

การสัมมนาเรื่อง Precision medicine : The future of healthcare  
วันที่ 12 มีนาคม 2561 เวลา 9:30-12:00 น.  
ห้องประชุม CC-305 อาคารศูนย์ประชุม อุทยานวิทยาศาสตร์ประเทศไทย จ.ปทุมธานี

โปรแกรมเทคโนโลยีชีวภาพทางการแพทย์เพื่อการดูแลสุขภาพประชาชน ได้จัดสัมมนาเรื่อง “Precision medicine : The future of healthcare” ในงานประชุมวิชาการประจำปีของ สวทช. (NAC2018) เมื่อวันที่ 12 มีนาคม 2561 ที่ผ่านมา ในงานสัมมนาครั้งนี้ มีการบรรยายโดยทีมแพทย์และนักวิจัยผู้เชี่ยวชาญทางด้านระบาดวิทยาพันธุศาสตร์ ชีวสารสนเทศ โรคมะเร็ง และโรคไต ซึ่งในงานได้มีการนำเสนอภาพรวมของโครงการ Genomic Thailand ที่เป็นโครงการความร่วมมือจากหน่วยงานทางการแพทย์หลายหน่วยงานและ สวทช. ที่จะนำข้อมูลทางพันธุกรรมมนุษย์มาใช้ให้เกิดประโยชน์ทางการแพทย์และสาธารณสุขไทย โดยในโครงการนี้จะมีการสร้างฐานข้อมูลพันธุกรรมของประชากรไทย เพื่อใช้ในการศึกษาต่อยอดงานวิจัยด้าน precision medicine ของประเทศไทยต่อไป รวมถึงมีการบรรยายถึงความก้าวหน้าในด้านการตรวจวินิจฉัย หรือรักษาผู้ป่วยมะเร็ง และโรคไต โดยใช้เทคโนโลยีทางอณูพันธุศาสตร์ ทำให้สามารถพยากรณ์โรคหรือเลือกยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยซึ่งถือว่าเป็นแนวทางการรักษาใหม่ที่มีความแม่นยำ และเฉพาะเจาะจงกับผู้ป่วยมากขึ้น การสัมมนานี้มีผู้เข้าร่วมฟังจำนวน 75 ท่าน ซึ่งถือว่าเป็นหัวข้อสัมมนาที่ได้รับความสนใจ และผู้เข้าร่วมฟังสัมมนาได้มีโอกาสซักถามแลกเปลี่ยนความคิดเห็นกับวิทยากรแต่ละท่านอีกด้วย มีสรุปเนื้อหา ดังนี้

### Genomics Thailand

โดย นพ.สุรศักดิ์ มหาศิริมงคล กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

#### ดร.ศิษณุศ ทองสิมา ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ

ในช่วงแรก นพ.สุรศักดิ์ มหาศิริมงคล ได้มีการบรรยายถึงการให้บริการทางด้าน precision medicine โดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ได้ให้บริการตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ โดยตรวจหายีนที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดการแพ้ยาชนิดรุนแรงที่เรียกว่า Stevens-Johnson Syndrome (SJS)/ Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) ได้แก่ ยีน HLA-B\*1502 อัลลีล ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการแพ้ยาต้านชัก carbamazepine สำหรับใช้รักษาโรคลมชัก และยีน HLA-B\*5801 อัลลีล ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการแพ้ยาต้านชัก allopurinol สำหรับใช้รักษาโรคเก๊าท์ ซึ่งพบว่าอุบัติการณ์แพ้ยาดังกล่าวในประเทศไทยสูงเป็นอันดับสองของโลก รองจากประเทศสหรัฐอเมริกา โดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ได้พัฒนาชุดตรวจที่มีราคาประหยัดโดยใช้เทคนิค PCR และให้บริการตรวจยีนดังกล่าวก่อนการให้ยา พบว่าสามารถช่วยลดภาระค่าใช้จ่ายโดยรวมของระบบสาธารณสุขในการรักษาภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวได้ รวมถึงช่วยให้แพทย์สามารถตัดสินใจในเลือกจ่ายยาทางเลือกอื่นให้กับผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม นอกจากนี้กระทรวงสาธารณสุขได้มีการบรรจุเป้าหมายเรื่องการรักษาด้วยแนวทาง precision medicine ในแผนยุทธศาสตร์ชาติ 20 ปีของกระทรวงสาธารณสุขด้วย โดยมีเป้าหมายด้านการรักษาด้วยแนวทาง precision medicine ไว้ว่าคนไทยจะสามารถใช้ข้อมูลพันธุกรรมเพื่อประกอบการรักษาโรคได้ในอนาคตอันใกล้

ในช่วงที่สอง โดย ดร.ศิษณุศ ทองสิมา ได้บรรยายเรื่องการจัดตั้งโครงการ Genomic Thailand ซึ่งเป็นโครงการความร่วมมือของ 11 หน่วยงานภายใต้ 3 กระทรวง คือ กระทรวงวิทยาศาสตร์ กระทรวงศึกษาธิการ และกระทรวงสาธารณสุข ที่จะนำข้อมูลทางพันธุกรรมมนุษย์มาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์และสาธารณสุขไทย รวมถึงมีการพัฒนาฐานข้อมูลพันธุกรรมของประชากรไทย อาทิ การจัดเก็บดูแลการเข้าถึงข้อมูลจีโนมิกส์ การพัฒนาเครื่องมือช่วยวิเคราะห์เพื่อการแพทย์แม่นยำ และบริการสืบค้นข้อมูลเพื่อการแพทย์แม่นยำ เพื่อเตรียมรองรับการใช้ประโยชน์ของข้อมูลดังกล่าวในการให้บริการทางการแพทย์และสาธารณสุข โดยข้อมูลทางพันธุกรรมที่เข้ามาจัดเก็บนั้น มี 3 รูปแบบ ดังนี้

1. ข้อมูล genotyping ที่ได้จากการศึกษา Genome wide association เป็นข้อมูลความหลากหลายทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยในประชากร ซึ่งหากมีการใช้สถิติเปรียบเทียบการกระจายตัวของแต่ละตำแหน่งในกลุ่มประชากรที่มีลักษณะฟีโนไทป์ที่แตกต่างกัน อาทิ กลุ่มที่เป็นโรคและไม่เป็นโรค ก็จะสามารถนำมาสู่การทำนายความเสี่ยงในการเกิดโรคได้

2. ข้อมูล sequencing ที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค whole genome sequencing หรือ exome sequencing ที่ใช้ในการตรวจความเสี่ยงของผู้ป่วยโรคทางพันธุกรรมที่พบไม่บ่อย หรือโรคหายาก

3. ข้อมูล metagenomics อาทิ microbiome

ข้อมูลพันธุกรรมจำนวนมากที่เกิดขึ้นนี้ จะต้องถูกรองรับด้วยระบบคอมพิวเตอร์ที่มีประสิทธิภาพสูงในการจัดเก็บและประมวลผล โดยมีการสร้าง workflow หรือ software เพื่อใช้ในการทำนายผล หรือใช้ในการค้นหาคำตอบในการสร้างองค์ความรู้เพื่อต่อยอดการวิจัยต่อไป นอกจากนี้ยังต้องมีกลไกในการแบ่งปันข้อมูล และการรักษาความปลอดภัยของข้อมูลดังกล่าว เพื่อให้มีการใช้งานได้อย่างถูกต้องด้วย

### Cancer precision medicine

โดย รศ.นพ.มานพ พิทักษ์ภากร คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ม.มหิดล

ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งสามารถทำได้ด้วยการผ่าตัด ฉายรังสี และการใช้ยาเคมีบำบัด เพื่อทำลายหรือหยุดยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ซึ่งถือเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับประเทศไทย อย่างไรก็ตาม ยาเคมีบำบัดไม่ได้ออกฤทธิ์จำเพาะเจาะจงที่เซลล์มะเร็งเท่านั้น จึงอาจส่งผลกระทบต่อเซลล์ปกติทั่วไปและการทำงานของอวัยวะอื่นๆ ทำให้เกิดอาการข้างเคียง โดยบ่อยครั้งที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของยาดังกล่าว และมีผู้ป่วยเพียงบางกลุ่มเท่านั้นที่มีการตอบสนองต่อยา เนื่องจากโรคมะเร็งเป็นโรคทางพันธุกรรม เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนในเซลล์หนึ่งที่มีผลทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตไม่หยุดและมีการแพร่กระจาย ซึ่งมี key genes หรือ driver genes ที่เกี่ยวข้องมีจำนวนหลายยีน หากมีความเข้าใจในตำแหน่งของการกลายพันธุ์ ก็จะสามารถยับยั้งการทำงานของยีนดังกล่าวได้ ปัจจุบันการผลิตยารักษามะเร็งชนิดใหม่ มักจะมุ่งเน้นออกฤทธิ์ตรงจุดที่สัมพันธ์กับ pathway ที่เกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ อาทิ Oncogenic protein inhibitors เช่น kinase inhibitors, receptor antagonists และ Genome repair blockade/ Immunomodulating agents ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยบางกลุ่มที่จะได้ผลการรักษาที่ดีจากการใช้ยาดังกล่าว และเนื่องจากยาเหล่านี้มีราคาแพง จึงจำเป็นต้องมีวิธีเลือกผู้ป่วยที่จำเพาะและเหมาะสมกับแนวทางการรักษาดังกล่าว แทนที่การใช้ยาสูตรเดียวกันในการรักษาผู้ป่วยทุกราย เรียกแนวทางการรักษาผู้ป่วยในลักษณะนี้ว่า precision medicine

สำหรับ Cancer Precision medicine นั้น ไม่ได้หมายถึงเพียงแค่การรักษาที่ตรงเป้าสำหรับบุคคลเท่านั้น หากยังหมายรวมถึงการป้องกันโรคในระยะเริ่มต้นได้อีกด้วย กล่าวคือการใช้เทคโนโลยีทางอณูพันธุศาสตร์ดังกล่าว สามารถใช้ในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยได้ในระยะเริ่มต้น ซึ่งหากตรวจพบได้เร็วก็จะเป็นการป้องกันการเข้าสู่ระยะสุดท้ายได้ โดยแนวทางในการเลือกผู้ป่วยสำหรับการรักษานั้น จะใช้การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการวิธีอื่นร่วมด้วย นอกเหนือจากการตรวจดูจากชิ้นเนื้อตามแนวทางมาตรฐานเดิม เช่น การใช้เทคนิคทาง immunology cancer gene sequencing และการตรวจเลือดเพื่อหา cell free circulating DNA tumor รวมถึงการนำเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยมาเพาะเลี้ยงเพื่อทดสอบยา และนำผลการทดสอบที่ได้มาออกแบบแนวทางการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยต่อไป ปัจจุบันวิธีการวินิจฉัยโรคมะเร็งทางอณูพันธุศาสตร์มีบทบาทสำคัญแทนที่การตรวจวินิจฉัยแบบดั้งเดิมสำหรับโรคมะเร็งบางชนิด อาทิ มะเร็งเม็ดเลือด มะเร็งสมอง และ solid cancer บางชนิด ซึ่งการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีดังกล่าว นอกจากสามารถช่วยในการแยกกลุ่มย่อยของผู้ป่วยเพื่อการรักษาที่เหมาะสมแล้ว ยังสามารถช่วยในการทำนายผลการรักษาได้อีกด้วย โดยแนวทางใหม่ในการติดตามหรือพยากรณ์ผู้ป่วยโดยการใช้ liquid biopsy เพื่อตรวจหา cell free circulating tumor DNA หรือเซลล์มะเร็งที่ยังอยู่ในเลือด จะบ่งบอกถึงภาวะ recurrent ของผู้ป่วยได้ หาก genome technology ดังกล่าวสามารถรวมอยู่ในเวชปฏิบัติได้ จะทำให้แนวทางการรักษามะเร็งทั้งทางการตรวจวินิจฉัย พยากรณ์ รักษาโรคเปลี่ยนไปในทางที่ดีขึ้นได้

## Precision medicine in bone tumor

โดย รศ.นพ.ดำเนินสันต์ พงกษากร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โรคมะเร็งกระดูกชนิดออสทีโอซาร์โคมา เป็นมะเร็งที่มักเกิดในเด็กและวัยรุ่น ซึ่งเป็นช่วงที่กระดูกมีการเจริญเติบโต โดยมักเกิดในตำแหน่งส่วนต้นของระยางค์ ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวดและบวม ส่วนน้อยมาด้วยอาการคลำได้ก้อน ในประเทศไทยพบรายงานอุบัติการณ์ต่ำมากประมาณ 1.9:1,000,000 คน ซึ่งน่าจะต่ำกว่าความเป็นจริงคาดว่าเกิดจากการเก็บข้อมูลที่ครบถ้วน การเสียชีวิตของผู้ป่วยเกิดจากการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะสำคัญ และทุพพลภาพจากการรักษาด้วยการตัดระยางค์ที่เกิดโรค การรักษาโรคยังไม่ได้ผลดีเท่าที่ควรทั้งในประเทศและประเทศไทยเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งในสาขาอื่น ๆ การรักษามะเร็งกระดูกในประเทศไทย ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาเหมือนกันทุกราย คือ การให้ยาเคมีบำบัดก่อนและหลังการผ่าตัด ร่วมกับการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออก โดยไม่มีการแบ่งประเภทผู้ป่วย ไม่มีแนวทางที่จำเพาะเหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้แม้จะมีการพัฒนาเทคนิค เทคโนโลยีในการผ่าตัด และยาเคมีบำบัดเพียงใด แต่อัตรการรอดชีวิตก็คงที่มากกว่า 30 ปี เนื่องจากมะเร็งกระดูกเป็นมะเร็งที่ยังไม่ทราบถึงพยาธิกำเนิดที่ชัดเจน มีความผิดปกติในระดับสารพันธุกรรมที่หลากหลายไม่มีแบบแผนที่ชัดเจน และเป็นมะเร็งที่มีความชุกน้อย ทำให้การทดลองยาใหม่เป็นไปได้ด้วยความยากลำบาก การค้นหาวិธีการรักษาหรือยา targeted therapy ใหม่ใช้เวลานาน และอาจจะไม่สามารถใช้ได้สำเร็จในผู้ป่วยทุกราย ดังนั้น precision treatment ที่เหมาะสมสำหรับโรคมะเร็งกระดูกอาจสามารถทำได้โดยการจำแนกผู้ป่วยตามประเภทของการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดที่ใช้อยู่ปัจจุบัน เพื่อสร้างแนวทางในการรักษาใหม่ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย และอาจก่อให้เกิดแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมได้ โดยแนวทางการดำเนินงานวิจัยที่ทีมวิจัยจากคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ได้ดำเนินการแบ่งเป็น 3 หัวข้อ ดังนี้

1. การพัฒนา healthcare ของผู้ป่วยให้ดีขึ้น
2. การศึกษาทาง molecular pathology โดยการ identify หา target ของมะเร็งกระดูกเพื่อนำไปสู่การอธิบายอาการทางคลินิก และสร้างแนวทางในการรักษาใหม่ที่เหมาะสมกับผู้ป่วย
3. การวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง gene expression profile ของมะเร็งกระดูกที่มีการตีพิมพ์แล้ว ร่วมกับยาที่ใช้สำหรับรักษาทั้งกลุ่มที่เป็นยารักษามะเร็ง และยาทั่วไป ซึ่งหากได้ผลการศึกษาที่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาได้ อาจสามารถใช้เป็น combination regimen เพื่อรักษาร่วมกับ chemotherapy ได้

## Personalized medicine in kidney diseases

โดย ศ.นพ.ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ เนื่องจากมีผลกระทบต่อเศรษฐกิจและสังคม เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายเพิ่มภาระค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาอย่างมหาศาล อีกทั้งสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจเพิ่มสูงขึ้นด้วย ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงแนวคิดจากการรักษาโรคไตเรื้อรังมาสู่การป้องกันและลดความเสี่ยงของโรคไตเรื้อรังย่อมมีความสำคัญ แต่หากเราเกิดไตเรื้อรัง(ระยะต้น)แล้ว การชะลอและลดการบาดเจ็บต่อไตถือเป็นการดูแลที่มีความสำคัญอย่างยิ่ง การตรวจวินิจฉัยในปัจจุบันต้องอาศัยการตรวจหาโปรตีนในปัสสาวะ และ/หรือการตรวจวัดค่าการทำงานของไตจากค่าครีตินิน ซึ่งเป็นการตรวจที่ไม่ไวและไม่จำเพาะต่อโรคเพียงพอ ทำให้แพทย์ไม่สามารถเปลี่ยนแผนการรักษาได้อย่างรวดเร็วและแม่นยำเพียงพอ การตรวจชิ้นเนื้อไตเป็นการวินิจฉัยที่ดีที่สุดแต่มีอันตรายจากการเจาะไต ทำให้ไม่สามารถทำซ้ำๆได้ จึงไม่เหมาะสำหรับการตรวจติดตามผลการรักษาโรคไต จากความก้าวหน้าทางการวิจัยได้ค้นพบตัวบ่งชี้ในปัสสาวะหรือเลือดที่สามารถทำนายโอกาสเสี่ยงต่อการบาดเจ็บของไต, วินิจฉัยแยกพยาธิสภาพที่แตกต่าง, ทำนายการดำเนินโรค หรือแม้แต่ติดตามประสิทธิภาพของยาที่ใช้รักษา สารซิสเตติน-ซี และเอน-แกล เป็นตัวบ่งชี้ที่ถูกค้นพบว่าสามารถทำนายการดำเนินโรคไปสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และพยากรณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของหัวใจและหลอดเลือดได้ด้วย สารทั้ง 2 ชนิดสามารถมีประโยชน์ในโรคไตหลากหลายชนิด ไม่จำเพาะกับโรคไตชนิดใด ทำให้สารซิสเตติน-ซีในเลือดไม่เพียงแต่เพิ่มความแม่นยำต่อการตรวจวัดการทำงานของไตแต่สามารถพยากรณ์ความเสี่ยงของโรคแทรกซ้อนได้ด้วย การศึกษานี้พบว่าการตรวจหาสารซิสเตติน-ซีในเลือดควรถูกพัฒนาต่อยอดไปสู่แนวปฏิบัติ การศึกษานี้ยังพบว่าสารที่

จำเพาะในแต่ละโรค มีความสัมพันธ์กับการทำนายผลของการรักษาและช่วยแนะแนวทางการรักษาต่างๆที่มีความจำเพาะต่อบุคคล ตัวอย่างเช่น สารที่เกี่ยวข้องกับทีเซลล์ที่มีชื่อว่า ไอพี-10 สามารถพยากรณ์พยาธิสภาพชนิดที่รุนแรงของโรคไตอักเสบเรื้อรังได้โดยการตรวจวัดสารไอพี-10 ในปัสสาวะ อีกทั้งสามารถใช้ติดตามประสิทธิภาพของการใช้ยากดภูมิคุ้มกันต่างๆได้อีกด้วย ดังนั้นการตรวจติดตามปัสสาวะโดยไม่ต้องเจาะไตซ้ำในผู้ป่วยโรคไตอักเสบเรื้อรังจึงสามารถลดโอกาสดำเนินไปสู่โรคไตเรื้อรังและลดความเสี่ยงของการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน และภาวะแทรกซ้อนของยา เช่น การติดเชื้อฉวยโอกาส เป็นต้น อีกหนึ่งตัวอย่างได้แก่สารอีจีเอฟที่สามารถใช้ประโยชน์คล้ายกันนี้ในโรคไตอักเสบจากไอจีเอ โดยพบว่าสารอีจีเอฟเป็นการบ่งบอกปริมาณพังผืดในเนื้อไตและความเรื้อรังของโรคไต ทั้งนี้สารอีจีเอฟและเพริออสตินกำลังถูกนำมาใช้ในโรคไตเรื้อรังอีกหลายชนิด เช่น โรคไตจากเบาหวานและลูปัส เป็นต้น โดยสรุปการพัฒนาการตรวจวินิจฉัยโรคไตเรื้อรังโดยอาศัยตัวบ่งชี้ใหม่ๆที่มีประโยชน์ต่อการวางแผนการรักษาเป็นความก้าวหน้าที่สำคัญในวงการแพทย์ ทั้งนี้ขั้นตอนที่ทำให้การตรวจมีความง่ายและเข้าถึงแพทย์และผู้ป่วยทุกๆพื้นที่จึงเป็นสิ่งจำเป็น อีกทั้งควรส่งเสริมการวิจัยทางคลินิกในแง่มุมต่างๆเพื่อบรรจุการตรวจวัดตัวบ่งชี้เหล่านี้เข้าไปในแนวปฏิบัติสำหรับการรักษาโรคไตชนิดต่างๆ เพื่อเป้าหมายในการลดการเกิดโรคไตเรื้อรังด้วยวิธีการที่ปลอดภัยและมีความคุ้มค่าต่อการตรวจรักษา