



การตรวจคัดกรองดีเอ็นเอของเนื้องอกในกระแสเลือดเพื่อการรักษาแบบมุ่งเป้า: การเข้าถึงความสำเร็จในการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง

Circulating Tumor DNA Screening for Targeted Therapy: A Promising Approach in Cancer Patients Care

ฤชตา โมเหล็ก¹ ชวชินี ภาคสินธุ์¹ ชุมอรรรถน์ พันธูณเธร² พงศธรา วิจิตเวชไพศาล³
Ruechuta Molek¹ Tawachinee Parksint¹ Chumut Phanthunane² Phongthara Vichitvejpaisal³

¹พยาบาลวิชาชีพ โรงพยาบาลจุฬารัตน์ Registered Nurse, Chulabhorn Hospital

²แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ สาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬารัตน์ Medical Oncology, Chulabhorn Hospital

³ศาสตราจารย์เกียรติคุณ ดร. นายแพทย์ ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
Emeritus Professor, Dr., Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Corresponding Author, Phongthara Vichitvejpaisal, Email: phongthara@gmail.com

บทคัดย่อ

การตรวจคัดกรองดีเอ็นเอของเนื้องอกในกระแสเลือด เป็นการวิเคราะห์ชิ้นส่วนทางพันธุกรรมที่หลุดลอยจากก้อนเนื้องอกเข้าสู่กระแสเลือด โดยอาศัยการจัดลำดับและวิเคราะห์ดีเอ็นเอ ช่วยให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคมะเร็งสามารถระบุการกลายพันธุ์และการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในเนื้องอกของผู้ป่วย โรคมะเร็งได้ และเป็นแนวทางสู่การรักษาแบบมุ่งเป้า นอกจากนี้ยังมีศักยภาพในการตรวจหารอยโรคที่หลงเหลืออยู่เพียงเล็กน้อย ติดตามการเกิดซ้ำ และการดำเนินของโรคมะเร็งได้ตั้งแต่ระยะแรก ช่วยให้แพทย์มีเวลาในการปรับแผนการรักษาอย่างทันที่ ทำให้ผลการตรวจที่น่าเชื่อถือสามารถใช้เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา และประเมินประสิทธิภาพของการรักษาได้สะดวก รวดเร็วขึ้น อย่างไรก็ตามการตรวจคัดกรองนี้ยังมีข้อจำกัดด้านความไวและมาตรฐานของการทดสอบ ซึ่งยังต้องได้รับการพัฒนาต่อไป

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้พยาบาลมีความรู้ ความเข้าใจในการตรวจคัดกรองดีเอ็นเอของเนื้องอกในกระแสเลือด เพื่อที่จะสามารถแสดงบทบาทในการเป็นผู้ให้ความรู้ ให้คำแนะนำ ตลอดจนดูแลผู้ป่วยให้มีความเข้าใจที่ถูกต้อง รวมทั้งส่งเสริม สนับสนุนให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจวางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสม

คำสำคัญ การตรวจคัดกรองโรคมะเร็ง โดยการเจาะเลือด ดีเอ็นเอของเนื้องอกในกระแสเลือด
การดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง การรักษาแบบมุ่งเป้า

Abstract

Circulating tumor DNA screening involves the analysis of tumor-derived DNA fragments that circulate in the bloodstream. By meticulously sequencing and scrutinizing this DNA, cancer specialists can uncover mutations and this technique have propelled it as a promising avenue for detecting genetic anomalies in cancer patients, while also serving as an approach to targeted therapy. Furthermore, there is potential for detecting residual diseases at a very minimal level, monitoring recurrence, and tracking the progression of cancer from its early stages. It assists medical practitioners in tailoring treatment strategies on time, provides reliable test outcomes for pre- and post-treatment, and facilitates more rapid assessment of treatment efficacy. Nevertheless, this screening test still faces limitations concerning sensitivity and testing standards, necessitating further development.

This article aimed to equip nurses with comprehensive insights into the realm of bloodstream tumor DNA screening, enable them to fulfill a role as educator and caregiver for accurate understanding of the patients, as well as promote and support patient participation in informed treatment planning decisions.

Keywords liquid biopsy, circulating tumor DNA, cancer patient's care, targeted therapy

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ในกลุ่มประชากรอายุต่ำกว่า 75 ปี จากการสำรวจในปีพ.ศ. 2563 พบมีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งถึง 18 ล้านคน โดยมีอุบัติการณ์การเสียชีวิตมากเกือบสิบล้านคน (Sung et al., 2021) สาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งเกี่ยวข้องกับหลายปัจจัย ได้แก่ ปัจจัยที่เกี่ยวกับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ร่างกาย การสัมผัส/การได้รับสารก่อมะเร็ง สารเคมี รังสีต่าง ๆ และพันธุกรรม ซึ่งก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีน 2 ประเภท คือ การกลายพันธุ์ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (genetic mutation) และแบบโซมาติกมิวเตชัน (somatic mutation) (Anandakrishnan, Varghese, Kinney, & Garner, 2019) นอกจากนี้ยังมีสาเหตุเกี่ยวกับอุปนิสัยและ

สภาพแวดล้อมของผู้ป่วย เช่น การสูบบุหรี่ การสูดดมแร่ใยหิน มลพิษในอากาศ และผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่พบสาเหตุที่ชัดเจน โดยโรคมะเร็งมักถูกตรวจพบเมื่อระยะของโรคลุกลามไปแล้ว ซึ่งแนวทางการรักษาโรคในระยะลุกลามเป็นการรักษาที่มุ่งเน้นการประคับประคองเพื่อให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอด และมีคุณภาพชีวิตที่ดีได้นานที่สุด ดังนั้นการตรวจพบโรคมะเร็งตั้งแต่ในระยะแรกจึงมีความจำเป็น เพื่อให้การรักษาโรคประสบความสำเร็จมากที่สุด

ในปัจจุบันมีการศึกษาเพื่อพัฒนาการตรวจและค้นหาสารพันธุกรรมที่เรียกว่า การตรวจคัดกรองดีเอ็นเอของเนื้องอกในกระแสเลือด (circulating tumor DNA, ctDNA) ซึ่งเป็นการศึกษาถึงการกลายพันธุ์ของยีนจากเซลล์มะเร็ง สามารถนำไปใช้เป็นหลักการรักษาพื้นฐานที่สอดคล้องกับ



ลักษณะของผู้ป่วยที่เรียกว่าการแพทย์เฉพาะเจาะจง (precision medicine) นอกจากนี้ยังสามารถนำไปใช้ในการเลือกใช้ยาที่มีความจำเพาะกับผู้ป่วยแต่ละรายที่เรียกว่า การรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตหรือมีระยะปลอดโรคนานขึ้น (progression free survival) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) รวมถึงการตอบสนองการรักษาด้วยยามุ่งเป้าดีขึ้น (objective response rate) ผลข้างเคียงลดลง และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Soerensen et al., 2014)

พยาบาลเป็นบุคลากรทางด้านสุขภาพที่ให้บริการใกล้ชิดผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง จึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีความรู้เกี่ยวกับการตรวจ ctDNA เพื่อสามารถให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นโรคมะเร็ง รวมถึงสมาชิกในครอบครัว ให้ได้รับข้อมูลที่ถูกต้องชัดเจนเกี่ยวกับการตรวจ ctDNA เพื่อนำไปประกอบการตัดสินใจเข้ารับการรักษา ตรวจคัดกรองหาโรคมะเร็งหรือเลือกรับการรักษาด้วยยามุ่งเป้าอย่างเหมาะสม นอกจากนี้การตรวจนี้ยังใช้ติดตามการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยมะเร็งบางชนิด และใช้ตรวจการกลายพันธุ์ของยีนเพื่อพิจารณาปรับเปลี่ยนยามุ่งเป้าตัวใหม่ที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดียาวนานที่สุด

บทความวิชาการนี้ ครอบคลุมคำอธิบายถึงการตรวจ ctDNA ความเหมาะสมในการตรวจหา ctDNA ใน มะเร็ง แต่ละ ชนิด ความไวและความจำเพาะในการตรวจ ประโยชน์ที่ได้จากการ

ตรวจ การประยุกต์ใช้ทางการแพทย์ที่เหมาะสม ซึ่งครอบคลุมถึงข้อจำกัดและความท้าทาย ตลอดจนมาตรฐานการทดสอบ แนวโน้มการตรวจในอนาคต รวมถึงบทบาทของพยาบาลในการเป็นผู้ที่ให้ความรู้ ให้คำปรึกษา และให้คำแนะนำที่เหมาะสมในเรื่องการตรวจ ctDNA ตลอดช่วงระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา

การรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบัน

การรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันมีการพัฒนาอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ ทั้งด้านการผ่าตัด การทำหัตถการ การใช้รังสีรักษา โดยเฉพาะการรักษาด้วยยาที่ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงได้มากขึ้น ปัจจุบันจึงให้ความสำคัญกับการรักษาที่หวังผลให้เกิดผลกับทุกระบบในร่างกาย (systemic therapy) และการรักษาแบบประคับประคอง (palliative therapy) ที่ต้องอาศัยการตรวจวินิจฉัยที่แม่นยำ ประกอบการพิจารณาของแพทย์ผู้รักษา การตรวจโดยทั่วไป เช่น การส่งชิ้นเนื้อ (tissue specimen) เพื่อตรวจหาฮินกลายพันธุ์ ยังคงมีข้อจำกัด เช่น ชิ้นเนื้อที่ส่งไปไม่เพียงพอต่อการตรวจ หรือชิ้นเนื้อส่วนที่ส่งตรวจมีส่วนประกอบของเซลล์มะเร็งน้อยเกินไป (low tumor content) และไม่สามารถหาชิ้นเนื้อจากการตรวจครั้งก่อนได้ หรือการเก็บชิ้นเนื้อทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น ภาวะเลือดออก (bleeding) การเกิดก้อนเลือดคั่งใต้ผิวหนัง (hematoma) การเกิดลมรั่วเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) เป็นต้น และการตรวจอาจไม่ได้แสดงถึงองค์ประกอบทาง

พันธุกรรมของเนื้องอกที่แท้จริง ในปัจจุบัน ปัญญาประดิษฐ์ (artificial intelligence, AI) เป็นนวัตกรรมที่ช่วยให้สามารถตรวจลักษณะจำเพาะเจาะจงของยีน (genes) ได้อย่างถูกต้องและแม่นยำมากขึ้น โดยใช้การฝึกฝน (training) ตัวโมเดลการเรียนรู้เชิงลึก (deep learning) ที่ได้จากชุดข้อมูล (datasets) เกี่ยวกับยีนซึ่งประกอบด้วยตัวอักษร A, C, G, T และ N และเมื่อการฝึกฝนเสร็จสิ้นจะได้อพารามิเตอร์ต่าง ๆ ของโมเดล ซึ่งโดยปกติแล้วเกิดจากการหาค่าต่ำที่สุด (minimizing) ของฟังก์ชันการสูญเสีย (loss function) ของชุดข้อมูลสำหรับการฝึกฝน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อทำนายผลของข้อมูลเกี่ยวกับยีนต่าง ๆ ที่จะเกิดขึ้นในอนาคตได้อย่างแม่นยำ (Eraslan, Avsec, Gagneur, & Theis, 2019; Routhier & Mozziconacci 2022)

การตรวจคัดกรองดีเอ็นเอของเนื้องอกที่ปล่อยลอยอยู่ในกระแสเลือด (ctDNA) เป็นวิธีการที่ง่ายสะดวก ประหยัดและปลอดภัย มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (clinical significance) สามารถตรวจพบมะเร็งได้เร็วก่อนที่จะปรากฏอาการ ดังนั้นจึงถูกนำมาใช้เพื่อตรวจหามะเร็งปอดชนิด small-cell lung cancer (SCLC) ในระยะเริ่มต้นในบุคคลที่มีความเสี่ยงสูง หรือการตรวจหามะเร็งรังไข่ระยะเริ่มต้นในสตรีที่ไม่แสดงอาการ การตรวจนี้นำไปสู่การรักษาเซลล์มะเร็งแบบมุ่งเป้า จึงน่าจะได้รับความนิยมน้อยกว่าหลายในอนาคต (Widschwendter et al., 2017)

Circulating tumor DNA (ctDNA)

ความหมาย

ctDNA เป็นสารพันธุกรรมของเซลล์มะเร็งที่หลุดลอยออกมาจากเซลล์มะเร็งปฐมภูมิจากอวัยวะที่เป็นต้นกำเนิดของมะเร็งแล้วเข้าสู่กระแสเลือด ก่อนที่จะแพร่กระจาย (metastasis) ไปยังอวัยวะอื่นเพื่อเจริญเติบโตกลายเป็นมะเร็งทุติยภูมิต่อไป ctDNA สามารถตรวจได้จากการเจาะเลือดที่เรียกว่า liquid biopsy ตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยจะถูกส่งไปยังห้องปฏิบัติการเพื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้เทคโนโลยีขั้นสูง ซึ่งได้รับความนิยมในช่วงเวลาไม่กี่ปีที่ผ่านมา มีประโยชน์ในการวินิจฉัยและให้การรักษาโรคมะเร็งระยะเริ่มแรกได้อย่างทันท่วงที โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูง เช่น บุคคลที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็ง การกลายพันธุ์บางอย่างที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง หรือผู้ที่สัมผัสกับสารก่อมะเร็ง เป็นต้น (Campos-Carrillo et al., 2020)

Liquid biopsy เป็นการตรวจหาเซลล์มะเร็งหรือชิ้นส่วนเล็ก ๆ ของหน่วยพันธุกรรม (DNA/RNA) หรือโมเลกุลอื่น ๆ ที่เซลล์มะเร็งปล่อยออกมาสู่ช่องของเหลวภายในร่างกาย การเก็บส่งตรวจจะครอบคลุมตัวอย่างชีวภาพทั้งเลือด ปัสสาวะ น้ำลาย น้ำดี น้ำในช่องท้อง (peritoneal fluid) น้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) น้ำสุจิ (seminal fluid) น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) เป็นต้น (Michela, 2021) การตรวจด้วยวิธีนี้จึงมีความเป็นไปได้ที่จะสามารถตรวจพบร่องรอยของ

โรคมะเร็งได้ตลอดช่วงระยะเวลาของการเป็นโรคมะเร็ง ซึ่งแตกต่างจากการตรวจชิ้นเนื้อแบบดั้งเดิมที่ต้องใช้ตัวอย่างจากการตัดชิ้นเนื้อเยื่อมะเร็งในร่างกายของผู้ป่วยโดยตรง ซึ่งให้ข้อมูลจากรอยโรคได้เพียงบางส่วน ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทำให้ผู้ป่วยต้องพักฟื้นนาน และอาจส่งเสริมการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งมากขึ้น

การตรวจ ctDNA เป็นทางเลือกที่ปลอดภัยไม่ส่งผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติ ผู้ป่วยอาจมีอาการเจ็บปวดเพียงเล็กน้อย แต่ลดความเสี่ยงร้ายแรง เช่น กรณีที่ผู้ป่วยต้องผ่าตัดเพื่อตัดเอาชิ้นเนื้อจากก้อนเนื้องอกในสมอง นอกจากนี้การตรวจ ctDNA ยังสามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับการกลายพันธุ์ของยีนที่กระตุ้นการเจริญเติบโตของเนื้องอกชนิดนั้น ๆ จึงช่วยกำหนดความแม่นยำในการรักษาเซลล์มะเร็งเป้าหมาย แพทย์สามารถตรวจวิเคราะห์ได้บ่อยครั้งเพื่อพยากรณ์ติดตาม ประเมินผลตอบสนองหรือการติดต่อการรักษา การตรวจหารอยโรคที่หลงเหลืออยู่ การกลับเป็นซ้ำ หรือการลุกลามแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง สามารถนำมาใช้ในการวางแผนการรักษาให้ได้เหมาะสมกับผู้ป่วยเฉพาะรายอย่างมีประสิทธิภาพ จึงอาจลดความเสี่ยงของผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ รวมทั้งย่นระยะเวลาในการรักษาให้สั้นลง เนื่องจากสามารถเลือกใช้ยาได้ตรงเป้าหมายมากขึ้น

การตรวจวิเคราะห์

เทคนิคการตรวจวิเคราะห์ ctDNA เพื่อหาสารพันธุกรรมของยีนก่อมะเร็งในห้องปฏิบัติการมีหลากหลายวิธี ได้แก่

1. Cancer SEEK เป็นวิธีการตรวจหาความผิดปกติของยีนกลายพันธุ์ (specific mutation) จำนวน 16 ยีน ร่วมกับตรวจหาสารโปรตีน (protein biomarkers) 8 ชนิด ที่เซลล์มะเร็งผลิตออกมา และปล่อยสู่กระแสเลือด ซึ่งนำไปสู่การตรวจหาเซลล์มะเร็ง 8 ชนิด ได้แก่ มะเร็งรังไข่ ตับ กระเพาะอาหาร ตับอ่อน หลอดอาหาร ลำไส้ ปอด และมะเร็งเต้านม ซึ่งวิธีการตรวจนี้มีความไวร้อยละ 33-98 และความจำเพาะร้อยละ 99 (Cohen et al., 2018)

2. PanSEER เป็นการตรวจโดยใช้กระบวนการ methylation alteration เพื่อหาสารพันธุกรรมที่เซลล์มะเร็งปล่อยเข้าสู่กระแสเลือด (cell free DNA) ซึ่งเป็น biomarker ที่สำคัญในการระบุชนิดของเซลล์มะเร็ง ได้ 5 ชนิด ได้แก่ มะเร็งกระเพาะอาหาร หลอดอาหาร ลำไส้ ปอด และมะเร็งตับ ซึ่งวิธีการตรวจนี้มีความไวร้อยละ 88 และความจำเพาะร้อยละ 96.1 (Chen et al., 2018)

3. GRAIL เป็นการตรวจคัดกรองหา ctDNA ของเซลล์มะเร็งที่ถูกปล่อยออกมาในกระแสเลือดมากกว่า 50 ชนิด โดยใช้กระบวนการ methylation analysis ซึ่งวิธีการตรวจนี้มีความไวร้อยละ 51.5 และความจำเพาะร้อยละ 99.5 (Constantin, Sina, Korbie, & Trau, 2022)

วิธีการตรวจหา ctDNA สามารถนำมาใช้ตรวจคัดกรองผู้ป่วยมะเร็งได้หลายระยะ ได้แก่

1. การตรวจในระยะแรก (early stage) กับบุคคลที่ไม่มีอาการ (asymptomatic individual) ไม่เคยมีประวัติของการเป็นมะเร็งมาก่อน ด้วยวิธีที่เรียกว่า SPOT-MAS โดยใช้เลือดประมาณ 10

มิลลิลิตร ซึ่งถ้ามีการตรวจพบ ctDNA ในกระแสเลือด แพทย์ผู้ทำการตรวจอาจแนะนำบุคคลนั้นให้เข้ารับการตรวจหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers) ของโรคมะเร็งเพิ่มเติมเพื่อความมั่นใจ กรณีที่มีผลการตรวจยืนยันว่าเป็นโรคมะเร็ง ก็จะสามารรถเริ่มการรักษาได้ตั้งแต่ระยะแรก เป็นการเพิ่มโอกาสในการรักษาให้หายขาดได้ ซึ่งวิธีนี้สามารถตรวจคัดกรองมะเร็งได้ 5 ชนิด ได้แก่ มะเร็งเต้านม ตับ ปอด กระเพาะอาหาร และลำไส้ (Nguyen et al., 2023)

2. การตรวจในระยะที่มะเร็งยังไม่แพร่กระจาย ด้วยวิธี K-TRACK เหมาะกับผู้ที่เป็มะเร็งแล้วแต่ยังไม่มีการแพร่กระจาย ตรวจเพื่อดูการหลงเหลือของเซลล์มะเร็ง (minimal residual disease) หรือติดตามการกลับมาเป็นซ้ำ (cancer recurrence monitoring) ภายหลังการผ่าตัด ซึ่งวิธีนี้ในครั้งแรกจะใช้การตรวจทั้งจากตัวอย่างชิ้นเนื้อมะเร็งเพื่อหาการกลายพันธุ์ของยีนซึ่งตรวจได้มากถึง 150 ยีน ร่วมกับตรวจเลือด จากนั้นจะทำการเลือกเฉพาะบางยีนนำมาทำ ultra sequencing รายงานผลเป็น variant allele frequency (VAF) ซึ่งจะแปรผันกับค่า ctDNA ถ้าพบมากกว่าร้อยละ 0.05 คือ ผลบวก (positive) โดยจะรายงานผลเฉพาะยีนที่มียา targeted therapy รักษา ก่อน หลังจากนั้นจึงจะรายงานผลที่เกี่ยวข้องกับ minimal residual disease ซึ่งถ้าพบ ctDNA positive แพทย์จะเฝ้าระวังเชิงรุกและติดตามเป็นระยะ วิธีนี้ใช้ตรวจมะเร็ง 6 ชนิด ได้แก่ มะเร็งเต้านม ตับ ปอด กระเพาะอาหาร ลำไส้ และรังไข่ (Tu & Nguyen, 2023)

3. การตรวจในผู้ที่เป็มะเร็งในระยะลุกลาม ด้วยวิธี OncoGS เป็นการตรวจโดยตรวจ

จากชิ้นเนื้อหรือเลือดก็ได้ เพื่อดูการกลายพันธุ์ของยีน โดยจะเลือกตรวจเฉพาะยีนที่เกี่ยวข้องกับชนิดของโรคมะเร็งที่ผู้ป่วยเป็นอยู่เพื่อเลือกใช้ยา targeted therapy ที่เหมาะสมกับการกลายพันธุ์ของยีนนั้น หรือเพื่อดูการดื้อต่อยา targeted therapy ที่ผู้ป่วยใช้ อยู่ ซึ่งถ้าพบว่าดื้อต่อยาก็จะใช้เพื่อเปลี่ยนยา targeted therapy ตัวใหม่ให้เหมาะสม วิธีนี้ใช้ตรวจมะเร็งได้ 10 ชนิด ได้แก่ มะเร็งเต้านม ปอด กระเพาะอาหาร ลำไส้ รังไข่ ต่อมไทรอยด์ ต่อมลูกหมาก ปากมดลูก ตับอ่อน และลำไส้ชนิด GIST (Beer, 2020)

ความไวและความจำเพาะของการทดสอบ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทุกชนิดให้ความสำคัญกับศาสตร์ทางสถิติในเรื่องความไวและความจำเพาะของการทดสอบ ความไว (sensitivity) หมายถึง ความสามารถของการทดสอบในการระบุคนที่เป็โรครได้อย่างถูกต้อง ในขณะที่ความจำเพาะ (specificity) หมายถึง ความสามารถของการทดสอบในการระบุคนที่ไม่มีโรครได้อย่างแม่นยำ การทดสอบที่มีความไวสูงจะตรวจพบ ctDNA ได้แม้มีปริมาณเพียงเล็กน้อย ในขณะที่การทดสอบที่มีความจำเพาะสูงจะแยกบุคคลที่มีสุขภาพดีออกจากผู้ที่เป็โรครได้อย่างถูกต้อง ปัจจุบันมีการพัฒนาเทคนิคใหม่ๆ เพื่อปรับปรุงความไวและความจำเพาะของการตรวจคัดกรอง ctDNA อาทิ real-time PCR, digital droplet PCR และ digital polymerase chain reaction (dPCR) ซึ่งเป็นเทคโนโลยีที่แบ่ง DNA ออกเป็นหยดเล็ก ๆ แต่ละหยดมี DNA เพียงโมเลกุลเดียว จากนั้นหยดละองจะถูกลบและนำไปวิเคราะห์ next-generation sequencing (NGS)

เป็นเทคนิคที่ทำการจัดลำดับชิ้นส่วน DNA นับล้าน ๆ พร้อม ๆ กัน ช่วยให้สามารถตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนปริมาณน้อย ๆ และระบุมะเร็งได้หลายชนิด(Cui et al., 2022)

ประโยชน์ของการตรวจคัดกรอง ctDNA

จากการศึกษาของ Nguyen et al. (2023) ที่ศึกษารายละเอียดทางจีโนมิกและติดตามปริมาณ ctDNA แบบรายบุคคลในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ และทวารหนักชาวเวียดนาม พบว่า ctDNA มีประโยชน์ในการติดตามปริมาณเซลล์มะเร็งที่หลงเหลืออยู่ในระดับต่ำภายหลังการรักษา และการตรวจหาการกลายพันธุ์เพื่อการรักษาแบบมุ่งเป้า ซึ่งน่าจะเป็นรากฐานในการรักษาโรคมะเร็งที่แม่นยำและมีความจำเพาะกับกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนาได้ในอนาคต โดยสรุปการตรวจคัดกรอง ctDNA มีประโยชน์ ดังนี้

1. ช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว และมีประสิทธิภาพ เนื่องจาก ctDNA สามารถตรวจพบในกระแสเลือดได้ตั้งแต่วัยแรกของการเป็นมะเร็ง จึงมีประโยชน์ที่จะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ
2. ใช้ในการทำนายความก้าวหน้า (progress disease) ของโรคมะเร็ง เนื่องจากในปัจจุบันมะเร็งหลายชนิดสามารถใช้ลักษณะทางพันธุกรรมเป็นตัวพยากรณ์โอกาสการหายขาด
3. ช่วยติดตามผลการรักษาและการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง โดยศึกษาการกลายพันธุ์ของเซลล์มะเร็งเพื่อประกอบการปรับเปลี่ยนแผนการรักษาได้อย่างถูกต้องเหมาะสม

4. ใช้ตรวจหาชิ้นกลายพันธุ์เพื่อเลือกใช้ยามุ่งเป้า

5. ใช้ตรวจในผู้ป่วยที่มีร่างกายอ่อนแอและไม่สามารถเก็บชิ้นเนื้อส่งตรวจตามวิธีมาตรฐานได้

การประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติทางการแพทย์

การตรวจ ctDNA สามารถใช้เป็นข้อมูลสำคัญในการตัดสินใจให้การรักษา โดยเฉพาะการรักษาเชิงรุกแบบมุ่งเป้าที่เฉพาะเจาะจง รวมทั้งสามารถใช้ติดตามประสิทธิภาพของการรักษาได้ดังรายละเอียดต่อไปนี้

ความสามารถในการตรวจหาและวิเคราะห์ ctDNA ในกระแสเลือด จะเป็นข้อมูลสำคัญที่ช่วยให้แพทย์ใช้เป็นแนวทางตัดสินใจให้การรักษา อาทิ การตรวจพบ ctDNA จากการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ซึ่งพบในมะเร็งปอดชนิด NSCLC หรือการตรวจพบ ctDNA จากการกลายพันธุ์ของยีน breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA1) และ breast cancer susceptibility gene 2 (BRCA2) ซึ่งพบในมะเร็งเต้านม การตรวจหาการกลายพันธุ์เหล่านี้ จะช่วยให้แพทย์สามารถให้การรักษาเชิงรุกแบบมุ่งเป้าที่เฉพาะเจาะจงได้ เช่น การให้ยายับยั้ง EGFR เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตรยาวนานขึ้น อย่างไรก็ตามการตรวจพบ ctDNA จากการกลายพันธุ์ของยีน Kirsten Rat Sarcoma Virus Oncogene (KRAS) หรือ National Regulatory Authorities (NRAS) ซึ่งพบในมะเร็งลำไส้ใหญ่ แสดงถึงการดื้อต่อการรักษา ทำให้

แพทย์จำเป็นต้องปรับแผนเร่งด่วน เพื่อหลีกเลี่ยงการเสียชีวิตที่ไม่ได้ผล

นอกจากนี้แพทย์ยังสามารถใช้การตรวจหาและวิเคราะห์ ctDNA เพื่อติดตามผลการรักษา หากระดับ ctDNA ลดลง แสดงว่าการรักษาได้ผลดี ในทางกลับกันถ้า ctDNA ยังคงสูงหรือเพิ่มขึ้น แสดงว่าการรักษาไม่เป็นผล จำเป็นต้องเปลี่ยนวิธีหรือหากยังพบเซลล์มะเร็งเหลือตกค้างภายหลังการรักษา (minimal residual disease, MRD) แสดงว่าผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงสูงที่จะกลับมาเป็นโรครื้อ แพทย์จำเป็นต้องรีบให้การรักษาเพิ่มเติมอื่น ๆ

บทบาทของพยาบาลในการตรวจคัดกรองดีเอ็นเอของเนื้องอกในกระแสเลือดในการรักษาแบบมุ่งเป้า

เมื่อวิธีการตรวจและการรักษาโรคมะเร็งมีความก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว บุคลากรทางการแพทย์ควรมีความรู้เพื่อให้สามารถให้ความรู้และคำแนะนำแก่ผู้ป่วยและญาติให้ทันกับเทคโนโลยีที่ใช้ในการตรวจรักษา ซึ่งบทบาทสำคัญของพยาบาลมีดังนี้

1. ให้คำแนะนำและคำปรึกษาเกี่ยวกับการตรวจคัดกรอง ctDNA นับเป็นความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีที่ทางการแพทย์สามารถเข้าถึงการวินิจฉัยผู้ป่วยโรคมะเร็งได้ในระยะเริ่มแรก พยาบาลผู้ทำงานส่วนหน้าและมีหน้าที่รับผิดชอบให้การพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งจำเป็นต้องมีความรอบรู้ในนวัตกรรมควบคู่ไปกับการให้ความรู้กับผู้ป่วยโดยทำหน้าที่ในการอธิบายพร้อมตอบข้อซักถามและข้อสงสัยของผู้ป่วยและญาติอย่างละเอียด ในเรื่อง

วัตถุประสงค์และกระบวนการตรวจคัดกรอง ctDNA ช่วยให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงความสำคัญประโยชน์ ตลอดจนความเสี่ยง และข้อจำกัดของการทดสอบ เช่น ผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บเล็กน้อยในขณะที่เจาะเลือดเช่นเดียวกับการเจาะเลือดโดยทั่วไป เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับข้อมูลอย่างเพียงพอแก่การตัดสินใจ และพร้อมให้ความร่วมมือ นอกจากนั้นพยาบาลยังสามารถให้คำปรึกษาในด้านต่าง ๆ ที่เกี่ยวกับโรคมะเร็ง เช่น ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง ความเสี่ยงในการที่โรคมะเร็งจะกลับเป็นซ้ำ (recurrence) พร้อมให้คำปรึกษาด้านพันธุกรรม (genetic counseling) รวมถึงการให้ข้อมูลเกี่ยวกับ ประโยชน์ ข้อจำกัด ค่าใช้จ่ายในการตรวจ ซึ่งพยาบาลผู้มีหน้าที่ดูแลผู้ป่วยทางด้านนี้ควรผ่านการอบรมหลักสูตรที่เพิ่มพูนทักษะการให้คำปรึกษาแนะนำทางพันธุศาสตร์ (program for enhanced skills of genetic counseling) หรือการอบรมแนวทางการให้คำปรึกษาผู้ป่วยมะเร็ง (genetic counseling) พร้อมมีประกาศนียบัตรรับรองความสามารถ

2. เตรียมความพร้อมให้แก่ผู้ป่วยก่อนเข้ารับการตรวจคัดกรอง ctDNA ซึ่งรวมถึงการซักประวัติการเจ็บป่วยอย่างละเอียด การตรวจสอบรหัสประจำตัวผู้ป่วย และการตรวจสอบให้แน่ใจว่าผู้ป่วยปฏิบัติตามคำแนะนำเกี่ยวกับการงดอาหารหรือยาถ้าจำเป็น รวมทั้งสิทธิในการรักษาที่ครอบคลุมการตรวจทางพันธุกรรม เป็นต้น

3. การบริหารจัดการเก็บตัวอย่างเลือด (specimens collection) พยาบาลเจาะเลือดผู้ป่วยด้วย

ความนุ่มนวล ภายใต้เทคนิคปลอดเชื้อ และเก็บตัวอย่างเลือดไว้ในหลอดแก้วที่เตรียมไว้อย่างเหมาะสม โดยระบุรายละเอียดชื่อผู้ป่วย ผู้เจาะเลือด สถานที่ วันเวลา พร้อมเก็บและส่งตรวจตามเกณฑ์มาตรฐาน ก่อนส่งยังห้องปฏิบัติการ เพื่อให้ได้ผลทดสอบที่ถูกต้องและน่าเชื่อถือ รวมทั้งการจัดการด้านเอกสาร การปกปิดความลับของผู้ป่วย และการเข้าสู่ระบบเวชสารสนเทศของโรงพยาบาล

4. ผู้ดูแลระดับประคองในทีมดูแลสุขภาพ (healthcare team) โดยให้คำแนะนำทางด้านสุขภาพ การเตรียมพร้อมทั้งด้านร่างกายและจิตใจ การให้ข้อมูล การประสานงาน การนัดหมาย พบแพทย์ เพื่อเข้ารับการรักษาหรือปรับแผนการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละราย ตลอดจนทำหน้าที่ให้การดูแลระดับประคองผู้ป่วยทางอารมณ์และจิตใจ การทำความเข้าใจในปัญหาของผู้ป่วยด้วยความเป็นมิตร คอยประคองประคองผู้ป่วย ตั้งแต่ขั้นตอนการเตรียมตรวจจนรับทราบผลการตรวจและรับการรักษาต่อภายหลังทราบผลการตรวจ เป็นเสมือนญาติสนิท ในการฟื้นฟูอารมณ์ ความเครียด ความวิตกกังวล เมื่อผู้ป่วยต้องเผชิญกับผลการรักษาที่ไม่ตอบสนองตามแผนการที่วางไว้

ข้อจำกัดและความท้าทายของการตรวจ ctDNA

แม้การตรวจคัดกรองด้วย ctDNA จะเป็นวิธีที่ปลอดภัย มีภาวะแทรกซ้อนน้อย และสามารถตรวจหาโรคมะเร็งในระยะเริ่มแรกได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวมทั้งสามารถเก็บตัวอย่างส่งตรวจได้อย่างทันที่ระหว่างการรักษาเพื่อติดตาม

ประสิทธิภาพของการใช้ยามุ่งเป้า แต่การตรวจ ctDNA นั้นยังไม่สามารถใช้ทดแทนการตรวจจากชิ้นเนื้อได้ เนื่องจากความไว (sensitivity) ของการตรวจขึ้นกับวิธีการตรวจวิเคราะห์ที่ใช้ ซึ่งแต่ละวิธีมีความไวความแตกต่างกันมาก ร่วมกับค่าใช้จ่ายในการตรวจมีราคาค่อนข้างสูง (Chen & Zhao, 2019) อย่างไรก็ตามการพัฒนาเทคนิควิธีการตรวจให้มีความไวเพียงพอที่จะตรวจพบการเปลี่ยนแปลงแม้มีปริมาณ ctDNA ในเลือดต่ำ ยังคงเป็นประเด็นที่ท้าทายและต้องพัฒนาต่อเนื่องเพื่อประโยชน์กับผู้ป่วยในอนาคต

ค่าใช้จ่าย

การตรวจคัดกรอง ctDNA มีค่าใช้จ่ายที่ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับการตรวจวินิจฉัยอื่น ๆ และอาจอยู่นอกเหนือวงเงินคุ้มครองการประกันสุขภาพ ซึ่งมีรายละเอียดแตกต่างกันไปในแต่ละบริษัท บางแผนการประกันสุขภาพผู้ทำประกัน ต้องนำเอกสารรับรองทางการแพทย์แจ้งตัวแทนล่วงหน้าก่อนทำการตรวจ ผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องขอรับการสนับสนุนค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมจากมูลนิธิหรือองค์กรการกุศล ซึ่งนอกเหนือจากนี้อาจมีค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมอื่น ๆ เช่น การฉายภาพทางการแพทย์หรือการตัดชิ้นเนื้อ ก่อนการตรวจผู้ป่วยและญาติต้องพิจารณาอย่างรอบคอบ ประมาณการค่าใช้จ่ายสำหรับการตรวจ มีดังนี้

การตรวจ SPOT- MAS มีค่าใช้จ่ายครั้งละประมาณ 15,000-20,000 บาท

การตรวจ K-TRACK ครั้งแรกมีค่าใช้จ่ายครั้ง ละประมาณ 30,000 บาท ครั้งต่อไปประมาณ 10,000- 15,000 บาท

การตรวจ OncoGS มีค่าใช้จ่ายครั้งละ ประมาณ 30,000 บาท

การตรวจ Next-generation sequencing (NGS) มีค่าใช้จ่ายครั้งละประมาณ 50,000-200,000 บาท

มาตรฐานการทดสอบ

การทดสอบ ctDNA ของศูนย์ปฏิบัติการ ต่าง ๆ เป็นข้อพิจารณาที่สำคัญอีกประการหนึ่ง ที่ควรตระหนัก โดยรายละเอียดของกระบวนการควร ได้รับการรับรองมาตรฐานและมีความน่าเชื่อถือ ในกรณีนี้ นักวิจัย แพทย์และผู้มีส่วนได้ส่วนเสียใน วงการธุรกิจทางเวชปฏิบัติ ควรร่วมมือกันในการ กำหนดต้นแบบ เทคนิควิธีการทดสอบที่มี มาตรฐานเดียวกัน ตั้งแต่การจับเก็บตัวอย่างเลือด แนวทางการวิเคราะห์โดยผู้เชี่ยวชาญ การควบคุม คุณภาพ การแปลผล การเก็บรักษาข้อมูลของผู้ป่วย และการรับรองความถูกต้องของผลทดสอบ ซึ่ง แพทย์สามารถใช้เป็นแนวทางการตัดสินใจและ ติดตามการรักษา โดยไม่จำเป็นต้องเปรียบเทียบ ผลลัพธ์ระหว่างห้องปฏิบัติการซ้ำ

แนวโน้มการศึกษาวิจัยในอนาคต

การตรวจคัดกรองด้วย ctDNA จำเป็นต้อง มีศักยภาพในการตรวจหารอยโรคและการเฝ้า ติดตามการเกิดซ้ำของโรคมะเร็งเพื่อการรักษาแบบ มุ่งเป้าได้ทันทั่วถึง จำเป็นต้องมีวิจัยที่นำไปสู่การ

พัฒนาคุณภาพการตรวจชีวสารสนเทศการจัดลำดับ ของยีน เพื่อปรับปรุงความแม่นยำและความ น่าเชื่อถือของการทดสอบโดยใช้ ctDNA พยาบาล ในฐานะผู้นำด้านวิชาชีพการพยาบาลจึงมีความ จำเป็นต้องติดตามความก้าวหน้าขององค์ความรู้ เทคโนโลยี และนวัตกรรมที่ทันสมัย

บทสรุป

การตรวจคัดกรองดีเอ็นเอของเนื้องอกใน กระแสเลือด (ctDNA) เป็นวิธีการที่สะดวก ไม่เกิด ภาวะแทรกซ้อน และมีแนวโน้มดีในการตรวจหา การกลายพันธุ์ของยีนที่กำหนดเป้าหมายได้ใน ผู้ป่วยมะเร็ง สามารถระบุรอยโรคมะเร็งได้หลาย ชนิด ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ มะเร็งตับ มะเร็งรังไข่ และมะเร็งกระเพาะอาหาร การตรวจคัดกรองด้วย ctDNA มีความสามารถในการ ตรวจสอบการตอบสนองการรักษาตามสภาพ ความเป็นจริง และสามารถใช้ในการวางแผนการ รักษาเฉพาะบุคคล แม้จะมีความท้าทายเกี่ยวกับ มาตรฐานการตรวจคัดกรองด้วย ctDNA แต่ก็ เป็นวิธีที่นำไปสู่แนวโน้มในการยกระดับคุณภาพ การดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง ที่อาจจะกลายเป็น เครื่องมือสำคัญในการต่อสู้กับโรคมะเร็งต่อไปใน อนาคต พยาบาลซึ่งเป็นผู้ร่วมทีมการดูแล จึงควร พัฒนาตนเองให้มีความรู้ ความเชี่ยวชาญ สามารถ ให้การประคับประคองผู้ป่วยและครอบครัวทั้งด้าน ร่างกาย จิตใจ และอารมณ์ รวมทั้งให้คำปรึกษา เพื่อให้ผู้ป่วยและครอบครัวมีการตัดสินใจที่



เหมาะสม มีการตอบสนองที่ดีสามารถดำเนินชีวิต
ได้อย่างปกติสุข และมีคุณภาพชีวิตที่ดี

เอกสารอ้างอิง

- Anandakrishnan, R., Varghese, R. T., Kinney, N. A., & Garner, H. R. (2019). Estimating the number of genetic mutations (hits) required for carcinogenesis based on the distribution of somatic mutations. *PLoS Computational Biology*, *15*(3), e1006881.
doi:10.1371/journal.pcbi.1006881
- Beer, T. M. (2020). Novel blood-based early cancer detection: diagnostics in development. *The American Journal of Managed Care*, *26*(14 Suppl), S292-S299.
doi:10.37765/ajmc.2020.88533
- Campos-Carrillo, A., Weitzel, J. N., Sahoo, P., Rockne, R., Mokhnatkin, J. V., Murtaza, M., ... Slavin, T. P. (2020). Circulating tumor DNA as an early cancer detection tool. *Pharmacology Therapeutics*, *207*, 107458.
doi:10.1016/j.pharmthera.2019.107458
- Chen, M., & Zhao, H. (2019). Next-generation sequencing in liquid biopsy: Cancer screening and early detection. *Human genomics*, *13*, 34.
- Constantin, N., Sina, A. A. I., Korbie, D., & Trau, M. (2022). Opportunities for early cancer detection: The rise of ctDNA methylation-based pan-cancer screening technologies. *Epigenomes*, *6*(1), 6.
- Cohen, J. D., Li, L., Wang, Y., Thoburn, C., Afsari, B., Danilova, L., ... Papadopoulos, N. (2018). Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*, *359*(6378), 926-930.
- Cui, W., Milner-Watts, C., McVeigh, T. P., Minchom, A., Bhohse, J., Davidson, M., ... O'Brien, M. (2022). A pilot of Blood-First diagnostic cell free DNA (ctDNA) next generation sequencing (NGS) in patients with suspected advanced lung cancer. *Lung Cancer*, *165*, 34-42.
doi:10.1016/j.lungcan.2022.01.009
- Eraslan, G., Avsec, Ž., Gagneur, J., & Theis, F. J. (2019). Deep learning: New computational modelling techniques for genomics. *Nature Reviews Genetics*, *20*(7), 389-403.
- Michela, B. (2021). Liquid biopsy: a family of possible diagnostic tools. *Diagnostics*, *11*(8), 1391.
- Nguyen, T. H. H., Lu, Y. T., Le, V. H., Bui, V. Q., Nguyen, L. H., Pham, N. H., ... Tran, L. S. (2023). Clinical validation of a ctDNA-Based Assay for Multi-Cancer Detection: An interim report from a Vietnamese longitudinal prospective cohort study of 2795 participants. *Cancer Investigation*, *41*(3), 232-248.
doi:10.1080/07357907.2023.2173773
- Routhier, E., & Mozziconacci, J. (2022). Genomics enters the deep learning era. *PeerJ*, *10*, e13613.
- Soerensen, A. V., Donskov, F., Hermann, G. G., Jensen, N. V., Petersen, A., Spliid, H., ... Geertsen, P. F. (2014). Improved overall survival after implementation of targeted therapy for

patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. *European Journal of Cancer*, 50(3), 553-562.

doi:10.1016/j.ejca.2013.10.010

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and

mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.

Widschwendter, M., Zikan, M., Wahl, B., Lempiäinen, H., Paprotka, T., Evans, I., ... & Wittenberger, T. (2017). The potential of circulating tumor DNA methylation analysis for the early detection and management of ovarian cancer. *Genome Medicine*, 9, 1-14