

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี: การศึกษาเบื้องต้น

Quality of Life of Cholangiocarcinoma Patients: Preliminary Study

วรยา มั่นประเสริฐ¹, นุจรี ประทีปะวณิช จอห์นส์^{2*}, เอ็มแมช สุขประเสริฐ³, จตุรัตน์ กนต์พิทยา³, ธิติ วีระปรียากร⁴, ปาริชาติ พงษ์ไทย⁴
Woraya Manprasert¹, Nutjaree Pratheepawanit Johns^{2*}, Auemkae Sukprasert³, Jaturat Kanpittaya³, Thiti Weerapreeyakul⁴,
Parichart Pongthai⁴

Received: 8 Sep 2009

Accepted: 4 Dec 2009

บทคัดย่อ

การศึกษาเป็นแบบ prospective study เพื่อประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีก่อนและหลังการรักษา 1 เดือน รวมทั้งอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ และผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีรายใหม่ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลขอนแก่นและโรงพยาบาลศรีนครินทร์ใช้แบบประเมินคุณภาพชีวิต Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary (FACT-Hep) version 4 ฉบับภาษาไทย และแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ ตามเกณฑ์ Common Toxicity Criteria Adverse Event (CTCAE) version 3 การรายงานคะแนนคุณภาพชีวิตแบ่งเป็นดีขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง และแย่ลง ตามระดับนัยสำคัญทางคลินิกของแบบประเมิน การวิเคราะห์คุณภาพชีวิตก่อนและหลังการรักษา ใช้ Wilcoxon Sign rank test ผลของอาการไม่พึงประสงค์ต่อคุณภาพชีวิตใช้ Mann-Whitney U test และผลของความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ต่อคุณภาพชีวิตใช้ Kruskal Wallis test การศึกษาเบื้องต้นในผู้ป่วยจำนวน 16 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 69) อายุเฉลี่ย 59 ปี ก่อนรักษาสามารถเดินหรือทำงานเบาๆ ได้ (ECOG ≤ 1 , ร้อยละ 87) และได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด 12 คน (ร้อยละ 75) หลังการรักษา 1 เดือน พบว่า ร้อยละ 75 มีคุณภาพชีวิตไม่เปลี่ยนแปลงหรือแย่ลง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบหลังการรักษาส่วนใหญ่ คือเหนื่อยล้า (ร้อยละ 69) เบื่ออาหาร (ร้อยละ 69) น้ำหนักลด (ร้อยละ 44) และคลื่นไส้/อาเจียน (ร้อยละ 37) และมีรายงานความรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 หลังการรักษามากกว่าก่อนรักษา ในเรื่องเหนื่อยล้า (12.6% vs. 6.3%) เบื่ออาหาร (43.8% vs. 18.8%) และคลื่นไส้/อาเจียน (12.5% vs 6.3%) ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักลดหลังการรักษามีคุณภาพชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีน้ำหนักลดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และความรุนแรงของอาการเหนื่อยล้าหลังการรักษา ที่เปลี่ยนแปลงเป็นลดลง คงที่ หรือมากขึ้นส่งผลต่อคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.05$)

คำสำคัญ: มะเร็งท่อน้ำดี คุณภาพชีวิต

วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน 2552; 5(3): 191-201

¹ นักศึกษาระดับปริญญาโท คณะเภสัชศาสตร์ ² Ph.D. รองศาสตราจารย์ คณะเภสัชศาสตร์, ³ Ph.D. รองศาสตราจารย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น

⁴ MD. นายแพทย์ โรงพยาบาลขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น

¹ Master degree student, Faculty of Pharmaceutical Sciences, ² Ph.D., Associate Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, ³ Ph.D., Associate Professor, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen

⁴ MD., Physician, Khon Kaen Hospital, Khon Kaen

* Corresponding author: Nutjaree Pratheepawanit Johns, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002 Tel. +66 4320 2878 Fax +66 4320 2379 E-mail: pnutja@kku.ac.th

Abstract

This study was of longitudinal prospective design and sought to evaluate quality of life (QOL) of cholangiocarcinoma patients at before and one month after treatment. The incidence of adverse events and their impact on a patient's QOL were also analyzed. The study population were new patients with cholangiocarcinoma receiving treatment at Khon Kaen or Srinagarind Hospitals. QOL was assessed using Thai Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary (FACT-Hep) version 4 and adverse events were assessed using Common Toxicity Criteria Adverse Event (CTCAE) version 3. The report of QOL was categorized as improved, no change and worsening based on clinical meaningful scores of the measures. The mean difference of QOL scores before and after treatment, the relation of adverse events, and their severity on QOL were analyzed using Wilcoxon Sign rank test, Mann-Whitney U test and Kruskal Wallis, respectively. Preliminary results from 16 cholangiocarcinoma patients indicate that. Most patients were male (69%), median age 59, able to work or do high activities at baseline (ECOG \leq 1, 87%) and only 12 out of 16 patients received chemotherapy treatment (75%). After a one month period, 12 out of 16 patients reported no change or worsening QOL (75%). The most common adverse events reported were fatigue (69%), anorexia (69%), weight loss (44%) and nausea/vomiting (37%). There were more reports of grade 3 or 4 adverse events at one month after treatment in terms of fatigue (12.6% vs. 6.3%), anorexia (43.8% vs. 18.8%) and nausea/vomiting (12.5% vs. 6.3%) compared to baseline. Patients experiencing weight loss after the treatments had reported a statistically significant lower QOL than those without ($p < 0.05$). The alteration of fatigue severity from worsening, no-change or better after treatment has significantly affected QOL of these patients ($p = 0.05$).

Keywords: Cholangiocarcinoma, Quality of life

IJPS 2009; 5(3): 191-201

บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นเนื้อร้าย ซึ่งเกิดได้ทั้งบริเวณท่อน้ำดีภายในตับ หรือเกิดที่ท่อน้ำดีใหญ่ แล้วทำให้เกิดท่อน้ำดีอุดตัน ทำให้เกิดอาการเหลือง (jaundice) (วัชรพงษ์ และคณะ, 2549) มะเร็งชนิดนี้เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย โดยมีอุบัติการณ์การเกิดสูงทั้งในเพศชาย และหญิง อีกทั้งยังพบว่าเป็นสาเหตุการตายอันดับต้นของมะเร็งทั้งหมดในประเทศไทย โดยจัดอยู่ในอันดับที่ 2 รองจากมะเร็งปอด (สถาบันมะเร็งแห่งชาติ, 2007)

สาเหตุหลักของมะเร็งท่อน้ำดีโดยเฉพาะประเทศไทย เกิดจากพยาธิใบไม้ในตับ *Opisthorchis viverrini* ที่อยู่ในปลาร้า แหนม เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีสาเหตุมาจาก Hepatitis C virus (HCV), Nonspecific cirrhosis รวมถึง Choledochal cysts, Primary Sclerosing

Cholangitis (PSC), Pancreaticobiliary maljunction และการสูบบุหรี่ (Bridgewater et al., 2007; Miyazaki et al., 2008; Welzel et al., 2007)

การรักษามะเร็งท่อน้ำดีทำได้หลายวิธี ซึ่งปัจจุบันการผ่าตัดถือเป็นวิธีที่ดีที่สุด โดยมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า คือ 36 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดคือ มีอัตราการรอดชีวิตเพียง 9 เดือน (Endo et al., 2008; Hasegawa et al., 2007) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีมักมาพบแพทย์ในระยะลุกลาม หรือแพร่กระจายแล้ว ส่งผลให้มีผู้ป่วยที่สามารถรับการรักษาโดยการผ่าตัดได้เพียง ร้อยละ 26.3 (Endo et al., 2008) จึงเป็นที่มาของการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ได้แก่ การใช้เคมีบำบัด การฉายแสง และการรักษาแบบประคับประคอง ซึ่งการเลือกวิธีการรักษาใดนั้น ขึ้นอยู่กับระยะของโรค และตำแหน่งของมะเร็งนั้นตามดุลยพินิจของแพทย์

การใช้เคมีบำบัดในการรักษามะเร็งท่อน้ำดีปัจจุบัน มีใช้ด้วยกันหลายสูตร แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่า การให้ยาเคมีบำบัดสามารถเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อมะเร็งได้ไม่เกินร้อยละ 50 จากการรวบรวมข้อมูลเท่าที่มีรายงานในปัจจุบัน 72 การศึกษา พบว่าเคมีบำบัดหลักที่นำมาใช้ คือ 5-Fluorouracil (5-FU) combination และ Gemcitabine combination เนื่องจากมีอัตราการตอบสนอง และระยะเวลาการรอดชีวิตสูงกว่าเคมีบำบัดชนิดอื่นๆ อย่างไรก็ตามสำหรับประเทศไทย การเลือกใช้เคมีบำบัดสูตรใดนั้น จะขึ้นอยู่กับสิทธิการรักษาของผู้ป่วยด้วย

ถึงแม้ว่าการนำเคมีบำบัดมารักษาจะเพิ่มอัตราการตอบสนอง และระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ แต่อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการรักษาก็เพิ่มขึ้นเช่นกัน พร้อมกับการเกิดอาการแทรกซ้อนจากตัวโรค เช่นภาวะน้ำหนักลด เหนื่อยเพลีย เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้ล้วนส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทั้งสิ้น

มีการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการตอบสนอง และระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี และตับอ่อนที่ได้รับเคมีบำบัด 5-FU/leucovorin + etoposide และการรักษาแบบประคับประคอง พบว่าอัตราการตอบสนอง และระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบคุณภาพชีวิต โดยใช้แบบประเมินคุณภาพชีวิต EORTC QLQ-C30 ระหว่าง baseline กับ cycle 2 และ 4 พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (Glimelius et al., 1996)

อย่างไรก็ตาม การศึกษาด้านคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีน้อย จากที่มีรายงานมีเพียง 4 การศึกษา โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิด ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด สำหรับแบบประเมินคุณภาพชีวิตที่นำมาใช้บางการศึกษายังเป็นแบบทั่วไป คือ LASA indicator (Linear analogue self-assessment) ซึ่งไม่ได้เฉพาะกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ทำให้คุณภาพชีวิตที่ประเมินนั้นไม่มีความเฉพาะเจาะจงกับผู้ป่วย (Koeberle et al., 2008) นอกจากนี้จากการศึกษาทางคลินิก พบว่าผู้ป่วยมีสมรรถภาพร่างกายอ่อนแอ (ECOG \leq 2) และมีอาการไม่พึงประสงค์ไม่รุนแรง แต่ในทางปฏิบัติผู้ป่วย

ที่มารับการรักษาอาจอยู่ในสภาพที่แยกว่า ทั้งนี้ ปัจจุบันยังไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ และผลกระทบของอาการไม่พึงประสงค์หลังการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

งานวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี หลังจากรับการรักษา รวมถึงศึกษาถึงผลกระทบของอาการไม่พึงประสงค์จากโรคและการรักษาต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี เพื่อใช้เป็นแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวอย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

วิจัยเป็นแบบ longitudinal prospective study ทำการศึกษาที่โรงพยาบาลขอนแก่น และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น โดยการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดี โดยผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา (histological biopsy) หรือการตรวจจากภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ (CT scan) อย่างใดอย่างหนึ่ง ไม่สามารถผ่าตัดได้ ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดมาก่อน มีสมรรถภาพร่างกายอ่อนแอ (ECOG score \leq 2) มีการทำงานของระบบเลือดปกติ (Hb \geq 10 g/dL, PLT \geq 100,000 cells/mm³, WBC \leq 3,000 cells/mm³) และมีการทำงานของตับปกติ (billirubin \leq 2 mg/dL และ AST \leq 2.5 เท่าของค่าปกติ)

การศึกษานี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากโรงพยาบาลที่ร่วมการวิจัย ผู้ป่วยที่ลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ได้รับการประเมินคุณภาพชีวิตและอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี 2 ครั้ง คือก่อนการรักษา และหลังการรักษา 1 เดือน

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1. แบบเก็บข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ ระดับการศึกษา สถานภาพ อาชีพ สิทธิการรักษา รวมทั้งข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับโรคและการรักษาที่ได้รับความสามารถในการทำกิจกรรมต่างๆ หรือสมรรถภาพร่างกาย (ECOG) เป็นต้น

2. แบบประเมินคุณภาพชีวิต การศึกษาใช้แบบประเมิน Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary (FACT-Hep) version 4 (Thai

version) ประกอบด้วย แบบประเมินคุณภาพชีวิตทั่วไป 27 ข้อ (FACT-G) ร่วมกับคำถามเฉพาะเกี่ยวกับโรค มะเร็งท่อน้ำดี 18 ข้อ (Hepatobiliary Cancer Subscale) โดย FACT-G จำนวน 27 ข้อคำถาม ประกอบด้วย 4 มิติ คือมิติด้านร่างกาย (Physical Well-being; PWB) 7 ข้อ ด้านสังคม (Social/Family Well-being; SWB) 7 ข้อ ด้านอารมณ์ (Emotional Well-being; EWB) 6 ข้อ และ ด้านการปฏิบัติกิจกรรม (Functional Well-being; FWB) 7 ข้อ ส่วน Hepatobiliary Cancer Subscale จำนวน 18 ข้อคำถามนั้น เป็นคำถามด้านอาการที่เกี่ยวข้อง โดยตรงกับผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี (Steel et al., 2006).

แบบประเมินคุณภาพชีวิต FACT-G ได้ผ่านการตรวจสอบด้านความตรง (validity) ความเที่ยงของ เครื่องมือ (reliability) และมีรายงานความเที่ยงของการ วัดซ้ำ ความน่าเชื่อถือของข้อคำถามแต่ละมิติ Cronbach's alpha มีค่ามากกว่า 0.7 (Cella et al., 1993) นอกจากนี้ FACT-G ฉบับภาษาไทย ได้ผ่านการแปลอย่างมีขั้นตอน ตามมาตรฐาน และนำมาใช้สอบถามผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 364 คน พบว่ามีความเที่ยงในการวัดซ้ำ (test-retest) และ Cronbach's alpha 0.75-0.90 (Ratanatharathorn et al., 2001) อีกทั้งได้ผ่านการทดสอบโดยการสัมภาษณ์ ผู้ป่วยมะเร็งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบว่า Cronbach's alpha 0.59-0.82 (Pratheepawanit et al., 2005)

FACT-Hep ได้ผ่านการตรวจสอบความตรง (validity) ความเที่ยงของเครื่องมือ (Reliability) โดยมี ค่า Cronbach's alpha 0.76-0.92 (Steel et al., 2006) รวมทั้งมีการทดสอบ "minimal important difference" (MID) หมายถึงระดับการเปลี่ยนแปลงของคะแนนขั้นต่ำ ที่ให้ผลนัยสำคัญทางคลินิกกับผู้ป่วย ดังนั้นการแปลผล คะแนนคุณภาพชีวิตจากแบบสอบถาม จึงมีความสอดคล้อง กับผู้ป่วยมากขึ้น (Steel et al., 2006)

การให้คะแนนคำตอบแต่ละข้อคำถาม เป็นแบบ Likert scale โดยแบ่งเป็นคะแนนตั้งแต่ 0 จนถึง 4 ซึ่ง 0 หมายถึง ไม่มีปัญหาเลย และ 4 หมายถึง มีปัญหา มากที่สุด จากนั้นจึงนำคะแนนที่ได้จากการประเมินมา คำนวณตามหลักการที่กำหนด ทั้งนี้คะแนนคุณภาพชีวิต ที่สูงแสดงถึงคุณภาพชีวิตที่ดี และคะแนนต่ำแสดงถึง คุณภาพชีวิตที่ไม่ดี

3. แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์ ใช้เกณฑ์ Common Toxicity Criteria Adverse Event (CTCAE)

version 3 สามารถแบ่งตามระดับความรุนแรงได้ 5 ระดับ ดังนี้ ระดับ 1 หมายถึง มีอาการไม่พึงประสงค์เล็กน้อย จนถึงระดับ 5 หมายถึง เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS for window version 17.0 หมายเลขลิขสิทธิ์ 5068054 มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประเทศไทย โดยเปรียบเทียบ คะแนนคุณภาพชีวิตก่อน และหลังรับการรักษา ใช้ Wilcoxon Signed rank test สำหรับอุบัติการณ์ของการเกิดอาการ ไม่พึงประสงค์แสดงข้อมูลเป็นร้อยละ การเปรียบเทียบ ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยคะแนนคุณภาพชีวิต (mean difference) ของผู้ป่วยก่อน และหลังรับการรักษา กับอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์วิเคราะห์ โดยใช้ Mann whitney U test และผลของความรุนแรงของ อาการไม่พึงประสงค์ต่อคะแนนคุณภาพชีวิตใช้ Kruskal Wallis test

การตัดสินใจค่าคะแนนคุณภาพชีวิตที่มีการเปลี่ยนแปลง อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (Clinical meaningful) จะใช้ MID ที่มีรายงานในการศึกษา โดย คุณภาพชีวิตด้านของ มะเร็งท่อน้ำดี (HepCs) มีค่า 5-6 คะแนน ด้านคุณภาพ ชีวิตรวมทั่วไป (FACT-G) มีค่า 6-7 คะแนน และ ด้านคุณภาพชีวิตทั้งหมดของมะเร็งท่อน้ำดี (FACT-Hep) มีค่า 8-9 คะแนน (Steel et al., 2006) ซึ่งการศึกษานี้ ใช้ค่าคะแนน 5, 6 และ 8 สำหรับ HepCs, FACT-G และ FACT-Hep ตามลำดับ

ผลการศึกษาวิจัย

ผลการเก็บข้อมูลในช่วงเดือนสิงหาคม 2551- พฤษภาคม 2552 มีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจำนวน 16 คน ที่เข้าร่วมการศึกษาและมีข้อมูลครบทั้งก่อนและหลังรับ การรักษา 1 เดือน

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ตารางที่ 1) พบว่าผู้ป่วย ที่เข้าการศึกษาส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 68.8) อายุเฉลี่ย 59.5 ปี มีสถานภาพสมรส (ร้อยละ 87.5) การศึกษาระดับประถมศึกษา (ร้อยละ 81.3) อาชีพ เกษตรกร (ร้อยละ 75) ใช้สิทธิการรักษาบัตรทอง 30 บาท (ร้อยละ 81.3) สมรรถภาพร่างกาย ECOG เท่ากับ 1 (ร้อยละ 50) ซึ่งก่อนการรักษามีระดับ bilirubin เฉลี่ย 0.3 mg/dL, AST 38 U/L มีรายงานอาการ

ไม่พึงประสงค์รุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ด้านภาวะเหนื่อยล้า ร้อยละ 6.3 น้ำหนักลดร้อยละ 6.3 เมื่ออาหารร้อยละ 18.8 คลื่นไส้/อาเจียนร้อยละ 6.3 โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคอง 4 คน ส่วนอีก 12 คน ได้รับเคมีบำบัด ซึ่งเคมีบำบัดที่ได้รับคือ 5-FU+leucovorin, UFUR+leucovorin, Gemcitabine+Carboplatin, 5-FU+leucovorin+Cisplatin และ Capecitabine ตามลำดับ

หลังการรักษาด้วยเคมีบำบัด หรือการรักษาแบบประคับประคอง 1 เดือน พบว่าค่าเฉลี่ยของคะแนนคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างจากก่อนการรักษา โดยพบแนวโน้มลดลงในมิติด้านร่างกาย (20.8 และ 19.5; $p=0.347$) ด้านอาการที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งท่อน้ำดี (47.2 และ 43.4; $p=0.133$) และด้านคุณภาพชีวิตทั้งหมดของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี (113.8 และ 110.1; $p=0.293$) ในขณะที่แนวโน้มเพิ่มขึ้นในมิติด้านอารมณ์ (17.8 และ 18.4; $p=0.227$) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ รายงานคุณภาพชีวิตทั้งหมดของมะเร็งท่อน้ำดี (FACT-Hep) ตามระดับนัยสำคัญทางคลินิก แบ่งเป็น ดีขึ้นร้อยละ 25 ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 37.5 และลดลงร้อยละ 37.5 (ตารางที่ 2 และรูปที่ 2)

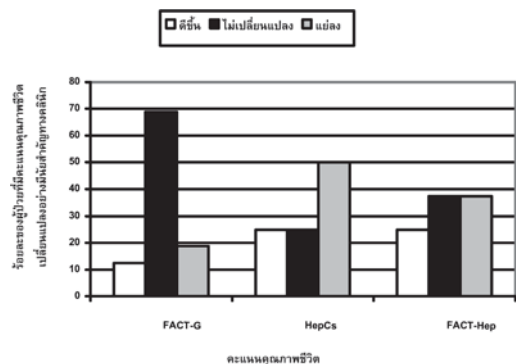
หลังการรักษาผู้ป่วยมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ด้านเหนื่อยล้า และเมื่ออาหาร มากขึ้นร้อยละ 50 และ 43.8 ตามลำดับ สำหรับอาการคลื่นไส้/อาเจียนพบมากขึ้นร้อยละ 25 (ตารางที่ 3) ทั้งนี้พบรายงานความรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 หลังการรักษามากกว่าก่อนรักษาดังนี้ เหนื่อยล้า (12.6% vs. 6.3%) เมื่ออาหาร (43.8% vs. 18.8%) และคลื่นไส้/อาเจียน (12.5% vs. 6.3%)

เมื่อเปรียบเทียบผลของอาการไม่พึงประสงค์ต่อคะแนนคุณภาพชีวิตก่อนและหลังการรักษาที่ 1 เดือน (mean difference) พบว่าผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังการรักษา มีแนวโน้มคุณภาพชีวิตลดลงจากเดิม (ตารางที่ 4) โดยผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักลดมีคะแนนคุณภาพชีวิตต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการในทุกมิติ และต่ำกว่าอย่างนัยสำคัญทางสถิติในมิติด้านร่างกาย (mean difference PWB: -4.6 และ 1.3; $p=0.017$) และคุณภาพชีวิตทั้งหมดของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี (mean difference FACT-Hep: -12.9 และ 3.4; $p=0.03$) นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านคลื่นไส้/อาเจียน มีคะแนนคุณภาพชีวิตมิติด้านร่างกายลดลงเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการ (mean difference

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ตัวแปร	จำนวน (%)
อายุ, ปี (median)	59.5
เพศชาย	11 (68.8)
สถานภาพสมรส	14 (87.5)
ระดับการศึกษาประถมศึกษา	13 (81.3)
อาชีพเกษตรกร	12 (75)
สิทธิการรักษาบัตรทอง 30 บาท	13 (81.3)
รับการรักษาแบบประคับประคอง	4 (25)
รับเคมีบำบัด	
5-FU + Leucovorin	6 (37.5)
5-FU +Leucovorin + Cisplatin	2 (12.5)
UFUR + Leucovorin	2 (12.5)
Gemcitabine + Carboplatin	1 (6.3)
Capecitabine	1 (6.3)
ECOG (Performance status) ≤ 1	14 (87.5)
อาการไม่พึงประสงค์ก่อนการรักษา	
ภาวะเหนื่อยล้า	7 (43.8)
ภาวะน้ำหนักลดในช่วง 3 เดือน	8 (50)
ภาวะเมื่ออาหาร	6 (37.6)
ภาวะท้องเสีย	2 (12.6)
คลื่นไส้/อาเจียน	6 (37.6)
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษา	median (range)
Billirubin (mg/dL)	0.3 (0.1-1.6)
Alanine transaminase (U/IL)	22.5 (13-87)
Aspartate transaminase (U/IL)	38 (18-128)
Alkaline phosphatase	175.5 (54-623)

* ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group



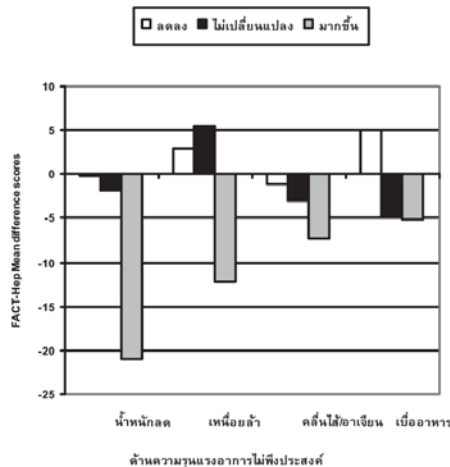
รูปที่ 1 คะแนนการเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกหลังรับการรักษา

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบคะแนนคุณภาพชีวิตก่อน และหลังการรักษา (n = 16)

Domains (Score range)	คะแนนคุณภาพชีวิตที่วัดได้ ณ. ช่วงเวลาต่าง ๆ		p-value ^a	คุณภาพชีวิตที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (Clinical meaningful interpretation)		
	mean±SD			n (%)		
	median (IQR) min-max			ดีขึ้น	ไม่เปลี่ยนแปลง	แย่ลง
ก่อนการรักษา	หลังการรักษา					
PWB (0-28)	20.8±4.0 20.5 (18.3-24) 14-27	19.5±5.6 20 (17-24.5) 17-24.5	0.347	NA	NA	NA
SWB (0-28)	16±5.8 17 (11-21) 5-23.3	16±4.3 15 (12-19.5) 11-25	0.938	NA	NA	NA
EWB (0-24)	17.8±4.6 19 (15.3-20) 4-24	18.4±4.5 20 (16.5-21) 5-23	0.227	NA	NA	NA
FWB (0-28)	12.1±5.3 12 (7.3-16.5) 5-23	12.8±5 12 (8-17.8) 5-21	0.375	NA	NA	NA
FACT-G (0-108)	66.6±15.1 67.8 (57-76.8) 40-95.3	66.7±14.5 67 (59.3-77) 30-94	0.549	2 (12.5)	11 (68.8)	3 (18.8)
HepCS (0-72)	47.2±12.0 46.5 (40-53.8) 20-71	43.4±11.8 44.5 (34-51) 25-64	0.133	4 (25)	4 (25)	8 (50)
FACT-Hep (0-180)	113.8±25.6 111.8 (101-125) 60-166.3	110.1±23.8 109 (100.5-126.5) 55-158	0.293	4 (25)	6 (37.5)	6 (37.5)

หมายเหตุ: PWB = Physical Well-Being, SWB = Social Well-Being, EWB = Emotional Well-Being, FWB = Functional Well-Being, FACT-G = Functional Assessment Cancer Therapy - General, HepCS = Hepatobiliary Cancer Subscale, FACT-Hep = Functional Assessment Cancer Therapy – Hepatobiliary, NA: not applicable

^a วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Wilcoxon เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนคุณภาพชีวิตก่อน และหลังการรักษา



รูปที่ 2 การเปรียบเทียบคะแนนความแตกต่างของคุณภาพชีวิตกับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์แต่ละด้านในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี

ตารางที่ 3 อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ก่อนและหลังการรักษา (n = 16)

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (%)		ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ (%)		
	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	ลดลง	ไม่เปลี่ยนแปลง	มากขึ้น
Anemia					
Grade 0	16 (100)	10 (62.5)			
Grade 2	-	1 (6.3)	-	10 (62.5)	1 (6.3)
Missing	-	5 (31.3)			
เหนื่อยล้า					
Grade 0	9 (56.3)	5 (31.3)			
Grade 1	6 (37.5)	3 (18.8)			
Grade 2	-	6 (37.5)	2 (12.5)	6 (37.5)	8 (50)
Grade 3	-	1 (6.3)			
Grade 4	1 (6.3)	1 (6.3)			
น้ำหนักลด					
Grade 0	8 (50)	9 (56.3)			
Grade 1	5 (31.3)	7 (43.8)	5 (31.3)	9 (56.3)	2 (12.5)
Grade 2	2 (12.5)	-			
Grade 3	1 (6.3)	-			
เบื่ออาหาร					
Grade 0	10 (62.5)	5 (31.3)			
Grade 1	1 (6.3)	2 (12.5)			
Grade 2	2 (12.5)	2 (12.5)	2 (12.5)	7 (43.8)	7 (43.8)
Grade 3	2 (12.5)	6 (37.5)			
Grade 4	1 (6.3)	1 (6.3)			
ท้องเสีย					
Grade 0	14 (87.5)	13 (81.3)			
Grade 1	1 (6.3)	2 (12.5)	2 (12.5)	12 (75)	2 (12.5)
Grade 2	1 (6.3)	1 (6.3)			
เยื่อช่องปากอักเสบ					
Grade 0	16 (100)	13 (81.3)			
Grade 1	-	2 (12.5)		13 (81.3)	3 (18.8)
Grade 2	-	1 (6.3)			
คลื่นไส้/อาเจียน					
Grade 0	10 (62.5)	10 (62.5)			
Grade 1	5 (31.3)	2 (12.5)			
Grade 2	-	2 (12.5)	3 (18.8)	9 (56.3)	4 (25)
Grade 3	-	2 (12.5)			
Grade 4	1 (6.3)	-			

หมายเหตุ: Severity Grade = แบ่งตามระดับความรุนแรงจากเกณฑ์ CTCAE (Common Terminology Criteria Adverse Event) Version 3 แบ่งเป็น 5 ระดับ (ระดับ 1 หมายถึงมีอาการไม่พึงประสงค์เล็กน้อย ระดับ 2 หมายถึงมีอาการไม่พึงประสงค์ปานกลาง ระดับ 3 หมายถึงมีอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง ระดับ 4 หมายถึงมีอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงถึงชีวิต และระดับ 5 หมายถึง เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์)

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนคุณภาพชีวิตก่อน และหลังการรักษา ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด และไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังการรักษา

Domains	หน้าหลังลด			หน้าหลังล่า			คลื่นไส้/อาเจียน		
	เกิด (n = 7) meant±SD med±IQR	ไม่เกิด (n = 9) meant±SD med±IQR	p-value ^a	เกิด (n = 11) meant±SD med±IQR	ไม่เกิด (n = 5) meant±SD med±IQR	p-value ^a	เกิด (n = 6) meant±SD med±IQR	ไม่เกิด (n = 10) meant±SD med±IQR	p-value ^a
PWB	-4.6 ± 3.6 -5 ± -1	1.3 ± 4.4 1 ± 4.5	0.017	-2 ± 5.2 -3 ± 1	0.4 ± 4.6 1 ± 4	0.334	-6.2 ± 2.3 -6.5 ± -3.8	1.7 ± 3.6 1 ± 4.3	0.002
SWB	-0.4 ± 5.5 -2 ± 4	0.3 ± 4.7 -0.3 ± 4.5	0.711	0.3 ± 4.8 -0.7 ± 4	-0.7 ± 5.5 -0.3 ± 4.5	0.777	4 ± 4.3 5 ± 7.3	-2.4 ± 3.5 -1.5 ± 0.0	0.012
EWB	0.6 ± 2.1 1 ± 1	0.7 ± 2.7 1 ± 1.5	0.955	0.1 ± 2.2 1 ± 1	1.8 ± 2.6 1 ± 4	0.202	1 ± 0.0 1 ± 1	0.4 ± 3 0 ± 2.5	0.485
FWB	0.3 ± 2.8 -1 ± 3	1 ± 2.8 1 ± 3	0.592	0.2 ± 2.4 -1 ± 3	1.8 ± 3.3 2 ± 4.5	0.302	1.5 ± 2.5 1.5 ± 3.5	0.2 ± 2.9 -0.5 ± 2.3	0.297
FACT-G	-4.1 ± 7.5 0 ± 3	3.3 ± 4.5 3 ± 7	0.068	-1.4 ± 7.7 0 ± 3	3.3 ± 3.7 3 ± 6	0.227	0.3 ± 5.4 2 ± 3.5	-0.1 ± 8 1.5 ± 4.5	0.783
HepCS	-8.7 ± 8.7 -12 ± -3	1.1 ± 8.3 2 ± 8	0.063	-6.1 ± 8.7 -7 ± 3	1.4 ± 9.3 2 ± 10.5	0.156	-8.7 ± 8.9 -9 ± -1	-0.8 ± 8.7 -0.5 ± 7.5	0.115
FACT-Hep	-12.9 ± 10 -16 ± -3	3.4 ± 10.8 3 ± 13.5	0.030	-7.5 ± 12.7 -5 ± 0.0	4.7 ± 10.9 11 ± 13.5	0.156	-8.3 ± 6 -5.5 ± -3.8	-0.9 ± 15.7 1.5 ± 12.8	0.278

หมายเหตุ: PWB = Physical Well-Being, SWB = Social Well-Being, EWB = Emotional Well-Being, FWB = Functional Well-Being, FACT-G = Functional Assessment Cancer Therapy - General, HepCS = Hepatobiliary Cancer Subscale, FACT-Hep = Functional Assessment Cancer Therapy - Hepatobiliary, IQR = Interquartile range

^a วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Mann-Whitney U เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนคุณภาพชีวิตก่อน และหลังการรักษา ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด และไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์

PWB: -6.2 และ 1.7; $p=0.002$) แต่กลับพบว่ามีความแตกต่างด้านคุณภาพชีวิตด้านสังคมเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการ (mean difference SWB: 4.0 และ -2.4; $p=0.012$) เช่นเดียวกับภาวะเหนื่อยล้า โดยผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าวจะมีคุณภาพชีวิตที่ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดในทุกมิติ ยกเว้นมิติด้านสังคม

ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์หลังการรักษาจะวิเคราะห์ในกลุ่มอาการที่มีจำนวนผู้ป่วยเพียงพอซึ่งแบ่งเป็นเพิ่มขึ้น ไม่เปลี่ยนแปลง และลดลง ทั้งนี้อาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ได้ส่งผลถึงคุณภาพชีวิต (รูปที่ 2) โดยเฉพาะอาการเหนื่อยล้า พบว่าความรุนแรงที่เปลี่ยนแปลงไปหลังการรักษามีผลต่อคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.05$) เช่นเดียวกับอาการไม่พึงประสงค์ด้านน้ำหนักลด คลื่นไส้/อาเจียน และเบื่ออาหาร พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เกิดความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นหลังการรักษานั้น จะมีคุณภาพชีวิตที่ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่เปลี่ยนแปลง และลดลง ตามลำดับ

อภิปรายผลและสรุป

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีเป็นเป้าหมายหลักของการรักษา สำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาพบแพทย์เมื่ออาการลุกลามไปมากและผ่าตัดไม่ได้ การรักษาทางเลือกทั้งแบบประคับประคองและการใช้เคมีบำบัดเป็นเพียงการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ แต่ก็ยังก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งจากภาวะโรคและจากการรักษา ซึ่งล้วนส่งผลต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วยทั้งสิ้น ข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังการรักษาจึงมีความสำคัญสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการประเมินผลการรักษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ประเมินคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี โดยใช้แบบประเมินคุณภาพชีวิตที่เฉพาะสำหรับกลุ่มมะเร็งตับ และรวบรวมข้อมูลการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะโรครุนแรงกว่าที่รายงานในการศึกษาอื่นๆ โดยร้อยละ 12.5 มี ECOG = 2 และร้อยละ 18.8 มีอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงกว่าระดับ 3 หรือ 4 ซึ่งในเบื้องต้นไม่พบความแตกต่างของคุณภาพชีวิตหลังการรักษา 1 เดือน โดยร้อยละ 25 ของผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตทั้งหมดของมะเร็งท่อน้ำดีเพิ่มขึ้น

Glimelius และคณะ (1996) รายงานว่าหลังการรักษา 2 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดมีคุณภาพชีวิต

ดีกว่ากลุ่มที่รักษาแบบประคับประคอง โดยเฉพาะด้านอารมณ์ ($p<0.05$) และด้านอาการ (symptom scales) โดยภาวะเหนื่อยล้า และอาการปวดมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งที่ 2 และ 4 เดือน ในขณะที่ภาวะหายใจลำบาก (dyspnea) พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 2 เดือนทั้ง 2 กลุ่ม แต่เมื่อพิจารณาผลการประเมินในเดือนที่ 4 พบว่ามีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัด ทั้งนี้ในการศึกษาในครั้งนี้ได้รวมทั้งผู้ป่วยที่รักษาแบบประคับประคองและเคมีบำบัด และศึกษาเฉพาะที่เวลา 2 เดือน ดังนั้น การศึกษาต่อไปในกลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนมากขึ้น และติดตามผลการรักษานานขึ้น น่าจะทราบผลกระทบของการรักษาที่ชัดเจนยิ่งขึ้น

Koeberle และคณะ (2008) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดน้อยกว่า 3 cycle มีคุณภาพชีวิตแย่ลง โดยเฉพาะด้านร่างกาย เหนื่อยล้า และความอยากอาหาร ในขณะที่ Iyer และคณะ (2007) พบว่าผู้ป่วยที่มีอัตราการตอบสนองต่อมะเร็งที่ดี (Partial response) มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าผู้ป่วยที่มีอัตราการตอบสนองแบบคงที่ (Stable) และภาวะลุกลาม (Progressive disease) ดังนั้น การศึกษาต่อไป จึงควรเปรียบเทียบอัตราการตอบสนองของมะเร็ง และพิจารณาความถี่ในการรับเคมีบำบัดของผู้ป่วยร่วมด้วย เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษานี้มีภาวะโรคที่รุนแรงกว่า จึงอาจไม่สามารถรับเคมีบำบัดได้ครบคอร์ส

นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังยืนยันผลกระทบของอาการไม่พึงประสงค์ต่อคุณภาพชีวิต โดยเฉพาะอาการเหนื่อยล้า ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ และสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่รายงานก่อนหน้านี้ (Andrykowski et al., 2005) ดังนั้น การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรมุ่งเน้นที่การรักษาอาการไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะอาการเหนื่อยล้า ซึ่งเกี่ยวข้องกับทั้งภาวะโรคและการรักษา ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่เฉพาะ และบ่อยครั้งมักถูกละเลยได้ (Borneman et al., 2007)

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เกิดคลื่นไส้/อาเจียนแม้มีคะแนนคุณภาพชีวิตด้านร่างกายลดลงเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการหลังได้รับการรักษา (mean difference PWB: -6.2 และ 1.7; $p=0.002$) แต่กลับมีคะแนนคุณภาพชีวิตด้านสังคมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังได้รับการรักษา (mean difference SWB: 4.0 และ -2.4; $p=0.012$) ซึ่งอาจเกิดจากการได้รับการดูแลช่วยเหลือ และกำลังใจจากครอบครัว รวมทั้ง

บุคลากรทางการแพทย์มากกว่าเดิมได้ ดังนั้น การรักษาทั้งทางร่างกายและจิตใจมีส่วนช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้ (Cancer Treatment Centers of America, 2007)

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังเป็นการศึกษานำร่อง และมีจำนวนตัวอย่างน้อย จากการคำนวณพบว่าต้องการตัวอย่าง 88 คน สำหรับวัดความแตกต่างของคะแนน FACT-Hep จำนวน 8 คะแนน ($\beta = 80\%$, $\alpha = 0.05$, $SD = 15$) จึงยังต้องศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นต่อไป และยังคงติดตามผลของการรักษาต่อคุณภาพชีวิตในระยะกลางและระยะยาว โดยวิเคราะห์ร่วมกับอัตราการตอบสนองการรักษา และความถี่การรับเคมีบำบัด เพื่อชี้แจงแสดงประสิทธิผลของการรักษาได้ดียิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยทุนวิจัยมหาบัณฑิต สกว. สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ภายใต้โครงการสร้างกำลังคนเพื่อพัฒนาอุตสาหกรรมระดับปริญญาโท (สกว.-สว.) ประจำปี 2550 มหาวิทยาลัยขอนแก่น และกลุ่มวิจัยเมลาโทนิน มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอขอบคุณผู้ป่วยและเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์และโรงพยาบาลขอนแก่นที่ให้ความร่วมมือในการศึกษา

เอกสารอ้างอิง

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์ และคณะ. แนวทางการรักษา และตรวจติดตามมะเร็งท่อน้ำดี. ใน: อาคม ชัยวีระวัฒนา และคณะ, บรรณาธิการ. *แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดี*. กรุงเทพฯ: ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2549. 45-53.

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. *สถิติโรคมะเร็งท่อน้ำดี ปี ค.ศ. 2008* [Online]. 2551 [สืบค้น 11 ก.ค. 2552]. ได้จาก http://www.nci.go.th/cancer_record/cancer_rec1.html.

Andrykowski MA, Schmidt JE, Salsman JM, et al. Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Sep 20; 23(27): 6613-6622.

Borneman T, Piper BF, Sun VCY, et al. Implementing the fatigue guidelines at one NCCN member institution: process and outcome. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5(10): 1092-1101.

Bridgewater J, Imber C. New advances in the management of biliary tract cancer. *HPB* 2007; 9: 104-111.

Cancer Treatment Centers of America. *Mind-body medicine and emotional support* [Online]. 2007 [cited 2009]. Available from <http://www.cancercenter.com/complementary-alternative-medicine/mind-body-medicine.cfm>

Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993 Mar; 11(3): 570-579.

Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008; 248: 84-96.

Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593-600.

Hann D.M., Garovoy N, Finkelstein B, et al. Fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing autologous stem cell transplantation a multidimensional perspective. noninvasive approaches to pain management in the terminally ill. *J Pain Symp* 1999; 17(5): 311-319.

Hasegawa S, Ikai I, Fujii H, et al. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications. *World J Surg* 2007; 31: 1256-1263.

Iyer RV, Gibbs J, Kuvshinoff B, et al. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in advanced cholangiocarcinoma and carcinoma of the gallbladder: A single-institution prospective study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(11): 3202-3209.

- Koeberle D, Saletti P, Borner M, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving gemcitabine plus capecitabine: a multicenter, phase II trial of the swiss group for clinical cancer research. *J Clin Oncol* 2008; 26(22): 3702-3708.
- Miyazaki M, Takada T, Miyazawa S, et al. Risk factors for biliary tract and ampullary carcinomas and prophylactic surgery for these factors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15: 15-24.
- Pratheepawanit N, Lerkiatbundit S, Thienthong S, et al. Validation of FACT-G (Thai version) in low literate patients. *Patient Report Outcome* 2005; 34: 9-10.
- Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *BJC* 2005; 92: 1650-1654.
- Ratanatharathorn V, Sirilertrakul S, Jirajarus M, et al. Quality of life, functional assessment of cancer therapy-general. *J Med Assoc Thai* 2001; 84(10): 1430-1442.
- Steel JL, Eton DT, Cella D, et al. Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17: 304- 312.
- Welzel TM, Graubard BI, EL-Serag HB, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United states: a population - based case - control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(10): 1221-1228.