

วารสารโรคมะเร็ง

THAI CANCER JOURNAL



วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 ตุลาคม-ธันวาคม 2555 • Thai Cancer Journal Vol. 32 No. 4 October-December 2012

ปีที่ 32 ฉบับที่ 4
ตุลาคม-ธันวาคม 2555

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนุพลาสติกในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา
- ความหลากหลายของยีน Glutathione S-Transferase Omega 1 กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง
- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม
- Merkel Cell Carcinoma of the Vulva

บทพิเศษวิชาการ (Review Articles)

- การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA กับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

Vol. 32 No. 4
October-December 2012

ISSN 0125-2038



บรรณาธิการ

ธีระวุฒิ คุหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

จรัญญา งามขำ

เพ็ญศรี แซ่หลี่

วิโรจน์ เหล่าสุนทรศิริ

ศุภีพร แสงกระจ่าง

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

อรพินท์ ก้องตระกูลชน

คณะบรรณาธิการ

กนกพร ใจสถาพร

กิติ จินดาวิจักษณ์

กวิญ สีสะวัฒน์

ฉันทนา หมอกเจริญพงศ์

ชนินทร์ อภิภาณิชย์

दनัย ทิวาเวช

ธิดา ปัญจพันธ์พงศ์

ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

ธีระวุฒิ อิ่มสำราญ

วิจิต อาภรณ์วิรัตน์

วุฒิ สุเมธโชติเมธา

วสันต์ ลีนะสมิต

วรรณเพ็ญ เบ็ญจชัย

สมจิตร ประภากร

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

สมชาย ธนะสิทธิชัย

สายพิน ตั้งศรีชาติ

สุพล มโนรมณ์

สุเมธ รินสุรงค์วงศ์

สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

อนงค์ เทพสุวรรณ

อมรรัตน์ วิจิตรลีลา

อัศรียา สมรรคบุตร

อนันต์ กรลักษ์ณ์

อารยะ อุดุลยพันธ์

อารีย์ ประสิทธิ์พิทยงค์

อรชร เอี่ยมอารีรัตน์

ผู้จัดการ

อาคม ชัยวีระวัฒน์

ผู้ช่วยผู้จัดการ

พรนภา จันทรวีระกุล

มลินี สนธิไชย

วารีย์พร ศักดิ์สมบูรณ์

เสาวคนธ์ ศุภกรโยธิน

อุมานาฏ อุณอนันต์

พิมพ์ที่ บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถ.จรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700 โทร. 0-2424-8715, 0-2433-3011



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

The National Cancer Institute Foundation

Editor-in-Chief

Thiravud Khuhaprema

Assistant Editors

Jarunya Ngamkham

Pensri Saelee

Wirote Lausoontornsiri

Suleeporn Sangrajrang

Sunanta Chariyalertsak

Orapin Kongtragulchone

Editorial Board

Kanokporn Jaisathaporn

Kiti Chindavijak

Kawin Leelawat

Chantana Morkchareonpong

Chanin Apiwanich

Danai Tiwawech

Thida Panchaphanpong

Punyarat Lapvongwatana

Petcharin Srivatanakul

Weerawut Imsamran

Vichit Arpornwirat

Wutthi Sumetchotimaytha

Vasant Linasmita

Wanpen Benjachai

Somjit Prapakorn

Somjin Chindavijak

Somchai Thanasitthichai

Saipin Tangkarat

Suphon Manoromana

Sumate Rinsurongkawong

Suwat Chariyalertsak

Anong Tepsuwan

Amornrat Vijitleela

Akariya Samakhaputra

Anant Karalak

Araya Adulbhan

Aree Prasitthipayong

Orachorn Aimarreerat

Managing Editor

Arkorn Chaiwerawattana

Assistant Managers

Pornnapa Jantaraweragul

Malinee Sontichai

Wareeporn Saksomboon

Saowakon Sukarayodhin

Aumanad Aunanan

KOSIT PRESS COMPANY LIMITED

373 Charansanitwong Rd., Bang-ow, Bangplad, Bangkok 10700 Tel. 0-2424-8715, 0-2433-3011



- วัตถุประสงค์** เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง
- สำนักงาน** สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2206
โทรสาร 0-2644-9097
- เว็บไซต์เผยแพร่** www.nci.go.th, www.kmnci.com/km/
<http://thailand.digitaljournals.org/index.php/TCJ>
- กำหนดการตีพิมพ์** กำหนดออกทุก 3 เดือน ปีละ 4 ฉบับ
- การส่งต้นฉบับ** บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2206
โทรสาร 0-2644-9097
E - mail : nci_journal@hotmail.com
- การขอรับเป็นสมาชิก**
- ห้องสมุดและหน่วยงานราชการแจ้งความจำนงได้ที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็งโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย
 - หน่วยงานเอกชน อัตราค่าสมาชิก 200 บาท ต่อปี (4 ฉบับ) รวมค่าจัดส่งและโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบดี เลขที่บัญชี 026-2-27518-2
ชื่อบัญชี มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ



สารบัญ Content

ปีที่ 32 ฉบับที่ 4

ตุลาคม-ธันวาคม 2555

	หน้า
บทบรรณาธิการ	141
นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)	
ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติก ในโรงพยาบาลมหาราชชนนครราชสีมา ดุสิต วินัยชาติศักดิ์	142
ความหลากหลายของยีน Glutathione S-Transferase Omega 1 กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, เพ็ญศรี แซ่หลี่, วิชัย ปุริสา, ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์	151
ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน MDR1 (C3435T) กับ ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม दनัย ทิวาเวช, วันเฉลิม นันทวิทิตพงศ์, อาคม ชัยวีระวัฒน์, ชรินทร์ อภิภาณีชัย	158
Merkel Cell Carcinoma of the Vulva Anantnuch Sakapiboonnan, Saengduan Chindavijak, Vichitra Hemsrichart	165
บทพินิจวิชาการ (Review Articles)	
การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA กับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง อดิศร เจษฎาปิยะวงศ์, สุธาสินี อาษาอุทธร, สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์	172
ดัชนีชื่อผู้พิมพ์ (Author Index)	178
ดัชนีชื่อเรื่อง (Title Index)	182
คำแนะนำการส่งต้นฉบับ	184
หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณาในวารสารฯ	186
ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิกวารสารฯ	187



บทบรรณาธิการ

สารหนู (Arsenic) สาเหตุของการเกิดโรคมะเร็ง

สารหนู (Arsenic) เป็นสารประกอบโลหะหนัก (heavy metal compound) พบได้บ่อยในแหล่งน้ำธรรมชาติที่เกิดจากการชะล้างของหินและแร่ไปสู่อินทรีย์ (organic form) ซึ่งไม่มีพิษร้ายแรงเท่าแบบที่เป็นสารอนินทรีย์ (inorganic form) ที่มักพบในดินและน้ำดื่ม¹ นอกจากนี้ยังมีการใช้สารหนูในการทำปุ๋ย ยาฆ่าแมลงทางการเกษตรด้วย²

โดยปกติสารหนูสามารถเข้าสู่ร่างกายคนเราได้โดยการสัมผัสทางผิวหนัง การหายใจ และการรับประทานอาหารและน้ำดื่มที่มีการปนเปื้อนของสารหนู แต่ส่วนใหญ่แล้วสารหนูจะเข้าสู่ร่างกายจากการบริโภคอาหารแล้วจะดูดซึมผ่านทางเดินอาหารมากกว่าวิธีอื่น เมื่อถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้วจะถูกขจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว มีการศึกษาวิจัยพบว่าประมาณร้อยละ 80-90 ของสารหนูที่เข้าสู่ร่างกายนั้นจะถูกขจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะภายใน 2 วัน ถ้าได้รับสารหนูปริมาณไม่มากนัก³

องค์การวิจัยมะเร็งนานาชาติ (IARC)⁴ ได้จัดสารหนูเป็นสารก่อมะเร็งกลุ่มหนึ่งซึ่งเป็นกลุ่มที่สามารถทำให้เกิดโรคมะเร็งในคน ได้แก่ มะเร็งปอด กระเพาะปัสสาวะ ไต ตับ และผิวหนัง⁵ ดังนั้นการป้องกันโรคอันเกิดจากสารหนูคือต้องหลีกเลี่ยงการ

สัมผัสสิ่งปนเปื้อนสารหนูโดยตรง เลี่ยงการดื่มน้ำจากแหล่งน้ำที่อยู่ในบริเวณที่มีการปนเปื้อนสารหนูในปริมาณสูง ล้างผักและผลไม้ให้สะอาดทุกครั้งก่อนรับประทานล้างมือให้สะอาดหลังจากสัมผัสสิ่งปนเปื้อนสารหนู

เอกสารอ้างอิง

1. Karagas MR, Tosteson TD, Blum J, Morris JS, Baron JA, Klaue B. Design of an epidemiologic study of drinking water arsenic exposure and skin and bladder cancer risk in a U.S. population. *Environ Health Perspect* 1998;106:1047-50.
2. The American Cancer Society. Learn about cancer: Arsenic. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/intheworkplace/arsenic>. Accessed December 11, 2012
3. สารหนู (Arsenic). สืบค้นจาก: <http://www.konayut-thaya.com/jpo/files/disease/arsenic.pdf> วันที่เข้าไปสืบค้น 12 ธันวาคม 2555.
4. องค์การวิจัยมะเร็งนานาชาติ (International Agency for Research on Cancer, IARC). สืบค้นจาก <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsGroupOrder.pdf>. วันที่เข้าไปสืบค้น 27 กันยายน 2555.
5. Putila JJ, Guo NL. Association of arsenic exposure with lung cancer incidence rates in the United States. *PLoS One* 2011;6:e25886.

บรรณาธิการ

ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติก ในโรงพยาบาลมหाराชนครราชสีมา

ดุสิต วินัยชาติศักดิ์

บทคัดย่อ มะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติก (anaplastic thyroid carcinoma) พบได้น้อย แต่เป็นโรคมะเร็งที่มีความรุนแรงมากและเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต การรักษามีหลายแนวทางทั้งการผ่าตัด รังสีรักษาและเคมีบำบัดเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีพ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติกในโรงพยาบาลมหाराชนครราชสีมา เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติกในโรงพยาบาลมหाराชนครราชสีมา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2548 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2554 จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยรวม 18 ราย อัตราส่วนหญิงต่อชาย 3.5:1 อายุเมื่อแรกวินิจฉัยเฉลี่ย 61 ปี 8 เดือน ขนาดก้อนโดยเฉลี่ย 9.5 ซม. (4-20 ซม.) ผู้ป่วยร้อยละ 55.5 ได้รับการผ่าตัดแบบ curative surgery ร้อยละ 44.5 ได้รับรังสีรักษา และมีผู้ป่วย 5 รายที่ได้รับทั้งรังสีรักษาและการผ่าตัด ไม่มีผู้ป่วยรายใดได้รับเคมีบำบัด พบผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ตลอดการศึกษา 1 ราย ระยะเวลารอดชีพนานที่สุดเท่ากับ 24 เดือน ผู้ป่วยอีก 17 รายเสียชีวิต อัตราการรอดชีพโดยรวมที่ 6 เดือน เท่ากับร้อยละ 27.8 มีฐานการรอดชีพ 1.5 เดือน ค่าเฉลี่ยการรอดชีพ 4.1 เดือน นอกจากนี้ยังพบว่า อายุ การแพร่กระจายของโรค และวิธีการผ่าตัดไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วย ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติกในโรงพยาบาลมหाराชนครราชสีมาที่ผ่านมายังไม่น่าพอใจอาจเป็นเพราะผู้ป่วยมักมาพบแพทย์เมื่อมีก้อนขนาดใหญ่มาก ดังนั้นจึงควรมีการรณรงค์ให้เห็นความสำคัญของการรักษาผู้ป่วยที่มีก้อนที่ต่อมธัยรอยด์เป็นเวลานาน ซึ่งหากไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา (medical treatment) ควรพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดเพื่อป้องกันการกลายเป็นมะเร็งต่อมธัยรอยด์ในอนาคต โดยเฉพาะมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติกควรพิจารณาการรักษาพร้อมได้แก่ รังสีรักษา และ/หรือเคมีบำบัด เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีพ (วารสารโรคมะเร็ง 2555;32:142-150.)

คำสำคัญ: มะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติก ผลการรักษา อัตราการรอดชีพ

Treatment Outcome of Anaplastic Thyroid Carcinoma at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

by Dusit Winaichatsak

Department of Otolaryngology, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhonratchasima 30000

Abstract Anaplastic thyroid carcinoma is rare but it is regarded as one of the most aggressive malignancies with the poorest prognosis. The purpose of this study was to analyze the outcomes from treatment of anaplastic thyroid carcinoma at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. The medical records, collected from patients who were diagnosed and treated for anaplastic thyroid carcinoma at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital during 2005 - 2011, were reviewed. Eighteen cases were registered with the approximate female to male ratio of 3.5:1. The mean age of the patients at diagnosis was 61.7 years. The average tumor size was 9.5 cm (ranged from 4-20 cm). It was found that 55.5% of the patients underwent surgical resection of their primary tumor and 44.5% of them received external beam radiotherapy. In addition, five patients received both surgical resection and radiotherapy; however, chemotherapy was not administered to any patient. At the end of the study, one patient survived from cancer. The longest survival time was 24 months. The overall survival rate at 6 months was 27.8% and the median as well as the mean survival time were 1.5 and 4.1 months, respectively. In comparison with other studies, our treatment outcomes from anaplastic thyroid carcinoma were still unsatisfied. We should consider operative management for goiter that failed to medical treatment before malignant change occurred. (*Thai Cancer J 2012;32:142-150.*)

Keywords: anaplastic thyroid carcinoma, treatment outcome, survival rate

บทนำ

มะเร็งต่อมธัยรอยด์เป็นโรคมะเร็งที่พบบากเป็นอันดับสองของต่อมไร้ท่อรองจากมะเร็งรังไข่ มะเร็งชนิดนี้มีลักษณะที่แตกต่างกันมากโดยมีตั้งแต่ชนิดที่ร้ายแรงที่สุดจนถึงร้ายแรงน้อยมาก ส่วนใหญ่มะเร็งของต่อมธัยรอยด์มักเป็นชนิดที่ไม่มีควมร้ายแรง คือ ก้อนโตช้าและอัตราการตายต่ำ ผู้ป่วยเมื่อมีก้อนของต่อมธัยรอยด์ มีโอกาสที่จะเป็นมะเร็งเพียงร้อยละ 5-35 เท่านั้น¹ มักพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ในอัตรา 1.5-3:1^{1,2}

มะเร็งต่อมธัยรอยด์แบ่งออกเป็น 4 ชนิดหลักได้แก่ ชนิดแรกคือ papillary carcinoma เป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดของมะเร็งต่อมธัยรอยด์ พบได้ร้อยละ 70-80 อาจเป็นก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อนได้ รักษา

ด้วยการผ่าตัดโดยมีผลการรักษาดีมาก ชนิดที่สอง follicular cell carcinoma พบได้ร้อยละ 10-15 ของมะเร็งต่อมธัยรอยด์ พบในคนสูงอายุมากกว่าชนิด papillary มีความรุนแรงตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงมาก มีผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดี ชนิดที่สาม medullary cell carcinoma เป็นมะเร็งชนิดที่มีความรุนแรงมากขึ้นและชนิดที่สี่คือ undifferentiated carcinoma หรือ anaplastic carcinoma

สำหรับมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติค (anaplastic thyroid carcinoma) เป็นโรคมะเร็งที่พบน้อยแต่สำคัญ เพราะเป็นชนิดที่มีความรุนแรงมากที่สุดของมะเร็งต่อมธัยรอยด์ทั้งหมด เนื่องจากก้อนโตเร็ว สามารถกระจายไปอวัยวะอื่นๆ ได้อย่างรวดเร็ว และมีการพยากรณ์โรคไม่ดี ถึงแม้จะพบน้อยกว่า

ร้อยละ 2 ของมะเร็งต่อมธัยรอยด์ทั้งหมด³ แต่พบการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 14-39³⁶ การรักษาเลือกใช้ได้หลายวิธี เช่น การผ่าตัด รังสีรักษา หรือเคมีบำบัด⁷⁻¹⁶ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิด อนาพลาสติคยังมีอัตราการรอดชีพต่ำมาก

การศึกษาของ Kebebew E และคณะ ในปี ค.ศ. 2005¹⁷ พบว่ามะเร็งชนิดนี้มีอัตราการเสียชีวิตที่ 6 เดือน และ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 68.4 และร้อยละ 80.7 ตามลำดับ ขนาดก้อนเฉลี่ย 6.4 ซม. (1-15 ซม.) การศึกษาของ Haigh PI และคณะ ในปี ค.ศ. 2001¹⁸ พบค่ามัธยฐานของการรอดชีพ เท่ากับ 3.8 เดือน ขนาดก้อนเฉลี่ย 6 ซม. มีผู้ป่วย 8 รายที่ได้รับการรักษาทั้งการผ่าตัด รังสีรักษา และเคมีบำบัด ทำให้มีอัตราการรอดชีพ 5 ปี ประมาณร้อยละ 50 โดยในกลุ่มที่ผ่าตัดเพื่อหวังการหายขาด (curative resection) มีค่ามัธยฐานการรอดชีพ 43 เดือน สูงกว่ากลุ่มผ่าตัดเพื่อบรรเทาอาการ (palliative resection) ซึ่งมีค่ามัธยฐานการรอดชีพเพียง 3 เดือน ($P=0.002$) นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัด ร่วมกับรังสีรักษา แต่ไม่ได้ผ่าตัด มีค่ามัธยฐานการรอดชีพ 3.3 เดือน ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มผ่าตัดแบบบรรเทาอาการ ($P=0.63$) แต่ในบางการศึกษาพบว่า การรักษาด้วยการผ่าตัดชนิด extensive radical neck operation with en bloc adjacent organ resection มีอัตราความพิการมากขึ้น โดยไม่มีผลต่อการพยากรณ์โรค^{3,8,18} ส่วนการรักษาด้วยรังสีรักษาอย่างเดียวไม่สามารถควบคุมโรคที่มีขนาดใหญ่ได้¹⁹ จากรายงานส่วนใหญ่พบว่าการรักษาพร้อมกันทั้งการผ่าตัด รังสีรักษา และเคมีบำบัด ให้ผลการควบคุมโรคได้ดีกว่า^{10,13-14,21}

จากรายงานของ Pasieka JL และคณะ²² พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีค่ามัธยฐานการรอดชีพเพียงไม่กี่เดือน โดยส่วนใหญ่มักเป็นผู้ป่วยอายุมาก มาด้วยก้อนที่โตเร็ว มีการแพร่กระจายของโรคร้อยละ 75 ส่วนใหญ่ผ่าตัดออกหมดไม่ได้ แต่ถ้าสามารถผ่าตัดได้หมด จะมีอัตราการรอดชีพสูงขึ้น และจากการศึกษาของ Lo CY และคณะ²³ ในช่วงเวลา 30 ปี พบมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติค 28 ราย ผู้ป่วยมาด้วยก้อนโตเร็วที่คอ ร้อยละ 50 มีการแพร่กระจายของโรค พบค่ามัธยฐานของการรอดชีพ 38 วัน มีอัตราการรอดชีพ 2 ปี ประมาณร้อยละ 4 สำหรับในประเทศไทยยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับเรื่องนี้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติคที่ได้รับการตรวจและรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

รายงานนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติคในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2548 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2554 โดยการค้นหาผู้ป่วยจากทะเบียนผลพยาธิวิทยา และจากระบบคอมพิวเตอร์ของหน่วยเวชระเบียน โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา เก็บข้อมูลในส่วนของอาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การแพร่กระจายของโรค และผลการรักษาด้วยการผ่าตัด และ/หรือ รังสีรักษา

อัตราการรอดชีพได้จากการเก็บรวบรวมข้อมูลตามแบบบันทึกเก็บข้อมูล (case record form: CRF) โดยติดตามข้อมูลจากใบประวัติแผนกผู้ป่วยนอก และติดตามข้อมูลวันเสียชีวิตของผู้ป่วยจากหน่วยทะเบียนราษฎร ในรายที่ไม่มาติดตามการรักษา (loss follow up)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปใช้จำนวนร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน การวิเคราะห์ระยะการรอดชีพของผู้ป่วยใช้ survival analysis โดย Kaplan Meier method และเปรียบเทียบอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มโดยใช้ log rank test การศึกษานี้ใช้ค่า $P < 0.05$ เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสต์ติกที่ได้รับการตรวจรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2548 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 มีจำนวนทั้งสิ้น 18 ราย เป็นเพศหญิง 14 ราย (ร้อยละ 77.8) เพศชาย 4 ราย (ร้อยละ 22.2) อัตราส่วนหญิง:ชาย เท่ากับ 3.5:1 อายุเมื่อเริ่มวินิจฉัยเฉลี่ย 61 ปี 8 เดือน (อายุตั้งแต่ 44 ปี ถึง 79 ปี) ช่วงอายุที่พบมากที่สุดคือ 71-80 ปี จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 33.3) ส่วนช่วงอายุ 41-50 ปี, 51-60 ปี และ 61-70 ปี พบกลุ่มอายุละ 4 ราย (ร้อยละ 22.2) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภูมิลำเนาในจังหวัดนครราชสีมา 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.1 รองมาคือ บุรีรัมย์ 3 ราย (ร้อยละ 16.7) และ ชัยภูมิ 2 ราย (ร้อยละ 11.1) ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปและวิธีการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสต์ติก (n=18)

ลักษณะทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
อายุเมื่อเริ่มวินิจฉัย (ปี)	
41-50	4 (22.2)
51-60	4 (22.2)
61-70	4 (22.2)
71-80	6 (33.3)
เพศ	
หญิง	14 (77.8)
ชาย	4 (22.2)
ภูมิลำเนา	
นครราชสีมา	11 (61.1)
บุรีรัมย์	3 (16.7)
ชัยภูมิ	2 (11.1)
สุรินทร์	1 (5.6)
ฉะเชิงเทรา	1 (5.6)
การแพร่กระจายของโรค	
ต่อมน้ำเหลือง	7 (38.9)
ปอด	2 (11.1)
กระดูก	1 (5.6)
การผ่าตัด	
Curative surgery	10 (55.5)
Palliative surgery	8 (44.5)
รังสีรักษา	
ได้รับ	8 (44.5)
ไม่ได้รับ	10 (55.5)

ผู้ป่วยทั้งหมดมาด้วยอาการมีก้อนที่คอ ขนาดเฉลี่ย 9.5 ซม (4-20 ซม.) โดยร้อยละ 83.3 มีก้อนที่คอมานาน 4-12 ปี และก้อนโตเร็วขึ้นในช่วง 2 สัปดาห์-2 เดือน ไม่มีผู้ป่วยรายใดได้รับรังสีบริเวณคอมาก่อน ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคเมื่อแรกวินิจฉัยพบ 8 ราย (ร้อยละ 44.4) โดยเป็นการแพร่กระจายที่ต่อมน้ำเหลืองมากที่สุด 7 ราย รองมาคือ ปอด 2 ราย และกระดูก 1 ราย ตามลำดับ (2 รายมีการแพร่กระจาย 2 ตำแหน่งพร้อมกัน) ในด้านการรักษา ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเพื่อเอาก้อนเนื้อออก (curative surgery) 10 ราย โดยแบ่งเป็น total thyroidectomy with radical neck dissection 4 ราย (ร้อยละ 22.2) ผ่าตัด thyroidectomy 6 ราย (ร้อยละ 33.3) และผ่าตัดเพื่อบรรเทาอาการ (palliative surgery) โดยทำ tracheostomy เพียงอย่างเดียว 7 ราย (ร้อยละ 38.9) และ ผ่าตัดนำชิ้นเนื้อมาตรวจอย่างเดียว 1 ราย (ร้อยละ 5.6) มีผู้ป่วยได้รับรังสีรักษา 8 ราย (ร้อยละ 44.4) เป็นผู้ที่ได้รับรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว 3 ราย และเป็นผู้ที่ได้รับการผ่าตัดร่วมด้วย 5 ราย โดยในกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด thyroidectomy 3 ราย และ ผ่าตัด total thyroidectomy with radical neck dissection 2 ราย การศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด

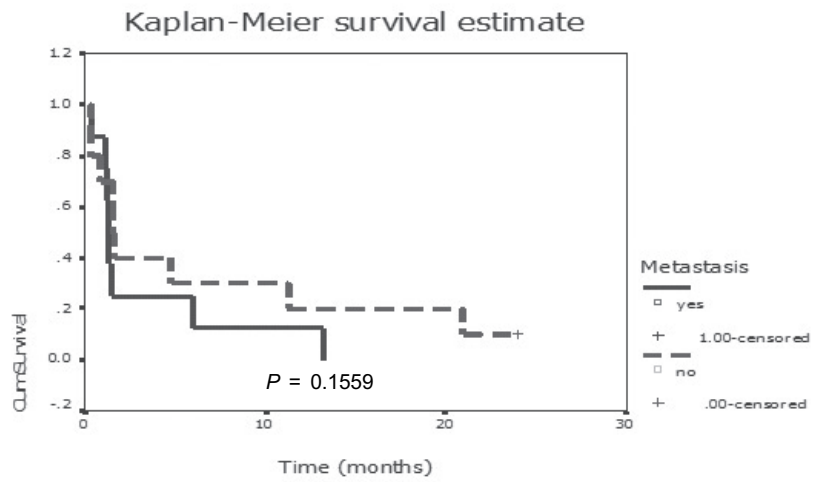
เมื่อสิ้นสุดการศึกษามีผู้ป่วยมีชีวิตอยู่เพียง 1 ราย (ร้อยละ 5.6) โดยเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีมีการแพร่กระจายของโรค รักษาด้วยการผ่าตัด (thyroidectomy free margin) แต่ไม่ได้รังสีรักษา ระยะเวลารอดชีพนานที่สุดเท่ากับ 24 เดือน ค่ามัธยฐานของการรอดชีพ

เท่ากับ 1.5 เดือน ค่าเฉลี่ยของการรอดชีพเท่ากับ 4.1 เดือน และพบอัตราการรอดชีพที่ 6 เดือน เท่ากับ ร้อยละ 27.8 (ตารางที่ 2) ผู้ป่วยอีก 17 ราย (ร้อยละ 94.4) เสียชีวิตหมด

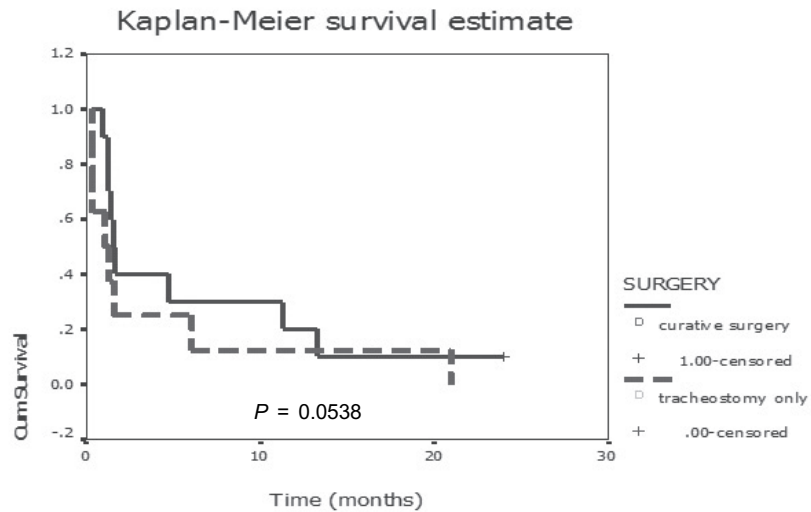
ตารางที่ 2 แสดงอัตราการรอดชีพผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติก (n=18)

เวลา (เดือน)	อัตราการรอดชีพ (ร้อยละ)
6	27.8
12	16.7
18	11.1
24	6

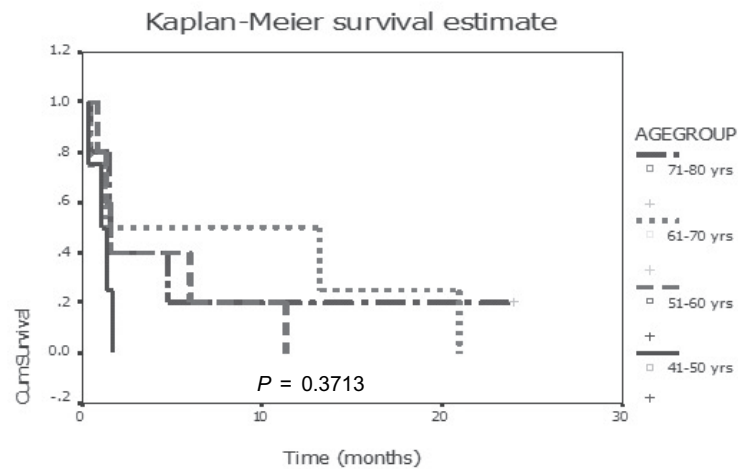
เมื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีพพบว่า ด้านการแพร่กระจายของโรค กลุ่มที่มีการกระจายของโรคและกลุ่มที่ไม่มีมีการแพร่กระจายของโรคมีอัตราการรอดชีพ 6 เดือนเท่ากับร้อยละ 25.0 และ 30.0 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.1559$) (รูปที่ 1) ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวกับวิธีการผ่าตัด พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ curative มีอัตราการรอดชีพ 6 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ผ่าตัดเพื่อเอาก้อนเนื้อออก (biopsy และ tracheostomy) (ร้อยละ 30.0 และ 12.5 ตามลำดับ; $P=0.0538$) (รูปที่ 2) ปัจจัยด้านอายุพบว่าอัตราการรอดชีพ 6 เดือน ของกลุ่มอายุต่างๆไม่มีความแตกต่างกัน ($P=0.3713$) โดยที่กลุ่มอายุ 41-50 ปี พบร้อยละ 0 กลุ่มอายุ 51-60 ปี พบร้อยละ 40.0 กลุ่มอายุ 61-70 ปี พบร้อยละ 50.0 และกลุ่มอายุ 71-80 ปี พบร้อยละ 20 (รูปที่ 3)



รูปที่ 1 อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติกจำแนกตามการแพร่กระจายของโรค



รูปที่ 2 อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติก จำแนกตามวิธีการผ่าตัด



รูปที่ 3 อัตราการรอดชีพผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติกจำแนกตามกลุ่มอายุ

วิจารณ์และสรุป

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง 7 ปี พบผู้ป่วยมะเร็งต่อมธรรอยด์คอนอาพลาสติกจำนวน 18 ราย เป็นหญิงต่อชาย 3.5:1 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาอื่น^{1,2,17-18} ที่พบอัตราส่วนหญิงต่อชายประมาณ 1.5-2.5:1 ช่วงอายุที่พบมากที่สุดคือ 71-80 ปี ซึ่งตรงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มักพบในอายุมากกว่า 60 ปี^{2,6,17-18} ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีก้อนมานาน 4-12 ปีและก้อนโตเร็วในช่วง 2 สัปดาห์ ถึง 2 เดือน มีขนาดก้อนเฉลี่ย 9.5 ซม. (4-20 ซม.) ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่าการศึกษาอื่น¹⁷⁻¹⁸ ที่มักมีขนาดเฉลี่ยประมาณ 6 ซม. พบมีการแพร่กระจายของโรคตั้งแต่แรกวินิจฉัย 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 44 ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นที่พบมีการแพร่กระจายของโรคมมากกว่าร้อยละ 50^{2,25}

เมื่อพิจารณาอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยในการศึกษานี้พบว่าอัตราการรอดชีพ 6 เดือน และ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 27.8 และร้อยละ 6 ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ Lo CY และคณะ²³ ที่พบอัตราการรอดชีพ 2 ปี เพียงร้อยละ 4 แต่ต่ำกว่าการศึกษาของ Tennvall J และคณะ¹⁵ ที่พบอัตราการรอดชีพ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 9 ระยะเวลารอดชีพที่พบนานที่สุดในการศึกษานี้คือ 24 เดือน ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ยังมีชีวิตอยู่หลังสิ้นสุดการศึกษา ค่าเฉลี่ยของการรอดชีพ เท่ากับ 4.1 เดือน ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นที่พบค่าเฉลี่ยของการรอดชีพเท่ากับ 2.5-10 เดือน^{7,12,31,33} แต่ค่ามัธยฐานของการรอดชีพในการศึกษานี้ (1.5 เดือน) ต่ำกว่าการศึกษาอื่นที่ส่วนใหญ่พบมัธยฐานการรอดชีพตั้งแต่ 2 เดือนขึ้นไป^{2,3,12-15,24-30} อย่างไรก็ตาม จากรายงานของ Lo CY และคณะ²³ พบมัธยฐานการรอดชีพ 38 วันซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้

จากการศึกษาของ Kebebew E และคณะ¹⁷ พบว่าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี เพศหญิง ได้รับรังสีรักษาและการผ่าตัดมีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี เพศชาย และไม่ได้รับการรักษา ส่วนการศึกษาของ Lo CY และคณะ²³ พบว่าปัจจัยที่ทำให้ผลการรอดชีพดีขึ้น คือการได้รับการผ่าตัด ไม่มีการแพร่กระจายของโรค อายุน้อย และขนาดก้อนน้อยกว่า 6 เซนติเมตร และจากรายงานของ Tan RK และคณะ³² พบว่า ขนาดก้อนมะเร็ง เพศ และวิธีการผ่าตัดมีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วย สำหรับการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพื่อเอาก้อนเนื้องอก มีอัตราการรอดชีพสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ผ่าตัดเพื่อเอาก้อนเนื้องอก ซึ่งตรงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า การผ่าตัดช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีพแก่ผู้ป่วยได้¹⁷⁻¹⁸ แต่ก็มีบางรายงานไม่พบความแตกต่างระหว่างการผ่าตัดและไม่ผ่าตัด³¹⁻³² เมื่อพิจารณาถึงวิธีการรักษาอื่นๆ พบว่าการใช้การผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษาและเคมีบำบัดมีมัธยฐานการรอดชีพ 6-9 เดือน^{3,13,14,25,34} รักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับเคมีบำบัดพบมัธยฐานการรอดชีพ 2-11 เดือน^{24,29-30} ถ้ารักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับรังสีรักษาพบมัธยฐานการรอดชีพ 5-12 เดือน²⁶⁻²⁸ แต่ถ้ารักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัดพบมัธยฐานการรอดชีพ 4-6 เดือน^{12,15} จากข้อมูลที่ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยการผ่าตัดเป็นหลักและเพิ่มการรักษาร่วมได้แก่ รังสีรักษาและ/หรือเคมีบำบัดจะช่วยเพิ่มการรอดชีพให้มากขึ้น

การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจายของโรคมีอัตราการรอดชีพ 6 เดือนสูงกว่ากลุ่มที่มีการแพร่กระจายของโรคเพียงเล็กน้อย ซึ่งตรงกับการศึกษาอื่นที่พบเช่นเดียวกัน^{2,17-18,23}

สรุป

ผลการรักษา มะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติกในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยมาผ่านมายังไม่เป็นที่น่าพอใจ เนื่องจากผู้ป่วยมีอัตรารอดชีพต่ำ ทั้งนี้เป็นเพราะผู้ป่วยมักมาพบแพทย์เมื่อมีก้อนขนาดใหญ่มาก ดังนั้นจึงควรมีการตรวจคัดกรองให้เห็นความสำคัญของการรักษาผู้ป่วยที่มีก้อนต่อมธัยรอยด์เป็นเวลานาน ซึ่งหากไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา (medical treatment) ควรพิจารณารักษาด้วยการผ่าตัดเพื่อป้องกันการกลายเป็นมะเร็งต่อมธัยรอยด์ในอนาคต โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติกซึ่งมีผลการรักษาไม่ดี ส่วนการรักษาเมื่อเป็นโรคมะเร็งชนิดนี้แล้ว ควรผ่าตัดเอาก้อนออกหากเป็นไปได้ และพิจารณาการรักษาร่วมได้แก่ รังสีรักษา และ/หรือเคมีบำบัด เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีพ อย่างไรก็ตามต้องขึ้นกับสภาพความพร้อมของร่างกายผู้ป่วยด้วย เนื่องจากมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติกมักพบในผู้ป่วยอายุมาก ซึ่งอาจมีสภาพร่างกายไม่พร้อมในการให้ยาเคมีบำบัด

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณหัวหน้ากลุ่มงานโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยมา ที่ให้โอกาสในการทำวิจัย แพทย์หญิงเพ็ญพรรณ บุญประสาธสุข ที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย และคุณวิภา งามสุทธิกุล ที่ให้คำแนะนำปรึกษาด้านสถิติวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. วิลม สุขถมยา. มะเร็งต่อมธัยรอยด์. Available at <http://www.baanjomjut.com/library/cancer/01.html>. Accessed June 15, 2012.

2. Lai SY, Mandel SJ, Weber RS. Management of thyroid neoplasm. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT, et al., editor. Cummings Otolaryngology Head&Neck Surgery, 5th ed. Philadelphia : Mosby Elsevier; 2010. p.1758-72.
3. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 121 cases. Cancer 1990;66:321-30.
4. ชมรมฟื้นฟูสุขภาพผู้ป่วยแห่งประเทศไทย. มะเร็งต่อมธัยรอยด์. Available at <http://siamca.com/knowledge-id144.html>. Accessed June 15, 2012.
5. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. Cancer 1998;83:2638-48.
6. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4043-9.
7. Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez M, Hill CS Jr. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. Cancer 1978;41:2267-75.
8. Besic N. The role of initial debulking surgery in the management of anaplastic thyroid carcinoma. Surgery 2003;133:453-4; author reply, 454-5.
9. Busnardo B, Daniele O, Pelizzo MR, Mazzarotto R, Nacamulli D, Devido D, et al. A multimodality therapeutic approach in anaplastic thyroid carcinoma: study on 39 patients. J Endocrinol Invest 2000; 23:755-61.
10. Goldman JM, Goren EN, Cohen MH, Webber BL, Brennan MF, Robbins J. Anaplastic thyroid carcinoma: long-term survival after radical surgery. J Surg Oncol 1980;14:389-94.
11. Kasai N, Sakamoto A, Uchida M. A combined modality for anaplastic large-cell carcinoma of the thyroid. Auris Nasus Larynx 1985;12:S72-4.
12. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. Cancer 1987;60:2372-5.

13. Schulumberger M, Parmentier C, Delisle MJ, Couette JE, Droz JP, Sarrazin D. Combination therapy for anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 1991;67:564-6.
14. Tallroth E, Wallin G, Lundell G, Lowhagen T, Einhorn J. Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 1987;60:1428-31.
15. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, Wahlberg P, Wallin G, Tibblin S. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. *Cancer* 1994; 74:1348-54.
16. Werner B, Abele J, Alveryd A, Björklund A, Franzén S, Granberg PO, et al. Multimodal therapy in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *World J Surg* 1984;8:64-70.
17. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103:1330-5.
18. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 2001;91:2335-42.
19. Nel CJ, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, McConahey WM, Taylor WF, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:51-8.
20. Mitchell G, Huddart R, Harmer C. Phase II evaluation of high dose accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiother Oncol* 1999;50:33-8.
21. Simpson WJ. Anaplastic thyroid carcinoma: a new approach. *Can J Surg* 1980;23:25-7.
22. Pasieka JL. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2003;15:78-83.
23. Lo CY, Lam KY, Wan KY. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1999;177:337-9.
24. Ahuja S, Ernst H. Chemotherapy of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1987;10:303-10.
25. Wong CS, Van Dyk J, Simpson WJ. Myelopathy following hyperfractionated accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiother Oncol* 1991;20:3-9.
26. Demeter JG, De Jong SA, Lawrence AM, Paloyan E. Anaplastic thyroid carcinoma: risk factors and outcome. *Surgery* 1991;110:956-61.
27. Junor EJ, Paul J, Reed NS. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:83-8.
28. Levendag PC, De Porre PM, van Putten WL. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:125-8.
29. Chemotherapy committee, the Japanese Society of Thyroid Surgery. Intensive chemotherapy for anaplastic thyroid carcinoma: combination of cisplatin, doxorubicin, etoposide and peplomycin with granulocyte colony-stimulating factor support. *Jpn J Clin Oncol* 1995;25:203-7.
30. Biganzoli L, Gebbia V, Maiorino L, Caraci P, Iirillo A. Thyroid cancer: different outcomes to chemotherapy according to tumor histology. *Eur J Cancer* 1995;31A:2423-4.
31. Jereb B, Stjernswärd J, Lowhagen T. Anaplastic giant-cell carcinoma of the thyroid. A study of treatment and prognosis. *Cancer* 1975;35:1293-5.
32. Tan RK, Finley RK 3rd, Driscoll D, Bakamjian V, Hicks WL Jr, Shedd DP. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck* 1995;17:47-8.
33. Nilsson O, Lindeberg J, Zedenius J, Ekman E, Tennvall J, Blomgren H, et al. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. *World J Surg* 1999;177:337-9.
34. Wang Y, Tsang R, Asa S, Dickson B, Arenovich T, Brierley J. Clinical outcome of anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once- and twice- daily fractionation regimens. *Cancer* 2006; 107:1786-92.



ความหลากหลายของยีน Glutathione S-Transferase Omega 1 กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์¹

เพ็ญศรี แซ่หลี่¹

วิชัย ปุริสา¹

ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์²

บทคัดย่อ การแสดงออกของยีน Glutathione S-Transferase Omega 1 (GSTO1) พบสูงในเซลล์มะเร็งที่มีความรุนแรง และดีต่อยาเคมีที่ใช้รักษา ดังนั้นยีน GSTO1 น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็ง อีกทั้งจากรายงานที่ผ่านมายังไม่มีการศึกษาเรื่องความหลากหลายของยีน GSTO1 กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน GSTO1 กับผลการรักษาทางคลินิกและอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง โดยการสกัดดีเอ็นเอจากชิ้นเนื้อมะเร็งที่ฝังพาราฟินจากผู้ป่วยจำนวน 72 ราย ที่มีผลการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง นำดีเอ็นเอมาตรวจหาความหลากหลายของยีน GSTO1 ด้วยวิธี polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) ผลจากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน GSTO1 กับผลการรักษาทางคลินิกและอัตราการรอดชีพของผู้ป่วย โดยสรุปการศึกษานี้พบว่าความหลากหลายของยีน GSTO1 ไม่ช่วยในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (*วารสารโรคมะเร็ง 2555;32:151-157.*)

คำสำคัญ: ความหลากหลายของยีน GSTO1 การพยากรณ์โรค มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

¹งานพันธุศาสตร์ กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพฯ

²ภาควิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ปทุมธานี

Glutathione S-Transferase Omega 1 Polymorphism and Prognosis in Patients with Colorectal Cancer

by Sunanta Charialertsak¹, Pensri Saelee¹, Wichai Purisa¹, Tanett Pongtheerat²

¹Genetics Section, Research Division, National Cancer Institute, Bangkok, 10400, ²Department of Medical Science, Faculty of Science, Rangsit University, Pathumthanee, Thailand

Abstract Overexpression of Glutathione S-Transferase Omega 1 (GSTO1) has been found in cancer cells that show enhanced aggressiveness and chemotherapy resistance. Therefore, this gene should involve in the prognosis of patients with cancer. In addition, an association between genetic polymorphism of GSTO1 and prognosis in patients with colorectal cancer has not been reported yet. This study, thus, aimed to evaluate the potential relationship between GSTO1 polymorphism and clinical outcome parameters and the overall survival of colorectal cancer patients. DNA was extracted from the formalin-fixed, paraffin-embedded colorectal-cancer tissues of 72 patients; gene polymorphism was detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). The results demonstrated that no significant association was found between GSTO1 polymorphism and clinical outcome parameters or overall patient survival. Therefore, it was concluded that GSTO1 polymorphism could not be used in the prognosis of colorectal cancer patients. (*Thai Cancer J* 2012;32:151-157.)

Keywords: GSTO1 polymorphism, prognosis, colorectal cancer

บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับสามในชายไทย และอันดับห้าในหญิงไทย¹ โดยมีแนวโน้มพบเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง¹³ ผู้ป่วยที่มีการกระจายของโรค (metastasis) มักมีระยะการรอดชีพสั้น ในปัจจุบันการเปลี่ยนแปลงของยีนที่เกี่ยวข้องกับการกระจายของโรคเพื่อช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงยังมีข้อมูลน้อย

Glutathione S-transferases (GSTs) เป็นกลุ่มเอนไซม์ใน phase II ที่ทำหน้าที่ในการลดความเป็นพิษ (detoxification) ที่เกิดจากสารก่อมะเร็ง ยาที่ใช้รักษาโรค รวมทั้ง oxidative stress products⁴⁶ GSTs ที่พบใน cytoplasm ของคนมี 7 กลุ่ม ได้แก่ alpha, mu, pi, sigma, theta, zeta และ omega⁷ GSTO เป็นกลุ่มที่พบล่าสุดโดยมีสองกลุ่มย่อยคือ GSTO1 และ GSTO2 ส่วนยีนที่ถอดรหัส (encode)

ให้เอนไซม์สองชนิดนี้อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 10 ตรงตำแหน่งที่ q24.3⁸ ซึ่งเป็นบริเวณที่พบยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดความรุนแรงของโรค (progression และ/หรือ metastasis) ในโรคมะเร็งหลายชนิดรวมทั้งมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง⁹ และยังพบว่า GSTO2 ชนิด wild-type เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง¹⁰ นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่า GSTO1 ชนิด wild-type พบสูงในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม (advanced stage)¹¹ และมีการศึกษาพบว่า การแสดงออก (overexpression) ของ GSTO1 พบสูงในเซลล์มะเร็งที่มีความรุนแรง (aggressiveness)¹² และคือต่อยาเคมีที่ใช้รักษา^{13,14} อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาความหลากหลายของยีน GSTO1 กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน GSTO1 กับการพยากรณ์

โรคด้วยการวิเคราะห์ผลการรักษาทางคลินิกและอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

ลักษณะทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษา นี้แสดงไว้ในตารางที่ 1 ระยะของโรคแบ่งตาม Cancer TNM staging system และผลตรวจ epidermal growth factor receptor (EGFR) ใช้วิธี immunohistochemistry จากกลุ่มงานพยาธิวิทยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ผู้ป่วยไม่ได้รับรังสีรักษาหรือเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด งานวิจัยนี้ได้ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ เอกสารรับรองเลขที่ 007/2553

วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดและมีผลทางจุลพยาธิวิทยาเป็น adenocarcinoma ของลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติจำนวน 72 ราย อายุระหว่าง 33-84 ปี เพศชาย 37 ราย เพศหญิง 35 ราย

ตารางที่ 1 ลักษณะทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจำนวน 72 ราย

ลักษณะทางพยาธิคลินิก	จำนวน (ราย)
อายุขณะวินิจฉัย (ปี)	
<50	16
≥50	56
เพศ	
ชาย	37
หญิง	35
ผลจุลพยาธิวิทยา	
WD และ MD	41
PD	31
การกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง	
มี	34
ไม่มี	35
ไม่ทราบ	3
การกระจายไปที่อวัยวะอื่น	
มี	8
ไม่มี	64
ระยะโรค	
I และ II	32
III และ IV	36
ไม่ทราบ	4
EGFR	
บวก	25
ลบ	47
GSTO1	
A140/A140 (wild-type)	56
A140/D140+D140/D140 (variant)	16

WD=well differentiation, MD=moderate differentiation, PD=poor differentiation, EGFR=epidermal growth factor receptor

การสกัดดีเอ็นเอ

นำบล็อกชิ้นเนื้อที่ฝังพาราฟิน (formalin-fixed, paraffin-embedded tissue) ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมาตัด section ขนาด 10 μm จำนวน 2-4 แผ่นใส่ในหลอด 1.5 ml เติม xylene 1.2 ml แล้วเขย่าหลอด นำหลอดที่ได้ไปปั่นที่อุณหภูมิห้อง 5 นาที ความเร็ว 14,000 รอบต่อนาที แยกส่วนบนออกจากหลอด ล้าง pellet ที่ได้ด้วย absolute ethanol 1.2 ml แล้วเขย่าหลอด นำไปปั่นอีกครั้งที่อุณหภูมิห้อง 5 นาที ความเร็ว 14,000 รอบต่อนาที แล้วล้างด้วย ethanol อีกครั้ง นำตัวอย่างที่ได้มาผสมกับ Cell Lysis Solution 600 μl และ Proteinase K solution 3 μl (Bio-Rad) นำส่วนผสมไป incubate ที่ 55°C พร้อมเขย่าเบาๆ ประมาณ 12 ชั่วโมง แล้วเติม RNase A Solution (Bio-Rad) 3 μl incubate ที่อุณหภูมิห้องนาน 15 นาที แยกดีเอ็นเอออกจากเนื้อเยื่อโดยใช้ AquaPure DNA Isolation Kit (Bio-Rad) ตามคำแนะนำที่แนบมากับชุดน้ำยา หาปริมาณดีเอ็นเอที่ได้โดยใช้เครื่อง spectrophotometer แล้วนำดีเอ็นเอไปเก็บที่อุณหภูมิ -40°C จนกว่าจะใช้

การตรวจหาความหลากหลายของยีน GSTO1*

A140D

ความหลากหลายของยีน GSTO1 เกิดจากเบส C เปลี่ยนไปเป็น A ที่ตำแหน่งใน codon 140 สามารถตรวจหาได้ด้วยวิธี PCR-RFLP โดยการขยายยีนด้วยไพรเมอร์ดังนี้ Forward Primer: 5' TAG GTG CCA TCC TTG GTA GG 3' และ Reverse Primer: 5' AGG AGG AAA AGG AGG GTA GAT 3' ปริมาตรสุดท้ายที่จะนำไปขยายยีนคือ 50 μl ประกอบด้วย

ด้วย DNA 100 ng, 10 mM Tris-Cl pH 9.0, 50 mM KCl, 2 mM MgCl_2 , 200 μM ของแต่ละ dNTP, 1 μM ของแต่ละไพรเมอร์, และ 2 U ของ Taq DNA polymerase การขยายยีนจะเริ่มด้วยอุณหภูมิ 94°C 5 นาที และตามด้วยขั้นตอนต่างๆในแต่ละรอบ (cycle) ซึ่งประกอบด้วย denaturation ที่ 94°C 1 นาที annealing ที่อุณหภูมิ 60°C 1 นาที และ extension ที่ 72°C 1 นาที จำนวนทั้งหมดรวม 40 รอบ และตามด้วย final extension ที่ 72°C อีก 5 นาที นำ PCR product ที่ได้มา digest ด้วยเอนไซม์ Cac8I ที่อุณหภูมิ 37°C นาน 18 ชั่วโมง จากนั้นนำมา run ใน 2% agarose gel ดูแถบของ product ที่ถูกตัดโดยย้อมด้วย ethidium bromide จะพบลักษณะต่างกันอยู่ 3 แบบ คือ C/C wild-type homozygote จะเห็นแถบสองท่อน ขนาด 186 และ 68 bp A/A variant homozygote พบมีท่อนเดียว ขนาด 254 bp และ C/A heterozygote มีสามท่อน ขนาด 254, 186 และ 68 bp

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ผู้วิจัยใช้ chi-square ทดสอบความสมมูลในการกระจายความถี่ของ GSTO1 genotypes ในผู้ป่วยที่นำมาศึกษานี้เพื่อดูความสอดคล้องกับหลักของ Hardy-Weinberg ข้อมูลทางพยาธิคลินิกที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้ได้จากผู้ป่วยที่มารับการรักษาอย่างต่อเนื่องในช่วง 3-155 เดือน คณะผู้วิจัยใช้ Cox proportional hazards models ทั้งแบบ unadjusted และ adjusted ในการวิเคราะห์ผลการพยากรณ์โรคในการรอดชีวิตของตัวแปรต่างๆ ได้แก่ ความหลากหลายของยีน GSTO1 อายุผู้ป่วยขณะวินิจฉัย เพศ ผลทางจุลพยาธิวิทยา การกระจายของเซลล์มะเร็งไป

ยังต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะอื่น ระยะโรค และผลตรวจ EGFR และเปรียบเทียบผลของยีน GSTO1 กับอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยโดยใช้ Kaplan-Meier survival และ log-rank test การศึกษานี้ใช้ค่า P ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

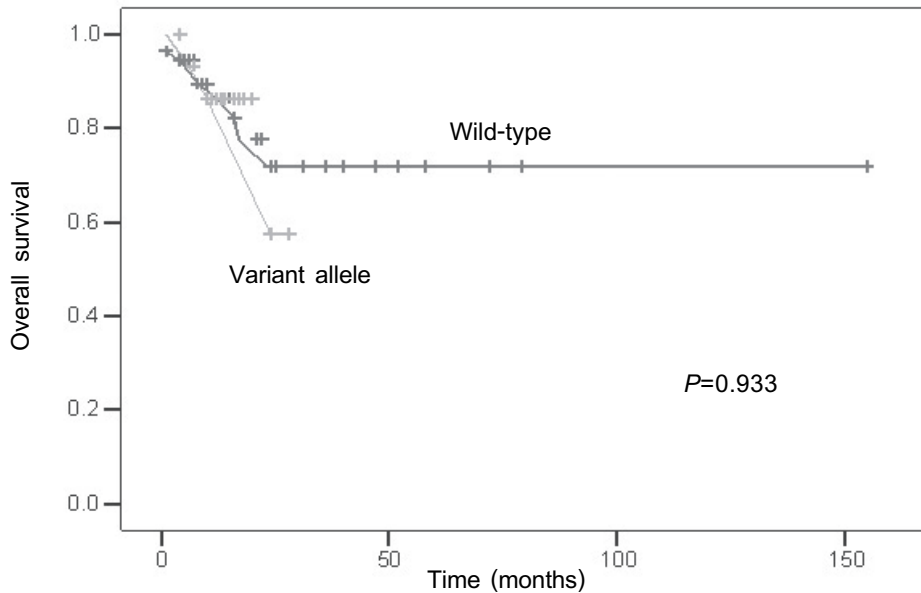
ในการศึกษานี้พบว่าความถี่ของ A140 allele = 0.88 และ D140 allele = 0.12 ซึ่งความหลากหลายของยีน GSTO1 ที่พบนี้มีความสอดคล้องกับ Hardy-

Weinberg equilibrium จากผลการวิเคราะห์ตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และได้ตรงจำนวน 72 ราย ทั้งแบบ unadjusted และ adjusted analysis (ตารางที่ 2) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยกับปัจจัยการพยากรณ์โรคต่างๆ สำหรับผลการวิเคราะห์การรอดชีพของผู้ป่วย (survival analysis) พบว่าผู้ป่วยที่มี GSTO1 ชนิด wild-type มีอัตราการรอดชีพสูงกว่ากลุ่มที่มี GSTO1 ชนิด variant allele เพียงเล็กน้อยซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.933$) ดังแสดงในรูปที่ 1

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และได้ตรงจำนวน 72 ราย

กลุ่มเปรียบเทียบ	Unadjusted	P	Adjusted	P
	HR (95% CI)		HR (95% CI)	
GSTO1				
A140/D140+D140/D140 vs A140/A140	1.06 (0.29-3.92)	0.93	1.19 (0.29-4.84)	0.81
อายุ (ปี)				
≥ 50 vs <50	1.10 (0.29-4.09)	0.89	0.71 (0.17-2.96)	0.64
เพศ				
ชาย vs หญิง	1.58 (0.50-5.01)	0.43	1.96 (0.58-6.66)	0.28
ผลทางจุลพยาธิวิทยา				
PD vs WD และ MD	1.01 (0.32-3.17)	0.98	0.83 (0.25-2.72)	0.75
การกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง				
มี vs ไม่มี	2.88 (0.78-10.68)	0.11	2.06 (0.18-24.09)	0.56
การกระจายไปที่อวัยวะอื่น				
มี vs ไม่มี	4.73 (1.40-15.97)	0.01	4.18 (0.90-19.39)	0.07
ระยะโรค				
III+IV vs I+II	3.89 (0.85-17.84)	0.08	1.42 (0.07-27.96)	0.82
EGFR				
บวก vs ลบ	1.65 (0.53-5.14)	0.38	1.29 (0.37-4.49)	0.69

HR=hazard ratios, CI=confidence intervals



รูปที่ 1 อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง แบ่งตามยีน GSTO1 ชนิด wild-type (A140/A140) และ variant (A140/D140+D140/D140)

วิจารณ์และสรุป

จากการสืบค้นรายงานวิจัยเท่าที่ผ่านมาพบว่า การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน GSTO กับมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมีจำนวนน้อยมาก และมักจะมุ่งไปศึกษาความหลากหลายของยีนดังกล่าวที่มีผลในการเสี่ยงต่อการเกิดโรค^{15,16} สำหรับการมีผลต่อการพยากรณ์โรคนั้นพบแต่ในรายงานของคณะผู้วิจัยครั้งก่อนซึ่งพบว่าความหลากหลายของยีน GSTO2 ช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง โดยได้แสดงให้เห็นชัดว่า GSTO2 ชนิด wild-type เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี^{10,17} แต่ยังไม่มียางานเรื่องความหลากหลายของยีน GSTO1 กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ดังนั้นการวิจัยนี้จึงเป็นรายงานแรกที่ศึกษาเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าว ซึ่งผลการศึกษาที่ได้พบว่าความหลากหลายของยีน

GSTO1 ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง จึงไม่สามารถนำไปใช้ช่วยพยากรณ์โรคได้

จากการศึกษาของคณะผู้วิจัยที่พบว่าความหลากหลายของยีน GSTO2 มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง¹⁰ ในขณะที่ GSTO1 ไม่มีความสัมพันธ์ดังกล่าว ผลความแตกต่างที่เกิดจากยีนทั้งสองชนิดนี้พบได้ในรายงานอื่นด้วย โดยพบว่าความหลากหลายของยีน GSTO1 สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งของเซลล์ตับ ท่อน้ำดี และเต้านม แต่ใน GSTO2 ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว¹⁵ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะลักษณะโครงสร้างของยีนทั้งสองชนิดต่างกัน ยีน GSTO1 มีขนาดเล็กกว่ายีน GSTO2 (12.5 และ 24.5 kb ตามลำดับ) แม้จะอยู่บนโครโมโซมเดียวกัน แต่ยีน GSTO1 อยู่เหนือ (upstream) ยีน GSTO2 7.5 kb นอกจาก

นั้นยังมีการศึกษาพบว่า cDNA ของ GSTO1 และ GSTO2 มีส่วนเหมือนกัน (identity) เพียง 68% และ cDNA ของ GSTO1 จะถอดรหัส (encode) ให้โปรตีนขนาด 241 residues ส่วน GSTO2 ให้ขนาด 243 residues โดยโปรตีนที่ได้จากยีนทั้งสองชนิดมีส่วนเหมือนกัน (identity) 64%⁸

โดยสรุปผลที่ได้จากการศึกษานี้พบว่า ความหลากหลายของยีน GSTO1 ไม่สามารถช่วยในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นเพียงรายงานแรกจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาจากแหล่งอื่นเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจนมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Kluhnaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P, editors. Cancer in Thailand. Vol V, 2001-2003. Bangkok; 2010.
2. Kluhnaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P, editors. Cancer in Thailand. Vol IV, 1998-2000. Bangkok; 2007.
3. Sriplung H, Sontipong S, Martin N, Wiangnon S, Vootiprux V, Cheirsilpa A, et al, editors. Cancer in Thailand. Vol III, 1995-1997. Bangkok; 2003.
4. Pool-Zobel B, Veeriah S, Böhmer FD. Modulation of xenobiotic metabolising enzymes by anticarcinogens -- focus on glutathione S-transferases and their role as targets of dietary chemoprevention in colorectal carcinogenesis. *Mutat Res* 2005;591:74-92.
5. Yang P, Ebbert JO, Sun Z, Weinshilboum RM. Role of the glutathione metabolic pathway in lung cancer treatment and prognosis: a review. *J Clin Oncol* 2006;24:1761-9.
6. Sheehan D, Meade G, Foley VM, Dowd CA. Structure, function and evolution of glutathione transferases: implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily. *Biochem J* 2001;360:1-16
7. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutat Res* 2001;482:21-6.
8. Whitbread AK, Tetlow N, Eyre HJ, Sutherland GR, Board PG. Characterization of the human Omega class glutathione transferase genes and associated polymorphisms. *Pharmacogenetics* 2003;13:131-44.
9. Karoui M, Tresallet C, Julie C, Zimmermann U, Staroz F, Brams A, et al. Loss of heterozygosity on 10q and mutational status of PTEN and BMP1A in colorectal primary tumours and metastases. *Br J Cancer* 2004;90:1230-4.
10. สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, วิชัย ปุริสา, ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์. การใช้ความหลากหลายของยีน GSTO2 ช่วยพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. *วารสารโรคมะเร็ง* 2553;30:18-23.
11. Chariyalertsak S, Purisa W, Sangrajrang S. Role of glutathione S-transferase omega gene polymorphisms in breast-cancer risk. *Tumori* 2009;95:739-43.
12. Adam GC, Burbbaum J, Kozarich JW, Patricelli MP, Cravatt BF. Mapping enzyme active sites in complex proteomes. *J Am Chem Soc* 2004;126:1363-8.
13. Piaggi S, Raggi C, Corti A, Pitzalis E, Mascherpa MC, Saviozzi M, et al. Glutathione transferase omega 1-1 (GSTO1-1) plays an anti-apoptotic role in cell resistance to cisplatin toxicity. *Carcinogenesis* 2010;31:804-11.
14. Tsuboi K, Bachovchin DA, Speers AE, Spicer TP, Fernandez-Vega V, Hodder P, et al. Potent and selective inhibitors of glutathione S-transferase omega 1 that impair cancer drug resistance. *J Am Chem Soc* 2011;133:16605-16.
15. Marahatta SB, Punyarit P, Bhudisawasdi V, Paupairoj A, Wongkham S, Petmitr S. Polymorphism of glutathione S-transferase omega gene and risk of cancer. *Cancer Letts* 2006; 236:276-81.
16. Masoudi M, Saadat I, Omidvari S, Saadat M. Association between N142D genetic polymorphism of GSTO2 and susceptibility to colorectal cancer. *Mol Biol Rep* 2011;38:4309-13.
17. สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, วิชัย ปุริสา, นารีรัตน์ เพ็ชรพิรุณ, ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์. ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน GSTO2 กับการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. *วารสารโรคมะเร็ง* 2551;28:190-6.

ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม

दनัย ทิวาเวช¹

วันเฉลิม นันทวิทิตพงศ์²

อาคม ชัยวีระวัฒน์²

ชนินทร์ อภิวาณิชย์²

บทคัดย่อ มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญของประเทศไทย และเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งในสตรีไทย การตรวจหาผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดมะเร็งเต้านมโดยใช้ตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมอาจช่วยป้องกันและควบคุมมะเร็งเต้านมได้ Multidrug resistance 1 gene (MDR1) เป็นยีนควบคุมการแสดงออก และการทำงานของ P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวปั๊มอยู่บนผิวเซลล์เพื่อขับสารก่อมะเร็งและยาออกจากเซลล์ จากการศึกษาพบว่า MDR1 ในตำแหน่ง nucleotide 3435 ของ exon 26 ในมนุษย์นั้น cytosine base (C) จะถูกแทนที่ด้วย thymine base (T) ทำให้เกิดความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphisms) ได้ 3 แบบ (genotypes) คือ CC genotype (wild type), CT genotype (heterozygous type) และ TT genotype (mutant type) และพบว่าผู้ที่มี TT genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีไทย โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุเฉลี่ยเท่ากันออกเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มคนปกติ และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกลุ่มละ 200 ราย นำดีเอ็นเอที่สกัดจากเม็ดเลือดขาวของกลุ่มตัวอย่างมาตรวจหาความหลากหลายของยีน MDR1 (C3435T) ด้วยวิธี PCR-RFLP ผลการศึกษาพบว่าผู้ที่มี TT genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น 2.00 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มี CC genotype (OR=2.00, 95% CI=1.05-3.91, P=0.043) ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 อาจใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมในการติดตามค้นหากลุ่มสตรีไทยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในอนาคต (วารสารโรคมะเร็ง 2555;32:158-164.)

คำสำคัญ: ยีน MDR1 ความหลากหลายของ MDR1 มะเร็งเต้านม ปัจจัยเสี่ยงด้านพันธุกรรม

¹กลุ่มงานวิจัย ²กลุ่มงานศัลยกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข กรุงเทพฯ 10400

Association between MDR1 (C3435T) Gene Polymorphism and Breast Cancer Riskby **Danai Tiwawech¹, Wanchalerm Nunvititpong², Arkom Chaiwerawattana², Chanin Apiwanich²**¹Research and ²Surgery Divisions, National Cancer Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Bangkok 10400, Thailand.

Abstract Breast cancer (BRC) is a common public health problem in Thailand and its incidence ranks as the first leading cause of cancer among Thai women. Screening for early stages of BRC in the high risk group by a use of genetic risk factor may help to control this harmful cancer. Multidrug resistance 1 gene (MDR1) plays a crucial role in the regulation of expression and function of P-glycoprotein (P-gp), an efflux-pump on cell membrane, to excrete toxin and drug from the cell. In human, a nucleotide position 3435 on exon 26 of MDR1 has been reported to be polymorphic by the substitution of cytosine base (C) with thymine base (T) that yields 3 genotypes; CC genotype (wild type), CT genotype (heterozygous type) and TT genotype (mutant type). Individuals with TT genotype have been found to have an increased risk for several cancers including BRC. Therefore, the purpose of our present study is to investigate the association between MDR1 (C3435T) polymorphism and risk of BRC in Thai women. The study subjects (age matched) were divided into two groups, normal controls and BRC patients groups, comprising 200 subjects in each group. Genomic DNA extracted from the peripheral blood leukocyte of all subjects was analyzed for MDR1 (C3435T) polymorphism by PCR-RFLP technique. We found that individuals with TT genotype had increased risk for BRC 2.00-fold as compared with those with CC genotype (OR=2.00, 95% CI=1.05-3.91 P=0.043). The result of this study demonstrated that MDR1 (C3435T) polymorphism may be a useful genetic risk factor for screening of BRC among high risk individuals in the future. (*Thai Cancer J* 2012;32:158-164.)

Keywords: MDR1, polymorphism, breast cancer, genetic risk factor

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสำคัญด้านสาธารณสุขของประเทศต่างๆทั่วโลก เนื่องจากเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อย โดยพบอัตราการเกิดประมาณ 37.4 รายต่อสตรี 1 แสนคน และคาดว่าจะมีการตรวจพบผู้ป่วยใหม่ทั่วโลกมากกว่า 1 ล้านรายในแต่ละปี¹ สำหรับในประเทศไทยมะเร็งเต้านมพบมากเป็นอันดับที่หนึ่ง (29,167 ราย หรือประมาณ 25.6 รายต่อสตรี 1 แสนคน)² จากสถิติของกระทรวงสาธารณสุขพบว่ามะเร็งเต้านมเป็นสาเหตุการตายอันดับที่สามของสตรีทั่วประเทศ (รองจากมะเร็งตับและมะเร็งปอดตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการตายของ

มะเร็งดังกล่าวนี้มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี³ การตรวจพบมะเร็งเต้านมได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกในขณะที่มีก้อนขนาดเล็กกว่า 1 ซม. และยังไม่มีการกระจายไปสู่ต่อมน้ำเหลืองจะมีผลการรักษาดี ผู้ป่วยจะมีการรอดชีวิตในช่วง 5 ปี ประมาณร้อยละ 90 หากตรวจพบเมื่อก่อนมีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. และมีการกระจายไปสู่ต่อมน้ำเหลืองแล้ว การมีชีวิตรอดในช่วง 5 ปี ของผู้ป่วยจะลดลงเหลือร้อยละ 40⁴ ดังนั้นการตรวจหามะเร็งเต้านมระยะเริ่มแรกให้พบแต่เนิ่นๆ ในขณะที่ยังไม่มีอาการแล้วให้การรักษาทันทีจะทำให้การรักษาและการพยากรณ์โรคดีขึ้น

การดื้อยาเป็นปัญหาอย่างหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งด้วยวิธีเคมีบำบัด แม้ว่าเคมีบำบัดจะเป็นวิธีที่นิยมใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แต่จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัดมักจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา⁵ กลไกสำคัญอย่างหนึ่งที่ทราบกันดีซึ่งทำให้เกิดการดื้อยาในผู้ป่วยคือ การเพิ่มความสามารถของเซลล์มะเร็งในการขับยาออกจากเซลล์โดยใช้ ATP-dependent transporters⁶ จากการศึกษาค้นพบว่า พี-ไกลโคโปรตีน (P-gp หรือ permeability glycoprotein) เป็น ATP-dependent transporters ชนิดหนึ่งที่ถูกสร้างขึ้นจากการถอดรหัสบน multi-drug resistant 1 gene (MDR1) และมีคุณสมบัติเป็น transmembrane glycoprotein ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 170 kDa⁷ นักวิจัยหลายกลุ่มได้ทำการศึกษาและยืนยันว่า P-gp มีบทบาททำให้เกิดการดื้อยาใน cell lines ต่างๆ รวมทั้งเซลล์มะเร็งหลายชนิด^{8,9}

MDR1 เป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซม 7q21.12 ซึ่งประกอบด้วย 28 exon และมีความยาว 1.2 กิโลเบส (Kb) โดยมีบริเวณที่สามารถถอดรหัสได้ (coding region) น้อยกว่า 5% ของทั้งยีน¹⁰ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสามารถตรวจพบ single nucleotide polymorphisms (SNPs) ได้ในยีน MDR1 ของมนุษย์มากกว่า 50 ตำแหน่ง¹¹ และหนึ่งในจำนวนดังกล่าว คือ C3435T SNP บน exon 26 ซึ่งเป็นแบบ silent mutation ที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการแสดงออกของ MDR1 และมีผลต่อการดื้อยาของเซลล์ด้วย¹²

ในภาวะปกติ MDR1 จะสร้าง P-gp ทำหน้าที่ขับสารก่อมะเร็งและสารพิษอื่นๆออกจากเซลล์เพื่อป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง ซึ่งสารที่ P-gp ขับออกจากเซลล์นั้นได้แก่ PhIP¹³ PAHs¹⁴ HCAs^{13,15,16} ยา

รักษาโรคต่างๆ^{17,18} ยาฆ่าวัชพืชและยาฆ่าแมลง¹⁹ รวมทั้ง steroids และ cytokines^{20,21} มีรายงานว่า C3435T SNP บน exon 26 ของ MDR1 เกิดขึ้นได้เนื่องจาก C ที่ตำแหน่ง 3435 ถูกแทนที่ด้วย T [MDR1 (C3435T) polymorphism] ทำให้ MDR1 เกิดความหลากหลาย (polymorphisms) ได้ 3 แบบ (genotypes) คือ CC genotype (wild type), CT genotype (heterozygous type) และ TT genotype (mutant type) โดยทั่วไปเซลล์ที่มี TT genotype จะทำหน้าที่ขับสารก่อมะเร็งและสารพิษออกจากเซลล์ได้น้อยกว่า CC genotype ดังนั้นผู้ที่มี TT genotype จึงมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งมากกว่าผู้ที่มี CC genotype

เมื่อไม่นานมานี้มีรายงานว่า MDR1 (C3435T) polymorphism มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม โดยพบว่าสตรีในประเทศตุรกีและสาธารณรัฐสโลวัก ที่มี MDR1 แบบ TT genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าผู้ที่มี CC genotype (OR=1.5; 95% CI=1.09-1.96 และ OR=2.12; 95%CI=1.12-4.03 ตามลำดับ)^{22,23} ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง MDR1 (C3435T) polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีไทย

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

คณะผู้วิจัยได้เก็บตัวอย่างเลือด (EDTA blood 3 ml) จากกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมซึ่งมารับการตรวจรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่มีผลวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาจำนวน 200 ราย และจากกลุ่มคนปกติที่มารับการตรวจร่างกายประจำปีที่สถาบันมะเร็ง

แห่งชาติ ในช่วงปี พ.ศ. 2554-2555 จำนวน 200 ราย กลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มมีอายุใกล้เคียงกัน และได้ให้ความยินยอมในการเข้าร่วมโครงการวิจัย งานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ (เอกสารรับรองเลขที่ 047/2554)

การสกัดดีเอ็นเอ

ตัวอย่างเลือด (EDTA blood 3 ml) ถูกนำไปปั่นและแยกเม็ดเลือดขาว (buffy coat) จากนั้นสกัดดีเอ็นเอจากเม็ดเลือดขาวโดยใช้น้ำยาสำเร็จรูป QIA amp® (QIAGEN, Germany) ดีเอ็นเอที่สกัดได้มีปริมาณ 40 ng/ml และเก็บไว้ที่ -20 °C จนถึงเวลานำไปใช้

การตรวจหา MDR1 (C3435T) polymorphism

การตรวจใช้วิธี PCR-RFLP ซึ่งมีขั้นตอนการทำเหมือนกับในรายงานของ Pasachan T และคณะ²⁴ โดยมีวิธีการพอสรุปได้ดังนี้ นำ PCR reaction mixture 50 µl [double distilled water 32.8 µl + PCR buffer 5 µl + MgCl₂ 4 µl + dNTP 5 µl + 20 pmole ของแต่ละ primer (1 µl forward: 5'-GCTGGTCCTGAAGTTG ATCTGTGAAC-3' และ reverse: 5'-ACATTAGG CAGTGACTCGATG AAGGCA-3')] + Taq DNA polymerase 0.2 Unit + DNA template 1 µl] ไป incubate ที่ 95°C นาน 2 นาที ก่อนการทำ PCR จากนั้นทำการเพิ่มจำนวน DNA โดยการทำ PCR ตามโปรแกรมดังต่อไปนี้ 94°C นาน 30 วินาที, 61°C 30 วินาที และ 72°C นาน 30 วินาที เป็นจำนวน 35 รอบแล้วตามด้วย 72°C นาน 4 นาที นำ PCR product ที่ได้ไปทำ

electrophoresis บน 2.5% agarose gel และย้อมด้วย ethidium bromide จะเห็นแถบขนาด 247 base pair (bp) ในการทำ PCR ทุกครั้งใช้ double distilled water เป็น negative control

จากนั้นนำ PCR product ที่ได้ไปย่อยด้วย 2 U Mbol restriction enzyme (Fermentas, Germany) ที่อุณหภูมิ 37°C นาน 3 ชั่วโมง แล้วนำไปทำ electrophoresis บน 3.0% agarose gel และย้อมด้วย ethidium bromide ได้แถบ DNA product ใหม่ของ CC genotype จำนวน 2 แถบ (ขนาด 172 และ 60 bp) ส่วน TT genotype ได้ 1 แถบ (ขนาด 232 bp) และ CT genotype ได้ 3 แถบ (ขนาด 232, 172, และ 60 bp)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ผู้วิจัยวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีไทย ด้วยการคำนวณค่า odds ratio (OR) และค่า 95% confidence interval (CI) โดยใช้วิธี logistic regression จากโปรแกรม EpiCalc2000²⁵ และกำหนดให้ข้อมูลมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $P < 0.05$

ผลการศึกษา

จากการศึกษานี้พบว่ากลุ่มคนปกติและกลุ่มมะเร็งเต้านมมีอายุเฉลี่ย 55 ปี และ 58 ปี ตามลำดับ สำหรับผลของการตรวจหาความหลากหลายของ MDR1 (C3435T) พบ MDR1 (C3435T) เป็นแบบ CC, CT และ TT genotype ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 30, 131 และ 39 ราย ตามลำดับ และในกลุ่มคนปกติ 43, 129 และ 28 ราย ตามลำดับ นอกจากนี้ยัง

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างหลากหลายของยีน MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม

กลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (ราย)	อายุเฉลี่ย (ปี)	MDR1 polymorphism (genotype, n)			OR (95% CI)	P
			CC	CT	TT		
			คนปกติ	200	55		
มะเร็งเต้านม	200	58	30	131	39	2.00 (1.05-3.91)	0.043

OR=odds ratio, CI=confidence interval

พบว่าผู้ที่มี TT genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น 2.00 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มี CC genotype (odds ratio=2.00, 95% confidence interval=1.05-3.91, $P=0.043$) ดังแสดงในตารางที่ 1

วิจารณ์และสรุป

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสาธารณสุขทั่วโลก และอัตราการเกิดของโรคมะเร็งชนิดนี้มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี การตรวจหาสารบ่งชี้ทางพันธุกรรมเพื่อช่วยในการตรวจคัดกรองหาผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมจะเป็นหนทางนำไปสู่การป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งชนิดนี้

ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าความถี่ของการตรวจพบความหลากหลายของ MDR1 (C3435T) ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีความแตกต่างจากกลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าความถี่ของ TT genotype ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมสูงกว่ากลุ่มคนปกติ และพบว่าผู้ที่มี TT genotype มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น 2.00 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มี CC genotype (OR=2.00, 95% confidence interval=1.05-3.91) ซึ่งสอดคล้องกับ

รายงานอื่น^{22-23,26} ด้วยเหตุนี้จึงเชื่อว่าการตรวจหาความหลากหลายของ MDR1 (C3435T) น่าจะนำไปประยุกต์ใช้เป็น genetic risk factor ช่วยในการคัดกรองบุคคลที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเพื่อจะได้ตรวจพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมตั้งแต่ระยะเริ่มแรกได้ นอกจากนี้ยังพบว่าความหลากหลายของ MDR1 (C3435T) มีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็งของอวัยวะอื่นๆ เช่น ปากมดลูก²⁴ เม็ดเลือดขาว²⁵ และไต²⁶ อีกด้วย

สำหรับกลไกที่ TT genotype ของ MDR1 (C3435T) ซึ่งเป็น SNP แบบ silent mutation ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่า CC genotype ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่า TT genotype อาจมีผลทำให้เกิด P-gp ที่กลายพันธุ์ซึ่งมีโครงสร้างไม่เหมาะที่จะแทรกตัวเข้าไปใน cell membrane ได้ จึงทำให้เซลล์มีจำนวนของ P-gp ที่ผิว เซลล์ซึ่งทำหน้าที่เป็นปั๊มในการขับสารก่อมะเร็งออกจากเซลล์ลดลงและมีโอกาสเป็นมะเร็งได้ง่าย มีการศึกษาพบว่าเซลล์ลำไส้เล็กที่มี TT genotype มีการตรวจพบ P-gp ได้น้อยกว่าเซลล์ที่มี CC genotype ประมาณ 2 เท่า¹² และพบว่าในผู้ป่วยมะเร็งของไตนั้นผู้ป่วยจะมี

TT genotype มากกว่า CC genotype ซึ่งสอดคล้องกับการตรวจพบจำนวนของ P-gp ในไตของผู้ป่วยที่เป็น TT genotype มีจำนวนลดลงด้วย²⁷ อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยอื่นที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านมอีก เช่น การสูบบุหรี่ การใช้ยาคุมกำเนิด และการดื่มสุรา ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาปัจจัยอื่นร่วมด้วยเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจนขึ้น

ผลของการศึกษาในครั้งนี้สรุปได้ว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C3435T) น่าจะนำไปใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมในการติดตามค้นหากลุ่มสตรีไทยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, et al. Global Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.
- Khuaprema T, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Sangrajrang S. Cancer in Thailand, Vol. VI, 2004-2006, Bangkok, Thailand, 2012.
- กระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก; 2554.
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. Cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.
- Atalay C, Deliloglu Gurhan I, Irkkan C, Gunduz U. Multidrug resistance in locally advanced breast cancer. Tumour Biol 2006;27:309-18.
- Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nat Rev Cancer 2002;2:48-58.
- Van der Deen M, de Vries EG, Timens W, Scheper RJ, Timmer-Bosscha H, Postma DS. ATP-binding cassette (ABC) transporters in normal and pathological lung. Respir Res 2005;6:59.
- Linn SC, Giaccone G, van Diest PJ, Blokhuis WM, van der Valk P, van Kalken CK, et al. Prognostic relevance of P-glycoprotein expression in breast cancer. Ann Oncol 1995;6:679-85.
- Decleves X, Fajac A, Lehmann-Che J, Tardy M, Tardy M, Mercier C, Hurbain I, et al. Molecular and functional MDR1-Pgp and MRPs expression in human glioblastoma multiforme cell lines. Int J Cancer 2002;98:173-80.
- Sakaeda T. MDR1 genotype-related pharmacokinetics: fact or fiction? Drug Metab Pharmacokinet 2005;20:391-414.
- Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, et al. A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. Science 2007;315:525-8.
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmüller J, Johné A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:3473-8.
- Leslie EM, Deeley RG, Cole SP. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. Toxicol Appl Pharmacol 2005;204:216-37.
- Ebert B, Seidel A, Lampen A. Identification of BCRP as transporter of benzo[a]pyrene conjugates metabolically formed in Caco-2 cells and its induction by Ah-receptor agonists. Carcinogenesis 2005;26:1754-63.
- Enokizono J, Kusuhara H, Ose A, Schinkel AH, Sugiyama Y. Quantitative investigation of the role of breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) in limiting brain and testis penetration of xenobiotic compounds. Drug Metab Dispos 2008;36:995-1002.
- Van Herwaarden AE, Wagenaar E, Karnekamp B, Merino G, Jonker JW, Schinkel AH. Breast cancer resistance protein (Bcrp1/Abcg2) reduces systemic exposure of the dietary carcinogens aflatoxin B1, IQ and Trp-P-1 but also mediates their secretion into breast milk. Carcinogenesis 2006;27:123-30.
- Sarkadi B, Homolya L, Szakacs G, Varadi A. Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoinnity defense system. Physiol Rev 2006;86:1179-236.
- Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999;39:361-98.

19. Abu-Qare AW, Elmasry E, Abou-Donia MB. A role for P-glycoprotein in environmental toxicology. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2003;6:279-88.
20. Mizutani T, Masuda M, Nakai E, Furumiya K, Togawa H, Nakamura Y, et al. Genuine functions of P-glycoprotein (ABCB1). *Curr Drug Metab* 2008;9:167-74.
21. Johnstone RW, Ruefli AA, Smyth MJ. Multiple physiological functions for multidrug transporter P-glycoprotein? *Trends Biochem Sci* 2000;25:1-6.
22. Turgut S, Yaren A, Kursunluoglu R, Turgut G. MDR1 C3435T polymorphism in patients with breast cancer. *Arch Med Res* 2007;38:539-44.
23. Cizmarikova M, Wagnerova M, Schonova L, Habalova V, Kohut A, Linkova A, et al. MDR1 (C3435T) polymorphism: relation to the risk of breast cancer and therapeutic outcome. *Pharmacogenomics J* 2010;10:62-9.
24. Pasachan T, Settheetham-Ishida W, Natphopsuk S, Ishida T, Tiwawech D. Association between MDR1 (C3435T) polymorphism and cervical cancer risk in Northeastern Thailand. *Thai Cancer J* 2011;31:164-71.
25. EpiCal20000. Available at: <http://www.brixtonhealth.com/epicalc.html>. Accessed October 23, 2012.
26. Sheng X, Zhang L, Tong N, Luo D, Wang M, Xu M, et al. MDR1 C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies. *Mol Biol Rep* 2012;39:7237-49.
27. Siegsmond M, Brinkmann U, Schaffeler E, Weirich G, Schwab M, Eichelbaum M, et al. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1 (C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumours. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1847-54.

Merkel Cell Carcinoma of the Vulva

Anantnuch Sakapiboonnan¹

Saengduan Chindavijak²

Vichitra Hemsrichart¹

Abstract Merkel cell carcinoma of the vulva is a very rare malignancy. We present a patient with Merkel cell carcinoma assessed for the histologic trabecular pattern under a light microscope and neurosecretory granules by electron microscope which is similar to Merkel cell carcinoma of the skin. The tumor cells were immunoreactive to cytokeratin 20 (CK20) and AE1/AE3 (presented as paranuclear globules) and immunoreactive to synaptophysin and chromogranin, indicating neuroendocrine differentiation. This case was unusual because Merkel cell carcinoma was usually found on the head and neck region, but very rare in the vulva. (*Thai Cancer J* 2012;32:165-171.)

Keywords: Merkel cell carcinoma, vulva carcinoma, Merkel cell carcinoma of the vulva

¹Pathology Department, National Cancer Institute, Thailand

²Obstetrics and Gyneco-oncology Department, National Cancer Institute, Thailand

รายงานผู้ป่วยมะเร็งปากช่องคลอดชนิด Merkel Cell Carcinoma

โดย อนันท์นุช ตักดีอภิภูพันธ์¹, แสงเดือน จินดาวงษ์², วิจิตรา เหมศรีชาติ¹

¹กลุ่มงานพยาธิวิทยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, ²กลุ่มงานมะเร็งศีรษะและคอ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพฯ

บทคัดย่อ มะเร็งปากช่องคลอดชนิด Merkel cell carcinoma เป็นมะเร็งชนิดที่พบบได้น้อยมาก รายงานผู้ป่วยฉบับนี้นำเสนอผู้ป่วยมะเร็งปากช่องคลอดชนิด Merkel cell carcinoma จากการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์พบเป็น trabecular pattern และพบ neurosecretory granules ในการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน เช่นเดียวกับมะเร็งผิวหนังชนิด Merkel cell carcinoma และเมื่อนำไปย้อมอิมมูโนฮิสโตเคมีสทรี (immunohistochemistry) พบว่าให้ผลบวกต่อแอนติบอดีชนิด CK20 และ AE1/AE3 โดยมีลักษณะเป็น globules อยู่ข้างนิวเคลียส (paranuclear globules) ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของมะเร็งชนิด Merkel cell carcinoma นอกจากนี้ในการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา มะเร็งชนิดนี้ต้องย้อมติดแอนติบอดีชนิด synaptophysin และ chromogranin ซึ่งเป็นการบ่งถึง neuroendocrine differentiation โดยปกติจะพบมะเร็งชนิด Merkel cell carcinoma บ่อยที่ผิวหนังบริเวณศีรษะและลำคอ แต่ที่ปากช่องคลอดนั้นพบบได้น้อยมาก (วารสารโรคมะเร็ง 2555;32:165-171.)

คำสำคัญ : Merkel cell carcinoma, มะเร็งปากช่องคลอด, มะเร็งปากช่องคลอดชนิด Merkel cell carcinoma

Introduction

Merkel cell carcinoma was first reported as a trabecular carcinoma by Toker in 1972^{1,2} and also known as primary cutaneous neuroendocrine carcinoma which was named on the basis of its morphological similarity to the Merkel cell, a touch receptor in the skin^{3,4}.

Merkel cell carcinomas usually arise in the elderly and typically appear as painless sessile masses, covered by stretched violaceous skin². Most of Merkel cell carcinomas are usually found on the head and neck region, but very rare in the vulva. In this site, it behaves extremely aggressively, producing early local recurrences and lymphatic and distant metastases. Treatment should be aggressive because of this severely invasive pattern, even though the outcome is not satisfactory in most cases^{5,6}.

Case report

A 56-year-old, gravida 3, para 3 woman was presented with a month history of a painless mass in the left labia minora. For the past history, two years before admission, the operation of neurosurgery was performed at another hospital because of a visual loss in her left eye; however, no clinical information about the diagnosis of the neurological disease was available. On physical examination, there was a proliferative tumor mass, measuring 1.5 cm. in diameter, confined in the left labia minora with central ulcerated surface. The left inguinal lymphadenopathy was found. The rectal and the other pelvic examination were normal. Following an incisional biopsy, when the diagnosis of undifferentiated small cell carcinoma was made, the patient underwent a wide excision with left inguinal lymph node dissection. The

routine chest x-ray before operation revealed no active pulmonary infiltration.

Macroscopically, the specimen from the wide excision revealed a proliferative mass measuring 1.8x1.5x1.1 cm. On the cut surface, the specimen revealed an ill-defined mass with infiltrative border consisting of rubbery grayish white tissue and focal necrosis. The mass was centered in the dermis with extension to subcutaneous tissue and skin surface shown as ulceration (Figure 1). The tumor extended to 2.3, 0.7, 0.4, 0.2 and 0.6 cm. away from superior, lateral, inferior, medial and deep resection margins, respectively. The maximal tumor thickness of tumor mass was 1.1 cm.

Histologic features of the tumor revealed small uniformed round cell tumor with infiltrative border (Figure 2). The neoplastic cells involved the dermis with extension to subcutaneous tissue and skin surface shown as ulceration (Figure 3). The tumor cells displayed scant cytoplasm and stippled nuclear chromatin. Nucleoli were inconspicuous. Frequent mitoses were observed (more than 20/10 high power fields). The tumor cells arranged in solid nests and trabecular pattern, and infiltrated dermis (Figure 4). Few areas looked similar to vague rosettes were also present (Figure 5). Scattered infiltration by lymphocytes was observed. Angiolymphatic invasion as shown

by tumor emboli was frequently present. The tumor cells were immunoreactive with CK20 and AE1/AE3 as dot pattern or paranuclear globules (Figure 6). They were also immunoreactive with synaptophysin and focally positive for chromogranin (Figure 7), but they were negative for S-100, LCA (CD45) and TTF-1. By routine Hematoxylin & Eosin (H&E) staining of lymph nodes, metastatic malignant cells were not obviously identified. However, immunostaining for CK20 in lymph nodes exhibited positive reactivity as paranuclear dot pattern in 1 out of 8 lymph nodes of left inguinal region, which represented evidence of inguinal lymph node metastasis. The diagnostic ultrastructural features of the tumor from electron microscopy revealed sparse membrane-bounded dense core neurosecretory granules with an average diameter of 180 nm (Figure 8). Immunohistochemical and ultrastructural findings were substantiated to the diagnosis of Merkel cell carcinoma of vulva with inguinal lymph node metastasis.

After wide excision, the patient was treated by chemotherapy and radiation. During the course of radiation, the patient has a complication of desquamation on the skin surface at the surgical site, therefore radiation was discontinued. The patient had lost of follow up at the time of 4 months after treatment.



Figure 1 Cut surface of Merkel cell carcinoma of vulva appearing as an ill-defined mass with infiltrative border.

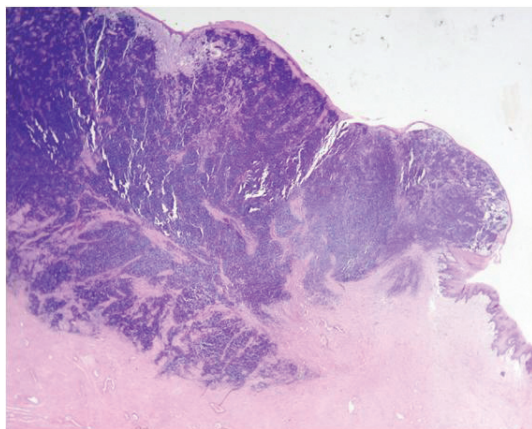


Figure 2 The mass is composed of small round cell with infiltrative border (hematoxylin & eosin, 10x magnification).

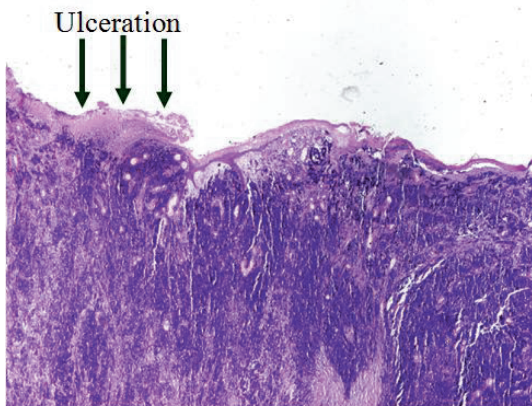


Figure 3 Sheets of small cells with hyperchromatic nuclei extend throughout the dermis with skin invasion shown as ulceration (arrow) (hematoxylin & eosin, 40x magnification).

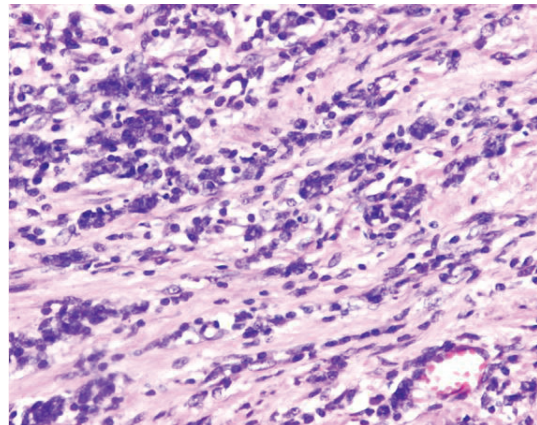


Figure 4 Small sized tumor cells with trabecular pattern extending throughout the dermis. (hematoxylin & eosin, 200x magnification).

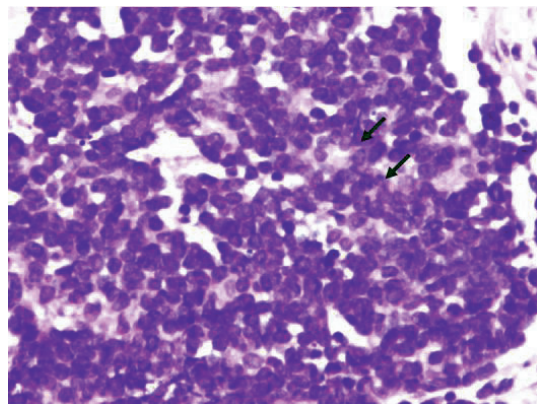


Figure 5 The neoplastic cells were small with scant cytoplasm, indistinct cytoplasmic border, hyperchromatic nuclei and stippled nuclear chromatin. Few areas resembled vague rosettes (arrow) (hematoxylin & eosin, 400x magnification).

Discussion

The Merkel cell carcinoma is a malignant neoplasm of skin. It occurs mainly in adults and elderly individuals. Sun-exposed areas such as

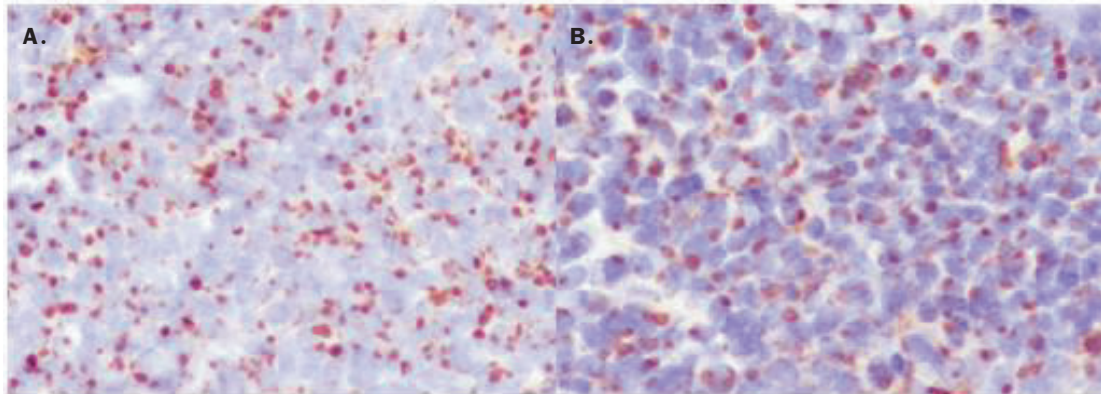


Figure 6 Immunostain for CK 20 (A) and AE1/AE3 (B) as paranuclear globules were seen in the tumor cells (DAB chromogen, 400x magnification).

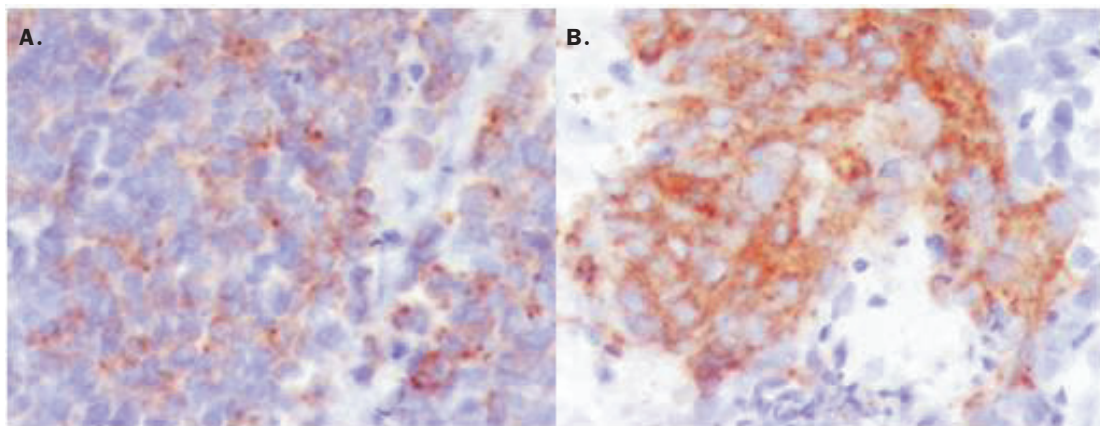


Figure 7 Immunostain for chromogranin (A) and synaptophysin (B) were seen in the tumor cells (DAB chromogen, 400x magnification).

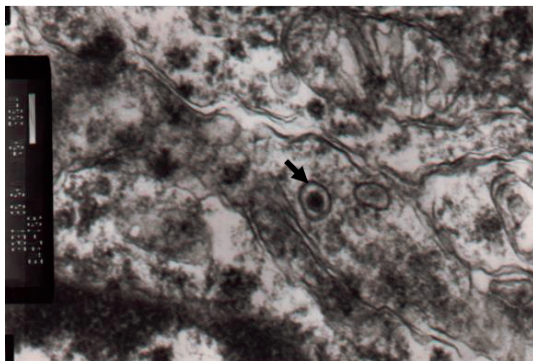


Figure 8 Electron microscopic examination of the tumor cells revealed sparse neurosecretory granules (arrow) (30,000x magnification).

face and extremities are the most common locations⁷. Most (more than 85%) of the lesions are located on the head and neck region and extremities with other regions of the body contributing about 15%⁸. The tumor has also been reported in the vulva and salivary glands and it is believed to be derived from the Merkel cells of the skin⁷. The exact origin of the Merkel cells in the skin is unclear. These cells are found in the dermis, epidermis and hair follicle of humans, and

play an important role in the neurosensory system of the skin⁵.

In this case report, the diagnosis of Merkel cell carcinoma is based on the microscopic appearance of small cell carcinoma and confirmed by immunohistochemical studies and electron microscopy. Morphologically by light microscopy, the tumor cells have scanty cytoplasm with vesicular nuclei or finely stippled chromatin. The cytoplasm is scanty and amphophilic. The cell borders are vaguely defined. The cells arrange in trabecular pattern, sheets or solid nests. Mitotic figures are plentiful⁹. Because of the histologically undifferentiated appearance of Merkel cell carcinoma, the differential diagnostic considerations include malignant lymphoma, neuroendocrine carcinoma metastatic to vulva, primary small cell, squamous and eccrine carcinomas, small cell melanoma and peripheral neuroepithelioma^{2,10}. Immunohistochemically, the tumor cells are immunoreactive for cytokeratin and neuroendocrine markers such as synaptophysin and chromogranin¹⁰.

Because Merkel cell carcinomas of vulva are very rare, extensive clinical workup of the patient and characterization of the tumor are necessary to rule out metastatic disease from a different primary site. CK20 was initially regarded as a sensitive and specific marker for Merkel cell carcinoma. However, a recent study has shown

that one-third of small cell carcinoma of the lung are positive for CK20 and 28 out of the 33 cases are stained for TTF-1 but all of 21 Merkel cell carcinomas are negative for TTF-1¹¹. Therefore, a combination of CK20 and TTF-1 is very important in distinguishing Merkel cell carcinomas from other metastatic neuroendocrine carcinomas¹². Moreover, CK20 can also be used for the detection of micrometastases in lymph nodes⁹. The ultrastructural study using electron microscope is also a decisive tool in the definitive diagnosis of this tumor because the tumor cells contain dense core neurosecretory granules in the cytoplasm.

The behavior of this tumor is aggressive, and usually characterized by extensive local growth and regional lymphatic spread as in the presented case. In the prior report, although the primary tumor was small, wide spread but asymptomatic metastases were present. Thus, the patients with Merkel cell carcinoma of the vulva, even a small lesion, required more extensive preoperative evaluation^{2,13}. No consensus has been reached regarding the optimal therapy, since the disease is so rare and the current therapies have resulted in poor outcomes. The initial treatment options are usually based on the patient's clinical stage. Aggressive surgery and chemotherapy with or without radiation have been proposed as primary therapy^{4,7,10}.

Conclusion

The role of CK20 is very important in this regard. CK20, a low molecular weight cytokeratin, is found in a variety of normal tissues, including intestinal epithelium, gastric foveolar epithelium, urothelium, and Merkel cells. Coexpression of CK20 and neuroendocrine markers, in the absence of TTF-1 expression, has been shown to reliably distinguish Merkel cell carcinoma from other neuroendocrine tumors. Improvements have been made in distinguishing between Merkel cell carcinoma and small cell neuroendocrine carcinoma based on immunohistochemical staining, such as CK20 and TTF-1. An effort should be made correctly to characterize these tumors at the time of initial diagnosis. Despite the limited experience and aggressive behavior of such tumors, good outcomes can be obtained when the diagnosis is made at an early stage.

Acknowledgements

My grateful thanks go to my advisor, Dr. Vichitra Hemsrichart for plentiful advices and guidance on the immunohistochemical and electron microscopic aspects. I would like to express my gratitude to the Institute of Pathology in support for electron microscopy and I appreciate supports from Dr. Anant Karalak, Dr. Prasarn Jimakorn, Dr. Jidapa Thammasiri and colleagues in Pathology Division, National Cancer Institute.

เอกสารอ้างอิง

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972;105:107-10.
2. Chandeying V, Sutthijumroon S, Tungphaisal S. Merkel cell carcinoma of the vulva: a case report. *Asia Oceania J Obstet Gynecol* 1989;15:261-5.
3. Rice RD Jr, Chonkich GD, Thompson KS, Chase DR. Merkel cell tumor of head and neck: Five new cases with literature review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:782-6.
4. Scurry J, Brand A, Planner R, Dowling J, Rode J. Vulvar Merkel cell tumor with glandular and squamous differentiation. *Gynecol Oncol* 1996;62:292-7.
5. Gil-Moreno A, Garcia-Jiménez A, González-Bosquet J, Esteller M, Castellví-Vives J, Martínez Palones JM, et al. Merkel cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1997;64:526-32.
6. Loret de Mola JR, Hudock PA, Steinetz C, Jacobs G, Macfee M, Abdul Karim FW. Merkel cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1993;5:272-6.
7. Khoury-Collado F, Elliott KS, Lee YC, Chen PC, Abulafia O. Merkel cell carcinoma of the Bartholin's gland. *Gynecol oncol* 2005;97:928-31.
8. Sheikh ZA, Nair I, Vijaykumar DK, Jojo A, Nandeesh M. Neuroendocrine tumor of vulva: a case report and review of literature. *J Cancer Res Ther* 2010;6:365-6.
9. Weedon D. *Skin Pathology*. 2nd ed. China, Churchill Livingstone; 2002. p. 989-91.
10. Chen KT. Merkel's cell (neuroendocrine) carcinoma of the vulva. *Cancer* 1994;73:2186-91.
11. Hanly AJ, Elgart GW, Jorda M, Smith J, Nadji M. Analysis of thyroid transcription factor-1 and cytokeratin 20 separates merkel cell carcinoma from small cell carcinoma of lung. *J Cutan Pathol* 2000;27:118-20.
12. Coleman NM, Smith-Zagone MJ, Tanyi J, Anderson ML, Coleman RL, Dyson SW, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the vagina with Merkel cell carcinoma phenotype. *Am J Surg Pathol* 2006;30:405-10.
13. Bottles K, Lacey CG, Goldberg J, Lanner-Cusin K, Hom J, Miller TR. Merkel cell carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1984;63:61-5.

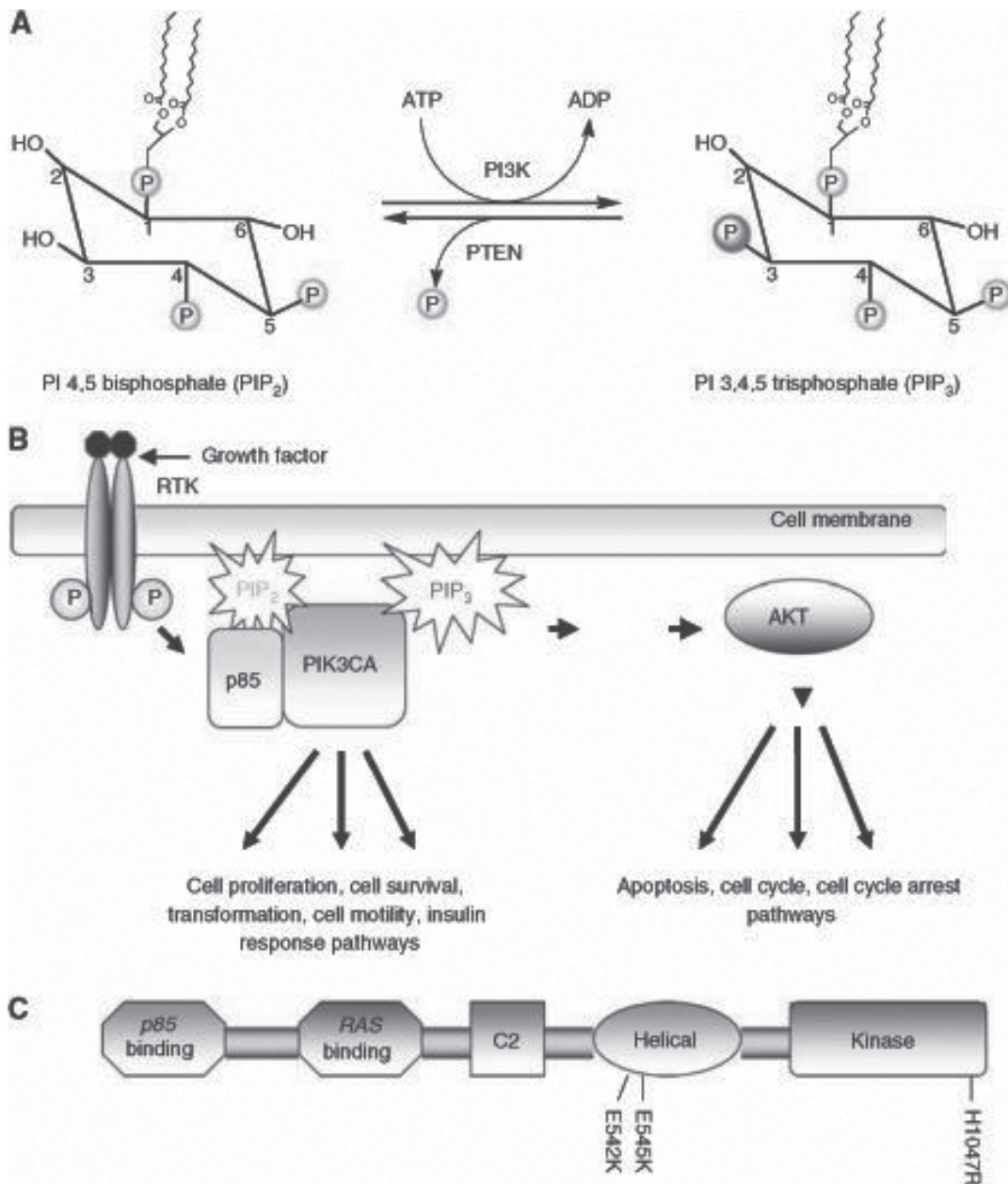


การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA กับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง

อดิศร เจษฎาพิยะวงศ์
สุธาสิทธิ์ อาษายุทธ์
สุนันทา จริญญาเลิศศักดิ์

Phosphatidylinositol 3-kinases (PI3Ks) เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการเจริญเติบโต การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง การยึดเกาะของเซลล์ การมีชีวิต และการตายของเซลล์ PI3K จัดเป็น lipid serine/threonine kinase แบ่งตามโครงสร้างและความจำเพาะกับสารตั้งต้น (substrate) หน้าที่ การแสดงออก และกลไกการกระตุ้น ได้เป็น 3 กลุ่ม (class) คือ class I, class II และ class III โดยที่ class I ยังแบ่งเป็น class IA และ class IB class IA ประกอบด้วยสอง subunits คือ p85 regulatory และ p110 catalytic PI3K class I เกี่ยวข้องกับการรักษาระดับน้ำตาลในเลือด (glucose homeostasis) metabolism การเจริญเติบโต การแบ่งตัว การมีชีวิตรอด ส่วน PI3K class II เกี่ยวข้องกับ

การควบคุมการส่งผ่านทางเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane trafficking) และ PI3K class III เกี่ยวข้องกับการควบคุมการย่อยตัวเอง (autophagy)^{1,2} ดังนั้น PI3K class I จึงเป็นกลุ่มที่สำคัญและมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งเนื่องจากเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน phosphatidylinositol 4,5 biphosphate (PIP₂) เป็น phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate (PIP₃) PIP₃ เป็น second messenger ส่งสัญญาณต่อไปที่ AKT pathway ไปควบคุมการทำงานต่างๆของเซลล์ เช่น การแบ่งตัวอย่างรวดเร็วของเซลล์ การเจริญเติบโตของเซลล์ การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง การมีชีวิตรอด การตายของเซลล์รวมทั้งการเกิดโรคมะเร็ง³⁵ (รูปที่ 1 A และ B)



รูปที่ 1 A. ปฏิกริยาการเปลี่ยน phosphatidylinositol 4,5 biphosphate (PIP₂) เป็น phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate (PIP₃) โดย Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) B. เมื่อมี growth factor หรือ ligand อื่นๆ มากกระตุ้น receptor tyrosine kinase (RTK) ส่วนของ p85 regulatory subunit จะจับกับส่วนของ p110 catalytic subunit ทำให้ได้ PIP₃ ซึ่งเป็น second messenger ส่งสัญญาณต่อไปที่ AKT pathway ไปควบคุมการทำงานต่างๆของเซลล์ เช่น การแบ่งตัวอย่างรวดเร็วของเซลล์ การเจริญเติบโตของเซลล์ การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง การมีชีวิตรอด การตายของเซลล์รวมทั้งการเกิดมะเร็ง C. รูปแสดงส่วนที่มีบทบาทสำคัญของ Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) และบริเวณที่มักมีการกลายพันธุ์คือ E542K, E545K ใน helical domain และ H1047R ใน kinase domain ซึ่งอยู่ในส่วนของ p110 α catalytic subunit ของ PI3K⁴

PIK3CA เป็นยีนที่มีความยาว 34 kb อยู่ที่ chromosome 3q26.3 มี 20 exon ถอดรหัสให้โปรตีนที่มีขนาด 124 kDA ซึ่งเป็นส่วนของ catalytic subunit p110 alpha ของ PI3K class IA จัดเป็น proto-oncogene เมื่อมี growth factor หรือ ligand อื่นๆมากระตุ้น receptor tyrosine kinase (RKT) ส่วนของ p85 regulatory subunit จะจับกับส่วนของ p110 catalytic subunit ทำให้ PIK3CA อยู่ในรูป active และทำให้มีการเติมหมู่ phosphate ให้กับ phosphatidylinositol 4,5 biphosphate (PIP₂) ได้ phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate (PIP₃)^{3,4,6}

Phosphatase and Tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) เป็น lipid phosphatase และ tumor suppressor PTEN จะเปลี่ยน PIP₃ กลับมาเป็น PIP₂ ดังนั้น PTEN จึงเป็นตัวลดการทำงานของ PI3K (negative regulator) การทำงานของ P53 ซึ่งเป็น tumor suppressor สามารถเพิ่มการแสดงออกของ PTEN และลดการแสดงออกของ p110 catalytic subunit ของ PI3K ในโรคมะเร็ง PTEN มักจะสูญเสียการทำงานไป (loss of PTEN) การที่ PTEN สูญเสียการทำงานมีผลต่อการลดการตอบสนองต่อการรักษาด้วย cetuximab ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง^{7,8}

โปรตีน RAS ยังสามารถกระตุ้น PI3K pathway โดย RAS สามารถจับกับ p110 catalytic subunit ได้โดยตรง และจากการส่งสัญญาณของ RAS ผ่านทาง mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway ส่งผลให้มีการยับยั้ง tuberous sclerosis2 ซึ่งเป็น tumor suppressor ทำให้ mTOR-receptor ส่งสัญญาณให้มีการสังเคราะห์โปรตีนและมีการเจริญเติบโตของเซลล์¹

ในโรคมะเร็งหลายชนิดเมื่อยีน PIK3CA เกิดการกลายพันธุ์ จะกลายเป็น oncogene ทำให้มีการเพิ่มการทำงานของ kinase activity ในส่วนของ p110 catalytic subunit^{5,6,9-11} ซึ่งการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA อาจเกิดจาก amplification, deletion, somatic missense และอื่นๆ มีรายงานพบการกลายพันธุ์ของ PIK3CA ในโรคมะเร็งหลายชนิดได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (ร้อยละ 16-37)¹²⁻¹⁴ มะเร็งตับ (ร้อยละ 36)¹⁵ มะเร็งกระเพาะอาหาร (ร้อยละ 25)^{12,15} มะเร็งเต้านม (ร้อยละ 8-40)^{12,15-17} มะเร็งรังไข่ (ร้อยละ 6-12)^{17,18} มะเร็งปอด (ร้อยละ 1-4)^{12,15} และ leukemia (ร้อยละ 1)¹⁵

การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ทำให้เอนไซม์ PI3K ทำงานเพิ่มขึ้นมีผลทำให้เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง ความผิดปกติในส่วนของ helical domain อาจมีผลต่อ regulatory protein (p85) ส่วนความผิดปกติของ kinase domain อาจมีผลต่อ specificity และ affinity ของ p110 catalytic subunit ต่อสารตั้งต้น การกลายพันธุ์แบบ somatic missense ของ PIK3CA มักเกิดที่ codons 542 (ทำให้ glutamic acid เปลี่ยนเป็น lysine) และที่ codon 545 (ทำให้ glutamic acid เปลี่ยนเป็น lysine) ใน exon 9 ซึ่งเป็นบริเวณ helical domain และที่ codon 1047 (ทำให้ histidine เปลี่ยนเป็น arginine) ใน exon 20 ซึ่งเป็นบริเวณ kinase domain^{4,19} (รูปที่ 1 C) การกลายพันธุ์บริเวณ exon 20 ที่ codon 1047 มักเกี่ยวข้องกับส่วน p85α regulatory subunit ในขณะที่การกลายพันธุ์ของ exon 9 ที่ codon 542 และ codon 545 จะเกี่ยวข้องกับส่วนของ RAS binding domain^{1,20,21} ปัจจุบันยังพบการกลายพันธุ์ที่ codon อื่นเช่น codon 546 และ codon 1046²²

จากการศึกษาของ Noshok K และคณะ¹⁹ พบว่าการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ในมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมักเกิดที่ codon 545 และที่ codon 1047 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น และยังพบว่าการกลายพันธุ์นี้มักพบในเซลล์มะเร็งชนิด well-differentiated มากกว่า moderately และ poorly differentiated พบบ่อยใน mucinous tumors มากกว่า nonmucinous tumors และยังพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ไม่มีความสัมพันธ์กับอายุ เพศ ตำแหน่งของก้อนเนื้อ มะเร็ง ระยะของโรค และการมี signet ring cells และการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA มักพบในเนื้อเยื่อที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS มากกว่าเนื้อเยื่อที่มียีน KRAS ชนิด wild type แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA กับการกลายพันธุ์ของยีน BRAF แต่จากการศึกษาของ Sarasqueta AF และคณะ²³ พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจำนวน 400 ราย พบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ไม่มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน KRAS และ BRAF นอกจากนี้ยังพบว่ามี การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ใน exon 9 และใน exon 20 โดยที่การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่พบใน exon 9 ไม่มีผลต่อการมีชีวิตรอดที่สั้นลง ในขณะที่การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ที่พบใน exon 20 มีผลต่อการทำนายอัตราการรอดชีวิตที่ไม่ดี (negative survival) ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่มีระยะของโรคเป็น stage III แต่ไม่มีผลต่อการทำนายดังกล่าวในผู้ป่วย stage I และ II

จากการศึกษาของ Naguib A และคณะ²² พบร้อยละ 7 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมีการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ใน exon 9 และ exon

20 แต่ไม่พบการกลายพันธุ์ใน exon 8 ในกลุ่มตัวอย่างเดียวกันนั้นพบการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ร้อยละ 22 ซึ่งเป็นอัตราที่ต่ำกว่าที่พบในการศึกษาอื่น⁴ แต่กลับพบมีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF ร้อยละ 15.9 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาอื่น²⁴ ผู้ทำการศึกษาค้นคว้าได้ตั้งข้อสังเกตว่า อาจเป็นเพราะลักษณะของตัวอย่างที่ใช้ศึกษา และยังพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยเพศหญิงเช่นเดียวกับในรายงานของ Benvenuti S และคณะ²⁵ ที่ศึกษาในกลุ่มประชากร caucasia และ european

จากรายงานของ Velho S และคณะ²⁶ พบการกลายพันธุ์ของยีน KRAS, BRAF และ PIK3CA ในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่และติ่งเนื้ออกในลำไส้ (polyp) แสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีนเหล่านี้พบได้ในเซลล์ก่อนที่จะกลายเป็นมะเร็ง ดังนั้นยีน KRAS, BRAF และ PIK3CA จึงเป็น oncogene กลุ่มแรกๆที่มีการเปลี่ยนแปลงจนทำให้เกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และยังมีรายงานพบว่าการส่งสัญญาณผ่านทาง RAS-MAPK, PI3K signaling pathway โดยผ่านทางยีน KRAS, BRAF, PI3KCA ที่ถูกกระตุ้นให้มีการทำงานอันเนื่องจากการกลายพันธุ์ของยีนจะส่งผลให้เกิดมะเร็งในลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และมีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีพลดลงด้วย²⁷

จากการศึกษาความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ในมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงกับการต้านการรักษาด้วย EGFR-targeted monoclonal antibody พบการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA ร้อยละ 13.6 และร้อยละ 29 มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS และยังคงพบว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา panitumumab

หรือ cetuximab ทำให้ได้ผลการรักษาทางคลินิกที่ไม่ดี (worse clinical outcome) และยังมีผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่มียีน KRAS ชนิด wild type มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย panitumumab เพียงร้อยละ 17 และร้อยละ 59-61 ตอบสนองต่อการรักษาด้วย cetuximab ร่วมกับ ยาเคมีบำบัด ถ้าวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีน KRAS, PIK3CA และการแสดงออกของโปรตีน PTEN ที่ลดลงร่วมกัน พบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายประมาณร้อยละ 70 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย panitumumab หรือ cetuximab²⁸ นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่มียีน KRAS ชนิด wild type ตอบสนองต่อการรักษาด้วย cetuximab ร่วมกับ ยาเคมีบำบัดได้ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน KRAS ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่มียีน KRAS ชนิด wild type แต่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRAF, NRAS และ PIK3CA ที่ exon 20 ตอบสนองต่อการรักษาด้วย cetuximab ร่วมกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดไม่ได้ไม่ดีเท่ากลุ่มผู้ป่วยที่มียีนทั้งหมดดังกล่าวเป็นชนิด wild type ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มียีน KRAS ชนิด wild type จึงควรทำ genotyping เพื่อดูการกลายพันธุ์ของยีน BRAF, NRAS และ PIK3CA ที่ exon 20 ด้วยเพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษา²⁹

จากการศึกษาของ Bardelli A และ Siena S³⁰ พบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่มีผลการตรวจเป็น quadruple negative คือไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน KRAS, BRAF, PIK3CA และ PTEN มักจะตอบสนองต่อการรักษาด้วย EGFR-targeted monoclonal antibody ได้สูงสุด

สรุป จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA มักเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ดังนั้นการตรวจหาความผิดปกติของยีน PIK3CA จึงน่าจะเป็นประโยชน์ต่อการพยากรณ์โรคและช่วยการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งชนิดนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Markman B, Atzori F, Pérez-García J, Tabernero J, Baselga J. Status of PI3K inhibition and biomarker development in cancer therapeutics. *Ann Oncol* 2009;21:683-91.
2. Mohan C, editor. Signal Transduction: A short overview of its role in health and disease. San Diego, CA: EMD Chemicals, Inc.; 2009.
3. Fruman DA, Meyers RE, Cantley LC. Phosphoinositide kinases. *Annu Rev Biochem* 1998;67:481-507.
4. Karakas B, Bachman KE, Park BH. Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. *Br J Cancer* 2006;94:455-9.
5. Volinia S, Hiles I, Ormondroyd E, Nizetic D, Antonacci R, Rocchi M, et al. Molecular cloning, cDNA sequence, and chromosomal localization of the human phosphatidylinositol 3-kinase p110 alpha (PIK3CA) gene. *Genomics* 1994;24:472-7.
6. Bader AG, Kang S, Vogt PK. Cancer-specific mutations in PIK3CA are oncogenic in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:1475-9.
7. Perrone F, Lampis A, Orsenigo M, Di Bartolomeo M, Gevorgyan A, Losa M, et al. PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2009;20:84-90.
8. Frattini M, Saletti P, Romagnani E, Martin V, Molinari F, Ghisletta M, et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2007;97:1139-45.
9. Ma YY, Wei SJ, Lin YC, Lung JC, Chang TC, Whang-Peng J, et al. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene* 2000;19:2739-44.

10. Migozuchi M, Nutt CL, Mohapatra G, Louis DN. Genetic alterations of phosphoinositide 3-kinase subunit genes in human glioblastomas. *Brain Pathol* 2004;14:372-7.
11. Pedrero JM, Carracedo DG, Pinto CM, Zapatero AH, Rodrigo JP, Nieto CS, et al. Frequent genetic and biochemical alterations of the PI 3-K/AKT/PTEN pathway in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2005;114:242-8.
12. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 2004;304:554.
13. Velho S, Oliveira C, Ferreira A, Ferreira AC, Suriano G, Schwartz S Jr, et al. The prevalence of PIK3CA mutations in gastric and colon cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:1649-54.
14. Ogino S, Noshio K, Kirkner GJ, Shima K, Irahara N, Kure S, et al. PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1477-84.
15. Lee JW, Soung YH, Kim SY, Lee HW, Park WS, Nam SW, et al. PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2005;24:1477-80.
16. Bachman KE, Argani P, Samuels Y, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. *Cancer Biol Ther* 2004;3:772-5.
17. Campbell IG, Russell SE, Choong DY, Montgomery KG, Ciavarella ML, Hooi CS, et al. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res* 2004;64:7678-81.
18. Levine DA, Bogomolny F, Yee CJ, Lash A, Barakat RR, Borgen PI, et al. Frequent mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancers. *Clin Cancer Res* 2005;11:2875-8.
19. Noshio K, Kawasaki T, Ohnishi M, Suemoto Y, Kirkner GJ, Zepf D, et al. PIK3CA mutation in colorectal cancer: relationship with genetic and epigenetic alterations. *Neoplasia* 2008;10:534-41.
20. Zhao L, Vogt PK. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene* 2008;27:5486-96.
21. Huang CH, Mandelker D, Schmidt-Kittler O, Samuels Y, Velculescu VE, Kinzler KW, et al. The structure of a human p110alpha/p85alpha complex elucidates the effects of oncogenic PI3Kalpha mutations. *Science* 2007;318:1744-8.
22. Naguib A, Cooke JC, Happerfield L, Kerr L, Gay LJ, Luben R, et al. Alterations in PTEN and PIK3CA in colorectal cancers in the EPIC Norfolk study: associations with clinicopathological and dietary factors. *BMC Cancer* 2011;11:123.
23. Fariña Sarasqueta A, Zeestraten EC, van Wezel T, van Lijnschoten G, van Eijk R, Dekker JW, et al. PIK3CA kinase domain mutation identifies a subgroup of stage III colon cancer with poor prognosis. *Cell Oncol (Dordr)* 2011;34:523-31.
24. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-9.
25. Benvenuti S, Frattini M, Arena S, Zanon C, Cappelletti V, Coradini D, et al. PIK3CA cancer mutations display gender and tissue specificity patterns. *Hum Mutat* 2008;29:284-8.
26. Velho S, Moutinho C, Cirnes L, Albuquerque C, Hamelin R, Schmitt F, et al. BRAF, KRAS and PIK3CA mutations in colorectal serrated polyps and cancer: Primary or secondary genetic events in colorectal carcinogenesis? *BMC Cancer* 2008;8:255.
27. Barault L, Veyrie N, Jooste V, Lecorre D, Chapusot C, Ferraz JM, et al. Mutations in the RAS-MAPK, PI(3)K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *Int J Cancer* 2008;122:2255-9.
28. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, Veronese S, Nichelatti M, Artale S, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009;69:1851-7.
29. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-62.
30. Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1254-61.

ดัชนีผู้พิมพ์

วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 32 ฉบับที่ 1-4 2555

กฤติกา บุญมาก

- การเปรียบเทียบผลการตรวจหาและวิเคราะห์สายพันธุ์ของไวรัสฮิวแมนแพพพิวโลมาในเซลล์ปากมดลูกที่ผิดปกติ ด้วยวิธี Enzyme-Immunoassay และวิธี Reverse Line Blot Hybridization. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 111-122.

ไข่มุกด์ อู่อ่อน

- การประเมินผลการตรวจสุขภาพประจำปีของผู้มารับบริการ ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ปีที่ 32 ฉบับที่ 1 หน้า 15-24.

คณิงนิจ พงศ์ถาวรภมล

- ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้รอดชีวิตจากมะเร็งเต้านมหลังการรักษา 1 ปีขึ้นไป. ปีที่ 32 ฉบับที่ 1 หน้า 2-14.

จรัญญา งามขำ

- การเปรียบเทียบผลการตรวจหาและวิเคราะห์สายพันธุ์ของไวรัสฮิวแมนแพพพิวโลมาในเซลล์ปากมดลูกที่ผิดปกติ ด้วยวิธี Enzyme-Immunoassay และวิธี Reverse Line Blot Hybridization. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 111-122.

จิตรา ศิวรักษ์

- ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้รอดชีวิตจากมะเร็งเต้านมหลังการรักษา 1 ปีขึ้นไป. ปีที่ 32 ฉบับที่ 1 หน้า 2-14.

ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล

- อัตราเสี่ยงกระทบของการประกอบอาชีพต่อการเกิดโรคมะเร็งในประเทศไทย. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 83-91.

ชนินทร์ อภิภาณิชย์

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 158-164

ชุติมา ฉันทมิตรโสภาส

- ประสิทธิภาพการและวิธีการจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในศูนย์มะเร็ง จังหวัดชลบุรี. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 45-60.

दनัย ทิวาเวช

- จีโนมิกและโปรตีโอมิกกับโรคมะเร็ง. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 92-97.

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ hOGG1 (C1245G) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 123-129.
- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 158-164.

ดวงรัตน์ วัฒนกิจไกรเลิศ

- บัณฑิตทำนายคุณภาพชีวิตของผู้รอดชีวิตจากมะเร็งเต้านมหลังการรักษา 1 ปีขึ้นไป. ปีที่ 32 ฉบับที่ 1 หน้า 2-14.

ดุสิต วินัยชาติศักดิ์

- ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติก ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 142-150.

ถาวรรัฐ เรือนโรจน์รุ่ง

- การศึกษาย้อนหลังผลการส่งกลองลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 72-82.

เทียนแสง พันธุ์ศรี

- การเปรียบเทียบผลการตรวจหาและวิเคราะห์สายพันธุ์ของไวรัสฮิวแมนแพพพิวโลมาในเซลล์ปากมดลูกที่ผิดปกติ ด้วยวิธี Enzyme-Immunoassay และวิธี Reverse Line Blot Hybridization. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 111-122.

ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์

- ความหลากหลายของยีน Glutathione S-Transferase Omega 1 กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 151-157.

พิชญภา พิชะยะ

- ประสิทธิภาพอาการ และวิธีการจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในศูนย์มะเร็ง จังหวัดชลบุรี. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 45-60.

เพ็ญศรี แซ่หลี่

- ความหลากหลายของยีน Glutathione S-Transferase Omega 1 กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 151-157.

มัลลิกา มติโก

- การสะท้อนตัวตนจากใบบันทึกการสื่อสารของผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายที่ใส่ท่อช่วยหายใจในไอซียู. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 61-71.

ลาวัลย์ รักษาเวศ

- ประสิทธิภาพอาการ และวิธีการจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในศูนย์มะเร็ง จังหวัดชลบุรี. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 45-60.

วนิดา โชควาณิชย์พงษ์

- การประเมินผลการตรวจสุขภาพประจำปีของผู้มารับบริการที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ปีที่ 32 ฉบับที่ 1 หน้า 15-24.

วรรณภา อธิตะ

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ hOGG1 (C1245G) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกใน สตรีทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 123-129.

วันเฉลิม นันทวิทิตพงศ์

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 158-164.

วิชัย ปุริสา

- ความหลากหลายของยีน Glutathione S-Transferase Omega 1 กับพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 151-157.

ศิตกานต์ นัดพบสุข

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ hOGG1 (C1245G) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 123-129.

ศุภกร ไชศิริมงคล

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ hOGG1 (C1245G) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 123-129.

สมชาย ธนะสิทธิชัย

- ความหลากหลายของมะเร็งเต้านมชนิด Triple Negative. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 130-136.

สุธาสิณี อาษายุทธ์

- การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA กับกาเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 172-177.

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

- การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA กับกาเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 172-177.
- ความหลากหลายของยีน Glutathione S-Transferase Omega 1 กับพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 151-157.

สุเพ็ญพร อักษรวงศ์

- การแพ้ยา Oxaliplatin: กรณีศึกษาจากโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 104-110.

สุริยน อู่ยตระกูล

- การแพ้ยา Oxaliplatin: กรณีศึกษาจากโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 104-110.

เสาวลักษณ์ ดันติเจริญสิน

- ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้รอดชีวิตจากมะเร็งเต้านมหลังการรักษา 1 ปีขึ้นไป. ปีที่ 32 ฉบับที่ 1 หน้า 2-14.

เสาวลักษณ์ ไวพรธทา

- การสะท้อนตัวตนจากใบบันทึกการสื่อสารของผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายที่ใส่ท่อช่วยหายใจในไอซียู. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 61-71.

อดิศร เจษฎาปิยะวงศ์

- การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA กับกาเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 172-177.

อาดม ชัยวีระวัฒน์

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 158-164.

อาภรณ์ ดินาน

- ประสพการณ์อาการ และวิธีการจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในศูนย์มะเร็ง จังหวัดชลบุรี. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 45-60.

อารีย์ ประสิทธิพงษ์

- สารบ่งชี้มะเร็งรังไข่. ปีที่ 32 ฉบับที่ 1 หน้า 35-41.

AUTHOR INDEX

Thai Cancer J Vol. 31, No. 1-4, 2012

Anantnuch Sakapiboonnan

- Merkel Cell Carcinoma of the Vulva. Vol. 32 No. 4 page 165-171.

Julintorn Samran

- Primary Splenic Angiosarcoma with Thrombocytosis: a Case Report and Review of the Literature. Vol. 32 No. 1 page 25-34.

La-or Chompuk

- Primary Splenic Angiosarcoma with Thrombocytosis: a Case Report and Review of the Literature. Vol. 32 No. 1 page 25-34.

Saengduan Chindavijak

- Merkel Cell Carcinoma of the Vulva. Vol. 32 No. 4 page 165-171.

Sang Sri-ampai

- Primary Splenic Angiosarcoma with Thrombocytosis: a Case Report and Review of the Literature. Vol. 32 No. 1 page 25-34.

Tawee Thammasaranakul

- Primary Splenic Angiosarcoma with Thrombocytosis: a Case Report and Review of the Literature. Vol. 32 No. 1 page 25-34.

Vichitra Hemsrichart

- Merkel Cell Carcinoma of the Vulva. Vol. 32 No. 4 page 165-171.
-

ดัชนีชื่อเรื่อง

วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 32 ฉบับที่ 1-4 2555

การกลายพันธุ์ของยีน PIK3CA กับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

- อติศร เจษฎาปิยะวงศ์, สุธาสินี อาษาอายุทธ์, สุพันธ์ จรรย์าเลิศศักดิ์. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 172-177.

การประเมินผลการตรวจสุขภาพประจำปีของผู้มารับบริการที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

- ไช้มุกด์ คู่ออน, วณิดา ไช้ความณีชัยพงษ์. ปีที่ 32 ฉบับที่ 1 หน้า 15-24.

การเปรียบเทียบผลการตรวจหาและวิเคราะห์สายพันธุ์ของไวรัสฮีพามาเนปไฟวโลมาในเซลล์ปากมดลูกที่ผลิตปรกติด้วยวิธี Enzyme-Immunoassay และวิธี Reverse Line Blot Hybridization

- จริญญา งามขำ, กฤติกา บุญมาก, เทียนแสง พันธุ์ศรี. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 111-122.

การแพทย์ Oxaliplatin: กรณีศึกษาจากโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

- สุรียน อู่ยตระกูล, สุเพ็ญพร อักษรวงศ์. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 104-110.

การศึกษาย้อนหลังผลการส่งกลองลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ

- ท้าวรัฐ เรือนโรจน์รุ่ง. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 72-82.

การสะท้อนตัวตนจากไบบัตติกการสื่อสารของผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย ที่ใส่ท่อช่วยหายใจในไอซียู

- เสาวลักษณ์ ไหวพรรทา, มัลลิกา มัติโก. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 61-71.

ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน MDR1 (C3435T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม

- ดนัย ทิวาเวช, วันเฉลิม นันทวิจิตรพงศ์, อาคม ชัยวีระวัฒน์, ชนินทร์ อภิวาณิชย์. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 158-164.

ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ hOGG1 (C1245G) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย

- ศุภกร ไชศิริมงคล, วรณภา อธิติตะ, ศีตกานต์ นันทพบสุข, ดนัย ทิวาเวช. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 123-129.

ความหลากหลายของมะเร็งเต้านมชนิด Triple Negative

- สมชาย ณะสิทธิชัย. ปีที่ 32 ฉบับที่ 3 หน้า 130-136.

ความหลากหลายของยีน Glutathione S-Transferase Omega 1 กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

- สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, เพ็ญศรี แซ่หลี่, วิชัย บุริสา, ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 151-157.

จีโนมิกและโปรตีโอมิกกับโรคมะเร็ง

- ดนัย ทิวาเวช. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 92-97.

ประสบการณ์อาการ และวิธีการจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในศูนย์มะเร็ง จังหวัดชลบุรี

- ชุติมา ฉันทมิตรโอบาส, พิษญาภา พิษะยะ, ลาวัลย์ รักษาณาเวช, อภรณ์ ดินาน. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 45-60.

ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้รอดชีวิตจากมะเร็งเต้านมหลังการรักษา 1 ปีขึ้นไป

- จิตรา ศิวรักษ์, คณิงนิจ พงศ์ถาวรภมล, ดวงรัตน์ วัฒนกิจไกรเลิศ, เสาวลักษณ์ ตันติเจริญสิน. ปีที่ 32 ฉบับที่ 1 หน้า 2-14.

ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิดอนาพลาสติกในโรงพยาบาลมหาราชชนนครราชสีมา

- ดุสิต วินัยชาติศักดิ์. ปีที่ 32 ฉบับที่ 4 หน้า 142-150.

สารบ่งชี้มะเร็งรังไข่

- อารีย์ ประสิทธิ์พยงศ์. ปีที่ 32 ฉบับที่ 1 หน้า 35-41.

อัตราเสี่ยงกระทบของการประกอบอาชีพต่อการเกิดโรคมะเร็งในประเทศไทย

- ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล. ปีที่ 32 ฉบับที่ 2 หน้า 83-91.

TITLE INDEX

Thai Cancer J Vol. 32, No. 1-4, 2012

Merkel Cell Carcinoma of the Vulva

- Anantnuch Sakapiboonnan, Saengduan Chindavijak, Vichitra Hemsrichart. Vol. 32 No. 4 page 165-171.

Primary Splenic Angiosarcoma with Thrombocytosis: a Case Report and Review of the Literature

- La-or Chompuk, Julintorn Samran, Sang Sri-ampai, Tawee Thammasaranakul. Vol. 32 No. 1 page 25-34.

คำแนะนำการส่งต้นฉบับ

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการหรือเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็งเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารนี้ สำหรับบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือว่าเป็นลิขสิทธิ์ของวารสารโรคมะเร็ง และเป็นผลงานวิชาการหรือวิจัยของคณะผู้เขียนไม่ใช่ความคิดเห็นของบรรณาธิการหรือผู้จัดทำขอให้ผู้นิพนธ์ส่งต้นฉบับที่จัดเตรียมถูกต้องตามคำแนะนำในเอกสารนี้มายังบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 หรือทาง E-mail: nci_journal@hotmail.com

ประเภทของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

ควรเขียนลำดับเป็นข้อๆ ได้แก่ บทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำสั้นๆ (เหตุผลที่ทำการศึกษานี้ รวมทั้งวัตถุประสงค์) วัสดุและวิธีการ ผลการศึกษา วิจาร์ณ สรุปลง กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษ และภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุปลง และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทพินิจวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ รวบรวมสิ่งตรวจพบใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

การเตรียมต้นฉบับ

- บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ที่ใด
- บทความที่พิมพ์รับทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยควรหลีกเลี่ยงคำภาษาอังกฤษ ยกเว้นในกรณีจำเป็นเท่านั้น พยายามไม่ใช่คำย่อ นอกจากคำที่ยอมรับกันโดยทั่วไป
- บทคัดย่อ ให้ย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษไม่ว่าเนื้อเรื่องจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ และมีคำสำคัญ (Key words) ด้วย
- ชื่อเรื่องและชื่อผู้เขียน ต้องมีทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ พร้อมด้วยสถาบันที่ทำงาน (ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ) และระบุผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ (corresponding author)
- ต้นฉบับต้องพิมพ์อย่างชัดเจนมีระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่อง พิมพ์หน้าเดียวในกระดาษ A4 โดยพิมพ์ห่างจากขอบทุกด้าน 1 นิ้ว โดยตลอด และ ใส่เลขหน้าทางมุมขวาบน
- ภาพประกอบ ถ้าเป็นภาพใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสเตอร์ ผิวนำเรียบเป็นมัน หรือพิมพ์จากคอมพิวเตอร์โดยใช้เครื่องพิมพ์เลเซอร์ ใหญ่กว่าขนาดที่จะตีพิมพ์เพื่อให้ได้ภาพชัดเจน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น
- ตาราง พิมพ์แยกต่างหากโดยมีหัวข้อ (title) และเชิงอรรถ (foot note) พร้อมทั้งอธิบายตัวย่อในตารางตลอดจนบอกนัยสำคัญทางสถิติอย่างครบถ้วน

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ ให้กำกับการอ้างด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิง จะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การเขียนเอกสารอ้างอิง

8.1 จาการวารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยชื่อผู้แต่ง (ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคน แต่ถ้ามี 7 คนขึ้นไป ให้ใส่เพียง 6 ชื่อแรก แล้วเติม et al.) ชื่อเต็มของบทความ ชื่อยอวารสาร (ใช้ตาม Index Medicus) ปีที่พิมพ์; ปีที่:หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

วารสารภาษาไทย ให้เขียนแบบเดียวกับภาษาอังกฤษ เว้นแต่ชื่อผู้เขียนใช้ชื่อเต็มโดยใส่ชื่อตัวก่อนแล้วตามด้วยนามสกุลและใช้ปี พ.ศ.

ตัวอย่าง

1. Chariyalertsak S, Sirikulchayanonta V, Mayer D, Kopp-Schneider A, Fuerstenberger G, Marks F, et al. Aberrant cyclooxygenase isozyme expression in human intrahepatic cholangio carcinoma. Gut 2001;48:80-6.

2. สุพันธ์ จริยาเลิศศักดิ์, พงษ์กิตติ วิสุฎภกร, สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์. Proliferating Cell Nuclear Antigen ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: บทบาทในการพยากรณ์โรค.วารสารโรคมะเร็ง 2542;25:1-6.

8.2 จากหนังสือและโมโนกราฟอย่างอื่น

8.2.1 ผู้นิพนธ์เป็นบุคคล ตัวอย่างเช่น

Getzen TE. Health economics: fundamental of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

8.2.2 บรรณานิการ ผู้รวบรวม ประพันธ์ที่เป็นผู้นิพนธ์ ตัวอย่างเช่น

Millares M, editor. Applied drug information: strategies for information management. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc.; 1998.

8.2.3 บทหนึ่งในหนังสือหรือตำรา ตัวอย่างเช่น

Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN:Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

8.2.4 หนังสือที่เป็นชุด (series) ตัวอย่างเช่น Bennett GL, Horuk R. Iodination of chemokines for use in receptor binding analysis. In:Horuk R, editor. Chemokine receptors. New York: Academic Press; 1997. p. 134-48. (Methods in enzymology; vol 288).

หมายเหตุ : Chemokine receptors = ชื่อหนังสือ
Methods in enzymology = ชื่อหัวข้อเรื่อง
ของ series

8.2.5 หนังสือ proceeding ของการประชุม ตัวอย่างเช่น

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

8.2.6 เอกสารหรือแหล่งข้อมูลอื่น
เรื่องจาก หนังสือพิมพ์ ตัวอย่างเช่น Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution : study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A: 3 (col.5).

เรื่องจากวารสารใน internet ตัวอย่างเช่น Laporte RE, Marler E, Akazawa S, Sauer F. The death of biomedical journals. BMJ [serial online]. 1995;310:1387-90. Available from: <http://www.bmj.com/bmj/archive/6991ed2.htm>. Accessed September 26, 1996.

เรื่องจาก web site ตัวอย่างเช่น Health on the net foundation. Health on the net foundation code of conduct (HONcode) for medical and health web sites. Available at : <http://www.hon.ch/conduct.html>. Accessed June 30, 1998.

หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณา ในวารสารโรคมะเร็ง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....ตำแหน่ง.....

ในนามของ.....เลขที่.....ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

มีความประสงค์ลงโฆษณาในวารสารโรคมะเร็ง

- | | | | |
|--------------------------|-----------|-------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 1 | เดือน มกราคม - มีนาคม | ปีที่..... |
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 2 | เดือน เมษายน - มิถุนายน | ปีที่..... |
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 3 | เดือน กรกฎาคม - กันยายน | ปีที่..... |
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 4 | เดือน ตุลาคม - ธันวาคม | ปีที่..... |

รวม.....ฉบับ

โดยลงโฆษณาในลักษณะ

- | | | |
|--------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์เนื้อใน 1/2 หน้า | อัตรา 5,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์เนื้อในเต็มหน้า | อัตรา 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านใน 1/2 หน้า | อัตรา 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านในเต็มหน้า | อัตรา 20,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านนอกเต็มหน้า | อัตรา 35,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | ใบแทรก | อัตรา 6,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์สี จ่ายค่าเพลทและค่าพิมพ์เพิ่ม | 10,000 บาท |

รวมเป็นเงินทั้งสิ้นจำนวน.....บาท

ตัวอักษร (.....) บาท

ลงนาม.....ผู้สั่งโฆษณา

(.....)

หมายเหตุ

ถ้าลงโฆษณาทั้งปี (4 ฉบับ) จะลดค่าโฆษณาให้ 10 %

ส่งอาร์ตเวิร์ค / ข้อความโฆษณาทาง E-mail : nci_journal@hotmail.com

การชำระค่าโฆษณา ให้เขียนเช็คสั่งจ่ายในนาม "มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ"



วารสารโรคมะเร็ง

กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิก

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารโรคมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....

ในนาม ส่วนราชการ/ บริษัท/ ส่วนตัว.....

ที่อยู่เลขที่.....ตรอก/ซอย.....แขวง.....

เขต.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

E-mail.....

มีความประสงค์สมัครสมาชิกในวารสารโรคมะเร็ง

ปีที่ 32 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2555) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

ปีที่ 33 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2556) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

พร้อมกันนี้ได้จัดส่งเงินจำนวนบาท (.....) ตัวอักษร

โดยโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบัติ

เลขที่บัญชี 026-2-27518-2 ชื่อบัญชี มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

ขอแสดงความนับถือ

ลงนาม.....

(.....)

หมายเหตุ: โปรดส่งสำเนาการโอนเงินผ่านธนาคารพร้อมใบสมัครสมาชิกมายังโทรสาร 02-644-9097

หรือส่งเอกสารทางไปรษณีย์โดยนำส่ง กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6

เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400