

การศึกษาเพื่อระบุงหาสารประกอบอินทรีย์ระเหยง่ายจากลมหายใจที่จำเพาะต่อมะเร็งตับอ่อน และ  
เนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน เทียบกับประชากรที่ไม่มีรอยโรคตับอ่อน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2565  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Identification of specific volatile organic compound (VOCs) in exhaled breath to distinguish pancreatic ductal adenocarcinoma, pancreatic cystic neoplasm and patients without pancreatic-lesion



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2022

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาเพื่อระบุหาสารประกอบอินทรีย์ระเหยง่ายจากลมหายใจที่จำเพาะต่อมะเร็งตับอ่อน และ เนื่องจากถุงน้ำตับอ่อน เทียบกับประชากรที่ไม่มีรอยโรคตับอ่อน
โดย	น.ส.ณัฐนิช ปิงพิพัฒน์ตระกูล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ แพทย์หญิงรุ่งฤดี ชัยธีรกิจ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ แพทย์หญิงเกศินี เรียรگانนท์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ แพทย์หญิงรุ่งฤดี ชัยธีรกิจ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(อาจารย์ แพทย์หญิงเกศินี เรียรگانนท์)

..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงปนัดดา ศรีจอมขวัญ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ หม่อมหลวงทยา กิตติยากร)

ณัฐนิช ปิงพิพัฒนตระกูล : การศึกษาเพื่อระบุหาสารประกอบอินทรีย์ระเหยง่ายจากลมหายใจที่จำเพาะต่อมะเร็งตับอ่อน และ เนื้องอกถุงน้ำดีตับอ่อน เทียบกับประชากรที่ไม่มีรอยโรคตับอ่อน. ( Identification of specific volatile organic compound (VOCs) in exhaled breath to distinguish pancreatic ductal adenocarcinoma, pancreatic cystic neoplasm and patients without pancreatic-lesion) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ดร.พญ.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ. พญ.เกศินี เขียวรณนที

บทนำ การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อระบุสารอินทรีย์ระเหยง่าย (Volatile organic compounds; VOC) ในลมหายใจที่มีความจำเพาะต่อผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน และผู้ป่วยเนื้องอกถุงน้ำดีตับอ่อน เมื่อเปรียบเทียบกับ ประชากรที่ไม่มีรอยโรคตับอ่อน

วิธีการวิจัย ผู้วิจัยทำการศึกษาแบบภาคตัดขวางระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึงมกราคม พ.ศ.2566 โดยประชากรที่ศึกษาได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่มีผลตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยา กลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกถุงน้ำดีตับอ่อนชนิด intrapapillary mucinous neoplasm (IPMN) ที่มีผลตรวจทางรังสีวิทยายืนยัน และกลุ่มประชากรที่ไม่มีรอยโรคบริเวณตับอ่อน โดยเก็บลมหายใจด้วยเครื่องเก็บลมหายใจ (ReCIVA™ breath sample system) และระบุสาร VOCs ด้วยเทคนิคเทอร์โมอลดีซอร์พชัน แก๊สโครมาโตกราฟี/ฟิลด์เอซิมเมตริก ไอออนโมบิลิตีดีสเปกโตรเมทรี (Thermal desorption/Gas chromatography/Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometry, GC/FAIMS)และนำผลที่ได้มาเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่ม

ผลการศึกษา มีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 156 คน แบ่งเป็นอาสาสมัครโรคมะเร็งตับอ่อน 54 คน อาสาสมัครที่มีเนื้องอกถุงน้ำดีตับอ่อนชนิด IPMN 42 คน และกลุ่มควบคุม 60 คน โดยร้อยละ 44 เป็นเพศชาย และมีอายุเฉลี่ย  $62.6 \pm 10.6$  ปี วิจัยนี้ตรวจพบ VOCs จากลมหายใจทั้งหมด 9 ชนิด โดยมี 2 ชนิดที่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ dimethyl sulfide (0.94 Arbitrary Unit (AU) ในกลุ่มมะเร็งตับอ่อน 0.74 AU ในกลุ่ม IPMN และ 0.73 ในกลุ่มควบคุม โดย p-value 0.008) เมื่อวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเชิงพหุ (multivariable logistic regression analysis) พบว่า กลุ่มมะเร็งตับอ่อนมีระดับของ dimethyl sulfide ที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม IPMN และกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่า adjusted odd ratio (OR) เท่ากับ 4.56 (95% Confidence interval (CI): 1.03-20.20, p value 0.046) และ 6.98 (95% CI 1.15-42.17, p value 0.034) ตามลำดับ เช่นเดียวกันกับ ระดับของ acetone dimer ที่กลุ่มมะเร็งตับอ่อนพบค่าสูงกว่ากลุ่ม IPMN และกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า adjusted OR เท่ากับ 3.35 (95% CI 1.47-7.63, p value 0.015) และ 5.12 (95% CI 1.80-14.57, p value 0.002) ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบการใช้ Biomarker ในการวินิจฉัยผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนพบว่า acetone dimer มี AUROC เท่ากับ 0.920 ซึ่งมีค่าสูงกว่าค่า AUROC ของ CA19-9 ซึ่งเท่ากับ 0.796 โดยเมื่อรวม acetone dimer กับค่า CA19-9 พบว่า AUROC เพิ่มขึ้นเป็น 0.936 ซึ่งสูงกว่าค่า CA19-9 เพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.020)

สรุป สาร VOC ที่ตรวจพบในลมหายใจมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มมะเร็งตับอ่อน กลุ่ม IPMN และกลุ่มควบคุมคือ dimethyl sulfide และ acetone dimer โดยสารทั้ง 2 ชนิดนี้ มีแนวโน้มจะใช้จำแนกผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนออกจากผู้ป่วยที่ไม่มีมะเร็งตับอ่อนได้ การนำมาใช้ในอนาคตจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2565

ลายมือชื่อนิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 6470022230 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Volatile organic compound, VOC, Pancreatic adenocarcinoma, PDAC, Intrapapillary mucinous neoplasm, IPMN

Nuttanit Pungpipattrakul : Identification of specific volatile organic compound (VOCs) in exhaled breath to distinguish pancreatic ductal adenocarcinoma, pancreatic cystic neoplasm and patients without pancreatic-lesion. Advisor: Assoc. Prof. ROONGRUDEE CHAITEERAKIJ, M.D., Ph.D. Co-advisor: Kasenee Tiankanon, M.D.

Background: This study aimed to identify exhaled breath volatile organic compounds (VOCs) to distinguish pancreatic adenocarcinoma (PDAC) from intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) and healthy volunteers.

Method: We conducted a cross-sectional study from 10/2021 to 1/2023. Exhaled breath from patients with histologically proven PDAC, radiological diagnosis IPMN, and healthy volunteers was collected using the ReCIVA® device. The VOCs were identified by thermal desorption-gas chromatography/field-asymmetric ion mobility spectrometry and compared between groups

Result: 156 participants (44% male, mean age 62.6±10.6) were enrolled (54 PDAC, 42 IPMN, and 60 controls). Among the 9 VOCs identified, two VOCs that were different between controls, IPMN and PDAC groups were dimethyl sulfide (0.73 vs 0.74 vs. 0.94 arbitrary unit (AU), respectively;  $p=0.008$ ), and acetone dimers (3.95 vs. 4.49 vs. 5.19 AU, respectively;  $p<0.001$ ). After adjusting for the imbalance baseline parameters, PDAC showed higher dimethyl sulfide levels than the control and IPMN groups, with an adjusted odds ratio (aOR) of 6.98 (95%CI: 1.15-42.17) and 4.56 (1.03-20.20) respectively ( $p<0.05$  both). Acetone dimer levels were also higher in PDAC than controls and IPMN (aOR: 5.12 (1.80-14.57) and aOR: 3.35 (1.47-7.63), respectively ( $p<0.05$  both). Acetone dimer, but not dimethyl sulfide, performed better than CA19-9 in PDAC diagnosis (AUROC 0.910 vs. 0.796). The AUROC of acetone dimer 2 increased to 0.936 when combined with CA19-9, which is significantly better than CA19-9 alone ( $p<0.05$ ).

Conclusion: The VOCs that potentially distinguish PDAC from IPMN and healthy participants were dimethyl sulfide and acetone dimer. More prospective studies are required to validate these findings.

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2022

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ แพทย์หญิงรุ่งฤดี ชัยธีรกิจ และอาจารย์ แพทย์หญิงเกศินี เรียงกานนท์ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาเป็นอย่างดีตั้งแต่เริ่มต้นการทำงานวิจัย จนงานเสร็จสมบูรณ์ ซึ่งผู้วิจัยกราบขอขอบคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบคุณคุณธนิกานต์ สุขอร่าม ผู้ให้ความช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างลมหายใจผู้ป่วย และขอขอบคุณผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมงานวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณบิดา มารดา รวมทั้งเพื่อนร่วมงาน ที่เข้าใจและให้กำลังใจเสมอมา



ณัฐนิช ปิงพิพัฒน์ตระกูล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ฌ
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐาน.....	3
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.6 กรอบความคิดแนววิจัย.....	3
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	4
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	4
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข.....	5
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 มะเร็งตับอ่อน.....	6
2.2 เนื้องอกถุงน้ำตับอ่อนชนิด Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN).....	10
2.3 สารอินทรีระยะหาย.....	12
วิธีดำเนินการวิจัย.....	16

3.1 รูปแบบการวิจัย .....	16
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	16
3.3 ขนาดตัวอย่าง .....	17
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย.....	18
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	23
3.6 ข้อจำกัดในงานวิจัย .....	23
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย.....	23
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	24
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล .....	25
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย .....	25
4.2 การเปรียบเทียบสารอินทรีย์ระเหยง่ายที่ตรวจพบจากลมหายใจระหว่างกลุ่มอาสาสมัคร .....	27
4.3 ผลสัมฤทธิ์ของ dimethyl sulfide และ acetone dimer ในการใช้เป็นตัววัดชีวภาพ (biomarker) .....	29
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ .....	32
5.1 อภิปรายผล.....	32
5.2 ข้อดีการศึกษา.....	34
5.3 ข้อดีของการศึกษา.....	35
5.4 ข้อสรุป.....	35
บรรณานุกรม.....	41
ประวัติผู้เขียน .....	43



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งระยะมะเร็งระดับอ่อนตาม American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Edition 8 <sup>th</sup> , 2017).....	8
ตารางที่ 2 ระยะมะเร็งระดับอ่อน เมื่อพิจารณา TNM ร่วมกัน ตาม AJCC.....	9
ตารางที่ 3 ลักษณะที่มีความเสี่ยงสูง (high risk stigmata) ของถุงน้ำตับอ่อนชนิด IPMN ตาม International consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas 2017 .....	11
ตารางที่ 4 ลักษณะที่น่าเป็นกังวล (worrisome feature) ของถุงน้ำตับอ่อนชนิด IPMN ตาม International consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas 2017 .....	12
ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อน (PDAC) กลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน(IPMN) และกลุ่มควบคุม.....	26
ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบระดับของ VOCs ที่ตรวจพบจากลมหายใจระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้ง 3 กลุ่ม .....	27
ตารางที่ 7 แสดงการเปรียบเทียบระดับของสารอินทรีย์ระเหยง่ายที่ตรวจพบจากลมหายใจระหว่างกลุ่มมะเร็งระดับอ่อนระยะแพร่กระจาย และกลุ่มมะเร็งระดับอ่อนที่ไม่มีการแพร่กระจาย .....	29
ตารางที่ 8 แสดงผลสัมฤทธิ์ของการวินิจฉัยมะเร็งระดับอ่อน โดยใช้ CA 19-9 ระดับของdimethyl sulfide ระดับของ acetone dimer และการรวมกันของสารอินทรีย์ระเหยง่ายและCA19-9 .....	31

## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 ReCIVA™ breath sample system software .....	19
รูปที่ 2 ReCIVA™ breath sample system .....	20
รูปที่ 3 (a) Thermal desorption tubes (b) หน้ากากซิลิโคนสำหรับเก็บลมหายใจ.....	20
รูปที่ 4 เครื่อง Thermal desorption-Gas chromatography/ Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometry(TD-GC/FAIMS).....	22
รูปที่ 5 โครมาโตแกรมของผู้ป่วยมะเร็ง (เส้นสีแดง) และ กลุ่มควบคุม (เส้นสีดำ).....	22
รูปที่ 6 การเปรียบเทียบระดับของ dimethyl sulfide ระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้ง 3 กลุ่ม.....	28
รูปที่ 7 การเปรียบเทียบระดับของ acetone dimer ระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้ง 3 กลุ่ม.....	28
รูปที่ 8 กราฟ AUROC curves ของ acetone dimer เปรียบเทียบกับ CA19-9 และ acetone dimer ร่วมกับ CA19-9 .....	31

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

แม้ว่ามะเร็งตับอ่อนจะมีอุบัติการณ์ไม่มาก โดยองค์การอนามัยโลกได้รายงานอุบัติการณ์ของผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับอ่อนในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2563 เพียง 3,335 ราย แม้จัดเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์เพียงอันดับที่ 17 ในประเทศไทย (1) แต่มะเร็งตับอ่อนกลับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตจากมะเร็งถึงอันดับที่ 7 (2) อนุমানได้ว่า ผู้ป่วยส่วนมากมักวินิจฉัยได้ในระยะลุกลาม และมีอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งสูง

ในปัจจุบันมะเร็งตับอ่อนมีแนวโน้มพบอุบัติการณ์ และอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับปี พ.ศ.2563 แม้ว่าก่อนหน้านี้จะมีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งตับอ่อน รวมถึงมีการพัฒนาเครื่องมือในการคัดกรอง และวิธีการรักษามะเร็งตับอ่อนใหม่อย่างต่อเนื่อง(2) แต่ก็ยังได้ผลไม่เป็นที่พอใจนัก เนื่องจากอาการของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนในระยะแรกมีลักษณะไม่จำเพาะ ผู้ป่วยร้อยละ 56 มักได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งตับอ่อนในระยะท้าย (advanced stage, stage IV) (3) โดยเมื่อตรวจพบในระยะนี้ ผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเพียงร้อยละ 0.5-1 (2, 3) สาเหตุที่การวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนทำได้ล่าช้า ส่วนหนึ่งมาจากวิธีการสืบค้นหามะเร็งตับอ่อนในปัจจุบัน ได้แก่ การใช้ภาพรังสีวินิจฉัย, ตัวชี้วัดทางชีวภาพจากเลือด (biomarkers), และการตรวจตัวชี้วัดทางชีวภาพจากน้ำย่อยตับอ่อนและถุงน้ำตับอ่อน (pancreatic juice and pancreatic cyst biomarkers) ยังไม่มีความคุ้มค่าทางต้นทุนเมื่อเทียบกับประสิทธิผล จึงยังไม่มีวิธีคัดกรองมาตรฐานที่เป็นที่แนะนำให้ทำในประชากรทั่วไป(2, 4, 5)

นอกเหนือจากมะเร็งตับอ่อนแล้ว โรคเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน (intraductal papillary mucinous neoplasm; IPMN) เป็นอีกกลุ่มโรคที่เริ่มมีรายงานมากขึ้นจากทั่วโลกในช่วงที่ผ่านมา โดยรอยโรคที่เป็นถุงน้ำตับอ่อน (pancreatic cystic lesion) ที่บังเอิญตรวจพบ (incidental finding) มีมากถึงร้อยละ 2.6 จากการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (6) และร้อยละ 13.5 จากการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) (7) แม้ว่าในปัจจุบันยังไม่มีผู้ทราบทราบกลไกการดำเนินโรคที่แน่ชัด แต่มีการศึกษาพบว่าเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อนมีโอกาสจะมีการเปลี่ยนเป็นมะเร็ง (malignant transformation) ได้ (8) เนื้องอกถุงน้ำตับอ่อนชนิด branch-duct IPMN พบว่ามีความเสี่ยงจะเปลี่ยนเป็นมะเร็งถึงร้อยละ 16.1 ส่วนถุงน้ำตับอ่อนชนิด main duct IPMN และ mixed type IPMN มีความเสี่ยงร้อยละ 71 และ 46 ตามลำดับ (9)

ในปัจจุบัน มีการศึกษาสารประกอบทางชีวภาพชนิดหนึ่ง ได้แก่ สารอินทรีย์ระเหยง่าย (volatile organic compounds หรือ VOCs) ซึ่ง VOCs นี้คือสารประกอบคาร์บอน ที่มีจุดเดือด

ระหว่าง 50 ถึง 260 องศาเซลเซียส (10) สารอินทรีย์ระเหยง่ายเหล่านี้เป็นผลผลิตจากเมแทบอลิซึม (metabolism) ของเซลล์ชนิดต่างๆในร่างกาย โดยสามารถตรวจพบ VOCs ได้จากสารคัดหลั่ง เช่น ลมหายใจ, เลือด, ปัสสาวะ อุจจาระ หรือ น้ำดี เป็นต้น (11) มีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็ง แต่ละชนิด มีความจำเพาะของ VOCs ที่สามารถแยกผู้ป่วยออกจากประชากรที่ไม่มีมะเร็งชนิดนั้น เช่น มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเต้านม และมะเร็งตับอ่อน (11) การศึกษาถึง VOCs จึงอาจเป็นหนึ่งในตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ที่ใช้ในการคัดกรองมะเร็งชนิดต่างๆในอนาคต โดยการตรวจจากลมหายใจ เป็นวิธีการที่ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด ง่ายต่อการเก็บตัวอย่าง ทำซ้ำได้หลายครั้ง และสามารถแปลผลการทดสอบได้ทันที (11) อย่างไรก็ตามข้อมูลของชนิดและปริมาณของ VOCs จากลมหายใจในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนดังกล่าวยังมีจำกัด

ผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่า ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน และ เนื้องอกถุงน้ำดีตับอ่อน จะมีการสร้างและขับ สารอินทรีย์ระเหยง่ายออกมาทางลมหายใจ ซึ่งมีรูปแบบเฉพาะที่แตกต่างจากประชากรทั่วไปที่ไม่มีรอยโรค จึงเป็นที่มาของการศึกษาการตรวจหาสารอินทรีย์ระเหยง่ายจากลมหายใจของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีเนื้องอกถุงน้ำดีตับอ่อน และประชากรที่ไม่มีรอยโรคที่ตับอ่อน เพื่อที่จะระบุรูปแบบของสารอินทรีย์ระเหยง่าย เพื่อหวังพัฒนาเป็นอุปกรณ์คัดกรอง และวินิจฉัย มะเร็งตับอ่อนได้ในอนาคต

## 1.2 คำถามของการวิจัย

สารอินทรีย์ระเหยง่ายที่ตรวจพบในลมหายใจชนิดใดที่มีความจำเพาะต่อ มะเร็งตับอ่อน และ เนื้องอกถุงน้ำดีตับอ่อน เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรปกติ

## 1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

### วัตถุประสงค์หลัก (Primary objective)

เพื่อระบุชนิดของสารอินทรีย์ระเหยง่ายในลมหายใจ ที่มีความจำเพาะต่อผู้ป่วยที่มีมะเร็งตับอ่อน และผู้ป่วยที่มีเนื้องอกถุงน้ำดีตับอ่อน เมื่อเปรียบเทียบกับ ประชากรที่ไม่มีรอยโรคตับอ่อน

### วัตถุประสงค์รอง(Secondary objective)

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ ของปริมาณสารอินทรีย์ระเหยง่ายในลมหายใจ ที่มีความจำเพาะต่อผู้ป่วยที่มีมะเร็งตับอ่อน และ ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกถุงน้ำดีตับอ่อน เปรียบเทียบกับระยะของโรค

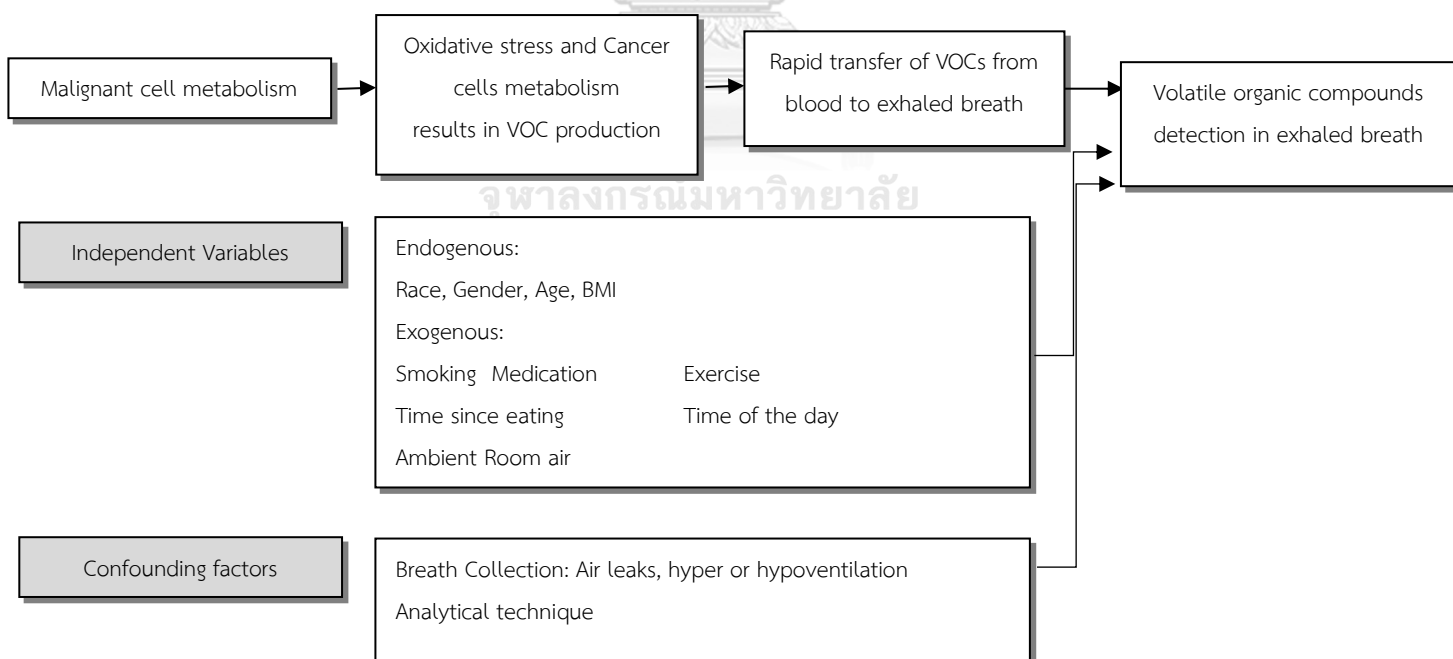
#### 1.4 สมมติฐาน

ผู้ป่วยที่มีมะเร็งตับอ่อน และ ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน จะมีสารอินทรีย์ระเหยง่ายในลมหายใจ ที่จำเพาะต่อโรค และมีรูปแบบที่แตกต่างจากประชากรปกติที่ไม่มีรอยโรคในตับอ่อน

#### 1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการเก็บลมหายใจด้วยเครื่องเก็บลมหายใจ (ReCIVA™ breath sample system) ร่วมกับระบบการเก็บลมหายใจแบบพกพา สกัดสารอินทรีย์ระเหยง่ายจากลมหายใจด้วยเทคนิคเทอร์มัลดีซอร์พชัน (thermal desorption) โดยเครื่อง Thermal desorption (TD) (Unity™ -xr, Markes International Ltd, Llantrisant, UK) และวิเคราะห์สารดังกล่าวด้วยแก๊สโครมาโตกราฟี/ฟิลด์เอซิมเมตริก ไอออนโมบิลิตีส์เปกโตรเมทรี (Thermal desorption-Gas chromatography/ Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometry)

#### 1.6 กรอบความคิดแนววิจัย



### 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. สารอินทรีย์ระเหยง่าย (Volatile organic compounds (VOCs)) หมายถึง สารประกอบคาร์บอนที่มีจุดเดือดระหว่าง 50 ถึง 260 องศาเซลเซียสที่ตรวจวัดได้ผ่านลมหายใจของผู้เข้าร่วมงานวิจัย

2. ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน หมายถึง อาสาสมัครในงานวิจัยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับอ่อน ชนิด pancreatic adenocarcinoma โดยได้รับการตรวจยืนยันจากรังสีวินิจฉัยได้แก่ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (CT) การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือ การตรวจอัลตราซาวด์ด้วยกล้องคลื่นเสียง ผ่านทางเดินอาหาร (Endoscopic ultrasound) ร่วมกับมีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา หรือผลเซลล์วิทยา (cytology) ที่เข้าได้

3. ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน หมายถึง อาสาสมัครในงานวิจัยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อนชนิด Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) โดยได้รับการตรวจยืนยันจากรังสีวินิจฉัย โดยอาจใช้เป็นการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (CT) การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือ การตรวจอัลตราซาวด์ด้วยกล้องคลื่นเสียง ผ่านทางเดินอาหาร (Endoscopic ultrasound) อย่างไม่อย่างหนึ่งขึ้นไป

4. ประชากรที่ไม่มีรอยโรคตับอ่อน หรือกลุ่มควบคุม หมายถึง ผู้ที่ได้รับการตรวจยืนยันว่าไม่มีรอยโรคของตับอ่อนจากรังสีวินิจฉัย โดยการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง (abdominal ultrasound) การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (CT) การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือ การตรวจอัลตราซาวด์ด้วยกล้องคลื่นเสียง ผ่านทางเดินอาหาร (Endoscopic ultrasound) อย่างไม่อย่างหนึ่งขึ้นไป และไม่มีประวัติตับอ่อนอักเสบมาก่อน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ค้นพบชนิดของสารอินทรีย์ระเหยง่ายใน มะเร็งตับอ่อน ที่สามารถนำมาทำการศึกษาต่อเนื่องในลำดับถัดไป เพื่อหาความไว และ ความจำเพาะของสารชนิดนั้นในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน และ เนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน ซึ่งหากมีผลสำเร็จที่ดี อาจสามารถนำไปประยุกต์ใช้เป็นเครื่องมือคัดกรอง ที่มีประสิทธิภาพ ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด ง่ายต่อการเก็บตัวอย่าง และสามารถทำซ้ำได้ ส่งผลให้การวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนในระยะต้นดีขึ้น และผลการศึกษาที่ดีขึ้น และหากการวิจัยนี้ประสบความสำเร็จรูปแบบ ชนิดของ VOCs และวิธีการวิเคราะห์ในงานวิจัยนี้ จะถูกนำไปประยุกต์ใช้ในการค้นหา ตรวจจับชี้ทางชีวภาพที่สำคัญ สำหรับการวินิจฉัยโรคมะเร็งอื่นๆ

### 1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

ปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อการเก็บ VOCs เช่น การรับประทานอาหาร ยาที่ใช้ประจำ แคมป์ที่เรีย ในช่องปาก การติดเชื้อ หรือการหายใจไม่เหมาะสม อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำ ให้น้ำและ อาหารอย่างน้อย 6 ชั่วโมง งดยาที่ใช้ประจำในช่วงเช้า หยุดสูบบุหรี่และออกกำลังกายอย่างน้อย 6 ชั่วโมง และแปร่งฟันในช่วงเช้าวันที่เก็บลมหายใจ โดยอาสาสมัครต้องไม่มีการติดเชื้อ หรือการใช้ยา ปฏิชีวนะ ก่อนการเก็บลมหายใจอย่างน้อย 3 สัปดาห์ เพื่อลดปัจจัยกวนที่มีผลต่อการเก็บ VOCs จาก ลมหายใจให้น้อยที่สุด

นอกจากนี้จะมีการควบคุมการเก็บลมหายใจให้ได้ปริมาตร 100 มิลลิลิตร ด้วยเครื่องเก็บลม หายใจ (ReCIVA™ breath sample system) โดยระบบการเก็บลมหายใจประกอบด้วยระบบพกพา ที่จะเชื่อมต่อการทำงานกับซอฟต์แวร์บนคอมพิวเตอร์



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 มะเร็งตับอ่อน

อุบัติการณ์ของมะเร็งตับอ่อนจากรายงานขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2563 พบว่า มีอุบัติการณ์ของมะเร็งตับอ่อน 3,335 รายต่อปี (1) และในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีรายงานผู้ป่วยใหม่ทั้งหมด 100 ราย ในช่วงเดือน มกราคม พ.ศ. 2548 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2554 (12) และ โดยมะเร็งตับอ่อนเป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากมะเร็งเป็นอันดับที่ 7 ทั่วโลก แม้จะมีการพัฒนาด้านการวินิจฉัย หรือการรักษา มะเร็งตับอ่อน แต่อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival rate) ของผู้ป่วยยังมีเพียงร้อยละ 9 (2) ในปัจจุบันอุบัติการณ์ของมะเร็งตับอ่อนมีแนวโน้มสูงมากขึ้น โดยสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น และพบมากในประชากรเพศชาย แม้ว่าจะมีการพัฒนาเครื่องมือในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนในระยะต้น แต่ยังไม่พบเครื่องมือที่สามารถใช้ตรวจคัดกรองเป็นมาตรฐาน จึงคาดการณ์ว่าแนวโน้มของอุบัติการณ์ของมะเร็งตับอ่อนจะยังคงสูงขึ้นในอนาคต (2)

มะเร็งตับอ่อนแบ่งออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ๆ ได้แก่

##### 1. Pancreatic adenocarcinoma (PDAC)

เป็นชนิดที่พบเป็นส่วนใหญ่ คิดเป็นร้อยละ 85 ของมะเร็งตับอ่อนทั้งหมด มะเร็งดังกล่าวเกิดขึ้นจากเนื้อเยื่อส่วนต่อมมีท่อ (exocrine gland) ของตับอ่อน มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (poor prognosis) และมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำ

##### 2. Pancreatic neuroendocrine tumor (PNET)

พบได้น้อยกว่า เกิดจากเนื้อเยื่อส่วนต่อมไร้ท่อ (endocrine) ของตับอ่อน

#### การวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน

การวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนในปัจจุบันมีหลายวิธี ได้แก่

1. การวินิจฉัยจากภาพรังสีวินิจฉัย เช่น การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (computed tomography; CT) การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) หรือ การตรวจอัลตราซาวด์ด้วยกล้องคลื่นเสียง ผ่านทางเดินอาหาร (Endoscopic ultrasound; EUS) (4, 13)

2. การใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) ได้แก่ carbohydrate (or cancer) antigen 19-9 (CA 19-9) ซึ่งใช้สำหรับติดตามการดำเนินโรค และการตอบสนองต่อการรักษาในโรคมะเร็งตับอ่อน มีการศึกษาของ Huang และคณะ ในการใช้ CA 19-9 ในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนในประชากรทั่วไปพบว่า ความจำเพาะ และความไวอยู่ที่ร้อยละ 80 (sensitivity 0.80 (95 % confidence



interval [CI] 0.77-0.82), specificity 0.80 (95 % CI 0.77-0.82)) อย่างไรก็ตาม CA19-9 ไม่สามารถนำมาใช้ในการคัดกรองประชากรทั่วไปที่ไม่มีอาการได้ (14) เนื่องจากความไวในการตรวจพบรอยโรคที่ต้นกำเนิด หรือมะเร็งระยะต้นไม่เพียงพอ นอกจากนี้ CA 19-9 แล้วยังมีตัวชี้วัดทางชีวภาพอื่นๆ ที่กำลังอยู่ในการวิจัย เช่น circulating miRNAs หรือ exosomal markers เป็นต้น (4)

**3. ตัววัดชีวภาพจากน้ำย่อยตับอ่อน และถุงน้ำของตับอ่อน (pancreatic juice and pancreatic cyst biomarkers)** โดยนำมาวิเคราะห์หาค่าการกลายพันธุ์ของยีน เช่น KRAS, การกลายพันธุ์ของยีนในถุงน้ำตับอ่อน และ กลไกการเปลี่ยนจากภาวะเฮเทอโรไซโกท (loss of heterozygosity) ของ CDKN2A, RNF43, SMAD4, TP53, and VHL เป็นต้น อย่างไรก็ตามวิธีการดังกล่าวจำเป็นต้องเจาะชิ้นเนื้อ หรือน้ำในถุงน้ำตับอ่อน ทำให้มีความเสี่ยงสูง (invasive) ต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และห้องปฏิบัติการที่มีความจำเพาะ (4)

ปัจจุบัน คำแนะนำจากคณะกรรมการพิเศษเพื่อการป้องกันโรคของสหรัฐอเมริกา (US Preventive Services Task Force (USPSTF)) ยังไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองมะเร็งตับอ่อนในประชากรทั่วไป ที่ไม่ได้มีความเสี่ยงสูง เนื่องจากข้อมูลปัจจุบันยังไม่มีเครื่องมือที่แม่นยำ และได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง (validate) สำหรับการตรวจพบมะเร็งตับอ่อนในระยะต้น (5)

### ระยะของมะเร็งตับอ่อน

การแบ่งระยะของมะเร็งตับอ่อนตาม American Joint Committee on Cancer (AJCC) เป็น 4 ระยะ (stage) ดังตารางที่ 1 และ 2 โดยระยะที่ 1 เป็นระยะที่สามารถผ่าตัดได้ (resectable) ระยะที่ 2 เป็นระยะที่มีการแพร่กระจายไปในบริเวณใกล้เคียง และอาจจะผ่าตัดได้ (local spread or borderline resectable) สำหรับระยะที่ 3 และระยะที่ 4 ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable) (15)

ผู้ป่วยส่วนมากมักได้รับการวินิจฉัยในระยะท้าย มีเหตุหลายปัจจัยทำให้การวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนทำได้ยาก เนื่องจากมะเร็งตับอ่อนในระยะต้นมักจะไม่มีอาการ หรือหากมีอาการ อาการแสดงดังกล่าวมักไม่จำเพาะ เช่น จุกแน่นลิ้นปี่ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด เมื่อมีอาการแสดงที่ชัดเจนมากขึ้น เช่น ปวดท้อง ตัวเหลือง ค้นตามตัว ปัสสาวะเข้ม อุจจาระสีซีด มักเป็นอาการของการอุดตันทางเดินน้ำดี ซึ่งเป็นระยะท้ายของตัวโรคแล้ว ทำให้การวินิจฉัยล่าช้า (2) โดยพบในระยะที่ 3 คิดเป็นร้อยละ 10.6 และระยะที่ 4 คิดเป็นร้อยละ 56 ซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival) ที่ร้อยละ 1.9 และ ร้อยละ 5 โดยมีค่ามัธยฐานเวลาการรอดชีวิตที่ 6-20 เดือน และ 5-9 เดือน ตามลำดับ (3)

ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งระยะมะเร็งตับอ่อนตาม American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Edition 8<sup>th</sup> , 2017)

ขนาดของก้อน (Primary tumor (T))	
TX	ไม่สามารถประเมินขนาดของก้อนมะเร็งได้
T0	ไม่มีหลักฐานของก้อนมะเร็ง
Tis	มะเร็งของเยื่อบุผิว (carcinoma in situ) รวมทั้ง ความผิดปกติในเยื่อบุผิวของตับอ่อนระดับความรุนแรงสูง (high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIn-3)) ถุงน้ำตับอ่อนชนิด intraductal papillary mucinous neoplasm ที่มีการเจริญผิดปกติระดับสูง (high-grade dysplasia) ถุงน้ำตับอ่อนชนิด intraductal tubulo-papillary neoplasm ที่มีการเจริญผิดปกติระดับสูง (high-grade dysplasia) และถุงน้ำตับอ่อนชนิด mucinous cystic neoplasm ที่มีการเจริญผิดปกติระดับสูง (high-grade dysplasia)
T1	ก้อนมะเร็งอยู่ในตับอ่อน ขนาดของก้อนเล็กกว่าหรือเท่ากับ 2 เซนติเมตร โดยแบ่งย่อยเป็น T1a - ขนาดก้อนเล็กกว่าหรือเท่ากับ 0.5 เซนติเมตร T1b - ขนาดก้อนใหญ่กว่า 0.5 เซนติเมตร แต่เล็กกว่า 1 เซนติเมตร T1c - ขนาดก้อนเท่ากับ 1-2 เซนติเมตร
T2	ก้อนมะเร็งอยู่ในตับอ่อน โดยเส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนใหญ่กว่า 2 เซนติเมตร และเล็กกว่าหรือเท่ากับ 4 เซนติเมตร
T3	เส้นผ่านศูนย์กลางของก้อนใหญ่กว่า 4 เซนติเมตร
T4	ก้อนมะเร็งลุกลามหลอดเลือดแดงใหญ่ซีลีแอค (celiac axis) หลอดเลือดแดงเยื่อแขวนลำไส้ด้านบน (superior mesenteric artery) และ/หรือ หลอดเลือดแดงตับร่วม (common hepatic artery) โดยมีได้พิจารณาขนาดของก้อนมะเร็ง
ต่อมน้ำเหลือง (Regional lymph nodes (N))	
NX	ไม่สามารถประเมินต่อมน้ำเหลืองได้
N0	ไม่พบเซลล์มะเร็งในต่อมน้ำเหลือง
N1	พบเซลล์มะเร็งเข้าไปในต่อมน้ำเหลือง 1-3 กลุ่ม
N2	พบเซลล์มะเร็งเข้าไปในต่อมน้ำเหลืองมากกว่าเท่ากับ 4 กลุ่ม
การแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (Distant metastasis (M))	
M0	ไม่มีหลักฐานของการแพร่กระจาย
M1	พบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น

ตารางที่ 2 ระยะมะเร็งตับอ่อน เมื่อพิจารณา TNM ร่วมกัน ตาม AJCC

	T	N	M
ระยะ 0	Tis	N0	M0
ระยะ IA	T1	N0	M0
ระยะ IB	T2	N0	M0
ระยะ IIA	T3	N0	M0
ระยะ IIB	T1,T2,T3	N1	M0
ระยะ III	T1,T2,T3	N2	M0
	T4	Any N	M0
ระยะ IV	Any T	Any N	M1

### การรักษา

**ระยะที่ 1 ระยะผ่าตัดได้ (resectable)** การรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันคือ การผ่าตัดก้อนมะเร็ง และการให้เคมีบำบัดหลังจากการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) หรือการให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (induction chemotherapy followed by chemoradiation) (15)

**ระยะที่ 2 ระยะที่มีแนวโน้มสามารถผ่าตัดได้ (borderline resectable)** พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดก่อนทำการผ่าตัด (neoadjuvant therapy) เพื่อพิจารณาผ่าตัดก้อนมะเร็งต่อไป (15)

**ระยะที่ 3 ระยะที่มีการลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced disease)** พิจารณาการรักษาตามสมรรถนะของร่างกายผู้ป่วย (performance status) พิจารณาเพื่อให้ยาเคมีบำบัด ตามมาด้วยการฉายแสง หรือ การฉายรังสีร่วมพิกัดบริเวณลำตัว (stereotactic body radiation therapy; SBRT) (15)

**ระยะที่ 4 ระยะแพร่กระจาย (metastases)** ไม่สามารถทำการรักษาด้วยการผ่าตัดได้ (unresectable) พิจารณาการรักษาแบบประคับประคอง หรือการให้ยาเคมีบำบัด (15) การรักษาข้างต้นช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและลดอาการของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามในระยะเวลาแพร่กระจายของมะเร็งตับอ่อนยังไม่พบวิธีการที่สามารถรักษาให้หายขาดได้

## 2.2 เนื้องอกถุงน้ำตับอ่อนชนิด Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)

เนื้องอกถุงน้ำตับอ่อนชนิด intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) เป็นถุงน้ำตับอ่อนชนิดที่มีการสร้างสารเมือก (mucin producing tumor) ที่กำเนิดมาจากท่อตับอ่อน (pancreatic duct) แบ่งออกเป็น 3 ชนิดตามสัจฐานวิทยา ได้แก่

1. Main duct IPMN คือ มีการขยายของท่อตับอ่อนที่มากกว่าเท่ากับ 5 มิลลิเมตร โดยไม่มีสาเหตุของการอุดตันท่อทางเดินน้ำดีด้วยเหตุอื่น
2. Branch duct IPMN คือ มีถุงน้ำตับอ่อนที่มากกว่า 5 มิลลิเมตร และเชื่อมต่อกับท่อตับอ่อนหลัก (main pancreatic duct)
3. Mixed type IPMN คือ มีลักษณะของ main duct IPMN และ branch duct IPMN ร่วมกัน (8)

รอยโรคที่ถุงน้ำตับอ่อน (pancreatic cystic lesion) บังเอิญพบ (incidental finding) จากการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง มีรายงานถึงร้อยละ 2.6 (6) และจากการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าถึงร้อยละ 13.5 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีข้อบ่งชี้เพื่อวินิจฉัยรอยโรคที่ตับอ่อน (7) การตรวจพบดังกล่าวนี้เพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น โดยคิดเป็นร้อยละ 10 ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปีที่ทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (16) ซึ่งรอยโรคถุงน้ำตับอ่อนชนิด Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) เป็นรอยโรคที่มีความสำคัญ และสามารถเป็นรอยโรคต้นกำเนิดมะเร็งได้ โดยในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด ในเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อนชนิด branch-duct IPMN พบว่ามีความเสี่ยงจะเปลี่ยนเป็นมะเร็ง (malignant transformation) ถึงร้อยละ 16.1 ส่วนถุงน้ำตับอ่อนชนิด main duct IPMN และ mixed type IPMN มีความเสี่ยงที่สูงกว่า อยู่ที่ร้อยละ 71 และ 46 ตามลำดับ (9) อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเปลี่ยนเป็นมะเร็งที่แน่ชัด

### การวินิจฉัยถุงน้ำตับอ่อน

เครื่องมือหลักในการวินิจฉัยถุงน้ำตับอ่อนในปัจจุบันได้แก่

1. การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าร่วมกับการฉีดสารทึบรังสีชนิดแกโดลิเนียม (gadolinium) และการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าท่อน้ำดีและตับอ่อน (magnetic resonance cholangiopancreatography; MRCP)
2. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ตับอ่อน (pancreatic protocol computed tomography)
3. การตรวจอัลตราซาวด์ด้วยกล้องคลื่นเสียง ผ่านทางเดินอาหาร (endoscopic ultrasound; EUS) ทั้งนี้การส่องกล้องดังกล่าวมีข้อบ่งชี้ในการทำเพื่อแยกรอยโรคที่สงสัยมะเร็ง กับรอยโรคที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง โดยมีเทคนิคอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น การใช้สารทึบรังสี (contrast enhanced

EUS) Confocal Laser Endomicroscopy การใช้เข็มเจาะดูดเซลล์ (fine needle aspiration) เป็นต้น (8)

### การรักษา

แนวทางการรักษาสำหรับเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อนชนิด IPMN ในปัจจุบัน คือ การเฝ้าระวัง (surveillance) โดยการตรวจติดตามด้วยการวินิจฉัยทางรังสี หากมีลักษณะทางคลินิก หรือทางรังสีที่เข้าได้ตามเกณฑ์เสี่ยงสูง (high risk stigmata) ตาม International consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas 2017 ดังตารางที่ 3 ควรได้รับการผ่าตัด หรือหากมีลักษณะที่น่าเป็นกังวล (worrisome feature) ดังแสดงในตารางที่ 4 ผู้ป่วยควรได้รับการทำการส่องกล้องที่ติตอัลตราซาวนด์ เพื่อพิจารณาการผ่าตัดในขั้นตอนต่อไป (17)

**ตารางที่ 3** ลักษณะที่มีความเสี่ยงสูง (high risk stigmata) ของถุงน้ำตับอ่อนชนิด IPMN ตาม International consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas 2017

<b>ลักษณะที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเปลี่ยนเป็นมะเร็ง (high risk stigmata of malignancy)</b>
1. ภาวะดีซ่านจากการอุดตันของท่อน้ำดี (obstructive jaundice) ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคของถุงน้ำตับอ่อนบริเวณหัวตับอ่อน (head of the pancreas)
2. ลักษณะ enhancing mural nodule ขนาดมากกว่า 5 มิลลิเมตร
3. ขนาดของท่อตับอ่อน main pancreatic duct มากกว่า 10 มิลลิเมตร

**ตารางที่ 4** ลักษณะที่น่าเป็นกังวล (worrisome feature) ของถุงน้ำตับอ่อนชนิด IPMN ตาม International consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas 2017

ลักษณะที่น่าเป็นกังวล (worrisome feature)
อาการทางคลินิก: ตับอ่อนอักเสบ
การวินิจฉัยจากภาพรังสีวินิจฉัย:
1. ถุงน้ำขนาดมากกว่า 3 เซนติเมตร
2. ลักษณะ enhancing mural nodule ขนาดน้อยกว่า 5 มิลลิเมตร
3. ผนังของถุงน้ำ ที่หนาตัว(thickened) หรือลักษณะ enhancing
4. ขนาดของท่อตับอ่อน main duct size 5-9 มิลลิเมตร
5. มีการเปลี่ยนแปลงแบบขาดตอนของเส้นผ่านศูนย์กลางของท่อตับอ่อน (abrupt change in caliber of pancreatic duct) ร่วมกับมีตับอ่อนส่วนปลายฝ่อ (distal pancreatic atrophy)
6. ต่อม้ำเหลืองโต
7. มีการเพิ่มขึ้นของค่า CA19-9
8. ขนาดของถุงน้ำโตขึ้นมากกว่า 5 เซนติเมตร ภายใน 2 ปี

### 2.3 สารอินทรีย์ระเหยง่าย

เมื่อไม่นานมานี้ ได้มีการศึกษา การใช้สารอินทรีย์ระเหยง่าย (volatile organic compounds; VOCs) เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพใช้ในการคัดกรองมะเร็งชนิดต่างๆ คำจำกัดความของ VOCs โดยองค์การอนามัยโลกคือสารประกอบคาร์บอนที่มีจุดเดือดระหว่าง 50 ถึง 260 องศาเซลเซียส (10) VOCs ผลิตจากร่างกายโดยเป็นผลผลิตจากกระบวนการ เมแทบอลิซึม (metabolism) ของเซลล์ในร่างกาย ลำเลียงผ่านมาทางเลือด ปล่อยออกจากร่างกายทางลมหายใจและสารคัดหลั่งต่างๆ เช่น เหงื่อ ปัสสาวะ อุจจาระ VOCs จึงเป็นสิ่งบ่งชี้ปฏิกิริยาทางชีวเคมี (biochemical reactions) ในร่างกาย เช่น การตายของเซลล์ ออกซิเดทีฟสเตรส และการอักเสบ(11) จึงคาดว่า VOCs อาจเป็นหนึ่งในเครื่องมือที่ใช้ในการคัดกรองมะเร็ง โดย ปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อ VOCs ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ ยาที่รับประทาน การออกกำลังกาย ระยะเวลาที่งดอาหาร ช่วงเวลาของวัน และแบคทีเรียในช่องปาก (18)

มีการศึกษาถึงความจำเพาะของ VOCs ในมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเต้านม และมะเร็งตับอ่อน โดยใช้ตัวอย่างจากสารคัดหลั่งในร่างกายมนุษย์ที่แตกต่างกัน เช่น ลมหายใจ เลือด ปัสสาวะ อุจจาระ หรือน้ำดี เป็นต้น (11)

VOCs ที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็ง หรือ เนื้องอก สามารถแบ่งเป็น 5 กลุ่มตามลักษณะทางเคมี ได้แก่

1. อัลดีไฮด์ (aldehydes) เช่น heptanal, hexanal, decanal, nonanal, pentanal, และ octanal
2. คีโตน (ketones) เช่น acetone, 3-heptanone, 2- butanone, และ cyclohexanone)
3. แอลกอฮอล์ (alcohols) เช่น 2-ethylhexanol
4. ไฮโดรคาร์บอน (hydrocarbons) เช่น dodecane, 3-methylehexan, 4-methyloctane, และ 2,2-dimethyldecane
5. สารประกอบแอมโรมาติก (aromatic compounds) เช่น 1,2,4-trimethylbenzene, 1-methyl-4-propan-2-ylbenzene และ p-xylene

โดยแบ่งความสัมพันธ์ที่มีต่อมะเร็งเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. สารที่พบได้ในมะเร็งทุกชนิด ไม่มีความจำเพาะต่อมะเร็งแต่ละชนิด (general cancer biomarkers)
2. สารที่พบจำเพาะต่อมะเร็งแต่ละชนิด (biomarkers for a specific cancer type)

การศึกษาของ VOCs สามารถทำในสารคัดหลั่งใดก็ได้ แต่การตรวจหา VOCs ในลมหายใจ (exhaled breath) มีข้อดีที่เหนือต่อวิธีการอื่นได้แก่ ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด (non-invasive), ง่ายต่อการเก็บตัวอย่าง ทำซ้ำได้หลายครั้ง และสามารถแปลผลการทดสอบได้ทันที (real time) (11)

ปัจจุบันงานวิจัยที่ศึกษา VOCs ในการคัดกรองมะเร็งตับอ่อนจากลมหายใจ (exhaled breath) พบว่ามีเพียง 3 การศึกษา ได้แก่ การศึกษาของ Princiville และคณะ ในปี ค.ศ. 2018 ทำการตรวจหา VOCs จากลมหายใจในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนจำนวน 65 ราย เทียบกับผู้ป่วยที่มีสุขภาพแข็งแรงจำนวน 102 ราย โดยใช้เทคนิคไอออนโมเลกุลรีแอคชันแมสสเปกโตรเมตรี (Ion Molecule Reaction Mass spectrometry) พบว่ามี VOCs 10 ชนิดที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งตับอ่อน โดยเป็นสารที่ทราบชื่อ 5 ชนิดได้แก่ Ammonia, Sulphur dioxide และสารที่มีน้ำหนักโมเลกุล 34 Dalton (Da) ,43 Da และ 44 Da โดยพิจารณาจากคุณสมบัติการประจุและการคายประจุ (electronic charge-discharge) แล้วสารเหล่านี้ได้แก่ Hydrogen sulphide, Acetyl group และ Acetaldehyde ตามลำดับ การศึกษาดังกล่าวพัฒนาในกลุ่มทดสอบเครื่องมือ (validation cohort) พบว่า มีความไว และความจำเพาะที่ร้อยละ 100 และ 84 ตามลำดับ ด้วย ROC curve 0.99 (19)

การศึกษาต่อมาทำโดย Marker และคณะ ในปี ค.ศ. 2018 ทำการตรวจหา VOCs จากลมหายใจผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน จำนวน 25 ราย เทียบกับผู้ป่วยที่มีสุขภาพแข็งแรง จำนวน 20 ราย หรือ

มีรอยโรคที่ไม่ใช่มะเร็งที่ตับอ่อน (benign pancreatic lesion) จำนวน 23 ราย โดยใช้เทคนิคระบบฉีดสารแบบใช้ความร้อน แก๊สโครมาโตกราฟี-แมสสเปกโตรเมตรี (thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry) ตรวจพบ VOCs 12 ชนิดที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งตับอ่อน โดยพบว่ามี 5 ชนิดที่สูงขึ้นในกลุ่มมะเร็งตับอ่อน ได้แก่ formaldehyde, acetone, acetoin, undecane, isopropyl alcohol และ 7 ชนิดที่ลดลงในกลุ่มมะเร็งตับอ่อน ได้แก่ pentane, n-hexane, 1-butanol, 1-(methylthio)-propane, benzaldehyde, tetradecane, amylene hydrate และในกลุ่มทดสอบเครื่องมือ (validation cohort) พบว่า มีความไว และความจำเพาะที่ร้อยละ 70 และ 74 ตามลำดับ ด้วย AUC 0.744 (20)

และการศึกษาสุดท้าย Uslu H. และคณะ ในปี 2019 ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน จำนวน 29 ราย ผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง จำนวน 56 ราย และผู้ป่วยสุขภาพแข็งแรง จำนวน 74 ราย โดยการใช้ electronic nose ทดสอบลมหายใจ (exhaled breath) เพื่อค้นหา VOCs ที่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งตับอ่อน พบว่าสามารถแยกผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนออกจากกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพแข็งแรง มีความไวและความจำเพาะที่ร้อยละ 83 และ 82 ตามลำดับ AUC 0.87 และสามารถแยกผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนจากผู้ที่มีตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง มีความไวและความจำเพาะที่ร้อยละ 83 และ 71 ตามลำดับ โดย AUC 0.83 (21)

จากทั้งสามการศึกษาข้างต้น พบว่ามีการค้นพบ VOCs ที่สามารถแยกผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน และผู้ที่ไม่ใช่มะเร็งตับอ่อนได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวยังไม่สามารถนำมาปรับใช้ทางเวชปฏิบัติ เนื่องจากวิธีการที่ใช้ในแต่ละการศึกษาเป็นคนละวิธี มีกลุ่มควบคุมที่แตกต่างกัน และจำนวนประชากรที่ศึกษาน้อย นอกจากนี้ขั้นตอนการเก็บลมหายใจ การวิเคราะห์สารยังเป็นปัจจัยสำคัญ โดยการเก็บลมหายใจในการศึกษาที่ผ่านมาทั้งในการศึกษาของมะเร็งตับอ่อน และมะเร็งอื่นๆ จะเก็บผ่านถุงเก็บลมหายใจ (inert steel bag) หรืออุปกรณ์ เช่น Bio-VOC sampler™ ซึ่งมีข้อจำกัดเนื่องจากลมหายใจไม่ได้เก็บผ่านจมูกโดยตรง และอาจปนเปื้อน VOCs ไม่พึงประสงค์จากอากาศในสถานที่เก็บลมหายใจ (22) อย่างไรก็ตามเทคนิคการเก็บลมหายใจโดยใช้ระบบเครื่องเก็บลมหายใจ (ReCIVA™ breath sample system) สามารถเก็บลมหายใจทั้งหมดจากผู้ป่วยโดยตรง เพื่อนำลมหายใจทั้งหมดไปวิเคราะห์ และระหว่างเก็บลมหายใจจะมีระบบแก๊สออกซิเจนบริสุทธิ์ไหลเวียนระหว่างเก็บลมหายใจทำให้การปนเปื้อนจากอากาศในสถานที่เก็บลมหายใจลดลง (22)

ในส่วนของการวิเคราะห์สารอินทรีย์ระเหยง่ายในปัจจุบันมีหลากหลายเทคนิค หนึ่งในนั้นคือ เทคนิคเทอร์มอลดีซอร์ปชัน-แก๊สโครมาโตกราฟี/ฟิลด์เอซิมเมตริก ไอออนโมบิลิตีแมสสเปกโตรเมตรี (Thermal desorption-gas chromatography/ Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometry, TD-GC/FAIMS) ซึ่งจะช่วยแยกสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลใกล้เคียงกันได้มากขึ้น มีความ



ไว และความจำเพาะที่สูงกว่า (23-25) เมื่อเทียบกับวิธีที่ใช้ในการวิเคราะห์สารที่ผ่านมาในการศึกษา  
ก่อนหน้านี้



## บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวาง (analytic cross sectional study) ในสถาบันเดียว (single center study)

### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

#### 3.2.1 ประชากรที่ศึกษา

กลุ่มประชากรเป้าหมาย:

ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน และ ผู้ป่วยที่มีผู้ที่มีเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน

กลุ่มตัวอย่าง:

คัดเลือกผู้ป่วยจาก ผู้ป่วยที่มาทำการส่องกล้องกระเพาะอาหาร ส่องกล้องทางเดินน้ำดี และ ส่องกล้องที่ติดอัลตราซาวนด์ ณ ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านการส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร แห่งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยนอกแผนกทางเดินอาหาร แผนกอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา และแผนกศัลยกรรม ที่มาทำการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยคณะผู้วิจัย จะทำการเข้าถึงผู้ป่วยใช้วิธีเข้าพบผู้ป่วยโดยตรงเมื่อผู้ป่วยมาตรวจ หรือตรวจติดตามที่แผนกผู้ป่วยนอก หน่วยโรคทางเดินอาหาร, หน่วยโรคมะเร็งวิทยา อาคาร ภปร. ชั้น 1 และ แผนกศัลยกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาคารภปร. ชั้น 6

#### 3.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria) แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. กลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อน (PDAC)
  - a. อายุ 18 ปีขึ้นไป
  - b. มีผลการตรวจยืนยันจากรังสีวินิจฉัย ได้แก่ Ultrasound, CT, MRI, EUS วิธีการใดวิธีการหนึ่ง เข้าได้กับมะเร็งตับอ่อน
  - c. มีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา หรือ ผลเซลล์ (cytology) เข้าได้กับมะเร็งตับอ่อน (adenocarcinoma)
2. กลุ่มอาสาสมัครที่มีเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน (IPMN)
  - a. อายุ 18 ปีขึ้นไป
  - b. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น เนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) โดยผลการตรวจยืนยันจากรังสีวินิจฉัย ได้แก่ CT, MRI, EUS วิธีการใดวิธีการหนึ่ง

3. กลุ่มอาสาสมัครที่ไม่มีรอยโรคตับอ่อน (no pancreatic lesion) หรือ กลุ่มควบคุม
  - a. อายุ 18 ปีขึ้นไป
  - b. ผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าไม่มีรอยโรคของตับอ่อนจากรังสีวินิจฉัย จาก Ultrasound, CT, MRI หรือ EUS วิธีการใดวิธีการหนึ่ง
  - c. ไม่มีประวัติตับอ่อนอักเสบ

### 3.2.3 เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีมะเร็งชนิดอื่นร่วม หรือเคยวินิจฉัยมะเร็งชนิดอื่น
2. ผู้ป่วยที่เคยวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน และได้รับการรักษามาก่อนเข้าร่วมงานวิจัย
3. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหายใจทางปาก หรือจมูก เช่น ผู้ป่วยเจาะคอ
4. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
5. ผู้ป่วยที่กำลังมีการติดเชื้อ หรือมีประวัติติดเชื้อในระยะเวลา 3 สัปดาห์ก่อนเก็บลมหายใจ
6. ผู้ป่วยตับแข็ง  
เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยตับแข็งมีชนิดของ VOCs ที่จำเพาะ และแตกต่างจากผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรง ทั้งที่มีมะเร็งตับ และไม่มีการมีมะเร็งตับร่วม
7. ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่มีอัตราการกรองของไต น้อยกว่าหรือเท่ากับ  $15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  หรือได้รับการบำบัดทดแทนไต
8. ผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมโรคได้ไม่ดี โดยมีระดับน้ำตาลสะสม (HbA1c) มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 8

### 3.3 ขนาดตัวอย่าง

ผู้ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับอ่อน เนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน และผู้ที่ไม่พบรอยโรคตับอ่อนที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน หรือ ผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2565 จำนวนทั้งหมด 123 คน โดย กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับอ่อน จำนวน 41 คน กลุ่มผู้ป่วย Pancreatic cystic Neoplasm (IPMN) จำนวน 41 คน และกลุ่มประชากรปกติ จำนวน 41 คน โดยคำนวณจากสมการ 1-way ANOVA Pairwise, 2-sided Equality ค่าเฉลี่ย (mean) ของกลุ่มทดลอง และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation; SD) อ้างอิงจากการศึกษาของ Princivalle และคณะ ในปี ค.ศ. 2018 (19) ดังแสดง

$$n = 2 \left( \sigma \frac{Z_{1-\alpha/(2\tau)} + Z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B} \right)^2$$

$$1 - \beta = \Phi \left( Z - Z_{1-\alpha/(2\tau)} \right) + \Phi \left( -Z - Z_{1-\alpha/(2\tau)} \right), Z = \frac{\mu_A - \mu_B}{\sigma \sqrt{\frac{2}{n}}}$$

$n$  = ขนาดตัวอย่างของแต่ละกลุ่ม (Sample size)

$\sigma$  = ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรม เท่ากับ 72.9<sup>13</sup>

$\Phi$  = ฟังก์ชันการแจกแจงปกติมาตรฐาน (the standard Normal distribution function)

$\Phi^{-1}$  = ฟังก์ชันควอนไทล์ปกติมาตรฐาน (the standard Normal quantile function)

$\alpha$  = ความผิดพลาดชนิดที่ 1 (Type I error) เท่ากับ 0.05

$\tau$  = จำนวนของกลุ่มที่นำมาเปรียบเทียบ (the number of comparisons to be made) เท่ากับ 3

$\mu$  = ค่าเฉลี่ยของแต่ละกลุ่ม (mean of each group) เท่ากับ 106.5 และ 136.7 ตามลำดับ<sup>13</sup>

$\beta$  = ความผิดพลาดชนิดที่ 2 (Type II error) โดยที่  $1-\beta$  คืออำนาจของการทดสอบ (power) เท่ากับ 0.80

คาดการณ์จากจำนวนกลุ่มศึกษาจากจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งตับอ่อนที่เข้ารับการตรวจรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ประมาณ 2-3 คนต่อเดือน คิดว่าจำนวน 41 คนต่อกลุ่มเป็นจำนวนที่เหมาะสม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย CHULALONGKORN UNIVERSITY

#### 3.4.1 การติดต่อนัดหมายผู้ป่วยมาเก็บลมหายใจ

ทีมผู้วิจัยจะเป็นผู้ติดต่อผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมงานวิจัยทุกรายที่เข้าตามเกณฑ์การศึกษาข้างต้น โดยผู้ป่วยจะได้รับการติดต่อทางโทรศัพท์ หรือทีมผู้วิจัยจะเข้าพบผู้ป่วยโดยตรงที่ห้องตรวจ เพื่ออธิบายรายละเอียดของงานวิจัย ความเสี่ยงที่อาจเกิดจากการเก็บลมหายใจ และขอเชิญเข้าร่วมงานวิจัย หากผู้ป่วยยินยอมจะได้รับการชี้แจงรายละเอียดการเตรียมตัว และนัดหมายเพื่อเก็บลมหายใจ

#### 3.4.2 กระบวนการขอความยินยอม

หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการเชิญเข้าร่วมการวิจัยทางโทรศัพท์ หรือเข้าพบผู้ป่วยโดยตรงที่ห้องตรวจ ผู้ป่วยจะได้รับคำอธิบายรายละเอียดโครงการวิจัยอีกครั้งจากผู้วิจัย พร้อมทั้งแจกเอกสารคำอธิบายโครงการวิจัย ให้สอบถามรายละเอียดของงานวิจัย และขอให้ลงนามเป็นลายลักษณ์อักษร

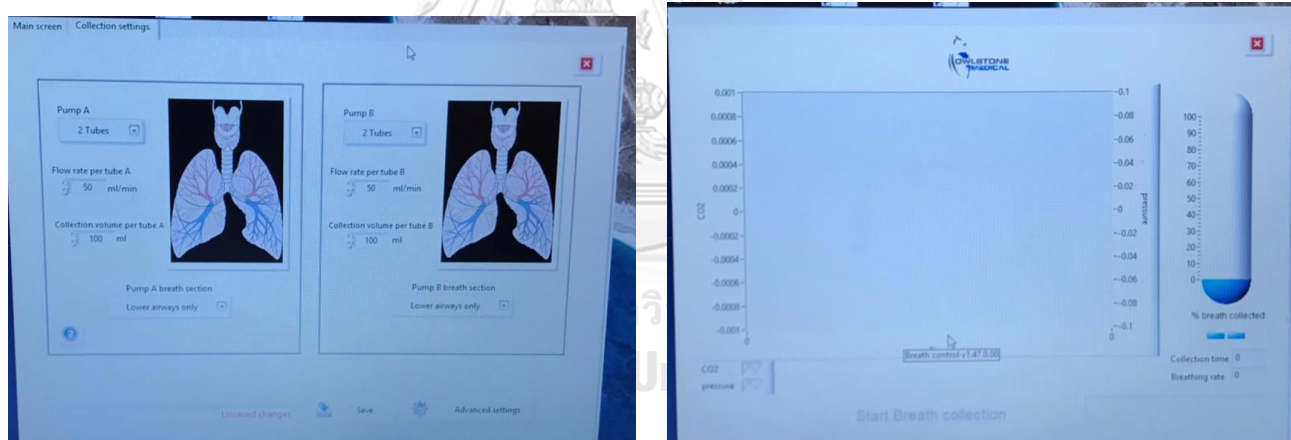
เมื่อมีผู้สมัครใจยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย ณ. หน่วยโรคทางเดินอาหาร ตึกภูมิสิริ ชั้น 10 ภาควิชา  
อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 3.4.3 การเตรียมตัวผู้ป่วยก่อนเก็บลมหายใจ

ผู้ป่วยงดน้ำและอาหารอย่างน้อย 6 ชั่วโมง งดยาที่ใช้ประจำในช่วงเช้า หยุดสูบบุหรี่และ  
ออกกำลังกายอย่างน้อย 6 ชั่วโมง หยุดยาปฏิชีวนะ และแปรงฟันในช่วงเช้าวันที่เก็บลมหายใจ โดย  
ผู้ป่วยต้องไม่มีการติดเชื้อ หรือการใช้ยาปฏิชีวนะ ก่อนการเก็บลมหายใจอย่างน้อย 3 สัปดาห์

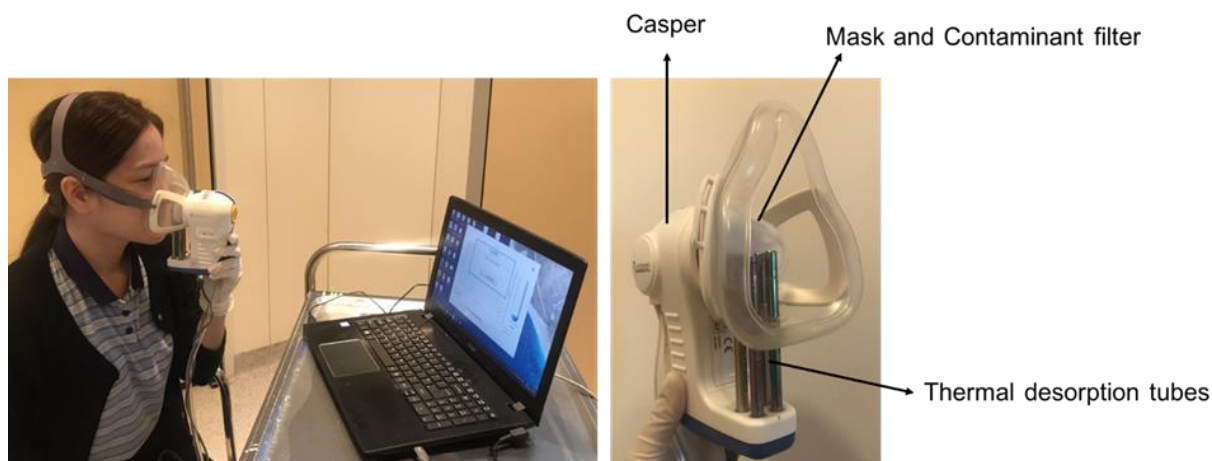
### 3.4.4 การเก็บรวบรวมลมหายใจ

ผู้ป่วยจะถูกเก็บลมหายใจหลังจากที่ผู้ป่วยเตรียมตัวพร้อมตามเกณฑ์ข้างต้น ซึ่งผู้ป่วยจะถูก  
เก็บลมหายใจขนาด 100 มิลลิลิตร ด้วยเครื่องเก็บลมหายใจ (ReCIVA™ breath sample system)  
โดยระบบการเก็บลมหายใจประกอบด้วยระบบพกพาที่จะเชื่อมต่อการทำงานกับซอฟต์แวร์บน  
คอมพิวเตอร์เพื่อทำการเก็บตัวอย่าง

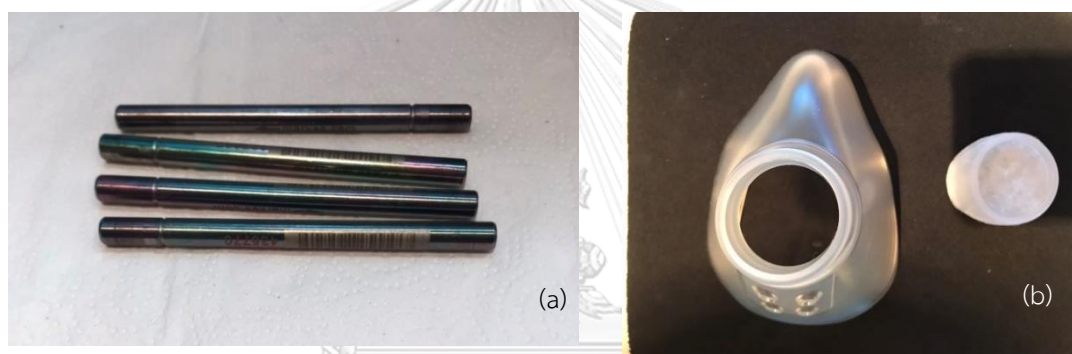


รูปที่ 1 ReCIVA™ breath sample system software

ระบบการเก็บลมหายใจแบบพกพาจะประกอบด้วยท่อสำหรับเก็บลมหายใจ (thermal  
desorption tube) ทั้งหมด 4 ท่อ ต่อกับหน้ากากที่ใช้ครอบบนหน้าของผู้ป่วยเพื่อเก็บลมหายใจดัง  
แสดงในรูปที่ 1 หลังจากผู้ป่วยหายใจผ่านหน้ากาก VOC จะถูกกักเก็บเอาไว้ในท่อเก็บลมหายใจเพื่อ  
นำไปประมวลผล ซึ่งขั้นตอนนี้ใช้เวลาประมาณ 10-15 นาที



รูปที่ 2 ReCIVA™ breath sample system



รูปที่ 3 (a) Thermal desorption tubes (b) หน้ากากซิลิโคนสำหรับเก็บลมหายใจ

### 3.4.5 ขั้นตอนการสกัดสารอินทรีย์ระเหยง่าย

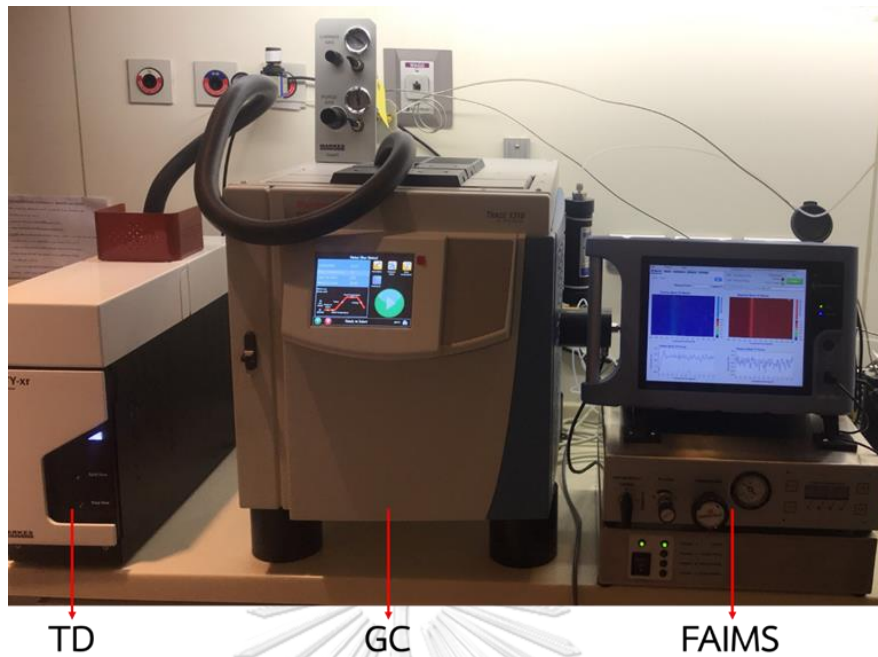
ตัวอย่างลมหายใจในท่อเทอร์มอลดีซอร์พชั่น (Thermal desorption (TD) tube) จะถูกคายแก๊สตัวอย่างออกด้วยเทคนิค เทอร์มอลดีซอร์พชั่น (thermal desorption) โดยเครื่องเทอร์มอลดีซอร์พชั่น (Thermal desorption (TD)) (Unity™ -xr, Markes International Ltd, Llantrisant, UK) โดยแก๊สตัวอย่างจะได้รับความร้อนจาก 10 องศาเซลเซียส ถึง 250 องศาเซลเซียส ด้วยรูปแบบ split flow ที่อัตราการไหล 50 มิลลิลิตรต่อนาที จากนั้นแก๊สตัวอย่างจะถูกถ่ายโอนจากเครื่อง TD ไปยัง Gas chromatography (GC) และมีการควบคุมอุณหภูมิระหว่างส่งถ่ายแก๊ส ที่ 110 องศาเซลเซียส เพื่อไม่ให้ สาร VOC ที่เก็บได้ถูกดูดซึมในท่อระหว่างกระบวนการขนส่งแก๊ส

### 3.4.6 การวิเคราะห์แก๊สโครมาโตกราฟี-ฟิลด์เอซิมเมตริกไอออนโมบิลิตีส์เปกโตรเมทรี

เมื่อแก๊สถูกสกัดออกมาจากท่อเก็บแล้ว ตัวอย่างทั้งหมดจะถูกตรวจด้วยการทำแก๊สโครมาโตกราฟี/ ฟิลด์เอซิมเมตริก ไอออนโมบิลิตีส์เปกโตรเมทรี (Gas chromatography/Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometry, GC/FAIMS)

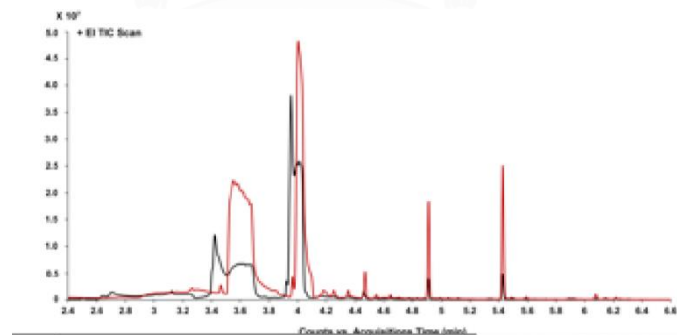
รายละเอียดวิธีการแยกสาร VOC นั้น จะใช้ระบบแก๊สโครมาโตกราฟี The Thermo Scientific TRACE1310 GC system ซึ่งมีการติดตั้งคอลัมน์ HP-PLOT U GC column (Agilent Technologies, USA) ซึ่งขนาดความยาว 30 เมตร เส้นผ่าศูนย์กลางขนาด 0.32 มิลลิเมตร และความหนาของฟิล์ม 10 ไมโครเมตร มีขั้นตอนดังนี้

- ฉีดสารตัวอย่างในรูปแบบ spitless 1 นาที และหลังจากนั้นจะเปลี่ยนเป็นรูปแบบ split โดยอัตราส่วนเท่ากับ 1:10
- อัตราการไหลของแก๊สพา(carrier gas) ได้แก่ 99.999% helium คงที่อยู่ที่ 1 มิลลิลิตรต่อ นาที
- อุณหภูมิของคอลัมน์นั้นอยู่ที่ 40 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 นาที เพื่อรวมไฮโดรคาร์บอนที่หัวของคอลัมน์
- เพิ่มอุณหภูมิของคอลัมน์ขึ้น 70 องศาเซลเซียสต่อนาที จนถึง 130 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 10 นาที จากนั้น ควบคุม อุณหภูมิที่ transfer line ของเครื่อง GC และเครื่อง Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometry (FAIMS) ให้อยู่ที่ 130 องศาเซลเซียส เพื่อทำการเก็บสัญญาณด้วยเครื่อง FAIMS
- เครื่อง FAIMS จุดกำเนิดไอออนอยู่ที่ 200 องศาเซลเซียส
- ใช้พลังงานไอออนไนเซชัน 70eV ในการวัดค่า



รูปที่ 4 เครื่อง Thermal desorption-Gas chromatography/ Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometry (TD-GC/FAIMS)

ภายหลังการทำการวิเคราะห์ในขั้นตอนนี้จะได้ออกมาเป็นกราฟ แสดง ปริมาณ และชนิดของสารต่างๆที่เก็บได้ในผู้ป่วยแต่ละราย ดังแสดงในรูปที่ 4 และสามารถนำปริมาณ และ ชนิดของ VOC ที่เก็บได้มาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม



รูปที่ 5 โครมาโตแกรมของผู้ป่วยมะเร็ง (เส้นสีแดง) และ กลุ่มควบคุม (เส้นสีดำ)



### 3.5 การรวบรวมข้อมูล

1. สถานที่เก็บรวบรวมข้อมูลอยู่ที่ห้องส่งกล้องระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 10
2. ผู้เข้าร่วมการวิจัยได้รับการบันทึกข้อมูลกลุ่มประชากรศึกษา ได้แก่
  - เพศ, อายุ, ดัชนีมวลกาย, ประวัติการสูบบุหรี่, ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์
  - โรคประจำตัวโดยเฉพาะโรคปอดเรื้อรัง โรคตับแข็ง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคไตวายเรื้อรัง โรคเบาหวาน
  - ประวัติยาที่ใช้ในปัจจุบัน
  - ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับอ่อน: ตำแหน่ง, ขนาด, ระยะโรค (staging), ตำแหน่งของการลุกลาม (metastasis)
  - ผู้ป่วยโรคถุงน้ำตับอ่อน: ตำแหน่ง, ชนิดตามสัณฐานวิทยา, ขนาด
  - ประวัติการรักษาด้วยการส่องกล้อง
  - ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่าการทำงานของตับ, CA 19-9, CEA, Amylase, Lipase
3. ผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับการเก็บลมหายใจการเก็บลมหายใจด้วยเครื่องเก็บลมหายใจ (ReCIVA™ breath sample system) ร่วมกับระบบการเก็บลมหายใจแบบพกพา สกัดสารอินทรีย์ระเหยง่ายจากลมหายใจด้วยเทคนิคเทอร์มอลดีซอร์พชัน (thermal desorption) โดยเครื่อง Thermal desorption (TD) (Unity™ -xr, Markes International Ltd, Llantrisant, UK) และวิเคราะห์สารดังกล่าวด้วยแก๊สโครมาโตกราฟี/ ฟิวด์เอซิมเมตริก ไอออนโมบิลิตีส์เปกโตรเมทรี
4. สารอินทรีย์ระเหยง่ายจากลมหายใจที่ตรวจพบจะถูกบันทึกในหน่วย Arbitrary unit (AU)

### 3.6 ข้อจำกัดในงานวิจัย

ผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะต้นที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อาจจะมีจำนวนน้อย เนื่องจากมะเร็งตับอ่อนระยะต้นไม่มีอาการจำเพาะ ทำให้ยากต่อการวินิจฉัย

### 3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บเป็นความลับ สำหรับการวิเคราะห์จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วย และเลขประจำโรงพยาบาลในแต่ละรพ สำหรับการตีพิมพ์ผลงาน หรือการนำเสนอผลงานวิจัยดังกล่าวจะนำเสนอในรูปแบบภาพรวมของผลการวิจัย ไม่มีการนำข้อมูลที่สามารถระบุตัวตนไปเปิดเผยอย่างเด็ดขาด

### 3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยใช้โปรแกรม SPSS version 22 (SPSS inc., Chicago, IL, USA) ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ โรคประจำตัว และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) จะนำเสนอเป็นจำนวนและร้อยละ และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Pearson's Chi-square test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) ที่มีการแจกแจงแบบปกติ (normal distribution) จะนำเสนอเป็นจำนวนและร้อยละ ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม 3 กลุ่มด้วย ANOVA และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม 2 กลุ่มด้วย Mann-Whitney U test และสำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่ไม่ได้มีการแจกแจงแบบปกติ จะแสดงเป็นค่ามัธยฐาน และพิสัยระหว่างควอไทล์ (Interquartile range; IQR) และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม 2 กลุ่มด้วย Kruskal-Wallis test

ความแตกต่างของ VOC แต่ละชนิดที่ตรวจพบ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มจะถูกทดสอบด้วย one-way ANOVA และ multivariable logistic regression analysis ซึ่งจะถูกนำมาใช้สร้างโมเดลด้วย receiver-operating characteristic (ROC) analysis เพื่อหาจุดตัดที่เหมาะสมสำหรับการวินิจฉัยผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับอ่อนเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งตับอ่อน

ค่า p-value ที่ต่ำกว่า 0.05 แสดงให้เห็นว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

##### 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ในช่วงเวลาเก็บข้อมูลวิจัยระหว่างตุลาคม พ.ศ. 2564 ถึง มกราคม พ.ศ. 2566 มีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 156 คน แบ่งเป็นอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อน (PDAC) 54 คน อาสาสมัครที่มีเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน (IPMN) 42 คน และอาสาสมัครที่ไม่พบรอยโรคตับอ่อน หรือกลุ่มควบคุม (control group) 60 คน โดยร้อยละ 44 เป็นเพศชาย และอายุเฉลี่ย  $62.6 \pm 10.6$  ปี โดยในแต่ละกลุ่มมีอายุเฉลี่ยและเพศไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในกลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อน (PDAC) ประกอบด้วย มะเร็งตับอ่อนระยะต้นที่สามารถผ่าตัดได้ (early stage) 3 คน คิดเป็นร้อยละ 5 ของจำนวนอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อนทั้งหมด ระยะที่มีการลุกลามเฉพาะที่ (locally advanced stage) 27 คน คิดเป็นร้อยละ 50 ของจำนวนอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อนทั้งหมด และระยะแพร่กระจาย (advanced stage) 24 คน คิดเป็นร้อยละ 44 ของจำนวนอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อนทั้งหมด ซึ่งผู้ป่วยระยะลุกลามนี้ มีการแพร่กระจายไปยังตับ 17 คน (ร้อยละ 32 ของจำนวนอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อนทั้งหมด) ต่อม้ามเนื้อ 8 คน (ร้อยละ 22.6) เยื่อช่องท้อง 8 คน (ร้อยละ 15) และปอด 4 คน (ร้อยละ 7)

อาสาสมัครที่มีเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน (IPMN) ประกอบด้วย ถุงน้ำตับอ่อนชนิด Benign IPMN จำนวน 36 คน คิดเป็นร้อยละ 85.7 ของจำนวนอาสาสมัครที่มีถุงน้ำตับอ่อน และ Malignant IPMN จำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 14.2 ของจำนวนอาสาสมัครที่มีถุงน้ำตับอ่อน ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นถุงน้ำตับอ่อนชนิด Benign IPMN ประกอบด้วย ถุงน้ำตับอ่อนชนิด main duct IPMN จำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 2.3 ของจำนวนอาสาสมัครที่มีถุงน้ำตับอ่อน และถุงน้ำตับอ่อนชนิด branch duct IPMN จำนวน 35 คน คิดเป็นร้อยละ 83.3 ของจำนวนอาสาสมัครที่มีถุงน้ำตับอ่อน

ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครในแต่ละกลุ่มในแง่ของตัว โรคประจำตัว ประวัติการสูบบุหรี่ และประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ เปรียบเทียบระหว่างผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 3 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 5 อย่างไรก็ตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า กลุ่มมะเร็งตับอ่อนมีค่าบิลิรูบิน (billirubin) แอสพาเทท อะมิโนทรานส์เฟอเรส (aspartate aminotransferase; AST) อะลานิน อะมิโนทรานส์เฟอเรส (Alanine aminotransferase; ALT) อัลคาไลฟอสฟาเทส (alkaline phosphatase; ALP) ค่าไอเอ็นอาร์ (international normalized ration; INR) ที่สูงกว่า และค่าอัลบูมิน (albumin; Alb) ที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม IPMN และกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน (PDAC) กลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน (IPMN) และกลุ่มควบคุม

ตัวแปร	กลุ่ม PDAC (จำนวน 54 คน)	กลุ่ม IPMN (จำนวน 42 คน)	กลุ่มควบคุม (จำนวน 60 คน)	p-value
อายุ (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	64.8 ± 10.4	63.2 ± 10.3	60.0 ± 10.6	0.057
จำนวนเพศชาย (ร้อยละ)	25 (46.3%)	20 (47.6%)	24 (40.0%)	0.695
ประวัติการสูบบุหรี่ (ร้อยละ)	7 (13.0%)	5 (11.9%)	8 (13.6%)	0.970
จำนวนผู้มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ (ร้อยละ)	16 (29.6%)	14 (33.3%)	16 (26.7%)	0.768
<b>จำนวนผู้มีโรคประจำตัว (ร้อยละ)</b>				
• ไวรัสตับอักเสบบี	1 (1.9%)	4 (9.5%)	4 (6.8%)	0.258
• ไวรัสตับอักเสบบี	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0.198
• ตับคั่งไขมัน	1 (1.9%)	3 (7.1%)	8 (13.3%)	0.071
• โรคหลอดเลือดหัวใจ	2 (3.7%)	2 (4.8%)	5 (9.3%)	0.441
• โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0.255
• เบาหวาน	3 (5.6%)	4 (9.5%)	0 (0.0%)	0.066
• ความดันโลหิตสูง	2 (3.7%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0.127
• โรคหลอดเลือดสมอง	2 (3.8%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0.128
<b>ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)</b>				
• Albumin (g/dL)	3.7 ± 0.7	3.8 ± 1.1	4.2 ± 0.3	<b>0.002</b>
• Total bilirubin (mg/dL)	5.7 ± 9.7	1.8 ± 4.6	0.7 ± 0.3	<b>0.009</b>
• Aspartate aminotransferase (U/L)	73.4 ± 115.1	26.0 ± 18.0	23.0 ± 7.4	<b>0.001</b>
• Alanine aminotransferase (U/L)	86.9 ± 156.1	23.4 ± 11.9	25.9 ± 14.8	<b>&lt;0.001</b>
• Alkaline phosphatase (U/L)	279.8 ± 412.6	95.2 ± 91.3	73.5 ± 22.5	<b>&lt;0.001</b>
• Alpha fetoprotein (ng/mL)	9.7 ± 34.9	3.2 ± 3.4	3.3 ± 2.1	0.308
• INR	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.6	1.0 ± 0.1	<b>0.009</b>
• Amylase (U/L)	120.8 ± 160.0	82.0 ± 52.2	74.1 ± 16.3	0.879

#### 4.2 การเปรียบเทียบสารอินทรีย์ระเหยง่ายที่ตรวจพบจากลมหายใจระหว่างกลุ่มอาสาสมัคร

การศึกษาที่ตรวจเจอสารอินทรีย์ระเหยง่ายจากลมหายใจทั้งหมด 9 ชนิด ได้แก่ ethanol, acetone monomer, 1,4-pentadiene, dimethyl sulfide, benzene, isopropyl alcohol, acetone dimer, acetonitrile และ toluene โดยพบว่า สารอินทรีย์ระเหยง่ายจากลมหายใจที่มีค่าแตกต่างกันในกลุ่มมะเร็งตับ กลุ่มเนื้องอกถุงน้ำดีอ่อน และกลุ่มควบคุม ได้แก่ dimethyl sulfide และ acetone dimer โดย dimethyl sulfide มีค่าเท่ากับ 0.94 AU 0.74 AU และ 0.73 AU ในกลุ่มมะเร็งตับอ่อน กลุ่มเนื้องอกถุงน้ำดีอ่อน และกลุ่มควบคุมตามลำดับ p-value 0.008 และ acetone dimer มีค่าเท่ากับ 5.19 AU 4.49 AU และ 3.97 AU ในกลุ่มมะเร็งตับอ่อน กลุ่มเนื้องอกถุงน้ำดีอ่อน และกลุ่มควบคุม ตามลำดับ p-value น้อยกว่า 0.001 รายละเอียดดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบระดับของ VOCs ที่ตรวจพบจากลมหายใจระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้ง 3 กลุ่ม

ตัวแปร	กลุ่ม PDAC (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน) (จำนวน 54 คน)	กลุ่ม IPMN (ค่าเฉลี่ย ± ค่า เบี่ยงเบนมาตรฐาน) (จำนวน 42 คน)	กลุ่มควบคุม (ค่าเฉลี่ย ± ค่า เบี่ยงเบนมาตรฐาน) (จำนวน 60 คน)	p-value <sup>†</sup>
Ethanol	0.25 ± 0.06	0.26 ± 0.05	0.26 ± 0.07	0.726
Acetone monomer	3.99 ± 0.79	4.21 ± 0.59	4.07 ± 0.69	0.411
1,4-Pentadiene	0.34 ± 0.34	0.32 ± 0.28	0.32 ± 0.21	0.626
Dimethyl sulfide	0.94 ± 0.40	0.74 ± 0.38	0.73 ± 0.40	<b>0.008</b>
Benzene	0.20 ± 0.15	0.19 ± 0.11	0.25 ± 0.19	0.336
Isopropyl alcohol	0.31 ± 0.45	0.19 ± 0.23	0.20 ± 0.27	0.731
Acetone dimer	5.19 ± 0.74	4.49 ± 0.81	3.95 ± 0.86	<b>&lt;0.001</b>
Acetonitrile	0.13 ± 0.05	0.14 ± 0.10	0.13 ± 0.06	0.544
Toluene	0.56 ± 0.42	0.57 ± 0.52	0.50 ± 0.37	0.655

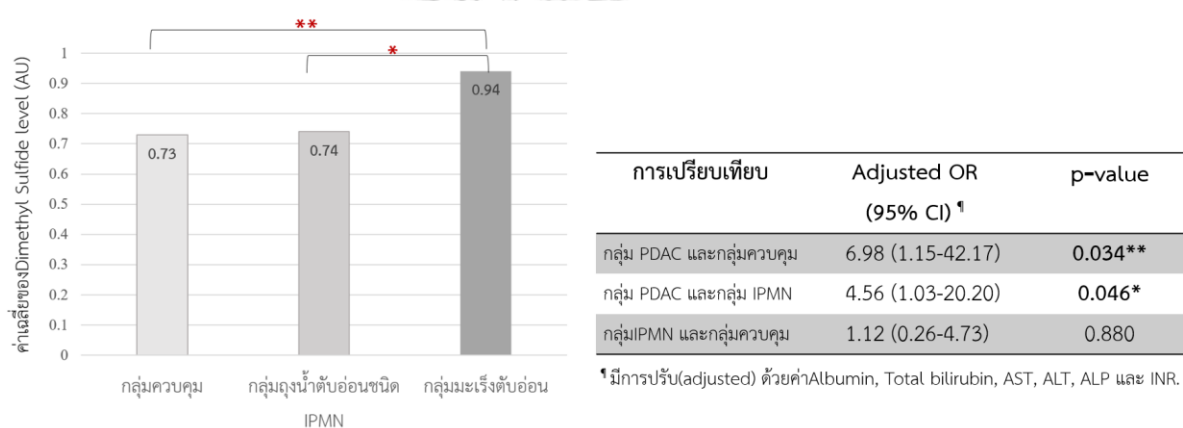
† p value ภายหลังการปรับโดยวิธีเปรียบเทียบหลากหลาย (multiple comparison)

เมื่อนำผลการวิจัยดังกล่าวมาปรับปัจจัยพื้นฐานที่มีความแตกต่างกันในระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 3 กลุ่มได้แก่ ค่า bilirubin AST ALT ALP INR และ albumin โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเชิงพหุ (multivariable logistic regression analysis) พบว่า กลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อนมีระดับของ dimethyl sulfide ที่สูงกว่ากลุ่มเนื้องอกถุงน้ำดีอ่อน และกลุ่มควบคุม

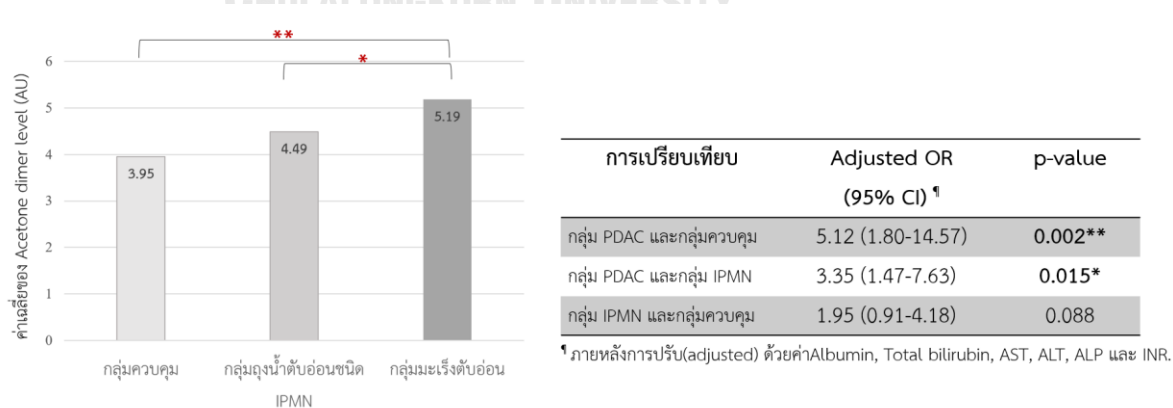
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยคิด adjusted odd ratio (OR) เท่ากับ 4.56 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (95% Confidence interval (CI)) 1.03-20.20, p value 0.046) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอาสาสมัครที่มีเนื้องอกถุงน้ำดีอ่อน และคิด adjusted OR เท่ากับ 6.98 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% 1.15-42.17, p value 0.034) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ดังรูปที่ 6

สำหรับระดับของ acetone dimer พบว่า กลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อนมีระดับของ acetone dimer ที่สูงกว่ากลุ่มเนื้องอกถุงน้ำดีอ่อน และกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยคิด adjusted odd ratio (OR) เท่ากับ 3.35 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% 1.47-7.63, p value 0.015) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอาสาสมัครที่มีเนื้องอกถุงน้ำดีอ่อน และคิด adjusted OR เท่ากับ 5.12 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% 1.80-14.57, p value 0.002) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ดังรูปที่ 7

รูปที่ 6 การเปรียบเทียบระดับของ dimethyl sulfide ระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้ง 3 กลุ่ม



รูปที่ 7 การเปรียบเทียบระดับของ acetone dimer ระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้ง 3 กลุ่ม



ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis) พบว่าระดับของ dimethyl sulfide สูงกว่าในกลุ่มมะเร็งตับอ่อนระยะแพร่กระจาย เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจาย โดยในกลุ่มมะเร็งตับอ่อนระยะแพร่กระจายมีระดับเท่ากับ 0.96 AU และกลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจายเท่ากับ 0.92 AU โดย p-value 0.016 ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงการเปรียบเทียบระดับของสารอินทรีย์ระเหยง่ายที่ตรวจพบจากลมหายใจระหว่างกลุ่มมะเร็งตับอ่อนระยะแพร่กระจาย และกลุ่มมะเร็งตับอ่อนที่ไม่มีการแพร่กระจาย

ตัวแปร	กลุ่มมะเร็งตับอ่อนที่มีการ	กลุ่มมะเร็งตับอ่อนที่ไม่มีการ	p-value <sup>†</sup>
	แพร่กระจาย (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) (จำนวน 30 คน)	แพร่กระจาย (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน) (จำนวน 24 คน)	
Ethanol	0.24 ± 0.05	0.26 ± 0.08	0.321
Acetone monomer	3.90 ± 0.82	4.08 ± 0.75	0.497
1,4-Pentadiene	0.36 ± 0.24	0.31 ± 0.47	0.741
Dimethyl sulfide	0.96 ± 0.41	0.92 ± 0.38	<b>0.016</b>
Benzene	0.19 ± 0.09	0.22 ± 0.20	0.932
Isopropyl alcohol	0.39 ± 0.56	0.19 ± 0.18	0.308
Acetone dimer	5.10 ± 0.92	5.26 ± 0.57	0.403
Acetonitrile	0.14 ± 0.05	0.12 ± 0.05	0.315
Toluene	0.56 ± 0.45	0.57 ± 0.39	0.676

† p value ภายหลังการปรับโดยวิธีเปรียบเทียบหลากหลาย (multiple comparison)

#### 4.3 ผลสัมฤทธิ์ของ dimethyl sulfide และ acetone dimer ในการใช้เป็นตัววัดชีวภาพ (biomarker)

ในปัจจุบัน ค่า CA 19-9 จากเลือดมักถูกใช้เป็นตัววัดชีวภาพที่ใช้ประกอบการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนและติดตามผลการรักษา จากการศึกษาของนี้พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ CA 19-9 ในกลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อน กลุ่มอาสาสมัครที่มีเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน และกลุ่มควบคุมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 307 ± 467, 43 ±

89 และ  $11 \pm 5.4$  ตามลำดับ หากใช้ค่า CA 19-9 เป็นตัววัดทางชีวภาพ เพื่อแยกผู้ป่วยมะเร็งระดับอ่อน ออกจากกลุ่มที่ไม่มีมะเร็งระดับอ่อน ค่า receiver operating characteristic (ROC) ของ CA 19-9 จะมี AUROC เท่ากับ 0.796 โดยใช้จุดตัดที่มีค่าความแม่นยำสูงสุดที่ ค่า CA 19-9 เท่ากับ 28.75

เมื่อนำ dimethyl sulfide มาใช้เป็นตัววัดทางชีวภาพ พบว่าสามารถแยกกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระดับอ่อน ออกจากกลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งระดับอ่อนด้วยค่า AUROC เท่ากับ 0.671 ที่จุดตัด 0.78 AU โดยมีความไว (sensitivity) เท่ากับร้อยละ 68.5 ความจำเพาะ (specificity) เท่ากับร้อยละ 59.8 ค่าทำนายเมื่อผลเป็นบวก (positive predictive value; PPV) เท่ากับร้อยละ 47.4 ค่าทำนายเมื่อผลเป็นลบ (negative predictive value, NPV) เท่ากับร้อยละ 78.2 และความแม่นยำ (accuracy) เท่ากับร้อยละ 62.8 กล่าวโดยสรุปคือ พบว่าผลของ dimethyl sulfide มีความสามารถในการแยกกลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งระดับอ่อนออกจากกลุ่มที่ไม่มีมะเร็งระดับอ่อนได้ไม่ดีกว่าการใช้ CA 19-9

เมื่อนำ acetone dimer มาใช้เป็นตัววัดทางชีวภาพ เพื่อแยกกลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งระดับอ่อนออกจากกลุ่มที่ไม่มีมะเร็งระดับอ่อน จะมีค่า AUROC สูงสุด เท่ากับ 0.920 ที่จุดตัด 4.97 AU โดยมีความไวเท่ากับร้อยละ 87.0 ความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 92.2 ค่าทำนายเมื่อผลเป็นบวกเท่ากับร้อยละ 85.5 ค่าทำนายเมื่อผลเป็นลบเท่ากับร้อยละ 93.1 และความแม่นยำเท่ากับร้อยละ 90.4 ซึ่งมีค่าผลการทำนายที่ดีกว่า CA19-9

หากนำ CA19-9 ร่วมกับ acetone dimer มาใช้เป็นตัววัดทางชีวภาพ เพื่อแยกกลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งระดับอ่อนออกจากกลุ่มที่ไม่มีมะเร็งระดับอ่อน พบว่าค่า AUROC เพิ่มขึ้นเป็น 0.936 ซึ่งดีกว่าการใช้ CA19-9 เพียงอย่างเดียวในอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value เท่ากับ 0.020) โดยจุดตัดที่ได้ความแม่นยำสูงสุด คือ 0.29 AU มีความไวเท่ากับร้อยละ 96.7 ความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 86.0 ค่าทำนายเมื่อผลเป็นบวกเท่ากับร้อยละ 82.9 ค่าทำนายเมื่อผลเป็นลบเท่ากับร้อยละ 97.4 และความแม่นยำเท่ากับร้อยละ 90.4 รายละเอียดแสดงในตารางที่ 8 และรูปที่ 8



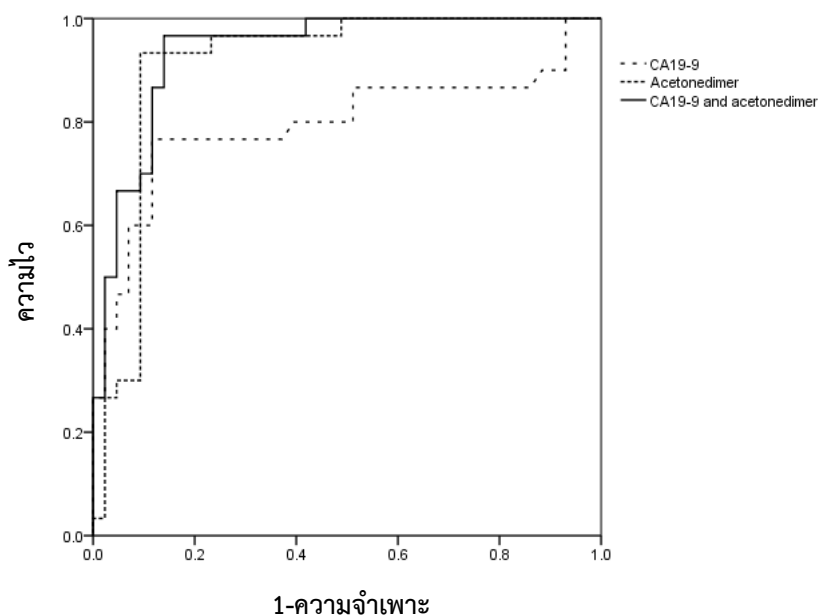
ตารางที่ 8 แสดงผลสัมฤทธิ์ของการวินิจฉัยมะเร็งระดับอ่อน โดยใช้ CA 19-9 ระดับของdimethyl sulfide ระดับของ acetone dimer และการรวมกันของสารอินทรีย์ระเหยง่ายและCA19-9

ตัวแปร	AUC	จุดตัด	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	ความ แม่นยำ (ร้อยละ)	ค่าทำนายเมื่อ ผลเป็นลบ (ร้อยละ)	ค่าทำนายเมื่อ ผลเป็นบวก (ร้อยละ)	p-value <sup>‡</sup>
CA 19-9	0.796	28.75	76.7	88.4	85.3	83.3	88.4	-
Dimethyl sulfide	0.671	0.78	68.5	59.8	62.8	78.2	47.4	0.115
Dimethyl sulfide + CA19-9	0.823	0.31	80	76.7	57.0	84.6	70.6	0.555
Acetone dimer	0.910	4.97	87.0	92.2	90.4	93.1	85.5	0.116
Acetone dimer + CA19-9	0.936	0.29	96.7	86.0	90.4	97.4	82.9	<b>0.020</b>

‡ ค่า p-value ในการเปรียบเทียบค่าAUROC กับ CA19-9

รูปที่ 8 กราฟ AUROC curves ของ acetone dimer เปรียบเทียบกับ CA19-9 และ acetone dimer ร่วมกับ CA19-9

กราฟเส้นโค้ง ROC



## บทที่ 5

### อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

#### 5.1 อภิปรายผล

จากการศึกษาพบว่าระดับของสารอินทรีย์ระเหยง่ายจากลมหายใจ ได้แก่ dimethyl sulfide และ acetone dimer มีค่าสูงในกลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อน เมื่อเทียบกับกลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีแนวโน้มสามารถใช้เป็นตัววัดทางชีวภาพ เพื่อแยกระหว่างกลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อน และกลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งตับอ่อนได้ดีกว่าค่า CA 19-9 โดยเฉพาะอย่างยิ่ง acetone dimer ที่มีข้อมูลในการศึกษาที่ผ่านมาสนับสนุนการนำสารอินทรีย์ระเหยง่ายจากลมหายใจดังกล่าวมาใช้เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพสำหรับการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อน (19-21)

ระดับของ acetone dimer ที่สูงขึ้นมีรายงานในมะเร็งทางเดินอาหารหลายชนิด นอกเหนือจากมะเร็งตับอ่อน ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ (26, 27) มะเร็งกระเพาะอาหาร (27) มะเร็งตับ (28, 29) และมะเร็งท่อน้ำดี (30) หนึ่งในกลไกที่อาจอธิบายระดับของ acetone dimer ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งคือ การสูญเสียการควบคุม (dysregulation) ของเมแทบอลิซึมของคีโตน (ketone) ในเซลล์มะเร็ง (27)

ในภาวะปกติ acetone เป็นสารในกลุ่ม ketone ซึ่งเป็นผลผลิตจากปฏิกิริยาเบตาออกซิเดชัน (beta-oxidation) ของกรดไขมันสายยาว (long-chain fatty acid) จะได้อะซีทิลโคเอ (acetyl-CoA) และ อะซีโทอะซีเตท (acetoacetate) การสลายของ acetoacetate จะได้เป็น acetone (27, 31) เชื่อว่า เซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวเร็วจะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของเมแทบอลิซึมของกลูโคสอย่างมาก รวมถึงนำกลูโคสของเซลล์ปกติรอบข้างไปใช้ ทำให้เซลล์รอบข้างขาดกลูโคส และไม่สามารถสร้างพลังงานผ่านเมแทบอลิซึมของกลูโคส จึงต้องเปลี่ยนกลไกการผลิตพลังงานผ่านเมแทบอลิซึมของไขมัน (lipid metabolism) แทน ส่งผลให้เกิดการสลายกรดไขมันกลายเป็นคีโตนบอดี้ (ketone body) เพิ่มขึ้น (32) โดย ketone body ที่เพิ่มขึ้นจะผ่านเข้าสู่ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ของทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์รอบข้าง เข้าสู่กลไกไตรคาร์บอกซิลิก (tricarboxylic acid cycle; TCA) สลายเป็น acetyl-CoA, acetoacetate และได้เป็น acetone ที่มากขึ้นจากภาวะปกติ (11)

นอกจากกลไกข้างต้น ยังมีอีกหนึ่งกลไกการเกิด acetone โดยเป็นผลผลิตที่ได้จากปฏิกิริยาดีไฮโดรจีเนชัน (dehydrogenation) ของไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ (isopropyl alcohol) (11) กล่าวคือ acetone เกิดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน-รีดักชัน (oxidation-reduction reaction) เพื่อเปลี่ยนไอโซโพรพิล isopropyl alcohol โดยใช้เอนไซม์แอลกอฮอล์ดีไฮโดรจีเนส (alcohol dehydrogenase enzyme) (33) จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า acetone มักพบร่วมกับ isopropyl alcohol (34, 35) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ของผู้วิจัย ไม่พบความแตกต่างของระดับ isopropyl alcohol ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อน และกลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งตับอ่อน สมมติฐานของผลการศึกษาดังกล่าวนี้คือ

กลไกในการผลิตพลังงานหลักของ เซลล์มะเร็งตับอ่อน และเนื้องอกถุงน้ำดีตับอ่อน IPMN อาจจะไม่ผ่าน alcohol dehydrogenase enzyme

สาร dimethyl sulfide เป็นหนึ่งในสารประกอบซัลเฟอร์ระเหยง่าย (volatile sulfur compounds; VSCs) ซึ่งเกิดจากเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโนที่มีซัลเฟอร์เป็นส่วนประกอบ เช่น เมไทโอนีน (methionine) และซีสเทอีน (cysteine) (36) สาร dimethyl sulfide เกิดจากกระบวนการเมทิลเลชัน (methylation) ของมีเทนไทออล (methanethiol) โดยเอนไซม์มีเทนไทออล เอสเมทิลทรานสเฟอเรส (thiol S-methyltransferase) ซึ่งเกิดขึ้นเองในร่างกาย หรือเกิดจากการสังเคราะห์ด้วยจุลินทรีย์ในทางเดินอาหาร เช่น *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Salmonella*, *Enterobacter* และ *Helicobacter* (37) ในประชากรปกติ ระดับของ dimethyl sulfide ในเซรั่มจะตรวจพบได้ในระดับที่ต่ำมาก และระดับ dimethyl sulfide ที่สูงขึ้นพบในกลุ่มผู้ป่วยความดันโลหิตเล็ดลอดสูง ผู้ป่วยตับแข็ง และผู้ป่วยมะเร็งตับ (28)

การศึกษาที่ผ่านมาที่เกี่ยวข้องกับสารอินทรีย์ระเหยง่าย dimethyl sulfide ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ การตรวจพบระดับของ dimethyl sulfide ในลมหายใจในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีมะเร็งท่อน้ำดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มผู้วิจัยดังกล่าวตั้งสมมติฐานว่า กลไกที่ทำให้ตรวจพบ dimethyl sulfide ต่ำกว่าในกลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งท่อน้ำดีเกิดจากการที่มีระดับของกลูตาไธโอน (glutathione) ที่ลดลงในเซลล์มะเร็ง (30) และอีกการศึกษาหนึ่งคือ การใช้ dimethyl sulfide ในลมหายใจ เป็นตัววัดชีวภาพ เพื่อจำแนกอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับ ออกจากอาสาสมัครที่มีตับแข็ง (28) เป็นต้น

การศึกษาของเราพบว่า ระดับของ dimethyl sulfide มีค่าสูงในกลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีมะเร็งตับอ่อน จากข้อมูลในปัจจุบัน การศึกษาของเราเป็นการศึกษาแรกที่รายงานความแตกต่างของระดับ dimethyl sulfide ในกลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อน และผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งตับอ่อน โดย dimethyl sulfide มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาแพร่กระจายของมะเร็งตับอ่อน ผู้วิจัยตั้งสมมติฐานว่า ระดับของ dimethyl sulfide ที่สูงขึ้นในกลุ่มมะเร็งตับอ่อนระยะแพร่กระจาย อาจจะเป็นผลมาจากการแพร่กระจายของมะเร็งมาที่ตับ เนื่องจากกลุ่มประชากรที่ศึกษาในวิจัยของเรามีการแพร่กระจายไปยังบริเวณตับมากที่สุด อีกสมมติฐานอื่นๆคือ การเปลี่ยนแปลงของ methylation ของโปรตีนในเซลล์มะเร็งตับอ่อน หรือการสังเคราะห์โปรตีนที่เปลี่ยนแปลงไปของจุลินทรีย์ในทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นผลจากการแพร่กระจายของมะเร็งตับอ่อนไปยังลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal invasion) อย่างไรก็ตามระดับของ dimethyl sulfide ที่เพิ่มสูงขึ้นนี้ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด และต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

จากการวิเคราะห์ ROC การใช้ Acetone dimer ด้วยจุดตัดที่ 4.97 AU มีประสิทธิภาพในการแยกผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งตับอ่อน ออกจากกลุ่มที่ไม่มีมะเร็งตับอ่อนได้ดีกว่า CA 19-9 ซึ่งเป็นตัวชี้วัด

ทางชีวภาพที่เป็นที่รู้จักกันดีในเวชปฏิบัติ ระดับของ AUROC ของ acetone dimer ที่ 0.910 สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาในการใช้ acetone ในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งมีค่า AUROC อยู่ที่ 0.757- 0.901 (20, 38) นอกจากนี้เมื่อนำค่า acetone dimer มารวมกับ CA19-9 พบว่าเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนมากขึ้น และเป็นความหวังในการนำ acetone dimer มาเป็นตัววัดชีวภาพในอนาคต อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อระบุความเที่ยงตรงภายนอก (external validation) ของงานวิจัย ก่อนที่จะมาใช้ในเวชปฏิบัติ

## 5.2 ข้อดีการศึกษาครั้งนี้

การศึกษาของเรามีข้อดีหลายประการด้วยกัน ได้แก่

ประการแรก ในการศึกษาอื่นๆที่ผ่านมา เทคนิคที่ใช้การในการแยกและวิเคราะห์สารอินทรีย์ระเหยง่าย มีมากมาย และข้อจำกัดที่แตกต่างกัน ยกตัวอย่างเช่น การใช้แก๊สโครมาโตกราฟี-แมสสเปกโตรเมตรี (gas chromatography-mass spectrometry; GC-MS) ไอออนโมเลกุล รีแอคชัน แมสสเปกโตรเมตรี (ion-molecule reaction mass spectrometry; IMR-MS) หรือ อิเล็กทริกัลโนส (electrical nose) (19-21) การศึกษาของเราเป็นการนำฟิลด์เอซิมเมตริก ไอออนโมบิลิตีแอสเปกโตรเมตรี (Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometry; FAIMS) ร่วมกับชุดข้อมูลสารอินทรีย์ระเหยง่ายจากเอ็กซ์จีบูสท์ อัลกอริธึม (XGBoost algorithm) มาใช้ในการวิเคราะห์ชนิดและรูปแบบของสารอินทรีย์ระเหยง่าย เทคนิค FAIMS ใช้การเคลื่อนไหวของโมเลกุลในกระแสไฟฟ้าที่มีความจำเพาะของแต่ละสารในการจำแนกชนิดของสารอินทรีย์ระเหยง่าย (39) ซึ่งสามารถจำแนกชนิดของสารอินทรีย์ระเหยง่ายได้ละเอียดกว่าวิธีการวิเคราะห์ในการศึกษาอื่นๆ สามารถระบุชนิดของสารได้ และวิธีนี้ยังใช้ระยะเวลาในการวิเคราะห์เพียง 10 นาที ซึ่งสั้นกว่าเทคนิคอื่นๆ เช่น GC-MS ที่ใช้เวลาประมาณ 45 นาที เป็นต้น (39, 40) ด้วยเหตุนี้เอง เทคนิค FAIMS ที่ใช้ในการศึกษานี้จึงมีแนวโน้มที่จะนำไปใช้ในเวชปฏิบัติได้จริง อย่างไรก็ตามเทคนิค FAIMS มีข้อจำกัด โดยการใช้ในอุปกรณ์ที่ต่างกัน จะส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของรูปแบบของคลื่นของสารอินทรีย์ระเหยง่ายต่างกันออกไปด้วย (39)

ประการที่สอง การศึกษานี้มีการใช้แก๊สออกซิเจนที่ไหลต่อเนื่องระหว่างการเก็บลมหายใจด้วยอุปกรณ์เก็บลมหายใจ (ReCIVA™ breath sample system) จะช่วยป้องกันการปนเปื้อนของสารอินทรีย์ระเหยง่ายจากสิ่งแวดล้อม ด้วยมาตรการดังกล่าวนี้ ทำให้เรามั่นใจถึงความถูกต้องของสารอินทรีย์ระเหยง่ายจากลมหายใจที่นำมาวิเคราะห์

ประการที่สาม ประชากรที่เข้าร่วมในการศึกษาในกลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งตับอ่อนมีความเหมือนกัน (Homogeneity) สำหรับการศึกษานี้ที่ผ่านมา ประชากรในกลุ่มควบคุมประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีรอยโรคตับอ่อนที่ไม่เป็นมะเร็งหลายรูปแบบรวมกัน เช่น ผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง ผู้ป่วย

ถุงน้ำตับอ่อน ผู้ป่วยถุงน้ำเทียมของตับอ่อน (pancreatic pseudocyst) ผู้ป่วยถุงน้ำตับอ่อนชนิด IPMN และผู้ป่วยที่มีสุขภาพแข็งแรง (20, 38, 41) การที่รวบรวมกลุ่มควบคุมที่มีความหลากหลายไว้ด้วยกัน อาจส่งผลให้ได้ผลของสารอินทรีย์ระเหยง่ายที่ตรวจจับได้ที่มีความหลากหลาย การศึกษานี้ผู้วิจัยรวบรวมเฉพาะผู้ป่วยถุงน้ำตับอ่อนชนิด IPMN ที่มีโอกาสที่จะพัฒนาไปเป็นมะเร็งได้ในอนาคต เป็นหนึ่งกลุ่มประชากรที่สนใจ และเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีสุขภาพแข็งแรง และไม่มียโรคระบาดตับอ่อน เพื่อป้องกันปัจจัยที่เป็นตัวแปรกวนต่อการศึกษา

### 5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

การศึกษาของเรามีข้อจำกัดหลายประการด้วยกัน

ประการแรก เนื่องจากข้อจำกัดในการวินิจฉัยมะเร็งตับอ่อนในปัจจุบันที่มักจะวินิจฉัยได้ในระยะท้าย กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนที่รวบรวมมาในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นระยะที่มีการลุกลามเฉพาะที่ และระยะแพร่กระจาย ทำให้สารอินทรีย์ระเหยง่ายที่ตรวจพบในการศึกษานี้ อาจจะไม่สามารถเป็นตัวแทนของมะเร็งตับอ่อนในระยะต้นได้ ทำให้มีข้อจำกัดในการนำไปใช้ในการคัดกรองมะเร็งตับ และจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาขนาดใหญ่ที่รวบรวมกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะต้นที่มากขึ้น

ประการที่สอง การเก็บสารอินทรีย์ระเหยง่ายมีปัจจัยตัวแปรกวนจากภายนอกหลายอย่าง เช่น ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม ปัจจัยเรื่องการสัมผัสจากการประกอบอาชีพ และโรคประจำตัวของผู้ป่วย ซึ่งอาจจะมีผลทำให้รูปแบบของสารอินทรีย์ระเหยง่ายมีการเปลี่ยนแปลงโดยไม่ได้เกิดจากสารที่เป็นผลจากมะเร็งเท่านั้น การเก็บลมหายใจในการศึกษาของเราจึงมีมาตรการเพื่อลดตัวแปรกวนดังกล่าวนี้ให้เหลือน้อยที่สุด อย่างไรก็ตามก่อนนำมาใช้เวชปฏิบัติจริง ปัจจัยเหล่านี้อาจเป็นสิ่งที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ และอาจก่อให้เกิดความคลาดเคลื่อนที่ต่างไปจากผลการศึกษา

ประการที่สาม ผลการศึกษาดังกล่าวนี้เป็นการศึกษาในสถาบันเดียวและใช้กลุ่มตัวอย่างจำนวนน้อย จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม โดยใช้กลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น และหลากหลายมากขึ้น เพื่อให้นำไปใช้ได้ในประชากรทั่วไป และยังคงอาศัยการทดสอบความเที่ยงตรงจากภายนอก (external validity) จากกลุ่มประชากรอื่นๆก่อนที่จะนำโมเดลจากการศึกษานี้ไปใช้

### 5.4 ข้อสรุป

กลุ่มอาสาสมัครที่มีมะเร็งตับอ่อนสามารถตรวจพบสารอินทรีย์ระเหยง่ายในลมหายใจ คือ dimethyl sulfide และ acetone dimer ที่สูงกว่า กลุ่มอาสาสมัครที่มีถุงน้ำตับอ่อนชนิด IPMN และกลุ่มควบคุม โดย สาร acetone dimer มีคุณสมบัติที่สามารถคัดแยกกลุ่มมะเร็งตับอ่อนออกจากกลุ่มที่ไม่มีมะเร็งตับอ่อนได้ดีกว่าการใช้ค่า CA 19-9 ในเซรัม นอกจากนี้เมื่อนำค่า acetone dimer

มารวมกับ CA19-9 พบว่าเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยมะเร็งระดับอ่อนมากขึ้น และเป็นความหวังในการนำ acetone dimer มาเป็นตัววัดชีวภาพในอนาคต การนำมาใช้ในจริงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม



**บรรณานุกรม**

1. WHO. The Global cancer observatory : Thailand. 2020.
2. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* 2019;10(1):10-27.
3. Bengtsson A, Andersson R, Ansari D. The actual 5-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma based on real-world data. *Sci Rep.* 2020;10(1):16425.
4. Chhoda A, Lu L, Clerkin BM, Risch H, Farrell JJ. Current Approaches to Pancreatic Cancer Screening. *Am J Pathol.* 2019;189(1):22-35.
5. Force USPST, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, et al. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA.* 2019;322(5):438-44.
6. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(3):802-7.
7. Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2079-84.
8. Keane MG, Afghani E. A Review of the Diagnosis and Management of Premalignant Pancreatic Cystic Lesions. *J Clin Med.* 2021;10(6).
9. Hwang DW, Jang JY, Lee SE, Lim CS, Lee KU, Kim SW. Clinicopathologic analysis of surgically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in SNUH: a 15-year experience at a single academic institution. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397(1):93-102.
10. Indoor air quality: organic pollutants. Report on a WHO meeting. *EURO Rep Stud.* 1989(111):1-70.
11. Janfaza S, Khorsand B, Nikkiah M, Zahiri J. Digging deeper into volatile organic compounds associated with cancer. *Biol Methods Protoc.* 2019;4(1):bpz014.
12. Kongkam P, Benjasupattananun P, Taytawat P, Navicharoen P, Sriuranpong V, Vajragupta L, et al. Pancreatic cancer in an Asian population. *Endosc Ultrasound.* 2015;4(1):56-62.

13. Singhi AD, Koay EJ, Chari ST, Maitra A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. *Gastroenterology*. 2019;156(7):2024-40.
14. Huang Z, Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35(8):7459-65.
15. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(4):439-57.
16. de Jong K, Nio CY, Mearadji B, Phoa SS, Engelbrecht MR, Dijkgraaf MG, et al. Disappointing interobserver agreement among radiologists for a classifying diagnosis of pancreatic cysts using magnetic resonance imaging. *Pancreas*. 2012;41(2):278-82.
17. Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17(5):738-53.
18. Blanchet L, Smolinska A, Baranska A, Tigchelaar E, Swertz M, Zhernakova A, et al. Factors that influence the volatile organic compound content in human breath. *J Breath Res*. 2017;11(1):016013.
19. Princivalle A, Monasta L, Butturini G, Bassi C, Perbellini L. Pancreatic ductal adenocarcinoma can be detected by analysis of volatile organic compounds (VOCs) in alveolar air. *BMC Cancer*. 2018;18(1).
20. Markar SR, Brodie B, Chin ST, Romano A, Spalding D, Hanna GB. Profile of exhaled-breath volatile organic compounds to diagnose pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2018;105(11):1493-500.
21. Uslu HI, Dolle AR, Dulleman HM, Aktas H, Kolkman JJ, Venneman NG. Pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis may be diagnosed by exhaled-breath profiles: a multicenter pilot study. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:385-90.
22. Di Gilio A, Palmisani J, Ventrella G, Facchini L, Catino A, Varesano N, et al. Breath Analysis: Comparison among Methodological Approaches for Breath Sampling. *Molecules*. 2020;25(24).
23. Zhang X, Ibrahim YM, Chen TC, Kyle JE, Norheim RV, Monroe ME, et al. Enhancing biological analyses with three dimensional field asymmetric ion mobility,



- low field drift tube ion mobility and mass spectrometry (muFAIMS/IMS-MS) separations. *Analyst*. 2015;140(20):6955-63.
24. Covington JA, van der Schee MP, Edge AS, Boyle B, Savage RS, Arasaradnam RP. The application of FAIMS gas analysis in medical diagnostics. *Analyst*. 2015;140(20):6775-81.
25. Arasaradnam RP, Covington JA, Harmston C, Nwokolo CU. Review article: next generation diagnostic modalities in gastroenterology--gas phase volatile compound biomarker detection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(8):780-9.
26. Liu D, Ji L, Li M, Li D, Guo L, Nie M, et al. Analysis of volatile organic compounds released from SW480 colorectal cancer cells and the blood of tumor-bearing mice. *Translational Cancer Research*. 2019;8(8):2736-51.
27. Chung J, Akter S, Han S, Shin Y, Choi TG, Kang I, et al. Diagnosis by Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath from Patients with Gastric and Colorectal Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(1):129.
28. Miller-Atkins G, Acevedo-Moreno L-A, Grove D, Dweik RA, Tonelli AR, Brown JM, et al. Breath Metabolomics Provides an Accurate and Noninvasive Approach for Screening Cirrhosis, Primary, and Secondary Liver Tumors. *Hepatology Communications*. 2020;4(7):1041-55.
29. Sukaram T, Apiparakoon T, Tiyyarattanachai T, Ariyaskul D, Kulkraisri K, Marukatat S, et al. VOCs from Exhaled Breath for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Diagnostics*. 2023;13(2):257.
30. Siriwong N, Sukaram T, Tansawat R, Apiparakoon T, Tiyyarattanachai T, Marukatat S, et al. Exhaled volatile organic compounds for cholangiocarcinoma diagnosis. *Liver Research*. 2022;6(3):191-7.
31. Miekisch W, Schubert JK, Noeldge-Schomburg GF. Diagnostic potential of breath analysis--focus on volatile organic compounds. *Clin Chim Acta*. 2004;347(1-2):25-39.
32. Sukaram T, Tansawat R, Apiparakoon T, Tiyyarattanachai T, Marukatat S, Rerknimitr R, et al. Exhaled volatile organic compounds for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Scientific Reports*. 2022;12(1):5326.

33. Verma A, Yadav D, Singh A, Gupta M, Thapa KB, Yadav BC. Detection of acetone via exhaling human breath for regular monitoring of diabetes by low-cost sensing device based on perovskite BaSnO<sub>3</sub> nanorods. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2022;361:131708.
34. Wang W, Zhou W, Wang S, Huang J, Le Y, Nie S, et al. Accuracy of breath test for diabetes mellitus diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2021;9(1):e002174.
35. Li W, Liu Y, Liu Y, Cheng S, Duan Y. Exhaled isopropanol: new potential biomarker in diabetic breathomics and its metabolic correlations with acetone. *RSC Advances*. 2017;7(28):17480-8.
36. Tangerman A. Measurement and biological significance of the volatile sulfur compounds hydrogen sulfide, methanethiol and dimethyl sulfide in various biological matrices. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2009;877(28):3366-77.
37. Mochalski P, Leja M, Gasenko E, Skapars R, Santare D, Sivins A, et al. Ex vivo emission of volatile organic compounds from gastric cancer and non-cancerous tissue. *J Breath Res*. 2018;12(4):046005.
38. Navaneethan U, Parsi MA, Gutierrez NG, Bhatt A, Venkatesh PG, Lourdasamy D, et al. Volatile organic compounds in bile can diagnose malignant biliary strictures in the setting of pancreatic cancer: a preliminary observation. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(6):1038-45.
39. Zrodnikov Y, Davis CE. The Highs and Lows of FAIMS: Predictions and Future Trends for High Field Asymmetric Waveform Ion Mobility Spectrometry. *J Nanomed Nanotechnol*. 2012;3(5):109e.
40. Crosby BT, Ridzuan-Allen A, O'Neill JP. Volatile organic compound analysis for the diagnosis of pancreatic cancer. *Annals of Pancreatic Cancer*. 2021;4.
41. Navaneethan U, Parsi MA, Lourdasamy D, Grove D, Sanaka MR, Hammel JP, et al. Volatile Organic Compounds in Urine for Noninvasive Diagnosis of Malignant Biliary Strictures: A Pilot Study. *Dig Dis Sci*. 2015;60(7):2150-7.

บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ณัฐนิช ปิงพิพัฒน์ตระกูล
วัน เดือน ปี เกิด	23 กุมภาพันธ์ 2535
สถานที่เกิด	โรงพยาบาลหาดใหญ่ อำเภหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา
วุฒิการศึกษา	- แพทยศาสตรบัณฑิต (พ.บ.) (เกียรตินิยมอันดับ 2) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย - วุฒิปัตร์เพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ (ว.อายุรศาสตร์) โรงพยาบาลหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา
ที่อยู่ปัจจุบัน	78/50 หมู่บ้านวังหงส์ ถนนเพชรเกษม ตำบลคอหงส์ อำเภหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110
ผลงานตีพิมพ์	- Rattanasupar A, Chang A, Prateepchaiboon T, Pungpipattrakul N, Akarapatima K, Songjamrat A, et al. Impact of alcohol consumption on treatment outcome of hepatocellular carcinoma patients with viral hepatitis who underwent transarterial chemoembolization. World Journal of Hepatology. 2022;14(6):1162–72. - Chang A, Ouejaraphant C, Pungpipattrakul N, Akarapatima K, Rattanasupar A, Prachayakul V. Effect of holiday admission on clinical outcome of patients with upper gastrointestinal bleeding: A real-world report from Thailand. Heliyon. 2022;8(8). - Prateepchaiboon T, Chang A, Pungpipattrakul N, Akarapatima K, Rattanasupar A, Songjamrat A, et al. Factors affecting prognosis in hepatocellular carcinoma patients post-transarterial chemoembolization. Indian Journal of Gastroenterology. 2022;41(4):352–61. doi:10.1007/s12664-021-01227-y - Akarapatima K, Chang A, Prateepchaiboon T, Pungpipattrakul N, Songjamrat A, Pakdeejit S, et al. Comparison of overall survival between transarterial chemoembolization and best supportive care in intermediate- stage hepatocellular carcinoma. Asian

Pacific Journal of Cancer Prevention. 2022;23(9):3173–8.

- Chang A, Rugivarodom M, Pungpipattrakul N, Akarapatima K, Suwanno K, Rattanasupar A, et al. Role of oral iron supplementation for anemia secondary to acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: A randomized controlled trial.

Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2023;

doi:10.1111/jgh.16185

