต่ข้อสังเกตคือ การพบ delta wave ที่ lead ดังกล่าว อาจเกิดจากภาวะที่เรียกว่า pseudo delta wave ซึ่งพบได้ในคนปกติ หรืออาจพบได้ในภาวะ abnormal ventricular depolarization จากสาเหตุอื่นๆ เช่น hypertrophic cardiomyopathy หรือ infiltrative cardiomyopathy เป็นต้น

QRS complex: ลักษณะ QRS complex ในรายนี้เห็นชัดเจนว่ามี high QRS amplitude ซึ่งเข้าได้กับ left ventricular hypertrophy (S in V1 + R in V5/6 > 35 mm) และเห็นลักษณะ Q wave ใน V6 ที่แคบ (<40 msec) แต่ลึก ที่เราเรียกว่า dagger Q wave ซึ่งบ่งว่ามี initial force ของ ventricular depolarization กล่าวคือ septal depolarization (ทิศจากซ้ายไปขวา ทำให้เห็นเป็น Q wave ที่ V6, aVL) ที่เด่น ซึ่งบ่งว่าน่าจะมีภาวะ septal hypertrophy ทำให้เรานึกถึงภาวะ left ventricular hypertrophy ในรายนี้อาจเป็นจากภาวะ hypertrophic cardiomyopathy ที่มี asymmetrical septal hypertrophy นอกจากนั้นใน V1 ยังเห็น R wave ที่สูงกว่าปกติ ซึ่งก็อธิบายได้จากการมี septal hypertrophy เช่นกัน หรืออาจมี right ventricular hypertrophy ร่วมด้วยก็ได้

ST segment/T wave: เห็นลักษณะ horizontal ST depression ใน lead II, III, aVF, V5-6 และเห็น deep T wave inversion ใน lead V3-6 และ II, III, aVF ล้อไปด้วยกัน ซึ่งการเห็น ST-T change ในกรณีที่มี QRS amplitude/morphology ผิดปกติไป โดยเฉพาะที่มีทิศทางตรงกันข้ามกันกับ main QRS vector ทำให้เรานึกถึงภาวะ secondary ST-T change มาก่อน แต่ในบางสถานการณ์อาจต้องใช้ประวัติอาการของผู้ป่วย 12-lead ECG เดิมของผู้ป่วย หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อช่วยในการแยกภาวะ myocardial ischemia ออกไปด้วย และข้อสังเกตอีกอย่างหนึ่งเกี่ยวกับ ST-T change ในรายนี้คือ T wave ที่ค่อนข้างลึก (>5 mm) ซึ่งหากพบในภาวะ hypertrophic cardiomyopathy จะบ่งว่าน่าจะมี apical hypertrophy ร่วมด้วย

กล่าวโดยสรุปจาก 12-lead ECG แผ่นนี้ทำให้เราสงสัยภาวะ hypertrophic cardiomyopathy ที่อาจมี asymmetrical septal hypertrophy และ apical hypertrophy ร่วมด้วยมากที่สุด ซึ่งต้องได้รับการส่งตรวจอื่นๆ เช่น echocardiogram เพื่อยืนยันการวินิจฉัยเพิ่มเติม

Suggest reading

1. Carlos A. Dumont, et al. Interpretation of electrocardiographic abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance. European Heart Journal (2006) 27, 1725–1731
2. <https://litfl.com/hypertrophic-cardiomyopathy-hcm-ecg-library/>

Spot diagnosis

ณัฐสินี ตั้งกิจงามวงศ์*

ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร*

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 38 ปี อาชีพลูกจ้างโรงงานแบตเตอรี่รถยนต์
มีอาการอ่อนเพลียมา 3 เดือน คัดมีสุรา สูบบุหรี่ 10 ปี ปฏิเสธโรคประจำตัวอื่น
ตรวจร่างกายพบอาการแสดงดังรูป
ตรวจร่างกายระบบอื่นอยู่ในเกณฑ์ปกติ
Hemoglobin 12.2 g/dL (13.0-17.0 g/dL), MCV 82 fl (80-100 fl)

จงให้การวินิจฉัย



* สาขาวิชาจักษุวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เฉลยผู้ป่วย

ตรวจร่างกายผู้ป่วย พบ bluish pigment along the gingival line, erythema and edema of the gingiva

ผู้ป่วยรายนี้มีรอยโรคลักษณะเส้นสีเทาอมน้ำเงิน บริเวณเหงือก ซึ่งตรงกับลักษณะของ Burton's line (lead line) มีอาการอ่อนเพลีย ภาวะโลหิตจาง ร่วมกับประวัติสัมผัสตะกั่วจากการทำงาน จึงตรวจระดับตะกั่วในเลือดพบ blood lead level 93.81 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ($<20 \mu\text{g}/\text{dL}$) จึงเข้าได้กับ chronic lead poisoning

พิษตะกั่วก่อให้เกิดผลเสียถาวร (irreversible) ต่อระบบต่างๆ ในร่างกาย ตะกั่วสามารถเข้าสู่ร่างกายได้หลายวิธี ทั้งจากการสัมผัสสารตะกั่วโดยตรง หรือจากสิ่งแวดล้อมที่ปนเปื้อนโดยการสูดดมหรือรับประทานอาหารที่ปนเปื้อน ตะกั่ว⁽¹⁾ พิษตะกั่วแบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ แบบเฉียบพลัน (acute) และแบบเรื้อรัง (chronic) ซึ่งแบบหลังพบได้บ่อยกว่าและมักสัมพันธ์กับการประกอบอาชีพหรือสัมผัสกับสิ่งแวดล้อมที่ปนเปื้อนมาเป็นเวลานาน เมื่อตะกั่วเข้าสู่ร่างกายจะสะสมในกระดูกเป็นหลัก นอกจากนี้ยังสามารถจับกับเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น สมอง ไต เม็ดเลือดแดง ฯลฯ ผู้ป่วยพิษตะกั่วเรื้อรังจึงมักมีอาการไม่จำเพาะ เช่น อ่อนเพลีย กล้ามเนื้ออ่อนแรง โลหิตจาง อาการทางระบบสมอง ระบบสืบพันธุ์ ฯลฯ⁽²⁾

อาการแสดงทางผิวหนังที่พบได้ เช่น Burton's line คือเส้นสีเทาอมน้ำเงิน ขนาดกว้าง 1-2 มิลลิเมตรบนเหงือก เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างตะกั่วในเลือดกับประจุของซัลเฟอร์ (sulfur ions) ที่เกิดจากการย่อยสลายเศษอาหารโดยแบคทีเรียในช่องปาก จึงเกิดการสะสมของ lead sulfide บริเวณรอยต่อระหว่างเหงือกและฟัน ถึงแม้ว่า Burtont's line จะไม่ใช่อาการแสดงที่จำเพาะต่อพิษจากตะกั่ว เพราะสามารถพบอาการแสดงนี้ในโรคพิษโลหะหนักอื่นๆ ได้ แต่สำหรับพิษตะกั่วเรื้อรังสามารถพบ Burton's line ได้ถึงร้อยละ 80⁽³⁾ อาการแสดงอื่นที่อาจพบได้ ได้แก่ เยื่อช่องปากอักเสบ (ulcerative stomatitis)⁽⁴⁾, เหงือกอักเสบ (gingivitis) ผลบริเวณริมฝีปาก^(6,5)

โดยสรุป ผู้ป่วยพิษตะกั่ว เป็นโรคจากการประกอบอาชีพและสิ่งแวดล้อมที่สำคัญในประเทศไทย ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการที่ไม่จำเพาะ อาการแสดงทางผิวหนัง ถึงแม้ไม่จำเพาะต่อโรค แต่อาจช่วยเพิ่มความสงสัยต่อโรค และช่วยในการวินิจฉัยภาวะนี้ได้

เอกสารอ้างอิง

- Mitra P, Sharma S, Purohit P, Sharma P. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 28-54:506;2017.
- Wani AL, Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: a review. *Interdiscip Toxicol*. 64-8:55;2015.
- ten Bruggenkate CM, Lopes Cardozo E, Maaskant P, van der Waal I. Lead poisoning with pigmentation of the oral mucosa. Review of the literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 53-747:(5)39;1975.
- Dummett CO. Colour changes in the oral mucosa. *J Can Dent Assoc (Tor)*. 12-33:206;1967.
- Youravong N, Teanpaisan R. The periodontal health of lead-exposed children living in a shipyard industrial area. *Toxicol Ind Health*. 66-31:459;2015.
- El-Said KF, El-Ghamry AM, Mahdy NH, El-Bestawy NA. Chronic occupational exposure to lead and its impact on oral health. *J Egypt Public Health Assoc*. 66-83:451;2008.

Spot diagnosis

ญาดา สุพรรณคง*

ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร*

ผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยชาย อายุ 44 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น colon adenocarcinoma stage III ได้รับการรักษาโดย cetuximab 900 mg IV หลังได้รับยา cycle ที่ 1 เป็นเวลา 1 สัปดาห์ พบมีผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนองที่บริเวณหน้า หลังส่วนบน และหน้าอกส่วนบน อาการคันเล็กน้อย ไม่มีไข้ ตรวจร่างกาย (พบผื่นดังรูป ที่ 1, 2 และ 3)

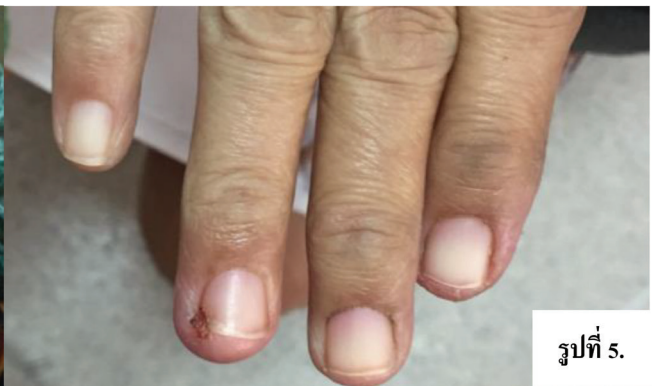


ผู้ป่วยรายที่ 2

ผู้ป่วยหญิงอายุ 54 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น advanced stage adenocarcinoma of the lung (exon 19 deletion) ได้รับการรักษาโดย erlotinib 150 mg/d หลังได้รับยา 2 สัปดาห์มีตุ่มเม็ดและตุ่มหนองขึ้นที่บริเวณใบหน้า และคอ มีอาการคันเล็กน้อย ไม่มีไข้ หลังจากได้รับยา 2 เดือน ผื่นตุ่มเริ่มลดลง ยังคงเหลือความแดงของผิว ผู้ป่วยเริ่มมีอาการเจ็บบวมแดง ที่ข้างเล็บ และ 7 เดือนหลังจากได้รับยาผู้ป่วยเริ่มรู้สึกวุ่นวายและขึ้นไม่เป็นระเบียบ ต้องตัดเล็บเสมอ ตรวจร่างกาย (พบผื่นดังรูป ที่ 4,5 และ 6)



รูปที่ 4.



รูปที่ 5.



รูปที่ 6.

จงให้การวินิจฉัยผู้ป่วยทั้งสองราย

เฉื่อยผู้ป่วยรายที่ 1 และ รายที่ 2

PRIDE syndrome (Papulopustular and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair, Itching, Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors Syndrome) เป็นผลข้างเคียงจากการได้รับยา EGFRIs ซึ่งแบ่งเป็น กลุ่มที่หนึ่ง monoclonal antibodies ได้แก่ cetuximab และ panitumumab และ กลุ่มที่สอง Tyrosine kinase inhibitors แบ่งเป็นแบบ Reversible ได้แก่ erlotinib และ gefitinib และแบบ Irreversible ได้แก่ afatinib และ dacomitinib สำหรับสาเหตุการเกิดอาการทางด้านผิวหนัง ขน ผมหงอกและเล็บใน PRIDE syndrome นั้น เนื่องจาก epidermal growth factor receptor (EGFR) นอกจากจะพบอยู่บนเซลล์มะเร็งแล้ว ยังพบบนเซลล์อื่นๆ เช่น เซลล์เยื่อผิวหนัง (epithelial cells) เซลล์ผิวหนัง (keratinocytes) เซลล์รากผม (hair follicles) เซลล์ไขมัน (sebocytes)⁽¹⁻³⁾ การยับยั้ง EGFR ทำให้เกิดการอักเสบที่อวัยวะต่างๆ โดยอาการแสดงของ PRIDE syndrome ประกอบไปด้วย

ตุ่มเม็ดหรือตุ่มหนอง (papulopustular eruption) พบได้ 45-100% ในผู้ป่วยที่ได้รับยา EGFRIs⁽¹⁾ มักเกิดหลังจากได้รับยา 1-2 สัปดาห์ อาการมักรุนแรงที่ 3-4 สัปดาห์ และมักจะเริ่มรุนแรงลดลงที่ประมาณ 2-3 เดือน ผื่นมักพบที่บริเวณใบหน้า หน้าและหลังส่วนบน ลักษณะของตุ่มเป็นเอกลักษณะ (monomorphic eruption) ไม่พบหัวสิว (comedones) การย้อม stain และ culture จากผื่นไม่พบการติดเชื้อ เนื่องจากเป็น sterile process ต่างจากสิวที่พบว่ามีต่อมไขมันที่โต (sebaceous gland hyperplasia) ส่วนใหญ่ตุ่มมักอยู่ตามรูขุมขน (folliculocentric) ลักษณะพหุลักษณะ (polymorphous eruption) และมีหัวสิว (comedones) เกิดจากมีการ colonization ของเชื้อ *Propionibacterium acnes*^(2,3) การประเมินความรุนแรงของผื่นใช้เกณฑ์จาก CTCAE⁽⁴⁾ เป็นหลัก การรักษาลักษณะตาม clinical guideline⁽⁵⁾ ใช้ครีมชุ่มชื้น การป้องกันแดด และ ใช้ 1% clindamycin ทา หรือ รับประทาน doxycycline 100-200 mg/d ขึ้นกับความรุนแรง

ภาวะเล็บขบ หรือ ขอบเล็บอักเสบ (paronychia) พบได้ 12-16%⁽¹⁾ อาการมักเกิดขึ้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ถึง 8 หลังจากการได้รับยา⁽¹⁾ มักพบที่บริเวณนิ้วโป้งมือ การรักษาใช้การรับประทานยา doxycycline⁽¹⁾

ภาวะเส้นผมผิดปกติ (regulatory abnormalities of hair) พบได้ประมาณ 50%⁽¹⁾ เป็น diffuse nonscarring alopecia ภาวะเส้นขนตายยาวกว่าปกติ (trichomegaly) การเพิ่มจำนวนของขนที่ใบหน้า ในจมูก หรือ ขนตา ซึ่งการเพิ่มจำนวนของขนตานี้ อาจส่งผลทำให้เกิด corneal abrasion⁽¹⁾ การรักษาอาจใช้การตัดเล็มออก หรือตัดขนตาให้ไม่ยาวจนกระทบกระจกตา

ภาวะคัน (itching) สัมพันธ์กับภาวะแห้ง (dryness or xerosis) ซึ่งภาวะแห้งพบได้ 7-35%⁽¹⁾ พบว่าคงอยู่ยาวนานหลายเดือน การรักษาด้วยครีมชุ่มชื้น หากมีอาการคันมาก อาจจำเป็นต้องใช้ยา antihistamine⁽¹⁾

เนื่องจากอาการแสดงของ PRIDE syndrome โดยเฉพาะ papulopustular eruption ดังกล่าวบ่งบอกการตอบสนองที่ดีต่อยา EGFRIs แต่การมีผื่นนั้นส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยอย่างมาก โดยเฉพาะ ผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน เช่น อาการปวด คัน การติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน ตลอดจนสุขภาพทางจิตใจ ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการดังกล่าว จึงเป็นสิ่งที่สำคัญ ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถชื้อยา EGFRIs ดังกล่าวต่อไปได้

References

1. Lacouture ME, Lai SE. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol* 2006;155:852-4.
2. Fabbrocini G, Panariello L, Caro G, Cacciapuoti S. Acneiform Rash Induced by EGFR Inhibitors: Review of the Literature and New Insights. *Skin Appendage Disord* 2015;1:31-7.
3. Ashida A, Ogawa E, Uhara H, Koizumi T, Okuyama R. Inhibition of epidermal growth factor receptor induces tumor necrosis factor-alpha via activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and nuclear factor-kappaB in sebocytes: A possible pathogenesis of papulopustular rash. *J Dermatol Sci* 2016;82:53-6.
4. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE). Available at http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_Quick-Reference_8.5x11.pdf.
5. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated

CME credit

การอ่านวารสารจุพาทอายุรศาสตร์ สามารถขอ CME credit ได้ฉบับละ 3 เครดิตชั่วโมง เป็นสื่อการศึกษาต่อเนื่อง สำหรับแพทย์กิจกรรมกลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด້วยตนเอง) โดยโครงการการศึกษาต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แพทยสภา โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ส่งมายัง

นายแพทย์ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

วารสารจุพาทอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรุงเทพฯ 10330

โดยกรอกชื่อที่อยู่ และเลขที่ไปประกอบวิชาชีพเวชกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จะได้รับบันทึกเครดิตให้ท่าน โดยสามารถตรวจสอบข้อมูลข่าวสารจากศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง <http://www.ccme.or.th> หรือ (02) 9386794 ต่อ 13

คำถาม

1. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวถูกต้อง

- ก. พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งของท่อทางเดินน้ำดีในชาวเอเชียสูงกว่าชาวตะวันตก โดยเฉพาะประเทศในฝั่งตะวันออก
- ข. ในประเทศไทยพบมะเร็งของท่อทางเดินน้ำดีชนิดนอกตับมากกว่าชนิดในตับ
- ค. การกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 มีผลยับยั้งเอนไซม์ D2-hydroxyglutarate ทำให้เกิด DNA hypermethylation และ VEGFR stimulation
- ง. การกลายพันธุ์ของยีน IDH มีความจำเพาะต่อการเกิดมะเร็งของท่อทางเดินน้ำดี
- จ. ระยะเวลาการรอดชีพในคนไข้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน IDH2 มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า

2. เกี่ยวกับการศึกษาอัตราการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน Isocitrate dehydrogenase ชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งของท่อทางเดินน้ำดีชนิดภายในตับและมะเร็งของท่อทางเดินน้ำดีชนิดนอกตับในประเทศไทย ข้อใดต่อไปนี้ถูกต้อง

- ก. ผู้ป่วยที่มีภูมิลำเนาในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีแนวโน้มพบการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 น้อยกว่าภาคอื่นของประเทศ
- ข. พบการกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 ในมะเร็งของท่อทางเดินน้ำดีชนิดในตับสูงกว่าชนิดนอกตับ
- ค. การกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 ส่งผลพยากรณ์โรคของมะเร็งท่อทางเดินน้ำดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- ง. ระยะเวลาการรอดชีวิตในคนไข้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน IDH2 มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่มี การกลายพันธุ์
- จ. การกลายพันธุ์ของยีน IDH1/2 เป็นผลมาจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ
3. ข้อใดต่อไปนี้อีกกล่าวถูกต้อง
- ก. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์มีความเสี่ยงในการเกิดการติดเชื้อราชนิดลุกลามมากกว่า มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดอื่น
- ข. ช่วงระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อราชนิดลุกลาม
- ค. ยาค้านเชื้อราประเภท azole มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเกิดการติดเชื้อราชนิดลุกลาม
- ง. ยา voriconazole มีผลข้างเคียงน้อยกว่ายา Fluconazole
- จ. ถูกทุกข้อ
4. เกี่ยวกับการศึกษาเปรียบเทียบยาอริโคนาโซลและยาหลอก เพื่อการป้องกันการติดเชื้อราแบบลุกลามในผู้ป่วย มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ข้อใดต่อไปนี้อีกกล่าวถูกต้อง
- ก. ตำแหน่งที่พบการติดเชื้อราชนิดลุกลามมากที่สุดคือการติดเชื้อในกระแสเลือด
- ข. ยา voriconazole สามารถลดอัตราการตายได้เมื่อเทียบกับยาหลอก
- ค. ยา voriconazole สามารถลดระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลได้มากกว่ายาหลอก
- ง. ยา voriconazole มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลามอย่างคุ้มค่า
5. ข้อใดต่อไปนี้เป็นลักษณะของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่พบได้ในภาวะ hypertrophic cardiomyopathy
- ก. Pseudo-delta wave in lead II, III, aVF
- ข. High QRS amplitude
- ค. Dagger Q wave in V6
- ง. Horizontal ST depression in lead II, III, aVF, V5-6 and deep T wave inversion in lead V3-6, II, III, aVF
- จ. ถูกทุกข้อ
6. เกี่ยวกับภาวะพิษตะกั่ว ข้อใดต่อไปนี้อีกกล่าวผิด
- ก. โรคพิษตะกั่วที่สัมพันธ์กับการประกอบอาชีพมักเกิดจากการได้รับสารในปริมาณสูงอย่างรวดเร็ว
- ข. พบลักษณะ Burton's line บริเวณเหงือก

- ค. Anemia
- ง. Irreversible neurological deficit
- จ. Ulcerative stomatitis

7. เกี่ยวกับ PRIDE syndrome ข้อใดต่อไปนี้เป็นคำตอบที่ถูกต้อง

- ก. ผื่น papulopustular eruption เป็นตัวบ่งบอกการตอบสนองที่ดีต่อ EGFR inhibitor
- ข. ลักษณะของผื่น papulopustular eruption มักพบลักษณะหัวสีขาวร่วมด้วย
- ค. ภาวะเล็บขบหรือ paronychia มักเกิดนำอาการแสดงของผื่นผิวหนัง
- ง. พบร่วมกับผมร่วงชนิด Alopecia areata
- จ. ควรหยุดยาในทันทีเพื่อลดการดำเนินโรคของผื่น

ตอบคำถามวารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 ต.ค.-ธ.ค. 2562 (CME credit 3 เครดิต)

คำตอบ	1.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	
	2.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	
	3.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	
	4.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	(เขียนเครื่องหมาย X ในคำตอบที่ถูกต้อง)
	5.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	
	6.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	
	7.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.	

ชื่อผู้ขอ CME credit

ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรมเลขที่

ที่อยู่

.....

ใบสั่งซื้อตำราโครงการตำราอายุรศาสตร์

ตำราอายุรศาสตร์ เล่ม 1 และ 2	ราคาปก 1,300 บาท/ชุด	จำนวน.....เล่ม
การสัมมนาประวัติและตรวจร่างกาย	ราคาปก 350 บาท	จำนวน.....เล่ม
ตำราอายุรศาสตร์สำหรับทันตแพทย์	ราคาปก 350 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Diagnosis	ราคาปก 150 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Therapeutics	ราคาปก 200 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Investigations	ราคาปก 300 บาท	จำนวน.....เล่ม
Clinical Practice Guideline 2010	ราคาปก 300 บาท	จำนวน.....เล่ม
Internal Medicine Core Content for Medical Students	ราคาปก 320 บาท	จำนวน.....เล่ม
BEAT THE OSCE	ราคาปก 120 บาท	จำนวน.....เล่ม
Emergency in medicine	ราคาปก 400 บาท	จำนวน.....เล่ม
Personalized Medicine : The Right Treatment for The Right Patients	ราคาปก 450 บาท	จำนวน.....เล่ม
Practical Pearls in Internal Medicine	ราคาปก 500 บาท	จำนวน.....เล่ม
Approach to Common Problems in Medicine	ราคาปก 500 บาท	จำนวน.....เล่ม

ทั้งหมด จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

กรุณาส่งจ่ายเช็คในนาม วารสารจุฬารายรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด บวกเพิ่มอีก 10 บาท ต่อ 1 เช็ค)

ส่งมาที่ วารสารจุฬารายรศาสตร์
 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

สถานที่จัดส่ง (กรุณาเขียนตัวบรรจงให้ชัดเจน)

ชื่อ

ที่อยู่

.....
