

## ความปลอดภัยและประสิทธิผลทางคลินิกเบื้องต้นของตำรับยา N040 ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายและไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน

มณฑกา อีรัชชัยสกุล<sup>\*,\*</sup>, ธนุตม์ ก้วยเจริญพานิชย์<sup>†</sup>, วิวรรณ วรกุลพาณิชย์<sup>\*</sup>,  
กมลวรรณ บานชื่น<sup>\*</sup>, อัญชลี ไชยสังข์<sup>\*</sup>, ธวัชชัย กมลธรรม<sup>‡</sup>

<sup>\*</sup>สถาบันวิจัยการแพทย์แผนไทย กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข ถนนพหลโยธิน 11000

<sup>†</sup>โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จังหวัดอุบลราชธานี 34000

<sup>‡</sup>วิทยาลัยสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา จังหวัดสมุทรสงคราม 75000

<sup>§</sup>ผู้รับผิดชอบบทความ: monthaka.t@gmail.com

### บทคัดย่อ

โรคมะเร็งปากมดลูกพบมากเป็นอันดับสองของมะเร็งในผู้หญิงไทย ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายมีอัตราการรอดชีพ ณ 5 ปี เพียงร้อยละ 15 ปัจจุบันมีรายงานการศึกษาในต่างประเทศแสดงให้เห็นว่าการใช้ตำรับยาสมุนไพรร่วมรักษาผู้ป่วยมะเร็งช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีพได้ วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความปลอดภัยและผลเบื้องต้นของการใช้ตำรับยา N040 ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน โดยเป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 1b ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานจำนวน 44 ราย ได้รับประทานยาแคปซูลที่มีสารสกัด N040 จำนวน 267.50 มิลลิกรัมต่อแคปซูล ครั้งละ 1 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง เข้าและเย็นต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 6 เดือน ติดตามข้อมูลทุก 4 สัปดาห์เป็นเวลา 36 สัปดาห์ โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคล ประเมินผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ 6 ครั้ง (24 สัปดาห์), ประเมินรังสีวินิจฉัย 3 ครั้ง ณ สัปดาห์ที่ 1, 12 และ 36 สรุปการตอบสนองต่อยาตาม RECIST criteria ณ สัปดาห์ที่ 1 และ 36 และประเมินคุณภาพชีวิตด้วย Thai modified function living index cancer questionnaire version 2 (T-FLIC 2) 2 ครั้ง ณ สัปดาห์ที่ 1 และ 24 พร้อมทั้งติดตามอัตราการรอดชีพ (survival rate) เป็นระยะเวลา 1 ปี วิเคราะห์ทางสถิติด้วย ร้อยละ, ค่าเฉลี่ย, paired t-test, Repeated One way ANOVA และ Kaplan Meier Method โดยใช้หลัก intention to treat ผลการศึกษา พบว่า มีผู้เข้าร่วมวิจัยคุณสมบัติครบตามเกณฑ์และติดตามครบทั้งสิ้นจำนวน 32 ราย พบค่าเฉลี่ยของอายุและดัชนีมวลกายที่  $53.31 \pm 10.29$  ปีและ  $22.64 \pm 4.28$  กิโลกรัม/ตารางเมตร ตามลำดับ ผลเปรียบเทียบกับก่อนและหลังรับประทานยา N040 พบว่า จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (%neutrophils), ค่า Blood Urea Nitrogen (BUN) และค่าอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตส (Alkaline phosphatase: ALP) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ด้านผลประเมินการตอบสนองต่อยา N040 ตาม RECIST criteria พบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัย จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 62.5) ตอบสนองต่อการได้รับยา N040 ทั้งนี้ค่า CEA, ค่า CA19-9 และค่าคะแนนเฉลี่ยคุณภาพชีวิต T-FLIC 2 เปรียบเทียบก่อนและหลังไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งสิ้นจำนวน 12 รายในระยะเวลา 1 ปี มีอัตราการรอดชีพที่ 1 ปีคิดเป็นร้อยละ 62.5 ข้อสรุป การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา N040 ร่วมรักษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานมีความปลอดภัย และผู้ป่วยร้อยละ 62.5 ตอบสนองต่อยาดังกล่าว อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาทางคลินิกแบบมีกลุ่มควบคุมตามหลักมาตรฐานสากลเพิ่มเติมเพื่อข้อสรุปทางประสิทธิผลที่ชัดเจนต่อไป

**คำสำคัญ:** ความปลอดภัย, ประสิทธิภาพเบื้องต้น, มะเร็งปากมดลูก, ตำรับยาสมุนไพร N040, การวิจัยทางคลินิก

## Safety and Preliminary Efficacy of Herbal Formulary “N040” in Advanced Cervical Cancer: A Clinical Trial Phase 1b

Monthaka Teerachaisakul\*,§, Thanut Khuayjarernpanishk†, Wiwan Worakunphanich\*, Kamonwam Bancheun\*, Anchalee Chaiyasat\*, Thavatchai Kamoltham‡

\*Thai Traditional Medicine Research Institute, Department of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health, Nonthaburi 11000, Thailand.

†Ubon Ratchathani Cancer Hospital, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Ubon Ratchathani 34000, Thailand.

‡College of Allied Health Sciences, Suan Sunandha Rajabhat University, Samutsongkhram 75000, Thailand

§Corresponding author: monthaka.t@gmail.com

### Abstract

Cervical cancer is the second most common cancer among Thai women. Fifteen out of 100 women will survive for 5 years or more after being diagnosed cervical cancer stage IV. Recent publications reveal that Traditional herbal formulary combined with standard treatment can increase the survival rate among patients with cancer. This study, therefore, aimed to investigate safety and preliminary effect of N040 in patients with advanced cervical cancer whom were not eligible for standard treatment. This study is a clinical trial phase 1b. Forty-four patients diagnosed with advanced cervical cancer were recruited. One capsule containing 267.50 mg. of N040 extraction was prescribed 2 times a day for 6 months. The patients were assessed every 4 weeks for 36 weeks. Baseline characteristics and blood examinations were evaluated 6 times (24 weeks). Diagnostic radiology was conducted at week 1, 12 and 36. Assessment of RECIST Criteria was compared at week 1 and 36, while quality of life scores using T-FLIC2 was compared at week 1 and 24. One-year survival rate was also performed. Statistical analysis using ratio, mean, paired t-test, Repeated One-way ANOVA and Kaplan Meier Method were calculated. Intention to treat was applied. The results showed that only 32 patients were eligible for the study. The mean age and BMI of patients were  $53.31 \pm 10.29$  years and  $22.64 \pm 4.28$  kg/m<sup>2</sup> respectively. Percent neutrophils, Blood Urea Nitrogen (BUN) and Alkaline phosphatase (ALP) were significantly increased within the normal range after receiving N040 capsule. The RECIST Criteria showed that 20 patients (62.5%) responded to N040 medication. However, the T-FLIC 2 scores, serum level of CEA and CA19-9 were not significantly different. During 1-year follow-up there were 12 deaths which represented one-year survival rate at 62.50%. In conclusion, this study found that N040 is safe for patients with advanced cervical cancer. About 62.5% of the patient response to the medication. However, further clinical trials with control group should be conducted to confirm the efficacy of this herbal formulary.

**Key words:** safety, preliminary efficacy, cervical cancer, N040 herbal formulary, clinical trial

### บทนำ

โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับแรกของการเจ็บป่วยทั้งในและต่างประเทศ ในประเทศไทยโรคมะเร็งเป็นปัญหาการเจ็บป่วยการเสียชีวิตรวมทั้ง

ปัญหาเรื่องภาระโรค (Burden of disease) ที่ทำให้ประชากรไทยสูญเสียการมีคุณภาพชีวิตที่ดีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 เป็นต้นมา ซึ่งโรคมะเร็งที่เป็นปัญหาสำคัญ 5 อันดับแรกของประเทศคือ มะเร็งตับ มะเร็งปอด

มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งลำไส้ใหญ่ คิดเป็น ร้อยละ 56.38 ของมะเร็งทั้งหมด<sup>[1]</sup>

จากข้อมูลรายงานของศูนย์ข้อมูล HPV โลก ระบุว่า ปัจจุบันมีประชากรโลกเพศหญิงที่อายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไปและมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปากมดลูกสูงถึง 2,784 ล้านคน และประมาณการว่าทุกปี มีประชากรหญิงจำนวน 527,624 คนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูก ในจำนวนนี้มีผู้ที่เสียชีวิตจากการเป็นมะเร็งปากมดลูกทั้งสิ้นจำนวน 265,672 คน จากรายงานเดียวกันระบุว่า โรคมะเร็งปากมดลูกพบมากเป็นลำดับสี่ในประชากรหญิงของโลก<sup>[2]</sup>

มากกว่าร้อยละ 40 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งแสงหา และใช้ทางเลือกอื่นในการร่วมรักษามะเร็ง<sup>[3-4]</sup> อาทิ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือการปรับอาหาร สมบัติวิตามินขนาดสูง สมุนไพร การแพทย์ดั้งเดิมต่าง ๆ การรักษามะเร็งด้วยสมุนไพรโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรูปแบบของสมุนไพรตำรับเป็นภูมิปัญญาที่อยู่คู่กับสังคมและวัฒนธรรมของประเทศไทยมาอย่างยาวนาน จากฐานข้อมูลมโนสร้อย 2 ที่บันทึกรายชื่อสมุนไพรในตำรับยาล้านนาซึ่งผ่านการศึกษาวิจัยทางห้องปฏิบัติการพบว่า สมุนไพรหลายชนิดมีผลทำลายเซลล์มะเร็งในระดับหลอดทดลอง ตำรับยา N040 เป็นสูตรสมุนไพรรวมที่ถูกพัฒนาจากฐานข้อมูลดังกล่าวข้างต้น อีกทั้งมีผลศึกษาวิจัยทั้งในระดับหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่า ตำรับยา N040 มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพดีต่อมะเร็งปากมดลูกเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>[5]</sup> ทว่ายังไม่มีผลการศึกษายืนยันในระดับคลินิก ดังนั้น การวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลเบื้องต้นของการใช้ตำรับยา N040 ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายที่ไม่

ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน

## ระเบียบวิธีศึกษา

เป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 1b ดำเนินการศึกษาวิจัยระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ 2557 ถึงเดือนธันวาคม 2559 ณ โรงพยาบาลมะเร็งอุบลราชธานี จังหวัดอุบลราชธานี โดยการศึกษาครั้งนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กรมการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก เลขที่ 10-2555

### 1. วัตถุประสงค์

#### 1.1 ประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายและไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานที่มีผลยืนยันทางพยาธิวิทยาและมีคุณสมบัติเข้าได้กับเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าร่วมโครงการ (inclusion criteria) จำนวน 44 ราย เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าร่วมโครงการ (inclusion criteria) ประกอบด้วย

- 1) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจาย
- 2) มีโรคกำเริบหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน
- 3) มีรอยโรคซึ่งวัดได้หรือสามารถติดตามโรคได้เพื่อใช้ในการประเมินการตอบสนองของยา (measurable or evaluable lesion)
- 4) ได้รับยาเคมีบำบัดมาตรฐานมาแล้ว และหยุดยาเดิมมาไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์
- 5) กรณีที่ผู้ป่วยได้รับรังสีรักษาต้องหยุดไม่ต่ำกว่า 2 สัปดาห์

6) กรณีที่มีโรคกระจายไปที่สมองต้องควบคุมโรคได้โดยไม่ต้องใช้ยากลุ่ม steroid

7) มีอายุ 18-70 ปี

8) มีภาวะทางกาย (Zubrod-ECOG-WHO) อยู่ระหว่าง 0-1

9) ผู้ป่วยคาดว่าจะยังคงมีชีวิตอยู่ต่อไปอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป

10) ผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติรุนแรงทั้งภาวะทางกายและจิตประสาท

11) ผู้ป่วยมีการทำงานของตับ ไต ระบบเลือดปกติดังนี้

(1) ระบบเลือด: ค่า Hemoglobin > 10 กรัมเปอร์เซ็นต์, ค่าเม็ดเลือดขาว > 3,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร, ค่า absolute neutrophil count (ANC) > 1,500 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร, ค่าเกร็ดเลือด > 100,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

(2) การทำงานของตับ: Total bilirubin < 1.5xUNL, AST or ALT < 3xUNL, AST or ALT or both < 1.5xUNL associated with liver metastasis < 5xUNL

(3) การทำงานของไต: ค่า Creatinine < 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

(4) การทำงานของหัวใจ: normal EKG

12) สามารถมารับยา และรับการตรวจติดตามได้ตามที่กำหนด

13) ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้ารับการวิจัย

## 1.2 การเตรียมยาแคปซูล N040

ยาสมุนไพรตำรับ N040 ประกอบด้วยสมุนไพร 9 ชนิด ได้แก่ มวกขาว, หญ้าขี้ด, ตับเต่าใหญ่, ถั่วพู, ราชพฤกษ์ เป็นต้น เป็นตำรับที่ได้รับสนับสนุนงบประมาณการศึกษาวิจัยจากกองทุนภูมิปัญญาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก การเตรียม

ยาสำหรับโครงการวิจัยนี้เริ่มจากซังและบดสมุนไพรทั้ง 10 รายการ ผสมน้ำในอัตราส่วน 1:1 นำมาต้มให้เดือดเป็นเวลา 2 ชั่วโมง และกรองหยาบทิ้งไว้ 1 คืน จากนั้นนำสารละลายมากรองผ่านกระดาษกรองเบอร์ 1 นำสารละลายมาระเหยน้ำออกด้วยเครื่อง rotary evaporator และนำไปทำให้แห้งด้วยเครื่อง freeze dry จะได้สารสกัดเป็นผงสีน้ำตาลอ่อน จากนั้นนำผงยาบรรจุในแคปซูลโดยดำเนินการในห้องปฏิบัติการที่ได้มาตรฐาน ISO 17025 และบรรจุแคปซูลในแผงฟอยล์ขนาด 10 เม็ด ในโรงงานที่ได้รับการรับรองมาตรฐาน GMP

## 2. วิธีการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิกในผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มเดียวที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกและลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการ ระหว่างการศึกษาวินิจฉัยผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับประทานยาแคปซูล N040 ขนาด 360 มิลลิกรัม ซึ่งมีสารสกัดสมุนไพรตำรับ N040 จำนวน 267.50 มิลลิกรัมต่อแคปซูล โดยรับประทานครั้งละ 1 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง เข้าและเย็นต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 6 เดือน มีการนัดติดตามข้อมูลทุก 4 สัปดาห์เป็นระยะเวลา 36 สัปดาห์ โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคล ประเมินผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ 6 ครั้ง (36 สัปดาห์), ประเมินรังสีวินิจฉัย 3 ครั้ง ณ สัปดาห์ที่ 1, 12 และ 36 สรุปการตอบสนองต่อยาตาม RECIST criteria ณ สัปดาห์ที่ 1 และ 36 และประเมินคุณภาพชีวิตด้วย Thai modified function living index cancer questionnaire version 2 (T-FLIC 2) 2 ครั้ง ณ สัปดาห์ที่ 1 และ 24 พร้อมทั้งติดตามอัตราการรอดชีพ (survival rate) เป็นระยะเวลา 1 ปี

## 2.1 การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ทางสถิติด้วย ร้อยละ, ค่าเฉลี่ย, paired *t*-test, Repeated One way ANOVA และ Kaplan Meier method โดยใช้หลัก intention to treat

## ผลการศึกษา

จากผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้นจำนวน 44 ราย มีผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ที่กำหนดและสามารถติดตามผลได้ครบทั้งสิ้นจำนวน 32 ราย มีค่าเฉลี่ยของอายุและดัชนีมวลกายที่  $53.31 \pm 10.29$  ปีและ  $22.64 \pm 4.28$  กิโลกรัม/ตารางเมตร ตามลำดับกว่าร้อยละ 90 มีระดับ ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) อยู่ที่ 0 หมายถึงผู้ป่วยสามารถปฏิบัติงานได้ตามปกติ ไม่มีอาการแสดงของโรค นอกจากนี้ยังพบว่า ค่าเฉลี่ยสัญญาณชีพต่าง ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยอยู่ในช่วงปกติ รายละเอียดลักษณะประชากรและข้อมูลสุขภาพของผู้เข้าร่วมวิจัยในโครงการดังตารางที่ 1

ผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังรับประทานยาของผู้เข้าร่วมวิจัยอยู่ในระดับปกติ

ว่ามีผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 3 รายการ คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (%Neutrophils), ค่า Blood Urea Nitrogen (BUN) และค่าเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตส (Alkaline phosphatase: ALP) แต่ยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติ ทั้งนี้ไม่พบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงใด รายละเอียดดังตารางที่ 2

ทั้งนี้ เมื่อวิเคราะห์ในรายละเอียดผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการทั้ง 3 รายการที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (%Neutrophils), ค่า Blood Urea Nitrogen (BUN) และค่าเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตส (Alkaline phosphatase: ALP) พบว่ามีเพียงจำนวนเม็ดเลือดขาว ชนิดนิวโทรฟิล (%Neutrophils) เท่านั้นที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยา N040 ตาม RECIST Criteria กล่าวคือ กลุ่มที่ตอบสนองต่อยา N040 มีระดับนิวโทรฟิล (Neutrophil) เพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา N040 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.008$ )

ตารางที่ 1 ลักษณะประชากรและข้อมูลสุขภาพของผู้เข้าร่วมวิจัยในโครงการ

| ลักษณะประชากรและข้อมูลสุขภาพแรกเข้าโครงการ                               | จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย (n = 32) |
|--|--------------------------------|
| อายุ (ปี:ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)                           | $53.31 \pm 10.29$              |
| ค่าดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร:ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) | $22.64 \pm 4.28$               |
| ค่า ECOG ระดับ 0   | 29 (90.62)                     |
| สัญญาณชีพ (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)                         |                                |
| ชีพจร (ครั้งต่อนาที)   | $89.47 \pm 12.10$              |
| อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที)   | $20.00 \pm 0.00$               |
| อุณหภูมิร่างกาย (องศาเซลเซียส)   | $36.64 \pm 0.39$               |
| ความดันโลหิตซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)                                     | $121.66 \pm 17.23$             |
| ความดันโลหิตไดแอสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)                                   | $75.84 \pm 11.61$              |

**ตารางที่ 2** ความปลอดภัยของตำรับยา N040 ต่อผู้เข้าร่วมวิจัยโรคมะเร็งระยะแพร่กระจายและไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานเปรียบเทียบก่อนและหลังรับประทานยา (n = 32)

| ผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ   | ก่อน                     | หลัง                      | p-value |
|---|--------------------------|---------------------------|---------|
| การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (Complete Blood Count: ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) |                          |                           |         |
| ค่าฮีโมโกลบิน (Hemoglobin)  | 11.30 $\pm$ 1.32         | 11.20 $\pm$ 1.90          | 0.346   |
| ค่าความเข้มข้นของเลือด (Hematocrit)   | 34.40 $\pm$ 4.30         | 34.11 $\pm$ 5.70          | 0.362   |
| จำนวนเม็ดเลือดขาว (White Blood Cell)  | 6495.50 $\pm$ 2008.6     | 8809.10 $\pm$ 9360.90     | 0.154   |
| %Neutrophil   | 64.84 $\pm$ 10.40        | 70.50 $\pm$ 11.62         | 0.028*  |
| Absolute neutrophil   | 4291.10 $\pm$ 1682.70    | 5272.00 $\pm$ 4408.93     | 0.278   |
| จำนวนเกล็ดเลือด (Platelet)  | 298031.30 $\pm$ 77600.50 | 312812.50 $\pm$ 103325.17 | 0.232   |
| การตรวจการทำงานของไต (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)                                 |                          |                           |         |
| Blood Urea Nitrogen (BUN)   | 11.12 $\pm$ 3.80         | 12.80 $\pm$ 4.82          | 0.006*  |
| Serum Creatinine  | 1.41 $\pm$ 2.40          | 1.00 $\pm$ 0.23           | 0.313   |
| การตรวจการทำงานของตับ (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)                                |                          |                           |         |
| Alkaline phosphatase (ALP)  | 81.70 $\pm$ 23.40        | 108.70 $\pm$ 64.80        | 0.011*  |
| Aspartate aminotransferase (AST)  | 26.43 $\pm$ 9.60         | 28.43 $\pm$ 11.10         | 0.751   |
| Alanine aminotransferase (ALT)  | 20.21 $\pm$ 15.00        | 21.12 $\pm$ 13.70         | 0.874   |
| Total Bilirubin   | 0.50 $\pm$ 0.21          | 0.51 $\pm$ 0.21           | 0.131   |
| Total Protein   | 7.84 $\pm$ 0.83          | 7.60 $\pm$ 0.90           | 0.291   |
| Albumin   | 4.02 $\pm$ 0.41          | 3.82 $\pm$ 0.70           | 0.073   |
| Globulin  | 3.84 $\pm$ 0.84          | 3.82 $\pm$ 1.11           | 0.560   |

หมายเหตุ:  $p < 0.05$ ; \* คือ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์ด้วย repeated One-way ANOVA

ผลการประเมินประสิทธิผลเบื้องต้นของตำรับยา N040 ต่อผู้เข้าร่วมวิจัยของโครงการพบว่า ค่า CEA และค่า CA19-9 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นหลังได้รับยา N040 แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ คณะแผนกเฉลี่ยคุณภาพชีวิตเมื่อประเมินด้วยแบบประเมิน Thai modified function living index cancer questionnaire version 2 (T-FLIC 2) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้ประเมินภาวะการทำหน้าที่ ความผาสุกด้านร่างกาย สภาพจิตใจ และการปฏิบัติสัมพันธ์ภายในครอบครัวและสังคม มีแนวโน้มลดลงหลังได้รับยา N040 แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัย

สำคัญทางสถิติและยังอยู่ในช่วงเกณฑ์ประเมินผลเดียวกัน รายละเอียดดังตารางที่ 3

ผลประเมินการตอบสนองต่อยา N040 ตาม RECIST criteria พบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 62.5) ตอบสนองต่อการได้รับยา N040 โดยเป็นการตอบสนองแบบ complete response จำนวน 4 ราย, แบบ partial response จำนวน 12 ราย และแบบ stable จำนวน 4 ราย นอกจากนี้ พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งสิ้นจำนวน 12 รายในระยะเวลา 1 ปี มีอัตราการรอดชีพที่ 1 ปี คิดเป็นร้อยละ 62.50 รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 4 และรูปที่ 1

**ตารางที่ 3** การประเมินประสิทธิผลของตำรับยา N040 ต่อผู้เข้าร่วมวิจัยโครงการเปรียบเทียบก่อนและหลังรับประทานยา (n = 32)

| ตัวชี้วัดประสิทธิผล                          | ก่อนได้รับยา  | หลังได้รับยา  | P-value |
|--|---------------|---------------|---------|
| ผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ <sup>†</sup>        |               |               |         |
| ค่า CEA                                      | 5.02 ± 6.21   | 6.15 ± 8.68   | 0.152   |
| ค่า CA-19-9                                  | 12.93 ± 11.96 | 17.89 ± 18.24 | 0.054   |
| ประเมินคุณภาพชีวิตด้วย T-FLIC 2 <sup>‡</sup> |               |               |         |
| คะแนนคุณภาพชีวิต                             | 49.59 ± 9.18  | 46.81 ± 11.39 | 0.068   |

หมายเหตุ <sup>†</sup>วิเคราะห์ทางสถิติด้วย repeated One-way ANOVA และ <sup>‡</sup>วิเคราะห์ทางสถิติด้วย paired t-test

**ตารางที่ 4** ผลการประเมินการตอบสนองต่อตำรับยา N040 ในผู้เข้าร่วมวิจัยโรคมะเร็งระยะแพร่กระจายและไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน หลังรับประทานยา (n = 32)

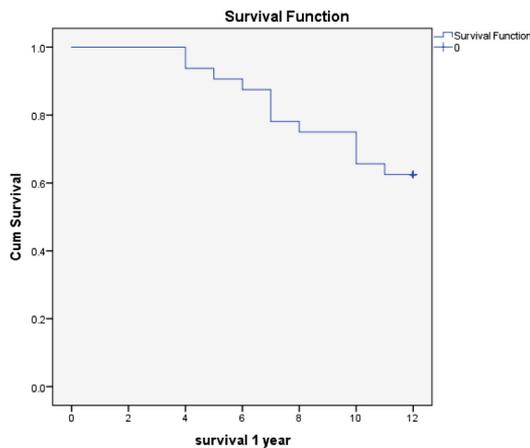
| ประสิทธิผล   | หลังได้รับยาจำนวน (ร้อยละ) |
|--|----------------------------|
| ผลการประเมินตาม RECIST Criteria หลังรับประทานยาครบ 36 สัปดาห์ (คน: ร้อยละ) |                            |
| Complete response  | 4 (12.50)                  |
| Partial response   | 12 (37.50)                 |
| Stable disease   | 4 (12.50)                  |
| Progression  | 8 (25.00)                  |
| Unevaluable for response (assessment incomplete)                           | 4 (12.50)                  |
| สถานภาพเมื่อครบ 12 เดือน   |                            |
| มีชีวิตอยู่  | 20 (62.50)                 |
| เสียชีวิต  | 12 (37.50)                 |

(Kaplan Meier Curve)

### อภิปรายผล

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความปลอดภัยและผลเบื้องต้นของการใช้ตำรับยา N040 ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผู้เข้าร่วมวิจัยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

ในครั้งนี้ส่วนใหญ่มีอายุเฉลี่ย 53.31 ± 10.29 ปี ซึ่งสอดคล้องกับจากรายงานทางระบาดวิทยาของมะเร็งในประเทศไทยฉบับปี พ.ศ. 2553<sup>[6]</sup> ที่พบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งปากมดลูก สูงสุดในช่วงอายุ 50-55 ปี ในการศึกษาายังพบว่าการใช้ยา N040 ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจาย มีผลการตอบสนองตาม RECIST criteria ร้อยละ 62.5 โดยเป็นการตอบสนองแบบ partial response มากที่สุด



**รูปที่ 1** อัตราการรอดชีวิตของผู้เข้าร่วมวิจัยโครงการในระยะเวลา 12 เดือน ด้วย Kaplan Meier Curve

(12 รายจาก 20 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 60) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ JÜRGEN SCHEELE และคณะ<sup>[7]</sup> ที่ศึกษาผลของการใช้ Auron Misheil Therapy injection (insulin, chlorphenilamine and chamomile extract) ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจาย พบว่า มีผลการตอบสนองตาม RECIST criteria ร้อยละ 80 (12 ราย จาก 15 ราย) ทว่าเกือบทั้งหมดเป็นการตอบสนองแบบ stable (11 รายจาก 12 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 91.67)

อย่างไรก็ดี แม้ว่าผลของค่าบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA19-9 (สะท้อนการกระจายตัวของมะเร็ง) ก่อนและหลังทานยา N040 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลับเป็นรายงานที่มีความสอดคล้องกับผลจากการประชุมร่วมกับผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งระบบทางเดินอาหารจากประเทศจีนที่กล่าวว่า จากหลายการวิจัยที่ศึกษาผลของการใช้ยาสมุนไพรตำรับร่วมในการรักษามะเร็งมักไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าบ่งชี้มะเร็งหลังรับประทานยาสมุนไพรตำรับ ดังนั้นการวัดมิติประสิทธิผลของการรักษาพร้อมด้วยยาสมุนไพรตำรับ

ในผู้ป่วยมะเร็งจึงควรมุ่งเน้นไปสู่การวัดอัตราการรอดชีวิตจะดีกว่า<sup>[8-9]</sup> ซึ่งเป็นความเห็นที่สอดคล้องกับเป้าหมายการรักษามะเร็งปากมดลูกในปัจจุบัน กล่าวคือ วัตถุประสงค์ของการรักษามะเร็งปากมดลูกควรมุ่งไปที่การยืดระยะเวลาของการมีชีวิตอยู่ในผู้ป่วยมะเร็งโดยอาจไม่จำเป็นต้องสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ<sup>[10]</sup>

นอกจากนี้ ผลการศึกษาครั้งนี้ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของคุณภาพชีวิตที่ประเมินด้วย Thai modified function living index cancer questionnaire version 2 (T-FLIC 2) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ถูกพัฒนาและทดสอบในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell<sup>[11]</sup> ประกอบไปด้วยคำถามทั้งสิ้น 22 ข้อ เป็นคำถามทั่วไปที่เน้นความกังวล กำลังใจ การประกอบกิจกรรมในชีวิตประจำวัน อาการข้างเคียงจากการรักษาที่ได้รับ การพึ่งพาบุคคลในครอบครัว และการพบปะเพื่อน ซึ่งอาจจะท่อนได้ว่า การวัดคุณภาพชีวิตแบบกว้างและครอบคลุมอาจไม่เพียงพอแก่การประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก<sup>[10]</sup> เพราะผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกมักมีคะแนนคุณภาพชีวิตอยู่ในระดับปานกลางถึงดีซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัยในครั้งนี้น่า กลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยของโครงการวิจัยนี้มีคะแนนคุณภาพชีวิตเริ่มต้นอยู่ในระดับปานกลางคือ  $49.59 \pm 9.18$  จากคะแนนเต็ม 66 คะแนน<sup>[11-12]</sup> ดังนั้นแบบวัดคุณภาพชีวิตที่จะใช้ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกจึงควรมีความจำเพาะกับโรคและความเจ็บป่วยมากขึ้น สอดคล้องกับรายงานผลการวิจัยเรื่องปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มต้นหลังได้รับการรักษาที่พบว่าผู้ป่วยให้ความสำคัญกับความสุขทางเพศและการทำหน้าที่ทางเพศและช่องคลอดในระดับสูงซึ่งเป็นผล

มาจากการเข้าสู่ภาวะวัยหมดประจำเดือนหลังการ  
รักษา<sup>[13]</sup> และอีกหลายรายงานในต่างประเทศ<sup>[14-15]</sup>  
ที่เมื่อกล่าวถึงการศึกษาผลของการรักษาวิธีการต่าง ๆ  
ต่อผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก การวัดคุณภาพชีวิตใน  
มิติของความสุขทางเพศและการมีเพศสัมพันธ์จะ  
เป็นประเด็นหลักที่ใช้แยกแยะว่าการรักษาใดมีผลดี  
กว่ากันด้วย

### ข้อสรุป

การศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังการ  
รับประทานยา N040 ในผู้ป่วยกลุ่มเดี่ยวครั้งนี้ มีข้อ  
จำกัดที่จะแสดงให้เห็นว่าการตอบสนองต่อยา N040  
ที่เกิดขึ้นตามการประเมินของ RECIST Criteria  
นั้นเป็นผลมาจากยา N040 อย่างแท้จริงหรือไม่ แต่  
อย่างไรก็ดีจากการวิเคราะห์เชิงลึกพบว่ากลุ่มผู้ป่วย  
ที่มีการตอบสนองต่อยา N040 จะมีปริมาณนิวโทรฟิล  
(neutrophil) ที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  
ปัจจุบันมีการอธิบายถึงความสำคัญของนิวโทรฟิล  
(neutrophil) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งว่านิวโทรฟิล  
(neutrophil) มีศักยภาพทั้งช่วยส่งเสริมการ  
กระจายตัวของมะเร็ง (Protumor) และช่วยยับยั้ง  
มะเร็ง (Antitumor) โดยมีการคาดการณ์ถึงกลไกต่าง  
ๆ อาทิ เช่น คุณสมบัติในการฆ่าเซลล์มะเร็งโดยตรง  
(Tumor killing), คุณสมบัติ myeloid-derived  
suppressor cells (MDSCs) เป็นต้น<sup>[16-17]</sup> ดังนั้น  
ในการวิจัยครั้งต่อไปจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมด้าน  
ความสัมพันธ์ระหว่างยา N040 กับการเพิ่มปริมาณ  
เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Neutrophil) ในผู้  
ป่วยมะเร็งปากมดลูกด้วย นอกจากนี้การศึกษาใน  
ครั้งนี้ไม่มีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรง  
ใด ๆ จากผู้เข้าร่วมวิจัยที่เข้าร่วมโครงการ การศึกษา  
นี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา N040 ร่วมรักษาในผู้ป่วย

มะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายที่ไม่ตอบสนอง  
ต่อการรักษามาตรฐานมีความปลอดภัยและผู้ป่วย  
กว่าร้อยละ 60 มีการตอบสนองต่อยาดังกล่าว โดย  
มีข้อเสนอแนะว่าควรมีการศึกษาทางคลินิกแบบมี  
กลุ่มควบคุมตามหลักมาตรฐานสากลเพิ่มเติมเพื่อได้  
ข้อสรุปทางประสิทธิผลที่ชัดเจนต่อไป

### กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณกองทุนภูมิปัญญาการ  
แพทย์แผนไทยที่สนับสนุนทุนในการดำเนินการวิจัย  
และขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลมะเร็ง  
อุบลราชธานี กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุขที่  
สนับสนุนการดำเนินการวิจัยในครั้งนี้มาโดยตลอด

### References

1. National Cancer Institute. Cancer situation in Thailand [Internet]. 2013 [cited 2018 Feb 16]; Available from: [www.nci.go.th/th/File\\_download/D\\_index/NCCP\\_2556-2560.pdf](http://www.nci.go.th/th/File_download/D_index/NCCP_2556-2560.pdf) (in Thai)
2. Information Center on HPV and Cancer. Human papillomavirus and related diseases report: world [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 16]; Available from: [www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf](http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf)
3. Malini T, Manimaran RR, Arunakaran J, Aruldas MM, Govindarajulu P. Effects of piperine on testis of albino rats. *J Ethnopharmacol.* 1999;64:219-25.
4. Prakash AO. Potentialities of some indigenous plants for antifertility activity. *Int J Crude Drug Res.* 1986; 24(1):19-24.
5. Kitdamrongtham W, Manosroi A, Akazawa H, Gidado A, Stienrut P, Manosroi W, et al. Potent anti-cervical cancer activity: synergistic effects of Thai medicinal plants in recipe N040 selected from the MANOSROI III database. *J Ethnopharmacol.* 2013;149:288-96.
6. Paithoon O. (2013). Cervical cancer incidence in Thailand [Internet]. 2013 [cited 2018 Feb 16]; Available from: [https://stri.cmu.ac.th/article\\_detail.php?id=17](https://stri.cmu.ac.th/article_detail.php?id=17). (in Thai)
7. Scheele JS, Harder J, Stankovic Z, Rappelle D, Dorn A,

- Spangenberg HC, *et al.* Clinical response to Auroon Misheil therapy in a man with advanced multifocal hepatocellular carcinoma: A case report. *Journal of Medical Case Reports.* 2011;5:478.
8. Kun YJ. 中医药治疗中晚期原发性肝癌的临床观察. Documentation for Traditional Cancer Therapy Seminar “Traditional Chinese Medicine Research Experience in Cancer Patients” Thai Traditional Medicine Research Institute. Department of Traditional Thai Medicine and Alternative Medicine. 2017. (in Thai)
  9. Ping SK. 肝癌治疗概述及中医药在肝癌综合疗法中的作用. Documentation for Traditional Cancer Therapy Seminar “Traditional Chinese Medicine Research Experience in Cancer Patients” Thai Traditional Medicine Research Institute. Department of Traditional Thai Medicine and Alternative Medicine. 2017. (in Thai)
  10. Greimel ER, Kuljanic Vlasic K, Waldenstrom AC, Duric VM, Jensen PT, Singer S, *et al.* (2006). The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer.* 2006;107(8):1812-22.
  11. Thongprasert S, Intarapak S, Saengsawang P, Thaikla K. Reliability of the Thai-modified function living index Cancer questionnaire version 2 (T-FLIC 2) for the evaluation of quality of life in non-small cell lung cancer patients. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(12):1809-15.
  12. Schipper H, Levitt M. Measuring quality of life: risks and benefits. *Cancer Treatment Reports;* 1985;69(10):1115-23.
  13. Jaroenwech C, Sindhu S, Ratinthorn A. Factors affecting the quality of life among early stage cervical cancer patients after treatment. *J The Royal Thai Army Nurses.* 2017;18:232-8. (in Thai)
  14. Greimel ER, Winter R, Kapp KS, Haas J. Quality of life and sexual functioning after cervical cancer treatment: A long-term follow-up study. *Psychooncology.* 2009;18(5):476-82.
  15. M Frumovitz, CC Sun, Schover LR, Munsell MF, Jhingran A, Wharton JT, *et al.* Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7428-36.
  16. Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in cancer: Two Sides of the Same Coin. *J Immunol Res.* 2015;2015:983698.
  17. Treffers LW, Hiemstra IH, Kuijpers TW, van den Berg TK, Matlung HL. Neutrophils in cancer. *Immunol Rev.* 2016;273(1):312-28.