

ปีที่ 38 ฉบับที่ 2
เมษายน-มิถุนายน 2561

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ผลของแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม
- การปนเปื้อนอะฟลาทอกซินบนพืชผักในตลาดสดเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล
- การคัดแยกเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารของผู้ป่วย

บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

- เนื้ออกเยื่อぶต่อมโตมัส: การจำแนกทางพยาธิวิทยา การพยากรณ์โรคและการแบ่งระยะของเนื้ออก

Vol. 38 No. 2
April-June 2018

ISSN 0125-2038



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการ

ธีรวุฒิ คุหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

จรัญญา งามขำ

ศุภีพร แสงกระจ่าง

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

อารีย์ ประสิทธิ์พิพงค์

คณะบรรณาธิการ

กิติศักดิ์ เทพสุวรรณ

กวิญ ลีละวัฒน์

दनัย ทิวาเวช

ถวิล กลิ่นวิมล

ธนเดช สินธุเสก

ธนุ ลอบันดิศ

ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

ประติรพ ปุณโณทก

ปัญญารัตน์ ลากวงศ์วัฒนา

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

วิสิทธิ์ สุภครพงษ์กุล

วีรวุฒิ อิมสำรวจ

วิชิต อภรณ์วิรัตน์

วุฒิ สุเมธโชติเมธา

วสันต์ ลีนะสมิต

สมเกียรติ ลลิตวงศา

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

สมชาย ณะสิทธิชัย

สุดสวาท เลหาวินิจ

สุพล มโนรมณ์

สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

อนันต์ กรลักษ์ณ์

อาคม ชัยวีระวัฒน์นะ

อรรช เยี่ยมอารีรัตน์

อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

พิมพ์ที่ บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถ.จรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700 โทร. 0-2424-8715 แฟกซ์. 0-2879-7082



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

Editor-in-Chief

Thiravud Khuhaprema

Assistant Editors

Jarunya Ngamkham

Suleeporn Sangrajrang

Sunanta Chariyalertsak

Aree Prasitthipayong

Editorial Board

Kitisak Thepsuwan

Kawin Leelawat

Danai Tiwawech

Tawin Klinvimol

Tanadej Sinthusake

Dhanoo Lawbundis

Prasert Lertsanguansinchai

Pratirop Poonotoke

Punyarat Lapvongwatana

Petcharin Srivatanakul

Vajarabhongsa Bhuddisawasdi

Wisit Supakarapongkul

Weerawut Imsamran

Vichit Arpornwirat

Wutthi Sumetchotimaytha

Vasant Linasmita

Somkiat Lalitwongsa

Somjin Chindavijak

Somchai Thanasitthichai

Sudsawat Laohavinij

Suphon Manoromana

Suwat Chariyalertsak

Anant Karalak

Arkom Chaiwerawattana

Orachorn Aimarreerat

Attasit Srisubat

KOSIT PRESS COMPANY LIMITED

373 Charansanitwong Rd., Bang-ow, Bangplad, Bangkok 10700 Tel. 0-2424-8715 Fax : 0-2879-7082



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



- วัตถุประสงค์** เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง และอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง
- สำนักงาน** สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2202-6800 ต่อ 2205
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 (มกราคม-มีนาคม,
เมษายน-มิถุนายน, กรกฎาคม-กันยายน, ตุลาคม-ธันวาคม)
- การส่งต้นฉบับ** บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2202-6800 ต่อ 2205
โทรสาร 0-2644-9097
E - mail : thaicancerj@gmail.com



สารบัญ Content

ปีที่ 38 ฉบับที่ 2

เมษายน-มิถุนายน 2561

	หน้า
นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)	
ผลของแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม ศรียรัตน์ มากมาย, พรรณี สิทธิโน, สีดา พรหมรินทร์	45
การปนเปื้อนอะฟลาทอกซินบนเชียงใหม่ในตลาดสดเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล รังษิณพดล โถทอง, บัทยา พลอยสว่าง, โสภิตตรา สมหารวงศ์, วนิตา ศิริทล้า, ศุสึพร แสงกระจ่าง	57
การตัดแยกเชื้อ <i>Helicobacter pylori</i> จากชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารของผู้ป่วย กัณฑ์กนิษฐ สุริยะจันทร์, สมชาย ธนะสิทธิชัย, หทัยวรรณ ม่วงตาด, สายป่าน ขุนภักดี, ชญาณิษฐ ศิริไสย, วรพงศ์ อนุพงศ์อ่อนนัณฑ์, โสฬส อนุชปรีดา, ชินกร นารัตน์	66
บทพินิจวิชาการ (Review Articles)	
เนื้องอกเยื่อぶต่อมไทมัส: การจำแนกทางพยาธิวิทยา การพยากรณ์โรคและ การแบ่งระยะของเนื้องอก พีรยุทธ สิทธิไชยากุล	75
คำแนะนำการส่งต้นฉบับ	93

ผลของแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านในผู้ป่วย มะเร็งตับระยะลุกลาม

ศรียรัตน์ มากมาย¹
พรรณี สิทธิโน¹
ลีดา พรหมรินทร์²

บทคัดย่อ การได้เสียชีวิตอย่างสงบที่บ้านมักเป็นความปรารถนาของผู้ป่วยระยะสุดท้าย การช่วยให้ผู้ป่วยได้ใช้ชีวิตในวาระสุดท้ายในสถานที่ที่ต้องการเป็นภารกิจสำคัญของการดูแลแบบประคับประคองที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในเวลาที่เหลืออยู่ การวิจัยกึ่งทดลองนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามต่อการเสียชีวิตที่บ้านและการใช้บริการสุขภาพในระยะท้ายของชีวิต ประยุกต์แนวคิดการดูแลแบบประคับประคองในชุมชนและการดูแลผู้ป่วยระยะท้ายที่บ้านเพื่อให้ผู้ป่วยได้ใช้เวลาในวาระสุดท้ายที่บ้าน ตามที่ผู้ป่วยต้องการ กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลแพ่ง จำนวน 267 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มทดลองจำนวน 131 ราย ได้รับการรักษาตามระบบปกติของโรงพยาบาลและได้รับแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านที่ประกอบด้วยการจัดการอาการและการสนับสนุนครอบครัวอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 12 เดือน และกลุ่มเปรียบเทียบจำนวน 136 ราย ได้รับการรักษาตามระบบปกติของโรงพยาบาล รวบรวมข้อมูลหลังการทดลองจากเวชระเบียนผู้ป่วย ผลการศึกษาพบว่าหลังการทดลองกลุ่มทดลองมีอัตราการเสียชีวิตที่บ้านมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ ($P < 0.001$) โดยสามเดือนสุดท้ายก่อนเสียชีวิตกลุ่มทดลองมารับบริการที่แผนกฉุกเฉินเข้ารักษาในโรงพยาบาล และมีจำนวนวันนอนโรงพยาบาลเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ ($P < 0.001$) จึงกล่าวได้ว่าแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตที่บ้าน และลดการใช้บริการสุขภาพในโรงพยาบาล สมควรสนับสนุนให้มีการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านเกิดขึ้นในระบบบริการสุขภาพปฐมภูมิ (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:45-56)

คำสำคัญ: การดูแลแบบประคับประคองที่บ้าน ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม คุณภาพชีวิต

¹กลุ่มงานเวชกรรมสังคม ²กลุ่มการพยาบาล โรงพยาบาลแพ่ง

Effectiveness of Palliative Home Care in Patients with Advanced Liver Cancer

by Srirat Makmai¹, Punnee Sittino¹, Seeda Promrin²

¹Department of Social Medicine, ²Department of Nursing, Phrae Hospital

Abstract A good death at home is preferred by most terminally ill patients. Helping terminally ill patients to spend their lives in the place they prefer is an important part of palliative care because of its positive effects on patients' quality of life. This quasi-experimental study investigated the effects of a palliative homecare protocol among advanced liver cancer patients for their deaths at home and hospital utilization. The samples were 267 advanced liver-cancer patients at Phrae Hospital. The sample was divided in 2 groups--131 patients in the experimental group, and 136 in the control group. The experimental group received normal hospital care and underwent the program protocol for 12 months. The palliative homecare protocol comprised two parts; symptom management and family support. The control group received normal hospital care. After the experiment, data were collected from medical records and analyzed. The results showed that the home death rate among the experimental group was significantly higher than the comparison group ($P<0.001$). In addition, in the last three months of life, the experimental group had fewer emergency department visits, fewer unexpected hospital admissions, and fewer hospital days ($P<0.001$). It was concluded that the palliative homecare protocol can promote home deaths and reduce hospital utilization among advanced liver-cancer patients. Therefore, a palliative homecare program should be implemented among primary healthcare services. (*Thai Cancer J 2018;38:45-56*)

Keywords: palliative home care, advanced liver cancer, quality of life

บทนำ

มะเร็งตับเป็นสาเหตุหนึ่งของการเสียชีวิตที่มากที่สุดในประเทศไทย¹ ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตสูง จึงจำเป็นต้องได้รับการดูแลต่อเนื่องจนถึงวาระสุดท้ายของชีวิต แพทย์มักมุ่งเน้นแต่การรักษาตัวโรค เมื่อโรคอยู่ในระยะที่เกินกว่าจะรักษาได้หรืออยู่ในระยะใกล้จะเสียชีวิต แพทย์จึงหันมาหาการรักษาแบบประคับประคอง ทำให้ผู้ป่วยและครอบครัวทุกข์ทรมาน สร้างภาระและเกิดการรักษาที่ไม่ก่อเกิดประโยชน์ มีข้อมูลว่าประเทศไทยมีค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามที่เสียชีวิตในโรงพยาบาลสูงกว่าค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยที่เสียชีวิตที่บ้านถึง 2 เท่า นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ดูแลแบบประคับประคองมีค่าใช้จ่ายในการรักษาน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตามปกติ² การศึกษาส่วนใหญ่

พบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่อยู่ในระยะท้ายมักไม่ได้รับการจัดการอาการที่ดี รวมถึงไม่ได้รับการตอบสนองต่อความต้องการด้านสังคมและจิตวิญญาณ ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญในผู้ป่วยระยะท้าย การรักษาโดยวิธีประคับประคองเป็นวิธีที่ปลอดภัยและเหมาะสม สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ การดูแลแบบประคับประคองเป็นการดูแลแบบองค์รวมที่ตอบสนองต่อความต้องการของผู้ป่วยและครอบครัวในทุกมิติ

การศึกษาจำนวนมากพบว่า การดูแลแบบประคับประคองช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต หลักเล็งการรักษาที่รุกรานและช่วยประหยัดรายจ่ายของระบบสุขภาพ^{3,4} การดูแลแบบประคับประคองที่บ้านเป็นทางเลือกหนึ่งของผู้ป่วยที่อยู่ในระยะท้ายของชีวิตที่ต้องการจะใช้ชีวิตช่วงสุดท้ายที่บ้าน การได้เสียชีวิตในสถานที่ที่ผู้ป่วย

ต้องการเป็นภารกิจสำคัญของการดูแลแบบประคับประคอง มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในเวลาที่เหลืออยู่ ผู้ป่วยระยะสุดท้ายเมื่อรับรู้สภาวะโรค มักเลือกการรักษาที่ไม่รุกราน รวมถึงการได้อยู่ในสถานที่ที่คุ้นเคย โรงพยาบาลมักเป็นสถานที่ที่ผู้ป่วยไม่ต้องการอยู่ ความต้องการเสียชีวิตที่บ้านมีสัดส่วนที่มากขึ้น แสดงถึงความต้องการทางจิตใจที่ต้องการจะใช้ชีวิตช่วงสุดท้ายที่บ้าน หากมีระบบการดูแลที่ดี ผู้ป่วยที่เสียชีวิตที่บ้านมีคุณภาพชีวิตดีกว่าและครอบครัวมีความพึงพอใจมากกว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตที่โรงพยาบาล โดยผู้ป่วยจะมีโอกาสเสียชีวิตในที่ที่ต้องการได้ง่ายขึ้น หากสามารถเข้าถึงระบบดูแลในช่วงท้ายของชีวิต และได้รับการสนับสนุนจากครอบครัวและระบบสุขภาพ⁵

การดูแลผู้ป่วยระยะสุดท้ายของชีวิตด้วยรูปแบบประคับประคองมีในประเทศไทยมาระยะหนึ่ง แต่ไม่มีแบบแผนที่ชัดเจนสำหรับการดูแลแบบประคับประคองที่บ้าน ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามต่อการได้เสียชีวิตที่บ้านตามความต้องการของผู้ป่วยและการใช้บริการสุขภาพในโรงพยาบาล เพื่อนำไปสู่การพัฒนากระบวนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง (quasi-experimental research) แบบสองกลุ่มตัวอย่าง วัดผลหลังการทดลอง (two-group posttest design) โดยกลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลาม อายุ

ตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ทั้งชายและหญิงที่มาใช้บริการที่โรงพยาบาลแพ่ง และมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกคือ มีระดับสมรรถนะของร่างกาย (Palliative Performance Scale) $\leq 50\%$ มีผู้ดูแลและสามารถสื่อสารได้ สำหรับกลุ่มตัวอย่างที่ต้องคัดออกหรือให้หยุดเข้าร่วมวิจัย คือ ระหว่างการวิจัยผู้ป่วยมีการย้ายภูมิลำเนาไปอยู่ต่างจังหวัด หรือขอถอนตัวออกจากการวิจัย การวิจัยครั้งนี้คำนวณขนาดตัวอย่างด้วยสูตรการเปรียบเทียบสัดส่วนของกลุ่มตัวอย่างสองกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน⁶ โดยนำค่าสัดส่วนการเสียชีวิตที่บ้านของผู้ป่วยมะเร็งตับจากผลการศึกษานำร่องของศูนย์ดูแลแบบประคับประคองโรงพยาบาลแพ่งในปี พ.ศ. 2559 มาแทนค่าสูตร ทำให้ได้ขนาดตัวอย่างสำหรับการวิจัยครั้งนี้อย่างน้อยกลุ่มละ 115 ราย เพื่อป้องกันกลุ่มตัวอย่างที่อาจออกจากการวิจัย ในระหว่างการศึกษาร้อยละ 20 จึงเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างอีกกลุ่มละ 23 ราย ดังนั้นขนาดกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยนี้ทั้งหมดเท่ากับ 276 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง กลุ่มละ 138 ราย

กลุ่มทดลองได้รับแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านร่วมกับการดูแลตามระบบปกติ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ใช้เปรียบเทียบได้รับการดูแลตามระบบปกติของโรงพยาบาลแพ่ง การวิจัยนี้ดำเนินการภายหลังจากได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลแพ่ง เอกสารรับรองเลขที่ 11/2560

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ดำเนินการวิจัย ประกอบด้วย แผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้าน ประกอบด้วย

กิจกรรม 2 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 กระบวนการดูแลที่ศูนย์ดูแลแบบประคับประคอง โรงพยาบาลแพ้ว ส่วนที่ 2 ได้แก่ กระบวนการดูแลผู้ป่วยและครอบครัว ที่บ้านให้การดูแลด้านการจัดการอาการรบกวนและด้านการสนับสนุนผู้ป่วยและครอบครัว

เครื่องมือในการเก็บรวบรวมข้อมูลประกอบด้วยแบบบันทึกข้อมูลคุณลักษณะส่วนบุคคล และแบบบันทึกข้อมูลการเจ็บป่วยและการรักษาของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ข้อมูลระดับสมรรถนะของร่างกาย ข้อมูลอาการรบกวน ข้อมูลกิจกรรมการดูแลที่ทีมสุขภาพให้บริการที่บ้าน ข้อมูลการมารับบริการที่แผนกฉุกเฉิน ข้อมูลการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ข้อมูลการเสียชีวิตและสถานที่เสียชีวิต

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามที่มารับบริการ ณ โรงพยาบาลแพ้ว ปี พ.ศ. 2560 เป็นผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยจำนวน 276 ราย โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจากเวชระเบียนจำนวน 138 รายเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ และกลุ่มตัวอย่างที่มารับการรักษาที่ศูนย์ดูแลแบบประคับประคองจำนวน 138 รายเป็นกลุ่มทดลอง ใช้วิธีการจับคู่ (matching) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มให้มีความคล้ายคลึงกันในประเด็นที่มีผลต่อการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านของผู้ป่วย ดำเนินการเก็บข้อมูลการทดลองในกลุ่มเปรียบเทียบพร้อมกับการเก็บข้อมูลการทดลองในกลุ่มทดลอง ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 12 เดือนนับตั้งแต่เข้าร่วมการทดลอง ภายหลังเสร็จสิ้นการทดลอง เหลือกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย 267 ราย

แบ่งเป็น กลุ่มควบคุม 136 ราย และกลุ่มทดลอง 131 ราย เก็บรวบรวมข้อมูลหลังการทดลองเกี่ยวกับสถานที่เสียชีวิต การมาใช้บริการที่แผนกฉุกเฉิน การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากเวชระเบียนของโรงพยาบาล

กลุ่มเปรียบเทียบ ผู้วิจัยขออนุญาตทำการศึกษาและได้รับการพิจารณาเห็นชอบจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลแพ้ว ทำการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่เข้าเกณฑ์จากเวชระเบียนผู้ป่วย โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาตามระบบปกติของโรงพยาบาลคือ ผู้ป่วยมาพบแพทย์ที่แผนกผู้ป่วยนอกหรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และผู้ป่วยได้รับการนัดหมายให้มาพบแพทย์เพื่อรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาล

กลุ่มทดลอง ผู้วิจัยพบผู้ป่วยกลุ่มทดลองเพื่อขอการยินยอมตนเข้าร่วมการวิจัย ผู้ป่วยมารับการรักษาตามระบบปกติของโรงพยาบาลคือ ผู้ป่วยมาพบแพทย์ที่แผนกผู้ป่วยนอกหรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และผู้ป่วยได้รับการนัดหมายให้มาพบแพทย์เพื่อรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาล ร่วมกับได้รับการดูแลแบบประคับประคองติดตามดูแลอย่างต่อเนื่องที่บ้าน

การดูแลแบบประคับประคองที่บ้าน ประกอบด้วย

1. ทีมสหสาขาที่ผ่านการอบรมการดูแลแบบประคับประคองจำนวน 2 ทีม คือ ทีมหลักโรงพยาบาลแพ้ว ประกอบด้วยแพทย์ 2 คน พยาบาล 2 คน เภสัชกร ชุมชน 1 คน ให้การดูแลผู้ป่วยจากโรงพยาบาลแพ้ว และส่งต่อการรักษาไปยังทีมเครือข่ายโรงพยาบาลชุมชน มีหน้าที่ให้คำปรึกษาแก่ทีมเครือข่ายโรงพยาบาลชุมชน ในการดูแลผู้ป่วยที่บ้าน ทีมรองเป็นทีมสหสาขา

เครือข่ายในโรงพยาบาลชุมชน ประกอบด้วย แพทย์ 1 คน พยาบาล 1 คน เภสัชกรชุมชน 1 คน ให้การดูแลผู้ป่วย ต่อเนื่องที่บ้าน

2. แผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้าน ประยุกต์จากการดูแลแบบประคับประคองในชุมชน⁷ และการดูแลผู้ป่วยระยะท้ายที่บ้าน⁸ ประกอบด้วย กระบวนการดูแล 2 ส่วน

ส่วนที่ 1 กระบวนการดูแลที่ศูนย์ดูแลแบบ ประคับประคอง โรงพยาบาลแพรว ดำเนินการโดยทีม ผู้จัดการ การดูแลแบบประคับประคอง มีกิจกรรมดังนี้

- ทบทวนและทำความเข้าใจแผนการดูแลผู้ป่วย การวางแผนการดูแลล่วงหน้าที่ทำร่วมกัน ระหว่างผู้ป่วย แพทย์เจ้าของไข้ และทีมดูแลแบบ ประคับประคองที่บ้าน

- วางแผนจำหน่ายผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยในเพื่อเตรียมความพร้อมแก่ผู้ป่วย และครอบครัวก่อนกลับบ้าน

- ทบทวนประวัติการเจ็บป่วย ประเมินสมรรถนะของผู้ป่วยโดยใช้ Palliative Performance Score V.2 ฉบับภาษาไทย ประเมินอาการรบกวน โดยใช้ Edmonton Symptom Assessment System

- ส่งข้อมูลผู้ป่วยและแผนการดูแลรักษา ต่อเนื่องที่บ้านแก่ทีมสหสาขาเครือข่ายการดูแลแบบ ประคับประคองในพื้นที่ที่ผู้ป่วยมีภูมิลำเนาอยู่ ผ่านระบบเยี่ยมบ้าน

ส่วนที่ 2 กระบวนการดูแลผู้ป่วยและครอบครัวที่บ้าน ดำเนินการโดยทีมสหสาขาเครือข่ายการดูแลแบบประคับประคองในชุมชน ติดตามให้การดูแลผู้ป่วยที่บ้านโดยกำหนดให้มีการดูแลผู้ป่วยที่บ้านภายใน 7 วัน

นับจากวันที่ได้รับข้อมูลผ่านระบบเยี่ยมบ้าน หากเป็นกรณีเร่งด่วนจะมีการประสานงานผ่านระบบโทรศัพท์ และกำหนดให้มีการติดตามดูแลผู้ป่วยที่บ้านภายใน 1-2 วันนับจากวันที่ได้รับข้อมูล กำหนดเวลาเยี่ยม ครั้งละประมาณ 1 ชั่วโมง ให้การดูแลครอบคลุมใน 2 ประเด็นคือ การจัดการอาการรบกวนและการสนับสนุนครอบครัวผู้ป่วย

การเยี่ยมบ้านประกอบด้วย 3 ขั้นตอน

ขั้นตอนก่อนเยี่ยมบ้าน ประกอบด้วย

- นัดหมายผู้ป่วยและครอบครัวล่วงหน้า และสอบถามข้อมูลเพิ่มเติมถึงอาการที่เปลี่ยนแปลงเพื่อนำมาประกอบการวางแผนเยี่ยมและเตรียมทีมเยี่ยม
- ทบทวนประวัติการเจ็บป่วย การรักษา การบริหารยาที่ได้รับล่าสุด

- เตรียมกระเป๋าเยี่ยมบ้าน อุปกรณ์และยาที่จำเป็นสำหรับจัดการอาการรบกวน เช่น ยาและอุปกรณ์การให้ยาทางชั้นใต้ผิวหนังสำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในระยะใกล้เสียชีวิต

- เตรียมเอกสารที่จำเป็น เช่น ใบส่งตัว ใบส่งยา ใบรับรองแพทย์

ขั้นตอนขณะเยี่ยมบ้านดังนี้

การเยี่ยมเพื่อจัดการอาการรบกวน มีกิจกรรม ดังนี้

- วัดสัญญาณชีพ ได้แก่ ความดันโลหิต อุณหภูมิ อัตราการหายใจ ชีพจร

- ประเมินสมรรถนะของผู้ป่วยโดย Palliative Performance Score V.2 ฉบับภาษาไทย

- ประเมินอาการรบกวนโดยใช้ Edmonton Symptom Assessment System ฉบับภาษาไทย

- ดำเนินการแก้ไขและจัดการปัญหาที่ตรวจพบทันที กรณีมีปัญหาฉุกเฉินและไม่ดีขึ้นภายใน 72 ชั่วโมง ทีมสหสาขาติดตามเยี่ยมประเมินอาการซ้ำและดำเนินการแก้ไขปัญหา เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยไม่ต้องมารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินหรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยไม่มีความจำเป็น หากไม่สามารถจัดการอาการรบกวนให้ผู้ป่วยที่บ้านได้ ผู้ป่วยจะได้รับประสานการส่งต่อให้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

- ทบทวนการใช้ยาและผลข้างเคียงของยา และแนะนำการใช้ยาเพื่อจัดการอาการรบกวนให้กับผู้ดูแล

- เปลี่ยนอุปกรณ์ติดตัวผู้ป่วยเมื่อครบกำหนดเวลา เช่น สายสวนปัสสาวะ

การเยี่ยมเพื่อสนับสนุนครอบครัวและผู้ดูแล

- สวดมนต์และให้ญาติฝึกปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยที่บ้าน เช่น การทำแผล การจัดการความปวด

- ประชุมครอบครัว ให้ความรู้และข้อมูลที่จำเป็น เช่น พยากรณ์โรค แผนการจัดการอาการเตรียมความพร้อมให้ผู้ป่วยและครอบครัวถ้าประเมินได้ว่าอยู่ในระยะใกล้เสียชีวิต ทบทวนการวางแผนดูแลล่วงหน้า ความต้องการของผู้ป่วยและครอบครัวเกี่ยวกับสถานที่ที่ต้องการให้การดูแลผู้ป่วยในระยะสุดท้ายของชีวิต ความต้องการในการช่วยฟื้นคืนชีพ และการใช้อุปกรณ์พุงซีฟ

ขั้นตอนหลังการเยี่ยมบ้าน

- สรุปผลที่ได้จากการเยี่ยมบ้านและวางแผนการดูแลต่อเนื่องร่วมกับครอบครัว

- บันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์มการเยี่ยมบ้าน

- มีช่องทางให้ผู้ป่วยและครอบครัวขอรับคำ

ปรึกษาทางโทรศัพท์ตลอด 24 ชั่วโมง

- กำหนดวันนัดหมายเพื่อติดตามผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอเป็นระยะ หน้าที่ของการติดตามเยี่ยมผู้ป่วยที่บ้านขึ้นกับระดับสมรรถนะของร่างกาย (Palliative Performance Scale) ของผู้ป่วย ถ้าระดับสมรรถนะของร่างกาย >40 % ติดตามดูแลที่บ้านทุก 4 สัปดาห์ ระดับสมรรถนะของร่างกาย = 30 % ติดตามดูแลที่บ้านทุกสัปดาห์นาน 3 สัปดาห์ ถ้าอาการคงตัวเปลี่ยนเป็นติดตามดูแลที่บ้านทุก 4 สัปดาห์ และระดับสมรรถนะของร่างกาย <20 % ติดตามดูแลที่บ้านทุกสัปดาห์/ทุกวันตามความจำเป็น

การวิเคราะห์ข้อมูล

ในการศึกษานี้วิเคราะห์ข้อมูลคุณลักษณะส่วนบุคคล การเจ็บป่วย ระดับสมรรถนะของร่างกาย และกิจกรรมที่ให้บริการขณะให้การดูแลที่บ้านด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ทดสอบความแตกต่างของคุณลักษณะส่วนบุคคลระหว่างสองกลุ่มและวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของสถานที่เสียชีวิต การมารับบริการที่แผนกฉุกเฉิน การเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล ด้วยสถิติไควสแควร์ independent's t-test และ Wilcoxon's rank test ทั้งนี้ได้ตรวจสอบการกระจายแบบปกติของตัวแปรทั้ง 3 ตัวแปร ด้วยสถิติ Kolmogorov-Smirnov test ก่อนการวิเคราะห์เปรียบเทียบ

ผลการศึกษา

การวิจัยนี้มีกลุ่มตัวอย่างรวม 267 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 131 ราย และกลุ่มเปรียบเทียบ

136 ราย ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ (ร้อยละ 63.6) ร้อยละ 97.3 มีผู้ดูแล ระดับสมรรถนะร่างกายเฉลี่ย เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย 64.1 ± 10.49 ปี ร้อยละ 90.6 40.7 ± 11.18 % โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะข้อมูล มีสถานภาพสมรสคู่ ร้อยละ 75.6 ใช้สิทธิการรักษาใน ดังกล่าวไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1) โครงการหลักประกันสุขภาพ ร้อยละ 80.9 มีอาการปวด ผลการศึกษาพบว่า กิจกรรมในแผนการ

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบความแตกต่างข้อมูลทั่วไปก่อนการศึกษาของกลุ่มตัวอย่าง ระหว่างกลุ่มที่ได้รับแผนดูแลแบบประคับประคองที่บ้านและกลุ่มที่ไม่ได้รับแผนดูแลแบบประคับประคองที่บ้าน

ข้อมูลทั่วไป	รวม (N=267)		ได้รับแผนดูแล ประคับประคอง ที่บ้าน (n=131)		ไม่ได้แผนดูแล ประคับประคอง ที่บ้าน (n=136)		P
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	
อายุ (ปี) mean \pm SD	64.1 ± 10.49		63.0 ± 10.11		65.5 ± 10.62		0.44
เพศชาย	170	63.6	82	62.6	88	65.2	0.72
สถานภาพ							
สมรส	242	90.6	119	90.8	123	90.4	0.64
หม้าย/หย่าร้าง	19	7.1	10	7.6	9	6.6	
โสด	6	2.2	2	1.5	4	2.9	
สิทธิการรักษา							
เบิกได้	60	22.4	31	23.6	29	21.3	0.42
ประกันสุขภาพ	202	75.6	100	76.3	102	75.0	
ชำระเงิน	7	2.6	1	0.7	6	4.4	
ประกันสังคม	6	2.2	5	3.8	1	0.7	
มีผู้ดูแล	260	97.3	128	93.4	132	95.7	0.41
ภูมิลำเนาในเขตอำเภอเมือง	151	56.5	73	55.7	78	57.3	0.74
มีอาการปวด	216	80.9	106	80.9	110	80.8	0.63
ระดับสมรรถนะของร่างกาย (palliative performance scale)	40.7 ± 11.18		40.2 ± 11.34		41.2 ± 11.02		0.06
PPS (mean \pm SD)							

ดูแลแบบประคับประคองที่ให้บริการที่บ้านมากที่สุด สามอันดับแรกได้แก่ การสาธิตและให้ญาติฝึกปฏิบัติการดูแลผู้ป่วย (ร้อยละ 83.9) จัดการอาการรบกวนด้านอาการปวด (ร้อยละ 81.7) สนับสนุนอุปกรณ์ในการดูแลต่อที่บ้าน (ร้อยละ 75.1) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

นอกจากนั้นการศึกษายังพบว่า กลุ่มทดลองมีอัตราการเสียชีวิตที่บ้านร้อยละ 83.2 มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบซึ่งพบร้อยละ 42.6 ($P<0.001$) โดยในช่วง 3 เดือนสุดท้ายก่อนเสียชีวิต กลุ่มทดลองมารับบริการที่แผนกฉุกเฉินร้อยละ 49.6 และเข้ารักษาในโรงพยาบาลร้อยละ 64.9 จำนวนวันนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 5.91 ± 7.16 วัน น้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ ($P<0.001$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 3

วิจารณ์

มะเร็งตับมีอุบัติการณ์สูงในประเทศไทย

ค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามในระยะท้ายของชีวิตมีมูลค่ามากกว่าการดูแลในระยะอื่น คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นเป้าหมายของการดูแลแบบประคับประคอง การได้เสียชีวิตในสถานที่ที่ผู้ป่วยต้องการ บ่งบอกถึงคุณภาพการดูแลผู้ป่วยในวาระสุดท้าย⁹ ในการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านมีสัดส่วนการเสียชีวิตที่บ้านมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบปกติทั่วไปสอดคล้องกับการศึกษาที่พบอัตราการเสียชีวิตที่บ้านในผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการติดตามดูแลต่อที่บ้านอย่างชัดเจน¹⁰⁻¹² การศึกษานี้ให้การดูแลโดยทีมสหสาขาที่มีความชำนาญในการดูแลแบบประคับประคอง กลุ่มตัวอย่างได้รับการวางแผนดูแลล่วงหน้า มีการสื่อสารภายในทีมรักษา และระหว่างทีมกับกลุ่มตัวอย่างผ่านระบบให้คำปรึกษา ประสานการดูแลต่อเนื่องจากโรงพยาบาลสู่ชุมชนผ่านระบบบริการสุขภาพระดับปฐมภูมิ แพทย์และพยาบาล

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับกิจกรรมที่ให้บริการในแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้าน (n=131)

กิจกรรม	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
สาธิตและให้ญาติฝึกปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยที่บ้าน เช่น การจัดการความปวด การดูแลออกซิเจน การทำแผล	115	83.9
จัดการอาการรบกวน เช่น ปรับยาระงับปวด ให้ยาบรรเทาอาการเหนื่อย	112	81.7
สนับสนุนอุปกรณ์ในการดูแลต่อที่บ้าน เช่น เครื่องผลิตออกซิเจนชุดทำแผล เตียงพยาบาลปรับระดับ	103	75.1
ให้การดูแลด้านจิตใจและจิตวิญญาณ	78	59.5
ประสานงานเพื่อให้ผู้ที่สังคมควรช่วยเหลือได้รับการช่วยเหลือ	32	23.3
ร่วมงานฉาปนกิจและดูแลหลังการเสียชีวิต	11	8.0

ตารางที่ 3 ข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับแผนดูแลแบบประคับประคองที่บ้าน

ข้อมูลผู้ป่วย	ได้รับแผนดูแล ประคับประคอง ที่บ้าน (n=131)		ไม่ได้แผนดูแล ประคับประคอง ที่บ้าน (n=136)		P
	จำนวน	ร้อยละ (ราย)	จำนวน	ร้อยละ (ราย)	
เสียชีวิตที่บ้าน	109	83.2	58	42.6	<0.001
เสียชีวิตที่โรงพยาบาล	22	16.8	78	57.4	<0.001
รับบริการที่แผนกฉุกเฉิน					
เดือนสุดท้ายก่อนเสียชีวิต					
จำนวนผู้ป่วยมารับบริการ	56	42.7	82	80.3	0.004
จำนวนครั้งที่มารับบริการเฉลี่ย mean \pm SD	0.52 \pm 0.73		0.75 \pm 0.71		<0.001
เดือนที่ 2 และเดือนที่ 3 ก่อนเสียชีวิต					
จำนวนผู้ป่วยมารับบริการ	21	16.0	41	30.1	0.006
จำนวนครั้งที่มารับบริการเฉลี่ย mean \pm SD	0.17 \pm 0.39		0.34 \pm 0.54		<0.001
รวม 3 เดือนสุดท้ายก่อนเสียชีวิต					
จำนวนผู้ป่วยมารับบริการ	65	49.6	97	71.3	<0.001
จำนวนครั้งที่มารับบริการเฉลี่ย mean \pm SD	0.60 \pm 0.66		0.94 \pm 0.73		<0.001
เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล					
เดือนสุดท้ายก่อนเสียชีวิต					
จำนวนผู้ป่วยรักษาในโรงพยาบาล	76	58.0	113	83.1	<0.001
จำนวนครั้งเฉลี่ย mean \pm SD	0.71 \pm 0.72		1.05 \pm 0.69		<0.001
จำนวนวันนอนเฉลี่ย mean \pm SD	4.43 \pm 5.81		8.67 \pm 8.61		<0.001
เดือนที่ 2 และเดือนที่ 3 ก่อนเสียชีวิต					
จำนวนผู้ป่วยรักษาในโรงพยาบาล	29	22.1	49	36.0	0.013
จำนวนครั้งเฉลี่ย mean \pm SD	0.26 \pm 0.52		0.40 \pm 0.56		<0.001
จำนวนวันนอนเฉลี่ย mean \pm SD	1.48 \pm 3.76		3.62 \pm 7.34		0.019
รวม 3 เดือนสุดท้ายก่อนเสียชีวิต					
จำนวนผู้ป่วยรักษาในโรงพยาบาล	85	64.9	125	91.9	<0.001
จำนวนครั้งเฉลี่ย mean \pm SD	0.84 \pm 0.74		1.23 \pm 0.63		0.001
จำนวนวันนอนเฉลี่ย mean \pm SD	5.91 \pm 7.16		12.29 \pm 10.67		<0.001

ที่ให้การดูแลแบบประคับประคองติดตามเยี่ยมผู้ป่วยที่บ้านด้วยการดูแลแบบของครอบครัว ทั้งด้านร่างกาย จิตสังคม และวิญญาณ สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่าการติดตามเยี่ยมผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามที่บ้านโดยแพทย์ที่ให้การดูแลแบบประคับประคองโดยมีแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและพยาบาลผู้รับผิดชอบงานเยี่ยมบ้านร่วมดูแลผู้ป่วยเป็นปัจจัยสำคัญทำให้ผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามมีโอกาสเสียชีวิตที่บ้านตามต้องการได้ง่ายขึ้น¹³

ระบบบริการสุขภาพที่บ้านที่ผู้ป่วยเข้าถึงได้ง่ายโดยไม่จำกัดเวลา มีผลต่อการมาใช้บริการสุขภาพในโรงพยาบาลของผู้ป่วยระยะสุดท้าย มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามมักมีอาการกำเริบและไม่สามารถจัดการอาการรบกวนที่บ้านได้ แต่การเข้าถึงระบบบริการสุขภาพในชุมชนนอกเวลาราชการมีข้อจำกัด ทำให้ญาติมักพาผู้ป่วยมารักษาที่แผนกฉุกเฉินของโรงพยาบาล ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามเข้ารับบริการที่แผนกฉุกเฉินอย่างน้อย 1 ครั้งในเดือนสุดท้ายก่อนเสียชีวิต ส่วนใหญ่ไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับการดูแลในภาวะฉุกเฉินที่ชัดเจน เป็นอาการที่ไม่ซับซ้อน และสามารถจัดการด้วยการดูแลทางการแพทย์ที่บ้านได้ หากมีระบบสาธารณสุขที่สนับสนุนการดูแลสุขภาพที่บ้านสำหรับผู้ป่วยระยะท้าย¹⁴ ในการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างมีแนวโน้มมารับบริการที่แผนกฉุกเฉินมากขึ้นในเดือนสุดท้ายของการเสียชีวิต โดยกลุ่มตัวอย่างที่ไม่ได้รับแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านมีส่วนใช้บริการที่แผนกฉุกเฉินมากกว่า เนื่องจากไม่สามารถเข้าถึงระบบบริการจัดการอาการรบกวนที่บ้านได้ตลอด 24 ชั่วโมง แตกต่างจากกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับแผนการดูแลต่อเนื่องที่บ้าน

อาการรบกวนที่ควบคุมไม่ได้เป็นสาเหตุหนึ่งให้ผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล อาการรบกวนทางกายเป็นปัจจัยหนึ่งที่กำหนดสถานที่เสียชีวิตผู้ป่วย โดยอาการปวดเป็นอาการที่พบบ่อย มะเร็งระยะลุกลามที่มีอาการปวดที่บ้านและไม่ได้รับการรักษามีโอกาสเสียชีวิตในโรงพยาบาล 1.50 เท่ามากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการจัดการอาการปวดที่บ้าน¹⁵ ปีสุดท้ายก่อนเสียชีวิตผู้ป่วยมีแนวโน้มเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลด้วยความรู้สึกที่กลัวอดอยากกว่าหรือเชื่อว่าจะได้รับดูแลที่ดีเมื่ออยู่ในโรงพยาบาล แต่พบอัตราเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลและเสียชีวิตในโรงพยาบาลลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบประคับประคองที่บ้าน การศึกษานี้สามเดือนสุดท้ายก่อนเสียชีวิตกลุ่มตัวอย่างมีแนวโน้มเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะเดือนสุดท้ายก่อนเสียชีวิต กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านมีส่วนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลน้อยกว่าเนื่องจากมีแผนการรักษาและเป้าหมายการดูแลที่ชัดเจนที่ผู้ป่วยและครอบครัวร่วมกันทำไว้กับทีมดูแลมียาและเวชภัณฑ์ที่จำเป็นสำหรับการรักษาเบื้องต้นที่บ้าน มีระบบบริการให้คำปรึกษาและให้เยี่ยมอุปกรณ์ทางการแพทย์สำหรับใช้ที่บ้าน สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่า การดูแลแบบประคับประคองที่บ้านที่ประกอบด้วย การดูแลด้วยทีมสหสาขาที่มีแผนการดูแล มีการจัดการอาการปวดและอาการอื่น ๆ การให้ความรู้และฝึกทักษะในการดูแลความเจ็บป่วย มีระบบจัดหาแหล่งความช่วยเหลือทางการแพทย์และการสนับสนุนทางสังคมแก่ผู้ป่วยและครอบครัว ช่วยลดอัตราการเข้ารับบริการในโรงพยาบาล¹⁶

อาการรบกวนมีผลต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วย การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการรบกวน มีความสัมพันธ์กับจำนวนวันนอนโรงพยาบาลมากกว่า และอุบัติการณ์การเสียชีวิตในโรงพยาบาลสูงกว่า¹⁷ กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับแผนดูแลแบบประคับประคองที่บ้านมีจำนวนวันนอนโรงพยาบาลน้อยกว่า เนื่องจากได้รับการรักษาอาการรบกวนเบื้องต้นที่บ้านจากทีมดูแลที่บ้าน หากอาการไม่สามารถจัดการได้ที่บ้าน ผู้ป่วยจะได้รับการส่งต่อเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลและมักใช้เวลารักษาในโรงพยาบาลต่ออีกไม่นาน สอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่า การวางแผนการดูแลล่วงหน้าและการจัดการอาการรบกวนที่บ้านที่มีประสิทธิภาพโดยทีมแพทย์และบุคลากรที่เชี่ยวชาญในการดูแลแบบประคับประคองมีผลต่อการลดระยะเวลาอนโรพยาบาล และลดค่าใช้จ่ายในโรงพยาบาลช่วงปีสุดท้ายของชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม¹⁸

สรุป

แผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านที่เข้าถึงได้ง่าย มีการดูแลต่อเนื่องเชื่อมโยงจากโรงพยาบาลสู่ชุมชน มีการสื่อสารและประสานงานระหว่างทีมสหสาขา มีการจัดการอาการรบกวนและการดูแลในระยะท้ายของชีวิต การให้ความรู้และฝึกทักษะในการดูแลความเจ็บป่วย มีระบบจัดหาแหล่งความช่วยเหลือทางการแพทย์และการสนับสนุนทางสังคม ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะลุกลามมารับบริการสุขภาพที่โรงพยาบาลลดลง และเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตที่บ้านตามความต้องการของผู้ป่วยและครอบครัว

ข้อเสนอแนะ

ในการศึกษานี้ กำหนดเกณฑ์การคัดเข้าผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลามที่อยู่ในระยะสุดท้าย ทำให้ผู้ป่วยมีช่วงระยะเวลาอันสั้นในการเข้าร่วมการวิจัย เนื่องจากมีการดำเนินโรคที่ค่อนข้างเร็ว นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดของข้อมูลการมารับบริการที่โรงพยาบาลแพ่งช่วงก่อนการวิจัย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาจากโรงพยาบาลมะเร็งมาก่อน จึงไม่มีข้อมูลการมารับบริการที่โรงพยาบาลแพ่งที่เป็นปัจจุบัน ผู้วิจัยจึงจำเป็นต้องออกแบบการวิจัยเป็นการวัดผลหลังการทดลองเพียงอย่างเดียว ดังนั้นการวิจัยครั้งต่อไปควรคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่มีสมรรถนะร่างกายที่อยู่ในระยะคงตัว (PPS>70%) ควรวัดผลการมารับบริการที่โรงพยาบาลทั้งก่อนและหลังการทดลองเพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของแผนการดูแลแบบประคับประคองที่บ้านที่ชัดเจนมากขึ้น นอกจากนี้ควรทำการศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยร่วมด้วยเพื่อนำไปสู่การพัฒนาแผนการดูแลแบบประคับประคองที่สอดคล้องกับความต้องการของผู้ป่วยและครอบครัว

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ แพทย์หญิงสุวรรณา ตีระวณิชย์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลแพ่ง ที่ให้โอกาสในการทำวิจัยครั้งนี้ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงศรีเวียง ไพโรจน์กุล นายกสมาคมบริบาลระยะท้าย ผู้เป็นต้นแบบการดูแลแบบประคับประคอง

เอกสารอ้างอิง

1. International Health Policy Program, Ministry of Public Health. Burden of Diseases and Injuries in

- Thailand. Medium-term Report 2017. Available at: <http://bodthai.net/download/burden-of-disease-and-injuries-in-thailand-1999/>. Accessed November 3, 2017.
- ชูดิมา อรรถคสิพันธ์และคณะ. การสำรวจการเข้าถึงสถานพยาบาลและรายจ่ายด้านสุขภาพของผู้ป่วยที่เสียชีวิต พ.ศ. 2548-2549. กรุงเทพฯ:สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ; 2553.
 - Gozalo P, Plotzke M, Mor VT, Miller CS, Teno MJ. Changes in Medicare Costs with the Growth of Hospice Care in Nursing Homes. *N Engl J Med* 2015; 372:1823-31.
 - Sinsuwan W, Pairojkul S, Gomutbutra P, Kongkum K, Kosuwon W. A Retrospective, Single Center, Observational Study, Comparing the Direct Cost of End-Of-Life Care Patients with Advanced Cancer Care: Palliative Care versus Usual Care. *J Palliat Care Med* 2016;6:243.
 - Zhang B, Nilsson E M, Prigerson GH. Factors Important to Patients' Quality-of-Life at the End-of-Life. *Arch Intern Med* 2012;172:1133-42.
 - Ngamjarus C, Chongsuvivatwong V. n4Studies: Sample size and power calculations for iOS. The Royal Golden Jubilee Ph.D. Program - The Thailand Research Fund & Prince of Songkla University 2014.
 - Shaw KL, Clifford C, Thomas K, Meehan H. Review: improving end-of-life care: a critical review of the gold standards framework in primary care. *Palliat Med* 2010;24:317-29.
 - ศรีเวียง ไพโรจน์กุล. Training of the Trainer in Palliative Care Module 7 Discharge planning and Referral System and Home Care. ขอนแก่น: โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา; 2560.
 - Treeprasertsuk S, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, Chaiteerakij R, Thanapirom K, Mairiang P, et al. A significant cancer burden and high mortality of intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand: a nationwide database study. *BMC Gastroenterol* 2017;17:3.
 - Prioleau P, Soones N T, Ornstein K, Zhang M, Smith BC, Wajnberg A. Predictors of Place of Death Among Patients in a Home-Based, Primary and Palliative Care Program. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:2317-21.
 - Gomes B, Calanzani N, Koffman J, Higginson JI. Is dying in hospital better than home in incurable cancer and what factors influence this? A population-based study. *BMC Med* 2015;13:235.
 - Nagaviroj K, Anothaisintawee T. A Study of the Association between Multidisciplinary Home Care and Home Death Among Thai Palliative Care Patients. *Am J Hosp Palliat Care* 2017;34:397-403.
 - Varani S, Dall'Olio GF, Messana R, Tanneberge S, Pannuti R, Pannuti F. Clinical and demographic factors associated to the place of death in advanced cancer patients assisted at home in Italy. *Prog Palliat Care* 2015;23:61-7.
 - Ahlner-Elmqvist M, Jordhøy MS, Jannert M, Fayers P, Kaasa S. Place of death: hospital-based advanced home care versus conventional care. A prospective study in palliative cancer care. *Palliat Med* 2004; 18:585-93.
 - Okamoto Y, Fukui S, Yoshiuchi K, Ishikawa T. Do Symptoms among Home Palliative Care Patients with Advanced Cancer Decide the Place of Death? Focusing on the Presence or Absence of Symptoms during Home Care. *J Palliat Med* 2016;19:488-95.
 - Brumley R, Enguidanos S, Jamison P, Seitz R, Morgenstern N, Saito S, et al. Increased satisfaction with care and lower costs: results of a randomized trial of in-home palliative care. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:993-1000.
 - Numico G, Cristofano A, Mozzicafreddo A, Cursio EO, Franco P, Courthod G, et al. Hospital admission of cancer patients: avoidable practice or necessary care? *PLoS One* 2015;10:e0120827.
 - Abel J, Pring A, Rich A, Malik T, Verne J. The impact of advance care planning of place of death, a hospice retrospective cohort study. *BMJ Support Palliat Care* 2013;3:168-73.

การปนเปื้อนอะฟลาทอกซินบนเหียงไม้ในตลาดสดเขต กรุงเทพมหานครและปริมณฑล

รังสินภดล โถทอง
โสภิตตรา สมหารวงศ์
ศุทธิพร แสงกระจ่าง

ปัทมา พลอยสว่าง
วนิดา ศิริหล้า

บทคัดย่อ อะฟลาทอกซินเป็นสารพิษที่สร้างขึ้นโดยเชื้อรา พบปนเปื้อนในธัญพืชและอาหารสัตว์ อะฟลาทอกซินส่วนใหญ่ผลิตโดยเชื้อราในกลุ่ม *Aspergillus flavus* และ *Aspergillus parasiticus* การได้รับอะฟลาทอกซินเป็นเวลานานมีความเกี่ยวข้องกับการพัฒนาไปเป็นมะเร็งตับในมนุษย์ ซึ่งเป็นสาเหตุอันดับต้น ๆ ของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งทั่วโลก อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าพบการปนเปื้อนเชื้อรา *Aspergillus spp.* บนเหียงไม้ในห่อถั่ว ซึ่งเชื้อรานี้สามารถสร้างอะฟลาทอกซินได้ การปนเปื้อนดังกล่าวจึงถือเป็นปัญหาด้านสุขภาพที่สำคัญในมนุษย์ การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการปนเปื้อนของอะฟลาทอกซินบนเหียงไม้กับการทำความสะอาดเหียง โดยเก็บตัวอย่างเหียงไม้จากตลาดสดในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล ระหว่างเดือนสิงหาคมถึงตุลาคม พ.ศ. 2559 ได้ตัวอย่างเหียงไม้จำนวนทั้งหมด 44 ตัวอย่าง นำมาตรวจหาอะฟลาทอกซินด้วยวิธีอิมมูโนโครมาโทกราฟี (immuno-chromatography test) ซึ่งเป็นชุดแผ่นทดสอบสำเร็จรูป ผลการศึกษาพบว่า จากจำนวนทั้งหมด 44 ตัวอย่าง มีตัวอย่างปนเปื้อนอะฟลาทอกซิน 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4.5) ซึ่งทั้งสองตัวอย่างพบบนเหียงไม้ที่ทำความสะอาดน้อยกว่า 3 ครั้ง/สัปดาห์ จากผลการวิเคราะห์พบว่า การทำความสะอาดเหียงไม้บ่อยกว่า 3 ครั้ง/สัปดาห์ พบการปนเปื้อนอะฟลาทอกซินบนเหียงไม้มากกว่าเหียงไม้ที่ทำความสะอาดตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไปต่อสัปดาห์ ($P=0.048$) ดังนั้น ผู้ประกอบการจึงควรทำความสะอาดเหียงไม้ทุกครั้งก่อนและหลังการใช้งาน เพื่อป้องกันการปนเปื้อนอะฟลาทอกซินจากเชื้อราที่อาจติดอยู่บนเหียงไม้ที่ใช้งาน (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:57-65)

คำสำคัญ : อะฟลาทอกซิน การปนเปื้อน เหียงไม้ มะเร็งตับ

Aflatoxin Contamination of Wooden Cutting Boards in Bangkok and Perimeter Marketsby **Rungsinoppadol Thotong, Sopittra Somharnwong, Pattama Ploysawang, Wanida Sirilar, Suleeporn Sangrajrang***Epidemiology Section, Research Division, National Cancer Institute, Bangkok 10400*

Abstract Aflatoxins are secondary metabolites produced by fungi which occur in cereals and forage. Aflatoxins are mainly produced by the molds of *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*. Prolonged exposure to aflatoxins has been linked to the development of liver cancer in humans, which is ranked as the leading cause of cancer death worldwide. However, a recent study found *Aspergillus spp.* contamination on wooden cutting boards in kitchens. A cross-sectional study was conducted to compare aflatoxin contamination and the washing of wooden cutting boards. The 44 wooden cutting-board samples were collected in the area of Bangkok and perimeter markets, during August-October 2016. Aflatoxin contamination of the samples was detected using immunochromatography test strips. The results showed that two of 44 samples (4.55%) were contaminated with aflatoxins. Both contaminated samples had been washed < 3 times per week. The findings showed that aflatoxins were found more often on wooden cutting boards washed < 3 times per week than those washed \geq 3 times per week ($P=0.048$). Therefore, butchers should frequently wash their wooden cutting boards before and after use to avoid aflatoxin contamination. (*Thai Cancer J 2018;38:57-65*)

Keywords: aflatoxins, contamination, wooden cutting boards, liver cancer**บทนำ**

มะเร็งตับถือเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประชากรทั่วโลก จากการประมาณการขององค์การวิจัยด้านโรคมะเร็งนานาชาติ (International Agency for Research on Cancer: IARC) ที่ศึกษาด้านโรคมะเร็งทั่วโลกพบว่า ปี พ.ศ. 2555 มีผู้ป่วยมะเร็งตับรายใหม่ 782,000 ราย หรือราว 10 รายต่อแสนประชากร โดยพบในเพศชาย 15 รายต่อแสนประชากร และในเพศหญิงพบ 5 รายต่อแสนประชากร¹ สถิติข้อมูลทะเบียนมะเร็งของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2554 พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งตับรายใหม่ราว 18,917 ราย พบในเพศชาย 40 รายต่อแสนประชากร และในเพศหญิง 13 รายต่อแสนประชากร และยังมีแนวโน้มของอุบัติการณ์การเกิดโรคสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง² สาเหตุของการเกิดมะเร็งตับอาจมาจากหลายปัจจัย เช่น

พันธุกรรม เบาหวาน ความดัน ภาวะไขมันพอกตับ ภาวะตับแข็ง การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา อาหารที่ปนเปื้อนสารอะฟลาทอกซิน การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และซี (hepatitis B, C) ภาวะซีมเคิร์รา ภาวะอ้วน ตลอดจนการได้รับมลพิษจากสิ่งแวดล้อมและสารก่อมะเร็งเป็นต้น^{3,4} จากปัจจัยดังกล่าวจึงทำให้มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งตับเพิ่มขึ้นทุกปี ขณะที่อัตราการรอดชีพจากมะเร็งตับภายหลังการรักษาในช่วง 5 ปี มีอัตราการรอดชีพเพียงร้อยละ 20 ทั้งในเพศชายและเพศหญิง นำมาสู่สาเหตุการเสียชีวิตและปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ⁵

สารอะฟลาทอกซินปนเปื้อนมากในถั่วลิสง ข้าวโพด ข้าว ถั่วเหลือง ปลาแห้ง ปลาป่น เนื้อมะพร้าวแห้ง พริกแห้ง พริกไทย ส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อ *Aspergillus flavus* (*A. flavus*) หรือ *A. parasiticus*

เจริญบนวัตถุดิบที่ใช้เป็นส่วนประกอบอาหารที่มีความชื้นสัมพัทธ์สูงกว่าร้อยละ 85 ความชื้นภายในวัตถุดิบร้อยละ 18-19 และที่อุณหภูมิ 20-35 องศาเซลเซียส เชื้อราจะเจริญเติบโตและสร้างสารอะฟลาทอกซินได้อย่างรวดเร็วภายในเวลา 24-48 ชั่วโมง^{6,7} ถึงแม้อาหารที่ปนเปื้อนอะฟลาทอกซินจะผ่านการปรุงสุกหรือผ่านความร้อนแล้ว แต่ก็ยังเกิดพิษที่อันตรายต่อร่างกายได้ นอกจากนี้องค์การวิจัยด้านโรคมะเร็งนานาชาติได้จัดให้อะฟลาทอกซินเป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์กลุ่มที่ 1⁸ สำหรับประเทศไทยกระทรวงสาธารณสุขกำหนดให้ตรวจพบอะฟลาทอกซินปนเปื้อนในอาหารได้ไม่เกิน 20 ppb (20 ไมโครกรัม ต่อ อาหาร 1 กิโลกรัม)⁹ พิษของอะฟลาทอกซินมีผลกระทบต่อตับมากกว่าอวัยวะส่วนอื่น หากได้รับสารพิษชนิดนี้เข้าไปเป็นจำนวนมาก มีผลทำให้เกิดตับอักเสบและเกิดมะเร็งตับได้ หรือแม้เป็นจำนวนน้อยแต่ได้รับเป็นประจำ อาจเกิดการสะสมจนทำให้เกิดอาการช้ำ หายใจลำบาก ตับถูกทำลาย หัวใจและสมองบวม เกิดไขมันพอกตับ (fatty liver) และพังผืดในตับ (liver fibrosis)¹⁰

การศึกษาที่ผ่านมาพบการปนเปื้อนของอะฟลาทอกซินทั้งในอาหารสดและอาหารแห้งที่จำหน่ายในตลาดสดเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล อาหารที่ปนเปื้อนอะฟลาทอกซินจะก่อให้เกิดอันตรายต่อสุขภาพได้^{11,12} สำหรับอุปกรณ์เครื่องครัวที่ใช้เตรียมอาหารโดยเฉพาะเชียงไม้จากร้านขายเนื้อสัตว์อาจเป็นที่สะสมเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรค มีรายงานว่าพบการปนเปื้อนเชื้อรา *Aspergillus spp.* ในอุปกรณ์เครื่องครัวซึ่งเชื้อราดังกล่าวสามารถเจริญได้บนพื้นผิวของเชียงไม้ที่ใช้เตรียมอาหาร¹³⁻¹⁵ และยังสามารถสร้างสาร

อะฟลาทอกซินได้¹⁶ การใช้อุปกรณ์เครื่องครัวที่ไม่สะอาด เช่น เชียงไม้ที่มีการเจริญเติบโตของเชื้อรา อาจทำให้ผู้บริโภคได้รับสารอะฟลาทอกซินไปสะสมในร่างกายจนมีผลทำให้เกิดตับอักเสบ และกลายเป็นมะเร็งตับได้ จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา พบการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ เช่น แบคทีเรีย และ เชื้อรา ปนเปื้อนบนเชียงไม้ ส่วนการปนเปื้อนอะฟลาทอกซินบนเชียงไม้ยังไม่พบว่ามีรายงานการวิจัย ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการปนเปื้อนของอะฟลาทอกซินบนเชียงไม้กับการทำความสะอาดเชียงจกตลาดสดในพื้นที่กรุงเทพมหานครและปริมณฑล

วัสดุและวิธีการ

การเก็บตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) สุ่มเก็บตัวอย่างในตลาดสดจากพื้นที่อำเภอ/เขตจังหวัดกรุงเทพมหานคร นนทบุรี ปทุมธานี และ สมุทรสาคร จำนวน 22 แห่ง คือ เขตปทุมธานี เขตดุสิต เขตราชเทวี เขตมีนบุรี เขตบางกอกน้อย เขตจตุจักร เขตห้วยขวาง เขตหนองจอก เขตบางกะปิ เขตลาดกระบัง เขตบางเขน เขตหลักสี่ เขตคลองสาน เขตธนบุรี เขตราชบุรีบูรณะ เขตคลองเตย อำเภอเมืองนนทบุรี อำเภอปากเกร็ด อำเภอบางบัวทอง อำเภอ บางใหญ่ อำเภอธัญบุรี และ อำเภอกะทุ่มแบน รวมตัวอย่างเชียงไม้ทั้งหมดจำนวน 44 ตัวอย่าง ตั้งแต่เดือนสิงหาคมถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2559 ใช้แบบสัมภาษณ์ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับตลาด และข้อมูลเกี่ยวกับตัวอย่างเชียงไม้ เก็บตัวอย่างเชียงไม้โดยการชูดที่ผิวด้านหน้า

ของเชียงใหม่ เพื่อเก็บตัวอย่างเนื้อไม้ประมาณ 10-15 กรัม นำตัวอย่างเนื้อไม้ที่ได้ไปเก็บในตู้เย็น -20 องศาเซลเซียส เพื่อรักษาสภาพของตัวอย่างจนกว่าจะนำไปวิเคราะห์หาอะฟลาทอกซินต่อไป

การเตรียมตัวอย่างและสกัดตัวอย่าง

ผู้วิจัยซึ้งตัวอย่างเนื้อไม้ที่ได้จากเชียงใหม่จำนวน 5 กรัม เเทลงในหลอดพลาสติกสำหรับสกัดตัวอย่าง ขนาด 100 มิลลิลิตร เติมน้ำสะอาดละลายเมทานอลความเข้มข้น 70% จำนวน 10 มิลลิลิตร เขย่าเนื้อไม้ให้เข้ากัน โดยใช้เครื่องเขย่าที่ความเร็วรอบ 300 รอบต่อนาที เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นกรองสารละลายที่ได้ด้วยกระดาษกรองเบอร์ 1 (Whatman No.1) ลงในขวดรูปชมพู่ (erlenmeyer flask) ขนาด 250 มิลลิลิตร ดูดส่วนใส (supernatant) ของสารละลายที่สกัดได้จากขวดรูปชมพู่ด้วยไมโครปิเปตจำนวน 250 ไมโครลิตร ถ่ายลงในหลอดพลาสติกขนาด 1.5 มิลลิลิตร เติมน้ำกลั่นลงไป 250 ไมโครลิตร เขย่าสารละลายที่ได้ให้เข้ากันด้วยเครื่องผสมสารละลาย (vortex mixer) เป็นเวลา 5 นาที

การตรวจอะฟลาทอกซิน

เมื่อเขย่าสารละลายครบ 5 นาที ให้เปิดฝาหลอด แล้วนำแผ่นทดสอบ (AflaCheck™ Test Kit, USA) จุ่มลงในสารละลายทิ้งไว้ประมาณ 5 นาที ถ้าแผ่นทดสอบมีแถบสีแดงปรากฏขึ้น 1 แถบ หมายความว่าผลตรวจเป็นบวก แสดงว่าตัวอย่างที่ตรวจมีอะฟลาทอกซินเท่ากับหรือมากกว่า 20 ส่วนในล้านล้านส่วนขึ้นไป (≥ 20 ppb) ถ้าแผ่นทดสอบมีแถบสีแดงปรากฏขึ้น 2 แถบ

หมายความว่า ผลตรวจเป็นลบ แสดงว่า ตัวอย่างที่ตรวจมีอะฟลาทอกซินน้อยกว่า 20 ส่วนในล้านล้านส่วน (< 20 ppb)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้จากการเก็บรวบรวมจะนำมาตรวจสอบความถูกต้องและทำการประมวลผลด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมซอฟต์แวร์สำเร็จรูปทางสถิติสำหรับวิเคราะห์หาค่าสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ เพื่ออธิบายลักษณะ ข้อมูลเกี่ยวกับตัวอย่างเชียงใหม่ และการปนเปื้อนของอะฟลาทอกซิน สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ เพียร์สันไคสแควร์ (Pearson's chi square test) หรือ ฟิชเชอร์ (Fisher's exact test) สำหรับหาความสัมพันธ์ระหว่างการทำมาสะอาดเขียงกับการปนเปื้อนอะฟลาทอกซินบนเชียงใหม่

ผลการศึกษา

การศึกษานี้เก็บตัวอย่างในตลาดสดพื้นที่ยี่สิบสอง กรุงเทพมหานคร นนทบุรี ปทุมธานี และ สมุทรสาคร จำนวน 22 แห่ง ตั้งแต่เดือนสิงหาคมถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2559 รวมทั้งหมด 44 ตัวอย่าง พบว่า ตลาดที่เก็บตัวอย่างเชียงใหม่ส่วนใหญ่เป็นตลาดกลางวัน จำนวน 34 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 77.3 พื้นที่ของตลาดที่เก็บตัวอย่างเชียงใหม่ ส่วนใหญ่มีขนาดพื้นที่ตั้งแต่ 15001 ตารางเมตรขึ้นไปจำนวน 24 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 54.5 ประเภทของเชียงใหม่ส่วนใหญ่เป็นเขียงที่ใช้สำหรับเนื้อหมูจำนวน 27 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 61.4 รองลงมาคือเชียงใหม่สำหรับเนื้อไก่จำนวน

7 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 15.9 (ตารางที่ 1)

สำหรับความถี่ในการทำความสะอาดเชียงใหม่ พบว่า เชียงใหม่โดยส่วนใหญ่ได้รับการทำความสะอาดทุกวัน จำนวน 21 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 47.7 รองลงมา คือ ทำความสะอาด 3-4 ครั้งต่อสัปดาห์ จำนวน 13 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 29.5 และทำความสะอาดน้อยกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ จำนวน 10 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 22.7 ส่วนวิธีทำความสะอาด เชียงตัวอย่างพบว่า ตัวอย่างเชียงใหม่ส่วนใหญ่มีวิธีทำความสะอาดด้วยการกวาดเศษอาหารออกร่วมกับการล้างด้วยน้ำยาล้างจานแล้วล้างด้วยน้ำสะอาด จำนวน 24 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 54.5 รองลงมา คือ การกวาดเศษอาหารออกร่วมกับการล้างด้วยน้ำยาล้างจานแล้วล้างด้วยน้ำสะอาด จำนวน 9 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 20.5 ตัวอย่างเชียงใหม่ส่วนใหญ่เก็บจากตลาดสดในเขตกรุงเทพมหานคร จำนวน 31 ตัวอย่าง (ร้อยละ 70.5) และที่เหลือคือ จังหวัดอื่น ๆ จำนวน 13 ตัวอย่าง (ร้อยละ 29.5) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ผลการตรวจหาการปนเปื้อนของสารพิษอะฟลาทอกซินบนเชียงใหม่จากตลาดสดในพื้นที่กรุงเทพมหานครและปริมณฑลด้วยชุดทดสอบพบว่า ให้ผลตรวจเป็นลบ 42 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 95.5 และผลตรวจเป็นบวก 2 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 4.5 เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลตามความถี่ของการทำความสะอาด เชียงใหม่กับการปนเปื้อนของสารพิษอะฟลาทอกซินพบว่า เชียงใหม่ที่มีการทำความสะอาดน้อยกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ตรวจพบการปนเปื้อนอะฟลาทอกซินมากกว่า เชียงใหม่ที่มีการทำความสะอาดตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไปต่อสัปดาห์ (ร้อยละ 20 และ 0 ตามลำดับ, $P=0.048$)

ดังแสดงในตารางที่ 2

วิจารณ์

การศึกษานี้พบการปนเปื้อนของอะฟลาทอกซินบนเชียงใหม่จากตลาดสดในพื้นที่กรุงเทพมหานครและปริมณฑลจำนวน 2 ตัวอย่าง จากตัวอย่างทั้งหมด 44 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 4.5 นอกจากนี้ยังพบว่า เชียงใหม่ที่ทำความสะอาดน้อยกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ตรวจพบการปนเปื้อนอะฟลาทอกซินมากกว่าเชียงใหม่ที่มีการทำความสะอาดตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไปต่อสัปดาห์ ($P=0.048$) ดังนั้นประชากรในพื้นที่กรุงเทพมหานครและปริมณฑลที่มารับประทานอาหารจำพวกเนื้อสดจากตลาดสดที่ต้องมีการล้าง หั่น หรือชำแหละบนเชียงใหม่ อาจได้รับอะฟลาทอกซินบนเชียงใหม่ปนเปื้อนติดกับเนื้อสัตว์ไปด้วย

การศึกษาที่ผ่านมา มีรายงานว่า พบการปนเปื้อนของเชื้อจุลินทรีย์ที่บริเวณผิวหน้าของอุปกรณ์เครื่องครัว เช่น มีด เชียงใหม่ ช้อน โดยเฉพาะเชื้อจุลินทรีย์ที่ก่อโรคในมนุษย์¹⁴ การศึกษาของ Oragu JO และ Akpobire D¹⁵ พบเชื้อรา *Aspergillus niger* เจริญเติบโตบนพื้นผิวของเชียงใหม่ร้อยละ 27.2 ซึ่งเชื้อรานี้สามารถสร้างเส้นใยและสร้างสารอะฟลาทอกซินได้ ผิวหน้าของเชียงใหม่จึงเป็นแหล่งสะสมเชื้อราและแบคทีเรียก่อโรคได้เป็นอย่างดี ดังนั้นการทำความสะอาดเชียงใหม่หลังการใช้งานจึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อความปลอดภัยของผู้บริโภค

การศึกษานี้พบว่า เชียงใหม่ที่ทำความสะอาดตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไปต่อสัปดาห์ จำนวน 34 ตัวอย่าง ไม่พบการปนเปื้อนของสารพิษอะฟลาทอกซินเลย การล้างทำความสะอาดเชียงใหม่ที่ถูกวิธีจะช่วยลดการสะสมของจุลินทรีย์ก่อโรคและเชื้อราได้ กระทรวง

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของตลาดและตัวอย่างเชิงในตลาดสดพื้นที่กรุงเทพมหานครและปริมณฑล 22 แห่ง
จำนวนทั้งหมด 44 ตัวอย่าง

ข้อมูลทั่วไป	ตัวอย่างเชิง จำนวน (ร้อยละ)
ประเภทตลาดสด	
ตลาดกลางวัน	34 (77.3)
ตลาดกลางคืน	10 (22.7)
พื้นที่ตลาด	
500-1000 ตารางเมตร	8 (18.2)
1001-1500 ตารางเมตร	12 (27.3)
1501 ตารางเมตรขึ้นไป	24 (54.5)
ประเภทเชิง	
หมู	27 (61.4)
ไก่	7 (15.9)
เนื้อ	5 (11.4)
ปลา	5 (11.4)
การทำความสะอาดเชิง	
ทุกวัน	21 (47.7)
3-4 ครั้ง/สัปดาห์	13 (29.5)
น้อยกว่า 3 ครั้ง/สัปดาห์	10 (22.7)
วิธีการทำความสะอาด	
กวาดเศษอาหารออก+ล้างด้วยน้ำสะอาด	8 (18.2)
กวาดเศษอาหารออก+ล้างด้วยน้ำยาล้างจาน+ล้างด้วยน้ำสะอาด	24 (54.5)
ชูดเศษอาหารออก+ล้างด้วยน้ำยาล้างจาน+ล้างด้วยน้ำสะอาด	9 (20.5)
ชูดเศษอาหารออก+ล้างด้วยน้ำยาล้างจาน+ล้างด้วยน้ำสะอาด+ล้างด้วยน้ำร้อน	3 (6.8)
เขตจังหวัด	
กรุงเทพมหานคร	31 (70.4)
นนทบุรี	8 (18.2)
ปทุมธานี	2 (4.6)
สมุทรสาคร	3 (6.8)

ตารางที่ 2 ผลการตรวจการปนเปื้อนของอะฟลาทอกซินบนเชียงใหม่แบ่งตามจำนวนครั้งการทำความสะดวกเชียงใหม่

การทำความสะดวกเชียงใหม่	การปนเปื้อนอะฟลาทอกซิน				P-value
	ผลบวก		ผลลบ		
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
< 3 ครั้ง/สัปดาห์	2	20.0	8	80.0	0.048
≥ 3 ครั้ง/สัปดาห์	0	0.0	34	100.0	

สาธารณสุขได้แนะนำว่าภายหลังการใช้งานเชียงใหม่ให้ทำความสะอาดเชียงใหม่ โดยการชุบเศษเนื้อสัตว์และไขมันออกจากหน้าเชียงใหม่ ล้างเชียงใหม่โดยใช้น้ำร้อนราดให้ทั่วเชียงใหม่เพื่อขจัดคราบไขมัน หรือใช้น้ำสะอาดผสมน้ำยาล้างจาน และถูด้วยแปรงจนสะอาด ล้างน้ำซ้ำเพื่อป้องกันสารตกค้าง และผึ่งแดดให้แห้ง ควรเก็บเชียงใหม่ในที่สะอาด อากาศโปร่ง และผึ่งแดดสม่ำเสมอเพื่อป้องกันเชื้อราก่อโรคในมนุษย์^{17,18} สอดคล้องกับการศึกษาของ Misner S และ Curtis C¹⁹ แนะนำว่าควรทำความสะอาดเชียงใหม่ด้วยการล้างด้วยน้ำร้อน น้ำสบู่ และแปรงหลังจากใช้งานทุกครั้ง จากนั้นล้างด้วยน้ำสะอาดแล้วเช็ดด้วยผ้าขนหนูหรือกระดาษที่สะอาด และเป่าลมให้แห้งสนิท ส่วนวิธีการฆ่าเชื้อเชียงใหม่ให้ใช้คลอรีนหนึ่งช้อนชาผสมน้ำ 1 ลิตร หรือใช้น้ำส้มสายชูผสมน้ำสะอาดในอัตราส่วนน้ำสะอาด 1 ส่วน น้ำส้มสายชู 5 ส่วน ผสมกันเพื่อใช้ทำความสะอาดเชียงใหม่ โดยการเทสารละลายให้ท่วมผิวเชียงใหม่ ปล่อยให้ไว้นานหลาย ๆ นาที เพื่อฆ่าเชื้อโรคหรือจุลินทรีย์ จากนั้นล้างออกและทำให้แห้งด้วยผ้าขนหนูหรือกระดาษขณะที่ Snyder P²⁰ พบว่า การล้างเชียงใหม่ด้วยน้ำสะอาดช่วยลดปริมาณของจุลินทรีย์ก่อโรคลงได้มากกว่าการไม่ล้างเชียงใหม่ร้อยละ 34 การล้างเชียงใหม่แล้วล้าง

ตามด้วยน้ำส้มสายชูจะทำให้ปริมาณของจุลินทรีย์ก่อโรคที่ผิวของเชียงใหม่ลดลงได้ร้อยละ 63 และหากล้างทำความสะอาดเชียงใหม่ด้วยน้ำสะอาดพร้อมกับขัดผิวหน้าเชียงใหม่ด้วย ปริมาณของจุลินทรีย์ก่อโรคที่ผิวของเชียงใหม่ลดลงร้อยละ 54 นอกจากนี้ยังมีผู้แนะนำให้ล้างเชียงใหม่ด้วยน้ำสะอาด ใช้แปรงขัดพื้นผิวเชียงใหม่ตามด้วยการล้างด้วยน้ำสบู่หรือน้ำยาล้างจาน จากนั้นให้ล้างด้วยน้ำสะอาดอีกครั้ง และสุดท้ายควรใช้น้ำส้มสายชูทำความสะอาดพื้นผิวเชียงใหม่ที่สัมผัสกับอาหารเพื่อฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคและเก็บเชียงใหม่ในที่ที่มีอากาศถ่ายเทได้สะดวก

การศึกษาของ De Jong AE และคณะ²¹ พบว่าการล้างทำความสะอาดหน้าเชียงใหม่ด้วยน้ำร้อนอุณหภูมิ 68 องศาเซลเซียสนาน 10 วินาที จะช่วยลดจำนวนของจุลินทรีย์ก่อโรคลายพันธุ์ *Escherichia coli* และ *Lactobacillus casei* ลงได้มากกว่าการล้างเชียงใหม่ด้วยน้ำเย็น ขณะที่ Barker J และคณะ¹³ ได้แนะนำให้ล้างทำความสะอาดเชียงใหม่ด้วยสารละลายไฮโปคลอไรต์ 500 ส่วนในล้านส่วนสามารถลดการปนเปื้อนจุลินทรีย์ก่อโรคในมนุษย์ลงได้ร้อยละ 29

ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้บริโภคในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑลที่ซื้ออาหารจำพวก

เนื้อสัตว์จากตลาดสดที่ต้องมีการล้าง หั่น หรือชำแหละ บนเชียงใหม่ มีความเสี่ยงต่อการได้รับอะฟลาทอกซินที่ปนเปื้อนบนเชียงใหม่ จึงควรล้างทำความสะอาดเนื้อสัตว์ที่ซื้อมาก่อนนำมาประกอบอาหาร และควรซื้อจากร้านที่มีสุขอนามัยดี อีกทั้งผู้ประกอบการที่ใช้เชียงใหม่ก็มีส่วนสำคัญต่อการลดการปนเปื้อนของเชื้อราและสารอะฟลาทอกซินบนเชียงใหม่ได้ โดยควรปฏิบัติตามหลักสุขลักษณะที่ดี ทำความสะอาดเชียงใหม่อย่างสม่ำเสมอ การปฏิบัติตามคำแนะนำของกระทรวงสาธารณสุข จะช่วยลดการปนเปื้อนของเชื้อราและสารอะฟลาทอกซินบนเชียงใหม่

อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาข้างนี้ยังไม่สามารถบ่งชี้ได้ชัดเจนว่าอะฟลาทอกซินที่ตรวจพบบนเชียงใหม่ เกิดจากเชื้อราสายพันธุ์ใด สำหรับตัวอย่างเชียงใหม่ที่ให้ผลตรวจเป็นบวกต่ออะฟลาทอกซิน ควรนำไปตรวจเพาะเชื้อ เพื่อยืนยันว่าเกิดจากเชื้อราสายพันธุ์ชนิดใด รวมถึงการตรวจวิเคราะห์หาชนิดของอะฟลาทอกซิน และปริมาณสารอะฟลาทอกซินในตัวอย่าง เชียงใหม่ การให้ความรู้ด้านสุขอนามัยกับผู้ประกอบการที่ใช้เชียงใหม่ และวิธีการทำความสะอาดเชียงใหม่ในตลาดสดที่ถูกต้อง จะช่วยลดการสะสมของเชื้อโรคและเชื้อราบนพื้นผิวเชียงใหม่ลงได้

สรุป

จากตัวอย่างเชียงใหม่ทั้งหมด 44 ตัวอย่างที่เก็บมาจากตลาดสดในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล พบการปนเปื้อนของอะฟลาทอกซินบนเชียงใหม่จำนวน 2 ตัวอย่าง (ร้อยละ 4.5) และพบว่าความถี่ในการทำความสะอาดเชียงใหม่มีผลต่อการปนเปื้อนอะฟลาทอกซิน

บนเชียงใหม่ โดยพบว่าการทำมาความสะอาดเชียงใหม่หลังใช้งานน้อยกว่า 3 ครั้ง ต่อสัปดาห์ มีการปนเปื้อนอะฟลาทอกซินมากกว่าเชียงใหม่ที่ทำความสะอาดตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไป ต่อสัปดาห์ ดังนั้นผู้ประกอบการจึงควรทำความสะอาดเชียงใหม่ทุกครั้งก่อนและหลังการใช้งาน นอกจากนี้หน่วยงานที่รับผิดชอบควรมีนโยบายในการให้ความรู้เกี่ยวกับวิธีการ ทำความสะอาดเชียงใหม่ที่ถูกต้องให้แก่ผู้ประกอบการด้วย ซึ่งจะเป็นการลดการสะสมของเชื้อโรคและเชื้อราบนเชียงใหม่เพื่อความปลอดภัยของผู้บริโภค

เอกสารอ้างอิง

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-86.
2. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. สถิติโรคมะเร็งในประเทศไทย. เข้าถึงได้จาก: http://www.nci.go.th/th/cancer_record/cancer_rec1.html. สืบค้นเมื่อวันที่ 21 ธันวาคม 2560.
3. Zhu RX, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Gut Liver* 2016;10:332-9.
4. Janevska D, Chaloska-Ivanova V, Janevski V. Hepatocellular Carcinoma: Risk factors, diagnosis and treatment. *Maced J Med Sci* 2015;3:732-6.
5. หัชชา ศรีปลั่ง. วิเคราะห์คุณภาพข้อมูลมะเร็งและศึกษาสถานการณ์โรคมะเร็งและความสัมพันธ์กับแนวโน้มและการกระจายของปัจจัยเสี่ยงจากแหล่งข้อมูลต่าง ๆ. สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยเสริมสุขภาพ. เข้าถึงได้จาก: <http://kb.hsri.or.th/dspace/handle/11228/3006?show=full>. สืบค้นเมื่อวันที่ 11 ธันวาคม 2560.
6. Ramesh J, Sarathchandra G, Sureshkumar V. Survey of market samples of food grains and grain flour for Aflatoxin B1 contamination. *Int J Curr Microbiol Appl Sci* 2013;2:184-8.
7. Rahmianna AA, Yusnawan E. Monitoring of Aflatoxin contamination at market food chain in east Java. Available from: <http://www.jebas.org/00300420>

- 082015/10.18006_2015.3(4).346.352.pdf. Accessed November 25, 2017.
8. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Chemical Agents and Related Occupations. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304413/>. Accessed November 18, 2017.
 9. สำนักอาหาร สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. กฎหมายอาหาร. เข้าถึงได้จาก: <http://food.fda.moph.go.th/law/index.php>. สืบค้นเมื่อวันที่ 10 มกราคม 2561.
 10. Kew MC. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:305-10.
 11. Kongseng S. Estimated risk of liver cancer due to Aflatoxin exposure from red curry paste consumption in Bangkok population. Mahidol University. Available from: <http://mulinet11.li.mahidol.ac.th/thesis/2551/cd414/4837756.pdf>. Accessed November 28, 2017.
 12. วันเพ็ญ รัศมีโสภภาพร, เนตรนภิส หัสมินทร์ และ ทรงศักดิ์ ศรีอนุชาติ. การปนเปื้อนของอะฟลาทอกซินในก๋วยเตี๋ยวพร้อมบริโภคในเขตกรุงเทพมหานคร. สถาบันวิจัยโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล. เข้าถึงได้จาก: http://elib.fda.moph.go.th/multim/html7/12219_2.htm. สืบค้นเมื่อวันที่ 28 พฤศจิกายน 2560.
 13. Barker J, Naeeni M, Bloomfield SF. The effects of cleaning and disinfection in reducing Salmonella contamination in a laboratory model kitchen. *J Appl Microbiol* 2003;95:1351-60.
 14. Alwakeel SS. Bacterial and Aspergillus spp. Contamination of domestic kitchens in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci* 2007;14:1-6.
 15. Orogu JO, Akpobire D. Isolation and characterization of microorganisms in kitchen cutting board. *Indo Am J P Sci* 2017;4:2543-7.
 16. Lee S-Y, Kim S-Y, Lee D, Hong Y-J, Bae Y-M, Choi N-Y, et al. Comparison of Sanitizing Methods for Reduction of Attached Microorganisms on Various Kitchen Cutting Boards. *J Korean Soc Appl Biol Chem* 2011;54:926-32.
 17. Gehrig M, Schnell G, Zürcher E and Kucera L J. Hygienic aspects of wood and polyethylene cutting boards regarding food contaminations. A comparison. Available from: <http://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20003036717>. Accessed November 18, 2017.
 18. สำนักสารนิเทศ กระทรวงสาธารณสุข. แนววิธีเลี้ยงอาหารปนเปื้อนอะฟลาทอกซินป้องกันพิษสะสม. เข้าถึงได้จาก: http://pr.moph.go.th/iprg/include/admin_hotnew/show_hotnew.php?idHot_new=84154. สืบค้นเมื่อวันที่ 10 มกราคม 2561.
 19. Misner S and Curtis C. Cutting boards (Plastic vs. Wood). Cooperative Extension, College of Agriculture & Life Sciences. The University of Arizona. Available from: <https://extension.arizona.edu/pubs/cutting-boards-plastic-versus-wood>. Accessed January 18, 2018.
 20. Snyder P. The Microbiology of cleaning and sanitizing. Hospitality Institute of Technology and Management. Available from: <http://www.hi-tm.com/Documents/Cutboard.html>. Accessed November 18, 2017.
 21. De Jong AE, Verhoeff-Bakkenes L, Nauta MJ, de Jonge R. Cross-contamination in the kitchen: effect of hygiene measures. *J Appl Microbiol* 2008;105: 615-24.

การคัดแยกเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารของผู้ป่วย

กัณฑ์กนิษฐ์ สุริยะจันทร์¹
หทัยวรรณ ม่วงตาต²
ชญาณิชฐ์ ศิริไสย²
โสฬส อนุชปรีตา²

สมชาย ธนะสิทธิชัย¹
สายป่าน ขุนภักดี²
วรพงศ์ อนุพงศ์อนันต์²
ชินกร นารัตน์²

บทคัดย่อ เชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* เป็นเชื้อที่พบได้ในกระเพาะอาหารของประชากรทั่วโลกมากถึงร้อยละ 50 โดยร้อยละ 80-95 ของผู้ป่วยที่มีแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้จะมีการติดเชื้อนี้ และยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งในกระเพาะอาหารด้วย ซึ่ง International Agency for Research on Cancer ได้จัดให้เชื้อนี้เป็นสารก่อมะเร็งในมนุษย์ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเพาะเลี้ยงและจำแนกเชื้อ *H. pylori* ในห้องปฏิบัติการจากสิ่งส่งตรวจชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ในช่วงเดือน มีนาคม พ.ศ. 2560 ถึงเดือน มกราคม พ.ศ. 2561 จำนวน 205 ราย โดยทำการทดสอบด้วยวิธี rapid urease test เพื่อตรวจหาเชื้อ ผลการศึกษาพบว่าให้ผลบวกในการทดสอบ คือ พบเชื้อ *H. pylori* ในสิ่งส่งตรวจ จำนวน 83 ราย เมื่อนำตัวอย่างชิ้นเนื้อมาเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการบนอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดพิเศษ สามารถเพาะเลี้ยงเชื้อจนสังเกตเห็นการเจริญของโคโลนีได้ทั้งหมด 70 ไอโซเลท เมื่อทดสอบเชื้อที่เพาะเลี้ยงได้ตามคุณสมบัติของเชื้อ *H. pylori* พบว่าทั้ง 70 ไอโซเลทมีการติดสีของแบคทีเรียแกรมลบ และให้ผลบวกต่อการทดสอบการผลิตเอนไซม์ oxidase, catalase และ urease แสดงให้เห็นว่าเชื้อทั้ง 70 ไอโซเลทที่เพาะเลี้ยงได้เป็นเชื้อ *H. pylori* เนื่องจากเชื้อนี้ตายง่าย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องทำการเพาะเลี้ยงอย่างรวดเร็ว โดยทั่วไปไม่เกิน 2 ชั่วโมง การเพาะเลี้ยงเชื้อมีความจำเพาะ 100 เปอร์เซ็นต์ แต่ความไวค่อนข้างต่ำ โดยขึ้นอยู่กับระยะเวลาในการนำส่งตัวอย่าง สภาวะในการเพาะเลี้ยงเชื้อ การปนเปื้อนด้วยเชื้ออื่น ตลอดจนประสิทธิภาพของผู้ทำการแยกเชื้อ อย่างไรก็ตามวิธีการนี้เป็นวิธีเดียวที่ทำให้ได้เชื้อบริสุทธิ์ที่สามารถนำไปทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะและสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ เพื่อเลือกใช้ยาปฏิชีวนะและสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่เหมาะสมในการรักษาเพื่อช่วยลดปัญหาการดื้อยาของเชื้อ และศึกษาต่อยอดถึงความเป็นไปได้ในการพัฒนาสารประกอบในสมุนไพรเพื่อนำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:66-74)

คำสำคัญ: *Helicobacter pylori* แผลในกระเพาะอาหาร การเพาะเลี้ยงเชื้อแบคทีเรีย สิ่งส่งตรวจชิ้นเนื้อ

¹กลุ่มงานวิจัย ² ศูนย์ส่งกล้องระบบทางเดินอาหาร สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพมหานคร 10400

Isolation of *Helicobacter pylori* from Biopsy Samples of Patients with Gastritis

by Kankanit Suriyachan¹, Somchai Thanasitthichai¹, Hathaiwan Mounghard², Saipan Khunpugdee², Chayanit Sirisai², Worapong Anuponganan², Soros Anuchapreeda², Chinnagone Narat²

¹Research Division, ²Endoscopy Center, National Cancer Institute, Bangkok 10400

Abstract Over 50% of the world's population is infected with *Helicobacter pylori*. Initial reports from all over the world indicate that ~95% of duodenal ulcers and 85% of gastric ulcers occur in the presence of *H. pylori* infection. Chronic infection with this pathogen is associated with the development of peptic ulcers and is linked to an increased risk of gastric cancer. The role of *H. pylori* in gastric cancer was first announced by the International Agency for Research on Cancer (IARC), when they labeled *H. pylori* a class I carcinogen. The present study was conducted to isolate *H. pylori* from tissue biopsies. Samples were collected from the stomach antrum or corpus during the period March 2017 to January 2018. Biopsy samples were confirmed by rapid urease test (RUT). The results showed that 83 samples were positive for *H. pylori*. Biopsies (n = 83) collected during endoscopic examinations were cultivated for 3-7 days using a growth medium selective for *H. pylori*. About 70 bacterial cultures from the biopsy samples were isolated as positive cultures. All isolates were stained with Gram-negative bacteria. The bacterial culture isolates also showed positive results using oxidase, catalase, and urease tests. *H. pylori* are fastidious microorganisms. The culture is 100% specific, but sensitivity is low. Several factors are involved in successful *H. pylori* cultivation, including method, time, procedure for tissue processing, composition of culture media, contamination of biopsy forceps, and the requirement of specific microbiological expertise. However, this method is currently the only way to obtain pure cultures for selecting antibiotics and biological compounds to reduce drug resistance. Further investigations should focus on developing biological compounds for the treatment of *H. pylori* infection. (*Thai Cancer J* 2018;38:66-74)

Keywords: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, culture of bacteria, tissue biopsies

บทนำ

โรคกระเพาะอาหาร ทางการแพทย์หมายถึง โรคแผลเปปติค (peptic ulcer) จะเกิดบริเวณชั้น mucosa ในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น แผลอาจจะ ลึกลงไปถึงชั้น muscularis mucosa และมีกระบวนการ อักเสบเกิดขึ้นตามมา ซึ่งมักจะเป็นผลจากการสูญเสีย สมดุลระหว่างปัจจัยที่ทำให้เกิดแผล (aggressive factors) กับปัจจัยในการป้องกัน (defensive factors) ใน ทางเดินอาหาร โดยปัจจัยที่ทำให้เกิดแผลเป็นปัจจัยที่ จะส่งเสริมให้เกิดการทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหาร เช่น กรด (HCl) เอนไซม์เปปซิน ความเครียด การติดเชื้อ

H. pylori การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ และยาในกลุ่มต้าน การอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ส่วนปัจจัยในการป้องกัน เป็นปัจจัยที่ซ่อมแซมหรือป้องกันเยื่อบุกระเพาะอาหาร จากการถูกทำลาย เช่น การหลั่งเมือกต่าง ๆ การหลั่ง ไบคาร์บอเนต โดยพบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยส่วนใหญ่ จะประสบปัญหาการเป็น ๆ หาย ๆ คือ หลังจากรักษา แผลให้หายแล้วมักจะกลับมาเป็นแผลซ้ำอีก ในอดีตมี ความเชื่อว่าโรคกระเพาะเป็นผลมาจากการที่กระเพาะ อาหารมีกรดมากหรือเยื่อบุกระเพาะอาหารไม่แข็งแรง แต่ปัจจุบันเป็นที่ทราบแล้วว่าเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดโรคแผลในกระเพาะอาหาร

และลำไส้เล็กส่วนต้น โดยเชื่อกันว่าค้นพบตั้งแต่ปี ค.ศ. 1979 จนกระทั่งปี ค.ศ. 1982 จึงสามารถแยกเชื้อได้เป็นครั้งแรกจากชิ้นเนื้อในกระเพาะอาหารของผู้ป่วยโรคกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง¹ *H. pylori* เป็นแบคทีเรียแกรมลบ รูปร่างเป็นเกลียว หรือรูปคล้ายตัว S จากการตรวจจูดด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบว่ามีความยาว 2-4 ไมโครเมตร กว้าง 0.5-1 ไมโครเมตร มี flagella ประมาณ 2-6 เส้น พบเพียงข้างใดข้างหนึ่งของเซลล์ (lophotrichous flagella) เชื้อเจริญเติบโตได้ในสภาวะที่มีอากาศน้อย (microaerophilic)²

จากการศึกษาพบว่าการเป็นโรคกระเพาะอาหารอักเสบชนิดเรื้อรัง (chronic gastritis) มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งในกระเพาะอาหาร³ ซึ่งองค์การอนามัยโลกโดยผู้แทนนานาชาติสำหรับการวิจัยโรคมะเร็ง หรือ International Agency for Research on Cancer (IARC) ได้จัดเชื้อ *H. pylori* เป็น group I carcinogen หรือสารก่อมะเร็งในมนุษย์ (carcinogenic to humans) เชื้อ *H. pylori* สามารถก่อให้เกิดพยาธิสภาพทางคลินิกได้หลายรูปแบบ ปัจจัยทางความรุนแรงของโรคที่สำคัญได้แก่ เอนไซม์ urease ซึ่งจะเปลี่ยนยูเรียไปเป็นแอมโมเนียและคาร์บาเนต เมื่อคาร์บาเนตเกิดกระบวนการไฮโดรไลซิสได้เป็นแอมโมเนีย (NH_3) กับคาร์บอนิกแอซิด (H_2CO_3) ไฮดรอกไซด์ไอออน (OH^-) ที่เกิดจากการเปลี่ยนแอมโมเนียเป็นแอมโมเนียมไอออน สามารถทำปฏิกิริยากับโปรตอน (proton; H^+) ที่เกิดจากกรดในกระเพาะอาหารทำให้เกิดเป็นน้ำ และไปเพิ่ม pH ภายในกระเพาะอาหารให้เหมาะสมต่อการอยู่อาศัยและเจริญของเชื้อ ทำให้เชื้อไม่ถูกทำลาย พยาธิสภาพที่เกิดตามมา คือ

เชื้อจะกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ มารวมกันบริเวณเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร เม็ดเลือดขาวเหล่านี้จะหลั่งสารไซโตไคน์ ทำให้เซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเกิดการอักเสบ เมื่อผ่านไประยะหนึ่งเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารที่เกิดการอักเสบจะเกิดการตาย ทำให้พยาธิสภาพพัฒนาไปเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร ในคนไข้ที่เป็นโรคกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรังที่มีปัจจัยทั้งภายในและภายนอกที่เหมาะสม พยาธิสภาพสามารถพัฒนาไปเป็นมะเร็งในกระเพาะอาหารได้⁴

การรักษาการติดเชื้อหรือการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้ โดยการกำจัดเชื้อก่อนที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ส่งผลให้การรักษามะเร็งกระเพาะอาหารได้ผลดีและรักษาหายขาด^{5,6} แต่ในประเทศไทยยังไม่มียาบำบัดการตรวจคัดกรองหรือตรวจค้นหามะเร็งกระเพาะอาหารในประชากร เนื่องจากประเทศไทยมีอัตราการติดเชื้อ *H. pylori* ค่อนข้างสูงแต่มีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารต่ำ การรักษาโรคกระเพาะอาหารอักเสบจากการติดเชื้อ *H. pylori* ที่ทำกันอยู่ในปัจจุบันจะใช้ยาลดกรดร่วมกับยาปฏิชีวนะซึ่งมีราคาแพง และบางครั้งพบว่ามีการดื้อยาของเชื้อเกิดขึ้น ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่ทำให้การรักษาล้มเหลว นอกจากนี้องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ประกาศรายชื่อเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ โดยได้มีการจัดแบ่งเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยาออกเป็น 3 กลุ่ม ตามระดับความเร่งด่วนของความต้องการยาใหม่ และได้จัดให้เชื้อ *H. pylori* อยู่ในกลุ่มความเร่งด่วน "สูง" ของความต้องการยาใหม่⁷ การศึกษาวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทำการเพาะเลี้ยง

และจำแนกเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* ในห้องปฏิบัติการ จากสิ่งส่งตรวจชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยเพื่อคัดแยกให้ได้เชื้อบริสุทธิ์ที่สามารถนำไปศึกษาต่อยอตในการทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะและสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพในห้องปฏิบัติการ และใช้ศึกษาความเป็นไปได้ในการพัฒนาสารประกอบในสมุนไพรเพื่อนำมาใช้ในการรักษาภาวะการติดเชื้อ *H. pylori* ในอนาคต

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ได้รับมาจากคลีนิคแพทย์ที่ทำการผ่าตัดส่องกล้อง โดยตัดชิ้นเนื้อบริเวณกระเพาะอาหารหรือบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้นของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ศูนย์ส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระหว่างเดือน มีนาคม พ.ศ. 2560 ถึงเดือน มกราคม พ.ศ. 2561 จำนวน 205 ราย ซึ่งกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับมานั้นจะถูกแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ ชิ้นเนื้อส่วนแรกนำไปทดสอบการผลิตเอนไซม์ (rapid urease test) และชิ้นเนื้อส่วนที่สองจะนำไปเพาะเลี้ยงบนอาหารเลี้ยงเชื้อพิเศษในห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นผู้ที่มีอายุ 20 ปี บริบูรณ์ขึ้นไป มีอาการของโรคแผลในกระเพาะอาหารไม่เคยได้รับการรักษาหรือกำจัดเชื้อ *H. pylori* มาก่อนและไม่เคยได้รับยาที่อาจมีผลต่อการรักษาในรอบ 4 สัปดาห์ก่อนการศึกษา เช่น ยาปฏิชีวนะต่าง ๆ ยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ยากลุ่ม glucocorticoids ยากลุ่ม proton pump inhibitors ยากลุ่ม H₂-blocker รวมถึงยาสมุนไพรชนิดต่าง ๆ

การวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

การทดสอบการผลิตเอนไซม์ (rapid urease test)

Rapid urease test (RUT) คือ การตรวจหาเอนไซม์ urease ที่ผลิตขึ้นโดยเชื้อ *H. pylori* ในชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจ ด้วยการใช้ชุดทดสอบ Campylobacter-like organism test (CLO test) โดยการนำชิ้นเนื้อที่สะกิดจากผิวกระเพาะของผู้ป่วย หยดลงไปหลุมของชุดทดสอบ CLO test ที่มีสารยูเรียอยู่ จากนั้นเอนไซม์ urease ของเชื้อจะทำการย่อยยูเรียให้เป็นแอมโมเนียกับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ โดยแอมโมเนียจะมีความเป็นด่างและทำให้เกิดการเปลี่ยนสีของชุดทดสอบจากสีเหลืองเป็นสีชมพูอมแดง เป็นการบ่งชี้ว่ามีเชื้อ *H. pylori* ในกระเพาะอาหาร

การเพาะเลี้ยงเชื้อแบคทีเรียจากชิ้นเนื้อสด

การเพาะเลี้ยงเชื้อ *H. pylori* ในห้องปฏิบัติการ จากสิ่งส่งตรวจที่เป็นชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารที่ถูกตัดออกมาจากผู้ป่วย นำชิ้นเนื้อมาบด และเกลี่ยลงบนผิวหน้าอาหารแข็ง Columbia agar base ที่มีการเติมสารพิเศษและเติมสารต้านจุลชีพชนิดอื่น ๆ และมีเลือดแกะผสมอยู่ 7 เปอร์เซ็นต์ จากนั้นนำจานเพาะเชื้อใส่ลงไปใน anaerobic jar ที่บรรจุ CampyGen™ 2.5L® เพื่อให้ได้สภาวะที่มีปริมาณออกซิเจนน้อย แล้วนำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 3-7 วัน จนสังเกตเห็นการเจริญของเชื้อเป็นโคโลนีได้

การย้อมสีแบบแกรม

การย้อมสีแบบแกรมเป็นวิธีการเบื้องต้นในการจำแนกแบคทีเรียออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ แบคทีเรียแกรมบวก (gram-positive bacteria) และแบคทีเรียแกรมลบ (gram-negative bacteria) ขั้นตอนการย้อมสีแกรม โดยหยดสี crystal violet ให้ท่วมรอยเชื้อบนสไลด์แก้ว ทิ้งไว้นาน 30 วินาที แล้วล้างน้ำและเทน้ำออกให้หมด จากนั้นหยด gram iodine 30 วินาที แล้วล้างน้ำ จากนั้นล้างสีออกด้วยแอลกอฮอล์ 95% โดยเชียงแผ่นกระจกไปมาประมาณ 5-10 วินาที แล้วล้างน้ำ จากนั้นย้อมทับด้วยสี safranin-o ทิ้งไว้ 15 วินาที เทสีทิ้งแล้วล้างน้ำและซับให้แห้งก่อนดูด้วยกล้องจุลทรรศน์กำลังขยาย 100x แบคทีเรียที่เป็นแบคทีเรียแกรมบวกจะติดสีน้ำเงิน ส่วนแบคทีเรียแกรมลบจะติดสีแดง

การทดสอบคุณสมบัติทางชีวเคมีของเชื้อ *H. pylori*

การทดสอบการสร้างเอนไซม์ catalase

ผู้วิจัยใช้ลูปแตะโคโลนีของเชื้อแบคทีเรียที่จะทดสอบมาป้ายลงบนสไลด์ที่สะอาด แล้วหยด 3% H_2O_2 ลงบนเชื้อที่อยู่บนสไลด์ ถ้ามีฟองอากาศเกิดขึ้น แสดงว่าแบคทีเรียสามารถสร้างเอนไซม์ catalase

การทดสอบการสร้างเอนไซม์ oxidase

การทดสอบเริ่มด้วยการหยด 1% tetramethyl-p-phenylenediamine dihydrochloride ลงบนกระดาษกรองที่ปราศจากเชื้อ แล้วใช้ลูปแตะโคโลนีของเชื้อแบคทีเรียที่จะทดสอบมาขีดลงบนกระดาษกรองนั้น

ถ้ามีสีม่วงหรือสีน้ำเงินเข้มเกิดขึ้นตามรอยขีด แสดงว่าแบคทีเรียสามารถสร้างเอนไซม์ oxidase

การทดสอบการสร้างเอนไซม์ urease

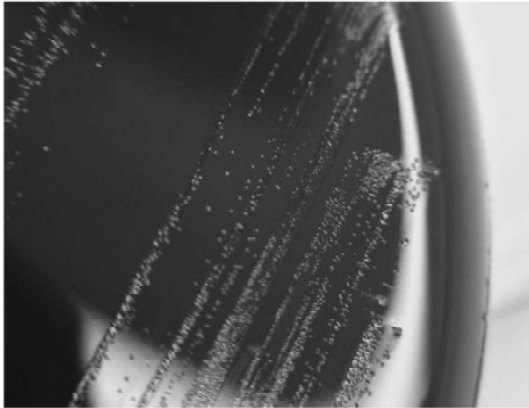
ผู้วิจัยใช้ลูปแตะโคโลนีของเชื้อแบคทีเรียที่จะทดสอบไปเลี้ยงบน slant ของ urea agar ในหลอดแก้ว ถ้าอาหารเปลี่ยนสีจากสีเหลืองเป็นสีชมพู แสดงว่าแบคทีเรียสามารถสร้างเอนไซม์ urease

ผลการศึกษา

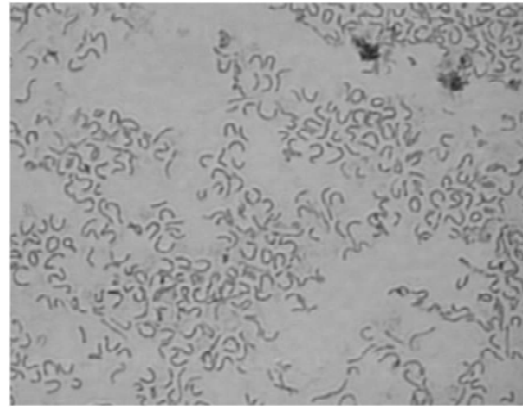
จากการศึกษาที่ผู้วิจัยได้นำตัวอย่างชิ้นเนื้อบริเวณกระเพาะอาหารหรือบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้นของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ศูนย์ส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร จำนวน 205 ราย มาทดสอบ โดยการตรวจหาเอนไซม์ urease ที่ผลิตขึ้นโดย *H. pylori* ในชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจ ซึ่งทดสอบได้ด้วยชุดทดสอบ CLO test จากผลการทดสอบ พบเชื้อ *H. pylori* ในสิ่งส่งตรวจชิ้นเนื้อ จำนวน 83 ราย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 41-60 ปี และพบว่าร้อยละ 62 เป็นเพศหญิง ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษา แบ่งตามเพศและอายุ

ผู้ป่วย	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	77	38
หญิง	126	62
อายุ (ปี)		
<40	25	12
41-60	109	54
>60	70	34



รูปที่ 1 ลักษณะโคโลนีของเชื้อ *H. pylori* บนอาหาร เลี้ยงเชื้อโคโลนีมีขนาดเล็ก โปร่งแสง



รูปที่ 2 ลักษณะของเชื้อภายใต้กล้องจุลทรรศน์ gram-negative curved rods

จากการเพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการโดยนำ ตัวอย่างชิ้นเนื้อที่แสดงผลการทดสอบ CLO test พบว่ามีเชื้อ *H. pylori* อยู่ในชิ้นเนื้อจำนวน 83 ราย นำมาเพาะเลี้ยงบนอาหารเลี้ยงเชื้อพิเศษ พบว่าเห็นการเจริญของเชื้อแบคทีเรียจนเป็นโคโลนีได้ทั้งหมด 70 ไอโซเลท (รูปที่ 1)

เมื่อย้อมสีแกรมและดูลักษณะของเชื้อภายใต้กล้องจุลทรรศน์ พบว่าทั้ง 70 ไอโซเลทที่แยกได้จากเพาะเลี้ยงเป็นแบคทีเรียแกรมลบ และมีรูปร่างเกลียวหรือคล้ายตัวเอส (รูปที่ 2) และเมื่อนำมาทดสอบคุณสมบัติทางชีวเคมีของเชื้อ ได้แก่ การทดสอบการสร้างเอนไซม์ oxidase, catalase และ urease เพื่อบ่งชี้ว่าเป็นเชื้อ *H. pylori* จากผลการทดสอบพบว่าทั้ง 70 ไอโซเลทที่แยกได้ให้ผลบวกต่อการทดสอบทางชีวเคมีดังกล่าว

วิจารณ์และสรุป

การศึกษานี้ผู้วิจัยได้นำชิ้นเนื้อที่ตัดมาจากบริเวณกระเพาะอาหารหรือบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้นของ

ผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาที่ศูนย์ส่องกล้องระบบทางเดินทางอาหาร สถาบันมะเร็งแห่งชาติ เมื่อนำชิ้นเนื้อไปทดสอบด้วยชุดทดสอบ CLO test เพื่อตรวจหาเอนไซม์ urease ที่ผลิตขึ้นโดยเชื้อ *H. pylori* ในชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจจำนวน 205 ตัวอย่าง สามารถตรวจพบเชื้อ *H. pylori* ในสิ่งส่งตรวจชิ้นเนื้อจำนวน 83 ตัวอย่าง ซึ่งการทดสอบการผลิตเอนไซม์ urease นี้เป็นการใช้คุณสมบัติของเอนไซม์ urease ที่เชื้อ *H. pylori* ผลิตขึ้นโดยเอนไซม์ urease จะย่อยสลายยูเรียได้เป็นแอมโมเนีย ตรวจพบได้โดยการทำปฏิกิริยาการสลายยูเรียและเปลี่ยนสีของ phenol red ซึ่งเป็น indicator จากสีเหลืองเป็นสีแดง ซึ่งเป็นการแสดงให้เห็นว่าชิ้นเนื้อนั้นมีเชื้อ *H. pylori*⁸ โดยเมื่อผู้ป่วยต้องทำการส่องกล้องอยู่แล้ว วิธีนี้เป็นวิธีที่นิยมมากที่สุด สามารถแสดงผลได้รวดเร็วภายใน 1-2 ชั่วโมง และยังเป็นวิธีที่สะดวกรวดเร็วกว่าวิธีการตรวจหาเชื้อด้วยการย้อมสีเฮลล์และเนื้อเยื่อ (histology) และวิธีการเพาะเลี้ยง (culture)⁹ วิธีการทดสอบการผลิตเอนไซม์ urease นี้มีความจำเพาะสูงร้อยละ 95-100 แต่มีความไวเพียงร้อยละ 85-95 ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับจำนวน

เชื้อบนชิ้นเนื้อนั้น โดยทั่วไปจะให้ผลบวกเมื่อมีจำนวนเชื้อ 104 cells ขึ้นไป¹⁰⁻¹²

การเพาะเลี้ยงเชื้อ *H. pylori* ในห้องปฏิบัติการจากสิ่งส่งตรวจที่เป็นชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารที่ถูกตัดมาจากผู้ป่วย ในการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้เลี้ยงบนอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีการเติมสารพิเศษ พบว่าสามารถคัดแยกเชื้อได้ทั้งหมด 70 ไอโซเลทจากสิ่งส่งตรวจชิ้นเนื้อจำนวน 83 ตัวอย่าง เชื้อ *H. pylori* เป็นเชื้อที่ตายได้ง่าย จึงจำเป็นต้องทำการเพาะเลี้ยงอย่างรวดเร็ว โดยทั่วไปไม่เกิน 2 ชั่วโมง เชื้อต้องการออกซิเจนน้อยในการเจริญเติบโต สภาวะที่ใช้ในการเลี้ยงเชื้อ *H. pylori* ต้องเป็นสภาวะที่มีอากาศน้อย (80-90% N₂, 5-10% CO₂ และ 5-10% O₂) หากเป็นสภาวะที่มีอากาศเชื้อจะไม่เจริญและตาย¹³ เชื้อ *Helicobacter* จะเจริญได้ดีที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เชื้อ *H. pylori* มีการเคลื่อนที่คล้ายเกลียวสว่าน แต่ถ้าหากเลี้ยงไว้เป็นเวลานาน พบว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็น coccoid forms คือ จะเห็นรูปร่างเป็นตัว U ที่เกิดจากการจับกันของปลายทั้งสองข้างของเชื้อ *H. pylori*¹⁴

ผลที่ได้จากการเพาะเชื้อและตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์จะช่วยในการจำแนกเชื้อเบื้องต้นได้ แต่ต้องทดสอบเพิ่มเติมเพื่อยืนยันความถูกต้อง ซึ่งวิธีทางชีวเคมีนี้ช่วยจำแนกชนิดของแบคทีเรียได้ถึงระดับจีนัสหรือสปีชีส์ เนื่องจากแบคทีเรียแต่ละชนิดจะมีเอนไซม์ที่ใช้ในการย่อยสลายอาหารและสร้างชีวโมเลกุลที่แตกต่างกันในแต่ละชนิด ผลผลิตที่เกิดจากการย่อยสลายอาหารและชีวโมเลกุลที่แบคทีเรียสร้างขึ้นจึงไม่เหมือนกัน ดังนั้นจึงให้ผลการทดสอบกับปฏิกิริยาชีวเคมีที่ใช้ทดสอบแตกต่างกัน ซึ่งเป็นลักษณะที่ใช้ในการ

จำแนกและพิสูจน์ชนิดของแบคทีเรียที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย ลักษณะทางชีวเคมีของเชื้อ *H. pylori* พบว่าการสลายน้ำตาล (sugar catabolism) ไม่สามารถทำได้ทั้งการ oxidation และ fermentation แต่พบการ oxidation ได้บ้างในเชื้อ *H. pylori* บางสายพันธุ์¹⁵ ซึ่งจากการทดสอบการจำแนกแบคทีเรียโดยอาศัยปฏิกิริยาทางชีวเคมี เพื่อบ่งชี้ว่าเป็นเชื้อ *H. pylori* พบว่าให้ผลบวกต่อการทดสอบการผลิตเอนไซม์ oxidase เอนไซม์ catalase และเอนไซม์ urease¹⁶ การทดสอบการผลิตเอนไซม์ oxidase เป็นการทดสอบการมีเอนไซม์ cytochrome oxidase โดยปกติจะใช้รีเอเจนต์ที่ไม่มีมีสี แต่จะมีสีเมื่อถูกออกซิไดซ์ เมื่อถูกออกซิไดซ์รีเอเจนต์เหล่านี้จะมีสีม่วงหรือน้ำเงินเข้ม ดังนั้นแบคทีเรียที่มีเอนไซม์ oxidase จะสามารถออกซิไดซ์รีเอเจนต์เหล่านี้ให้เห็นเป็นสีน้ำเงินเข้ม ส่วนการทดสอบการผลิตเอนไซม์ catalase เป็นการทดสอบเพื่อจำแนกแบคทีเรียที่สามารถผลิตเอนไซม์ catalase ซึ่งปกติในขบวนการหายใจแบบใช้ออกซิเจน อะตอมของไฮโดรเจนจะรวมตัวกับออกซิเจนทำให้เกิดไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ซึ่งเป็นอันตรายต่อเซลล์ แต่แบคทีเรียส่วนใหญ่สามารถผลิตเอนไซม์ catalase เพื่อย่อยสลายไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ให้แตกออกเป็นก๊าซออกซิเจนและน้ำ ดังนั้นการทดสอบว่าแบคทีเรียผลิตเอนไซม์ชนิดนี้หรือไม่ ทำได้โดยการหยดไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ลงบนโคโลนี ถ้าเกิดฟองอากาศแสดงว่าให้ผลบวก ส่วนการทดสอบการผลิตเอนไซม์ urease เป็นการทดสอบความสามารถของเชื้อในการสร้างเอนไซม์ urease เพื่อย่อยสลายยูเรียให้เป็นแอมโมเนียและคาร์บอนไดออกไซด์ โดยอาหารที่ใช้ทดสอบจะมียูเรียเป็นส่วนประกอบและ

มี phenol red เป็นอินดิเคเตอร์ ถ้าเชื้อสามารถสร้าง เอนไซม์ได้ จะสลายยูเรียทำให้อาหารเปลี่ยนเป็นสีชมพู การตรวจเพาะเชื้อจากชิ้นเนื้อของกระเพาะอาหาร (culture) เป็นวิธีมาตรฐานและมีความจำเพาะสูงสุด (specificity 100%) ที่ป้องกันการติดเชื้อ *H. pylori* แต่วิธีการนี้จัดเป็นวิธีที่มีความไวต่ำในการตรวจหาเชื้อโดยมีความไว (sensitivity) เพียงร้อยละ 24-85 ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากเชื้อ *H. pylori* เป็นเชื้อที่เพาะเลี้ยงยาก อาศัยเวลานาน ต้องใช้ห้องปฏิบัติการ และผู้เชี่ยวชาญพิเศษ¹⁷ โดยเชื้อจะเจริญอยู่ได้ในสภาวะที่มีออกซิเจนต่ำเท่านั้น อย่างไรก็ตามวิธีการนี้เป็นวิธีการเดียวที่ทำให้ได้เชื้อบริสุทธิ์ ที่สามารถนำไปทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะและสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพได้^{18,19} นอกจากนี้ยังสามารถนำเชื้อ *H. pylori* ที่แยกได้จากห้องปฏิบัติการนำมาทดสอบงานวิจัย เช่น ใช้ศึกษาความเป็นไปได้ในการพัฒนาสารประกอบในสมุนไพรเพื่อนำมาใช้ในการรักษาภาวะการติดเชื้อ *H. pylori*

เอกสารอ้างอิง

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
2. Owen RJ. Helicobacter-species classification and identification. *Br Med Bull* 1998;54:17-30.
3. Costa AC, Figueiredo C, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2009;14:15-20.
4. Johannes GK, Arnoud HMV, Ernst JK. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:449-90.
5. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected

individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:g3174.

6. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151:121-8.
7. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Available at: <http://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Accessed March 31, 2018.
8. Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W. Campylobacter pyloridis and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986;153:658-63.
9. Di Bonaventura G, Neri M, Angelucci D, Rosini S, Piccolomini M, Piccolomini R. Detection of Helicobacter pylori by PCR on gastric biopsy specimens taken for CP test: comparison with histopathological analysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004;17:77-82.
10. Bermejo F, Boixeda D, Gisbert JP, Defarges V, Sanz JM, Redondo C, et al. Rapid urease test utility for Helicobacter pylori infection diagnosis in gastric ulcer disease. *Hepatogastroenterol* 2002;49:572-5.
11. Monteiro L, de Mascarel A, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C, Talby P, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *Am J Gastroenterol* 2001;96:353-8.
12. Tseng CA, Wang WM, Wu DC. Comparison of the clinical feasibility of three rapid urease tests in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Dig Dis Sci* 2005;50:449-52.
13. Zheng PY, Jones NL. Helicobacter pylori strains expressing the vacuolating cytotoxin interrupt phagosome maturation in macrophages by recruiting and retaining TACO (coronin 1) protein. *J Cell Microbiol* 2003;5:25-40.
14. Nilius M, Strohle A, Bode G, Malfertheiner P. Cocoid like forms (CLF) of Helicobacter pylori. Enzyme activity and antigenicity. *Zentralbl Bakteriol* 1993;280:259-72.

15. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997;388:539-47.
16. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shin HY, Wang SS, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol* 2015;21:11221-35.
17. Ricci C, Holton J, Vaira D. 2 Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract. Res Clin Gastroenterol* 2007;21:299-313.
18. Dore MP, Leandro G, Realdi G, Sepulveda AR, Graham DY. Effect of pre-treatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000;45:68-76.
19. Romano M, Marmo R, Cuomo A, De Simone T, Mucherino C, Iovene MR, et al. Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:273.

เนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัส: การจำแนกทางพยาธิวิทยา การพยากรณ์โรคและการแบ่งระยะของเนื้องอก

พีรยุทธ สิทธิไชยากุล

บทคัดย่อ เนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัส (thymoma และ thymic carcinoma) เป็นเนื้องอกที่พบได้บ่อยที่สุดในช่องอก mediastinum ส่วนหน้า พบได้ประมาณร้อยละ 17 ถึง 50 ของเนื้องอกในบริเวณนี้ อุบัติการณ์ของเนื้องอกพบได้ตั้งแต่ 1.5 ถึง 4.9 รายต่อล้านคนต่อปี เนื่องจากเนื้องอกชนิดนี้พบได้ไม่บ่อยและมีการดำเนินโรคที่ยาวนาน การศึกษาเกี่ยวกับลักษณะของเนื้องอก การพยากรณ์โรคและการดำเนินโรคจึงมีข้อจำกัด ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกเป็นปัจจัยสำคัญต่อการบ่งชี้ถึงลักษณะความรุนแรงของเนื้องอก การแบ่งระยะของเนื้องอกเป็นปัจจัยสำคัญต่อการพยากรณ์โรค การรักษาเนื้องอกในระยะแรกได้ผลดีจากการผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัดและการฉายแสงจะพิจารณาให้ในผู้ป่วยบางรายที่มีข้อบ่งชี้ การจำแนกลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัสพบได้มากกว่า 24 ระบบ การแบ่งระยะของเนื้องอกพบได้มากกว่า 14 ระบบ บทความนี้ได้สรุปและเปรียบเทียบการจำแนกชนิดและการแบ่งระยะของเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัสที่ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน ทบทวนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคของเนื้องอก รวมถึงสรุปลักษณะสำคัญทางจุลพยาธิวิทยา การย้อมสีพิเศษทางวิทยาภูมิคุ้มกันของเนื้องอก รวมถึงข้อแนะนำในการตรวจชิ้นเนื้อของเนื้องอกดังกล่าวเพื่อให้ได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา และการแบ่งระยะที่ถูกต้องและเหมาะสม (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:75-92)

คำสำคัญ: เนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัส มะเร็งเยื่อปอดต่อมไทมัส การจำแนกทางพยาธิวิทยา การพยากรณ์โรค การแบ่งระยะ

Thymic Epithelial Tumors: Pathological Classification, Prognosis and Tumor Staging

by Peerayut Sithichaiyakul

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Naresuan University, Phitsanulok, 65000

Abstract Thymic epithelial tumors (TETs) including thymoma and thymic carcinoma, are the most common primary anterior mediastinal tumors. They are approximately 17-50% of anterior mediastinal mass detected in patients. The incidence rate of TETs ranges from 1.5 up to 4.9/million/year. These tumors are infrequent and having indolent growth. Therefore, the studies for accurate biologic features, prognosis and clinical course of the TETs are still limited. Histopathologic features of the tumors are important factors for evaluating the biologic features of TETs. Clinical staging is also an important prognostic factor for the tumors. Complete surgical resection is the treatment of choice for tumors in the early stages. Chemotherapy and radiotherapy are considered for selected patients. Currently, at least 24 histopathologic classifications and 14 staging systems have been proposed. The widely accepted histopathologic classifications and clinical staging systems are summarized and compared in this article. Prognostic factors for TETs are reviewed. Histopathologic patterns, immunohistochemical staining features of the majority of TETs, and guidelines for pathological examination are also summarized to guide accurate pathological diagnosis and tumor staging. (*Thai Cancer J 2018;38:75-92*)

Keywords: thymoma, thymic carcinoma, thymic epithelial tumor, pathologic classification, prognosis, staging

บทนำ

ต่อมไทมัสเป็นอวัยวะใน mediastinum ซึ่งเป็นส่วนของช่องอกที่คั่นอยู่ระหว่างปอด ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาของเซลล์เม็ดเลือดขาว T-lymphocyte หรือ thymocytes ต่อมไทมัสประกอบไปด้วยเซลล์เยื่อต่อมไทมัส (thymic epithelial cells) และเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-lymphocyte ลักษณะทางจุลกายวิภาคศาสตร์แบ่งได้เป็น 2 ชั้น คือ ชั้น cortex ซึ่งอยู่ด้านนอก และ medulla ซึ่งอยู่ด้านใน ในชั้น cortex จะประกอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาว T-lymphocyte ตัวอ่อน (immature T-lymphocyte) และเซลล์เยื่อต่อมไทมัสชนิด cortical (cortical thymic epithelial cell) ส่วนในชั้น medulla จะประกอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีพัฒนาการมากกว่าในชั้น cortex (mature T-lymphocyte) และเซลล์เยื่อต่อมไทมัสชนิด

medulla (medulla thymic epithelial cell) พบการสร้าง keratin และ Hassall corpuscles^{1,2}

เนื้องอกเยื่อต่อมไทมัส (thymic epithelial tumors) เป็นเนื้องอกที่พัฒนาจากเซลล์เยื่อของต่อมไทมัส เป็นเนื้องอกที่พบได้บ่อยที่สุดใน mediastinum ส่วนหน้า¹⁻³ มีรายงานพบได้ตั้งแต่อายุ 17-50 ของเนื้องอกที่พบใน mediastinum ส่วนหน้า⁴⁻⁶ อุบัติการณ์ประมาณ 0.15-0.49 ต่อแสนต่อปี^{5,6} พบได้ในช่วงอายุ 13 ถึง 92 ปี พบสูงสุดในช่วงอายุ 60-80 ปี ค่ามัธยฐานที่ 57 ปี และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง^{7,8} แต่มีบางรายงานที่พบว่าอุบัติการณ์ไม่ต่างกันระหว่างเพศ⁹ พบในภูมิภาคเอเชียและแปซิฟิกมากกว่าภูมิภาคอื่น โดยไม่ทราบปัจจัยที่เกี่ยวข้องแน่ชัด เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับปัจจัยทางด้านพันธุกรรม¹⁰ ปัจจัยเสี่ยงหรือสัมพันธต่อการเกิดเนื้องอกชนิดนี้ประกอบด้วย การติดเชื้อ

human foamy virus, human T-cell lymphotropic virus type 1 การได้รับสารกัมมันตรังสี การติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr^{4,10} และการสูบบุหรี่ โดยเฉพาะในกลุ่ม thymic carcinoma¹¹ การดำเนินโรคส่วนใหญ่มักจะค่อยเป็นค่อยไป มีระยะการกลับเป็นซ้ำที่ยาวนานระหว่าง 4 ถึง 175 เดือน ค่ามัธยฐานที่ 68 เดือน^{8,10} ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 จะไม่มีอาการ อาจตรวจพบโดยบังเอิญจากการถ่ายภาพรังสี^{4,10} ส่วนในกลุ่มที่มีอาการจะประกอบด้วย เจ็บหน้าอก ไอ หอบเหนื่อย เสี่ยงแหบ^{7,8} กลุ่มอาการ superior vena cava กลุ่มอาการ Horner หรือกลุ่มอาการระบบประสาทบกพร่องซึ่งอาจเกิดจากการถูกทำลายโดยตรงจากเนื้องอก การถูกกดจากเนื้องอก หรือกลุ่มอาการ paraneoplastic จากเนื้องอก ซึ่งพบได้ร้อยละ 50 ถึง 70 ของกลุ่มเนื้องอกที่มีอาการ^{4,10} กลุ่มอาการ paraneoplastic จากเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตมที่พบได้บ่อยที่สุด คือ myasthenia gravis โดยพบว่า ร้อยละ 25-65 ของผู้ป่วยเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตม จะพบกลุ่มอาการ myasthenia gravis ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วย myasthenia gravis จะพบเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตมได้ร้อยละ 15^{4,12,13} กลุ่มอาการ paraneoplastic อื่น ๆ ที่พบได้ คือ ภาวะ pure red cell aplasia โดยพบได้ร้อยละ 5-15 ของผู้ป่วยเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตม ส่วนในผู้ป่วย pure red cell aplasia จะพบเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตมได้ประมาณร้อยละ 50⁴ ภาวะ hypogammaglobulinemia พบได้ร้อยละ 5 ในผู้ป่วยเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตมและในผู้ป่วย hypogammaglobulinemia จะพบเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตมได้ประมาณร้อยละ 10^{4,7} นอกจากนี้ยังพบ autoimmune disease อย่างอื่นร่วมด้วยได้ มีรายงาน

พบได้ร้อยละ 3.8¹⁴ ตัวอย่าง เช่น systemic lupus erythematosus, polymyositis และ myocarditis เป็นต้น^{7,13,14} พบการแพร่กระจายของเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตมไปยังอวัยวะอื่นได้ ที่พบบ่อยคือ ไต ต่อม น้ำเหลืองนอกทรวงอก ตับ ระบบประสาท ต่อมหมวกไต ต่อมไทรอยด์ และ กระดู¹⁰ ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตมยังมีโอกาสที่จะพบเนื้องอกชนิดที่สองร่วมด้วยได้ โดยพบได้ร้อยละ 6.38^{5,14} ได้แก่ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin B-lymphoma เนื้องอกระบบทางเดินอาหาร และเนื้องอกเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (soft tissue sarcomas) โดยเชื่อว่าเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตม ทำให้มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันและส่งผลต่อการพัฒนาโรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ ตามมา นอกจากนี้ อาจเกิดจากผลข้างเคียงของเคมีบำบัดหรือรังสีรักษาหรือปัจจัยทางพันธุกรรม^{5,10}

การวินิจฉัยเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตมที่เหมาะสมต้องอาศัยข้อมูลที่ครบถ้วน โดยความร่วมมือจากทีมแพทย์หลาย ๆ ด้าน ทั้งจากศัลยแพทย์ รังสีแพทย์และพยาธิแพทย์ ในขั้นตอนการวางแผนก่อนผ่าตัด เพื่อจะได้ขึ้นเนื้อที่ที่เหมาะสม และขั้นตอนการเตรียมชิ้นเนื้อหลังผ่าตัดก่อนเนื้องอกออกมาแล้ว เพื่อที่จะสามารถวินิจฉัยชนิดของเนื้องอกและประเมินระยะของเนื้องอกชนิดนี้ได้ถูกต้อง^{15,16}

พยาธิวิทยาของเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตมและการจำแนก

ลักษณะพยาธิสภาพของเนื้องอกโตมโตมโตมเมื่อดูด้วยตาเปล่า พบเป็นก้อนขนาดตั้งแต่ 3 ถึง 20 เซนติเมตร ค่ามัธยฐาน 7 เซนติเมตร พบว่ามากกว่า

ร้อยละ 80 ของเนื้องอกมีขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตร โดยขนาดไม่สัมพันธ์กับชนิด (histologic type) และระยะ (stage)^{7,17} ก้อนเนื้องอกมักมีขอบเขตชัด มีแคปซูลหุ้ม (รูปที่ 1) พบการลุกลามของเนื้องอกผ่านแคปซูลออกไปยึดติดกับเนื้อเยื่อข้างเคียงได้ โดยสามารถเกิดขึ้นได้กับเนื้องอกทุกชนิด (histologic type)⁷ อาจพบการสลายของเนื้อเยื่อเกิดเป็นถุงน้ำได้ (cystic degeneration)¹



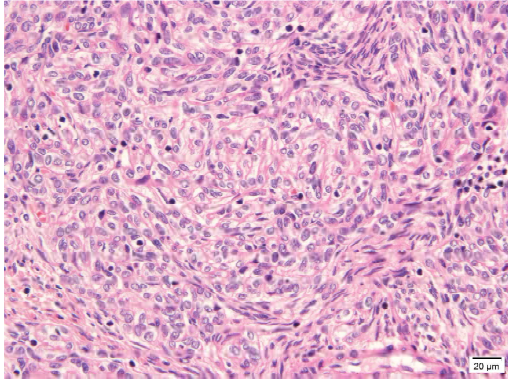
รูปที่ 1 เนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัส ขอบเขตของก้อนชัดเจน หน้าตัดเป็นเนื้อตันสีขาวแทน

เนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัสมีการจำแนกตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาได้หลายระบบ พบว่ามีการจำแนกได้มากกว่า 24 ระบบ² ระบบที่ได้รับความนิยมในระยะเริ่มแรกจำแนกโดย Bernatz และคณะ ในปี ค.ศ. 1961 ได้แบ่งเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัสออกเป็น 4 กลุ่มตามปริมาณเซลล์หลักที่พบในก้อนเนื้องอก คือ predominantly lymphocytic, predominantly epithelial, predominantly mixed และ predominantly spindle cell thymoma การแบ่งชนิดนี้ไม่เป็นที่ยอมรับเนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคน้อย^{2,18,19} ต่อมาปี ค.ศ. 1985 มีการนำเสนอการจำแนกโดย Marino และ Muller-Hermelink โดยอ้างอิงจากเซลล์เยื่อ

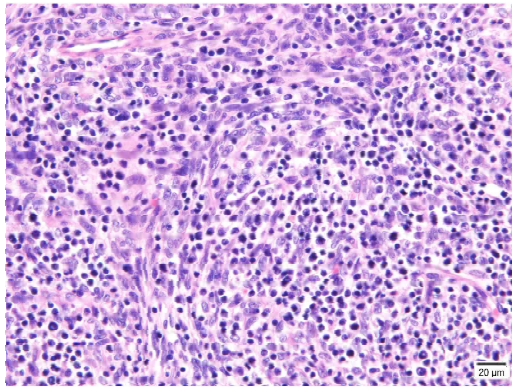
เนื้องอกกับเซลล์เยื่อปอดต่อมไทมัสปกติ สามารถจำแนกได้เป็น cortex, medulla หรือ mixed type ระบบนี้ก็เริ่มได้รับการยอมรับและนิยมใช้อย่างกว้างขวาง ต่อมาปี ค.ศ. 1989 Kirschner และ Muller-Hermelink ได้มีการปรับปรุงการจำแนก โดยเพิ่มกลุ่ม predominantly cortical หรือ organoid thymoma และ well-differentiated thymic carcinoma^{2,18} ในปี ค.ศ. 1999 มีการนำเสนอการจำแนกโดย Suster และ Moran ซึ่งแบ่งเนื้องอกออกเป็น 3 ชนิด คือ thymoma, atypical thymoma และ thymic carcinoma หรือ well, moderately และ poorly-differentiated thymic epithelial tumors^{2,18,19} ในปีเดียวกันนี้ เริ่มมีการจำแนกโดยระบบขององค์การอนามัยโลก (WHO classification) ซึ่งมีการปรับปรุงต่อมาในปี ค.ศ. 2004 และล่าสุดในปี ค.ศ. 2015^{2,7,20-22} การจำแนกเนื้องอกแต่ละระบบสรุปและเปรียบเทียบได้ตามตารางที่ 1

การจำแนกตามองค์การอนามัยโลก เป็นการจำแนกที่นิยมใช้ในปัจจุบัน²³ โดยมีหลักการ คือ จำแนกตามลักษณะการเรียงตัวของเซลล์ที่เลียนแบบต่อมไทมัสปกติ (organotypical features) และยักรวมลักษณะของเนื้องอก เช่น การพบเนื้อเยื่อเกี่ยวพันแบ่งส่วนภายใน (septation) หรือ lobulation และลักษณะของเนื้อเยื่ออื่น ๆ ภายใน เช่น medullary islands, Hassall's corpuscles หรือ การเรียงของเซลล์เนื้องอกรอบหลอดเลือด (perivascular space)^{2,24}

การจำแนกของระบบองค์การอนามัยโลกแบ่งออกเป็น 6 ชนิด ได้แก่ ชนิด A, AB, B1, B2, B3 และ Thymic carcinoma (TC) โดยอาศัยหลักการคือ เนื้องอกชนิด A และ AB จะพบเซลล์เยื่อเนื้องอก

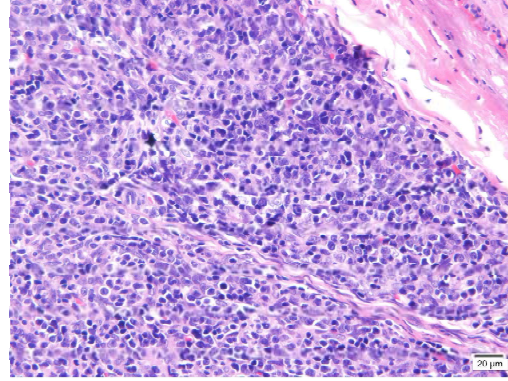


รูปที่ 2 แสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัสชนิด A (type A thymoma, WHO classification) เซลล์เยื่อรูปกระสวยหรือรูปไข่ เรียงตัวเป็น fascicles หรือ storiform พบเซลล์เม็ดเลือดขาวได้ในปริมาณเล็กน้อย (x400)



รูปที่ 3 แสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัสชนิด AB (type AB thymoma, WHO classification) พบเซลล์เยื่อเนื้องอกรูปกระสวยหรือรูปไข่คล้ายชนิด A และเซลล์เยื่อเนื้องอกรูปร่างหลายเหลี่ยมคล้ายชนิด B1 พบเซลล์เม็ดเลือดขาวรวมกลุ่มกันได้ปริมาณมากกว่าร้อยละ 10 ของเซลล์ทั้งหมด (x400)

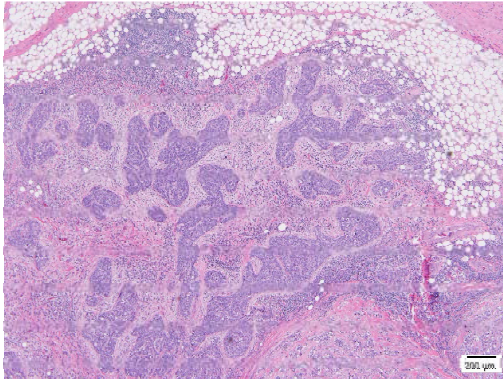
เนื้องอก thymoma ชนิด AB (รูปที่ 3) ประกอบด้วย ส่วนประกอบของเนื้อเยื่อทั้งชนิด A และ B ในสัดส่วนที่แตกต่างกัน ซึ่งทั้ง 2 ชนิด อาจแยกออกจากกันชัดเจนหรืออยู่ปะปนกัน เซลล์เยื่อจะ



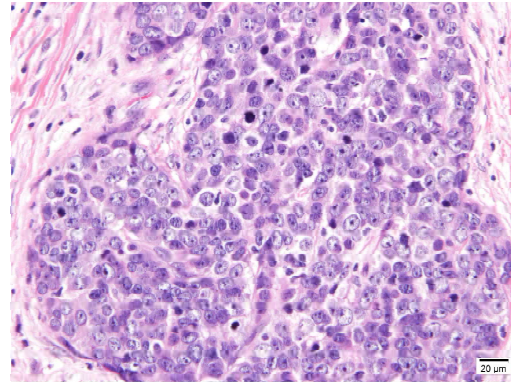
รูปที่ 4 ภาพแสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัสชนิด B1 (type B1 thymoma, WHO classification) ลักษณะของเซลล์เยื่อเนื้องอกมีรูปร่างเป็นรูปไข่หรือหลายเหลี่ยม (oval or polygonal cells) เซลล์เยื่อมองเห็นนิวเคลียสชัดเจนปะปนกับเซลล์เม็ดเลือดขาวจำนวนมาก (x400)

เหมือนกับเซลล์ในชนิด A หรือ B1 โดยจะพบเซลล์ที่เหมือนกับชนิด B2 ได้แต่น้อยมาก เซลล์เยื่อจะแสดงลักษณะของเซลล์ทั้งชั้น cortex และ medulla ของต่อมไทมัส อาจพบเซลล์เม็ดเลือดขาว immature T-lymphocyte ซึ่งทำให้ผลบวกต่อการย้อม TdT รวมกลุ่มกันจำนวนมาก ในปริมาณไม่สามารถนับได้จากการตรวจเนื้อเยื่อทางกล้องจุลทรรศน์ (รูปที่ 4) หรือพบมากกว่าร้อยละ 10 ของปริมาณเซลล์เนื้องอกที่นำมาตรวจ^{2,3,22-25}

เนื้องอก thymoma ชนิด B1 (รูปที่ 4) มีปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาว immature T-lymphocyte จำนวนมาก และมีเซลล์เยื่อปริมาณน้อย ทำให้ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเนื้องอกมีความใกล้เคียงกับเนื้อเยื่อต่อมไทมัสปกติ ลักษณะของเซลล์เยื่อเนื้องอกมีรูปร่างเป็นรูปไข่หรือรูปร่างหลายเหลี่ยม นิวเคลียสกลมหรือรี มีนิวเคลียสใส ไฮโดพลาสซึม



รูปที่ 5 ภาพแสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ มะเร็งเยื่อปอดต่อมไทมัส (thymic carcinoma, WHO classification) พบกลุ่มเซลล์เนื้องอก ลูกกลมไปยงเนื้อไขมันของต่อมไทมัสโดยรอบ (x40)



รูปที่ 6 ภาพแสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ มะเร็งเยื่อปอดต่อมไทมัส (thymic carcinoma, WHO classification) เซลล์เรียงตัวกันเป็น กลุ่ม รูปร่างไม่ปกติ ลักษณะของเซลล์มีความหลากหลายของรูปร่าง และขนาดของ นิวเคลียสมากกว่ากลุ่มเนื้องอกต่อมไทมัส อื่น ๆ (thymoma) พบการแบ่งตัวของเซลล์ ได้บ่อย intercellular bridge พบได้ไม่ชัดเจน (x400)

ปริมาณน้อยและมีสีชมพูจางเซลล์ เม็ดเลือดขาวให้ ผลบวกต่อการย้อม TdT และ CD1a และให้ผลบวกคู่ (double) ทั้งต่อ CD4 และ CD8 ลักษณะอย่างอื่นที่ อาจพบได้คือ medullary islands Hassall corpuscles พบได้ประมาณร้อยละ 50 ส่วนการเรียงตัวของเซลล์ เยื่อปอดเนื้องอกรอบหลอดเลือดเรียก perivascular spaces (PVSs) พบได้ไม่บ่อยนัก^{2,3,22-25}

เนื้องอก thymoma ชนิด B2 ชนิดนี้มีปริมาณ เซลล์เยื่อปอดมากขึ้น เมื่อเทียบกับชนิด B1 ขนาดของ นิวเคลียสไม่ช่วยวินิจฉัยแยกโรคจากชนิด B1 ลักษณะ สำคัญคือ พบเซลล์เยื่อปอดจะเรียงตัวติดกันอย่างน้อย 3 เซลล์ พบเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อน immature T-lymphocyte บ้าง ส่วนการเรียงตัวของเซลล์เยื่อปอดแบบ perivascular spaces (PVSs) พบได้บ่อย^{2,3,22-25}

เนื้องอก thymoma ชนิด B3 เป็นชนิดที่มี สัดส่วนระหว่างเซลล์เยื่อปอดต่อเซลล์เม็ดเลือดขาว T-

lymphocyte สูงที่สุด เซลล์เยื่อปอดเรียงตัวเป็นผืน (lobular growth pattern) มีการเรียงตัวรอบหลอดเลือด (perivascular spaces) ชัดเจน มีความผิดปกติของ เซลล์ (atypia) เล็กน้อยถึงปานกลาง ไม่พบ intercellular bridges ในเซลล์เยื่อปอดหรือพบได้น้อย พบเซลล์ เม็ดเลือดขาว immature T-lymphocyte ได้ในปริมาณ น้อย ส่วนเซลล์เยื่อปอดให้ผลบวกต่อการย้อม CD5, CD117, GLUT1 และ MUC1^{2,3,22-25}

Thymic carcinoma (รูปที่ 5 และ 6) เนื้องอก ชนิดนี้อาจเกิดขึ้นเองหรือเปลี่ยนแปลงมาจากเนื้องอก เยื่อปอดต่อมไทมัสชนิดอื่น¹ เนื้องอกชนิดนี้มักไม่สัมพันธ์ กับโรค myasthenia gravis ซึ่งต่างจากเนื้องอกเยื่อ ปอดต่อมไทมัสชนิด A, AB และ B²⁶ ลักษณะทางจุลพยาธิ วิทยา อาจคล้ายกับมะเร็งเยื่อปอดที่อวัยวะอื่น เช่น squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, basaloid carcinoma, lymphoepithelioma-like carcinoma

หรือ mucoepidermoid carcinoma เป็นต้น บางครั้งเนื้องอกมีการเรียงตัวไม่มีลักษณะเฉพาะ จำเป็นต้องแยกจากเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัสชนิดอื่น โดยเฉพาะชนิด B3 thymoma จากลักษณะเฉพาะของการพัฒนาของเซลล์ (typical differentiation) ความผิดปกติของเซลล์ (atypia) และการไม่พบลักษณะของการเรียงตัวที่คล้ายเนื้อเยื่อต่อมไทมัส (organothymic features) ได้แก่ lobular architecture, dual cell populations (neoplastic thymic epithelial cells และ thymic lymphocytes), dilated perivascular space และ areas of medullary differentiation เซลล์เยื่อเนื้องอกจะให้ผลบวกต่อการย้อม CD5, CD117, GLUT1 และ MUC1 โดยไม่พบเซลล์เม็ดเลือด immature T-lymphocyte หรือพบได้ในปริมาณน้อย^{2,3,19,22-25} Thomas de Montpréville V และคณะ²⁷ ได้ทำการศึกษาย้อม GLUT1 พบว่าใน thymic carcinoma ให้ผลบวกที่เข้มและติดทั่ว ๆ เนื้องอก (strong intensity and diffuse pattern) ต่างจากชนิด B3 และ B2 มักติดเข้มถึงปานกลางและเฉพาะส่วน (moderate to strong intensity and zonal pattern) ส่วนในชนิด A, AB และ B1 มักติดจางถึงปานกลางและเฉพาะส่วน (faint to moderate intensity and zonal pattern) Du MJ และคณะ²⁸ ได้ศึกษาโดยการย้อม MUC1 และ GLUT1 เปรียบเทียบระหว่าง B3 thymoma และ thymic carcinoma พบว่า MUC1 ให้ผลบวกใน B3 thymoma 2 ใน 19 ราย และ ให้ผลบวกใน thymic carcinoma 17 ใน 22 ราย ($P=0.0001$) และ GLUT1 ให้ผลบวกใน B3 thymoma 8 ใน 19 ราย และให้ผลบวกทั้งหมดใน thymic carcinoma 22 ใน 22 ราย ($P=0.0001$)

ซึ่งผลการย้อมดังกล่าวมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง type B3 thymoma และ thymic carcinoma นอกจากนี้ยังวิเคราะห์ค่า sensitivity และ specificity ของ immunostains markers ที่ให้ผลบวก คือ CD5, CD117, MUC1 และ GLUT1 พบว่ามีค่า sensitivity/specificity ร้อยละ 89/63, 95/86, 77/89 และ 100/71 ตามลำดับ ในขณะที่หากย้อมร่วมกันระหว่าง GLUT1 และ MUC1 จะได้ค่า sensitivity และ specificity ร้อยละ 100 ทั้งสองค่า ดังนั้นในกรณีที่เนื้องอกมีลักษณะของเซลล์ที่ใกล้เคียงระหว่าง thymoma ชนิด B3 และ thymic carcinoma การย้อมสี immunostains ดังกล่าวจะช่วยทำให้วินิจฉัย thymic carcinoma ได้แม่นยำมากขึ้น

จากการศึกษาพบความผิดปกติของยีนโมเลกุลในเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัสแต่ละชนิดตามตารางที่ 2 พบว่า thymic carcinoma มี KIT overexpression ซึ่งสัมพันธ์กับการย้อมสี immunostain CD117^{10,23}

นอกจากนี้ยังพบเนื้องอกเยื่อต่อมไทมัส ชนิดที่พบได้น้อย แต่มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่จำเพาะคือ

- Atypical type A variant เนื้องอกชนิดนี้มีลักษณะของเซลล์เยื่อที่เหมือนกับชนิด A แต่จะพบการตายของเซลล์เนื้องอก มีการแบ่งตัวของเซลล์มากกว่า 4 ต่อ 1 ตารางมิลลิเมตร และพบความหนาแน่นของเซลล์เนื้องอกมากขึ้น^{22,23}

- Micronodular thymoma เซลล์เยื่อเนื้องอกมีรูปร่างกระสวยหรือหลายเหลี่ยม ซึ่งถูกล้อมรอบด้วยบริเวณที่พบเฉพาะกลุ่มเม็ดเลือดขาว lymphocyte โดยไม่พบเซลล์เยื่อในบริเวณกลุ่มเซลล์เม็ดเลือดขาวนี้^{2,23}

ตารางที่ 2 แสดงความผิดปกติของยีนที่พบในเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัส¹⁰

Molecular change	Thymoma type A, B	Thymic carcinoma
	ร้อยละ	ร้อยละ
Cr 6 aberrations	10-26	35
KIT overexpression	2	79
KIT mutation	-	7
EGFR overexpression	70	53
EGFR mutation	-	-
IGF-1R expression	4	37
VEGF serum levels	-	สูงขึ้น

- Metaplastic thymoma เป็นเนื้องอกที่ประกอบด้วยเซลล์เยื่อปอดเรียงตัวกันเป็นผืน แทรกระหว่างกลุ่มเซลล์รูปร่างกระสวยที่มีลักษณะของเซลล์ที่มีความสม่ำเสมอของรูปร่าง และไม่พบเซลล์เม็ดเลือดขาว immature T-lymphocyte^{22,23}

- Combined thymoma เนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัส สามารถพบได้หลายชนิดพร้อมกันได้บ่อย โดยมีการรายงานพบเนื้องอกหลายชนิด (mixed histologic type) ได้ร้อยละ 52.8^{7,17}

เนื่องจากเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสมีลักษณะได้หลายรูปแบบ ควรระมัดระวังในการวินิจฉัยกรณีการตัดชิ้นเนื้อในปริมาณน้อย เช่น incisional biopsy หรือการตัดชิ้นเนื้อด้วยเข็มเล็ก (core needle biopsy) การวินิจฉัยแยกโรคอาจต้องพิจารณาทั้งจากชนิดของเนื้องอก เยื่อปอดโตมโตมัสด้วยตัวเอง และจากเนื้องอกชนิดอื่น ๆ เช่น T-lymphoblastic lymphoma, neuroendocrine carcinoma, paraganglioma และจากภาวะที่ไม่ใช่เนื้องอก (non-neoplastic lesions) เช่น normal thymus tissue หรือ thymic hyperplasia²²⁻²⁴

การวินิจฉัยแยกโรคของเนื้องอกแต่ละชนิด สรุปได้ดังตารางที่ 3

การพยากรณ์โรค

จากรายงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าอัตราการรอดชีวิตในระยะ 10 ปี (10-year survival) ของเนื้องอกแต่ละชนิด ได้แก่ ชนิด A, AB, B1, B2, B3 และ thymic carcinoma พบร้อยละ 97, 95, 92, 81, 62 และ 29 ตามลำดับ²⁹

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคของเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัส ได้แก่

- ระยะ (stage) โดยเฉพาะ Modified Masaoka staging³⁰⁻³⁴ Safieddine N และคณะ³⁴ ได้ศึกษาเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมัสจำนวน 262 ราย พบว่าหลังจากการผ่าตัดเนื้องอกแล้ว ระยะที่สูงได้แก่ ระยะที่ 3 และ 4 ตามระบบของ Modified Masaoka staging เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกได้มากกว่ากลุ่มที่มีระยะต่ำกว่า ($P < 0.0001$)
- ขนาดของเนื้องอก จากการศึกษารายงานพบว่า

ตารางที่ 3 แสดงการวินิจฉัยแยกโรคของเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัสชนิดต่าง ๆ ²²⁻²⁴

ชนิด	การวินิจฉัยแยกโรค
Type A thymoma	Atypical type A thymoma Type AB thymoma Micronodular thymoma Spindle cell thymic carcinoma Paraganglioma Neuroendocrine tumor Mesenchymal tumor
Type AB thymoma	Type A thymoma Type B1 thymoma
Type B1 thymoma	Thymic hyperplasia T-lymphoblastic lymphoma Type AB thymoma Type B2 thymoma
Type B2 thymoma	Type B1 thymoma T-lymphoblastic lymphoma Type B3 thymoma
Type B3 thymoma	Type B2 thymoma Thymic carcinoma
Thymic carcinoma	Type B3 thymoma Metastatic carcinoma Type A thymoma

ขนาดของเนื้องอกที่มีขนาดใหญ่กว่า 7 เซนติเมตร เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกได้มากกว่ากลุ่มที่ขนาดเล็กกว่า ($P < 0.03$)³⁴ ปัจจัยนี้อาจเป็นข้อบ่งชี้ต่อการพิจารณาให้ neoadjuvant therapy แต่ก็มีการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนของขนาดตั้งนั้นขนาดของเนื้องอกจึงไม่ถูกจัดไว้ใน tumor category ของ TNM staging ด้วยการจำแนกระยะที่เสนอโดย International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG)^{35,36} อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อมูลของเนื้องอก

ชนิดนี้ยังมีรายงานไม่มากเมื่อเทียบกับเนื้องอกชนิดอื่น อาจต้องติดตามพิจารณาข้อมูลด้านนี้ต่อไป

- ชนิด (histologic type) ตามองค์การอนามัยโลก ชนิดของเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัส สามารถแบ่งตามการพยากรณ์โรคและอัตราการอยู่รอด ได้เป็น 3 กลุ่ม คือ A-AB-B1, B2 และ B3^{32,37,38} จากการศึกษาของ Fukui T และคณะ³⁹ พบว่าชนิด A-AB-B1 มักพบระยะที่ 1 ตาม TNM staging ได้ร้อยละ 98 ในขณะที่ B3 พบระยะที่ 1 ได้ร้อยละ 55 และ thymic carcinoma พบระยะที่ 1

ได้ร้อยละ 38

- สถานะการตัดที่สมบูรณ์ (resection status)^{31,33}
- การเกิดซ้ำ (recurrence)²³
- การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง เป็น

ปัจจัยสำคัญของการพยากรณ์โรค โดยเฉพาะในกลุ่มมะเร็งเยื่อปอดโตมโทมัส (thymic carcinoma) และ neuroendocrine carcinoma จึงมีข้อเสนอแนะให้ทำการตรวจทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย ทั้งในกลุ่มเนื้องอกเยื่อปอดโตมโทมัส (thymoma) และมะเร็งเยื่อปอดโตมโทมัส (thymic carcinoma)^{33,40-43} Weksler B และคณะ⁴³ ศึกษาผู้ป่วย 442 ราย พบว่าค่ามัธยฐานของระยะรอดชีวิต (median survival) ในกลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองสั้นกว่ากลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจาย (98 และ 144 เดือน ตามลำดับ $P=0.013$)

- การพบภาวะ myasthenia gravis ยังเป็นที่ถกเถียงว่าเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยหรือไม่ มีรายงานว่า การพบภาวะ myasthenia gravis ทำให้ผู้ป่วยมีระยะรอดชีพยาวนาน และมีโอกาสกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า^{32,44}

จากการศึกษาของ Leisibach P และคณะ⁴⁵ โดยการย้อมสี (immunohistochemical stain) ตรวจหา p21 ในเนื้องอก เพื่อช่วยพยากรณ์โรคเนื้องอกในกลุ่ม B2/B3 mixed type thymoma, type B3 thymoma และ thymic carcinoma พบว่ากลุ่มที่ให้ผลบวกมีอัตราการรอดชีพโดยรวม (overall survival) ลดลง ($P=0.016$) นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ผลบวกต่อการย้อม p27 ในนิวเคลียสของเซลล์เนื้องอก ร่วมกับการพบการย้อมติดสี Ki-67 ในอัตราสูง (high proliferative index) และการให้ผลบวกต่อการย้อม podoplanin

(D2-40) สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการแพร่กระจายไปอวัยวะนอกช่องอก⁴⁵ ข้อมูลดังกล่าวอาจพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยวิธีอื่นในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

การแบ่งระยะของเนื้องอกเยื่อปอดโตมโทมัส

การแบ่งระยะของเนื้องอกเยื่อปอดโตมโทมัส มีการจำแนกมากกว่า 15 ระบบ เริ่มมีการแบ่งตั้งแต่ปี ค.ศ. 1978 ที่ใช้กันแพร่หลาย คือ ระบบของ Masaoka (Masaoka staging system) เริ่มใช้ในปี ค.ศ. 1981^{9,46} เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรค และช่วยบ่งชี้ความรุนแรงของเนื้องอก^{2,33,35,42} ต่อมา มีการปรับปรุงพัฒนาระบบดังกล่าวโดย Koga และคณะ⁴⁷ (Koga modification) ดังนั้น Masaoka staging ในปัจจุบัน จึงหมายถึง Masaoka-Koga staging (Modified Masaoka staging) การแบ่งระยะนี้เป็นการแบ่งระยะของเนื้องอกเยื่อปอดโตมโทมัสที่ได้รับการยอมรับและนิยมอย่างแพร่หลาย^{2,47-49}

International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) ได้มีการให้คำจำกัดความที่มีรายละเอียด และมีความชัดเจนมากขึ้นต่อการแบ่งระยะของ Masaoka-Koga staging ซึ่งอาศัยการประเมินจากลักษณะทางคลินิก การตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยตาเปล่าและตรวจยืนยันด้วยลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา^{2,47} International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) แนะนำให้ใช้การแบ่งระยะของ Masaoka-Koga staging กับทั้งเนื้องอกเยื่อปอดโตมโทมัสชนิดต่าง ๆ (thymoma) และมะเร็งเยื่อปอดโตมโทมัส (thymic carcinoma)⁴⁷

นอกจาก Masaoka-Koga staging แล้ว

International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) และ International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) Staging and Prognostics Factor Committee ยังมีการนำเสนอการแบ่งระยะแบบ Tumor-Node-Metastasis (TNM) staging โดยได้รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตมจากทั่วโลกมากกว่าประมาณ 10,808 ราย เพื่อจัดแบ่งเนื้องอกตาม TNM staging^{35,36,42,50} พบว่าเนื้องอกระยะ T1 จะมีอัตราการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองได้ร้อยละ 1 ส่วนเนื้องอกระยะ T2/3 จะมีอัตราการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองได้ถึงร้อยละ 37.5 ในกลุ่มเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตม (thymoma) จะมีอัตราการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 5.1 ส่วนในกลุ่มมะเร็งเยื่อปอดโตมโตมโตม (thymic carcinoma) มีอัตราการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 25 ไม่พบการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองในชนิด A, AB และ B1 ในขณะที่ชนิด B2 และ B3 พบอัตราการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองได้ใกล้เคียงกับกลุ่มมะเร็งเยื่อปอดโตมโตมโตม (thymic carcinoma)⁵¹ จากรายงานพบว่า TNM staging มีความเหมาะสมและมีประโยชน์ทางคลินิก⁴² อีกทั้งมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคและระยะเวลาการเกิดซ้ำ (recurrence-free survival)⁴²

ในบทความนี้ได้เปรียบเทียบการแบ่งระยะระหว่าง Masaoka-Koga staging (Modified Masaoka staging) และ TNM staging โดยสรุปไว้ในตารางที่ 4

หลักการรักษา

การรักษาเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตมประกอบด้วย

การผ่าตัด การฉายแสง และการให้ยาเคมีบำบัด หลักการรักษาแต่ละวิธีมักจะอ้างอิงตามการแบ่งระยะของ Masaoka-Koga (Masaoka-Koga staging)^{8,30,37,52}

การผ่าตัดพบว่า ในระยะแรกของเนื้องอกสามารถรักษาได้ผลดีด้วยการผ่าตัด และมีการพยากรณ์โรคที่ International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) แนะนำการผ่าตัด en bloc resection ซึ่งรวมถึงต่อมโตมโตมโตมและเนื้อเยื่อไขมันใน mediastinum โดยรอบ เพราะอาจพบการลุกลามแคปซูลได้ พิจารณาตัดเนื้อเยื่อข้างเคียงหากมีการลุกลามของเนื้องอกออกไป^{41,42,52} มีรายงานว่าจาก Weksler B และคณะ⁴¹ พบว่าการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง เป็นปัจจัยหนึ่งต่อการพยากรณ์โรคของเนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตม จึงมีข้อเสนอแนะให้ตรวจและผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง เพื่อทำการตรวจทางพยาธิวิทยาของต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วยการฉายแสง เนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตมตอบสนองได้ดีต่อการฉายแสง การฉายแสงจะพิจารณาทำก่อนหรือหลังการผ่าตัด เช่นในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้หมด สามารถทำให้ผู้ป่วยระยะที่ 2 และ 3 มีอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกออกได้สมบูรณ์⁵²

การให้ยาเคมีบำบัด เนื้องอกเยื่อปอดโตมโตมโตมจัดเป็นเนื้องอกที่ตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัด⁶ ยาเคมีบำบัดอาจพิจารณาให้ก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) หรือหลังผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) โดยมักมีบทบาทในผู้ป่วยระยะที่ 3 และ 4 ซึ่งไม่สามารถผ่าตัดออกได้สมบูรณ์ พบว่าทำให้ผู้ป่วยระยะดังกล่าวมีอัตราการได้รับการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกได้ในภายหลังเพิ่มขึ้นร้อยละ 36 ถึง 69^{6,52}

ดลรทงทล 4 แลลดลการเปลยเปลยการแบ่งระยระยระหว่าง Masaoka-Koga staging (Modified Masaoka staging) และ TNM staging ชล่งนลนลเสนอโดย IASLC/ITMIG^{35,36,42,50}

ระยระ	Masaoka-Koga staging (Modified Masaoka staging)	TNM staging	
I	เนลองอกมลลขบเขตชดชดเจนน มลการลुकलมแคบชูลแต่ไม่ตลอดควมหนล	T1N0M0 T1a เนลองอกมลลแคบชูลหรือมลการลुकलมไป mediastinal fat T1b เนลองอกมลการลुकलมไปยง mediastinal pleura	
II	a มลการลुकलมตลอดควมหนลของแคบชูลโดยการตรวจทงจลพยลทล b เนลองอกลुकलมผ่านแคบชูลไปยงเนลเยลโทมัสปกดหรือเนลเยลโชมนรอบๆ เนลองอกยลดลดกบ mediastinal pleura หรือเยลหุ้มหวัจ โดยยงไม่มลการจลกขลด	T2N0M0 T2 เนลองอกลुकलมไปที่เยลหุ้มหวัจ (pericardium)	
III	เนลองอกลुकलมไปยงอวยระข้กเคยง เช่น - เยลหุ้มปกดส่ว mediastinum - เยลหุ้มหวัจ - ปอด หรือ เยลหุ้มปกดส่ว viscera - เส้นประสท phrenic หรือ vagus - หลอดเลลลลใหญ่ มลการยลดลดกบปกดหรืออวยระข้กเคยง	T3N0M0 (IIIa) T3 มลการลुकलมไป - ปอด - Brachiocephalic vein - Superior vena cava - ผนังชองอก (chest wall) - เส้นประสท phrenic	T4N0M0 (IIIb) T4 มลการลुकलมไป - หลอดเลลลล aorta - Intrapericardial pulmonary vein - กลลัมเนลลหวัจ - หลอดลม - หลอดอหลล
IV	a แพร่กระจลยไปทลมเยลหุ้มปกดหรือเยลหุ้มหวัจชล่งอชอยู่ทงกก่อนเนลองอกหลัก b แพร่กระจลยไปต่อมนลลเลลลลหรืออวยระอลนทลอยู่ทงไกล	N1M0 หรือ N0M1a (IVa) N1 แพร่กระจลยไป anterior (perithymic) nodes M1a แพร่กระจลยเป็นกอนเนลองอกทงทงทลเยลหุ้มปกด หรือเยลหุ้มหวัจ N2 หรือ M1b (IVb) N2 แพร่กระจลยไป deep intrathoracic หรือ cervical nodes M1b มลการแพร่กระจลยไปที่เนลเยลปกดหรืออวยระทงไกลอลน ๆ	

หลักการรักษาแต่ละระยะโดยอ้างอิงตาม Masaoka-Koga staging สรุปได้พอสังเขปดังนี้^{8,30,37}

- ระยะ 1 ใช้การผ่าตัดต่อมไทมัสทั้งหมด และเนื้อเยื่อโดยรอบ (radical thymectomy; complete surgical resection of thymus and surrounding mediastinal tissue)

- ระยะ 2 ใช้การผ่าตัดต่อมไทมัสทั้งหมด และเนื้อเยื่อโดยรอบเช่นกัน อาจพิจารณาการฉายแสงในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง

- ระยะ 3 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงก่อนหรือหลังการผ่าตัด

- ระยะ 4 พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงก่อนหรือหลังการผ่าตัด กรณีที่ผ่าตัดออกไม่ได้ พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดและการฉายแสง

ข้อแนะนำสำหรับการตรวจสิ่งส่งตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัส

จากข้อมูลทีกล่าวมาจะเห็นได้ว่าปัจจัยที่สำคัญต่อการพยากรณ์โรคและการรักษาเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัสที่สำคัญที่สุดคือ staging³⁰⁻³⁴ ซึ่งการแบ่งระยะของผู้ป่วยได้อย่างแม่นยำจำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือทั้งจากศัลยแพทย์ รังสีแพทย์ และพยาธิแพทย์ในการประเมินระยะเนื้องอก International Thymic Malignancies Interest Group (ITMIG) ได้สรุปวิธีการจัดการเนื้องอกเยื่อปอดต่อมไทมัส และมีข้อแนะนำสรุปได้พอสังเขป คือ

ข้อแนะนำสำหรับศัลยแพทย์ในการวางแผนเพื่อเตรียมผ่าตัดชิ้นเนื้อ⁴⁹

- ทำเครื่องหมายที่ตัวชิ้นเนื้อ โดยอาจผูกไหม

หรือใช้ลวดในบริเวณที่สนใจ เช่น ใกล้ขอบเขตรอยตัดของก้อน โดยแนะนำให้ดำเนินการทำทันทีหลังจากตัด เนื่องจากหลังผ่าตัดเนื้องอก เนื้อเยื่ออาจมีการเสีรูปร่าง ทำให้มีความลำบากในการแยกแยะภายหลังได้ และควรมีการสื่อสารที่ดีระหว่างทีมแพทย์

- การใช้วิธีเตรียมชิ้นเนื้อแช่แข็ง (frozen section) เพื่อการวินิจฉัย ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง เพราะวิธีการดังกล่าวจะมีข้อจำกัดในการเลือกบริเวณเพื่อตรวจเซลล์เนื้องอก เนื่องจากเนื้องอกบางรายอาจมีชนิดทางจุลพยาธิวิทยา (histologic type) ได้หลายรูปแบบ การพิจารณาขอบเขตการตัดจากการใช้เนื้อเยื่อแช่แข็ง อาจให้ผลลบลงหรือผลบวกลงได้ค่อนข้างสูง

ข้อแนะนำสำหรับพยาธิแพทย์ในการเตรียมชิ้นเนื้อ และตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อ⁴⁹

- ควรมีการสื่อสารที่ดีระหว่างทีมแพทย์ โดยในบริเวณเนื้อเยื่อที่มีความสงสัยเป็นพิเศษ หรือมีความไม่ชัดเจนของเนื้อเยื่อ เช่น บริเวณที่มีการฉีกขาดจากการผ่าตัด ทำให้ตรวจสอบขอบเขตการตัด (surgical margin) ได้ยากขึ้น หรือบริเวณที่สงสัยว่าเนื้องอกอาจมีการลุกลามผ่านแคปซูลไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียง

- ควรทาสีชิ้นเนื้อด้วยสีต่างกันในแต่ละด้าน เพื่อแยกแยะขอบเขตการตัดในแต่ละด้านให้ชัดเจน การตรวจด้วยตาเปล่าควรมีการตัดผ่านชิ้นเนื้อตามขวาง (transverse plane) ตามลักษณะทางกายวิภาคศาสตร์ จากด้านหน้าไปด้านหลัง เรียงจากด้านบนลงด้านล่าง ความหนาชิ้นละ 1 เซนติเมตร และเลือกชิ้นเนื้อไปตรวจทางกล้องจุลพยาธิวิทยาอย่างน้อย 1 บล็อกชิ้นเนื้อ ต่อความหนาของชิ้นเนื้อสิ่งส่งตรวจ 1 เซนติเมตร โดยจำนวนบล็อกชิ้นเนื้อของเนื้องอกที่นำมาตรวจ ไม่ควร

น้อยกว่า 5 บล็อก แม้ว่าชิ้นเนื้อจะมีขนาดน้อยกว่า 5 เซนติเมตรก็ตาม

- ควรนำเนื้อเยื่อโตมโตมโตมโดยรอบเนื้องอก มาตรวจทางพยาธิวิทยาโดยกล้องจุลทรรศน์ด้วย เพื่อ ตรวจสอบให้แน่ชัดถึงการลุกลามออกมา

- การพิจารณาว่ามีการลุกลามของเนื้องอก ไปยังแคปซูลของเนื้องอก (capsular invasion) จะ พิจารณาการลุกลามไปยังเนื้อเยื่อไขมันข้างเคียง โดย หากการลุกลามไม่เกิน 3 มิลลิเมตร จะเรียก minimally invasive thymoma ในบางกรณีเนื้องอกอาจไม่มีแคปซูล ชัดเจนและเซลล์เนื้องอกอยู่ชิดติดกับเนื้อเยื่อไขมัน โดยรอบ แต่หากเนื้องอกมีขอบเขตชัด จะยังไม่พิจารณา ว่ามีการลุกลามของเนื้องอกผ่านแคปซูล

- พิจารณาจำแนกชนิดของเนื้องอกตามการ จำแนกขององค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 2015^{2,3,22,23}

การพิจารณาว่าสถานะการตัดเนื้องอก (margin status) ให้ผลลบ (negative margin) หรือไม่ ควรพิจารณาจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ควรมี ลักษณะดังต่อไปนี้

- เนื้อเยื่อปกติปกคลุมเนื้องอกอยู่
- มีสีซึ่งทาชิ้นเนื้อในช่วงที่มีการเตรียมและ ตรวจชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่า (gross examination) ปกคลุมเคลือบแคปซูลของก้อนเนื้องอกอยู่
- กรณีที่มีการลุกลามไปยังบริเวณเยื่อหุ้มปอด (pleura) หรือเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardium) ซึ่งมีช่องปอด (pleural cavity) หรือช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial cavity) คลุมอยู่ จะถือว่าขอบเขตของเนื้องอกให้ผลลบ
- หากพบเซลล์เนื้องอกบริเวณเนื้อเยื่อมีการ ฉีกขาดของเนื้อเยื่อมาก่อนและถูกเคลือบด้วยสีที่ถูกทา

ระหว่างการเตรียมและตรวจชิ้นเนื้อด้วยตาเปล่า จะ ถือว่าขอบเขตเนื้องอกให้ผลลบ โดยบริเวณนี้ต้องเป็น บริเวณที่ไม่ได้ถูกสงสัยแต่แรกโดยศัลยแพทย์ระหว่างการผ่าตัด และในบริเวณนี้ควรมีการสื่อสารกันให้ ชัดเจนระหว่างศัลยแพทย์และพยาธิแพทย์

- ระยะระหว่างก้อนเนื้องอกกับขอบเขตการ ตัดบริเวณใดที่มีระยะใกล้ (close margin) คือ ห่าง ไม่เกิน 3 มิลลิเมตร ควรมีการรายงานให้ชัดเจน หากมีระยะห่างตั้งแต่ 1 มิลลิเมตรหรือ 1 หัวกำลัง ขยายสูงของกล้องจุลทรรศน์ (high-power field) ลงมาควรมีการตัดตรวจเพิ่มเติมอย่างน้อย 3 ระดับ

- บริเวณใดที่ศัลยแพทย์ให้ความสนใจ คือ มีการทำเครื่องหมายในชิ้นเนื้อไว้ ควรรายงานสถานะ ขอบเขตการตัดในบริเวณดังกล่าวด้วย

การรายงานทางพยาธิวิทยาของการตัดเนื้องอก เยื่อปอดโตมโตมโตม ควรประกอบด้วย^{22-25,36,49}

1. อวัยวะ และชนิดของการตัดเนื้องอก
2. ลักษณะแคปซูลของเนื้องอก และการลุกลาม ของเนื้องอกผ่านแคปซูล
3. ชนิดของเนื้องอกตามการจำแนกขององค์การ อนามัยโลก (WHO classification) แนะนำให้รายงาน สัดส่วนของเนื้องอกแต่ละชนิดเป็นส่วนส่วนชั้นละ 10 ของร้อยละ คล้ายกับระบบการรายงานคะแนน Gleason ของมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยรายงานชนิดที่พบมากกว่า ก่อนกรณีที่พบน้อยกว่าร้อยละ 10 อาจพิจารณาไม่ รายงานชนิดนั้นได้ หากพบมะเร็ง (thymic carcinoma) ร่วมด้วยให้รายงานสัดส่วนของมะเร็งก่อน
4. การลุกลามของเนื้องอก และการแบ่งระยะ ของ Masaoka-Koga classification

5. ขอบเขตการตัดในทรวงอก โดยเฉพาะกรณีที่มีขอบเขตการตัดชิดเนื้ออกน้อยกว่า 3 มิลลิเมตร

6. ผลการรักษาก่อนการผ่าตัด (neoadjuvant treatment) ต่อการคงเหลือของเซลล์เนื้ออก แนะนำให้รายงานเป็นร้อยละของเนื้ออกที่มีสภาพเซลล์ (viable tumor) เหลืออยู่ โดยรายงานเป็นชั้นละ 10 ของร้อยละ

สรุป

เนื้ออกเยื่อต่อมไทมัส (thymic epithelial tumors) เป็นเนื้ออกที่พบได้บ่อยที่สุดในช่องอก mediastinum ส่วนหน้า ชนิดของเนื้ออกเป็นปัจจัยสำคัญต่อการบ่งชี้ถึงลักษณะความรุนแรงของเนื้ออก การจำแนกชนิดของเนื้ออกเยื่อต่อมไทมัสที่นิยมใช้ปัจจุบันคือการจำแนกตามองค์การอนามัยโลก การแบ่งระยะของเนื้ออกเป็นปัจจัยสำคัญต่อการพยากรณ์โรคและเลือกวิธีการรักษา การแบ่งระยะที่นิยมใช้ในปัจจุบัน คือ Modified Masaoka staging (Masaoka-Koga staging) และ TMN staging การวินิจฉัยชนิดของเนื้ออกเยื่อต่อมไทมัสและการประเมินระยะของเนื้ออกต้องอาศัยความร่วมมือจากทีมบุคลากรที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้ได้การวินิจฉัยและการแบ่งระยะที่ถูกต้อง และสามารถนำไปสู่การพิจารณาเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Hasserjian RP, Ströbel P, Marx A. Pathology of thymic tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 17:2-11.
2. Roden AC. Evolution of Classification of Thymic Epithelial Tumors in the Era of Dr Thomas V. Colby. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:232-46.

3. Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, Kimura S, Sumitomo M, Morita J, et al. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1183-8.
4. Forquer JA. Thymic Neoplasms. *Curr Probl Cancer* 2010;34:328-66.
5. Scorsetti M, Leo F, Trama A, D'Angelillo, Serpico D, Macerelli M, et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:332-50.
6. Berardi R, De Lisa M, Pagliaretta S, Onofri A, Morgese F, Savini A, et al. Thymic neoplasms: an update on the use of chemotherapy and new targeted therapies. A literature review. *Cancer Treat Rev* 2014; 40:495-506.
7. Moran CA, Walsh G, Suster S, Kaiser L. Thymomas II: a clinicopathologic correlation of 250 cases with a proposed staging system with emphasis on pathologic assessment. *Am J Clin Pathol* 2012;137:451-61.
8. Mikhail M, Mekhail Y, Mekhail T. Thymic neoplasms: a clinical update. *Curr Oncol Rep* 2012;14:350-8.
9. Weis CA, Yao X, Deng y, Detterbeck FC, Marino M, Nicholson AG, et al. The Impact of Thymoma Histotype on Prognosis in a Worldwide Database. *J Thorac Oncol* 2015;10:367-72.
10. Lamarca A, Moreno V, Feliu J. Thymoma and thymic carcinoma in the target therapies era. *Cancer Treat Rev* 2013;39:413-20.
11. Thomas de Montpréville V, Ghigna MR, Lacroix L, Besse B, Broet P, Dartevelle P, et al. Thymic carcinomas: clinicopathologic study of 37 cases from a single institution. *Virchows Arch* 2013;462:307-13.
12. Wright CD. Management of thymomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65:109-20.
13. Carter BW, Marom EM, Detterbeck FC. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for clinicians. *J Thorac Oncol* 2014;9:S102-9.
14. Weissferdt A, Kalhor N, Bishop JA, Jang SJ, Ro J, Petersson F, et al. THYMOMA: A clinicopathological correlation of 1470 cases. *Hum Pathol* 2018;73:7-15.
15. Marchevsky A, Marx A, Ströbel P, Suster S, Venuta F, Marino M, et al. Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1724-9.
16. Weydert JA, de Young BR, Leslie KO; Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of surgically resected

- thymic epithelial tumors. *Human Pathol* 2009;40: 918-23.
17. Moran CA, Weissferdt A, Kalhor N, Solis LM, Behrens C, Wistuba II, et al. Thymomas I: a clinicopathologic correlation of 250 cases with emphasis on the World Health Organization schema. *Am J Clin Pathol* 2012;137:444-50.
 18. Suster S, Moran CA. Problems in the classification of thymoma. *Diagnostic Histopathology* 2010;16:221-7.
 19. Suster S, Moran CA. Thymoma, atypical thymoma, and thymic carcinoma: a novel conceptual approach to the classification of thymic epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999;111:826-33.
 20. Moran CA, Suster S. The World Health Organization (WHO) histologic classification of thymomas: a re-analysis. *Curr Treat Options Oncol* 2008;9:288-99.
 21. Detterbeck FC. Clinical value of the WHO classification system of thymoma. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2328-34.
 22. Marx A, Chan JKC, Coindre JM, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. *J Thorac Oncol* 2015;10:1383-95.
 23. Marx A, Ströbel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JKC, Chen G, et al. ITMIG Consensus Statement on the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Definitions, Histological Criteria, and Reporting. *J Thorac Oncol* 2014;9:596-611.
 24. Den Bakker MA, Roden AC, Marx A, Marino M. Histologic Classification of Thymoma: A Practical Guide for Routine Cases. *J Thorac Oncol* 2014;9:s125-30.
 25. Zucali PA, Di Tommaso L, Petrini I, Battistaa S, Lee HS, Merino M, et al. Reproducibility of the WHO classification of thymomas: Practical implications. *Lung Cancer* 2013;79:236-41.
 26. Ströbel P, Hohenberger P, Marx A. Thymoma and Thymic Carcinoma: Molecular Pathology and Targeted Therapy. *J Thorac Oncol* 2010;5:S286-90.
 27. Thomas de Montpréville V, Quilhot P, Chalabreysse L, De Muret A, Hofman V, Lantuéjoul S, et al. Glut-1 intensity and pattern of expression in thymic epithelial tumors are predictive of WHO subtypes. *Pathol Res Pract* 2015;211:996-1002.
 28. Du MJ, Shen Q, Yin H, Rao Q, Zhou MX. Diagnostic roles of MUC1 and GLUT1 in differentiating thymic carcinoma. Ströbel P, Hohenberger P, Marx A. Thymoma and Thymic Carcinoma: Molecular Pathology and Targeted Therapy. *J Thorac Oncol* 2010;5:S286-90.
 29. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, Gregg R, Malthaner R, Maziak DE, et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2009;4:911-9.
 30. Roden AC, Yi ES, Jenkins SM, Edwards KK, Donovan JL, Cassivi SD, et al. Modified Masaoka Stage and Size Are Independent Prognostic Predictors in Thymoma and Modified Masaoka Stage Is Superior to Histopathologic Classifications. *J Thorac Oncol* 2015;10:691-700.
 31. Detterbeck F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1698-704.
 32. Margaritora S, Cesario A, Cusumano G, Meacci E, D'Angelillo R, Bonassi S, et al. Thirty-five-year follow-up analysis of clinical and pathologic outcomes of thymoma surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;89:245-52.
 33. Jain RK, Mehta RJ, Henley JD, Kesler KA, Loehrer PJ, Badve S. WHO types A and AB thymomas: not always benign. *Mod Pathol* 2010;23:1641-9.
 34. Safieddine N, Liu G, Cuningham K, Ming T, Hwang D, Brade A, et al. Prognostic factors for cure, recurrence and long-term survival after surgical resection of thymoma. *J Thorac Oncol* 2014;9:1018-22.
 35. Nicholson AG, Detterbeck FC, Marino M, Kim J, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposals for the T component for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9:S73-80.
 36. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for an Evidence-Based Stage Classification System for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9:S65-72.
 37. Marchevsky AM, Gupta R, Casadio C, Hiroshima K, Jambhekar NA, Kim DJ, et al. World Health Organization classification of thymomas provides significant prognostic information for selected stage III patients: evidence from an international thymoma study group. *Hum Pathol* 2010;41:1413-21.
 38. Marchevsky AM, Gupta R, McKenna, RJ, Wick M, Moran C, Zakowski MF, et al. Evidence-based pa-

- thology and the pathologic evaluation of thymomas: The world health organization classification can be simplified into only 3 categories other than thymic carcinoma. *Cancer* 2008;112:2780-8.
39. Fukui T, Yokoi K. The new classifications for thymic epithelial tumors: benefits and problems. *J Thorac Dis* 2017;9:4165-8.
 40. Weksler B, Holden A, Sullivan JL. Impact of Positive Nodal Metastases in Patients with Thymic Carcinoma and Thymic Neuroendocrine Tumors. *J Thorac Oncol* 2015;10:1642-7.
 41. Bhora FY, Chen DJ, Detterbeck FC, Asamura H, Falkson C, Filosso PL, et al. The ITMIG/IASLC Thymic Epithelial Tumors Staging Project: A Proposed Lymph Node Map for Thymic Epithelial Tumors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9:S88-96.
 42. Ried M, Eicher M-M, Neu R, Sziklavari Z, Hofmann H-S. Evaluation of the new TNM-staging system for thymic malignancies: impact on indication and survival. *World J Surg Oncol* 2017;15:214.
 43. Weksler B, Pennathur A, Sullivan JL, Nason KS. Resection of thymoma should include nodal sampling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:737-42.
 44. Gao L, Wang C, Fang W, Zhang J, Lv C, Fu S. Outcome of multimodality treatment for 188 cases of type B3 thymoma. *J Thorac Oncol* 2013;8:1329-34.
 45. Leisibach P, Schneiter D, Soltermann A, Yamada Y, Weder W, Jungraithmayr W. Prognostic value of immunohistochemical markers in malignant thymic epithelial tumors. *J Thorac Dis* 2016;8:2580-91.
 46. Masaoka A. Staging System of Thymoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:S304-12.
 47. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Schil PV, Moran C. The Masaoka-Koga Stage Classification for Thymic Malignancies: Clarification and Definition of Terms. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1710-6.
 48. Weissferdt A, Moran CA. Staging of thymic epithelial neoplasms: Thymoma and thymic carcinoma. *Pathol Res Pract* 2015;211:2-11.
 49. Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kasiser L, et al. Which Way is Up? Policies and Procedures for Surgeons and Pathologists Regarding Resection Specimens of Thymic Malignancy. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1730-8.
 50. Kondo K, Van Schil P, Detterbeck FC, Okumura M, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposals for the N and M Components for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9:S81-7.
 51. Hwang Y, Park IK, Park S, Kim ER, Kang CH, Kim YT. Lymph Node Dissection in Thymic Malignancies: Implication of the ITMIG Lymph Node Map, TNM Stage Classification, and Recommendations. *J Thorac Oncol* 2016;11:108-14.
 52. Koppitz H, Rockstroh JK, Schüller H, Standop J, Skowasch D, Müller-Hermelink HK, et al. State-of-the-art classification and multimodality treatment of malignant thymoma. *Cancer Treat Rev* 2012;38:540-8.

คำแนะนำการส่งต้นฉบับ

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการหรือเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็ง เพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารนี้ สำหรับบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือเป็นลิขสิทธิ์ของวารสารโรคมะเร็ง และเป็นผลงานวิชาการหรือวิจัยของคณะผู้เขียนไม่ใช่ความคิดเห็นของบรรณาธิการหรือผู้จัดทำขอให้ผู้นิพนธ์ส่งต้นฉบับที่จัดเตรียมถูกต้องตามคำแนะนำในเอกสารนี้มายังบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 หรือทาง E-mail: thaicancerj@gmail.com

ประเภทของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

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

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษ และภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทฟื้นฟูวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ รวบรวมสิ่งตรวจพบใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

การเตรียมต้นฉบับ

1. บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ที่ใด

2. บทความที่พิมพ์รับทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยควรหลีกเลี่ยงคำภาษาอังกฤษ ยกเว้นในกรณีจำเป็นเท่านั้น พยายามไม่ใช่คำย่อ นอกจากคำที่ยอมรับกันโดยทั่วไป

3. บทคัดย่อ ให้ย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษไม่ว่าเนื้อเรื่องจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ และมีคำสำคัญ (Key words) ด้วย

4. ชื่อเรื่องและชื่อผู้เขียน ต้องมีทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ พร้อมด้วยสถานทำงาน (ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ) และระบุผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ (corresponding author)

5. ต้นฉบับต้องพิมพ์อย่างชัดเจนมีระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่อง พิมพ์หน้าเดียวในกระดาษ A4 โดยพิมพ์ห่างจากขอบทุกด้าน 1 นิ้ว โดยตลอด และ ใส่เลขหน้าทางมุมขวาบน

6. ภาพประกอบ ถ้าเป็นภาพใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสเตอร์ ผิวน้ำเรียบเป็นมัน หรือพิมพ์จากคอมพิวเตอร์โดยใช้เครื่องพิมพ์เลเซอร์ ใหญ่กว่าขนาดที่จะตีพิมพ์เพื่อให้ได้ภาพชัดเจน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น

7. ตาราง พิมพ์แยกต่างหากโดยมีหัวข้อ (title) และเชิงอรรถ (foot note) พร้อมทั้งอธิบายตัวย่อในตารางตลอดจนบอกนัยสำคัญทางสถิติอย่างครบถ้วน

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ ให้กำกับการอ้างอิงด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างอิงหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงจะต้องตรงกับหมายเลขในเรื่องด้วย

การเขียนเอกสารอ้างอิง

8.1 จากวารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยชื่อผู้แต่ง (ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคนแต่ถ้ามี 7 คนขึ้นไปให้ใส่เพียง 6 ชื่อแรก แล้วเติม et al.) ชื่อเต็มของบทความ ชื่อย่อวารสาร (ใช้ตาม Index Medicus) ปีที่พิมพ์; ปีที่หน้าแรก-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. สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, พงษ์กิตติ จิ๋วสุภกร, 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 บรรณานิกการ 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.