



การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง  
โรคหนังแข็งและความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในด้านอุบัติการณ์การเกิดมะเร็ง การตรวจพบ  
แอนติบอดีและช่วงระยะเวลาในการวินิจฉัยระหว่างโรคหนังแข็งและมะเร็ง

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN  
SYSTEMIC SCLEROSIS AND MALIGNANCY RISK BY INCIDENCE OF MALIGNANCY,  
ANTIBODY PROFILE, AND TIME INTERVAL OF DIAGNOSIS BETWEEN  
SYSTEMIC SCLEROSIS AND MALIGNANCY

กมลวรรณ ไตรวชิราภรณ์

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2566

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิमानเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง  
โรคหนึ่งแข็งและความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในด้านอุบัติการณ์การเกิดมะเร็ง การตรวจพบ  
แอนติบอดีและช่วงระยะเวลาในการวินิจฉัยระหว่างโรคหนึ่งแข็งและมะเร็ง



ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ  
ปีการศึกษา 2566  
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN  
SYSTEMIC SCLEROSIS AND MALIGNANCY RISK BY INCIDENCE OF MALIGNANCY,  
ANTIBODY PROFILE, AND TIME INTERVAL OF DIAGNOSIS BETWEEN  
SYSTEMIC SCLEROSIS AND MALIGNANCY



KAMONWAN TOWACHIRAPORN

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of MASTER OF SCIENCE  
(Dermatology)

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

2023

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิमानเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่าง  
โรคหนึ่งแข็งและความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในด้านอุบัติการณ์การเกิดมะเร็ง การตรวจพบ  
แอนติบอดีและช่วงระยะเวลาในการวินิจฉัยระหว่างโรคหนึ่งแข็งและมะเร็ง

ของ

กมลวรรณ ไตวชิราภรณ์

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

|  |   |
|--|---|
| ..... ที่ปรึกษาหลัก                                | ..... ประธาน                                    |
| (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสาลินี โรจนวิรัญสกุล) | (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์กุลวัตร ธาดานิพนธ์) |
| ..... ที่ปรึกษาร่วม                                | ..... กรรมการ                                   |
| (อาจารย์ แพทย์หญิงโชตินิจ เลิศพาณิชย์กุล)          | (ศาสตราจารย์ ดร.มนตรี อุดมเพทายกุล)             |

|                      |  |
|----------------------|--|
| ชื่อเรื่อง           | การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิमानเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างโรคหนังแข็งและความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในด้านอิมมูโนวิทยา การเกิดมะเร็ง การตรวจพบแอนติบอดีและช่วงระยะเวลาในการวินิจฉัยระหว่างโรคหนังแข็งและมะเร็ง |
| ผู้วิจัย             | กมลวรรณ ไตรวิชารามณ์   |
| ปริญญา               | วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต   |
| ปีการศึกษา           | 2566   |
| อาจารย์ที่ปรึกษา     | ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สาลินี โรจนนริษฐ์สกุล   |
| อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม | อาจารย์ แพทย์หญิง โชติฉินจ เลิศพานิชย์กุล  |

โรคหนังแข็งเป็นโรคในกลุ่มเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ส่งผลกระทบต่อผิวหนังและอวัยวะภายใน ปัจจุบันมีการศึกษารายงานอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป และยังพบว่าระยะเวลาในการวินิจฉัยโรคมะเร็งใกล้เคียงกับการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง นอกจากนี้มีการรายงานว่าความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งแตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบอโต้แอนติบอดีจำเพาะชนิดต่างกัน แต่อย่างไรก็ตาม ยังมีบางรายงานการศึกษาที่มีคัดค้านผลการศึกษาดังที่ได้กล่าวไป ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์ที่จะทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ (1) ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง (2) ช่วงระยะเวลาระหว่างการวินิจฉัยโรคหนังแข็งและการวินิจฉัยโรคมะเร็ง และ (3) ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งแบ่งตามชนิดของอโต้แอนติบอดีที่ตรวจพบ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงรวบรวมการศึกษาที่มีอยู่เกี่ยวกับความสัมพันธ์ดังกล่าวจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ Pubmed, Embase, Scopus, และ Cochrane library ที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ 1 มกราคม ค.ศ. 1980 ถึง 30 มิถุนายน ค.ศ. 2022 โดยไม่จำกัดภาษา พบว่ามีรายงานการศึกษาที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมดจำนวน 50 ฉบับ แบ่งเป็นงานวิจัยเชิงสังเกตจำนวน 36 ฉบับและรายงานผู้ป่วยจำนวน 14 ฉบับ ผู้วิจัย 2 คน ทบทวนวรรณกรรมและเก็บรวบรวมข้อมูลที่ทำการศึกษาวิจัยอย่างเป็นอิสระต่อกัน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีโอกาสเป็นมะเร็งสูงกว่าประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็งประมาณ 18.09 เท่า (RR 18.09 (95%CI 4.40 – 31.78)) โดยเฉพาะมะเร็งปอด (RR 22.22 (95%CI 4.19 – 40.24)) และพบค่ากลางของระยะเวลาการเกิดมะเร็งที่ประมาณ 10.53 ปี (estimated median time 10.53 (95%CI 4.41-16.65)) ภายหลังจากการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง ซึ่งมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้เมื่อพิจารณาถึงความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งโดยแยกตามชนิดของการตรวจพบอโต้แอนติบอดีพบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ anti-RNAP III antibody มีโอกาสเป็นมะเร็งสูงกว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบแอนติบอดีดังกล่าวประมาณ 1.76 เท่า (RR 1.76, 95%CI 1.36 - 2.29)) ในขณะที่ผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ anti-Scl-70 antibody และ anticentromere antibody ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งที่มีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวโดยสรุป โรคหนังแข็งมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งสูงกว่าประชากรทั่วไป โดยการวินิจฉัยโรคมะเร็งส่วนใหญ่มักพบในช่วงระยะเวลา 10 ปี หลังจากได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง อีกทั้งยังพบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ anti-RNAP III antibody พบความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งมากขึ้น

คำสำคัญ : โรคหนังแข็ง, โรคมะเร็ง, มะเร็ง, anti-RNAP III antibody, anti-Scl-70 antibody, anti-centromere antibody

|                |  |
|----------------|--|
| Title          | SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN SYSTEMIC SCLEROSIS AND MALIGNANCY RISK BY INCIDENCE OF MALIGNANCY, ANTIBODY PROFILE, AND TIME INTERVAL OF DIAGNOSIS BETWEEN SYSTEMIC SCLEROSIS AND MALIGNANCY |
| Author         | KAMONWAN TOWACHIRAPORN   |
| Degree         | MASTER OF SCIENCE  |
| Academic Year  | 2023   |
| Thesis Advisor | Assistant Professor Salinee Rojhirunsakool , M.D., M.Sc.   |
| Co Advisor     | Lecturer Chotinij Lertphanichkul , M.D.  |

Systemic sclerosis (SSc) is a multisystem connective tissue disease that affects the skin and internal organs. Studies to date have reported a significant increased risk of developing malignancy in SSc patients compared to the general population. The time of malignancy diagnosis was closed to SSc onset. Some reports revealed differences in the risk of cancer among SSc-specific autoantibody subtypes. However, some studies that reported contradictory findings. Therefore, these associations aimed to evaluate: (1) cancer risk in SSc patients; (2) relationship of time interval of diagnosis between SSc and cancer; and (3) risk of cancer by autoantibody subtypes. A Comprehensive search of Pubmed, Embase, Scopus, and Cochrane library, was performed from January 1, 1980, to June 30, 2022. A total of 50 studies were included in the final analysis, with 36 observational studies and 14 case reports or case series. The two reviewers independently reviewed and extracted information. In this study, the incidence of cancer in SSc patients was found to be 18.09 times higher in SSc compared to the general population, with a pooled relative risk (RR) 18.09 (95%CI 4.40 – 31.78). Lung cancer was the predominant malignancy type found, with a pool RR of 22.22 (95%CI 4.19 – 40.24). The estimated median time between SSc diagnosis to cancer diagnosis was calculated to be 10.53 years (95%CI 4.41-16.65) which showed statistical significance. Cancer risk was stratified by SSc-specific autoantibodies, SSc patient with positive anti-RNAP III antibody had a higher incidence of malignancy (pool RR 1.76, 95% CI 1.36 - 2.29). No increased risk of malignancy was found in SSc patients with anti-Scl70 antibody and anticentromere antibody. There was an increased incidence of malignancy in SSc patients with an estimated median time of cancer diagnosis of 10.53 years from SSc onset and specific high risk of cancer in SSc patient with a positive anti-RNAP III antibody.

Keyword : Systemic sclerosis, Malignancy, Cancer, Anti-RNAP III antibody, Anti-Scl-70 antibody, Anti-centromere antibody

## กิตติกรรมประกาศ

ปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลงได้ด้วยความกรุณาอิงจากคณาจารย์หลายท่านที่ให้ความช่วยเหลือเสมอมา ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาทั้งสองท่าน ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สาลินี ใจจันท์วิทยาสกุล และอาจารย์แพทย์หญิง โชตินิจ เลิศพาณิชย์กุล ที่มอบโอกาสการทำปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้ รวมถึงได้ให้คำแนะนำ คำปรึกษา คอยช่วยเหลือ ตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่อง รวมถึงมอบความเมตตาและความเอาใจใส่อย่างยิ่งดียิ่ง จนปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้

ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ กุลวัตร ธาดานิพนธ์ ประธานกรรมการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำ เสนอแนะคิดและแนวทางชี้แนะที่เป็นประโยชน์ยิ่งต่อปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้ ขอกราบขอบพระคุณศาสตราจารย์นายแพทย์ มนตรี อุดมเพทายกุล ที่ร่วมเป็นกรรมการสอบปากเปล่าปริญญาานิพนธ์ รวมถึงช่วยดูแล ให้คำปรึกษาและตลอดจนเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอมา

ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์แพทย์หญิง ศรัญญา คุณเขต ผู้ให้การช่วยเหลือและชี้แนะแนวทางที่เป็นประโยชน์และคอยให้กำลังใจต่อผู้วิจัยเสมอมา

ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ดอกเตอร์ ณปภัช โพธิ์พรหม และอาจารย์ดอกเตอร์ กิตติราวุฒิ ขวัญขารี ผู้ให้การช่วยเหลือและให้คำปรึกษาทางด้านสถิติสำหรับปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้ อย่างดียิ่ง

ขอขอบพระคุณเพื่อนแพทย์และเจ้าหน้าที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ทุกท่านที่ให้การช่วยเหลือและเป็นกำลังใจที่ดีต่อผู้วิจัยเสมอมา

ขอขอบพระคุณครอบครัวของผู้วิจัย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง นางอัญชลี เทศวิบูลย์ ผู้ชี้แนะแนวทาง เป็นกำลังใจและเป็นแรงผลักดันที่ดีแก่ผู้วิจัยตั้งแต่เริ่มดำเนินการทำปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้ จนสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณตัวผู้วิจัยที่มีความตั้งใจ อดทน และพยายามดำเนินการทุกอย่างให้ผ่านลุล่วงมาได้ด้วยดีแม้จะมีอุปสรรคต่างๆระหว่างการดำเนินงาน ทำให้ผู้วิจัยได้เรียนรู้สิ่งต่างๆ และพัฒนาศักยภาพในตนเองเพิ่มมากยิ่งขึ้น ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าปริญญาานิพนธ์ฉบับนี้จะเป็นประโยชน์อย่างมากแก่วงการแพทย์และมนุษยชาติสืบต่อไป

## สารบัญ

|  | หน้า |
|--|------|
| บทคัดย่อภาษาไทย.....   | ง    |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....   | จ    |
| กิตติกรรมประกาศ.....   | ฉ    |
| สารบัญ.....  | ช    |
| สารบัญตาราง.....   | ญ    |
| สารบัญรูปภาพ .....   | ฎ    |
| บทที่ 1 บทนำ.....  | 1    |
| ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....  | 1    |
| คำถามการวิจัย .....  | 4    |
| วัตถุประสงค์ของงานวิจัย .....  | 4    |
| ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....  | 5    |
| ขอบเขตงานวิจัย .....   | 5    |
| กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework).....   | 6    |
| บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม .....  | 7    |
| 2.1 โรคหนังแข็ง (systemic sclerosis).....  | 7    |
| 2.2 โรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง.....   | 28   |
| 2.2.1 อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป .....                     | 28   |
| 2.2.2 ความสัมพันธ์ระหว่าง SSc-specific autoantibodies กับมะเร็งที่ตรวจพบในผู้ป่วย<br>โรคหนังแข็ง ..... | 29   |
| 2.2.3 ความสัมพันธ์ด้านเวลาระหว่างการวินิจฉัยโรคมะเร็งและโรคหนังแข็ง .....                              | 31   |



|   |     |
|---|-----|
| บทที่ 3 วิธีการดำเนินวิจัย .....                            | 38  |
| 1. รูปแบบการวิจัย.....                                      | 38  |
| 2. ประชากรกลุ่มตัวอย่าง .....                               | 38  |
| 3. ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัย.....                    | 40  |
| 4. สถานที่และระยะเวลาศึกษาวิจัย.....                        | 40  |
| 5. ตัวแปรและการวัดตัวแปร .....                              | 40  |
| 6. เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย .....                         | 41  |
| 7. การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือ .....                         | 42  |
| 8. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมในการวิจัย .....                   | 42  |
| 9. การเก็บรวบรวมข้อมูล.....                                 | 42  |
| 10. การประมวลผลและการวิเคราะห์ข้อมูล .....                  | 44  |
| บทที่ 4 ผลการวิจัย .....                                    | 49  |
| 1. ผลการสืบค้นข้อมูล .....                                  | 49  |
| 2. ผลการคัดเลือกการศึกษาที่เข้าเกณฑ์.....                   | 52  |
| 3. ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review)..... | 53  |
| 4. วิเคราะห์ผลการศึกษาที่รวบรวมได้.....                     | 95  |
| บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....                   | 106 |
| สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีการดำเนินการวิจัย.....     | 106 |
| อภิปรายผลการวิจัย.....                                      | 107 |
| สรุปผลการวิจัย .....  | 109 |
| ข้อเสนอแนะ .....  | 111 |
| บรรณานุกรม .....  | 112 |
| ภาคผนวก.....  | 129 |



## สารบัญตาราง

### หน้า

|  |     |
|--|-----|
| ตาราง 1 แสดง Autoantibodies ในโรคหนังแข็ง ดัดแปลงจาก Benfaremo และคณะ <sup>(24)</sup> .....  | 9   |
| ตาราง 2 แสดง Autoantibodies ที่ตรวจพบในผู้ป่วยโรคหนังแข็งดัดแปลงจาก Knobler และคณะ <sup>(1)</sup><br>.....   | 19  |
| ตาราง 3 แสดงการตรวจวินิจฉัยจำเพาะตามระบบอวัยวะที่เกี่ยวข้อง (organ-oriented diagnostic workup) ดัดแปลงจาก Knobler และคณะ <sup>(1)</sup> .....  | 20  |
| ตาราง 4 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยโรคหนังแข็งตาม ACR-EULAR Criteria 2013 ดัดแปลงจาก Hoogen และคณะ <sup>(61)</sup> .....  | 22  |
| ตาราง 5 สรุปการทบทวนวรรณกรรมและช่องว่างของความรู้ (Gap of knowledge).....  | 35  |
| ตาราง 6 แสดงลักษณะข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครวิจัย (baseline characteristic) .....  | 54  |
| ตาราง 7 ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review): การศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งและประชากรทั่วไป .....                                  | 67  |
| ตาราง 8 ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review): การศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบและตรวจไม่พบ SSc-specific autoantibodies ..... | 75  |
| ตาราง 9 ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review): การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาในการวินิจฉัยโรคมะเร็งและการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง.....  | 87  |
| ตาราง 10 แสดงค่ากลางของระยะเวลาการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ จากการวิเคราะห์เชิงอิมาน .....   | 104 |

## สารบัญรูปร่างภาพ

### หน้า

|  |     |
|--|-----|
| ภาพประกอบ 1 แสดง modified Rodnan skin score (mRSS) <sup>(57)</sup> .....   | 18  |
| ภาพประกอบ 2 แผนภาพสรุปผลการสืบค้นและคัดกรองงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด .....  | 51  |
| ภาพประกอบ 3 ผลการประเมินความเสี่ยงที่เกิดจากอคติ (Risk of bias) ของงานวิจัยโดยแบบ<br>ประเมิน Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposures (ROBINS-E tool) ..... | 53  |
| ภาพประกอบ 4 แสดงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากร<br>ทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็ง .....  | 95  |
| ภาพประกอบ 5 แสดงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งปอดในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับ<br>ประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็ง.....  | 96  |
| ภาพประกอบ 6 แสดงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNA<br>polymerase III antibody .....   | 99  |
| ภาพประกอบ 7 แสดงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ .....   | 100 |
| ภาพประกอบ 8 แสดงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ .....   | 101 |
| ภาพประกอบ 9 แสดงข้อมูลระยะเวลาระหว่างการวินิจฉัยโรคมะเร็งและการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง<br>และจำนวนมะเร็ง .....   | 103 |
| ภาพประกอบ 10 ค่ากลางของระยะเวลาของการวินิจฉัยโรคมะเร็งก่อนการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง   | 104 |
| ภาพประกอบ 11 ค่ากลางของระยะเวลาการวินิจฉัยโรคมะเร็งหลังการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง .....  | 105 |

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคหนังแข็ง (systemic sclerosis (SSc), scleroderma) เป็นโรคออโตอิมมูนที่มีลักษณะจำเพาะ มีอาการแสดงเด่นที่ผิวหนัง และอวัยวะภายใน เช่น ปอด ทางเดินอาหาร และไต เป็นต้น ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immune dysregulation), การทำลายตัวเองของเซลล์เยื่อหลอดเลือด (vascular endothelial cell apoptosis) และการกระตุ้นเซลล์ fibroblast ที่มากผิดปกติ (fibrosis) จนทำให้เกิดการหนาและแข็งตัวของผิวหนังและอวัยวะภายใน

โรคหนังแข็งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ limited cutaneous systemic sclerosis (lcSSc) และ diffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc) จำแนกออกจากกันโดยตำแหน่งและบริเวณของร่างกายที่พบหนังแข็ง กล่าวคือ lcSSc จะพบหนังแข็งบริเวณแขนและขาส่วนปลายต่อข้อศอกและข้อเข่า และอาจพบหนังแข็งบริเวณใบหน้าร่วมด้วยได้ ในขณะที่ dcSSc จะพบหนังแข็งบริเวณเหนือต่อข้อศอกและข้อเข่าขึ้นมา ทั้ง lcSSc และ dcSSc ยังพบ Raynaud's phenomenon และอาการที่ระบบอื่นๆ ของอวัยวะภายในได้ เช่น ปอด (pulmonary involvement), ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal involvement), ระบบหัวใจ และหลอดเลือด (cardiovascular involvement) และไต (renal involvement) เป็นต้น สำหรับ lcSSc จะพบภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension; PAH) ได้มากกว่า dcSSc ส่วน dcSSc นั้นจะพบอาการทางไต, หัวใจ, ข้อ และโรคพังผืดปอด (interstitial lung disease; ILD) ได้บ่อยกว่า<sup>(1)</sup> ภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตมากที่สุด คือ ความผิดปกติของปอด ได้แก่ โรคพังผืดปอด (interstitial lung disease; ILD) และความผิดปกติของหัวใจ ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias)<sup>(2)</sup>

อุบัติการณ์การเกิดโรคหนังแข็งอยู่ที่ประมาณ 0.3 ถึง 2.8 ต่อประชากร 1 แสนรายต่อปี และมีความชุกของโรค 1 ถึง 15 รายต่อประชากร 1 แสนราย พบการเกิดโรคในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย<sup>(3)</sup> โดยพบว่าโรคหนังแข็งเป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อร่างกายและจิตใจ ในปี ค.ศ. 2013 – 2014 มีการศึกษาใน 60 ประเทศถึงคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง (health-related quality of life; HRQoL) จำนวน 1,902 ราย ประเมินผลกระทบด้านร่างกาย (physical component score; PCS) โดยให้ตอบแบบสอบถาม self-assessment questionnaires “the Short Form 36”

(SF-36) พบว่าโรคหนังแข็งส่งผลกระทบต่อด้านร่างกายอย่างมากมีค่า PCS เฉลี่ย (mean) อยู่ที่  $43.4 \pm 23.4$  (100 = best health) เช่นเดียวกับผลกระทบต่อด้านจิตใจ (mental component score; MCS) ซึ่งประเมินจากแบบสอบถาม the Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R) มีค่า MCS เฉลี่ย (mean) อยู่ที่  $52.3 \pm 23.1$  และเมื่อวิเคราะห์โดยจำแนกตามกลุ่มของโรคหนังแข็ง พบว่า ผู้ป่วยโรคหนังแข็งกลุ่ม dcSSc มีค่าเฉลี่ยของค่า PCS และ MCS สูงกว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งกลุ่ม lcSSc อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาจะเห็นได้ว่าโรคหนังแข็งนั้นมีผลกระทบต่อทั้งด้านร่างกายและจิตใจของผู้ป่วย<sup>(4)</sup>

การตรวจวินิจฉัยโรคหนังแข็งนอกจากอาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายแล้วยังคงต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ร่วมด้วย โดยพบว่าการตรวจพบออโตแอนติบอดีต่อ nuclear antigens ถือเป็นตัวบ่งชี้สำคัญของการโรคหนังแข็ง และผู้ป่วยร้อยละ 87 จะตรวจพบออโตแอนติบอดีที่จำเพาะกับโรคหนังแข็ง (SSc-specific autoantibodies) การตรวจพบออโตแอนติบอดีที่จำเพาะกับโรคหนังแข็งนอกจากจะช่วยในการวินิจฉัยแล้ว ยังสามารถช่วยบ่งถึงพยากรณ์โรคได้ กล่าวคือหากตรวจพบ (1) Anticentromere antibodies (ACA) จะสัมพันธ์กับภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension), (2) Anti-topoisomerase-1 antibodies (Anti-Scl-70) สัมพันธ์กับการเกิดแผลที่ปลายนิ้ว (digital ulcerations), โรคพังผืดปอด (interstitial lung disease) และหนังแข็ง (skin fibrosis), (3) Anti-RNA polymerase III antibodies (anti-RNAP III) สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (renal crisis), skin fibrosis และพบโรคมะเร็งร่วม (paraneoplasia) ได้มากกว่าผู้ป่วยที่มี SSc specific autoantibodies ชนิดอื่น, (4) Anti-PM/Scl antibodies สัมพันธ์กับภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) และโรคพังผืดปอด (interstitial lung disease), และ (5) Anti-uridine-rich small nuclear ribonucleoprotein (anti-U1-snRNP) antibodies สัมพันธ์กับโรคทางข้อ (joint involvement) และ polymyositis<sup>(1)</sup>

จากการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้นี้พบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งสูงกว่าประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี standardized incidence ratio (SIR) เท่ากับ 1.00 (95%CI 1.46 – 2.65)<sup>(5)</sup> และการศึกษาโดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบถึงอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งพบว่ามะเร็งที่พบบ่อยที่สุด คือ มะเร็งปอด รองลงมาคือ มะเร็งเต้านม<sup>(6,7)</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานมะเร็งชนิดอื่นๆ ด้วย เช่น มะเร็งหลอดอาหาร (esophageal cancer)<sup>(7)</sup> มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (bladder cancer) และมะเร็งทางโลหิตวิทยา (Haematological malignancy)<sup>(8)</sup> Caloci และคณะ ได้ทำการศึกษาถึงความชุกของการเกิด

มะเร็งปอดในผู้ป่วยโรคหนังแข็งชาวอิตาลีเลียนจำนวน 318 ราย ในจำนวนนี้พบว่ามีโรคมะเร็งปอดจำนวน 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 5 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปพบว่า โรคหนังแข็งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดประมาณ 2.5 เท่าในผู้ป่วยชาย และมากกว่า 5 เท่าในผู้ป่วยหญิง อีกทั้งยังมีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ Anti-Scl-70 antibodies อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.0007$ )<sup>(9)</sup> แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Pontifex และคณะ ซึ่งศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง รายงานว่า pulmonary fibrosis และการตรวจพบ Anti-Scl-70 antibody ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอด แต่การสูบบุหรี่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดสูงถึง 7 เท่า ( $p=0.008$ )<sup>(10)</sup> ในขณะที่มีบางการศึกษาพบว่า การเกิดโรคมะเร็งปอดในผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีความสัมพันธ์กับ pulmonary fibrosis ที่เป็นมาเป็นระยะเวลาานาน<sup>(9, 11)</sup> แต่ไม่สัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ Launay และคณะทำการศึกษาย้อนหลังระหว่างเดือนมกราคม ปี 1990 ถึงเดือนธันวาคม ปี 2002 ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งจำนวน 203 ราย พบว่ามีผู้ป่วยโรคหนังแข็งเพศหญิงเป็นมะเร็งเต้านมจำนวน 8 ราย (3.9%)<sup>(12)</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าโรคหนังแข็งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม<sup>(13)</sup> ต่างจากผลการศึกษาของ Olesen และคณะในปี 2010 พบว่าหลังจากติดตามการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเป็นระยะเวลาานมากกว่า 12 เดือน พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างโรคหนังแข็งและการเกิดมะเร็งเต้านม ( $SIR = 1.0$ , 95% CI 0.7–1.5)<sup>(14)</sup>

มะเร็งของระบบทางเดินอาหารเป็นมะเร็งอีกชนิดที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง โดยพบมะเร็งหลอดอาหารประมาณร้อยละ 6.2 และมะเร็งชนิดอื่นๆ ของระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งลำไส้ใหญ่อีกร้อยละ 8.4<sup>(6)</sup> พบว่ามีการศึกษารายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคหนังแข็งกับความผิดปกติในการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (abnormalities of esophageal motility) ที่ทำให้เกิด Barrett's esophagus และพัฒนาเป็นมะเร็งหลอดอาหาร (adenocarcinoma of esophagus)<sup>(15)</sup> แต่ในขณะเดียวกันมีการศึกษาเกี่ยวกับความชุกของโรค Barrett's esophagus และมะเร็งหลอดอาหาร ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งจำนวน 110 ราย และทุกคนได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) พบว่ามีจำนวน 14 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 110 ราย (12.7%) ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Barrett's esophagus แต่อย่างไรก็ตามไม่พบการพัฒนาเป็นมะเร็งหลอดอาหารในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>(16)</sup>

จากรายงานของการศึกษาต่างๆ จะเห็นว่าข้อมูลของอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งยังมีข้อขัดแย้งกัน ไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด ดังนั้น จึงเป็นที่มาของโครงการวิจัยที่จะศึกษาถึงอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป



อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ SSc-specific autoantibodies ที่แตกต่างกัน รวมถึงศึกษาความสัมพันธ์ด้านเวลา (temporal relationship) ระหว่างการตรวจพบโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งและการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง โดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) จะช่วยรวบรวมข้อมูลทั้งหมดอย่างครบถ้วน และการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (meta-analysis) ทำให้ได้ขนาดและอำนาจในการทดสอบที่มากขึ้น ส่งผลให้ผลการศึกษามีความแม่นยำและน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น อีกทั้งยังทำให้แพทย์มีข้อมูลที่ได้จากการศึกษาวิจัยมากขึ้น ทั้งในด้านอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป และในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มี SSc-specific autoantibodies ที่แตกต่างกัน และทราบถึงความสัมพันธ์ด้านเวลา (temporal relationship) ระหว่างการวินิจฉัยโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งและการวินิจฉัยโรคหนังแข็งเพิ่มมากขึ้น ทำให้เกิดเป็นแนวทางในการรักษาและการตรวจวินิจฉัยและการตรวจติดตามผู้ป่วยโรคหนังแข็งอย่างเหมาะสม อีกทั้งยังสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติในผู้ป่วยต่อไป

## คำถามการวิจัย

### คำถามหลักของงานวิจัย

อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งสูงกว่าประชากรทั่วไปหรือไม่

### คำถามรองของงานวิจัย

1. การตรวจพบโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งกับการวินิจฉัยโรคหนังแข็งมีความสัมพันธ์กันในด้านระยะเวลา (temporal relationship) หรือไม่
2. อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่พบ Anti-RNA polymerase III สูงกว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ไม่พบ Anti-RNA polymerase III หรือไม่
3. อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่พบ Anti-Scl-70 สูงกว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ไม่พบ Anti-Scl-70 หรือไม่
4. อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่พบ Anticentromere antibody สูงกว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ไม่พบ Anticentromere antibody หรือไม่

## วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

### วัตถุประสงค์หลักของงานวิจัย

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งว่าสูงกว่าประชากรทั่วไปหรือไม่



### วัตถุประสงค์รองของงานวิจัย

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มี SSc- specific autoantibodies ที่แตกต่างกัน
2. เพื่อพรรณนาถึงความสัมพันธ์ด้านระยะเวลา (temporal relationship) ระหว่างการวินิจฉัยโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งและการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง

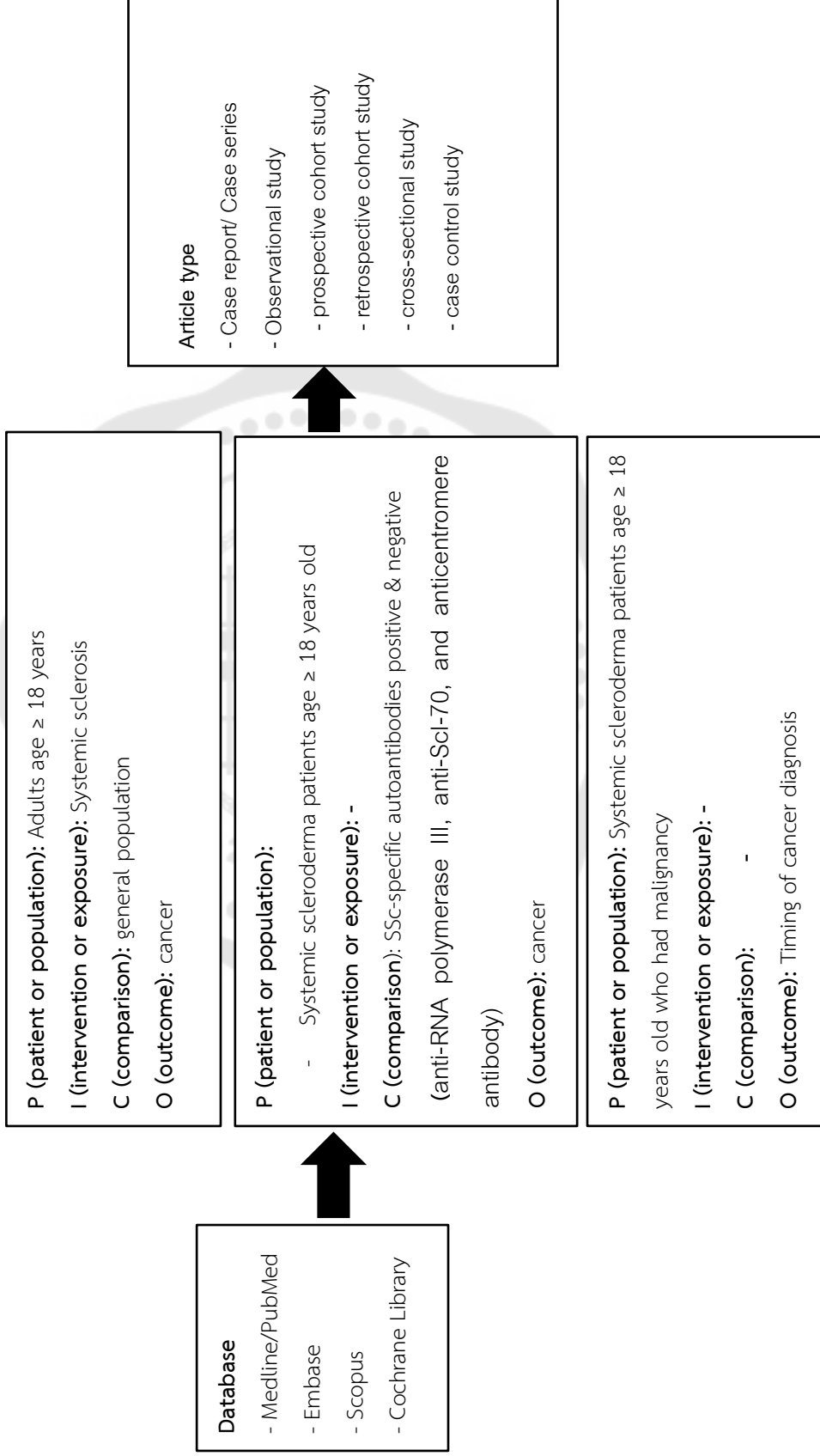
### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทำให้มีหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง และทราบถึงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มี SSc-specific autoantibodies แตกต่างกัน รวมถึงความสัมพันธ์ด้านเวลาระหว่างการตรวจพบโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งและการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง ซึ่งข้อมูลจากงานวิจัยนี้จะทำให้แพทย์สามารถนำมาใช้ประโยชน์เพื่อเป็นแนวทางการตรวจวินิจฉัยหาโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งได้รวดเร็ว (early diagnosis) และแม่นยำมากยิ่งขึ้น และช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งตั้งแต่วะยะแรกได้

### ขอบเขตงานวิจัย

ศึกษาจากรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งร่วมด้วยที่ค้นพบทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ โดยศึกษาจากงานวิจัยและรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการตีพิมพ์ลงวารสารในฐานข้อมูล Medline/PubMed, Embase, Scopus และ Cochrane Library ตั้งแต่ 1 มกราคม ค.ศ. 1980 จนถึง 30 มิถุนายน ค.ศ. 2022

กรอบแนวคิดงานวิจัย (Conceptual framework)



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรม

ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารรวมถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยในครั้งนี้ และนำมาเสนอตามหัวข้อดังต่อไปนี้

#### 2.1 โรคหนังแข็ง (systemic sclerosis)

#### 2.2 โรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง

2.2.1 อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป

2.2.2 อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งจำแนกตาม SSc specific autoantibodies ที่ตรวจพบ

2.2.3 ความสัมพันธ์ด้านเวลาระหว่างการวินิจฉัยโรคมะเร็งและโรคหนังแข็ง

#### 2.1 โรคหนังแข็ง (systemic sclerosis)

##### บทนำ

โรคหนังแข็งเป็นหนึ่งในกลุ่มโรคออโตอิมมูนต่อระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (autoimmune connective tissue disease) อันเป็นสาเหตุให้เกิดพังผืดที่ผิวหนัง (skin fibrosis) จึงทำให้ผิวหนังแข็งและหนาตัวขึ้น<sup>(2)</sup> รวมถึงเกิดพังผืดที่อวัยวะภายในต่างๆ (internal organs) อีกด้วย<sup>(17)</sup> ซึ่งเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดขนาดเล็ก (vasculopathy) การเกิด autoantibody และการสะสมเส้นใยคอลลาเจน (collagen) ที่บริเวณผิวหนังและอวัยวะภายในมากผิดปกติ<sup>(10)</sup> แม้โรคหนังแข็งเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย แต่เป็นโรคที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตเป็นอย่างมาก จึงเป็นโรคที่บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความสำคัญ

##### ระบาดวิทยา

โรคหนังแข็งพบบ่อยในช่วงอายุ 30 ถึง 50 ปี มีอุบัติการณ์ (incidence) การเกิดโรคอยู่ที่ 0.3 ถึง 2.8 ต่อประชากร 1 แสนรายต่อปีและมีความชุก (prevalence) ของโรค 1 ถึง 15 รายต่อประชากร 1 แสนราย พบการเกิดโรคในเพศหญิงมากกว่าเพศชายในอัตราส่วน 3 : 1<sup>(3)</sup> แต่อย่างไรก็ตามพบว่าเพศชายเริ่มมีอาการเร็วกว่าเพศหญิง และผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีผิวสีดำ (blacks) ได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็งที่อายุน้อยกว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีผิวขาว (whites) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ที่มีประวัติโรคหนังแข็งในครอบครัว มีโอกาสการเกิดโรคหนังแข็งสูงถึง 12 เท่าเมื่อเทียบกับประชากรที่ไม่มีประวัติเสี่ยงในครอบครัว<sup>(18)</sup>

## สาเหตุและพยาธิกำเนิด

ปัจจุบันสาเหตุและกลไกที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแข็งยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ในช่วงต้นของการเกิดโรคจะพบ ความผิดปกติของหลอดเลือด (vasculopathy) ทำให้เซลล์บุหลอดเลือดมีการตาย (endothelial cell apoptosis) เกิดขึ้น ซึ่งส่งผลให้เกิดการหลั่งสารอักเสบต่างๆ เช่น cytokines, damage-associated molecular patterns (DAMPs), และ reactive oxygen species (ROS) เป็นต้น สารเหล่านี้จะไปกระตุ้นให้มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันทั้ง innate และ adaptive immunities จากความผิดปกตินี้จะทำให้มีการอักเสบและมีการสร้างออกโตแอนติบอดีต่างๆ กระบวนการที่กล่าวมาทั้งหมดนี้จะนำไปสู่ลักษณะเฉพาะของโรค ได้แก่ การเกิดพังผืด (fibrotic change) ที่ผิวหนังและอวัยวะภายใน<sup>(19, 20)</sup> นอกจากนี้ ยังพบว่ามียาปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลอดเลือดแข็ง ได้แก่ ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม (genetic factors) และปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมและสารเคมี (environment factors) ที่เข้ามามีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งด้วย<sup>(17)</sup> จะขอกล่าวถึงกลไกของพยาธิกำเนิดในรายละเอียด ดังนี้

### 1. ความผิดปกติของหลอดเลือด (vasculopathy)

พบว่าผนังด้านในของหลอดเลือด (endothelium) เป็นตัวการสำคัญของการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือด (vasculopathy) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแข็ง โดยเริ่มจากการตายของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial cell apoptosis) ส่งผลให้หลอดเลือดดังกล่าวมีการหดตัว (vasoconstriction) เกิดภาวะออกซิเจนต่ำ (chronic hypoxia) และมีการสร้าง reactive oxygen species (ROS) ซึ่งทำให้เส้นเลือดฝอย (capillaries) ถูกทำลายไปในที่สุด และยังพบพังผืดที่บริเวณเยื่อผนังชั้นในของหลอดเลือด ทำให้เกิดการหนาตัวของชั้นกล้ามเนื้อ (muscular layer) และเกิดการอุดตันภายในหลอดเลือด (intraluminal thrombosis)<sup>(21)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าการเพิ่มขึ้นของ angiogenic factors เช่น platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelin-1 (ET-1) และ transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) เป็นต้น ที่ทำให้เกิดการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) ที่ผิดปกติไปในโรคหลอดเลือดแข็ง<sup>(22)</sup>

### 2. ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immune event)

จากการที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดดังที่กล่าวข้างต้นแล้วนั้น ความผิดปกตินี้เองจะเป็นตัวหลักในการกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ในช่วงแรกของการเกิดโรคจะพบเซลล์อักเสบต่างๆ เช่น T cells, monocytes, และ macrophages นอกจากนี้ ยังพบ proinflammatory cytokine interleukin (IL)-6 ที่สูงขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแข็ง เซลล์อักเสบต่างๆ เหล่านี้ จะสร้างสารที่ทำให้เกิดพังผืด (fibrogenic factors) หลายตัว เช่น IL-4, IL-13 และ TGF- $\beta$  เป็นต้น

IL-4 และ IL-13 ที่ถูกสร้างขึ้นจาก type 2 helper T (Th2) cells นั้น จะไปกระตุ้นให้เกิด B cells proliferation ซึ่ง Activated B cells นี้มีบทบาทในการทำให้เกิดโรคหนังแข็ง โดย หลัง IL-6 ไปกระตุ้นให้มี M2 Macrophage และ Th2 cells differentiation ซึ่งทำให้เกิดพังผืดที่ผิวหนัง (skin fibrosis) นอกจากนี้ B cells ยังสร้าง adhesion molecules ต่างๆ และ อิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ขึ้นมา<sup>(20)</sup> ซึ่งพบว่าคนไข้โรคหนังแข็งร้อยละ 95 จะมี autoantibodies<sup>(23)</sup>

Autoantibodies จึงเปรียบเสมือนตัวบ่งชี้สำคัญที่ช่วยในการวินิจฉัย และ ช่วยบ่งบอกถึงกลุ่มย่อยของโรคหนังแข็ง (SSc subset) ซึ่งมีการแสดงออกของอาการทางคลินิกที่ต่างกันไป รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1<sup>(24)</sup>

ตาราง 1 แสดง Autoantibodies ในโรคหนังแข็ง ดัดแปลงจาก Benfaremo และคณะ<sup>(24)</sup>

| Antibody: Pattern of ANA staining                         | Target                     | Clinical conditions   |
|---|----------------------------|---|
| Anti-centromere antibody: Discrete speckled staining      | CENP-A, B and C            | Limited subtype of scleroderma, Pulmonary arterial hypertension, peripheral vascular disease                                |
| Anti-SCI-70 (topoisomerase I) antibody: Speckled staining | DNA topoisomerase I        | Diffused subtype of scleroderma, Interstitial lung disease  |
| Anti-RNA polymerase III antibody: Speckled staining       | RNA polymerase III complex | Diffused subtype of scleroderma, rapidly progressive skin thickening, renal crisis, cancer, Gastric antral vascular ectasia |
| Anti-U3 RNP antibody: Nucleolar staining                  | U3 RNP complex             | Interstitial lung disease, Pulmonary arterial hypertension, renal crisis, small bowel disease                               |
| Anti-Th/To antibody: Nucleolar staining                   | RNase P and RNase MRP      | Limited subtype of scleroderma, Interstitial lung disease, Pulmonary arterial hypertension                                  |

ตาราง 1 (ต่อ)

| Antibody: Pattern of ANA staining            | Target  | Clinical conditions  |
|--|---|--|
| Anti-PmScl antibody:<br>Nucleolar staining   | Exosome protein complex (PM-Scl-100, PM-Scl-75) | Scleroderma-myositis overlap   |
| Anti-U1 RNP antibody:<br>Speckled staining   | U1 RNP complex                                  | Inflammatory arthritis, myositis,<br>Pulmonary arterial hypertension<br>(Mixed connective tissue disease:<br>MCTD) |
| Anti-Ku antibody:<br>Speckled staining       | Ku80 and Ku70                                   | Myositis   |
| Anti-RuvBL1/2 antibody:<br>Speckled staining | RuvBL1 and RuvBL2                               | Diffused subtype of scleroderma,<br>myositis   |
| Anti-ANP32A antibody:<br>Not defined         | Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein      | Pulmonary arterial hypertension  |
| Anti-Ro52 antibody:<br>Speckled staining     | TRIM21  | Interstitial lung disease, overlap syndromes   |
| Anti-Nor90 antibody:<br>Nucleolar staining   | Nucleolar transcription factor 1                | Unclear (favorable prognosis?)   |

### 3. การเกิดพังผืด (fibrotic change)

Inflammatory profibrogenic cytokines ที่กล่าวมาข้างต้น โดยเฉพาะ TGF- $\beta$  เป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดพังผืดในโรคหนังแข็งโดยไปกระตุ้นเซลล์ไฟโบรบลาสต์ให้มีการผลิตคอลลาเจน (collagen), อีลาสติน (elastin), และโปรตีนภายนอกเซลล์ (extracellular matrix: ECM) ต่างๆ เช่น fibronectin, laminins, และ tenascin มากผิดปกติ อันนำไปสู่การเกิดโรคหนังแข็ง นอกจากนี้ pro-fibrogenic cytokines ดังกล่าวยังไปลดการตายของเซลล์ myofibroblast (myofibroblast apoptosis) และไปเพิ่มการสลายตัวของ ECM (ECM

degradation) อันนำไปสู่การเกิดพังผืดที่ผิวหนังและอวัยวะภายในต่างๆ จนทำให้เกิดภาวะอวัยวะล้มเหลว (end-organ damage) ในที่สุด

#### 4. ปัจจัยด้านพันธุกรรม (genetic factors)

พบว่าปัจจัยด้านพันธุกรรมมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหนังแข็งจากการศึกษาของ Arnett และคณะ ในปี ค.ศ. 2001 โดยศึกษาในกลุ่มประชากรที่ป่วยเป็นโรคหนังแข็งจำนวนประมาณ 700 คน ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าญาติสายตรง (first-degree relative) ของผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหนังแข็งสูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 13 เท่า<sup>(25)</sup> และต่อมาได้มีการศึกษา genome-wide association ค้นพบว่า human leukocyte antigen (HLA) gene หลายยีนที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหนังแข็ง เช่น HLA DRB1, HLA-DQB1, HLA-DPB1 และ HLA-DAO1 เป็นต้น<sup>(26)</sup>

#### 5. ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม (environment factors)

มีปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมหลายอย่างที่มีรายงานว่าทำให้เกิดโรคหนังแข็ง หรือโรคที่มีลักษณะคล้ายโรคหนังแข็ง (scleroderma-like conditions) ตัวอย่างเช่น ฝุ่นซิลิกา, สารทำละลาย (solvents) เช่น vinyl chloride, toluene, benzene, epoxy resins และยา (drugs) เช่น carbidopa, pentazocine, docetaxel, bleomycin, metaphenylenediamine และ cocaine เป็นต้น<sup>(27)</sup> จากการศึกษาของ Mayes ในปี ค.ศ. 1999 พบผู้ป่วยโรคหนังแข็งในกลุ่มอาชีพทำเหมืองทอง (gold) และถ่านหิน (coal) โดยพบว่าผู้ป่วยชายที่ได้รับการวินิจฉัยโรคปอดจากฝุ่นหิน (silicosis) ที่มีอายุมากกว่า 40 ปี มีแนวโน้มเกิดโรคหนังแข็งมากกว่าผู้ที่ไม่ได้สัมผัสฝุ่นหิน (silica) ถึง 190 เท่า และมีโอกาสมากกว่าผู้ชายที่สัมผัส silica แต่ไม่ได้เป็น silicosis ถึง 50 เท่า<sup>(28)</sup>

การติดเชื้อไวรัส (viral infections) และการติดเชื้ออื่นๆ ได้แก่ Cytomegalovirus (CMV), parvovirus B19, Human Papillomavirus (HPV) และ toxoplasmosis เชื่อว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหนังแข็ง ซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสทำลายหลอดเลือดและเกิดการสร้างเซลล์ไฟโบรบลาสต์ขึ้นมาใหม่ (fibroblast proliferation)<sup>(29)</sup> นอกจากนี้ ยังพบหลักฐานสนับสนุนเหตุผลดังกล่าว โดยจากการศึกษาของ Farina และคณะ ศึกษาถึงการติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) กระตุ้นให้เกิดโรคหนังแข็ง พบว่าการติดเชื้อดังกล่าวเกิดขึ้นบริเวณ mesenchymal, endothelial, และ immune cells ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหนังแข็ง<sup>(30)</sup>



## อาการทางคลินิก

โรคหนังแข็งสามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตาม LeRoy's classification<sup>(31)</sup> ได้แก่

1. **Limited cutaneous systemic sclerosis (lcSSc)** จะพบผิวหนังแข็งบริเวณส่วนปลายต่อข้อศอกและข้อเข่า อาจมีผิวหนังแข็งบริเวณใบหน้าร่วมด้วย ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่พบความผิดปกติที่เกิดจากพังผืดของระบบอวัยวะภายใน (internal organ fibrosis) และมักมีประวัติ Raynaud's phenomenon นำมาก่อนเป็นระยะเวลานาน พบภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension; PAH) ได้บ่อยกว่าและมักตรวจพบ anti-centromere antibody

2. **Diffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc)** จะพบผิวหนังตึงแข็งเหนือต่อข้อศอกและข้อเข่า และอาจพบมีผิวหนังแข็งที่ใบหน้าและลำตัวร่วมด้วย ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการรุนแรงกว่าและพบความผิดปกติที่เกิดจาก internal organ fibrosis ได้บ่อยกว่า โดยมีอาการทางไต, หัวใจ, ข้อ และปอด (interstitial lung disease) Raynaud's phenomenon ในผู้ป่วย dcSSc มักพบนำมาก่อนอาการและอาการแสดงอื่นๆ ไม่นานนัก โดยมักจะพบอาการอื่นๆ ตามมาภายในระยะเวลา 1 ปี และมักตรวจพบ Anti-topoisomerase-1 (Anti-Scl-70)<sup>(31, 32)</sup>

การดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคหนังแข็ง แบ่งเป็น 3 ระยะ คือ

1. **ระยะแรก puffy finger phase หรือ edematous phase** เป็นระยะที่มีผิวหนังบวมอักเสบ โดยอาการบวมเป็นแบบกดไม่บุ๋ม (non-pitting edema) มักเป็นบริเวณมือโดยมีอาการคงอยู่หลายเดือน นอกจากนี้ยังพบอาการคัน (pruritis) ปวดแสบร้อน (burning pain) แดง (erythema) และผิวแห้ง (dry) ร่วมด้วย

2. **ระยะที่สอง fibrotic phase** เป็นระยะที่ผิวหนังเกิดพังผืด (fibrosis) และหนาตัว เริ่มตั้งแต่บริเวณล่างต่อข้อนิ้วมือ metacarpophalangeal (sclerodactyly) และลามขึ้นไปยังบริเวณที่เหนือต่อข้อดังกล่าว เป็นสาเหตุให้เกิดการหดรั้ง (contractures) ทำให้พิสัยการเคลื่อนไหวข้อลดลง รวมถึงมีชั้นไขมันลดลง (lipoatrophy) และไม่มี skin appendages ในบริเวณดังกล่าวด้วย หากพังผืดเกิดขึ้นบริเวณใบหน้าจะทำให้เกิดลักษณะ ช่องปากเล็ก (microstomia) นอกจากนี้ ยังพบบาดแผลที่ผิวหนัง ซึ่งมักเกิดตรงบริเวณที่ง่ายต่อการบาดเจ็บ เช่น ข้อศอก และบริเวณพื้นผิวด้านนอกข้อ (extensor surfaces) สูดทำยอาจพบสีผิวหนังขาว (depigmentation) ร่วมกับสีผิวหนังปกติรอบรูขุมขน ทำให้เห็นลักษณะเป็น "salt-and-pepper-like appearance"



3. ระยะที่สาม skin-softening phase มักเกิดขึ้นหลังจากมีอาการโรคหนังแข็งผ่านไปหลายปี พบว่า ผิวหนังโดยเฉพาะบริเวณลำตัว (trunk) และต้นแขน (upper arms) มีลักษณะนุ่มลงกลายเป็นผิวหนังปกติ

### อาการและอาการแสดงทางผิวหนัง (cutaneous manifestations)

#### 1. Raynaud's phenomenon

พบได้มากกว่าร้อยละ 90 และจัดเป็นอาการแสดงแรกๆ ที่พบในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง เป็นภาวะที่มีการหดตัวชั่วคราวของหลอดเลือดบริเวณนิ้ว (episodic vasospasm) ทำให้สีของผิวหนังมีการเปลี่ยนแปลงแบ่งเป็น 3 ช่วง (triphasic discoloration) เริ่มจากสีขาวซีด (pallor) เกิดจากหลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) ต่อมาเป็นสีน้ำเงินม่วง (purple-blue cyanosis) จากเลือดที่ค้างอยู่ (blood stasis) และสุดท้ายกลับมาเป็นสีแดง จากเลือดที่ไหลกลับมา (reactive hyperemia) โดยส่วนใหญ่ Raynaud's phenomenon มักเกิดขึ้นบริเวณนิ้วมือมากกว่าเท้า แต่อาจพบที่บริเวณอื่นได้ เช่น ลิ้น จมูก และหู เป็นต้น นอกจากนี้พบว่าการสัมผัสความเย็น (cold exposure) และอารมณ์เครียด (emotional stress) เป็นสิ่งกระตุ้นให้อาการดังกล่าวแย่ลง<sup>(33)</sup>

Raynaud's phenomenon พบได้ประมาณร้อยละ 3 - ร้อยละ 5 ของประชากรทั่วไป โดยมักพบในเพศหญิงอายุประมาณ 15 – 30 ปี แต่หากพบ Raynaud's phenomenon ในประชากรที่มีอายุมากกว่า 35 ปี ควรมีการตรวจคัดกรองออโตแอนติบอดีเกี่ยวกับโรคทางออโตอิมมูน นอกจากนี้ยังควรตรวจ nailfold capillaries ด้วย ทั้งนี้หากพบ antinuclear antibody เป็นผลบวก มีความผิดปกติของ nailfold capillaries และมีนิ้วบวม (puffy fingers) ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าระวังการเป็นโรคหนังแข็งต่อไป<sup>(34)</sup>

#### 2. Telangiectasia

หลอดเลือดฝอยขยายตัว (telangiectasia) เกิดจาก postcapillary venules dilatation พบได้บ่อยทั้งใน lcSSc และ dcSSc ประมาณร้อยละ 40 และร้อยละ 70 ตามลำดับ<sup>(35)</sup> หลอดเลือดฝอยขยายตัวจะเป็นรูปร่างรูปร่างสี่เหลี่ยม (matted/square-off telangiectasia) พบได้บ่อยบริเวณใบหน้า ริมฝีปาก และฝ่ามือ

#### 3. Nailfold capillary abnormality

มากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีความผิดปกติของเส้นเลือดฝอยบริเวณ proximal nail fold หากพบจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย<sup>(36)</sup> เมื่อตรวจด้วยกล้อง dermoscope จะพบลักษณะเส้นเลือดฝอยขยายตัว (dilated capillary loops) สลับกับการขาดหายของเส้นเลือดฝอย (capillary drop out) ซึ่งเป็นลักษณะที่พบในโรคหนังแข็ง<sup>(35)</sup>

#### 4. Calcinosis cutis

เกิดจากการสะสมของ insoluble calcium salt ในชั้น dermis และ subcutaneous tissue พบได้ประมาณร้อยละ 10 – 25 ของผู้ป่วยโรคหนังแข็ง<sup>(37)</sup> มักเกิดขึ้นบริเวณแขน ขา (acral part) และบริเวณข้อ (joints)<sup>(1)</sup> มักมีอาการเจ็บ สามารถเกิดบาดแผล (ulcer), การติดเชื้อ หรือการหดรั้งบริเวณข้อ (joint contracture) ตามมาได้<sup>(38)</sup>

Calcinosis cutis มักเกิดในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีการดำเนินโรคนาน (chronic course) และยังพบว่าแ่จะแ่ลงในผู้ป่วยที่เป็นเพศชาย, เป็นโรคหนังแข็งแบบ dcSSc, ผู้ป่วยที่มี interstitial lung disease ร่วมด้วย, มีภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis), และแผลที่นิ้ว (digital ulcer)<sup>(39)</sup>

#### 5. Cutaneous ulcer

พบได้บ่อยในโรคหนังแข็ง โดยอาจพบบริเวณที่เป็น calcinosis cutis หรือบริเวณข้อซึ่งมีแนวโน้มเป็นเรื้อรังเนื่องจากเป็นบริเวณที่ง่ายต่อการได้รับบาดเจ็บ หากไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องอาจมีภาวะแทรกซ้อน เช่น การติดเชื้อที่กระดูก (osteomyelitis) ตามมาได้

#### 6. Digital ulcer และ fingertip pitting scar

พบได้ประมาณร้อยละ 32 ถึงร้อยละ 58 โดยจะในผู้ป่วย dsSSc มากกว่า lcSSc ทั้ง digital ulcer และ fingertip pitting scars เกิดจาก mechanical trauma หรือการขาดเลือด (ischemia) จาก Raynaud's phenomenon หรือเกิดตามหลัง calcinosis cutis ได้ หากไม่ได้รับการรักษา

อาจตามมาด้วยการติดเชื้อของเนื้อเยื่อและกระดูกบริเวณนั้น นอกจากนี้ยังพบว่าแผลบริเวณปลายนิ้วมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคพังผืดปอด (interstitial lung disease) และแสดงถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ค่อยดีอีกด้วย<sup>(39)</sup>

#### 7. Cutaneous sclerosis และ sclerodactyly

ผิวหนังแข็งเป็นอาการแสดงสำคัญ (hallmark sign) ของโรคหนังแข็ง โดยการดำเนินโรคเริ่มจาก edematous phase เป็นเวลาประมาณ 6 ถึง 12 เดือน ต่อมาเป็น fibrotic phase นานประมาณ 1 ถึง 4 ปีหรือมากกว่า และสุดท้ายคือ atrophic phase มักพบความผิดปกติที่ 12 ถึง 18 เดือนหลังจากเริ่มมีอาการหนังแข็ง และมีการดำเนินโรคไปตลอดชีวิต โดยการดำเนินของโรคนั้นมีความแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล นอกจากนี้ พบว่าจะมีอาการของอวัยวะภายในจากโรคหนังแข็งภายใน 5 ปี หลังจากได้รับการวินิจฉัย<sup>(40)</sup>

ผิวหนังแข็งที่เกิดขึ้นบริเวณนิ้วมือทำให้นิ้วค่อยๆ แข็งขึ้นมีลักษณะคล้ายลำเทียน เรียกว่า sclerodactyly หน้าที่แข็งนี้จะยึดติดกับเนื้อเยื่อด้านล่าง หากเป็นมากจะเกิดการดึงรั้งทำให้ข้อนิ้วงอ (flexed position) มีข้อติดเกิดขึ้นได้ รวมถึงอาจทำให้เกิด bone resorption จนมีนิ้วมือและมือผิดรูปแบบ claw-like deformities ในที่สุด นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่มี sclerodactyly, digital pitting scar, และ calcinosis cutis ร่วมกันนั้นส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวันอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(41)</sup>

เมื่อผิวหนังแข็งเกิดขึ้นที่บริเวณใบหน้า จะทำให้มีลักษณะใบหน้าตึงแข็ง (mask-like facies) ริ้วรอยลดลง (rhytides) ปากเล็ก (microstomia) มีร่องตื้นจากจากริมฝีปาก (radial furrowing around the mouth) ริมฝีปากและจมูกบาง (thin lips and nose) จมูกแหลมคล้ายงอยปากนก (beak-shape nose) และที่ลิ้นพบ frenulum ที่แข็งหนาอาจทำให้ขยับลิ้นยาก<sup>(42, 43)</sup> รวมทั้งมีการสูญเสียต่อมเหงื่อและขนทำให้เกิดผิวแห้ง (xerosis) และอาการคัน (pruritus) ร่วมด้วย นอกจากนี้ยังสามารถพบภาวะปากแห้ง (xerostomia) ได้จากการเกิดพังผืดบริเวณต่อมน้ำลาย (salivary glands) พบได้ประมาณ 60% ถึง 70% ของผู้ป่วย<sup>(44, 45)</sup> และพบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งกลุ่ม dsSSc เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma บริเวณลิ้น (tongue) และบริเวณคอหอย (oropharynx) อีกด้วย<sup>(46)</sup>

## 8. ความผิดปกติของสีผิว (dyspigmentation)

พบได้บ่อยบริเวณเหนือกระดูกไหปลาร้า (supraclavicular region) บริเวณเหนือกระดูกสะบัก (suprascapular region) ศีรษะ (scalp) หน้าผาก (forehead) คอ (neck) หลังมือ (dorsal hands) และบริเวณหลังแขน (extensor forearms)<sup>(47)</sup> โดยมีรูปแบบความผิดปกติของสีผิวหลายรูปแบบ ได้แก่

8.1 สีผิวคล้ำขึ้นทั่วร่างกาย (diffuse generalized hyperpigmentation)

8.2 สีผิวผิดปกติแบบ salt and pepper (salt and pepper dyspigmentation) ผู้ป่วยจะมีผื่นสีขาวเฉพาะที่คล้ายโรคต่างขาว (focal depigmentation) ร่วมกับผิวสีเข้มขึ้นรอบรูขุมขน (perifollicular hyperpigmentation) ความผิดปกติของสีผิวแบบนี้มักเกิดขึ้นตรงบริเวณที่ง่ายต่อการบาดเจ็บ (trauma-prone sites) หรือบริเวณหนังแข็ง

8.3 สีผิวคล้ำเป็นเส้นบนทางเดินของหลอดเลือด (streaky hyperpigmentation)

8.4 ผิวสีคล้ำแบบร่างแห (reticulate hyperpigmentation)

## อาการและอาการแสดงทางระบบอื่น (extracutaneous manifestations)

### อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular involvement)

พบว่าความรุนแรงของความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับหัวใจขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการเกิดพังผืดที่กล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial fibrosis) และที่ปอด นอกจากนี้ยังสามารถพบภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) และเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) ได้อีกด้วย<sup>(48)</sup> ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) เช่น ภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ (paroxysmal tachycardia), ภาวะแขนงประสาทของการนำไฟฟ้าในหัวใจผิดปกติ (incomplete หรือ complete right-heart blocks) และเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure)

### อาการทางปอด (pulmonary involvement)

Interstitial lung disease พบได้ร้อยละ 65 ของผู้ป่วยโรคหนังแข็ง โดยมักเป็นแบบ bibasilar pattern ซึ่งสอดคล้องกับอาการในกลุ่ม non-specific interstitial pneumonitis ส่วน pulmonary artery hypertension (PAH) นั้น พบร้อยละ 15 ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคนานและมี anti-centromere antibodies ในเลือด<sup>(1)</sup> อีกทั้ง PAH ยังเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคหนังแข็งอีกด้วย<sup>(49)</sup>

### อาการทางระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal involvement)

มากกว่าร้อยละ 60 ของผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีความผิดปกติเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร โดยพบความผิดปกติของหลอดอาหาร (esophagus) ได้ถึงร้อยละ 80 นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติของกระเพาะอาหาร (stomach) ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่ (small and large intestine) ได้ถึงร้อยละ 40 - 70<sup>(50, 51)</sup>

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหลอดอาหาร มักมาด้วยอาการกลืนเจ็บ (dysphagia) แสบร้อนหน้าอก (heartburn) และคลื่นไส้อาเจียน (nausea and/or vomiting) หากไม่ได้รับการรักษาจะนำไปสู่โรคหลอดอาหารอักเสบ (esophagitis), โรคกระเพาะอาหารตีบแคบ (peptic stricture) หรือโรคกระเพาะอาหารทะลุ (peptic fistulae), แผลในหลอดอาหาร (esophageal ulcer), แผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer), และพบว่าโรคกรดไหลย้อนเรื้อรัง (chronic gastroesophageal reflux) สามารถทำให้เกิด Barrett esophagus ซึ่งอาจจะกลายเป็นโรคมะเร็งหลอดอาหาร (esophageal adenocarcinoma) ได้

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของกระเพาะอาหาร มักมาด้วยแผลในกระเพาะอาหาร และมี delayed gastric emptying time นอกจากนี้ยังสามารถพบภาวะ gastric antral vascular ectasia ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งได้ ซึ่งมักทำให้เกิดเลือดออก (bleeding) หากเป็นรุนแรง<sup>(52)</sup>

ความผิดปกติของลำไส้ (intestines) มีได้หลายรูปแบบ เช่น ลำไส้ขยายตัว (atonic dilation) ลำไส้ตีบตัน (bowel constriction) ท้องเสีย (diarrhea) ท้องผูก (constipation) กลั้นอุจจาระไม่ได้ (fecal incontinence) ความผิดปกติที่กล่าวมานั้นทำให้มีการดูดซึมอาหารที่ผิดปกติ (malabsorption) ไป อันอาจจะนำไปสู่ภาวะขาดสารอาหารรุนแรง (severe malnutrition) ได้

### อาการทางไต (kidney involvement)

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal crisis) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง พบได้ประมาณร้อยละ 5 ถึง 10 โดยผู้ป่วยจะมาด้วยความดันโลหิตสูงเฉียบพลันร่วมกับตรวจพบความผิดปกติต่างๆ ในเลือดดังนี้ serum creatinine เพิ่มขึ้น เกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) หรือมีเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) อีกทั้งยังพบโปรตีนและเลือดในปัสสาวะ (proteinuria and hematuria) ได้อีกด้วย<sup>(53)</sup> ภาวะไตวายเฉียบพลันมักเกิดขึ้นกับผู้ป่วยโรคหนังแข็งในกลุ่ม dcSSc ที่มีการดำเนินโรครุนแรงมากขึ้นและมีระยะเวลาการเป็นโรคน้อยกว่า 4 ปี นอกจากนี้การตรวจพบ anti-RNA polymerase III antibodies เป็นตัวบ่งชี้ถึงความเสี่ยงในการเกิดโรค acute renal crisis อีกด้วย ซึ่งตรวจพบได้ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย<sup>(54)</sup>

### การตรวจวินิจฉัยโรคหนังแข็ง

การตรวจเพื่อให้การวินิจฉัยโรคหนังแข็ง นอกจากอาศัยการซักประวัติ การตรวจร่างกายอย่างละเอียดตามอาการและอาการแสดงที่ได้กล่าวไปข้างต้นแล้วนั้น ยังต้องอาศัยการประเมินสภาวะหนังแข็งโดยใช้ clinical scores การตรวจเส้นเลือดฝอยบริเวณขอบเล็บด้วย capillaroscope การตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา การตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงการตรวจทางเอกซเรย์ร่วมด้วย ดังจะกล่าวรายละเอียดต่อไป

### การประเมินผิวหนังแข็งโดยใช้ clinical score

Modified Rodnan skin score (mRSS) เป็นเครื่องมือที่ดีที่สุดและมีความถูกต้อง (validated tool) ในการประเมินการดำเนินโรคของผิวหนังแข็ง (skin sclerosis) mRSS ประเมินโดยการใช้มือคลำที่ 17 ตำแหน่งของร่างกาย (ดังภาพที่ 1) และให้คะแนน 0 – 3 ดังนี้

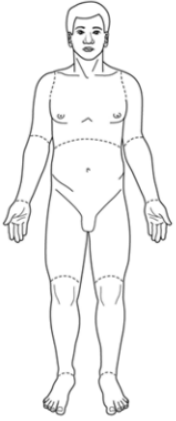
- 0 คือ ผิวหนังปกติ (uninvolved skin)
- 1 คือ ผิวหนังหนาเล็กน้อย (mild thickening)
- 2 คือ ผิวหนังหนานปานกลาง (moderate thickening)
- 3 คือ ผิวหนังหนามาก (severe thickening)

จากนั้นรวมคะแนนทั้งหมดเป็น total skin score ถึงแม้ว่าการประเมินสภาวะหนังแข็งด้วย mRSS จะเป็นวิธีที่ง่าย แต่ต้องอาศัยความชำนาญของผู้ประเมินเช่นกัน<sup>(55)</sup>

ความหนาของผิวหนังเป็นตัวบ่งชี้ถึงสถานะและความรุนแรงของโรค (disease activity and severity) โดยพบว่าผิวหนังที่หนาจะมีความสัมพันธ์กับโรคหนังแข็งที่เกี่ยวข้องอวัยวะภายใน (internal organ involvement) มากขึ้น รวมถึง functional impairment ของอวัยวะนั้นด้วย<sup>(56)</sup>

### Modified Rodnan Skin Score (MRSS) Document

Subject ID: \_\_\_\_\_  
Date of Examination: \_\_\_\_\_

|                 | Right                      |                            |                            |                            | Left                       |                            |                            |                            |                            |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|   | Fingers                    | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
|   | Hands                      | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
|   | Forearms                   | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
|   | Upper Arms                 | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
|   | Face                       |                            |                            | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |                            |                            |
|   | Anterior Chest             |                            |                            | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |                            |                            |
|   | Abdomen                    |                            |                            | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |                            |                            |
|   | Thighs                     | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
|   | Legs                       | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
| Feet  | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |                            |
| Column Totals   |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
| <b>Total:</b>   |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
| Key: 0 – No Thickening    1 – Mild Thickening    2 – Moderate Thickening    3 – Severe Thickening |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
| <b>Notes:</b>   |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |                            |

Examiner:

Printed Name: \_\_\_\_\_  
Signature: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

ภาพประกอบ 1 แสดง modified Rodnan skin score (mRSS)<sup>(57)</sup>

### Nailfold capillaroscopy

Capillaroscopy เป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินเส้นเลือดฝอยบริเวณ nailfold ซึ่งใช้ช่วยแยกแยะระหว่าง primary Raynaud's phenomenon กับโรคหนังแข็ง (systemic sclerosis) เป็นการตรวจที่ non-invasive ทำได้โดยใช้เครื่องมือต่างๆ เช่น nail fold videocapillaroscope, stereomicroscope หรือ dermatoscope<sup>(58)</sup> โดยลักษณะที่พบในโรคหนังแข็ง ได้แก่ หลอดเลือดฝอยขยายตัว (enlarged capillaries) ร่วมกับบริเวณที่ไม่พบหลอดเลือด (avascularity) และจุดเลือดออกขนาดเล็ก (microhaemorrhages)<sup>(59)</sup>



## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

### การตรวจหาอโตแอนติบอดี (autoantibody testing)

การตรวจหา autoantibodies ของ nuclear antigen ถือเป็นหนึ่งในตัวบ่งชี้ที่สำคัญ (hallmark) ของโรคหนังแข็ง สามารถช่วยในการวินิจฉัยและช่วยบ่งถึงพยากรณ์โรคได้โดย antinuclear antibodies (ANA) ให้ผลบวก (>1:160) ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งสูงถึงร้อยละ 95<sup>(60)</sup> จากการศึกษาของ Mierau และคณะ ในปี ค.ศ. 2011 ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างอโตแอนติบอดีที่มีความเกี่ยวข้องกับลักษณะอาการของโรคหนังแข็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งทั้งหมดจำนวน 863 ราย พบว่าร้อยละ 94.2 ของผู้ป่วยโรคหนังแข็งทั้งหมดตรวจพบ ANA อีกทั้งยังพบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ ANA และมีอโตแอนติบอดีที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคหนังแข็ง (SSc-associated antibody) จำนวน 679 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 96.4 มีแอนติบอดีต่อแอนติเจน 5 ชนิด ได้แก่ centromere, topoisomerase I, PM-Scl, U1-RNP และ RNAP โดยการตรวจพบ ANA แต่ละชนิดจะมีส่วนช่วยในการวินิจฉัย แยกกลุ่มย่อยของโรคหนังแข็งและบอกถึงพยากรณ์ของโรคหนังแข็งได้<sup>(60)</sup> ดังตารางที่ 2<sup>(1)</sup>

ตาราง 2 แสดง Autoantibodies ที่ตรวจพบในผู้ป่วยโรคหนังแข็งดัดแปลงจาก Knobler และคณะ<sup>(1)</sup>

| Autoantibodies  | Clinical conditions                         |
|---|---|
| <b>SSc-specific antibodies</b>                            |   |
| - RNA polymerase III                                      | Paraneoplastic, renal crisis, skin fibrosis |
| - Topoisomerase-1 (Scl-70)                                | Digital ulcerations, ILD, skin fibrosis     |
| - Anti-centromere antibody                                | PAH   |
| - PM/Scl (exosomal ribonucleoprotein)                     | Myositis, ILD                               |
| - Uridine-rich small nuclear ribonucleoprotein (U1-snRNP) | Joint involvement                           |
| <b>SSc-associated antibodies</b>                          |   |
| - Ro, La (extractable nuclear antigens)                   | Parotitis (Sjogren's syndrome)              |
| - Mitochondrial antigen M2                                | Primary biliary cirrhosis                   |
| - Cyclic citrullinated peptide (CCP)                      | Arthritis                                   |
| - Fc portion of IgG (rheumatoid factor)                   | Arthritis                                   |

Abbreviations: ILD: Interstitial lung disease, PAH: Pulmonary arterial hypertension

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการตามอวัยวะที่เกี่ยวข้อง (organ-oriented diagnostic workup)

หากได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหนึ่งแล้วแนะนำให้ตรวจติดตามอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง (annual workup) ไปตลอดชีวิต เนื่องจากโรคหนึ่งซึ่งเป็นโรคที่มีระยะการดำเนินโรคยาวนาน (chronic nature of the disease) โดยผู้ป่วยควรได้รับการตรวจร่างกายอย่างละเอียด การประเมิน mRSS และการตรวจตามระบบที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคหนึ่งซึ่ง ได้แก่ การตรวจสมรรถภาพของปอด (pulmonary function test) โดยประเมินความสามารถการซึมผ่านคาร์บอนมอนอกไซด์ (Diffusing capacity for carbon monoxide: DLCO), การตรวจวัดความดันโลหิต, การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography) และอัลตราซาวด์หัวใจ (echocardiography), การตรวจเลือดเพื่อตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC), ตรวจการทำงานของตับ (liver function tests), ประเมินเม็ดเลือดแดงวัดการอักเสบจากค่า erythrocyte sedimentation rate; ESR หรือ C-reactive protein; CRP, ประเมินค่าครีอะตินิน (Creatinine) และยูเรีย (urea) และตรวจหาโปรตีนในปัสสาวะ<sup>(1)</sup> สรุปรายละเอียดการตรวจวินิจฉัยตามระบบดังแสดงในตารางที่ 3

ตาราง 3 แสดงการตรวจวินิจฉัยจำเพาะตามระบบอวัยวะที่เกี่ยวข้อง (organ-oriented diagnostic workup) ดัดแปลงจาก Knobler และคณะ<sup>(1)</sup>

| Systemic Involvement | Diagnostic workup   |
|----------------------|---|
| General              | Medical history†, physical examination†, autoantibody examination, CBC†, CRP/ESR †, clinical chemistry† |
| Skin                 | X-ray for calcinosis cutis, Modified Rodnan skin score†   |
| Musculoskeletal      | Clinical examination, CK, anti-CCP, RF; MRI and muscle biopsy for myositis                              |
| Gastrointestinal     | Endoscopy of upper gastrointestinal tract   |



ตาราง 3 (ต่อ)

| Systemic Involvement | Diagnostic workup   |
|----------------------|---|
| Lung                 | Pulmonary function with body plethysmography (FVC, DLCO/SB) †, High-resolution CT                           |
| Heart                | Electrocardiogram†, echocardiogram†   |
| Kidneys              | Serum creatinine†, urinary protein†, Blood pressure† (In high-risk patients, self-monitoring is suggested‡) |

Abbreviations: Anti-CCP; antibodies targeting cyclic citrullinated peptide, CBC; complete blood count, CK; creatine kinase, CRP; C-reactive protein, CT; computed tomography, DLCO/SB; diffusing capacity of lung for carbon monoxide per single breath method, ESR; erythrocyte sedimentation rate, FVC; forced vital capacity, MRI; magnetic resonance imaging, RF; rheumatoid factor

†annual diagnostic examination is suggested.

‡ For instance, patients who have tested positive for RNA polymerase III antibodies.

### การวินิจฉัย

โรคหนังแข็งเป็นโรคที่มีอาการและระยะเวลาการดำเนินโรคที่หลากหลาย<sup>(1)</sup> จึงมีการสร้างและพัฒนาเกณฑ์การวินิจฉัยโรคหนังแข็ง เพื่อให้สามารถตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยโรคหนังแข็งได้อย่างครอบคลุม โดยปัจจุบันใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโรคหนังแข็งตาม American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR) ปี ค.ศ. 2013 โดยให้การวินิจฉัยโรคหนังแข็งเมื่อคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9 คะแนน รายละเอียดดังตารางที่ 4<sup>(61)</sup>

ตาราง 4 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยโรคหนังแข็งตาม ACR-EULAR Criteria 2013 ดัดแปลงจาก Hoogen และคณะ<sup>(61)</sup>

| Items  | Sub-items   | Weight / Score |
|--|---|----------------|
| There is thickening of the skin on the fingers of both hands, which extends proximal to the MCP joints. (sufficient criterion) | -   | 9              |
| Skin thickening of the digits (Consider only the highest score)  | - Puffy fingers<br>- Sclerodactyly of the fingers (distal to the MCP joints but proximal to the PIP joints) | 2<br>4         |
| Fingertip lesions (Consider only the highest score)  | - Ulcers at digital tip<br>- Pitting scars present at the fingertip.  | 2<br>3         |
| Telangiectasia   | -   | 2              |
| Abnormal nailfold capillaries  | -   | 2              |
| Pulmonary arterial hypertension (PAH) and/or interstitial lung disease (ILD) (The highest score is 2)                          | - PAH<br>- ILD  | 2<br>2         |
| Raynaud's phenomenon   | -   | 3              |
| SSc-related autoantibodies (The highest score is 3)  | - ACA<br>- Anti-ScI-70 antibody<br>- Anti-RNAPIII antibody  | 3              |

Abbreviations: ACA; Anticentromere antibody, Anti-ScI-70 antibody; anti-topoisomerase I antibody, Anti-RNAPIII; Anti-RNA polymerase III antibody, ILD: Interstitial

lung disease, MCP; metacarpophalangeal, PAH: Pulmonary arterial hypertension, PIP; proximal interphalangeal, SSc; systemic sclerosis

\* These criteria are suitable for all patients who are considered for participation in a systemic sclerosis study. The criteria do not apply to people who have skin thickening that does not affect the fingers, or to patients who have a scleroderma-like disorder that can better explain their manifestations. Such as generalized morphea, erythromyalgia, nephrogenic sclerosing fibrosis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, graft-versus-host disease, porphyria, lichen sclerosis, eosinophilic fasciitis or stiff hand syndrome.

†The overall score is calculated by summing the highest weight (scoring) in each category. Patients who have a total score of 9 or higher are considered as having definite systemic sclerosis.

### การวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยแยกโรคหนังแข็ง (systemic sclerosis) อาศัยการพิจารณาจากอาการทางผิวหนัง (skin manifestations) ลักษณะของหลอดเลือด (vascular features) และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับอวัยวะต่างๆ (organ-based complications)<sup>(62)</sup> ซึ่งจะช่วยวินิจฉัยแยกโรคหนังแข็งออกจากโรคอื่นๆ ได้แก่ Morphoea, sclerodermiform genodermatoses, Shulman syndrome, acrodermatitis chronica atrophicans, porphyria cutanea tarda, graft-versus-host disease, scleredema diabetorum, scleroderma diabeticorum, lichen myxedematosus และโรคที่มีลักษณะคล้ายโรคหนังแข็ง (scleroderma-like syndromes) ที่พบได้ในโรคมะเร็ง

### พยากรณ์โรค

โรคหนังแข็งมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (poor prognosis) และพบว่าโรคหนังแข็งกลุ่ม dcSSC มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่ม lcSSC<sup>(63)</sup> สาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของระบบหัวใจและปอด (cardiopulmonary involvement) ที่เกิดขึ้นในโรคหนังแข็ง ได้แก่ โรคพังผืดปอด (ILD) และภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (PAH) โดยมีอัตราการรอดชีวิตหลังจากวินิจฉัยโรคที่ 5 ปี และที่ 10 ปี อยู่ที่ร้อยละ 74.9 และร้อยละ 62.5 ตามลำดับ<sup>(63-65)</sup>

อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหนังแข็งค่อนข้างมีความหลากหลายตามลักษณะกลุ่มอาการของผู้ป่วยและความผิดปกติของอวัยวะภายในที่ได้รับผลกระทบ โดยพบอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival rate) ประมาณร้อยละ 85 และอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี (10-year survival rate) ต่ำกว่าร้อยละ 70<sup>(3, 66)</sup>

### แนวทางการรักษา

แนวทางการรักษาโรคหนังแข็งมีการปรับเปลี่ยนไปตามแต่ละบุคคล โดยพิจารณาจากกลุ่มย่อยของโรค (SSc subset) ของโรค ความรุนแรงของโรค (disease activity) และอวัยวะที่ได้รับผลกระทบ (organ involvement)

#### การรักษาระบบผิวหนัง (therapy for skin involvement)

##### 1. Raynaud's phenomenon

หลักการสำคัญของการรักษาคือการหลีกเลี่ยงความเย็น (cold avoidance) และอาจใช้วิธีอื่นร่วมด้วย เช่น การสวมถุงมือ ถุงเท้า รวมถึงการใช้อ่างพาราฟิน (paraffin bath) และการทำกายภาพบำบัด (physical therapy) และควรหยุดสูบบุหรี่<sup>(1)</sup>

##### การรักษาด้วยยา

- ยากลุ่ม calcium antagonists เช่น nifedipine หรือ amlodipine พบว่าเป็นยาแนะนำลำดับแรก (first-line therapy) ที่ให้ใช้ในการรักษา Raynaud's phenomenon การศึกษาของ Thompson และคณะ ในปี ค.ศ. 2001 ได้ศึกษารวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยากลุ่ม calcium antagonists ที่ใช้ในการรักษา Raynaud's phenomenon ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง พบว่ายากลุ่มนี้ช่วยลดความรุนแรงและความถี่ในการเกิด Raynaud's phenomenon ได้<sup>(67)</sup>

- ยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors เช่น fluoxetine มีรายงานว่าได้ผลดีในผู้ป่วยบางราย

- ยา iloprost ขนาด 0.5-2 ng/kg/min ให้ทางหลอดเลือดดำนาน 3-6 ชั่วโมง อย่างน้อย 5 วันติดกัน (ให้ได้สูงสุด 14 วัน) ระยะเวลาห่างทุก 1 เดือน ผลข้างเคียงของยา ได้แก่ ปวดศีรษะ (headache) หน้าแดง (flushing) และความดันโลหิตต่ำ (hypotension)

##### การรักษาด้วยวิธีอื่น

- กรณีเป็นรุนแรงหรือดื้อต่อการรักษา (severe or refractory Raynaud's phenomenon) อาจพิจารณาทำ digital (palmar) sympathectomy และหรือการฉีดโบทูลินัมทอกซิน (with or without botulinum toxin injection)<sup>(68)</sup>

## 2. แผลที่นิ้ว (digital ulcers)

ควรหลีกเลี่ยงการสัมผัสความเย็น หยุดสูบบุหรี่และหลีกเลี่ยงการรักษาด้วยยากลุ่ม beta-blocker หากมีการติดเชื้อ (infection) ควรรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ (antibiotic) เพื่อป้องกันการเกิดโรคกระดูกอักเสบติดเชื้อ (osteomyelitis) ซึ่งอาจจะนำไปสู่ amputation ได้<sup>(69)</sup> และควรให้ยาแก้ปวดที่เพียงพอเพื่อป้องกันการปวดกระตุ้นให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) นอกจากนี้ยังมียากลุ่ม PDE-5 inhibitors ซึ่งเป็นยาที่ช่วยให้การหายของแผลดีขึ้น<sup>(70)</sup> แนะนำให้ใช้กับบาดแผลที่กำลังเป็นแผลที่นิ้ว (active digital ulcers)<sup>(1)</sup>

กรณีเป็นรุนแรงหรือดื้อต่อการรักษา (severe or refractory digital ulcers) อาจพิจารณาทำ digital palmar sympathectomy และหรือการฉีดโบทูลินัมทอกซิน (botulinum toxin injection)<sup>(68)</sup>

## 3. ผิวหนังแข็ง (skin fibrosis)

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษามาตรฐานสำหรับการรักษาผิวหนังแข็งสำหรับผู้ป่วยที่เป็นไม่รุนแรง (mild form of fibrosis) แนะนำให้ป้องกันผิวหนังจากความเย็นและการบาดเจ็บ การทาครีมเพิ่มความชุ่มชื้น (moisturizing cream) การออกกำลังกายรวมถึงการทำกายภาพบำบัด (physical therapy) เพื่อป้องกันการหดรั้ง (contractures) และเพิ่มการระบายน้ำเหลือง (lymph drainage)<sup>(1)</sup> นอกจากนี้

การรักษาผิวหนังแข็งด้วยยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ยา methotrexate, mycophenolate mofetil, และ cyclophosphamide มีรายละเอียดดังนี้

- **Methotrexate** เป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวแรก (first-line therapy) สำหรับผิวหนังแข็งที่มีการลุกลาม (progressive skin fibrosis) ขนาดแนะนำคือ 10–15 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ให้เป็นระยะเวลานาน 6–12 เดือน มีการศึกษาพบว่า methotrexate สามารถช่วยลดการเกิดพังผืดบริเวณผิวหนังได้ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคหนังแข็งในกลุ่ม dcSSc ระยะต้น<sup>(71)</sup> มีการศึกษาพบว่า Methotrexate สามารถช่วยลดการเกิดพังผืดบริเวณผิวหนังได้ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคหนังแข็งในกลุ่ม dcSSc ระยะต้น<sup>(72)</sup>

- **Mycophenolate mofetil (MMF)** EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) แนะนำให้ใช้ MMF เป็นลำดับที่สอง (second-line therapy) รองจาก methotrexate ขนาดแนะนำคือ 1–2 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12 เดือน<sup>(71)</sup>

- **Cyclophosphamide** แนะนำให้ใช้กรณีรักษาด้วย methotrexate และ MMF แล้วไม่ได้ผล เนื่องจากยา cyclophosphamide มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก

ยา glucocorticoids ในรูปแบบ systemic therapy ไม่มีบทบาทต่อการรักษา skin fibrosis ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง อีกทั้งยังพบว่ายา glucocorticoids ขนาดมากกว่า 15 มิลลิกรัม เพิ่มอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวาย (renal crisis)<sup>(54)</sup>

นอกจากนี้ยังมีวิธีการรักษาแบบอื่นๆ ซึ่งอาจนำมาใช้ร่วมกันได้ เช่น การฉายแสง ultraviolet A1 ที่ผิวหนังสามารถช่วยยับยั้งกระบวนการอักเสบและการเกิดพังผืดที่ผิวหนังได้<sup>(73)</sup> การรักษาด้วยวิธี photopheresis หรือ extracorporeal photochemotherapy ตามแนวทางการรักษาของ European Dermatology Forum ปี ค.ศ. 2014 แนะนำให้ใช้เป็นการรักษาลำดับที่สอง (second-line therapy) ในการรักษาผิวหนังแข็งหรือสามารถใช้ adjuvant therapy ร่วมกับการรักษาอื่นๆ ได้ การรักษาด้วยวิธีดังกล่าวแนะนำให้ใช้ในช่วงต้นของการดำเนินโรค (early progressive disease) โดยเฉพาะในรายที่เป็นมานานน้อยกว่า 2 ปี

ตามคำแนะนำของ EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) พบว่า ยา Mycophenolate mofetil (MMF) จัดเป็นยาขนานที่สอง (second-line therapy) รองจาก Methotrexate ขนาดแนะนำคือ 1–2 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12 เดือน<sup>(71)</sup>

Cyclophosphamide แนะนำให้ใช้ได้ใช้กรณีรักษาด้วย Methotrexate และ MMF ล้มเหลว เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียง นอกจากนี้พบว่ายา glucocorticoids ในรูปแบบ systemic therapy ไม่มีบทบาทต่อการรักษา skin fibrosis ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง อีกทั้งยังพบว่ายา glucocorticoids ขนาดมากกว่า 15 มิลลิกรัม เพิ่มอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวาย (renal crisis)<sup>(54)</sup>

#### 4. Calcinosis cutis

การมีผลึกแคลเซียมอาจส่งผลต่อระบบไหลเวียนเลือด สามารถแก้ไขได้ด้วยการผ่าตัดออก (surgical excision) หรือใช้ carbon dioxide laser โดยพบว่าวิธีการรักษาด้วย surgical excision เป็นทางเลือกที่ดีที่สุดสำหรับกรณีที่ล้มเหลวต่อการรักษาแบบประคับประคอง แต่อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีการดังกล่าวควรพิจารณาทำในกรณีรอยโรคเกิดขึ้นหลายตำแหน่ง (discrete lesions) หรือมีอาการจากรอยโรค เช่น อาการปวดรุนแรง (severe pain) เป็นต้น<sup>(74)</sup>

#### 5. หลอดเลือดฝอยขยายตัว (Telangiectasis)

การรักษาหลักในการกำจัดหลอดเลือดฝอยขยายตัว ได้แก่ การใช้เลเซอร์ เช่น potassium titanyl phosphate หรือ flashlamp pulsed dye laser เป็นต้น หรือรักษาด้วย intense pulsed light therapy (IPL)<sup>(75, 76)</sup>

## การรักษาตามระบบต่างๆ

### 1. การรักษาอาการทางปอด (pulmonary involvement)

พบว่ายา cyclophosphamide เป็นยาที่สามารถใช้รักษาโรคพังผืดปอด (lung fibrosis) รวมถึงการรักษาด้วยวิธี autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) ซึ่งช่วยทำให้การทำงานของปอด (lung function) และพังผืดผิวหนัง (skin fibrosis) ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการทำ transplantation ควรพิจารณาเป็นรายๆ เนื่องจากพบว่าในช่วง 1 ปีแรกหลังการทำ transplantation พบอัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

ภาวะ PAH สามารถรักษาได้ด้วยยากลุ่ม endothelin receptor antagonist เช่น bosentan และ ambrisentan หรือยากลุ่ม phosphodiesterase 5 inhibitor เช่น sildenafil และ tadalafil

### 2. การรักษาอาการทางระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal involvement)

การรักษามาตรฐานสำหรับภาวะกรดไหลย้อน (gastrointestinal reflux disease) และการป้องกันการเกิดแผลหรือการตีบที่หลอดอาหาร (esophageal ulcers and strictures) ได้แก่ ยากลุ่ม proton pump inhibitors สำหรับยาขนานที่สอง (Second-line therapy) ได้แก่ histamine receptor (H2)-blockers และ antacids

ภาวะ gastric antral venous ectasia และ telangiectasia สามารถรักษาด้วยวิธีการ endoscopic coagulation

อาการกลืนเจ็บ (dysphagia) สามารถให้ยาในกลุ่ม prokinetic dopamine agonists เช่น metoclopramide, octreotide เป็นต้น

อาการท้องเสีย (diarrhea) หรือ ท้องผูก (constipation) สามารถรักษาตามอาการ โดยให้ยาหยุดถ่าย (Anti-diarrhea agents) เช่น loperamide หรือยาระบาย (laxatives) ตามลำดับ

กรณีน้ำหนักตัวลดมากและไม่สามารถรับประทานอาหารทางปากได้ปกติ พิจารณาให้สารอาหารทางเส้นเลือด (Parenteral nutrition)

### 3. การรักษาไตที่ได้รับผลกระทบ (therapy for renal involvement)

การรักษาด้วยยากลุ่ม ACE inhibitors เป็นการรักษาที่ให้ผลดี และอาจให้ยากลุ่ม ACE inhibitors ร่วมกับยาลดความดันโลหิตตัวอื่นในกรณีที่ไม่สามารถลดความดันโลหิตได้ (refractory hypertension)<sup>(1)</sup>



## 2.2 โรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง

### 2.2.1 อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป

ปัจจุบันมีหลักฐานจากงานวิจัยต่างๆ มากมายสนับสนุนว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่นๆ จากการศึกษา nationwide population-based cohort study ในประเทศเดนมาร์ก ติดตามผู้ป่วยโรคหนังแข็งจำนวน 16,003 person-years พบว่า standardized incidence ratio (SIR) ของการเกิดมะเร็ง เท่ากับ 1.5 (95% CI 1.3-1.7)<sup>(14)</sup> โดยมะเร็งชนิด solid tumors เช่น มะเร็งเต้านม (breast cancer), มะเร็งปอด (lung cancer) และมะเร็งหลอดอาหาร (esophageal cancer) มากกว่า lymphoproliferative disorders<sup>(7)</sup> ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kuo และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยชาวไต้หวันที่เป็นโรคหนังแข็ง ระหว่างปี ค.ศ. 1996 ถึง ค.ศ. 2008 จำนวน 2,053 ราย พบอุบัติการณ์ของมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งจำนวน 6.9 ต่อประชากร 1,000 คนต่อปี และยังพบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งสูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 1.63 เท่า (SIR 1.63 [95% CI 1.31-2.01])<sup>(77)</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาของ Morrisroe และคณะ ในปี ค.ศ. 2019 ได้รายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งชาวออสเตรเลียจำนวน 1,727 ราย อยู่ที่ 2.15 เท่า ของประชากรทั่วไป (SIR 2.15 [95%CI 1.84-2.49]) และยังพบว่าโรคพังผืดปอดในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดถึง 2.83 เท่า (OR 2.83,  $p = 0.031$ )<sup>(78)</sup> อีกหนึ่งการศึกษาในผู้ป่วยโรคหนังแข็งชาวออสเตรเลียจำนวน 90 ราย ให้ผลการศึกษาไปในทางเดียวกัน อุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งสูงกว่าประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ (SIR=1.99 [95% CI 1.46-2.65]) โดยเฉพาะมะเร็งปอด (SIR=5.9 [95% CI 3.05 - 10.31])<sup>(5)</sup>

ทั้งนี้ เชื่อว่าการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง อาจมีกลไกการเกิดโรคหลายอย่างที่มีรายงานได้แก่

1. เกิดกระบวนการ DNA damage บริเวณเซลล์ mesenchymal (mesenchymal cell) และเซลล์เยื่อข้างเคียง (adjacent epithelial cell) โดยถูกกระตุ้นจาก reactive oxygen species (ROS)<sup>(79, 80)</sup>

2. เกิดจากการแตกหักของโครโมโซม (chromosome breakage) ในอัตราที่เพิ่มขึ้นทั้งภายในเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast)<sup>(80)</sup> และเซลล์ลิมโฟไซต์ (lymphocytes) ทำให้เซลล์ดังกล่าวปลดปล่อย hydrogen peroxide ซึ่งสามารถกระจายตัวผ่านเยื่อ (membranes) และส่งผลให้เกิด DNA damage โดยตรง<sup>(81)</sup>



3. เซลล์ mesenchymal (mesenchymal cell) ได้รับการสัมผัส ROS อย่างต่อเนื่อง ทำให้เกิดการชราภาพของเซลล์ นำไปสู่กระบวนการยับยั้งการแบ่งตัวและการเปลี่ยนแปลงของเซลล์<sup>(82)</sup> โดยพบว่าเซลล์เยื่อ (epithelial cell) ที่อยู่บริเวณใกล้เคียงกับ ROS-activated fibroblast อาจเกิดการตายของเซลล์ (apoptosis) หรือเกิดการเปลี่ยนแปลงสภาพเป็นรูปแบบใหม่ (new phenotypes) นำไปสู่การกระตุ้นกระบวนการเกิดมะเร็ง<sup>(83)</sup>

4. อื่นๆ ได้แก่ ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immune surveillance) และความผิดปกติในการกำจัดสารก่อมะเร็ง (carcinogens) ทำให้เกิดมะเร็งง่ายมากยิ่งขึ้น รวมถึงเกี่ยวข้องกับการหลั่งสาร cytokines ที่มากผิดปกติ เช่น TGF- $\beta$  ความผิดปกติของการสร้างหลอดเลือดใหม่หรือการซ่อมแซมหลอดเลือด (defective vasculogenesis and vascular repair) และออโตแอนติบอดี (autoantibodies) ต่างๆ

อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษารายงานว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเต้านม<sup>(7, 8, 84)</sup> และมะเร็งปอดในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งไม่ต่างจากประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (SIR 1.23 [95%CI 0.66 – 1.22])<sup>(85)</sup>

### 2.2.2 ความสัมพันธ์ระหว่าง SSc-specific autoantibodies กับมะเร็งที่ตรวจพบในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็ง

ออโตแอนติบอดีที่ตรวจพบในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็ง เช่น Anti-Scl-70, ACA, และ Anti-RNAP III นั้น นอกจากจะเป็นตัวช่วยในการวินิจฉัยรวมถึงบ่งบอกถึงระบบอวัยวะภายในที่เกี่ยวข้องแล้ว ยังมีหลายการศึกษาที่รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่าง SSc-specific autoantibodies กับมะเร็งที่พบในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็ง โดยพบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่ตรวจพบ Anti-Scl-70 ร่วมกับการมีโรคพังผืดปอด (lung fibrosis) นั้นจะพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอด (lung cancer) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(9)</sup>

การศึกษาของ Carbonell และคณะ ได้ทำการศึกษาข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006 ถึงปี ค.ศ. 2018 ในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งชาวสเปนจำนวน 1,930 ราย ได้ศึกษาเปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่ไม่พบมะเร็งร่วมด้วยกับผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่เป็นมะเร็งพบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่เป็นมะเร็งร่วมด้วยจะพบ Anti-Scl-70 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่ไม่พบมะเร็ง โดยตรวจพบ Anti-Scl-70 ร้อยละ 13.4 และร้อยละ 7.0 ตามลำดับ ซึ่งต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.024$ ) และการตรวจพบ Anti-Scl-70 เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งต่อการเกิดมะเร็งปอดในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็ง (OR 2.61 [95% CI 1.00-6.79],  $p = 0.049$ )<sup>(86)</sup>

การศึกษาหลายการศึกษา พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มี Anti-Sci-70 ร่วมด้วย จะพบความผิดปกติจากการตรวจ pap smear (atypical cytological findings) มากกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบ Anti-Sci-70<sup>(87)</sup> ในปี ค.ศ. 2009 Bernatsky และคณะ ศึกษาถึงความชุกของความผิดปกติของผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยวิธี pap test ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่เริ่มมีอาการที่อายุน้อยกว่า 50 ปี จำนวน 320 ราย พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีความชุกของความผิดปกติของผลการตรวจ pap test อยู่ที่ 25.4% (95% CI 20.9, 30.4%) ซึ่งสูงกว่าประชากรทั่วไปที่มีความชุกอยู่ที่ 13.8% (95% CI 11.6, 16.4%) โดยความชุกดังกล่าวเกิดขึ้นในกลุ่ม diffuse SSc (31.7%) มากกว่ากลุ่ม limited disease (20.7%) อีกทั้งยังพบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งกลุ่ม diffuse SSc มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดความผิดปกติของผลการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยวิธี pap test อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio (OR) 1.87 [95% CI 1.01, 3.47])<sup>(88)</sup>

นอกจากความสัมพันธ์ระหว่าง Anti-Sci-70 กับการเกิดมะเร็งปอด และความผิดปกติของการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกที่กล่าวไปข้างต้นแล้วนั้น ยังมีรายงานความสัมพันธ์ระหว่าง Anti-Sci-70 กับมะเร็งอื่นๆ อีก ตัวอย่างเช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) และมะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปยังสมอง (metastatic brain cancer) และพบว่า Anti-Sci-70 จะถูกตรวจพบก่อนการวินิจฉัยโรคมะเร็ง<sup>(89)</sup> ซึ่งการตรวจพบ Anti-Sci-70 นี้ อาจจะเป็น marker หนึ่งซึ่งช่วยบ่งบอกว่าควรตรวจคัดกรองมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง ในทางกลับกัน บางการศึกษา รายงานว่า Anti-Sci-70 ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่เป็นมะเร็งและผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ไม่เป็นโรคมะเร็งนั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ<sup>(5, 90)</sup>

Anti-RNAP III เป็นอโตแอนติบอดีอีกชนิดหนึ่งที่มีรายงานความสัมพันธ์กับการตรวจพบมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่เพิ่มขึ้น<sup>(91, 92)</sup> การศึกษาผู้ป่วยโรคหนังแข็งจำนวน 4,986 ราย ใน European League Against Rheumatism Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) 13 แห่ง พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่เป็นมะเร็งร่วมด้วยตรวจพบ anti-RNAP III เป็นผลบวกร้อยละ 17.7 ในขณะที่ผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ไม่พบโรคมะเร็งตรวจพบ anti-RNAP III เป็นผลบวกเพียงร้อยละ 9.9 และการตรวจพบ anti-RNAP III ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งนั้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งภายในระยะเวลา 2 ปี หลังจากเริ่มมีอาการของโรคหนังแข็งอีกด้วย (odds ratio 5.08)<sup>(93, 94)</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาของ Watad และคณะ ศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง พบว่า anti-RNAP III มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งทั้งก่อนและหลังการวินิจฉัยโรคหนังแข็งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HZ 1.94 [95% CI 1.00-3.73], p=0.0488)<sup>(95)</sup>

ในปี ค.ศ. 2019 Morrisroe และคณะ รายงานว่าการตรวจพบ anti-RNAP III มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านมภายในระยะเวลา 5 ปี หลังได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคน้ำหนักโดยมี odds ratio อยู่ที่ 4.28 ( $P = 0.018$ )<sup>(78)</sup> และมีการศึกษาที่พบว่า anti-RNAP III อาจจะเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งในช่องปาก (oral cavity cancer) อีกด้วย<sup>(96)</sup> ถึงแม้หลักฐานส่วนใหญ่สนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบ anti-RNAP III แต่อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาที่รายงานผลแย้งว่าการตรวจพบ anti-RNAP III ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(97, 98)</sup> ดังเช่น การศึกษาของ Patterson และคณะ พบว่าความชุกของโรคมะเร็งเท่ากันทั้งในกลุ่มผู้ป่วยโรคน้ำหนักที่ตรวจพบและไม่พบ anti-RNAP III<sup>(99)</sup>

Anti-centromere antibody (ACA) เป็นอโตแอนติบอดีอีกชนิดที่มีรายงานถึงความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคน้ำหนักอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) โดยเฉพาะมะเร็งกระเพาะอาหารและมะเร็งปอด ในขณะที่การตรวจพบ Anti-Scl-70 ไม่พบความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคน้ำหนัก<sup>(100)</sup> ยังเป็นที่ถกเถียงกันว่าการตรวจพบ ACA เป็นผลบวกในผู้ป่วยโรคน้ำหนักนั้นมีความสัมพันธ์กับมะเร็งเต้านมที่ตรวจพบหรือไม่ มีการศึกษาถึงการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยโรคน้ำหนักจำนวน 21 ราย ตรวจพบ ACA มากกว่า Anti-Scl-70 และ Anti-RNAP III โดยผู้ป่วยโรคน้ำหนักที่ตรวจพบ ACA นั้นเป็นกลุ่ม lCSSC ถึงร้อยละ 71.4<sup>(101)</sup> แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Carbonell และคณะ ในปี ค.ศ. 2022 ศึกษาถึงอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคน้ำหนักชาวสเปน จำนวนทั้งหมด 1,930 ราย พบว่ามีผู้ป่วยโรคน้ำหนักที่พบโรคมะเร็งร่วมด้วยจำนวน 206 ราย โดยมะเร็งที่พบ ได้แก่ มะเร็งปอด (lung cancer), มะเร็งเต้านม (breast cancer), มะเร็งระบบเลือด (hematological cancer) และมะเร็งลำไส้ (colorectal cancer) และเมื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งพบว่า การตรวจพบ ACA เป็นปัจจัยที่ลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง (odds ratio 0.66 [95% CI 0.45-0.97],  $p = 0.036$ ) นอกจากนี้ยังมีอีกหนึ่งการศึกษา ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบ ACA ในผู้ป่วยโรคน้ำหนักที่พบมะเร็งปอด พบว่า ACA เป็นปัจจัยป้องกันการมะเร็งปอดเช่นกัน (OR 0.15 [95% CI 0.03-0.72],  $p = 0.018$ )<sup>(86)</sup> และยังมีหลายการศึกษารายงานที่ให้ผลการศึกษาไปในทำนองเดียวกัน<sup>(5, 78, 102)</sup>

### 2.2.3 ความสัมพันธ์ด้านเวลาระหว่างการวินิจฉัยโรคมะเร็งและโรคน้ำหนัก

นอกจากจะพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคน้ำหนักนั้นสูงกว่าอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งในประชากรทั่วไปดังข้อมูลในหัวข้อ 2.1 ยังพบว่าการวินิจฉัยโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคน้ำหนักมีความสัมพันธ์ด้านเวลากับการวินิจฉัยโรคน้ำหนัก

Colaci และคณะ พบว่าเวลาที่ตรวจพบมะเร็งเต้านมมีความใกล้เคียงกับการเกิดโรคหนังแข็ง โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยที่ 2.5 ปี<sup>(103)</sup> ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ก่อนหน้านี้พบว่าความเป็นโรคหนังแข็งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม และผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นโรคหนังแข็งจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมร่วมด้วยในระยะเวลา 3 ถึง 5 ปีก่อนหรือหลังจากได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง<sup>(13, 78)</sup> นอกเหนือไปจากมะเร็งเต้านม มะเร็งชนิดอื่นๆ ที่มีรายงานว่ามักตรวจพบภายในระยะเวลาไม่เกิน 5 ปี หลังจากที่ยังพบโรคหนังแข็ง ได้แก่ มะเร็งปอด (lung cancer) และมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma (melanoma skin cancer) เป็นต้น<sup>(78)</sup>

จากรายงานการศึกษาข้างต้นยังพบว่ามีอีก 3 การศึกษาที่ได้ทำการวิเคราะห์เชิงอภิมานถึงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง โดยการศึกษาของ Onishi และคณะ<sup>(104)</sup> ได้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากรายงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ตั้งแต่เดือนมกราคม ปี 1966 ถึงพฤษภาคม ปี 2012 พบว่ามี 6 รายงานวิจัยที่ถูกคัดเลือกเข้าทำการศึกษา โดยรายงานวิจัยทั้งหมดเป็นรายงานวิจัยที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหนังแข็งรูปแบบ population-based cohort studies และเป็นรายงานวิจัยที่ทำการศึกษาในอาสาสมัครผู้ใหญ่ มีข้อมูลอุบัติการณ์โรคมะเร็งจากทะเบียนมะเร็ง (cancer registry) และมีการรายงานจำนวนผู้ป่วยรวมถึงจำนวนของโรคมะเร็งในช่วงระยะเวลาทำการศึกษา โดยเมื่อทำการวิเคราะห์เชิงอภิมานพบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งเพิ่มอุบัติการณ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งประมาณ 1.41 เท่า (SIR 1.41 (95%CI 1.18-1.68)) โดยเมื่อวิเคราะห์แยกตามปัจจัยด้านเพศพบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งเพศชายมีอุบัติการณ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งสูงกว่า (SIR 1.85 (95%CI 1.49-2.31)) เพศหญิง (SIR 1.33 (95%CI 1.18-1.49)) อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ ) และเมื่อวิเคราะห์ถึงอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งโดยเปรียบเทียบระยะเวลาระหว่างการวินิจฉัยโรคมะเร็งและโรคหนังแข็ง พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.003$ ) ระหว่างการตรวจพบโรคมะเร็งภายในระยะเวลา 12 เดือนหลังเกิดโรคหนังแข็ง (SIR 2.79 (95%CI 1.81-4.31)) และการตรวจพบโรคมะเร็งภายหลังระยะเวลา 12 เดือนหลังเกิดโรคหนังแข็ง (SIR 1.40 (95%CI 1.22-1.61)) โดยพบมะเร็งปอด (SIR 3.18 [95% CI 2.09-4.85]), มะเร็งตับ (SIR 4.36 (95%CI 2.00-9.51)), มะเร็งระบบเลือด (SIR 2.57 (95%CI 1.79-3.68)), มะเร็งเม็ดเลือดขาว (SIR 2.75 (95%CI 1.32-5.73)), มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน (SIR 2.26 (95%CI 1.21-4.23)), และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (SIR 2.00 (95% CI 1.06-3.77)) เพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคหนังแข็งอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาของ Zhang และคณะ<sup>(84)</sup> ที่ได้ทำการศึกษารวบรวมรายงานวิจัยถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปในประเทศจีน ตั้งแต่

1 มกราคม ปี 1995 ถึง 30 กันยายน ปี 2012 ซึ่งทุกรายงานวิจัยต้องมีรูปแบบการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) และอาสาสมัครทุกรายได้รับการวินิจฉัยโรคหนึ่งแข็ง โดยมีจำนวนอาสาสมัครแต่ละรายงานวิจัยมากกว่าเท่ากับ 200 ราย และมีการรายงานค่าอุบัติการณ์เป็น Standardized Incidence Ratio (SIR) ร่วมกับค่า 95% confidence interval (95%CI) หรือมีข้อมูลที่เพียงพอต่อการคำนวณค่าอุบัติการณ์ดังกล่าว และรายงานวิจัยมีการรายงานผลลัพธ์ค่าอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็ง ซึ่งรายงานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมดมีจำนวน 7 ฉบับ มีผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งทั้งหมดจำนวน 7183 ราย พบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งมีอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งปอด (SIR 3.14(95% CI 2.02–4.89)), มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจิกิน (SIR 2.68 (95% CI 1.58–4.56)), มะเร็งระบบเลือด (SIR 2.57(95%CI 1.79–3.68)) สูงกว่าประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็ง (SIR 1.09 (95% CI 0.86–1.38)) เช่นเดียวกับกับ Bonifazi และคณะ<sup>(105)</sup> ที่ได้รวบรวมงานวิจัยทั้งหมดจำนวน 16 ฉบับ ซึ่งมีผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งมากกว่า 7000 ราย โดยได้ทำการรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ถึงความสัมพันธ์ระหว่างความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป ซึ่งมีรายงานวิจัยจำนวน 10 ฉบับที่รายงานถึงค่าความเสี่ยงดังกล่าว พบว่าโรคหนึ่งแข็งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งโดยรวมประมาณ 1.75 เท่า (RR 1.75 (95%CI 1.41-2.81)) และเมื่อศึกษาถึงชนิดของมะเร็งพบว่ามีการวิจัยจำนวน 9 และ 11 ฉบับที่ศึกษาถึงความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดและมะเร็งระบบเลือดในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งตามลำดับ โดยพบว่าโรคหนึ่งแข็งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอดสูงถึง 4.35 เท่า (RR 4.35 (95% CI 2.08-9.09)) และมะเร็งระบบเลือด 2.24 เท่า (RR 2.24 (95% CI 1.53-3.29)) ในขณะที่ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป (RR 1.05; 95% CI 0.86, 1.29)

จากการทบทวนวรรณกรรมดังกล่าวข้างต้นพบว่าถึงแม้จะมีหลายการศึกษาที่ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป และอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่ตรวจพบ SSc specific autoantibody แต่ยังไม่พบว่ามีผลสรุปจากรายงานวิจัยดังกล่าวยังมีความไม่สอดคล้องกัน โดยเฉพาะเมื่อวิเคราะห์ถึงชนิดของการเกิดมะเร็ง ซึ่งอาจเกิดจากรูปแบบการศึกษา, จำนวนของอาสาสมัคร และระยะเวลาในการศึกษาของแต่ละรายงานวิจัยที่มีความแตกต่างกัน และเมื่อพิจารณาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่วินิจฉัยโรคมะเร็งและโรคหนึ่งแข็งพบว่ามีการศึกษาถึงเรื่องดังกล่าวจำนวนไม่มาก ซึ่งเมื่อผู้วิจัยทำการทบทวนรายงานวิจัยที่มีรูปแบบการศึกษาแบบวิเคราะห์



เชิงปริมาณจำนวน 3 การศึกษา พบว่าแต่ละรายการวิจัยดังกล่าวมีจำนวนรายงานการศึกษาที่รวบรวมมาจำนวนไม่มาก อีกทั้งทำการศึกษาเพียงความสัมพันธ์ระหว่างอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปและความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่วินิจฉัยโรคมะเร็งและโรคหนังแข็ง แต่ไม่ได้มีการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลในด้านอื่น ได้แก่อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ SSc-specific autoantibody ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีจุดประสงค์และมีความสนใจที่จะทำการรวบรวมรายงานวิจัยที่มีอยู่ทั้งหมดและวิเคราะห์เชิงปริมาณถึงความสัมพันธ์ทั้งหมดที่กล่าวข้างต้น เพื่อเพิ่มจำนวนรายงานวิจัยและเพิ่มความแม่นยำของผลลัพธ์มากยิ่งขึ้น



ตาราง 5 สรุปการพบทฤษฎีวรรณกรรมและช่องว่างของความรู้ (Gap of knowledge)

| Author/ Year (journal)                      | Study design  | N   | Measurement  | Result   | Gap of knowledge   |
|---|---|---|--|--|--|
| Onishi et al., 2013 (ARTHRITIS & RHEUMATIS) | Meta-analysis (January 1966 - May 2012)               | 6 population-based cohort studies (6,641 SSc) | cancer incidence in SSc                                | Overall cancer: SIR 1.41 (95% CI 1.18–1.68)<br>- Male: SIR 1.85 (95%CI 1.49-2.31) > Female: SIR 1.33 (95%CI 1.18-1.49), (p < 0.01)<br>- Timing of Dx.CA: Within 12 Mo: SIR 2.79 (95%CI 1.81–4.31) > After 12 Mo.: SIR 1.40 (95%CI 1.22–1.61)                   | - The incidence of cancer in SSc patients compared to the general population is inconclusive.<br>- A meta-analysis was not performed to examine the incidence of |
| Zhang et al., 2013 (Cancer Epidemiology)    | Meta-analysis (January 1,1995 and September 30, 2012) | 7 observational studies (7,183 SSc)           | risk of cancer in SSc compared with general population | - Lung cancer: SIR 3.14 (95% CI 2.02–4.89)<br>- Breast cancer: SIR 1.09 (95% CI 0.86–1.38)<br>Male: SIR 4.32 (95% CI 2.83–6.59) > Female: SIR 1.33 (95%CI 1.86–4.64)<br>- Hematologic cancer: SIR 2.57 (95%CI 1.79–3.68)<br>- NHL: SIR 2.68 (95% CI 1.58–4.56) |  |



ตาราง 5 (ต่อ)

| Author/ Year (journal)               | Study design                                  | N                                     | Measurement         | Result   | Gap of knowledge  |
|--------------------------------------|---|---------------------------------------|---------------------|--|---|
| Bonifazi et al., 2013 (RHEUMATOLOGY) | Meta-analysis (published up to December 2011) | 16 observational studies (>7,000 SSc) | SSC and cancer risk | <p>Overall cancer: RR 1.75 (95%CI 1.41-2.81)</p> <p>- Lung cancer: RR 4.35 (95% CI 2.08-9.09)</p> <p>- Hematologic cancer: RR 2.24 (95% CI 1.53-3.29)</p> <p>- Breast cancer: RR 1.05 (95% CI 0.86-1.29)</p> | <p>cancer in SSc with and without SSc-specific antibodies.</p> <p>- Only one meta-analysis has been performed on the time interval between the diagnosis of SSc and cancer.</p> |
|                                      |   |                                       |                     | <p><b>Descriptive analysis</b></p> <p>- Esophagus cancer: SIR 2.86-35.0 (3 studies)</p> <p>- Liver cancer: SIR 3.30-7.35 (3 studies)</p> <p>- Stomach cancer: RR 3.0 (95%CI 1.90-4.10)</p>                   |   |
|                                      |   |                                       |                     | <p><b>Descriptive analysis</b></p> <p>- Esophagus cancer: SIR 2.0 (95% CI 0.2, 7.10), (1 studies)</p> <p>- Stomach cancer: RR: 1.04 (95%CI 0.39-2.77)</p>  |   |

ตาราง 5 (ต่อ)

| Author/ Year<br>(journal) | Study<br>design | N | Measurement                                    | Result  | Gap of<br>knowledge                              |
|---------------------------|-----------------|---|--|---|--|
|                           |                 |   |  | - Pancreas cancer:<br>RR 23.50<br>(95%CI 14.30-32.70) | - Pancreas cancer:<br>RR 1.60<br>(95%CI 0.5-3.7) |
|                           |                 |   | - Skin cancer:<br>RR 4.20<br>(95%CI 1.40-9.80) | - Skin cancer:<br>RR 1.30<br>(95%CI 0.9-1.90)         |  |
|                           |                 |   | - Oral cancer:<br>RR 1.41<br>(95%CI 0.90-4.74) | - Oral cancer:<br>RR 3.67<br>(95%CI 1.83-6.56)        |  |

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินวิจัย

#### 1. รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งโดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์เชิงปริมาณ (meta-analysis) เปรียบเทียบกับการเกิดโรคมะเร็งในประชากรทั่วไป

#### 2. ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

พิจารณาคัดเลือกงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปและอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบและตรวจไม่พบ SSc- specific autoantibodies ที่แตกต่างกันรวมถึงงานวิจัยที่ทำการศึกษถึงความสัมพันธ์ด้านระยะเวลา (temporal relationship) ระหว่างการวินิจฉัยโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งและการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง โดยคัดเลือกจากหัวเรื่อง (title) และบทคัดย่อของงานวิจัย (abstract) ก่อน จากนั้นทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างละเอียดโดยศึกษาข้อมูลงานวิจัยฉบับเต็ม (full-text article) ประเมินโดยผู้วิจัยจำนวน 2 คน ซึ่งเป็นอิสระต่อกัน และมีการปรึกษาร่วมกัน (discussion) หากผู้วิจัยทั้ง 2 คนมีความคิดเห็นไม่ตรงกัน โดยมีกำหนดเงื่อนไขของงานวิจัยที่ทำการทบทวน ได้แก่

- Case report/ Case series
- Prospective cohort study
- Retrospective cohort study
- Cross-sectional study
- Case control study

##### 2.1 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าศึกษา (Inclusion criteria)

2.1.1 เป็นงานวิจัยที่ทำการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็งตามเกณฑ์ของ American College of Rheumatology /European League Against Rheumatism ACR/EULAR) classification criteria for SSc หรือ modified criteria proposed by LeRoy and Medsger ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 โดยไม่จำกัดเพศ, เชื้อชาติ และประเทศที่ทำการศึกษา ซึ่งเหตุผลของการเลือกใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโรคหนังแข็งตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 เนื่องจากในเวชปฏิบัติมีการอิงตามเกณฑ์การวินิจฉัยของสมาคมแพทย์โรคข้อของ

ประเทศสหรัฐอเมริกา (American College of Rheumatology; ACR) ครั้งแรกตั้งแต่ช่วงเวลาดังกล่าว

2.1.2 เป็นงานวิจัยที่ค้นพบทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศที่ได้รับการตีพิมพ์ระหว่าง 1 มกราคม ค.ศ. 1980 ถึง 30 มิถุนายน ค.ศ. 2022 โดยไม่มีข้อจำกัดด้านภาษา

2.1.3 เป็นงานวิจัยโดยการสังเกต (observational research) ได้แก่ prospective and retrospective cohort study, case control study, cross-sectional study หรือรายงานผู้ป่วย (case series/ case report) ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

2.1.3.1 มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับจำนวนผู้ป่วยที่คาดว่าจะเป็นมะเร็ง (expected cases) ในประชากรทั่วไป

หรือ

2.1.3.2 มีการศึกษาถึงระยะเวลา (time interval) ระหว่างการวินิจฉัยโรคหนังแข็งและโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง

หรือ

2.1.3.3 มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ anti-RNA polymerase III เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ anti-RNA polymerase III

หรือ

2.1.3.4 มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-Scl-70 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ Anti-Scl-70

หรือ

2.1.3.5 มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anticentromere antibody เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ Anticentromere antibody

2.2 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

งานวิจัยที่ไม่มีความเกี่ยวข้อง (unrelated) และมีความซ้ำซ้อน (duplicated), งานวิจัยที่ไม่มีงานวิจัยต้นฉบับ (full texts), มีเพียงบทคัดย่อ (abstract), เป็นบทความ (Letters), หรือเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณ (Systematic reviews and Meta-analysis)

### 3. ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัย

อาสาสมัครผู้ป่วยโรคหนังแข็ง (systemic sclerosis) ทั้งกลุ่มที่เป็น lcSSc หรือ dcSSc ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็งตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 ร่วมกับการได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ทั้งก่อนและหลังการเกิดโรคหนังแข็ง ทุกเพศ และทุกเชื้อชาติ

### 4. สถานที่และระยะเวลาศึกษาวิจัย

ศึกษาจากรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ค้นพบทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศที่ตีพิมพ์ตั้งแต่ 1 มกราคม ค.ศ. 1980 ถึง 30 มิถุนายน ค.ศ. 2022 โดยดำเนินการศึกษาวิจัยเป็นระยะเวลาทั้งสิ้น 12 เดือน ระหว่างวันที่ 1 เดือน มกราคม ปี ค.ศ. 2023 ถึง 1 เดือนมกราคม ปี ค.ศ. 2024

### 5. ตัวแปรและการวัดตัวแปร

#### 5.1 ตัวแปรต้น

- ผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่อายุมากกว่าเท่ากับ 18 ปี, ประชากรทั่วไปที่อายุมากกว่าเท่ากับ 18 ปี และการตรวจพบและตรวจไม่พบ SSc-specific antibodies ชนิดต่างๆ ได้แก่ Anti-RNA polymerase III , Anti-Scl-70 หรือ Anticentromere antibody

#### 5.2 ตัวแปรตาม ได้แก่

- อุตบัตการณ์การเกิดโรคมะเร็งชนิดต่างๆในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง ได้แก่ มะเร็งปอด (Pulmonary cancer), มะเร็งเต้านม (Breast cancer), มะเร็งระบบหู คอ จมูก( Ear, Nose, Throat cancer; ENT cancer), มะเร็งต่อมไทรอยด์ (Thyroid), มะเร็งระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal cancer ), มะเร็งระบบทางเดินปัสสาวะ (Urogenital cancer), มะเร็งระบบนรีเวช (Gynecological cancer), มะเร็งต่อมน้ำเหลือง( Lymphoma cancer), มะเร็งระบบเม็ดเลือด (Hematopoietic cancer), มะเร็งระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (Musculoskeletal cancer), มะเร็งระบบผิวหนัง (Skin cancer), หรือมะเร็งระบบอื่นๆ (Other cancers)

- อุตบัตการณ์การเกิดโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ได้แก่ มะเร็งปอด (Pulmonary cancer), มะเร็งเต้านม (Breast cancer), มะเร็งระบบหู คอ จมูก( Ear, Nose, Throat cancer; ENT cancer), มะเร็งต่อมไทรอยด์( Thyroid), มะเร็งระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal cancer ), มะเร็งระบบทางเดินปัสสาวะ (Urogenital cancer), มะเร็งระบบนรีเวช (Gynecological cancer), มะเร็งต่อมน้ำเหลือง( Lymphoma cancer), มะเร็งระบบเม็ดเลือด (Hematopoietic cancer), มะเร็งระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (Musculoskeletal cancer), มะเร็งระบบผิวหนัง (Skin cancer),

หรือมะเร็งระบบอื่นๆ (Other cancers) ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNA polymerase III antibody

- อุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ได้แก่ มะเร็งปอด (Pulmonary cancer), มะเร็งเต้านม (Breast cancer), มะเร็งระบบหู คอ จมูก ( Ear, Nose, Throat cancer; ENT cancer), มะเร็งต่อมไทรอยด์ ( Thyroid), มะเร็งระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal cancer ), มะเร็งระบบทางเดินปัสสาวะ (Urogenital cancer), มะเร็งระบบยรีเวช (Gynecological cancer), มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ( Lymphoma cancer), มะเร็งระบบเม็ดเลือด (Hematopoietic cancer), มะเร็งระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (Musculoskeletal cancer), มะเร็งระบบผิวหนัง (Skin cancer), หรือมะเร็งระบบอื่นๆ (Other cancers) ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-Scl-70 antibody

- อุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งชนิดต่างๆ ได้แก่ มะเร็งปอด (Pulmonary cancer), มะเร็งเต้านม (Breast cancer), มะเร็งระบบหู คอ จมูก ( Ear, Nose, Throat cancer; ENT cancer), มะเร็งต่อมไทรอยด์ ( Thyroid), มะเร็งระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal cancer ), มะเร็งระบบทางเดินปัสสาวะ (Urogenital cancer), มะเร็งระบบยรีเวช (Gynecological cancer), มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ( Lymphoma cancer), มะเร็งระบบเม็ดเลือด (Hematopoietic cancer), มะเร็งระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (Musculoskeletal cancer), มะเร็งระบบผิวหนัง (Skin cancer), หรือมะเร็งระบบอื่นๆ (Other cancers) ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anticentromere antibody

- อุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งและความสัมพันธ์ด้านระยะเวลาระหว่างการวินิจฉัย (time to diagnosis) โรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งและการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง

## 6. เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นการรวบรวมข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบมาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล ผู้วิจัยจึงใช้เครื่องมือในการเก็บรวบรวมข้อมูลในงานวิจัย ดังนี้

### 6.1 แบบประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดอคติ (risk of bias) ได้แก่

- งานวิจัยประเภท observational study ได้แก่ prospective and retrospective cohort study, cross-sectional study, case control study หรือรายงานผู้ป่วย (case series/ case report) ประเมินโดยใช้เครื่องมือแบบประเมิน Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposures (ROBINS-E tool) Version 20 June 2023 <sup>(106)</sup> (รายละเอียดแสดงในภาคผนวก)

6.2 แบบบันทึกข้อมูล (data extraction form) ออกแบบโดยผู้วิจัย เพื่อใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลที่สำคัญจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (รายละเอียดแสดงในภาคผนวก)

## 7. การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือ

ผู้วิจัยศึกษารายละเอียดจากตำรา บทความ และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อเป็นข้อมูลในการร่างแบบบันทึกข้อมูล (data extraction form) ที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลที่สำคัญจากผลการศึกษาของงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง จากนั้นจึงมีการนำแบบบันทึกข้อมูลดังกล่าวมาทดลองใช้และปรับแก้เพื่อความถูกต้องและความครบถ้วน

## 8. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรมในการวิจัย

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการศึกษาจากรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง ที่ได้รับการตีพิมพ์ในประเทศไทยและในต่างประเทศ โดยในการดำเนินการวิจัยครั้งนี้ไม่มีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมจากอาสาสมัครในงานวิจัย ดังนั้น จึงไม่ได้มีกระบวนการขอความยินยอมจากอาสาสมัครและการประเมินความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นหรือการป้องกันแก้ไข

## 9. การเก็บรวบรวมข้อมูล

9.1 สืบค้นงานวิจัยด้วยคอมพิวเตอร์ (computerized searching) โดยทำการสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่สำคัญของงานวิจัยด้านการแพทย์และสาธารณสุข ได้แก่

- Medline จาก PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>
- Embase: [www.embase.com](http://www.embase.com)
- Scopus: [www.scopus.com](http://www.scopus.com)
- Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>

กำหนดคำสำคัญในการสืบค้น ดังนี้

### 9.1.1 คำสำคัญในการสืบค้นจากฐานข้อมูล Medline

"systemic sclerosis"[All Fields] AND ("malignancy"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "carcinoma"[All Fields] OR "adenocarcinoma"[All Fields] OR "lymphoma"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields]) AND 1980/01/01:2023/03/31[Date - Publication] AND "English"[Language]



### 9.1.2 คำสำคัญในการสืบค้นจากฐานข้อมูล Embase

'systemic sclerosis':ti,ab,kw AND ('malignancy':ti,ab,kw OR 'cancer':ti,ab,kw OR 'neoplasm':ti,ab,kw OR 'carcinoma':ti,ab,kw OR 'lymphoma':ti,ab,kw OR 'adenocarcinoma':ab,kw OR 'tumor':ti,ab,kw) AND [1980-2023]/py AND [english]/lim

### 9.1.3 คำสำคัญในการสืบค้นจากฐานข้อมูล Scopus

( TITLE-ABS-KEY("Systemic Sclerosis") AND TITLE-ABS-KEY ("Malignancy" OR "Cancer" OR "Neoplasm" OR "carcinoma" OR "Lymphoma" OR "Adenocarcinoma" OR "Tumor")) AND PUBYEAR > 1979 AND PUBYEAR < 2024 AND (LIMIT-TO (SRCTYPE,"j")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,"ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE,"re")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA,"MEDI" )) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE,"English")) AND (EXCLUDE (EXACTKEYWORD,"Nonhuman") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Animals") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD,"Animal") OR EXCLUDE (EXACTKEYWORD, "Mouse"))

### 9.1.4 คำสำคัญในการสืบค้นจากฐานข้อมูล Cochrane Library

"Systemic sclerosis" in Title Abstract Keyword AND "Malignancy" OR "Cancer" OR "Neoplasm" OR "Carcinoma" OR "Lymphoma" OR "Adenocarcinoma " OR "tumor" in Title Abstract Keyword (Word variations have been searched)

9.2 ผู้วิจัยทำการคัดเลือกงานวิจัยที่เกี่ยวข้องหลังจากสืบค้นงานวิจัยด้วยคอมพิวเตอร์

9.3 ผู้วิจัย , ผู้ช่วยวิจัย และ อาจารย์ที่ปรึกษาดำเนินการประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดอคติ (risk of bias) ของงานวิจัยอย่างเป็นอิสระต่อกัน จากนั้นนำผลการประเมินมาตรวจสอบหาข้อสรุปร่วมกัน

9.4 ศึกษางานวิจัยทั้งหมดที่ผ่านการประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดอคติของงานวิจัยโดยผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัย จากนั้น เก็บรวบรวมข้อมูลที่สำคัญและบันทึกข้อมูลในแต่ละส่วนลงแบบบันทึกข้อมูล (data extraction form) หากได้ข้อมูลที่บันทึกลงแบบบันทึกข้อมูลไม่ตรงกัน ผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัยจะทำการปรึกษาร่วมกับอาจารย์ที่ปรึกษาเพื่อหาข้อสรุปร่วมกัน

## 10. การประมวลผลและการวิเคราะห์ข้อมูล

### 10.1 การประมวลผลข้อมูล

10.1.1 ตรวจสอบความถูกต้องและความสมบูรณ์ของข้อมูล หากพบว่าข้อมูลที่บันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล (data extraction form) ไม่สอดคล้องกัน ผู้วิจัยจะกลับไปตรวจสอบข้อมูลจากงานวิจัยต้นฉบับและปรึกษาร่วมกับอาจารย์ที่ปรึกษาเพื่อหาข้อสรุปที่ถูกต้อง

10.1.2 นำข้อมูลที่ได้จากแบบบันทึกข้อมูล (data extraction form) ทั้งหมดลงในโปรแกรม Microsoft Excel จากนั้นทำการตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล หากพบข้อผิดพลาด ผู้วิจัยจะดำเนินการ ตรวจสอบข้อมูลจากงานวิจัยต้นฉบับอีกครั้ง และทำการแก้ไขให้ถูกต้องก่อนวิเคราะห์ข้อมูล

10.1.3 เมื่อได้ข้อมูลที่ถูกต้องและครบถ้วนแล้ว จะนำมาวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอภิมาน (Meta-analysis) โดยใช้โปรแกรม STATA version 17

### 10.2 การวิเคราะห์ข้อมูล

#### 10.2.1 วิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนา (descriptive analysis) ได้แก่

- ข้อมูลพื้นฐานของงานวิจัย
- ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (baseline characteristic) ของแต่ละงานวิจัย
- อุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปที่มีจำนวนรายงานการศึกษาน้อยกว่า 5 ฉบับ
- อุบัติการณ์ระหว่างการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNA polymerase III antibody, Anti-Scl-70 antibody, Anticentromere antibody เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ antibody ดังกล่าวที่มีจำนวนรายงานการศึกษาน้อยกว่า 5 ฉบับ
- ระยะเวลาการวินิจฉัย (time to diagnosis) ระหว่างโรคหนังแข็งและโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีจำนวนรายงานการศึกษาน้อยกว่า 5 ฉบับ

#### 10.2.2 วิเคราะห์เชิงอภิมาน (meta-analysis)

วิเคราะห์เชิงอภิมานโดยนำค่า standardized incidence ratio (SIR) หรือ relative risk (RR) หรือ odds ratio (OR) หรือ hazard ratio (HZ) และค่า 95% confidence interval ในแต่ละผลรายงานวิจัยมาใช้ในการวิเคราะห์ จึงมีขั้นตอนในการวิเคราะห์ ดังนี้

##### 10.2.2.1 ทดสอบความแตกต่างของผลรายงานวิจัย (Heterogeneity)

จากผลทดสอบทางสถิติ Cochrane Q-test โดยกำหนดระดับนัยสำคัญในการทดสอบเท่ากับ 0.10 ร่วมกับพิจารณาค่า  $I^2$

- ในกรณีที่ค่า P-value มากกว่า 0.1 คือ ยอมรับสมมติฐานหลัก และมีค่า  $I^2 < 50\%$  แสดงว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างผลของรายงานวิจัย ผู้วิจัยจึงวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโมเดลแบบคงที่ (Fixed effect model)

- ในกรณีที่ค่า P-value น้อยกว่า 0.1 หรือมีค่า  $I^2 > 50\%$  คือ ปฏิเสธสมมติฐานหลัก แสดงว่ามีความแตกต่างระหว่างผลของรายงานวิจัย (Heterogeneity) จากนั้นจึงวิเคราะห์ meta-regression ด้วยตัวแปรด้านเพศและอายุ เพื่อวิเคราะห์หาสาเหตุของความแตกต่างระหว่างรายงานวิจัย (source of heterogeneity) ซึ่งหากพบปัจจัยที่เป็นสาเหตุของความแตกต่างระหว่างผลของรายงานวิจัยเราจะนำตัวแปรดังกล่าวมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ต่อด้วยโมเดลแบบสุ่ม (Random effect model)

10.2.2.2 วิเคราะห์เชิงอภิमान (Meta-analysis) เพื่อประมาณค่ารวมของ standardized incidence ratio (SIR) หรือ relative risk (RR) หรือ odds ratio (OR) หรือ hazard ratio (HZ) และค่า 95% confidence interval ของอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป ด้วยวิธี inverse variance ในโมเดลแบบคงที่ (Fixed Effect Model) หรือวิธีของ Dersimonian & Laird weighting ในโมเดลแบบสุ่ม (Random effect model) โดยแปลงค่า SIR เป็น RR (relative risk) หากรายงานวิจัยมีรูปแบบการศึกษาแบบ cohort study และมีการรายงานข้อมูลเป็นข้อมูลความถี่ (frequency data) ผู้วิจัยจะทำการประมาณค่า estimate RR แต่หากรูปแบบการศึกษาเป็นแบบ case control หรือ cross sectional study ที่มีการรายงานค่าผลลัพธ์เป็น OR (odds ratio) ผู้วิจัยจะทำการคำนวณค่าดังกล่าวเปลี่ยนเป็นค่า RR จากนั้นจึงนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณค่า pooled relative risk (RR) และ 95% Confidence Interval (95%CI) ด้วยวิธี inverse variance

10.2.2.3 วิเคราะห์เชิงอภิमान (Meta-analysis) เพื่อประมาณค่ารวมของ odds ratio (OR), relative risk (RR) หรือ hazard ratio (HZ) ของอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่ตรวจพบ Anti-RNA polymerase III เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่ไม่พบ Anti-RNA polymerase III ด้วยวิธี inverse variance ในโมเดลแบบคงที่ (Fixed Effect Model) หรือวิธีของ Dersimonian & Laird weighting ในโมเดลแบบสุ่ม (Random effect model) โดยแปลงค่า SIR เป็น RR (relative risk) หากรายงานวิจัยมีรูปแบบการศึกษาแบบ cohort study และมีการรายงานข้อมูลเป็นข้อมูลความถี่ (frequency data) ผู้วิจัยจะทำการประมาณค่า estimate RR แต่หากรูปแบบการศึกษาเป็นแบบ case control หรือ cross sectional study ที่มีการรายงานค่าผลลัพธ์เป็น OR (odds ratio) ผู้วิจัยจะทำการคำนวณค่าดังกล่าวเปลี่ยนเป็นค่า RR จากนั้นจึง

นำข้อมูลที่ได้มาคำนวณค่า pooled relative risk (RR) และ 95% Confidence Interval (95%CI) ด้วยวิธี inverse variance

10.2.2.4 วิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เพื่อประมาณค่ารวมของ odds ratio (OR), relative risk (RR) หรือ hazard ratio (HZ) ของอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-Scl-70 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ไม่พบ Anti-Scl-70 ด้วยวิธี inverse variance ในโมเดลแบบคงที่ (Fixed Effect Model) หรือวิธีของ Dersimonian & Laird weighting ในโมเดลแบบสุ่ม (Random effect model) โดยแปลงค่า SIR เป็น RR (relative risk) หากรายงานวิจัยมีรูปแบบการศึกษาแบบ cohort study และมีการรายงานข้อมูลเป็นข้อมูลความถี่ (frequency data) ผู้วิจัยจะทำการประมาณค่า estimate RR แต่หากรูปแบบการศึกษาเป็นแบบ case control หรือ cross sectional study ที่มีการรายงานค่าผลลัพธ์เป็น OR (odds ratio) ผู้วิจัยจะทำการคำนวณค่าดังกล่าวเปลี่ยนเป็นค่า RR จากนั้นจึงนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณค่า pooled relative risk (RR) และ 95% Confidence Interval (95%CI) ด้วยวิธี inverse variance

10.2.2.5 วิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เพื่อประมาณค่ารวมของ odds ratio (OR), relative risk (RR) หรือ hazard ratio (HZ) ของอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anticentromere antibody เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ไม่พบ Anticentromere antibody ด้วยวิธี inverse variance ในโมเดลแบบคงที่ (Fixed Effect Model) หรือวิธีของ Dersimonian & Laird weighting ในโมเดลแบบสุ่ม (Random effect model) โดยแปลงค่า SIR เป็น RR (relative risk) หากรายงานวิจัยมีรูปแบบการศึกษาแบบ cohort study และมีการรายงานข้อมูลเป็นข้อมูลความถี่ (frequency data) ผู้วิจัยจะทำการประมาณค่า estimate RR แต่หากรูปแบบการศึกษาเป็นแบบ case control หรือ cross sectional study ที่มีการรายงานค่าผลลัพธ์เป็น OR (odds ratio) ผู้วิจัยจะทำการคำนวณค่าดังกล่าวเปลี่ยนเป็นค่า RR จากนั้นจึงนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณค่า pooled relative risk (RR) และ 95% Confidence Interval (95%CI) ด้วยวิธี inverse variance

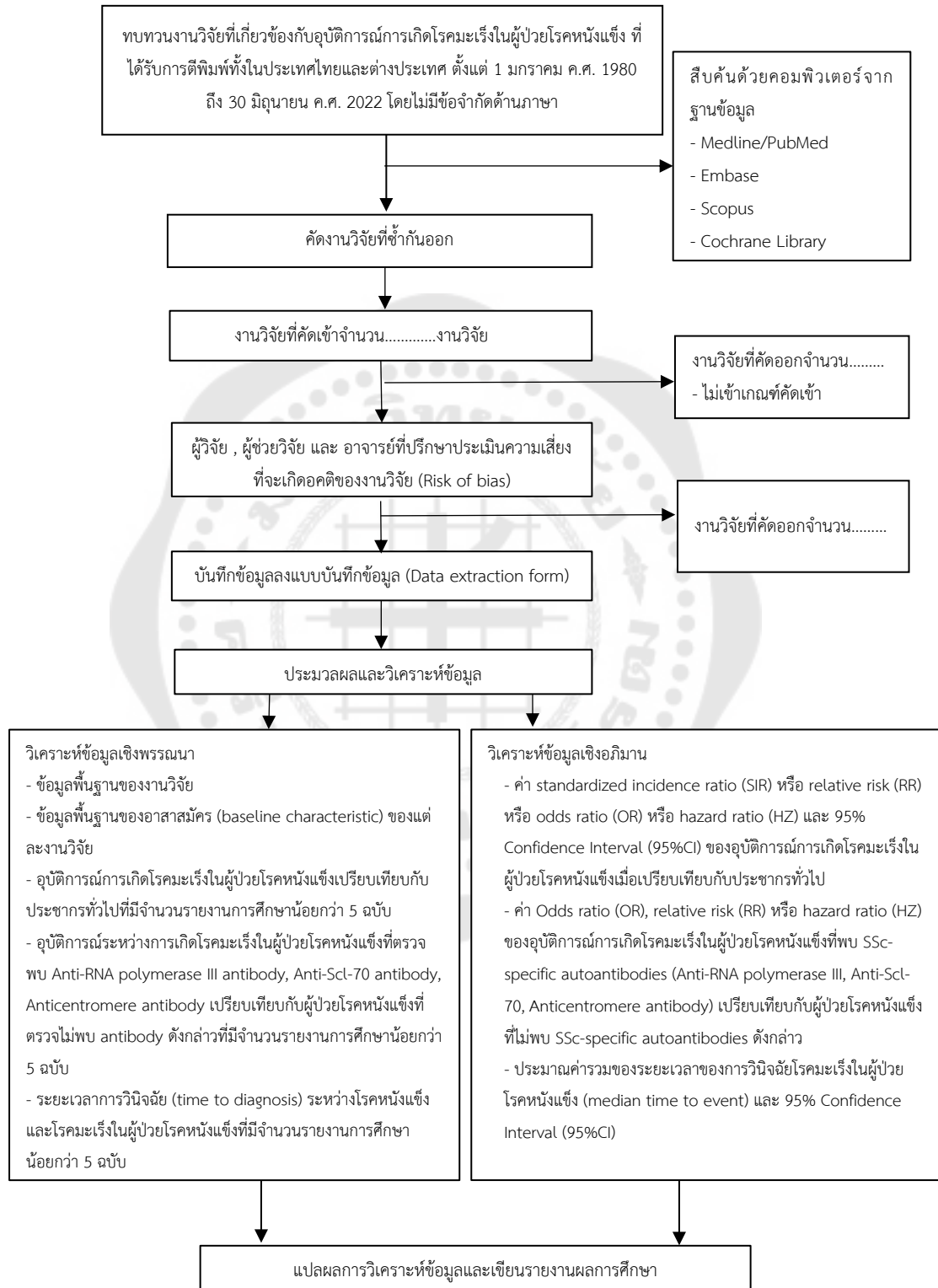
10.2.2.6 วิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เพื่อประมาณค่ารวมของระยะเวลาของการวินิจฉัยโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง (median time to event) หากแต่ละรายงานวิจัยมีการรายงานผลลัพธ์เป็นจำนวนปีที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งและจำนวนมะเร็ง ผู้วิจัยจะนำข้อมูลมาคิดเป็น individual patient data (IPD) จากนั้นจึงนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์ estimate median time และ 95% Confidence Interval (95% CI) ของแต่ละรายงานวิจัย หากข้อมูลผลลัพธ์ของรายงานวิจัยมีการรายงานเป็นช่วงระยะเวลา (range) ที่ได้รับการวินิจฉัยโรค

มะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งและจำนวนมะเร็ง ผู้วิจัยจะทำการวิเคราะห์ข้อมูลจากจำนวนมะเร็งและค่า midrange เพื่อให้ได้ผลลัพธ์เป็น estimate median time และค่า 95% Confidence Interval (95%CI) ของรายงานวิจัยนั้นๆ จากนั้นจึงนำข้อมูลทั้งหมดที่ได้มาคำนวณค่า pooled estimate median time และ 95% Confidence Interval (95%CI) ด้วยวิธี inverse variance ในโมเดลแบบคงที่ (Fixed Effect Model) หรือวิธีของ Dersimonian & Laird weighting ในโมเดลแบบสุ่ม (Random effect model)

10.2.2.7 ตรวจสอบอคติที่เกิดจากการตีพิมพ์ (publication bias) โดยพิจารณาจากกราฟจุดรูปกรวย หรือ “Funnel plot” หากรูปกรวยมีลักษณะสมมาตรโดยที่จำนวนจุดที่เกิดขึ้นในแต่ละด้านของค่าผลรวมมีความใกล้เคียงกันแสดงว่าผลจากการวิเคราะห์เชิงปริมาณมีความเหมาะสม ไม่มีอคติจากการตีพิมพ์ แต่ในกรณีที่รูปกรวยมีลักษณะไม่สมมาตรแสดงว่าผลจากการวิเคราะห์เชิงปริมาณไม่เหมาะสม ซึ่งอาจเป็นผลจากหลายสาเหตุ ได้แก่ รายงานวิจัยมีตัวอย่างขนาดเล็ก หรือมีความแปรปรวน (Heterogeneity) หรืออาจพบความแตกต่างโดยบังเอิญ (Chance) หรืออาจเกิดจากรายงานวิจัยที่นำมาสังเคราะห์มีอคติเกี่ยวกับการตีพิมพ์ (Publication bias)

10.2.2.8 ประเมินความน่าเชื่อถือและตรวจสอบความคงที่ของผลลัพธ์จากการวิเคราะห์เชิงปริมาณโดยการวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) ซึ่งวิธีดังกล่าวจะช่วยให้ผู้วิจัยมีความมั่นใจในความคงที่ของผลลัพธ์จากการวิเคราะห์เชิงปริมาณ โดยผู้วิจัยควรวิเคราะห์ความไวหากจำนวนรายงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์มีจำนวนมากพอที่จะนำมาแยกออกตามข้อสมมติที่กำหนด ซึ่งข้อสมมติอาจมีความแตกต่างกันได้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของผู้วิจัย เช่น การพิจารณาความไวจากข้อสมมติเกี่ยวกับคุณภาพของระเบียบวิธีของรายงานวิจัย โดยลองวิเคราะห์เชิงปริมาณจากจำนวนรายงานวิจัยที่มีคุณภาพอยู่ในเกณฑ์ที่ทั้งหมด เปรียบเทียบผลลัพธ์ใหม่กับผลลัพธ์จากการวิเคราะห์เดิม หรือวิเคราะห์ความไวจากการปรับเงื่อนไขของการเลือกรายงานวิจัยใหม่แล้วลองวิเคราะห์เชิงปริมาณจากจำนวนรายงานวิจัยที่ได้ตามเงื่อนไขใหม่ เปรียบเทียบผลลัพธ์ใหม่กับผลลัพธ์จากการวิเคราะห์เดิม หรือวิเคราะห์ความไวจากข้อสมมติเกี่ยวกับโมเดลการวิเคราะห์เชิงปริมาณทั้งแบบคงที่และแบบสุ่มแล้วเปรียบเทียบผลลัพธ์กัน ถ้าคำตอบจากการวิเคราะห์เชิงปริมาณภายใต้ข้อสมมติดังกล่าวใกล้เคียงกับผลลัพธ์จากการวิเคราะห์เดิม แสดงว่าผลลัพธ์ที่ได้จากการวิเคราะห์เชิงปริมาณมีความน่าเชื่อถือตามข้อสมมติที่กำหนด

## วิธีการศึกษา





## บทที่ 4 ผลการวิจัย

### 1. ผลการสืบค้นข้อมูล

#### 1.1 ผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

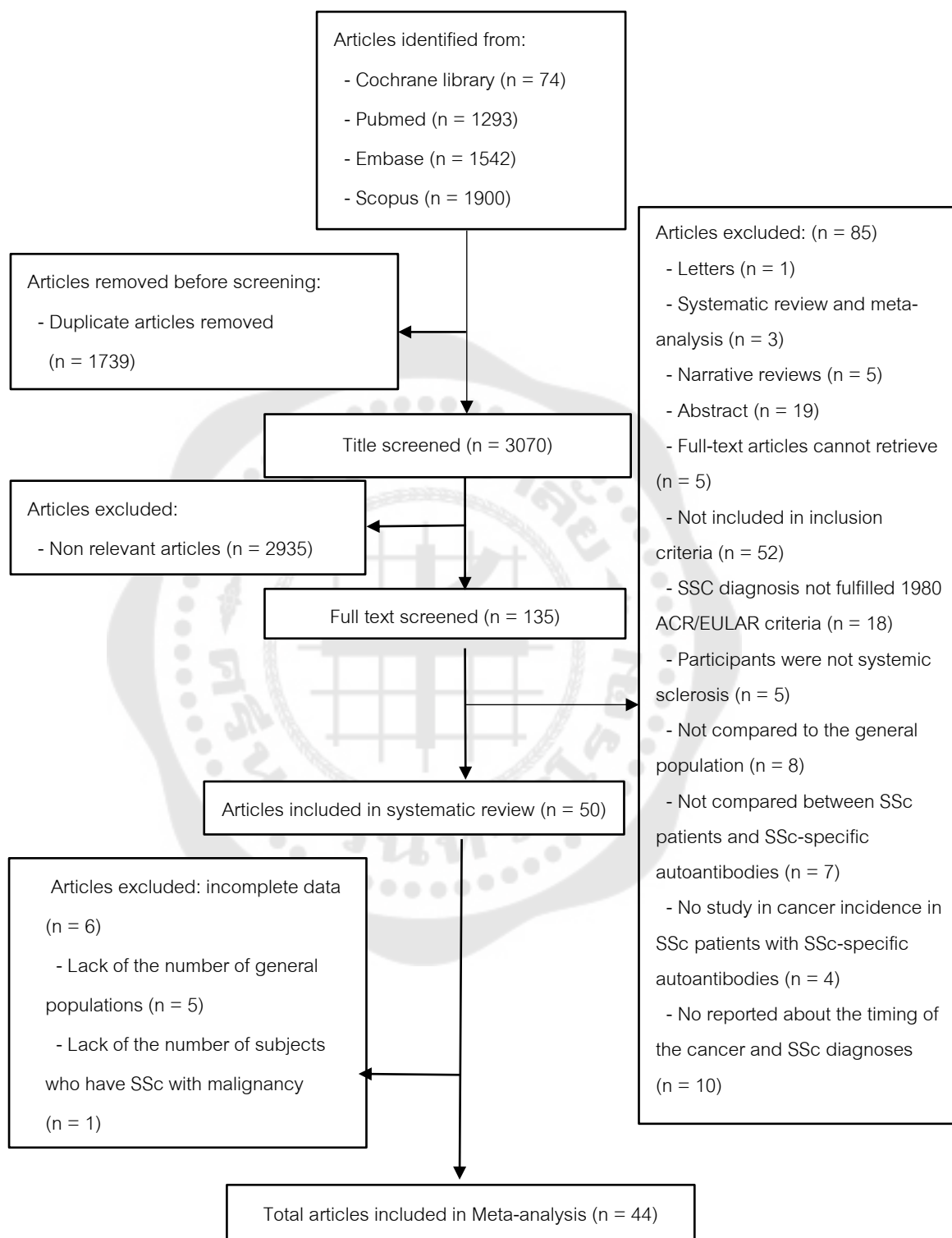
ตาราง 5 ผลการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลต่างๆ พร้อมคำค้น

| ฐานข้อมูล<br>(database) | คำสืบค้น (Keyword)   | จำนวน<br>(Amount) |
|-------------------------|--|-------------------|
| Cochrane<br>Library     | "Systemic sclerosis" in Title Abstract Keyword AND<br>"Malignancy" OR "Cancer" OR "Neoplasm" OR<br>"Carcinoma" OR "Lymphoma" OR "Adenocarcinoma " OR<br>"tumor" in Title Abstract Keyword (Word variations have<br>been searched)  | 74                |
| Medline<br>(Pubmed)     | "systemic sclerosis"[All Fields] AND ("malignancy"[All<br>Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR<br>"carcinoma"[All Fields] OR "adenocarcinoma"[All Fields]<br>OR "lymphoma"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields]) AND<br>1980/01/01:2023/03/31[Date - Publication] AND<br>"English"[Language] | 1293              |
| Embase                  | 'systemic sclerosis':ti,ab,kw AND ('malignancy':ti,ab,kw<br>OR 'cancer':ti,ab,kw OR 'neoplasm':ti,ab,kw OR<br>'carcinoma':ti,ab,kw OR 'lymphoma':ti,ab,kw OR<br>'adenocarcinoma':ab,kw OR 'tumor':ti,ab,kw) AND [1980-<br>2023]/py AND [english]/lim   | 1542              |



## ตาราง 5 (ต่อ)

| ฐานข้อมูล<br>(database) | คำสืบค้น (Keyword)  | จำนวน<br>(Amount) |
|-------------------------|---|-------------------|
| Scopus                  | (TITLE-ABS-KEY("Systemic Sclerosis") AND TITLE-ABS-KEY("Malignancy" OR "Cancer" OR "Neoplasm" OR "carcinoma" OR "Lymphoma" OR "Adenocarcinoma" OR "Tumor")) AND PUBYEAR > 1979 AND PUBYEAR < 2024 AND ( LIMIT-TO ( SRCTYPE,"j" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE,"ar" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE,"re" ) ) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA,"MEDI" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE,"English" ) ) AND ( EXCLUDE ( EXACTKEYWORD,"Nonhuman" ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD,"Animals" ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD,"Animal" ) OR EXCLUDE ( EXACTKEYWORD,"Mouse" ) ) | 1900              |



ภาพประกอบ 2 แผนภาพสรุปผลการสืบค้นและคัดกรองงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด

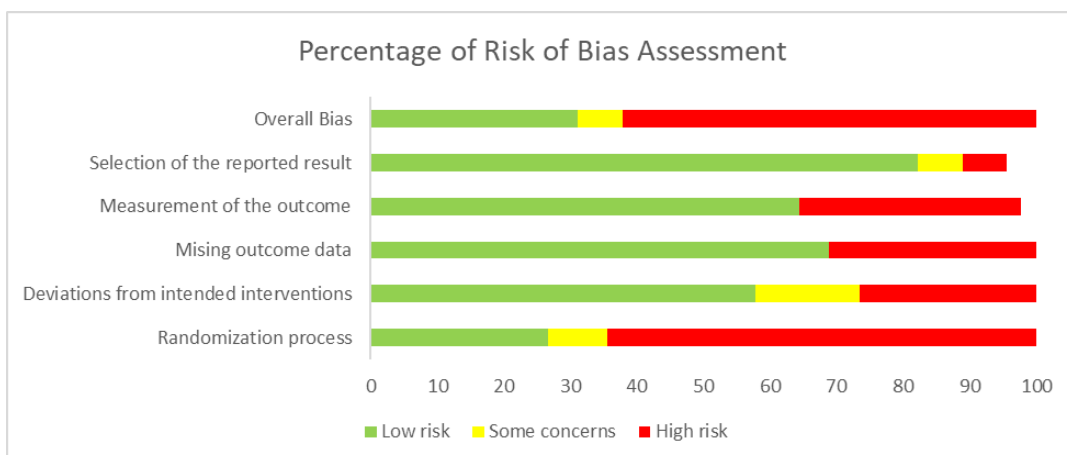
## 2. ผลการคัดเลือกการศึกษาที่เข้าเกณฑ์

จากแผนภาพสามารถสรุปผลการสืบค้นและคัดกรองงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด

พบงานวิจัยที่นำเข้าสู่กระบวนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) มีจำนวน 50 ฉบับ โดยรูปแบบการศึกษาแบ่งเป็นการศึกษาเชิงสังเกต (Observational study) ได้แก่ cohort study, cross-sectional study, และ case control study จำนวน 36 ฉบับ และรายงานผู้ป่วย (case series/ case report) จำนวน 14 ฉบับ ซึ่งแต่ละรายงานวิจัยมีการรายงานผลลัพธ์ของงานวิจัย (Outcome) ที่เหมือนกัน คือ รายงานข้อมูลการศึกษาถึงอุบัติการณ์ และข้อมูลตัวเลขของโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปจำนวน 9 ฉบับ, รายงานอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNA polymerase III antibody หรือ Anti-centromere antibody หรือ Anti-Sci-70 antibody จำนวน 22 ฉบับ, และรายงานระยะเวลาในการวินิจฉัยระหว่างโรคหนึ่งแข็งและโรคมะเร็ง จำนวน 28 ฉบับ ซึ่งรายงานวิจัยดังกล่าวได้รับการตีพิมพ์ระหว่าง 1 มกราคม ค.ศ. 1980 ถึง 30 มิถุนายน ค.ศ. 2022

จากข้อมูลข้างต้นพบรายงานวิจัยจำนวน 6 ฉบับ มีข้อมูลผลลัพธ์ของงานวิจัย (Outcome) ไม่ครบถ้วน ได้แก่ ขาดข้อมูลตัวเลขจำนวนประชากรทั่วไปจำนวน 5 ฉบับ และขาดข้อมูลตัวเลขจำนวนผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่เป็นมะเร็งจำนวน 1 ฉบับ ดังนั้นรายงานวิจัยที่สามารถนำเข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) ได้มีจำนวนทั้งหมด 44 ฉบับ

เนื่องจากงานวิจัยทั้งหมดจำนวน 44 ฉบับ ที่นำเข้าสู่กระบวนการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) มีรูปแบบการศึกษานงานวิจัยเชิงสังเกต (observational research) จำนวน 30 ฉบับ แบ่งเป็น cohort study จำนวน 25 ฉบับ, cross-sectional study จำนวน 2 ฉบับ, และ case control study จำนวน 3 ฉบับ และรายงานผู้ป่วย (case series/ case report) จำนวน 14 ฉบับ จึงสามารถนำมาประเมินความเสี่ยงที่เกิดจากอคติ (Risk of bias) ของงานวิจัยโดยใช้แบบประเมิน Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposures (ROBINS-E tool) โดยผลการประเมินความเสี่ยงที่เกิดจากอคติโดยรวม (overall bias) แบ่งเป็น ความเสี่ยงที่เกิดจากอคติต่ำ (Low risk of bias) คิดเป็น 30 เปอร์เซ็นต์ ความเสี่ยงที่เกิดจากอคติสูง (High risk of bias) คิดเป็น 60 เปอร์เซ็นต์ และความเสี่ยงที่เกิดจากอคติไม่ชัดเจน (Unclear risk of bias) คิดเป็น 10 เปอร์เซ็นต์ ดังภาพ



ภาพประกอบ 3 ผลการประเมินความเสี่ยงที่เกิดจากอคติ (Risk of bias) ของงานวิจัยโดยแบบประเมิน Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposures (ROBINS-E tool)

### 3. ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review)

ดังแสดงในตารางสรุปการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review)

ต่อไปนี้เป็น

ตาราง 6 แสดงลักษณะสำคัญของผู้ป่วยอาสาสมัครวิจัย (baseline characteristic)

| Study (Author/Year)                      | Study design               | Follow up period, mean or median years | No. of SSc patients | No. of general population | Sex, % Male | Age (mean $\pm$ SD), years | Race, n (%)  | Type of SSc, % Diffuse/Limited | Variables adjusted for in the regression model |
|--|----------------------------|--|---------------------|---------------------------|-------------|----------------------------|--|--------------------------------|--|
| Lens et al., 1992 <sup>(107)</sup>       | Case report                | NA                                     | 1                   | NA                        | 100         | 66                         | NA   | NA                             | NA   |
| Rutherford et al., 1994 <sup>(108)</sup> | Case report                | NA                                     | 1                   | NA                        | 0           | 49                         | NA   | NA                             | NA   |
| Shirabe et al., 1998 <sup>(109)</sup>    | Case report                | NA                                     | 1                   | NA                        | 100         | 55                         | A: 1 (100)   | NA                             | NA   |
| Higuchi et al., 2000 <sup>(100)</sup>    | Retrospective cohort study | 1982-1996                              | 43                  | NA                        | 27.91       | NA                         | NA   | NA                             | NA   |
| Derk et al., 2003 <sup>(110)</sup>       | Case control study         | Over the past 15 years*                | 227                 | NA                        | 81.5        | NA                         | C: 191 (84.14)<br>AF: 28 (12.33)<br>H: 6 (2.64)<br>O: 2 (0.88) | 51.98/48.02                    | NA   |

ตาราง 6 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                   | Study design               | Follow up period, mean or median years | No. of patients | No. of general population | Sex, % Male | Age (mean ± SD), years | Race, n (%)   | Type of SSc, % Diffuse/Limited | Variables adjusted for in the regression model |
|---------------------------------------|----------------------------|--|-----------------|---------------------------|-------------|------------------------|---|--------------------------------|--|
| Pineda et al., 2003 <sup>(111)</sup>  | Case report                | NA                                     | 1               | NA                        | 0           | 64                     | NA  | NA                             | NA   |
| Derk et al., 2006 <sup>(112)</sup>    | Retrospective cohort study | 1987- 2002                             | 227             | 100,000 <sup>b</sup>      | 18.5        | NA                     | C: 191 (84.14)<br>AF: 28 (12.33)<br>Hi: 2 (0.88)<br>O: 6 (2.64) | 51.98/48.02                    | NA   |
| Yoshimi et al., 2006 <sup>(113)</sup> | Case report                | NA                                     | 1               | NA                        | 100         | 55                     | A: 1 (100)  | NA                             | NA   |
| Arnaud et al., 2006 <sup>(114)</sup>  | Case report                | NA                                     | 1               | NA                        | 0           | 76                     | NA  | 0/100                          | NA   |
| Scope et al., 2006 <sup>(13)</sup>    | Case series                | NA                                     | 8               | NA                        | NA          | 63                     | NA  | NA                             | NA   |
| Derk et al., 2007 <sup>(115)</sup>    | Case control study         | Over the past 16 years*                | 72              | NA                        | NA          | NA                     | C: 62 (86.11)<br>Hi: 4 (5.56)<br>B: 6 (8.33)                    | 44.44/55.56                    | NA   |

ตาราง 6 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                       | Study design               | Follow up period, mean or median years | No. of patients | No. of general population | Sex, % Male | Age (mean $\pm$ SD), years | Race, n (%)   | Type of SSc, % Diffuse/Limited | Variables adjusted for in the regression model |
|---|----------------------------|--|-----------------|---------------------------|-------------|----------------------------|---------------|--------------------------------|--|
| Szekanecz et al., 2008 <sup>(116)</sup>   | Retrospective cohort study | 1995 and 2007                          | 218             | NA                        | NA          | 63                         | Hg: 218 (100) | 1.37/ NA                       | NA   |
| Widuchowska et al., 2008 <sup>(117)</sup> | Case report                | NA                                     | 1               | NA                        | NA          | 60                         | NA            | NA                             | NA   |
| Orphanos et al., 2008 <sup>(118)</sup>    | Case report                | NA                                     | 1               | NA                        | 100         | 56                         | NA            | NA                             | NA   |
| Nunez et al., 2009 <sup>(119)</sup>       | Case report                | NA                                     | 1               | NA                        | 100         | 55                         | NA            | NA                             | NA   |
| Kang et al., 2009 <sup>(120)</sup>        | Retrospective cohort study | 1990-2007                              | 112             | 47,524,87                 | 16.96       | NA                         | NA            | 39.29/59.82                    | NA   |



ตาราง 6 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                   | Study design          | Follow up period, mean or median years | No. of SSc patients | No. of general population | Sex, % Male | Age (mean $\pm$ SD), years | Race, n (%)                                    | Type of SSc, % Diffuse/Limited | Variables adjusted for in the regression model  |
|---------------------------------------|-----------------------|--|---------------------|---------------------------|-------------|----------------------------|--|--------------------------------|---|
| Nikpour et al., 2011 <sup>(121)</sup> | Cross-sectional study | NA                                     | 451                 | NA                        | 12          | 58.1                       | C: 413 (91.57)<br>A: 17 (3.77)<br>Ab: 8 (1.77) | 29.27/70.73                    | Anti-RNAP III antibodies, age of onset of systemic sclerosis, smoker, immunosuppressives, Diffuse subtype |
| Chaudhuri et al., 2012                | Case report           | NA                                     | 1                   | NA                        | 100         | 32                         | A: 1 (100)                                     | NA                             | NA  |

ตาราง 6 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                  | Study design               | Follow up period, mean or median years | No. of SSc patients | No. of general population | Sex, % Male | Age (mean $\pm$ SD), years | Race, n (%) | Type of SSc, % Diffuse/Limited | Variables adjusted for in the regression model  |
|--------------------------------------|----------------------------|--|---------------------|---------------------------|-------------|----------------------------|-------------|--------------------------------|---|
| Colaci et al., 2013 <sup>(122)</sup> | Retrospective cohort study | Jan 1999- Dec 2011                     | 318                 | NA                        | 9.75        | 51.5 $\pm$ 14.5            | NA          | 12.58/87.42                    | Age, sex, disease duration, lung fibrosis, FVCb75%, and CYC therapy, presence of Anti-Sc170 or ACA, |
| Colaci et al., 2014 <sup>(103)</sup> | Retrospective cohort study | 1 Jan 2002 and 31 Dec 2012             | 318                 | NA                        | 5.66        | 51.5 $\pm$ 14.             | NA          | 12.58/87.42                    | NA  |

ตาราง 6 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                     | Study design               | Follow up period, mean or median years | No. of patients | No. of general population | Sex, % Male | Age (mean $\pm$ SD), years | Race, n (%)   | Type of SSc, % Diffuse/Limited | Variables adjusted for in the regression model |
|---|----------------------------|--|-----------------|---------------------------|-------------|----------------------------|---|--------------------------------|--|
| Moinzadeh et al., 2014 <sup>(123)</sup> | Retrospective cohort study | median 12.8 years                      | 2,177           | NA                        | 17.6        | 45 $\pm$ 14.1              | NA  | 32.61/62.38                    | Age and sex                                    |
| Chang et al., 2014 <sup>(124)</sup>     | Retrospective cohort study | 2000-2012                              | 274             | 100,000 <sup>c</sup>      | 12.41       | NA                         | NA  | NA                             | NA   |
| Saigusa et al., 2015 <sup>(125)</sup>   | Retrospective cohort study | 2010-2014                              | 261             | NA                        | 7.66        | NA                         | SE: 261 (100)   | NA                             | NA   |
| Shah et al., 2015 <sup>(126)</sup>      | Cross-sectional study      | 1990                                   | 1044            | NA                        | 17.34       | NA                         | W: 911 (87.26)<br>B: 96 (9.2)<br>In: 3 (0.29)<br>A: 9 (0.86)<br>ME/Ar: 7 (0.67) | 36.88/63.12                    | NA   |

ตาราง 6 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                     | Study design                 | Follow up period, mean or median years | No. of patients | No. of general population | Sex, % Male | Age (mean ± SD), years | Race, n (%)  | Type of SSc, % Diffuse/Limited | Variables adjusted for in the regression model    |
|---|------------------------------|--|-----------------|---------------------------|-------------|------------------------|--|--------------------------------|---|
| Kubota et al., 2015 <sup>(127)</sup>    | Case report                  | NA                                     | 1               | NA                        | 0           | 67                     | NA   | 0/100                          | NA  |
| Lazzaroni et al., 2016 <sup>(128)</sup> | Case control study           | 31 Mar 2014                            | 357             | NA                        | 22.69       | NA                     | W: 116 (94.31)<br>Ot: 7 (5.69)                                   | 52.66/80.95                    | Sex, disease duration, and age at SSc onset       |
| Kašifović et al., 2016 <sup>(129)</sup> | Retrospective e cohort study | NA                                     | 340             | NA                        | 7.6         | 48.86                  | NA   | 48.53/ 51.47                   | NA  |
| Alastala et al., 2017 <sup>(130)</sup>  | Retrospective e cohort study | 2010-2011                              | 13,633          | 54,532                    | 15.1        | NA                     | W: 9598 (70.4)<br>B: 2113 (15.5)<br>H: 1241 (9.1)<br>Ot: 682 (5) | NA                             | comorbid condition, race and urban/rural location |

ตาราง 6 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                 | Study design               | Follow up period, mean or median years | No. of patients | No. of general population | Sex, % Male | Age (mean $\pm$ SD), years | Race, n (%)                        | Type of SSc, % Diffuse/Limited | Variables adjusted for in the regression model   |
|-------------------------------------|----------------------------|--|-----------------|---------------------------|-------------|----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--|
| Saito et al., 2017 <sup>(131)</sup> | Case report                | NA                                     | 1               | NA                        | 100         | 20                         | A: 1 (100)                         | NA                             | NA   |
| Lu et al., 2018 <sup>(101)</sup>    | Retrospective cohort study | 1993 - before 31 Dec 2005              | 389             | NA                        | NA          | 60.5                       | C: 389 (100)                       | NA                             | NA   |
| Igusa et al., 2018 <sup>(132)</sup> | Retrospective cohort study | 1 Jan 2000 -31 Dec 2015                | 2,383           | 100,000 <sup>d</sup>      | 17          | NA                         | W: 1811 (76)<br>Ot: 572 (24)       | 39.99/60                       | NA   |
| Sakr et al., 2018 <sup>(133)</sup>  | Retrospective cohort study | 2004 - 2015                            | 1,553           | NA                        | 14.17       | NA                         | C: 1253 (80.68)<br>Ot: 300 (19.32) | 36.32/63.68                    | Age, sex, race, number of pack-years smoked, ILD, disease duration, and disease subset |

ตาราง 6 (ต่อ)

| Study<br>(Author/Year)                     | Study<br>design                    | Follow up<br>period, mean<br>or median<br>years | No. of<br>SSc<br>patients | No. of<br>general<br>population | Sex, %<br>Male | Age<br>(mean $\pm$<br>SD), years | Race, n (%)  | Type of SSc, %<br>Diffuse/Limited | Variables<br>adjusted for in<br>the regression<br>model |
|--|------------------------------------|---|---------------------------|---------------------------------|----------------|----------------------------------|--------------|-----------------------------------|---|
| Sargin et al.,<br>2018 <sup>(134)</sup>    | Retrospective<br>e cohort<br>study | 2013-2017                                       | 153                       | NA                              | 15.69          | 56.3 $\pm$<br>12.9               | NA           | NA                                | NA  |
| Boozalis et al.,<br>2019 <sup>(135)</sup>  | Retrospective<br>e cohort<br>study | Mar 9, 2012 -<br>Mar 9, 2018                    | 2826                      | 4,740,461                       | 45.57          | NA                               | NA           | NA                                | NA  |
| Watad et al.,<br>2019 <sup>(95)</sup>      | Prospective<br>cohort study        | 2000-2017                                       | 2,431                     | 12,710                          | 18             | 63.32                            | NA           | NA                                | Age, calendar<br>time                                   |
| Moraga et al.,<br>2019 <sup>(136)</sup>    | Retrospective<br>e cohort<br>study | 2013-2017                                       | 221                       | NA                              | 13.12          | NA                               | W: 221 (100) | NA                                | NA  |
| Arvunescu<br>et al., 2019 <sup>(137)</sup> | Case report                        | NA  | 1                         | NA                              | 100            | 55                               | NA           | NA                                | NA  |

ตาราง 6 (ต่อ)

| Study<br>(Author/Year)                    | Study design                  | Follow up<br>period, mean<br>or median<br>years | No. of<br>SSc<br>patients | No. of<br>general<br>population | Sex,<br>%<br>Male | Age<br>(mean $\pm$<br>SD), years | Race, n (%)                              | Type of SSc, %<br>Diffuse/Limited | Variables<br>adjusted for in<br>the regression<br>model  |
|---|-------------------------------|---|---------------------------|---------------------------------|-------------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|--|
| Morrisroe<br>et al., 2020 <sup>(78)</sup> | Retrospective<br>cohort study | Jan 2008-<br>Dec 2015                           | 1727                      | 24,600,000                      | 14.13             | NA                               | W: 1509<br>(87.38)<br>Ot: 218<br>(12.62) | 26.69/73.31                       | ILD, PAH, digital<br>ulceration, age<br>at SSc onset,<br>female, white,<br>history of<br>smoking,<br>current or<br>previous,<br>extended period<br>taking<br>immunosuppres<br>sive therapy,<br>extended CCB<br>therapy, RNAP<br>antibody |



ตาราง 6 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                         | Study design               | Follow up period, mean or median years | No. of patients | No. of general population | Sex, % Male | Age (mean $\pm$ SD), years | Race, n (%)  | Type of SSc, % Diffuse/Limited | Variables adjusted for in the regression model |
|---|----------------------------|--|-----------------|---------------------------|-------------|----------------------------|--|--------------------------------|--|
| Partouche et al., 2020 <sup>(138)</sup>     | Retrospective cohort study | 2003-2018                              | 358             | NA                        | 3.63        | NA                         | NA   | 5.59/8.94                      | NA   |
| Wielosz et al., 2020 <sup>(139)</sup>       | Cohort study               | NA                                     | 126             | NA                        | 22.22       | 53.6                       | NA   | 47.62/52.38                    | NA   |
| Lertphanichkul et al., 2021 <sup>(98)</sup> | Retrospective cohort study | 1 Jan 2000-31 Aug 2017                 | 125             | NA                        | 79.2        | NA                         | A: 7 (5.6)<br>AF: 6 (4.8)<br>AI: 2 (1.6)<br>W: 101 (80.8)<br>Ot: 5 (4)<br>U: 4 (3.2) | 10.4/89.6                      | NA   |
| Hoa et al., 2022 <sup>(140)</sup>           | Retrospective cohort study | 2004-2019                              | 1698            | NA                        | 13.49       | 55.3                       | W: 1227 (79)   | 18.14/64.19                    | Age, sex, race, smoking history                |

ตาราง 6 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                    | Study design               | Follow up period, mean or median years | No. of SSc patients | No. of general population | Sex, % Male | Age (mean $\pm$ SD), years | Race, n (%)   | Type of SSc, % Diffuse/Limited | Variables adjusted for in the regression model   |
|--|----------------------------|--|---------------------|---------------------------|-------------|----------------------------|---------------|--------------------------------|--|
| Carbonell et al., 2022 <sup>(66)</sup> | Retrospective cohort study | 2006-2018                              | 1,930               | 100,000 <sup>e</sup>      | 11.35       | NA                         | S: 1930 (100) | NA                             | Age at SSc onset, PBC, ILD with FVC < 70%, ACA, Historical use of calcium channel blockers and specific vasodilators |
| Santos et al., 2022 <sup>(141)</sup>   | Retrospective cohort study | 1980-2020                              | 123                 | NA                        | 33.33       | 65.9                       | NA            | NA                             | Autoantibody subgroups   |

NA = not applicable, A = Asian, Ab = Aboriginal-Islander, ACA = anti-centromere antibody, AF = African American, AI = American Indian, B = Black, C = Caucasian, CCB = calcium-channel blockers, FVC = forced vital capacity, H = Hispanic, Hg = Hungarians, ILD = interstitial lung disease, In = Indian subcontinent, ME/Ar = Middle East/Arabian, O = Oriental, Ot = Other, PBC = primary biliary cholangitis, PAH = pulmonary arterial hypertension, S = Spanish, SE = South East, SSc = systemic sclerosis, U = Unavailable, W = white

\* Not reported actual Follow up period

a = The expected numbers of oral and pharyngeal cancers, and tongue squamous cell carcinomas in the study population were estimated by multiplying the number of person-years at risk by an age adjusted population during the same calendar years from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) cancer registries.

b = The expected numbers of cancer in the study population were estimated by multiplying the number of person-years at risk by an age adjusted population during the same calendar years from the Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER) cancer registries

c = Standardized incidence ratios (SIRs) have been estimated using the 2008 Korean National Cancer Registry as the reference

d = A sample of the US population is represented by the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) registry.

e = The cancer incidence data for Spain were acquired from the GLOBOCAN database (September 2018 version), which is part of the Global Cancer Observatory platform established by the International Agency for Cancer Research.

ตาราง 7 ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review): การศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนึ่งและประชากรทั่วไป

| Study (Author/Year)         | Study design               | Sex, % Male | Age (mean $\pm$ SD), yrs. | SSc patients, n | General population, n | Cancers in SSc, n (%) | Cancers in general population, n (%) | SIR (95%CI)   | OR (95%CI) |
|-----------------------------|----------------------------|-------------|---------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------|---|------------|
| Derk, 2006 <sup>(112)</sup> | Retrospective cohort study | 18.5        | NA                        | 227             | 100,000 <sup>b</sup>  | 77 (33.92)            | 453 (0.45)                           | All: 1.55 (1.16-1.93)<br>Es: 15.9 (4.2-27.6)<br>OP: 9.63 (2.97-16.29)<br>B: 0.99 (0.41-1.57)<br>L: 1.55 (0.54-2.56)<br>C: 0.76 (-0.09-1.61)<br>NHL: 19.04 (0.38-37.7)<br>Ov: 2.63 (-0.67-5.25)<br>Cer: 7.14 (0.15-14.13)<br>T: 4.34 (-1.66-10.34) |            |

ตาราง 7 (ต่อ)

| Study (Author/Year)          | Study design               | Sex, % Male | Age (mean ± SD), yrs. | SSc patients, n | General population, n | Cancers in SSc, n (%) | Cancers in general population, n (%) | SIR (95%CI)   | OR (95%CI) |
|------------------------------|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------|---|------------|
| Kang, 2009 <sup>(120)</sup>  | Retrospective cohort study | 16.96       | NA                    | 112             | 47,524,872            | 9 (8.04)              | 310,715 (0.65)                       | All: 4.2 (2.3–6.1)<br>L: 18.6 (13.8–23.4)<br>S: 3.0 (1.9–4.1)<br>E: 35.0 (33.6–36.4)<br>Li: 4.9 (3.0–6.9)<br>P: 23.5 (14.3–32.7)<br>SCC: 25.3 (24.3–26.3)   |            |
| Chang, 2014 <sup>(124)</sup> | Retrospective cohort study | 12.41       | NA                    | 274             | 100,000 <sup>c</sup>  | 16 (5.84)             | 362 (0.36)                           | All: 1.197 (0.611–1.784)<br>B: 0 (0–2.231)<br>Cer: 0 (0–7.846)<br>Cr: 0.555 (0.014–3.09)<br>Er: 0 (0–15.512)<br>L: 4.917 (1.977–10.131)<br>NHL: 4.14 (0.105–23.071)<br>S: 0.898 (0.109–3.245)<br>T: 0 (0–2.017) |            |

ตาราง 7 (ต่อ)

| Study<br>(Author/Year)             | Study design                  | Sex,<br>%<br>Male | Age<br>(mean ± SD),<br>yrs. | SSc<br>patients, n | General<br>population,<br>n | Cancers in<br>SSc, n (%) | Cancers in<br>general<br>population, n<br>(%) | SIR (95%CI)            | OR (95%CI) |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------------|---|------------------------|------------|
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                          |   |                        |            |
| Alastala,<br>2017 <sup>(130)</sup> | Retrospective<br>cohort study | 12.41             | NA                          | 13,633             | 54,532                      | 150 (1.1)                | 1,275 (2.34)                                  |                        |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                          |   | OP: 1.3 (0.27-6.61)    |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                          |   | O: 0.85 (0.48-1.51)    |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                          |   | E: 1.44 (0.89-2.32)    |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                          |   | S: 0.65 (0.38-1.09)    |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                          |   | SI: 0.17 (0.02-1.29)   |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                          |   | C: 0.27 (0.18-0.39)    |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                          |   | R: 0.74 (0.5-1.08)     |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                          |   | LI: 0.3 (0.16-0.56)    |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                          |   | G: 0.45 (0.18-1.41)    |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                          |   | P: 0.34 (0.21-0.57)    |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                          |   | Peri: 0.24 (0.08-0.79) |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                          |   | OGI: 0.21 (0.01-3.62)  |            |

ตาราง 7 (ต่อ)

| Study<br>(Author/Year)             | Study design                  | Sex,<br>%<br>Male | Age<br>(mean ± SD),<br>yrs. | SSc<br>patients, n | General<br>population,<br>n | Cancers<br>in SSc, n<br>(%) | Cancers in<br>general<br>population, n<br>(%) | SIR (95%CI)         | OR (95%CI) |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|---------------------|------------|
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   |                     |            |
| Igusa, 2018 <sup>(132)</sup>       | Retrospective<br>cohort study | 17                | NA                          | 2,383              | 100,000 <sup>d</sup>        | 205 (8.60)                  | 463 (0.46)                                    | All (limited)**:    |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   | 0.70 (0.59-0.84)    |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   | All (diffuse)**:    |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   | 1.12 (0.88-1.39)    |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   | B (limited)**:      |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   | 0.73 (0.53-0.99)    |            |
| B (diffuse)**:                     |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   |                     |            |
| 1.38 (0.91-1.99)                   |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   |                     |            |
| L (limited)**:                     |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   |                     |            |
| 1.27 (0.81-1.89)                   |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   |                     |            |
| L (diffuse)**:                     |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   |                     |            |
| 0.91 (0.34-1.99)                   |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   |                     |            |
| Boozalis,<br>2019 <sup>(135)</sup> | Retrospective<br>cohort study | 45.57             | NA                          | 2,822              | 4,713,781                   | 75 (2.66)                   | 26,751 (0.57)                                 | M: 3.4 (2.1-5.5)    |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   | SCC: 7.2 (5.0-10.3) |            |
|                                    |                               |                   |                             |                    |                             |                             |   | BCC: 4.1 (2.8-5.9)  |            |



ตาราง 7 (ต่อ)

| Study (Author/Year)          | Study design             | Sex, % Male | Age (mean ± SD), yrs. | SSc patients, n | General population, n | Cancers in SSc, n (%) | Cancers in general population, n (%) | SIR (95%CI)            | OR (95%CI) |
|------------------------------|--------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------|------------------------|------------|
| Wataid, 2019 <sup>(95)</sup> | Prospective cohort study | 18          | 63.32                 | 2,431           | 12,710                | 561 (23.08)           | 1,919 (15.1)                         |                        |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | Ali: 1.90 (1.62-2.24)  |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | CNS: 0.44 (0.06-3.24)  |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | OP: 1.92 (0.56-6.61)   |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | Lar: 1.33 (0.29- 6.00) |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | T: 1.33 (1.00- 1.77)   |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | B: 1.33 (1.00-1.77)    |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | L: 2.12 (1.25- 3.60)   |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | E: 5.32 (1.37-20.55)   |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | S: 2.60 (1.13-6.00)    |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | P: 0.65 (0.16-2.72)    |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | LBD: 1.10 (0.26- 4.78) |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | CR: 1.03 (0.62-1.70)   |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | K: 1.16 (0.50- 2.70)   |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | BI: 1.31 (0.65-2.64)   |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | Pr: 0.98 (0.34-2.82)   |            |
|                              |                          |             |                       |                 |                       |                       |                                      | U: 1.62 (0.83-3.17)    |            |

ตาราง 7 (ต่อ)

| Study<br>(Author/Year)                     | Study design | Sex,<br>%<br>Male | Age<br>(mean ± SD),<br>yrs. | SSc<br>patients,<br>n | General<br>population,<br>n | Cancers<br>in SSc,<br>n (%) | Cancers in general<br>population, n (%) | SIR (95%CI) | OR (95%CI)  |
|--|--------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|-------------|---|
| Wataid,<br>2019 <sup>(95)</sup><br>(Cont.) |              |                   |                             |                       |                             |                             |   |             | Cer: 1.53 (0.54-4.37)<br>Ov: 1.39 (0.59-3.26)<br>Vg: 9.85 (4.51-21.50)<br>Bc: 0.00<br>Sar: 2.06 (0.79- 5.40)<br>M: 0.70 (0.25-1.93)<br>A-leu: 1.46 (0.66-3.24)<br>C-leu: 2.62 (0.99-6.96)<br>HL: 2.11 (0.72-6.20)<br>NHL: 2.75 (1.70-4.45)<br>MDS: 8.10 (2.11-31.08)<br>MM: 3.03 (1.31-7.03)<br>MUP: 4.32 (3.16-5.91) |

ตารางที่ 7 (ต่อ)

| Study (Author/Year)             | Study design               | Sex, % Male | Age (mean ± SD), yrs. | SSc patients, n | General population, n | Cancers in SSc, n (%) | Cancers in general population, n (%) | SIR (95%CI)            | OR (95%CI) |
|---------------------------------|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------|------------------------|------------|
|                                 |                            |             |                       |                 |                       |                       |                                      |                        |            |
| Morrisroe, 2020 <sup>(78)</sup> | Retrospective cohort study | 14.13       | NA                    | 1,727           | 24,600,000            | 245 (14.19)           | 24,466,545 (99.46)                   | All: 2.15 (1.84-2.49)  |            |
|                                 |                            |             |                       |                 |                       |                       |                                      | L: 2.12 (1.21-3.44)    |            |
|                                 |                            |             |                       |                 |                       |                       |                                      | B: 1.51 (0.98-2.21)    |            |
|                                 |                            |             |                       |                 |                       |                       |                                      | U: 1.53 (3.58-1.53)    |            |
|                                 |                            |             |                       |                 |                       |                       |                                      | Cer: 4.68 (0.97-13.68) |            |
|                                 |                            |             |                       |                 |                       |                       |                                      | Leu: 0.52 (0.01-2.91)  |            |
| NHL: 1.98 (0.73-4.3)            |                            |             |                       |                 |                       |                       |                                      |                        |            |
| M: 1.3 (0.59-2.46)              |                            |             |                       |                 |                       |                       |                                      |                        |            |
| Carbonell, 2022 <sup>(86)</sup> | Retrospective cohort study | 11.35       | NA                    | 1,930           | 100,000 <sup>a</sup>  | 206 (10.67)           | 714 (0.71)                           | All: 1.48 (1.36-1.6)   |            |
|                                 |                            |             |                       |                 |                       |                       |                                      | L: 2.22 (1.77-2.73)    |            |
|                                 |                            |             |                       |                 |                       |                       |                                      | B: 1.31 (1.10-1.54)    |            |
|                                 |                            |             |                       |                 |                       |                       |                                      | Cr: 1.12 (0.84-1.45)   |            |
|                                 |                            |             |                       |                 |                       |                       |                                      | H: 2.03 (1.52-2.62)    |            |

A-leu = acute leukemia, B = breast, BCC = basal cell carcinoma, Bo = bone, C = Colon, C-leu = chronic leukemia, Cer = cervix, Cr = Colorectal, CNS = central nervous system, E = esophagus, En = Endometrial, G = gallbladder, H = Hematological, HL = Hodgkin's lymphoma, K = kidney, L = lung, Leu = leukemia, Li = liver, LBD = liver and bile ducts cancer, M = melanoma, MDS = myelodysplastic syndrome, MM = multiple myeloma, MUP = malignancy of unknown primary, NA = not applicable, NHL = Non-Hodgkin's lymphoma, O = oral, OP = oropharyngeal, OGI = Other gastrointestinal location, Ov: ovary, P = pancreas, Peri = peritoneum, Pr = prostate, R = rectum, SCC = squamous Cell Carcinoma, SSc = systemic sclerosis, Sar = sarcoma, S = stomach, SI = small intestine, T: thyroid, To = tongue, U = uterus, Vg = vaginal, OR = odds ratio, CI = confidence interval

a = The expected numbers of oral and pharyngeal cancers, and tongue squamous cell carcinomas in the study population were estimated by multiplying the number of person-years at risk by an age adjusted population during the same calendar years from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) cancer registries.

b = The expected numbers of cancer in the study population were estimated by multiplying the number of person-years at risk by an age adjusted population during the same calendar years from the Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER) cancer registries

c = Standardized incidence ratios (SIRs) have been estimated using the 2008 Korean National Cancer Registry as the reference

d = A sample of the US population is represented by the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) registry.

e = The cancer incidence data for Spain were acquired from the GLOBOCAN database (September 2018 version), which is part of the Global Cancer Observatory platform established by the International Agency for Cancer Research.

ตาราง 8 ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review): การศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนึ่งที่ตรวจพบ และตรวจไม่พบ SSc-specific autoantibodies

| Study (Author/Year)                  | Study design               | Sex, % Male | Age (mean ± SD), yrs. | SSc patients, n | Cancers in SSc, n (%) | SSc specific autoantibody status               |  |                                      |  | Conclusion  |
|--------------------------------------|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|--|--|--------------------------------------|--|---|
|                                      |                            |             |                       |                 |                       | SSc with CA with Anti-RNAP III positive, n (%) | SSc with CA with Anti-ScI-70 positive, n (%) | SSc with CA with ACA positive, n (%) |  |   |
| Higuchi et al., 2000 <sup>(10)</sup> | Retrospective cohort study | 27.91       | NA                    | 43              | 7 (16.28)             | NA   | 3/5 (60)                                     | 3/5 (60)                             | 3/5 (60)   | พบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งเป็นมะเร็งตรวจพบ ACA มากกว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งไม่เป็นมะเร็งอย่างมากนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) ในขณะที่การตรวจพบ Anti-ScI-70 ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม |
| Derk et al., 2003 <sup>(11)</sup>    | Case control study         | 81.5        | NA                    | 223             | 73 (32.74)            | NA   | 9/73 (12.33)                                 | 15/73 (20.55)                        | พบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งเป็นมะเร็งที่ตรวจพบ Anti-ScI-70 และ ACA ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งไม่เป็นมะเร็งที่ตรวจพบ Anti-ScI-70 และ ACA (OR = 0.55, $p = 0.44$ และ $OR = 0.66$ , $p = 0.23$ ) ตามลำดับ |   |
| Derk et al., 2007 <sup>(11)</sup>    | Case control study         | NA          | NA                    | 72              | 24 (33.33)            | NA   | 1/24 (4.17)                                  | 6/24 (25%)                           | พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในการตรวจพบ Anti-ScI-70 และ ACA ระหว่างผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งเป็นมะเร็งที่ต้นและไม่เป็นมะเร็งที่ต้น ( $p = 0.65$ และ $p = 0.15$ ) ตามลำดับ   |   |

ตารางที่ 8 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                   | Study design               | Sex, % Male | Age (mean ± SD), yrs. | SSc patients, n | Cancers in SSc, n (%) | SSc specific autoantibody status               |  |                                      |                                      | Conclusion  |
|---------------------------------------|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|--|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
|                                       |                            |             |                       |                 |                       | SSc with CA with Anti-RNAP III positive, n (%) | SSc with CA with Anti-Scl-70 positive, n (%) | SSc with CA with ACA positive, n (%) | SSc with CA with ACA positive, n (%) |   |
| Kang et al., 2009 <sup>(120)</sup>    | Retrospective cohort study | 16.9        | NA                    | 112             | 9 (8.04)              | NA   | 3/9 (33.33)                                  | NA                                   | NA                                   | พบว่าการตรวจพบ Anti-Scl-70 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.276) ระหว่างผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่เป็นมะเร็งและไม่เป็นมะเร็ง  |
| Nikpour et al., 2011 <sup>(121)</sup> | Cross-sectional study      | 12          | 58.1 ± 12.4           | 451             | 64 (14.19)            | 69/451 (15.30)                                 | 79/446 (17.71)                               | 197/450 (43.78)                      | NA                                   | พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการตรวจพบและตรวจไม่พบ Anti-RNAP III ในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่เป็นมะเร็ง (p = 0.37)   |
| Colaci et al., 2013 <sup>(122)</sup>  | Retrospective cohort study | 9.75        | 51.5 ± 14.5           | 318             | 16                    | NA   | 12/16 (75)                                   | 1/16 (6.25)                          | NA                                   | พบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่เป็นมะเร็งปอดมีการตรวจพบ Anti-Scl 70 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่ไม่เป็นมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญ (75% vs 30.8%, p = 0.0007) ในขณะที่ตรวจพบ ACA มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่ไม่เป็นมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (46% vs 6.2%, p = 0.0042) |
| Colaci, 2014 <sup>(103)</sup>         | Retrospective cohort study | 5.66        | 51.5 ± 14.5           | 318             | 12                    | NA   | 4/12 (33.33)                                 | 6/12 (50)                            | NA                                   | พบว่าการตรวจพบ Anti-Scl-70 และ ACA ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่เป็นมะเร็งเต้านมและไม่เป็นมะเร็งเต้านม (p = ns)  |

ตารางที่ 8 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                    | Study design               | Sex, % Male | Age (mean ± SD), yrs. | SSc patients, n | Cancers in SSc, n (%) | SSc specific autoantibody status  |   |   |   | Conclusion   |
|--|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|---|---|---|---|--|
|  |                            |             |                       |                 |                       | SSc with CA with Anti-RNAP III positive, n (%)  | SSc with CA with Anti-ScI-70 positive, n (%)  | SSc with CA with Anti-ScI-70 positive, n (%)  | SSc with CA with ACA positive, n (%)  |  |
| Moinzadeh et al., 2014 <sup>(23)</sup> | Retrospective cohort study | 17.6        | 45 ±14.1              | 2177            | 154                   | All 41/154 (26.62)<br>B: 19/65 (29.2)<br>L: 4/16 (25)<br>H: 5/19 (26.3)<br>GI: 3/17 (17.6)<br>GU: 2/6 (33.3)<br>Gy: 3/17 (17.6)<br>Sk: 3/6 (50) | All 28/154 (18.18)<br>B: 10/65 (15.4)<br>L: 5/16 (31.3)<br>H: 5/19 (26.3)<br>GI: 5/19 (26.3)<br>GU: 1/17 (5.9)<br>Gy: 1/6 (16.7)<br>Sk: 4/17 (23.5) | All 40/154 (25.97)<br>B: 17/65 (26.2)<br>L: 2/16 (12.5)<br>H: 4/19 (21.1)<br>GI: 8/17 (47.1)<br>GU: 1/6 (16.7)<br>Gy: 6/17 (35.3)<br>Sk: 1/6 (16.7) | All 40/154 (25.97)<br>B: 17/65 (26.2)<br>L: 2/16 (12.5)<br>H: 4/19 (21.1)<br>GI: 8/17 (47.1)<br>GU: 1/6 (16.7)<br>Gy: 6/17 (35.3)<br>Sk: 1/6 (16.7) | พบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNAP III (14.2% (41 of 288)) เกิดมะเร็งมากกว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่ตรวจพบ Anti-ScI-70 (6.3% (28 of 444)) และ ACA (6.8% (40 of 590)) อย่างมีนัยสำคัญ (P < 0.0001 and P < 0.001) ตามลำดับ<br>โดยพบว่ามะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบ Anti-RNAP III (46.3% (19 of 41)) รองลงมาคือ ACA (42.5% (17 of 40)) และ Anti-ScI-70 (35.7% (10 of 28)) ตามลำดับ<br>ในขณะที่มะเร็งปอดและมะเร็งระบบเลือด (17.9%) พบเท่า ๆ กันในกลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่มี Anti-ScI-70 และพบมะเร็งทางเดินอาหาร 20 เปอร์เซ็นต์<br>ในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่ตรวจพบ ACA |



ตารางที่ 8 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                   | Study design               | Sex, % Male | Age (mean ± SD), yrs. | SSc patients, n | Cancers in SSc, n (%) | SSc specific autoantibody status               |  |                                      | Conclusion  |
|---------------------------------------|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|--|--|--------------------------------------|---|
|                                       |                            |             |                       |                 |                       | SSc with CA with Anti-RNAP III positive, n (%) | SSc with CA with Anti-ScI-70 positive, n (%) | SSc with CA with ACA positive, n (%) |   |
| Saigusa et al., 2015 <sup>(125)</sup> | Retrospective cohort study | 7.66        | NA                    | 261             | 17 (6.51)             | 7/22 (31.82)                                   | 2/82 (2.44)                                  | 8/137 (5.84)                         | พบว่าผู้โรคหนึ่งแรงที่ตรวจพบ Anti-RNAP III เกิดโรคหนึ่งแรงมากกว่ากลุ่มที่ตรวจพบ Anti-ScI-70 และ ACA อย่างมีนัยสำคัญ (p < 0.0005 และ p < 0.005) ตามลำดับ   |
| Shah et al., 2015 <sup>(126)</sup>    | Cross sectional study      | 17.34       | NA                    | 1044            | 168 (16.09)           | 40/168 (23.81)                                 | 27/168 (16.07)                               | 49/168 (29.17)                       | พบว่าผู้โรคหนึ่งแรงที่ป็นหนึ่งแรงตรวจพบ Anti-RNAP III มากกว่าผู้ปวยโรคหนึ่งแรงที่ป็นหนึ่งแรงอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.044) ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญสำหรับการตรวจพบ Anti-ScI-70 และ ACA ในผู้ปวยกลุ่มดังกล่าว (p = 0.281, p = 0.964) ตามลำดับ และเมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหนึ่งแรงในผู้ปวยโรคหนึ่งแรงพบว่า การตรวจพบ Anti-RNAP III (OR = 1.07 (0.64–1.80)), Anti-ScI-70 (OR = 0.79 (0.46–1.35)) และ ACA (0.96 (0.60–1.51)) ไม่สัมพันธ์ |

ตารางที่ 8 (ต่อ)

| Study<br>(Author/Year)                     | Study design          | Sex,<br>%<br>Male | Age<br>(mean ±<br>SD),<br>yrs. | SSc<br>patients, n | Cancers<br>in SSc, n<br>(%) | SSc specific autoantibody status  |  |  | Conclusion  |
|--|-----------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------------|---|--|--|---|
|  |                       |                   |                                |                    |                             | SSc with CA with<br>Anti-RNAP III<br>positive, n (%)  | SSc with CA<br>with Anti-Sci-70<br>positive, n (%) | SSc with CA<br>with ACA<br>positive, n (%) |   |
| Lazzaroni et<br>al., 2016 <sup>(128)</sup> | Case control<br>study | 22.69             | NA                             | 357                | 46 (12.89)                  | All 28/158 (17.72)<br>So: 22/158 (13.92)<br>B: 11/158 (6.96)<br>Leu: 1/158 (0.63)<br>Non-M: 3/158<br>(1.90) | NA   | NA   | <p>ต่อการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่ง<br/>อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อ<br/>วิเคราะห์ถึงความสัมพันธ์ของความ<br/>เสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งภายใน<br/>ระยะเวลา 2 ปีในโรคหนึ่งซึ่งพบว่าการ<br/>ตรวจพบ Anti-RNAP III เพิ่มความเสี่ยง<br/>ต่อการเกิดมะเร็งถึงประมาณ 5<br/>เท่า (OR = 5.08 (95%CI 1.60-16.1))<br/>ในขณะที่การตรวจพบ ACA และ Anti-<br/>Sci-70 ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด<br/>มะเร็ง (OR = 0.88 (0.24–3.27) และ<br/>2.09 (0.59–7.44)) ตามลำดับ</p> <p>พบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งตรวจพบ Anti-<br/>RNAP III มีความเสี่ยงต่อการเกิด<br/>มะเร็งประมาณ 2.17 เท่าเมื่อเทียบกับ<br/>ผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งตรวจไม่พบ Anti-<br/>RNAP III (OR = 2.17 (1.15-4.08), p<br/>= 0.015) และเมื่อพิจารณาถึงชนิดของ<br/>มะเร็งพบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งตรวจพบ</p> |

ตารางที่ 8 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                      | Study design               | Sex, % Male | Age (mean ± SD), yrs. | SSc patients, n | Cancers in SSc, n (%) | SSc specific autoantibody status               |  |                                      | Conclusion  |
|--|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|--|--|--------------------------------------|---|
|  |                            |             |                       |                 |                       | SSc with CA with Anti-RNAP III positive, n (%) | SSc with CA with Anti-Scl-70 positive, n (%) | SSc with CA with ACA positive, n (%) |   |
|  |                            |             |                       |                 |                       | M: 2/158 (1.27)                                |  |                                      | Anti-RNAP III มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งชนิด solid tumor และมะเร็งเต้านม ประมาณ 2.5 และ 3.6 เท่า (OR = 2.52 (1.21–5.27), p = 0.012 และ OR = 3.65 (1.14–11.7), p = 0.030) ตามลำดับ   |
| Kařifodžiu et al., 2016 <sup>(129)</sup> | Retrospective cohort study | 7.6         | 48.86 ± 11.51         | 340             | 25 (7.35)             | NA   | 15/25 (60)                                   | 4/25 (16)                            | พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญสำหรับการตรวจพบ Anti-Scl-70 และ ACA ระหว่างผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งแข็งแรงและไม่เป็นมะเร็ง (p = 0.17, p = 0.13) ตามลำดับ  |
| Lu et al., 2018 <sup>(101)</sup>         | Retrospective cohort study | NA          | 60.5                  | 389             | 21 (5.40)             | NA   | 2/18 (11.11)                                 | 10/18 (55.56)                        | เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งแข็งแรงและมีมะเร็งเต้านมและผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งแข็งแรงและมีมะเร็งเต้านม พบว่า การตรวจพบ ACA และ Anti-Scl-70 ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญ (RR = 1.03 (0.67, 1.58), p = 0.89 และ RR = 0.97 (0.25, 3.72), p = 0.66) ตามลำดับ |

ตารางที่ 8 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                  | Study design               | Sex, % Male | Age (mean ± SD), yrs. | SSc patients, n | Cancers in SSc, n (%) | SSc specific autoantibody status               |  |                                      | Conclusion  |
|--------------------------------------|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|--|--|--------------------------------------|---|
|                                      |                            |             |                       |                 |                       | SSc with CA with Anti-RNAP III positive, n (%) | SSc with CA with Anti-Scl-70 positive, n (%) | SSc with CA with ACA positive, n (%) |   |
| Sakr et al., 2018 <sup>(133)</sup>   | Retrospective cohort study | 14.17       | NA                    | 1553            | 18 (1.17)             | 1/17 (5.88)                                    | 3/17 (17.65)                                 | 5/17 (29.41)                         | พบว่าการศึกษาพบ Anti-RNAP III (95%CI -12.4, 14.0), Anti-Scl-70 (95%CI -9.9, 25.2), และ ACA (95%CI -14.6, 25.6) ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งซึ่งเป็นมะเร็งปอดและไม่เป็นมะเร็งปอด |
| Sargin et al., 2018 <sup>(134)</sup> | Retrospective cohort study | 15.69       | 56.3 ± 12.9           | 153             | 7 (4.56)              | NA   | 5/7 (71.43)                                  | NA                                   | พบว่าการศึกษาพบ Anti-Scl-70 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งซึ่งเป็นมะเร็งและไม่เป็นมะเร็ง (p = 0.12)  |
| Moraga et al., 2019 <sup>(136)</sup> | Retrospective cohort study | 13.12       | NA                    | 221             | 25 (11.31)            | 4/26 (15.38)                                   | NA   | NA                                   | พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการศึกษาเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งที่ตรวจพบ Anti-RNAP III และกลุ่มที่ตรวจไม่พบ Anti-RNAP III (p = 0.508)  |

ตารางที่ 8 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                         | Study design               | Sex, % Male | Age (mean ± SD), yrs. | SSc patients, n | Cancers in SSc, n (%) | SSc specific autoantibody status               |  |                                      | Conclusion   |
|---|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|--|--|--------------------------------------|--|
|   |                            |             |                       |                 |                       | SSc with CA with Anti-RNAP III positive, n (%) | SSc with CA with Anti-Scl-70 positive, n (%) | SSc with CA with ACA positive, n (%) |  |
| Morrisroe et al., 2020 <sup>(78)</sup>      | Retrospective cohort study | 14.13       | NA                    | 1727            | 245 (14.19)           | 23/245 (9.39)                                  | 37/245 (15.10)                               | 107/245 (43.67)                      | พบว่าการตรวจพบ Anti-RNAP III, Anti-Scl-70, และ ACA ไม่มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มโรคหนึ่ง แสงที่เป็นมะเร็งและไม่เป็นมะเร็ง (p = 0.873, 0.829 และ 0.299) ตามลำดับ  |
| Wielosz et al., 2020 <sup>(139)</sup>       | Cohort study               | 22.22       | 53.6                  | 126             | 12/126 (9.52)         | 5/19 (26.32)                                   | NA   | NA                                   | พบว่าการตรวจพบ Anti-RNAP III มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนึ่งแสง (26%) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งแสงที่ตรวจไม่พบ Anti-RNAP III (6%) อย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.007) |
| Lertphanichkul et al., 2021 <sup>(96)</sup> | Retrospective cohort study | 79.2        | NA                    | 125             | 59 (47.2)             | 20/52 (38.46)                                  | 20/108 (18.52)                               | 41/92 (44.57)                        | พบว่ามะเร็งเกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบ Anti-RNAP III (11/20, 55%) มากกว่ากลุ่มที่ตรวจพบ Anti-Scl-70 (10/20, 50%) และ ACA (19/41, 46%) ไม่พบการรายงานด้านนัยสำคัญทางสถิติ       |

ตารางที่ 8 (ต่อ)

| Study (Author/Year)               | Study design               | Sex, % Male | Age (mean ± SD), yrs. | SSc patients, n | Cancers in SSc, n (%) | SSc specific autoantibody status               |  |                                      | Conclusion  |
|-----------------------------------|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|--|--|--------------------------------------|---|
|                                   |                            |             |                       |                 |                       | SSc with CA with Anti-RNAP III positive, n (%) | SSc with CA with Anti-Scl-70 positive, n (%) | SSc with CA with ACA positive, n (%) |   |
| Hoa et al., 2022 <sup>(140)</sup> | Retrospective cohort study | 13.49       | 55.3                  | 1,698           | 130 (7.66)            | 15/203 (7.39)                                  | 16/224 (7.14)                                | 47/562 (8.36)                        | พบว่าการตรวจพบ Anti-Scl-70 เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งภายในระยะเวลา 2 ปีหลังจากวินิจฉัยโรคหนึ่งถึงประมาณ 3.4 เท่า (OR = 3.43 [1.04-10.05]) โดยมีมะเร็งที่พบบ่อยได้แก่ มะเร็งเต้านม (33%), มะเร็งทางนรีเวช (19%) และมะเร็งระบบเลือด (14%) ในขณะที่การตรวจพบ Anti-RNAP III และ ACA ไม่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ (OR = 1.47 (0.33-4.72), OR = 0.46 (0.12-1.36)) ตามลำดับ |

ตารางที่ 8 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                    | Study design               | Sex, % Male | Age (mean ± SD), yrs. | SSc patients, n | Cancers in SSc, n (%) | SSc specific autoantibody status       |                                      |                                      | Conclusion  |
|--|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
|  |                            |             |                       |                 |                       | SSc with Anti-RNAP III positive, n (%) | SSc with Anti-Scl-70 positive, n (%) | SSc with CA with ACA positive, n (%) |   |
| Carbonell et al., 2022 <sup>(86)</sup> | Retrospective cohort study | 11.35       | NA                    | 1,930           | 206 (10.7%)           | 39/376 (10.37%)                        | 305/1,534 (19.88%)                   | 761/1,545 (49.26%)                   | พบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งแรงที่เป็นมะเร็งตรวจพบ Anti-RNAP III มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งแรงที่ไม่เป็นมะเร็ง (p = 0.019) และการตรวจพบ ACA พบในกลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งแรงที่ไม่เป็นมะเร็งมากกว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งแรงที่เป็นมะเร็ง (p = 0.033) ในขณะที่การตรวจพบ Anti-Scl-70 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (p = 0.566) และเมื่อวิเคราะห์แยกตามปัจจัยพบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งแรงที่ตรวจพบ ACA มีโอกาสเกิดโรคมะเร็งโดยรวมต่ำกว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งแรงที่ตรวจไม่พบ ACA ประมาณ 34% (OR = 0.66, 95% CI 0.45–0.97; P = 0.036) และมีโอกาสเป็นมะเร็งบอดต่ำกว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งแรงที่ตรวจไม่พบ ACA ประมาณ 85% |



ตารางที่ 8 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                  | Study design               | Sex, % Male | Age (mean ± SD), yrs. | SSc patients, n | Cancers in SSc, n (%) | SSc specific autoantibody status               |  |                                      | Conclusion   |
|--------------------------------------|----------------------------|-------------|-----------------------|-----------------|-----------------------|--|--|--------------------------------------|--|
|                                      |                            |             |                       |                 |                       | SSc with CA with Anti-RNAP III positive, n (%) | SSc with CA with Anti-Scl-70 positive, n (%) | SSc with CA with ACA positive, n (%) |  |
| Santos et al., 2022 <sup>(141)</sup> | Retrospective cohort study | 33.33       | 65.9                  | 123             | 35 (28.46)            | NA   | NA   | NA                                   | (OR = 0.15 (95%CI 0.03-0.72), p = 0.018) ในขณะที่การตรวจพบ Anti-Scl-70 เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอด ประมาณ 2.6 เท่า (OR = 2.61 (95%CI 1.00-6.79), p = 0.049) พบว่าการตรวจพบ Anti-Scl-70 เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งประมาณ 2.5 เท่า (OR = 2.55 (1.03-6.3, p = 0.04)) และการตรวจพบ Anti-RNAP III เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งประมาณ 10.9 เท่า (OR = 10.9 (1.08-109.3, p = 0.04)) และเมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มย่อยพบว่า การตรวจพบ Anti-RNAP III เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งด้านอย่างมีนัยสำคัญ (OR = 7.14 (1.56-90.8)) |

\*NA = not available, ACA = Anticentromere antibody, Anti-SCI-70 = Anti-Topoisomerase I antibody, Anti-RNAP III = Anti-RNA polymerase III antibody, B = breast, CA = cancer, GI = Gastrointestinal, GU = Genitourinary, Gy = Gynaecological, H = haematological, L = lung, Leu = leukemia, M = melanoma, Non-M: nonmelanoma skin cancer, Sk = skin, So = solid tumor, SSc = systemic sclerosis

\*\* Limited = limited subtype of scleroderma, Diffuse = diffuse subtype of scleroderma



ตาราง 9 ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review): การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาในการวินิจฉัยโรคมะเร็งและการวินิจฉัยโรคหัวใจ  
 หนึ่งแห่ง

| Study (Author/Year)                      | Study design               | No. of cancer in SSc patients | Sex, % Male | Age (mean±SD), years | Timing between diagnosis of cancer and scleroderma  |
|--|----------------------------|-------------------------------|-------------|----------------------|---|
| Lens et al., 1992 <sup>(107)</sup>       | Case report                | 1                             | 100         | 66                   | ผู้ป่วยเพศชายอายุ 66 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคหัวใจหนึ่งแห่งเมื่อปี ค.ศ. 1985 ต่อมาเดือนกันยายนปี ค.ศ. 1989 ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจकिन (Non-Hodgkin's Lymphoma)   |
| Rutherford et al., 1994 <sup>(108)</sup> | Case report                | 1                             | 0           | 49                   | พบมะเร็งไต (renal cell carcinoma) เกิดขึ้นหลังการวินิจฉัยโรคหัวใจหนึ่งแห่งซึ่งประมาณ 8-9 เดือน  |
| Shirabe et al., 1998 <sup>(109)</sup>    | Case report                | 1                             | 100         | 55                   | ผู้ป่วยชายอายุ 55 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคหัวใจหนึ่งแห่งเมื่อเดือนกันยายนปี ค.ศ. 1995 ต่อมาเดือนกันยายน ค.ศ. 1996 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งชนิด adenocarcinoma จากน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion)                                   |
| Higuchi et al., 2000 <sup>(100)</sup>    | Retrospective cohort study | 7                             | NA          | 27.91                | พบว่ามะเร็งส่วนใหญ่จำนวน 4 มะเร็งได้รับการวินิจฉัยพร้อมกับการวินิจฉัยโรคหัวใจหนึ่งแห่ง และมีอีกจำนวน 2 และ 1 มะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยหลังวินิจฉัยโรคหัวใจหนึ่งแห่งไปแล้วที่ 10 และ 15 ปี ตามลำดับ   |
| Pineda et al., 2003 <sup>(111)</sup>     | Case report                | 1                             | 0           | 64                   | ปี ค.ศ. 1998 ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหัวใจหนึ่งแห่ง ตรวจพบมะเร็งเต้านมด้านขวาเมื่อเดือนมีนาคม ปี ค.ศ. 1999 และตรวจพบมะเร็งเต้านมด้านซ้ายเมื่อเดือนพฤษภาคม ปี ค.ศ. 2001 พบช่วงระยะเวลาการวินิจฉัยระหว่างโรคหัวใจหนึ่งแห่งและมะเร็งเต้านมอยู่ที่ 0.6±0.8 ปี |

ตาราง 9 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                    | Study design | No. of cancer in SSc patients | Sex, % Male | Age (mean±SD), years | Timing between diagnosis of cancer and scleroderma  |
|--|--------------|-------------------------------|-------------|----------------------|---|
|  |              |                               |             |                      |   |
| Yoshimi et al., 2006 <sup>(113)</sup>  | Case report  | 1                             | 100         | 55                   | ผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งอายุ 50 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคหนึ่งซึ่งเป็นระยะเวลา 20 ปี ต่อมาเสียชีวิตด้วยภาวะหายใจล้มเหลว (respiratory failure) เมื่อเดือนพฤศจิกายน ปี ค.ศ. 2002 และได้รักษาด้วยเคมีบำบัด (pseudomesotheliomatous adenocarcinoma of the lung) จากการชันสูตรศพซึ่งเนื่องมาจากเยื่อหุ้มปอดและปอด   |
| Scope et al., 2006 <sup>(113)</sup>    | Case series  | 8                             | NA          | 63                   | ผู้ป่วยโรคหนึ่งซึ่งจำนวน 8 ราย ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมที่อายุเฉลี่ย 63 ปี (ช่วงอายุ 43-87 ปี) โดยแบ่งเป็นมะเร็งเต้านมชนิด infiltrating ductal จำนวน 6 ราย, ductal carcinoma in situ จำนวน 1 ราย และ unspecified adenocarcinoma จำนวน 1 ราย โดยพบผู้ป่วยจำนวน 2 ราย ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมพร้อมๆ กับ (simultaneous) วินิจฉัยโรคหนึ่งซึ่ง และผู้ป่วยจำนวนอีก 6 ราย ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งทั้งร่างกายหลังการเกิดมะเร็งเต้านมโดยมีระยะเวลาเฉลี่ยที่ 39 เดือน (ช่วงระยะเวลา 4-96 เดือน) |
| Arnaud et al., 2006 <sup>(114)</sup>   | Case report  | 1                             | 0           | 76                   | ผู้ป่วยเพศหญิงอายุ 76 ปี ได้รับการตรวจภาวะหลอดอาหารอักเสบ (esophagitis) และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่กระเพาะอาหาร (gastric malt lymphoma) โดยผู้ป่วยรายนี้มีประวัติได้รับการวินิจฉัยโรคหนึ่งซึ่งนานกว่า 11 ปีก่อนหน้า   |
| Orphanos et al., 2008 <sup>(118)</sup> | Case report  | 1                             | 100         | 56                   | ผู้ป่วยเพศชายอายุ 56 ปี ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ตรง (advanced adenocarcinoma of rectum) เมื่อปี ค.ศ. 1999 ต่อมาภายหลังการวินิจฉัยโรคมะเร็งที่ระยะเวลา 5 ปี พบว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคหนึ่งซึ่ง  |

ตาราง 9 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                       | Study design               | No. of cancer in SSc patients | Sex, % Male | Age (mean±SD), years | Timing between diagnosis of cancer and scleroderma   |
|---|----------------------------|-------------------------------|-------------|----------------------|--|
|   |                            |                               |             |                      |  |
| Widuchowska et al., 2008 <sup>(117)</sup> | Case report                | 1                             | NA          | 60                   | ผู้ป่วยโรคหนังแข็งอายุ 60 ปี ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนคด (adenocarcinoma of sigmae) ภายในระยะเวลา 4 ปี หลังการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง  |
| Szekanecz et al., 2008 <sup>(116)</sup>   | Retrospective cohort study | 3                             | 0           | 63                   | ผู้ป่วยโรคหนังแข็งชนิด diffused พบหญิงชาวฮังการีจำนวน 3 ราย (1.38%) ตรวจพบมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) ภายในระยะเวลา 2 ปี โดยตรวจพบที่ระยะเวลา 9 เดือน, 21 เดือนและ 2 ปี ภายหลังได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง |
| Nunez et al., 2009 <sup>(119)</sup>       | Case report                | 1                             | NA          | 55                   | ผู้ป่วยโรคหนังแข็งเพศชายอายุ 55 ปี ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งไต (renal cell carcinoma) ภายในระยะเวลา 2 ปี หลังโรคหนังแข็ง   |
| Chaudhuri et al., 2012 <sup>(142)</sup>   | Case report                | 1                             | 100         | 32                   | ผู้ป่วยชายชาวเอเชียอายุ 32 ปี ตรวจพบมะเร็งปอด (squamous cell carcinoma of lung) พร้อมกับมะเร็งหลอดอาหาร (adenocarcinoma of esophagus) ภายหลังได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็งเป็นระยะเวลา 6 เดือน                  |
| Caloci et al., 2013 <sup>(122)</sup>      | Retrospective cohort study | 16                            | 9.75        | 51.5 ± 14.5          | พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งทั้งหมดจำนวน 16 ราย ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดภายหลังโรคหนังแข็ง โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยที่ 15 ปี โดยแบ่งเป็นโรคหนังแข็งชนิด limited จำนวน 14 รายและ diffuse จำนวน 2 ราย                 |
| Colaci et al., 2014 <sup>(103)</sup>      | Retrospective cohort study | 12                            | 5.66        | 51.5                 | พบว่าช่วงระยะเวลาระหว่างการวินิจฉัยโรคหนังแข็งและโรคมะเร็งมีค่าเฉลี่ย 2.5 ปี (median 2.5 years, range 1-21)  |

ตาราง 9 (ต่อ)

| Study<br>(Author/Year)                    | Study design                  | No. of<br>cancer in<br>SSc<br>patients | Sex,<br>% | Age<br>(mean±SD),<br>years | Timing between diagnosis of cancer and scleroderma |   |
|---|-------------------------------|--|-----------|----------------------------|--|---|
|   |                               |  |           |                            | Male   |   |
| Moizadeh<br>et al., 2014 <sup>(123)</sup> | Retrospective<br>cohort study | 129                                    | 17.6      | NA                         |  | พบว่าระยะเวลาส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยภายหลังจากโรคหนึ่งแข็ง ซึ่งพบมากที่สุดในช่วง<br>ระยะเวลาพร้อมกับวินิจฉัยโรคหนึ่งแข็ง โดยพบว่าผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่ตรวจพบ Anti-<br>RNAP III ได้รับการวินิจฉัยโรคในระยะภายในระยะเวลา 36 เดือนหลังการวินิจฉัยโรคหนึ่ง<br>แข็งมากกว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบ ACA ( $p < 0.004$ ) และ Anti-Scl-70 ( $p < 0.002$ ) อย่างมี<br>นัยสำคัญ และในผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNAP III ยังมีโอกาสเกิดมะเร็ง<br>มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ตรวจไม่พบ Anti-RNAP III สูงถึงประมาณ 6 เท่า (OR = 5.83,<br>95%CI 3.1-10.9, $p < 0.001$ ) |
| Kubota et al.,<br>2014 <sup>(127)</sup>   | Case report                   | 1                                      | 0         | 67                         |  | ผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งชนิด limited ได้รับการวินิจฉัยโรคหนึ่งแข็งเมื่อปี ค.ศ. 1990 และใน<br>เดือนสิงหาคม ปี ค.ศ. 2007 พบก้อนโตเร็วที่บริเวณหนังศีรษะและได้รับการวินิจฉัยมะเร็ง<br>เซลล์เยื่อเมือกชนิดบรีเวนศีรษะ (angiosarcoma of the scalp)  |
| Saigusa et al.,<br>2015 <sup>(125)</sup>  | Retrospective<br>cohort study | 17                                     | 7.66      | NA                         |  | พบว่าระยะเวลาที่เกิดในช่วงระยะเวลา 6 เดือนก่อนและ 12 เดือนหลังวินิจฉัยโรคหนึ่งแข็ง พบ<br>มากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNAP III (3/22 [13.6%]) เมื่อ<br>เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ตรวจพบ Anti-Scl-70 (0/82 [0%], $p < 0.01$ ) และ ACA (1/137<br>[0.7%], $p < 0.01$ ) อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ<br>เกี่ยวกับการเกิดมะเร็งในช่วงระยะเวลามากกว่า 6 เดือนก่อนวินิจฉัยโรคหนึ่งแข็งในกลุ่ม<br>ผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่   |

ตาราง 9 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                 | Study design               | No. of cancer in SSc patients | Sex, % Male | Age (mean±SD), years | Timing between diagnosis of cancer and scleroderma   |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------|----------------------|--|
| Saito et al., 2017 <sup>(131)</sup> | Case report                | 1                             | 100         | 20                   | ตรวจพบ Anti-RNAP III เทียบกับกลุ่มที่ตรวจพบ Anti-Scl-70 ( $p < 0.21$ ) และ ACA ( $p < 0.13$ ) และไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเกี่ยวกับการเกิดมะเร็งในช่วงระยะเวลามากกว่า 12 เดือนหลังวินิจฉัยโรคหนึ่งแข็งในกลุ่มผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNAP III เทียบกับกลุ่มที่ตรวจพบ Anti-Scl-70 ( $p < 0.062$ ) และ ACA ( $p < 0.14$ )   |
| Lu et al., 2018 <sup>(101)</sup>    | Retrospective cohort study | 21                            | -           | 60.5                 | ผู้ป่วยชายชาวญี่ปุ่นอายุ 20 ปี พบประวัติได้รับการวินิจฉัยโรคหนึ่งแข็งเมื่ออายุ 17 ปี ปฏิเสธประวัติสูบบุหรี่ ภายหลังจากที่อายุ 20 ปี ผู้ป่วยมีอาการเจ็บบริเวณหน้าอกซ้ายและได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอด หลังจากการรักษาโรคมะเร็งปอดด้วยเคมีบำบัดเป็นเวลา 8 เดือน พบว่าผู้ป่วยรายดังกล่าวเสียชีวิต<br>พบว่ามะเร็งเต้านมส่วนใหญ่จำนวน 16 ราย (76.2%) <sup>1</sup> ได้รับการวินิจฉัยหลังเกิดการเกิดโรคหนึ่งแข็งระยะเวลาเฉลี่ยที่ 22.3 ปี ในขณะที่จำนวนเคสมะเร็งเต้านมที่เจอพบก่อนและพร้อมการวินิจฉัยโรคหนึ่งแข็งจำนวน 3 และ 1 ราย ตามลำดับ และไม่พบช่วงระยะเวลาการเกิดมะเร็งเต้านมและโรคหนึ่งแข็งจำนวน 1 ราย |



ตาราง 9 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                  | Study design               | No. of cancer in SSc patients | Sex, % Male | Age (mean±SD), years | Timing between diagnosis of cancer and scleroderma   |
|--------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------|----------------------|--|
|                                      |                            |                               |             |                      |  |
| Igusa et al., 2018 <sup>(132)</sup>  | Retrospective cohort study | 205                           | 17          | NA                   | พบว่าช่วงระยะเวลาก่อนและหลังเกิดโรคหนึ่งแฉ่ง 3 ปีพบการเกิดมะเร็งมากที่สุดจำนวน 97 มะเร็ง รองลงมาคือช่วงระยะเวลาหลังเกิดโรคหนึ่งแฉ่ง 3 - 9 ปี จำนวน 47 มะเร็ง, ช่วงระยะเวลาหลังเกิดโรคหนึ่งแฉ่ง 9 - 15 ปี จำนวน 38 มะเร็ง และช่วงระยะเวลาหลังเกิดโรคหนึ่งแฉ่ง 15 - 21 ปี จำนวน 23 มะเร็ง ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาถึงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนึ่งแฉ่งที่ตรวจพบ SSc-specific antibody พบว่าการตรวจพบ Anti-RNAP III เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในผู้ป่วย โรคหนึ่งแฉ่ง ในช่วงระยะเวลาภายใน 3 ปีหลังเกิดโรคหนึ่งแฉ่งอย่างมีนัยสำคัญ (SIR 2.84 (1.89-4.10)) |
| Sargin et al., 2018 <sup>(134)</sup> | Retrospective cohort study | 7                             | 15.69       | 56.3 ± 12.9          | พบว่ามีมะเร็งส่วนใหญ่ (42.86%) ได้แก่ มะเร็งเพาะอาหาร (gastric adenocarcinoma), มะเร็งระบบเลือดชนิด myelodysplastic syndrome, และเนื้องอกปอดที่ตามมาไร้ท่อ (Neuroendocrine Tumors) ได้รับการวินิจฉัยภายหลังจากหนึ่งแฉ่งช่วงระยะเวลาตั้งแต่ 22 เดือน, 28 ปี และ 9 ปี ตามลำดับ ในขณะที่พบมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาและมะเร็งดุกตา เมลาโนมา (malignant melanoma of skin and eyes) ก่อนวินิจฉัยโรคหนึ่งแฉ่งที่ 1 และ 14 ปี ตามลำดับ และพบมะเร็งปอด (lung cancer) พร้อมกับกับการวินิจฉัยโรคหนึ่งแฉ่งจำนวน 1 ราย (14.29%)   |

ตาราง 9 (ต่อ)

| Study (Author/Year)                         | Study design               | No. of cancer in SSc patients | Sex, % Male | Age (mean±SD), years | Timing between diagnosis of cancer and scleroderma   |
|---|----------------------------|-------------------------------|-------------|----------------------|--|
|   |                            |                               |             |                      |  |
| Arvunescu et al., 2019 <sup>(137)</sup>     | Case report                | 1                             | 100         | 55                   | ผู้ป่วยชายอายุ 55 ปี ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งปอดที่มีการแพร่กระจายไปสมอง (metastasis of a lung adenocarcinoma) หลังได้รับการวินิจฉัยโรคน้ำแข็งเป็นระยะเวลา 10 ปี  |
| Partouche et al., 2020 <sup>(138)</sup>     | Retrospective cohort study | 63                            | 3.63        | NA                   | พบว่าช่วงระยะเวลา 5 ปีก่อนและหลังวินิจฉัยโรคน้ำแข็งพบมะเร็งจำนวน 23 มะเร็ง โดยพบมะเร็งเต้านมจำนวนมากที่สุด (39%) รองลงมาคือมะเร็งปอดและมะเร็งระบบทางเดินอาหารเกิดขึ้นเท่ากัน (13%) และเมื่อพิจารณาการเกิดมะเร็งในช่วง 5 – 15 ปีหลังวินิจฉัยโรคน้ำแข็งพบว่ามีการเกิดมะเร็งถึง 22% โดยพบมะเร็งระบบทางเดินอาหารมากที่สุด (23%) รองลงมาคือมะเร็งปอด (18%) และมะเร็งเต้านม (14%) ตามลำดับ |
| Lertphanichkul et al., 2021 <sup>(66)</sup> | Retrospective cohort study | 71                            | 79.2        | NA                   | พบการเกิดมะเร็งในช่วงระยะเวลา 3 ปีก่อนและหลังการวินิจฉัยโรคน้ำแข็งในกลุ่มผู้ป่วยโรคน้ำแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNAP III มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคน้ำแข็งที่ตรวจพบ Anti-Scl-70 และ ACA ตามลำดับ  |
| Hoa et al., 2022 <sup>(140)</sup>           | Retrospective cohort study | 117                           | 13.49       | 55.3                 | พบว่า 3.5% ของโรคมะเร็งถูกพบมากที่สุดในช่วงระยะเวลาภายใน 5 ปีหลังวินิจฉัยโรคน้ำแข็ง ในขณะที่ 2.1% และ 1.3% ของโรคมะเร็งถูกพบภายในระยะเวลา 3 และ 2 ปีหลังวินิจฉัยโรคน้ำแข็งตามลำดับ   |

ตาราง 9 (ต่อ)

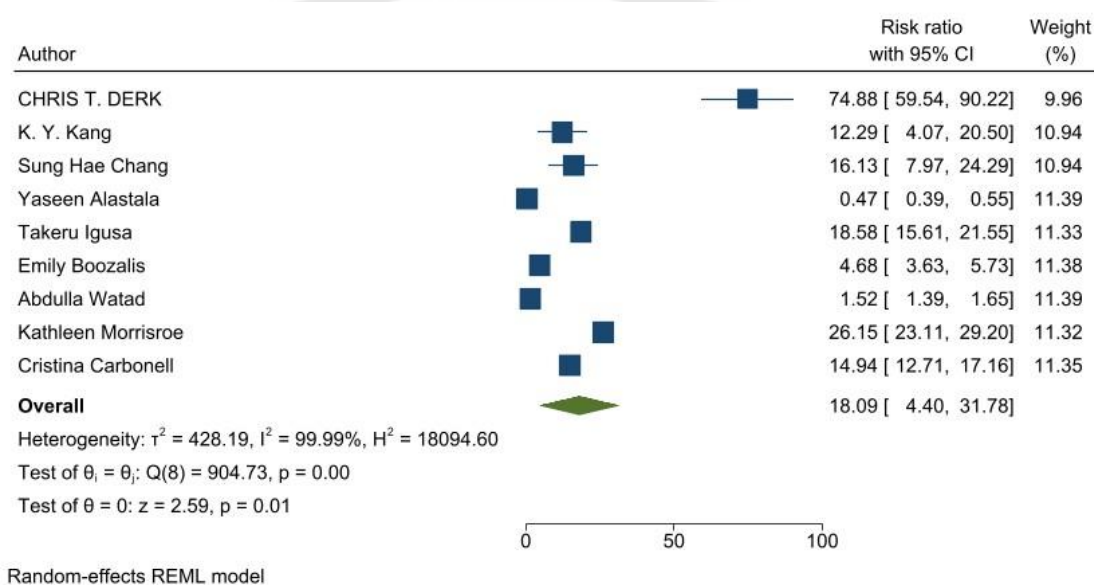
| Study (Author/Year)                    | Study design               | No. of cancer in SSc patients | Sex, % Male | Age (mean±SD), years | Timing between diagnosis of cancer and scleroderma   |  |
|--|----------------------------|-------------------------------|-------------|----------------------|--|--|
|  |                            |                               |             |                      |  |  |
| Carbonell et al., 2022 <sup>(66)</sup> | Retrospective cohort study | 191                           | 11.35       | NA                   | พบว่า 70% ของมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยภายหลังจากการวินิจฉัยโรคหนึ่งตั้ง แบ่งเป็น 25% เกิดมะเร็งในช่วงระยะเวลา 3 ปี 19% เกิดมะเร็งในช่วงระยะเวลา 3-10 ปี และ 26% เกิดมะเร็งในช่วงมากกว่า 10 ปีหลังจากการวินิจฉัยโรคหนึ่งตั้ง ตามลำดับ  |  |
| Santos et al., 2022 <sup>(141)</sup>   | Retrospective cohort study | 35                            | 33.33       | 65.9                 | พบว่าผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 20 ราย (57%) เกิดมะเร็งภายในระยะเวลา 2 ปีหลังเกิดโรคหนึ่งตั้ง, 8 ราย (23%) เกิดมะเร็งภายในช่วงระยะเวลา 2 - 5 ปีหลังเกิดโรคหนึ่งตั้งและ 7 ราย (20%) เกิดมะเร็งภายในช่วงระยะเวลา 5 - 10 ปีหลังเกิดโรคหนึ่งตั้ง โดยพบมะเร็งไตมากที่สุด จำนวน 13 ราย, มะเร็งปอด 6 ราย, มะเร็งระบบทางเดินอาหาร 5 ราย, มะเร็งต่อมลูกหมาก 4 ราย, มะเร็งระบบเลือด 3 ราย, มะเร็งมดลูกและปากมดลูก 2 ราย และมะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา 2 ราย |  |

\* SSc = systemic sclerosis

#### 4. วิเคราะห์ผลการศึกษาที่รวบรวมได้

4.1 ผลการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งและประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็ง

งานวิจัยที่สามารถนำมาวิเคราะห์เชิงอภิมานได้มีจำนวนทั้งหมด 9 ฉบับ<sup>(78, 86, 95, 112, 120, 124, 130, 132, 135)</sup> ซึ่งมีรายงานผลลัพธ์ของงานวิจัย (Outcome) ที่เหมือนกันคือ จำนวนของการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งและในประชากรทั่วไป โดยสามารถนำผลลัพธ์ดังกล่าวมาวิเคราะห์ค่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็งและวิเคราะห์เชิงอภิมานได้ดังนี้



ภาพประกอบ 4 แสดงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็ง

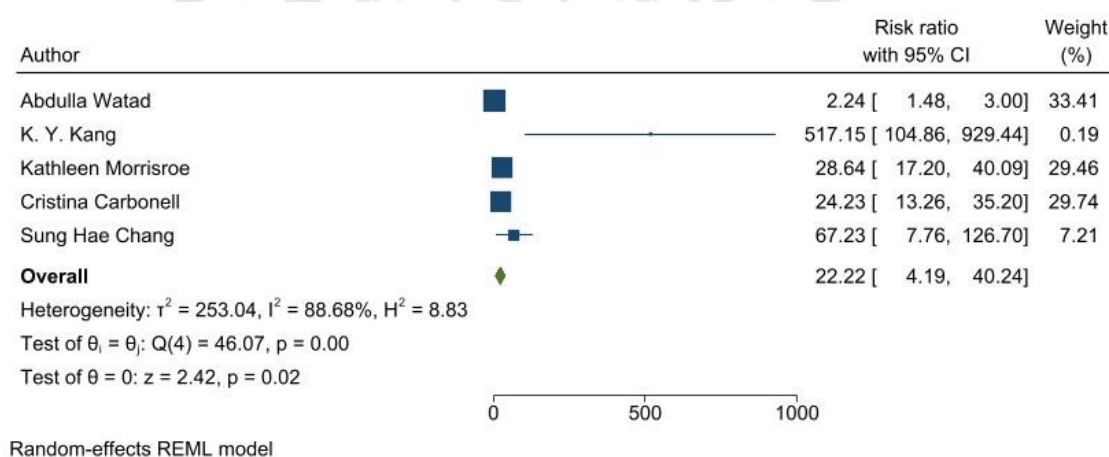
ผลการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) อุตบัตการณ์ของการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็งพบว่า ผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีโอกาสเป็นมะเร็งประมาณ 18.09 เท่า เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็งอย่างมีนัยสำคัญ

จากผลการวิเคราะห์เชิงอภิมานเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งและประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็งดังกล่าวพบว่ามี ความแตกต่าง (Heterogeneity) อย่างมีนัยสำคัญ ( $I^2 = 99.99\%$ ,  $p = 0.01$ ) และเมื่อทำการวิเคราะห์ถึงสาเหตุของความแตกต่างพบว่า เชื้อชาติ, ชนิดมะเร็ง และการตรวจพบ SSc-specific autoantibodies

ได้แก่ Anti-RNA polymerase III antibody, Anti-Scl-70 antibody, และ Anticentromere antibody เป็นสาเหตุของความแตกต่าง ซึ่งปัจจัยด้านการตรวจพบ SSc-specific autoantibodies ในผู้ป่วยแต่รายมีความแตกต่างกันจึงเป็นเหตุที่มาจากความแตกต่าง (Heterogeneity) อย่างไรก็ตามปัจจัยที่เป็นสาเหตุของความแตกต่างข้างต้นมีการรายงานเพียงบางรายงานวิจัยจึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ได้

4.1.1 ผลการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งและประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็ง โดยแยกตามประเภทของมะเร็ง

เมื่อทำการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) แยกตามประเภทของมะเร็ง พบว่ามีเพียงมะเร็งปอด ที่มีจำนวนงานวิจัยที่เพียงพอที่สามารถนำมาวิเคราะห์เชิงอภิมานได้ ทั้งหมด 5 ฉบับ<sup>(78, 86, 95, 120, 124)</sup> โดยผลการวิเคราะห์เชิงอภิมานเป็นดังนี้



ภาพประกอบ 5 แสดงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งปอดในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็ง

พบว่า ผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีโอกาสเกิดมะเร็งปอดประมาณ 22.22 เท่า เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็งอย่างมีนัยสำคัญ

จากผลการวิเคราะห์เชิงอภิมานเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรค มะเร็งปอดระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งและประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็งดังกล่าวพบว่า มีความแตกต่าง (Heterogeneity) อย่างมีนัยสำคัญ ( $I^2 = 88.68\%$ ,  $p = 0.02$ ) และ

เมื่อทำการวิเคราะห์ถึงสาเหตุของความแตกต่างพบว่า เชื้อชาติและชนิดมะเร็งเป็นสาเหตุของความแตกต่าง แต่เนื่องด้วยปัจจัยดังกล่าวมีการรายงานเพียงบางรายงานวิจัยจึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์หากลุ่มย่อย (subgroup analysis) ได้

นอกจากนี้ยังมีการรายงานอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งชนิดอื่นๆ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีโอกาสเกิดมะเร็งสูงกว่าประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็งอย่างมีนัยสำคัญ แต่เนื่องจากจำนวนรายงานวิจัยมีจำนวนไม่เพียงพอต่อการนำมาวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) จึงนำผลรายงานค่าอุบัติการณ์ดังกล่าวมาพรรณนาได้ดังนี้ มะเร็งเต้านม (breast cancer)<sup>(86, 95)</sup> พบ SIR 1.31 (95%CI 1.10–1.54, P = 0.003) และ OR 1.33 (95%CI 1.00–1.77, P = 0.054), มะเร็งมดลูก (uterus cancer)<sup>(78)</sup> พบ SIR 1.53 (95%CI 0.50–3.58), มะเร็งกระเพาะอาหาร (stomach cancer)<sup>(95, 120)</sup> พบ SIR 3 (95%CI 1.90–4.10) และ OR 2.6 (95%CI 1.13-6.00, P = 0.025), มะเร็งตับและทางเดินน้ำดี (Liver and bile ducts cancer)<sup>(120)</sup> พบ SIR 4.9 (95%CI 3.00-6.90), มะเร็งคอหอย (oropharynx cancer) พบ SIR 9.63 (95%CI 2.97-16.29), มะเร็งหลอดอาหาร (esophagus cancer)<sup>(95, 112, 120)</sup> พบ OR 5.32 (95%CI 1.37-20.55, P = 0.015) และ SIR 35 (95%CI 33.60–36.40), SIR 15.9 (95%CI 4.20–27.60), มะเร็งตับอ่อน (pancreas cancer)<sup>(120)</sup> พบ SIR 23.5 (95%CI 14.3–32.7), มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน (Non-Hodgkin Lymphoma)<sup>(95)</sup> พบ OR 2.75 (95%CI 1.70-4.45, P < 0.001), มะเร็งไขกระดูกมัลติโพลมา (multiple myeloma)<sup>(95)</sup> พบ OR 3.03 (95%CI 1.3-7.03, P = 0.001), มะเร็งเซลล์สร้างเม็ดสี (melanoma)<sup>(135)</sup> พบ OR 3.4 (95%CI 2.10-5.50, P < 0.001), มะเร็งเซลล์หนังกำพร้าชั้นฐาน (basal cell carcinoma)<sup>(78, 135)</sup> พบ OR 4.1 (95%CI 2.8 -5.90, P < 0.001), มะเร็งชนิดไม่ทราบมะเร็งปฐมภูมิ (malignancy of unknown primary)<sup>(95)</sup> พบ OR 4.32 (95%CI 3.16-5.91, P < 0.001) , มะเร็งเซลล์หนังกำพร้าชั้นตื้น (Squamous cell carcinoma)<sup>(135)</sup> พบ OR 7.2 (95%CI 5.00-10.30, P < 0.001), โรคเอ็มดีเอส (myelodysplastic syndrome)<sup>(95)</sup> พบ OR 8.1 (95%CI 2.11-31.08, P = 0.002), และมะเร็งช่องคลอด (vaginal cancer)<sup>(95)</sup> พบ OR 9.85 (95%CI 4.51-21.50, P < 0.001)

อย่างไรก็ตามมีผลรายงานวิจัยบางส่วนที่พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งบางชนิดอย่างมีนัยสำคัญซึ่งได้แก่ มะเร็งเต้านม (breast cancer)<sup>(78, 112)</sup>, มะเร็งช่องปาก (oral cancer)<sup>(130)</sup>, มะเร็งกล่องเสียง (larynx cancer)<sup>(95)</sup>, มะเร็งคอหอย (oropharynx cancer)<sup>(95, 130)</sup>, มะเร็งต่อมไทรอยด์ (thyroid cancer)<sup>(95, 112)</sup>, มะเร็งหลอดอาหาร (esophagus cancer)<sup>(130)</sup>, มะเร็งเยื่อช่องท้อง (peritoneum cancer)<sup>(130)</sup>,



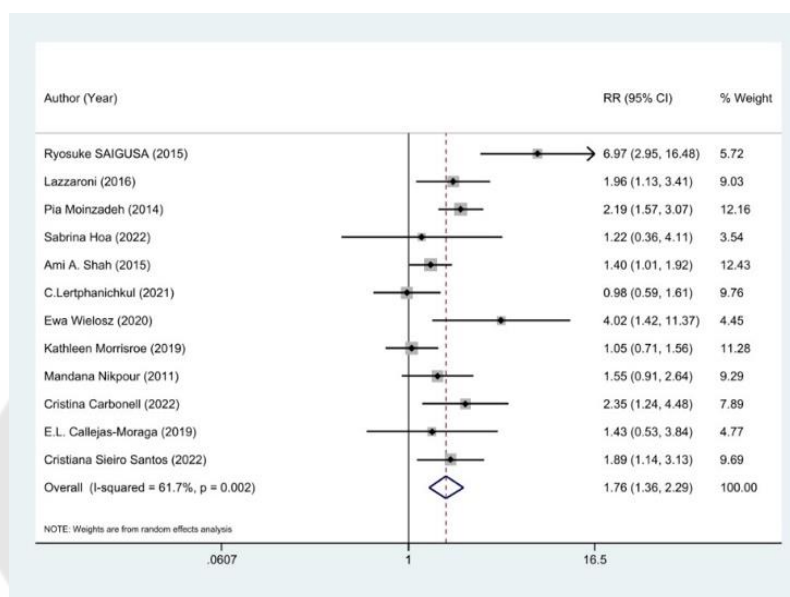
มะเร็งกระเพาะอาหาร (stomach cancer)<sup>(124, 130)</sup>, มะเร็งตับอ่อน (pancreas cancer)<sup>(95, 130)</sup>, มะเร็งตับและทางเดินน้ำดี (liver and bile ducts cancer)<sup>(95, 130)</sup>, มะเร็งถุงน้ำดี (gallbladder cancer)<sup>(130)</sup>, มะเร็งลำไส้ (colorectal cancer)<sup>(86, 95, 124)</sup>, มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer)<sup>(112, 130)</sup>, มะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (rectal cancer)<sup>(130)</sup>, มะเร็งไต (renal cancer)<sup>(95)</sup>, มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (urinary bladder cancer)<sup>(95)</sup>, มะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer)<sup>(78, 95)</sup>, มะเร็งมดลูก (uterus cancer)<sup>(95)</sup>, มะเร็งปากมดลูก (cervical cancer)<sup>(78, 95, 112)</sup>, มะเร็งรังไข่ (ovary cancer)<sup>(95, 112)</sup>, มะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukemia)<sup>(78)</sup>, มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute leukemia)<sup>(95)</sup>, มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (chronic leukemia)<sup>(95)</sup>, มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma), มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจกิน (hodgkin Lymphoma)<sup>(95)</sup>, มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน (non-hodgkin lymphoma)<sup>(78, 112, 124)</sup>, มะเร็งกระดูก (bone cancer)<sup>(95)</sup>, ซาโคมา (sarcoma)<sup>(95)</sup>, มะเร็งเซลล์สร้างเม็ดสี (melanoma)<sup>(78, 95)</sup>, และมะเร็งระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system cancer)<sup>(95)</sup>

4.2 ผลการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ SSc-specific autoantibodies ที่แตกต่างกัน

งานวิจัยที่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบและตรวจไม่พบ SSc-specific autoantibodies ที่สามารถนำมาวิเคราะห์เชิงอภิมานได้มีจำนวนทั้งหมด 12 ฉบับ<sup>(78, 86, 96, 121, 123, 125, 126, 128, 136, 139-141)</sup> ที่ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบและตรวจไม่พบ Anti-RNA polymerase III antibody, จำนวน 14 ฉบับ<sup>(78, 86, 96, 100, 110, 115, 120, 123, 125, 126, 129, 134, 140, 141)</sup> ที่ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบและตรวจไม่พบ Anti-Scl-70 antibody และจำนวน 12 ฉบับ<sup>(78, 86, 96, 100, 110, 115, 123, 125, 126, 129, 140, 141)</sup> ที่ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบและตรวจไม่พบ Anticentromere antibody โดยรายงานวิจัยดังกล่าวมีการรายงานผลลัพธ์ (Outcome) ที่เหมือนกันคือ จำนวนของผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่เป็นมะเร็งที่ตรวจพบและตรวจไม่พบ SSc-specific autoantibodies ที่แตกต่างกัน และจำนวนของผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ไม่เป็นมะเร็งที่ตรวจพบและตรวจไม่พบ SSc-specific autoantibodies ที่แตกต่างกัน โดยนำผลลัพธ์ดังกล่าวมาคำนวณเป็นค่าอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งและนำมาวิเคราะห์เชิงอภิมานได้ดังนี้



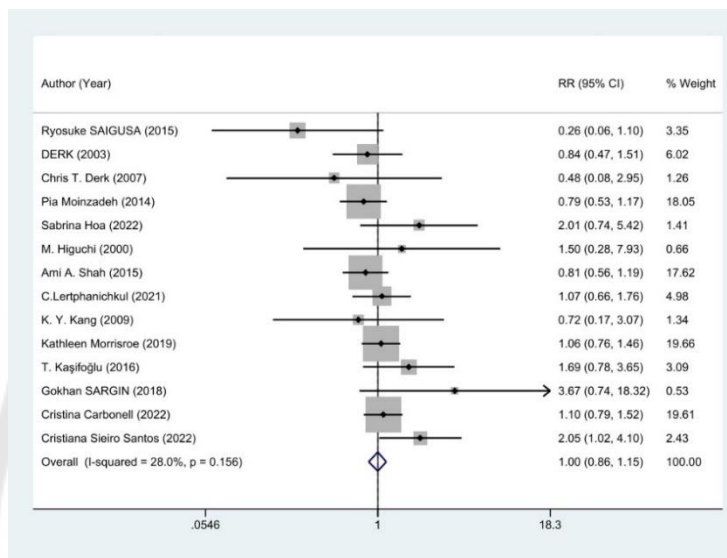
4.2.1 ผลการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNA polymerase III antibody และผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ Anti-RNAP III antibody พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNAP III antibody มีโอกาสเป็นมะเร็งประมาณ 1.76 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ anti-RNAP III antibody อย่างมีนัยสำคัญ



ภาพประกอบ 6 แสดงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNA polymerase III antibody

จากผลการวิเคราะห์เชิงอภิมานเปรียบเทียบเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNA polymerase III antibody และผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ Anti-RNAP III antibody พบว่ามีความแตกต่าง (Heterogeneity) อย่างมีนัยสำคัญ ( $I^2 = 61.7\%$ ,  $p = 0.002$ ) และเมื่อทำการวิเคราะห์ถึงสาเหตุของความแตกต่าง พบว่าการตรวจพบ Anti-Scl-70 antibody และชนิดมะเร็งเป็นสาเหตุของความแตกต่าง เนื่องด้วยการตรวจพบ SSc-specific antibody ในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกันจึงคิดคาคว่าเป็นเหตุที่มาของความแตกต่างดังกล่าว อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังขาดงานวิจัยบางรายงานวิจัยจึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ได้

4.2.2 ผลการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ พบ Anti-Sci-70 antibody และผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ Anti-Sci-70 antibody พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบและตรวจไม่พบ Anti-Sci-70 antibody

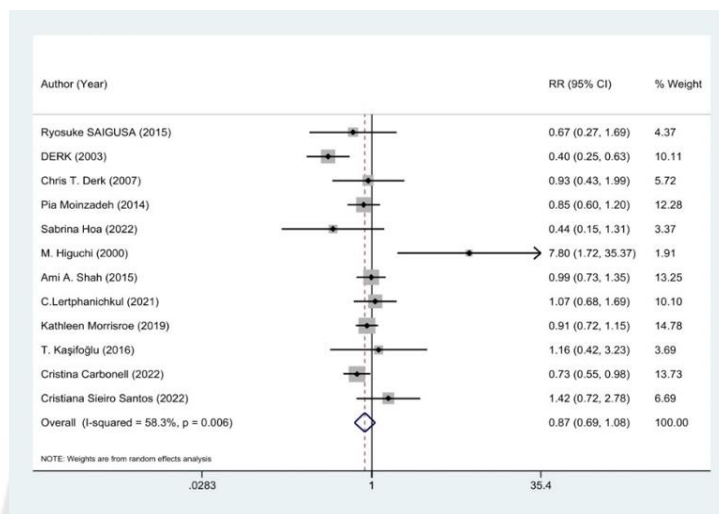


ภาพประกอบ 7 แสดงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-Sci-70 antibody

จากผลการวิเคราะห์เชิงอภิมานเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-Sci-70 antibody และผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ Anti-Sci-70 antibody พบว่าไม่มีความแตกต่าง (Heterogeneity) อย่างมีนัยสำคัญ ( $I^2 = 61.7\%$ ,  $p = 0.002$ ) แต่เมื่อทำการวิเคราะห์ถึงสาเหตุของความแตกต่าง พบว่า อายุ, เชื้อชาติ, และการตรวจพบ Anticentromere antibody ซึ่งมีการตรวจพบที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย เป็นสาเหตุของความแตกต่าง แต่เนื่องด้วยปัจจัยดังกล่าวมีการรายงานเพียงบางรายงานวิจัยจึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ได้

4.2.3 ผลการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anticentromere antibody และผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ Anticentromere antibody พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ

Anticentromere antibody มีโอกาสเป็นมะเร็งต่ำกว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ Anticentromere antibody ประมาณ 13 เปอร์เซ็นต์ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพประกอบ 8 แสดงอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ

Anticentromere antibody

จากผลการวิเคราะห์เชิงปริมาณเปรียบเทียบเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anticentromere antibody และผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ Anticentromere antibody พบว่ามีความแตกต่าง (Heterogeneity) อย่างมีนัยสำคัญ ( $I^2 = 58.3\%$ ,  $p = 0.006$ ) และเมื่อทำการวิเคราะห์ถึงสาเหตุของความแตกต่าง พบว่าการตรวจพบ Anti-RNA polymerase III antibody และ Anti-Scl-70 antibody และชนิดมะเร็งเป็นสาเหตุของความแตกต่าง เนื่องด้วยการตรวจพบ SSc-specific antibody ในผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกันจึงคิดว่าเป็นเหตุที่มาของความแตกต่างดังกล่าว อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังขาดงานวิจัยเพียงบางรายงานวิจัยจึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ได้

นอกจากนี้ยังมีรายงานวิจัยบางส่วนที่ทำการศึกษถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ SSc-specific autoantibodies แต่เนื่องจากจำนวนรายงานวิจัยมีจำนวนไม่เพียงพอต่อการนำมาวิเคราะห์เชิงปริมาณ (Meta-analysis) จึงนำผลรายงานค่าอุบัติการณ์ดังกล่าวมาพรรณนาได้ดังนี้

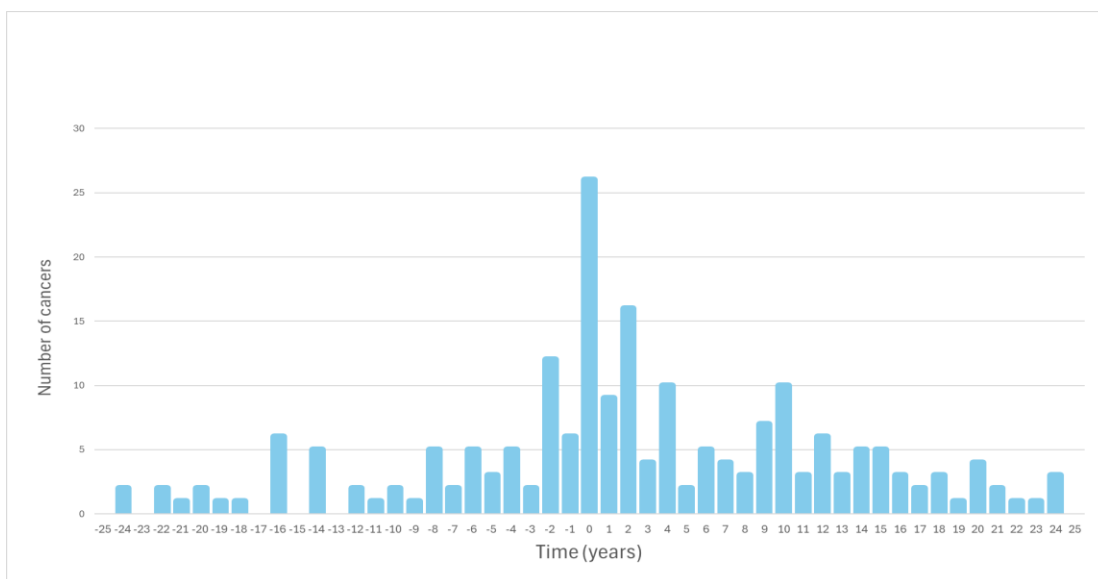
มีรายงานวิจัยจำนวน 1 ฉบับ<sup>(128)</sup> ที่ทำการศึกษถึงความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบ Anti-RNA polymerase III antibody ต่อปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง

โดยทำการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNA polymerase III antibody จำนวน 158 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ Anti-RNA polymerase III antibody จำนวน 199 ราย พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNA polymerase III antibody เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม (breast cancer) OR 3.65 (95%CI 1.14-11.7) และมะเร็งชนิด solid tumor OR 2.52 (95%CI 1.21-5.27) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเพศหญิงผิวขาวทั้งหมดจำนวน 389 ราย พบว่า 21 รายได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมและเมื่อทำการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงระหว่างการตรวจพบ Anticentromere antibody และ Anti-Scl-70 antibody ต่อการเกิดมะเร็งเต้านม พบว่าในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเพศหญิงที่ตรวจพบ Anticentromere antibody และ Anti-Scl-70 antibody ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ OR 1.03 (95%CI 0.67-1.58),  $p = 0.89$  และ OR 0.97 (95%CI 0.25-3.72),  $p = 0.66^{(101)}$  ตามลำดับ

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคหนังแข็งชาวสเปนจำนวน 1,930 ราย ที่มีอายุเฉลี่ย 62 ปี พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-Scl-70 antibody เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอด (lung cancer) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ OR 2.61 (95%CI 1.00-6.79),  $p = 0.049$  ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anticentromere antibody มีโอกาสเป็นมะเร็งต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ Anticentromere antibody ประมาณ 85 เปอร์เซ็นต์อย่างมีนัยสำคัญ OR 0.15 (95%CI 0.03-0.72),  $p = 0.018^{(86)}$

4.3 ผลการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) ความสัมพันธ์ด้านระยะเวลาระหว่างการวินิจฉัย (temporal relationship) โรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งและการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ถึงความสัมพันธ์ด้านระยะเวลาระหว่างการวินิจฉัยโรคมะเร็งและการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง พบว่ามีรายงานวิจัยทั้งหมดจำนวน 26 ฉบับที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ดังกล่าว โดยแบ่งเป็นรายงานวิจัยที่รายงานผลลัพธ์เป็นช่วงระยะเวลา (range) ระหว่างการวินิจฉัยโรคมะเร็งและการวินิจฉัยโรคหนังแข็งกับจำนวนมะเร็ง จำนวน 7 ฉบับ<sup>(86, 108, 123, 125, 132, 140, 141)</sup> และรายงานวิจัยจำนวนอีก 19 ฉบับ<sup>(13, 96, 100, 101, 103, 113, 114, 116-119, 122, 127, 134, 137, 138, 142-145)</sup> มีการรายงานข้อมูลผลลัพธ์เป็นจำนวนมะเร็งและระยะเวลาระหว่างการวินิจฉัยโรคมะเร็งและโรคหนังแข็งเป็นหน่วยปี โดยผู้วิจัยได้รายงานข้อมูลดังกล่าว แสดงด้วยแผนภาพฮิสโตแกรม (Histogram) โดยแกนนอน (x) แสดงระยะเวลาในหน่วยปี สำหรับการวินิจฉัยโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง และแกนตั้ง (y) แสดงจำนวนมะเร็ง เพื่อช่วยให้เข้าใจถึงภาพรวมการแจกแจงข้อมูลมากยิ่งขึ้น (ภาพประกอบ 9)



ภาพประกอบ 9 แสดงข้อมูลระยะเวลาระหว่างการวินิจฉัยโรคมะเร็งและการวินิจฉัยโรคน้ำแข็ง และจำนวนมะเร็ง

จากแผนภาพฮิสโตแกรมพบว่าช่วงระยะเวลาที่โรคมะเร็งได้รับการวินิจฉัยมากที่สุดคือช่วงระยะเวลาพร้อมกับการวินิจฉัยโรคน้ำแข็ง (0 ปี) โดยพบว่าแนวโน้มส่วนใหญ่ของโรคมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยอยู่ในช่วงระยะเวลาภายหลังการวินิจฉัยโรคน้ำแข็งภายในระยะเวลา 10 ปี โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ระยะเวลา 2 ปี ในขณะที่การวินิจฉัยโรคมะเร็งในช่วงระยะเวลาก่อนการวินิจฉัยโรคน้ำแข็งส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ภายในระยะเวลา 2 ปี

นอกจากนี้ยังพบว่ามิงานวิจัยที่สามารถนำมาวิเคราะห์เชิงอภิมานได้ทั้งหมดจำนวน 15 ฉบับ<sup>(13, 86, 96, 100, 101, 103, 116, 122, 123, 125, 132, 134, 138, 140, 141)</sup> เนื่องจากการรายงานผลลัพธ์ของงานวิจัย (Outcome) ที่เหมือนกันคือ จำนวนมะเร็งในผู้ป่วยโรคน้ำแข็งที่เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาก่อน พร้อม และหลังการวินิจฉัยโรคน้ำแข็ง โดยนำผลลัพธ์ดังกล่าวมาคำนวณค่า median time to diagnosis ของการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคน้ำแข็งในช่วงระยะเวลาต่างๆ และวิเคราะห์เชิงอภิมานได้ผลดังนี้

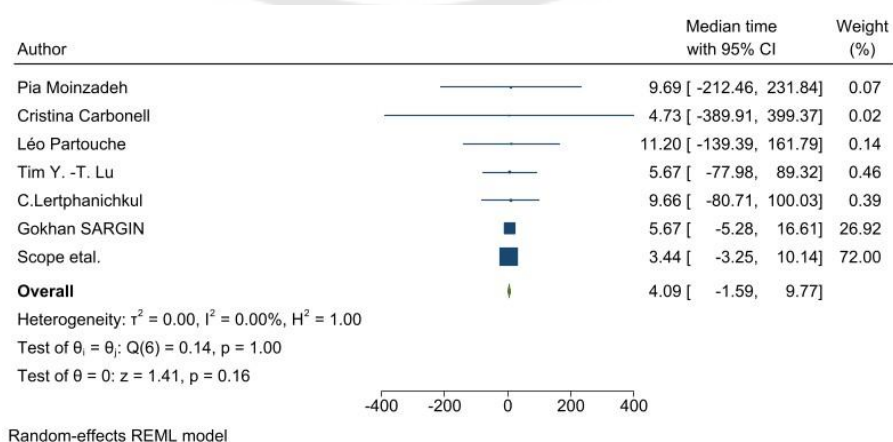
พบค่ากลางของระยะเวลาการเกิดมะเร็งที่ประมาณ 10.53 ปี (median time 10.53 years (95%CI 4.41-16.65)) ภายหลังจากการวินิจฉัยโรคน้ำแข็ง ซึ่งมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตาราง 10 แสดงค่ากลางของระยะเวลาการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ จากการวิเคราะห์เชิงอภิมาน

|   | ค่ากลางของระยะเวลาการเกิด<br>มะเร็ง<br>(median time (95%CI)), years | ภาพประกอบ    |
|---|---|--------------|
| มะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัย<br>ก่อนโรคหนังแข็ง | 4.09 ปี (95%CI -1.59 - 9.77)  | ภาพประกอบ 10 |
| มะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัย<br>หลังโรคหนังแข็ง | 10.53 ปี (95%CI 4.41-16.65))  | ภาพประกอบ 11 |

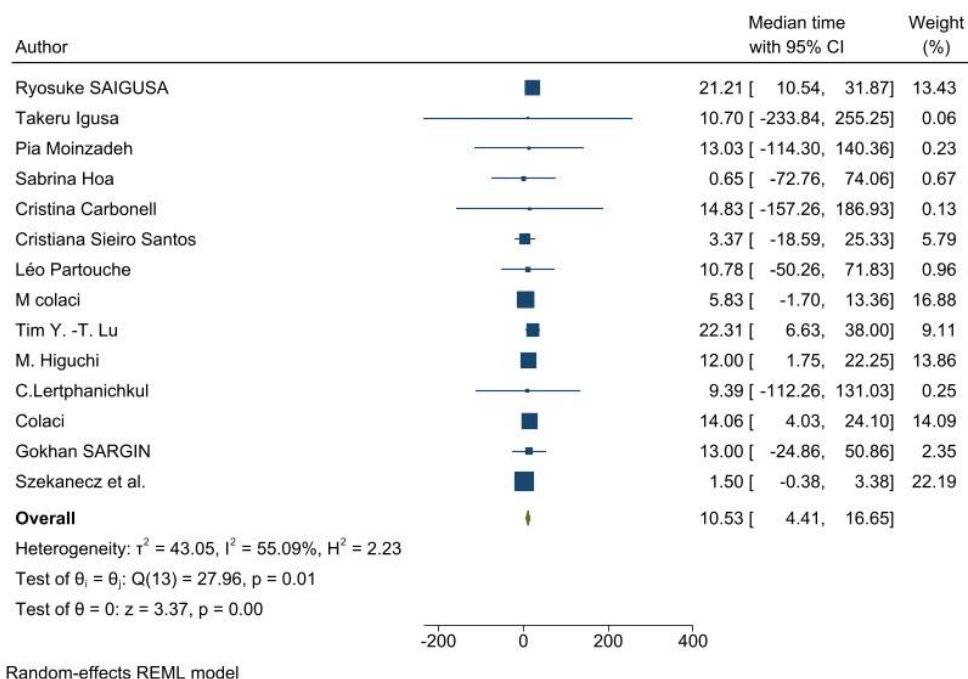
จากตารางจะเห็นได้ว่าช่วงระยะเวลาที่พบมะเร็งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เริ่มตั้งแต่ช่วงระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็งไปจนถึงระยะเวลาประมาณ 10.53 ปี หลังได้รับการวินิจฉัย ในขณะที่ช่วงระยะเวลาการวินิจฉัยโรคมะเร็งก่อนการวินิจฉัยโรคหนังแข็งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

4.3.1 ค่ากลางของระยะเวลา (median time to event) การวินิจฉัยโรคมะเร็งก่อนการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง พบการวินิจฉัยโรคมะเร็งก่อนการวินิจฉัยโรคหนังแข็งระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 4.09 ปี (median time 4.09 years (95%CI -1.59-9.77)) แต่ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพประกอบ 10 ค่ากลางของระยะเวลาของการวินิจฉัยโรคมะเร็งก่อนการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง

4.3.2 ค่ากลางของระยะเวลา (median time to event) การวินิจฉัยโรคมะเร็งหลังการวินิจฉัยโรคหนึ่งแข็ง พบว่าโรคมะเร็งได้รับการวินิจฉัยที่ระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 10.53 ปี หลังการวินิจฉัยโรคหนึ่งแข็ง (median time 10.53 years (95%CI 4.41-16.65)) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพประกอบ 11 ค่ากลางของระยะเวลาการวินิจฉัยโรคมะเร็งหลังการวินิจฉัยโรคหนึ่งแข็ง



## บทที่ 5

### สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีการดำเนินการวิจัย

โรคหนังแข็ง (systemic sclerosis (SSc), scleroderma) เป็นโรคออโตอิมมูนที่เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันและฮอร์โมนซึ่งส่งผลให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือดและเกิดพังพืด (fibrosis) ที่บริเวณผิวหนังและอวัยวะภายใน<sup>(146)</sup> โดยเฉพาะ ไต, หัวใจ, ปอด, และระบบทางเดินอาหาร ซึ่งส่งผลต่อการลดลงของคุณภาพชีวิตและการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคหนังแข็งอย่างมาก<sup>(147)</sup> โดยอุบัติการณ์และความชุกของการเกิดโรคหนังแข็งค่อนข้างมีความหลากหลายซึ่งพบว่ากลุ่มประเทศยุโรป, ออสเตรเลีย, อาเจนตินา, และสหรัฐอเมริกา พบความชุกของโรคหนังแข็งประมาณ 150-300 รายต่อประชากรหนึ่งล้านคน ในขณะที่พบความชุกของโรคหนังแข็งต่ำกว่าในกลุ่มประเทศญี่ปุ่น, อังกฤษ, ไต้หวัน, อินเดีย, และแอฟริกาใต้<sup>(148)</sup>

อุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งพบความเสี่ยงประมาณ 1-1.5 เท่าโดยมะเร็งที่พบบ่อยได้แก่ มะเร็งปอด, มะเร็งเต้านม, มะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งระบบเลือด ซึ่งมักพบในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีอายุมากและเป็นโรคหนังแข็งชนิด diffuse (dcSSc)<sup>(112, 149)</sup> แต่อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาไม่พบการเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง<sup>(85, 150, 151)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยทางด้านพันธุกรรม, สิ่งแวดล้อม, การสูบบุหรี่หรือการได้รับยากดภูมิคุ้มกันบางชนิดก็เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง<sup>(152)</sup> รวมถึงปัจจัยเรื่องการตรวจพบ SSc-specific autoantibody อีกด้วย ซึ่งในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยการตรวจพบ SSc-specific autoantibody ต่อการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง<sup>(149)</sup> สำหรับระยะเวลาในการวินิจฉัยโรคหนังแข็งและโรคมะเร็งพบว่าการศึกษาค้นคว้าถึงว่าโรคหนังแข็งเกิดขึ้นพร้อมกับการเกิดโรคมะเร็งเต้านม<sup>(153)</sup> และบางรายงานกล่าวว่าโรคหนังแข็งมีอาการแย่ลงหลังจากที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง<sup>(154)</sup> และอาการดีขึ้นเมื่อโรคมะเร็งได้รับการรักษา จึงเกิดสมมติฐานว่าโรคหนังแข็งอาจเป็นกลุ่มอาการพาราเนอพลาสติก (paraneoplastic syndrome) ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่เป็นมะเร็งเต้านมบางราย แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานการศึกษาใดที่สามารถระบุถึงระยะเวลาการเกิดโรคดังกล่าวได้อย่างชัดเจน

ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีจุดประสงค์เพื่อรวบรวมการศึกษาที่มีอยู่เกี่ยวกับอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปและความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ SSc-specific autoantibody ได้แก่ Anti-RNAP III antibody, Anti-Scl-70 antibody, และ Anticentromere antibody รวมถึงข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการวินิจฉัยโรคหนังแข็งและโรคมะเร็งมาวิเคราะห์เชิงอภิมานและเมตต้าเพื่อเพิ่มจำนวนรายงานการศึกษาและช่วยยืนยันผลการศึกษาดังกล่าวให้มีความน่าเชื่อถือและแม่นยำมากยิ่งขึ้น

### อภิปรายผลการวิจัย

ในที่นี้ขออภิปรายผลการวิจัยเรียงตามวัตถุประสงค์ของงานวิจัย ดังนี้

1. อุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็ง

จากผลวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีโอกาสเป็นมะเร็งเพิ่มขึ้นประมาณ 18.09 เท่า (RR 18.09 (95%CI 4.40-31.78)) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ได้ทำการวิเคราะห์เชิงอภิมานเกี่ยวกับอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งระหว่างผู้ป่วยโรคหนังแข็งเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็ง พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเพิ่มสูงขึ้นประมาณ 1.41 เท่า (SIR 1.41 (95%CI 1.18-1.68))<sup>(104)</sup> และโรคหนังแข็งยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งประมาณ 1.75 เท่าเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ (RR 1.75 (95%CI 1.41-2.81))<sup>(105)</sup> แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่ทราบเหตุผลที่แน่ชัดถึงการพบโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง แต่มีสมมติฐานเชื่อว่าการเกิดมะเร็งในโรคหนังแข็งอาจเกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันซึ่งทำให้เกิดเซลล์ผิดปกติ โดยเมื่อพบความผิดปกติของเซลล์ลิมโฟไซต์ (lymphocytes) และการแบ่งตัวที่ผิดปกติของเซลล์พลาสมาไซต์ (plasmacyte) รวมถึงความผิดปกติของแอนติบอดีจึงทำให้เกิดเป็นมะเร็งเกิดขึ้น<sup>(155)</sup> นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากการได้รับบาดเจ็บเรื้อรัง (recurrent injuries) และกระบวนการอักเสบส่งผลให้เกิดการกลายพันธุ์ (genetic mutations) และเป็นมะเร็งในที่สุด<sup>(156)</sup>

เมื่อพิจารณาถึงอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งโดยแยกตามชนิดของมะเร็ง พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีโอกาสเกิดมะเร็งปอดเพิ่มขึ้นประมาณ 22.22 เท่า (SIR 22.22 (95%CI 4.19-40.24)) เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปที่ไม่เป็นโรคหนังแข็งอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Onishi และคณะ<sup>(104)</sup> ที่ได้รวบรวมข้อมูลการศึกษาทั้งหมด 6 ฉบับและวิเคราะห์เชิงอภิมานถึงอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งพบว่า ผู้ป่วยโรคหนังแข็งมีอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งปอด

เพิ่มขึ้นประมาณ 3.18 เท่า (SIR 3.18 (95%CI 2.09-4.85)) เช่นเดียวกับรายงานการศึกษาอื่นที่พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปอดเพิ่มขึ้นประมาณ 3.14 เท่า (SIR 3.14 (95%CI 2.02-4.89))<sup>(84)</sup> อีกทั้งยังพบว่าโรคหนังแข็งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งประมาณ 4.35 เท่าเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ (RR 4.35 (95%CI 2.08-9.09))<sup>(105)</sup> จากการพบโรคมะเร็งปอดในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่เพิ่มสูงขึ้นยังไม่สามารถหาสาเหตุได้อย่างชัดเจน แต่เชื่อว่าอาจเกิดจากหลากหลายสาเหตุ ได้แก่ ไซโตไคน์ (cytokine) ที่มีความสัมพันธ์ต่อการแบ่งตัวของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) ได้แก่ tumor necrosis factor-alpha และ growth factor<sup>(157, 158)</sup> กระบวนการเกิดพังผืดบริเวณปอดทำให้เกิดมะเร็งปอด<sup>(159)</sup> และการเกิดแผลเป็นจากพังผืดภายในปอด ทำให้เกิดการอุดตันของระบบทางเดินน้ำเหลืองนำไปสู่การเกิดสารก่อมะเร็ง (carcinogenic antigens) ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอด<sup>(157)</sup>

2. ผลการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ SSc-specific autoantibodies ที่แตกต่างกัน ได้แก่ Anti-RNAP III antibody, Anti-Scl-70 antibody, และ Anticentromere antibody

จากผลวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Meta-analysis) พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-RNAP III antibody มีโอกาสเป็นมะเร็งประมาณ 1.76 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ Anti-RNAP III antibody อย่างมีนัยสำคัญ (RR 1.76 (95%CI 1.36-2.29)) สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบ Anti-Scl-70 antibody ผู้วิจัยพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ Anti-Scl-70 antibody และตรวจไม่พบ Anti-Scl-70 antibody (RR 1.00 (95%CI 0.86-1.15)) เช่นเดียวกันกับความสัมพันธ์ของการตรวจพบ Anticentromere antibody ในผู้ป่วยโรคหนังแข็งและการเกิดมะเร็ง ซึ่งผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบและตรวจไม่พบ Anticentromere antibody มีโอกาสเกิดมะเร็งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (RR 0.87 (95%CI 0.69-1.08))

3. ความสัมพันธ์ด้านระยะเวลา (temporal relationship) ระหว่างการวินิจฉัยโรคหนังแข็งและการวินิจฉัยโรคมะเร็ง โดยวิเคราะห์ผลลัพธ์เป็นค่ากลางของระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็ง (median time to diagnosis cancer) ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง

จากการวิเคราะห์เชิงอภิมานผู้วิจัยพบว่าค่ากลางของระยะเวลา 10.53 ปี ภายหลังจากการวินิจฉัยโรคหนังแข็งเป็นช่วงที่ตรวจพบโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในช่วงระยะเวลาภายใน 2 ปีแรกหลังได้รับการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง ซึ่งมีรายงานวิจัยเชิงอภิมานของ Onishi และคณะ<sup>(104)</sup> ที่ทำการวิเคราะห์ถึงอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วย

โรคหนังแข็งโดยวิเคราะห้แยกตามระยะเวลาที่วินิจฉัยโรคมะเร็งและโรคหนังแข็ง พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในช่วงภายหลังการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง โดยพบอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งในช่วง 12 เดือนแรกหลังการวินิจฉัยโรคหนังแข็งประมาณ 2.79 เท่า (SIR 2.79 (95%CI 1.81-4.31)) ซึ่งมากกว่าช่วงระยะเวลามากกว่า 12 เดือนภายหลังการวินิจฉัยโรคหนังแข็งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (SIR 1.40 (95%CI 1.22-1.61)),  $p = 0.003$  ในขณะที่รายงานการศึกษาดังกล่าวไม่ได้มีการรายงานผลลัพธ์ถึงช่วงระยะเวลาก่อนการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง เช่นเดียวกันกับผลลัพธ์ของผู้วิจัยที่พบช่วงระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งก่อนการวินิจฉัยโรคหนังแข็งที่ระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 4.09 ปี (median time 4.09 years (95%CI -1.59-9.77)) แต่ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีสมมติฐานเชื่อว่าการเกิดโรคมะเร็งในช่วงระยะเวลาใกล้เคียงกับการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง อาจเป็นผลมาจากการกระตุ้นกระบวนการป้องกันการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีเซลล์มะเร็ง ซึ่งเซลล์มะเร็งเหล่านี้ทำหน้าที่เปรียบเสมือนตัวกระตุ้นกระบวนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (immunogens) ในผู้ป่วยที่มีพันธุกรรมที่มีความเสี่ยง (genetic susceptibility)<sup>(160)</sup> และยังพบว่ามียีนส์ต่างๆที่มีความเกี่ยวข้องกับการดำเนินโรคหนังแข็ง เช่น ยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการตายของเซลล์ (apoptosis), กระบวนการกระตุ้นเซลล์หลอดเลือด (endothelial cell activation), การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (immune response), การปรับเปลี่ยน extracellular matrix (extracellular matrix remodeling) และกระบวนการอักเสบ (inflammation) ซึ่งล้วนแล้วแต่เป็นยีนส์ชนิดเดียวกันกับการเกิดมะเร็ง (carcinogenesis)<sup>(161)</sup>

### สรุปผลการวิจัย

โรคหนังแข็งมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งสูงกว่าประชากรทั่วไป โดยเฉพาะมะเร็งปอด นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีการตรวจพบ Anti-RNAP III antibody เป็นบวกเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งยังได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งในระยะเวลาใกล้เคียงกับการวินิจฉัยโรคหนังแข็งและภายหลังการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง ซึ่งอาจเข้าได้กับแนวคิดภาวะออโต้ภูมิคุ้มกัน (autoimmune) ที่มีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันโดยตรงต่อเซลล์มะเร็ง ดังนั้นผู้วิจัยจึงเล็งเห็นถึงความสำคัญของการตรวจคัดกรองมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีผลตรวจ Anti-RNAP III antibody เป็นบวก เนื่องจากเป็นกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่มีโอกาสจะพบมะเร็งสูงกว่าผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจไม่พบ antibody ดังกล่าว อีกทั้งหากตรวจพบมะเร็งตั้งแต่วะยะเริ่มแรก การรักษารวมไปถึงโอกาสในการหายขาดจากมะเร็งก็จะมีมากขึ้นด้วย

### ข้อดีของการศึกษาวิจัย

1. งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ด้านอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งระหว่างโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ SSC-specific autoantibody โดยการนำมาวิเคราะห์เชิงอภิमान (Meta-analysis) ซึ่งมีประโยชน์ต่อแพทย์ในทางเวชปฏิบัติในแง่ของการช่วยทำนายและเพิ่มความแม่นยำในการประเมินความเสี่ยงต่อการตรวจพบโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่ตรวจพบ SSC-specific autoantibody ได้แก่ Anti-RNAP II antibody, Anti-Scl-70 antibody, และ Anticentromere antibody

2. งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยฉบับที่สองที่ได้ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของช่วงระยะเวลาในการวินิจฉัยระหว่างโรคหนังแข็งและมะเร็ง โดยการนำมาวิเคราะห์เชิงอภิमान (Meta-analysis) ซึ่งมีประโยชน์ต่อแพทย์ในทางเวชปฏิบัติในแง่ของการตระหนักถึงระยะเวลาของการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง เพื่อเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยในการตรวจพบมะเร็งตั้งแต่ระยะแรก (early diagnosis)

### ข้อจำกัดของการศึกษาวิจัย

1. มีความแตกต่างในด้านลักษณะทั่วไปของอาสาสมัครในแต่ละรายงานการศึกษา ซึ่งอาจส่งผลต่อการวิเคราะห์อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็ง โดยพบว่ามี 4 รายงานวิจัยที่รวบรวมมาวิเคราะห์เชิงอภิमान โดยอาสาสมัครส่วนใหญ่เป็นเชื้อชาติผิวขาว (caucasian) ซึ่งอาจส่งผลต่อค่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็ง

2. พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญสำหรับผลลัพธ์การ Pooled SIR โดยพบสาเหตุปัจจัยที่ทำให้เกิดความแตกต่างส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อชาติ, SSC-specific autoantibody, และชนิดของมะเร็ง แต่เนื่องจากปัจจัยดังกล่าวมีข้อมูลเพียงบางรายงานวิจัยจึงทำให้ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ต่อได้

3. พบการรายงานผลลัพธ์ที่แตกต่างกันในหัวข้อการพรรณนาถึงความสัมพันธ์ด้านระยะเวลา (temporal relationship) ระหว่างการวินิจฉัยโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งและการวินิจฉัยโรคหนังแข็ง ได้แก่ การรายงานจำนวนผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่เป็นมะเร็งและรายงานจำนวนมะเร็ง ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่เป็นโรคมะเร็งจำนวน 859 ราย โดยมีผู้ป่วยจำนวน 34 รายตรวจพบมะเร็งมากกว่า 1 ชนิด และมีจำนวนมะเร็งทั้งหมดมีจำนวน 903 ชนิด ซึ่งผู้วิจัยได้เลือกใช้ข้อมูลผลลัพธ์จำนวนมะเร็งมาวิเคราะห์ข้อมูล



## ข้อเสนอแนะ

### 1. ข้อเสนอแนะสำหรับระเบียบวิจัยในอนาคต

ในอนาคตหากมีการทำงานวิจัยเชิงสังเกต (observational study) ของอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง ควรมีการควบคุมตัวแปร (adjusted variables) ที่คาดว่าอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ให้ครอบคลุม เพื่อให้ผลลัพธ์มีค่าที่น่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

### 2. ข้อเสนอแนะสำหรับหัวข้อวิจัยในอนาคต

2.1 ควรมีการศึกษาวิจัยด้านความสัมพันธ์เกี่ยวกับช่วงระยะเวลาการวินิจฉัยระหว่างโรคมะเร็งและโรคหนังแข็งมากยิ่งขึ้น เพื่อเพิ่มจำนวนรายงานวิจัยและช่วยยืนยันข้อมูลผลลัพธ์ ทำให้แพทย์สามารถตระหนักถึงช่วงระยะเวลาในการคัดกรองโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งได้ตั้งแต่วะยะต้น (early diagnosis)

2.2 ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงปัจจัยเสี่ยงระหว่างความสัมพันธ์ของการตรวจพบ SSc-specific autoantibody กับระยะเวลาการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง เพื่อช่วยในการทำนายการเกิดโรคมะเร็งและคัดกรองโรคมะเร็งในผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีความเสี่ยงได้อย่างรวดเร็ว

2.3 ควรมีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ต่อการเกิดโรคมะเร็งเพิ่มเติม เช่น ปัจจัยเสี่ยงด้านการรักษาโรคหนังแข็ง, พฤติกรรมสุขภาพ (lifestyle) หรือผลกระทบของโรคหนังแข็งต่ออวัยวะภายใน (internal organ involvement) หรืออาการในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง เพื่อนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์และอาจนำมาสู่การทำนายถึงกลไกการเกิดโรคและความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งในโรคหนังแข็งได้

## บรรณานุกรม

1. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, et al. European dermatology forum s1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, part 1: Localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(9):1401-24.
2. Zeineddine N, El Khoury L, Mosak J. Systemic sclerosis and malignancy: A review of current data. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2016;8(9):625.
3. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheumatic Disease Clinics*. 2003;29(2):239-54.
4. . Impaired quality of life in systemic sclerosis and patient perception of the disease: A large international survey. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2016: Elsevier.
5. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: A population based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(8):728-31. eng. 2003/07/16.
6. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: A review of the literature. *Southern medical journal*. 2008;101(1):59-62.
7. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: Meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(7):1913-21.
8. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento EV, La Vecchia C, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology*. 2013;52(1):143-54.
9. Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Spagnolo P, et al. Lung cancer in scleroderma: Results from an italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(3):374-9.
10. Pontifex EK, Hill CL, Roberts-Thomson P. Risk factors for lung cancer in patients with scleroderma: A nested case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(4):551-3.

11. Roumm AD, Medsger TA, Jr. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum.* 1985;28(12):1336-40. eng. 1985/12/01.
12. Launay D, Le Berre R, Hatron P-Y, Peyrat J-P, Hachulla E, Devulder B, et al. Association between systemic sclerosis and breast cancer: Eight new cases and review of the literature. *Clinical rheumatology.* 2004;23(6):516-22.
13. Scope A, Sadetzki S, Sidi Y, Barzilai A, Trau H, Kaufman B, et al. Breast cancer and scleroderma. *Skinmed.* 2006;5(1):18-24. eng.
14. Olesen A, Svaerke C, Farkas D, Sørensen H. Systemic sclerosis and the risk of cancer: A nationwide population-based cohort study. *British Journal of Dermatology.* 2010;163(4):800-6.
15. Katzka DA, Reynolds JC, Saul SH, Plotkin A, Lang CA, Ouyang A, et al. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus in scleroderma. *Am J Med.* 1987;82(1):46-52. eng. 1987/01/01.
16. Wipff J, Allanore Y, Soussi F, Terris B, Abitbol V, Raymond J, et al. Prevalence of barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism.* 2005;52(9):2882-8.
17. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *New England Journal of Medicine.* 2009;360(19):1989-2003.
18. Sticherling M. Systemic sclerosis–dermatological aspects. Part 1: Pathogenesis, epidemiology, clinical findings. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2012;10(10):705-16.
19. Klein-Weigel P, Opitz C, Riemekasten G. Systemic sclerosis-a systematic overview: Part 1-disease characteristics and classification, pathophysiologic concepts, and recommendations for diagnosis and surveillance. *VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten.* 2011;40(1):6-19.
20. Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci.* 2022;38(3):187-95. eng. 2022/03/03.
21. Jimenez SA. Role of endothelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of the vascular alterations in systemic sclerosis. *International scholarly research notices.* 2013;2013.



22. Distler O, Distler JrH, Scheid A, Acker T, Hirth A, Rethage J, et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circulation research*. 2004;95(1):109-16.
23. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010;37(1):42-53. eng. 2010/02/24.
24. Benfaremo D, Svegliati S, Paolini C, Agarbati S, Moroncini G. Systemic sclerosis: From pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines*. 2022;10(1):163.
25. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three united states cohorts. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2001;44(6):1359-62.
26. Tsou PS, Sawalha AH. Unfolding the pathogenesis of scleroderma through genomics and epigenomics. *J Autoimmun*. 2017;83:73-94. eng. 2017/05/21.
27. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: Environmental and occupational risk factors. *Current opinion in rheumatology*. 2000;12(6):520-6.
28. Mayes MD. Epidemiologic studies of environmental agents and systemic autoimmune diseases. *Environmental Health Perspectives*. 1999;107(suppl 5):743-8.
29. Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, Bason C, Navone R, Tamassia N, et al. Antibodies against human cytomegalovirus in the pathogenesis of systemic sclerosis: A gene array approach. *PLoS medicine*. 2006;3(1):e2.
30. Farina A, Cirone M, York M, Lenna S, Padilla C, Mclaughlin S, et al. Epstein–barr virus infection induces aberrant tlr activation pathway and fibroblast–myofibroblast conversion in scleroderma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014;134(4):954-64.
31. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger Jr T, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(2):202-5.

32. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: Incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Current opinion in rheumatology*. 2012;24(2):165-70.
33. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of raynaud phenomenon. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8(8):469-79.
34. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(13):1001-8.
35. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(5):417-26.
36. Grassi W, Medico PD, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: Capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30(6):397-402. eng. 2001/06/19.
37. Valenzuela A, Baron M, Herrick AL, Proudman S, Stevens W, Rodriguez-Reyna TS, et al. Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis: A scleroderma clinical trials consortium study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):344-9. eng. 2016/07/04.
38. Valenzuela A, Chung L. Calcinosis: Pathophysiology and management. *Current opinion in rheumatology*. 2015;27(6):542-8.
39. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 italian patients. *Medicine*. 2002;81(2):139-53.
40. Medsger TA. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheumatic Disease Clinics*. 2003;29(2):255-73.
41. Sandqvist G, Eklund M, Åkesson A, Nordenskiöld U. Daily activities and hand function in women with scleroderma. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2004;33(2):102-7.
42. Krieg T, Takehara K. Skin disease: A cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii14-8. eng. 2009/06/12.

43. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol*. 2018;36(4):459-74. eng. 2018/07/27.
44. Said MH, Foletti J, Graillon N, Guyot L, Chossegros C. Orofacial manifestations of scleroderma. A literature review. *Revue de stomatologie, de chirurgie maxillo-faciale et de chirurgie orale*. 2016;117(5):322-6.
45. Kobak S, Oksel F, Aksu K, Kabasakal Y. The frequency of sicca symptoms and Sjögren's syndrome in patients with systemic sclerosis. *International journal of rheumatic diseases*. 2013;16(1):88-92.
46. Derk CT, Rasheed M, Spiegel JR, Jimenez SA. Increased incidence of carcinoma of the tongue in patients with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(4):637-41.
47. Solanki KK, Hor C, Chang WS, Frampton C, White DH. Clinical utility of hypo- and hyperpigmentation of skin in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2017;20(6):767-73.
48. Vacca A, Meune C, Gordon J, Chung L, Proudman S, Assassi S, et al. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2014;53(7):1172-7.
49. Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2013;144(4):1346-56.
50. Walker U, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: A report from the eular scleroderma trials and research group database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(6):754-63.
51. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, et al. The registry of the German network for systemic scleroderma: Frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology*. 2008;47(8):1185-92.
52. Parrado RH, Lemus HN, Coral-Alvarado PX, Quintana López G. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: Current concepts. *International Journal of Rheumatology*. 2015;2015.

53. Hudson M. Scleroderma renal crisis. *Current opinion in rheumatology*. 2015;27(6):549-54.
54. Mouthon L, Bussone G, Berezné A, Noël L-H, Guillevin L. Scleroderma renal crisis. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(6):1040-8.
55. Czirjak L, Foeldvari I, Müller-Ladner U. Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2008;47(suppl\_5):v44-v5.
56. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold JR, Mayes M, White B, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: High-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43(11):2445-54.
57. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *Journal of scleroderma and related disorders*. 2017;2(1):11-8.
58. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best practice & research clinical rheumatology*. 2013;27(2):237-48.
59. Hughes DM, Herrick PAL. Systemic sclerosis. *British Journal of Hospital Medicine*. 2019;80(9):530-6.
60. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the german network for systemic scleroderma: Correlation with characteristic clinical features. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(5):1-14.
61. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-55. eng. 2013/10/05.
62. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 2017;390(10103):1685-99.
63. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(11):1897-905.

64. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):208-19. eng. 2014/06/17.
65. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Annals of the rheumatic diseases.* 2007;66(7):940-4.
66. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich A-B, Medsger Jr TA, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: An international meta-analysis of individual patient data. *The American journal of medicine.* 2005;118(1):2-10.
67. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism.* 2001;44(8):1841-7.
68. Hughes M, Ong VH, Anderson ME, Hall F, Moinzadeh P, Griffiths B, et al. Consensus best practice pathway of the uk scleroderma study group: Digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2015;54(11):2015-24.
69. Herrick AL. Contemporary management of raynaud's phenomenon and digital ischaemic complications. *Current opinion in rheumatology.* 2011;23(6):555-61.
70. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1460-71. eng. 2013/04/05.
71. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. Eular recommendations for the treatment of systemic sclerosis: A report from the eular scleroderma trials and research group (eustar). *Annals of the rheumatic diseases.* 2009;68(5):620-8.
72. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 2001;44(6):1351-8.

73. Rose RF, Turner D, Goodfield MJ, Goulden V. Low-dose uva1 phototherapy for proximal and acral scleroderma in systemic sclerosis. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2009;25(3):153-5.
74. Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, Davis MD. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: The mayo clinic experience with 78 patients, 1996-2009. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):455-62. eng. 2011/12/21.
75. Murray A, Moore T, Richards H, Ennis H, Griffiths CE, Herrick A. Pilot study of intense pulsed light for the treatment of systemic sclerosis-related telangiectases. *British journal of dermatology*. 2012;167(3):563-9.
76. Dinsdale G, Murray A, Moore T, Ferguson J, Wilkinson J, Richards H, et al. A comparison of intense pulsed light and laser treatment of telangiectases in patients with systemic sclerosis: A within-subject randomized trial. *Rheumatology*. 2014;53(8):1422-30.
77. Kuo CF, Luo SF, Yu KH, Chou IJ, Tseng WY, Chang HC, et al. Cancer risk among patients with systemic sclerosis: A nationwide population study in taiwan. *Scand J Rheumatol*. 2012;41(1):44-9. eng. 2011/12/14.
78. Morrisroe K, Hansen D, Huq M, Stevens W, Sahhar J, Ngian GS, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(11):1625-35. eng. 2019/09/21.
79. Avouac J, Borderie D, Ekindjian OG, Kahan A, Allanore Y. High DNA oxidative damage in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(12):2540-7.
80. Svegliati S, Cancellato R, Sambo P, Luchetti M, Paroncini P, Orlandini G, et al. Platelet-derived growth factor and reactive oxygen species (ros) regulate ras protein levels in primary human fibroblasts via erk1/2: Amplification of ros and ras in systemic sclerosis fibroblasts. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(43):36474-82.
81. Failli P, Palmieri L, D'Alfonso C, Giovannelli L, Generini S, Del Rosso A, et al. Effect of n-acetyl-l-cysteine on peroxynitrite and superoxide anion production of lung alveolar macrophages in systemic sclerosis. *Nitric oxide*. 2002;7(4):277-82.



82. Bocchino M, Agnese S, Fagone E, Svegliati S, Grieco D, Vancheri C, et al. Reactive oxygen species are required for maintenance and differentiation of primary lung fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2010;5(11):e14003.
83. Wallach-Dayana SB, Izbicki G, Cohen PY, Gerstl-Golan R, Fine A, Breuer R. Bleomycin initiates apoptosis of lung epithelial cells by ros but not by fas/fasl pathway. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2006;290(4):L790-L6.
84. Zhang JQ, Wan YN, Peng WJ, Yan JW, Li BZ, Mei B, et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(5):523-7. eng. 2013/06/04.
85. Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2415-24. eng. 2005/07/30.
86. Carbonell C, Marcos M, Guillén-Del-Castillo A, Rubio-Rivas M, Argibay A, Marín-Ballvé A, et al. Standardized incidence ratios and risk factors for cancer in patients with systemic sclerosis: Data from the spanish scleroderma registry (rescle). *Autoimmun Rev*. 2022;21(10):103167. eng. 2022/08/06.
87. Colaci M, Giuggioli D, Cassone G, Vacchi C, Campomori F, Boselli F, et al. Gynaecological screening for cervical and vulvar malignancies in a cohort of systemic sclerosis patients: Our experience and review of the literature. *International Journal of Rheumatology*. 2015;2015.
88. Bernatsky S, Hudson M, Pope J, Markland J, Robinson D, Jones N, et al. Reports of abnormal cervical cancer screening tests in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):149-51. eng. 2008/12/17.
89. Rothfield N, Kurtzman S, Vazques-Abad D, Charron C, Daniels L, Greenberg B. Association of anti-topoisomerase i with cancer. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):724. eng. 1992/06/01.



90. Derk CT, Sakkas LI, Rasheed M, Artlett C, Jimenez SA. Autoantibodies in patients with systemic sclerosis and cancer: A case-control study. *The Journal of Rheumatology*. 2003;30(9):1994-6.
91. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-rna polymerase iii autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(1):1-10.
92. Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, et al. Association of anti-rna polymerase iii antibody and malignancy in japanese patients with systemic sclerosis. *The Journal of dermatology*. 2015;42(5):524-7.
93. Weeding E, Casciola-Rosen L, Shah AA. Cancer and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46(3):551-64. eng. 2020/07/08.
94. Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L, Visvanathan K, Rosen A, Wigley FM. Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(4):1053-61.
95. Watad A, McGonagle D, Bragazzi NL, Tiosano S, Comaneshter D, Shoenfeld Y, et al. Autoantibody status in systemic sclerosis patients defines both cancer risk and survival with ana negativity in cases with concomitant cancer having a worse survival. *Oncoimmunology*. 2019;8(6):e1588084. eng. 2019/05/10.
96. Lertphanichkul C, Smith GP. Evaluation of malignancy risk in scleroderma by antibody profile. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):369-71. eng. 20201025.
97. Bernal-Bello D, de Tena JG, Guillén-del Castillo A, Selva-O'Callaghan A, Callejas-Moraga EL, Marín-Sánchez AM, et al. Novel risk factors related to cancer in scleroderma. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(5):461-8.
98. Boonstra M, Huizinga TW, de Vries-Bouwstra JK. Auto-antibodies and cancer in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(8):883-4.
99. Patterson K, Roberts-Thomson PJ, Lester S, Tan J, Hakendorf P, Rischmueller M, et al. Interpretation of an extended autoantibody profile in a well-characterized australian systemic sclerosis (scleroderma) cohort using principal components analysis. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(12):3234-44.

100. Higuchi M, Horiuchi T, Ishibashi N, Yoshizawa S, Niho Y, Nagasawa K. Anticentromere antibody as a risk factor for cancer in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2000;19(2):123-6. eng. 2000/05/03.
101. Lu TY, Hill CL, Pontifex EK, Roberts-Thomson PJ. Breast cancer and systemic sclerosis: A clinical description of 21 patients in a population-based cohort study. *Rheumatol Int*. 2008;28(9):895-9. eng. 20080216.
102. Weiner ES, Earnshaw WC, Senécal JL, Bordwell B, Johnson P, Rothfield NF. Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase  $\alpha$ . A study of 355 patients. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):378-85. eng. 1988/03/01.
103. Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Lumetti F, Iachetta F, Marcheselli L, et al. Breast cancer in systemic sclerosis: Results of a cross-linkage of an Italian rheumatologic center and a population-based cancer registry and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13(2):132-7. eng. 2013/10/10.
104. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: Meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1913-21. eng. 2013/04/12.
105. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento EV, La Vecchia C, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):143-54. eng. 2012/11/24.
106. Risk of bias in non-randomized studies - of exposure (robins-e). ROBINS-E Development Group (Higgins J MR, Rooney A, Taylor K, Thayer K, Silva R, Lemeris C, Akl A, Arroyave W, Bateson T, Berkman N, Demers P, Forastiere F, Glenn B, Hróbjartsson A, Kirrane E, LaKind J, Luben T, Lunn R, McAleenan A, McGuinness L, Meerpohl J, Mehta S, Nachman R, Obbagy J, O'Connor A, Radke E, Savović J, Schubauer-Berigan M, Schwingl P, Schunemann H, Shea B, Steenland K, Stewart T, Straif K, Tilling K, Verbeek V, Vermeulen R, Viswanathan M, Zahm S, Sterne J). , editor. Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposure (ROBINS-E) Launch version, 20 June 2023. <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool>.

107. Lens X, Fernandez E, Panades M, Casanova J, Macia J, Ramos J, et al. Progressive systemic sclerosis and palmar hyperkeratosis as a paraneoplastic syndrome in non-hodgkin's lymphoma. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1992;7(11):1166-.
108. Rutherford PA, Davison A, Ringrose T, Morley AR, Tapson JS. Rapidly progressive systemic sclerosis and acute renal failure associated with a renal cell carcinoma. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1994;9(12):1797-9.
109. 調裕, 山路雅, 高木圭, 川津智. 全身性強皮症に合併した内臓悪性腫瘍. *皮膚*. 1998;40(2):190-4.
110. Derk CT, Sakkas LI, Rasheed M, Artlett C, Jimenez SA. Autoantibodies in patients with systemic sclerosis and cancer: A case-control study. *J Rheumatol*. 2003;30(9):1994-6. eng. 2003/09/11.
111. Pineda V, Salvador R, Soriano J. Bilateral breast cancer associated with diffuse scleroderma. *The Breast*. 2003;12(3):217-9.
112. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1113-6. eng. 2006/04/20.
113. Yoshimi R, Takeno M, Yamanaka S, Shiina M, Kirino Y, Takeda Y, et al. Systemic sclerosis and pseudomesotheliomatous adenocarcinoma of the lung. *Modern rheumatology*. 2006;16(3):165-8.
114. Arnaud L, Chryssostalis A, Terris B, Pavy S, Chaussade S, Kahan A, et al. Systemic sclerosis and gastric malt lymphoma. *Joint Bone Spine*. 2006;73(1):105-8.
115. Derk CT. Associations of breast cancer development in patients with systemic sclerosis: An exploratory study. *Clin Rheumatol*. 2007;26(10):1615-9. eng. 2007/03/03.
116. Szekanecz E, Szamosi S, Gergely L, Keszthelyi P, Szekanecz Z, Szucs G. Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: A retrospective analysis of 218 hungarian patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(9):1163-6. eng. 2008/05/27.
117. Widuchowska M, Kopeć-Mędrek M, Kucharz E. Adenocarcinoma of the colon in a patient with systemic sclerosis. *Reumatologia/Rheumatology*. 2008;46(3):168-71.

118. Orphanos G, Ardavanis A, Charalambous P, Stavrakakis J, Rigatos G. Systemic sclerosis associated with rectal cancer. Case report and a brief review of the literature. *in vivo*. 2008;22(6):825-9.
119. Nunez S, Konstantinov KN, Servilla KS, Hartshorne MF, Williams WL, Gibel LJ, et al. Association between scleroderma, renal cell carcinoma and membranous nephropathy. *Clinical nephrology*. 2009;71(1):63-8. eng.
120. Kang KY, Yim HW, Kim IJ, Yoon JU, Ju JH, Kim HY, et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in korea: Results from a single centre. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(4):299-303. eng. 2009/03/25.
121. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, Sahhar J, Micallef M, Paspaliaris W, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to rna polymerase iii in systemic sclerosis: A cross-sectional analysis of data from an australian cohort. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R211. eng. 2011/12/23.
122. Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Spagnolo P, et al. Lung cancer in scleroderma: Results from an italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):374-9. eng. 2012/06/30.
123. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-rna polymerase iii autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R53. eng. 2014/02/15.
124. Chang SH, Park JK, Lee YJ, Yang JA, Lee EY, Song YW, et al. Comparison of cancer incidence among patients with rheumatic disease: A retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):428. eng. 2014/08/29.
125. Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, et al. Association of anti-rna polymerase iii antibody and malignancy in japanese patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2015;42(5):524-7. eng. 2015/02/28.
126. Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L, Visvanathan K, Rosen A, Wigley FM. Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(4):1053-61. eng.

127. Kubota N, Fujisawa Y, Nakamura Y, Tanaka R, Saito A, Maruyama H, et al. Angiosarcoma of the scalp in a patient with systemic sclerosis. *The Journal of Dermatology*. 2015;42(1):102-4.
128. Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, et al. Malignancies in patients with anti-rna polymerase iii antibodies and systemic sclerosis: Analysis of the eular scleroderma trials and research cohort and possible recommendations for screening. *J Rheumatol*. 2017;44(5):639-47. eng. 2017/01/17.
129. Kaşifoğlu T, Yaşar Bilge Ş, Yıldız F, Özen G, Pehlivan Y, Yılmaz N, et al. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(6):1529-33. eng. 2016/04/28.
130. Alastal Y, Hammad TA, Renno A, Khalil B, Pierre J, Kwaah B, et al. Gastrointestinal manifestations associated with systemic sclerosis: Results from the nationwide inpatient sample. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(5):498-503. eng. 20170630.
131. Saito G, Jinta T, Nakaoka H, Kitamura A, Yamaguchi K, Nishimura N. Small cell lung cancer in a 20-year-old non-smoking man with systemic sclerosis. *Internal Medicine*. 2017;56(12):1549-52.
132. Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, Richardson C, Wigley FM, Casciola-Rosen L, et al. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1179-86. eng. 2018/04/22.
133. Sakr L, Hudson M, Wang M, Younanian E, Baron M, Bernatsky S. Interstitial lung disease is associated with an increased risk of lung cancer in systemic sclerosis: Longitudinal data from the canadian scleroderma research group. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3(3):221-7. eng. 2018/10/01.
134. Sargin G, Senturk T, Cildag S. Systemic sclerosis and malignancy. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(5):1093-7. eng. 2018/04/20.
135. Boozalis E, Shah AA, Wigley F, Kang S, Kwatra SG. Morphea and systemic sclerosis are associated with an increased risk for melanoma and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(5):1449-51. eng. 2018/10/24.

136. Callejas-Moraga EL, Guillén-Del-Castillo A, Marín-Sánchez AM, Roca-Herrera M, Balada E, Tolosa-Vilella C, et al. Clinical features of systemic sclerosis patients with anti-rna polymerase iii antibody in a single centre in spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 119(4):41-8. eng. 2019/02/16.
137. Arvunescu A, Ianuli-Arvunescu A. Paraneoplastic scleroderma or neoplasia secondary to scleroderma. *Romanian Journal of Rheumatology/Revista Romana de Reumatologie*. 2019;28(4).
138. Partouche L, Goulabchand R, Maria ATJ, Rivière S, Jorgensen C, Rigau V, et al. Biphasic temporal relationship between cancers and systemic sclerosis: A clinical series from montpellier university hospital and review of the literature. *J Clin Med*. 2020;9(3). eng. 2020/04/05.
139. Wielosz E, Dryglewska M, Majdan M. Clinical consequences of the presence of anti-rna pol iii antibodies in systemic sclerosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(6):909-14. eng. 2021/02/20.
140. Hoa S, Lazizi S, Baron M, Wang M, Fritzler MJ, Hudson M. Association between autoantibodies in systemic sclerosis and cancer in a national registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(7):2905-14. eng. 2021/10/03.
141. Sieiro Santos C, Rego Salgueiro R, Moriano Morales C, Álvarez Castro C, Díez Álvarez E. Cancer in systemic sclerosis: Association between antibodies and malignancy. *Z Rheumatol*. 2022;81(6):522-3. eng. 2022/06/01.
142. Chaudhuri T, Sharma D. Synchronous squamous cell carcinoma of lung and adenocarcinoma of esophagus in a patient with progressive systemic sclerosis: A case report and review of literature. *Clinical Cancer Investigation Journal*. 2012;1(4):236.
143. Saito G, Jinta T, Nakaoka H, Kitamura A, Yamaguchi K, Nishimura N. Small cell lung cancer in a 20-year-old non-smoking man with systemic sclerosis. *Intern Med*. 2017;56(12):1549-52. eng. 2017/06/20.



144. Arnaud L, Chryssostalis A, Terris B, Pavy S, Chaussade S, Kahan A, et al. Systemic sclerosis and gastric malt lymphoma. *Joint Bone Spine*. 2006;73(1):105-8. eng. 2005/07/05.
145. Lens XM, Fernandez E, Panades MJ, Casanova JM, Macia JM, Ramos J, et al. Progressive systemic sclerosis and palmar hyperkeratosis as a paraneoplastic syndrome in non-hodgkin's lymphoma. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(11):1166-7. eng. 1992/01/01.
146. Butt SA, Jeppesen JL, Fuchs C, Mogensen M, Engelhart M, Torp-Pedersen C, et al. Trends in incidence, mortality, and causes of death associated with systemic sclerosis in denmark between 1995 and 2015: A nationwide cohort study. *BMC Rheumatol*. 2018;2:36. eng. 20181207.
147. Barsotti S, Orlandi M, Codullo V, Di Battista M, Lepri G, Della Rossa A, et al. One year in review 2019: Systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 119(4):3-14. eng. 20191003.
148. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: Incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(2):165-70. eng. 2012/01/25.
149. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: A review of the literature. *South Med J*. 2008;101(1):59-62. eng. 2008/01/08.
150. Thomas E, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer*. 2000;88(3):497-502. eng.
151. Duncan SC, Winkelmann RK. Cancer and scleroderma. *Arch Dermatol*. 1979;115(8):950-5. eng.
152. Szekanecz É, Szamosi S, Horváth Á, Németh Á, Juhász B, Szántó J, et al. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2012;11(12):852-5. eng. 2012/03/14.
153. Forbes AM, Woodrow JC, Verbov JL, Graham RM. Carcinoma of breast and scleroderma: Four further cases and a literature review. *Br J Rheumatol*. 1989;28(1):65-9. eng.



154. Hassett G, Harnett P, Manolios N. Scleroderma in association with the use of docetaxel (taxotere) for breast cancer. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(2):197-200. eng.
155. Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T. Lung cancer associated with several connective tissue diseases: With a review of literature. *Rheumatol Int*. 2001;21(3):106-11. eng. 2002/01/05.
156. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):129-34. eng. 2006/02/08.
157. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest*. 2002;121(4):1278-89. eng. 2002/04/12.
158. Kanaji N, Fujita J, Bandoh S, Fukumoto T, Ishikawa M, Haba R, et al. Small cell lung cancer associated with systemic sclerosis. *Intern Med*. 2005;44(4):315-8. eng. 2005/05/18.
159. Artinian V, Kvale PA. Cancer and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(5):425-34. eng. 2004/08/19.
160. Xu GJ, Shah AA, Li MZ, Xu Q, Rosen A, Casciola-Rosen L, et al. Systematic autoantigen analysis identifies a distinct subtype of scleroderma with coincident cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(47):E7526-e34. eng. 20161107.
161. Dolcino M, Pelosi A, Fiore PF, Patuzzo G, Tinazzi E, Lunardi C, et al. Gene profiling in patients with systemic sclerosis reveals the presence of oncogenic gene signatures. *Front Immunol*. 2018;9:449. eng. 2018/03/22.



ภาคผนวก

### Data Extraction form

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN SYSTEMIC SCLEROSIS AND MALIGNANCY RISK BY INCIDENCE OF MALIGNANCY, ANTIBODY PROFILE, AND TIME INTERVAL OF DIAGNOSIS BETWEEN SYSTEMIC SCLEROSIS AND MALIGNANCY

Study id ..... Reviewer.....

Date of review.....

#### Part 1: General Information

Title.....

Journal..... Year..... Volume..... Page.....

Authors.....

Database

Medline/PubMed

Embase

Scopus

Cochrane Library

Language:  English  Others.....

#### Part 2: Study details

Aim of study

.....

Total study duration

.....



## Participant

### Inclusion criteria

1.  The study that included patients age  $\geq$  18 years and fulfilled the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for SSc or the modified criteria proposed by LeRoy and Medsger.

AND

2.  There are no limitations on the study in terms of language, country, race, and gender.

AND

3.  The research studies were published between 1 January 1980 and 30 June 2022.

AND

4.  Any observational study (prospective and retrospective cohort study and cross-sectional study) or case series/case report or case control study are following

4.1 comparing the incidence of malignancy between patient with SSc and general population.

OR

4.2 assessing about time interval of diagnosis between malignancy and SSc onset.

OR

4.3 comparing the incidence of malignancy in SSc patients with and without Anti-RNA polymerase III antibody.

OR

4.4 comparing the incidence of malignancy in SSc patients with and without Anti-Topoisomerase I (Anti-Scl-70) antibody.

OR

4.5 comparing the incidence of malignancy in SSc patients with and without Anticentromere antibody.

### Exclusion criteria

- Unrelated, duplicated, unavailable full texts, or abstract-only papers.

Table 1: Baseline characteristics of patient with systemic sclerosis (SSc)

| Characteristics  | SSc patient with cancer | SSc patient without cancer | P-value |
|--|-------------------------|----------------------------|---------|
| No. of patients, n (%)   |                         |                            |         |
| Age (mean $\pm$ SD), years   |                         |                            |         |
| Sex, n (%)<br>- Male<br>- Female   |                         |                            |         |
| Race, n (%)<br>- Black<br>- East Asian<br>- Hispanic<br>- South Asian/ Southeast Asian<br>- White<br>- Other |                         |                            |         |
| Type of SSc*, n (%)<br>- Limited<br>- Diffused   |                         |                            |         |
| Age at SSc diagnosis (mean $\pm$ SD), years  |                         |                            |         |
| Duration of follow-up for SSc (mean $\pm$ SD), years   |                         |                            |         |
| Duration of follow-up for cancer (mean $\pm$ SD), years  |                         |                            |         |
| SSc-specific autoantibodies, n (%)<br>- Anti-RNA polymerase III antibodies                                   |                         |                            |         |

| Characteristics  | SSc patient<br>with cancer | SSc patient<br>without cancer | P-value |
|--|----------------------------|-------------------------------|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-topoisomerase 1 (Anti-Scl-70) antibodies</li> <li>- Anticentromere antibodies</li> </ul>   |                            |                               |         |
| <p>Internal organ involvement, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interstitial lung disease</li> <li>- Pulmonary arterial hypertension</li> <li>- Esophageal dysmotility</li> <li>- Gastrointestinal involvement (GERD, GAVE)</li> <li>- Small bowel</li> <li>- Renal crisis</li> <li>- Myopathy</li> <li>- Arthralgia/arthritis</li> <li>- Cardiovascular</li> <li>- Telangiectasia</li> <li>- Calcinosis cutis</li> <li>- Digital ulcer</li> </ul> |                            |                               |         |
| <p>Type of malignancy, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pulmonary</li> <li>- Breast</li> <li>- ENT</li> <li>- Thyroid</li> <li>- Gastrointestinal</li> <li>- Urogenital</li> <li>- Gynaecological</li> <li>- Lymphoma</li> </ul>   |                            |                               |         |



| Characteristics   | SSc patient<br>with cancer | SSc patient<br>without cancer | P-value |
|-------------------|----------------------------|-------------------------------|---------|
| - Hematopoietic   |                            |                               |         |
| - Musculoskeletal |                            |                               |         |
| - Skin            |                            |                               |         |
| - Other           |                            |                               |         |
| - Total           |                            |                               |         |

\*SSc = systemic sclerosis

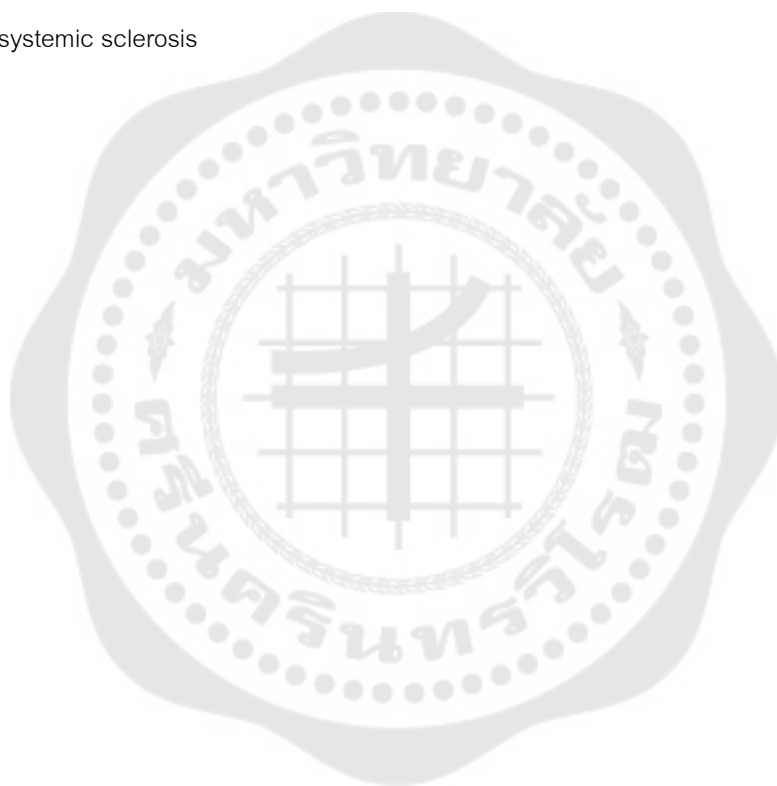


Table 2: The number and incidence of malignancy in systemic sclerosis patients compared with general population.

|           | SSc patient, N (%) | General population, N (%) | SIR (95%CI) | OR (95%CI) | HZ (95%CI) | RR (95%CI) | SE | P value |
|-----------|--------------------|---------------------------|-------------|------------|------------|------------|----|---------|
| Cancer    |                    |                           |             |            |            |            |    |         |
| No cancer |                    |                           |             |            |            |            |    |         |

HZ; hazards ratio, OR; odds ratio, RR; risk ratio, SE; Standard error, SIR; standardized incidence ratio, SSC; systemic sclerosis patient

Table 3: The number and incidence of malignancy in systemic sclerosis patients compared with general population by cancer sites.

| Malignancy       | SSc with CA, N (%) | SSc without CA, N (%) | General pop. with CA, N (%) | General pop. without CA, N (%) | SIR (95%CI) | OR (95%CI) | HZ (95%CI) | RR (95%CI) | SE | P value |
|------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------|------------|------------|------------|----|---------|
| Pulmonary        |                    |                       |                             |                                |             |            |            |            |    |         |
| Breast           |                    |                       |                             |                                |             |            |            |            |    |         |
| ENT              |                    |                       |                             |                                |             |            |            |            |    |         |
| Thyroid          |                    |                       |                             |                                |             |            |            |            |    |         |
| Gastrointestinal |                    |                       |                             |                                |             |            |            |            |    |         |
| Urogenital       |                    |                       |                             |                                |             |            |            |            |    |         |
| Gynecological    |                    |                       |                             |                                |             |            |            |            |    |         |
| Lymphoma         |                    |                       |                             |                                |             |            |            |            |    |         |
| Hematopoietic    |                    |                       |                             |                                |             |            |            |            |    |         |
| Musculoskeletal  |                    |                       |                             |                                |             |            |            |            |    |         |
| Skin             |                    |                       |                             |                                |             |            |            |            |    |         |
| Other            |                    |                       |                             |                                |             |            |            |            |    |         |

CA = cancer, General pop.; General population, HZ; hazards ratio, OR; odds ratio, RR; risk ratio, SE; Standard error, SIR; standardized incidence ratio, SSC; systemic sclerosis patient

Table 4: The number and incidence of systemic sclerosis patients with and without cancer, according to SSc-specific autoantibodies

| SSc-specific autoantibodies | SSc patients |                 | Total (N) | SIR (95%CI) | OR (95%CI) | RR (95%CI) | HZ (95%CI) | P value |
|-----------------------------|--------------|-----------------|-----------|-------------|------------|------------|------------|---------|
|                             | With CA, (N) | Without CA, (N) |           |             |            |            |            |         |
| Anti-RNAP III: positive     |              |                 |           |             |            |            |            |         |
| Anti-RNAP III: negative     |              |                 |           |             |            |            |            |         |
| Anti-Scl-70: positive       |              |                 |           |             |            |            |            |         |
| Anti-Scl-70: negative       |              |                 |           |             |            |            |            |         |
| ACA: positive               |              |                 |           |             |            |            |            |         |
| ACA: negative               |              |                 |           |             |            |            |            |         |

ACA; anticentromere antibody, Anti-RNAP III; anti-RNA polymerase III antibody, Anti-Scl-70; anti-Topoisomerase I antibody, CA; cancer, HZ; hazards ratio, OR; odds ratio, RR; risk ratio, SIR; standardized incidence ratio, SSC; systemic sclerosis patient

Table 5: The number and incidence of systemic sclerosis patients with and without cancer, according to SSc-specific autoantibodies and type of cancer.

| Cancer    | SSc-specific autoantibodies | SSc patients |                 | Total (N) | SIR (95%CI)/ P-value | OR (95%CI) / P-value | RR (95%CI) / P-value | HZ (95%CI) / P-value |
|-----------|-----------------------------|--------------|-----------------|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|           |                             | With CA, (N) | Without CA, (N) |           |                      |                      |                      |                      |
| Pulmonary | Anti-RNAP III: positive     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|           | Anti-RNAP III: negative     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|           | Anti-Scl-70: positive       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|           | Anti-Scl-70: negative       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|           | ACA: positive               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|           | ACA: negative               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |

| Cancer  | SSc-specific autoantibodies | SSc patients |                 | Total (N) | SIR (95%CI)/ P-value | OR (95%CI) / P-value | RR (95%CI) / P-value | HZ (95%CI) / P-value |
|---------|-----------------------------|--------------|-----------------|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|         |                             | With CA, (N) | Without CA, (N) |           |                      |                      |                      |                      |
| Breast  | Anti-RNAP III: positive     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-RNAP III: negative     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-Scl-70: positive       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-Scl-70: negative       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | ACA: positive               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | ACA: negative               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
| ENT*    | Anti-RNAP III: positive     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-RNAP III: negative     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-Scl-70: positive       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-Scl-70: negative       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | ACA: positive               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | ACA: negative               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
| Thyroid | Anti-RNAP III: positive     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-RNAP III: negative     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-Scl-70: positive       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-Scl-70: negative       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | ACA: positive               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | ACA: negative               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |

| Cancer   | SSc-specific autoantibodies | SSc patients |                 | Total (N) | SIR (95%CI)/ P-value | OR (95%CI) / P-value | RR (95%CI) / P-value | HZ (95%CI) / P-value |
|----------|-----------------------------|--------------|-----------------|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|          |                             | With CA, (N) | Without CA, (N) |           |                      |                      |                      |                      |
| GI*      | Anti-RNAP III: positive     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | Anti-RNAP III: negative     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | Anti-Scl-70: positive       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | Anti-Scl-70: negative       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | ACA: positive               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | ACA: negative               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
| Gynae*   | Anti-RNAP III: positive     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | Anti-RNAP III: negative     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | Anti-Scl-70: positive       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | Anti-Scl-70: negative       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | ACA: positive               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | ACA: negative               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
| Lymphoma | Anti-RNAP III: positive     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | Anti-RNAP III: negative     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | Anti-Scl-70: positive       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | Anti-Scl-70: negative       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | ACA: positive               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|          | ACA: negative               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |

| Cancer  | SSc-specific autoantibodies | SSc patients |                 | Total (N) | SIR (95%CI)/ P-value | OR (95%CI) / P-value | RR (95%CI) / P-value | HZ (95%CI) / P-value |
|---------|-----------------------------|--------------|-----------------|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|         |                             | With CA, (N) | Without CA, (N) |           |                      |                      |                      |                      |
| Hemato* | Anti-RNAP III: positive     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-RNAP III: negative     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-Scl-70: positive       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-Scl-70: negative       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | ACA: positive               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | ACA: negative               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
| MSK     | Anti-RNAP III: positive     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-RNAP III: negative     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-Scl-70: positive       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-Scl-70: negative       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | ACA: positive               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | ACA: negative               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
| Skin    | Anti-RNAP III: positive     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-RNAP III: negative     |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-Scl-70: positive       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | Anti-Scl-70: negative       |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | ACA: positive               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |
|         | ACA: negative               |              |                 |           |                      |                      |                      |                      |





| Cancer | N | Range | Diagnosis cancer <i>before</i> systemic sclerosis disease |       |                                |                               |                            |                           |
|--------|---|-------|---|-------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|
|        |   |       | Months  | Years | Mean<br>( $\pm$ SD),<br>months | Mean<br>( $\pm$ SD),<br>years | Median<br>(IQR),<br>months | Median<br>(IQR),<br>years |
| MSK*   |   |       |   |       |                                |                               |                            |                           |
| Skin   |   |       |   |       |                                |                               |                            |                           |
| Other  |   |       |   |       |                                |                               |                            |                           |

\* ENT; Ear, Nose, and Throat, GI; gastrointestinal , Gynae; gynaecological, MSK; musculoskeletal, Hemato; hematological

| Cancer     | N | Range | Diagnosis cancer <i>after</i> systemic sclerosis disease |       |                                |                               |                            |                           |
|------------|---|-------|--|-------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|
|            |   |       | Months   | Years | Mean<br>( $\pm$ SD),<br>months | Mean<br>( $\pm$ SD),<br>years | Median<br>(IQR),<br>months | Median<br>(IQR),<br>years |
| Pulmonary  |   |       |  |       |                                |                               |                            |                           |
| Breast     |   |       |  |       |                                |                               |                            |                           |
| ENT*       |   |       |  |       |                                |                               |                            |                           |
| Thyroid    |   |       |  |       |                                |                               |                            |                           |
| GI*        |   |       |  |       |                                |                               |                            |                           |
| Urogenital |   |       |  |       |                                |                               |                            |                           |
| Gynae*     |   |       |  |       |                                |                               |                            |                           |
| Lymphoma   |   |       |  |       |                                |                               |                            |                           |
| Hemato*    |   |       |  |       |                                |                               |                            |                           |
| MSK*       |   |       |  |       |                                |                               |                            |                           |
| Skin       |   |       |  |       |                                |                               |                            |                           |
| Other      |   |       |  |       |                                |                               |                            |                           |

\* ENT; Ear, Nose, and Throat, GI; gastrointestinal , Gynae; gynaecological, MSK; musculoskeletal, Hemato; hematological

| Cancer     | Diagnosis cancer <i>simultaneously</i> systemic sclerosis disease, N |
|------------|--|
| Pulmonary  |  |
| Breast     |  |
| ENT*       |  |
| Thyroid    |  |
| GI*        |  |
| Urogenital |  |
| Gynae*     |  |
| Lymphoma   |  |
| Hemato*    |  |
| MSK*       |  |
| Skin       |  |
| Other      |  |

\* ENT; Ear, Nose, and Throat, GI; gastrointestinal , Gynae; gynaecological, MSK; musculoskeletal, Hemato; hematological

## Risk of Bias

The ROBINS-E tool

At planning stage: list confounding factors and consider appropriateness criteria

P1. List the important confounding factors relevant to all or most studies on this topic. Specify whether these are particular to specific exposures-outcome combinations.

|  |
|--|
|  |
|--|

P2. Will the review use the ROBINS-E assessment of appropriateness (important aspects of “study sensitivity”)?

|          |
|----------|
| Yes / No |
|----------|

If Yes, complete sections Addressing appropriateness, Parts I and II in Appendix 1

For each study result: preliminary considerations

A. Specify the result being assessed for risk of bias

A1. Specify the numerical result being assessed

|  |
|--|
|  |
|--|

B. Decide whether to proceed with a risk-of-bias assessment

|   | Response options                            | Comments |
|---|---|----------|
| B1. Did the authors make any attempt to control for confounding?  | <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> |          |
| B2. If <u>N/PN</u> to B1: Is there sufficient potential for confounding that an unadjusted result should not be considered further? | Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u>               |          |
| B3. Was the method of measuring exposure inappropriate?   | Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u>               |          |

|  |                 |  |
|--|-----------------|--|
| B4. Was the method of measuring the outcome inappropriate? | Y / PY / PN / N |  |
|--|-----------------|--|

If the answer to any of B2, B3 or B4 is 'Yes' or 'Probably yes', the result should be considered to be at very high risk of bias and no further assessment is required. Otherwise, proceed to section C.

C. Specify the analysis in the current study for which results are being assessed for risk of bias

C1. Specify the outcome to which this result relates.

|  |
|--|
|  |
|--|

C2. Specify the participant group on which this result was based.

|  |
|--|
|  |
|--|

C3 to C8: Describe the exposure measurement(s) used to produce this result.

C3. What is the exposure being measured and how was it measured or assessed?

C4. Was exposure analysed as a quantitative (rather than a categorical) variable?

C5. Did repeated measurements of exposure over time (for each participant) contribute to the analysis that produced this result?

C6. If Y/PY to C5, was a single estimate of each participant's exposure level derived from the repeated measurements of exposure over time?

C7. If N/PN to C6, was the analysis based on splitting participants' follow up time according to exposure status and/or magnitude?

C8. If Y/PY to C7, were changes in exposure status and/or magnitude likely to be related to factors that are predictive of the outcome?

|  |                      |
|--|----------------------|
|  |                      |
|  | Y / PY / PN / N      |
|  | Y / PY / PN / N      |
|  | NA / Y / PY / PN / N |
|  | NA / Y / PY / PN / N |
|  | NA / Y / PY / PN / N |

C9. If N/PN to C7, how were repeat measurements used?

Y = Yes; PY = Probably yes; PN = Probably no; N = No; NA = Not applicable

C10. Specify the relationship analysed to produce this result. For example, this may be a quadratic relationship of cumulative exposure with the log odds of the outcome, or a risk ratio for the outcome comparing exposed with unexposed individuals.

D: Specify the causal effect of exposure being estimated by this result

D1. Specify the population of interest Describe eligible participants (to whom the causal effect applies). These may be different from the study participants on whom the result was based (specified in C2). Such differences may give rise to selection biases.

Specification of the exposure metric of interest

D2. Specify the exposure This is the factor whose causal effect on the outcome of interest is the subject of the study result being assessed. It may be thought of as the 'true' exposure of interest. It is distinct from the method with which exposure was measured.

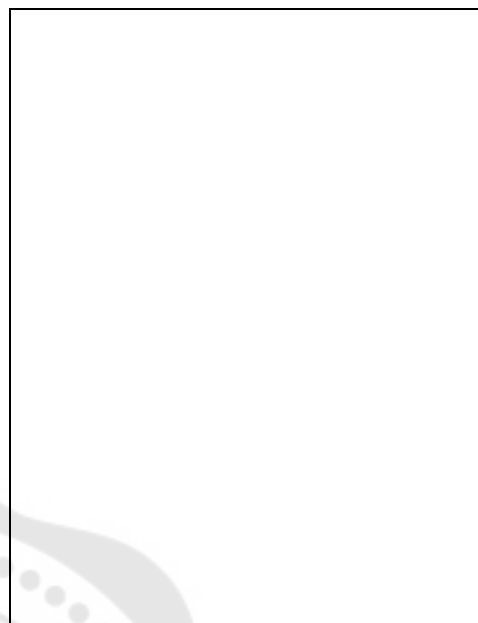
D3. Specify the exposure window

The exposure window of interest is the exposure period for which the result being assessed estimates the effect of exposure on the outcome. Specification of the exposure window is judged by the ROBINS-E user, who should aim to define a window that is both meaningful in answering the review question and broadly in line with when the study measured exposure. Specification should include both the time of onset and period of exposure. For example, it may be lifetime exposure (from birth or from conception), during ages 50-55, the period from first employment in a particular occupation, time from birth to age 10, or during pregnancy.

The specified exposure window is used to determine whether exposure data adequately reflect exposure during the window. Exposure before the start of the exposure window is addressed during the assessment of risk of bias due to confounding

D4. Specify how exposure over time should be summarized

This may, for example, be ever/never exposed, cumulative exposure, average exposure, or peak exposure during the exposure period, for each participant. Alternatively, there may be only a single exposure event, or the exposure may be time invariant (such as a genetic variant or family history).



E. Evaluation of confounding factors

Complete a row for each important confounding factor listed in advance (subsection (i)). In addition, consider any further confounding factors that are either relevant to the setting of this particular study or which the study authors identified as potentially important (subsection (ii)).

**“Important” confounding factors are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to an important change in the estimated effect of the exposure.**

| (i) Important confounding factors listed in advance |  |   |   |   |  |          |
|---|--|---|---|---|--|----------|
| Confounding factor                                  | Measured variable(s) for this factor, if any | Was this variable (or were these variables) controlled for in the analysis? (Y / N) | If this confounding factor was controlled for, was it measured validly and reliably by this variable (or these variables)?* (NA / Y / PY / PN / N / NI) | If this confounding factor was not controlled for, is there evidence that controlling for it was unnecessary?**(NA / Y / PY / PN / N) | Is failure to adjust for this confounding factor expected to bias the effect estimate towards benefit or harm of (higher) exposure?*** (Benefit of (higher) exposure / Harm of (higher) exposure / Insufficient information available) | Comments |
|   |  |   |   |   |  |          |



| (ii) Additional confounding factors relevant to the setting of this particular study, or identified by study authors and considered to be important, or which were identified since the protocol was written |  |   |   |   |  |          |
|--|--|---|---|---|--|----------|
| Confounding factor   | Measured variable(s) for this factor, if any | Was this variable (or were these variables) controlled for in the analysis? (Y / N) | If this confounding factor was controlled for, was it measured validly and reliably by this variable (or these variables)?* (NA / Y / PY / PN / N / NI) | If this confounding factor was not controlled for, is there evidence that controlling for it was unnecessary?**(NA / Y / PY / PN / N) | Is failure to adjust for this confounding factor expected to bias the effect estimate towards benefit or harm of (higher) exposure?*** (Benefit of (higher) exposure / Harm of (higher) exposure / Insufficient information available) | Comments |
|  |  |   |   |   |  |          |

\* "Validity" refers to whether the confounding variable or variables accurately measure the confounding factor, while "reliability" refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).

\*\* In the context of a particular study, variables need not be included in the analysis: (a) if they are measured validly and reliably and are not associated with the outcome, conditional on exposure (noting that lack of a statistically significant association is not evidence of a lack of association); (b) if they are measured validly and reliably and are not associated with exposure; (c) if they are measured validly and reliably and adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter; (d) because the confounder was addressed in the study design, for example by restricting to individuals with the same value of the confounder; (e) because a negative control demonstrates that there was unlikely to have been confounding due to this variable or that uncontrolled confounding was likely to be minimal; or (f) because external evidence suggests that controlling for the variable is not necessary in the context of the study being assessed..

For each study: risk of bias assessment

Domain 1: Risk of bias due to confounding

Domain 1, Variant (a): If N/PN to C5 or Y/PY to C6 or N/PN to C7

(only baseline confounding needs to be addressed)

| Signalling questions  | Response options  | Comments |
|---|---|----------|
| 1.1 Did the authors control for all the important confounding factors for which this was necessary?   | Y / PY / WN (no, but uncontrolled confounding was probably <u>not</u> substantial) / SN (no, and uncontrolled confounding was probably substantial) / NI  |          |
| 1.2 If <u>Y/PY/WN</u> to 1.1: Were confounding factors that were controlled for (and for which control was necessary) measured validly and reliably by the variables available in this study? | NA / Y / PY / WN (no, but the extent of measurement error in confounding factors was probably <u>not</u> substantial) / SN (no, and the extent of measurement error in confounding factors was probably substantial) / NI |          |
| 1.3 If <u>Y/PY/WN</u> to 1.1: Did the authors control for any variables after the start of the exposure period being studied that could have been affected by the exposure?                   | NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI   |          |
| 1.4 Did the use of negative controls, or other considerations, suggest serious uncontrolled confounding?  | Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u>   |          |
| Risk of bias (due to confounding) in the estimated effect of exposure on the outcome  | Low risk / Some concerns / High risk / Very high risk   |          |

| Signalling questions  | Response options  | Comments |
|---|---|----------|
| What is the predicted direction of bias due to confounding?   | (Towards benefit of (higher) exposure /<br>Towards harm of (higher) exposure /<br>Insufficient information available) |          |
| Is the risk of bias (due to confounding) sufficiently high, in the context of its likely direction and the magnitude of the estimated exposure effect, to threaten conclusions about whether the exposure has an important effect on the outcome? | Yes / No / Cannot tell  |          |

Y = Yes; PY = Probably yes; PN = Probably no; N = No; SY = Strong yes; WY = Weak yes; SN = Strong no; WN = Weak no; NA = Not applicable; NI = No information

Domain 1, variant (b): If Y/PY to C7 and Y/PY to C8 (the analysis was based on splitting participants' follow up time according to exposure status and/or magnitude and changes in exposure status and/or magnitude likely to be related to factors that are predictive of the outcome, so both baseline and time-varying confounding need to be addressed)

| Signalling questions  | Response options   | Comments |
|---|--|----------|
| 1.1 Did the authors use an analysis method that was appropriate to control for time-varying as well as baseline confounding?  | <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI   |          |
| 1.2 If Y/PY to 1.1: Did the authors control for all the important baseline and time-varying confounding factors for which this was necessary?   | NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / WN (no, but uncontrolled confounding was probably <u>not</u> substantial) / SN (no, and uncontrolled confounding was probably substantial) / NI  |          |
| 1.3 If <u>Y/PY/WN</u> to 1.2: Were confounding factors that were controlled for (and for which control was necessary) measured validly and reliably by the variables available in this study? | NA / Y / WN (no, but the extent of measurement error in confounding factors was probably <u>not</u> substantial) / SN (no, and the extent of measurement error in confounding factors was probably substantial) / NI |          |
| 1.4 If N/PN/NI to 1.1: Did the authors control for time-varying factors or other variables measured after the start of the exposure window being studied?                                     | NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI  |          |
| 1.5 Did the use of negative controls, or other considerations, suggest uncontrolled confounding?  | Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u>  |          |
| Risk of bias (due to confounding) in the estimated effect of exposure on the outcome  | Low risk / Some concerns / High risk /<br>Very high risk   |          |

| Signalling questions  | Response options   | Comments |
|---|--|----------|
| What is the predicted direction of bias due to confounding?   | Towards benefit of (higher) exposure /<br>Towards harm of (higher) exposure /<br>Towards null / Away from null /<br>Insufficient information available |          |
| Is the risk of bias (due to confounding) sufficiently high, in the context of its likely direction and the magnitude of the estimated exposure effect, to threaten conclusions about whether the exposure has an important effect on the outcome? | Yes / No / Cannot tell   |          |

Y = Yes; PY = Probably yes; PN = Probably no; N = No; SY = Strong yes; WY = Weak yes; SN = Strong no; WN = Weak no; NA = Not applicable; NI = No information

## Domain 2: Risk of bias arising from measurement of the exposure

Domain 2, Variant (a): If N/PN to C5 (exposure was measured at a single point in time)

| Signalling questions  | Response options   | Comments |
|---|--|----------|
| Mismeasurement or misclassification of the exposure.  |  |          |
| 2.1 Does the measured exposure well-characterize the exposure metric specified to be of interest in this study?<br>[This was specified in the answers to D2, D3 and D4] | <u>Y</u> / <u>PY</u> / WN (no, to a small extent) / SN (no, to a large extent) / NI  |          |
| 2.2 Was the exposure likely to be measured with error, or misclassified?  | SY (yes, probably a substantial amount) / WY (yes, but probably <u>not</u> a substantial amount) / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI |          |
| Bias in the estimated effect of exposure arising from mismeasurement or misclassification of the exposure   |  |          |
| 2.3 If <u>SY/WY</u> to 2.2: Could mismeasurement or misclassification of exposure have been differential (i.e. related to the outcome or risk of the outcome)?          | NA / SY (yes, to a large extent) / WY (yes, to a small extent) / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI                                   |          |

| Signalling questions  | Response options  | Comments |
|---|---|----------|
| 2.4 If SY/WY to 2.2 and N/PN/WY to 2.3: Is non-differential measurement error likely to bias the estimated effect of exposure on outcome?   | NA / SY (yes, to a large extent) / WY (yes, to a small extent) / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI  |          |
| Risk of bias (arising from measurement of exposure) in the estimated effect of exposure on the outcome  | Low risk / Some concerns / High risk / Very high risk   |          |
| What is the predicted direction of bias arising from measurement of exposure?   | Towards benefit of (higher) exposure / Towards harm of (higher) exposure / Towards null / Away from null / Insufficient information available |          |
| Is the risk of bias (arising from measurement of exposure) sufficiently high, in the context of its likely direction and the magnitude of the estimated exposure effect, to threaten conclusions about whether the exposure has an important effect on the outcome? | Yes / No / Cannot tell  |          |

Y = Yes; PY = Probably yes; PN = Probably no; N = No; SY = Strong yes; WY = Weak yes; SN = Strong no; WN = Weak no; NA = Not applicable; NI = No information

Domain 2, Variant (b): If Y/PY to C5 and Y/PY to C6 (each individual's exposure level was estimated from measurements made at multiple time points)

| Signalling questions  | Response options  | Comments |
|---|---|----------|
| 2.1 Does the measured exposure (derived from measurements at multiple time points) well-characterize the exposure metric specified to be of interest in this study? [ <i>This was specified in the answers to D2, D3 and D4</i> ] | <u>Y</u> / <u>PY</u> / WN (no, to a small extent) / SN (no, to a large extent) / NI   |          |
| 2.2 Was there error in measurement, or misclassification, of the exposure, at each single time point?   | SY (yes, probably a substantial amount) / WY (yes, but probably <u>not</u> a substantial amount) / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI                  |          |
| 2.3 <u>If SY/WY to 2.2</u> : Could mismeasurement or misclassification of exposure have been differential (i.e. related to the outcome or risk of the outcome)?   | NA / SY (yes, to a large extent) / WY (yes, to a small extent) / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI  |          |
| 2.4 <u>If SY/WY to 2.2 and N/PN/WY to 2.3</u> : Is the nature of the (non-differential) measurement error likely to bias the estimated effect of exposure on outcome?   | NA / SY (yes, to a large extent) / WY (yes, to a small extent) / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI  |          |
| Risk of bias (arising from measurement of exposure) in the estimated effect of exposure on the outcome  | Low risk / Some concerns / High risk / Very high risk   |          |
| What is the predicted direction of bias arising from measurement of exposure?   | Towards benefit of (higher) exposure / Towards harm of (higher) exposure / Towards null / Away from null / Insufficient information available |          |



| Signalling questions  | Response options       | Comments |
|---|------------------------|----------|
| Is the risk of bias (arising from measurement of exposure) sufficiently high, in the context of its likely direction and the magnitude of the estimated exposure effect, to threaten conclusions about whether the exposure has an important effect on the outcome? | Yes / No / Cannot tell |          |

Y = Yes; PY = Probably yes; SN = Strong no; WN = Weak no; NA = Not applicable; NI = No information



Domain 2, Variant (c): If Y/PY to C5, N/PN to C6 and Y/PY to C7 (the analysis was based on splitting participants' follow up time according to exposure status and/or magnitude):

| Signalling questions   | Response options  | Comments |
|--|---|----------|
| 2.1 Does the measured exposure (including changes over time) well-characterize the exposure metric specified to be of interest in this study?<br><i>[This was specified in the answers to D2, D3 and D4]</i> | <u>Y</u> / <u>PY</u> / WN (no, to a small extent)<br>/ SN (no, to a large extent) / NI  |          |
| 2.2 Was there error in measurement, or misclassification, of the exposure, at each single time point?  | SY (yes, probably a substantial amount) / WY (yes, but probably <u>not</u> a substantial amount) / <u>PN</u> / <u>N</u><br>/ NI |          |
| 2.3 If <u>SY/WY to 2.2</u> : Could mismeasurement or misclassification of exposure have been differential (i.e. related to the outcome or risk of the outcome)?  | NA / SY (yes, to a large extent) / WY (yes, to a small extent) / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI                                      |          |
| 2.4 If <u>SY/WY to 2.2 and N/PN/WY to 2.3</u> : Is the nature of the (non-differential) measurement error likely to bias the estimated effect of exposure on outcome?  | NA / SY (yes, to a large extent) / WY (yes, to a small extent) / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI                                      |          |

| Signalling questions  | Response options   | Comments |
|---|--|----------|
| Risk of bias (arising from measurement of exposure) in the estimated effect of exposure on the outcome  | Low risk / Some concerns / High risk / Very high risk  |          |
| What is the predicted direction of bias arising from measurement of exposure?   | Towards benefit of (higher) exposure /<br>Towards harm of (higher) exposure /<br>Towards null / Away from null /<br>Insufficient information available |          |
| Is the risk of bias (arising from measurement of exposure) sufficiently high, in the context of its likely direction and the magnitude of the estimated exposure effect, to threaten conclusions about whether the exposure has an important effect on the outcome? | Yes / No / Cannot tell   |          |

Y = Yes; PY = Probably yes; SN = Strong no; WN = Weak no; NA = Not applicable; NI = No information

## Domain 3: Risk of bias in selection of participants into the study (or into the analysis)

| Signalling questions  | Response options  | Comments |
|---|---|----------|
| 3.1 Did follow-up begin at (or close to) the start of the exposure window for most participants? [ <i>The exposure window is specified in D3</i> ]  | <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI  |          |
| 3.2 <b>If N/PN to 3.1:</b> Is the effect of exposure likely to be constant over the period of follow up analysed?   | NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI   |          |
| 3.3 Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of the exposure window being studied? [ <i>The exposure window is specified in D3</i> ] | Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI  |          |
| 3.4 <b>If Y/PY to 3.3:</b> Were these characteristics likely to be influenced by exposure or a cause of exposure?   | NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI   |          |
| 3.5 <b>If Y/PY to 3.4:</b> Were these characteristics likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?   | NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI   |          |
| 3.6 <b>If N/PN to 3.2 or Y/PY to 3.5:</b> Is it likely that the analysis corrected for all of the potential selection biases identified in A and B above?   | NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI   |          |
| 3.7 <b>If N/PN to 3.2 or Y/PY to 3.5:</b> Did sensitivity analyses demonstrate that the likely impact of the potential selection biases   | NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / WN (no, there were no sensitivity analyses or there is evidence of some impact) / SN (no, |          |

| Signalling questions   | Response options   | Comments |
|--|--|----------|
| identified in A or B above was minimal?  | there is evidence of substantial impact)   |          |
| Risk of bias (due to selection of participants into the study) in the estimated effect of exposure on the outcome  | Low risk / Some concerns / High risk / Very high risk  |          |
| What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?   | Towards benefit of (higher) exposure /<br>Towards harm of (higher) exposure /<br>Towards null / Away from null /<br>Insufficient information available |          |
| Is the risk of bias (due to selection of participants into the study) sufficiently high, in the context of its likely direction and the magnitude of the estimated exposure effect, to threaten conclusions about whether the exposure has an important effect on the outcome? | Yes / No / Cannot tell   |          |

Y = Yes; PY = Probably yes; PN = Probably no; N = No; SN = Strong no; WN = Weak no; NA = Not applicable; NI = No information

## Domain 4: Risk of bias due to post-exposure interventions

| Signalling questions   | Response options   | Comments |
|--|--|----------|
| 4.1 Were there post-exposure interventions that were influenced by prior exposure during the follow-up period?   | Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI   |          |
| 4.2 If Y/PY to 4.1: Is it likely that the analysis corrected for the effect of post-exposure interventions that were influenced by prior exposure?   | NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI  |          |
| Risk of bias (due post-exposure interventions) in the estimated effect of exposure on the outcome  | Low risk / Some concerns / High risk / Very high risk  |          |
| What is the predicted direction of bias due to confounding?  | Towards benefit of (higher) exposure /<br>Towards harm of (higher) exposure /<br>Towards null / Away from null /<br>Insufficient information available |          |
| Is the risk of bias (due post-exposure interventions) sufficiently high, in the context of its likely direction and the magnitude of the estimated exposure effect, to threaten conclusions about whether the exposure has an important effect on the outcome? | Yes / No / Cannot tell   |          |

Y = Yes; PY = Probably yes; PN = Probably no; N = No; NA = Not applicable; NI = No information

## Domain 5: Risk of bias due to missing data

| Signalling questions   | Response options   | Comments |
|--|--|----------|
| 5.1 Were complete data on exposure status available for all, or nearly all, participants?  | <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI   |          |
| 5.2 Were complete data on the outcome available for all, or nearly all, participants?  | <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI   |          |
| 5.3 Were complete data on confounding variables available for all, or nearly all, participants?  | <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI   |          |
| 5.4 If <u>N/PN/NI</u> to 5.1, 5.2 or 5.3: Is the result based on a complete case analysis?   | NA / Y / PY / PN / N / NI  |          |
| 5.5 If <u>Y/PY/NI</u> : Was exclusion from the analysis because of missing data (in exposure, confounders or the outcome) likely to be related to the true value of the outcome? | NA / SY (Yes, strongly related) / WY (Yes, but not strongly related) / <u>PN</u> / N / NI  |          |
| 5.6 If <u>N/PN</u> to 5.5: Were all or most predictors of missingness (in exposure, confounders or the outcome) included in the analysis model?                                  | NA / SY (Yes, for sure) / WY (Yes, mostly or probably) / PN / N / NI   |          |
| 5.7 If <u>N/PN</u> to 5.4: Was the analysis based on imputing missing values?  | NA / Y / PY / PN / N   |          |
| 5.8 If <u>Y/PY</u> to 5.7: Was imputation performed appropriately?   | NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / WN (no, but not leading to substantial bias) / SN (no, such that bias would not be substantially reduced) / NI |          |
| 5.9 If <u>N/PN</u> to 5.7: Was an appropriate alternative method   | NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / WN (no, but not leading to substantial bias) / SN (no, such that   |          |

| Signalling questions   | Response options   | Comments |
|--|--|----------|
| used to correct for bias due to missing data?  | bias would not be substantially reduced) / <u>NI</u>   |          |
| 5.10 <u>If PN/N/NI to 5.1, 5.2 or 5.3:</u><br>Is there evidence that the result was not biased by missing data?  | NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N   |          |
| Risk of bias (due to missing data) in the estimated effect of exposure on the outcome  | Low risk / Some concerns / High risk / Very high risk  |          |
| What is the predicted direction of bias due to missing data?   | Towards benefit of (higher) exposure /<br>Towards harm of (higher) exposure /<br>Towards null / Away from null /<br>Insufficient information available |          |
| Is the risk of bias (due to missing data) sufficiently high, in the context of its likely direction and the magnitude of the estimated exposure effect, to threaten conclusions about whether the exposure has an important effect on the outcome? | Yes / No / Cannot tell   |          |

Y = Yes; PY = Probably yes; PN = Probably no; N = No; SY = Strong yes; WY = Weak yes; NA = Not applicable; NI = No information



## Domain 6: Risk of bias arising from measurement of the outcome

| Signalling questions  | Response options  | Comments |
|---|---|----------|
| 6.1 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between exposure groups or levels of exposure?  | Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI  |          |
| 6.2 Were outcome assessors aware of study participants' exposure history?   | Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI  |          |
| 6.3 <u>If Y/PY/NI to 6.2</u> : Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of participants' exposure history?   | NA / SY (yes, to a large extent) / WY (yes, to a small extent) / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI  |          |
| Risk of bias (arising from measurement of outcomes) in the estimated effect of exposure on the outcome  | Low risk / Some concerns / High risk / Very high risk   |          |
| What is the predicted direction of bias arising from measurement of outcomes?   | Towards benefit of (higher) exposure / Towards harm of (higher) exposure / Towards null / Away from null / Insufficient information available |          |
| Is the risk of bias (arising from measurement of outcomes) sufficiently high, in the context of its likely direction and the magnitude of the estimated exposure effect, to threaten conclusions about whether the exposure has an important effect on the outcome? | Yes / No / Cannot tell  |          |

Y = Yes; PY = Probably yes; PN = Probably no; N = No; SY = Strong yes; WY = Weak yes; NA = Not applicable; NI = No information

## Domain 7: Risk of bias in selection of the reported result

| Signalling questions  | Response options          | Comments |
|---|---------------------------|----------|
| 7.1 Was the result reported in accordance with an available, pre-determined analysis plan?  | Y / PY / PN / N / NI      |          |
| 7.2 If N/PN/NI to 7.1: Is the reported effect estimate likely to be selected, based on desirability of the magnitude (or statistical significance) of the estimated effect of exposure on outcome, from multiple <i>exposure measurements</i> within the exposure domain? | NA / Y / PY / PN / N / NI |          |
| 7.3 Is the reported effect estimate likely to be selected, based on desirability of the magnitude (or statistical significance) of the estimated effect of exposure on outcome, from multiple <i>outcome measurements</i> within the outcome domain?                      | Y / PY / PN / N / NI      |          |
| 7.4 Is the reported effect estimate likely to be selected, based on desirability of the magnitude (or statistical significance) of the estimated effect of exposure on outcome, from multiple <i>analyses</i> of the exposure-outcome relationship?                       | Y / PY / PN / N / NI      |          |

| Signalling questions   | Response options   | Comments |
|--|--|----------|
| 7.5 Is the reported effect estimate likely to be selected, based on the basis of desirability of the results (e.g. statistical significance), from different <i>subgroups</i> ?  | Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI   |          |
| Risk of bias (due to selection of the reported result) in the estimated effect of exposure on the outcome  | Low risk / Some concerns / High risk / Very high risk  |          |
| What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?   | Towards benefit of (higher) exposure /<br>Towards harm of (higher) exposure /<br>Towards null / Away from null /<br>Insufficient information available |          |
| Is the risk of bias (due to selection of the reported result) sufficiently high, in the context of its likely direction and the magnitude of the estimated exposure effect, to threaten conclusions about whether the exposure has an important effect on the outcome? | Yes / No / Cannot tell   |          |

Y = Yes; PY = Probably yes; PN = Probably no; N = No; NA = Not applicable; NI = No information

## Overall risk of bias

|  | Response options  | Comments |
|--|---|----------|
| Overall risk of bias   | Low risk of bias except for concerns about uncontrolled confounding / Some concerns / High risk / Very high risk                              |          |
| What is the predicted direction of bias?   | Towards benefit of (higher) exposure / Towards harm of (higher) exposure / Towards null / Away from null / Insufficient information available |          |
| Is the overall risk of bias sufficiently high, in the context of its likely direction and the magnitude of the estimated exposure effect, to threaten conclusions about whether the exposure has an important effect on the outcome? | Yes / No / Cannot tell  |          |

Appendix 1: The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Exposures (ROBINS-E) assessment tool (for follow-up studies), Version 20 June 2023<sup>(106)</sup>

ประวัติผู้เขียน

