

# วารสารโรคมะเร็ง

## THAI CANCER JOURNAL



ปีที่ 31 ฉบับที่ 3  
กรกฎาคม-กันยายน 2554

- การจัดการกับอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์
- ผลการบริบาลทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ ศูนย์มะเร็งอุดรธานี
- การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
- มะเร็งปากมดลูกและการตรวจหาไวรัสฮิวแมนแพพพิโลมา

Vol. 31 No. 3  
July-September 2011

ISSN 0125-2038



### บรรณาธิการ

ธีระวุฒิ คุณะเปรมะ

### ผู้ช่วยบรรณาธิการ

จรัญญา งามขำ

วิโรจน์ เหล่าสุนทรศิริ

นงพงา สุวัฒน์นานนท์

ศุสิทธิ์ แสงกระจ่าง

เพ็ญศรี แซ่หลี่

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

### คณะบรรณาธิการ

กนกพร ใจสถาพร

ฉันทนา หมอกเจริญพงศ์

ธิดา ปัญญาพันธ์วงศ์

ธีระวุฒิ อิมสำราญ

วสันต์ ลีนะสมิต

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

สุพล มโนรมณ์

อนงค์ เทพสุวรรณ์

อนันต์ กรลักษ์ณ์

อรชร เขี่ยมอารีรัตน์

กิติ จินดาวิจักษณ์

ชนินทร์ อภิภาณิชย์

ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

วิจิต อาภรณ์วิรัตน์

วรรณเพ็ญ เบ็ญจชัย

สมชาย ธนะสิทธิ์ชัย

สุเมธ รินสุรงค์วงศ์

อมรรัตน์ วิจิตรลีลา

อารยะ อุดุลยพันธ์

กวิญ ลีละวัฒน์

दनัย ทิวาเวช

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

วุฒิ สุเมธโชติเมธา

สมจิตร ประภากร

สายพิน ตั้งศรีชาติ

สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

อัศรียา สมรรคบุตร

อารีย์ ประเสริฐพิยงค์

### ผู้จัดการ

อาคม ชัยวิระวัฒน์

### ผู้ช่วยผู้จัดการ

พรณา จันทร์วิระกุล

เสาวคนธ์ ศุภกรโยธิน

มลินี สนธิไชย

อุมานาฏ อุณอนันต์

วาริพร ศักดิ์สมบูรณ์

### พิมพ์ที่ บริษัท โสสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถ.จรัญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700 โทร. 0-2424-8715, 0-2433-3011



วารสารโรคมะเร็ง  
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

The National Cancer Institute Foundation

---

---

### Editor-in-Chief

Thiravud Khuhaprema

### Assistant Editors

Jarunya Ngamkham

Nongpanga Suwattananand

Pensri Saelee

Wirote Lausoontornsiri

Suleeporn Sangrajrang

Sunanta Chariyalertsak

### Editorial Board

Kanokporn Jaisathaporn

Kiti Chindavijak

Kawin Leelawat

Chantana Morkchareonpong

Chanin Apiwanich

Danai Tiwawech

Thida Panchaphanpong

Punyarat Lapvongwatana

Petcharin Srivatanakul

Weerawut Imsamran

Vichit Arpornwirat

Wutthi Sumetchotimaytha

Vasant Linasmita

Wanpen Benjachai

Somjit Prapakorn

Somjin Chindavijak

Somchai Thanasutthichi

Saipin Tangkarat

Suphon Manoromana

Sumate Rinsurongkawong

Suwat Chariyalertsak

Anong Tepsuwan

Amornrat Vijitleela

Akariya Samakhaputra

Anant Karalak

Araya Adulbhan

Aree Prasitthipayong

Orachorn Aimarreerat

### Managing Editor

Arkom Chaiwerawattana

### Assistant Managers

Pornnapa Jantaraweragul

Malinee Sontichai

Wareeporn Saksomboon

Saowakon Sukarayodhin

Aumanad Aunanan

---

---

### KOSIT PRESS COMPANY LIMITED

373 Charansanitwong Rd., Bang-ow, Bangplad, Bangkok 10700 Tel. 0-2424-8715, 0-2433-3011



- วัตถุประสงค์** เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง และอื่นๆที่เกี่ยวข้อง
- สำนักงาน** สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ  
268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400  
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2205  
โทรสาร 0-2644-9097
- เว็บไซต์เผยแพร่** [www.nci.go.th](http://www.nci.go.th), [www.kmnci.com](http://www.kmnci.com)
- กำหนดการตีพิมพ์** กำหนดออกทุก 3 เดือน ปีละ 4 ฉบับ
- การส่งต้นฉบับ** บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400  
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2205  
โทรสาร 0-2644-9097  
E - mail : [nci\\_journal@hotmail.com](mailto:nci_journal@hotmail.com)
- การบอกรับเป็นสมาชิก**
- ห้องสมุดและหน่วยงานราชการแจ้งความจำนงได้ที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็งโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย
  - หน่วยงานเอกชน อัตราค่าสมาชิก 200 บาท ต่อปี (4 ฉบับ) รวมค่าจัดส่งและโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบดี เลขที่บัญชี 026-2-27518-2  
ชื่อบัญชี มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ



## สารบัญ Content

ปีที่ 31 ฉบับที่ 3

กรกฎาคม-กันยายน 2554

	หน้า
บทบรรณาธิการ	81
การจัดการกับอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับ ยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ <i>แห่งน้อย ม่วงแก้วงาม, อังศุมา อภิชาติ, นารี ปานทอง</i>	82
ผลการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ ศูนย์มะเร็งอุดรธานี <i>เบญจมาศ คุณณี, สุธาสิทธิ์ หัสรินทร์</i>	93
การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่เข้ารับการรักษา ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ <i>อดิศร เกษภูปียะวงศ์, สิทธิรักษ์ รอยตระกูล, อนันต์ กรลักษ์ณ์, สุนันทา จรียาเลิศศักดิ์, วุฒิ สุเมธโชติเมธา, วิโรจน์ เหล่าสุนทรศิริ</i>	106
มะเร็งปากมดลูกและการตรวจหาไวรัสฮิวแมนแพพพิวโลมา <i>จรัญญา งามขำ</i>	115

## บทบรรณาธิการ

### การใช้ไวรัสเริมที่ดัดแปลงยีนปราบโรคมะเร็ง

คณะแพทย์ซึ่งนำทีมโดย ดร.เกวิน แฮร์ริงตัน แห่งสถาบันวิจัยโรคมะเร็งในกรุงลอนดอน ได้พัฒนาไวรัสเริม (Herpes simplex virus type-1) โดยการดัดแปลงยีนที่อยู่ในไวรัสนี้เพื่อใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอประสบความสำเร็จมากกว่าร้อยละ 90 วิธีการรักษาใหม่ด้วยไวรัสเริมดัดแปลงยีน (JS1/34.5-/47-/GM-CSF) ควบคู่ไปกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดและรังสีรักษากับผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอระยะ III และ IV จำนวน 17 ราย พบว่าช่วยกำจัดเซลล์มะเร็งได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่โดยผู้ป่วยร้อยละ 93 ไม่พบร่องรอยของโรคมะเร็งภายหลังจากผ่าตัดก้อนเนื้อร้ายออกไปแล้ว และหลังจากติดตามผู้ป่วยอีกราว 2 ปีต่อมา พบว่าร้อยละ 82 ไม่มีโรคกลับคืน ไวรัสดังกล่าวถูกพัฒนาเพื่อให้สามารถแพร่กระจายได้เฉพาะภายในเซลล์มะเร็ง แต่ไม่สามารถเจริญเติบโตได้ในเซลล์ปกติ โดยจะเข้าไป

ในเซลล์มะเร็งและกำจัด พร้อมทั้งช่วยผลิตโปรตีนมนุษย์ที่ช่วยกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผู้ป่วย คณะผู้วิจัยได้ศึกษาพบว่าการรักษาด้วยวิธีนี้ค่อนข้างปลอดภัยจึงเตรียมทำการทดลองต่อไป หากได้ผลดีพร้อมยืนยันในด้านบวกเป็นไปได้อาจอนาคตอาจใช้รักษาโรคมะเร็งชนิดอื่นได้ด้วย<sup>1,2</sup>

#### เอกสารอ้างอิง

1. การแปลงยีนไวรัสเริมปราบมะเร็ง. สืบค้นจาก [http://www.dailyworldtoday.com/columblank.php?colum\\_id=41878](http://www.dailyworldtoday.com/columblank.php?colum_id=41878). วันที่เข้าไปสืบค้น 8 กันยายน 2554.
2. Harrington KJ, Hingorani M, Tanay MA, Hickey J, Bhide SA, Clarke PM, et al. Phase I/II study of oncolytic HSV GM-CSF in combination with radiotherapy and cisplatin in untreated stage III/IV squamous cell cancer of the head and neck. Clin Cancer Res 2010;16:4005-15.

บรรณาธิการ

# การจัดการกับอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลัง จมูกที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาล สงขลานครินทร์

แนนน้อย ม่วงแก้วงาม<sup>1</sup>

อังศุมา อภิชาติ<sup>2</sup>

นารี ปานทอง<sup>3</sup>

**บทคัดย่อ** การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสบการณ์การจัดการกับอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลัง  
จมูกที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับ  
ยาเคมีบำบัดที่มาใช้บริการในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ เลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเฉพาะเจาะจงตามคุณสมบัติที่กำหนด  
75 ราย เครื่องมือวิจัยที่ใช้เป็นแบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคลและอาการที่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันและแบบ  
สัมภาษณ์เกี่ยวกับประสบการณ์การจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกโดยใช้กรอบแนวคิดของ Dodd M.  
และคณะ ได้ผ่านการตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือโดยผู้เชี่ยวชาญ 3 ท่าน ผลการศึกษาพบว่าอาการที่รบกวน  
การดำเนินชีวิตประจำวันมากที่สุด แบ่งเป็น 4 กลุ่มอาการ คือ 1) กลุ่มอาการเจ็บในช่องปาก ร้อยละ 100 เป็นอาการเจ็บคอ  
ร้อยละ 96 เป็นอาการเจ็บปาก 2) กลุ่มอาการรับประทานอาหารลำบาก ร้อยละ 93.3 เป็นอาการกลืนอาหารลำบาก 3)  
กลุ่มอาการปาก/คอแห้ง ร้อยละ 92 เป็นอาการน้ำลายแห้ง/น้ำลายลดลง/ปากคอแห้ง และ 4) กลุ่มอาการเพื่อย/เบื่อ  
อาหาร ร้อยละ 26.7 เป็นอาการเพื่อย/ไม่มีแรง กลุ่มตัวอย่างมีการจัดการกับอาการที่รบกวนการดำเนินชีวิต  
โดยปรับเปลี่ยนวิธีการรับประทานอาหารและน้ำ ใช้ยาแผนปัจจุบันปฏิบัติตามแผนการรักษา พักผ่อน/ผ่อนคลาย ร้อยละ  
81.3 ได้รับข้อมูลวิธีการจัดการกับอาการจาก พยาบาล/แพทย์ ร้อยละ 71 ได้รับข้อมูลวิธีการจัดการกับอาการจาก  
อาสาสมัคร และร้อยละ 94.7 จัดการกับอาการด้วยวิธีการดังกล่าวด้วยตนเอง ผลลัพธ์ในการจัดการกับอาการเป็น  
ไปในทางที่ดี คือ ร้อยละ 85.3 สามารถบรรเทาอาการ/อาการทุเลาลงได้ จากผลการศึกษาครั้งนี้ควรมีการสนับสนุน  
โครงการอาสาสมัครในการดูแลสุขภาพของผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างต่อเนื่อง (วารสารโรคมะเร็ง 2554;31:82-92.)  
คำสำคัญ: การจัดการกับอาการ, มะเร็งโพรงหลังจมูก, การรักษาโดยใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด

<sup>1</sup> คลินิกหู คอ จมูก ฝ่ายบริการพยาบาล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

<sup>2</sup> ภาควิชาการบริหารการศึกษาศึกษาพยาบาลและบริบริการพยาบาล คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

<sup>3</sup> หอผู้ป่วยหูคอจมูก ฝ่ายบริการพยาบาล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

## Symptom Management of Nasopharyngeal-carcinoma Patients Undergoing Chemoradiation Therapy in Songklanagarind Hospital, Thailand

by Nangnoi Muangkrawgam<sup>1</sup>, Angsuma Aphichato<sup>2</sup>, Naree Panthong<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ear, Nose and Throat Clinic, Faculty of Medicine; <sup>2</sup>Department of Administration of Nursing Education and Nursing Service, Faculty of Nursing; <sup>3</sup>Ear, Nose and Throat Ward, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Thailand

**Abstract** This descriptive study examined the symptom management of 75 nasopharyngeal-carcinoma patients undergoing chemoradiation therapy at Songklanagarind Hospital, Southern Thailand. Using the framework of Dodd M. et al, the research tools comprised personal information, symptoms that interfered with patients' daily lives, and their experiences dealing with the symptoms. The questionnaire was tested for content validity by three experts. Four groups of symptoms were found to interfere with patients' daily lives: 1) mucositis of the oral cavity and oropharynx; all patients had sore throat, and 96% had sore mouth; 2) dysphagia; 93.3% had difficulty swallowing; 3) xerostomia; 92% reported decreased saliva/dry mouth; and 4) fatigue/anorexia; 26.7% reported fatigue/weakness. To manage their symptoms, subjects adjusted food and fluid intakes, used modern medical therapies, and increased relaxation. Most patients (81.3%) received information about how to deal with symptoms from nurses and doctors, while 71% received it from volunteers. 94.7% managed their symptoms themselves. The study found that most patients (85.3%) could relieve their symptoms by correct management. These findings suggest that the volunteer health-care project to assist these patients should be encouraged and supported in the longer term. (*Thai Cancer J 2011;31:82-92.*)

**Keywords:** symptom management, nasopharyngeal carcinoma, concurrent chemoradiation

## บทนำ

โรคมะเร็งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในทุกประเทศทั่วโลก เนื่องจากเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มีการสูญเสียทรัพยากรบุคคลก่อนวัยอันควร เป็นภาวะการเจ็บป่วยเรื้อรังที่ต้องใช้ระยะเวลาในการรักษานานและมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อัตราการเกิดโรคมะเร็งมีแนวโน้มสูงขึ้น จากสถิติขององค์การอนามัยโลกคาดว่าอีก 20 ปีข้างหน้าประชากรโลกจะเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง 12 ล้านคน<sup>2</sup> มะเร็งศีรษะและคอเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยซึ่งอยู่ในสิบอันดับแรกของโรคมะเร็งในประเทศไทย และจากสถิติทะเบียนมะเร็งโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ พบว่าจำนวนผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกเพิ่มจาก 93 ราย ในปี พ.ศ. 2549<sup>3</sup> เป็น 113 รายในปี พ.ศ. 2552<sup>4</sup> การรักษาโรค

มะเร็งโพรงหลังจมูกมี 3 วิธี คือ การผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด<sup>5</sup> โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้หายขาดจากโรค ควบคุมโรค หรือประคับประคอง<sup>6</sup> แม้ว่าการรักษาด้วยวิธีการดังกล่าวจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วย แต่การรักษาด้วยวิธีการใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดต้องใช้เวลาในการรักษานานและต่อเนื่อง ผู้ป่วยต้องแสวงหาวิธีการจัดการกับอาการที่เกิดจากความรุนแรงของโรคและผลข้างเคียงของการรักษา การรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดจะมีอาการข้างเคียงจากการรักษามากกว่าการรักษาด้วยวิธีการใดวิธีการหนึ่งเพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยจะต้องมีวิธีการจัดการกับอาการที่เหมาะสม การจัดการกับอาการประกอบด้วย องค์ประกอบด้านบุคคล องค์ประกอบด้านสุขภาพและความเจ็บป่วย และองค์

ประกอบด้านสิ่งแวดล้อม<sup>1</sup> การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสบการณ์การจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาคุณภาพการบริการพยาบาลต่อไป

## วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงบรรยาย กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่มารับการรักษา ณ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในช่วงเดือนเมษายนถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2552 กำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยใช้การคำนวณจากสูตรของ Yamane<sup>7</sup> ที่ระดับความคลาดเคลื่อนจากการประมาณค่า 0.05 โดยคำนวณจากสถิติผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่มารับบริการที่คลินิกหูคอจมูก โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ในปี พ.ศ. 2549 จำนวน 93 ราย ได้กลุ่มตัวอย่าง 75 ราย โดยต้องมีคุณสมบัติคือเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งโพรงหลังจมูกที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ได้รับการฉายรังสีมาแล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์และได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้วอย่างน้อย 3 ครั้ง และยินดีตอบแบบสอบถามด้วยความสมัครใจ เนื่องจากอาการข้างเคียงที่เกิดจากการฉายรังสีจะเริ่มมีอาการหลังฉายรังสีไปแล้วประมาณ 2-4 สัปดาห์ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่หากได้รับการฉายรังสีมาแล้ว ประมาณ 4 สัปดาห์ จะได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้ว 3 ครั้ง และการสอบถามอาการและการจัดการอาการในงานวิจัยครั้งนี้ เป็นการสอบถามถึงประสบการณ์ที่ผ่านมาแล้ว

## เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

เครื่องมือการวิจัย ประกอบด้วย แบบสอบถาม 2 ส่วน มีรายละเอียดดังนี้

1. แบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคลโดยสอบถามข้อมูลเกี่ยวกับ เพศ อายุ สถานภาพสมรส ระดับการศึกษา ศาสนา อาชีพ รายได้ สถานภาพทางการเงิน การจ่ายค่ารักษาพยาบาล สถานที่พักขณะรับการรักษา และข้อมูลเกี่ยวกับอาการที่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน โดยให้กลุ่มตัวอย่างระบุอาการที่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันมากที่สุด 3 อันดับ ตามการรับรู้

2. แบบสัมภาษณ์เกี่ยวกับประสบการณ์การจัดการกับอาการที่พบบ่อยของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูก โดยใช้กรอบแนวคิดของ Dodd M. และคณะ<sup>1</sup> เป็นข้อคำถามปลายเปิดเกี่ยวกับวิธีการจัดการ/เหตุผล/แหล่งที่มาของข้อมูล/ผู้ช่วยเหลือในการจัดการกับอาการ/เวลา/สถานที่ที่ปฏิบัติ และผลลัพธ์ของการจัดการกับอาการ

## การตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือ

การหาความตรงของเครื่องมือด้วยการนำเครื่องมือไปตรวจสอบความตรงตามเนื้อหาโดยผู้ทรงคุณวุฒิ 3 ท่าน ประกอบด้วย แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งโพรงหลังจมูก 1 ท่าน อาจารย์พยาบาลผู้เชี่ยวชาญด้านการพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง 1 ท่าน และพยาบาลดูแลผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูก 1 ท่าน หลังจากผ่านการตรวจสอบจากผู้ทรงคุณวุฒิทั้งหมด ผู้วิจัยนำเครื่องมือมาปรับปรุงแก้ไขเพิ่มเติมตามข้อเสนอแนะก่อนนำไปทดลองใช้กับกลุ่มผู้ป่วยที่มีคุณลักษณะตามที่กำหนดเป็นกลุ่มตัวอย่างจำนวน 5 ราย เพื่อตรวจสอบความเข้าใจด้านภาษา ความเป็นไปได้ของวิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล และปัญหาอุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นขณะตอบแบบสอบถามและแบบสัมภาษณ์ จากนั้นผู้วิจัยนำเครื่องมือที่ผ่านการทดลองใช้มาปรับปรุงให้มีความเหมาะสมยิ่งขึ้นก่อนนำไปใช้จริง

## ขั้นตอนและวิธีในการเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยทำหน้าที่ขอความอนุเคราะห์ในการดำเนินการวิจัยจากหัวหน้าฝ่ายบริการพยาบาล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ถึง คณบดีคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ในการดำเนินการเก็บข้อมูล เมื่อได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมให้เก็บข้อมูล (รหัสวิจัย EC 52-187-15-7-3) ผู้วิจัยขออนุญาตหัวหน้าหอผู้ป่วยหูคอจมูก และหัวหน้าคลินิกหูคอจมูกเพื่อชี้แจงวัตถุประสงค์ของการวิจัยพร้อมทั้งขอความร่วมมือในการเก็บข้อมูลแจ้งรายละเอียดของการวิจัยพอสังเขป รวมทั้งขั้นตอนในการเก็บข้อมูลกับกลุ่มตัวอย่าง และการพิทักษ์สิทธิ์ของผู้ป่วยก่อนเก็บข้อมูล

## การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยประมวลผลข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ นำเสนอข้อมูลเป็นจำนวนร้อยละ ความถี่ และวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ ประสิทธิภาพของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกในการจัดการกับอาการโดยใช้วิธีวิเคราะห์เนื้อหาอย่างง่าย (simple content analysis) หาค่าความถี่ และร้อยละของประสิทธิภาพการจัดการอาการของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูก

## ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย 50 ปี โดยร้อยละ 60 มีอายุอยู่ในช่วง 41-60 ปี ร้อยละ 58.7 เป็นเพศชาย ร้อยละ 72 มีสถานภาพสมรสคู่ ร้อยละ 44 สำเร็จการศึกษาประถมศึกษา รองลงมาคือระดับมัธยมศึกษา และประกาศนียบัตรวิชาชีพ/อนุปริญญา

ในจำนวนเท่ากัน คือร้อยละ 17.3 ร้อยละ 82.7 นับถือศาสนาพุทธ ร้อยละ 29.3 ประกอบอาชีพรับจ้าง รองลงมาคืออาชีพเกษตรกร/ประมง (ร้อยละ 24) รายได้เฉลี่ยต่อเดือน 9,946 บาทโดยร้อยละ 73.3 มีรายได้ต่อเดือน 5,000-10,000 บาท ร้อยละ 84 มีสถานภาพทางการเงินระดับพอใช้ การจ่ายค่ารักษาพยาบาลใช้สิทธิบัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้าพบร้อยละ 62.7 ขณะรับการรักษาพักที่อาคารพักผู้ป่วยและญาติชั่วคราว/บ้านเช่า พบร้อยละ 54.7 กลุ่มตัวอย่าง ร้อยละ 84 ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 42.7 มีระดับความรุนแรงของโรค (cancer staging) อยู่ในระยะที่ 4 รองลงมาระยะที่ 3 พบร้อยละ 37.3 มีน้ำหนักลดลงจากเดิมเฉลี่ย 7.9 กิโลกรัม กลุ่มตัวอย่างทุกรายได้รับปริมาณรังสีเท่ากับหรือมากกว่า 6,000 เซนติเกรย์ ร้อยละ 92 รับประทานเคมีบำบัดมาแล้ว 3 ครั้ง และร้อยละ 8 รับประทานเคมีบำบัดมาแล้ว 4 ครั้ง โดยกลุ่มตัวอย่างร้อยละ 68 รับประทานเคมีบำบัดสูตร cisplatin + 5-Fluorouracil และร้อยละ 32 รับประทานเคมีบำบัดสูตร carboplatin + 5-Fluorouracil

## อาการที่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันมากที่สุด

ผลการศึกษาพบว่า อาการที่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันของกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด 3 อันดับตามการรับรู้ สามารถจัดเป็นกลุ่มอาการได้ 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มอาการเจ็บในช่องปาก กลุ่มอาการรับประทานอาหารลำบาก กลุ่มอาการปาก/คอแห้ง และกลุ่มอาการเพื่อย/เบื่ออาหาร ดังแสดงในตารางที่ 1 กลุ่มอาการเจ็บในช่องปาก พบอาการเจ็บคอมากที่สุด (ร้อยละ 100) กลุ่มอาการรับประทานอาหารลำบาก พบอาการกลืน

อาหารลำบากมากที่สุด (ร้อยละ 93.3) กลุ่มอาการปาก/คอแห้ง พบอาการน้ำลายแห้ง/น้ำลายลดลง/ปากคอแห้งมากที่สุด (ร้อยละ 92) ส่วนกลุ่มอาการเพื่อย/เปื่อยอาหารนั้นส่วนใหญ่ร้อยละ 26.7 พบอาการเพื่อย/ไม่มีแรง

### วิธีการจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับยาเคมีบำบัด

ผลการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้สามารถจัดแบ่งวิธีการจัดการกับอาการที่รบกวนการดำเนินชีวิตได้เป็น 3

กลุ่ม คือ 1) ปรับเปลี่ยนวิธีการรับประทานอาหารและน้ำ 2) ใช้ยาแผนปัจจุบัน/ปฏิบัติตามแผนการรักษา และ 3) การพักผ่อน/ผ่อนคลาย กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เลือกใช้ในการปรับเปลี่ยนวิธีการรับประทานอาหารและน้ำ และการใช้ยาแผนปัจจุบัน/ปฏิบัติตามแผนการรักษา จัดการกับอาการทั้ง 4 กลุ่มอาการ นอกจากนี้กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ยังเลือกใช้วิธีการพักผ่อน/ผ่อนคลาย จัดการกับกลุ่มอาการเจ็บในช่องปาก และกลุ่มอาการเพื่อย/เปื่อยอาหาร (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของอาการที่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามกลุ่มอาการ (n=75)

อาการ*	จำนวน	ร้อยละ
<b>กลุ่มอาการเจ็บในช่องปาก</b>		
เจ็บคอ	75	100
เจ็บปาก	72	96
แผลในปาก	5	6.8
<b>กลุ่มอาการรับประทานอาหารลำบาก</b>		
อาการกลืนอาหารลำบาก	70	93.3
อาการรับรสอาหารเปลี่ยนแปลง	8	10.7
อาการอ้าปากได้น้อย	4	5.3
<b>กลุ่มอาการปาก/คอ แห้ง</b>		
น้ำลายแห้ง/น้ำลายลดลง/ปากคอแห้ง	69	92
ไอ เสมหะเหนียว	5	6.7
เสียงแหบ	1	1.3
<b>กลุ่มอาการเพื่อย/เปื่อยอาหาร</b>		
เพื่อย/ไม่มีแรง	20	26.7
เปื่อยอาหาร	9	12
นอนไม่หลับ	3	4

\*กลุ่มตัวอย่างเลือกตอบได้มากกว่า 1 ข้อ

ตารางที่ 2 จำนวนและร้อยละของการจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่ได้รับรังสีรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัด ที่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวัน (n = จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการ)

วิธีการจัดการ	เจ็บในช่องปาก จำนวน(ร้อยละ)	ปากและคอแห้ง จำนวน(ร้อยละ)	รับประทานอาหารลำบาก จำนวน(ร้อยละ)	เพื่อย/เบื่ออาหาร จำนวน(ร้อยละ)
<b>ปรับเปลี่ยนวิธีการรับประทานอาหารและน้ำ</b>				
รับประทานอาหารอ่อน/อาหารเหลว	75 (100)	75 (100)	75 (100)	75 (100)
บริโภคเครื่องดื่มเพิ่มขึ้น	72 (96)	68 (90.7)	70 (93.3)	75 (100)
<b>ใช้ยาแผนปัจจุบัน/ปฏิบัติตามแผนการรักษา</b>				
ยาแก้ปวด	75 (100)	0	72 (96)	0
ใส่สายยางให้อาหาร	72 (96)	0	72 (96)	72 (96)
NSS/น้ำยาบ้วนปาก	70 (93.3)	75 (100)	0	0
น้ำลายเทียม	0	60 (80)	0	0
ยาทาริมฝีปาก	0	25 (33.3)	0	0
<b>การพักผ่อน/ผ่อนคลาย</b>				
นอนพัก/นอนหลับ	51 (68)	0	0	69 (92)
ฟังเพลง	10 (13.3)	0	0	0
นั่งสมาธิ/สวดมนต์	5 (6.7)	0	0	0
ทำงานอดิเรก	5 (6.7)	0	0	0

**เหตุผล/แหล่งที่มาของข้อมูล/บุคคลที่ช่วยเหลือ/เวลาที่ปฏิบัติกิจกรรม/สถานที่ที่ปฏิบัติกิจกรรมในการเลือกวิธีจัดการกับอาการ (กลุ่มตัวอย่างเลือกตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)**

เหตุผลในการเลือกวิธีการจัดการกับอาการ คือคิดว่าปฏิบัติแล้วอาการดีขึ้นร้อยละ 96 แหล่งที่มาในการเลือกปฏิบัติกิจกรรม คือได้รับข้อมูลจากพยาบาล/แพทย์มากที่สุด (ร้อยละ 81.3) รองลงมาคืออาสาสมัคร (ร้อยละ 71) บุคคลที่ช่วยเหลือในการปฏิบัติกิจกรรมการจัดการกับอาการคือตนเอง (ผู้ป่วย) พบร้อยละ 94.7 เวลาที่กลุ่มตัวอย่างใช้ปฏิบัติกิจกรรมการจัดการกับอาการ โดยทำเป็นเวลาที่แน่นอนพบร้อยละ 98.7 เช่น การรับประทานยาแก้ปวดตามเวลาที่แพทย์กำหนด รองลงมา คือปฏิบัติเมื่อมีอาการ/รู้สึกผิดปกติ (ร้อยละ 94.7) และสถานที่ที่กลุ่มตัวอย่าง

ใช้ในการปฏิบัติกิจกรรมการจัดการมากที่สุด คืออาคารที่พักผู้ป่วยและญาติชั่วคราว (อาคารเย็นศิริระ)/บ้านเช่า พบร้อยละ 60.7

**การรับรู้ผลลัพธ์ของการจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่ได้รับรังสีรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัด**

กลุ่มตัวอย่างมีการรับรู้ผลลัพธ์ของการจัดการกับอาการที่เกิดขึ้นไปในทางที่ดี คือ ร้อยละ 85.3 สามารถบรรเทาอาการ/อาการทุเลา และร้อยละ 12 มีอาการดีขึ้น/หาย

## วิจารณ์และสรุป

จากการศึกษานี้พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีประสบการณ์การจัดการกับอาการโดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มดังตารางที่ 2 ดังนี้

1. ปรับเปลี่ยนวิธีการรับประทานอาหาร และน้ำกลุ่มตัวอย่างใช้วิธีการจัดการกับอาการโดยปรับเปลี่ยนวิธีการรับประทานอาหารและน้ำมากที่สุดจัดการกับอาการปวด/เจ็บในช่องปากและลำคอส่งผลให้ความอยากอาหารลดลง<sup>8,9</sup> ทำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อย น้ำหนักลด การรับประทานอาหารอ่อนหรือเครื่องดื่มต่างๆ ช่วยให้ผู้ป่วยกินได้ง่ายขึ้น ไม่เจ็บปวด หรือปวดลดลง<sup>10</sup> การได้รับน้ำให้เพียงพอและการจิบน้ำช่วยลดอาการปาก/คอแห้งได้เป็นอย่างดี<sup>6</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับยาเคมีบำบัดมีการปรับเปลี่ยนวิธีการรับประทานอาหารและน้ำ โดยการรับประทานอาหารอ่อน/อาหารเหลว ต้มนม/อาหารเสริม ต้มน้ำ/น้ำผลไม้เพิ่มขึ้น<sup>11,12,13</sup> และการศึกษาของนิรมล พจนันต์วงศ์และคณะ<sup>10</sup>, ปิยวดี ชัดทะเสมา และคณะ<sup>14</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาพบว่าผู้ป่วยใช้วิธีการรับประทานอาหารที่มีลักษณะนุ่ม มีส่วนผสมเป็นน้ำร่วมกับการดื่มน้ำระหว่างรับประทานอาหารและมีการดื่มน้ำหรือจิบน้ำระหว่างวัน

2. การช้ยาแผนปัจจุบัน/ปฏิบัติตามแผนการรักษา ยาแผนปัจจุบันที่กลุ่มตัวอย่างเลือกใช้ คือ ยาแก้ปวด ยาแก้ปวดที่ผู้ป่วยได้รับคือมอร์ฟีน โดยปริมาณที่ได้รับคือ 1 ซ้อนชา ทุก 4 ชั่วโมง หากอาการไม่ดีขึ้นสามารถให้ยาเพิ่มได้ครึ่งซ้อนชาทุก 2 ชั่วโมงมอร์ฟีนเป็นยาแก้ปวดในกลุ่ม opioid ชนิดแรงที่ใช้สำหรับบรรเทาอาการปวดในระดับปานกลางถึงรุนแรง<sup>6</sup> และเป็นกลุ่มยาหลักในการระงับปวดในผู้ป่วยมะเร็งและสามารถออกฤทธิ์ระงับปวดได้<sup>15</sup> ผู้ป่วยจำนวนมากสามารถจัดการกับความทุกข์ทรมานจากโรคร้ายและการรักษาได้ สอดคล้องกับการศึกษาของอภิรดี ลดาธรรม และคณะ<sup>11</sup> ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งในภาคใต้พบว่าผู้ป่วยจัดการอาการปวดด้วยวิธีช้ยาแก้ปวดแผนปัจจุบันมากที่สุด

กลุ่มตัวอย่างเลือกใช้การให้อาหารทางสายยางตามแผนการรักษาของแพทย์ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Adelstein DJ และคณะ<sup>16</sup> ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับยาเคมีบำบัด พบว่าผลกระทบของการรักษาส่งผลต่อภาวะโภชนาการของผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ต้องได้รับการใส่สายยางให้อาหาร จะช่วยให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดน้อยลง และมีความทนต่อการรักษาด้วยการฉายรังสีรักษาได้ดีขึ้น<sup>17</sup>

กลุ่มตัวอย่างเลือกใช้ใช้น้ำยาบ้วนปาก ได้แก่ น้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีน (chlorhexidine mouthwash) และ 0.9% NSS ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Wong PC และคณะ<sup>18</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษา และผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับเคมีบำบัด พบว่าผู้ป่วยใช้วิธีการจัดการกับอาการปวดจากเยื่อช่องปากอักเสบ โดยใช้น้ำยาบ้วนปากมากที่สุด การศึกษาของสุจิรา พุ่งเฟื่อง<sup>12</sup> พบว่าผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับเคมีบำบัดช้ NSS /ผสมเบกกิ้งโซดา (โซเดียมไบคาร์บอเนต) อมบ้วนปากมากที่สุด และการศึกษาของปิยวดี ชัดทะเสมา และคณะ<sup>14</sup> พบว่าผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาใช้วิธีการบ้วนปากบ่อยๆ ด้วยน้ำเปล่าและ/หรือน้ำเกลือธรรมดาซึ่งจะช่วยกำจัดเศษอาหารและให้ความชุ่มชื้นแก่เยื่อในช่องปาก น้ำยาบ้วนปากคลอร์เฮกซิดีนเป็นน้ำยาบ้วนปากที่ใช้กันโดยทั่วไปรวมทั้งโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มีส่วนประกอบ คือคลอโรเฮกซิดีนกลูโคเนท แอลกอฮอล์ 95% และเม็นทอล สามารถใช้ทำความสะอาดในช่องปากและฟัน มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย และจากการที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์จะสามารถทำความสะอาดในช่องปากได้ ซึ่งความสะอาดในช่องปากจะช่วยกระตุ้นให้ต่อมน้ำลายผลิตน้ำลายมากขึ้นช่วยเพิ่มความชุ่มชื้นในช่องปาก ส่วน NSS ที่ช้เป็น 0.9% NSS เป็นสารละลายที่ช่วยลดแบคทีเรียในช่องปาก ช่วย

ในการชะล้างเนื้อเยื่อที่ตาย และรักษาความชุ่มชื้นในช่องปาก<sup>19</sup> นอกจากนี้ 0.9% NSS มีคุณสมบัติเป็นต่างช่วยลดสภาพความเป็นกรดในช่องปาก ช่วยให้เมือกเหนียวในช่องปากหลุดได้ส่งผลให้ช่องปากสะอาดเป็นการกระตุ้นให้มีการหลั่งน้ำลาย ช่วยบรรเทาอาการปากแห้ง<sup>20</sup> นอกจากนี้กลุ่มตัวอย่างยังเลือกใช้น้ำลายเทียมในการจัดการกับกลุ่มอาการปากและคอแห้ง สอดคล้องกับการศึกษาของปิยวดี ชัดทะเสมา และคณะ<sup>14</sup> พบว่าผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาเลือกใช้น้ำลายเทียมร้อยละ 38 ในการจัดการกับปัญหาน้ำลายแห้ง ในน้ำลายเทียมมีส่วนประกอบของ mucin และ carboxymethyl cellulose เหมือนน้ำลายธรรมชาติ<sup>21</sup> แต่การใช้น้ำลายเทียมนั้นจะออกฤทธิ์สั้นและมีรสชาติไม่พึงประสงค์<sup>22</sup>

3. การพักผ่อน/ผ่อนคลาย การนอนหลับเป็นกระบวนการของสมองที่ตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมภายในและภายนอกตลอด เพื่อให้ร่างกายสะสมพลังงานกลับคืนและซ่อมสร้างตนเอง ส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถทำกิจวัตรประจำวันได้เพิ่มขึ้น ส่งเสริมการฟื้นฟู และคุณภาพชีวิตที่ดี<sup>23</sup> วิธีการดังกล่าวสามารถช่วยบรรเทาอาการของโรคมะเร็งทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจ เช่น การศึกษาของเอมอร์ แซ่จิ่ว<sup>24</sup> และการศึกษาของกมลรัตน์ ดินกามิน และคณะ<sup>25</sup> พบว่าผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษามีวิธีการดูแลตนเองเพื่อจัดการกับความอ่อนล้าคือการนอนพักและนอนหลับ นอกจากนี้ยังพบว่าการสวดมนต์ทำสมาธิ เป็นวิธีการที่ช่วยให้ผู้ป่วยรู้สึกสงบ ไม่เครียดและหลับได้ดีเช่นกันดังการศึกษาของอังศุมา อภิชาติ และกานดาศรี ตูลาธรรมกิจ<sup>26</sup> การศึกษาของกาญจนา สังข์สิงห์ และคณะ<sup>27</sup> พบว่าการสวดมนต์และทำสมาธิช่วยให้ผู้ป่วยจัดการกับอาการปวดและการนอนไม่หลับ และการศึกษาของปิยวรรณ ปุณฺณภานุรังสี และคณะ<sup>28</sup> พบว่าการสวดมนต์และทำสมาธิช่วยให้ผู้ป่วยจัดการกับความอ่อนล้า เนื่องจากช่วย

ให้รู้สึกสงบและหลับได้ดี แม้ว่าผลการศึกษานี้พบกลุ่มตัวอย่างใช้การสวดมนต์ ทำสมาธิ เพียงร้อยละ 6.7 อาจเป็นเพราะกลุ่มตัวอย่างไม่สามารถระบุชัดเจนได้ว่าช่วยบรรเทาอาการได้ แต่ภาวะที่ใจสงบมีผลต่อคลื่นแอลฟาในสมองทำให้รู้สึกผ่อนคลาย ลดความตึงตัวของกล้ามเนื้อ รู้สึกสงบ สดชื่นทั้งกายและใจ<sup>29</sup>

เหตุผลที่กลุ่มตัวอย่างเลือกวิธีการจัดการกับอาการข้างต้น คือ คิดว่าปฏิบัติแล้วอาการดีขึ้น (ร้อยละ 96) ผู้ป่วยจึงมีความมั่นใจและปฏิบัติอย่างต่อเนื่องตลอดการรักษา แหล่งที่มาของข้อมูลที่ใช้ในการปฏิบัติกิจกรรมของกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ได้รับข้อมูลจากพยาบาล/แพทย์ (ร้อยละ 81.3) แม้ว่ากลุ่มตัวอย่างจะมารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก แต่แพทย์และพยาบาลมีโอกาสที่จะพูดคุยและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยได้ทุกครั้งเมื่อผู้ป่วยมาตรวจตามนัด เนื่องจากโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ได้ประกาศเป็นนโยบายที่บุคลากรทุกระดับต้องเคารพในสิทธิขั้นพื้นฐานที่ผู้ป่วยและญาติพึงได้รับ โดยเฉพาะการให้ข้อมูลเกี่ยวกับโรค การรักษาที่ผู้ป่วยพึงได้รับอย่างเพียงพอ โรงพยาบาลได้ดำเนินการติดป้ายแสดงสิทธิขั้นพื้นฐานที่ผู้ป่วยและญาติพึงได้รับไว้ทุกจุดบริการที่สามารถสังเกตเห็นได้ การให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและญาติเกี่ยวกับการรักษาเป็นสิ่งสำคัญและจำเป็น อีกทั้งยังเป็นสิทธิขั้นพื้นฐานที่ผู้ป่วยและญาติพึงได้รับ และเป็นประเด็นสำคัญที่ระบุไว้ในแนวทางของการรับรองคุณภาพโรงพยาบาล (hospital accreditation) เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเลือกตัดสินใจในการยินยอมหรือไม่ยินยอมให้ผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพปฏิบัติต่อตนเอง แหล่งที่มาของข้อมูลรองลงมาคือ อาสาสมัคร (ร้อยละ 71) อาสาสมัครเป็นบุคคลสำคัญที่ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถดูแลตนเองได้โดยเฉพาะการเจ็บป่วยด้วยโรคซับซ้อนเช่นโรคมะเร็ง<sup>10,12,14,30,31</sup> อาสาสมัครส่วนใหญ่เป็นพยาบาลของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์จะไปเยี่ยมผู้ป่วยขณะพักที่อาคารที่พักผู้ป่วยและญาติ

ชั่วคราว (อาคารเย็นศิระ) เป็นประจำทุกวันอังคาร และวันพฤหัสบดี โดยจัดตารางหมุนเวียนกันเข้าไปดูแลในเรื่องสุขภาพ การดูแลแผล การใช้ยาแก้ปวด การรับประทานอาหาร การปรับอาหารให้เหมาะสม หากพบว่าผู้ป่วยรายใดมีปัญหาที่ต้องพบแพทย์จะประสานงานกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง นอกจากนี้ผู้ป่วยสามารถพบแพทย์รังสีรักษาได้ทุกสัปดาห์ และยังสามารถได้รับการจัดการอาการปวดจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านการรักษาผู้ป่วยมะเร็งโดยตรง

บุคคลที่ช่วยเหลือในการปฏิบัติกิจกรรมการจัดการกับอาการมากที่สุด คือผู้ป่วยเอง (ร้อยละ 94.7) อธิบายได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในวัยที่สามารถช่วยตนเองได้ คือ ร้อยละ 60 มีอายุ 41-60 ปี ซึ่งเป็นวัยที่ยังมีศักยภาพในตัวเอง สามารถพัฒนาได้หากได้รับการรับรู้และข้อมูลที่ถูกต้อง และเป็นวิธีการจัดการที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อน สถานที่ที่กลุ่มตัวอย่างใช้ในการปฏิบัติกิจกรรมการจัดการมากที่สุด คือ อาคารที่พักผู้ป่วยและญาติชั่วคราว (อาคารเย็นศิระ)/บ้านเช่า (ร้อยละ 60.7) เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีภูมิลำเนาอยู่ต่างจังหวัดและต้องได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกเป็นระยะเวลา 6-8 สัปดาห์ จะนอนพักในโรงพยาบาลเฉพาะช่วงที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งที่ 4 และ 5 ที่ต้องได้รับยาเคมีบำบัดติดต่อกัน 4-5 วัน การพักที่อาคารที่พักผู้ป่วยและญาติชั่วคราว (อาคารเย็นศิระ)/บ้านเช่าซึ่งอยู่ใกล้กับโรงพยาบาลจะทำให้ผู้ป่วยและญาติสะดวกในการเดินทางมาโรงพยาบาล และภายในอาคารมีอุปกรณ์สำหรับปรุงอาหารด้วย

กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีการรับรู้ผลลัพธ์ของการจัดการกับอาการที่เกิดขึ้นไปในทางที่ดี คือสามารถบรรเทาอาการ/อาการทุเลาได้ร้อยละ 85.3 แสดงให้เห็นว่าวิธีการจัดการกับอาการที่กลุ่มตัวอย่างเลือกใช้มีประสิทธิภาพทำให้อาการที่เกิดขึ้นทุเลาลงหรือหายไป กลุ่มตัวอย่างได้ทดลองใช้แล้วได้ผลจึงปฏิบัติเป็นประจำ และมีการบอกต่อๆ กัน ประกอบ

กับได้รับการดูแลและคำแนะนำในการดูแลสุขภาพจากทีมอาสาสมัคร ซึ่งได้รับการสนับสนุนจากงานสิทธิประโยชน์ของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

### ข้อเสนอแนะ

1. ควรจัดทำคู่มือการจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ เพื่อให้ผู้ป่วยและญาติสามารถดูแลตนเองได้ และเป็นประโยชน์แก่อาสาสมัคร
2. สนับสนุนให้มีกิจกรรม สวดมนต์ นั่งสมาธิ ในอาคารที่พักผู้ป่วยและญาติ

### กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยการสนับสนุนงบประมาณจากกองทุนวิจัยคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี ผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่านที่ช่วยตรวจสอบความตรงตามเนื้อหาของแบบสอบถาม

### เอกสารอ้างอิง

1. Dodd M, Janson S, Facione N, Faucett J, Froelicher ES, Humphreys J, et al. Nursing theory and concept development or analysis: Advancing the science of symptom management. J Adv Nurs 2001;33:668-76.
2. สถิติโรคมะเร็งของประเทศไทย สืบค้นจาก: [http://www.healththai.com/content\\_detail.php?id=194](http://www.healththai.com/content_detail.php?id=194) วันที่เข้าไปสืบค้น 12 มีนาคม 2554.
3. มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์. ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา. ทะเบียนมะเร็งของภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์. สงขลา:มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2549.
4. มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์. ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา. ทะเบียนมะเร็งของภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์. สงขลา: มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2552.

5. ธิติ สว่างศิลป์. มะเร็งโพรงหลังจมูก. ใน: กรีธา ม่วงทอง, ประสิทธิ์ มหากิจ, ปริยนันท์ จารุจินดา, ภาณุวิชญ์ พุ่มศิริบุญ, บรรณานิการ. ตำราโรค หู คอ จมูก. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: อักษรการพิมพ์; 2549.
6. วงจันทร์ เพชรพิเชฐชัยร. การพยาบาลที่เป็นเลิศในการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง. สงขลา: ชานเมืองการพิมพ์; 2554.
7. Yamane T. Statistics: An Introductory Analysis. 2<sup>nd</sup> ed. Tokyo: John Weather Hil Inc; 1970.
8. กัญญารัตน์ ชูชาติ, โกวิท พฤษานาคักดี, ธนเดช เตชาพันธุ์กุล, ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์, ดวงใจ แสงถวัลย์. คุณภาพ ชีวิตผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะลุกลามเฉพาะที่ที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดคาร์โบพลาดินร่วมกับรังสีรักษา. สงขลานครินทร์เวชสาร 2553;28:127-37.
9. ศรีสุนทรา เจริญวิวัฒน์. การพยาบาล หู คอ จมูก. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ธนาเพรส จำกัด; 2552.
10. นิรมล พจนินต์, จวีวรรณ เจริญสม, จุไรรัตน์ ธรรมเพียร. ประสบการณ์อาการวิธีการจัดการกับอาการและคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ก่อภาวะน้ำลายแห้งหลังครบรังสีรักษา ณ ศูนย์มะเร็งลพบุรี. วารสารโรคมะเร็ง 2552;29:3-24.
11. อภิรตี ลดาอรรษ, วงจันทร์ เพชรพิเชฐชัยร, วันธนี วิรุฬห์พานิช. การสำรวจอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งใน ภาคใต้. สงขลานครินทร์เวชสาร 2548;23:285-95.
12. สุจิรา พึ่งเฟื่อง. ประสบการณ์อาการ วิธีการจัดการ และผลของการจัดการกับอาการของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมเคมีบำบัดในศูนย์มะเร็งภาคกลางของประเทศ. วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต สาขาการพยาบาลผู้ใหญ่ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล; 2550.
13. Candace Jans Meares. Nutritional Issues In Palliative Care. Semin Oncol Nurs 2000;16:135-45.
14. ปิยวดี ชัดทะเลมา, พรรณวดี พุฒวัฒน์, ดรุณี ชูณหะวัต. ภาวะน้ำลายแห้ง วิธีการจัดการ และผลลัพธ์ของผู้ป่วยมะเร็ง ศีรษะและคอภายหลังได้รับรังสีรักษา. รามาธิบดีพยาบาลสาร 2553;16:40-52.
15. ลักขมี ชาณุเวช. Pain management. เอกสารประชุมวิชาการพยาบาลศึกษาศาสตร์ คณะพยาบาลศาสตร์ ภาควิชา วิทยาลัยพยาบาล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย สงขลานครินทร์; 2546.
16. Adelstein DJ, Saxton JP, Rybicki LA, Esclamado RM, Wood BG, Strome M, et al. Mutiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck: Mature result rom a single institution. J Clin Oncol 2006;24:1064-71.
17. Zogbaum AT, Fitz P, Duffy VB. Tube feeding may improve adherence to radiation treatment schedule in head neck cancer. Clinical Nutrition 2004;19:95-106.
18. Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM, Bank KA, Shiba GH, et al. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity and use of self-care behaviors. J Pain Symptom Manage 2006;32:27-37.
19. Eilers, J. Nursing interventions and supportive care for the prevention and treatment of oral mucositis associated with cancer treatment. Oncol Nurs Forum 2004;31:13-23.
20. พัชราภรณ์ ทศนโกวิท. ผลของการใช้น้ำเกลือออร์มัล สารละลายไฮเดียมไบคาร์บอเนตและคลอไรด์ติดต่อกาวยในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษา มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์. วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาล ศาสตรมหาบัณฑิต สาขาการพยาบาลผู้ใหญ่ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2545.
21. Levine MJ, Aguirre A, Hatton MN. Artificial saliva: Present and future. J Dent Res 1987;66:693-98.
22. Chambers MS, Rosenthal DI, Weber RS. Radiation-induced xerostomia. Head & Neck 2007;29:58-62.
23. ชูหงษ์ ดีเสมอ, แสงทอง วีระทองคำ. คุณภาพการนอนหลับในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง. รามาธิบดีพยาบาลสาร 2553;16:27-39.
24. เอมอร แซ่จิว. ความอ่อนล้า ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และการดูแลตนเองเพื่อจัดการกับความอ่อนล้าของผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษา. วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต สาขาการพยาบาลผู้ใหญ่ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล; 2545.
25. กมลรัตน์ ดินกามิน, วงจันทร์ เพชรพิเชฐชัยร, ศศิธร พุมดวง. การปฏิบัติเพื่อบรรเทาความปวดโดยวิธีที่ไม่ใช่ยาของผู้ป่วยมะเร็งและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง. วารสารพยาบาล สงขลานครินทร์ 2551;28:27-40.
26. อังศุมา อภิชาติ, กานดาศรี ตูลาธรรมกิจ. ประสบการณ์การใช้ธรรมและสมาธิในการดูแลสุขภาพของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับรังสีรักษา. คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัย สงขลานครินทร์; 2547.
27. กาญจนา สังข์สิงห์, อุไร หัดกิจ, อังศุมา อภิชาติ. ประสบการณ์ของผู้ป่วยมะเร็งในการใช้สมาธิในการเยียวยาตนเอง. สงขลานครินทร์เวชสาร 2549;25:39-48.



# ผลการบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ ศูนย์มะเร็งอุดรธานี

เบญจมาศ कुชนี  
สุธาสินี หัสรินทร์

**บทคัดย่อ** มะเร็งเต้านมจัดเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในผู้หญิงไทยและทั่วโลก ปัญหาสำคัญที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดคือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและมีคุณภาพชีวิตที่ลดลงในระหว่างการรักษา การวิจัยเชิงทดลองครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมต่อความรู้เรื่องโรคและยาเคมีบำบัด พฤติกรรมการดูแลตนเอง ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ คุณภาพชีวิตและความพึงพอใจของผู้ป่วยที่มีต่อการบริหารทางเภสัชกรรม โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพศหญิงที่เข้ารับการรักษา ณ ศูนย์มะเร็งอุดรธานี ระหว่างเดือนมกราคมและเดือนมีนาคม 2552 ผู้เข้าร่วมการศึกษาเคยได้รับยาเคมีบำบัดมาแล้วอย่างน้อย 1 รอบ มีผู้ป่วยทั้งหมด 46 ราย แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม 22 ราย และกลุ่มศึกษา 24 ราย ทั้งสองกลุ่มได้รับการทดสอบ pre-test ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ในกลุ่มศึกษาได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม (ได้แก่ ความรู้เรื่องโรค ยาเคมีบำบัดและการดูแลรักษาตัวเอง) เป็นการแทรกแซง ส่วนในกลุ่มควบคุมได้รับการดูแลตามปกติของหอผู้ป่วย จากนั้นทำการทดสอบ post-test เมื่อผู้ป่วยกลับมารับยาเคมีบำบัดในรอบถัดไป พบว่ากลุ่มศึกษามีคะแนนความรู้ พฤติกรรมการดูแลตนเอง และคุณภาพชีวิตสูงกว่ากลุ่มควบคุม ส่วนความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด (เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ผื่นร่วง เป็นต้น) ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) และยังพบอีกว่ากลุ่มศึกษามีความพึงพอใจต่อการบริหารทางเภสัชกรรมในระดับที่สูงกว่ากลุ่มควบคุม สรุปได้ว่าการบริหารทางเภสัชกรรมมีส่วนสำคัญในการดูแลผู้ป่วย ดังนั้นเภสัชกรควรตระหนักถึงบทบาทนี้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมให้มากขึ้น เพื่อหาแนวทางในการพัฒนาคุณภาพการบริการทางเภสัชกรรมที่ดีขึ้น อีกทั้งนำไปสู่การพัฒนาสื่อการสอนที่ก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อไป (วารสารโรคมะเร็ง 2554;31:93-105.)

คำสำคัญ : มะเร็งเต้านม คุณภาพชีวิต การบริหารทางเภสัชกรรม ยาเคมีบำบัด

หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

## Effects of Pharmaceutical Care among Breast-cancer Patients Undergoing Chemotherapy at Udonthani Regional Cancer Center, Thailand

by **Benjamart Cushnie, Suthasinee Hatsarin**

*Clinical Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Thailand*

**Abstract** Breast cancer is the most common cancer among women worldwide, including Thailand. During chemotherapy, the impact of adverse drug reactions (ADRs) and reduced quality of life are significant problems for breast-cancer patients. This experimental study investigated the effects of pharmaceutical care on the knowledge, self-care behaviors, severity of ADRs, quality of life, and satisfaction with pharmaceutical care, in a sample of female breast-cancer patients. All study participants were patients receiving at least 1 course of chemotherapy at Udonthani Regional Cancer Center, in January-March 2009. Forty-six patients met the inclusion criteria for study and agreed to participate. Of these, 22 were assigned to a control group for routine care, and 24 to an intervention group for pharmaceutical care (e.g. knowledge about breast cancer, chemotherapy, and self-care). Participants were assessed by pre-test and post-test. At post-test, patients in the intervention group had significantly higher levels of knowledge, self-care behaviors, and quality of life ( $P < 0.001$ ). The severity of ADRs among the intervention group was reduced, and satisfaction with pharmaceutical care increased, when compared with the control group. In conclusion, pharmaceutical care is clinically useful and can play a key role in improving clinical outcomes among breast-cancer patients. (*Thai Cancer J 2011;31:93-105.*)

**Keywords:** breast cancer, pharmaceutical care, quality of life, chemotherapy

## บทนำ

โรคมะเร็งจัดว่าเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งในสิบอันดับแรกทั่วโลก องค์การอนามัยโลกได้รายงานว่ามีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งประมาณ 7.4 ล้านคน ในปี 2004 และมีแนวโน้มว่าจะเพิ่มจำนวนขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยคาดการณ์ว่าในปี 2015 จะมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งมากถึง 83.2 ล้านคนทั่วโลก ในเพศหญิงพบอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม สูงสุด คิดเป็นร้อยละ 16 ของการเสียชีวิตในเพศหญิงทั้งหมด<sup>1</sup> จากข้อมูลสถิติโรคมะเร็งของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2553 พบอัตราการเกิดโรคมะเร็งเต้านมเป็นอันดับหนึ่งในเพศหญิง คิดเป็นร้อยละ 37 ของโรคมะเร็งทั้งหมด รองลงมาคือ มะเร็งปากมดลูก (ร้อยละ 14.4) และลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (ร้อยละ 8.1) ตามลำดับ ช่วงอายุที่พบมากที่สุด คือ 40-45 ปี<sup>2</sup>

หลักในการรักษามะเร็งเต้านมมีหลายวิธีด้วยกัน ขึ้นอยู่กับระยะการดำเนินของโรคและสภาวะ

ของผู้ป่วย ได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสี การใช้ยาเคมีบำบัด เป็นต้น ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลพินิจของแพทย์เฉพาะทางในการรักษา ซึ่งอาจใช้การรักษาเหล่านี้ร่วมกัน เพื่อป้องกันการแพร่กระจายไปยังอวัยวะสำคัญของร่างกาย และช่วยยืดชีวิตของผู้ป่วยให้ยาวขึ้น ในการใช้ยาเคมีบำบัดพบว่าขนาดของยาที่ทำให้เกิดประสิทธิผลในการรักษานั้น ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reactions) หลายประการด้วยกัน ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ท้องผูก เบื่ออาหาร เยื่อช่องปากอักเสบ ภาวะโลหิตจาง ภาวะติดเชื้อง่าย ผอมลง เป็นต้น<sup>3</sup> เป็นที่ทราบกันดีว่าขนาดของยาเคมีบำบัดที่ใช้เพื่อให้เกิดประสิทธิผลมีขนาดที่ใกล้เคียงกับขนาดที่ทำให้เกิดพิษมาก หรืออีกนัยหนึ่งก็คือ มีความเป็นพิษสูงและมีช่วงความปลอดภัยในการรักษาแคบ ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ง่ายและอาจเกิดอย่างรุนแรงได้ ถ้าผู้ป่วยได้รับข้อมูลที่ไม่ถูกต้อง

หรือไม่เพียงพอเกี่ยวกับยาเคมีบำบัด ซึ่งรวมถึงการปฏิบัติตัวเพื่อป้องกันและแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ซึ่งอาจนำไปสู่การล้มเหลวในการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลงระหว่างได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในปัจจุบันการร่วมกันทำงานเป็นทีมในกลุ่มวิทยาศาสตร์สุขภาพ (ได้แก่ แพทย์ เภสัชกร และพยาบาล) ถือว่ามีความสำคัญเป็นอย่างมากในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งให้มีประสิทธิภาพ โดยบทบาทของเภสัชกร คือ มีส่วนสำคัญในการส่งเสริมให้ผู้ปฏิบัติตัวในการดูแลรักษาตนเองได้อย่างถูกต้อง ช่วยลดความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ อีกทั้งส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น<sup>4,5</sup>

สุภัทรี สูงงกขและคณะ<sup>6</sup> ได้ศึกษาผลการให้คำปรึกษาโดยเภสัชกรในด้านยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ใช้หนังสือคู่มือพกพาเป็นเครื่องมือในการให้คำปรึกษากับผู้ป่วย ผลการศึกษาพบว่า การให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยมะเร็งในรูปแบบนี้ โดยเภสัชกรสามารถช่วยเพิ่มความเข้าใจด้านยาเคมีบำบัดและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ อีกทั้งทำให้ผู้ป่วยมีความพึงพอใจต่อเภสัชกรเพิ่มขึ้น ส่วนจารุณี จันทร์ประพาพ<sup>7</sup> ได้ประเมินผลการให้ความรู้และคำแนะนำปรึกษาด้านยาโดยเภสัชกรคลินิกด้วยการให้หนังสือคู่มือที่จำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับในผู้ป่วยมะเร็งแผนกผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลรามธิบดี กรุงเทพฯ ทั้งนี้เพื่อหาแนวทางการป้องกันแก้ไขและลดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยการศึกษาแบบไปข้างหน้า ซึ่งผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีความรู้ในการดูแลตนเองเพิ่มขึ้นเมื่อสิ้นสุดการศึกษา อีกทั้งเกิดอาการไม่พึงประสงค์ลดลงหลังจากการใช้ยา โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับคำแนะนำจากเภสัชกร

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลการให้บริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ ศูนย์มะเร็งอุดรธานี ต่อความรู้ความเข้าใจเรื่องโรคและยาเคมีบำบัด รวมทั้งพฤติกรรม การดูแลตนเอง คุณภาพชีวิต ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดและความพึงพอใจของผู้ป่วยที่มีต่อการบริหารทางเภสัชกรรม

## วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้ใช้รูปแบบการวิจัยเชิงทดลอง โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้ารับการรักษา ณ ศูนย์มะเร็งอุดรธานี ในระหว่างเดือนมกราคมและเดือนมีนาคม 2552 จำนวน 46 ราย ใช้วิธีการสุ่มตัวอย่างแบบ permuted blocks เพื่อเข้ากลุ่มควบคุม (ได้รับการดูแลตามปกติของหอผู้ป่วย; n=22) และกลุ่มศึกษา (ได้รับการบริหารทางเภสัชกรรม ได้แก่ ความรู้เรื่องโรคและยาเคมีบำบัด รวมถึงการดูแลรักษาตัวเอง; n=24) โดยเกณฑ์การคัดเข้า คือ ผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม มีสัญชาติไทย และผู้ป่วยต้องรับทราบว่าตนเองเป็นมะเร็ง มีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไป ไม่มีโรคประจำตัวเรื้อรังหรือร้ายแรงอื่นๆ ผู้ป่วยยังมีสติสัมปชัญญะ ไม่มีอาการป่วยทางจิต เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาแล้วอย่างน้อย 1 รอบการรักษาและผู้ป่วยต้องยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ส่วนเกณฑ์ที่คัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำได้ ทั้งนี้รวมถึงความไม่ร่วมมือของผู้ป่วย การศึกษานี้ได้รับอนุมัติจากกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม (เลขที่ 0106/2551 วันที่ 30 กรกฎาคม 2551)

## การเก็บรวบรวมข้อมูล

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ สื่อที่ใช้ในการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยแบบตัวต่อตัวด้วยวาจา แบบทดสอบความรู้เรื่องโรคและยาเคมีบำบัด แบบประเมินพฤติกรรม การดูแลตนเอง แบบประเมินความรุนแรง

ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด และแบบประเมินคุณภาพชีวิต โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลประวัติผู้ป่วย สภาวะผู้ป่วยและการใช้ยาในการรักษา

#### แบบทดสอบความรู้เรื่องโรคและยาเคมีบำบัด

ผู้วิจัยดัดแปลงจากงานวิจัยของราตรี นนทะคำจันทร์<sup>๑</sup> มีคำถาม 20 ข้อ แบ่งเป็นความรู้เกี่ยวกับเรื่องโรค (6 ข้อ) สิ่งนี้อาจพบระหว่างและหลังการได้รับยาเคมีบำบัด (5 ข้อ) การป้องกันและหลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (5 ข้อ) และการดูแลสุขภาพและสุขอนามัยทั่วไป (4 ข้อ) ถ้าตอบถูกได้ 1 คะแนน ตอบผิดได้ 0 คะแนน ดังนั้นคะแนนรวมของ 20 ข้อ อยู่ในช่วง 0-20 คะแนน

#### แบบทดสอบพฤติกรรมกรรมการดูแลตนเอง

ผู้วิจัย ดัดแปลงจากงานวิจัยของราตรี นนทะคำจันทร์<sup>๑</sup> มีคำถาม 23 ข้อแบ่งเป็นคำถามในสวนพฤติกรรมกรรมการบริโภคและการใช้ยา (8 ข้อ) การออกกำลังกายและวิถีคลาโยเครียด (4 ข้อ) การดูแลสุขภาพทั่วไปในชีวิตประจำวัน (11 ข้อ) โดยให้ 1 คะแนนสำหรับไม่มีพฤติกรรมในด้านดี ให้ 2 คะแนนสำหรับการมีพฤติกรรมในด้านดีน้อยกว่า 5 ครั้งต่อเดือน ให้ 3 คะแนนสำหรับการมีพฤติกรรมในด้านดีประจำแต่ไม่ได้ทำทุกวัน และให้ 4 คะแนนสำหรับการมีพฤติกรรมในด้านดีอย่างสม่ำเสมอทุกวัน ดังนั้นคะแนนรวมของ 23 ข้ออยู่ในช่วง 23-92 คะแนน

#### แบบประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด

ผู้วิจัยดัดแปลงจากงานวิจัยของกฤช ศิริบุญเรือง<sup>๑</sup> มีคำถาม 9 ข้อ ซึ่งเป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เบื่ออาหาร เยื่อบุช่องปากอักเสบ ผอมร่วง อ่อนเพลีย มีไข้และผื่นคัน เป็นต้น โดยให้ผู้ป่วยตอบตามการรับรู้หรือความรู้สึกในขณะนั้น ข้อความแต่ละข้อจะมีคะแนนปรากฏอยู่บนเส้นตรงที่ขีดแบ่ง

เป็นช่องเท่าๆ กันและมีหมายเลขกำกับตั้งแต่ 0-10 คะแนน (numeric rating scale) โดยเริ่มจากทางซ้ายมือ มีค่าเท่ากับ 0 คะแนน หมายถึง ไม่มีความรู้สึกนั้นเกิดขึ้นเลย และมีคะแนนสูงสุดอยู่ทางด้านขวามือ ซึ่งมีค่าเท่ากับ 10 คะแนน หมายถึง มีความรู้สึกมีอาการนั้นมากที่สุด

#### แบบประเมินคุณภาพชีวิต Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) version 4

ผู้วิจัยได้ขออนุญาตจากเจ้าของเครื่องมือ (The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement; www.facit.org) และเจ้าของเครื่องมือได้จัดส่งต้นฉบับที่แปลเป็นภาษาไทย เพื่อให้ใช้ในการศึกษานี้ประกอบด้วยคำถามคุณภาพชีวิต 5 ด้าน ได้แก่ ความผาสุกด้านร่างกาย (28 คะแนน) ด้านสังคม/ครอบครัว (28 คะแนน) ด้านอารมณ์จิตใจ (24 คะแนน) ด้านการปฏิบัติกิจกรรม (28 คะแนน) และความผาสุกด้านอื่นๆ (36 คะแนน) ลักษณะคำตอบในแต่ละข้อคำถามเป็นมาตราส่วนประเมินค่า 5 ระดับ โดยให้คะแนน 0 สำหรับไม่มีเลย คะแนน 1 สำหรับเล็กน้อย คะแนน 2 สำหรับปานกลาง คะแนน 3 สำหรับค่อนข้างมาก และให้คะแนน 4 สำหรับมากที่สุด ดังนั้นคะแนนรวมอยู่ในช่วง 0-144 คะแนน

#### แบบประเมินความพึงพอใจต่อการบริหารทางเภสัชกรรม

ผู้วิจัยดัดแปลงจากงานวิจัยของราตรี นนทะคำจันทร์<sup>๑</sup> มีคำถาม 14 ข้อ มีให้เลือก 5 ระดับ ความพึงพอใจคือ มากที่สุด มาก ปานกลาง น้อย และน้อยที่สุด

สำหรับแบบทดสอบความรู้เรื่องโรคและยาเคมีบำบัด แบบประเมินพฤติกรรมกรรมการดูแลตนเอง แบบประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด และแบบประเมินความพึงพอใจต่อ

การบริหารทางเภสัชกรรมได้รับการทดสอบความตรงตามเนื้อหา (content validity) โดยผู้เชี่ยวชาญ 4 ท่านที่มีประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยมะเร็งในหอผู้ป่วยพิจารณาและคัดเลือกข้อคำถามที่สอดคล้องและครอบคลุมเนื้อหาที่ต้องการประเมิน จากนั้นทดสอบความเชื่อมั่น (reliability) ของเครื่องมือเหล่านี้กับกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับยาเคมีบำบัด ณ ศูนย์มะเร็งอุดรธานี จำนวน 20 ราย พบว่าเมื่อทดสอบความเชื่อมั่นโดยใช้สูตรสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาค (Cronbach's alpha coefficient) แบบทดสอบทั้ง 4 ชนิด มีความเชื่อมั่นในระดับยอมรับได้ คือ มีค่า Cronbach's alpha เท่ากับ 0.93, 0.89, 0.72 และ 0.96 ตามลำดับ ส่วน FACT-B มีค่า Cronbach's alpha เท่ากับ 0.88<sup>10</sup>

สื่อที่ใช้ในการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยแบบตัวต่อตัวด้วยวาจา คือ แผ่นพลิกขนาดกระดาษ A4 มีภาพสีและเนื้อหาที่ผู้ป่วยควรทราบ เรื่อง "โรคมะเร็งเต้านมและยาเคมีบำบัด" เนื้อหาประกอบด้วยความรู้เกี่ยวกับเรื่องโรคและยาเคมีบำบัด ปัญหาที่เกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัดและการปฏิบัติตัวเพื่อจัดการกับอาการไม่พึงประสงค์แล้วมอบแผ่นซีดี หนังสือพกพาและแผ่นพับที่มีเนื้อหาสอดคล้องกับแผ่นพลิกที่ได้อธิบายแก่ผู้ป่วยเบื้องต้นแล้ว ให้นำกลับบ้านเพื่อทบทวน ผู้ป่วยได้รับการประเมินความรู้เรื่องโรคและยาเคมีบำบัด พฤติกรรมการดูแลตนเอง ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด คุณภาพชีวิตและความพึงพอใจต่อการบริหารทางเภสัชกรรมทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยเคมีบำบัด 1 รอบ

### การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลทางประชากรศาสตร์และลักษณะทางคลินิกของตัวอย่างผู้ป่วย สรุปข้อมูลในรูปแบบ

ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD)

2. การทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา ใช้ Chi-square test เปรียบเทียบคะแนนความรู้ คะแนนความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ คะแนนความถูกต้อง/เหมาะสมของพฤติกรรมกรรมการดูแลตนเอง ส่วนคะแนนคุณภาพชีวิตระหว่างกลุ่ม ใช้ Independent t-test และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยก่อนและหลังการบริหารทางเภสัชกรรมในแต่ละกลุ่มด้วย paired sample t-test ใช้โปรแกรม SPSS for Windows version 15 กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05

## ผลการศึกษา

การศึกษานี้มีตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในกลุ่มควบคุม (22 ราย) และกลุ่มศึกษา (24 ราย) เป็นเพศหญิงทั้งหมด มีลักษณะทางประชากรศาสตร์และลักษณะทางคลินิกและประวัติการรักษาไม่แตกต่างกันในทุกด้าน ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

### เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนความรู้และพฤติกรรมการดูแลตนเอง

ผลการประเมินก่อนรับการบริหารทางเภสัชกรรม พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีคะแนนด้านความรู้และพฤติกรรมการดูแลตนเองไม่แตกต่างกันทางสถิติ ส่วนการประเมินหลังรับการบริหารทางเภสัชกรรมพบว่าคะแนนเฉลี่ยด้านความรู้และพฤติกรรมการดูแลตนเองของกลุ่มศึกษามีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบคะแนน pre-test และ post-test ใน

กลุ่มศึกษาพบว่ามีความรู้เฉลี่ยสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จาก 6.41 เพิ่มเป็น 12.91 คะแนน;  $P<0.001$ ) และยังมีพฤติกรรมการดูแลตนเองที่ดีขึ้นกว่าเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จากคะแนนเฉลี่ย 64.25 เพิ่มเป็น 72.50;  $P<0.001$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างนี้ในกลุ่มควบคุม (ตารางที่ 3)

### เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนคุณภาพชีวิต

ผลการประเมินก่อนรับการบริบาลทางเภสัชกรรม พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีคะแนนคุณภาพชีวิต (FACT-B) รวมทุกมิติและมิติย่อยทั้ง 5 มิติไม่แตกต่างกันทางสถิติ ( $P=0.821$ ) แต่หลังรับการบริบาล

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรศาสตร์ของตัวอย่างผู้ป่วย

ประเภทของข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)		P-value*		
	กลุ่มควบคุม (n = 22)	กลุ่มศึกษา (n = 24)			
อายุ (ปี)	51.60	12.90	50.76	12.56	0.215
ระดับการศึกษา					0.396
ประถมศึกษา	13 (59.09)		15 (62.50)		
มัธยมศึกษา	1 (4.55)		3 (12.50)		
ปวช./ปวส.	4 (18.18)		1 (4.17)		
ปริญญาตรี	4 (18.18)		5 (20.83)		
รายได้ (บาท/เดือน)					0.456
< 1,000	1 (4.55)		0 (0)		
1,000 - 5,000	14 (63.64)		17 (70.83)		
5,001 - 10,000	7 (31.81)		7 (29.17)		
สิทธิการรักษา					0.871
บัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า	16 (72.73)		17 (70.83)		
บัตรประกันสังคม	5 (22.72)		5 (20.83)		
เบิกค่ารักษาได้	1 (4.55)		2 (8.33)		
มีประวัติแพ้ยา	4 (18.18)		3 (12.50)		0.694
ประวัติดื่มแอลกอฮอล์					0.190
ดื่ม	1 (4.55)		5 (20.83)		
ไม่ดื่ม	21 (95.45)		19 (79.17)		
มีโรคประจำตัว/เจ็บป่วยอื่น	6 (27.27)		9 (37.50)		0.539

แสดงค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, \*Chi-square test

ทางเภสัชกรรมพบว่าคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตรวมทุกด้านของกลุ่มศึกษามีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.05$ ) เมื่อพิจารณาคะแนนเฉลี่ยของมิตีย่อยทั้ง 5 มิติ พบว่าคะแนนของกลุ่มศึกษาสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกมิติ ( $P<0.05$ ) ยกเว้นมิติความผาสุกด้านอารมณ์และจิตใจ ( $P=0.864$ ) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการให้บริหารทางเภสัชกรรมในกลุ่มศึกษา พบว่าคุณภาพชีวิตหลังได้รับการบริหารทางเภสัชกรรมดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.001$ ; รวมทุกมิติ ด้านสังคม/ครอบครัว ด้านการปฏิบัติกิจกรรมและด้าน

อื่นๆ และ  $P<0.05$ ; ความผาสุกด้านร่างกาย) ส่วนมิติความผาสุกด้านอารมณ์และจิตใจไม่มีความแตกต่างทางสถิติ (ตารางที่ 3)

### เปรียบเทียบความแตกต่างด้านความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาเคมีบำบัด

ผลการประเมินก่อนรับการบริหารทางเภสัชกรรม พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดทั้ง 9 อาการ ไม่แตกต่างกันทางสถิติ หลังรับการบริหารทางเภสัชกรรม พบว่าระดับความรุนแรงของอาการไม่

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกของตัวอย่างผู้ป่วย

ประเภทของข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)		P-value*
	กลุ่มควบคุม (n = 22)	กลุ่มศึกษา (n = 24)	
<b>ระยะของโรค</b>			0.962
ระยะ 1	8 (36.36)	7 (29.17)	
ระยะ 2	6 (27.27)	7 (29.17)	
ระยะ 3	5 (22.73)	6 (25.00)	
ระยะ 4	3 (13.64)	4 (16.67)	
<b>จำนวนรอบที่ได้รับยาเคมีบำบัด</b>			0.897
2-3 รอบ	7 (31.82)	10 (41.67)	
4-5 รอบ	10 (45.45)	10 (41.67)	
6-8 รอบ	5 (22.73)	4 (16.67)	
<b>สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้</b>			0.814
CMF	11 (50.00)	9 (37.50)	
CAF	5 (22.73)	7 (29.17)	
AC	3 (13.64)	5 (20.83)	
Paclitaxel	3 (13.64)	3 (12.50)	

\*Chi-square test

CMF; cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil, CAF; cyclophosphamide/doxorubicin/5-fluorouracil, AC; doxorubicin/cyclophosphamide

พึงประสงค์ 6 อาการ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร เจ็บปากหรือเยื่อช่องปากอักเสบ ผอมร่วงและอ่อนเพลียของกลุ่มศึกษามีค่าน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มศึกษา พบว่าผู้ป่วยมีระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ยกเว้นอาการเจ็บปากหรือเยื่อช่องปากอักเสบ และอาการผื่นคัน (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 สรุปคะแนนเฉลี่ยด้านความรู้พฤติกรรมกรรมการดูแลตนเองและคุณภาพชีวิตก่อน และหลังการให้บริบาลทางเภสัชกรรม เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

หัวข้อประเมิน (คะแนนเต็ม)	คะแนนเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน		
	กลุ่มควบคุม (n = 22)	กลุ่มศึกษา (n = 24)	P-value*
<b>ก่อนให้การบริบาลทางเภสัชกรรม</b>			
ความรู้ (20)	6.86 $\pm$ 4.31	6.41 $\pm$ 4.89	0.745
พฤติกรรมกรรมการดูแลตนเอง (92)	61.95 $\pm$ 5.81	64.25 $\pm$ 8.75	0.305
คุณภาพชีวิต (144)	74.63 $\pm$ 5.79	74.20 $\pm$ 6.87	0.821
ความผาสุกด้านร่างกาย (28)	16.54 $\pm$ 2.15	15.50 $\pm$ 2.71	0.158
ความผาสุกด้านสังคม/ครอบครัว (28)	12.59 $\pm$ 2.95	13.37 $\pm$ 2.41	0.328
ความผาสุกด้านอารมณ์จิตใจ (24)	13.50 $\pm$ 2.40	13.54 $\pm$ 2.90	0.958
ความผาสุกด้านการปฏิบัติกิจกรรม (28)	11.45 $\pm$ 1.79	12.20 $\pm$ 2.28	0.222
ด้านอื่นๆ ที่เกี่ยวกับมะเร็งเต้านม (36)	20.54 $\pm$ 2.52	19.58 $\pm$ 2.58	0.209
<b>หลังให้การบริบาลทางเภสัชกรรม</b>			
ความรู้ (20)	6.95 $\pm$ 4.40	12.91 $\pm$ 3.04 <sup>†††</sup>	0.001
พฤติกรรมกรรมการดูแลตนเอง (92)	62.09 $\pm$ 5.70	72.50 $\pm$ 5.47 <sup>†††</sup>	0.001
คุณภาพชีวิต (144)	74.86 $\pm$ 4.60	87.29 $\pm$ 7.14 <sup>†††</sup>	< 0.05
ความผาสุกด้านร่างกาย (28)	15.77 $\pm$ 2.44	17.25 $\pm$ 2.38 <sup>††</sup>	0.044
ความผาสุกด้านสังคม/ครอบครัว (28)	13.00 $\pm$ 3.00	17.87 $\pm$ 3.08 <sup>†††</sup>	< 0.05
ความผาสุกด้านอารมณ์จิตใจ (24)	13.77 $\pm$ 1.54	13.66 $\pm$ 2.47	0.864
ความผาสุกด้านการปฏิบัติกิจกรรม (28)	11.27 $\pm$ 2.35	16.25 $\pm$ 2.81 <sup>†††</sup>	< 0.05
ด้านอื่นๆ ที่เกี่ยวกับมะเร็งเต้านม (36)	21.04 $\pm$ 1.86	22.25 $\pm$ 1.89 <sup>†††</sup>	0.035

\* Independent t-test

††  $P < 0.05$ , †††  $P < 0.001$ ; paired samples t-test ระหว่างก่อนและหลังรับการบริบาลทางเภสัชกรรม

## ความพึงพอใจต่อการให้บริบาลทางเภสัชกรรม

ผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มควบคุมมีความพึงพอใจต่อการให้บริบาลทางเภสัชกรรมอยู่ในระดับปานกลาง (คะแนน 2-3 จากเต็ม 5 คะแนน) ข้อที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความพึงพอใจในระดับมาก ได้แก่ เภสัชกรแสดงป้ายชื่อหรือแต่งกายให้ทราบว่าเป็น 'เภสัชกร' มีความเป็นกันเอง และยิ้มแย้มแจ่มใส

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มศึกษามีความพึงพอใจต่อการให้บริหารทางเภสัชกรรมในระดับมาก (คะแนน 3-4) ข้อที่ผู้ป่วยพึงพอใจมากที่สุด ได้แก่ เภสัชกรตอบปัญหาสุขภาพและแนะนำได้ชัดเจนตรงตาม que ผู้ป่วยถาม เภสัชกรสามารถตอบคำถามแก่ผู้ป่วยโดยใช้เวลา

ที่เหมาะสม แนะนำเรื่องการเก็บยา มีมิตรภาพอันดีกับผู้ป่วยและยิ้มแย้มแจ่มใส เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่มพบว่ากลุ่มศึกษามีความพึงพอใจต่อการบริหารทางเภสัชกรรมมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ; ไม่ได้แสดงผล)

ตารางที่ 4 ผลการเปรียบเทียบความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาเคมีบำบัด

แบบประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์	คะแนนเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน		P-value*
	กลุ่มควบคุม (n = 22)	กลุ่มศึกษา (n = 24)	
<b>ก่อนให้การบริหารทางเภสัชกรรม</b>			
อาการคลื่นไส้	7.77 $\pm$ 2.74	7.58 $\pm$ 3.17	0.830
อาการอาเจียน	7.32 $\pm$ 2.75	6.96 $\pm$ 3.58	0.706
อาการท้องเสีย	3.73 $\pm$ 3.48	2.29 $\pm$ 2.77	0.127
อาการเบื่ออาหาร	8.27 $\pm$ 1.90	8.42 $\pm$ 2.48	0.828
อาการเจ็บปากหรือเยื่อช่องปากอักเสบ	6.59 $\pm$ 2.75	4.92 $\pm$ 3.93	0.100
ผมร่วน	8.32 $\pm$ 1.75	8.17 $\pm$ 2.89	0.830
อาการอ่อนเพลีย	8.77 $\pm$ 1.92	7.13 $\pm$ 3.50	0.053
อาการไอ	0.68 $\pm$ 1.61	2.13 $\pm$ 3.18	0.058
อาการผื่นคัน	1.09 $\pm$ 1.30	1.88 $\pm$ 2.95	0.246
<b>หลังให้การบริหารทางเภสัชกรรม</b>			
อาการคลื่นไส้	9.09 $\pm$ 0.97	5.58 $\pm$ 2.43 <sup>††</sup>	0.001
อาการอาเจียน	7.23 $\pm$ 2.40	4.40 $\pm$ 2.64 <sup>††</sup>	0.001
อาการท้องเสีย	1.64 $\pm$ 1.70	0.92 $\pm$ 1.71 <sup>††</sup>	0.161
อาการเบื่ออาหาร	7.86 $\pm$ 1.69	5.58 $\pm$ 2.14 <sup>††</sup>	0.001
อาการเจ็บปากหรือเยื่อช่องปากอักเสบ	8.50 $\pm$ 1.53	4.50 $\pm$ 2.30	0.001
ผมร่วน	8.64 $\pm$ 1.49	4.92 $\pm$ 2.48 <sup>††</sup>	0.001
อาการอ่อนเพลีย	8.95 $\pm$ 1.21	5.58 $\pm$ 2.33 <sup>††</sup>	0.001
อาการไอ	0.41 $\pm$ 0.79	0.21 $\pm$ 1.02 <sup>††</sup>	0.464
อาการผื่นคัน	1.41 $\pm$ 1.09	0.79 $\pm$ 1.71	0.158

\* Independent t-test

††  $P < 0.05$ ; paired samples t-test ระหว่างก่อนและหลังรับการบริหารทางเภสัชกรรม

## วิจารณ์และสรุป

การศึกษานี้แสดงผลการให้บริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ ศูนย์มะเร็งอุดรธานี จังหวัดอุดรธานี เป็นระยะเวลา 3 เดือน ในรูปแบบการวิจัยเชิงทดลองซึ่งเปรียบเทียบกลุ่มควบคุม (n=22) และกลุ่มศึกษา (n=24) โดยเน้นศึกษาด้านความรู้เรื่องโรคและยาเคมีบำบัด พฤติกรรมการดูแลตนเอง ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ คุณภาพชีวิตและความพึงพอใจของผู้ป่วยที่มีต่อการบริบาลทางเภสัชกรรม ก่อนและหลังให้การบริบาลทางเภสัชกรรม โดยกลุ่มศึกษาได้รับความรู้เกี่ยวกับยาเคมีบำบัดและการปฏิบัติตนเพื่อจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากยาเคมีบำบัด โดยใช้แผ่นพลิกขนาดกระดาษ A4 ในการให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยแบบตัวต่อตัว และให้แผ่นซีดี หนังสือพกพา และแผ่นพับที่มีเนื้อหาสอดคล้องกับแผ่นพลิกให้ผู้ป่วยนำกลับบ้านเพื่อใช้ทบทวน ขณะที่กลุ่มควบคุมได้รับเพียงการดูแลตามปกติของหอผู้ป่วย

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางด้านลักษณะทางประชากรศาสตร์ และลักษณะทางคลินิกและประวัติการรักษา (ตารางที่ 1 และ 2) ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้ได้รับการดูแลรักษาจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญพิเศษในการใช้ยาเคมีบำบัด โดยมีเภสัชกรประจำหอผู้ป่วยเป็นผู้คำนวณขนาดยาให้ผู้ป่วยซ้ำอีกหนึ่งรอบ และได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดจากเจ้าหน้าที่พยาบาล ดังนั้นโอกาสในการเกิดข้อผิดพลาดเกี่ยวกับการใช้และบริหารยาจึงเป็นไปได้น้อยมาก แต่ปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์พบได้ค่อนข้างบ่อยและควบคุมได้ค่อนข้างยาก ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร เยื่อช่องปากอักเสบและอ่อนเพลีย (ตารางที่ 4) สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ณ ศูนย์มะเร็งอุดรธานีที่ใช้บ่อย ได้แก่ CMF (ประกอบด้วย cyclophosphamide, methotrexate และ 5-fluorouracil)

และ CAF (ประกอบด้วย cyclophosphamide, doxorubicin และ 5-fluorouracil) (ตารางที่ 2) ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าสูตรยาเหล่านี้ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ข้างต้นบ่อยมาก<sup>3</sup>

งานวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นว่าการบริบาลทางเภสัชกรรมมีผลทำให้ผู้ป่วยกลุ่มศึกษามีคะแนนความรู้เรื่องโรคและยาเคมีบำบัดรวมถึงการดูแลตนเองสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ยด้านความรู้และการดูแลตนเองในผู้ป่วยกลุ่มศึกษานี้ พบว่ามีคะแนน post-test สูงกว่าคะแนน pre-test อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากได้รับการบริบาลทางเภสัชกรรม ( $P<0.001$ ) (ตารางที่ 3) การให้สุขศึกษาแก่ผู้ป่วยโดยเน้นให้ผู้ป่วยเข้าใจโรคและแนวทางในการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับนั้น ถือว่าเป็นสิ่งที่จำเป็นและสำคัญมาก ทั้งนี้เพื่อหวังผลให้ผู้ป่วยลดความวิตกกังวล ภาวะซึมเศร้า และสามารถดูแลตนเองได้อย่างถูกต้องทั้งที่โรงพยาบาลและที่บ้าน รวมทั้งช่วยลดหรือป้องกันปัญหาจากอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากยาเคมีบำบัด สื่อการสอนที่ใช้ในการให้สุขศึกษาจัดว่ามีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อประสิทธิผลในการสอน ซึ่งการศึกษานี้ใช้แผ่นพลิกขนาดกระดาษ A4 ในการให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยแบบตัวต่อตัวและให้แผ่นซีดี หนังสือพกพาและแผ่นพับที่มีเนื้อหาสอดคล้องกับแผ่นพลิกให้ผู้ป่วยนำกลับบ้านเพื่อใช้ทบทวน

De Lorenzo F และคณะ<sup>11</sup> ได้ศึกษาการพัฒนาวิธีการให้ข้อมูลที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในผู้ป่วยมะเร็งชาวอิตาลีที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกจำนวน 328 ราย โดยใช้วิธี randomized controlled trial แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับข้อมูลเกี่ยวกับโรคและยาเคมีบำบัดด้วยวิธีที่แตกต่างกัน นั่นคือ กลุ่มที่ 1: ปากเปล่า กลุ่มที่ 2: ปากเปล่าร่วมกับหนังสือพกพา และกลุ่มที่ 3: ปากเปล่า หนังสือ

พกวร่วมกับวิดีโอเทป ผู้ป่วยให้ความเห็นว่าหนังสือพกวจัดว่ามีประโยชน์เป็นอย่างมาก ส่วนข้อมูลจากวิดีโอเทปผู้ป่วยให้ความเห็นว่ามีความสมบูรณ์มากกว่าหนังสือพกวหรืออาจกล่าวได้ว่าข้อมูลจากหนังสือพกวและวิดีโอเทปมีส่วนช่วยให้ผู้ป่วยมีความรู้เรื่องโรคและยาเคมีบำบัดเพิ่มขึ้น มากกว่าการให้ข้อมูลแบบปากเปล่าเพียงอย่างเดียว อีกทั้งยังประหยัดเวลาของผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็งในการอธิบายกับผู้ป่วยโดยตรงอีกด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น สื่อการสอนที่มีคุณภาพต้องได้รับการยอมรับจากผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านโรคและยาเคมีบำบัด อีกทั้งต้องมีความน่าสนใจและช่วยกระตุ้นการเรียนรู้จากผู้ป่วยด้วย

นอกจากนี้ ยังพบว่าการให้บริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกลุ่มศึกษานี้มีผลเพิ่มคุณภาพชีวิต การศึกษานี้ใช้ Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B) version 4 เพื่อประเมินคุณภาพชีวิต แบบทดสอบ FACT-B จัดว่าเป็นเครื่องมือที่นิยมใช้ในการวิจัยทางคลินิกในระดับสากล โดยเฉพาะด้านคุณภาพชีวิตที่จำเพาะต่อผู้ป่วยมะเร็งเต้านมค่อนข้างมาก เนื่องจากมีความเที่ยงตรงและความเชื่อมั่นสูง เมื่อเปรียบเทียบกับ FACT-General (FACT-G) ซึ่งขาดความจำเพาะต่อชนิดของโรคมะเร็ง<sup>10</sup> การศึกษานี้พบว่าการบริหารทางเภสัชกรรม คะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิตรวมทุกมิติและมิติย่อยทั้ง 5 มิติ ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่หลังให้การบริหารทางเภสัชกรรม พบว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษามีคุณภาพชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ยกเว้นมิติความผาสุกด้านอารมณ์และจิตใจ (ตารางที่ 3)

Iconomou G และคณะ<sup>12</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งชาวกรีก เพื่อศึกษาผลการให้ข้อมูลโดยใช้หนังสือพกวเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดต่อความ

พึงพอใจในการรับข้อมูล สภาวะทางอารมณ์และคุณภาพชีวิต โดยใช้รูปแบบ randomized controlled trial แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มศึกษา (72 ราย) และกลุ่มควบคุม (73 ราย) ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการประเมินความรู้ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด จากนั้นกลุ่มศึกษาได้รับหนังสือพกว ขณะที่กลุ่มควบคุมไม่ได้รับ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการประเมินอีกครั้งในรอบการรักษาถัดไป พบว่ากลุ่มศึกษามีความพึงพอใจในรูปแบบการได้รับข้อมูลและการดูแลตนเองมากกว่ากลุ่มควบคุม เนื่องจากได้ทราบถึงรายละเอียดและความชัดเจนของข้อมูลที่ควรทราบ อย่างไรก็ตามพบว่าการให้ข้อมูลโดยใช้หนังสือพกวไม่มีผลลดความวิตกกังวล ภาวะซึมเศร้าหรือคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแต่อย่างใด จากงานวิจัยข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการให้ความรู้และความเข้าใจอย่างเดียวยังไม่เพียงพอในการเพิ่มคุณภาพชีวิตด้านอารมณ์และจิตใจ แต่สิ่งที่ทีมผู้ดูแลสุขภาพผู้ป่วยมะเร็งจำเป็นต้องตระหนักเพิ่มเติม นั่นคือ อาจต้องใช้เวลาในการดูแลเอาใจใส่ให้มากขึ้น<sup>13</sup> ทั้งนี้รวมถึงญาติผู้ดูแลผู้ป่วยที่มีส่วนช่วยลดความวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยด้วยเช่นกัน

การศึกษานี้พบว่าการบริหารทางเภสัชกรรมระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดทั้ง 9 อาการ ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่พบว่าระดับความรุนแรงลดลงในกลุ่มศึกษาหลังให้การบริหารทางเภสัชกรรมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) โดยเฉพาะอาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร เยื่อช่องปากอักเสบ ผอมลงและอ่อนเพลียสอดคล้องกับงานวิจัยของ สุภัสร์ สุบงกชและคณะ<sup>6</sup> ทำการศึกษาเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยมะเร็ง ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จำนวน 82 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาเคมีบำบัดครั้งแรกจำนวน 25 ราย และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่า 1

ครั้ง จำนวน 57 ราย ออกแบบโดยประเมินองค์ความรู้ด้านอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาพยาบาลและประเมินความพึงพอใจของผู้ป่วยหลังได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดจากเภสัชกร โดยติดตามประเมินผล 3 ครั้งในช่วง 3 รอบการรักษา ผลการศึกษาพบว่า หลังผู้ป่วยได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับยาเคมีบำบัด ระดับคะแนนความรู้ของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจากระดับคะแนนพื้นฐานทั้ง 3 ครั้งของการประเมินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.01$ ) อีกทั้งลดระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะอาการคลื่นไส้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.01$ ) ในการประเมินครั้งที่ 2 และ 3 จากงานวิจัยครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่าความรู้และความเข้าใจในเรื่องโรคและยาช่วยลดระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ได้เป็นอย่างดี

การประเมินความพึงพอใจต่อการให้บริการทางเภสัชกรรม พบว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษามีความพึงพอใจ ในระดับที่สูงกว่ากลุ่มควบคุม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในด้านการสร้างสัมพันธภาพอันดี ซึ่งทำให้ผู้ป่วยกล้าที่จะพูดคุยและถามเภสัชกรในสิ่งที่ตนสงสัยมากขึ้น หนึ่งในอาจเนื่องมาจากผลของการลดระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์หรือคลายความวิตกกังวลลงได้ระดับหนึ่งจากการทราบข้อมูลที่ถูกต้องเพิ่มมากขึ้น

ผลการศึกษานี้ ทำให้ทราบว่าทำให้ทราบว่าการให้บริการทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ก่อให้เกิดผลประโยชน์ทางคลินิกในด้านความรู้เรื่องโรคและยาเคมีบำบัด ด้านพฤติกรรม การดูแลตนเอง ด้านคุณภาพชีวิต ระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด รวมถึงความพึงพอใจต่อการบริการทางเภสัชกรรม อีกทั้งยังแสดงให้เห็นว่าเภสัชกรมีบทบาทที่สำคัญในทีมผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ซึ่งควรได้รับการพัฒนาคุณภาพในการให้บริการผู้ป่วยมะเร็งอย่างต่อเนื่องต่อไป

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ ได้รับการสนับสนุนการวิจัยจาก มหาวิทยาลัยมหาสารคาม งบประมาณแผ่นดิน ปี 2552 คณะผู้ทำกรวิจัยขอขอบคุณที่มพยาบาลและบุคลากร ณ ศูนย์มะเร็งอุดรธานี จังหวัดอุดรธานี ที่ให้ความอนุเคราะห์ทั้งในด้านคำแนะนำและอำนวยความสะดวกในระหว่างการเก็บข้อมูล ทำให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Breast cancer: mortality and screening. In: World Health Organization editor. World Health Statistics 2008. Geneva: WHO press; 2008. p. 21.
2. Attasara P, Buasom R. Hospital-based cancer Registry 2010. National Cancer Institute, Thailand
3. Chu E, Sartorelli AC. Cancer Chemotherapy. In: Katzung BG editor. Basic and Clinical Pharmacology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc.; 2009. p. 898-930.
4. Liekweg A, Westfeld M, Jaehdel U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. Support Care Cancer 2004;12:73-9.
5. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm 1990;47:533-43.
6. สุภัทร สุปงกช, สิริวรรณ ศรีสวัสดิ์, นุจรี ประทีปะวณิช จอห์นส, เอ็มแซ สุขประเสริฐ. ผลของการให้คำปรึกษาด้านยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งโดยเภสัชกร. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2552;5:34-45.
7. จารุณี จันทร์ประพาฬ. บทบาทของเภสัชกรในการป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่อาจเกิดขึ้นและความคลาดเคลื่อนทางยาในผู้ป่วยนอกโรคมะเร็ง. วิทยานิพนธ์เภสัชศาสตร์มหาบัณฑิต (เภสัชกรรมคลินิก). กรุงเทพมหานคร. มหาวิทยาลัยมหิดล, 2550.
8. ชาติรี นนทะคำจันทร์. การบริการทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดโรงพยาบาลมหาสารคาม มหาวิทยาลัยมหาสารคาม. วิทยานิพนธ์เภสัชศาสตร์บัณฑิต. มหาวิทยาลัยมหาสารคาม, 2551.
9. กฤษ ศรีบุญเรือง. ผลการบริการทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรค มะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด โรงพยาบาล

- มหามหาสารคาม. วิทยานิพนธ์เภสัชศาสตรบัณฑิต. มหาวิทยาลัยมหาสารคาม, 2550.
10. Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulsy DS, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. *J Clin Oncol* 1997;15:974-86.
  11. De Lorenzo F, Ballatori E, Di Costanzo F, Giacalone A, Ruggeri B, Tirelli U. Improving information to Italian cancer patients: results of a randomized study. *Ann Oncol* 2004;15:721-5.
  12. Iconomou G, Viha A, Koutras A, Koukourikou I, Mega V, Makatsoris T, et al. Impact of providing booklets about chemotherapy to newly presenting patients with cancer: a randomized controlled trial. *Ann Oncol* 2006;17:515-20.
  13. Husson O, Mols F, van de Poll-Franse LV. The relation between information provision and health-related quality of life, anxiety and depression among cancer survivors: a systematic review. *Ann Oncol* 2011;22:761-72.

## การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และ ไส้ตรงที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

อดิศร เจษฎ์ปิยะวงศ์<sup>1</sup>  
สิทธิรักษ์ รอยตระกูล<sup>2</sup>  
อนันต์ กรลักษ์ณ<sup>3</sup>  
สุนันทา จรียาเลิศศักดิ์<sup>1</sup>  
วุฒิ สุขเมธโชติเมธา<sup>4</sup>  
วิโรจน์ เหล่าสุนทรศิริ<sup>1</sup>

**บทคัดย่อ** การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงซึ่งมักเกิดที่โคดอนตำแหน่งที่ 12,13 และ 61 มีความสัมพันธ์กับการพัฒนาและการดำเนินของโรคมะเร็ง มีระยะเวลาปลอดโรคกำเริบสั้นลง และมีอัตราการอยู่รอดต่ำลง จึงสามารถใช้เป็นตัวพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน K-ras พบว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย monoclonal antibody ต่อ epidermal growth factor receptor (anti-EGFR) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน K-ras การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสามารถใช้เป็นแนวทางในการวางแผนการรักษาและเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงได้ศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอนตำแหน่งที่ 12,13 และ 61 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยการสกัดดีเอ็นเอจากชิ้นเนื้อที่ฝังพาราฟินของผู้ป่วยจำนวน 24 ราย และตรวจการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ด้วยวิธีการเพิ่มจำนวนยีน (polymerase chain reaction; PCR) แล้วหาลำดับนิวคลีโอไทด์จาก PCR products ที่ได้ ผลที่ได้จากการศึกษานี้พบว่า ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอนตำแหน่งที่ 12,13 และ 61 ในผู้ป่วยทั้ง 24 ราย แต่พบการเปลี่ยนแปลงของเบสที่โคดอนตำแหน่งที่ 59, 60, 62, 65, 66 และ 67 อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวนมากขึ้นเพื่อให้ได้ผลที่ชัดเจน อีกทั้งควรศึกษาการตอบสนองต่อการรักษาด้วย anti-EGFR ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอนตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากตำแหน่งที่ 12,13 และ 61 (วารสารโรคมะเร็ง 2554;31:106-114.)

<sup>1</sup>กลุ่มงานวิจัย, <sup>2</sup>กลุ่มงานพยาธิวิทยา, <sup>3</sup>กลุ่มงานศัลยศาสตร์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพฯ 10400

<sup>4</sup>ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ ปทุมธานี 12120

**K-ras Mutations among Colorectal Cancer Patients at the National Cancer Institute, Thailand**by **Adisorn Jedpiyawongse<sup>1</sup>, Sittiruk Roytrakul<sup>2</sup>, Anant Karalak<sup>3</sup>, Sunanta Chariyalertsak<sup>1</sup>, Wutti Sumatechotemeta<sup>4</sup>, Wirote Lausoontornsiri<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Research Division, <sup>2</sup>Pathology Division, <sup>4</sup>Surgery Division, National Cancer Institute, Bangkok 10400, Thailand<sup>2</sup>National Center for Genetic Engineering and Biotechnology, National Science and Technology Development Agency, Pathumthani 12120, Thailand

**Abstract** In colorectal cancer, K-ras mutations occur mainly in codons 12, 13, and 61. They are associated with the development and progression of disease, reduced progression-free survival, and shortened overall survival. Their presence is a predictive parameter for a poorer prognosis. Patients with K-ras mutant tumors have far poorer response to treatment with anti-epidermal growth-factor-targeted monoclonal antibodies (anti-EGFR) than patients carrying the normal wild-type gene. The detection of K-ras mutation patterns in colorectal cancer should be considered in planning, managing, and selecting the most appropriate treatment. The present study investigated K-ras mutations in codons 12, 13, and 61 among colorectal-cancer patients at the National Cancer Institute, Thailand. DNA was extracted from the formalin-fixed, paraffin-embedded colorectal-cancer tissues of 24 patients. K-ras mutations were detected by polymerase chain reaction (PCR) and direct sequencing of PCR products. The results found no mutations at codons 12, 13, and 61; however, mutations were found at codons 59, 60, 62, 65, 66, and 67. Larger sample sizes are needed to confirm these findings. Further studies should assess anti-EGFR responses among patients with K-ras mutations at codons other than 12, 13, and 61. (*Thai Cancer J* 2011;31:106-114.)

## บทนำ

ยีน ras จัดเป็น proto-oncogene ชนิดหนึ่ง ras gene family ประกอบด้วย H-ras, N-ras, K-ras สามารถสร้างโปรตีนขนาด 21,000 ดาลตัน<sup>1</sup> ประกอบด้วยกรดอะมิโนเรียงต่อกัน 188-189 ตัว โปรตีน ras ทำหน้าที่ควบคุมการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์ ชักนำให้มีการกำจัดเซลล์ที่ผิดปกติโดยกลไก apoptosis โปรตีน ras มีการทำงานแบบ molecular switch ทำหน้าที่ควบคุมการถ่ายทอดสัญญาณ (transduction signal) เช่น EGFR-induced cell signaling โดยส่งสัญญาณจาก receptor บนผิวเซลล์ไปยังบริเวณเป้าหมายภายในเซลล์<sup>1,2</sup> หากมีการกลายพันธุ์จะเป็นสาเหตุทำให้ยีน ras เปลี่ยนจาก proto-oncogene เป็น oncogene ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของโปรตีน ras เนื่องจากกรดอะมิโนในสายของ

โปรตีน ras ผิดไปจากเดิม โปรตีน GTPase ไม่สามารถเปลี่ยนรูปจาก active form (ras-GTP) กลับเป็น inactive form (ras-GDP) ได้ เกิดการถ่ายทอดสัญญาณ กระตุ้นเซลล์เป้าหมายตลอดเวลา ทำให้เกิดความผิดปกติของการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ดังกล่าว<sup>3-5</sup>

มีรายงานพบการกลายพันธุ์ของยีน ras ในมะเร็งตับอ่อน (ร้อยละ 90)<sup>6</sup> มะเร็งลำไส้ใหญ่ (ร้อยละ 50)<sup>7</sup> มะเร็งปอด (ร้อยละ 30)<sup>8</sup> มะเร็งของต่อมไทรอยด์ (ร้อยละ 50)<sup>9-10</sup> myeloid leukemia (ร้อยละ 30)<sup>11</sup> โดยที่มะเร็งปอด ตับอ่อน และลำไส้ส่วนใหญ่มีการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในขณะที่มักพบการกลายพันธุ์ของยีน N-ras ใน myeloid leukemia<sup>2</sup>

การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ประมาณร้อยละ 90 เกิดที่โคดอน 12 (GGT) และโคดอน 13 (GGC)

และประมาณร้อยละ 5 เกิดที่โคดอน 61 (CAA)<sup>12,13</sup> โดยพบว่าการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอน 12 และ 13 มักเกิดจากเบส guanine (G) ถูกแทนที่ด้วย adenine (A)<sup>14</sup> หรือเบส G ถูกแทนที่ด้วย thymine (T)<sup>15</sup> ปัจจุบันมีชุดน้ำยาสำเร็จรูปสำหรับวิเคราะห์ความผิดปกติของยีน K-ras ที่โคดอนตำแหน่ง 12 และ 13 อย่างไรก็ตามการกลายพันธุ์ของยีน K-ras สามารถเกิดขึ้นที่โคดอนตำแหน่งอื่นๆก็ได้

จากการศึกษาวิจัยการกลายพันธุ์ของ K-ras ยีนในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงพบว่า ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย monoclonal antibody ต่อ epidermal growth factor receptor (anti-EGFR)<sup>16</sup> หรือการใช้ยาชนิดนี้ร่วมกับการรักษาทางเคมีบำบัดแล้วให้ผลการรักษาไม่ดี มีระยะเวลาปลอดโรคกำเริบสั้น และมีอัตราการอยู่รอดต่ำ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มี การกลายพันธุ์ของยีน K-ras<sup>17-21</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะลุกลามที่มียีน K-ras ชนิดไม่กลายพันธุ์พบว่าตอบสนองต่อยา cetuximab หรือ panitumumab ซึ่งเป็น anti-EGFR ได้ดี ดังนั้นการตรวจแยกลักษณะแบบแผนการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้สามารถใช้เป็นแนวทางในการวางแผนการรักษาและเลือกใช้ยาที่เหมาะสมโดยคำนึงถึง การตอบสนองต่อการรักษาสูงสุด ทำให้การรักษามีความคุ้มค่าและผู้ป่วยได้รับประโยชน์อย่างเต็มที่ เนื่องจากยังไม่มีรายงานการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนชนิดนี้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ชาวไทย การศึกษาครั้งนี้จึงเป็นการศึกษาเบื้องต้นโดยมีวัตถุประสงค์ในการตรวจวิเคราะห์ความผิดปกติของยีน K-ras บริเวณโคดอนที่ 12,13 และ 61 ในชิ้นเนื้อผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่มารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยการขยายยีน K-ras ด้วยเทคนิค polymerase chain reaction (PCR) และตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนจาก PCR products โดยตรง

## วัสดุและวิธีการ

### ผู้ป่วย

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่ได้รับการผ่าตัดที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติจำนวน 24 ราย มีผลทางจุลพยาธิวิทยาเป็น adenocarcinoma อายุระหว่าง 27-87 ปี เพศชาย 12 ราย เพศหญิง 12 ราย

### การสกัดดีเอ็นเอ

ผู้วิจัยนำบล็อกชิ้นเนื้อที่ฝังพาราฟิน (formalin-fixed, paraffin-embedded tissue) ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมาตัด section ขนาด 10  $\mu\text{m}$  จำนวน 4 แผ่น แผลงบนสไลด์แก้ว ชูดเนื้อส่วนที่เป็นมะเร็งใส่ในหลอด 1.5 ml เต็ม xylene 300  $\mu\text{l}$  แล้วเขย่าหลอดเป็นเวลา 30 นาที นำหลอดไปปั่นเหวี่ยงที่อุณหภูมิห้องนาน 10 นาที ความเร็ว 14,000 รอบต่อนาที ทิ้งส่วนใสแล้วล้างตะกอนดีเอ็นเอด้วย absolute ethanol ปริมาตร 1 ml หลังจากเขย่าหลอดนำไปปั่นเหวี่ยงที่อุณหภูมิห้องนาน 10 นาที ความเร็ว 14,000 รอบต่อนาที แล้วล้างด้วย ethanol อีกครั้ง นำตัวอย่างที่ได้มาสกัดดีเอ็นเอด้วยชุดน้ำยา Nucleo Spin® Tissue XS kit (MACHERY-NAGEL MN, Germany) ตามวิธีการที่แนบมากับชุดน้ำยา หาปริมาณดีเอ็นเอที่ได้โดยใช้เครื่อง spectrophotometer แล้วนำดีเอ็นเอไปเก็บที่ตู้เย็น -80°C จนกว่าจะใช้

### การตรวจหาลำดับเบสของยีน

การเพิ่มจำนวนยีน K-ras ด้วยเทคนิค PCR เริ่มจากการเตรียมปฏิกิริยา PCR ปริมาตรสุดท้าย 10  $\mu\text{l}$  ซึ่งประกอบด้วย น้ำยาสำเร็จรูป PCR Master Mix (2X) (Fermentas, Lithuania) ซึ่งมี buffer, nucleotides และ Taq polymerase ปริมาตร 5  $\mu\text{l}$  แล้วเติม nuclease-free water ปริมาตร 1  $\mu\text{l}$  ไพโรเมอร์ 2 สายทั้ง forward และ reverse เข้มข้น 10 pmole ปริมาตร 1  $\mu\text{l}$  และ DNA ปริมาตร 2  $\mu\text{l}$  การเพิ่มปริมาณของยีน

K-ras โคดอนตำแหน่งที่ 12,13 ใช้ไพรเมอร์ K-ras codon 12/13 F และ K-ras codon 12/13 R และ โคดอนตำแหน่งที่ 61 ใช้ไพรเมอร์ K-ras codon 61 F และ K-ras codon 61 R ซึ่งมีลำดับนิวคลีโอไทด์ดัง แสดงในตารางที่ 1 การศึกษานี้ใช้เครื่อง Master cycler gradient (Eppendorf, Germany) สำหรับเพิ่มปริมาณ ของยีน K-ras โคดอนตำแหน่งที่ 12, 13 โดยเริ่มจาก อุณหภูมิ 95°C 5 นาที และตามด้วยขั้นตอนต่างๆ ในแต่ละรอบ (cycle) ซึ่งประกอบด้วย denaturation ที่ 95°C 1 นาที annealing ที่ 62°C 1 นาที และ extension ที่ 72°C 1 นาที จำนวน 40 รอบ และตามด้วย final extension ที่ 72°C 5 นาที การเพิ่มปริมาณยีน K-ras โคดอนตำแหน่งที่ 61 เริ่มด้วยอุณหภูมิ 95°C 10 นาที และตามด้วยขั้นตอนต่างๆ ในแต่ละรอบ (cycle) ซึ่ง ประกอบด้วย denaturation ที่ 95°C 15 วินาที annealing ที่ 66°C 30 วินาที และ extension ที่ 72°C 30 วินาที จำนวน 40 รอบ และตามด้วย final extension ที่ 72°C 5 นาที PCR product ของยีน K-ras โคดอนตำแหน่งที่ 12,13 และโคดอนตำแหน่งที่ 61 มีขนาด 250 และ 180 base pair (bp) ตามลำดับ

หลังจากตรวจสอบ PCR product ของยีน K-ras ทั้ง 2 ชุดด้วยเทคนิค agarose gel electrophoresis (2%) และย้อมด้วย ethidium bromide แล้วนำ PCR product ที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วยชุดน้ำยา EZ-10 Spin Column PCR Products Purification Kit, Canada จากนั้นตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ด้วย เครื่อง Applied Biosystems 3730x DNA Analyzer

## ผลการศึกษา

การวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอนตำแหน่ง 12, 13 และ 61 โดยการตรวจหาลำดับนิวคลีโอไทด์ของดีเอ็นเอที่เพิ่มจำนวนจาก

ดีเอ็นเอที่สกัดได้จากชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรงจำนวน 24 ราย มาเปรียบเทียบกับลำดับ นิวคลีโอไทด์ของยีน K-ras ด้วยโปรแกรม ClustalW<sup>22</sup> พบลำดับนิวคลีโอไทด์ที่โคดอนตำแหน่ง 12 และ 13 เป็น GGT และ GGC และโคดอนตำแหน่ง 61 มี ลำดับนิวคลีโอไทด์เป็น CAA ซึ่งเหมือนกับลำดับ นิวคลีโอไทด์ของยีน K-ras ปกติ<sup>23</sup> แสดงว่าไม่มี การกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอนตำแหน่ง 12, 13 และ 61 ในผู้ป่วยทั้ง 24 ราย (ตารางที่ 2 และ 3)

จากตารางที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลง ของนิวคลีโอไทด์ 1 ตำแหน่งจาก G เป็น C ทำให้โคดอน 65 มีการเปลี่ยนแปลงจาก AGT เป็น ACT ในตัวอย่าง จำนวน 3 ราย คือ รายที่ 6, 7 และ 22 และมีตัวอย่างอีก 1 ราย (รายที่ 17) มีการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ 2 ตำแหน่งจาก GT เป็น CC ทำให้โคดอน 65 มี ลำดับนิวคลีโอไทด์เปลี่ยนจาก AGT เป็น ACC นอกจากนี้ยังพบการเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์ 1 ตำแหน่ง ที่โคดอน 66 คือ GCA เปลี่ยนเป็น GTA ในตัวอย่าง จำนวน 4 ราย ได้แก่ รายที่ 6, 17, 20 และ 22 และยัง พบว่า ตัวอย่างจำนวน 2 ตัวอย่างคือ รายที่ 6 และ 22 มีการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ที่โคดอน 65 และ 66 เช่นเดียวกันจาก AGTGCA เป็น ACTGIA ในขณะที่ตัวอย่างรายที่ 17 มีการเปลี่ยนแปลงที่โคดอน 65 และ 66 เช่นกันแต่ที่โคดอน 65 มีการเปลี่ยนแปลงของ นิวคลีโอไทด์ถึง 2 ตำแหน่ง คือจาก AGT เป็น ACC ทำให้มีการเรียงของลำดับนิวคลีโอไทด์จาก AGTGCA เป็น ACCGIA และในตัวอย่างรายที่ 19 มีการเปลี่ยนแปลงที่โคดอน 59,60, 62, 65, 66, 67 โดยที่โคดอน 59 เปลี่ยนจาก GCA เป็น GCI, ที่โคดอน 60 เปลี่ยนจาก GGT เป็น TGC, ที่โคดอน 62 เปลี่ยนจาก GAG เป็น GTG, ที่โคดอน 65 เปลี่ยนจาก AGI เป็น AGC, ที่โคดอน 66 เปลี่ยนจาก GCA เป็น GTG และที่โคดอน 67 เปลี่ยนจาก ATG เป็น CTG

ตารางที่ 1 แสดงลำดับ nucleotide ของไพรเมอร์ที่ใช้

ไพรเมอร์	ลำดับนิวคลีโอไทด์
K-ras codon 12/13 F	5'-CTG GTG GAG TAT TTG ATA GTG TAT T-3'
K-ras codon 12/13 R	5'-ATC TGT ATC AAA GAA TGG TCC TG-3'
K-ras codon 61 F	5'-CAG ACT GTG TTC TCC CTT CTC A-3'
K-ras codon 61 R	5'-CTC ATG TAC TGG TCC CTC ATT G-3'

ตารางที่ 2 แสดงลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนบริเวณโคดอนตำแหน่งที่ 12, 13

ผู้ป่วย	ลำดับนิวคลีโอไทด์		
		12	13
K-ras12 ปกติ	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
1	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
2	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
3	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
4	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
5	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
6	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
7	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
8	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
9	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
10	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
11	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
12	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
13	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
14	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
15	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
16	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
17	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
18	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
19	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
20	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
21	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
22	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
23	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
24	ATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCT	GGTGGCGTAGGCAAGAGTGCCTTGAC	
	*****	*****	*****

ตารางที่ 3 แสดงลำดับนิวคลีโอไทด์ของยีนบริเวณโคดอนตำแหน่งที่ 59, 60, 61, 62, 65, 66, 67

ผู้ป่วย	ลำดับนิวคลีโอไทด์					
	59	60	61	62	65	66 67
K-ras61 ปกติ	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
1	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
2	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
3	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
4	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
5	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
6	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	ACTGTAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
7	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	ACTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
8	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
9	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
10	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
11	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
12	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
13	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
14	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
15	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
16	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
17	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	ACCGTAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
18	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
19	CTCGACACAG	CCTTGCCAAGTGG	GAGTAC	AGCGTGCTG	GAGGGACCAGTACATGAG	
20	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGTAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
21	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
22	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	ACTGTAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
23	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
24	CTCGACACA	GCAGGTCAAGAG	GAGTAC	AGTGCAATG	GAGGGACCAGTACATGAG	
	*****	*****	*****	*	*****	

### วิจารณ์และสรุป

จากการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ส่วนใหญ่พบว่าเกิด point mutation ที่โคดอนตำแหน่ง 12 โดย G ถูกแทนที่ด้วย A<sup>5,15,24-33</sup> นอกจากนั้นมีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้มีการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอนตำแหน่ง 12 คิดเป็นร้อยละ 87 และที่โคดอนตำแหน่ง

13 ร้อยละ 13 ซึ่งยีนผิดปกติที่โคดอน 12 เปลี่ยนกรดอะมิโนจาก glycine เป็น aspartate (Gly12Asp) พบร้อยละ 39<sup>34</sup> และยังมีรายงานพบการกลายพันธุ์เฉพาะโคดอนตำแหน่งที่ 12 และ 13 เท่านั้น<sup>21,35</sup> อย่างไรก็ตามมีรายงานพบการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอนอื่นๆด้วย เช่นรายงานของ Brink M และคณะที่พบการกลายพันธุ์ของ K-ras ที่โคดอน

12,13 ร้อยละ 37 และที่โคดอน 8,9,10,15,16,19,20 หรือ 25 ร้อยละ 6.6<sup>33</sup> จากการศึกษาของ Akagi K และคณะพบการกลายพันธุ์ที่โคดอน 19 โดยนิวคลีโอไทด์ลำดับที่ 3 คือ G ถูกแทนที่ด้วย T (G>T) ทำให้กรดอะมิโน leucine (TTG) เปลี่ยนเป็น phenylalanine (TTT)<sup>36</sup> ส่งผลให้ยีน K-ras ถูกกระตุ้น ลักษณะเช่นนี้มักพบในมะเร็งลำไส้ระยะแรกเช่นเดียวกับการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอน 12,13 และ 61<sup>37</sup> การศึกษาของ Rouleau E และคณะพบการกลายพันธุ์ที่โคดอน 19 เช่นเดียวกัน<sup>38</sup> ส่วนการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอน 15,16,18 และ 31 พบได้บ้างในมะเร็งชนิด adrenocortical และไม่พบในเนื้อเยื่อชนิดอื่น ดังนั้นการกลายพันธุ์ที่โคดอนตำแหน่งเหล่านี้จึงเกี่ยวข้องกับมะเร็งชนิด adrenocortical เท่านั้น<sup>39</sup> จากการศึกษาของมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแรกจำนวน 126 รายและ colorectal cancer cell line 40 ชนิด พบมีการกลายพันธุ์แบบใหม่ คือมีการเปลี่ยนแปลงของยีน K-ras โคดอนที่ 146 โดย G ถูกแทนที่ด้วย A (G>A) ทำให้การแปลรหัสกรดอะมิโน alanine เปลี่ยนเป็น threonine (Ala146Thr) โดยพบลักษณะเช่นนี้ประมาณร้อยละ 4 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง<sup>40</sup>

การศึกษาของ Tsukuda K และคณะ<sup>37</sup> ให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Yuen ST และคณะ<sup>41</sup> โดยพบว่าในมะเร็งลำไส้ใหญ่มีการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอน 22 ซึ่ง C ถูกแทนที่ด้วย A (C>A) ทำให้การแปลรหัสกรดอะมิโน glutamine (CAG) เปลี่ยนเป็น lysine (AAG) ขณะที่การศึกษาของ Miyakura Y และคณะ<sup>42</sup> พบว่าในอัลลีลเดียวกันมีการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอน 12 และ 22 โดยที่โคดอน 12 มีการแปลรหัสกรดอะมิโน glycine เป็น serine สำหรับการกลายพันธุ์ที่โคดอน 22 ทำให้กรดอะมิโน glutamine เปลี่ยนเป็น arginine Palm-irota R และคณะ<sup>43</sup> พบการกลายพันธุ์ของยีน K-ras

ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่โคดอน 22 เช่นเดียวกัน แต่ทำให้ได้โคดอนรหัสหยุดการสังเคราะห์โปรตีน (stop codon) มีผลให้โปรตีน K-ras มีขนาดสั้นกว่าปกติ

จากการศึกษานี้พบว่าไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอนตำแหน่ง 12,13 และ 61 แต่กลับมีการเปลี่ยนแปลงของเบสที่โคดอนตำแหน่ง 59, 60,62,65,66 และ 67 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่มารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ การศึกษานี้เป็นเพียงรายงานเบื้องต้นที่ศึกษาในผู้ป่วยจำนวนเพียง 24 ราย ซึ่งเป็นกลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนน้อย จึงควรศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวนมากขึ้นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่แน่ชัด อีกทั้งควรศึกษาการตอบสนองต่อการรักษาด้วย anti-EGFR ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน K-ras ที่โคดอนตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากตำแหน่งที่ 12,13 และ 61

## กิตติกรรมประกาศ

โครงการนี้ได้รับบสนับสนุนการวิจัยจากสมาคมโรคมะเร็งแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ปี พ.ศ. 2553-2555

## เอกสารอ้างอิง

1. Barbacid M. ras genes. Annu Rev Biochem 1987; 56:779-827.
2. Bos JL. ras oncogenes in human cancer: a review. Cancer Res 1989;49:4682-9.
3. Santos E, Nebreda AR. Structural and functional properties of ras proteins. FASEB J 1989;3:2151-63.
4. Bos JL. p21ras: an oncoprotein functioning in growth factor-induced signal transduction. Eur J Cancer 1995;31:1051-4.
5. van Krieken JH, Jung A, Kirchner T, Carneiro F, Seruca R, Bosman FT, et al. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. Virchows Arch 2008;453:417-31.

6. Smit VT, Boot AJ, Smits AM, Fleuren GJ, Cornelisse CJ, Bos JL. K-ras codon 12 mutations occur very frequently in pancreatic adenocarcinomas. *Nucleic Acids Res* 1988;16:7773-82.
7. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.
8. Rodenhuis S, Slebos RJ, Boot AJ, Evers SG, Mooi WJ, Wagenaar SS, et al. Incidence and possible clinical significance of K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human lung. *Cancer Res* 1988;48:5738-41.
9. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FW, Farr CJ, Hughes D, Padua RA, et al. Activated ras oncogenes in human thyroid cancers. *Cancer Res* 1988;48:4459-63.
10. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FW, Williams ED, Goyns M, Stringer B, et al. High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. *Oncogene* 1989;4:159-64.
11. Hirai H, Kobayashi Y, Mano H, Hagiwara K, Maru Y, Ormine M, et al. A point mutation at codon 13 of the N-ras oncogene in myelodysplastic syndrome. *Nature* 1987;327:430-2.
12. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:675-84.
13. Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR, Verlaan-de Vries M, van Boom JH, van der Eb AJ, et al. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* 1987;327:293-7.
14. Martinez-Garza SG, N ez-Salazar A, Calderon-Garcidue as AL, Bosques-Padilla FJ, Niderhauser-Garc a A, Barrera-Salda a HA. Frequency and clinicopathology associations of K-ras mutations in colorectal cancer in a northeast Maxican population. *Dig Dis* 1999;17:225-9.
15. Urosevi N, Krtolica K, Skaro-Mili A, Knezevi Usaj S, Duji A. Prevalence of G-to-T transversions among K-ras oncogene mutations in human colorectal tumors in Yugoslavia. *Int J Cancer* 1993;54:249-54.
16. Pajkos G, Kiss I, S ndor J, Ember I, Kish zi P. The prognostic value of the presence of the mutations at the codons 12, 13, 61 of K-ras oncogene in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000;20:1695-701.
17. Hassan AB, Paraskeva C. Colorectal cancer prognosis: is it all mutation, mutation, mutation? *Gut* 2005;54:1209-11.
18. Li vre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is Predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992-5.
19. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, et al. Expression of epieregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-7.
20. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
21. Li vre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. K-ras mutation As an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9.
22. ClustalW2 - Multiple Sequence Alignment. สืบค้นจาก <http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalw2/> วันที่เข้าไปสืบค้น 5 ตุลาคม 2553.
23. National Center for Biotechnology Information. สืบค้นจาก <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> วันที่เข้าไปสืบค้น 5 ตุลาคม 2553.
24. Hughes R, Cross AJ, Pollock JR, Bingham S. Dose-dependent effect of dietary meat on endogenous colonic N-nitrosation. *Carcinogenesis* 2001;22:199-202.
25. Bingham SA, Pignatelli B, Pollock JR, Ellul A, Malaveille C, Gross G, et al. Does increased endogenous formation of N-nitroso compounds in the human colon explain the association between red meat and colon cancer? *Carcinogenesis* 1996;17:515-23.
26. Breivik J, Meling GI, Spurkland A, Rognum TO, Gaudernack G. K-ras mutation in colorectal cancer: relations to patient age, sex and tumour location. *Br J Cancer* 1994;69:367-71.
27. Cerottini JP, Caplin S, Saraga E, Givel JC, Benhattar J. The type of K-ras mutation determines prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998;175:198-202.
28. Ber nek M, Bures J, Palicka V, Jand k P, Langr F, Nejedl E. A relationship between K-ras gene muta-

- tions and some clinical and histologic variables in patients with primary colorectal carcinoma. Clin Chem Lab Med 1999;37:723-7.
29. Samowitz WS, Curtin K, Schaffer D, Robertson M, Leppert M, Slattery ML. Relationship of Ki-ras Mutations in Colon Cancers to Tumor Location, Stage, and Survival: A Population-based Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:1193-7.
  30. Moerkerk P, Arends JW, van Driel M, de Bru ne A, de Goeij A, ten Kate J. Type and number of Ki-ras point mutations relate to stage of human colorectal cancer. Cancer Res 1994;54:3376-8.
  31. Span M, Moerkerk PT, De Goeij AF, Arends JW. A detailed analysis of K-ras point mutations in relation to tumor progression and survival in colorectal cancer patients. Int J Cancer 1996;69:241-5.
  32. Kampman E, Voskuil DW, van Kraats AA, Balder HF, van Muijen GN, Goldbohm RA, et al. Animal products and K-ras codon 12 and 13 mutations in colon carcinomas. Carcinogenesis 2000;21:307-9.
  33. Brink M, de Goeij AF, Weijenberg MP, Roemen GM, Lentjes MH, Pachen MM, et al. K-ras oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. Carcinogenesis 2003;24:703-10.
  34. Zalis MG, Vieira FM, Zalcborg-Renault I, Bonamino MH, Ferreira CG, Oliveira S. KRAS mutation profile in colorectal cancer patients in Brazil: A cohort of 989 individuals. J Clin Oncol 2009;27:suppl abstr e15017.
  35. Ramos FJ, Macarulla T, Capdevila J, Elez E, Tabernero J. Understanding the predictive role of K-ras for epidermal growth factor receptor-targeted therapies in colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2008;7:52-7.
  36. Akagi K, Uchibori R, Yamaguchi K, Kurosawa K, Tanaka Y, Koza T. Characterization of a novel oncogenic K-ras mutation in colon cancer. Biochem Biophys Res Commun 2007;352:728-32.
  37. Tsukuda K, Tanino M, Soga H, Shimizu N, Shimizu K. A novel activating mutation of the K-ras gene in human primary colon adenocarcinoma. Biochem Biophys Res Commun. 2000;278:653-8.
  38. Rouleau E, Spyrtos F, Dieumegard B, Guinebreti re JM, Lidereau R, Bi che I. KRAS mutation status in colorectal cancer to predict response to EGFR targeted therapies: the need for a more precise definition. Br J Cancer 2008;99:2100.
  39. Lin SR, Tsai JH, Yang YC, Lee SC. Mutations of K-ras oncogene in human adrenal tumours in Taiwan. Br J Cancer 1998;77:1060-5.
  40. Edkins S, O'Meara S, Parker A, Stevens C, Reis M, Jones S, et al. Recurrent KRAS codon 146 mutations in human colorectal cancer. Cancer Biol Ther 2006;5:928-32.
  41. Yuen ST, Davies H, Chan TL, Ho JW, Bignell GR, Cox C, et al. Similarity of the Phenotypic Patterns Associated with BRAF and KRAS Mutations in Colorectal Neoplasia. Cancer Res 2002;62:6451-5.
  42. Miyakura Y, Sugano K, Fukayama N, Konishi F, Naga H. Concurrent mutations of K-ras oncogene at codons 12 and 22 in colon cancer. Jpn J Clin Oncol 2002;32:219-21.
  43. Palmirotta R, Savonarola A, Formica V, Ludovici G, Del Monte G, Roselli M, et al. A novel K-ras mutation in colorectal cancer. A case report and literature review. Anticancer Res 2009;29:3369-74.

# มะเร็งปากมดลูกและการตรวจหาไวรัสฮิวแมนแพพพิวโลมา

## จรัญญา งามขำ

โรคมะเร็งเป็นโรคที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข และเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งในประชากรไทย ซึ่งในแต่ละปียังมีแนวโน้มเพิ่มจำนวนมากขึ้น<sup>1-3</sup> โดยเฉพาะในเขตชุมชนเมืองหรือแหล่งอุตสาหกรรม ทั้งนี้อาจมีสาเหตุมาจากสภาวะแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไป มลพิษเพิ่มมากขึ้น หรือการดำรงชีวิตและวิถีชีวิตที่เปลี่ยนไป<sup>4</sup> โรคมะเร็งเป็นโรคที่ก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานทั้งทางด้านร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยรวมทั้งผู้ที่อยู่ใกล้ชิด และยังก่อให้เกิดปัญหาทางด้านสังคมและเกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจเป็นจำนวนมาก การป้องกันและการตรวจคัดกรองเพื่อค้นหามะเร็งในระยะเริ่มแรกจึงมีความสำคัญยิ่ง นอกจากนี้การค้นหาสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงที่อาจก่อหรือส่งผลกระทบต่อผู้ป่วย หรือแม้แต่การพัฒนาวิธีการตรวจค้นหาหรือวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพจะช่วยลดหรือชะลออุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในระยะต่างๆ และยังช่วยเพิ่มอัตราการรอดของผู้ป่วยรวมทั้งพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง

## อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปากมดลูก

ในปัจจุบันพบอุบัติการณ์การเกิดผู้ป่วยรายใหม่และอัตราการตายด้วยโรคมะเร็งในสตรีทั่วโลกจำนวนมาก โดยเฉพาะมะเร็งปากมดลูก ซึ่งเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับที่สองในสตรีไทย รองจากมะเร็งเต้านม<sup>2</sup> สำหรับประชากรสตรีทั่วโลกพบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปากมดลูกและการตายประมาณ 15.3 และ 7.8 ตามลำดับต่อประชากรสตรี 100,000 รายต่อปี และมากกว่าร้อยละ 80 จะพบในประเทศที่กำลังพัฒนา ในขณะที่การเกิดมะเร็งปากมดลูกในแถบภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีอุบัติการณ์ประมาณ 15.8 ต่อประชากรสตรี 100,000 รายต่อปี และอัตราการตายประมาณ 8.3 ต่อประชากรสตรี 100,000 รายหรือคิดเป็นจำนวน 22,495 ราย ซึ่งค่อนข้างสูงแต่อย่างไรก็ตามอัตราดังกล่าวยังต่ำกว่าอัตราการเกิดและตายเนื่องจากมะเร็งปากมดลูกของสตรีในประเทศแถบอัฟริกา<sup>1,5-6</sup> ทั้งนี้อาจมีสาเหตุเนื่องมาจากประเพณี ความเชื่อ ความเชื่อนายา ปัญหาทางด้าน

เศรษฐกิจและสังคม รวมทั้งปัญหาด้านสาธารณสุข ในการเฝ้าระวัง การตรวจสุขภาพ หรือการดำเนินการ คัดกรองเพื่อตรวจหามะเร็งในระยะเริ่มแรก เป็นต้น<sup>7</sup> สำหรับรายงานอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปากมดลูกของสตรีไทยในช่วงปี 2001-2003 พบอุบัติการณ์การเกิด มะเร็งปากมดลูกประมาณ 18.1 ต่อประชากรสตรีไทย 100,000 ราย<sup>2</sup> โดยมากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเซลล์ปากมดลูกจนพัฒนากลายเป็นเซลล์มะเร็งนั้นมีการติดเชื้อของไวรัสฮิวแมน-แพพพิวโลมา (human papillomavirus; HPV) ร่วมด้วย<sup>6, 8-9</sup>

นอกจากนี้ยังพบการติดเชื้อ HPV ในเซลล์ มะเร็งชนิดอื่น รวมทั้งเนื้องอก หรือหูด ที่เกี่ยวข้องกับ อวัยวะสืบพันธุ์ทั้งในเพศหญิงและเพศชาย เช่น vagina, vulva, anus, penis เป็นต้น<sup>9-10</sup> และที่ไม่ เกี่ยวข้องกับอวัยวะสืบพันธุ์ (nongenital) เช่น oral cavity, oropharynx ซึ่งส่วนใหญ่มักเป็นการติดเชื้อ ในบริเวณที่เป็น cutaneous หรือ mucosa epithelial surface<sup>11-12</sup> อุบัติการณ์ของการติดเชื้อ HPV ในมะเร็ง ของ vulva และ vagina พบประมาณร้อยละ 40.1 และ 65.5 ตามลำดับ ส่วนมะเร็งที่ anus และ penis พบการติดเชื้อ HPV ร่วมด้วยประมาณร้อยละ 47.9 และ 78.3 ตามลำดับ สำหรับการเกิดมะเร็งในอวัยวะ ส่วนอื่น เช่น oral cavity, oropharynx พบการติดเชื้อ HPV ประมาณร้อยละ 20-40 เท่านั้น<sup>9,13</sup>

### ไวรัสฮิวแมนแพพพิวโลมา (Human papillo- mavirus)

Human papillomavirus (HPV) เป็นไวรัส ชนิดหนึ่งที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด pre-malignant และ malignant lesion สามารถเห็นยวนำให้ เซลล์เกิดความผิดปกติจนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะในเซลล์ปากมดลูก ซึ่งอุบัติการณ์การเกิดมะเร็ง และความชุกของการติดเชื้อหรือชนิดของ HPV ใน

แต่ละพื้นที่มีความแตกต่างกันขึ้นกับปัจจัยต่างๆ แต่ ปัจจัยหลัก คือ พฤติกรรมการมีเพศสัมพันธ์ของ ประชากร การวางแผนดำเนินการคัดกรองมะเร็ง ระยะเริ่มแรก และพฤติกรรมการดำรงชีวิตของ ประชากรในพื้นที่ต่างๆ เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ หรือการสูบบุหรี่ เป็นต้น<sup>10</sup>

HPVs เป็นไวรัสที่มีขนาดเล็ก มีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 55 นาโนเมตร จัดอยู่ในกลุ่มของ Papovaviridae family มีสายพันธุกรรมหรือ DNA เป็นสายคู่ที่มีลักษณะเป็นวงกลม (circular double-stranded) มีขนาดของ genome ประมาณ 7500-8000 คู่เบส ลักษณะของไวรัสมีรูปทรงแบบ icosahedral ที่ไม่มีเปลือกหุ้ม (non-enveloped)<sup>10,14</sup> สำหรับ โครงสร้างของไวรัสประกอบด้วยโปรตีนที่สำคัญ 2 กลุ่มใหญ่ คือ early proteins เป็นโปรตีนที่ถูก สังเคราะห์ในช่วงแรกของวงจรชีวิตของไวรัส สามารถ แบ่งเป็น 6 ชนิดได้แก่ E1, E2, E4, E5, E6 และ E7 โปรตีนในกลุ่มนี้มีหน้าที่เกี่ยวกับ DNA replication (E1, E2), RNA transcription (E2) และ cell transformation (E5, E6 และ E7) ส่วนโปรตีนในกลุ่มที่สองเป็น late proteins คือมีการสังเคราะห์ในช่วงหลังของวงจร ชีวิตของไวรัสประกอบด้วย 2 ชนิดคือ L1 และ L2 มีหน้าที่สร้างโปรตีนห่อหุ้มไวรัสที่เรียกว่า capsid ซึ่ง L1 จะเป็นโปรตีนหลัก (major capsid) และมีความ สำคัญต่อการนำไปใช้จำแนกสายพันธุ์ของไวรัส (genotype) รวมทั้งใช้สำหรับการวินิจฉัยโรคในด้าน ระบบภูมิคุ้มกันและการพัฒนาวัคซีน ในขณะที่ L2 เป็นโปรตีนรอง (minor capsid)<sup>6, 11</sup> และ E6, E7 เป็น โปรตีนที่มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดมะเร็ง (onco- genic protein)<sup>6, 11</sup> โดยจะเข้าไปรบกวนการทำงานของ tumor suppressor genes 2 ชนิดคือ p53 และ pRb ส่งผลให้การทำงานของสารพันธุกรรมทั้งสองเปลี่ยนแปลง ไป ในปัจจุบันสามารถจำแนกสายพันธุ์ของ HPV มากกว่า 100 สายพันธุ์ จากความแตกต่างของลำดับเบสใน

สายพันธุ์กรรม (DNA) ซึ่งในจำนวนนี้จะมีสายพันธุ์ที่มักพบในเซลล์ที่มีการติดเชื้อไวรัส โดยเฉพาะการติดเชื้อจากการมีเพศสัมพันธ์ ประมาณ 30-40 สายพันธุ์ และสามารถแบ่งกลุ่มตามความรุนแรงของการติดเชื้อหรือการเกิดโรคได้ 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงหรือ high risk group (HR) ซึ่งบางการศึกษาเรียกไวรัสในกลุ่มนี้ว่าเป็น oncogenic HPV และกลุ่มที่สองเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงน้อย หรือ low risk group (LR) สำหรับกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงจะมีชนิดของไวรัสประมาณ 15 สายพันธุ์ ได้แก่ HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68, -73 และ -82 โดย HPV กลุ่มนี้มักพบในเซลล์ที่มีความผิดปกติจนถึงเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะ HPV-16 และ -18 ที่มีลักษณะของ oncogenic type สูงกว่าสายพันธุ์อื่นและมักตรวจพบในเซลล์ที่เป็น high grade cervical epithelial lesion (HSIL) และ invasive cervical cancer<sup>6,15-17</sup>

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าร้อยละ 70 ของผู้ที่ติดเชื้อ HPV พบการติดเชื้อของ HPV-16 และ -18 และร้อยละ 20 เป็นการติดเชื้อสายพันธุ์ -31, -33, -35, -45, -52 และ -58,<sup>9,8-19</sup> ทั้งนี้ในบางการศึกษายังมิได้ระบุชัดเจนสำหรับ HPV-26, -73 และ -82 ว่าจะกำหนดอยู่ในกลุ่มของความเสียหายสูง (possibly oncogenic) หรือไม่<sup>17,20-21</sup> ทั้งนี้ความชุกหรืออุบัติการณ์ของการติดเชื้อ HPV แต่ละสายพันธุ์แตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ ยกเว้นสายพันธุ์ 16 พบอุบัติการณ์สูงสุดในทุกพื้นที่<sup>17, 22</sup> ส่วนกลุ่มที่มีความเสี่ยงน้อย เช่น HPV-6 และ -11 มักตรวจพบในหูดเนื้ออ่อนหรือเซลล์ที่ผิดปกติแบบไม่รุนแรง เช่น genital warts, benign cervical lesion และ low grade epithelial lesion (LSIL) เป็นต้น<sup>6,11</sup> อย่างไรก็ตามผู้ที่พบการติดเชื้อ HPV ส่วนใหญ่จะไม่แสดงอาการและระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายสามารถสร้างแอนติบอดีเพื่อกำจัดเชื้อไวรัส พันฟูเซลล์และกลับเข้าสู่

สภาวะปกติภายใน 12-18 เดือน ซึ่งภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นมาอันเนื่องมาจากการติดเชื้อตามธรรมชาติมิใช่การฉีดวัคซีนจะมีความเข้มข้นค่อนข้างต่ำและเป็นการสร้างภูมิคุ้มกันเฉพาะสายพันธุ์ที่มีการติดเชื้อในระยะเวลาสั้นเท่านั้น สำหรับบางรายที่เซลล์ไม่สามารถฟื้นฟูหรือซ่อมแซมได้และก่อให้เกิดความผิดปกติเพิ่มมากขึ้นนั้น สามารถพัฒนาจนเกิดเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุดมักจะใช้ระยะเวลาประมาณ 10-15 ปี<sup>6,15,18,23</sup> และมากกว่าร้อยละ 80 ของสตรีทั้งหมดพบการติดเชื้อ HPV (genital HPV infection) ในช่วงระยะเวลาใดเวลาหนึ่งของช่วงชีวิต ในสตรีบางรายอาจมีโอกาสดูดเชื้อซ้ำได้ และบางรายอาจพบการติดเชื้อคนละสายพันธุ์กับการติดเชื้อในครั้งแรก นอกจากนี้ยังพบว่า ประมาณร้อยละ 1 เท่านั้นของสตรีที่ติดเชื้อ HPV ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงที่สามารถพัฒนาให้เกิดความผิดปกติของเซลล์จนเกิดเป็นเซลล์มะเร็ง<sup>24-25</sup>

## การตรวจหา HPV เพื่อการวินิจฉัยและติดตามผล

ในปัจจุบัน HPV ยังไม่สามารถเพาะเลี้ยงในระดับห้องปฏิบัติการ (*in vitro*) และวิธีการตรวจสอบเพื่อพิสูจน์พันธุกรรมของไวรัสจำเป็นต้องอาศัยองค์ความรู้ทางด้านไวรัสวิทยาและชีววิทยาโมเลกุล (molecular method) เป็นหลัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจหา viral genome ในตัวอย่างของเซลล์ปากมดลูกที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อชนิดนี้มากที่สุด<sup>23</sup> ซึ่งการติดเชื้อในผู้ที่มีความผิดปกติของเซลล์หรือผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก อาจพบการติดเชื้อของ HPV เพียงชนิดเดียว (single type) หรือหลายชนิดร่วมกัน (multiple types) ดังนั้นวิธีการตรวจหาหรือการจำแนกสายพันธุ์ของ HPV ต้องออกแบบให้เหมาะสมกับวัตถุประสงค์ของการศึกษา และสิ่งสำคัญที่สุดที่ต้องพิจารณาคือความไว (sensitivity) และความ

จำเพาะ (specificity) ที่สูงสามารถตรวจ HPV ได้เป็นอย่างดี โดยการตรวจหา HPV นั้นสามารถบ่งชี้ถึงกลุ่มหรือชนิดของ HPV ส่งผลให้ผู้ทดสอบสามารถประเมินความรุนแรงของ HPV ที่ตรวจพบ และสามารถวางแผนดำเนินการติดตามการติดเชื้อ การเฝ้าระวังรวมทั้งการป้องกันและรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อนั้น<sup>23</sup> ในปัจจุบันการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก จะนิยมตรวจหาความผิดปกติของเซลล์ โดยดำเนินการตรวจสอบด้วยวิธีการตรวจทางเซลล์วิทยา (cervical cytology) ร่วมกับ Pap smear เพื่อตรวจหา HPV และเป็นการเพิ่มความแม่นยำในการทดสอบ เนื่องจากการตรวจเฉพาะทางเซลล์วิทยาเพียงอย่างเดียวอาจมีข้อผิดพลาดจากการอ่านผลคร่าวๆจำนวนมาก การเตรียมสไลด์ รวมทั้งข้อจำกัดของบุคลากรทางเซลล์วิทยาที่มีความชำนาญในการอ่านผล จากข้อมูลทางระบาดวิทยาโมเลกุลและชีววิทยาโมเลกุล พบว่าการตรวจหาการติดเชื้อ HPV โดยเฉพาะชนิดที่อยู่ในกลุ่มที่มีเสียงสูงในระยะเริ่มแรกของการติดเชื้อ ก่อนที่เซลล์จะมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่ผิดปกติหรือเซลล์มะเร็งในที่สุดสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งได้<sup>20</sup>

จากการศึกษาวิจัยจำนวนมากเกี่ยวกับการทดสอบ HPV ร่วมกับการทดสอบทางเซลล์วิทยา พบว่าในสตรีที่มีผลทางเซลล์วิทยาเป็นลบ แต่มีผลของ HPV-16 หรือ -18 เป็นบวก จะมีความเสี่ยงสูงในการเหนี่ยวนำให้เซลล์ปากมดลูกเกิดความผิดปกติจนถึงระดับ pre-cancerous (CIN3+) มากกว่าสตรีที่มีผลการทดสอบทางเซลล์วิทยาเป็น LSIL<sup>20</sup> ในขณะที่เดียวกันสตรีที่มีผล HPV-16 หรือ -18 และผลทางเซลล์วิทยาเป็นลบ แต่ผลของ HPV ในสายพันธุ์อื่นๆเป็นบวก จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด CIN3+ ค่อนข้างต่ำ นอกจากนี้ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเนื่องจากการติดเชื้อ HPV ก็ยังขึ้นกับการได้รับปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย เช่น ระยะเวลาในการติดเชื้อ ชนิดและความรุนแรงของการ

ก่อโรคของ HPV โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเฝ้าระวังและติดตามการติดเชื้อในสตรีที่พบการติดเชื้อ HPV ในสายพันธุ์ที่ 16 และ 18 มักจะยืนยันผลการตรวจด้วยการส่องกล้อง (colposcopy) หรือใช้การติดตามผลด้วยการนัดตรวจซ้ำทุกๆ 6-12 เดือน แต่สำหรับในสายพันธุ์อื่นอาจติดตามผลด้วยการตรวจซ้ำภายในระยะเวลา 1-2 ปี ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับการวินิจฉัยของแพทย์<sup>20</sup>

### วิธีการตรวจหา HPV (HPV testing methods)

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาวิธีการตรวจและจำแนกสายพันธุ์ของ HPV จำนวนมากทั้งที่เป็นวิธีการทดสอบในห้องปฏิบัติการ (in-house) และชุดทดสอบที่สามารถพัฒนาเพื่อการค้า (commercial) โดยวิธีการทดสอบทั้งสองแบบจะมีหลักพื้นฐานของวิธีการตรวจที่ใกล้เคียงกันและสามารถแบ่งเป็นกลุ่มตามลักษณะหรือหลักพื้นฐานของวิธีการตรวจหา HPV ในระดับชีววิทยาโมเลกุลประมาณ 2-4 กลุ่ม ซึ่งวิธีการตรวจหา HPV ในปัจจุบันมีดังนี้<sup>6, 23</sup>

1. Direct probe assay เป็นวิธีการตรวจหา HPV โดยการใช้ probe ที่มีความจำเพาะสูงต่อการตรวจจับสาย HPV DNA โดยตรง มักเป็นการทดสอบในระดับห้องปฏิบัติการเป็นส่วนใหญ่ โดยเฉพาะในงานวิจัย การตรวจโดยอาศัยหลักการนี้มีหลายวิธี เช่น *in-situ* hybridization, dot blot แต่วิธีการตรวจที่เป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ของการทดสอบโดยอาศัยหลักการนี้คือ southern blot hybridization ซึ่งเป็นการตรวจหา HPV genome ที่มีความแม่นยำสูงและสามารถจำแนกสายพันธุ์ของ HPV ได้ แต่อย่างไรก็ตามวิธีการทดสอบนี้ก็ยังมีข้อจำกัด คือ ไม่เหมาะกับงานที่มีกลุ่มตัวอย่างจำนวนมาก (large scale) เช่น การคัดกรองมะเร็งในระยะเริ่มแรก เป็นต้น เนื่องจากต้องใช้ปริมาณของตัวอย่างในการทดสอบแต่ละครั้งค่อนข้างสูง (ประมาณ 510 นาโนกรัม) ใช้

ระยะเวลาในการทดสอบค่อนข้างนาน และสารเคมีที่ใช้ในการตรวจเป็นสารเคมีในกลุ่มของ radioactive และที่สำคัญตัวอย่างที่นำมาตรวจต้องผ่านการสกัดให้อยู่ในรูปของ DNA ก่อนทุกครั้ง<sup>23, 26-27</sup>

2. Signal amplification assay เป็นวิธีการเพิ่มสัญญาณการตรวจจับ (signal amplification) ซึ่งค่อนข้างเป็นที่นิยม ในปัจจุบันสามารถตรวจหาการติดเชื้อของ HPV จากตัวอย่างที่นำมาตรวจได้ทั้งในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) และกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk) โดยเฉพาะการตรวจในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ใช้ระยะเวลาในการตรวจไม่นาน ประมาณ 6-7 ชั่วโมง ในบางการตรวจอาจใช้เวลาน้อยกว่า 3 ชั่วโมง และสามารถตรวจหา HPV ได้จากตัวอย่างที่เป็น cervical scrape cells โดยไม่จำเป็นต้องสกัด DNA ก่อนและสามารถตรวจพบได้คราวละจำนวนมาก ในปัจจุบันวิธีการตรวจหา HPV ด้วยวิธีนี้สามารถพัฒนาจนถึงระดับเพื่อการค้า โดยจะเป็นการตรวจแบบทั้งแบบอัตโนมัติหรือกึ่งอัตโนมัติ แต่ข้อจำกัดของการตรวจแบบนี้คือผลการตรวจจะรายงานเป็นกลุ่มของ HPV เช่น กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง แต่ไม่สามารถระบุสายพันธุ์ของ HPV ได้ หรืออาจจะระบุได้เฉพาะ HPV-16 หรือ -18 เท่านั้น นอกจากนี้ราคาในการตรวจแต่ละตัวอย่างค่อนข้างสูง และจำเป็นต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางในการอ่านผล สำหรับตัวอย่างของวิธีการตรวจโดยอาศัยหลักการนี้ และได้พัฒนารูปแบบจนเหมาะกับการค้าแล้วได้แก่ Hybrid capture II, CerviataTM เป็นต้น<sup>23</sup>

3. Target amplification assay เป็นการตรวจหา HPV ด้วยอาศัยหลักการเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรม (DNA) ของไวรัสด้วยกระบวนการ polymerase chain reaction (PCR) ก่อนดำเนินการตรวจสอบ ซึ่งในการตรวจของแต่ละห้องปฏิบัติการจะใช้สายพันธุ์กรรมตั้งต้น (primer) ในการสังเคราะห์

หรือเพิ่มสารพันธุกรรมแตกต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความเหมาะสมต่องานหรือวิธีที่ดำเนินการตรวจสอบสายพันธุ์ของ HPV ในขั้นตอนต่อไป สำหรับกลุ่มของ primer ที่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบันได้แก่ GP5+/6+, MY09/11, SPF-10 และ PGMY โดยสายพันธุ์กรรมที่สังเคราะห์ในแต่ละ primer จะมีความยาวที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามตำแหน่งของลำดับเบสที่นำมาใช้เป็น primer นี้เป็นลำดับเบสที่อยู่บน L1 ของไวรัสเหมือนกัน แต่แตกต่างกันที่ตำแหน่งของลำดับเบสและความยาวของสายพันธุ์กรรมที่สังเคราะห์ได้ สำหรับการทดสอบที่อาศัยหลักการตรวจหา HPV โดยวิธีนี้มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ค่อนข้างสูง แต่ความไวและความจำเพาะในการตรวจที่ได้ในแต่ละห้องปฏิบัติการค่อนข้างมีความหลากหลาย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ primer ที่นำมาใช้ในการตรวจดังที่กล่าวมาข้างต้น รวมทั้งวิธีการดำเนินการทดลอง ซึ่งส่วนใหญ่จะใช้ระยะเวลาในการตรวจไม่นาน สำหรับข้อจำกัดของวิธีการตรวจโดยอาศัยหลักการของ target amplification คือ ต้องอาศัยผู้ที่มีความรู้ความชำนาญในการตรวจและอ่านผล โดยเฉพาะอย่างยิ่งความรู้ทางด้านชีววิทยาโมเลกุล อาจเกิดการปนเปื้อนได้ง่ายจากสภาพแวดล้อมหรือเครื่องมือที่ไม่สะอาดเพียงพอและราคาค่อนข้างสูง นอกจากนี้ลำดับเบสของสายพันธุ์กรรมในสายพันธุ์ที่คล้ายคลึงกันมากหรือเกิด L1 deletion อาจก่อให้เกิดความผิดพลาดในการอ่านผลได้<sup>23</sup> และตัวอย่างที่นำมาตรวจจะต้องผ่านการสกัดให้อยู่ในรูปของ DNA ก่อนทุกครั้ง ดังนั้นโดยส่วนใหญ่การตรวจหา HPV ด้วยวิธีนี้มักทดสอบในห้องปฏิบัติการทางด้านการวิจัยเป็นส่วนใหญ่ เช่นเดียวกับการตรวจด้วยอาศัยหลักการของ signal amplification ซึ่งตัวอย่างของการตรวจหา HPV ด้วยหลักการนี้ ได้แก่ HPV L1 consensus and type-specific PCR, real-time generic and type-specific PCR เป็นต้น<sup>23, 28-30</sup>

4. Target amplification couple with hybridization-based assay เป็นการพัฒนาหลักการตรวจหา HPV จากการตรวจด้วยหลักการของ target amplification assay ด้วยการเพิ่มขึ้นตอนของ hybridization ซึ่งช่วยเพิ่มความจำเพาะในการจำแนกสายพันธุ์ของ HPV (specific type) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในตัวอย่างที่มีการติดเชื้อของ HPV หลายชนิดพร้อมกัน (multiple types) ด้วย probe ที่มีความจำเพาะกับ HPV ในแต่ละสายพันธุ์ ซึ่งมีความไวและความจำเพาะในการตรวจหา HPV ค่อนข้างสูง และมีความสำคัญอย่างยิ่งในการตรวจวิเคราะห์ทางคลินิก โดย primer ที่ใช้ในการตรวจนี้มีความหลากหลายมากขึ้น อาจเป็นสายพันธุ์กรรมที่อยู่ตรงตำแหน่งของ L1 หรือ E6/E7 ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น oncogenic genes ซึ่งเป็นสารพันธุกรรมที่สำคัญของไวรัสในการเหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็ง ในการตรวจหา HPV โดยอาศัยหลักการนี้ใช้ระยะเวลาในการตรวจตั้งแต่ 2 ชั่วโมง - 2 วัน และตัวอย่างที่นำมาทดสอบสามารถทดสอบได้ทั้งในตัวอย่างที่เป็น cervical scrape cells หรือต้องผ่านการสกัดในรูปของ DNA ก่อน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขั้นตอนและวิธีการดำเนินการทดสอบ สำหรับข้อจำกัดของการตรวจสอบคล้ายคลึงกับการตรวจโดยอาศัยหลักการอื่นดังกล่าวมาแล้ว คือ ค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง และต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญ หรือผู้ที่ได้รับการฝึกฝนในการทดสอบเป็นผู้วิเคราะห์และอ่านผล ในปัจจุบันมีวิธีการตรวจหา HPV โดยอาศัยหลักการนี้ทั้งในแบบที่เป็นการทดสอบในห้องปฏิบัติการ (in-house) เช่น PGMY-RLB assay หรือ พัฒนาจนเป็นชุดตรวจสอบทางการค้า (commercial kit) เช่น INNO-LIPA HPV genotyping, linear array, DNA chip เป็นต้น<sup>6,23</sup>

สำหรับการศึกษาบางแห่งอาจแบ่งกลุ่มของการตรวจหา HPV ตามหลักการใหญ่ๆ เพียง 2 กลุ่มเท่านั้น คือ signal amplification และ target amplification<sup>6</sup> ในปัจจุบันยังมีการพัฒนาวิธีการตรวจหา

HPV เพิ่มมากขึ้น โดยการใช้เทคนิค luminex bead-based matrix (liquid bead microarray; LBMA) เพื่อลดปริมาณของตัวอย่างที่ต้องการตรวจหา HPV และราคาของการทดสอบในแต่ละครั้ง ในขณะที่ความไวและความจำเพาะของการตรวจวิเคราะห์ค่อนข้างสูง อย่างไรก็ตามวิธีการตรวจสอบนี้ยังคงต้องอาศัยการพัฒนาและการทดสอบเพื่อประเมินความเหมาะสมในการนำมาใช้ทางคลินิกต่อไปในอนาคต<sup>23,31</sup>

### ประโยชน์และข้อจำกัดของการตรวจหา HPV

จากวัตถุประสงค์หลักของการตรวจหา HPV DNA คือ เป็นเครื่องมือหรือวิธีที่นำมาใช้ในการคัดกรองสตรีที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกหรือใช้ในการเฝ้าติดตามสตรีที่มีความผิดปกติของปากมดลูก และยังใช้ในการเฝ้าระวังและติดตามการนำวัคซีนมาใช้ ซึ่งอาจต้องมีการพัฒนาและปรับปรุงเพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในกลุ่มประชากรกลุ่มใหญ่ (large scale) ต่อไป และการตรวจหา HPV ก็ยังมีข้อจำกัดจำนวนมาก กล่าวคือ ราคา/ค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง ใช้ระยะเวลาในการทดสอบนาน และจำเป็นต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางในการตรวจวิเคราะห์และอ่านผล นอกจากนี้วิธีการเก็บตัวอย่าง การขนส่ง วิธีดำเนินการทดสอบในห้องปฏิบัติการก็มีความสำคัญต่อการตรวจหา HPV ทั้งสิ้น ซึ่งการพัฒนากระบวนการตรวจวิเคราะห์ต่างๆ ยังต้องมีการพัฒนาต่อไป แม้ว่าการตรวจหา HPV-16 หรือ -18 มีความสำคัญ เนื่องจากพบอุบัติการณ์การติดเชื้อค่อนข้างสูง แต่การตรวจหาสายพันธุ์อื่นๆ ก็มีความสำคัญเช่นกัน เพื่อเฝ้าระวังการติดเชื้อสายพันธุ์ใหม่ที่อาจพัฒนาความรุนแรงของโรค โดยเฉพาะการตรวจที่สามารถระบุได้ทั้งการติดเชื้อ HPV ของกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงและกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ และการตรวจหาสายพันธุ์ของ HPV ในสตรีที่มีผล HPV เป็นบวก เพื่อ

เฝ้าระวังและติดตามการติดเชื้อแบบ persistent oncogenic HPV ที่อาจก่อให้เกิดมะเร็ง ได้และยังสามารถจะบ่งบอกถึงอุบัติการณ์การติดเชื้อ HPV ในสตรีในอนาคตต่อไป<sup>23</sup> นอกจากนี้การจำแนกสายพันธุ์ของ HPV มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการศึกษาวิจัยทางด้านการพัฒนาวัคซีนและการเฝ้าระวังการติดเชื้อ แต่ยังไม่เหมาะกับการตรวจหา HPV ในกลุ่มประชากรที่มีขนาดใหญ่ สำหรับวิธีที่เหมาะสมที่สุดของการตรวจหา HPV ยังไม่สามารถสรุปได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์และความพร้อมของแต่ละห้องปฏิบัติการ และสิ่งที่สำคัญที่สุดของการตรวจหา HPV เพื่อนำไปเป็นข้อมูลทางด้านการพัฒนาและเฝ้าระวังการใช้วัคซีน คือความไวและความจำเพาะสูงของการตรวจวิเคราะห์ เนื่องจากผลการตรวจหาและจำแนกสายพันธุ์ของ HPV ที่ผิดพลาดจะส่งผลให้การผลิตหรือพัฒนาวัคซีนผิดพลาดไปด้วย

## สรุป

ในปัจจุบันการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก รวมทั้งการคัดกรองมะเร็งชนิดอื่นที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HPV ได้มีการพัฒนามากขึ้น โดยมีการตรวจร่วมกันระหว่างทางเซลล์วิทยาและผลจากการตรวจหาการติดเชื้อ HPV เพื่อเพิ่มความแม่นยำและความถูกต้องในการอ่านและวิเคราะห์ผล ซึ่งการตรวจหา HPV มีความสำคัญต่อการเฝ้าระวังหรือป้องกันการติดเชื้อในประชากรและในอนาคต และอาจมีการพัฒนาการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกจากแบบ cytology-based screening เป็น HPV-based screening ในการตรวจสอบสายพันธุ์ของ HPV จะมีประโยชน์ต่อการติดตามการติดเชื้อในสตรีที่มีผลการตรวจ HPV-positive ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง และเพื่อใช้ในการวางแผนดำเนินการรักษาทางคลินิกที่เหมาะสมต่อไป<sup>20</sup> ดังนั้นการตรวจหา HPV จึงมีความ

สำคัญในการใช้เป็นเครื่องมือสำหรับการพยากรณ์หรือคาดการณ์ เพื่อการดำเนินการวางแผนเพื่อลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรค ถึงแม้ว่าในปัจจุบันการตรวจหาและจำแนกสายพันธุ์ของ HPV ยังต้องการพัฒนาอย่างต่อเนื่องและยังไม่สามารถสรุปวิธีการทดสอบที่เหมาะสมที่สุด แต่ก็มีมีการนำวิธีการทดสอบ HPV ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk group) หรือ oncogenic HPV มาใช้ในการทดสอบทางด้านคลินิกเพิ่มมากขึ้น เพื่อเพิ่มความแม่นยำของการทดสอบ<sup>20</sup> และใช้เป็นเครื่องมือในการเฝ้าระวังการติดเชื้อ การพัฒนาวัคซีน ซึ่งจะช่วยเพิ่มคุณภาพของการวิเคราะห์และประเมินวิธีการทดสอบที่เหมาะสมต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Parkin DM, Bray F, Ferley J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2002;55:74-108.
2. Khuhaprema T, Srivatanakul P, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, editors. *Cancer in Thailand Vol V, 2001-2003*. Bangkok; 2010.
3. การสาธารณสุขไทยปี พ.ศ. 2544-2547 สำนักนโยบายและแผน กระทรวงสาธารณสุข.
4. Surh YJ. Cancer chemopreventive with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003;3:768-80.
5. GLOBALCAN 2008. Available at: <http://globalcan.iarc.fr/factsheets.asp>. Accessed March 1, 2011.
6. World Health Organization. *Human papillomavirus laboratory manual*. 1<sup>st</sup> ed. HPV Laboratory Network WHO:Switzerland, 2010. p. 1-6.
7. ภาพันธ์ กษมศานต์. Overcoming the Obstacles of Cervical Cancer. *เมดิคอลไทม์*; ธันวาคม 2551 หน้า 1-5.
8. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
9. Ramet J, van Esso D, Meszner Z. Position paper-- HPV and the primary prevention of cancer; improving vaccine uptake by paediatricians. *Eur J Pediatr* 2011;170:309-21.

10. International Agency for Research on Cancer Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human; Human papillomavirus. Lyon, France: IARC 1995;64:35-222.
11. zur Hausen H. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-50.
12. Gillison ML, Shah KV. Chapter 9: Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:57-65.
13. GLOBALCAN 2002. Available at: <http://globalcan.iarc.fr/factsheets.asp>. Accessed March 1, 2011
14. HPV virus. Available at: <http://www.savewomenlife.com/articles.php>. Access April 21, 2011.
15. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol oncol* 2008;109:S15-21.
16. Gravitt PE, van Doorn LJ, Quint W, Schiffman M, Hildesheim A, Glass AG, et al. Human papillomavirus (HPV) Genotyping Using Paired Exfoliated Cervicovaginal Cells and Paraffin-Embedded Tissues to Highlight Difficulties in Attributing HPV Types to Specific Lesions. *J Clin Microbiol* 2007;45:3245-50.
17. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjos S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
18. Eklund C, Zhou T, Dillner J. Global proficiency study of human papillomavirus genotyping. *J Clin Microbiol* 2010;48:4147-55.
19. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621-32.
20. Meijer CJ, Snijders PJ, Castle PE. Rapid communication clinical utility of HPV genotyping. *Gynecol Oncol* 2006;103:12-17.
21. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 2005;6:204.
22. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366:991-8.
23. Bharti AC, Shukla S, Mahata S, Hedou S, Das BC. Human papillomavirus and control of cervical cancer in India. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2010;5:329-46.
24. Tjalma WA, Van Waes TR, Van den Eeden LE, Bogers JJ. Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19:469-83.
25. Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, Kawamura N, Inoue T, Yamamoto K. Relationship between HPV typing and abnormality of G1 cell cycle regulators in cervical neoplasm. *Gynecol Oncol* 2003;91:476-85.
26. Das BC, Sharma JK, Gopalkrishna V, Das DK, Singh V, Gissmann L, et al. A high frequency of human papillomavirus DNA sequences in cervical carcinomas of Indian women as revealed by Southern blot hybridization and polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1992;36:239-45.
27. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:3812-5.
28. Hubbard RA. Human papillomavirus testing methods. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:940-5.
29. Perrons C, Kleter B, Jelley R, Jalal H, Quint W, Tedder R. Detection and genotyping of human papillomavirus DNA by SPF10 and MY09/11 primers in cervical cells taken from women attending a coloscopy clinic. *J Med Virol* 2002;67:246-52.
30. Coutlée F, Gravitt P, Kornegay J, Hankins C, Richardson H, Lapointe N, et al. Use of PGM1 primers in L1 consensus PCR improves detection of human papillomavirus DNA in genital samples. *J Clin Microbiol* 2002;40:902-7.
31. Feng Q, Chene S, Winer RL, Balasubramanian A, Lee SK, Hawes SE, et al. Development and evaluation of a liquid bead microarray assay for genotyping genital human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 2009;47:547-53.

## คำแนะนำการส่งต้นฉบับ

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการหรือเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็งเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารนี้ สำหรับบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือว่าเป็นลิขสิทธิ์ของวารสารโรคมะเร็ง และเป็นผลงานวิชาการหรือวิจัยของคณะผู้เขียนไม่ใช่ความคิดเห็นของบรรณาธิการหรือผู้จัดทำขอให้ผู้นิพนธ์ส่งต้นฉบับที่จัดเตรียมถูกต้องตามคำแนะนำในเอกสารนี้มายังบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 หรือทาง E-mail: nci\_journal@hotmail.com

### ประเภทของบทความ

#### นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

ควรเขียนลำดับเป็นข้อๆ ได้แก่ บทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำสั้นๆ (เหตุผลที่ทำการศึกษานี้ รวมทั้งวัตถุประสงค์) วัสดุและวิธีการ ผลการศึกษา วิจารณ์ สรุป กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง

#### รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษ และภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

#### บทความทางวิชาการหรือบทพินิจวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ รวบรวมสิ่งตรวจพบใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

### การเตรียมต้นฉบับ

- บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ที่ใด
- บทความที่พิมพ์รับทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยควรหลีกเลี่ยงคำภาษาอังกฤษ ยกเว้นในกรณีจำเป็นเท่านั้น พยายามไม่ใช่คำย่อ นอกจากคำที่ยอมรับกันโดยทั่วไป
- บทคัดย่อ ให้ย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษไม่ว่าเนื้อเรื่องจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ และมีคำสำคัญ (Key words) ด้วย
- ชื่อเรื่องและชื่อผู้เขียน ต้องมีทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ พร้อมด้วยสถานที่ทำงาน (ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ) และระบุผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ (corresponding author)
- ต้นฉบับต้องพิมพ์อย่างชัดเจนมีระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่อง พิมพ์หน้าเดียวในกระดาษ A4 โดยพิมพ์ห่างจากขอบทุกด้าน 1 นิ้ว โดยตลอด และ ใส่เลขหน้าทางมุมขวาด้านบน
- ภาพประกอบ ถ้าเป็นภาพใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสเตอร์ ผิวน้ำเรียบเป็นมัน หรือพิมพ์จากคอมพิวเตอร์โดยใช้เครื่องพิมพ์เลเซอร์ ให้ใหญ่กว่าขนาดที่จะตีพิมพ์เพื่อให้ได้ภาพชัดเจน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น
- ตาราง พิมพ์แยกต่างหากโดยมีหัวข้อ (title) และเชิงอรรถ (foot note) พร้อมทั้งอธิบายตัวย่อในตารางตลอดจนบอกนัยสำคัญทางสถิติอย่างครบถ้วน

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ ให้กำกับกับการอ้างอิงด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างอิงหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงจะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

## การเขียนเอกสารอ้างอิง

### 8.1 จากวารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยชื่อผู้แต่ง (ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคน แต่ถ้ามี 7 คนขึ้นไป ให้ใส่เพียง 6 ชื่อแรก แล้วเติม et al.) ชื่อเต็มของบทความ ชื่อย่อวารสาร (ใช้ตาม Index Medicus) ปีที่พิมพ์; ปีที่:หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

วารสารภาษาไทย ให้เขียนแบบเดียวกับภาษาอังกฤษ เว้นแต่ชื่อผู้เขียนใช้ชื่อเต็มโดยใส่ชื่อตัวก่อนแล้วตามด้วยนามสกุลและใช้ปี พ.ศ.

#### ตัวอย่าง

1. Chariyalertsak S, Sirikulchayanonta V, Mayer D, Kopp-Schneider A, Fuerstenberger G, Marks F, et al. Aberrant cyclooxygenase isozyme expression in human intrahepatic cholangiocarcinoma. Gut 2001;48:80-6.

2. สุพันธ์ จริยาเลิศศักดิ์, พงษ์กิตติ วิจิตรภกร, สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์. Proliferating Cell Nuclear Antigen ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: บทบาทในการพยากรณ์โรค.วารสารโรคมะเร็ง 2542;25:1-6.

### 8.2 จากหนังสือและโมโนกราฟอย่างอื่น

8.2.1 ผู้นิพนธ์เป็นบุคคล ตัวอย่างเช่น

Getzen TE. Health economics: fundamental of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

8.2.2 บรรณาธิการ ผู้รวบรวม ประพันธ์ที่เป็นผู้นิพนธ์ ตัวอย่างเช่น

Millares M, editor. Applied drug information: strategies for information management. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc.; 1998.

8.2.3 บทหนึ่งในหนังสือหรือตำรา ตัวอย่างเช่น

Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6<sup>th</sup> ed. Norwalk, CN:Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

8.2.4 หนังสือที่เป็นชุด (series) ตัวอย่างเช่น Bennett GL, Horuk R. Iodination of chemokines for use in receptor binding analysis. In:Horuk R, editor. Chemokine receptors. New York: Academic Press; 1997. p. 134-48. (Methods in enzymology; vol 288).

หมายเหตุ : Chemokine receptors = ชื่อหนังสือ  
Methods in enzymology = ชื่อหัวข้อเรื่อง  
ของ series

8.2.5 หนังสือ proceeding ของการประชุม ตัวอย่างเช่น

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10<sup>th</sup> International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

8.2.6 เอกสารหรือแหล่งข้อมูลอื่น  
เรื่องจาก หนังสือพิมพ์ ตัวอย่างเช่น Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution : study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A: 3 (col.5).

เรื่องจากวารสารใน internet ตัวอย่างเช่น Laporte RE, Marler E, Akazawa S, Sauer F. The death of biomedical journals. BMJ [serial online]. 1995;310:1387-90. Available from: <http://www.bmj.com/bmj/archive/6991ed2.html>. Accessed September 26, 1996.

เรื่องจาก web site ตัวอย่างเช่น Health on the net foundation. Health on the net foundation code of conduct (HONcode) for medical and health web sites. Available at : <http://www.hon.ch/conduct.html>. Accessed June 30, 1998.

## หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณา ในวารสารโรคมะเร็ง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....ตำแหน่ง.....

ในนามของ.....เลขที่.....ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

มีความประสงค์ลงโฆษณาในวารสารโรคมะเร็ง

- |                          |           |                         |            |
|--------------------------|-----------|-------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 1 | เดือน มกราคม - มีนาคม   | ปีที่..... |
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 2 | เดือน เมษายน - มิถุนายน | ปีที่..... |
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 3 | เดือน กรกฎาคม - กันยายน | ปีที่..... |
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 4 | เดือน ตุลาคม - ธันวาคม  | ปีที่..... |

รวม.....ฉบับ

โดยลงโฆษณาในลักษณะ

- |                          |                                     |  |
|--------------------------|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์เนื้อใน 1/2 หน้า               | อัตรา 5,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)  |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์เนื้อในเต็มหน้า                | อัตรา 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านใน 1/2 หน้า          | อัตรา 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านในเต็มหน้า           | อัตรา 20,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านนอกเต็มหน้า          | อัตรา 35,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | ใบแทรก                              | อัตรา 6,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)  |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์สี จ่ายค่าเพลทและค่าพิมพ์เพิ่ม | 10,000 บาท                             |

รวมเป็นเงินทั้งสิ้นจำนวน.....บาท

ตัวอักษร (.....) บาท

ลงนาม.....ผู้สั่งโฆษณา

(.....)

### หมายเหตุ

ถ้าลงโฆษณาทั้งปี (4 ฉบับ) จะลดค่าโฆษณาให้ 10 %

ส่งอาร์ตเวิร์ค / ข้อความโฆษณาทาง E-mail : nci\_journal@hotmail.com

การชำระค่าโฆษณา ให้เขียนเช็คส่งจ่ายในนาม "มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ"



## วารสารโรคมะเร็ง

กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิก

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารโรคมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....

ในนาม ส่วนราชการ/บริษัท/ส่วนตัว.....

ที่อยู่เลขที่.....ต.รอก/ซอย.....แขวง.....

เขต.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

E-mail.....

มีความประสงค์ลงโฆษณาในวารสารโรคมะเร็ง

ปีที่ 30 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2553) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

ปีที่ 31 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2554) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

พร้อมกันนี้ได้จัดส่งเงินจำนวน .....บาท (.....) ตัวอักษร

โดยโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบัติ

เลขที่บัญชี 026-2-27518-2 ชื่อบัญชี มูลนิธิสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

ขอแสดงความนับถือ

ลงนาม.....

(.....)

หมายเหตุ: โปรดส่งสำเนาการโอนเงินผ่านธนาคารพร้อมใบสมัครสมาชิกมายังโทรสาร 02-644-9097

หรือส่งเอกสารทางไปรษณีย์โดยนำส่ง กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6

เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400