



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการ

ธีระวุฒิ คุหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

จรัญญา งามขำ

ศุภีพร แสงกระจ่าง

เสาวคนธ์ ศุภโยธิน

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

คณะบรรณาธิการ

กิตติศักดิ์ เทพสุวรรณ

กวิญ ลีละวัฒน์

दनัย ทิวาเวช

ถวิล กลิ่นวิมล

ธนเดช สินธุเสก

ธนู ลอบันดิศ

ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

ปัญญารัตน์ ลามวงศ์วัฒนา

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

วนิดา ไชยวณิชย์พงษ์

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

วิสิทธิ์ สุภครพงษ์กุล

วีระวุฒิ อิมสำราญ

วิจิต อภรณ์วิรัตน์

วุฒิ สุขเมธโชติเมธา

วสันต์ ลีนะสมิต

สมเกียรติ ลลิตวงศา

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

สมชาย ธนะสิทธิชัย

สุดสวาท เลานวินิจ

สุพล มโนรมณ์

สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

อนงค์ เทพสุวรรณ

อนันต์ กรลักษณ์

อาคม ชัยวีระวัฒน์

อารีย์ ประสิทธิพงษ์

อรชร เขี่ยมอารีรัตน์

อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

ผู้จัดการ

วิษณุ ปานจันทร์

ผู้ช่วยผู้จัดการ

มลินี สอนิไชย

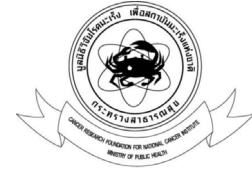
ณัฐสลิลา พงษ์ธนรัตน์

พิมพ์ที่ บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด

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



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

Editor-in-Chief

Thiravud Khuhaprema

Assistant Editors

Jarunya Ngamkham

Suleeporn Sangrajrang

Saowakon Sukarayodhin

Sunanta Chariyalertsak

Editorial Board

Kitisak Thepsuwan

Kawin Leelawat

Danai Tiwawech

Tawin Klinvimol

Tanadej Sinthusake

Dhanoo Lawbundis

Prasert Lertsanguansinchai

Punyarat Lapvongwatana

Petcharin Srivatanakul

Vanida Chokvanichpong

Vajarabhongsa Bhuddisawasdi

Wisit Supakarpongkul

Weerawut Imsamran

Vichit Arpornwirat

Wutthi Sumetchotimaytha

Vasant Linasmita

Somkiat Lalitwongsa

Somjin Chindavijak

Somchai Thanasitthichai

Sudsawat Laohavinij

Suphon Manoromana

Suwat Chariyalertsak

Anong Tepsuwan

Anant Karalak

Arkorn Chaiwerawattana

Aree Prasitthipayong

Orachorn Aimarreat

Attasit Srisubat

Managing Editor

Visnu Panchan

Assistant Managers

Malinee Sontichai

Natsalil Pongtharacht

KOSIT PRESS COMPANY LIMITED

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



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>

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
โทรสาร 0-2644-9097
E - mail : thaicancerj@gmail.com

การบอกรับเป็นสมาชิก

- ห้องสมุดและหน่วยงานราชการแจ้งความจำนงได้ที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็งโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย
- หน่วยงานเอกชนและผู้สนใจส่งแบบฟอร์มสมัครสมาชิกที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง อัตราค่าสมาชิก 200 บาท ต่อปี (4 ฉบับ) รวมค่าจัดส่งและโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบัติ เลขที่บัญชี 026-228501-4
ชื่อบัญชี เงินสำรองจ่ายของมูลนิธิวิจัยโรคมะเร็ง



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



สารบัญ Content

ปีที่ 35 ฉบับที่ 3

กรกฎาคม-กันยายน 2558

	หน้า
บทบรรณาธิการ	89
นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)	
ผลการใช้แนวปฏิบัติในการดูแลช่องปากจากภาวะน้ำลายแห้งต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกหลังการรักษาด้วยรังสี <i>นิรมล พจน์ดวง, สุภี ทองปาน, สมจินต์ จินดาวิจิตร</i>	90
ผลของการใช้น้ำผึ้งต่ออาการเยื่อช่องปากอักเสบและภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับเคมีบำบัด <i>พิชญภา พิชะยะ, พรรณวดี พุทธิวัฒนะ, ลาวัลย์ รักษาเวช, สุภัทรา เฟื่องคอน</i>	103
บทบาทของ CEA และ CA125 ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Non-Small Cell <i>อารีย์ ประสิทธิ์พยงค์, วิจิตร เรืองเลิศบุญ</i>	112
บทพินิจวิชาการ (Review Articles)	
ภาวะภูมิคุ้มกันไวเกินจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม <i>สุพัตรา ฤกษ์วัลลภกุล</i>	124
คำแนะนำการส่งต้นฉบับ	133
หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณาในวารสารฯ	135
ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิกวารสารฯ	136



บทบรรณาธิการ

การรักษา มะเร็งเต้านมด้วยฮอร์โมนบำบัดกับความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมซ้ำ

การรักษาด้วยวิธีฮอร์โมนบำบัดโดยการให้ยา tamoxifen ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีเอสโตรเจนรีเซพเตอร์บวก (ER+) เป็นที่ทราบกันแน่ชัดแล้วว่าช่วยลดความเสี่ยงต่อการกลับคืนของโรค (recurrence) การเกิดมะเร็งเต้านมซ้ำ (contralateral-breast cancer) และการตาย (mortality)¹

ต่อมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2001 เริ่มมีรายงานพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ใช้ tamoxifen เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมซ้ำเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะในผู้ที่เป็นโรคมะเร็งซ้ำในเต้านมอีกข้างที่มี ER ลบ (ER-contralateral breast cancer)²⁻⁵ จากรายงานล่าสุดของกลุ่มนักวิจัยที่ Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle สหรัฐอเมริกา พบว่าการใช้ tamoxifen เป็นเวลานานตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไปช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งซ้ำในเต้านมอีกข้างที่มี ER บวก แต่กลับเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมซ้ำในผู้ที่มีเต้านมอีกข้างเป็น ER ลบ⁶

อย่างไรก็ตามฮอร์โมนบำบัดเป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับว่าสามารถลดโอกาสในการแพร่กระจายและเพิ่มโอกาสการอยู่รอดของผู้ป่วย ดังนั้นผลจากการศึกษาล่าสุดนี้เป็นเพียงข้อมูลการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่มี ER-tumor เปรียบเทียบกับผู้ที่มี ER+tumor เมื่อรักษา

ด้วย tamoxifen เป็นเวลานาน คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
2. Li CI, Malone KE, Weiss NS, Daling JR. Tamoxifen therapy for primary breast cancer and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1008-13.
3. Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP, Bryant J, Wickerham DL, Fisher B, et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:516-23.
4. Stark A, Lu M, Mackowiak P, Linden M. Concordance of the hormone receptors and correlation of HER-2/neu overexpression of the metachronous cancers of contralateral breasts. *Breast J* 2005;11:183-7.
5. Arpino G, Weiss HL, Clark GM, Hilsenbeck SG, Osborne CK. Hormone receptor status of a contralateral breast cancer is independent of the receptor status of the first primary in patients not receiving adjuvant tamoxifen. *J Clin Oncol* 2005;23:4687-94.
6. Li CI, Daling JR, Porter PL, Tang MT, Malone KE. Adjuvant hormonal therapy for breast cancer and risk of hormone receptor specific subtypes of contralateral breast cancer. *Cancer Res* 2009;69:6865-70.

บรรณาธิการ



ผลการใช้แนวปฏิบัติในการดูแลช่องปากจากภาวะน้ำลายแห้ง ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกหลังการรักษา ด้วยรังสี

นิรมล พจน์ดวง¹

สุภี ทองปาน¹

สมจินต์ จินตาวิจักษณ์²

บทคัดย่อ การวิจัยกึ่งทดลองครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งและเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตจากภาวะน้ำลายแห้งภายหลังการรักษาด้วยรังสีของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกก่อนและหลังใช้แนวปฏิบัติทางการพยาบาลในการดูแลช่องปากในภาวะน้ำลายแห้ง กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่มารับรังสีรักษาในสถาบันมะเร็งแห่งชาติช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2556 ถึงมิถุนายน พ.ศ. 2557 จำนวนทั้งหมด 41 ราย และทุกรายมีภาวะน้ำลายแห้ง เครื่องมือการวิจัยประกอบด้วย 4 ส่วน ได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคลและประวัติการรักษา แบบประเมินความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้ง แบบประเมินคุณภาพชีวิตในภาวะน้ำลายแห้งและแนวปฏิบัติทางการพยาบาลในการดูแลช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่เกิดภาวะน้ำลายแห้งหลังการรักษาด้วยรังสี โดยแบบประเมินความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งและแบบประเมินคุณภาพชีวิตได้ผ่านการตรวจสอบความตรงของเนื้อหาได้ค่าดัชนีความเที่ยงตรงเชิงเนื้อหาเท่ากับ 0.95 และตรวจสอบความเที่ยงได้ค่าสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาคเท่ากับ 0.81 และ 0.74 ตามลำดับ และแนวปฏิบัติได้ผ่านการตรวจสอบเนื้อหาโดยทันตแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง วัดผลการศึกษาด้วยคะแนนคุณภาพชีวิตก่อนและหลังใช้แนวปฏิบัติ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างมีคะแนนความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งโดยรวมอยู่ในระดับความรุนแรงปานกลาง (ค่าเฉลี่ย=7.08, SD=1.656) อาการที่กลุ่มตัวอย่างรับรู้ว่ามีระดับความรุนแรงมาก คือ น้ำลายแห้งจนรู้สึกกลิ่นอาหารที่แห้งหรือแข็งได้ยากลำบาก (ค่าเฉลี่ย=8.12, SD=1.778) ค่าเฉลี่ยคะแนนคุณภาพชีวิตในภาวะน้ำลายแห้งหลังการใช้แนวปฏิบัติต่ำกว่าก่อนการใช้แนวปฏิบัติ ($P=0.01$) แสดงให้เห็นว่าแนวปฏิบัติทางการพยาบาลในการดูแลช่องปากในภาวะน้ำลายแห้งส่งผลให้ผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่เกิดภาวะน้ำลายแห้งจากรังสีรักษามีคุณภาพชีวิตดีขึ้น (วารสารโรคมะเร็ง 2558;35: 90-102)

คำสำคัญ: แนวปฏิบัติ ภาวะน้ำลายแห้ง คุณภาพชีวิต มะเร็งโพรงหลังจมูก รังสีรักษา

¹กลุ่มภารกิจด้านการพยาบาล ²กลุ่มงานโสต ศอ นาสิก สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพฯ



The Effect of Oral Care Practice Guidelines on Quality of Life among Nasopharyngeal Cancer Patients with Radiation-induced Xerostomiaby Niramon Pojdoung¹, Supee Thongpan¹, Somjin Chindavijak²¹Nursing Division, ²Otolaryngology Department, National Cancer Institute, Bangkok

Abstract This quasi-experimental study aims to compare the quality of life among nasopharyngeal cancer (NPC) patients with radiation-induced xerostomia (RIX) before and after receiving clinical nursing practice guidelines (CNPG) for oral care in radiation-induced xerostomia. The samples were 41 NPC patients with RIX, who enrolled between January 2013 and June 2014. The research instruments consisted of patient's general characteristics and medical history, xerostomia questionnaire (XQ), xerostomia-related QOL scale (XeQOLS), and CNPG. The two categories (XQ and XeQOLS) were tested for measurement quality. The Content Validity Index was 0.95 and the Cronbach's alpha coefficients were 0.81 and 0.74, respectively. The CNPG were examined by specialists in dental oncology. Pre- and post-CNPG XeQOLS were analyzed. It was found that the subjects suffered moderate distress (mean=7.08, SD=1.656); the most severe symptom was difficulty swallowing dry or solid food (mean=8.12, SD=1.778). The post-CNPG QOL scores were significantly lower ($P=0.01$), indicating better QOL, which suggested that the use of the CNPG can improve patient QOL. (*Thai Cancer J 2015;35:90-102*)

Keywords: guidelines, xerostomia, quality of life, nasopharyngeal cancer, radiotherapy

บทนำ

มะเร็งโพรงหลังจมูกเป็นหนึ่งในกลุ่มมะเร็งศีรษะและคอ พบได้น้อยในกลุ่มประเทศแถบยุโรปและสหรัฐอเมริกา แต่กลับพบได้มากในประเทศกลุ่มเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมทั้งประเทศไทย¹ จากสถิติมะเร็งของประเทศไทยพบมะเร็งโพรงหลังจมูกสูงถึง 4.2 ต่อประชากรแสนคน² และจากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี พ.ศ. 2555 พบมะเร็งโพรงหลังจมูกมากเป็นอันดับ 9 ของโรคมะเร็งทั้งหมด และพบในเพศชายมากกว่าหญิงด้วยอัตรา 2:1 ผู้ป่วยร้อยละ 80 อยู่ในระยะโรคที่ 3 และ 4³ อาการส่วนใหญ่ที่ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกมาพบแพทย์ คือพบก้อนที่คอโต ร้อยละ 60-70¹ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกมักจะมารับการรักษาเมื่อโรคอยู่ในระยะลุกลามไปแล้ว มะเร็งโพรงหลังจมูกเป็นตำแหน่งที่ยากต่อการผ่าตัด การรักษาหลักจึงเป็นการใช้รังสีรักษา ผู้ป่วยที่

อยู่ในระยะที่ 2 ขึ้นไปต้องรักษาด้วยรังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัดจึงจะสามารถควบคุมโรคได้ดี การศึกษาพบว่า การให้รังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัดในมะเร็งโพรงหลังจมูกระยะที่ 2 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงกว่าการให้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 94.5 และร้อยละ 85.8 ตามลำดับ)⁴ รังสีรักษาทำให้เกิดผลข้างเคียงทั้งแบบเฉียบพลันและแบบระยะยาว ความรุนแรงขึ้นกับปัจจัยส่วนบุคคล ปริมาณรังสีและอวัยวะที่อยู่ในพื้นที่ที่ได้รับรังสี⁵ ปริมาณรังสีที่มุ่งหวังให้มะเร็งโพรงหลังจมูกหายขาดค่อนข้างสูงคือ 65-70 Gy⁶ เมื่อฉายรังสีไป 2-4 สัปดาห์ ผู้ป่วยมักต้องเผชิญกับอาการข้างเคียงจากการรักษา ได้แก่ เยื่อช่องปากอักเสบ ปวดแสบปวดร้อนในช่องปาก ภาวะน้ำลายแห้ง การกลืนลำบาก คลื่นไส้และเหนื่อยล้า⁷ จากรายงานของ Epstein JB และคณะ⁸ พบว่าหลังครบรังสีรักษา จะเกิดผลข้างเคียงในระยะยาวได้แก่ ช่องปากแคบ

(trismus) ภาวะน้ำลายแห้ง (xerostomia) และการรับรสเสีย โดยอาการที่พบมากที่สุดคือ ภาวะน้ำลายแห้งพบถึงร้อยละ 91.8 และยังพบว่าอาการเกิดภาวะแทรกซ้อนในช่องปากภายหลังการรักษาที่มีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย สำหรับข้อมูลในผู้ป่วยไทยพบว่าผลข้างเคียงระยะยาวที่พบมากที่สุดในการป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกภายหลังการรังสีรักษาคือ ภาวะน้ำลายแห้งเช่นกัน โดยพบร้อยละ 97.59 และจากรายงานการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ศูนย์มะเร็งลพบุรีก็พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีการรับรู้ภาวะน้ำลายแห้งถึงร้อยละ 90¹⁰

ภาวะน้ำลายแห้งจากรังสีรักษาจะทำให้เกิดอาการน้ำลายเหนียว ปวดแสบปวดร้อนในปากโดยเฉพาะลิ้น กลืนลำบาก การรับรสผิดปกติ เยื่อปากอักเสบและติดเชื้อในช่องปาก ภาวการณ์นี้ยังรบกวนการรับประทานอาหาร การนอนหลับรวมถึงการพูดด้วยการที่ไม่มีน้ำลายจะทำให้มีอาหารติดฟัน ชะล้างได้ยากทำให้เกิดอาการฟันผุและโรคปริทันต์ได้มากกว่าบุคคลทั่วไป¹¹ ภาวะน้ำลายแห้งจากรังสีรักษาเกิดได้ทั้งระยะเฉียบพลันและระยะยาว ปริมาณรังสีที่ทำให้เกิดภาวะน้ำลายแห้งจะไม่แน่นอน ผู้ป่วยบางรายเริ่มมีภาวะน้ำลายแห้งหลังได้รับรังสีเพียง 400-600 เซนติเกรย์ บางการศึกษากลับพบว่าผู้ป่วยเริ่มมีภาวะน้ำลายแห้งในวันที่ 12-15 ของการได้รับรังสีรักษา¹² ผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณรังสีบริเวณต่อมน้ำลายตั้งแต่ 6000 เซนติเกรย์ขึ้นไปต่อมน้ำลายจะไม่สามารถฟื้นคืนสภาพเดิมได้¹³ การฟื้นฟูหายอาจกลับคืนได้ภายใน 2-3 เดือนหลังการรักษาหรืออาจนานถึง 6-12 เดือนได้ ภาวะน้ำลายแห้งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ

ได้มากที่สุดภายหลังจากการรักษาด้วยรังสีเป็นเวลา 6 เดือน⁹ นอกจากนั้นยังมีการศึกษาพบว่าภาวะน้ำลายแห้งในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอหลังครบรังสีรักษารบกวนคุณภาพชีวิตโดยรวมในระดับค่อนข้างมากและความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งพบว่ามีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิต ($P = 0.01$)¹⁰ การศึกษาวิจัยในปัจจุบันได้มุ่งในด้านการป้องกันมากขึ้น โดยพัฒนาวิธีการฉายรังสีให้เกิดผลในการทำลายเนื้อเยื่อในช่องปากโดยเฉพาะต่อมน้ำลายให้น้อยที่สุดได้แก่ การฉายรังสีแปรความเข้มสามมิติ (intensity modulated radiation therapy: IMRT)¹⁴ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจยังไม่เข้าถึงวิธีการรักษาดังกล่าว เนื่องจากเป็นเทคนิคที่ต้องใช้เครื่องฉายรังสีที่มีคุณสมบัติพิเศษร่วมกับความเชี่ยวชาญของทีมสุขภาพในการวางแผนการรักษาพร้อมด้วยซึ่งผลข้างเคียงระยะยาวในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่รักษาด้วยการฉายรังสีแปรความเข้มสามมิติพบว่าความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งจะดีขึ้นหลังครบการรักษาแต่ยังสามารถพบภาวะน้ำลายแห้งได้มากถึงร้อยละ 40 ในช่วงหลังครบการรักษา 5 ปี โดยพบภาวะน้ำลายแห้งได้มากที่สุดในช่วงครบการรักษา 1 ปี ซึ่งพบมากถึงร้อยละ 80¹⁴ จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกยังคงมีปัญหาน้ำลายแห้งในระยะยาวหลังการรักษาด้วยรังสี

ความรู้เกี่ยวกับแนวคิดการจัดการกับอาการจากโรคและการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งมีประโยชน์สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ เพื่อหาวิธีการจัดการกับอาการของผู้ป่วยและประเมินประสิทธิผลจากการจัดการนั้นๆ ทำให้ช่วยเหลือผู้ป่วยได้ถูกต้องและตรงกับปัญหาอย่างแท้จริง พยาบาลเป็นวิชาชีพที่มี

บทบาทสำคัญในการประเมินปัญหาที่เกิดขึ้นจากผลข้างเคียงของการรักษาและนำแนวปฏิบัติทางการพยาบาลที่มีคุณภาพมาใช้ดูแลผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมเฉพาะราย¹⁵ ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่าการตัดสินใจดูแลผู้ป่วยควรทำตามแนวปฏิบัติที่มีหลักฐาน (evidence-based practice) งานวิจัยที่มีคุณภาพอ้างอิงและมีความเจาะจงกับกลุ่มผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะทำให้เกิดประสิทธิภาพในการดูแลอย่างแท้จริง¹⁶ จากเหตุผลดังกล่าวทำให้มีการศึกษาถึงผลของการใช้วิธีการแนวปฏิบัติตลอดจนโปรแกรมต่างๆในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มต่างๆเป็นจำนวนมากรวมทั้งผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษา สำหรับแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่เกิดภาวะน้ำลายแห้งได้มีการรวบรวมไว้ในสถาบันหลายแห่งทั้งจากในและต่างประเทศ เน้นในเรื่องของการดูแลช่องปากและฟันเพื่อบรรเทาอาการและป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากภาวะน้ำลายแห้ง^{17,18} สำหรับในประเทศไทยได้เคยมีการจัดทำแนวปฏิบัติทางการพยาบาลในการดูแลช่องปากเพื่อบรรเทาภาวะน้ำลายแห้งจากรังสีรักษาสำหรับผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ¹⁹ แต่แนวปฏิบัติดังกล่าวยังไม่ได้ลงสู่การปฏิบัติจริง คณะผู้วิจัยเห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกมักจะมีปัญหาปากแห้ง คอแห้งภายหลังครบรังสีรักษาและหน่วยงานได้มีการจัดการกับปัญหาในระดับหนึ่งด้วยการให้คำแนะนำเพื่อบรรเทาอาการในเบื้องต้น แต่ยังไม่มีความปฏิบัติที่ชัดเจนเพื่อจัดการกับอาการอย่างเป็นระบบและขาดการประเมินผลลัพธ์ของการดูแล ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งและเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตจากภาวะน้ำลายแห้งภายหลังการรักษาด้วยรังสีของผู้ป่วย

มะเร็งโพรงหลังจมูกก่อนและหลังใช้แนวปฏิบัติทางการพยาบาลในการดูแลภาวะน้ำลายแห้ง ซึ่งผลที่ได้จากการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลที่น่าไปสู่การพัฒนากระบวนการดูแลผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษาคั้งนี้ เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง (quasi-experimental study) กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งโพรงหลังจมูก อายุ 18 ปีขึ้นไป ได้รับปริมาณรังสีแบบมุ่งหวังให้หายขาด ครบรังสีรักษาเป็นเวลา 4-6 สัปดาห์ มาตรวจติดตามหลังการรักษาที่คลินิกหู คอ จมูกของสถาบันมะเร็งแห่งชาติในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2556 ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2557 มีจำนวนทั้งหมด 45 ราย คัดออกจากรายการ 4 รายเนื่องจากอยู่ระหว่างใส่สายยางให้อาหาร 2 รายและไม่มาตรวจติดตามการรักษาในช่วงเวลาที่กำหนดจำนวน 2 ราย เหลือกลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษาจำนวน 41 ราย ทุกรายมีภาวะน้ำลายแห้ง

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยคั้งนี้ ประกอบด้วย

1. แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยโรคมะเร็งโพรงหลังจมูกหลังการรักษาด้วยรังสีประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลการวินิจฉัยโรคและการได้รับรังสีรักษา
2. แบบประเมินความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งภายหลังได้รับรังสีรักษาของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะ

และคอ เป็นแบบสอบถามชนิดลิเคิร์ตที่สร้างโดย Eisbruch M และคณะ²⁰ ประกอบด้วยข้อคำถามจำนวน 8 ข้อ แต่ละข้อมีคะแนน 0-10 คะแนน นำมาหาค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของอาการ จำแนกเป็น 4 ระดับคือ 0 คะแนน หมายถึงไม่ปรากฏอาการ 1-3 คะแนน หมายถึงระดับความรุนแรงน้อย 4-7 คะแนน หมายถึงระดับความรุนแรงปานกลาง และ 8-10 คะแนน หมายถึงระดับความรุนแรงมาก

3. แบบประเมินคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาที่มีภาวะน้ำลายแห้งเป็นแบบสอบถามที่สร้างโดย Henson BS และคณะ²¹ ประกอบด้วยข้อคำถามจำนวน 15 ข้อ คำถามเกี่ยวข้องกับผลของภาวะน้ำลายแห้งต่อชีวิตประจำวันด้านต่างๆ 4 ด้านคือ การทำหน้าที่ด้านร่างกาย การทำหน้าที่ด้านจิตใจ การทำหน้าที่ด้านสังคมและอาการปวดหรือไม่สุขสบาย เป็นคำถามแบบประเมินค่า 5 คำตอบคือ 0=ไม่ใช่ หมายถึงภาวะน้ำลายแห้งไม่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิต 4=มากที่สุด หมายถึงภาวะน้ำลายแห้งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตมากที่สุด นำคะแนนที่ได้แต่ละด้านและโดยรวมมาแปลผลโดยการเปรียบเทียบคะแนนที่สูงกว่าหมายถึงคุณภาพชีวิตแย่ลง และคะแนนที่ต่ำกว่าหมายถึงคุณภาพชีวิตดีขึ้น

แบบประเมินความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งและแบบประเมินคุณภาพชีวิตได้ผ่านการตรวจสอบความตรงของเนื้อหาได้ค่าดัชนีความเที่ยงตรงเชิงเนื้อหาเท่ากับ 0.95 และตรวจสอบความเที่ยงได้ค่าสัมประสิทธิ์แอลฟาของครอนบาคเท่ากับ 0.81 และ 0.74 ตามลำดับ

4. แนวปฏิบัติทางการพยาบาลในการดูแล

ผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่เกิดภาวะน้ำลายแห้งหลังการรักษาด้วยรังสี พัฒนาจากแนวปฏิบัติทางการพยาบาลในการดูแลช่องปากเพื่อบรรเทาภาวะน้ำลายแห้งจากรังสีรักษาสำหรับผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ¹⁹ แบ่งเป็น 3 ส่วน ส่วนที่หนึ่งคือ การประเมินและติดตามภาวะน้ำลายแห้งด้วยแบบประเมินความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งภายหลังจากได้รับรังสีรักษา ส่วนที่สองเป็นเนื้อหาเกี่ยวกับการจัดการกับอาการ โดยการให้ข้อมูลจำเป็นเกี่ยวกับสาเหตุ อาการและการดูแลตนเองในภาวะน้ำลายแห้งประกอบด้วย วิธีการจัดการกับอาการเพื่อบรรเทาภาวะน้ำลายแห้ง การหลีกเลี่ยงสิ่งที่ทำให้ภาวะน้ำลายแห้งแย่ลงและการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น ส่วนที่สามของแนวปฏิบัติคือ การประสานงานกับทันตแพทย์เพื่อให้ได้รับการดูแลช่องปากจากทันตแพทย์อย่างสม่ำเสมอภายหลังการรักษา แนวปฏิบัติดังกล่าวได้ผ่านการตรวจสอบเนื้อหาจากผู้ทรงคุณวุฒิ คือทันตแพทย์ประจำของสถาบันมะเร็งแห่งชาติได้มีการปรับเปลี่ยนเนื้อหาให้มีความเหมาะสมก่อนลงปฏิบัติจริง

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ภายหลังโครงการวิจัยได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของสถาบันมะเร็งแห่งชาติเลขที่ 14_2012RC_IN262 ผู้วิจัยได้อธิบายวัตถุประสงค์ของการวิจัยและวิธีการเก็บข้อมูลแก่กลุ่มตัวอย่าง โดยมีสิทธิเข้าร่วมหรือถอนตัวจากการวิจัยได้โดยไม่ส่งผลใดๆต่อการรักษาพยาบาลเมื่อกลุ่มตัวอย่างได้เซ็นใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจึงทำการเก็บข้อมูลและแจ้งกลุ่มตัวอย่างว่าจะนำเสนอ

ปานกลาง (เฉลี่ย=7.08, SD=1.65) และอาการที่กลุ่มตัวอย่าง ระบุว่ามีความรุนแรงมากคือ น้ำลายแห้ง จมูกแห้ง กลืนอาหารที่แห้งหรือแข็งได้ยากลำบาก (เฉลี่ย=8.12, SD=1.77) กลุ่มตัวอย่างมีค่าเฉลี่ยคะแนนคุณภาพชีวิตในภาวะน้ำลายแห้งโดยรวมและรายด้านคือ ด้านร่างกาย ด้านจิตใจ ด้านสังคมและด้านอาการปวด/ไม่สุขสบาย หลังใช้แนวปฏิบัติต่ำกว่าก่อนใช้แนวปฏิบัติ ($P=0.01, 0.01, 0.02, 0.02$ และ 0.01 ตามลำดับ) ดังรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (N=41)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	(ร้อยละ)
เพศ		
ชาย	31	(75.6)
หญิง	10	(24.4)
อายุ (ปี)		
(range 18-65; mean=46.63; SD=8.88)		
สถานภาพสมรส		
โสด	7	(17.7)
คู่	28	(68.3)
หม้าย หย่า แยก	6	(14.6)
ศาสนา		
พุทธ	39	(95.1)
คริสต์	1	(2.4)
อิสลาม	1	(2.4)
ระดับการศึกษา		
ประถมศึกษา	15	(36.6)
มัธยมศึกษา	11	(26.8)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (N=41) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	(ร้อยละ)
อนุปริญญา	7	(17.1)
ปริญญาตรีหรือเทียบเท่า	8	(19.5)
อาชีพปัจจุบัน		
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	1	(2.4)
รับราชการ	3	(6.3)
รับจ้าง	16	(39.0)
ค้าขายและธุรกิจส่วนตัว	8	(19.6)
เกษียณ	6	(14.6)
อื่นๆ	7	(17.1)
ประวัติการสูบบุหรี่		
ไม่เคย	20	(48.8)
เคยสูบแต่เลิกแล้ว	19	(46.3)
สูบจนถึงปัจจุบัน	2	(4.9)
ประวัติการดื่มสุรา		
ไม่เคย	20	(48.8)
เคยดื่มแต่เลิกแล้ว	19	(46.3)
ดื่มจนถึงปัจจุบัน	2	(4.9)
ระยะของโรค		
ระยะ 2	5	(12.2)
ระยะ 3	11	(26.8)
ระยะ 4	20	(48.7)
ไม่ทราบข้อมูล	5	(12.2)
เทคนิคการฉายรังสี		
2D	30	(73.1)
IMRT	9	(22.0)
ไม่ทราบข้อมูล	2	(4.9)
ปริมาณรังสีที่ได้รับ (เซนติเกรย์) range 6400-7600; mean=7106.33; SD=281.99		

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และระดับความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งตามการรับรู้ อาการหลังครบรังสีรักษาของกลุ่มตัวอย่าง

การรับรู้อาการ	ค่าเฉลี่ย (SD)	ระดับ
ความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งโดยรวม	7.08 (1.65)	ปานกลาง
น้ำลายแห้งจนรู้สึกยากลำบากในการพูด	5.93 (2.40)	ปานกลาง
น้ำลายแห้งจนรู้สึกยากลำบากในการเคี้ยว	7.22 (2.23)	ปานกลาง
น้ำลายแห้งจนรู้สึกกลิ่นอาหารที่แห้งหรือแข็งได้ยากลำบาก	8.12 (1.77)	มาก
น้ำลายแห้งจนต้องตื่นนอนขณะนอนหลับในช่วงกลางคืน	6.71 (2.38)	ปานกลาง
ปากและคอแห้งในขณะรับประทานอาหาร	6.83 (2.32)	ปานกลาง
ปากและคอแห้งในเวลาอื่นๆ ที่ไม่ได้รับประทานอาหาร	6.51 (2.33)	ปานกลาง
การจิบน้ำเพื่อช่วยในการกลืนอาหาร	7.68 (2.11)	ปานกลาง
การจิบน้ำเพื่อบรรเทาอาการปากและคอแห้ง นอกเหนือจากเวลารับประทานอาหาร	7.51 (2.02)	ปานกลาง

SD=standard deviation

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยคะแนนคุณภาพชีวิตในภาวะน้ำลายแห้งโดยรวมและรายด้านระหว่างก่อน และหลังใช้แนวปฏิบัติ

คุณภาพชีวิต	คะแนนคุณภาพชีวิต		P
	ก่อนทดลอง	หลังทดลอง	
	ค่าเฉลี่ย (SD)	ค่าเฉลี่ย (SD)	
คุณภาพชีวิตโดยรวม	2.98 (0.88)	2.45 (0.79)	0.01
คุณภาพชีวิตด้านร่างกาย	3.20 (0.14)	2.60 (0.13)	0.01
คุณภาพชีวิตด้านจิตใจ	2.98 (0.14)	2.57 (0.12)	0.02
คุณภาพชีวิตด้านสังคม	2.40 (0.15)	1.90 (0.14)	0.02
คุณภาพชีวิตด้านอาการปวด/ไม่สุขสบาย	3.09 (0.15)	2.50 (0.13)	0.01

SD=standard deviation

วิจารณ์และสรุป

การศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูก ทุกรายมีการรับรู้ภาวะน้ำลายแห้งภายหลังครบรังสีรักษา 14 สัปดาห์ สอดคล้องกับการศึกษาอื่นทั้งในและต่างประเทศ การศึกษาของ Sumitsawan Y และ

คณะ⁹ พบว่าผลข้างเคียงระยะยาวที่พบมากที่สุดใผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกภายหลังครบรังสีรักษาคือ ภาวะน้ำลายแห้งโดยพบถึงร้อยละ 97.5 และยังมีการศึกษาของ Tsai WL และคณะ²² พบว่าผู้รอดชีวิตจากมะเร็งโพรงหลังจมูกนาน 5 ปียังคงมีผลข้างเคียงใน

ระยะยาวที่เกิดจากการรักษาได้แก่ อาการกลืนลำบาก พบร้อยละ 86.8 และภาวะน้ำลายแห้งพบร้อยละ 58.7 นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ ภายหลังครบรังสีรักษาในช่วง 2-6 เดือนเกิดภาวะน้ำลายแห้งมากถึงร้อยละ 90¹⁰ จะเห็นได้ว่าภาวะน้ำลายแห้งเป็นผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในระยะสั้นและระยะยาวหลังจากรังสีรักษา

การรับรู้ความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งในการศึกษาค้างนี้พบว่ารุนแรงในระดับปานกลาง อาการที่มีระดับความรุนแรงมากคือ น้ำลายแห้งจนรู้สึกกลิ่นอาหารที่แห้งหรือแข็งได้ยากลำบากสอดคล้องกับการศึกษาของ Dirix P และคณะ¹¹ พบว่าผู้ป่วยที่มีการรับรู้ภาวะน้ำลายแห้งร้อยละ 54 มีปัญหาการกินและร้อยละ 65 ถูกจำกัดการรับประทานอาหารจากการศึกษาของ Logemann JA และคณะ²³ พบว่าผู้ป่วยหลังครบรังสีรักษามีอาการริมฝีปากแห้ง/คอแห้ง/น้ำลายแห้ง ส่งผลต่ออาการกลืนของผู้ป่วยจนถึง 1 ปีหลังการรักษา นอกจากการถูกจำกัดอาหารแล้วภาวะน้ำลายแห้งยังส่งผลต่อการนอนหลับรวมไปถึงการพูดด้วย²⁴ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าภาวะน้ำลายแห้งหลังการรักษาด้วยรังสีในผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกมีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย โดยภาวะน้ำลายแห้งที่รุนแรงจะทำให้คุณภาพชีวิตแย่ลง^{22,25}

การประเมินคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพมีประโยชน์ในการติดตามและประเมินผลลัพธ์ในการดูแลผู้ป่วยทางคลินิก คุณภาพชีวิตเป็นแนวคิดที่มีความหลากหลายและซับซ้อน ซึ่งได้มีการศึกษากันอย่างแพร่หลาย การเลือกแบบประเมินต้องคำนึงถึงประชากร

ที่เป็นเป้าหมายการศึกษา²⁶ สำหรับการศึกษาครั้งนี้ได้ใช้แบบประเมินคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาที่มีภาวะน้ำลายแห้งเป็นการประเมินผลของภาวะน้ำลายแห้งต่อชีวิตประจำวันด้านต่างๆเพื่อให้ตรงกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่เกิดภาวะน้ำลายแห้งหลังครบรังสีรักษา ผลการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตในภาวะน้ำลายแห้งที่ดีขึ้นภายหลังใช้แนวปฏิบัติทางการแพทย์ในการดูแลช่องปากในภาวะน้ำลายแห้ง แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของแนวปฏิบัติทางการแพทย์ที่มาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ส่งผลต่อภาวะสุขภาพที่ดีขึ้นของผู้ป่วย สอดคล้องกับการศึกษาผลของการใช้แนวปฏิบัติหรือโปรแกรมทางการแพทย์ในกลุ่มโรคอื่นๆรวมทั้งผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอจากการศึกษาประสิทธิผลของการใช้แนวปฏิบัติทางคลินิกสำหรับการจัดการความปวดในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจหรือผู้ป่วยกึ่งวิกฤตศัลยกรรมทรวงอก หัวใจและหลอดเลือดพบว่ากลุ่มที่ใช้แนวปฏิบัติสามารถบรรเทาความปวดได้ในระดับมากร้อยละ 70.6 ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้ใช้สามารถบรรเทาความปวดได้ในระดับมากเพียงร้อยละ 18.44²⁷ และมีรายงานการศึกษาผลของโปรแกรมการดูแลช่องปากด้วยตนเองต่อภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการฉายรังสีหรือฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด พบว่ากลุ่มที่ได้รับโปรแกรมมีคะแนนเยื่อช่องปากอักเสบต่ำกว่ากลุ่มควบคุม ($P<0.01$)²⁸ ผลของการพยาบาลแบบสนับสนุนและให้ความรู้ต่ออาการปากแห้งและเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการฉายรังสี พบว่ากลุ่มทดลองมีคะแนนความรุนแรงของอาการปากแห้งและอาการเยื่อช่องปากอักเสบต่ำกว่ากลุ่มควบคุม ($P<0.01$)²⁹ จากข้อมูล

ดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงประโยชน์จากการใช้นโยบายปฏิบัติหรือโปรแกรมทางการแพทย์สำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรังสีรักษา ซึ่งเป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่าภาวะแทรกซ้อนในช่องปากมีความสัมพันธ์ทางลบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การที่ผู้ป่วยได้รับการดูแลอย่างเหมาะสมจะทำให้ความรุนแรงของอาการรบกวนทางช่องปากลดลง คุณภาพชีวิตโดยรวมดีขึ้น

แนวปฏิบัติทางการแพทย์ในการดูแลช่องปากในภาวะน้ำลายแห้งเป็นแนวทางในการดูแลช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกที่เกิดภาวะน้ำลายแห้ง เนื้อหาทั้งสามส่วนของแนวปฏิบัติมีความสำคัญร่วมกันทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น ในส่วนของการประเมินภาวะน้ำลายแห้งแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการใช้แบบประเมินที่มีความเฉพาะต่อกลุ่มผู้ป่วยคือ แบบประเมินความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งภายหลังได้รับรังสีรักษาของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ ประโยชน์คือทำให้พยาบาลและทีมสุขภาพอื่นๆทราบถึงความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย เพื่อช่วยเหลือผู้ป่วยได้ตรงกับปัญหาอย่างแท้จริง ในส่วนที่สองของแนวปฏิบัติผู้ป่วยจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับสาเหตุและอาการของภาวะน้ำลายแห้ง เพื่อช่วยลดความเครียดและความวิตกกังวลจากอาการที่เกิดขึ้นภายหลังการรักษาทำให้ผู้ป่วยมั่นใจว่าอาการที่เกิดขึ้นมิได้เกิดจากโรคมะเร็งแต่เป็นเพียงผลข้างเคียงจากการรักษาและสามารถดูแลรักษาเพื่อให้อาการเหล่านั้นดีขึ้นได้ด้วยตนเอง สอดคล้องกับการศึกษาผลของโปรแกรมสนับสนุนข้อมูลและอารมณ์ต่อความเครียดและผลกระทบจากความเครียดของผู้ดูแลผู้ป่วยบาดเจ็บศีรษะในภาวะวิกฤตพบว่า กลุ่มที่ได้รับโปรแกรมมีคะแนนความเครียดและผลกระทบจากความเครียดต่ำกว่ากลุ่ม

ควบคุม ($P=0.05$)³⁰ สำหรับวิธีการจัดการกับอาการเพื่อบรรเทาภาวะน้ำลายแห้งเน้นในเรื่องเกี่ยวกับการดูแลช่องปากด้วยวิธีการและผลิตภัณฑ์ชนิดต่างๆ เพื่อให้เกิดความชุ่มชื้นอย่างเป็นระบบ มีการปรับเปลี่ยนอาหารตามสภาพช่องปากโดยยกตัวอย่างอาหารที่ควรรับประทานหรือควรหลีกเลี่ยง การหลีกเลี่ยงสิ่งที่ทำให้ภาวะน้ำลายแห้งแย่ลงและการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีการจัดการกับอาการที่ถูกต้อง ส่งผลให้การรับรู้อาการน้อยลงและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ตรงกับกรอบแนวคิดการจัดการกับอาการของ Dodd MJ และคณะ¹⁵ ที่กล่าวว่าหลังจากบุคคลหาวิธีการจัดการกับอาการและลองปฏิบัติแล้วจะประเมินผลของการจัดการกับอาการตัวแปรของผลลัพธ์ประการหนึ่งคือ คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรังสีรักษา ร้อยละ 41 ของกลุ่มตัวอย่างเป็นมะเร็งโพรงหลังจมูกและเกิดภาวะน้ำลายแห้ง วิธีการที่ใช้ในการจัดการกับอาการมาก 5 อันดับแรกคือ รับประทานอาหารที่มีน้ำหลีกเลี่ยงอาหารรสจัด บ้วนปากบ่อยๆด้วยน้ำเปล่า แปรงฟันหลังรับประทานอาหารและพบทันตแพทย์ พบว่าผลของการจัดการทำให้ภาวะน้ำลายแห้งดีขึ้นและภาวะน้ำลายแห้งมีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิต เมื่อการรับรู้ความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งลดลงผู้ป่วยจะมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น³¹ วิธีการจัดการดังกล่าวเป็นส่วนหนึ่งที่อยู่ในแนวปฏิบัติของการศึกษานี้โดยเฉพาะในเรื่องทำ ความสะอาดช่องปากและฟันเป็นสิ่งที่จะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนในช่องปากจากภาวะน้ำลายแห้งได้^{17,18,32} ส่วนที่สามของแนวปฏิบัติที่ใช้ในการศึกษานี้ได้เน้นบทบาทของพยาบาลในการประสานงานกับสหสาขาวิชาชีพคือ ทันตแพทย์ เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งศีรษะ

และคอบมีความจำเป็นต้องได้รับการดูแลช่องปากจากทันตแพทย์ทั้งก่อนและภายหลังการรักษา³³ พยาบาลมีบทบาทในการส่งพบทันตแพทย์เป็นระยะอย่างสม่ำเสมอและประสานการดูแลร่วมกับทันตแพทย์อย่างเหมาะสม การใช้แนวปฏิบัติจำเป็นต้องใช้ทั้งสามส่วนร่วมกัน เพื่อให้ความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งลดลงและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ข้อจำกัดสำหรับการศึกษานี้คือ การติดตามผลของการใช้แนวปฏิบัติทำเพียงครั้งเดียว ควรมีการดำเนินการในระยะยาวคือประมาณ 1 ปี หลังการรักษาซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าภาวะน้ำลายแห้งยังคงอยู่ในช่วงเวลาดังกล่าว ทั้งนี้เนื่องจากทีมวิจัยคาดว่าจะไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้ทั้งหมด ด้วยเหตุผลที่ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ได้มารับบริการตรวจติดตามการรักษาตามเวลาที่กำหนดโดยผู้ป่วยอาจกลับไปใช้บริการที่สถานพยาบาลใกล้บ้านเพื่อความสะดวกในการรับบริการ

โดยสรุปผลที่ได้จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกหลังการรักษาด้วยรังสีจะมีปัญหาสุขภาพ คือภาวะน้ำลายแห้งและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตภายหลังการรักษา เมื่อผู้ป่วยได้รับการดูแลตามแนวปฏิบัติในการดูแลช่องปากจากภาวะน้ำลายแห้ง โดยเน้นการให้ข้อมูลและคำปรึกษาตามปัญหาที่เกิดขึ้นของผู้ป่วยแบบรายบุคคลทำให้การรับรู้ความรุนแรงของภาวะน้ำลายแห้งลดลงส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณทีมสหสาขาที่ดูแลผู้ป่วยมะเร็งโพรงหลังจมูกของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

ทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการดำเนินงานวิจัยจนประสบความสำเร็จทำให้เกิดการพัฒนาการดูแลผู้ป่วยมะเร็งที่มีคุณภาพมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. อนุสตรา สงทอง. โรคมะเร็งหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal carcinoma). วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย 2557;20:42-76.
2. Kruhprema T, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sangralrang S. Cancer in Thailand. Vol VII, 2007-2009. Bangkok; 2013.
3. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. รายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล (Hospital-based cancer registry 2555: จำนวนผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 15 อันดับแรกในเพศชายในทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ตะวันออก; 2557.
4. Chen QY, Wen YF, Ling G, Huai L, Huang PY, Mo HY, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma phase III randomized trial. Natl Cancer Inst 2011; 103:1761-70.
5. Radvansky LJ, Pace MB, Siddiqui A. Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis and xerostomia. Am J Health Syst Pharm 2013; 70:1025-32.
6. Carper E. Head and neck cancer. In: Marilyn LH, William PH, Gselle JM, Tracy KG, editors. Radiation therapy a guide to patient care. Mosby St. Louis: Mosby/Elsevier; 2007. p. 105-6.
7. Shih A, Miasowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. Cancer Nurs 2003;26:222-9.
8. Epstein JB, Emerton S, Kolbinson A, Le N, Phillips N, Stevenson M, et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. Head neck 1999;21:1-11.
9. Sumitsawan Y, Chaiyasate S, Chitapanarux I, Anansuthiwara M, Roongrotwattanasiri K, Vaseenon V, et al. Late complications of radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Auris Nasus Larynx 2009;36:205-9.

10. นිරมล พจนันต์ดั่ง, ฉวีวรรณ เจริญสม, จุไรรัตน์ ธรรมเพียร. ประสบการณ์อาการ วิธีการจัดการกับอาการ และคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่เกิดภาวะน้ำลายแห้งหลังครบรังสีรักษา ณ ศูนย์มะเร็งรังสีวิทยาร. วารสารโรคมะเร็ง 2552;29:3-12.
11. Dirix P, Nuyts S, Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Cancer* 2006;107:2525-34.
12. Otto SE. *Oncology Nursing*. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby, Inc; 2001. p. 638-83.
13. Chambers MS, Garden AS, Martin JW, Kies MS, Weber RS, Lemon JC. Oral and orofacial considerations in oncology. In: Yeung SC, Escalante CP, Gagel RF, editors. Shelton, CT: BC Decker, Inc; 2009. p. 307-19.
14. Zeng L, Tian YM, Sun XM, Chen CY, Han F, Xiao WW, et al. Late toxicities after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: patient and treatment-related risk factors. *Br J Cancer* 2014;110:49-54.
15. Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM. Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2001;28:465-70.
16. Miller M, Keamey N. Oral care for patients with cancer: a review of the literature. *Cancer Nurs* 2001;24:241-54.
17. National Cancer Institute. Management of oral complication of chemotherapy and head and neck radiation. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional/>. Accessed August 27, 2014.
18. The British Columbia Cancer Agency. Cancer management guideline. Available at: <http://www.bccancer.bc.ca/treatment/Nutrition/NutritionalChallengesduringCancerTreatment/Dry+Mouth.htm>. Accessed March 27, 2014.
19. นිරมล พจนันต์ดั่ง. แนวปฏิบัติทางการพยาบาลในการดูแลช่องปากเพื่อบรรเทาภาวะน้ำลายแห้งในผู้ป่วยที่รับรังสีรักษา [สารนิพนธ์ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2550.
20. Eisbruch M, Kim H, Terrell G, Marsh L, Dawson L, Ship J. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:695-704.
21. Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, Ship JA. Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral Oncol* 2001;37:4-93.
22. Tsai WL, Huang TL, Liao KC, Chuang HC, Lin YT, Lee TF, et al. Impact of late toxicities on quality of life for survivors of nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:856-63.
23. Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Lazarus CL, Mittal B, Gazino J, et al. Xerostomia: 12-month changes in saliva production and its relationship to perception and performance of swallow function oral intake and diet after chemoradiation. *Head Neck* 2003;25:432-7.
24. Chambers SM, Garden SA, Kies SM, Martin WJ. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management. *Head Neck* 2004;26:796-807.
25. Mc Millan AS, Pow EH, Leung WK, Wong MC, Kwong DL. Oral health-related quality of life in southern Chinese following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *J Oral Rehabil* 2004;31:600-8.
26. พรรณทิพา ศักดิ์ทอง. คุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ. *Thai Pharm Health Sci J* 2007;2:327-37.
27. จรรยา หมั่นรังษี, ฉวีวรรณ ธงชัย, มยุลี สำราญญาติ. ประสิทธิภาพของการใช้แนวปฏิบัติทางคลินิกสำหรับการจัดการความปวดในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจหอผู้ป่วยกึ่งวิกฤต ศัลยกรรมทรวงอกหัวใจและหลอดเลือด. *วารสารสภาการพยาบาล* 2556;28:30-4.
28. วันทนกันต์ ราชวงศ์, ปรางทิพย์ ฉายพุทธ, สุวิมล กิมปี, นันทกันต์ เขียวมวนานนทชัย. ผลของโปรแกรมการจัดการดูแลช่องปากด้วยตนเองต่อภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยฉายรังสีหรือฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด. *วารสารสภาการพยาบาล* 2556;28:34-48.
29. วันทนีย์ ดวงแก้ว, วงจันทร์ เพชรพิเชฐเชียร, วิภา แซ่เซี้ย. ผลของการพยาบาลแบบสนับสนุนและให้ความรู้ต่ออาการปากแห้งและเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษา. *วารสารมหาวิทยาลัยนราธิวาสราชนครินทร์* 2554;3:1-16.
30. สุมามิตา สวัสดิ์ดิโนนาท, วิภา แซ่เซี้ย, ประณีต ส่งวัฒนา. ผลของโปรแกรมการสนับสนุนข้อมูลและอารมณ์ต่อความเครียดและผลกระทบต่อความเครียดของผู้ดูแลผู้ป่วยบาดเจ็บศีรษะในระยะวิกฤต. *วารสารมหาวิทยาลัยนราธิวาสราชนครินทร์* 2556;5:1-13.



31. ปิยวดี ชัดทะเสมา, พรรณวดี พุฒวัฒน์, ตฤณี ชูณหวัด. ภาวะน้ำลายแห้ง วิธีการจัดการและผลลัพธ์ของผู้ป่วย มะเร็งศีรษะและคอภายหลังได้รับรังสีรักษา. รามาธิบดี พยาบาลสาร 2553;16:40-53.
32. Bruce SD. Radiation-induced xerostomia: how dry is your patient?. Clin J Oncol Nurs 2004;8:61-7.
33. Rhodes-Nesset S, Laronde DM. Dental hygiene care of the head and neck cancer patient and survivor. Can J Dent Hyg 2014;48:20-6.



ผลของการใช้น้ำผึ้งต่ออาการเยื่อช่องปากอักเสบและภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัด

พิชญภา พิษะยะ¹
พรณวดี พุทธิวัฒน์²
ลาวัลย์ รักษาเนา¹
สุภัทรา เพ็ญคอน¹

บทคัดย่อ การศึกษานี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลอง วัดผลก่อนและหลังการศึกษา มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการใช้น้ำผึ้งต่ออาการเยื่อช่องปากอักเสบและภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัด กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี จำนวน 40 ราย กลุ่มตัวอย่างแบ่งออกเป็นสองกลุ่มๆละ 20 ราย คือ กลุ่มทดลองได้รับน้ำผึ้งให้อมกลั้วปากก่อนกิน ใช้เวลาประมาณ 5 นาที โดยใช้น้ำผึ้ง 20 ซีซีก่อนฉายรังสีและหลังฉายรังสี 15 นาที และอีก 20 ซีซีหลังฉายรังสี 6 ชั่วโมงทุกวันๆละ 3 ครั้ง ส่วนกลุ่มควบคุมใช้น้ำเกลือแทนน้ำผึ้ง ประเมินเยื่อช่องปากอักเสบตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก และบันทึกอาการในช่องปากด้วยการให้แบบบันทึกกับผู้ป่วยให้ประเมินด้วยตนเอง ประเมินทุกวัน บันทึกน้ำหนัก ส่วนสูง โดยประเมินทุกสัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ใช้น้ำผึ้งมีค่าเฉลี่ยคะแนนอาการเจ็บปวด ความรุนแรงของอาการเยื่อช่องปากอักเสบน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้น้ำเกลือ ($P=0.001$) และมีจำนวนวันที่มีอาการน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้น้ำเกลือ ($P=0.000$) แต่เมื่อวิเคราะห์จำนวนวันที่เริ่มเกิดอาการพบว่า กลุ่มที่ใช้น้ำเกลือเกิดซ้ำกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้น้ำผึ้ง ($P=0.006$) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับน้ำผึ้งมีค่าเฉลี่ยภาวะโภชนาการไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ใช้น้ำเกลือ ($P=0.350$) (วารสารโรคมะเร็ง 2558;35:103-111)

คำสำคัญ: ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ มะเร็งศีรษะและคอ รังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัด น้ำผึ้ง ภาวะโภชนาการ

¹กลุ่มงานวิชาการพยาบาล โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี ²โรงเรียนพยาบาลรามาธิบดี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ



Effect of Honey on Oral Mucositis and Nutrition among Patients with Head and Neck Cancer Undergoing Concurrent Radiation and Chemotherapy

by Pichayapa Pichaya¹, Panwadee Putwatana², Lawan Luksanavej¹, Suputtra Feungkorn¹

¹Academic Nursing Affairs, Chonburi Cancer Hospital, Chonburi, ²Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok

Abstract This study, utilizing a two-group pre-test and post-test design, aimed to examine the effect of honey on oral mucositis and nutrition among patients with head and neck cancer undergoing concurrent radiation and chemotherapy in the Radiology Department of Chonburi Cancer Hospital, Thailand. The participants consisted of 40 head and neck cancer patients, who were sequentially assigned to either a control group or an experimental group, with 20 cases per group. The subjects in the experimental group were instructed to take 20 ml of honey 15 minutes before, 15 minutes after, and six hours after radiation therapy, i.e., 3 times daily. The control group used normal saline instead of honey. The patients were evaluated every week for the development of mucositis using the WHO grading system, and their body weight and height were recorded. Significantly reduced pain and severity of mucositis was noted among the honey-treated patients compared with the controls ($P=0.001$). Among the honey-treated group, the number of days with symptoms was fewer than among the normal saline-treated group ($P=0.000$). However, the control group was slower to show early symptoms than the honey-treated group ($P=0.006$). In addition, patients treated with honey showed no change or positive gain in body weight compared with the control group ($P=0.350$). (*Thai Cancer J 2015;35:103-111*)

Keywords: oral mucositis, head and neck cancer, concurrent radiation and chemotherapy, honey, nutrition

บทนำ

มะเร็งศีรษะและคอเป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยในเพศชายเนื่องจากมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ การสูบบุหรี่และการดื่มสุรา จากสถิติของโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรีพบว่ามะเร็งศีรษะและคอพบมากเป็นอันดับสาม การรักษาส่วนใหญ่ใช้วิธีการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดซึ่งอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนในบริเวณช่องปาก ทางเดินอาหารและทางเดินหายใจส่วนต้นที่ได้รับรังสี ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยได้แก่ อาการเจ็บแสบในปากและคอ เป็นแผลในช่องปาก ปากแห้ง คอแห้ง น้ำลายเหนียวข้น กลืนอาหารลำบากและการรับรสเปลี่ยนแปลง¹ ซึ่งอาการเหล่านี้เกิดจากรังสีไปทำลายเซลล์มะเร็งเนื้อเยื่อปกติที่อยู่ใกล้เคียงและต่อมต่างๆในบริเวณ

ช่องปากและลำคอ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการและได้รับความทุกข์ทรมานเป็นอย่างมาก² ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อความไม่สุขสบายและความทุกข์ทรมาน ทำให้มีคุณภาพชีวิตลดลง นอกจากนี้ยังส่งผลให้การรักษามีประสิทธิภาพลดลง ขาดการรักษาอย่างต่อเนื่องและผู้ป่วยอาจเสียชีวิตก่อนได้หากเกิดการติดเชื้อ³

กลยุทธ์ในการช่วยเหลือและบรรเทาอาการเยื่อช่องปากอักเสบเป็นสิ่งสำคัญยิ่ง จากการศึกษาในประเทศไทยส่วนใหญ่ใช้น้ำยาต่างๆ เช่น โซเดียมเบนโซไทรมาซีน ไฮโดรคอลลอยด์⁴ น้ำเกลือและโซเดียมไบคาร์บอเนต⁵ สามารถใช้รักษาเพื่อบรรเทาอาการต่างๆที่เกิดจากเยื่อช่องปากอักเสบ ในทางปฏิบัติยังคงพบว่ามีปัญหาและข้อจำกัดในการใช้ คือวิธี

การใช้ผ้าฝ้ายไม่สะดวกซื้อ มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ อาจทำให้เกิดความไม่สุขสบาย อีกทั้งมีราคาค่อนข้างสูง เนื่องจากน้ำยาล้างชนิดนำเข้าจากต่างประเทศ

การใช้ผ้าฝ้ายซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารแอนติออกซิแดนต์ (antioxidant) มีบทบาทในการปกป้องผิวหน้าจากการทำลายของแสงและช่วยในการเสริมสร้างเซลล์ผิวหน้าใหม่ อีกทั้งยังมีคุณสมบัติเป็นสารต่อต้านจุลินทรีย์และยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย (antimicrobial agent)⁶⁻¹⁰ เนื่องจากผ้าฝ้ายมีปริมาณน้ำตาลสูง เป็นการจำกัดปริมาณน้ำที่แบคทีเรียจะสามารถเติบโตได้ มีความเป็นกรดสูง (pH ต่ำ) และปริมาณโปรตีนต่ำ ซึ่งทำให้แบคทีเรียไม่ได้รับไนโตรเจนที่จำเป็นสำหรับการเจริญเติบโต⁶ ผ้าฝ้ายจึงเป็นวิธีหนึ่งที่น่าจะช่วยลดอาการเยื่อช่องปากอักเสบและสามารถทำให้ผู้ป่วยมีภาวะโภชนาการที่ดีขึ้น ดังการศึกษาของ Hawley P และคณะ¹¹ ที่ได้ทดลองใช้ผ้าฝ้ายเพื่อลดการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับรังสีรักษา พบว่าผ้าฝ้ายสามารถลดการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับรังสีรักษา นอกจากนี้ยังพบว่าผ้าฝ้ายมีผลทำให้น้ำหนักของผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น

สำหรับประเทศไทยไม่พบว่ามีรายงานการใช้ผ้าฝ้ายเพื่อป้องกันและบรรเทาอาการเยื่อช่องปากอักเสบและเพิ่มภาวะโภชนาการ คุณสมบัติของผ้าฝ้ายยังสามารถลดอาการปวด บวม การอักเสบ ส่งผลต่อกระบวนการหายใจของแผล และเป็นวิธีการที่ปฏิบัติได้ง่าย ราคาประหยัด ผู้ป่วยสามารถกระทำได้ด้วยตนเอง คณะผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการใช้ผ้าฝ้ายต่ออาการเยื่อช่องปากอักเสบและภาวะโภชนาการของผู้ป่วยเพื่อเป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่

ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับเคมีบำบัดต่อไป

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลองแบบสองกลุ่ม คือกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยมีการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของเยื่อช่องปากและภาวะโภชนาการก่อนและหลังการทดลอง (pretest-posttest group design) เก็บข้อมูลที่แผนกรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี ระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2557 ถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2558 ผู้วิจัยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเจาะจง (purposive sampling) โดยมีคุณสมบัติเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับเคมีบำบัด ไม่มีปัญหาฟันผุ ไม่มีการติดเชื้อในช่องปาก โดยได้ผ่านการตรวจจากทันตแพทย์ทุกราย เมื่อเริ่มดำเนินการทุกรายมีสภาพช่องปากเป็นปกติและผลนิวโทรฟิลสมบูรณ์ในเลือดมากกว่า 1500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และสามารถดูแลช่องปากด้วยตนเองได้หรือมีญาติสามารถช่วยเหลือได้

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

การศึกษานี้ใช้เครื่องมือในการเก็บข้อมูลประกอบด้วย 3 ส่วน ได้แก่

1. แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล ประกอบด้วย อายุ เพศ สถานะ รายได้ อาชีพ ระดับการศึกษา ประเภทสิทธิการรักษา ข้อมูลเกี่ยวกับการเจ็บป่วยและการรักษาที่ได้รับ ประวัติการระคายเคืองภายในช่องปากและประวัติการดูแลช่องปาก
2. แบบบันทึกอาการในช่องปาก ใช้เกณฑ์ของ

องค์การอนามัยโลก (WHO)¹² โดยเครื่องมือนี้แบ่งระดับความรุนแรงของเยื่อช่องปากไว้ 5 ระดับตามลักษณะที่ตรวจพบได้แก่ สีของเยื่อช่องปาก การเกิดแผล ความเจ็บปวดในช่องปาก และความสามารถในการรับประทานอาหาร ดังนี้ ระดับ 0 หมายถึงเยื่อช่องปากปกติไม่มีอาการอักเสบหรือเป็นแผล (none) ระดับ 1 หมายถึงเยื่อช่องปากอักเสบเริ่มมีสีแดง แต่ไม่มีอาการปวด หรือเริ่มมีอาการเจ็บในช่องปากเล็กน้อย (oral soreness, erythema) ระดับ 2 หมายถึง เยื่อช่องปากมีสีแดง มีอาการบวม มีอาการปวดหรือมีแผล สามารถรับประทานอาหารธรรมดาหรืออาหารอ่อนได้ (oral erythema, ulcers, solid diet tolerated) ระดับ 3 หมายถึงเยื่อช่องปากมีสีแดงกระจายมากขึ้น มีอาการบวม มีอาการปวดหรือมีแผล สามารถรับประทานอาหารเหลวหรือน้ำได้เท่านั้น (oral ulcers, liquid diet only) และระดับ 4 หมายถึงมีอาการเยื่อช่องปากอักเสบอย่างรุนแรงจนไม่สามารถรับประทานอาหารหรือน้ำทางปากได้ ต้องได้รับอาหารทางสายยางหรือทางหลอดเลือดดำแทน (oral alimentation impossible) โดยให้ผู้ป่วยลงแบบบันทึกอาการในช่องปากที่สร้างโดยพิชาณี แสนมโนวงศ์¹³ ประกอบด้วยลักษณะเยื่อช่องปาก ความเจ็บปวดในช่องปาก ชนิดอาหาร โดยแยกเป็นรายการย่อยให้ตรงกับแบบประเมินเยื่อช่องปากตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก เพื่อให้กลุ่มตัวอย่างสามารถระบุอาการในช่องปากของตนเองได้สะดวก ให้ตอบด้วยการกาเครื่องหมายถูกหน้าข้อความระบุประเมินเมื่อเริ่มวันแรกที่ได้รับ การฉายรังสีและทำทุกวันจนกระทั่งฉายรังสีครบ แล้วนำแบบประเมินส่งพยาบาลทุกสัปดาห์เพื่อประเมินปัญหาผู้ป่วย

อาการเยื่อช่องปากอักเสบประกอบด้วย ความปวดในช่องปากใช้เกณฑ์การประเมินแบบตัวเลข (numeric scale) เป็นการประเมินความปวดโดยการบอกความรู้สึกเป็นตัวเลขต่อเนื่องกันตลอดจาก 0-10 โดยคะแนน 0 หมายถึงไม่ปวด คะแนน 1-3 หมายถึงปวดเล็กน้อย คะแนน 4-6 หมายถึงปวดปานกลาง คะแนน 7-10 หมายถึงปวดรุนแรง ความรุนแรงของอาการ หมายถึงความรุนแรงของอาการเยื่อช่องปากอักเสบที่แบ่งเป็นระดับคะแนนตามเกณฑ์การประเมินขององค์การอนามัยโลก ตั้งแต่ระดับคะแนน 0-4 คะแนน คะแนน 0 หมายถึงเยื่อช่องปากปกติ คะแนน 1 หมายถึงเยื่อช่องปากอักเสบเริ่มมีสีแดง แต่ไม่มีอาการปวด หรือเริ่มมีอาการเจ็บในช่องปากเล็กน้อย คะแนน 2 หมายถึงเยื่อช่องปากมีสีแดง มีอาการบวม มีอาการปวดหรือมีแผล สามารถรับประทานอาหารธรรมดาหรืออาหารอ่อนได้ คะแนน 3 หมายถึงเยื่อช่องปากมีสีแดงกระจายมากขึ้น มีอาการบวม มีอาการปวดหรือมีแผล สามารถรับประทานอาหารเหลวหรือน้ำได้ และคะแนน 4 หมายถึงมีอาการเยื่อช่องปากอักเสบอย่างรุนแรงจนไม่สามารถรับประทานอาหารหรือน้ำทางปากได้ ต้องได้รับอาหารทางสายยางหรือทางหลอดเลือดดำ จำนวนวันที่เริ่มเกิดอาการเยื่อช่องปากอักเสบหมายถึงระยะเวลาเป็นวันนับจากวันที่ได้รับการฉายรังสีครั้งแรกจนถึงวันแรกที่เริ่มเกิดอาการตั้งแต่ระดับ 1 ขึ้นไป และจำนวนวันที่มีอาการหมายถึงระยะเวลารวมของวันนับจากวันที่เริ่มเกิดอาการตั้งแต่ระดับ 1 จนถึงระดับ 4 ตั้งแต่ได้รับการฉายรังสีครั้งแรกจนถึงวันที่ฉายรังสีครบ

3. แบบประเมินภาวะโภชนาการ ประเมินจาก

body mass index (BMI) = น้ำหนักตัว (หน่วยเป็น กิโลกรัม) / หารด้วยส่วนสูง (หน่วยเป็นเมตร) ยกกำลังสอง

การพิทักษ์สิทธิ์กลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้ได้รับการอนุมัติจากโรงพยาบาล มะเร็งชลบุรี โดยได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย ในคนรหัส EC18/ /2556 จากคณะกรรมการอนุกรรมการ จริยธรรมด้านวิจัย ผู้วิจัยดำเนินการตามแผนการ เก็บข้อมูลและแผนการทดลอง โดยการคำนึงถึงการ พิทักษ์สิทธิ์กลุ่มตัวอย่างในด้านการเคารพสิทธิ สามารถถอนตัวจากการวิจัยได้ตลอดเวลา และการ รักษาความลับอย่างเคร่งครัด โดยให้กลุ่มตัวอย่าง ลงนามเข้าร่วมการศึกษา

การเก็บรวบรวมข้อมูล

พยาบาลเก็บข้อมูลคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างโดย สัมภาษณ์จำนวนและรายชื่อจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยที่ได้รับ รังสีรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ ที่กำหนด จากนั้นพยาบาลสร้างสัมพันธภาพกับผู้ป่วย โดยการแนะนำตนเอง บอกวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการ ดำเนินการ แจ้งการพิทักษ์สิทธิ์ ขอความร่วมมือใน การทำวิจัย และลงนามยินยอมการเข้าร่วมการวิจัย พร้อมกับผู้วิจัยตรวจในช่องปากว่าไม่มีภาวะเยื่อช่องปาก อักเสบและความผิดปกติอื่นๆใช้เวลา 5-10 นาที และ เก็บข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับประวัติการระคายเคือง การดูแลตนเองในช่องปาก ซึ่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง พยาบาลสอนและให้คำแนะนำกับผู้ป่วยเกี่ยวกับการดูแล ช่องปากร่วมกับการใช้น้ำผึ้งด้วยการอมกลั้วปากก่อนกลืน ใช้เวลาประมาณ 5 นาที โดยใช้น้ำผึ้งครั้งละ 20 ซีซี

ให้ปฏิบัติวันละ 3 ครั้งคือ ก่อนฉายแสงและหลัง ฉาย แสง 15 นาที และหลังฉายแสง 6 ชั่วโมงทุกวัน ส่วน กลุ่มควบคุมใช้น้ำเกลือแทนน้ำผึ้ง นอกจากนั้น พยาบาลได้แนะนำวิธีการหลีกเลี่ยงสิ่งที่ทำให้เกิดการ ระคายเคืองในช่องปาก การปฏิบัติตัวเมื่อได้รับการ ฉายรังสี และขออนุญาตติดตามผล 1 ครั้ง/สัปดาห์ บอกถึงแนวทางที่จะติดต่อกับผู้วิจัยเมื่อเกิดปัญหา พร้อมเปิดโอกาสซักถามข้อสงสัย พยาบาลติดตาม และบันทึกผลทางคลินิกของสภาวะช่องปากของผู้ป่วย ในรายที่ได้รับรังสีรักษาระหว่างการรักษาทุกสัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยบันทึกอาการในช่องปากด้วยตนเอง โดย ประเมินระดับการอักเสบของเยื่อช่องปาก (oral mucositis score) ระดับความเจ็บปวดในช่องปากของ ผู้ป่วย (numerical scale) โดยลงในแบบบันทึกทุกวัน ตั้งแต่เริ่มฉายรังสีรักษาครั้งแรกจนกระทั่งฉายรังสีครบ (ประมาณ 33-35 ครั้ง) ส่วนการประเมินภาวะโภชนาการ ประเมินจาก body mass index (BMI) = น้ำหนักตัว (หน่วยเป็นกิโลกรัม) / หารด้วยส่วนสูง (หน่วยเป็นเมตร) ยกกำลังสอง โดยประเมินเมื่อเริ่มวันแรกที่ได้รับการ ฉายรังสีรักษาและประเมินวันที่ฉายรังสีครบ

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้ด้วยโปรแกรม สำเร็จรูป ตัวแปรต่อเนื่องที่กระจายตัวไม่ปกติ แสดงค่า mean, standard deviation และ mean rank และ วิเคราะห์เปรียบเทียบอัตราการเกิดอาการเยื่อช่องปาก อักเสบ ได้แก่ความเจ็บปวดในช่องปาก ความรุนแรง ของอาการ จำนวนวันที่เริ่มเกิดอาการ ระยะเวลาที่มี อาการ และภาวะโภชนาการระหว่างกลุ่มที่ใช้น้ำผึ้ง

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบอาการเยื่อช่องปากอักเสบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

อาการเยื่อช่องปาก อักเสบ	กลุ่มที่ใช้น้ำผึ้ง (N=19)		กลุ่มที่ใช้น้ำเกลือ (N=20)			P
	Mean	SD	Mean	Mean	SD	
ความเจ็บปวด	1.84	1.97	13.7	3.68	0.77	0.001
ความรุนแรง	1.79	0.54	13.71	2.26	0.24	0.001
จำนวนวันที่เริ่มมีอาการ	8.17	9.81	14.92	11.20	2.85	0.006
จำนวนวันที่มีอาการ	16.83	11.64	12.24	38.00	9.10	0.000

SD=standard deviation

และน้ำเกลือ โดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test การศึกษานี้กำหนดระดับความมีนัยสำคัญที่ 0.05

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดจำนวนทั้งหมด 39 ราย เป็นกลุ่มทดลอง 19 ราย (เนื่องจากมี 1 ราย หลังได้รับน้ำผึ้งมีอาการคลื่นไส้อาเจียน จึงขอลถอนตัวออกจากการทดลอง) และกลุ่มควบคุม 20 ราย กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดมีอายุเฉลี่ย 53 ปี ร้อยละ 82.06 เป็นเพศชาย ร้อยละ 74.36 มีสถานภาพสมรสคู่ ร้อยละ 74.36 ศึกษาในระดับประถมศึกษา ร้อยละ 58.98 มีอาชีพรับจ้าง ร้อยละ 69.23 มีรายได้น้อยกว่า 8000 ถึง 12,000 บาท และร้อยละ 79.85 ใช้วิธีการรักษาแบบประกันสุขภาพ

ผลการเปรียบเทียบอาการเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด พบว่ากลุ่มที่ใช้น้ำผึ้งมีค่าเฉลี่ยคะแนนอาการเจ็บปวด ความรุนแรงของอาการเยื่อช่องปากอักเสบ (1.84 และ 1.79 ตามลำดับ) น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้น้ำเกลือ (3.68 และ 2.26 ตามลำดับ; $P=0.001$) เมื่อวิเคราะห์จำนวนวันที่เริ่มเกิดอาการพบว่ากลุ่มที่ใช้น้ำเกลือเกิดช้ากว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้น้ำผึ้ง (11.20 และ 8.17 ตามลำดับ; $P=0.006$) และจำนวนวันที่มีอาการ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้น้ำผึ้งพบน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้น้ำเกลือ (16.83 และ 38.00 ตามลำดับ; $P=0.000$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ผลการเปรียบเทียบภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด พบว่าหลังการทดลองไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยภาวะโภชนาการ (BMI) ของกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม ($P=0.350$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

วิจารณ์และสรุป

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้น้ำผึ้งมีค่าเฉลี่ยคะแนนอาการเจ็บปวด ความรุนแรงของอาการเยื่อช่องปากอักเสบน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้น้ำเกลือสอดคล้องกับรายงานอื่นในต่างประเทศ¹⁴⁻²² ทั้งนี้สามารถอธิบายได้ว่าน้ำผึ้งมีเอนไซม์ที่สำคัญที่ทำหน้าที่ยับยั้งและ

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบภาวะโภชนาการของกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ภาวะ โภชนาการ	กลุ่มที่ใช้น้ำผึ้ง (N=19)		กลุ่มที่ใช้น้ำเกลือ (N=20)			P	
	Mean	SD	Mean Rank	Mean	SD Rank		
ก่อนการทดลอง	21.04	4.22	21.05	19.80	3.17	21.28	0.574
หลังการทดลอง	20.36	4.05	19.00	18.90	2.91	17.90	0.350

SD=standard deviation

ทำลายเชื้อโรคได้ มีคุณสมบัติเป็นสารแอนติออกซิแดนต์ และสามารถต่อต้านจุลินทรีย์และยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย เนื่องจากน้ำผึ้งมีความเป็นกรดสูง (pH ต่ำ) และปริมาณโปรตีนต่ำ ซึ่งทำให้แบคทีเรียไม่ได้รับไนโตรเจนที่จำเป็นสำหรับการเจริญเติบโตและยังมีไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์และแอนติออกซิแดนต์ในน้ำผึ้งช่วยยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย จึงส่งผลในการลดความเจ็บปวดและความรุนแรงของเยื่อช่องปากอักเสบจากการศึกษาแบบ meta analysis²³ เพื่อวิเคราะห์ผลของการใช้น้ำผึ้งต่อภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ พบรายงานการทดลองใช้น้ำผึ้งเพื่อลดการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษา พบว่าน้ำผึ้งสามารถลดการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับรังสีรักษา^{18,24} และการศึกษาของ Rashad UM และคณะ¹⁶ ได้ทดลองใช้น้ำผึ้งในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาจำนวน 40 ราย พบว่ากลุ่มทดลองที่ได้รับน้ำผึ้งสามารถป้องกันการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ

การศึกษานี้พบว่าจำนวนวันที่เริ่มเกิดอาการในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้น้ำเกลือเกิดช้ากว่ากลุ่มที่ใช้น้ำผึ้ง

ทั้งนี้อาจเป็นเพราะความแตกต่างของผู้ป่วยแต่ละราย การได้รับยาเคมีคนละชนิดและขนาดที่ต่างกันและวงรอบของยาเคมีที่ต่างกันอาจมีผลต่อผลการศึกษาค้างนี้ได้

ในด้านโภชนาการผลการเปรียบเทียบภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัดพบว่าหลังการทดลองไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยภาวะโภชนาการ (BMI) ของกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม ($P=0.350$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Matti PK และคณะ²⁴ พบว่าน้ำผึ้งไม่มีผลต่อการเพิ่มของน้ำหนักอาจเป็นเพราะเนื่องจากปริมาณยาเคมีที่ได้รับแตกต่างกัน ทำให้มีผลต่อภาวะโภชนาการของผู้ป่วย แต่มีบางการศึกษาพบว่าน้ำผึ้งสามารถทำให้ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดมีภาวะโภชนาการที่ดีขึ้น^{18,25} เนื่องจากน้ำผึ้งมีส่วนผสมของคาร์โบไฮเดรต ไขมัน โปรตีน น้ำตาลฟรุกโตสและกลูโคส มีวิตามินและแร่ธาตุผสมอยู่ด้วย ทำให้พลังงานในร่างกายเพิ่มขึ้นส่งผลให้มีน้ำหนักเพิ่มขึ้น

โดยสรุปผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าน้ำผึ้งสามารถลดความเจ็บปวดและลดความรุนแรงจากอาการ

เยื่อช่องปากอักเสบได้ดีกว่าการใช้ น้ำเกลือ จึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัดสามารถมีทางเลือกเพิ่มขึ้น ซึ่งน้ำผึ้งสามารถหาได้ง่าย สะดวก แต่ในด้านโภชนาการพบว่า น้ำผึ้งอาจไม่มีผลทำให้ภาวะโภชนาการดีขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ สมาคมพยาบาลแห่งประเทศไทย สาขาภาคตะวันออกเฉียงเหนือที่สนับสนุนทุนวิจัยและนายแพทย์ กิติศักดิ์ เทพสุวรรณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี กิติศักดิ์ เทพสุวรรณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็งชลบุรี

เอกสารอ้างอิง

- เนตรสุวีณ์ เจริญจิตสวัสดิ์. ผลของโปรแกรมส่งเสริมการดูแลช่องปากด้วยตนเองต่ออาการเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยนอก [วิทยานิพนธ์พยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2547.
- The Joanna Briggs Institute for Evidence Based Nursing and Midwifery. Prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients. Best practice: evidence based practice information sheets for health professionals. 1998;2:1-6.
- Lalla RV, Ashbury FD. The MASCC/ISOO mucositis guidelines: dissemination and clinical impact. Support Care Cancer 2013;21:3161-3.
- Putwatana P, Sanmanowong P, Oonprasertpong L, Junda T, Pitiporn S, Narkwong L. Relief of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer. Cancer Nurs 2009;32:82-7.
- พัชรภรณ์ ทศนโกวิท. ผลของการใช้น้ำเกลือออร์มัล สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตและคลอร์เฮกซิดีนต่อภาวะในช่องปากของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับรังสีรักษา [วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. เชียงใหม่: มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2543.
- Isrilli ZH. Antimicrobial properties of honey. Am J Ther 2014;21:304-23.
- Mandal MD, Mandal S. Honey: its medicinal property and antibacterial activity. Asian Pac J Trop Biomed 2011;1:154-60.
- Cooper RA, Molan PC, Harding KG. Antibacterial activity of honey against strains of staphylococcus aureus from infected wounds. J R Soc Med 1999; 92:283-5.
- Willix DJ, Molan PC, Harfoot CG. A comparison of the sensitivity of wound-infecting species of bacteria to the antibacterial activity of Manuka honey and other honey. J Appl Bacteriol 1992;73:388-94.
- Kwakman PH, te Velde AA, de Boer L, Speijer D, Vandenbroucke-Grauls CM, Zaat SA. How honey kills bacteria. FASEB J 2010;24:2576-82.
- Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of Manuka honey for radiation-induced oral mucositis. Support Care Cancer 2014;22:751-61.
- World Health Organization. World health organization for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979.
- พิชาณี แสนมโนวงศ์. ประสิทธิภาพของกลีเซอรินพลาซมในการป้องกันและบรรเทาอาการเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด [วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ: มหาวิทยาลัยมหิดล; 2549.
- Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. Support Care Cancer 2003;11:242-8.
- Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omidi S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. J Contemp Dent Pract 2008;9:40-7.
- Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. J Laryngol Otol 2009;123:223-8.
- Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, Mais K, Sykes A, Yap B, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. Br J Oral Maxillofac Surg 2012;50:221-6.
- Khanal B, Baliga M, Uppal N. Effect of topical honey on limitation of radiation induced oral mucositis: an intervention study. Int J Oral Maxillofac 2010;39: 1181-5.



19. Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omid S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract* 2008;9:40-7.
20. Song JJ, Twumasi-Ankrah P, Salcido R. Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. *Adv Skin Wound Care* 2012;25:23-8.
21. Abdulrhman M, El Barbary NS, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29: 285-92.
22. Richards D. Evidence to support the use of honey for prevention of oral mucositis in cancer patients is limited. *Evid Based Dent* 2012;13:74.
23. Melanie C, Vasilios R, Ekaterini L, Andreas C. The effectiveness of honey for the management of radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients: a systematic review of clinical trials. *Eur J Integr Med* 2013;217-25.
24. Maiti PK, Ray A, Mitra TN, Jana U, Bhattacharya J, Ganguly S. The effect of honey on mucositis induced by chemoradiation in head and neck cancer. *J Indian Med Assoc* 2012;110:453-6.
25. Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Hwang SH. Effects of honey on oral mucositis in patients with head and neck cancer: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2015 Mar 16. [Epub ahead of print]



บทบาทของ CEA และ CA125 ในซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด Non-Small Cell

อารีย์ ประสิทธิพวงค์
วิจิตร เรืองเลิศบุญ

บทคัดย่อ มะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่มีอัตราการตายค่อนข้างสูง การตรวจวินิจฉัยได้ในระยะแรกจะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายและมีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น การตรวจหาปริมาณสารบ่งชี้มะเร็งในเลือดเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ไม่ยุ่งยาก ค่าใช้จ่ายไม่สูง มีประโยชน์ในการใช้ช่วยวินิจฉัย พยากรณ์ และติดตามการรักษาโรค การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์และบทบาทของสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA125 ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell (NSCLC) และผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็ง ตลอดจนศึกษาความไวและความจำเพาะของสารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดในการแยกผู้ป่วย NSCLC จากผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็ง คณะผู้วิจัยได้รวบรวมผลการตรวจระดับสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA125 ของผู้ป่วย NSCLC ที่มารับการตรวจและรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติจำนวน 173 ราย และผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็งอีกจำนวน 22 ราย พบว่าระดับ CEA และ CA125 ในผู้ป่วย NSCLC สูงกว่าในผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็ง ($P=0.0001$ และ 0.0173 ตามลำดับ) ในกลุ่มผู้ป่วย NSCLC พบว่าระดับของสารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างระหว่างเพศชายและเพศหญิง ($P=0.5222$ และ 0.4593 ตามลำดับ) ผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี พบว่ามีระดับของสารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดสูงกว่าในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ($P=0.0036$ และ 0.0002 ตามลำดับ) และยังพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะรุนแรง (IIIB - IV) ที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยวิธีการผ่าตัดพบระดับของสารบ่งชี้มะเร็งดังกล่าวสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในระยะแรกของโรค (I - IIIA) ($P=0.0001$) ผู้ป่วย NSCLC ที่มีผลจุลพยาธิวิทยาชนิด adenocarcinoma มีระดับ CEA สูงกว่าผู้ป่วยชนิด squamous cell carcinoma ($P=0.0002$) แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับ CA125 ในเซลล์มะเร็งสองชนิดดังกล่าว นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่าสามารถใช้ระดับ CEA ช่วยในการแยกผู้ป่วย NSCLC ออกจากผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็ง (AUC = 0.804) และการใช้ระดับ CEA ร่วมกับ CA125 พบว่าเพิ่มความไวในการวินิจฉัยผู้ป่วย NSCLC เป็นร้อยละ 71.1 ในขณะที่การใช้ระดับ CEA เพียงชนิดเดียวให้ความไวร้อยละ 62.4 และ CA125 ให้ร้อยละ 56.6 (วารสารโรคมะเร็ง 2558;35:112-123)

คำสำคัญ: สารบ่งชี้มะเร็งในซีรัม CEA CA125 มะเร็งปอดชนิด non-small cell

Role of Serum Tumor Markers CEA and CA125 among Patients with Non-Small Cell Lung Cancerby **Aree Prasitthipayong, Vijit Ruanglertboon***Immunology Section, Medical Technology Department, National Cancer Institute, Bangkok*

Abstract Lung cancer is one of the most common fatal malignancies. Early diagnosis is essential for successful therapy and to improve the survival prognosis. Using a simple blood test, tumor markers have considerable potential for diagnosis, prognosis, and monitoring the therapeutic response. This study aimed to evaluate CEA and CA125 serum levels in non-small cell lung cancer (NSCLC) and non-malignant lung diseases. The two markers were compared to determine sensitivity and specificity, particularly with regard to non-malignant lung diseases. CEA and CA125 laboratory data were collected from 173 patients with NSCLC and 22 patients with non-malignant lung diseases. The levels of CEA and CA125 among patients with NSCLC were significantly higher than patients with non-malignant lung diseases ($P=0.0001$ and 0.0173 , respectively). CEA and CA125 concentrations among NSCLC patients did not differ significantly between genders (male, female) ($P=0.5222$ and 0.4593 , respectively). Both CEA and CA125 levels were higher among younger patients (< 65 years) than older patients (≥ 65 years) ($P=0.0036$ and 0.0002 , respectively) and were higher in advanced stages (IIIb - IV) than early stages (I - IIIa) ($P=0.0001$ and 0.0001 , respectively). We also found that serum CEA concentration was related to histological type, and significantly higher in adenocarcinoma than squamous cell carcinoma ($P=0.0002$); however, no correlation was found between CA125 and histological type. In the present study, the AUC for CEA was 0.804, indicating that CEA may be useful in the diagnosis of patients with NSCLC. In addition, CEA combined with CA125 showed 71.1% higher sensitivity than CEA or CA125 alone (62.4% and 56.6 %, respectively). (*Thai Cancer J 2015;35:112-123*)

Keywords: serum tumor markers, CEA, CA125, non-small cell lung cancer

บทนำ

มะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับต้นๆของโรคมะเร็งทั้งหมด ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก โดยองค์การวิจัยโรคมะเร็งนานาชาติ (International Agency for Research on Cancer: IARC) รายงานว่า ในปี พ.ศ. 2555 พบผู้ป่วยมะเร็งปอดรายใหม่ 1.8 ล้านราย คิดเป็นร้อยละ 12.9 ของผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั้งหมด และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยพบเป็นเพศชายถึง 1.2 ล้านราย นอกจากนี้ยังพบว่า มะเร็งปอดมีอัตราการตายสูงถึง 0.87 ของผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้งหมด ซึ่งเป็นอัตราการตายที่ค่อนข้างสูง และเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งทุกชนิดพบผู้ป่วย

มะเร็งปอดเสียชีวิตประมาณ 1.59 ล้านรายหรือร้อยละ

19.4¹

สำหรับสถานการณ์โรคมะเร็งปอดในประเทศไทย จากข้อมูลการทำทะเบียนมะเร็งของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ในปี พ.ศ. 2556 พบว่ามะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งในเพศชายและอันดับสองในเพศหญิง รองจากมะเร็งเต้านม โดยยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัดที่ทำให้เกิดมะเร็งปอด แต่พบว่าปัจจัยสำคัญที่มีผลในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอด คือ การสูบบุหรี่ ซึ่งมีรายงานว่าผู้ที่สูบบุหรี่มีความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งปอดมากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ ถึง 10-30 เท่า นอกจากนี้การได้รับสารพิษและมลภาวะต่างๆใน

สิ่งแวดล้อม เช่น ควีนบรูห์ แอสเบสตอส (asbestos) และสารเคมีอื่นๆ ตลอดจนอายุที่เพิ่มขึ้นและประวัติคนในครอบครัวที่มีผู้ป่วยมะเร็งปอด ล้วนแต่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการทำให้เกิดมะเร็งปอดทั้งสิ้น²⁻⁴

มะเร็งปอดแบ่งออกเป็น 2 ชนิดตามขนาดของเซลล์ ได้แก่ มะเร็งปอดชนิด non-small cell (NSCLC) และ small cell (SCLC) ซึ่งการจำแนกชนิดของมะเร็งปอดมีความสำคัญในการเลือกวิธีการรักษาผู้ป่วย เนื่องจากมะเร็งปอดแต่ละชนิดมีวิธีการรักษาที่แตกต่างกัน มะเร็งปอดที่พบส่วนใหญ่เป็นชนิด NSCLC ซึ่งพบประมาณร้อยละ 75-85 ของผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้งหมด และสามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด หากพบผู้ป่วยในระยะแรกของโรคมะเร็งปอดชนิด NSCLC นี้ยังสามารถแบ่งได้หลายชนิดตามผลทางจุลพยาธิวิทยาที่ได้จากการนำชิ้นเนื้อไปตรวจ แต่ที่พบส่วนใหญ่คือ adenocarcinoma, squamous cell carcinoma และ large cell carcinoma ส่วนมะเร็งปอดชนิด SCLC พบประมาณร้อยละ 15-25 ของผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้งหมดซึ่งมะเร็งปอดชนิดนี้มีการแพร่กระจายเร็วและมักตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดและรังสีรักษา แต่ในบางครั้งอาจพบผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดที่มีเซลล์ทั้งสองชนิดรวมกันอยู่ก็ได้⁵⁻⁸

ผู้ป่วยมะเร็งปอดส่วนใหญ่มักไม่แสดงอาการเฉพาะของโรค โดยเฉพาะผู้ป่วยในระยะแรกของโรค แต่เมื่อโรคลุกลามแล้วอาจพบอาการต่างๆ ที่เกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจได้ เช่น อาการไอเรื้อรัง ไอมีเลือดปน หายใจสั้น มีเสียงหวีด เสียงแหบ เจ็บหน้าอก น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ เป็นต้น การวินิจฉัยมะเร็งปอดจึงต้องอาศัยจากประวัติและพฤติกรรมอื่นๆของ

ผู้ป่วยโดยเฉพาะพฤติกรรมกรรมการสูบบุหรี่ ตลอดจนปัจจัยอื่นๆ สภาวะแวดล้อมและสารเคมีต่างๆที่ผู้ป่วยสัมผัสอยู่เป็นประจำ นอกจากนี้ยังต้องอาศัยการตรวจเบื้องต้นอื่นๆ รวมถึงการตรวจทางรังสีวิทยาด้วย เช่น การทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) การส่องกล้องตรวจภายในหลอดลม (bronchoscopy) การตัดชิ้นเนื้อเพื่อการตรวจวิเคราะห์ (biopsy) และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เป็นต้น⁵⁻⁷

การแบ่งระยะของมะเร็งปอดกำหนดจากตำแหน่งและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ซึ่งระยะต่างๆของมะเร็งปอดมีความสำคัญในการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วย สำหรับมะเร็งปอดชนิด NSCLC สามารถแบ่งเป็น 4 ระยะ คือ ระยะที่ I, II (IIA และ IIB), III (IIIA และ IIIB) และระยะที่ IV ซึ่งผู้ป่วยระยะที่ I ถึง IIIA เป็นระยะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด ส่วนผู้ป่วยระยะ IIIB และระยะที่ IV เป็นระยะที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัด^{4,5} การวินิจฉัยผู้ป่วยมะเร็งปอดได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกมีความสำคัญมาก เนื่องจากเป็นการเพิ่มโอกาสรอดชีวิตของผู้ป่วย โดยมีรายงานอัตราการรอดชีพที่ 5 ปี (5-year survival rate) ของผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะที่ I เท่ากับร้อยละ 60-70 และในผู้ป่วยระยะที่ II และ IIIA มีอัตราการรอดชีพที่ 5 ปี ร้อยละ 40-50 และ 15-30 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยระยะที่ IIIB และ IV มีอัตราการรอดชีพที่ 5 ปี น้อยมาก และอาจมีชีวิตอยู่ได้เพียง 8-10 เดือนเท่านั้น^{8,9}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญและมีประโยชน์ในด้านการวินิจฉัยและการติดตามการรักษา

มะเร็งของอวัยวะต่างๆ ได้แก่ การตรวจหาระดับสารบ่งชี้มะเร็งในเลือด (serum tumor marker) สำหรับสารบ่งชี้มะเร็งปอดที่สำคัญและน่าสนใจมีหลายชนิด เช่น carcinoembryonic antigen (CEA), neuron specific enolase (NSE), cytokeratin-19 fragments (cyfra 21-1), progastrin-releasing peptide (ProGRP), squamous cell carcinoma antigen (SCC) และ cancer antigen (CA125) เป็นต้น ซึ่งแต่ละชนิดมีความไวและความจำเพาะแตกต่างกัน สารบ่งชี้มะเร็งปอดที่ใช้กันมากที่สุดในปัจจุบันและเป็นสารบ่งชี้มะเร็งชนิดหนึ่งที่สถาบันชีวเคมีคลินิกแห่งชาติ ประเทศสหรัฐอเมริกา (The National Academy of Clinical Biochemistry: NACB) กล่าวว่า มีประโยชน์ทางคลินิกในการใช้ช่วยวินิจฉัยผู้ป่วยมะเร็งปอดคือ CEA⁵ ซึ่งพบว่า มีระดับสูงกว่าปกติใน NSCLC ชนิด adenocarcinoma และ large cell carcinoma อย่างไรก็ตาม CEA ยังมีข้อจำกัดเรื่องความไวและความจำเพาะในการทดสอบเนื่องจากสามารถพบระดับ CEA สูงได้ในผู้ป่วยโรคปอดอื่นๆที่ไม่ใช่มะเร็ง ผู้ที่สูบบุหรี่เป็นประจำ และพบสูงในมะเร็งของอวัยวะอื่นๆได้ โดยเฉพาะมะเร็งของระบบทางเดินอาหาร ส่วน CA125 เป็นสารบ่งชี้มะเร็งที่คนทั่วไปมักเข้าใจว่าใช้ได้เฉพาะในผู้ป่วยนรีเวช และแพทย์มักใช้ในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งรังไข่ แต่ปัจจุบันมีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระดับ CA125 ในผู้ป่วยมะเร็งปอด ซึ่งพบว่านอกจากในผู้ป่วยนรีเวชแล้วยังสามารถนำ CA125 มาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งปอดได้ คือพบ CA125 มีระดับสูงใน NSCLC ชนิด adenocar-

cinoma และ large cell carcinoma และระดับ CA125 ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับระยะของมะเร็งปอดด้วย¹⁰⁻¹²

ปัจจุบันการตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA125 เป็นการทดสอบที่ห้องปฏิบัติการทั่วไปสามารถเปิดให้บริการในงานประจำอยู่แล้ว ดังนั้นหากสามารถนำสารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดดังกล่าวมาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งปอดได้ จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วย การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์และบทบาทของสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA125 ในผู้ป่วย NSCLC และผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็ง ตลอดจนศึกษาความไวและความจำเพาะของสารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดในการแยกผู้ป่วย NSCLC จากผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็ง

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่เข้ารับบริการตรวจที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2558 ได้แก่ ผู้ป่วย NSCLC จำนวน 173 ราย และผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็งจำนวน 22 ราย ผลการตรวจระดับสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA125 ได้จากการปฏิบัติงานทั่วไป (routine laboratory) ในงานภูมิคุ้มกันวิทยา และผลทางจุลพยาธิวิทยาได้จากงานพยาธิวิทยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยเป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง ไม่มีการระบุถึงตัวบุคคลเจ้าของตัวอย่าง โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและอนุมัติจากคณะกรรมการวิจัยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติแล้ว

การตรวจหาระดับ CEA และ CA125

การตรวจหาระดับ CEA และ CA125 ทำโดยการปั่นแยกซีรัมที่ความเร็ว 3000 รอบ/นาที เป็นเวลานาน 10 นาที และตรวจวิเคราะห์หาระดับสารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ โดยใช้หลักการ electrochemiluminescence immunoassay (sandwich immunoassay; ECLIA) (Roche Diagnostics, สวิสเซอร์แลนด์) โดยมีขั้นตอนการทำปฏิกิริยาตามเอกสารกำกับชุดน้ำยาของบริษัท และมีช่วงค่าการวัดของ CEA และ CA125 ที่ 0.20 - 1000 ng/mL และ 0.60 - 5000 U/mL ตามลำดับ เครื่องตรวจวิเคราะห์จะคำนวณระดับ CEA และ CA125 ที่ได้จากการทดสอบให้โดยอัตโนมัติจากการเปรียบเทียบกับ calibration curve สัมประสิทธิ์ความแปรปรวน (CV) ของ within-run และ between-run precision มีค่าไม่เกินร้อยละ 10.0 และใช้ Elecsys PreciControl Tumor Marker สองช่วงระดับ คือ ช่วงค่าระดับต่ำ (TM1) และช่วงค่าระดับสูง (TM2) เป็นซีรัมควบคุมคุณภาพ โดยละลายซีรัมควบคุมคุณภาพด้วยน้ำกลั่นในปริมาณที่กำหนดตามเอกสารกำกับน้ำยา ตั้งทิ้งไว้ให้ละลายที่อุณหภูมิห้อง แบ่งใส่ cup แล้วเก็บแช่แข็งที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสจนกว่าจะนำมาใช้

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการบันทึกข้อมูลและคำนวณทางสถิติ ได้แก่ ค่าเฉลี่ย (mean) มัธยฐาน (median) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: SD) เนื่องจากระดับสารบ่งชี้มะเร็งของผู้ป่วยมีความแตกต่างกันมาก จึงใช้

Mann-Whitney U-Test ในการเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับของสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA125 ระหว่างกลุ่มผู้ป่วย โดยกำหนดค่า P ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ และใช้ระดับ CEA ที่ 0.5 ng/mL และ CA125 ที่ 35 U/mL จากเอกสารกำกับชุดน้ำยาเป็นค่าตัดสินและคณะผู้วิจัยได้คำนวณหาความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) รวมทั้งวิเคราะห์หา receiver operating characteristic curve (ROC) และประมาณการพื้นที่ใต้โค้ง area under the curve (AUC) AUC ที่มีค่าระหว่าง 0.7 - 0.9 แสดงว่ามีความแม่นยำในระดับมีประโยชน์ในการนำการทดสอบนั้นมาใช้¹³

ผลการศึกษา

ระดับของ CEA และ CA125 ในกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็งรวม 22 ราย มีค่าเฉลี่ย 3.84 ng/mL และ 32.09 U/mL ตามลำดับ มีค่ามัธยฐาน 2.75 ng/mL และ 31.70 U/mL ตามลำดับ และระดับของ CEA และ CA125 ในกลุ่มผู้ป่วย NSCLC ที่เข้ารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติจำนวน 173 ราย มีค่าเฉลี่ย 86.89 ng/mL และ 270.81 U/mL มีค่ามัธยฐาน 8.30 ng/mL และ 52.00 U/mL ตามลำดับ จากการคำนวณทางสถิติพบว่าทั้ง CEA และ CA125 ในผู้ป่วย NSCLC มีระดับสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็ง ($P=0.0001$ และ 0.0173 ตามลำดับ) และผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้งหมดมีอายุระหว่าง 30-84 ปี อายุเฉลี่ย 61 ปี เป็นเพศชาย 108 คน เพศหญิง 65 คน ผลการศึกษาพบว่าสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA125 ของผู้ป่วย NSCLC ในเพศชายและเพศหญิงมีระดับไม่แตกต่างกัน ($P=0.5222$ และ 0.4593 ตามลำดับ)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบอาการเยื่อช่องปากอักเสบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

กลุ่มตัวอย่าง	จำนวน	CEA (ng/mL)			CA125 (U/mL)		
		mean (SD)	median	P	mean (SD)	median	P
ผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็ง	22	3.84 (3.94)	2.75	0.0001	32.09 (18.58)	31.70	0.0173
ผู้ป่วย NSCLC	173	86.89 (293.60)	8.30		270.81 (1004.30)	52.00	
เพศ							
ชาย	108	93.76 (353.81)	7.40	0.5222	353.30 (1254.08)	58.90	0.459
หญิง	65	75.17 (143.28)	10.75		130.33 (160.60)	44.55	
อายุ							
< 65 ปี	101	75.17 (145.21)	19.70	0.0036	313.41 (1017.02)	108.10	0.0002
≥ 65 ปี	72	103.33 (422.68)	4.60		211.05 (990.16)	27.95	

แต่ในกลุ่มผู้ป่วย NSCLC ที่มีอายุต่ำกว่า 65 ปี มีระดับของสารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดสูงกว่าในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ($P=0.0036$ และ 0.0002 ตามลำดับ) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

เมื่อจำแนกผู้ป่วย NSCLC ตามผลทางพยาธิวิทยาคลินิกพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 64.2) เป็นชนิด adenocarcinoma รองลงมาคือ squamous cell carcinoma พบร้อยละ 12.7 และพบระดับ CEA ในกลุ่มผู้ป่วย adenocarcinoma (ค่ามัธยฐาน 11.70 ng/mL) สูงกว่าในกลุ่ม squamous cell carcinoma (ค่ามัธยฐาน 2.90 ng/mL) ($P=0.0002$) ส่วนระดับของ CA125 ในกลุ่มผู้ป่วย adenocarcinoma (ค่ามัธยฐาน 42.80 U/mL) และ squamous cell carcinoma (ค่ามัธยฐาน 76.70 U/mL) ไม่มีความแตกต่างกัน ($P=0.8572$) และเมื่อวิเคราะห์จากระยะโรคพบว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดที่อยู่ในระยะที่สามารถทำการรักษาได้ด้วยการผ่าตัด (ระยะที่ I, II และ IIIA) มีระดับ CEA

และ CA125 ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะท้ายที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ (ระยะที่ IIIB และ IV) ($P=0.0001$ และ 0.001 ตามลำดับ) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

ในตารางที่ 3 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย NSCLC ที่มีระดับของ CEA > 5 ng/mL มีจำนวน 108 ราย (ร้อยละ 62.4) ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับของ CA125 > 35 U/mL มีจำนวน 98 ราย (ร้อยละ 56.6) เมื่อใช้ CEA และ CA125 ในการแยกผู้ป่วย NSCLC ออกจากผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็งพบว่าความไวและความจำเพาะในการทดสอบของ CEA สูงกว่า CA125 โดย CEA มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 62.4 และ 81.8 ตามลำดับ ส่วน CA125 มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 56.6 และ 54.5 ตามลำดับ และถ้าใช้ CEA ร่วมกับ CA125 พบว่ามีความไวในการทดสอบสูงขึ้นคือมีความไวร้อยละ 71.1 และความจำเพาะร้อยละ 50.0

ตารางที่ 2 ระดับ CEA และ CA125 ในผู้ป่วย NSCLC แบ่งตามผลทางพยาธิวิทยาคลินิก

ผลทางพยาธิวิทยา ของผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)	CEA (ng/mL)			CA125 (U/mL)		
		mean (SD)	median	P	mean (SD)	median	P
ผลจุลพยาธิวิทยา							
Adenocarcinoma	111 (64.2)	118.27 (358.79)	11.70	0.0002	355.09 (1243.67)	42.80	0.8572
Squamous cell carcinoma	22 (12.7)	13.42 (40.78)	2.90		120.2 (152.75)	76.70	
Others	8 (4.6)	7.55 (11.06)	2.25		24.48 (25.10)	14.55	
Non classification	32 (18.5)	48.36 (99.09)	10.95		143.61 (134.39)	114.15	
ระยะโรค							
I + II + IIIA	38 (37.6)	26.7 (65.33)	3.20	0.0001	85.04 (141.87)	22.10	0.0001
IIIB + IV	63 (62.4)	124.13 (437.71)	30.80		509.85 (1570.59)	136.80	

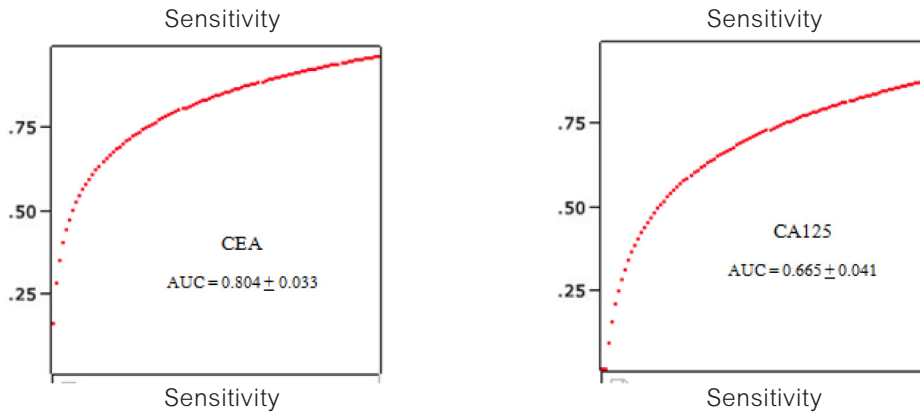
ตารางที่ 3 ความไวและความจำเพาะของ CEA และ CA125 ในผู้ป่วย NSCLC และผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็ง

สารบ่งชี้มะเร็ง	จำนวนผู้ป่วย (ราย)		Sensitivity (%) (95%CI)	Specificity (%) (95%CI)	PPV (%) (95%CI)	NPV (%) (95%CI)
	ผู้ป่วย	ผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็ง				
CEA (ng/mL)						
> 5	108	4	62.4 (54.7-69.6)	81.8 (59.0-94.0)	96.4 (90.6-98.8)	21.7 (13.7-32.4)
≤ 5	65	18				
CA125 (U/mL)						
> 35	98	10	56.6 (48.9-64.1)	54.5 (32.7-74.9)	90.7 (83.2-95.2)	13.8 (7.6-23.2)
≤ 35	75	12				
CEA + CA125						
CEA > 5, CA125 > 35	123	11	71.1 (60.6-77.6)	50.0 (28.8-71.2)	91.8 (85.4-95.6)	18.0 (9.8-30.4)
CEA ≤ 5, CA125 ≤ 35	50	11				

PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value

จากการวิเคราะห์ receiver operating characteristic curve (ROC) และประมาณการพื้นที่ใต้โค้ง area under the curve (AUC) พบว่า CEA มีพื้นที่ใต้โค้งมากกว่า CA125 ($AUC \pm SE$ เท่ากับ $0.804 \pm$

0.033 และ 0.665 ± 0.041 ตามลำดับ) ดังแสดงในรูปที่ 1 แสดงว่าผลที่ได้จากการศึกษาสามารถนำ CEA มาใช้ประโยชน์ในการแยกผู้ป่วยมะเร็งปอด NSCLC ออกจากผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็งได้



รูปที่ 1 Receiver operating characteristic curve (ROC) ของ CEA และ CA125 ในการแยกผู้ป่วย NSCLC ออกจากผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็ง

วิจารณ์และสรุป

มะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่มีอัตราการตายค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่น ผู้ป่วยมะเร็งปอด NSCLC ในระยะต้นๆ (ระยะที่ I ถึง IIIA) ส่วนใหญ่สามารถรักษาให้หายได้ด้วยการผ่าตัด^{8,9,14} แต่เนื่องจากผู้ป่วยในระยะต้นๆมักมีอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจง ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงมักมาพบแพทย์เมื่อมีอาการมากแล้วและมักอยู่ในระยะท้ายของโรคซึ่งไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ ต้องทำการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีเท่านั้น ดังนั้นการวินิจฉัยโรคได้เร็วตั้งแต่ในระยะเริ่มแรกเท่ากับเป็นการเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยหายจากโรคและมีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญในการช่วยวินิจฉัย พยากรณ์ และติดตามการรักษาโรคมะเร็งของอวัยวะต่างๆ ได้แก่การหาระดับสารบ่งชี้มะเร็งในเลือด ซึ่งมีมากมายหลายชนิด อย่างไรก็ตามสารบ่งชี้มะเร็งที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันยังคงมีข้อจำกัดด้านความไวและความจำเพาะของการทดสอบ เนื่องจากไม่สามารถใช้ตรวจคัดกรองผู้ป่วยในระยะแรกของโรคได้ และสาร

บ่งชี้มะเร็งชนิดเดียวกันสามารถตรวจพบในปริมาณสูงกว่าปกติในโรคมะเร็งหลายชนิดได้ จึงมักนำไปใช้ในการช่วยพยากรณ์และกำกับติดตามการรักษาโรคมากกว่าการนำไปใช้ในการตรวจคัดกรองโรค สำหรับมะเร็งปอดได้มีการศึกษาสารบ่งชี้มะเร็งชนิดใหม่ๆที่เพื่อนำมาช่วยในการวินิจฉัยและติดตามการรักษาโรคหลายชนิด เช่น CYFRA 21-1, NSE, ProGRP เป็นต้น อย่างไรก็ตามสารบ่งชี้มะเร็งดังกล่าวยังมีข้อจำกัดและไม่สามารถเปิดบริการได้ในงานประจำสำหรับห้องปฏิบัติการทั่วไป เนื่องจากปริมาณการส่งตรวจที่ยังมีไม่มากพอ ทำให้มีค่าใช้จ่ายในการเปิดให้บริการค่อนข้างสูง จึงยังไม่เป็นที่นิยมใช้กัน ดังนั้นสารบ่งชี้มะเร็งปอดที่ยังคงใช้กันมากที่สุดในปัจจุบันจึงได้แก่ CEA เนื่องจากสามารถเปิดบริการได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป ทำการทดสอบง่าย และค่าบริการไม่สูงมาก ซึ่งนอกจาก CEA แล้วสารบ่งชี้มะเร็งอีกชนิดหนึ่งที่น่าสนใจสำหรับมะเร็งปอดคือ CA125 ซึ่งเป็นสารบ่งชี้มะเร็งที่เปิดให้บริการในห้องปฏิบัติการทั่วไปได้เช่นเดียวกับ CEA และมีการศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการนำ CA125 มาใช้ประโยชน์ใน

ผู้ป่วยมะเร็งปอด

ผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า CEA และ CA125 ในผู้ป่วยมะเร็งปอด (NSCLC) มีระดับสูงกว่าในผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็ง และระดับของ CEA และ CA125 ในผู้ป่วย NSCLC ในเพศชายและเพศหญิงไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีอายุต่ำกว่า 65 ปี มีระดับของสารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Molina R และคณะ¹⁵ ซึ่งรายงานวาระดับของ CEA ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ในเพศหญิงสูงกว่าในเพศชาย และในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีอายุต่ำกว่า 65 ปี มีระดับของ CEA สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป ส่วนระดับของ CA125 ในผู้ป่วย NSCLC ไม่มีมีความแตกต่างกันระหว่างเพศ และอายุของผู้ป่วย

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วย NSCLC ที่มีผลทางพยาธิวิทยาชนิด adenocarcinoma มีระดับ CEA สูงกว่าผู้ป่วยที่มีผลทางพยาธิวิทยาชนิด squamous cell carcinoma แสดงว่าสามารถใช้ระดับ CEA ในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาลายฉบับ¹⁵⁻¹⁷ การศึกษานี้พบผู้ป่วย NSCLC ชนิด adenocarcinoma มีระดับ CEA > 5.0 ng/mL ร้อยละ 68.5 ซึ่งให้ผลใกล้เคียงกับการศึกษาของ Molina R และคณะ¹⁵ และการศึกษาของ Niklinski J และคณะ¹⁶ ที่ใช้ค่าตัดสินของ CEA ที่ 5.0 ng/mL เท่ากับการศึกษานี้ และพบผู้ป่วยมะเร็งปอด adenocarcinoma ที่มีระดับ CEA > 5.0 ng/mL ร้อยละ 68.0 และ 66.7 ตามลำดับ ส่วนระดับของ CA125 ในผู้ป่วยมะเร็งปอด adenocar-

cinoma และ squamous cell carcinoma ในการศึกษานี้ไม่แตกต่างกัน ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับ Salgia R และคณะ¹⁷ ที่พบระดับ CEA ในผู้ป่วย adenocarcinoma สูงกว่าในผู้ป่วย squamous cell carcinoma แต่ระดับ CA125 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ให้ผลต่างกับการศึกษาของ Molina R และคณะ¹⁵ และการศึกษาของ Li X และคณะ¹⁸ ที่พบว่าทั้งระดับของ CEA และ CA125 แตกต่างกันในเซลล์มะเร็งสองชนิดดังกล่าว

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าระดับ CEA และ CA125 มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์และการกลับเป็นซ้ำของโรค และพบว่า CEA และ CA125 สูงขึ้นในผู้ป่วย NSCLC ระยะท้าย คือผู้ป่วยระยะท้ายของโรคที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้มีระดับของสารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดสูงกว่าในผู้ป่วยระยะแรกที่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด^{14,19-27} ซึ่งจากการศึกษานี้ให้ผลสอดคล้องกับรายงานการศึกษากล่าวมา และสามารถนำระดับ CEA และ CA125 ของผู้ป่วยมาใช้ช่วยในการพยากรณ์โรค ตลอดจนใช้ประกอบการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดได้ ในขณะที่รายงานการศึกษาของ Nisman B และคณะ²⁸ ให้ผลแตกต่างกับการศึกษาอื่นคือ ไม่พบความแตกต่างของระดับ CEA ใน ผู้ป่วย NSCLC ระยะต่างๆ

การศึกษานี้เมื่อใช้ค่าตัดสินของ CEA และ CA125 เท่ากับ 5.0 ng/mL และ 35 U/mL ตามลำดับ พบว่า CEA มีความไวและความสามารถในการแยกผู้ป่วย NSCLC ออกจากผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็งได้ดีกว่า CA125 โดย CEA มีความไว

ในการทดสอบร้อยละ 62.4 และ CA125 ร้อยละ 56.6 ในขณะที่ Molina R และคณะ¹⁵ ที่ใช้ ค่าตัดสินของ CEA และ CA125 เท่ากับการศึกษาอื่น รายงานว่า CA125 มีความไวในการทดสอบสูงกว่า CEA โดย CEA มีความไวร้อยละ 52 และ CA125 มีความไวร้อยละ 55 อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าอาจพบผลบวกปลอมของระดับ CA125 ได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด โรคไตและโรคตับ²⁰ ในการศึกษาเมื่อใช้ CEA ร่วมกับ CA125 พบว่ามีความไวในการแยกผู้ป่วยมะเร็งปอดสูงขึ้นจากร้อยละ 62.4 เป็นร้อยละ 71.1 และพื้นที่ใต้โค้ง (AUC) ของ CEA เท่ากับ 0.804 ซึ่งตามเกณฑ์ที่แนะนำโดย Swets JA¹³ ระบุว่า AUC ที่มีค่าระหว่าง 0.7 - 0.9 แสดงว่ามีความแม่นยำในระดับมีประโยชน์ในการนำการทดสอบนั้นมาใช้ จึงสรุปได้ว่าสามารถนำ CEA มาใช้ประโยชน์ในการแยกผู้ป่วย NSCLC ออกจากผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็งได้ ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับรายงานการศึกษาของ Schneider J และคณะ³⁰ ที่ใช้ CEA แยกผู้ป่วย NSCLC ออกจากผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็งโดยมีพื้นที่ใต้โค้งเท่ากับ 0.77 อย่างไรก็ตามผลจากการศึกษาครั้งนี้พบว่า CA125 มีความแม่นยำระดับต่ำในการนำมาใช้แยกผู้ป่วย NSCLC ออกจากผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็ง เนื่องจากมีพื้นที่ใต้โค้งน้อย (AUC = 0.665)¹³ ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Li X และ คณะ¹⁸ ที่รายงานว่ CA125 มีความแม่นยำสูงกว่า CEA โดยพบพื้นที่ใต้โค้งของ CEA เท่ากับ 0.556 และ CA125 เท่ากับ 0.711

การพิจารณาเลือกใช้สารบ่งชี้มะเร็งเพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยและติดตามการรักษา มะเร็งชนิดใดก็ตาม นอกจากความไวและความจำเพาะของ

การทดสอบแล้ว ปัจจัยอื่นที่สำคัญและใช้ประกอบการพิจารณา ได้แก่ ต้นทุนค่าใช้จ่ายที่ต้องไม่สูงมากนัก ใช้เวลาในการทดสอบไม่นาน วิธีการทดสอบไม่ยุ่งยาก และสามารถทำการทดสอบได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป จากเหตุผลดังกล่าวจึงทำให้ปัจจุบัน CEA ยังคงเป็นสารบ่งชี้มะเร็งที่นิยมใช้มากที่สุดของผู้ป่วยมะเร็งปอด เนื่องจากสามารถทำการตรวจวิเคราะห์ได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป ใช้เวลาไม่นาน มีค่าใช้จ่ายในการตรวจไม่สูงจากการศึกษาครั้งนี้พบว่าสามารถนำ CEA มาใช้ประโยชน์ในการแยกผู้ป่วย NSCLC ออกจากผู้ป่วยโรคปอดที่ไม่ใช่มะเร็งได้ และยังพบว่าระดับของสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA125 มีความสัมพันธ์กับผลทางจุลพยาธิวิทยาและระยะของโรคในผู้ป่วย NSCLC โดยพบว่าสามารถใช้ระดับ CEA ในการแยกผู้ป่วยที่มีเซลล์มะเร็งชนิด adenocarcinoma และ squamous cell carcinoma ออกจากกันได้ นอกจากนั้นทั้ง CEA และ CA125 ยังช่วยในการแยกผู้ป่วยระยะแรกที่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดออกจากผู้ป่วยระยะท้ายของโรคได้ด้วย

อย่างไรก็ตามสารบ่งชี้มะเร็งดังกล่าวยังมีข้อจำกัดซึ่งอาจทำให้เกิดผลบวกปลอมได้ การตรวจซ้ำในช่วงระยะเวลาที่เหมาะสมสามารถช่วยให้การวินิจฉัยถูกต้องแม่นยำยิ่งขึ้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ ยังคงใช้ป็นวิธีอ้างอิงและให้ผลที่ถูกต้องแม่นยำที่สุดคือการนำชิ้นเนื้อปอดไปตรวจทางพยาธิวิทยาเท่านั้น การศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดเรื่องจำนวนผู้ป่วยซึ่งมีไม่มากนัก จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยการเพิ่มจำนวนผู้ป่วยให้มากขึ้นเพื่อเพิ่มความน่าเชื่อถือทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

- Lung Cancer. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available at: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/lung-new.asp>. Accessed August 2, 2015.
- สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2556 Hospital-Based Cancer Registry Annual Report 2013. กรุงเทพฯ: บริษัท บีทีเอส เพรส จำกัด; 2558.
- เรียนรู้สู้มะเร็งปอด. Available at: <http://www.siphphospital.com/th/news/articledetails.php?id=37#c2>. Accessed August 2, 2015.
- มะเร็งปอด. Available at: <https://www.bumrungrad.com/th/pulmonary-lung-center-bangkok-thailand/lung-cancer>. Accessed August 2, 2015.
- Stieber P, Hatz R, Holdenrieder S, Molina R, Nap M, Pawel JV, et al. National academy of clinical biochemistry guidelines for the use of tumor markers in lung cancer. NACB: practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic lung cancer (section 3P). Available at: <http://www.researchgate.net/publication/242354126>. Accessed August 2, 2015.
- Schiller JH. Current standards of care in small-cell and non-small-cell lung cancer. *Oncology* 2001;61(S1):3-13.
- Stupp R, Monnerat C, Turrisi AT 3rd, Perry MC, Leyvraz S. Small cell lung cancer: state of the art and future perspectives. *Lung Cancer* 2004;45:105-17.
- Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-92.
- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710-7.
- Diez M, Cerdán FJ, Ortega MD, Torres A, Picardo A, Balibrea JL. Evaluation of serum CA 125 as a tumor marker in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991;67:150-4.
- Bergman B, Brezicka FT, Engström CP, Larsson S. Clinical usefulness of serum assays of neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen and CA-50 antigen in the diagnosis of lung cancer. *Eur J Cancer* 1993;29:198-202.
- Cedrés S, Nuñez I, Longo M, Martinez P, Checa E, Torrejón D, et al. Serum tumor markers CEA, CYFRA21-1, and CA-125 are associated with worse prognosis in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Clin Lung Cancer* 2011;12:172-9.
- Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285-93.
- Kulpa J, Wójcik E, Reinfuss M, Leszek Kolodziejki. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. *Clin Chem* 2002;48:1931-7.
- Molina R, Filella X, Augé JM, Fuentes R, Bover I, Rifa J, et al. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis: comparison with the main clinical and pathological prognostic factors. *Tumour Biol* 2003;24:209-18.
- Niklinski J, Furman M, Laudanski J, Kozłowski M. Prognostic value of pretreatment CEA, SCC-Ag and CA 19-9 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 1992;1:401-6.
- Salgia R, Harpole D, Herndon JE 2nd, Pisick E, Elias A, Skarin AT. Role of serum tumor markers CA 125 and CEA in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2001;21:1241-6.
- Li X, Asmitananda T, Gao L, Gai D, Song Z, Zhang Y, et al. Biomarkers in the lung cancer diagnosis: a clinical perspective. *Neoplasma* 2012;59:500-7.
- Diez M, Cerdán FJ, Ortega MD, Torres A, Picardo A, Balibrea JL. Evaluation of serum CA 125 as a tumor marker in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67:150-4.
- Hatzakis KD, Froudarakis ME, Bouros D, Tzanakis N, Karkavitsas N, Siafakas NM. Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. *Respiration* 2002;69:25-9.
- Buccheri G, Ferrigno D. Lung tumour markers in oncology practice: a study of TPA and CA125. *Br J Cancer* 2002;87:1112-8.
- Buccheri G, Ferrigno D. Identifying patients at risk of early postoperative recurrence of lung cancer: a new use of the old CEA test. *Ann Thorac Surg* 2003;75:973-80.
- Muley T, Dienemann H, Ebert W. CYFRA 21-1 and CEA are independent prognostic factors in 153 operated stage I NSCLC patients. *Anticancer Res* 2004;24:1953-6.
- Matsuoka K, Sumitomo S, Nakashima N, Nakajima D, Misaki N. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:435-9.



25. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T. Prognostic significance of tumour marker index based on preoperative CEA and CYFRA 21-1 in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2010;30:3099-102.
26. Grunnet M, Sorensen JB. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer. *Lung Cancer* 2012;76:138-43.
27. D Yu, K Du, T Liu, G Chen. Prognostic value of tumor markers, NSE, CA125 and SCC, in operable NSCLC patients. *Int J Mol Sci* 2013;14:11145-56.
28. Nisman B, Lafair J, Heching N, Lyass O, Baras M, Peretz T, et al. Evaluation of tissue polypeptide specific antigen, CYFRA 21-1, and carcinoembryonic antigen in nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1998;82:1850-9.
29. Molina R, Auge JM, Escudero JM, Marrades R, Viñolas N, Carcereny E, et al. Mucins CA 125, CA 19.9, CA 15.3 and TAG-72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE. *Tumor Biol* 2008;29:371-80.
30. Schneider J, Philipp M, Velcovsky HG, Morr H, Katz N. Pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP), neuron specific enolase (NSE), carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19-fragments (CYFRA 21-1) in patients with lung cancer in comparison to other lung diseases. *Anticancer Res* 2003;23:885-93.



ภาวะภูมิคุ้มกันไวเกินจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลททินัม

สุพัตรา ฤกษ์วิกุล

ยาเคมีบำบัดในกลุ่มแพลททินัม (platinum compounds) ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 โดยออกฤทธิ์จับกับดีเอ็นเอแล้วไปยับยั้งการสร้างโปรตีนที่จำเป็นสำหรับการแบ่งตัวของเซลล์ ทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถแบ่งตัวได้ ยาในกลุ่มนี้ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งรังไข่ (ovarian cancer) มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (bladder cancer) มะเร็งหู คอ จมูก (head and neck cancer) มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer) และมะเร็งปอด (lung cancer) เป็นต้น cisplatin (1st generation) คือยาตัวแรกที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง แต่มีข้อจำกัดเรื่องพิษต่อไต หู และระบบประสาท จึงถูกพัฒนาต่อมาเป็นยา carboplatin (2nd generation) ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกัน แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า และได้มีการพัฒนาต่อเป็นยา oxaliplatin (3rd generation) ที่มีพิษต่อระบบไต หู ประสาท น้อยลง¹ แต่พบอาการข้างเคียงอื่น เช่น ปลายประสาทอักเสบ

(peripheral neuropathy) ได้บ่อย ซึ่งขึ้นกับขนาดยา โดยพบได้บ่อยในกรณีที่ใช้ยาขนาดมากกว่า 90 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และหากได้รับยาขนาด 200 มิลลิกรัม/ตารางเมตร จะพบรายงานการเกิดได้มากถึงร้อยละ 75²

การแพ้ยา (hypersensitivity reaction) ในกลุ่มนี้พบได้ค่อนข้างบ่อยและถือเป็นข้อจำกัดในการใช้ โดยอาการที่พบเป็นได้ตั้งแต่รุนแรงน้อย-ปานกลาง เช่น ร้อนวูบวาบ ผื่น ไปจนถึงรุนแรงมาก เช่น แน่นหน้าอก หายใจลำบาก ความดันตก anaphylaxis จนเป็นอันตรายถึงชีวิตได้¹ ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งต้องหยุดใช้ยาหรือเปลี่ยนไปใช้ยาในกลุ่มอื่น ซึ่งอาจมีประสิทธิภาพในการรักษาต่ำกว่า ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตและอัตราการรอดชีพของผู้ป่วย ดังนั้นในบทความนี้กล่าวถึงการแพ้ยาในกลุ่มแพลททินัมรวมถึงแนวทางการจัดการในกรณีเกิดอาการแพ้ยา เพื่อประโยชน์สูงสุดในการดูแลผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาเคมีบำบัดต่อไป

หน่วยแพ้ยา ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

อุบัติการณ์ (incidence)

ยาในกลุ่มแพลทินัมที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันมีทั้งหมด 3 ชนิด ได้แก่ cisplatin, carboplatin และ oxaliplatin โดยอุบัติการณ์การแพ้รวมทั้งหมดในกลุ่มกรณี cycle 1-7 พบได้น้อยกว่าร้อยละ 0.44 และมีอุบัติการณ์เพิ่มสูงมากขึ้นตั้งแต่ cycle 7 ขึ้นไป พบได้ถึงร้อยละ 13.8 โดยอุบัติการณ์ที่รายงานนี้อาจต่ำกว่าความเป็นจริง (underreport) เนื่องจากหากเป็นอาการที่ไม่รุนแรง เช่น ร้อนวูบวาบ คันตามตัว ผู้ป่วยหลายรายอาจสามารถให้ยาต่อได้จนหมด³ โดยยาในกลุ่มนี้มักให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่น เช่น กลุ่มแท็กเซน (taxane group) เราอาจพิจารณาแยกจากอุบัติการณ์การแพ้ได้ โดยยาในกลุ่มแท็กเซนมักพบอุบัติการณ์การแพ้ตั้งแต่ cycle แรกๆของการให้ยา จึงเชื่อว่าจะน่าจะเป็น non-IgE mediated มากกว่า IgE-mediated ต่างจากกลุ่มตารางที่ 1 แสดงอุบัติการณ์และความรุนแรงในการแพ้ยาในกลุ่มแพลทินัม¹

แพลทินัมที่คิดถึงการแพ้ผ่าน IgE-mediated^{4,5} แต่หากพิจารณาอุบัติการณ์แยกเป็นยาแต่ละชนิดในกลุ่มแพลทินัมพบว่ามียารายงานดังตารางที่ 1

การศึกษาของ Schwartz JR และคณะ⁶ พบว่าความเสี่ยงที่จะแพ้ยา carboplatin แบบรุนแรงพบมากถึงร้อยละ 47 ในกรณีที่ระยะห่างระหว่างคอร์สการรักษาเกิน 24 เดือน แต่ความเสี่ยงจะลดลงเหลือร้อยละ 6.5 ในกรณีที่คอร์สการรักษาห่างกันนานไม่เกิน 12 เดือน

กลไกการแพ้ (mechanism of hypersensitivity)

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน แต่หากพิจารณาตามระยะเวลาที่เกิดอาการ สามารถสรุปได้ 2 กรณี หากเกิดอาการแพ้ตั้งแต่ cycle แรกๆที่ได้รับยา

ยา	อุบัติการณ์ (ร้อยละ)	ลักษณะอาการแพ้และความรุนแรง
Cisplatin	5 - 20	<ul style="list-style-type: none"> - เกิดภายในนาที่หลังเริ่มให้ยา - พบได้น้อยใน cycle 4-8 - อับัติการณ์เพิ่มขึ้นหากมีการให้รังสีรักษาพร้อมด้วย
Carboplatin	1 - 44	<ul style="list-style-type: none"> - เกิดภายในนาที่หรือเป็นวันหลังให้ยา - อับัติการณ์น้อยกว่าร้อยละ 1 ใน cycle 1-5 - พบได้ร้อยละ 6.5 ใน cycle 6 - พบได้ร้อยละ 27 ตั้งแต่ cycle 7 ขึ้นไป - ร้อยละ 44 ของอาการที่พบมักรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก - ร้อยละ 60 - 70 ระดับความรุนแรงอยู่ที่ grade 1 และ 2
Oxaliplatin	10 - 19	<ul style="list-style-type: none"> - เกิดภายในนาที่หรือชั่วโมงหลังให้ยา - ส่วนมากมักเกิดตั้งแต่ cycle 6 เป็นต้นไป - ความรุนแรง grade 3-4 พบได้ร้อยละ 1.6 - severe anaphylaxis พบได้ใน case reports

ร่างกายยังไม่เคยถูกกระตุ้นมาก่อน กลไกการแพ้ น่าจะเป็นแบบ non-IgE mediated คือไม่ผ่านระบบ ภูมิคุ้มกันของร่างกาย แต่เป็นการกระตุ้น mast cell และ basophil โดยตรง ให้หลั่ง cytokines ต่างๆ ทำให้ เกิดอาการเหมือนกับการแพ้ผ่าน IgE แต่อาการแสดง มักรุนแรงน้อยกว่า อาจสามารถให้ยาต่อได้จนครบ การรักษาโดยปรับลดอัตราเร็วในการให้ยาร่วมกับให้ยา ป้องกันอาการแพ้ (premedication) ไว้ก่อน แต่การ แพ้ยาในกลุ่มแพลทินัมส่วนใหญ่มักเกิดในกรณี ได้มาแล้วหลาย cycle ดังนั้นจึงเชื่อว่าน่าจะเป็นการแพ้ แบบ IgE-mediated มากกว่า โดยเกิดจากการที่ยาทำ หน้าที่เป็นแอนติเจนไปจับกับตัวรับบน Fc region ที่อยู่บน IgE ทำให้เกิดการ crosslink กันของ IgE กระตุ้นการหลั่งสารเคมีต่างๆ เช่น ฮีสตามีน (hista-

mine) ลิวโคไตรอิน (leukotrienes) พรอสตาแกลนดิน (prostaglandins) ทำให้เกิดอาการผื่นคัน ร้อนวูบวาบ ความดันตก หายใจลำบาก ไปจนถึง anaphylaxis อาการแสดงมักรุนแรงกว่าแบบ non-IgE mediated หากมีการให้ยาซ้ำอีก อาการมักรุนแรงขึ้น^{1,3} ดังนั้นจึงมี ความจำเป็นที่จะต้องทราบหรือทำนายกลไกการแพ้ เพื่อหาแนวทางในการจัดการที่เหมาะสมต่อไป สำหรับ อาการแสดงแบ่งความรุนแรงตาม NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 ดังรายละเอียดในตารางที่ 2 ส่วนการแพ้แบบ delayed type ได้แก่ type II (cytotoxic T-cell), type III (immune complex) และ type IV (T-cell mediated) พบได้ ค่อนข้างน้อย ส่วนใหญ่มีลักษณะการรายงานเป็น case report⁷

ตารางที่ 2 อาการแสดงแบ่งความรุนแรงตาม NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0^{4,7}

	Grade (ระดับความรุนแรง)				
	1	2	3	4	5
Hypersensitivity (allergic reaction)	- หน้าแดง - ผื่น - ไข้ <38°ซ	- ผื่น - หน้าแดง - ผื่นลมพิษ - หายใจลำบาก - ไข้ ≥38°ซ	- หลอดลมหด จะมี/ไม่มีผื่นพิษร่วมด้วยก็ได้ - บวม - ความดันต่ำ	anaphylaxis	เสียชีวิต
Acute infusion reaction (cytokine release syndrome)	มีอาการเพียงเล็กน้อยไม่ต้องหยุดยา หรือไม่ต้องให้ยาเพื่อบรรเทาอาการ	ต้องหยุดให้ยา หรือต้องการการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ เช่น antihistamines, NSAIDs, narcotics, i.v. fluids โดยได้รับ ≥24 ชั่วโมง แล้วอาการจะดีขึ้น	มีอาการนานแม้จะให้ยาบรรเทาอาการหรือหยุดยา แต่ผู้ป่วยมีอาการไม่ดีขึ้นมีอาการรุนแรงขึ้นเรื่อยๆจนต้องเข้ารับการรักษาแบบเฉพา เช่น renal impairment, pulmonary infiltrates	เป็นอันตรายถึงชีวิต อาจต้องให้เครื่องช่วยหายใจ	เสียชีวิต

NCI = National Cancer Institute, NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs

การทำ skin testing ในยากลุ่มแพลทินัม

การทดสอบทางผิวหนัง (skin testing) ในยา กลุ่มแพลทินัมพบว่ามีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ค่อนข้างสูง จึงอาจมีการทดสอบทางผิวหนังในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มแพลทินัม ก่อนการให้ยาหรือทำ desensitization ให้กับผู้ป่วย carboplatin มีความไวของการทดสอบทางผิวหนัง ตั้งแต่ร้อยละ 40-100 แล้วแต่การศึกษา โดยสาเหตุที่ ความไวของแต่ละการศึกษาแตกต่างกันมาก อาจขึ้นกับเทคนิคที่ใช้ในการทดสอบ ความเข้มข้นของตัวยาที่ใช้ทดสอบ และเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา เช่น อาจมีการคัดเลือกผู้ป่วยที่มีการแพ้แบบ delayed type hypersensitivity ซึ่งกลไกการแพ้ไม่ได้ผ่าน IgE-mediated ทำให้ผลการทดสอบเป็นผลลบลง (false negative) ได้ ข้อควรระวังในการทำทดสอบทางผิวหนัง ในผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยา carboplatin นานมากกว่า 6 เดือนอาจพบผลลบลง (false negative) ได้ เนื่องจากมีความไวค่อนข้างต่ำเพียงร้อยละ 36 แต่หากมีประวัติได้รับยาดังกล่าวยังไม่เกิน 6 เดือน พบว่าความไวในการทดสอบจะมากถึงร้อยละ 83⁸

จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ในการทดสอบทางผิวหนังต่อยา oxaliplatin โดยใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 101 ราย มีผู้ป่วย 5 ราย เกิดการแพ้ต่อยา oxaliplatin ทั้งที่ผลการทดสอบทางผิวหนังเป็นลบ แสดงให้เห็นว่าการทดสอบทางผิวหนังต่อยาดังกล่าวมีค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) อยู่ที่ร้อยละ 5 โดยผู้ทำการทดลองได้เสนอให้ทำการทดสอบทางผิวหนังก่อนให้ยาตั้งแต่

cycle 5 เป็นต้นไป⁹

การทดสอบทางผิวหนังมีประโยชน์ในแง่การทำนายการแพ้ยาข้ามกันในกลุ่มแพลทินัมด้วย ถ้าผลการทดสอบยาชนิดอื่นในกลุ่มเป็นลบ ก็แสดงว่าโอกาสในการแพ้ยาข้ามกันค่อนข้างน้อย อาจพิจารณาให้ยาตัวอื่นในกลุ่มในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่มอื่นแทนได้

การทดสอบทางผิวหนังให้เริ่มจากการสะกิดผิว (skin-prick test) ก่อน และควรทำห่างจากเวลาที่เกิดอาการแพ้ยาไปแล้วอย่างน้อย 2 สัปดาห์ โดยพิจารณาเจือจางยาให้มีความเข้มข้นดังนี้ cisplatin 1 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร carboplatin 1-10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร oxaliplatin 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร เมื่อผลการทดสอบเป็นลบ พิจารณาทำทดสอบโดยวิธีฉีดเข้าผิวหนัง (intradermal test) ต่อ โดยเริ่มต้นเจือจางยาให้มีความเข้มข้นน้อยกว่า 10 เท่าของที่ใช้ในวิธีสะกิดผิว เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดการระคายเคืองบริเวณที่ฉีด และลดการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้ การใช้ความเข้มข้นสูงๆ มีรายงานการเกิดบวมแดงและปวดบริเวณที่ฉีดได้⁹

การทดสอบทางผิวหนังยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารที่ใช้ทดสอบกับความรุนแรงของอาการแพ้ แต่มีข้อควรระวังในกรณีใช้ความเข้มข้นของสารที่ใช้ทดสอบต่ำเกินไป อาจทำให้เกิดผลลบลงได้ ส่วนการทดสอบแบบ patch test ยังไม่แนะนำ เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มแพลทินัมแล้วมาทดสอบ ผลการทดสอบเป็นลบทั้งหมด อาจเนื่องมาจากการแพ้ยาในกลุ่มแพลทินัมส่วนใหญ่เป็นการแพ้ผ่าน IgE-mediated ในขณะที่การทดสอบ patch test เป็นการทดสอบ

การแพ้ที่ผ่านการกระตุ้น T-cell (T-cell mediated) การทดสอบทางผิวหนังในยาากลุ่มแพลทินัมยังไม่มี การกำหนดเป็นมาตรฐานที่ต้องทำในผู้ป่วยทุกรายและ ไม่จำเป็นต้องทำทุกครั้งก่อนให้ยาในกลุ่มนี้ อาจพิจารณา ตามอุบัติการณ์รายงานการแพ้ เช่น ยา carboplatin แนะนำให้ทดสอบทางผิวหนังตั้งแต่ cycle 6 เป็นต้นไป เนื่องจากพบอุบัติการณ์การแพ้ค่อนข้างบ่อยเมื่อเทียบกับ cycle แรกๆ เป็นต้น⁹

การทดสอบหา specific IgE ในหลอดทดลอง

การทดลองหา specific IgE (sIgE) ในหลอดทดลอง (in-vitro test) เป็นการทดสอบหา specific IgE ในเลือดของผู้ป่วยหลังจากที่เกิดการแพ้ยาแล้ว ปัจจุบัน นิยมใช้กับผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม β-lactam เท่านั้น โดยเป็นวิธีที่มีความจำเพาะสูงมากถึง 100 เปอร์เซ็นต์ (high specificity) แต่ความไวต่ำเพียง 5.6-25 เปอร์เซ็นต์ (low sensitivity) ปัจจุบันมีการนำ การทดสอบ specific IgE ของยาากลุ่มแพลทินัมมาหาความ

สัมพันธ์กับการเกิดการแพ้ยาซ้ำกันในกลุ่มแพลทินัม โดยพบว่ามี การแพ้ยาซ้ำกันค่อนข้างสูง โดยเฉพาะ ผู้ป่วยที่เคยแพ้ยา oxaliplatin มาก่อน แล้วมาทดสอบ กับยา cisplatin และ carboplatin พบการแพ้ซ้ำกัน สูงถึงร้อยละ 89 แต่ระหว่างยา cisplatin และ carboplatin พบการแพ้ซ้ำกันเพียงร้อยละ 28.5 และมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าพบว่าผู้ป่วยที่เคยแพ้ carboplatin ไม่พบผลบวกต่อการทดสอบ oxaliplatin sIgE แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง ปริมาณของ sIgE กับความรุนแรงของอาการแพ้⁸

การทำ desensitization ในยาากลุ่มแพลทินัม

ปัจจุบันยังไม่มี standard protocol ในการทำ desensitization ของยาากลุ่มแพลทินัม แต่มีหลายการ ศึกษาเกี่ยวกับการทำ desensitization โดยแตกต่างกัน ในด้านการให้ premedication อัตราเร็วในการให้ยา และความสำเร็จในการทำ (completion rate) ดังแสดง ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 วิธีการสำหรับการทำ desensitization ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มแพลทินัม^{7,10,11}

ชนิดยา	การทดลอง	จำนวนผู้ป่วย	Premedication	ขั้นตอน	ระยะเวลา (ชั่วโมง)	ร้อยละความสำเร็จ
Carboplatin	Confino-Cohen et al.	20	- ยาแก้ไอเจียนที่มี ส่วนผสมของ dexamethasone	เริ่มตั้งแต่ 1:1000 จนถึง 1:1 (4 steps)	6	95
	Hesterberg et al.	30	- fexofenadine 180 mg p.o. หรือ desloratadine 5 mg p.o.	skin test negative เริ่มตั้งแต่ 1:10 จนถึง 1:1	6.35-11	97

ตารางที่ 3 วิธีการสำหรับการทำ desensitization ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากลุ่มแพลทินัม^{7,10,11} (ต่อ)

ชนิดยา	การทดลอง	จำนวนผู้ป่วย	Premedication	ขั้นตอน	ระยะเวลา (ชั่วโมง)	ร้อยละความสำเร็จ
			- ยาแก้ไอเจียนที่มี ส่วนผสมของ dexamethasone	(8 step) skin test positive เริ่มตั้งแต่ 1:100 จนถึง 1:1 (10 steps)		
	Rose et al.	33	- dexamethasone 20 mg p.o. หรือ i.v. 6 ชั่วโมงก่อนให้ยา - dexamethasone 20 mg i.v. และ - diphenhydramine 50 mg i.v. 30 นาที ก่อนให้ยา	เริ่มตั้งแต่ 1:1000 จนถึง 1:1 (4 steps)	16.5	79
	Lee et al.	31	- diphenhydramine 50 mg i.v., famotidine 20 mg i.v. หรือ ranitidine 50 mg i.v. - lorazepam 1 mg (ถ้าผู้ป่วยมีความกังวล)	เริ่มตั้งแต่ 1:100 จนถึง 1:1 (12 steps)	5.8 (ผู้ป่วย 3.8 (ผู้ป่วย นอก)	100 โดยพบ ร้อยละ 85 ไม่เกิด อาการ แพ้ใดๆเลย
	Castells et al.	60	- diphenhydramine 25 mg i.v. หรือ hydroxyzine 25 mg p.o. - famotidine 20 mg i.v. หรือ ranitidine 50 mg i.v. - lorazepam 0.5-1 mg (ถ้าผู้ป่วยมีความกังวล)	เริ่มตั้งแต่ 1:100 จนถึง 1:1 (12 steps)	5.8	100 โดยมี 67 ที่ไม่เกิด อาการแพ้ ใดๆเลย

ตารางที่ 3 วิธีการสำหรับการทำ desensitization ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มแพลทินัม^{7,10,11} (ต่อ)

ชนิดยา	การทดลอง	จำนวนผู้ป่วย	Premedication	ขั้นตอน	ระยะเวลา (ชั่วโมง)	ร้อยละความสำเร็จ
	Takase et al.	20	- dexamethasone 24 mg i.v. - ranitidine 50 mg i.v. - diphenhydramine 50 mg i.v.	เริ่มตั้งแต่ 1:1000 จนถึง 1:1 (4 steps)	4	80 โดยมี ร้อยละ 81 ของผู้ป่วย ที่ผ่านการ desensitize โดยไม่เกิด อาการแพ้ ใดๆเลย
Oxaliplatin	Lee et al.	38	-chlorpheniramine 20 mg i.v. - hydrocortisone 100 mg i.v.	เริ่มตั้งแต่ 1:100 จนถึง หรือ 1:10000 จนถึง 1:1 (5 steps)	5.8	89.5
	Cortijo-Cascajares et al.	21	- corticosteroids 1mg/kg/day - ranitidine 50 mg i.v. - cetirizine 20 mg/day - montelukast 10 mg/day คินก่อนให้ ยาและให้ซ้ำอีก 30 นาที ก่อนให้ยา	เอาขนาดยาที่ ต้องการให้ ทั้งหมดมา แบ่งเฉลี่ยเป็น 14 steps	3-4	100 โดยมี ร้อยละ 89 ที่ไม่เกิด อาการแพ้ ใดๆเลย

i.v.; intravenous คือ การให้ยาทางหลอดเลือดดำ, p.o.; per oral การให้ยาโดยการรับประทาน

ตัวอย่างกรณีศึกษา

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 64 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิดแพร่กระจายไปที่ปอด (adenocarcinoma of rectum with pleural metastasis) ตั้งแต่เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2556 เคยได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX มา 12 cycles ตั้งแต่เดือน

สิงหาคม พ.ศ. 2556 - กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2557 และเปลี่ยนสูตรการรักษาเป็นสูตร FOLFIRI อีก 4 cycles ตั้งแต่ 24 เมษายน พ.ศ. 2557 - 12 มิถุนายน พ.ศ. 2557 ตรวจติดตามผลการรักษาพบว่าตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดีจึงหยุดให้ยาไป และมาติดตามอาการอีกครั้งในวันที่ 9 พฤศจิกายน พ.ศ. 2557 โดยทำการตรวจเอกซเรย์

คอมพิวเตอร์บริเวณหน้าอกและช่องท้องพบว่า มีต่อมน้ำเหลืองอักเสบบริเวณปอดด้านขวา จึงกลับมาให้ยาเคมีบำบัดอีกครั้งโดยให้สูตร FOLFOX ในครั้งนี้ผู้ป่วยมารับยาเคมีบำบัดเป็น cycle ที่ 3 ให้ premedication ก่อนให้ยาเคมีบำบัด 30 นาที เป็น ondansetron 8 มิลลิกรัม และ dexamethasone 20 มิลลิกรัม ขณะกำลังให้ยา oxaliplatin ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำได้ประมาณ 1 ชั่วโมง ได้รับยาปริมาณ 176 มิลลิกรัม ผู้ป่วยเริ่มมีอาการหนาวสั่น มีไข้ต่ำ (37.8 °ซ) ไม่มีผื่น แพทย์ตรวจสัญญาณชีพ ความดันเท่ากับ 192/90 มิลลิเมตรปรอท อัตราการหายใจเท่ากับ 22 ครั้ง/นาที ออกซิเจนในเลือดเท่ากับ 90% ตรวจปอดมีเสียงวี๊ด (crepitation both lung) มีใจเต้นเร็ว (tachycardia) แพทย์ให้หยุดยา oxaliplatin และให้ยา chlorpheniramine 10 มิลลิกรัม dexamethasone 5 มิลลิกรัม ฉีดทางหลอดเลือดดำ ให้ berodual forte พ่นทุก 15 นาทีจนอาการดีขึ้น หลังจากได้ยาบรรเทาอาการไปประมาณ 30 นาที อาการเริ่มดีขึ้น สัญญาณชีพกลับมาเป็นปกติ โดยในผู้ป่วยรายนี้คิดถึงสาเหตุจากยา oxaliplatin เนื่องจากผู้ป่วยเกิดอาการขณะได้รับยาดังกล่าว และระยะเวลาที่ได้รับยาสัมพันธ์กับการเกิดอาการ (timing) อยู่ cycle 19 เข้าได้กับลักษณะการแพ้ยาในกลุ่มนี้ เนื่องจากยากลุ่มแพลทินัมมักเกิดอาการแพ้แบบ IgE-mediated และพบได้ในการให้ cycle ท้ายๆ หลังจากนั้นแพทย์ให้ยาสูตร FOLFOX แก่ผู้ป่วยอีก ใน cycle ที่ 4 แต่ครั้งนี้เพิ่ม premedication เป็น ondansetron 8 มิลลิกรัม i.v., dexamethasone 20 มิลลิกรัม i.v., chlorpheniramine 10 มิลลิกรัม i.v., ranitidine 50 มิลลิกรัม i.v. 1 ชั่วโมง ก่อนให้ยาเคมี

บำบัด และให้ยา oxaliplatin 160 มิลลิกรัม ละลายใน 5% dextrose in water (D5W) 500 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำนาน 4 ชั่วโมง โดยในชั่วโมงแรกให้ช้าๆ titrate dose ที่ละน้อย ผู้ป่วยสามารถให้ยาได้จนหมดไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ใดๆอีก

สรุป

ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัมเป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งอย่างแพร่หลาย ซึ่งยากลุ่มนี้สามารถเกิดอาการข้างเคียงได้ตั้งแต่อาการรุนแรงน้อยไปจนอันตรายถึงชีวิตได้ ดังนั้นในฐานะเภสัชกรที่ทำหน้าที่ดูแลผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา จึงควรประเมินอาการแพ้ที่เกิดขึ้นให้ได้ หากเป็นอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (grade 1 หรือ 2 ตาม NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) แนะนำให้เพิ่ม premedication หรือเพิ่มระยะเวลาในการให้ยานาน (infusion rate) ขึ้น และเฝ้าระวังอาการแพ้ที่อาจเกิดขึ้นอย่างใกล้ชิด แต่หากเป็นอาการแพ้ที่รุนแรง (grade 3 หรือ 4) ซึ่งแพทย์ยังมีความจำเป็นต้องให้ยาสูตรดังกล่าวต่อ แนะนำให้ทำ desensitization โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง และทำในสถานที่ที่มีเครื่องมือในการช่วยชีวิตครบถ้วน หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์สามารถให้การรักษาได้ทันที แต่ทั้งนี้ควรได้รับการพิจารณาจากแพทย์สำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายเพื่อประโยชน์สูงสุดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agent: a systemic review. Med Based Drugs 2010;1-11.



2. Hewitt MR, Sun W. Oxaliplatin-association hypersensitivity reactions: clinical presentation and management. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:114-7.
3. Tamiya M, Kuhara H, Hirashima T, Kondo Y, Santo M, Morishita N, et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum-containing antineoplastic agents for thoracic malignancies. *Anticancer Res* 2011;31:4525-8.
4. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologists* 2007; 5:601-9.
5. Joerger M. Prevention and handling of acute allergic and infusion reaction in oncology. *Ann Oncol* 2012;10:313-9.
6. Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, Brard L, Legare R, Granai CO, et al. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. *Gynecol Oncol* 2007;105:81-3.
7. Miyamoto S, Olada R, Ando K. Platinum hypersensitivity and desensitization. *JPN J Clin Oncol* 2015;45:795-804.
8. Caiado J, Picard M. Diagnostic tools for hypersensitivity to platinum drugs and taxanes: skin testing, specific IgE and mast cell/basophil mediators. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;8:451-7.
9. Boulanger J, Boursiquot 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;21:630-41.
10. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;3:574-80.
11. Gastaminza G, de la Borbolla JM, Goikoetxea MJ, Escudero R, Antón J, Espinós J, et al. A new rapid desensitization protocol for chemotherapy agents. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:108-12.



คำแนะนำการส่งต้นฉบับ

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการหรือเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็ง เพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารนี้ สำหรับบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือว่าเป็นลิขสิทธิ์ของวารสารโรคมะเร็ง และเป็นผลงานวิชาการหรือวิจัยของคณะผู้เขียนไม่ใช่ความคิดเห็นของบรรณาธิการหรือผู้จัดทำ ขอให้ผู้นิพนธ์ส่งต้นฉบับที่จัดเตรียมถูกต้องตามคำแนะนำในเอกสารนี้มายังบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 หรือทาง E-mail: thaicancerj@gmail.com

ประเภทของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

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

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษ และภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทพินิจวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ รวบรวมสิ่งตรวจพบใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

การเตรียมต้นฉบับ

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





8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ ให้กำกับกรอ้างอิงด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างอิงหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิง จะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

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 cholangio carcinoma. Gut 2001;48:80-6.

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

8.2 จากหนังสือและโมโนกราฟอย่างอื่น

8.2.1 ผู้นิพนธ์เป็นบุคคล ตัวอย่างเช่น

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

8.2.2 บรรณาธิการ ผู้รวบรวม ประพันธ์ที่เป็นผู้นิพนธ์ ตัวอย่างเช่น

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

8.2.3 บทหนึ่งในหนังสือหรือตำรา ตัวอย่างเช่น

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

8.2.4 หนังสือที่เป็นชุด (series) ตัวอย่างเช่น

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

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

8.2.5 หนังสือ proceeding ของการประชุม ตัวอย่างเช่น

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

8.2.6 เอกสารหรือแหล่งข้อมูลอื่น

เรื่องจาก หนังสือพิมพ์ ตัวอย่างเช่น

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

เรื่องจากวารสารใน internet ตัวอย่างเช่น

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





หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณา ในวารสารโรคมะเร็ง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....ตำแหน่ง.....

ในนามของ.....เลขที่.....ถนน.....

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

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

มีความประสงค์ลงโฆษณาในวารสารโรคมะเร็ง

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

รวม.....ฉบับ

โดยลงโฆษณาในลักษณะ

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

รวมเป็นเงินทั้งสิ้นจำนวน.....บาท

ตัวอักษร (.....) บาท

ลงนาม.....ผู้สั่งโฆษณา

(.....)

หมายเหตุ

ถ้าลงโฆษณาทั้งปี (4 ฉบับ) จะลดค่าโฆษณาให้ 10 %

ส่งอาร์ตเวิร์ค / ข้อความโฆษณาทาง E-mail : thaicancerj@gmail.com

การชำระค่าโฆษณา ให้เขียนเช็คสั่งจ่ายในนาม "มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ"





วารสารโรคมะเร็ง

กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิก
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารโรคมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....

ในนาม ส่วนราชการ/ บริษัท/ ส่วนตัว.....

ที่อยู่เลขที่.....ตรอก/ซอย.....แขวง.....

เขต.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

E-mail.....

มีความประสงค์สมัครสมาชิกในวารสารโรคมะเร็ง

ปีที่ 35 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2558) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

ปีที่ 36 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2559) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

พร้อมกันนี้ได้จัดส่งเงินจำนวนบาท (.....) ตัวอักษร

โดยโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบดี

เลขที่บัญชี 026-228501-4 ชื่อบัญชี เงินสำรองจ่ายของมูลนิธิวิจัยโรคมะเร็ง

ขอแสดงความนับถือ

ลงนาม.....

(.....)

หมายเหตุ: โปรดส่งสำเนาการโอนเงินผ่านธนาคารพร้อมใบสมัครสมาชิกมายังโทรสาร 02-644-9097

หรือส่งเอกสารทางไปรษณีย์โดยนำส่ง กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6

เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400