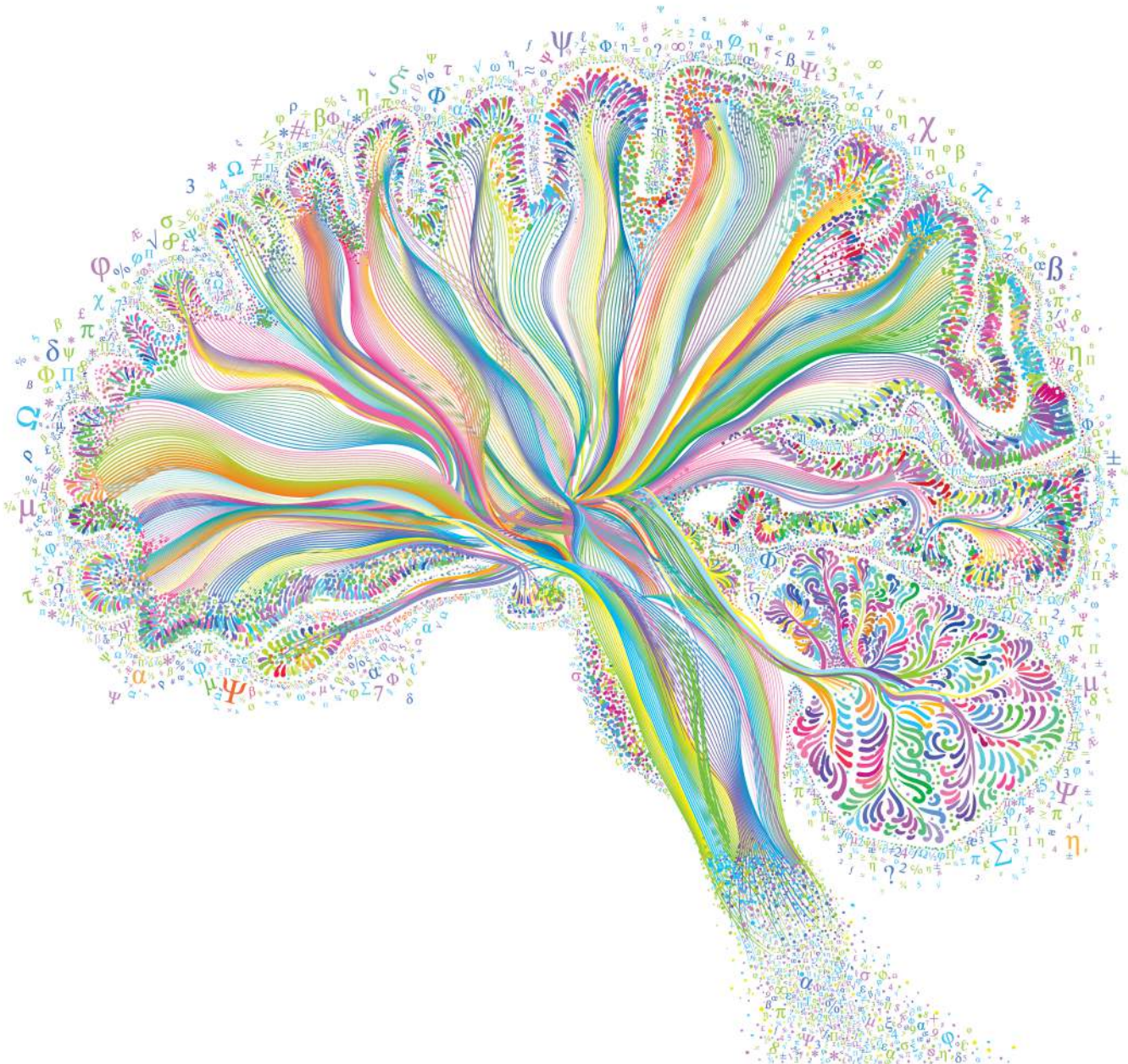
การแพทย์ปริวรรตในประสาทศัลยศาสตร์

TRANSLATIONAL MEDICINE IN NEUROSURGERY

ธาราณ์ ตันธนาธิป



การแพทย์ปริวรรตในประสาทศัลยศาสตร์

TRANSLATIONAL MEDICINE IN NEUROSURGERY

ธาราณ์ ตันธนาธิป
บรรณาธิการ

การแพทย์ปริวรรตใน ประสาทศัลยศาสตร์

TRANSLATIONAL MEDICINE IN NEUROSURGERY

ราคา 490 บาท

ISBN (e-book) 978-616-642-068-5

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ
National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

ธาราณ์ ตันธนาธิป.
การแพทย์ปริวรรตในประสาทศัลยศาสตร์ = Translation medicine in neurosurgery.
--พิมพ์ครั้งที่ 2.-- สงขลา : [ม.ป.พ.], 2569.
418 หน้า.

1. ระบบประสาท -- ศัลยกรรม. I. สุรศักดิ์ สังขทัต ณ อยุธยา, ผู้แต่งร่วม. II. ชื่อเรื่อง.

617.48
ISBN 978-616-642-068-5

บรรณาธิการ (Editor) : ธาราณ์ ตันธนาธิป (THARA TUNTHANATHIP)

รูปเล่ม (Graphic design) : หน่วยผลิตตำรา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
ออกแบบหนังสือ (Book design by) : พัชรินทร์ โพธิ์ทอง (PATCHARIN POTONG)
ออกแบบปก/วาดภาพประกอบ (Cover design/Illustration by) : วิสธวัช แตงอ่อน (WISTAWASH TANG-ON)

พิมพ์ที่ (First published) : สหมิตรพัฒนาการพิมพ์ (1992), กทม. (Sahamit Phatthana Printing (1992), Bangkok.)

พิมพ์ครั้งที่ 1 (1st edition) : มีนาคม 2565 (March, 2022 (300 copies))

เผยแพร่ครั้งที่ 2 (2st edition) : ตุลาคม 2569 (e-book) (October, 2026 (e-book))

จัดพิมพ์โดย (Published by) : รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ธาราณ์ ตันธนาธิป (ASSOCIATE PROFESSOR Dr. THARA TUNTHANATHIP, MD.)
สาขาวิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (Department of Surgery Faculty of Medicine Prince of Songkla University)

จัดจำหน่ายโดย

หน่วยผลิตตำรา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
(Textbook production unit Faculty of Medicine Prince of Songkla University)

15 ถนนกาญจนวนิช ตำบลคอหงส์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110
(15 Kanjanavanich Road, Kho Hong Subdistrict, Hat Yai District, Songkhla Province 90110)

0-7445-1148 0-7421-2900

book_unit@medicine.psu.ac.th

https://www.facebook.com/medicalbooksPSU

(สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537)

คำนำ

หนังสือเล่มนี้เขียนขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์สำคัญ เพื่อประมวลความรู้เกี่ยวกับประสาทศัลยศาสตร์ ในแง่มุมของเวชศาสตร์ปริวรรต ที่บูรณาการองค์ความรู้จากพหุวิทยาการที่ในปัจจุบันถูกนำมประยุกต์ใช้มากขึ้น ในการดูแลรักษาโรคทางประสาทศัลยศาสตร์ นอกจากนี้ยังให้ความสำคัญต่อการเข้าใจเชิงประจักษ์ สำหรับประสาทศัลยแพทย์ผู้อ่านที่สนใจ นักศึกษาสาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพ พยาบาล รวมทั้งแพทย์ และบุคคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ เกี่ยวกับการเปลี่ยนผ่านของเวชศาสตร์ปริวรรต ผ่านตัวอย่าง ๆ ภายในหนังสือจากประสบการณ์ของผู้นิพนธ์

หนังสือเล่มนี้ประกอบด้วยทั้งหมด 10 บท โดยกล่าวถึงเวชศาสตร์ปริวรรตผ่านแง่มุมของงานวิจัยรูปแบบต่าง ๆ โดยเฉพาะในประสาทศัลยศาสตร์ ตามกรอบแนวคิดของเวชศาสตร์ปริวรรต ซึ่งเป็นการศึกษา วิจัยทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่มีการบูรณาการองค์ความรู้จากหลากหลายสาขา จนเกิดการขับเคลื่อนและเปลี่ยนผ่านองค์ความรู้ใหม่ตั้งแต่ระดับวิทยาศาสตร์พื้นฐาน สู่มนุษย์ ผู้ป่วย ตลอดจนสังคมและประเทศได้ ในบทที่ 1 กล่าวถึงเวชศาสตร์ปริวรรตผ่านการศึกษาวิจัยในลักษณะของการวิจัยเชิงการรักษา (therapeutic research) เพื่อให้ง่ายต่อการเข้าใจกรอบแนวคิดของเวชศาสตร์ปริวรรตผ่านการวิจัย clinical trials phase I-IV

บทที่ 2 ได้รับความอนุเคราะห์บทความและภาพประกอบบทความจาก ศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์สุรศักดิ์ สังขทัต ณ อยุธยา ซึ่งเป็นบทหนึ่งในหนังสือมะเร็งวิทยา (Cancer science) เพื่อปูพื้นฐานความรู้ทางด้านอนูชีววิทยาต่อเนื่องไปในบทที่ 3 ที่กล่าวถึงบทบาทของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ แสดงรายละเอียดของการเปลี่ยนผ่านของเวชศาสตร์ปริวรรต ที่แตกต่างจากงานวิจัยทางคลินิก โดยที่ส่วนใหญ่เริ่มต้นจากกระบวนการค้นหา candidate biomarkers ตามทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง (T0) และเปลี่ยนผ่านสู่กระบวนการพิสูจน์ยืนยันและการตรวจสอบ (T1) การระบุคุณสมบัติ (T2) และการนำไปใช้ในเวชปฏิบัติ (T3) และทางสังคม (T4)

งานวิจัยทางคลินิก นอกเหนือจากการวิจัยเชิงการรักษาแล้วยังมีงานวิจัยในเชิงของการวินิจฉัยและการพยากรณ์โรคที่มีความสำคัญในการนำองค์ความรู้ไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติ ในบทที่ 4-8 กล่าวถึงการพัฒนาเครื่องมือทำนายทางคลินิกในรูปแบบต่าง ๆ ได้แก่ ระบบคะแนน (บทที่ 5) โนโมแกรม (บทที่ 6) และการเรียนรู้ของเครื่อง (บทที่ 7 และ 8) ซึ่งถูกนำมาใช้มากขึ้นในประสาทศัลยศาสตร์และเพื่อให้เกิดความเข้าใจเชิงประจักษ์ของการพัฒนาเครื่องมือดังกล่าวอย่างเป็นขั้นตอน ผู้นิพนธ์จึงนำเสนอผ่านตัวอย่างการ

ทำนายการบาดเจ็บในเด็กโดยใช้ข้อมูลสมมติและแสดงคำสั่งของโปรแกรมภาษาอาร์และไพทอน เพื่อผู้อ่านที่สนใจสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในงานของผู้อ่านต่อไป บทที่ 9 กล่าวถึงการประยุกต์ใช้และการวิเคราะห์ผลกระทบของเครื่องมือ

ในบทที่ 10 เป็นการนำเสนองานวิจัยทางด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ซึ่งถือว่าเป็นระยะ T4 ของเวชศาสตร์ปริวรรตทั้งการศึกษาวิจัยทางอณูชีววิทยา การวิจัยทางคลินิกเชิงการรักษา และการวิจัยทางคลินิกเชิงอื่นๆ โดยมีการนำเสนอตัวอย่างการศึกษาทางด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ซึ่งเป็นวิทยานิพนธ์ของผู้นิพนธ์ โดยได้รับการอนุญาตจากบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

เพื่อให้หนังสือเล่มนี้เกิดประโยชน์และเป็นไปตามมาตรฐานของวิชาการ การเขียนศัพท์และศัพท์บัญญัติในหนังสือเล่มนี้ ผู้นิพนธ์ได้พยายามตรวจสอบความถูกต้องตามพจนานุกรม ฉบับราชบัณฑิตยสถาน (พ.ศ. 2542) ศัพท์แพทยศาสตร์ ฉบับราชบัณฑิตยสถาน (พ.ศ. 2547) และศัพท์บัญญัติสำนักงานราชบัณฑิตยสภาผ่านทาง https://coined-word.orst.go.th แต่ในบางกรณีผู้นิพนธ์เลือกให้ศัพท์บัญญัติ เอกสารอ้างอิงที่เหมาะสม เช่น ศัพท์บัญญัติของ “precision medicine” ผู้นิพนธ์ได้ใช้ “การแพทย์แม่นยำ” ตามพจนานุกรมพจนานุกรมการสาธารณสุขไทย พ.ศ. 2561 ฉบับ 100 ปี การสาธารณสุขไทย กระทรวงสาธารณสุข เป็นต้น หรือในบางกรณี ผู้นิพนธ์เลือกใช้ภาษาอังกฤษแทนภาษาไทย เพราะคิดว่าทำให้ผู้อ่านเกิดความเข้าใจได้ง่ายและชัดเจนมากกว่า ในส่วนของรูปประกอบของหนังสือเล่มนี้เกือบทั้งหมดวาดขึ้นจาก โปรแกรมภาษาอาร์ และภาษาไพทอน บางส่วนวาดโดยผู้นิพนธ์ และบางรูปเป็นภาพจากผู้ป่วยจริง โดยผู้นิพนธ์ทำการปิดบังข้อมูลส่วนบุคคลก่อนนำเสนอเพื่อไม่ให้สามารถระบุถึงตัวบุคคลได้ ในส่วนของเอกสารอ้างอิงผู้นิพนธ์พยายามอ้างอิงจากแหล่งอ้างอิงที่เป็นมาตรฐานของวิชาการ เช่น วารสาร หนังสือ อย่างไรก็ตามในบางกรณีการอ้างอิงจำเป็นต้องอ้างอิงข้อมูลจาก เว็บไซต์ ซึ่งผู้นิพนธ์พยายามอ้างอิงจากแหล่งอ้างอิงที่เป็นมาตรฐานและเหมาะสม เอกสารอ้างอิงบางการศึกษา ณ ขณะที่ผู้นิพนธ์กำลังเขียนหนังสือเล่มนี้ การศึกษาดังกล่าวอยู่ระหว่างการตีพิมพ์

นอกจากนี้เพื่อเป็นการส่งเสริมแนวคิดของเครื่องมือทำนายทางคลินิกตามหลักการของเวชศาสตร์ปริวรรตในวงกว้างมากยิ่งขึ้น ผู้นิพนธ์จึงได้แปลบทที่ 4-7 เป็นภาษาอังกฤษดังรายละเอียดภาคผนวกของหนังสือ



นายแพทย์ธาราณ์ ตันธนาธิป

คำนิยม

หลักการของเวชศาสตร์ปริวรรต หรือ translational medicine จะมีความสำคัญในการขับเคลื่อนให้เกิดมีการสร้างสรรค์ งานวิจัยและนวัตกรรม ตั้งแต่ต้นน้ำจนถึงปลายน้ำ หรือตั้งแต่สมมติฐานแล้วเริ่มมีการทดลองในห้องปฏิบัติการผ่านขั้นตอนการศึกษาวิจัยในมนุษย์จนถึงการเกิดผลกระทบต่อชุมชน สังคม ประเทศ และนานาชาติในทางกว้าง หลักการนี้จะมีกลุ่มบุคคลที่สำคัญเกี่ยวข้องอยู่ 3 กลุ่มด้วยกัน ประกอบด้วย นักวิทยาศาสตร์ที่รับผิดชอบการวิจัยพื้นฐาน แพทย์ที่จะต้องรับผิดชอบนำผลการวิจัยจากการทดลองทางห้องปฏิบัติการ หรือสัตว์ทดลองที่ได้ผลดีมาทำการศึกษาต่อยอดในมนุษย์ และประยุกต์ใช้ในทางคลินิก ส่วนกลุ่มที่ 3 ซึ่งเป็นกลุ่มสุดท้าย ได้แก่ ผู้บริหารหน่วยงาน องค์กร กระทรวง ทบวง กรม จนถึงผู้บริหารประเทศ ที่จะต้องนำผลการศึกษาที่ได้มาจัดทำเป็นนโยบายในการให้บริการ เพื่อให้ประชาชนมีสุขภาวะที่ดี ตามที่ระบุไว้ในรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย พ.ศ. ๒๕๖๐ มาตรา ๕๕ ว่ารัฐต้องดำเนินการให้ประชาชนได้รับบริการสาธารณสุขที่มีประสิทธิภาพอย่างทั่วถึง โดยในวรรคสุดท้ายของมาตราดังกล่าวเป็นหน้าที่ของรัฐที่จะต้องพัฒนาการบริการสาธารณสุขให้มีคุณภาพและมีมาตรฐานสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง การจะบรรลุถึงการบริการที่มีประสิทธิภาพ มีคุณภาพ และมีมาตรฐานสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องดังกล่าว ต้องอาศัยการบูรณาการงานที่รับผิดชอบของกลุ่มบุคคล 3 กลุ่มดังข้างต้น

นอกจากนี้เรื่องที่เกี่ยวกับ data sciences หรือ วิทยาศาสตร์ข้อมูล รวมทั้งปัญญาประดิษฐ์และการเรียนรู้ของเครื่อง (machine learning) ที่เป็นเนื้อหาสำคัญตั้งแต่บทที่ 7-8 ของหนังสือเล่มนี้ ยังเป็นส่วนสำคัญที่ใช้ในการขับเคลื่อนพัฒนาประเทศด้วยยุทธศาสตร์ชาติ ด้านการสร้างความสามารถในการแข่งขันของประเทศโดยเฉพาะประเด็นย่อยการพัฒนาโครงสร้างพื้นฐานเทคโนโลยีสมัยใหม่

เนื้อหาของหนังสือการแพทย์ปริวรรตในประสาทศัลยศาสตร์ เล่มนี้ทั้ง 10 บท จึงควรที่จะมีส่วนสำคัญในการที่จะเป็นจักรเฟืองตัวเล็ก ๆ ตัวหนึ่งที่จะใช้ในการขับเคลื่อนให้ประเทศไทยพัฒนาไปทัดเทียมกับนานาอารยประเทศ



ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์นครชัย เผื่อนปฐม

กิตติกรรมประกาศ

ตำราเล่มนี้เสร็จสมบูรณ์ได้ เนื่องจากได้รับการสนับสนุนจากผู้มีพระคุณหลายท่าน ผู้นิพนธ์ต้องขอขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้ ขอกราบขอบพระคุณบิดา-นายแพทย์ปรีชา ตันธนาธิป และมารดา-นางวรรณี ตันธนาธิป ที่เคารพยิ่งของผู้นิพนธ์ และผู้นิพนธ์ขอขอบคุณ ภรรยา ธิดาและบุตรของผู้นิพนธ์ ที่ให้กำลังใจตลอดเวลาที่เขียนหนังสือเล่มนี้

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ นายแพทย์นครชัย เผื่อนปฐม ศาสตราจารย์ นายแพทย์สงวนสิน รัตนเลิศ และคณาจารย์หน่วยประสาทศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ทุกท่านที่ได้ประสิทธิ์ประสาทความรู้ทางประสาทศัลยศาสตร์

ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์ ดอกเตอร์นายแพทย์สุรศักดิ์ สังขทัต ณ อยุธยา สาขาวิชาศัลยศาสตร์ และชีวเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้ประสิทธิ์ประสาทความรู้ทางอณูชีววิทยา และอนุเคราะห์บทความในบทที่ 2 ของหนังสือเล่มนี้

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงปารมี ทองสุกใส ดอกเตอร์แพทย์หญิงภาสุรี แสงศุภวานิช และศาสตราจารย์ ดอกเตอร์นายแพทยชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ที่ประสิทธิ์ประสาทความรู้ทางระบาดวิทยาคลินิกและสถิติศาสตร์คลินิก ขอบคุณดอกเตอร์เภสัชกรหญิงพิมพ์วรา ตันเวชศิลป์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ได้ประสิทธิ์ประสาทความรู้ทางด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข

ขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดอกเตอร์จารุณี ดวงสุวรรณ ภาควิชาวิทยาการคอมพิวเตอร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่กรุณาตรวจสอบความถูกต้องของ การเขียนคำสั่งทางวิทยาศาสตร์ข้อมูลในหนังสือเล่มนี้ ขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์คเณศ กาญจนประดิษฐ์ สาขาวิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่อนุเคราะห์รูปประกอบทางจุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้องอกสมองในหนังสือเล่มนี้

ผู้นิพนธ์

ธาราณ์ ตันธนาธิป
พ.บ., ว.ว.ประสาทศัลยศาสตร์, ปร.ด.
รองศาสตราจารย์ หน่วยประสาทศัลยศาสตร์ สาขาวิชาศัลยศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

สุรศักดิ์ สังขทัต ณ อยุธยา
พ.บ., ว.ว.กุมารศัลยศาสตร์, ปร.ด.
ศาสตราจารย์ สาขาวิชาศัลยศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์



นายแพทย์ธาราณ์ ตันธนาธิป

ตำแหน่ง รองศาสตราจารย์

สถานที่ทำงาน หน่วยประสาทศัลยศาสตร์ สาขาวิชาศัลยศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ประวัติศึกษา มัธยมศึกษา : โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษาน้อมเกล้า

แพทยศาสตรบัณฑิต : คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ประกาศนียบัตรบัณฑิตชั้นสูงสาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม
สาขาประสาทศัลยศาสตร์

ปรัชญาดุษฎีบัณฑิตวิทยาศาสตร์สุขภาพ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

สารบัญ

หน้า

บทที่ 1 เวชศาสตร์ปริวรรตในประสาทศัลยศาสตร์ **1**
(Translational Medicine in Neurosurgery)

1. บทนำ 1
2. เวชศาสตร์ปริวรรต 2
3. เวชศาสตร์ปริวรรตในประสาทศัลยศาสตร์ 4
4. บทสรุป 11

บทที่ 2 อณูชีววิทยาเบื้องต้นและเทคโนโลยีทางอณูชีววิทยา ซึ่งใช้ในการวิจัยโรคมะเร็งในปัจจุบัน **17**
(Basic molecular biology and current molecular technology used in cancer researches)

1. บทนำ 17
2. การถ่ายทอดพันธุกรรม 18
3. โครงสร้างและกระบวนการทำงานของสารพันธุกรรม 20
4. เทคนิคในการศึกษาทางอณูชีววิทยา 26
5. การเพิ่มปริมาณส่วนของสารพันธุกรรมซึ่งสนใจศึกษา 29
6. พยาธิสภาพในระดับอณูพันธุศาสตร์ 33
7. การศึกษาหน้าที่การทำงานของยีน 35
8. เทคโนโลยี high-throughput genetic analysis 39
9. บทสรุป 50

บทที่ 3 บทบาทของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในเนื้องอกสมอง **55**
(Role of biomarkers in brain tumor)

1. บทนำ 55
2. ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ 56
3. เวชศาสตร์ปริวรรตของงานวิจัยอณูชีววิทยา 71
4. บทสรุป 73

หน้า

บทที่ 4 เครื่องมือทำนายทางคลินิกในประสาทศัลยศาสตร์ 79
(Clinical Prediction Tools in Neurosurgery)

1. บทนำ 79
2. เครื่องมือทำนายทางคลินิก 80
3. ข้อมูลตัวอย่างในการสร้างเครื่องมือทำนายทางคลินิก สำหรับการทำนายการบาดเจ็บสมองในเด็ก 84
4. เวชศาสตร์ปริวรรตกับเครื่องมือทำนายทางคลินิก 84
5. บทสรุป 87

บทที่ 5 การพัฒนาระบบคะแนนสำหรับประสาทศัลยศาสตร์ 91
(Development of Scoring System for Neurosurgery)

1. บทนำ 91
2. เครื่องมือทำนายทางคลินิกระบบคะแนน 92
3. ตัวอย่างการพัฒนาเครื่องทำนายทางคลินิกระบบคะแนน สำหรับทำนายการบาดเจ็บสมองในเด็ก 94
4. การประเมินความสามารถของระบบคะแนน 95
5. การตรวจสอบภายใน 99
6. การตรวจสอบภายนอก 102
7. รูปแบบการนำเสนอระบบคะแนน 102
8. บทสรุป 108

บทที่ 6 การพัฒนาโนโมแกรมสำหรับประสาทศัลยศาสตร์ 111
(Development of Nomograms for Neurosurgery)

1. บทนำ 111
2. องค์ประกอบและวิธีการใช้โนโมแกรม 112
3. การพัฒนาโนโมแกรม 114
4. รูปแบบการนำเสนอโนโมแกรม 119
5. การประเมินความสามารถของโนโมแกรม 120
6. การตรวจสอบภายใน 125
7. บทสรุป 131

หน้า

บทที่ 7 การเรียนรู้ของเครื่องในประสาทศัลยศาสตร์ 135
(Machine learning in Neurosurgery)

1. บทนำ 135
2. การเรียนรู้ของเครื่อง 136
3. อัลกอริทึมการเรียนรู้แบบมีผู้สอนที่สำคัญประยุกต์ใช้ทางประสาทศัลยศาสตร์ 142
4. อัลกอริทึมการเรียนรู้แบบไม่มีผู้สอนที่สำคัญประยุกต์ใช้ทางประสาทศัลยศาสตร์ 170
5. บทสรุป 172

บทที่ 8 การเรียนรู้ของเครื่องในประสาทศัลยศาสตร์ด้วยภาษาไพทอน 177
(Machine Learning in Neurosurgery using Python)

1. บทนำ 177
2. การเตรียมข้อมูลก่อนการเรียนรู้ของเครื่อง 178
3. การเรียนรู้ของเครื่องโดยภาษาไพทอน 182
4. บทสรุป 220

บทที่ 9 การประยุกต์ใช้และผลกระทบของเครื่องมือทำนายทางคลินิกในประสาทศัลยศาสตร์ 225
(Application and Implication of Clinical Prediction Tools in Neurosurgery)

1. บทนำ 225
2. การตรวจสอบภายนอก 227
3. การวิเคราะห์ผลกระทบ 233
4. บทสรุป 235

หน้า

บทที่ 10 การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขในประสาทศัลยศาสตร์ **239**
(Health economic evaluation in Neurosurgery)

1. บทนำ 239
2. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข 240
3. โมเดลการตัดสินใจ 243
   - 3.1 โมเดลต้นไม้ตัดสินใจ 244
   - 3.2 โมเดลมาร์คอฟ 254
4. เวชศาสตร์ปริวรรตของงานวิจัยเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข 266
5. บทสรุป 268

ภาคผนวก **273**

Chapter 04 Clinical Prediction Tools in Neurosurgery 275
Chapter 05 Development of a Scoring System for Neurosurgery 287
Chapter 06 Development of Nomograms for Neurosurgery 309
Chapter 07 Machine Learning in Neurosurgery 333

ดัชนี **375**

Index **381**

สารบัญรูป

หน้า

บทที่ 1

รูปที่ 1.1 ระยะของเวชศาสตร์ปริวรรต 2

บทที่ 2

รูปที่ 2.1 โครงสร้างของ deoxyribonucleic acid (DNA) จากหน่วยย่อย คือ กรดนิวคลิอิกไปยังโครงสร้างของ DNA สายคู่ซึ่งเป็นโพลิเมอร์ที่มีรูปร่างทุติยภูมิเป็นเกลียวคู่ (double helix) โดย phosphode-oxyribonucleic acid เป็นราวบันไดที่จับกันด้วยพันธะ phosphodiester ในขณะที่เบส adenine (A) thymine (T) guanine (G) และ cytosine (C) เปรียบเสมือนขั้นบันไดที่ยึดเหนี่ยวกันด้วยพันธะไฮโดรเจน 20

รูปที่ 2.2 ลักษณะการจำลองแบบของ DNA ซึ่งอยู่ในลักษณะ semidiscontinucous กล่าวคือสายหนึ่งเป็นการสร้าง nucleotide ต่อเนื่อง ในขณะที่อีกสายหนึ่งจำลองแบบเป็นชิ้นย่อย Lagging strands (Okazaki's fragments) แล้วนำมาเชื่อมกันภายหลังด้วย DNA ligase 22

รูปที่ 2.3 กระบวนการถอดรหัส (transcription) ซึ่งเริ่มจากการสร้างสาย mRNA โดยจำลองแบบจาก DNA หลังจากนั้น mRNA transcript ผ่านกระบวนการถอดส่วนของ intron ออกหรือ splicing, 5'capping และ การต่อหาง poly-A กระทั่งได้เป็นสาย mRNA ซึ่งพร้อมจะถูกแปลรหัสเป็นโปรตีน 23

รูปที่ 2.4 การควบคุมการแสดงออกของยีนโดย regulatory element ซึ่งอยู่ด้าน 5' ของยีนนั้น 25

รูปที่ 2.5 กรอบ Central dogma ของยีนและการแสดงออกของยีนและการศึกษาทางอณูชีววิทยาซึ่งสัมพันธ์กับแต่ละส่วนของกระบวนการดังกล่าว 26

หน้า

รูปที่ 2.6 ภาพถ่ายโครโมโซม 46 XY ซึ่งได้จากการจัดเรียงโดยวิธี G-band karyotyping สังเกตการจัดเรียงโครโมโซมที่เป็น autosome จากยาวมาหาสั้นและแยก sex chromosome ออกต่างหาก 27

รูปที่ 2.7 Electropherogram ที่ได้จาก Sanger's sequencing ร่วมกับ capillary electrophoresis ลำดับเบสที่ได้มาจากการอ่านสัญญาณ fluorescence จาก nucleotide ตัวสุดท้าย (ddNTP) บนสายซึ่งกำหนดให้มีสีที่ต่างกัน ddNTP เหล่านี้ไม่มี nucleotide มาต่อสายทาง 3' ได้อีก ดังนั้นความยาวของสายกระทั่งถึงจุดสิ้นสุดจึงเป็นตัวบอกตำแหน่งของ ddNTP บนเส้นซึ่งเป็นแม่แบบ และสี fluorescence เป็นตัวบอกเบสตัวสุดท้ายบนสายนั้น ลูกศรชี้ตัวอย่างจุดซึ่งมีการกลายพันธุ์ชนิด point mutation สังเกต genotype ที่เป็น heterozygous คือ มีnucleotide 2 แบบ [Cytosine/Thymidine] บนตำแหน่งเดียวกัน ซึ่งมีความยาวที่จุดตัดเท่ากัน และทำให้เกิดสัญญาณซ้อน 33

รูปที่ 2.8 Expression vector ชนิด pEFFP-N1 เป็น artificial plasmid DNA ซึ่งถูกออกแบบให้มี promoter ชนิด SV40 มียีนต้านยา Kanamycin และ Neomycin มีจุดตัดของ restriction enzyme หลายชนิด MCS คือ บริเวณซึ่งสามารถถ่ายฝากยีนที่สนใจเข้าไป (multi-cloning site) และนอกจากนี้ได้ใส่ยีน green fluorescence protein ไว้ในวงพลาสมิดด้วย เมื่อพลาสมิดถูก transfect เข้าสู่เซลล์มีการแสดงออกของยีนที่ถ่ายฝากเข้าไปก็จะมีการแสดงออกของโปรตีนเรืองแสงชนิดนี้ทำให้ตรวจสอบได้ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ชนิดฟลูออเรสเซนส์ดังภาพด้านขวา (เซลล์ HEK293 กำลังขยาย 40X) 36

รูปที่ 2.9 การสร้าง genetic knockout mouse โดยการใส่ส่วนของยีนซึ่งแทนยีนที่สนใจด้วยยีนต้านยาและทำให้เกิด recombinant กับ host genome ใน embryonic stem cell ซึ่งแยกออกมาจากตัวอ่อนระยะ blastocyst ของหนูทดลอง หลังจากที่ select เซลล์ที่มี genetic recombination ด้วยยาปฏิชีวนะและใส่เซลล์กลับเข้าสู่ตัวอ่อนของหนู หนูที่โตมาจาก blastocyst จะมีสารพันธุกรรมสองชุด กล่าวคือเป็น chimera จากนั้น embryonic stem cell ซึ่งมี deleted genotype ส่วนหนึ่งจะพัฒนาเป็นเซลล์สืบพันธุ์และให้ลูกหลานที่มี heterozygous สำหรับ null genotype กระทั่งเมื่อผสมพันธุ์ต่อไปก็จะได้ homozygous null (-/-) ในที่สุด 38

หน้า

รูปที่ 2.10 ร่าง mind map ของ high-throughput study ซึ่งได้รับการประยุกต์ใช้ในการศึกษาชีววิทยาโมเลกุลเชิงระบบในปัจจุบัน 40

รูปที่ 2.11 หลักการของ expression microarray study ซึ่งมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการแสดงออกเปรียบเทียบระหว่างตัวอย่างที่สนใจ (ในที่นี้คือ tumor) เทียบกับตัวอย่างควบคุม เช่น เนื้อเยื่อปกติของอวัยวะเดียวกัน การศึกษา expression microarray เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการแสดงออกของยีนในระดับ mRNA ในตัวอย่าง 2 ชุด โดย reverse transcribe เป็น cDNA และติดฉลากด้วยสีที่ต่างกัน นิยมใช้สีเขียวและแดง จากนั้นนำ cDNA เข้าทำปฏิกิริยา hybridization กับ oligonucleotide probes ซึ่งตรึงไว้บนสไลด์มากกว่าหมื่นจุด โดยแต่ละจุดอาจหมายถึงแต่ละยีนที่ศึกษา ซึ่งจะทำให้ศึกษาการแสดงออกได้มากกว่า 3-4 หมื่นยีนพร้อมกัน โดยเมื่อจุดใดจุดหนึ่งแสดงผลเป็นสีเหลือง หมายถึง การแสดงออกในระดับ mRNA ของทั้งสองตัวอย่างเท่ากัน สีที่ค่อนไปในทางเขียวหรือแดงบนจุดใดแสดงถึงการแสดงออกของยีนนั้นที่มากกว่าในตัวอย่างใดตัวอย่างหนึ่ง 41

บทที่ 3

รูปที่ 3.1 ขั้นตอนการค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพเปรียบเทียบกับเวชศาสตร์ปริวรรต 57

รูปที่ 3.2 ภาพถ่าย magnetic resonance imaging ของโรคเนื้องอกสมองชนิด gliomas 59

รูปที่ 3.3 จุลกายวิภาคศาสตร์ของเนื้องอก diffuse gliomas ชนิด astrocytoma 60

รูปที่ 3.4 ตัวอย่างการกลายพันธุ์ของ *IDH 1* ในเนื้องอก diffuse glioma 64

รูปที่ 3.5 ตัวอย่าง molecular landscape การกลายพันธุ์ของยีนที่สำคัญต่อกระบวนการ malignant transformation ในผู้ป่วย diffuse astrocytoma (DA) ที่มีการเปลี่ยนแปลงไปเป็น anaplastic astrocytoma (AA) และ glioblastoma (GBM) ตามลำดับ 65

รูปที่ 3.6 พยาธิสรีรวิทยาของกระบวนการเติมหมู่เมทิลของ MGMT ที่มีผลต่อการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent ในผู้ป่วยเนื้องอกสมองชนิด malignant glioma (WHO III-IV) 69

รูปที่ 3.7 ตัวอย่างบทบาทตัวบ่งชี้ทางชีวภาพโรคเนื้องอกสมองชนิด glioblastoma 70

รูปที่ 3.8 เวชศาสตร์ปริวรรตของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ 72

หน้า

บทที่ 4

รูปที่ 4.1 การจำแนกประเภทของ CPT 80

รูปที่ 4.2 โนโมแกรมการทำนายการบาดเจ็บสมอง 82

รูปที่ 4.3 โปรแกรมประยุกต์ของการเรียนรู้ของเครื่องในการทำนายการได้รับเลือดระหว่างผ่าตัด (ปุ่มสีแดง) การเรียนรู้แบบ classification (ปุ่มสีเหลือง) การเรียนรู้แบบ regression 83

รูปที่ 4.4 เวชศาสตร์ปริวรรตของเครื่องมือทำนายทางคลินิก 85

บทที่ 5

รูปที่ 5.1 กราฟไวโอลิน (violin plot) ของคะแนนรวมจำแนกตามผลลัพธ์ 97

รูปที่ 5.2 กราฟ ROC curve และ AUC เท่ากับ 0.7 98

รูปที่ 5.3 กราฟ calibration 99

รูปที่ 5.4 การตรวจสอบภายใน 100

รูปที่ 5.5 การตรวจสอบ 5-fold cross-validation 101

รูปที่ 5.6 การตรวจสอบ bootstrap validation 200 รอบ 101

รูปที่ 5.7 โปรแกรมประยุกต์ระบบคะแนนโดย shiny 104

รูปที่ 5.8 โปรแกรมประยุกต์ระบบคะแนนโดย streamlit 106

บทที่ 6

รูปที่ 6.1 องค์ประกอบของโนโมแกรม ประกอบด้วย มาตรวัดคะแนนของตัวแปร (กรอบเส้นประ) และมาตรวัดความน่าจะเป็นของผลลัพธ์ (กรอบเส้นทึบ) 112

รูปที่ 6.2 วิธีการใช้โนโมแกรมในการทำนายการบาดเจ็บสมองหลังจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองในเด็ก ลูกศรเส้นประแสดงการให้คะแนนตามแต่ละตัวแปร และลูกศรทึบแสดงผลการทำนายโอกาสของการเกิดการบาดเจ็บสมองจากคะแนนรวม 113

รูปที่ 6.3 โนโมแกรมที่มีตัวแปรต่อเนื่องร่วมด้วย 119

รูปที่ 6.4 Web-based nomogram 120

รูปที่ 6.5 Calibration plot 124

รูปที่ 6.6 Apparent validation และ internal validation 125

รูปที่ 6.7 ผลลัพธ์ของการตรวจสอบภายในโดยวิธี 5-fold cross-validation จากโปรแกรมภาษาอาร์ 127

หน้า

รูปที่ 6.8 5-fold cross-validation 128
รูปที่ 6.9 ผลลัพธ์ของการตรวจสอบภายในโดยวิธี bootstrap validation จากโปรแกรมภาษาอาร์ 129
รูปที่ 6.10 Bootstrap validation 130
รูปที่ 6.11 ตัวอย่างโนโมแกรมจาก Cox hazard regression 130

บทที่ 7

รูปที่ 7.1 ขั้นตอนของการเรียนรู้ของเครื่องแบบมีผู้สอน 137
รูปที่ 7.2 การจัดกลุ่มเนื้องอกสมองตามคุณสมบัติต่าง ๆ ของยีนที่สำคัญ โดย 141
รูปที่ 7.3 การเรียนรู้การเรียนรู้ผ่านการเสริมแรง 142
รูปที่ 7.4 ลักษณะข้อมูลในการฝึกอัลกอริทึม naïve Bayes 144
รูปที่ 7.5 ผล confusion matrix ของอัลกอริทึม naïve Bayes จากข้อมูลตัวอย่าง 148
รูปที่ 7.6 ROC และ AUC ของอัลกอริทึม naïve Bayes จากข้อมูลตัวอย่าง 149
รูปที่ 7.7 การเรียนรู้ของอัลกอริทึม support vector machine จากข้อมูลตัวอย่าง 150
รูปที่ 7.8 ลักษณะข้อมูลในการฝึกอัลกอริทึม support vector machine 152
รูปที่ 7.9 การควบคุมการฝึกในการเรียนรู้ของเครื่อง 152
รูปที่ 7.10 สถาปัตยกรรมของเครือข่ายประสาทเทียม 155
รูปที่ 7.11 ค่าน้ำหนัก และ activation function ของเครือข่ายประสาทเทียม 156
รูปที่ 7.12 การเปรียบเทียบลักษณะตารางข้อมูลกับผลลัพธ์ในการเรียนรู้ของเครือข่ายประสาทเทียม 157
รูปที่ 7.13 อัลกอริทึม k-nearest neighbor 161
รูปที่ 7.14 การเรียนรู้แบบต้นไม้ตัดสินใจ 163
รูปที่ 7.15 โมเดลต้นไม้ตัดสินใจก่อนการตัดแต่งกิ่งจากข้อมูลตัวอย่างโดยไลบรารี่ caret 164
รูปที่ 7.16 ผลการพิจารณาค่า complexity parameter (cp) ในการตัดแต่งกิ่งต้นไม้ตัดสินใจ โดยไลบรารี่ rpart 165
รูปที่ 7.17 โมเดลต้นไม้ตัดสินใจหลังการตัดแต่งกิ่งจากข้อมูลตัวอย่างโดยไลบรารี่ rpart 166
รูปที่ 7.18 โมเดลต้นไม้ตัดสินใจหลังการตัดแต่งกิ่งจากข้อมูลตัวอย่างโดยไลบรารี่ caret 167

หน้า

บทที่ 8

รูปที่ 8.1 การเตรียมข้อมูล 179
รูปที่ 8.2 การเชื่อมต่อ Google Colab กับบัญชี Google 180
รูปที่ 8.3 การเชื่อมต่อ Google Colab กับข้อมูลชุดฝึกและชุดทดสอบ 181
รูปที่ 8.4 ผลลัพธ์ของอัลกอริทึม naïve Bayes 184
รูปที่ 8.5 ฟังชั่น kernel ของอัลกอริทึม support vector machine 186
รูปที่ 8.6 การกำหนดพารามิเตอร์ hyperparameter C (C) 187
รูปที่ 8.7 พารามิเตอร์ของโมเดลอัลกอริทึม support vector machine 187
รูปที่ 8.8 การ cross-validation ของไลบรารี่ skit-learn 188
รูปที่ 8.9 พารามิเตอร์ของโมเดลอัลกอริทึม support vector machine หลังการปรับของ GridSearchCV 189
รูปที่ 8.10 ผลลัพธ์ของอัลกอริทึม support vector machine 191
รูปที่ 8.11 ฟังชั่นของเครือข่ายประสาทเทียม 192
รูปที่ 8.12 พารามิเตอร์โมเดลเครือข่ายประสาทเทียมหลังการปรับของ GridSearchCV 193
รูปที่ 8.13 ผลลัพธ์ของเครือข่ายประสาทเทียม 195
รูปที่ 8.14 หลักการของอัลกอริทึม k-nearest neighbor 196
รูปที่ 8.15 พารามิเตอร์โมเดลอัลกอริทึม k-nearest neighbor หลังการปรับของ GridSearchCV 197
รูปที่ 8.16 ผลลัพธ์ของอัลกอริทึม k-nearest neighbor 199
รูปที่ 8.17 การคำนวณ information gain ของปัจจัย Glasgow coma score 200
รูปที่ 8.18 การคำนวณ information gain ของปัจจัย bleeding per nose/ear 201
รูปที่ 8.19 ต้นไม้ตัดสินใจ 202
รูปที่ 8.20 พารามิเตอร์ของโมเดลต้นไม้ตัดสินใจหลังการปรับของ GridSearchCV 203
รูปที่ 8.21 กราฟระหว่างค่า alpha และคะแนน accuracy ของ training dataset (สีน้ำเงิน) และ testing dataset (สีแดง) 205
รูปที่ 8.22 การเรียนรู้ของเครื่องโดยวิธี ensemble learning 211
รูปที่ 8.23 พารามิเตอร์ของโมเดลอัลกอริทึม rf หลังการปรับของ GridSearchCV 212
รูปที่ 8.24 ผลลัพธ์ของอัลกอริทึม rf 214

หน้า

รูปที่ 8.25 กราฟ boxplot เปรียบเทียบคะแนน cross validation score ของแต่ละอัลกอริทึม 217

รูปที่ 8.26 การเปรียบเทียบ ROC curve และ AUC ของแต่ละอัลกอริทึม 220

บทที่ 9

รูปที่ 9.1 กรอบการพัฒนา การทดสอบ และการวิเคราะห์ผลกระทบของเครื่องมือทำนายทางคลินิก 226

รูปที่ 9.2 ROC curve และ AUC ของเครื่องมือทำนายแต่ละชนิด 228

รูปที่ 9.3 ตัวอย่าง decision curve analysis ของโนโมแกรมในการทำนายการบาดเจ็บสมองในเด็กจากข้อมูลสมมติ 229

รูปที่ 9.4 การตัดสินใจการรักษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคและคนที่ไม่เป็นโรค 229

รูปที่ 9.5 Decision curve analysis ของเครื่องมือทำนายวิธีต่าง ๆ จากข้อมูลสมมติ 232

บทที่ 10

รูปที่ 10.1 Multiple enhancing lesion จาก MRI (gadolinium contrast-enhanced T1-weighted) แสดงรอยโรยที่ตำแหน่ง caudate nucleus และ thalamus ข้างซ้าย (ลูกศร) สมองในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV 245

รูปที่ 10.2 โมเดลต้นไม้ตัดสินใจ 247

รูปที่ 10.3 ความน่าจะเป็น (สีเทา) ต้นทุน (สีเหลือง) และต้นทุนรวม (สีส้ม) ของแต่ละเหตุการณ์ของโมเดลต้นไม้ตัดสินใจ 250

รูปที่ 10.4 ค่า expected cost (สีน้ำตาล) ของโมเดลต้นไม้ตัดสินใจ 252

รูปที่ 10.5 ค่าผลลัพธ์ (สีน้ำเงิน) และ expected outcome (สีม่วง) ของโมเดลต้นไม้ตัดสินใจ 253

รูปที่ 10.6 Sensitivity analysis โมเดลต้นไม้ตัดสินใจจากข้อมูลสมมติ 254

รูปที่ 10.7 การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของการรักษาวิธี TMZ with RT เปรียบเทียบกับการรักษาวิธี RT alone ในโรคเนื้องอกสมองชนิด glioblastoma 255

รูปที่ 10.8 Transition health stage 256

รูปที่ 10.9 รูปร่างกราฟ Weibull distribution ตามพารามิเตอร์ lambda (λ) และค่า k ที่แตกต่างกัน 258

หน้า

รูปที่ 10.10 Transition probabilities ของแต่ละ transition health stage 259

รูปที่ 10.11 ตัวอย่าง spreadsheet ของโมเดลมาร์คอฟตัวอย่างของการรักษาวิธี RT alone 260

รูปที่ 10.12 การเคลื่อนย้ายสถานะสุขภาพของผู้ป่วยเริ่มจาก cycle 0 สิ้นสุด cycle 1 (กรอบสีแดง) 260

รูปที่ 10.13 Tornado diagram ตามตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ 263

รูปที่ 10.14 Cost-effectiveness analysis plane 264

รูปที่ 10.15 Cost-effectiveness analysis plane ตามตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ 265

รูปที่ 10.16 Cost-effectiveness acceptability curve ตามตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ MGMT methylation 266

สารบัญตาราง

หน้า

บทที่ 1

ตารางที่ 1.1 การศึกษา phase II clinical trial ของยาเคมีบำบัด temozolomide ในผู้ป่วยมะเร็งสมอง high-grade glioma 5

ตารางที่ 1.2 การศึกษา phase III ของยาเคมีบำบัด temozolomide ในผู้ป่วยเนื้องอกสมองชนิด glioblastoma 8

บทที่ 2

ตารางที่ 2.1 การค้นพบที่นำมาซึ่งความก้าวหน้าอย่างก้าวกระโดดของอณูชีววิทยา 19

ตารางที่ 2.2 รหัสบน mRNA สำหรับกรดอะมิโนแต่ละชนิดและสัญญาณหยุด (stop codon) 24

บทที่ 3

ตารางที่ 3.1 การจำแนกชนิดของเนื้องอกสมองชนิด diffuse gliomas 62

ตารางที่ 3.2 การกลายพันธุ์ของ *IDH 1* และ *IDH 2* ในเนื้องอกสมองชนิด diffuse glioma 63

ตารางที่ 3.3 การจำแนกเนื้องอกสมองชนิด diffuse gliomas โดย cIMPACT 67

บทที่ 4

ตารางที่ 4.1 Clinical prediction rules พิจารณาการส่งตรวจ cranial CT ในผู้บาดเจ็บสมอง 81

หน้า

บทที่ 5

ตารางที่ 5.1 ระบบคะแนนโดยวิธี regression coefficient-based และ hazard/odds ratio-based scoring system 93

ตารางที่ 5.2 โมเดลทำนายจากการวิเคราะห์พหุตัวแปร binary logistic regression 95

ตารางที่ 5.3 ผลการให้คะแนนโดยวิธีการ regression coefficient-based และ hazard/odds ratio-based scoring system 96

ตารางที่ 5.4 การเปรียบเทียบความแตกต่างของ shiny และ streamlit 103

บทที่ 6

ตารางที่ 6.1 ตัวอย่างสมการพหุตัวแปรและระบบการให้คะแนนของโนโมแกรม 114

ตารางที่ 6.2 การคำนวณความน่าจะเป็นของผลลัพธ์ของโนโมแกรมจากคะแนนรวม 115

ตารางที่ 6.3 ตัวอย่างสมการพหุตัวแปรของโนโมแกรมที่มีตัวแปรต่อเนื่องร่วมด้วย 116

ตารางที่ 6.4 การให้คะแนนของตัวแปรต่อเนื่องของโนโมแกรม 117

ตารางที่ 6.5 การให้คะแนนของตัวแปรต่อเนื่องตามมาตรวัด 117

ตารางที่ 6.6 การคำนวณความน่าจะเป็นการเกิดผลลัพธ์ของโนโมแกรมในกรณีต่าง ๆ 118

บทที่ 7

ตารางที่ 7.1 การทดสอบประสิทธิภาพของโมเดลทำนายผลลัพธ์ 138

ตารางที่ 7.2 ความน่าจะเป็นของการเกิดการบาดเจ็บสมองตามลักษณะคุณสมบัติต่าง ๆ จากข้อมูลตัวอย่าง 146

ตารางที่ 7.3 ตัวอย่างการทำนายผลลัพธ์ของอัลกอริทึม naïve Bayes จากข้อมูลตัวอย่าง 147

บทที่ 8

ตารางที่ 8.1 ความสามารถของต้นไม้ตัดสินใจที่ไม่ได้ตัดแต่งกิ่งและหลังการตัดแต่งกิ่งโดยวิธี pre-pruning operation และ post-pruning operation 210

หน้า

บทที่ 9

ตารางที่ 9.1 ความสัมพันธ์ระหว่าง high risk threshold เท่ากับ cost: benefit ratio 231

บทที่ 10

ตารางที่ 10.1 การวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข 241

ตารางที่ 10.2 การเปรียบเทียบโมเดลต้นไม้ตัดสินใจและโมเดลมาร์คอฟ 244

ตารางที่ 10.3 ความน่าจะเป็นของการเกิดเหตุการณ์ ต้นทุน และผลลัพธ์ทางคลินิกของต้นไม้ตัดสินใจ (ข้อมูลสมมติ) 249

ตารางที่ 10.4 ต้นทุนรวมของแต่ละเส้นทาง 251

ตารางที่ 10.5 ผลลัพธ์การวิเคราะห์โมเดลต้นไม้ตัดสินใจเปรียบเทียบระหว่างการผ่าตัดสมองชนิด biopsy กับ blindly treat จากข้อมูลสมมติ 251

ตารางที่ 10.6 ผลการวิเคราะห์แบบ base-case analysis โมเดลมาร์คอฟตัวอย่าง 262

ตารางที่ 10.7 สรุปขั้นตอนของเวชศาสตร์ปริวรรตตามประเภทงานวิจัย 267

บทที่ 1

เวชศาสตร์ปริวรรตในประสาทศัลยศาสตร์

(Translational Medicine in Neurosurgery)

ธาราณ์ ตันธนาธิป

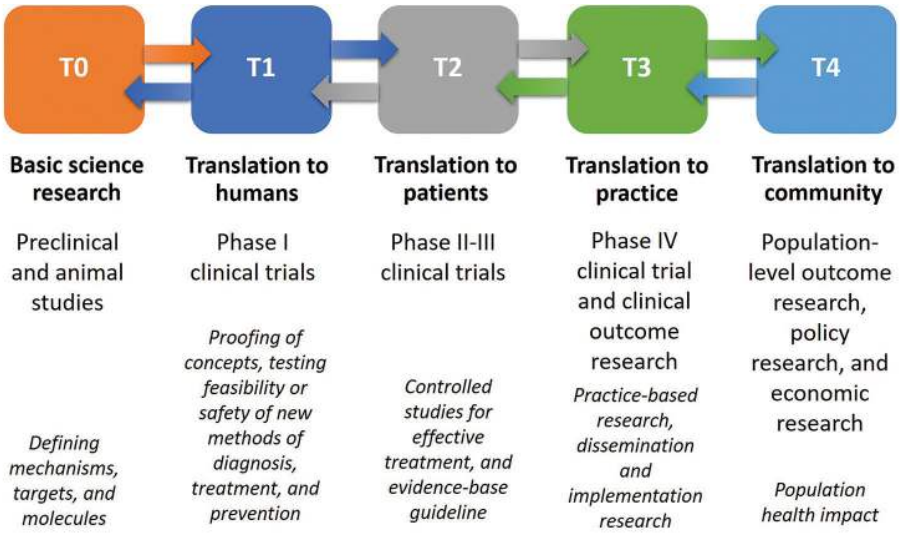
1. บทนำ

เวชศาสตร์ปริวรรต (translational medicine) เป็นสาขาหนึ่งของวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่มีการบูรณการความรู้จากงานวิจัยทางการแพทย์หลากหลายแขนง มาประยุกต์เพื่อนำไปสู่ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย เวชศาสตร์ปริวรรตนั้นเกี่ยวข้องกับพหุวิทยาการ ตั้งแต่วิทยาศาสตร์พื้นฐาน (basic sciences) วิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก (clinical sciences) ไปจนถึงระบบสาธารณสุข (public health system) และเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข (health economics) จากการพัฒนาของวิทยาการทางด้านวิจัยแขนงต่าง ๆ และนำความรู้มาบูรณาการจนเกิดความรู้ใหม่และเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วย[1] และในปัจจุบันเวชศาสตร์ปริวรรตมีบทบาทมากขึ้นในประสาทศัลยศาสตร์ ดังนั้นบทนี้กล่าวถึงเวชศาสตร์ปริวรรตที่เกิดขึ้นในประสาทศัลยศาสตร์ และตัวอย่างของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเวชศาสตร์ปริวรรตในขั้นต่าง ๆ

2. เวชศาสตร์ปริวรรต

เวชศาสตร์ปริวรรตเกิดขึ้นจากการพัฒนาของวิทยาการทางด้านวิจัยแขนงต่าง ๆ โดยเฉพาะการพัฒนาทางศาสตร์ด้านโอมิกส์ (-omics) เช่น Genomics, Transcriptomics, Metabolomics, Proteomics และ Epigenomics เป็นต้น และชีวสารสนเทศ (bioinformatics) ส่งผลให้งานวิจัยการพัฒนาการรักษาแบบจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็ง หรือการรักษาแบบเวชกรรมตรงเป้า (targeted medicine) ถูกพัฒนาขึ้นอย่างกว้างขวาง และเกิดการบูรการของศาสตร์ต่าง ๆ เกิดขึ้นเป็นเวชศาสตร์ปริวรรต[2]

ในปี ค.ศ. 2003 Sung และคณะ ได้เสนอปัญหาหรือสิ่งกีดขวางของการส่งต่อ (translational block) ระหว่างงานวิจัยวิทยาศาสตร์พื้นฐานกับการนำไปประยุกต์ใช้ในมนุษย์ และปัญหาของการเชื่อมต่อความรู้จากงานวิจัยไปสู่เวชปฏิบัติ ว่าปัญหาดังกล่าวเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การขาดความร่วมมือของนักวิจัยต่างสาขา ปัญหาด้านกฎระเบียบ การขาดการจัดการระบบที่ดีของโครงสร้างพื้นฐาน งบประมาณที่สูงของงานวิจัย เป็นต้น ซึ่งกล่าวได้ว่า เป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดเวชศาสตร์ปริวรรต[3] จนปัจจุบันปัญหาเหล่านี้ถูกแก้ไขจากการเชื่อมต่อขององค์ความรู้ในสาขาวิชาต่าง ๆ และความก้าวหน้าของเทคโนโลยี ส่งผลให้กำเนิดเป็นเวชศาสตร์ปริวรรต ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 5 ขั้นตอนประกอบด้วย T0, T1, T2, T3 และ T4[1,4] โดยที่แต่ละขั้นตอนจะมีความแตกต่างกันในรายละเอียดตามประเภทงานวิจัย ซึ่งได้แก่ งานวิจัยคลินิกแบบ therapeutic research งานวิจัยอณูชีววิทยา และงานวิจัยพัฒนาเครื่องมือทำนายทางคลินิก ดังแสดงสรุปไว้ในบทที่ 10 ตารางที่ 10.7 หน้าที่ 267 โดยในบทนี้ผู้นิพนธ์ยกตัวอย่าง เวชศาสตร์ปริวรรตจากงานวิจัยแบบ therapeutic research เช่น การทดลองและพัฒนายาใหม่ ซึ่งเป็นตัวอย่างที่ดีในการอธิบายระยะของเวชศาสตร์ปริวรรต ดังรูปที่ 1.1



รูปที่ 1.1 ระยะของเวชศาสตร์ปริวรรต

2.1 เวชศาสตร์ปริวรรตระยะ T0 เป็นระยะของการศึกษาวิจัยจากศาสตร์ของวิทยาศาสตร์พื้นฐาน ตัวอย่างเช่น การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของยาใหม่ จากการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อในห้องปฏิบัติการหรือในสัตว์ทดลอง เป็นต้น[5,6]

2.2 เวชศาสตร์ปริวรรตระยะ T1 เป็นระยะการเปลี่ยนผ่านองค์ความรู้จากวิทยาศาสตร์พื้นฐานสู่คนปกติโดยทั่วไป เป็นงานวิจัยที่พิสูจน์สมมติฐานต่าง ๆ ในระยะ T0 แต่ดำเนินงานวิจัยในมนุษย์ เช่น งานวิจัยทดสอบการออกฤทธิ์ของยาใหม่ ซึ่งเปรียบเทียบได้กับ phase I clinical trial ที่ทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี โดยมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาความปลอดภัยของยาใหม่ ขนาดยาน้อยที่สุดที่ใช้ในการรักษาและขนาดยาที่สูงที่สุดที่สามารถนำมาใช้ได้โดยไม่มีภาวะข้างเคียง เป็นต้น[1,5,6]

2.3 เวชศาสตร์ปริวรรตระยะ T2 เป็นระยะการเปลี่ยนผ่านองค์ความรู้จากมนุษย์สู่ผู้ป่วย เช่น การวิจัยทางด้านการทดสอบประสิทธิศักย์ (efficacy) ของยาใหม่ภายใต้การควบคุมปัจจัยอื่น ๆ เปรียบได้กับ phase II/III clinical trials ที่คำนึงถึงประสิทธิศักย์ของยาและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของยาใหม่ในผู้ป่วย ในกรณีที่ยามีประสิทธิศักย์ต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ผลลัพธ์ดังกล่าวมักจะถูกนำไปสู่การพัฒนาแนวปฏิบัติจากหลักฐานเชิงประจักษ์ (evidence-based guideline) ในการดูแลรักษาผู้ป่วย[4-6]

2.4 เวชศาสตร์ปริวรรตระยะ T3 เป็นระยะการเปลี่ยนผ่านองค์ความรู้จากผู้ป่วยสู่เวชปฏิบัติจากองค์ความรู้ หรือ แนวปฏิบัติทางคลินิกจากหลักฐานเชิงประจักษ์ ที่ได้จากเวชศาสตร์ปริวรรตระยะ T2 ซึ่งเป็นองค์ความรู้จากการวิจัยแบบทดลองที่มีการควบคุมปัจจัยทางคลินิกหลาย ๆ ชนิดให้คุณลักษณะทางคลินิก ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มที่ไม่ได้รับยา เปลี่ยนเป็นการวิจัยทดสอบประสิทธิผล (effectiveness) ของยาใหม่ในลักษณะที่ไม่มีการควบคุมปัจจัยอื่น ๆ แต่เป็นการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) เปรียบเทียบได้กับ phase IV clinical trial ที่ศึกษาประสิทธิผลและผลข้างเคียงของยาหลังจากยาวางจำหน่ายในท้องตลาด (post-marketing surveillance) หรือ การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcome research) เป็นต้น[1,7]

2.5 เวชศาสตร์ปริวรรตระยะ T4 เป็นระยะการเปลี่ยนผ่านองค์ความรู้จากเวชปฏิบัติสู่สังคม ดังนั้นงานวิจัยในระยะนี้จะเกี่ยวข้องกับการนำองค์ความรู้มาศึกษาในระดับประชาชน หรือ เชิงนโยบาย[8] เช่น การตรวจคัดกรองป้องกันการเกิดโรค[9-11] หรือการศึกษาผลกระทบของการรักษาในเชิงเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข เช่น ภาระทางการเงิน (financial burden) ของการรักษา เป็นต้น[12,13]

นอกจากนี้จากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญบางท่านได้เพิ่มเวชศาสตร์ปริวรรตระยะ T5 ซึ่งเป็นระยะที่ก้าวไปไกลกว่าการดูแลทางด้านสาธารณสุข เวชศาสตร์ปริวรรตระยะนี้มุ่งเน้นไปที่การปรับปรุงความเป็นอยู่ที่ดีของประชากรซึ่งส่งผลต่อสุขภาพประชากรโดยตรง หรืออาจเรียกว่า โมเดลทางสุขภาพสังคม (social health model) ผ่านการแก้ไขทางด้านสังคม เช่น การปฏิรูปโครงสร้างพื้นฐานทางสังคมที่ไม่เหมาะสม การเข้าถึงของการบริการทางสาธารณสุขและการศึกษาที่เท่าเทียม หรือ การกระจายของเทคโนโลยีทางวิทยาศาสตร์สุขภาพ เป็นต้น[14]

3. เวชศาสตร์ปริวรรตในประสาทศัลยศาสตร์

ปัจจุบันเวชศาสตร์ปริวรรตถูกนำมาใช้ในงานวิจัยและเวชปฏิบัติทางด้านประสาทศัลยศาสตร์ โดยเฉพาะในด้านเนื้องอกสมองชนิด high-grade glioma ซึ่งหมายถึง เนื้องอกสมองชนิด anaplastic astrocytoma, anaplastic oligodendroglioma, anaplastic oligoastrocytomas และ glioblastoma[15-17] ซึ่งเป็นเนื้องอกสมองที่มีความรุนแรงและพบได้บ่อยในผู้ใหญ่ มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี จึงมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการรักษาเนื้องอกสมองดังกล่าวอย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะการศึกษาการใช้ยาเคมีบำบัด

ในเวชศาสตร์ปริวรรตระยะ T0 ยาเคมีบำบัด temozolomide (TMZ) เป็นยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agent ที่จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถออกฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งได้หลายชนิด เช่น melanoma, glioma, ovarian cancer และ colon cancer เป็นต้น[18-20] ต่อมาในเวชศาสตร์ปริวรรตระยะ T1 เริ่มมีการศึกษา phase I clinical trial ของยาเคมีบำบัด TMZ พบว่า ขนาดยาสูงสุดเท่ากับ 150-200 มิลลิกรัม/ตารางเมตร จำนวน 5 วัน[21-23] โดยที่หากขนาดยาที่สูงกว่านี้ เริ่มมีรายงานของภาวะแทรกซ้อนเรื่องกดการทำงานของไขกระดูก (myelosuppression)[23-25] นอกจากนี้ เภสัชจลน์ศาสตร์ (pharmacokinetics) ของ TMZ ประกอบด้วย ชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) หลังจากทานยาเท่ากับร้อยละ 100[15,22] เวลาที่มีความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงที่สุด (Tmax) เท่ากับ 0.33-2.5 ชั่วโมง ระยะเวลาที่ปริมาณยาลดลงเหลือครึ่งหนึ่ง ($t_{1/2}$) เท่ากับ 1.6-1.8 ชั่วโมง อัตราการกำจัดยาออก (clearance rate) เท่ากับ 12-13 ชั่วโมง[24,25] นอกจากนี้ยาเคมีบำบัด TMZ สามารถกระจายผ่านกระแสเลือดผ่านสิ่งกั้นสมองกับเลือด (blood-brain barrier) เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางจากการวัดความเข้มข้นของยาในน้ำหล่อสมองไขสันหลัง (cerebrospinal fluid)[20,26] ส่งผลให้เริ่มมีการศึกษางานวิจัย phase II clinical trial หรือ เวชศาสตร์ปริวรรตระยะ T2 ของยาเคมีบำบัด TMZ ในการรักษาเนื้องอกสมอง โดยเฉพาะ high-grade glioma ระหว่างปี ค.ศ. 1996-2010 พบว่ายาเคมีบำบัด TMZ มีประสิทธิศักย์ในการรักษาร้อยละ 5-81 และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ อาการคลื่นไส้อาเจียน และ thrombocytopenia สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 1.1

จาก phase II clinical trial ที่ยังมีข้อจำกัดของจำนวนประชากรศึกษา ต่อมาในปี ค.ศ. 2005 Stupp และคณะ[35] ทำการศึกษางานวิจัย phase III clinical trial แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) เพื่อเปรียบเทียบการรักษาหลังผ่าตัดผู้ป่วยเนื้องอกสมองชนิด glioblastoma เปรียบเทียบระหว่างการรักษาแบบรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว กับการรักษาแบบรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด TMZ พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด TMZ จำนวน 287 ราย มี median overall survival เท่ากับ 14.6 เดือน ซึ่งนานกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวจำนวน 286 รายที่มี median overall survival เท่ากับ 12.1 เดือน และต่อมา Stupp และคณะ[36] ได้รายงานผลการรักษาดังกล่าวหลังจากติดตามผู้ป่วยครบ 5 ปี พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว โอกาสรอดชีพที่ 2 ปี (2-year survival time)