

ปีที่ 39 ฉบับที่ 4
ตุลาคม-ธันวาคม 2562

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลแพร
- ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านม และการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน
- อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็ง

บทความวิชาการ (Review Articles)

- การแสดงออกของ 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) กับโรคมะเร็ง

Vol. 39 No. 4
October-December 2019

ISSN 0125-2038



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการ

ธีระวุฒิ คุณะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

ศุภสิพร แสงกระจ่าง

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

อารีย์ ประสิทธิ์พยงค์

กองบรรณาธิการ

ดร.นพ.สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ดร.ปัญญาวัฒน์ ลาภวงศ์วัฒนา

มหาวิทยาลัยมหิดล

ดร.วันเพ็ญ ภิญโญภาสกุล

มหาวิทยาลัยมหิดล

นพ.ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดร.ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์

มหาวิทยาลัยรังสิต

Dr.Malcolm Moore

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ดร.นพ.อรรถดิถี ศรีสุบัติ

สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์

นพ.วีระวุฒิ อิมสำราญ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

นพ.สมชาย ธนะสิทธิชัย

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

นพ.ประติรพ ปุณโณทก

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

นพ.สุพล มโนรมณ์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

นพ.อาคม ชัยวีระวัฒน์

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี

ดร.นพ.กวิญ ลีละวัฒน์

โรงพยาบาลราชวิถี

ผู้ประสานงาน

อินทอร โสทน

โทร. 0-2202-6800 ต่อ 2205

พิมพ์ที่ บริษัท โฉมิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถ.เจริญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700 โทร. 0-2424-8715 แฟกซ์. 0-2879-7082



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

Editor-in-Chief

Thiravud Khuhaprema

Assistant Editors

Suleeporn Sangrajrang

Sunanta Chariyalertsak

Aree Prasitthipayong

Editorial Board

Suwat Chariyalertsak

Chiang Mai University

Punyarat Lapvongwatana

Mahidol University

Wanpen Pinyopasakul

Mahidol University

Prasert Lertsanguansinchai

Chulalongkorn University

Tanett Pongtheerat

Rangsit University

Dr.Malcolm Moore

Khon Kaen University

Attasit Srisubat

Institute of Medical Research and Technology Assessment

Weerawut Imsamran

National Cancer Institute

Somchai Thanasitthichai

National Cancer Institute

Pratirop Poonotoke

National Cancer Institute

Suphon Manoromana

National Cancer Institute

Arkorn Chaiwerawattana

Maha Vajiralongkorn Thanyaburi Hospital

Kawin Leelawat

Rajavithi Hospital

Contact Person

Inthunon Sothon

Tel. 0-2202-6800 ext. 2205

KOSIT PRESS COMPANY LIMITED

373 Charansanitwong Rd., Bang-ow, Bangplad, Bangkok 10700 Tel. 0-2424-8715 Fax : 0-2879-7082



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



- วัตถุประสงค์** เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง และอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง
- สำนักงาน** สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2202-6800 ต่อ 2205
โทรสาร 0-2644-9097
- เว็บไซต์เผยแพร่** www.nci.go.th, www.kmnci.com/km/,
<http://thailand.digitaljournals.org/index.php/TCJ> โดยเผยแพร่ในรูปแบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ (E-journal)
- กำหนดการตีพิมพ์** กำหนดออกทุก 3 เดือน ปีละ 4 ฉบับ (มกราคม - มีนาคม, เมษายน - มิถุนายน, กรกฎาคม - กันยายน, ตุลาคม - ธันวาคม)
- การส่งต้นฉบับ** บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2202-6800 ต่อ 2205
E-mail : thaicancerj@gmail.com



สารบัญ Content

ปีที่ 39 ฉบับที่ 4

ตุลาคม-ธันวาคม 2562

หน้า

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วย
ยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลแพร์ 121
ทิพวรรณ เทียมแสน, ปรียาภรณ์ วรรณตอน, ศิริลักษณ์ ปัญโญ
- ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านม และการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
ประเภทวิตามินในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน 133
*รังษิณพดล โถทอง, โสภิตตรา สมหารวงศ์, ศุภิพร แสงกระจ่าง,
ณัฐจาพร พิชัยณรงค์, ปรรธนา สถิตวิภาวี, ศุภชัย ปิติกุลตั้ง, วิศิษฐ์ ฉวีพจน์กำจร*
- อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา
paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็ง 143
นภาพรณ ล้อฮิสระตระกูล, นภาพรณ อุดมผล, เพ็ญพร พรรณา

บทฟื้นฟูวิชาการ (Review Articles)

- การแสดงออกของ 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) กับโรคมะเร็ง 153
เทียนแสง พันธุ์ศรี, จริญญา งามขำ, กฤติกา บุญมาก
- ดัชนีผู้นิพนธ์ 162
- ดัชนีชื่อเรื่อง 166
- คำแนะนำการส่งต้นฉบับ 168

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลแพร์

ทิพวรรณ เทียมแสน¹
ศิริลักษณ์ ปัญโญ²

ปรียาภรณ์ วรรณตอน²

บทคัดย่อ

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตพบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เนื่องจากไซโครตูกถูกกดการทำงาน ทำให้แพทย์อาจต้องปรับลดขนาดยา หรือเลื่อนวงรอบการให้ยาออกไป และผู้ป่วยอาจต้องนอนโรงพยาบาลในกรณีมีอาการรุนแรง ทำให้ส่งผลด้านลบต่อการรักษา การแพร่กระจายของโรค และคุณภาพชีวิต การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจากการได้รับยาเคมีบำบัด โดยการศึกษาเชิงพรรณนาด้วยการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลแพร์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2555 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 จำนวน 220 ราย เพื่อค้นหาข้อมูลการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต ประกอบด้วยภาวะโลหิตจาง (anemia) เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) และเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) แล้ววิเคราะห์หาอุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนทั้ง 4 แบบ ผลการศึกษาพบว่า อุบัติการณ์ของภาวะ anemia พบมากที่สุด (ร้อยละ 100) ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา docetaxel และ paclitaxel สำหรับภาวะ leukopenia และ neutropenia พบมากที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel ในสัดส่วนร้อยละ 100 และร้อยละ 64.71 ตามลำดับ ภาวะแทรกซ้อนที่พบน้อยที่สุดคือ ภาวะ thrombocytopenia โดยพบเพียงร้อยละ 11.76 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel ด้านความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรพบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบความรุนแรงสูงสุดของภาวะ anemia (ระดับ 3) ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา FAC และ AC ความรุนแรงสูงสุดของภาวะ leukopenia (ระดับ 3) พบในกลุ่มที่ได้รับสูตรยา FAC และ paclitaxel ส่วนความรุนแรงสูงสุดของทั้งภาวะ neutropenia (ระดับ 4) และภาวะ thrombocytopenia (ระดับ 3) พบในกลุ่มที่ได้รับสูตรยา FAC ผลการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุกราย ควรได้รับการประเมินและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตอย่างสม่ำเสมอ (วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:121-132)

คำสำคัญ: เคมีบำบัด โลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ

¹ วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนี แพร์ ² โรงพยาบาลแพร์

Hematological Toxicity in Breast Cancer Patients undergoing Chemotherapy at Phrae Hospital

by Tipawan Tiemsan¹, Preeyaporn Wacton², Siriluk Panyo²

¹Boromarajonani College of Nursing, Phrae, ²Phrae Hospital

Abstract Hematological toxicity related to bone marrow suppression is a common treatment complication of patients undergoing chemotherapy. This may cause dose adjustment, delay treatment, or hospitalization, leading to diminished treatment efficacy, clinical status and quality of life. The objective of this descriptive retrospective study was to examine the incidence and severity of hematologic toxicity among breast-cancer patients undergoing chemotherapy. Two hundred and twenty (220) patients underwent chemotherapy at the Chemotherapy Unit, Phrae Hospital, between January 2012 and December 2016. Data collected from patients' records were reviewed for hematological toxicity, comprising anemia, leukopenia, neutropenia, and thrombocytopenia. The incidence and severity of hematological toxicity were analyzed. The findings showed that the highest incidence of anemia was observed in 100% of patients treated with docetaxel and paclitaxel protocols, with leukopenia and neutropenia of 100% and 64.71%, respectively, among patients treated with the paclitaxel protocol. The lowest incidence of thrombocytopenia was found in 11.76% of cases treated with the paclitaxel protocol. The severity of hematological toxicity varied significantly across chemotherapy regimens; the highest severity of anemia (grade 3) was observed among patients treated with the fluorouracil, doxorubicin (Adriamycin), and cyclophosphamide (FAC) and AC protocols, with grade 3 leukopenia in FAC and paclitaxel protocols; both grade 4 neutropenia and grade 3 thrombocytopenia were observed among patients treated with the FAC protocol. It is suggested that hematologic-toxicity complications should be examined regularly and cautiously for breast-cancer patients undergoing chemotherapy. (*Thai Cancer J* 2019;39:121-132)

Keywords: chemotherapy, anemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสุขภาพของผู้หญิงทั่วโลก มีรายงานการพบอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 16 ของโรคมะเร็งในผู้หญิง เช่นเดียวกับประเทศไทยที่พบโรคมะเร็งชนิดนี้สูงถึง 28.6 ต่อประชากรแสนคน และเป็นอันดับหนึ่งของโรคมะเร็งที่พบในผู้หญิง^{1,2} ปัจจุบันการรักษามะเร็งเต้านมมีความก้าวหน้าไปมาก สามารถรักษาให้หายหรือควบคุมการเติบโตของก้อนมะเร็งได้ ซึ่งวิธีการรักษาหลักที่ช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาว ประกอบด้วย การผ่าตัด รังสีรักษา และเคมีบำบัด^{3,4} โดยทีมแพทย์จะพิจารณาเลือกใช้วิธีการรักษา

จากปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ ชนิดและระยะของโรคมะเร็ง อายุ ภาวะสุขภาพ และโรคประจำตัวอื่น ๆ ของผู้ป่วย รวมทั้งพิจารณาถึงความสมดุลระหว่างผลไม่พึงประสงค์กับประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ เช่น อาจใช้วิธีการรักษาหลักร่วมกับการใช้ฮอร์โมน อิมมูน และการให้ยาต้านมะเร็งแบบมุ่งเป้า (target therapy) ร่วมด้วย เพื่อหวังผลการรักษาให้หายขาด (curative) ควบคุมขนาดก้อนมะเร็งและไม่ให้แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น หรือประคับประคองอาการผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายให้ทุกข์ทรมานน้อยที่สุดและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น⁴⁻⁶

เคมีบำบัดเป็นหนึ่งในวิธีการรักษามะเร็งเต้านม

ที่มีประสิทธิภาพที่มักใช้ควบคู่กับการผ่าตัด ทั้งรูปแบบของการให้ก่อนเพื่อช่วยลดขนาดของก้อนมะเร็งให้เล็กลงก่อนการผ่าตัด หรือให้ภายหลังจากการผ่าตัด เพื่อช่วยกำจัดเซลล์มะเร็งที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย ออกนอกเต้านมและต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง ซึ่งการผ่าตัดไม่สามารถกำจัดออกไปได้หมด โดยหวังผลให้สามารถลดจำนวนเซลล์มะเร็งลงให้ได้มากที่สุด เพื่อช่วยให้หายขาดจากโรค ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ และช่วยให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น^{7,8} อย่างไรก็ตาม แม้ยาเคมีบำบัดจะมีประโยชน์ในการช่วยทำลายเซลล์มะเร็งได้ทุกส่วนของร่างกาย และช่วยให้ผลการรักษามีประสิทธิภาพมากกว่าการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือฉายรังสีเพียงวิธีเดียว แต่เนื่องจากยาเคมีบำบัดไม่สามารถแยกเซลล์มะเร็งออกจากเซลล์ปกติ โดยเฉพาะเซลล์ปกติของร่างกายที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น เซลล์ไขกระดูก เยื่อบุทางเดินอาหาร รากผม เล็บ เซลล์เหล่านี้จึงมักได้รับผลกระทบจากเคมีบำบัด และก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือภาวะแทรกซ้อนต่อผู้ป่วยหลายประการ ได้แก่ ภาวะซีด เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร มีไข้ มีแผลในเยื่อบุทางเดินอาหาร ผอมลง เล็บดำ เป็นต้น ซึ่งความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนที่พบในผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับชนิด ปริมาณ วิธีการให้ยา และปัจจัยของตัวผู้ป่วยเอง⁸⁻¹⁰

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตพบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เนื่องจากไขกระดูกเป็นเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเป็นจำนวนมากและรวดเร็ว จึงทำให้ถูกยาเคมีบำบัดกดการทำงาน ส่งผลให้มีการผลิตเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง และ

เกล็ดเลือดได้น้อยลง โดยเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดจะลดจำนวนลงถึงระดับต่ำสุดภายในระยะเวลา 7-14 วัน และเม็ดเลือดแดงจะลดสู่ระดับต่ำสุดภายในระยะ 3-4 สัปดาห์หลังจากได้ยาเคมีบำบัด หลังจากนั้นจะค่อย ๆ เพิ่มจำนวนสู่ระดับปกติ ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงต่ำจะส่งผลให้มีอาการอ่อนเพลีย ซีด เวียนศีรษะ ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นเร็ว ปวดศีรษะ¹¹⁻¹⁴ และหากมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจะส่งผลให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ง่ายกว่าปกติ และในผู้ป่วยที่ภาวะของเกล็ดเลือดต่ำจะทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายหยุดยาก ซึ่งหากผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว แพทย์อาจต้องพิจารณาลดขนาดยาเคมีบำบัดหรือเลื่อนระยะเวลาของการให้ยาออกไป ส่งผลให้ประสิทธิภาพการรักษาโรคลดลงหรือเกิดความล้มเหลวของการรักษา เซลล์มะเร็งมีโอกาสแพร่กระจายมากขึ้น และผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตลดลง^{9,15,16} นอกจากนี้บางรายจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มขึ้น เช่น ต้องได้รับเลือด ยาปฏิชีวนะ หรือยากกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ล้วนแต่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและต้นทุนการรักษาพยาบาล

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตมีโอกาสเกิดกับผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาเคมีบำบัด แต่หากผู้ป่วยได้รับคำแนะนำให้ดูแลตนเองอย่างถูกต้องระหว่างการรักษาพยาบาล ก็จะช่วยป้องกันหรือชะลอเวลาให้เกิดข้างลงหรือลดความรุนแรงลงได้ และหากทีมผู้ให้การพยาบาลสามารถประเมินภาวะนี้ตั้งแต่ในระยะแรกหรือความรุนแรงต่ำ ก็จะช่วยให้อาการทุเลาลง ผู้ป่วยได้ง่ายและรวดเร็วกว่าภาวะแทรกซ้อนที่มีระดับรุนแรงสูง^{5,6} พยาบาลผู้ปฏิบัติการบริหารยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นบุคลากรที่ให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับ

ยาเคมีบำบัดอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้จะต้องเป็นผู้ที่มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยาเคมีบำบัด และวิธีการบริหารยาเคมีบำบัดที่ถูกต้องแล้ว ยังต้องสามารถบริหารจัดการเพื่อป้องกันและบรรเทาความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตได้ด้วย หน่วยเคมีบำบัดโรงพยาบาลแพร์ ให้บริการดูแลรักษาผู้ป่วยเต้านมด้วยยาเคมีบำบัดมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาประกอบด้วย AC protocol, FAC protocol, CMF protocol, docetaxel protocol และ paclitaxel protocol แต่ยังไม่เคยทำการศึกษาการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การทราบถึงข้อมูลดังกล่าว จะมีประโยชน์ต่อทีมดูแลรักษาผู้ป่วยเพื่อใช้เป็นแนวทางในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต พัฒนารูปแบบการดูแลและการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยให้สามารถดูแลตนเองได้อย่างถูกต้อง เพื่อป้องกันหรือบรรเทาความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อน มีภาวะสุขภาพที่จะสามารถรับยาเคมีบำบัดได้ตามวงรอบ มีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดี รวมทั้งช่วยลดต้นทุนการรักษาพยาบาลทั้งระดับครอบครัวและภาพรวมของระบบบริการสาธารณสุข

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้คือ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้ารับการรักษาดูแลด้วยยาเคมีบำบัด ณ หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลแพร์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.

2555-เดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 จำนวน 220 ราย ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) ได้แก่ เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีโรคร่วมทางระบบโลหิตวิทยา ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด และได้รับยาเคมีบำบัดครบจำนวนครั้งตามแผนการรักษาของแพทย์ และกำหนดเกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ครบจำนวนครั้งตามแผนการรักษาของแพทย์ ถูกส่งต่อไปรับการรักษาที่อื่น หรือเสียชีวิตระหว่างรับการรักษา โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลแพร์ (เอกสารการรับรอง 10/2558 ลงวันที่ 12 พฤษภาคม 2558)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การศึกษานี้เก็บรวบรวมข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยจากเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ที่หน่วยเคมีบำบัดของโรงพยาบาลแพร์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2555 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 จำนวน 220 ราย ประกอบด้วย อายุ ดัชนีมวลกาย ระยะเวลาของมะเร็งเต้านม ชนิดของการผ่าตัด ชนิดยาด้านการอาเจียน สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ (5 สูตร ได้แก่ AC, FAC, CMF, docetaxel และ paclitaxel) โรคร่วม และการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต ได้แก่ ภาวะ anemia, leukopenia, neutropenia และ thrombocytopenia โดยแบ่งระดับความรุนแรงออกเป็น 5 ระดับ คือ ระดับต่ำสุด (ระดับ 1) จนถึงระดับสูงสุด (ระดับ 5) ตามเกณฑ์ของ Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology

Criteria for Adverse Events, (CTCAE) Version 3.0¹⁷

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (retrospective-descriptive design) วิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยด้วยค่าจำนวนและร้อยละ วิเคราะห์ความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต ได้แก่ anemia, leukopenia, neutropenia และ thrombocytopenia ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้ง 5 สูตรด้วยสถิติ nonparametric test for trend และกำหนดค่า *P* ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยา

เคมีบำบัดที่หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลแพร์ ระหว่างปี พ.ศ. 2555-2559 มีจำนวน 220 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 74.09) มีอายุระหว่าง 30-59 ปี ร้อยละ 55.91 มีดัชนีมวลกายก่อนรับยาเคมีบำบัดในระดับปกติ ร้อยละ 68.18 ป่วยด้วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 2 ร้อยละ 81.36 ได้รับการผ่าตัดชนิด modified-radical mastectomy ร้อยละ 61.36 ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัด FAC ร้อยละ 83.18 ได้รับยาต้านการอาเจียน (pre-medication) แบบสูตรผสมระหว่างยา ondansetron, dexamethasone, chlorpheniramine และ ranitidine และร้อยละ 26.82 พบมีโรคร่วมดังรายละเอียดในตารางที่ 1

อุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการ

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง (n=220)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	
15-29	4 (1.82)
30-59	163 (74.09)
60 ปีขึ้นไป	53 (24.09)
ดัชนีมวลกายก่อนรับยา	
น้อยกว่าปกติ (12-18.49)	17 (7.73)
ปกติ (18.50-24.99)	123 (55.91)
มากกว่าปกติ (25.00-40)	80 (36.36)
ระยะของโรค	
ระยะที่ 1	16 (7.27)
ระยะที่ 2	150 (68.18)
ระยะที่ 3	40 (18.18)
ระยะที่ 4	14 (6.36)

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง (n=220) (ต่อ)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
ชนิดของการผ่าตัด	
Modified Radical Mastectomy	179 (81.36)
Mastectomy with Axillary Dissection	3 (1.36)
Mastectomy with Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy	33 (15.00)
Breast Conservation Therapy	2 (0.91)
Breast Conservation Therapy with Axillary Lymph Node Dissection	3 (1.36)
สูตรยาเคมีบำบัด	
FAC	135 (61.36)
AC	50 (22.73)
Paclitaxel	17 (7.70)
CMF	12 (5.45)
Docetaxel	6 (2.73)
ยาต้านอาการคลื่นไส้อาเจียน	
Ondansetron + Dexamethasone + Chlorpheniramine + Ranitidine	183 (83.18)
Metoclopramide	27 (12.27)
Ondansetron	9 (4.09)
Ondansetron + Dexamethasone	1 (0.45)
โรคร่วม	
ไม่มีโรคร่วม	161 (73.18)
ความดันโลหิตสูง	19 (8.64)
ไทรอยด์	3 (1.36)
เบาหวาน	2 (0.91)
ไขมันในเลือดสูง	2 (0.91)
จิตเภท	1 (0.45)
ความดันโลหิตสูงร่วมกับโรคอื่น	28 (12.73)
เบาหวานร่วมกับโรคอื่น	4 (1.82)

FAC: 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamide, AC: Doxorubicin + Cyclophosphamide, CMF: Cyclophosphamide + Methotrexate + 5-Fluorouracil

รักษาด้วยยาเคมีบำบัด 5 สูตร คือ AC, FAC, CMF, docetaxel และ paclitaxel พบว่าภาวะ anemia พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุกสูตร โดยพบอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา docetaxel และ paclitaxel และพบร้อยละ 93.43, 92.67 และ 83.33 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา FAC, AC และ CMF ตามลำดับ และมีระดับความรุนแรงที่เกิดจากยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรแตกต่างกัน ($P < 0.001$) คือมีความรุนแรงสูงสุดระดับ 3 จากสูตรยา AC และ FAC และความรุนแรงสูงสุดระดับ 2 จากสูตรยา CMF, docetaxel และ paclitaxel (ตารางที่ 2)

ภาวะ leukopenia พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุกสูตรเช่นเดียวกับภาวะ anemia โดยพบอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel และพบร้อยละ 66.66, 55.48 และ 44.47 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา CMF, FAC และ AC ตามลำดับ สูตรยาที่พบภาวะ leukopenia น้อยที่สุดได้แก่ สูตรยา docetaxel โดยพบเพียงร้อยละ 16.67 และพบระดับความรุนแรงที่เกิดจากยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรแตกต่างกัน ($P = 0.001$) โดยพบความรุนแรงสูงสุดระดับ 3 จากสูตรยา paclitaxel และ FAC ความรุนแรงสูงสุดระดับ 2 จากสูตรยา AC และ CMF ส่วนสูตรยา docetaxel ก่อให้เกิดภาวะ leukopenia รุนแรงสูงสุดระดับ 1 (ตารางที่ 2)

ภาวะ neutropenia พบอุบัติการณ์มากที่สุด ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร paclitaxel (ร้อยละ 64.71) รองลงมาในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา FAC, AC และ CMF ในสัดส่วนร้อยละ 29.8, 16.67 และ 8.33 ตามลำดับ สูตรยาที่ไม่พบภาวะ neutropenia คือ สูตรยา

docetaxel และพบระดับความรุนแรงที่เกิดจากยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรแตกต่างกัน ($P = 0.001$) โดยพบความรุนแรงสูงสุดระดับ 4 จากสูตรยา FAC ความรุนแรงสูงสุดระดับ 3 จากสูตรยา AC และ paclitaxel ส่วนสูตรยา CMF ก่อให้เกิดภาวะ neutropenia รุนแรงสูงสุดระดับ 1 (ตารางที่ 2)

ภาวะ thrombocytopenia เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบทั้งอุบัติการณ์และความรุนแรงน้อยที่สุด โดยพบในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel, FAC และ AC ร้อยละ 11.76, 6.57 และ 2.08 ตามลำดับ และไม่พบภาวะนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา docetaxel และ CMF และพบว่าระดับความรุนแรงที่เกิดจากยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรแตกต่างกัน ($P = 0.002$) โดยพบความรุนแรงสูงสุดระดับ 3 จากสูตรยา FAC ความรุนแรงสูงสุดระดับ 2 จากสูตรยา paclitaxel และรุนแรงสูงสุดระดับ 1 จากสูตรยา AC ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

วิจารณ์และสรุป

จากผลการศึกษาค้นคว้าพบว่า ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตทั้ง 4 แบบ มีโอกาสเกิดได้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทุกราย กล่าวคือ พบภาวะ anemia ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุกสูตร และมีอุบัติการณ์มากที่สุดถึงร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา docetaxel และ paclitaxel มีความรุนแรงสูงสุดระดับ 3 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา AC และ FAC สอดคล้องกับผลการทบทวนงานวิจัยในอดีตที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ anemia จากการรับยาเคมีบำบัด Groopman E และ Itri LM¹⁸ พบว่า ยาเคมีบำบัดสูตร docetaxel และ paclitaxel

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต จำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัด (n=220)

ภาวะแทรกซ้อน	สูตรยา										P
	AC		FAC		CMF		Docetaxel		Paclitaxel		
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
Anemia											
ไม่เกิด	16	8.33	54	6.57	12	16.67	0	0	0	0	<0.001
ระดับ 1	88	45.83	390	47.45	36	50.00	18	50.00	36	17.65	
ระดับ 2	76	39.58	342	41.61	24	33.33	18	50.00	168	82.35	
ระดับ 3	12	6.25	36	4.38	0	0	0	0	0	0	
ระดับ 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Leukopenia											
ไม่เกิด	108	56.25	360	43.80	24	33.33	30	83.38	0	0	0.001
ระดับ 1	80	41.67	402	48.91	42	58.33	6	16.67	120	58.82	
ระดับ 2	4	2.08	54	6.57	6	8.33	0	0	72	35.29	
ระดับ 3	0	0	6	0.73	0	0	0	0	12	5.88	
ระดับ 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Neutropenia											
ไม่เกิด	160	83.33	582	70.20	66	91.67	36	100.00	72	35.29	0.001
ระดับ 1	20	10.42	150	18.25	6	8.33	0	0	84	41.18	
ระดับ 2	8	4.17	60	7.30	0	0	0	0	36	17.65	
ระดับ 3	4	2.08	18	2.19	0	0	0	0	12	5.88	
ระดับ 4	0	0	12	1.46	0	0	0	0	0	0	
Thrombocytopenia											
ไม่เกิด	188	97.92	768	93.43	72	100.00	36	100.00	180	88.24	0.002
ระดับ 1	4	2.08	36	4.38	0	0	0	0	12	5.88	
ระดับ 2	0	0	12	1.46	0	0	0	0	12	5.88	
ระดับ 3	0	0	6	0.73	0	0	0	0	0	0	
ระดับ 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

FAC: 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamide, AC: Doxorubicin + Cyclophosphamide, CMF: Cyclophosphamide + Methotrexate + 5-Fluorouracil

ก่อให้เกิดภาวะ anemia รุนแรงสูงสุดถึงระดับ 4 รัตน์ทัย¹⁴ ที่พบว่า สูตรยาที่ก่อให้เกิดภาวะ anemia เช่นเดียวกับการศึกษาของ Xu H และคณะ¹⁹ มากที่สุดได้แก่ ยาเคมีบำบัดกลุ่มแอนทราซัยคลิน (anthracycline - based) โดยเริ่มพบอุบัติการณ์หลัง ที่พบว่ายาเคมีบำบัดที่มี AC เป็นส่วนประกอบ การได้รับยาเพียง 1 รอบ อุบัติการณ์ของภาวะ anemia ก่อให้เกิดภาวะ anemia ที่มีความรุนแรงสูงสุดถึงระดับ 3 ที่พบจากการศึกษาครั้งนี้ สูงกว่าอุบัติการณ์ที่พบจาก และการศึกษาของ จุฬารัตน์ จตุพรวิสุทธิ์และวารุณี

ผลการศึกษาแบบไปข้างหน้าของ สุทธิณี อธิธิเมสินทร์ และ วิชัย ศรีมนินทรนิมิต²⁰ ที่พบอุบัติการณ์ของภาวะ anemia ร้อยละ 61.1 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัด และมีอุบัติการณ์สะสมและระดับความรุนแรงเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 19.5 หลังการได้รับยาครั้งที่ 1 เป็นร้อยละ 46.7 หลังการรับยาครั้งที่ 5 ความรุนแรงเพิ่มจากระดับ 2 เป็นระดับ 3 และยังมีการศึกษาพบว่า ภาวะโลหิตจางส่งผลให้โรคมะเร็งมีการกลับเป็นซ้ำเพิ่มขึ้น และมีอัตราการรอดชีพโดยรวมลดลง²¹

ภาวะ leukopenia และ neutropenia เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบอุบัติการณ์และความรุนแรงค่อนข้างสูงเช่นเดียวกัน ในการศึกษาที่พบอุบัติการณ์ของภาวะ leukopenia สูงถึงร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel และพบความรุนแรงสูงสุดระดับ 3 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา FAC และ paclitaxel สำหรับอุบัติการณ์ของภาวะ neutropenia พบสูงสุตร้อยละ 64.70 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel และมีความรุนแรงสูงสุดถึงระดับ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา FAC สอดคล้องกับการศึกษาของ Hashiguchi Y และคณะ²² ที่พบว่า การได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม Taxanes มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็ง โดยมีอัตราการเกิดเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องสัมพันธ์กับจำนวนรอบของการได้รับยาเคมีบำบัด จากร้อยละ 20 หลังการได้รับยาครบที่ 1 เป็นร้อยละ 56.0 หลังการรับยาครบที่ 2 อภิขญา ลือพีช และขวัญจิต ด่านวิไล²³ พบภาวะ neutropenia รุนแรงระดับ 2 ขึ้นไป ถึงร้อยละ 72.55 ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยร้อยละ 57.70 เริ่มเกิดภาวะนี้ตั้งแต่หลังการรับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1

ซึ่งยาเคมีบำบัดที่ก่อให้เกิดภาวะ neutropenia มากที่สุดได้แก่ สูตรยาที่มี AC เป็นส่วนประกอบ โดยมีโอกาสเกิดมากกว่าสูตรยาที่ไม่มี AC เป็นส่วนประกอบถึง 1.7 เท่า และเป็นเหตุให้ผู้ป่วยร้อยละ 29.13 ต้องถูกเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 7 วันหรือนานกว่านั้น ผู้ป่วยร้อยละ 17.37 ถูกปรับลดขนาดยาลงร้อยละ 15 ของขนาดยาเดิมอย่างน้อย 1 ครั้ง

ภาวะ leukopenia และ neutropenia ถือเป็นภาวะที่ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยอย่างมาก เพราะทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำ มีโอกาสติดเชื้อได้สูงมาก และอาจเกิดภาวะไข้จากระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) เป็นเหตุผลที่ทำให้แพทย์ต้องเลื่อนเวลาการให้ยาเคมีบำบัดออกไป เพื่อให้การดูแลรักษา จนกว่าระดับ neutrophil จะเพิ่มขึ้นถึงระดับที่ปลอดภัย และสามารถให้ยาเคมีบำบัดต่อได้ ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของการรักษา ดังเช่นการศึกษาของ Huang A และคณะ²⁴ ที่พบว่า ภาวะ leukopenia ที่เกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัด ส่งผลให้การตอบสนองต่อการรักษาลดลง มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเพิ่มมากขึ้น และอัตราการรอดชีพโดยรวมลดลง Tai E และคณะ²⁵ พบว่าอัตราการเข้าอนโรงพยาบาลจากภาวะ neutropenia ที่เกิดจากยาเคมีบำบัดในประเทศอเมริกา สูงถึงร้อยละ 5.2 และค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาภาวะดังกล่าวสูงถึง 2.7 พันล้านบาทต่อปี ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 8.3 ของค่าใช้จ่ายสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด ดังนั้น การประเมินและเฝ้าระวังการเกิดภาวะนี้ เป็นสิ่งที่ต้องให้ความสำคัญอย่างมาก ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับทราบข้อมูลเกี่ยวกับช่วงเวลาที่ต้องเฝ้าระวังการเกิดภาวะนี้มากที่สุด คือ 7-14 วัน

หลังรับยาเคมีบำบัด ซึ่งผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงการคลุกคลีกับผู้ป่วยติดเชื้อ ควรใช้ผ้าปิดปากและจมูก หากต้องเข้าไปในสถานที่ที่มีคนแออัดหรือการระบายอากาศไม่ดี ล้างมือบ่อยๆ รับประทานอาหารที่ส่งเสริมการสร้างภูมิคุ้มกันและผ่านการปรุงสุก และพักผ่อนให้เพียงพอ หากพบว่ามิใช่ควรรีบมารับการตรวจรักษาโดยเร็ว ห้ามซื้อยามารับประทานเองโดยเด็ดขาด เนื่องจากภาวะนี้หากเกิดในระดับที่รุนแรง อาจมีอันตรายต่อผู้ป่วยถึงขั้นเสียชีวิตได้^{6,10,11,15}

ภาวะแทรกซ้อนที่มีอุบัติการณ์และความรุนแรงค่อนข้างต่ำในการศึกษาครั้งนี้ ได้แก่ ภาวะ thrombocytopenia โดยพบอุบัติการณ์ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel และ FAC ร้อยละ 11.76 และ 2.08 ตามลำดับ และมีความรุนแรงสูงสุด ระดับ 2 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Ten Berg MJ และคณะ²⁶ ที่พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะ thrombocytopenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดพบเพียงร้อยละ 21.8 ซึ่งส่วนใหญ่มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรผสมที่มียาหลายตัว ส่วนยาเคมีบำบัดสูตรที่เป็นยาเดี่ยวพบอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 6.2 อย่างไรก็ตาม ถึงแม้จะเป็นภาวะที่มีโอกาสเกิดน้อยและความรุนแรงค่อนข้างต่ำ แต่ในรายที่มีความรุนแรงระดับ 2 หรือมากกว่าคือมีเกล็ดเลือดต่ำกว่า $100,000/\text{mm}^3$ อาจส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายกว่าปกติได้¹¹ ผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องได้รับการรักษา เช่น การให้เกล็ดเลือด หรือให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด ซึ่งล้วนแต่ส่งผลกระทบต่อภาวะสุขภาพและค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล ดังเช่น ผลการศึกษาของ Weycker D และคณะ¹⁶ ที่พบว่าค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วย

มะเร็งที่มีภาวะ thrombocytopenia สูงกว่าค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีภาวะดังกล่าวถึง 1,908 ดอลลาร์สหรัฐ ช่วงเวลาที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะนี้คือ 7-14 วันหลังรับยาเคมีบำบัด ดังนั้น ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำการสังเกตอาการแสดงของภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เช่น มีเลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล มีจุดจ้ำเลือดตามผิวหนัง มีเลือดปนออกมากับปัสสาวะหรืออุจจาระ ซึ่งหากมีอาการดังกล่าว ควรรีบมารับการตรวจรักษา เพราะอาจมีเลือดออกในอวัยวะในร่างกายซึ่งมีอันตรายถึงชีวิตได้^{5,6,11}

โดยสรุปพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกรายมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต และมีโอกาสเกิดเพิ่มสูงขึ้นตามจำนวนครั้งของการรับยา ซึ่งอุบัติการณ์และความรุนแรงที่เกิดกับผู้ป่วยแต่ละรายจะมีความแตกต่างกันไปตามสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ดังนั้นทีมบุคลากรที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วย ควรเพิ่มความตระหนักในการประเมินผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนให้มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในครั้งหลังๆ รวมทั้งต้องให้ความรู้เรื่องการดูแลตนเองแก่ผู้ป่วยเพื่อให้สามารถดูแลตนเองได้อย่างถูกต้อง

ข้อเสนอแนะ

1. ทีมดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ควรนำผลการศึกษานี้เป็นข้อมูลสำหรับการจัดโปรแกรมหรือกิจกรรมการดูแล และให้คำแนะนำผู้ป่วยให้สามารถดูแลตนเองได้อย่างถูกต้อง เพื่อช่วยป้องกัน ชะลอเวลาหรือลดความรุนแรงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมี

บำบัดในครั้งหลัง ๆ ควรได้รับการกระตุ้นเตือนให้สังเกตอาการของตนเองขณะอยู่ที่บ้าน เพื่อให้รีบกลับมารับการตรวจรักษาโดยเร็วหากมีอาการแสดงของภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต

2. ควรมีการทำวิจัยต่อยอด เช่น การทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective design) เพื่อลดข้อจำกัดเกี่ยวกับความครบถ้วนของข้อมูล และทำให้สามารถติดตามภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ของผู้ป่วยร่วมด้วย หรือทำการศึกษาวินิจฉัยต่อยอดในประเด็นที่มีความสัมพันธ์สอดคล้องกัน เช่น ปัจจัยทำนายการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนวิจัยจากสถาบันพระบรมราชชนกประจำปี พ.ศ. 2559 คณะผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลแพ่ง คณะกรรมการจริยธรรมวิจัย โรงพยาบาลแพ่งที่ให้ความอนุเคราะห์การทำวิจัย หัวหน้างานและเจ้าหน้าที่เวชระเบียนโรงพยาบาลที่ให้ความช่วยเหลือค้นเวชระเบียนผู้ป่วย ศ.ดร.นพ.ชยันต์พร ปทุมานนท์ รศ.ชไมพร ทวีศรี และ ดร.สุรางค์รัตน์ พ้องพาน ที่ปรึกษาการทำวิจัยครั้งนี้ ผู้อำนวยการและคณะอาจารย์วิทยาลัยพยาบาลวิฑฒาลัยพยาบาลบรมราชชนนี แพ่ง ที่ให้คำปรึกษาและอำนวยความสะดวกให้การทำวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. World Cancer Research Fund international. Breast cancer statistics. Available at: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specificcancers/breast-cancer-statistics>. Accessed January 20, 2019.

2. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2556. กรุงเทพฯ : ปีที เอส เพรส; 2558.
3. National Cancer Institute. Cancer Treatment. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment>. Accessed January 20, 2019.
4. American Cancer Society. Treating Breast Cancer. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment.html>. Accessed January 24, 2019.
5. สุวรรณิ สิริเลิศตระกูล, สุวลักษณ์ วงศ์จรรโลงศิลป์, ประไพ อริยประยูร, แม้นมมา จิระจรัส. การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง. สมุทรปราการ: สันทวิกิจ พิมพ์; 2555.
6. วงจันทร์ เพชรพิเชฐชัย. การพยาบาลที่เป็นเลิศในการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง. สงขลา: ชนเมืองการพิมพ์; 2554.
7. Breastcancer.org. Chemotherapy. Available at: <http://www.breastcancer.org/treatment/chemotherapy>. Accessed January 24, 2019.
8. Hussain SA, Palmer DH, Stevens A, Spooner D, Poole CJ, Rea DW. Role of chemotherapy in breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2005;5:1095-110.
9. มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย. ทำความรู้จักกับยาเคมีบำบัด. เข้าถึงได้จาก: <http://www.ththaicancer.com/PDF/People/ทำความรู้จักกับยาเคมีบำบัด.pdf>. สืบค้นเมื่อ 21 กุมภาพันธ์ 2561.
10. สาขาวิชาสูติศาสตร์และมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. ความรู้เกี่ยวกับยาเคมีบำบัด. เข้าถึงได้จาก: <https://www.chulacancer.net/patient-list-page.php?id=323>. สืบค้นเมื่อ 21 กุมภาพันธ์ 2561.
11. วรณพร สิงห์น้อย. ผลเสียต่อไขกระดูกจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Bone Marrow Toxicity from Chemotherapy). เข้าถึงได้จาก: <http://www.med.cmu.ac.th/dept/obgyn/2011/index.php>. สืบค้นเมื่อ 21 กุมภาพันธ์ 2561.
12. George MR, Pamela SB, Morey B, David C, Asher CK, Charles C, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia: NCCN clinical practice guidelines in oncology. JNCCN 2012;10:628-53.
13. Bryer E, Henry D. Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. Int J Clin Transfus Med 2018; 6:21-31.
14. จุฬารัตน์ จตุปาริสุทธิ, วารุณี รัตโนทัย. ความชุกของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งนอกระบบโลหิตวิทยาที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลกลาง. วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า 2553;27:211-21.

15. Saloustros E, Tryfonidis K, Georgoulas V. Prophylactic and therapeutic strategies in chemotherapy-induced neutropenia. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:851-63.
16. Weycker D, Hatfield M, Grossman A, Hanau A, Lonshteyn A, Sharma A, Chandler D. Risk and consequences of chemotherapy induced thrombocytopenia in US clinical practice. *BMC Cancer* 2019;19:151.
17. The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Cancer therapy evaluation program, common terminology criteria for adverse events, (CTCAE) version 3.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. Accessed July 20, 2019.
18. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-34.
19. Xu H, Xu L, Page JH, Cannavale K, Sattayapiwat O, Rodriguez R, et al. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010-2013. *Clin Epidemiol* 2016;8:61-71.
20. Ithimakin S, Srimuninnimit V. Cancer anemia survey in division of medical oncology at Siriraj Hospital (CAS). *J Med Assoc Thai* 2009;92 Suppl 2:S110-8.
21. Dubsy P, Sevela P, Jakesz R, Hausmaninger H, Samonigg H, Seifert M, et al. Anemia is a significant prognostic factor in local relapse-free survival of premenopausal primary breast cancer patients receiving adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:2082-7.
22. Hashiguchi Y, Kasai M, Fukuda T, Ichimura T, Yasui T, Sumi T. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in patients with gynecologic malignancy. *Anticancer Drugs* 2015;26:1054-60.
23. อภิขญา ลือพีช,ขวัญจิตต์ ดำนวิไล. อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. *วารสารเภสัชกรรมไทย* 2560;9: 180-91.
24. Huang A, Ma A, Jin B, Han B. Chemotherapy-induced leukopenia as a prognostic factor in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Int J Clin Exp Med* 2016;9:5241-8.
25. Tai E, Guy GP, Dunbar A, Richardson LC. Cost of cancer-related neutropenia or fever hospitalizations, United States, 2012. *J Oncol Pract* 2017;13:e552-e561.
26. Ten Berg MJ, van den Bemt PM, Shantakumar S, Bennett D, Voest EE, Huisman A, et al. Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study. *Drug Saf* 2011;34:1151-60.

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านม และการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน

รังษีนพดล โถทอง¹

ศุสิทธิ์ แสงกระจ่าง¹

ปรารธนา สติติภาวี³

วิศิษฐ์ ฉวีพจน์กำจร^{5*}

โสภิตตรา สมหารวงศ์¹

ณัฐจาพร พิชัยณรงค์²

ศุภชัย ปิติกุลตั้ง⁴

บทคัดย่อ ปัจจุบันการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมวิตามินพบมากขึ้นในสตรีไทย และความชุกของการใช้พบมากในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน สตรีบางคนเชื่อว่าการใช้วิตามินเสริมจะช่วยเสริมสุขภาพและป้องกันโรคมะเร็งได้ อย่างไรก็ตาม ความรู้เกี่ยวกับวิตามินที่มีผลต่อสุขภาพของประชาชนยังมีน้อย การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการใช้วิตามินกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน เป็นการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มาตรวจรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือน ตุลาคม 2556 - ธันวาคม 2557 โดยการจับคู่อายุ (± 5 ปี) และภูมิภาค ศึกษาตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษานี้เป็นกลุ่มสตรีผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 284 ราย และสตรีกลุ่มควบคุม 284 ราย กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเป็นผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมโดยได้รับการยืนยันจากผลพยาธิสภาพ และกลุ่มควบคุมเป็นสตรีปกติที่มารับการตรวจสุขภาพประจำปี เก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบสอบถามซึ่งประกอบด้วย ลักษณะทั่วไปทางประชากรศาสตร์ พฤติกรรมสุขภาพ ปัจจัยด้านการเจริญพันธุ์ และข้อมูลการใช้วิตามินเสริม ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมที่เคยรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินพบร้อยละ 17.3 และ 34.5 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนที่เคยรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินรวมมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมลดลงร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เคยใช้วิตามินรวม ($OR_{adj} = 0.50, P = 0.002$) ส่วนการใช้วิตามินบีรวม วิตามินซี น้ำมันปลา และแคลเซียมไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม โดยสรุป ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินรวมอาจช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน (วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:133-142)

คำสำคัญ: วิตามินเสริม สตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน มะเร็งเต้านม การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม

¹งานระบาดวิทยา กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพฯ 10400 ²คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม มหาสารคาม 44150 ³ภาควิชาชีวสถิติ ⁴ภาควิชาอนามัยครอบครัว ⁵ภาควิชาระบาดวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

Relationship between Breast Cancer and Vitamin Supplement Use in Premenopausal Womenby Rungsinoppadol Thotong¹, Sopittra Somharnwong¹, Suleeporn Sangrajrang¹, Natchaporn Pichainarong², Pratana Satitvipawee³, Supachai Pitikulang⁴, Wisit Chaveepojnkamjorn^{5*}¹Epidemiology Section, Research Division, National Cancer Institute, Bangkok 10400, ²Faculty of Public Health, Mahasarakham University, Maha Sarakham 44150, ³Departments of Biostatistics,⁴Family Health, ⁵Epidemiology, Faculty of Public Health, Mahidol University, Bangkok 10400

*Correspondence; e-mail: wisit.char@yahoo.com

Abstract Vitamin supplements are currently in common use among Thai women, with the frequency of use high among premenopausal women. They believe that supplements can improve their health and prevent cancer. However, little is known about the role of vitamin supplement use in the health of the population. This study aimed to determine the association between vitamin-supplement use and breast-cancer risk among premenopausal women. A case-control study of premenopausal women attending the National Cancer Institute in Bangkok was conducted during the period November 2013 - December 2014. Cases and controls were matched by age and area of residence. A total of 284 breast cases and 284 controls were included in this study. Cases were newly diagnosed with breast cancer by pathological examination, and controls were healthy premenopausal women who had an annual health check-up. Data were collected by questionnaires comprising socio-demographic characteristics, health behaviors, reproductive factors, and use of vitamin supplements. The findings revealed that 49 patients of 284 cases (17.3%) and 98 healthy women of 284 controls (34.5%) had used vitamin supplements. Premenopausal women who had used multivitamin supplements had a 50% decrease in breast cancer risk compared with the non-multivitamin supplement user group ($OR_{adj}=0.50, P<0.002$). However, the supplements vitamin B complex, vitamin C, fish oil, and calcium were not significantly associated with breast cancer. The results suggest that multivitamin supplement use may reduce the risk of breast cancer among premenopausal women. (*Thai Cancer J* 2019;39:133-142)

Keywords: vitamin supplements, premenopausal women, breast cancer, case-control study

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศที่พัฒนาแล้ว และยังพบอุบัติการณ์สูงสุดในสตรีไทยด้วย ข้อมูลทะเบียนมะเร็งของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2554 พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่ราว 14,804 ราย คิดเป็น 31 รายต่อแสนประชากร และยังมีแนวโน้มของอุบัติการณ์การเกิดโรคสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง สาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านมยังไม่แน่ชัดว่าเกิดจากอะไร แต่พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงหลายชนิดที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม เช่น อายุมากกว่า 50 ปี พันธุกรรม ญาติสายตรงที่มีประวัติเป็นโรคมะเร็ง เคยเป็นเนื้องอกที่เต้านม ทานยาคุม

กำเนิด ประจำเดือนมาช้า ค่าดัชนีมวลกายเกินมาตรฐาน การได้รับรังสีปริมาณสูงที่หน้าอกจากการรักษาโรคมะเร็งชนิดอื่น และได้รับควันบุหรี่มือสอง^{1,2}

กระบวนการเกิดมะเร็งเต้านมมีหลายขั้นตอนและเกี่ยวข้องกับเซลล์หลายชนิด การวินิจฉัยมะเร็งเต้านมได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาเร็วขึ้น ช่วยให้มีอัตราการรอดชีพในช่วง 5 ปีสูงมากกว่าร้อยละ 80 ดังนั้นการดูแลสุขภาพตนเองที่ดี การรับรู้ถึงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดมะเร็ง และการตรวจเต้านมด้วยตนเองเป็นประจำจะทำให้สตรีสามารถป้องกันตนเอง และค้นหาการเกิดโรคได้ด้วยตนเอง³

ปัจจุบันสตรีไทยมีความสนใจในการดูแลสุขภาพสุขภาพของตนเองเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการบริโภคผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินต่าง ๆ สตรีจำนวนมากเชื่อว่าการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสามารถช่วยลดความเสี่ยงและช่วยป้องกันการเกิดโรคเรื้อรังได้ เช่น โรคต่อกระดูก โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคมะเร็ง เป็นต้น^{4,5} จากการสืบค้นข้อมูลที่ผ่านมาพบว่าสตรีช่วงอายุ 15-50 ปี เป็นกลุ่มที่รับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินมากที่สุดโดยพบร้อยละ 50 อย่างไรก็ตามสตรีที่รับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินอาจได้รับประโยชน์หรือโทษต่อสุขภาพจากการใช้ได้^{4,6}

การศึกษาวิจัยในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่าการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินบางชนิดมีคุณสมบัติช่วยยับยั้งการเกิดการผ่าเหล่าของเซลล์อันเป็นต้นเหตุของการเกิดโรคมะเร็ง กระตุ้นกระบวนการตายของเซลล์ ยับยั้งการแพร่กระจาย หรือลูกกลมของเซลล์มะเร็ง ตลอดจนกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายเพื่อยับยั้งการเกิดโรคมะเร็งได้⁷ เนื่องจากผลิตภัณฑ์อาหารเสริมประเภทวิตามินมีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ขณะที่การศึกษาการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินโดยการทดลองในมนุษย์พบว่าการใช้วิตามินมีแนวโน้มช่วยลดการเกิดโรคมะเร็งและเพิ่มอัตราการรอดชีพในผู้ป่วยมะเร็งหลังการรักษาได้⁸ นอกจากนี้การศึกษาทงาระบาดวิทยาที่ผ่านมามีการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งได้^{9,10}

สำหรับการศึกษาในประเทศไทยงานวิจัยเกี่ยวกับการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม และการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในสตรียังมีน้อย ผลการศึกษาที่น่าจะเป็นประโยชน์สำหรับการนำไปให้ควมรู้กับประชากรสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนต่อไป การวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านมกับการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน

วัตถุประสงค์และวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้คำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการศึกษาระบบมีกลุ่มควบคุม¹¹ (case-control study) โดยกำหนดให้ค่าอำนาจในการทดสอบเท่ากับร้อยละ 80 การรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในสตรีในกลุ่มควบคุมเท่ากับร้อยละ 39⁹ ค่าความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมจากการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินรวมเท่ากับ 1.60⁷ และยอมรับความเชื่อมั่นที่ระดับร้อยละ 95 เพื่อป้องกันการสูญหายของข้อมูลจึงเก็บตัวอย่างเพิ่มขึ้นร้อยละ 8 ได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมกลุ่มละ 284 ราย โดยเก็บตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 568 ราย การศึกษานี้ใช้วิธีการสุ่มเก็บตัวอย่างแบบง่าย (simple-random sampling) โดยใช้เกณฑ์การคัดเลือกเข้าโครงการดังนี้ กลุ่มศึกษา (case) คือ สตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนอายุน้อยกว่า 45 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมโดยมีผลตรวจทางพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็นผู้ป่วย

มะเร็ง และกลุ่มควบคุม (control) คือสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนอายุน้อยกว่า 45 ปี มารับบริการตรวจสุขภาพประจำปีที่ได้รับการตรวจเต้านมโดยบุคลากรทางแพทย์ (clinical breast exam: CBE) ตรวจไม่พบก้อนที่เต้านม และไม่มีประวัติการเป็นโรคมะเร็ง ผู้เข้าร่วมโครงการสามารถสื่อสารได้โดยไม่มีคามพิการทางสมอง หรือบกพร่องทางการพูด การได้ยิน และยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ส่วนเกณฑ์การคัดออกจากโครงการคือกลุ่มตัวอย่างที่ปฏิเสธการสัมภาษณ์ และข้อมูลไม่ครบถ้วน การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม (case-control study) กลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมมีลักษณะทั่วไปใกล้เคียงกัน โดยการควบคุมตัวปัจจัยด้านอายุ (อายุ ± 5 ปี) และภูมิภาคในปัจจุบัน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

การศึกษานี้ใช้แบบสอบถามในการเก็บรวบรวมข้อมูลประกอบด้วย 3 ส่วนได้แก่ แบบสอบถามที่ใช้เก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ สถานภาพสมรส ระดับการศึกษา อาชีพ และรายได้ต่อเดือน แบบสอบถามที่ใช้เก็บข้อมูลด้านอนามัยเจริญพันธุ์และพฤติกรรมสุขภาพ ประกอบด้วย ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม การมีประจำเดือนครั้งแรก การมีบุตร อายุที่มีบุตรครั้งแรก การให้นมบุตร การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ การทานยาคุมกำเนิด การออกกำลังกาย และดัชนีมวลกาย และแบบสอบถามที่ใช้สอบถามการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามิน ได้แก่ วิตามินรวม (ประกอบด้วยวิตามินเอ วิตามินดี วิตามินบีหนึ่ง วิตามินบีสอง วิตามินบีสาม วิตามินอี และวิตามินซี) วิตามินบีรวม

หรือวิตามินบีคอมเพล็กซ์ (ประกอบด้วย วิตามินบีหนึ่ง วิตามินบีหก วิตามินบีสิบสอง) วิตามินซี น้ำมันปลา และแคลเซียม เครื่องมือวิจัยในการศึกษานี้ได้รับการพัฒนามาจากการทบทวนวรรณกรรม ประกอบด้วย แนวคิด ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง¹²⁻¹⁴ แบบสอบถามที่สร้างขึ้นได้รับตรวจสอบจากผู้ทรงคุณวุฒิในด้านความตรงเชิงเนื้อหา ความชัดเจนของภาษา การสื่อความหมาย และผู้วิจัยได้นำเครื่องมือไปปรับปรุงแก้ไขตามคำแนะนำจากผู้ทรงคุณวุฒิก่อนนำเครื่องมือไปใช้

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลด้วยการใช้แบบสอบถามสัมภาษณ์สตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มารับบริการตรวจที่คลินิกมะเร็งเต้านม และคลินิกตรวจสุขภาพ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2556 - ธันวาคม พ.ศ. 2557 โดยใช้เวลาสัมภาษณ์รายละประมาณ 30 นาที การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบจากคณะกรรมการทบทวนวิจัย จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข หนังสือรับรองเลขที่ 148/2556

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง ความสมบูรณ์ และความครบถ้วนแล้ว นำมาวิเคราะห์ต่อด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป โดยใช้สถิติพรรณนาบรรยายลักษณะของประชากรที่ศึกษาด้วยความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และใช้สถิติวิเคราะห์ถดถอยพหุแบบลอจิสติก (multi-variable logistic regression analysis)⁹ สำหรับ

หาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนกับการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามิน โดยแสดงด้วยค่า odds ratio (OR) และยอมรับระดับความเชื่อมั่น 95% confidence interval (CI) และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$

ผลการศึกษา

การศึกษาค้นคว้าพบว่า สตรีที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 568 ราย แบ่งเป็นกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมกลุ่มละ 284 ราย ทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่เป็นสตรีที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี (ร้อยละ 56.3 และ 54.2 ตามลำดับ) พบสถานะภาพสมรสแต่งงานมากที่สุด (ร้อยละ 63.4 และ 62.0 ตามลำดับ) ส่วนใหญ่จบการศึกษาระดับปริญญาตรี (ร้อยละ 38.0 และ 47.2 ตามลำดับ) ประกอบอาชีพพนักงานเอกชน (ร้อยละ 33.5 และ 33.5 ตามลำดับ) และส่วนใหญ่มีรายได้ต่อเดือนระหว่าง 15,000-30,000 บาท (ร้อยละ 48.6 และ 50.7 ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบตัวแปรลักษณะทั่วไประหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมแล้วไม่พบความแตกต่างกัน ($P > 0.05$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

จากการวิเคราะห์ข้อมูลด้านอนามัยเจริญพันธุ์ พฤติกรรมสุขภาพ และการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านม ได้แก่ การมีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม มีประวัติเคยทานยาคุมกำเนิด ออกกำลังกายน้อย มีดัชนีมวลกายสูง ($\geq 23.0 \text{ kg/m}^2$) และไม่เคยรับประทานวิตามิน ($P < 0.001$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนและการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามิน โดยการควบคุมตัวแปรอื่น ๆ ที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านม ได้แก่ ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม การทานยาคุมกำเนิด การออกกำลังกาย และดัชนีมวลกาย ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่า สตรีที่รับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินรวม (multivitamin) มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมน้อยกว่าสตรีที่ไม่ได้รับประทานวิตามินรวม โดยมีค่า $OR_{adj} = 0.50$ (95% CI=0.27-0.76, $P=0.002$) แสดงว่าการรับประทานวิตามินรวมลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมได้ร้อยละ 50 ขณะที่การรับประทานวิตามินบีรวม วิตามินซี น้ำมันปลา และแคลเซียม ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม ดังรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มควบคุม จำนวน (ร้อยละ)	P
อายุ (ปี)			0.964
≤ 29	16 (5.6)	16 (5.6)	
30-34	38 (13.4)	40 (14.1)	
35-39	70 (24.6)	74 (26.1)	
≥ 40	160 (56.3)	154 (54.2)	
สถานภาพสมรส			0.261
โสด	74 (26.1)	87 (30.6)	
แต่งงาน	180 (63.4)	17 (62.0)	
หม้าย/หย่าร้าง/แยกทาง	30 (10.6)	21 (7.4)	
ระดับการศึกษา			0.135
ไม่ได้เรียนหนังสือ	13 (4.6)	10 (3.5)	
ประถมศึกษา	69 (24.3)	53 (18.7)	
มัธยมศึกษา	94 (33.1)	87 (30.6)	
ปริญญาตรีขึ้นไป	108 (38.0)	134 (47.2)	
อาชีพ			0.491
เกษตรกร	21 (7.4)	12 (4.2)	
แม่บ้าน	18 (6.3)	24 (8.5)	
ค้าขาย/ธุรกิจส่วนตัว	70 (24.6)	69 (24.3)	
รับราชการ/พนักงานของรัฐ	80 (28.2)	84 (29.6)	
พนักงานเอกชน	95 (33.5)	95 (33.5)	
รายได้ต่อเดือน (บาท)			0.856
< 10,000	40 (14.1)	40 (14.1)	
10,000-15,000	57 (20.1)	49 (17.3)	
15,001-30,000	138 (48.6)	144 (50.7)	
> 30,000	49 (17.3)	51 (18.0)	

ตารางที่ 2 ข้อมูลด้านอนามัยเจริญพันธุ์ และพฤติกรรมสุขภาพของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มควบคุม จำนวน (ร้อยละ)	P
ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม			< 0.001
ไม่มี	235 (82.7)	274 (96.5)	
มี	49 (17.3)	10 (3.5)	
การมีประจำเดือนครั้งแรก			0.771
≤ 11 ปี	25 (8.8)	27 (9.5)	
12 ปีขึ้นไป	259 (91.2)	257 (90.5)	
การมีบุตร			0.018
ไม่เคย	74 (26.1)	100 (35.2)	
เคย	210 (73.9)	184 (64.8)	
อายุที่มีบุตรครั้งแรก (392 ราย)			0.761
< 35 ปี	200 (95.2)	174 (94.6)	
≥ 35 ปี	10 (4.8)	10 (5.4)	
การให้นมบุตร			0.123
ไม่เคย	104 (36.6)	122 (43.0)	
เคย	180 (63.4)	162 (57.0)	
การดื่มแอลกอฮอล์			0.887
ไม่เคย	257 (90.5)	256 (90.1)	
เคย	27 (9.5)	28 (9.9)	
สูบบุหรี่			0.432
ไม่เคย	275 (96.8)	278 (97.9)	
เคย	9 (3.2)	6 (2.1)	
การทานยาคุมกำเนิด			< 0.001
ไม่เคย	109 (38.4)	184 (64.8)	
เคย	175 (61.6)	100 (35.2)	
การออกกำลังกาย			< 0.001
ระดับน้อย	136 (47.9)	81 (28.5)	
ระดับปานกลาง	124 (43.7)	146 (51.4)	
ระดับมาก	24 (8.5)	57 (20.1)	

ตารางที่ 2 ข้อมูลด้านอนามัยเจริญพันธุ์ และพฤติกรรมสุขภาพของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม (ต่อ)

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มควบคุม จำนวน (ร้อยละ)	P
ดัชนีมวลกาย (kg/m²)			< 0.001
<18.5	10 (3.5)	33 (11.6)	
18.5-22.9	141 (49.6)	135 (47.5)	
≥23.0	133 (46.8)	116 (40.8)	
รับประทานวิตามิน (ชนิดใดชนิดหนึ่ง)			< 0.001
ไม่เคย	235 (82.7)	186 (65.5)	
เคย	49 (17.3)	98 (34.5)	

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนกับการรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามิน

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มควบคุม จำนวน (ร้อยละ)	OR _{adj}	95%CI	P
วิตามินรวม					0.002
ไม่เคย	246 (85.6)	189 (66.9)	1.00		
เคย	38 (13.5)	95 (33.1)	0.50	0.27-0.76	
วิตามินบีรวม					0.492
ไม่เคย	276 (97.2)	268 (94.4)	1.00		
เคย	8 (2.8)	16 (5.6)	0.70	0.26-1.91	
วิตามินซี					0.263
ไม่เคย	262 (92.3)	227 (79.9)	1.00		
เคย	22 (7.7)	57 (20.1)	0.67	0.33-1.35	
น้ำมันปลา					0.274
ไม่เคย	267 (94.0)	263 (92.6)	1.00		
เคย	17 (6.0)	21 (7.4)	1.55	0.71-3.41	
แคลเซียม					0.302
ไม่เคย	271 (95.4)	255 (89.8)	1.00		
เคย	13 (4.6)	29 (10.2)	0.64	0.27-1.50	

OR_{adj} = odds ratio, CI= confidence interval

วิจารณ์และสรุป

การศึกษานี้พบว่า สตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนในกลุ่มศึกษา (ร้อยละ 17.3) และกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 34.5) เคยรับประทานวิตามินชนิดใดชนิดหนึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ประเทศเปอร์โตริโกและปากีสถาน^{9,10} พบว่าสตรีส่วนใหญ่รับประทานวิตามินเพื่อบำรุงร่างกายผิวพรรณ ช่วยต่อต้านสารอนุมูลอิสระ ป้องกันการอักเสบและช่วยป้องกันการเกิดโรคมะเร็งและโรคเรื้อรังอื่น ๆ^{15,16} ในการศึกษาเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยควบคุมตัวแปร ได้แก่ ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม การทานยาคุมกำเนิด การออกกำลังกายและดัชนีมวลกายแล้วพบว่า กลุ่มที่รับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินรวมมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ทานวิตามินรวมเลย (OR_{adj} =0.50, P=0.002) แสดงให้เห็นว่าการรับประทานวิตามินรวมช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมได้ร้อยละ 50 ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Pan SY และคณะ¹⁷ ที่พบว่า การรับประทานวิตามินรวมช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมได้ร้อยละ 26 (OR_{adj} =0.74, P=0.04) และการศึกษาของ Morales L และคณะ⁹ ที่รายงานว่า การรับประทานวิตามินรวมช่วยป้องกันการเป็นมะเร็งเต้านมได้ร้อยละ 35 (OR_{adj} =0.65, P=0.005)

การรับประทานวิตามินรวมสามารถช่วยป้องกันการเป็นมะเร็งเต้านมได้ อาจเนื่องมาจากวิตามินรวมประกอบด้วยวิตามินหลายชนิด เช่น วิตามินเอ วิตามินบี วิตามินอี วิตามินซี และวิตามินดี เป็นต้น มีรายงานพบว่า วิตามินมีสารต้านอนุมูลอิสระเป็นองค์ประกอบ ซึ่งจะช่วยป้องกันไม่ให้เซลล์ถูกทำลายชะลอความแก่ของเซลล์ และป้องกันโรคมะเร็งได้ ส่วนสารอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นภายในร่างกายมักมีความเป็นพิษต่อเซลล์ ตลอดจนสร้างความเสี่ยงภัยต่อสารพันธุกรรมนำไปสู่การเกิดการผ่าเหล่าของ

เซลล์อันเป็นต้นเหตุของการเกิดโรคมะเร็ง ดังนั้น หากได้รับวิตามินรวมเสริมจากภายนอกร่างกายจะ ช่วยเพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระให้กับร่างกาย สารอาหารต้านอนุมูลอิสระที่ควรได้รับเสริมได้แก่ วิตามินอี วิตามินซี วิตามินเอ และเบต้าแคโรทีน เป็นต้น^{17,18} แต่ก็มีการศึกษาอื่นที่พบว่า การรับประทานวิตามินรวมไม่มีความสัมพันธ์กับการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านม¹⁹ และยังมีบางการศึกษาพบว่า การรับประทานวิตามินรวมทำให้เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม² การศึกษานี้พบว่า การรับประทานวิตามินบีรวม วิตามินซี น้ำมันปลา และแคลเซียมไม่ช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านม Dorjgochoo T และคณะ²⁰ พบว่าการรับประทานวิตามินบีรวม วิตามินซี น้ำมันปลา และแคลเซียมไม่ช่วยป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมได้เช่นกัน แต่ Nissen SB และคณะ²¹ พบว่า ผู้ที่รับประทานวิตามินซีเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับสตรีที่ไม่ได้ทานวิตามินซี

ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินรวม อาจช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน แต่เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาเบื้องต้นที่ศึกษาเฉพาะในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนไม่ครอบคลุมประชากรสตรีทั้งหมด การนำข้อมูลไปใช้กับประชากรกลุ่มใหญ่จึงควรพึงระวัง อีกทั้งข้อมูลที่ได้เป็นการซักถามประวัติย้อนหลังจึงอาจส่งผลให้ได้รับข้อมูลที่คลาดเคลื่อนไปบ้าง การศึกษาครั้งต่อไปควรศึกษากับกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ขึ้น ครอบคลุมข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณวิตามินและระยะเวลาที่รับประทาน ข้อมูลการบริโภคสารต้านอนุมูลอิสระอื่น ๆ เช่น ผักและผลไม้ และผลการตรวจหาระดับของสารบ่งชี้วิตามินในร่างกายของกลุ่มตัวอย่างจากห้องปฏิบัติการ เพื่อให้เห็นถึงความสัมพันธ์ที่แม่นยำมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัย ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติทุกท่านที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล และผู้เข้าร่วมในการวิจัยทุกท่านที่สละเวลา และให้ความร่วมมือในการตอบแบบสอบถามเป็นอย่างดี การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากสมาคมศิษย์เก่าบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล ประจำปี พ.ศ. 2557

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization. NCD Management Unit. Cancer. World cancer today 2019. Available from: <https://www.who.int/cancer/en/>. Accessed July 11, 2019.
- Imsamran W, Supattagorn P, Chiawiriyabunya I, Namthaisong K, Pattatang A, Wongsena M, et al. Cancer in Thailand IX, 2013-2015. Bangkok.
- Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci* 2017;13:1387-97.
- เสกสรรค์ วีระสุข และวรางคณา อติศรประเสริฐ. การศึกษาพฤติกรรมผู้บริโภคผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในกรุงเทพมหานคร. *วารสารบริหารธุรกิจ ศรีนครินทรวิโรฒ* 2557;5:65-79.
- Larsson SC, Akesson A, Bergkvist L, Wolk A. Multivitamin use and breast cancer incidence in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1268-72.
- นาฏอนงค์ นามนุดดี. อนาคตของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและการปรับกลยุทธ์การตลาดในไทย. *วารสารสังคมศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ* 2558;18:353-74.
- Moorman PG, Ricciuti MF, Millikan RC, Newman B. Vitamin supplement use and breast cancer in a North Carolina population. *Public Health Nutr* 2001;4:821-7.
- Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1871-80.
- Morales L, Alvarez-Garriga C, Matta J, Ortiz C, Vergne Y, Vargas W, et al. Factors associated with breast cancer in Puerto Rican women. *J Epidemiol Glob Health* 2013;3:205-15.
- Shamsi U, Khan S, Usman S, Soomro S, Azam I. A multicenter matched case control study of breast cancer risk factors among women in Karachi, Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:183-8.
- Schlesselman JJ. Case-Control Studies: Design, Conduct, Analysis: Design, Conduct, Analysis. New York, USA: Oxford University Press; 1982. p. 144-53.
- Brinton LA, Daling JR, Liff JM, Schoenberg JB, Malone KE, Stanford RJ, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:827-35.
- Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health: Physical Activity and Adults. Available from: <http://www.who.int/diet/index.html>. Accessed July 11, 2019.
- Rithirangsiroj K, Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Chaiwatanarat T, Taechakraichana N. Osteoporosis in different age-groups and various body mass index (BMI) range in women undergoing bone mass measurement at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2012;95:644-9.
- Huang HY, Caballero B, Chang S, Alberg A, Semba R, Schneyer C, et al. Multivitamin/mineral supplements and prevention of chronic disease. *Evid Rep Technol Assess* 2006;139:1-117.
- Greenwald P, Anderson D, Nelson SA, Taylor PR. Clinical trials of vitamin and mineral supplements for cancer prevention. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:314-7.
- Pan SY, Zhou J, Gibbons L, Morrison H, Wen SW. Antioxidants and breast cancer risk-a population-based case-control study in Canada. *BMC Cancer* 2011;11:372-84.
- ประสงค์ เทียนบุญ. บทบาทของสารต้านอนุมูลอิสระกับสุขภาพ. *วารสารคลินิกอาหารและโภชนาการ* 2553;4:69-76
- Vergne Y, Matta J, Morales L, Vargas W, Alvarez-Garriga C, Bayona M. Breast Cancer and DNA Repair Capacity: Association With Use of Multivitamin and Calcium Supplements. *Integr Med* 2013;12:38-46.
- Dorjgochoo T, Shrubsole MJ, Shu XO, Lu W, Ruan Z, Zheng Y, et al. Vitamin supplement use and risk for breast cancer: the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:269-78.
- Nissen SB, Tjonneland A, Stripp C, Olsen A, Christensen J, Overvad K, et al. Intake of vitamins A, C, and E from diet and supplements and breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2003;14:695-704.

อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ ภูมิไวเกินจากการใช้ยา Paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็ง

นภาพรธรรม ล้ออิสระตระกูล

นภาพรธรรม อุดมผล

เพ็ญพร พรรณา

บทคัดย่อ ภาวะภูมิไวเกินยังคงเป็นเรื่องที่ต้องเฝ้าระวังในระหว่างการใช้ยาเคมีบำบัด เพราะสามารถนำไปสู่การต้องพักหยุดให้ยาชั่วคราว หรือดื้อยาเคมีบำบัด การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็งที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่มาได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel เป็นครั้งและระหว่างเดือนมิถุนายน ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2559 กลุ่มตัวอย่างจำนวน 200 ราย เป็นเพศหญิง 198 ราย และเพศชาย 2 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel เกิดภาวะภูมิไวเกิน จำนวน 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.20 ส่วนใหญ่พบระดับความรุนแรงที่ grade 1-2 อาการที่พบได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ (ร้อยละ 68.57) แน่นหน้าอก (ร้อยละ 65.71) ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 37.14) ปวดหลัง ปวดกระดูก (ร้อยละ 20.00) และผื่นคัน (ร้อยละ 2.86) การเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel มักพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาตั้งแต่ครั้งแรก และสามารถเกิดขึ้นได้ทุกรอบของการให้ยา นอกจากนี้พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ได้แก่ อายุของผู้ป่วยและรอบที่ให้ยาโดยพบว่า ผู้ป่วยอายุมากขึ้นพบภาวะภูมิไวเกินเพิ่มขึ้น ($P=0.049$) และผู้ป่วยที่ให้ยาครั้งแรก ๆ เกิดภาวะภูมิไวเกินได้มากกว่ากลุ่มที่ให้ยาในรอบหลัง ($P<0.01$) จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็งได้ ดังนั้นควรให้คำแนะนำและความรู้ด้านยากับผู้ป่วย เฝ้าระวังในระหว่างบริหารยาให้กับผู้ป่วย และกำหนดแนวทางการป้องกันและการรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต่อไป (วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:143-152)

คำสำคัญ: paclitaxel ภาวะภูมิไวเกิน การแพ้ยา ยาเคมีบำบัด

Incidence and Risk Factors for Paclitaxel Hypersensitivity in Cancer Chemotherapyby **Naphawan Loissaratrakul, Napaporn Udomphol, Penporn Panna***Department of Pharmacy, National Cancer Institute, Bangkok 10400*

Abstract Hypersensitivity reaction (HR) is still a major concern during cancer chemotherapy with paclitaxel. The objective of this study was to determine the incidence and factors associated with hypersensitivity reactions among cancer patients undergoing paclitaxel monotherapy at the National Cancer Institute, during the period June to December 2016. A retrospective study was performed involving a total of 200 patients (198 female; 2 male) treated with paclitaxel monotherapy. The results showed that 35 patients (20.20%) experienced paclitaxel hypersensitivity reaction, with most of severity grades 1-2. Common symptoms were hot flush (68.57%), chest pain (65.71%), high blood pressure (37.14%), back pain or arthralgia (20.00%) and rash (2.86%). Hypersensitivity has been found among patients from their first paclitaxel administration, and repeated every chemotherapy cycle. In this study, the factors significantly associated with paclitaxel hypersensitivity reaction were patient's age and chemotherapy cycle. The findings showed that the occurrence of hypersensitivity increased among elder patients ($P=0.049$) and patients who underwent early chemotherapy cycles ($P<0.01$). Our findings revealed that paclitaxel hypersensitivity was prevalent among patients during chemotherapy. Therefore, the healthcare team should give patients appropriate advice about the drug and basic observation as well as close monitoring during administration. From a policy perspective, hypersensitivity-reaction guidelines and systematic reporting of adverse drug reaction events during chemotherapy should be established for better prevention. (*Thai Cancer J 2019;39:143-152*)

Keywords: paclitaxel, hypersensitivity, allergy, chemotherapy

บทนำ

ยา paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ที่ tubulin stabilizer ซึ่งเป็นหนึ่งในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง สามารถใช้ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิดได้แก่ มะเร็งรังไข่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอดและมะเร็ง กระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามการใช้ยานี้ก็ถูกจำกัด เพราะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรง ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction) เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ (allergen) หรือ สิ่งแปลกปลอมก่อให้เกิดการอักเสบ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่มากเกินไป และอาจจะพบการทำลายเนื้อเยื่อตนเองได้^{1,2} ยาเคมีบำบัดที่มักมี

รายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกิน เช่น ยากลุ่ม Platinum compounds (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin) ยากลุ่ม Anthracyclines (doxorubicin, liposomal doxorubicin) ยากลุ่ม Taxanes (paclitaxel, docetaxel) เป็นต้น สำหรับยา paclitaxel มีรายงานการเกิด type 1 hypersensitivity reaction ได้อย่างรวดเร็วภายใน 1 นาทีถึง 1 ชั่วโมงหลังให้ยา และอาจ จะเกิดได้ตั้งแต่ครั้งแรกที่ให้ยา อาการแสดง เช่น ไข้ ปวดท้อง ท้องเสีย กระสับกระส่าย คลื่นไส้ อาเจียน เกิดผื่นลมพิษ ความดันโลหิตต่ำ ปวดแขนขา angioedema bronchospasm และอาจรุนแรงจนเกิด anaphylaxis ได้ จากรายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกิน

ของยาในกลุ่ม Taxanes ที่มีอุบัติการณ์ค่อนข้างบ่อย สำหรับ paclitaxel พบได้ร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่ไม่มี premedication และร้อยละ 2 ในผู้ป่วยที่มี premedication³

สถิติจำนวนยาเคมีบำบัดชนิด paclitaxel ที่ใช้ภายในสถาบันมะเร็งแห่งชาติระหว่างปี พ.ศ. 2558-2560 มีผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel จำนวน 3058, 3463 และ 2924 รายตามลำดับ การใช้ยากลุ่มนี้มากขึ้นทำให้อุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินมีโอกาสมากขึ้นตามไปด้วย และจากการรวบรวมข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยา paclitaxel กับผู้ป่วยพบว่าตั้งแต่ปีงบประมาณ 2557 จนถึงปี 2560 มีรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะภูมิไวเกินจำนวน 57, 50, 104 และ 101 รายตามลำดับ จะเห็นว่ายา paclitaxel เป็นยาที่มีความเสี่ยงสูงในการก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยโดยเป็นสาเหตุทำให้เกิด infusion reaction ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ทั้งนี้เนื่องจากยา paclitaxel มีสาร cremophor EL เป็นส่วนประกอบในตัวทำละลายยาก่อน ส่งผลให้เกิดอาการภาวะภูมิไวเกินได้ จึงได้กำหนดให้ยา paclitaxel เป็นยาที่อยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมาก (very high alert drug: very HADs) ที่มีการเฝ้าระวังและติดตามอาการของผู้ป่วยขณะให้ยา รวมทั้งมีการวางระบบการป้องกันในการบริหารยา โดยมีการกำหนดอัตราเร็วในการบริหารยาตามช่วงเวลาเพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา หากไม่มีการแก้ไขอาการที่เกิดขึ้นอย่างทันที่ผู้ป่วยอาจเกิดอาการที่รุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนานขึ้นหรือเกิดอันตรายถึงชีวิตได้

ดังจะเห็นได้จากอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา paclitaxel ที่สูงขึ้น จากการรายงานผ่านระบบการรายงานอุบัติการณ์ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติและยังมีข้อมูลการรายงานที่ไม่ครอบคลุม อีกทั้งยังไม่สามารถนำข้อมูลมาจัดทำเป็นแนวทางที่ชัดเจนในการป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกินภายในสถาบันมะเร็งแห่งชาติได้ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยมะเร็งจากการใช้ยา paclitaxel ภายในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วยมะเร็งต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์และวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ประชากรในการศึกษานี้ ได้แก่ ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งและได้รับการรักษาด้วยการให้ยา paclitaxel ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยได้รับยาเป็นครั้งแรกทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 โดยติดตามการรับยาต่อเนื่องจนถึงครบระยะเวลาการรักษา ส่วนเกณฑ์การคัดเลือกประชากรออก คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel ร่วมกับยาเคมีชนิดอื่นในสูตรการรักษาเดียวกัน ผู้ป่วยที่มีข้อมูลการใช้ยาไม่สมบูรณ์หรือขาดการติดต่อ

การวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน สถาบันมะเร็งแห่งชาติก่อนดำเนินการ

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกการใช้ยา paclitaxel ในการศึกษา นี้ประกอบด้วยรายละเอียดหลัก ๆ 3 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง และพื้นที่ผิวร่างกาย (body surface area: BSA)

ส่วนที่ 2 แบบบันทึกการสั่งใช้ยา ได้แก่ ข้อบ่งใช้ ขนาดยาที่ใช้ วิธีการให้ยา ระยะเวลาให้ยา และรอบของการให้ยา

ส่วนที่ 3 แบบบันทึกข้อมูลทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของผู้ป่วย ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ภาวะภูมิไวเกิน ระยะเวลาที่เกิด ปริมาณยาที่ได้รับแล้วเกิดภาวะภูมิไวเกิน การดูแลและการจัดการหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือเกิดภาวะภูมิไวเกิน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง เริ่มจากรวบรวมรายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยการใช้ยา paclitaxel ในสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 โดยดูจากรายงานการจ่ายยาจากห้องจ่ายยาผู้ป่วยนอก และห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน และเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์ที่กำหนด เก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไป ข้อมูลการสั่งใช้ยา และบันทึกข้อมูลขณะบริหารยาของพยาบาลโดยดูข้อมูลการสั่งใช้ยาของผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ รวมทั้งเก็บรวบรวมอาการไม่พึงประสงค์ที่บันทึกขณะให้ยา ภาวะภูมิไวเกิน ระยะเวลาที่เกิด ปริมาณยาที่ได้รับแล้วเกิดภาวะภูมิไวเกิน การดูแลและการจัดการหลังเกิดอาการไม่พึงประสงค์

หรือเกิดภาวะภูมิไวเกิน และแบ่งระดับความรุนแรงที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดตามเกณฑ์ของ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 ลงในแบบบันทึกข้อมูลของการศึกษาที่สร้างขึ้น คณะผู้วิจัยได้ติดตามผลจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยวิเคราะห์ผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ในรูปแบบการแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลเกี่ยวกับการสั่งใช้ยาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และใช้สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ Chi-square ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทั่วไปกับอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินที่พบ

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร paclitaxel จำนวน 200 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.24 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา paclitaxel ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติในช่วงเวลาที่เก็บกลุ่มตัวอย่างพบว่า เป็นเพศหญิงคิดเป็นร้อยละ 99.00 และเพศชายร้อยละ 1.00 พบอายุอยู่ในช่วง 29-89 ปี โดยพบมากที่สุดช่วง 51-60 ปี จำนวน 71 ราย (ร้อยละ 35.50) รองลงมาอยู่ในช่วงอายุ 41-50 ปี จำนวน 54 ราย (ร้อยละ 27) และอายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 40 ราย (ร้อยละ 20) ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งเต้านมจำนวน 196 ราย (ร้อยละ 98) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	2 (1.00)
หญิง	198 (99.00)
ช่วงอายุเฉลี่ย	
0-30	1 (1.28)
31-40	9 (11.54)
41-50	16 (20.51)
51-60	26 (33.34)
> 60	26 (33.33)
ชนิดของโรคมะเร็ง	
มะเร็งเต้านม	196 (98.00)
มะเร็งรังไข่	2 (1.00)
มะเร็งอื่น ๆ	2 (1.00)

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา paclitaxel พบภาวะภูมิไวเกินจำนวน 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.20 โดยการเกิดภาวะภูมิไวเกินครั้งแรกส่วนใหญ่มักพบในการให้ยารอบที่ 2 (ร้อยละ 40.00) รองลงมาคือรอบที่ 1 (ร้อยละ 25.71) และรอบที่ 3 (ร้อยละ 14.29) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่เกิดภาวะภูมิไวเกินส่วนใหญ่ (ร้อยละ 45.71) มักเกิดแค่ครั้งเดียว พบร้อยละ 37.14 เกิดซ้ำ 2 ครั้ง และร้อยละ 8.57 เกิดซ้ำ 3 ครั้ง โดยที่โอกาสเกิดซ้ำหลายครั้งพบน้อยลงตามลำดับ และพบอาการรุนแรง grade 1-2 ซึ่งอยู่ในระดับ minor reaction แต่ไม่พบระดับความรุนแรง grade 3-4 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลการเกิดภาวะภูมิไวเกินในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา paclitaxel

	จำนวน (ร้อยละ)
การเกิดภาวะภูมิไวเกิน	
เกิด	3 (20.20)
ไม่เกิด	138 (79.80)
รอบที่เกิดภูมิไวเกินครั้งแรก	
รอบที่ 1	9 (25.71)
รอบที่ 2	14 (40.00)
รอบที่ 3	5 (14.29)
รอบที่ 4	2 (5.71)
รอบที่ 5	2 (5.71)
รอบที่ 6 ขึ้นไป	3 (8.57)
จำนวนที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน	
1 (ไม่เกิดซ้ำ)	16 (45.71)
เกิดซ้ำ 2 ครั้ง	13 (37.14)
เกิดซ้ำ 3 ครั้ง	3 (8.57)
เกิดซ้ำมากกว่า 3 ครั้ง	3 (8.57)
ความรุนแรงของ HR	
Grade 1	10 (5.80)
Grade 2	25 (14.50)

HR: hypersensitivity reaction

อาการแสดงของภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ที่พบในผู้ป่วยจำนวน 35 ราย ส่วนใหญ่ร้อยละ 68.57 แสดงอาการร้อนวูบวาบ ร้อยละ 65.71 มีอาการแน่นหน้าอก และมีเพียง 1 ราย (ร้อยละ 2.86) แสดงอาการผื่นลมพิษ ดังรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อาการแสดงของภาวะภูมิไวเกินที่พบจากการใช้ยา paclitaxel ในกลุ่มตัวอย่าง

อาการแสดง	จำนวน (ร้อยละ)
ร้อนวูบวาบ	24 (68.57)
แน่นหน้าอก	23 (65.71)
ความดันโลหิตสูง	13 (37.14)
ปวดกระดูก	7 (20.00)
ผื่นลมพิษ	1 (2.86)

จากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ศึกษากับการเกิดภาวะภูมิไวเกินในผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ได้แก่ อายุของผู้ป่วยและรอบที่ให้ยา โดยพบว่าผู้ป่วยอายุมากขึ้นพบภาวะภูมิไวเกินเพิ่มขึ้น ($P=0.049$) และผู้ป่วยที่ให้ยาในรอบแรก ๆ เกิดภาวะภูมิไวเกินได้มากกว่ากลุ่มที่ให้ยาในรอบหลังโดยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินสูงในผู้ป่วยที่ให้ยา paclitaxel 5 รอบแรกมากที่สุด (ร้อยละ 37) และพบลดลงต่ำสุดเมื่อให้ยา 16 ครั้งขึ้นไป โดยพบร้อยละ 2.40 ($P<0.01$) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน

ปัจจัย	กลุ่มที่เกิด HR		กลุ่มที่ไม่เกิด HR		P
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
เพศ					0.292
ชาย	1	(0.60)	1	(0.6)	
หญิง	137	(79.20)	34	(19.7)	
อายุ (ปี)					0.049
≤40	14	(8.10)	10	(5.8)	
41-50	44	(25.40)	6	(3.5)	
51-60	53	(30.60)	11	(6.4)	
≥60	27	(15.60)	8	(4.6)	
BSA (body surface area: m²)					0.255
≤1.40	16	(9.20)	3	(1.80)	
1.41-1.60	70	(40.50)	21	(12.10)	
>1.60	51	(29.50)	11	(6.30)	
ชนิดของมะเร็ง					0.195
มะเร็งเต้านม	135	(78.00)	34	(19.70)	
มะเร็งรังไข่	2	(1.20)	0	(0)	
มะเร็งที่ลิ้น	0	(0)	1	(0.60)	
อื่นๆ	1	(0.6)	0	(0)	

ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มที่เกิด HR		กลุ่มที่ไม่เกิด HR		P
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
ชุดยาแก้แพ้					0.658
สูตร 1	5	(2.90)	1	(0.60)	
Onsia 8 mg iv + CPM 10 mg iv + Ranitidine 50 mg iv + Dexamethasone 20 mg iv					
สูตร 2	95	(54.90)	24	(13.90)	
Onsia 8 mg iv + CPM 10 mg iv + Ranitidine 50 mg iv + Dexamethasone 20 mg iv + Benadryl 50 mg capsule					
สูตร 3	8	(4.60)	3	(1.70)	
Onsia 8 mg iv + CPM 10 mg iv + Ranitidine 50 mg iv + Dexamethasone 20 mg iv + Benadryl 50 mg capsule + lorazepam 1 mg tablet					
สูตรอื่น ๆ	30	(17.5)	7	(4.10)	
ขนาดยา paclitaxel (mg)					0.380
≤90 mg	1	(0.60)	2	(1.20)	
91-150 mg	41	(23.70)	10	(5.80)	
151-200 mg	2	(1.20)	0	(0)	
201-250 mg	26	(15.00)	8	(4.60)	
251-300 mg	60	(33.80)	14	(8.10)	
≥301 mg	8	(4.60)	1	(0.6)	
ความเข้มข้นยา paclitaxel (mg/ml)					0.223
≤ 0.3mg/ml	0	(0)	1	(0)	
0.31-1.2 mg/ml	126	(72.8)	32	(18.50)	
1.21-1.4 mg/ml	11	(6.4)	2	(1.20)	
≤1.41 mg/ml	1	(0.60)	0	(0)	
อัตราเร็วในการบริหารยา					0.097
1 ชั่วโมง	31	(17.90)	4	(2.30)	
1.5 ชั่วโมง	11	(6.40)	7	(4.00)	
3 ชั่วโมง	93	(53.80)	24	(13.90)	
4 ชั่วโมง	3	(1.70)	0	(0)	

ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มที่เกิด HR		กลุ่มที่ไม่เกิด HR		P
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
รอบให้ยาที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน					<0.01
1-5	64	(37.00)	18	(10.50)	
6-10	31	(18.00)	1	(0.60)	
11-15	35	(20.30)	2	(1.10)	
≥16	4	(2.40)	2	(1.10)	

HR: hypersensitivity reaction

วิจารณ์และสรุป

จากการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel ส่วนมากเป็นเพศหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านม มีอายุอยู่ในช่วง 51-60 ปี ซึ่งสอดคล้องกับสถิติผู้ป่วยมะเร็งของประเทศไทย โดยข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล ปี พ.ศ. 2560 พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทยส่วนใหญ่มักจะมีอายุอยู่ในช่วง 45-60 ปี⁴ กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel monotherapy ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมใช้ยา paclitaxel เพื่อเป็น second line treatment หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร AC (doxorubicin and cyclophosphamide) มาก่อน ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับส่วนใหญ่เหมาะสมและถูกต้องตาม National Comprehensive Cancer Network guideline version 1.2018 (NCCN)⁵

ผลการศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะภูมิไวเกิน

จากยา paclitaxel ในกลุ่มตัวอย่าง พบอุบัติการณ์ร้อยละ 20.2 ซึ่งสอดคล้องกับในรายงานอื่นที่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกิน ร้อยละ 8-45⁶⁻⁹ การศึกษาในผู้ป่วยรายเดิมที่เคยเกิดอาการมาก่อนจำนวน 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.71 โดยอาการของผู้ป่วยแต่ละรายมีระดับความรุนแรงแตกต่างกันออกไป ส่วนใหญ่มีความรุนแรง grade 2 (ร้อยละ 14.50) และไม่พบที่ความรุนแรง grade 3-4 เลย ซึ่งพบน้อยกว่าที่มีรายงานไว้¹⁰ ทั้งนี้อาจเนื่องจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติได้มีการพัฒนาแนวทางในการติดตามและดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel มีการบริหารยาแบบค่อย ๆ ปรับระดับอัตราการไหลเพิ่มขึ้นทีละน้อยเพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะภูมิไวเกิน นอกจากนี้ยังมีการให้คำแนะนำอาการนำเบื้องต้นของการเกิดภาวะภูมิไวเกินกับผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยรายงานอาการทันทีที่มีการแสดง (early detection) สำหรับรูปแบบการให้ยาก่อนให้ยาเคมีบำบัด (premedication) เพื่อ

ป้องกันการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ใน การศึกษานี้มีรูปแบบการใช้ยา premedication มีความหลากหลายตามแต่แพทย์ผู้สั่งใช้ และมีความ แตกต่างจากการศึกษาของ Kingsley CD และคณะ³ แต่อุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกินก็ใกล้เคียงกัน⁸ อาการแสดงของการเกิดภาวะภูมิไวเกินที่พบ ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ (flushing) แ่นหน้าอก ความดัน โลหิตสูง ปวดหลัง ปวดกระดูก และ ผื่นคัน (urticaria) ตามลำดับ และจากการศึกษานี้พบว่าอาการที่เกิด มักเกิดหลังจากผู้ป่วยได้รับยาไปแล้วประมาณ 11-20 มิลลิลิตร ที่อัตราเร็วในการให้ยาประมาณ 61-90 มิลลิลิตร/ชั่วโมง ซึ่งจากการศึกษาของ Boulanger J และคณะ⁸ ที่รายงานระยะเวลาการเกิดสามารถเกิด ได้ตั้งแต่นาทีแรกที่ใช้ยา ซึ่งสามารถนำข้อมูลไป กำหนดเป็นแนวทางในการเฝ้าระวังผู้ป่วยต่อไปขณะ ที่บริหารยาให้กับผู้ป่วย

ผลการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างการ เกิดภาวะภูมิไวเกินกับปัจจัยต่าง ๆ พบว่า ปัจจัย ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ได้แก่ อายุของผู้ป่วย ($P=0.049$) โดยใน กลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากขึ้นพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ ภูมิไวเกินได้มากขึ้น และสัมพันธ์กับรอบการให้ยา ($P<0.01$) โดยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะภูมิไวเกิน สูงในผู้ป่วยที่ให้ยา paclitaxel 5 รอบแรกมากที่สุด (ร้อยละ 37) และพบลดลงต่ำสุดเมื่อให้ยา 16 ครั้ง ขึ้นไป (ร้อยละ 2.40) ซึ่งสอดคล้องกับที่รายงานมา ก่อนหน้านี้ว่าพบภาวะภูมิไวเกินได้มากในการให้ยา รอบที่ 1-2⁸ จากงานวิจัยของ Sendo T และคณะ⁹ ที่ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน

ซึ่งพบมี 4 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ได้แก่ ประวัติการเกิดผื่นผิวหนังไม่รุนแรง ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ผู้ป่วยที่อ่อน และผู้ป่วย ที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือนหลังจากผ่าตัดรังไข่ โดย พบว่าอายุที่อยู่ในช่วงวัยหมดประจำเดือนคือวัยที่ มีอายุมากกว่า 50 ปี พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ ภูมิไวเกินมากขึ้น

โดยสรุปปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิ ไวเกินที่พบในการศึกษานี้อาจใช้เป็นแนวทางในการ ป้องกันกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel ของสถาบัน มะเร็งแห่งชาติต่อไปได้ด้วยการเฝ้าระวังโดยเฉพาะใน ผู้ป่วยสูงวัย ผู้ได้รับยาช่วงแรก ๆ และผู้ที่มีประวัติเคย ได้รับยามาแล้วหรือเคยมีอาการแสดงมาก่อนในการ ให้ยารอบที่แล้ว

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ จากการใช้ยาควรมีการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่เป็นปัจจุบัน มีความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูล เพื่อให้สามารถ ป้องกันหรือลดความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึง ประสงค์ได้ และควรมีการศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะ ภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ร่วมกับยาเคมีบำบัด ตัวอื่นด้วย ได้แก่ ควรมีการศึกษาอุบัติการณ์ของ ภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel ที่ใช้ร่วมกับ carboplatin เพิ่มเติม เนื่องจากข้อมูลรายงานการ เกิดภาวะภูมิไวเกินจากยาทั้ง 2 ชนิดพบมากภายใน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ ระหว่างการใช้ยาแบบให้ยาชนิดเดียว (monotherapy)

กับการใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน เพื่อให้ได้แนวทางในการป้องกันและเฝ้าระวังการเกิดภาวะภูมิไวเกินที่รุนแรงต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นายแพทย์วีรุฒิ อิมส์สำราญ ผู้อำนวยการสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่อนุญาตให้ทำงานวิจัยนี้พร้อมทั้งสนับสนุนการดำเนินการวิจัย อ.ภญ.พัชญา คชศิริพงศ์ หมอวชิราเภสัชกรรมปฏิบัติทั่วไป วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต บุคลากรในแผนกเวชระเบียนมะเร็ง บุคลากรในกลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันมะเร็งแห่งชาติทุกท่าน ที่ช่วยทำให้งานศึกษานี้สำเร็จได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. แนวทางปฏิบัติในการป้องกันการเกิดภาวะ Hypersensitivity reaction. เข้าถึงได้จาก: http://110.164.68.234/news_raja/uploaded/Hypersensitivity%20reaction.pdf. สืบค้นเมื่อวันที่ 24 กุมภาพันธ์ 2560.
2. Hypersensitivities. Italy: Universitadegl Studi di pavia; 2009. Available from: <http://nfs.unipv.it/nfs/minf/dispense/immunology/lectures/files/hypersensitivities.html>. Accessed April 2, 2017.
3. Kingsley CD. Hypersensitivity Reaction. In: Perry Mc, ed. The Chemotherapy Source Book. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:152-73.

4. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล Hospital-Based Cancer Registry. Thailand: National Cancer Institute; 2017. Available from: <http://www.nci.go.th/th/File.download/NCi%20registry/HOSPITAL-BASED%202016%Revise%204%20final.pdf>. Accessed February 28, 2018.
5. Breast Cancer: NCCN Guideline (National Comprehensive Cancer Network; Clinical Practice Guideline in Oncology) version 1.2018 Chemotherapy for Advance or metastatic disease.
6. สุภัทร์ สิบงกช, จักรพันธ์ อยู่ดี, พิชญ์จิรา สงวนบุญญพงษ์. Drug Monograph. ใน: สุภัทร์ สิบงกช และคณะ, บรรณาธิการ. คู่มือมาตรฐานการทำงานเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดและการดูแลผู้ป่วยหลังได้รับยา. กรุงเทพฯ: นวัตกรรมดาการพิมพ์; 2560. หน้า 278-80.
7. Bragalone DL. Drug information handbook for oncology. 9th edition. Ohio: 2011.
8. Boulanger J, Borusiquot JN, cournoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K, et al. Management of hypersensitivity to platinum-and taxane-based chemotherapy: CEPO review and clinical recommendations. *Curr Oncol* 2014;21:e630-e641.
9. Sendo T, Sakai N, Itoh Y, Ikessue H, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Incidence and risk factor for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:91-6.
10. Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs* 2010;14: E10-21.



การแสดงออกของ 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) กับโรคมะเร็ง

เทียนแสง พันธุ์ศรี

จรัญญา งามขำ

กฤติกา บุญมาก

บทคัดย่อ โรคมะเร็งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย เนื่องจากพบอัตราการตายสูงเป็นอันดับหนึ่งอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 จึงจำเป็นต้องศึกษาหาวิธีการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยผู้ป่วยมะเร็งในระยะแรกเริ่มเพื่อลดอัตราการตายและเพิ่มอัตราการรอดชีพในผู้ป่วยมะเร็ง จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า 8-OHdG เป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพที่ถูกนำมาใช้ในการศึกษาจำนวนมาก ซึ่งอาจนำไปใช้เป็นทางเลือกสำหรับการตรวจวินิจฉัยโรคในระยะแรกเริ่มและสามารถตรวจพบในโรคมะเร็งหลายชนิด นอกจากนี้ยังพบว่าการสะสมของ 8-OHdG ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์และพัฒนาไปเป็นโรคมะเร็งของอวัยวะหลายชนิดได้แก่ เต้านม ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ตับ กระเพาะอาหาร ปอด ปากมดลูก สี่พระและลำคอ และต่อมลูกหมาก ดังรายละเอียดที่สรุปไว้ในบทความนี้ อย่างไรก็ตามกลไกเกี่ยวกับการแสดงออกของ 8-OHdG ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด การค้นพบสารบ่งชี้ทางชีวภาพเพื่อใช้สำหรับการคัดกรองและวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยมะเร็งระยะแรกเริ่มนี้น่าจะเป็นทางเลือกใหม่ในการคัดกรองและวินิจฉัยโรคมะเร็งระยะแรกต่อไป (วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:153-161)

คำสำคัญ: 8-OHdG ดีเอ็นเอที่ถูกทำลาย โรคมะเร็ง

8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) and Cancer

by **Thainsang Phansri, Jarunya Ngamkham, Krittika Boonmark**
Division of Research, National Cancer Institute, Bangkok, 10400.

Abstract Cancer is the most significant public-health problem in Thailand, with consistently high mortality rates since AD 2000. Therefore, screening and diagnosis of early-stage cancer is needed to reduce mortality and increase survival rates among cancer patients. Recently, several studies have reported 8-OHdG as a biomarker for the diagnosis and early detection of certain cancers, including breast, colorectal, hepatocellular, gastric, lung, cervical, head & neck, and prostate cancer, as detailed in this review article. However, the mechanism of 8-OHdG expression remains unknown. The discovery of biological markers for early screening and diagnosis should provide new options for the screening and diagnosis of early cancer. (*Thai Cancer J 2019;39:153-161*)

Keywords: 8-OHdG, damage DNA, cancer

บทนำ

8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) เป็นสารทางชีวภาพที่เกิดขึ้นเมื่อ DNA ถูกทำลายหรือได้รับความเสียหาย (oxidative DNA damage) และมักใช้เป็นเครื่องมือสำหรับการประเมินความเสียหายของดีเอ็นเอจากสภาวะ oxidative stress ในเซลล์ เมื่อเกิด oxidation stress จะพบ 8-OHdG ในตำแหน่งที่พบความเสียหายของ DNA มาก 8-OHdG สามารถถูกกำจัดโดยการขับออกสู่เลือดและระบบทางเดินปัสสาวะ¹ หากความเสียหายของดีเอ็นเอดังกล่าวไม่ได้ถูกซ่อมแซมจะเกิดการก่อกลายพันธุ์และพัฒนาไปเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด² อย่างไรก็ตาม DNA อาจถูกทำลายเนื่องจากปัจจัยภายนอก เช่น รังสียูวี คิววี คิววี เอ็ม คิววี โดสะหนัก และยาฆ่าแมลง เป็นต้น³⁻⁸ ซึ่งระดับของ 8-OHdG นั้นเกิดขึ้นได้จากสภาวะการถูกทำลายของดีเอ็นเอจากกระบวนการภายในและภายนอกร่างกาย จึงสามารถใช้ประเมินความเสียหายของร่างกาย นอกจากนี้ยังพบรายงานระดับของสาร 8-OHdG เพิ่มขึ้นและความสัมพันธ์กับการเกิดโรคต่าง ๆ เช่น โรคมะเร็ง โรคหัวใจ โรคพาร์กินสัน

และอัลไซเมอร์ เป็นต้น⁹⁻¹⁴ โดยสามารถตรวจพบสาร 8-OHdG ได้ในปัสสาวะ ซีรัม ดีเอ็นเอ เนื้อเยื่อมนุษย์ และเซลล์เพาะเลี้ยง¹

การหาปริมาณของ 8-OHdG สามารถทำได้หลายวิธี เช่น enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), immunohistochemistry (IHC), immunocytochemistry (ICC), indirect immunofluorescence (IF), ultra-high performance liquid chromatography (UHPLC), liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry (LC-MS/MS) เป็นต้น² และจากรายงานการวิจัยจำนวนหนึ่งพบว่า 8-OHdG มีความสัมพันธ์กับการพัฒนาของเซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ

การแสดงออกของ 8-OHdG กับมะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งในผู้หญิงไทย ปัจจุบันสาเหตุการเกิดมะเร็งเต้านมยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่ามีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น พันธุกรรม พฤติกรรมเลี้ยงดูต่าง ๆ อาหารและโภชนาการ ฮอโมน และปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม

ภายนอก ฯลฯ¹⁵ นอกจากนั้นยังมีรายงานว่า 8-OHdG น่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านมด้วย

จากการศึกษาของ Eldin EEMDN และคณะ¹⁶ ได้ศึกษาาระดับของ 8-OHdG เพื่อนำไปใช้เป็นสารบ่งชี้ที่ชีวภาพทางเลือกลำหรับการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในระยะแรกเริ่มในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 50 ราย เนื้ออก 50 ราย และตัวอย่างจากอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี 50 ราย พบว่า ระดับของ 8-OHdG สูงที่สุดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเทียบกับเนื้ออกและกลุ่มสุขภาพดี (55.2 ng/dL, 30.2 ng/dL และ 9.08 ng/dL ตามลำดับ; $P < 0.001$) ดังนั้น 8-OHdG อาจใช้เป็นสารบ่งชี้ที่ชีวภาพสำหรับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมในระยะแรกได้ โดยมีค่าความไวและความจำเพาะต่อการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมร้อยละ 82 และ 80 ตามลำดับ แต่พบว่าระดับ 8-OHdG ลดลงเมื่อความรุนแรงของมะเร็งเต้านมเพิ่มมากขึ้น โดยพบว่า ระยะที่ 1 มีระดับของ 8-OHdG สูงที่สุด รองลงมาคือ ระยะที่ 2, 3 และ 4 (81 ng/dL, 51 ng/dL, 38 ng/dL และ 19 ng/dL ตามลำดับ; $P < 0.001$) สอดคล้องกับการทดลองของ Karihtala P และคณะ¹⁷ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามมีการแสดงออกของ 8-OHdG ในระดับที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการลุกลาม การแสดงออกของ 8-OHdG ที่ลดลงอาจเกิดจากการซ่อมแซม DNA บริเวณที่พบการลุกลาม นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของ 8-OHdG สูงในผู้ป่วยที่มีอัตราการรอดชีพเพิ่มขึ้น

การแสดงผลของ 8-OHdG กับมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก

มะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อย

รองจากมะเร็งตับ มะเร็งปอด และมะเร็งเต้านม พบได้ทั้งในผู้ชายและผู้หญิงในอัตราใกล้เคียงกัน โดยส่วนมากมักพบในวัยกลางคนที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป สาเหตุที่ทำให้เกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อกันว่าเกิดจากปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน ได้แก่ สิ่งแวดล้อม อาหาร และพันธุกรรม เป็นต้น¹⁵ อย่างไรก็ตามมีรายงานพบว่า 8-OHdG มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก

จากการศึกษาของ Mao L และคณะ¹⁸ พบว่าระดับ 8-OHdG สูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ตามระยะของโรคที่รุนแรงขึ้น และระดับของ 8-OHdG มีผลต่ออัตราการรอดชีพโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ โดยการวัดระดับ 8-oxo-7, 8-OHdG ในปัสสาวะของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ด้วยเทคนิค ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) และวัดระดับของกรดยูริก (serum uric acid; SUA) ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก จำนวน 73 ราย มีผลพยาธิวิทยาเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด adenocarcinomas จำนวน 38 ราย และมะเร็งทวารหนักชนิด adenocarcinomas จำนวน 35 ราย พบว่าระดับ 8-OHdG และ SUA เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักตามระยะของโรคที่สูงขึ้น และมีผลทำให้อัตราการรอดชีพโดยรวมลดลง ($P = 0.03$) ผู้ป่วยที่พบระดับ 8-OHdG และ SUA สูงในระยะที่ 4 จะมีอัตราการรอดชีพที่ต่ำกว่าผู้ป่วยระยะที่ 3 ระยะที่ 2 และระยะที่ 1 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่า ระดับ 8-OHdG และ SUA สูงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคและยังเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งดังกล่าวด้วย สอดคล้องกับการศึกษาของ Guo C และคณะ¹⁹ ซึ่งได้ศึกษาในปัสสาวะ

ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่จำนวน 84 รายและกลุ่มสุขภาพดีจำนวน 142 ราย ด้วยเทคนิค ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) พบว่าระดับของ 8-OHdG สูงขึ้นตามระยะของโรคที่รุนแรงขึ้น (ระยะที่ 1 ถึง 4 เท่ากับ 1.30 ± 0.61 , 1.51 ± 0.078 , 1.78 ± 0.84 และ 2.29 ± 1.07 nmol/mmol creatinine ตามลำดับ) และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ในระยะที่ 3 และ 4 ที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งพบปริมาณของ 8-OHdG สูงกว่าระยะที่ 1 และ 2 ที่ไม่มีการแพร่กระจาย ($P < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบระดับความเข้มข้นของ 8-OHdG ที่จุดตัด 1.5 nmol/mmol พบว่า ผู้ที่มี 8-OHdG สูงกว่า 1.5 nmol/mmol มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ 3.68 เท่า ($P < 0.0001$)

การแสดงออกของ 8-OHdG กับมะเร็งตับ

มะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยในคนไทย โรคมะเร็งชนิดนี้มีความรุนแรงและรักษายาก จึงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของไทย มะเร็งตับที่พบในคนไทยส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีชนิดเรื้อรัง รวมทั้งโรคตับแข็งจากการดื่มแอลกอฮอล์และโรคไขมันสะสมในตับ¹⁵ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า 8-OHdG มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma; HCC) อีกด้วย

จากการศึกษาของ Tanaka H และคณะ²⁰ พบว่า ความเสียหายของ DNA เป็นตัวบ่งชี้ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ โดยได้ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 118 ราย (ชาย 66 ราย และหญิง 52 ราย) มีอายุ

เฉลี่ย 55.8 ± 10.8 ปี ด้วยวิธีการย้อมสีอิมมูโนฮิสโตเคมี พบว่าระดับของ 8-OHdG ในผู้ป่วย HCC สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ใช่ HCC (65.2 ± 20.2 vs 40.0 ± 23.5 cells per $10^5 \mu\text{m}^2$, $P < 0.0001$) แสดงให้เห็นว่า ความเสียหายของดีเอ็นเอมีความสัมพันธ์กับความเสียหายในการเกิด HCC สูงขึ้น และระดับ 8-OHdG ในตับสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ความเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังได้ นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับ 8-OHdG สามารถนำมาใช้ประเมินผู้ป่วยมะเร็งตับกลุ่ม high-grade HCC และผู้ป่วยโรคตับแข็ง โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคตับจำนวน 75 ราย ตับอักเสบบีเรื้อรัง (chronic hepatitis, CH) จำนวน 32 ราย ตับแข็ง (liver cirrhosis, LC) และผู้ป่วย HCC จำนวน 30 ราย ผลการศึกษาพบระดับ 8-OHdG สูงในผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังเมื่อเทียบกับโรคตับแข็ง ($P < 0.05$) และในผู้ป่วย HCC ร้อยละ 83 (25/30) พบการแสดงออกของ 8-OHdG สูงกว่าคนที่ไม่เป็นมะเร็ง และยังพบ 8-OHdG สูงในผู้ป่วย HCC กลุ่ม poorly differentiated ที่มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่²¹ สอดคล้องกับการศึกษาของ Li S และคณะ²² พบว่าระดับ 8-OHdG มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางพยาธิวิทยาของ HCC รวมถึงขนาดของก้อนมะเร็ง ระยะของโรค และชนิดของมะเร็ง และพบว่าในผู้ป่วย HBV-HCC ที่มีระดับ 8-OHdG สูงมีอัตราการรอดชีพต่ำกว่ากลุ่มที่มีระดับ 8-OHdG ต่ำ ($P = 0.000$) แสดงให้เห็นว่า 8-OHdG ช่วยในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด HCC

การแสดงผลของ 8-OHdG กับมะเร็ง

กระเพาะอาหาร

มะเร็งกระเพาะอาหารเป็นโรคมะเร็งที่พบไม่บ่อยนักในคนไทยเมื่อเทียบกับโรคมะเร็งชนิดอื่น และมักพบในคนอายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร เช่น พันธุกรรม มีประวัติเป็นโรคกระเพาะอักเสบเรื้อรังบางชนิด ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ รับประทานอาหารรสเค็มจัด อาหารหมักดอง ปิ้งย่าง รมควันหรืออาหารที่มีดินประสิว กินผักและผลไม้ไม่ค่อยมีประวัติเคยผ่าตัดกระเพาะอาหารมานานกว่า 20 ปี เป็นต้น¹⁵ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า 8-OHdG มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารเช่นกัน

จากการศึกษาของ Farinati F และคณะ²³ พบว่า ความเข้มข้นของ 8-OHdG เป็นตัวบ่งชี้การอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากแบคทีเรียที่มีส่วนเกี่ยวข้องโดยตรงในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดการผลิออกซิเจนมากเกินไป โดยศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 88 ราย ที่มาส่งก้องทางเดินอาหารส่วนบนที่ไม่ใช่ยาพวกสเตียรอยด์ ด้วยเทคนิค HPLC พบว่าความเข้มข้น 8-OHdG ที่สูงมีความสัมพันธ์กับโรคกระเพาะชนิดเรื้อรัง ($P=0.0009$) ความรุนแรงของโรค ($P=0.02$) และการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ($P=0.001$) ดังนั้น ในผู้ป่วยโรคกระเพาะชนิดเรื้อรังมีการสะสม damaged DNA ที่เกิดจากออกซิเดชันส่งผลให้เกิดการกลายพันธุ์และก่อให้เกิดโรคมะเร็ง และการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* เป็นปัจจัยสำคัญในการทำลายดีเอ็นเอ

การแสดงผลของ 8-OHdG กับมะเร็งปอด

มะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับสามในผู้ชาย รองจากมะเร็งตับและมะเร็งลำไส้ ซึ่งตรวจพบในระยะแรกเริ่มได้ยากและมีอัตราการตายสูง จากการศึกษาพบว่า มีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น การสูบบุหรี่ พันธุกรรม การสัมผัสสารก่อมะเร็งจากการทำงานหรือสิ่งแวดล้อม เป็นต้น¹⁵ นอกจากนี้มีรายงานว่า 8-OHdG มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปอด

จากการศึกษาของ Yano T และคณะ²⁴ พบระดับของ 8-OHdG สูงในกลุ่มผู้สูบบุหรี่เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่ และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งพบระดับของ 8-OHdG สูง และพบความสัมพันธ์ระหว่าง 8-OHdG กับระยะโรค ซึ่งตรงข้ามกับผลการศึกษาของ An AR และคณะ²⁵ พบว่าผู้ไม่สูบบุหรี่มีระดับการแสดงผลของ 8-OHdG สูงกว่าผู้สูบบุหรี่ (ร้อยละ 89.5 และ 73.4 ตามลำดับ, $P=0.003$) นอกจากนี้ยังพบว่า การแสดงผลของ 8-OHdG สูงในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer (NSCLC) ที่มีอัตราการรอดชีพต่ำ

การแสดงผลของ 8-OHdG กับมะเร็ง

ปากมดลูก

มะเร็งปากมดลูกพบมากเป็นอันดับสองของโรคมะเร็งในผู้หญิงไทยรองจากมะเร็งเต้านม ในแต่ละปีประเทศไทยมีผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ประมาณ 6000 ราย และเสียชีวิตเฉลี่ยวันละ 7 ราย มะเร็งปากมดลูกส่วนใหญ่พบในผู้หญิงที่มีอายุ 35-

50 ปี สาเหตุเกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชพีวี (human papilloma virus; HPV) ชนิด 16 และ 18 ปัจจัยเสริมอื่น ๆ ได้แก่ การมีเพศสัมพันธ์ตั้งแต่อายุน้อย การมีคู่นอนหลายคน การมีลูกมาก สูบบุหรี่ และสภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง¹⁵ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า 8-OHdG มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งปากมดลูกด้วย

การศึกษาของ Romano G และคณะ²⁶ พบความแตกต่างของปริมาณของ 8-OHdG ในเซลล์ปกติและเซลล์ผิดปกติ โดยศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 36 รายด้วยวิธี immunoperoxidase พบว่าในกลุ่มเซลล์ปกติ กลุ่ม low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) และกลุ่ม high-grade squamous intraepithelial lesion (HGSIL) มีระดับของ 8-OHdG แตกต่างกัน (50.2 ± 14.2 , 64.5 ± 17.4 , และ 91.8 ± 22.5 ตามลำดับ, $P < 0.001$) โดยพบว่ากลุ่มเซลล์ปกติมีระดับของ 8-OHdG ต่ำกว่ากลุ่ม HGSIL ($P < 0.001$) และกลุ่ม LSIL มีระดับของ 8-OHdG ต่ำกว่ากลุ่ม HGSIL ($P < 0.003$) แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มเซลล์ปกติกับกลุ่ม LSIL ($P = 0.17$) เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ 8-OHdG กับการติดเชื้อ HPV พบว่ากลุ่มที่มีการติดเชื้อ HPV และไม่ติดเชื้อ HPV มีระดับของ 8-OHdG ไม่แตกต่างกัน ($P = 0.8$) นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ 8-OHdG เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของเซลล์ชนิด SIL แสดงว่าการใช้วิธี immunoperoxidase เพื่อหาปริมาณของ 8-OHdG ในเซลล์ปากมดลูกอาจช่วยในการตรวจหามะเร็งปากมดลูกระยะแรกเริ่มได้

การแสดงออกของ 8-OHdG กับมะเร็ง ศีรษะและลำคอ

มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ เป็นโรคที่เกิดจากเยื่อภายในบริเวณศีรษะและลำคอ ได้แก่ ช่องปาก คอหอย โพรงหลังจมูก โพรงจมูก ไชนัส กล่องเสียง เนื้อเยื่อรอบกล่องเสียง และต่อมน้ำลายต่าง ๆ ปัจจัยเสี่ยงสำคัญ ได้แก่ การสูบบุหรี่ บุหรี่มือสอง การดื่มสุรา การเคี้ยวหมากร่วมกับใบยาสูบและพันธุกรรม²⁷ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า 8-OHdG มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งศีรษะและลำคอ

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า 8-OHdG อาจเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่มีศักยภาพในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งศีรษะและลำคชนิด squamous cell carcinoma โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคชนิด squamous cell carcinoma มีระดับของ 8-OHdG สูงกว่ากลุ่มคนปกติ^{28,29}

การแสดงออกของ 8-OHdG กับมะเร็ง ต่อมลูกหมาก

มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยในผู้ชายที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป พบได้บ่อยในผู้ชายอายุเฉลี่ยประมาณ 70 ปี สาเหตุของมะเร็งต่อมลูกหมากยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรค ได้แก่ ผู้สูงอายุ พันธุกรรม เชื้อชาติ อาหารการสูบบุหรี่ การมีระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) ในเลือดสูง ความอ้วน ต่อมลูกหมากอักเสบ การทำหมันชาย เป็นต้น³⁰ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า 8-OHdG มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก

จากการศึกษาของ Ohtake S และคณะ³¹ พบว่า มะเร็งต่อมลูกหมากมีการแสดงออกของ 8-OHdG สูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีเนื้องอกชนิดธรรมดา โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากชนิด adenocarcinoma จำนวน 10 รายและผู้ป่วยที่มีเนื้องอกที่ต่อมลูกหมาก (benign prostatic hyperplasia) จำนวน 70 ราย ด้วยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมี พบการแสดงออกของ 8-OHdG ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากสูงกว่าผู้ป่วยที่มีเนื้องอก ($P < 0.01$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Miyake H และคณะ³² ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากมีระดับ 8-OHdG/Cr ในปัสสาวะสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็ง นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ 8-OHdG ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากก่อนการผ่าตัดและหลังการผ่าตัดไม่แตกต่างกัน และพบระดับของ 8-OHdG ลดลงหลังจากการรักษาด้วยฮอร์โมน (androgen deprivation therapy, ADT) แสดงให้เห็นว่าการบำบัดด้วยฮอร์โมนดังกล่าวช่วยลดการเกิดออกซิเดชัน

นอกจากอวัยวะที่กล่าวมาแล้วข้างต้นยังพบการแสดงออกของ 8-OHdG ในอวัยวะอื่น ๆ เช่น มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งรังไข่ เนื้องอกที่สมอง สภาวะนิ่วในไต ตับอักเสบเรื้อรัง เป็นต้น³³⁻³⁷

สรุป

จากรายงานการวิจัยดังกล่าวมาแล้วข้างต้น แสดงให้เห็นว่า การแสดงออกของ 8-OHdG มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งในอวัยวะต่าง ๆ และยังเกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งด้วย แต่กลไกการเกิดยังไม่เป็นที่แน่ชัด จึงมีความจำเป็นต้อง

ศึกษากันเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจนอันจะเป็นประโยชน์ในการคัดกรอง การวินิจฉัย และการรักษาโรคมะเร็งในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Abcam Biotechnology company. 8-hydroxy 2 deoxyguanosine ELISA Kit (ab201734). Available at: <https://www.abcam.com/8-hydroxy-2-deoxyguanosine-elisa-kit-ab201734.html> . Accessed November 10, 2019.
2. Kemal SK, Bilge DB, Dirk R. Detection of 8-OHdG as a diagnostic biomarker. J Lab Precis Med 2018;3:95.
3. Ahmed NU, Ueda M, Nikaido O, Osawa T, Ichihashi M. High levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine appear in normal human epidermis after a single dose of ultraviolet radiation. Br J Dermatol 1999;140:226-31.
4. Kulikoska-Karpinska E, Czerw K. Estimation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) concentration in the urine of cigarette smokers. Wiad Lek 2015;68:32-8.
5. Lee MW, Chen ML, Lung SC, Tsai CJ, Yin XJ, Mao IF. Exposure assessment of PM2.5 and urinary 8-OHdG for diesel exhaust emission inspector. Sci Total Environ 2010;408:505-10.
6. Pilger A, Rudiger HW. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures. Int Arch Occup Environ Health 2006;80:1-15.
7. Szymanska-Chabowska A, Beck A, Poreba R, Andrzejak R, Antonowicz-Juchniewicz J. Evaluation of DNA Damage in People occupationally exposed to arsenic and some Heavy metals. Pol J Environ Stud 2009;18:1131-9.
8. Koureas M, Tsezou A, Tsakalof A, Orfanidou T, Hadjichristodoulou C. Increased levels of oxidative DNA damage in pesticide sprayers in Thessaly Region (Greece). Implications of pesticide exposure. Sci Total Environ 2014;496:358-64.
9. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-Hydroxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev 2009;27:120-39.

10. Kroese LJ, Scheffer PG. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and cardiovascular disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:452.
11. Di Minno A, Tumu L, Porro B, Squellerio I, Cavalca V, Tremoli E, et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels and heart failure: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;27:201-8.
12. Gmitterová K, Gawinecka J, Heinemann U, Valkovic P, Zerr I. DNA versus RNA oxidation in Parkinson's disease: Which is more important. *Neurosci Lett* 2018;662:22-8.
13. Kikuchi A, Takeda A, Onodera H, Kimpara T, Hisanaga K, Sato N, et al. Systemic increase of oxidative nucleic acid damage in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurobiol Dis* 2002;9:244-8.
14. Barbagallo M, Marotta F, Dominguez LJ. Oxidative stress in patients with Alzheimer's disease: effect of extracts of fermented papaya powder. *Mediators Inflamm* 2015;2015:624801.
15. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. ความรู้เรื่องโรคมะเร็ง เข้าถึงได้จาก: [http://www.nci.gov.th/ Knowledge/index_cancer.html](http://www.nci.gov/th/ Knowledge/index_cancer.html). สืบค้นเมื่อวันที่ 10 พฤศจิกายน 2562.
16. Nour Eldin EEM, El-Readi MZ, Nour Eldein MM, Alfalki AA, Althubiti MA, Mohamed Kamel HF, et al. 8-Hydroxy-2'-deoxy guanosine as a Discriminatory Biomarker for Early Detection of Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2019;19:e385-e393.
17. Karihtala P, Kaupilla S, Puistola U, Jukkola-Vuorinen A. Divergent behavior of oxidative stress markers 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) and 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in breast carcinogenesis. *Histopathology* 2011;58:854-62.
18. Mao L, Guo C, Zheng S. Elevated urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine and serum uric acid are associated with progression and are prognostic factors of colorectal cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:5895-902.
19. Guo C, Li X, Wang R, Yu J, Ye M, Mao L, et al. Association between oxidative DNA damage and risk of colorectal cancer: Sensitive determination of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine by UPLC-MS/MS analysis. *Sci Rep* 2016;6:32581.
20. Tanaka H, Fujita N, Sugimoto R, Urawa N, Horiike S, Kobayashi Y, et al. Hepatic oxidative DNA damage is associated with increased risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Br J Cancer* 2008;98:580-6.
21. Ichiba M, Maeta Y, Mukoyama T, Saeki T, Yasui S, Kanbe T, et al. Expression of 8-hydroxy-2'-deoxy guanosine in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2003;23:338-45.
22. Li S, Wang X, Wu Y, Zhang H, Zhang L, Wang C, et al. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine expression predicts hepatocellular carcinoma outcome. *Oncol Lett* 2012;3:338-42.
23. Farinati F, Cardin R, Degan P, Rugge M, Mario FD, Bonvicini P, et al. Oxidative DNA damage accumulation in gastric carcinogenesis. *Gut* 1998;42:351-6.
24. Yano T, Shoji F, Baba H, Koga T, Shirai Shi T, Orita H, et al. Significance of the urinary 8-OHdG level as an oxidative stress marker in lung cancer patients. *Lung cancer* 2009;63:111-4.
25. An AR, Kim KM, Park HS, Jang KY, Moon WS, Kang MJ, et al. Association between Expression of 8-OHdG and Cigarette Smoking in Non-small Cell Lung Cancer. *J Pathol Transl Med* 2019;53:217-24.
26. Romano G, Sgambato A, Mancini R, Capelli G, Giovagnoli MR, Flamini G, et al. 8-hydroxy-2'-deoxy guanosine in cervical cells: correlation with grade of dysplasia and human papillomavirus infection. *Carcinogenesis* 2000;21:1143-7.
27. Bangkok hospital. Diseases & Treatment. Available at: <https://ww2.bangkokhospital.com/index.php/th/diseases-treatment/head-and-neck-cancer>. Accessed November 10, 2019.
28. Kumar A, Pant MC, Singh HS, Khandelwal S. Assessment of the redox profile and oxidative DNA damage (8-OHdG) in squamous cell carcinoma of head and neck. *J Cancer Res Ther* 2012;8:254-9.
29. Kumar A, Pant MC, Singh HS, Khandelwal S. Determinants of oxidative stress and DNA damage (8-OHdG) in squamous cell carcinoma of head and neck. *Indian J Cancer* 2012;49:309-15.
30. เมดไทย. มะเร็งต่อมลูกหมาก อาการ สาเหตุ และการรักษา มะเร็งต่อมลูกหมาก 9 วิธี. เข้าถึงได้จาก: <https://medthai.com/มะเร็งต่อมลูกหมาก/>. สืบค้นเมื่อวันที่ 10 พฤศจิกายน 2562.

31. Ohtake S, Kawahara T, Ishiguro Y, Takeshima T, Kuroda S, Izumi K, et al. Oxidative stress marker 8-hydroxyguanosine is more highly expressed in prostate cancer than in benign prostatic hyperplasia. *Mol Clin Oncol* 2018;9:302-4.
32. Miyake H, Hara I, Kamidono S, Eto H. Oxidative DNA damage in patients with prostate cancer and its response to treatment. *J Urol* 2004;171:1533-6.
33. Khadem-Ansari MH, Shahsavari Z, Rasmi Y, Mahmoodlo R. Elevated levels of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and 8-isoprostane in esophageal squamous cell carcinoma. *J Carcinog* 2011;10:14.
34. Deng F, Xu X, Lv M, Ren B, Wang Y, Guo W, et al. Age is associated with prognosis in serous ovarian carcinoma. *J Ovarion Res* 2017;10:36.
35. Iida T, Furuta F, Kawashima M, Nishida J, Nakabeppu Y, Iwaki T. Accumulation of 8-oxo-2'-deoxyguanosine and increased expression of hMTH1 protein in brain tumors. *Neuro Oncol* 2001;3:73-81.
36. Boonla C, Wunsuwan R, Tungsanga K, Tosukhowong P. Urinary 8-hydroxyguanosine is elevated in patients with nephrolithiasis. *Urol Res* 2007;35:185-91.
37. Ishizakai M, Yoshida K, Nishimoto N, Saleh AM, Ishii C, Handa H, et al. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) in patients with chronic liver diseases. *Rinsho Byori* 2004;52:732-6.

ดัชนีผู้พิมพ์

วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 39 ฉบับที่ 1-4 2562

เกษม ชูรัตน์

- การป้องกันและควบคุมมะเร็งตับ. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 64-74.

กมลชนก กวश्यकษา

- ระดับวิตามินดีในซีรั่มกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 58-63.

กฤติกา บุญมาก

- การแสดงออกของ 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) กับโรคมะเร็ง. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 153-161.

กฤติกา บุญมาก

- ระดับวิตามินดีในซีรั่มกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 58-63.

คณินิจ พงศ์ถาวรภมล

- ระบบการคัดกรองและป้องกันมะเร็งเต้านมในประเทศไทยในทัศนคติของผู้ให้บริการ. ปีที่ 39 ฉบับที่ 3 หน้า 77-92.

จรัญญา งามขำ

- การแสดงออกของ 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) กับโรคมะเร็ง. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 153-161.

ชญาณิชฐ์ ศิริไสย

- การรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีการแพร่กระจายใน

ช่องท้องด้วยการผ่าตัดลดจำนวนเซลล์และให้

ยาเคมีบำบัดอุณหภูมิสูงในช่องท้อง. ปีที่ 39 ฉบับที่ 3 หน้า 111-118.

ชลลดา รัตนธรราร

- ยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อพยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย. ปีที่ 39 ฉบับที่ 1 หน้า 28-35.

ณัฐธิดา อารีเปี่ยม

- แบบแผนการใช้ยาเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยที่มีภาวะลิ่มเลือดหลุดหลุดหลอดเลือด. ปีที่ 39 ฉบับที่ 3 หน้า 103-110.

ณัฐจาพร พิชัยณรงค์

- ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านม และการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 133-142.

ณัฐจาพร พิชัยณรงค์

- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27.

เทียนแสง พันธุ์ศรี

- การแสดงออกของ 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) กับโรคมะเร็ง. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 153-161.

ทิพวรรณ เทียมแสน

- ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลแพ่ง. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 121-132.

ธีรวุฒิ คุณะเปรมะ

- ระบบการคัดกรองและป้องกันมะเร็งเต้านมในประเทศไทยในทัศนะของผู้ให้บริการ. ปีที่ 39 ฉบับที่ 3 หน้า 77-92.

นภาพรณ อุดมผล

- อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็ง. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 143-152.

นภาพรณ ล้ออิสระตระกูล

- อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็ง. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 143-152.

นันทิยา วัฒนาย

- ระบบการคัดกรองและป้องกันมะเร็งเต้านมในประเทศไทยในทัศนะของผู้ให้บริการ. ปีที่ 39 ฉบับที่ 3 หน้า 77-92.

เบญจวรรณ สำราญวานิช

- ภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด well-differentiated ในกลุ่มงานไสตศอ นาสิก โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา. ปีที่ 39 ฉบับที่ 3 หน้า 93-102.

ปภาวิน แจ่มศรี

- ทัศนคติของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมต่อการแพทย์เสริมและแพทย์ทางเลือก. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 47-57.

ปรารธนา สถิติวิภาวี

- ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านมและการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 133-142.

ปรารธนา สถิติวิภาวี

- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27.

ปริญญภรณ์ วรรณตอน

- ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลแพ่ง. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 121-132.

ปัทมา พลอยสว่าง

- ทัศนคติของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมต่อการแพทย์เสริมและแพทย์ทางเลือก. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 47-57.

เพ็ญพร พรรณนา

- อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากการใช้ยา paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็ง. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 143-152.

พนัชกร ภาภูตานนท์ ณ มหาสารคาม

- การป้องกันและควบคุมมะเร็งตับ. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 64-74.

รังษิณพดล โถทอง

- ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านมและการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 133-142.

รังสีนพดล โภทอง

- ทศนคติของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมต่อการแพทย์เสริมและแพทย์ทางเลือก. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 47-57.

รังสีนพดล โภทอง

- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27.

วรรณวัฒน์ สินเจริญ

- แบบแผนการใช้ยาเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยที่มีภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด. ปีที่ 39 ฉบับที่ 3 หน้า 103-110.

วิชัย บุริสา

- ระดับวิตามินดีในซีรัมกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 58-63.

วิศิษฎ์ ฉวีพจนกำจาร์

- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27.

วิศิษฎ์ ฉวีพจนกำจาร์

- ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านมและการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 133-142.

ศิริลักษณ์ ปัญญา

- ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลแพร่. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 121-132.

ศิวินันท์ ฟองจันทร์

- การป้องกันและควบคุมมะเร็งตับ. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 64-74.

ศุภชัย ปิติกุลตั้ง

- ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านมและการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 133-142.

ศุภชัย ปิติกุลตั้ง

- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27.

ศุภสิพร แสงกระจ่าง

- ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านมและการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 133-142.

ศุภสิพร แสงกระจ่าง

- ทศนคติของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมต่อการแพทย์เสริมและแพทย์ทางเลือก. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 47-57.

ศุภสิพร แสงกระจ่าง

- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27.

โสภิตตรา สมหารวงศ์

- ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านมและการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4

หน้า 133-142.

โสภิตตรา สมหารวงศ์

- ทศนคติของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมต่อการแพทย์เสริมและแพทย์ทางเลือก. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 47-57.

โสภิตตรา สมหารวงศ์

- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน. ปีที่ 39 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27.

สมชาย ธนะสิทธิชัย

- ระดับวิตามินดีในซีรั่มกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 58-63.

สมศรี ทิพย์ประสพโชค

- คุณลักษณะผู้ป่วยมะเร็งปอดและการเข้าถึงการรักษาเคมีบำบัดในระบบส่งต่อ ณ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 39-46.

สุจิรา ฟุ้งเฟื่อง

- คุณลักษณะผู้ป่วยมะเร็งปอดและการเข้าถึงการรักษาเคมีบำบัดในระบบส่งต่อ ณ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 39-46.

สุริย์พันธุ์ วรพงศธร

- การป้องกันและควบคุมมะเร็งตับ. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 64-74.

อารีย์ ประสิทธิพงษ์

- ระดับวิตามินดีในซีรั่มกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 58-63.

AUTHOR INDEX

Thai Cancer J Vol. 39, No. 1-4, 2019

Kulnaree Klunjaturus

- Cervical Squamous-Cell Carcinoma in a Case of Severe Beta Thalassemia/ Hemoglobin E Disease. Vol. 39 No. 1 page 1-5.

Somchai Insiripong

- Cervical Squamous-Cell Carcinoma in a Case of Severe Beta Thalassemia/ Hemoglobin E Disease. Vol. 39 No. 1 page 1-5.

Suchanuch Ondee

- Antioxidant and Antiproliferative Activities of *Carissa carandas* Linn. Fruits. Vol. 39 No.1 page 6-15.

ดัชนีชื่อเรื่อง

วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 39 ฉบับที่ 1-4 2562

การแสดงออกของ 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) กับโรคมะเร็ง

- เทียนแสง พันธุ์ศรี, จริญญา งามขำ, กฤติกา บุญมาก. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 153-161.

การป้องกันและควบคุมมะเร็งตับ

- ศิวพันธ์ พงษ์จันทร์, สุรีย์พันธุ์ วรพงศธร, พงษ์กร ภวภูตานนท์ ณ มหาสารคาม, เกษม ชูรัตน์. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 64-74.

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีการแพร่กระจายในช่องท้อง ด้วยการผ่าตัดลดจำนวนเซลล์และให้ยาเคมีบำบัด อุณหภูมิสูงในช่องท้อง

- ชญานิษฐ์ ศิริไสย. ปีที่ 39 ฉบับที่ 3 หน้า 111-118.

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดมะเร็งเต้านมและการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทวิตามินในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน

- รังษีนพดล โถทอง, โสภิตตรา สมหารวงศ์, ศุภีพร แสงกระจ่าง, ณัฐจาพร พิชัยณรงค์, ปราวรณา สถิตวิภาวี, ศุภชัย ปิติกุลตั้ง, วิศิษฎ์ ฉวีพจน์กำจร. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 133-142.

คุณลักษณะผู้ป่วยมะเร็งปอดและการเข้าถึงการรักษา เคมีบำบัดในระบบส่งต่อ ณ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

- สุจิตรา ฟุ่งเฟื่อง, สมศรี ทิพย์ประสบโชค. ปีที่ 39

ฉบับที่ 2 หน้า 39-46.

ทัศนคติของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมต่อการแพทย์เสริม และแพทย์ทางเลือก

- ปัทมา พลอยสว่าง, รังษีนพดล โถทอง, ปภาวีน แจ่มศรี, โสภิตตรา สมหารวงศ์, ศุภีพร แสงกระจ่าง. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 47-57.

แบบแผนการใช้จ่ายยาเฮปารินที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยที่มีภาวะล้มเลือดหลุดหลุดเลือด

- วรณวัฒน์ สิ้นเจริญ, ณัฐฐตา อารีเปี่ยม. ปีที่ 39 ฉบับที่ 3 หน้า 103-110.

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน

- รังษีนพดล โถทอง, โสภิตตรา สมหารวงศ์, ศุภีพร แสงกระจ่าง, ณัฐจาพร พิชัยณรงค์, ปราวรณา สถิตวิภาวี, ศุภชัย ปิติกุลตั้ง, วิศิษฎ์ ฉวีพจน์กำจร. ปีที่ 39 ฉบับที่ 1 หน้า 16-27.

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลแพร์

- ทิพวรรณ เทียมแสน, ปรียาภรณ์ วรรณตอน, ศิริลักษณ์ ปัญญา. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 121-132.

ภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดรักษามะเร็งต่อมไทรอยด์ ชนิด well-differentiated ในกลุ่มงานโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

- เบลญจวรรณ สำราญวานิช. ปีที่ 39 ฉบับที่ 3 หน้า 93-102.

ยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อพยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย

- ชลลดา รัตนธรร. ปีที่ 39 ฉบับที่ 1 หน้า 28-35.

ระดับวิตามินดีในซีรัมกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย มะเร็งเต้านม

- สมชาย ณะสิทธิชัย, วิชัย บุริสา, กมลชนก กวยรักษา, กฤติกา บุญมาก, อารีย์ ประสิทธิ์พยงค์. ปีที่ 39 ฉบับที่ 2 หน้า 58-63.

ระบบการคัดกรองและป้องกันมะเร็งเต้านมในประเทศไทยในทัศนะของผู้ให้บริการ

- คณิงนิจ พงศ์ถาวรภมล, นันทิยา วัฒมายู, ธีรวิมล คุหะเปรมะ. ปีที่ 39 ฉบับที่ 3 หน้า 77-92.

อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ ภูมิไวเกินจากการใช้ยา paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็ง

- นภาพรพรรณ ล้ออิสระตระกูล, นภาพรณ ฤดมผล, เพ็ญพร พรรณนา. ปีที่ 39 ฉบับที่ 4 หน้า 143-152.

TITLE INDEX

Thai Cancer J Vol. 39, No. 1-4, 2019

Antioxidant and Antiproliferative Activities of *Carissa carandas* Linn. Fruits

- Suchanuch Ondee. Vol. 39 No. 1 page 6-15.

Cervical Squamous-Cell Carcinoma in a Case of Severe Beta Thalassemia / Hemoglobin E Disease

- Somchai Insiripong, Kulnaree Klunjaturus. Vol. 39 No. 1 page 1-5.

คำแนะนำการส่งต้นฉบับ

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการหรือเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็งเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารนี้ โดยบทความที่ตีพิมพ์จะได้รับยกเว้นค่าธรรมเนียมจากผู้ทรงคุณวุฒิที่มีความเชี่ยวชาญในสาขานั้น ๆ สำหรับบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือว่าเป็นลิขสิทธิ์ของวารสารโรคมะเร็ง และเป็นผลงานวิชาการหรือวิจัยของคุณผู้เขียน ไม่ใช่ความคิดเห็นของบรรณาธิการหรือผู้จัดทำ ขอให้ผู้นิพนธ์ส่งต้นฉบับที่จัดเตรียมถูกต้องตามคำแนะนำในเอกสารนี้มายังบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง ทาง E-mail: thaicancerj@gmail.com

ประเภทของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

ควรเขียนลำดับเป็นข้อ ๆ ได้แก่ เรื่องย่อ (ทั้ง ภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำสั้น ๆ (เหตุผลที่ทำการศึกษานี้ รวมทั้งวัตถุประสงค์) วัสดุและวิธีการ ผลการศึกษา วิเคราะห์ สรุป กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยเรื่องย่อ (ทั้ง ภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิเคราะห์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทพินิจวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้รวบรวมสิ่งตรวจพบใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วยเรื่องย่อ (ทั้ง ภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

การเตรียมต้นฉบับ

1. บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์ กรณีส่งทางไปรษณีย์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ที่ใด

2. บทความที่พิมพ์ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยควรหลีกเลี่ยงคำภาษาอังกฤษยกเว้นในกรณีจำเป็นเท่านั้น พยายามไม่ใช้คำย่อ นอกจากคำที่ยอมรับกันโดยทั่วไป

3. การย่อเรื่อง ให้ย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษไม่ว่าเนื้อเรื่องจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ

4. ชื่อเรื่องและชื่อผู้เขียน ต้องมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมด้วยสถาบันที่ทำงาน (ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ) และระบุผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ (corresponding author)

5. ต้นฉบับต้องพิมพ์อย่างชัดเจนมีระยะห่างระหว่างบรรทัด 1 ช่อง พิมพ์หน้าเดียวในกระดาษ A4 โดยใช้อักษรชนิด Angsana New ขนาด 16 เว้นระยะห่างจากขอบทุกด้าน 1 นิ้วโดยตลอดและใส่เลขหน้าทางมุมขวาบน

6. ภาพประกอบ ถ้าเป็นภาพใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสการ์ด ผิวหน้าเรียบเป็นมัน หรือพิมพ์จากคอมพิวเตอร์โดยใช้เครื่องพิมพ์เลเซอร์ ใหญ่กว่าขนาดที่จะตีพิมพ์เพื่อให้ได้ภาพชัดเจน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น

7. ตาราง พิมพ์แยกต่างหากโดยมีหัวข้อ (title) และเชิงอรรถ (foot note) พร้อมทั้งอธิบายด้วยย่อในตาราง

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้

ให้กำกับการอ้างอิงด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างอิง หมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงจะต้องตรงกับ หมายเลขในเรื่องด้วย

การเขียนเอกสารอ้างอิง

8.1 จากวารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยชื่อผู้แต่ง (ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคนแต่ถ้ามี 7 คนขึ้นไปให้ใส่เพียง 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. สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, พงษ์กิตติวิศิษฐกร, สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์. Proliferating Cell Nuclear Antigen ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: บทบาทในการพยากรณ์โรค.วารสารโรคมะเร็ง 2542;25:1-6.

8.2 จากหนังสือและโมโนกราฟอย่างอื่น

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

8.2.2 บรรณาธิการ ผู้รวบรวม ประธานที่เป็นผู้พิมพ์ 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. 6th ed. Norwalk, CN:Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

สุภัสร์ สุบงกช, จักรพันธ์ อยู่ดี, พิษณุจิรา สงวนบุญญพงษ์. Drug Monograph. ใน: สุภัสร์ สุบงกช และคณะ, บรรณาธิการ. คู่มือมาตรฐานการทำงานเกี่ยวกับเคมีบำบัดและการดูแลผู้ป่วยหลังได้รับยา. กรุงเทพฯ: นิเวศรรมดาการพิมพ์; 2560. หน้า 278-80

8.2.4 หนังสือ proceeding ของการประชุม ตัวอย่างเช่น Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

8.2.5 เอกสารหรือแหล่งข้อมูลอื่น

เรื่องจากวิทยานิพนธ์ ตัวอย่างเช่น

สุภาณี เมืองคำ. ภาวะโภชนาการและการบริโภคอาหารของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาเคมีบำบัด (วิทยานิพนธ์ปริญญาโท). มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2551.

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.htm>. 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.

รังษิณพดล โถทอง, วิศิษฐ์ ฉวีพจน์กำจร, ปารรณนา สถิตวิภาวี, ศุภชัย ปิติกุลตั้ง. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านมในหญิงไทยที่อายุน้อยกว่า 45 ปี. เข้าถึงได้จาก: <https://gsbooks.gs.kku.ac.th/58/the34th/pdf/MMP8.pdf>. สืบค้นเมื่อวันที่ 1 มกราคม 2561.