

ปีที่ 39 ฉบับที่ 1
มกราคม-มีนาคม 2562

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- Cervical Squamous-Cell Carcinoma in a Case of Severe Beta Thalassemia/ Hemoglobin E Disease
- Antioxidant and Antiproliferative Activities of *Carissa carandas* Linn. Fruits
- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน

บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

- ยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อพยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย

Vol. 39 No. 1
January-March 2019

ISSN 0125-2038



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการ

ธีรวิวัฒน์ คุณะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

ศุภสิทธิ์ แสงกระจ่าง

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

อารีย์ ประสิทธิ์พิพงค์

กองบรรณาธิการ

ดร.นพ.สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ดร.บัญญัติรัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

มหาวิทยาลัยมหิดล

ดร.วันเพ็ญ ภิญโญภาสกุล

มหาวิทยาลัยมหิดล

นพ.ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ดร.ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์

มหาวิทยาลัยรังสิต

Dr.Malcolm Moore

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

นพ.อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์

นพ.วีระวุฒิ อิมคำราญ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

นพ.สมชาย ธนะสิทธิชัย

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

นพ.ประติรพ ปุณโณทก

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

นพ.สุพล มโนรมณ์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

นพ.อาคม ชัยวีระวัฒน์

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี

นพ.กวิญ สิละวัฒน์

โรงพยาบาลราชวิถี

ผู้ประสานงาน

อินทอร ไสทน

โทร. 0-2202-6800 ต่อ 2205

พิมพ์ที่ บริษัท โฉมิตการพิมพ์ จำกัด

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



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

Editor-in-Chief

Thiravud Khuaprema

Assistant Editors

Suleeporn Sangrajrang

Sunanta Chariyalertsak

Aree Prasitthipayong

Editorial Board

Suwat Chariyalertsak

Chiang Mai University

Punyarat Lapvongwatana

Mahidol University

Wanpen Pinyopasakul

Mahidol University

Prasert Lertsanguansinchai

Chulalongkorn University

Tanett Pongtheerat

Rangsit University

Dr.Malcolm Moore

Khon Kaen University

Attasit Srisubat

Institute of Medical Research and Technology Assessment

Weerawut Imsamran

National Cancer Institute

Somchai Thanasitthichai

National Cancer Institute

Pratirop Poonotoke

National Cancer Institute

Suphon Manoromana

National Cancer Institute

Arkom Chaiwerawattana

Maha Vajiralongkorn Thanyaburi Hospital

Kawin Leelawat

Rajavithi Hospital

Contact Person

Inthuon Sothon

Tel. 0-2202-6800 ext. 2205

KOSIT PRESS COMPANY LIMITED

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



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



วัตถุประสงค์

เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง
และอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

สำนักงาน

สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2202-6800 ต่อ 2205
โทรสาร 0-2644-9097

เว็บไซต์เผยแพร่

www.nci.go.th, www.kmnci.com/km/,
<http://thailand.digitaljournals.org/index.php/TCJ> โดยเผยแพร่ใน
รูปแบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ (E-journal)

กำหนดการตีพิมพ์

กำหนดออกทุก 3 เดือน ปีละ 4 ฉบับ (มกราคม - มีนาคม, เมษายน -
มิถุนายน, กรกฎาคม - กันยายน, ตุลาคม - ธันวาคม)

การส่งต้นฉบับ

บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2202-6800 ต่อ 2205
E-mail : thaicancerj@gmail.com



สารบัญ Content

ปีที่ 39 ฉบับที่ 1

มกราคม-มีนาคม 2562

| | หน้า |
|---|------|
| นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles) | |
| Cervical Squamous-Cell Carcinoma in a Case of Severe Beta Thalassemia/ Hemoglobin E Disease <i>Somchai Insiripong, Kulnaree Klunjaturus</i> | 1 |
| Antioxidant and Antiproliferative Activities of <i>Carlissa carandas</i> Linn. Fruits <i>Suchanuch Ondee</i> | 6 |
| ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน <i>รังษิณพดล โถทอง, โสภิตตรา สมหารวงศ์, ศุภสิพร แสงกระจ่าง, ณัฐจาพร พิชัยณรงค์, พรารธนา สถิตวิภาวี, ศุภชัย บิดิกุลตั้ง, วิศิษฐ์ ฉวีพจน์กำจร</i> | 16 |
| บทฟื้นฟูวิชาการ (Review Articles) | |
| ยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อพยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย <i>ชลลดา รัตนธรราร</i> | 28 |
| คำแนะนำการส่งต้นฉบับ | 36 |

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

Somchai Insiripong¹ Kulnaree Klunjaturus²

Abstract Hematologic malignancies and liver cancers are slightly more common among thalassemia patients than the general population. Here we report a case of cervical cancer in a patient with beta thalassemia/ hemoglobin E disease. A 66-year-old Thai woman presented with spotted vaginal bleeding for two days. Her underlying condition was severe beta thalassemia/ hemoglobin E disease and she needed regular blood transfusions every 3-4 months. Physical examination revealed marked pallor, typical thalassemic facies, and hepatomegaly. Pelvic examination showed an ulcerative mass of 2-3 cm at the cervix, involving the entire fornix and right pelvic wall, with both sides showing inguinal lymphadenopathy. Blood tests showed hematocrit 17.5%, ferritin 3876.1 ng/ml, and negativity for HBV, HCV and HIV. The average hematocrit was 19.2±2.3% before transfusion. Microscopic pathology of the cervical mass found non-keratinizing squamous-cell carcinoma. She was clinically diagnosed with carcinoma of the cervix stage IIIB and underlying severe beta thalassemia/ Hb E disease, secondary hemosiderosis and mild transaminitis. After treatment by blood transfusion and chelating therapy, she was referred to the cancer center. Although an association between cervical cancer and severe thalassemia was not clearly established, the emergence of cancers in severe thalassemia cases should be kept under close surveillance because these patients survive longer with regular transfusion and chelation therapy. (*Thai Cancer J 2019;39:1-5*)

Keywords: squamous cell carcinoma, cervix, beta thalassemia/ hemoglobin E disease

¹Department of Medicine, ²Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Mary Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

มะเร็งปากมดลูกชนิดสะสมเม็ดสีในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีชนิดรุนแรง

โดย สมชาย อินทศิริพงษ์¹, กุลนารี กลั่นจตุรัส²

¹แผนกอายุรกรรม ²แผนกสูติ-นรีเวชกรรม รพ.เซนต์ไมเร่ นครราชสีมา 30000

บทคัดย่อ มะเร็งโลหิตและมะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบในผู้ป่วยธาลัสซีเมียบ่อยกว่าคนทั่วไปเล็กน้อย แต่ในบทความนี้เป็นรายงานผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่พบในผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 66 ปี มีเลือดออกทางช่องคลอดเล็กน้อยมานาน 2 วัน ประวัติเดิมเป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอีชนิดรุนแรง ต้องให้เลือดประจำทุก 3-4 เดือน ตรวจร่างกายพบว่ามีซีดมาก รูปร่าง และสีหน้า และสีหน้าเปลี่ยนเป็นแบบธาลัสซีเมียชัดเจน ตับโต ผลตรวจภายในพบก้อนเนื้อมีแผลที่ปากมดลูกขนาด 2-3 ซม.คลุมชอกทั้งหมดรอบปากมดลูกและผนังช่องคลอด ด้านขวา และต่อมน้ำเหลืองที่ขาหนีบโตทั้งสองด้าน ผลตรวจเลือดพบฮีมาโตคริต 17.5%, ferritin 3876.1 นาโนกรัม/มล, และตรวจไม่พบเชื้อ HBV, HCV และ HIV ก่อนให้เลือดค่าฮีมาโตคริตเฉลี่ย 19.2±2.3% ผลตรวจชิ้นเนื้อเป็นมะเร็งชนิด non-keratinizing squamous cell ผลการวินิจฉัยทางคลินิกพบว่าเป็นมะเร็งปากมดลูกชนิด สะแควมัสเซลล์ ระยะที่ IIIB ในผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีชนิดรุนแรง มีภาวะเหล็กสะสมเกินชนิดทุติยภูมิ และตับอักเสบเล็กน้อย หลังจากให้เลือดและยาขับเหล็กแล้ว ได้ส่งตัวไปรับการรักษาต่อที่ศูนย์มะเร็ง โดยสรุปรายงานนี้เป็นกรณีพบมะเร็งปากมดลูกในผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอีชนิดรุนแรง สูงวัย แม้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งปากมดลูกกับธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง จะไม่สามารถสรุปได้โดยง่ายก็ตาม การอุบัติของโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ก็ควรจะมีการเฝ้าระวังมากขึ้นในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง เนื่องจากผู้ป่วยมีอายุขัยยาวนานขึ้นจากการให้เลือดประจำและยาขับเหล็ก (วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:1-5)

คำสำคัญ: มะเร็งชนิดเซลล์สะสมเม็ดสี ปากมดลูก โรคเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี

Introduction

Thalassemia is a genetic disease which is mainly characterized by microcytic anemia, varied degrees from asymptomatic to regularly transfusion-dependent. In severe cases, its major complication is the secondary hemosiderosis which is the major cause of death among thalassemia patients¹. Other common cause of death may include an infectious disease particularly in case of the postsplenectomy².

Malignancy has not been rarely found in beta thalassemia major and beta thalassemia intermedia particularly hematologic malignancy, either leukemia or lymphoma³, viz., adjusted hazard ratio of hematologic malignancy is 5.32

(95 % CI=2.18 to 13.0), whereas that of abdominal malignancy is 1.96 (95 % CI=1.22 to 3.15), which are more common than those of the comparison cohort. Furthermore, the patients who receive transfusion have more prevalence of cancer than the one who do not receive transfusion⁴.

Besides hematologic and abdominal malignancies, hepatocellular carcinoma and papillary carcinoma of the thyroid gland are more commonly found in thalassemia possibly due to hemosiderosis, hepatitis B and C infections from multiple transfusions⁵⁻⁷. Moreover, few cases of renal cell carcinoma, breast carcinoma, meningeal cancer were occasionally mentioned as case reports⁷. So far the carcinoma of the

cervix has not been mentioned in severe beta thalassemia/ hemoglobin E disease patient.

Case Report

A 66-year-old Thai woman was admitted with spotted vaginal bleeding for two days. She was formerly known to harbor severe beta thalassemia / hemoglobin E disease since she got the first pregnancy at 20 years of age. She needed regular blood transfusions every 3-4 months since then. Her hematocrit usually fluctuated between 14.8 and 21.3 %, mean 19.2 ± 2.3 % before any transfusions. The physical examination revealed the temperature of 36.8 degree Celsius, pulse rate 78/min, typical thalassemic facies, marked pallor with mild jaundice, and hepatomegaly with 3 fingerbreadths.

The current blood tests included: Hb 5.6 g%, Hct 17.5 %, WBC $7730/\text{mm}^3$, platelet $226,000/\text{mm}^3$, MCV 50.4 fl, MCH 16.1 pg, MCHC 32.0 g%, RDW 23.8 %, hypochromia 3+, few macrocytes, polychromasia 1+, anisocytosis 2+, microcytes 2+, ferritin 3876.1 ng/ml, serum iron 191 mcg/dl (normal 50-170), TIBC 232 mcg/dl (normal 259-388), transferrin saturation 82 % (normal 20-50), Hb analysis using the capillary zone electrophoresis method: Hb A2 8.8 %, Hb F 15.9 %, Hb E 75.3 %, direct and indirect anti-globulin tests-negative.

FBS 111 mg%, Hb A1c 5.0 %, creatinine

0.53 mg%, eGFR 99.2 ml/min, albumin 3.7 g%, globulin 4.9 g%, AST 53 U/L, ALT 51 U/L, alkaline phosphatase 92 U/L, direct bilirubin 0.7 mg%, indirect bilirubin 2.0 mg%, coagulation tests: PT INR 1.43, aPTT 27.3 sec, alpha fetoprotein 5.23 ng/ml (normal 1.09-8.04), HBV, HCV, and HIV antigen / antibody-all negative.

The pelvic examination: an ulcerative cervical mass 2-3 cm involving the entire fornix and the right pelvic wall. Multiple inguinal lymphadenopathies about 1 cm were palpable at both sides. The rectal examination and the proctoscopy revealed no rectal shelf. The microscopic pathology of the cervix showed non-keratinizing squamous cell carcinoma.

The chest film showed no pulmonary infiltration, mild cardiomegaly. The ultrasonography of the whole abdomen revealed mild hepatomegaly with diffuse increase parenchymal echo, mild splenomegaly, multiple small gall stones, a thin walled cyst without septation or nodule 4x3 cm at left adnexa, no omental mass, no hydronephrosis.

She was clinically diagnosed as having carcinoma of the cervix stage IIIB and underlying severe beta thalassemia / hemoglobin E disease, secondary hemosiderosis, left ovarian cyst and mild transaminitis. After treatment by blood transfusion and chelation therapy, she was referred to the cancer center for specific management of the

cervical cancer.

Discussion

The definite diagnosis of carcinoma of the cervix in our patient was based on the microscopic finding of the cervical mass biopsy. It could be clearly distinguished from other differential diagnoses of the cervical mass including the polyp, leiomyoma and cervical endometriosis⁸.

Most authorities do not believe the association between malignancies and severe thalassemia. However, the life expectancy of severe thalassemia patients appears longer after the era of regular transfusion and chelating therapy⁹, malignancies are seemingly more frequently found because the older people grow, the cancer incidence rates will continue to increase¹⁰.

For non-hematologic malignancy, hepatocellular carcinoma is found slightly more prevalent in patients with thalassemia both major and intermedia due to many risks which are specific for thalassemia including hepatotropic viruses, hemosiderosis, and longer life span of the postmenopausal women⁶. The serum ferritin in our case fell into the range of moderate hemosiderosis, 2000-4000 ng/ml¹. This can provide the risk of hepatocellular carcinoma among thalassemia intermedia patients even though they do not have hepatitis B or C infection¹¹.

One important pathogenesis of the cervical cancer is the human papilloma virus (HPV) infection; it has been found in most cases with cervical carcinoma¹², but it was not studied in our patient or other cases with thalassemia major. On the contrary, human parvovirus B19 that has been frequently reported in thalassemia major since childhood is found complicating only one patient with the cervical cancer but it has never been found contributing to the emergence of the cervical cancer¹³⁻¹⁶. In further studies, HPV in severe thalassemia should be clarified.

Conclusion

A 66-year-old Thai woman with severe beta thalassemia/ hemoglobin E disease was diagnosed as having carcinoma of the cervix. Although the cervical cancer has never been mentioned in severe thalassemia, the emergence of any new kind of malignancy should be kept under close surveillance because these patients survive longer with regular transfusion and chelation therapy.

References

1. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kattamis E. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:445-50.
2. Ricerca BM, Di Girolamo A, Rund D. Infections in thalassemia and hemoglobinopathies: focus on therapy-related complication. *Mediterr J Hematol*

- Infect Dis 2009; 1(1): e2009028. doi: 10.4084/MJHID.2009.028
3. Karimi M, Giti R. Malignancies in patients with beta thalassemia intermedia: a multicenter study in Iran. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1064-7.
 4. Chung WS, Lin CL, Lin CL, Kao CH. Thalassemia and risk of cancer: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2015;69:1066-70.
 5. Mancuso A, Sciarrino E, Renda MC, Maggio A. A prospective study of hepatocellular carcinoma incidence in thalassemia. *Hemoglobin* 2006;30:119-24.
 6. Borgna-Pignatti C, Garani MC, Forni GL, Cappellini MD, Cassinerio E, Fidone C, et al. Hepatocellular carcinoma in thalassaemia: an update of the Italian Registry. *Br J Haematol* 2014;167:121-6.
 7. Zanella S, Garani MC, Borgna-Pignatti C. Malignancies and thalassemia: a review of the literature. *Ann NY Acad Sci* 2016;1368:140-8.
 8. Casey PM, Long ME, Marnach M. Abnormal cervical appearance: what to do, when to worry? *Mayo Clin Proc* 2011;86:147-51.
 9. Halawi R, Cappellini MD, Taher A. A higher prevalence of hematologic malignancies in patients with thalassemia: Background and culprits. *Am J Hematol* 2017;92:414-6.
 10. Thakkar JP, McCarthy BJ, Lee Villano J. Age-specific cancer incidence rates that continue to rise through the oldest age groups. *Am J Med Sci* 2014;348:65-70.
 11. Maakaron LE, Cappellini MD, Graziadei G, Ayache JB, Taher AT. Hepatocellular carcinoma in hepatitis-negative patients with thalassemia intermedia: a closer look at the role of siderosis. *Ann Hepatol* 2013;12:142-6.
 12. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related disease and cancers. *New Microbiol* 2017;40:80-5.
 13. Arabzadeh SAM, Alizadeh F, Tavakoli A, Mollaei H, Bokharai-Salim F, Karimi G, et al. Human parvovirus B19 in patients with beta thalassemia major from Tehran, Iran. *Blood Res* 2017;52:50-4.
 14. AlGhwas ME, El Shafei SM, Mohamed WS, Mohamed BS. Seroprevalence of parvovirus B19 infection in patients with beta thalassemia major in Fayoum University Hospital. *Egyptian Pediatr Assoc Gazette* 2016;64:126-30.
 15. Hayakawa H, Tara M, Niina K, Osame M. A clinical study of adult human parvovirus B19 infection. *Intern Med* 2002;41:295-9.
 16. Oiwa H, Shimada T, Hashimoto M, Kawaguchi A, Ueda T, Sugiyama E, et al. Clinical findings in parvovirus B19 infection in 30 adult patients in Kyoto. *Mod Rheumatol* 2011;21:24-31.

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

Suchanuch Ondee

Abstract *Carissa carandas* Linn. (family Apocynaceae), known in Thai as "Nam Daeng", has been recognized among some traditional medicine systems to cure various diseases, such as diarrhea and helminth infections, used as an analgesic, anti-inflammatory, anti-pyretic, and for liver diseases, rheumatism, and cancer. The purpose of this study was to determine the antioxidant and antiproliferative activities of *C. carandas* juice and methanolic extracts of *C. carandas*. Fresh ripe fruits of *C. carandas* were crushed and the juice extract was dried by lyophilizer. The residues of the crushed fruits were then macerated with methanol and the combined extracts evaporated to dryness. The juice and methanolic extracts were used for analysis. The antioxidative potentials of these extracts were evaluated using 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) and hydroxyl radical (OH[•]) scavenging assays. Gallic acid and mannitol, antioxidant agents were used as positive controls. Antiproliferative activity was also analyzed using 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) colorimetric assay against human cancer cell lines; KB (human epidermoid carcinoma), MCF-7 (human breast adenocarcinoma), SiHa (human cervical carcinoma) and HepG₂ (human hepatocellular carcinoma) cell lines, as well as non-tumorigenic cells; Vero (African green monkey kidney) cell line. The results demonstrated that both juice and methanolic extracts of *C. carandas* fruits exhibited DPPH radical scavenging actions in a dose-dependent manner. Furthermore, the extracts showed hydroxyl radical scavenging activities. However, they showed weak antiproliferative activity toward any of the cells tested. It was concluded that *C. carandas* fruits possess antioxidative properties and may offer further application as chemopreventive agents. (*Thai Cancer J* 2019;39:6-15)

Keywords: *Carissa carandas* Linn., antioxidant activity, antiproliferative activity, cancer cell lines

ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์ของสารสกัดจากผลหนามแดง

โดย สุชานุช อ่อนดี

งานเซลล์และภูมิบำบัด กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ *Carissa carandas* Linn. หรือหนามแดง จัดอยู่ในวงศ์ Apocynaceae ถูกนำมาใช้เป็นยาสมุนไพรพื้นบ้านรักษาโรคต่างๆ เช่น โรคท้องร่วง ชีบพยาธิ ระวังปวด ต้านอักเสบ แก้ไข้ รักษาโรคตับ โรคไขข้อ รวมทั้งโรคมะเร็ง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์ของสารสกัดน้ำคั้นและสารสกัดเมทานอลจากผลหนามแดงสุก โดยการนำผลหนามแดงสุกมาบดและคั้นแยกน้ำออก น้ำคั้นจากผลหนามแดงสุกที่ได้ทำให้แห้งโดยวิธีการทำแห้งแบบแช่เยือกแข็ง (lyophilization) กากของผลหนามแดงที่เหลือจากการคั้นน้ำออกแล้วนำไปหมักด้วยตัวทำละลายเมทานอล ระเหยตัวทำละลายเมทานอลในสารสกัดที่ได้ออกด้วยเครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน (rotary evaporator) ศึกษาฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของสารสกัดน้ำคั้นและสารสกัดเมทานอลของผลหนามแดงด้วยวิธี 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) และ hydroxyl radical (OH^\bullet) scavenging assays โดยเปรียบเทียบกับสารมาตรฐานที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ แกลลิกแอซิด (gallic acid) และแมนนิทอล (mannitol) ตามลำดับ และศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์ของสารสกัดหนามแดงด้วยวิธี 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) colorimetric assay โดยทดสอบกับเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยง ได้แก่ เซลล์มะเร็งช่องปาก (KB), เซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7), เซลล์มะเร็งปากมดลูก (SiHa) และเซลล์มะเร็งตับ (HepG₂) และเซลล์ปกติไตลิง (Vero) ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดน้ำคั้นและสารสกัดเมทานอลจากผลหนามแดงสุกมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ แต่มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยงต่ำ ผลจากการศึกษานี้สรุปได้ว่าผลหนามแดงสุกมีคุณสมบัติต่อต้านอนุมูลอิสระ ซึ่งอาจนำไปใช้ประโยชน์ในการพัฒนาเป็นสารสำคัญเพื่อใช้ในการป้องกันโรคต่างๆ รวมทั้งโรคมะเร็งต่อไป (วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:6-15)

คำสำคัญ: *Carissa carandas* Linn. หนามแดง ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์ เซลล์มะเร็งเพาะเลี้ยง

Introduction

Many diseases are associated with oxidative stress caused by free radical. Free radicals are fundamental to any biochemical process and represent an essential part of aerobic life and metabolism¹. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) are products of normal cellular metabolism². Most of common ROS including superoxide anion (O_2^\bullet), hydrogen peroxide (H_2O_2) and hydroxyl radical (OH^\bullet) are inevitably produced as byproduct of normal aerobic metabolisms and play an important role in pathogenesis of several oxidative stress related diseases or disorder in human such as carcino-

genesis, cardiovascular diseases, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, neurological degenerative diseases, atherosclerosis, ischemia, gastritis, aging, liver diseases, cancer and AIDS¹⁻⁴. Antioxidants are vital substances which possess the ability to protect the human bodies from damage caused by free radical. The antioxidants can be effective in the prevention of the free radical formation by scavenging or promoting the decomposition and suppression of such diseases^{1,3}. Cancer is an important public health problem that causes social and economic loss worldwide and also in Thailand. It was reported as a leading cause of death worldwide. Many researchers have

investigated the use of natural products for cancer prevention and treatments. Natural products used in traditional folk medicine have been the source of many medically beneficial drugs, as many medicinal plants have been shown to present interesting biological and pharmacological activities^{6,7}.

Carissa carandas Linn., belonging to the family Apocynaceae, is found to be widely distributed throughout Pakistan, India, Bangladesh, Srilunka, Java, Malaysia, Myanmar and Nepal. It is commonly known as "Nam Daeng" in Thai, Koromcha in Bengali and Karanda in English⁸. This plant is a climbing shrub, usually growing to 3-5 m high. Flowers are small, measuring 3-5 cm in diameter. The fruit is a berry, globose to broad ovoid in shape and contain many seeds. Most of its parts have medicinal importance. The fruit is very sour at maturity but it is sourish sweet when ripe. It can be eaten raw or stewed with sugar. In Thailand it is mainly used as pickles, however, it can also be made into jam, jelly, squash, syrup, chutney and puddings. Furthermore, the fruit is also used to make beverages, curries and tarts⁹. The fruits, leaves, barks and roots of *C. carandas* have been used for ethnomedicine in the treatment of human diseases, such as diarrhea, stomachic, anorexia, intermittent fever, mouth ulcer and sore throat, syphilitic pain, burning sensation, scabies

and epilepsy¹⁰. Their prominent biological activities reported include antidiabetic, antimicrobial, cytotoxicity, anticonvulsant, hepatoprotective, antihyperlipidemic, cardiac depressant, analgesic, anti-inflammatory, antipyretic, antiviral properties and anticancer activity^{8,11-13}. In this preliminary study, the juice and methanolic extracts of fresh ripe fruits of *C. carandas* were aimed to investigate for antioxidant and antiproliferative activities to support the possible use of *C. carandas* as chemopreventive and cancer therapeutic agents.

Materials and Methods

Plant materials

The ripe fruits of *C. carandas* were collected from Amphawa Market; Amphawa District, Samut Songkhram Province, Thailand. The fruits were washed with water and dried in the air at room temperature.

Preparation of crude extracts from *C. carandas* ripe fruits

Juice extract

Two kilograms of fresh ripe fruits of *C. carandas* were crushed in a juice extractor. The juice was collected and filtered through Whatman filter paper No.1. The combined filtrate was dried by lyophilization in a freeze dryer. The percentage of extract (% yield) was then calcu-

lated.

Methanolic extract

The residues of the crushed fruits were then extracted by maceration with methanol using electric shaker at room temperature for 7 days. The extract solution was filtered through Whatman filter paper No.1. The extractions were repeated for 2 times. The filtrates were combined and evaporated using a rotary evaporator at temperature of 40°C. The % yield was then calculated.

Determination of antioxidant activities

Antioxidant activities of the extracts of *C. carandas* fruit were measured by 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) and hydroxyl free radical scavenging assays.

DPPH free radical scavenging assay

The assay is on the basis of the measurement of the scavenging ability of antioxidant substances towards the stable radicals. The free radical scavenging assay with DPPH was performed as previously described by Pavithra K et al² with slight modification. The juice and methanolic extracts of *C. carandas* fruit were dissolved in methanol and diluted to various concentrations. One mL of 0.3 mM DPPH solution was then added to 0.5 mL of sample solution. The reaction mixture was shaken and left standing at room temperature in

the dark for 30 minutes. Gallic acid was used as standard. The absorbance was measured using spectrophotometer at the wavelength of 517 nm. The percentage of radical scavenging activity of each extract was determined by comparison with the blank solution. The DPPH free radical scavenging activity of the extracts was measured in terms of percent inhibition and calculated by the following formula:

$$\text{Percent (\%)} \text{ inhibition of DPPH radical} = [1 - (A_{517} \text{ sample} / A_{517} \text{ control})] \times 100$$

Where A_{517} sample is the absorbance in the presence of the extracts and A_{517} control is the absorbance in the presence of control.

Hydroxyl free radical scavenging assay

Hydroxyl radical scavenging assay is based on measurement of the degradation product of 2-deoxyribose by condensation with thiobarbituric acid (TBA). Hydroxyl radical was generated from Fe^{3+} /ascorbate/EDTA/ H_2O_2 system. This assay was performed as described by Hazra B et al¹⁴ with a slight modification. Briefly, the reaction mixture contained 100 μL of 28 mM 2-deoxyribose, 200 μL of 1mM FeCl_3 -1 mM EDTA, 100 μL of 10 mM H_2O_2 , 100 μL of 1mM ascorbic acid, 500 μL of 20 mM KH_2PO_4 -KOH buffer (pH 7.4) and 100 μL of various concentrations of the extracts were incubated at 37°C for 1 hour. The reaction mixture was added to 1.6 mL of 2.8% trichloroacetic acid (TCA) and

1.6 mL of 0.6% thiobarbituric acid (TBA). Subsequently, the mixture was heated in a boiling water bath for 15 minutes to develop the color. After cooling, the absorbance was measured at the wavelength of 532 nm. Mannitol, a classical OH scavenger, was used as a positive control. Percent inhibition was evaluated by comparing the extract and blank solution by the following formula: Percent (%) inhibition of hydroxyl radical = $[1 - (A_{532} \text{ sample} / A_{532} \text{ control})] \times 100$

Where A_{532} sample is the absorbance in the presence of the extracts and A_{532} control is the absorbance in the presence of control.

Determination of antiproliferative activity

Cell culture

The cancer cells used in the experiment were human epidermoid carcinoma cell (KB), human breast adenocarcinoma cell (MCF-7), human cervical carcinoma cell (SiHa) and human hepatocellular carcinoma cell (HepG₂) and non-tumorigenic cells (African green monkey kidney cell; Vero). All cells were cultured in Modified Eagle Medium (MEM) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 100 units/mL of penicillin and 100 µg/mL of streptomycin and incubated at 37°C in a 5% CO₂ humidified incubator.

MTT colorimetric assay

The antiproliferative activity of *C. carandas*

was evaluated by a 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) colorimetric assay as described by Mosmann T¹⁵. This assay is a quantitative colorimetric method to determine cell proliferation. It utilizes the yellow tetrazolium salt MTT which is metabolized by mitochondrial succinic dehydrogenase activity of proliferating cells to yield a purple formazan reaction product. The cells were seeded in 96-well plate at a final density of 3x10³ cells/well in 100 µL of complete media. After incubating for 24 hours at 37°C in a 5% CO₂ humidified incubator, the cells were treated with 100 µL of various concentrations of the extracts. After incubating for 72 hours, 100 µL of MTT solution (5 mg/mL) was added to each well and the cells were incubated at 37°C for 4 hours. Then, the MTT mixture was removed and 100 µL of DMSO was added to each well to dissolve the formazan product. The absorbance was measured using a microplate reader at the wavelength of 570 nm. Effects of the extracts on cell proliferation were calculated using untreated cells as control. The 50% inhibition concentration (IC₅₀ value) was determined by plotting the percentage of cell viability versus the extract concentrations.

Statistical analysis

All the assays were carried out in triplicates and the results were expressed as mean

values with standard deviation (SD).

Results

The fresh ripe fruits of *C. carandas* were extracted by crushing in the juice extractor. Then, the residues were extracted by maceration with methanol. The percentage yield of juice extract and methanolic extract were 4.54 and 3.26% w/w of fresh ripe fruits, respectively.

Antioxidant activities of the *C. carandas* extracts were measured by 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) and hydroxyl free radical

scavenging assays. The DPPH radical scavenging activity of the juice and methanolic extracts of *C. carandas* at various concentrations of 25, 50, 100, 250, 500 and 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ showed a dose-dependent manner as shown in Figure 1. The juice and methanolic extracts of *C. carandas* exhibited slightly DPPH radical scavenging activity when compared with gallic acid (reference standard) as shown in Table 1. The IC_{50} values of gallic acid, the juice and methanolic extracts were 2.55 ± 0.08 , 222.20 ± 7.76 and 242.82 ± 17.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively.

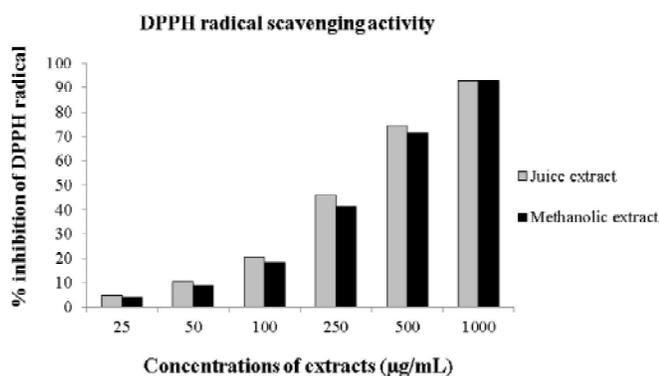


Figure 1 DPPH radical scavenging activity of the *C. carandas* extracts. The data show the percent inhibition of the extracts at various concentrations.

Table 1 DPPH radical scavenging activity of the extracts of *C. carandas* fruits

| Samples | DPPH scavenging activity |
|--------------------|---|
| | IC_{50} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Mean \pm SD |
| Gallic acid | 2.55 ± 0.08 |
| Juice extract | 222.20 ± 7.76 |
| Methanolic extract | 242.82 ± 17.51 |

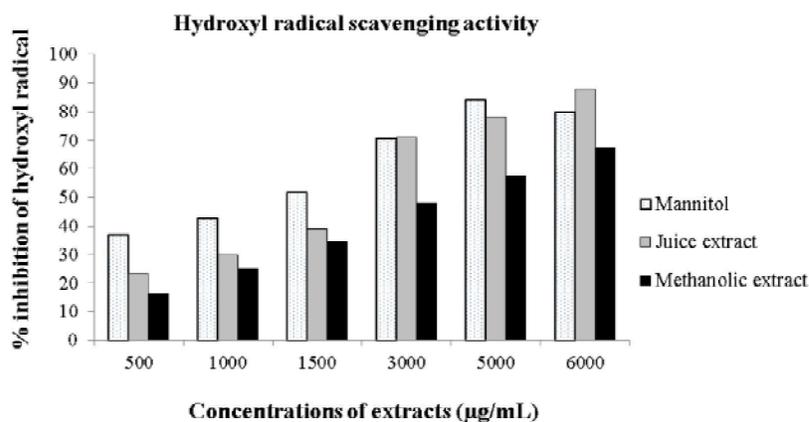


Figure 2 Hydroxyl radical scavenging activity of the *C. carandas* extracts. The data show the percent inhibition of the mannitol and the extracts at various concentrations.

Table 2 Hydroxyl radical scavenging activity of the extracts of *C. carandas* fruits

| Samples | Hydroxyl scavenging activity |
|--------------------|---------------------------------------|
| | IC ₅₀ (µg/mL) Mean ± SD |
| Mannitol | 1188.64 ± 319.17 |
| Juice extract | 1812.63 ± 39.19 |
| Methanolic extract | 3112.90 ± 648.87 |

The hydroxyl radical scavenging activity of the juice and methanolic extracts of *C. carandas* at various concentrations of 500, 1000, 1500, 3000, 5000 and 6000 µg/mL showed a dose-dependent manner (Figure 2). The IC₅₀ values of mannitol standard, juice extract and methanolic extract were 1188.64 ± 319.17, 1812.63 ± 39.19 and 3112.90 ± 648.87 µg/mL, respectively (Table 2). The result revealed that the juice extract exhibited hydroxyl radical scavenging activity when compared with mannitol (standard). Moreover, the finding indicated that the juice extract showed

higher hydroxyl radical scavenging activity than the methanolic extract due to the lower IC₅₀ value used to inhibit 50% activity of scavenging free radical.

Antiproliferative activity of the extracts of *C. carandas* fruit against KB, MCF-7, SiHa, HepG₂ and the non-tumorigenic Vero cells were investigated using the MTT colorimetric assay. As shown in Table 3, the juice extract showed the most antiproliferative activity against KB cells with IC₅₀ value of 928.62 ± 80.89 µg/mL, followed by MCF-7, HepG₂ and SiHa with IC₅₀ values of 1280.38 ± 59.04,

Table 3 Antiproliferative activity of the extracts of *C. carandas* fruit

| Cells | Antiproliferative activity | |
|-------------------|----------------------------|--------------------|
| | IC ₅₀ (µg/mL) | |
| | Mean ± SD | |
| | Juice extract | Methanolic extract |
| KB | 928.62 ± 80.89 | 74.21 ± 6.81 |
| MCF-7 | 1280.38 ± 59.04 | 527.39 ± 87.68 |
| HepG ₂ | 2304.28 ± 81.91 | 472.26 ± 34.89 |
| SiHa | 3620.45 ± 91.69 | 595.42 ± 68.11 |
| Vero | 1509.49 ± 48.69 | 172.87 ± 8.01 |

2304.28 ± 81.91 and 3620.45 ± 91.69 µg/mL, respectively. In addition, the methanolic extract showed the most antiproliferative activity against KB cells with IC₅₀ value of 74.21 ± 6.81 µg/mL, followed by HepG₂, MCF-7 and SiHa with the IC₅₀ values of 472.26 ± 34.89, 527.39 ± 87.68 and 595.42 ± 68.11 µg/mL, respectively. These findings revealed that the methanolic extract showed higher antiproliferative activity than the juice extract.

Discussion and Conclusion

In this preliminary study, the antioxidant activities of *C. carandas* fruit extracts were evaluated using DPPH and hydroxyl radical (OH[•]) scavenging assays. The results from the study indicated that the juice extract of *C. carandas* fruit showed slightly higher activities of DPPH and

hydroxyl radical scavenging than the methanolic extract. The other researchers showed the similar findings^{4,16-18}. A previous study reported that the major source of antioxidant capacity of *C. carandas* was both ascorbic acid and phenolic compounds⁵.

However, the results from this study revealed that the juice and methanolic extracts of *C. carandas* fruits exhibited weak antioxidant activity compared with other studies. In this study, the IC₅₀ values of the extracts in DPPH scavenging assay were 222.20 - 242.82 µg/mL but the other studies found that the IC₅₀ values were 1.29 - 237.40 µg/mL^{5,12,16}. It may be the different procedure of the extraction used. In this study, the fresh fruits of *C. carandas* were used for the extraction but dried fruits were used in the other studies^{4-5,17-20}.

In this study, the methanolic extract of

C. carandas fruit had higher antiproliferative activity against the four cancer cell lines than the juice extract. The previous study also found that the methanolic extract of *C. carandas* fruit showed antiproliferative activity against MCF-7 and HepG₂ cells²¹. However, in this study the juice and methanolic extracts of *C. carandas* fruit exhibited only weak antiproliferative activity. The American National Cancer Institute (NCI) guidelines set the limit of activity for crude extracts at 50% inhibition (IC₅₀) of proliferation of less than 30 µg/mL after the exposure time of 72 hours²². The findings of this study suggested that the fruits of *C. carandas* can be used as a source of natural antioxidant and may offer further application as chemopreventive agents.

Acknowledgement

The author would like to acknowledge the National Cancer Institute for the financial support in this research.

References

1. Bhaskar HV, Balakrishnan N. *In vitro* antioxidant property of laticiferous plant species from Western Ghats Tamilnadu, India. *Int J Health Res* 2009;2:163-70.
2. Pavithra K, Vadivukkarasi S. Evaluation of free radical scavenging activity of various extracts of leaves from *Kedrostis foetidissima* (Jacq.) Cogn. *Food Science and Human Wellness* 2015;4:42-6.
3. Mukhopadhyay D, Dasgupta P, Roy DS, Palchoudhuri S, Chatterjee I, Ali S, et al. A sensitive *In vitro* spectrophotometric hydrogen peroxide scavenging assay using 1,10-phenanthroline. *Free Rad Antiox* 2016;6:124-32.
4. Anupama N, Madhumitha G. Potential health benefits of *Carissa carandas* dried fruit methanol extract. *J Chem Pharm Res* 2015;7:841-7.
5. Sarma A, Sarmah P, Kashyap D, Dutta S and Mahanta M. Antioxidant activity and nutraceutical property of the fruits of an ethno-medicinal plant: *Carissa carandas* L. found in Brahmaputra valley agro-climatic condition. *J Pharm Sci & Res* 2015;7:55-7.
6. Srivastava PK, Pandey AK. Natural product and derivatives: biological and pharmacological activities. *Biochem Cell Arch* 2015;15:1-38.
7. Haidan Y, Qianqian M, Li Y, Guangchun P. The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules* 2016;21:1-18.
8. Tamrat T, Yesudass DR. Traditional Uses, Pharmacological Action and Phytochemical Analysis of *Carissa carandas* Linn.: *Nat Prod Chem Res* 2018; 6:1-20.
9. Reshu V, Tarun V, Charan S, Geeta S, Jyoti G. Hidden Potential of Natural Herb *Carissa Carandas* (Karonda). *Research in Pharmacy and Health Sciences* 2017;3:294-302.
10. Khatun M, Habib MR, Rabbi MA, Amin R, Islam MF, Nurujjaman M, Karim MR, Rahman MH. Antioxidant, cytotoxic and antineoplastic effects of *Carissa carandas* Linn. leaves. *Exp Toxicol Pathol* 2017;69: 469-76.
11. Yuttana S, Kowit S. *In vitro* antioxidant, antibacterial, and cytotoxicity activities from karanda (*Carissa carandas* L.) fruit extracts. *Int J Green Pharm* 2017;11:S189-93.
12. Singh A, Uppal GK. A review on *Carissa carandas*-phytochemistry, ethno-pharmacology, and micro-propagation as conservation strategy. *Asian J Pharm Clin Res* 2015;8:26-30.
13. Arif M, Kamel M, Jawaid T, Khalid M, Saini KS, Kumar A, et al. *Carissa carandas* Linn. (Karonda): An exotic minor plant fruit with immense value in nutraceutical and pharmaceutical industries. *Asian J Biomed Pharm Sci* 2016;6:14-9.

14. Hazra B, Biswas S, Mandal N. Antioxidant and free radical scavenging activity of *Spondias pinnata*. *BMC Complement Altern Med* 2008;8:1-10.
15. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Meth* 1983;65:55-63.
16. Mishra CK, Sasmal D, Kumar D. *In Vitro* Antioxidant activity of chloroform and ethanolic fruit and root extracts of *Carissa Carandas* Linn. *J Innov Pharm Sci* 2017;1:41-5.
17. Dhar G, Akther S, Sultana A, May U, Islam MM, Dhali M, Sikdar D. Effect of extraction solvents on phenolic contents and antioxidant capacities of *Artocarpus chaplasha* and *Carissa carandas* fruits from Bangladesh. *J Appl Bio & Biotech* 2017;5:39-44.
18. Kumar V, Tarpada P, Sadariya K, Goswami S. Comparative phytochemical and antioxidant activities of methanol and petroleum ether extract of *Carissa carandas* leaves, fruit and seed. *Vivechan Int J Res* 2017;8:70-5.
19. Afizah IN, Ahmad W, Jamshed F, Al-Jasabi. Quantitative biochemical analysis of antioxidant properties of *Carissa carandas* fruit ethanolic and *n*-hexane extracts. *Middle-East J of Sci Res* 2016;24:2418-23.
20. Khunchalee J, Charoenboon P. Study of free radical scavenging, total phenolic contents and Tyrosinase inhibition activity of crude extract from *Carissa carandas* Linn. *SNRU J Sci Tech* 2019;11:26-34.
21. Pewlong W, Sajjabut S, Eamsiri J, Chookaew S. Evaluation of antioxidant activities, anthocyanins, total phenolic content, vitamin C content and cytotoxicity of *Carissa carandas* Linn. *CMUJ NS Special Issue on Food and Applied Bioscience* 2014;13:509-17.
22. Abdel-Hameed ES, Salih A, Bazaid SA, Shohayeb MM, El-Sayed MM, El-Wakil EA. Phytochemical studies and evaluation of antioxidant, anticancer and antimicrobial properties of *Conocarpus erectus* L. growing in Taif, Saudi Arabia. *Eur J Med Plants* 2012;2:93-112.

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน

รังษีนพดล โถทอง¹
ศุสิทธิ์ แสงกระจ่าง¹
ปรารถนา สถิตวิภาวี³
วิศิษฐ์ ฉวีพจน์กำจร^{5*}

โสภิตตรา สมหารวงศ์¹
ณัฐจาพร พิชัยณรงค์²
ศุภชัย ปิติกุลตั้ง⁴

บทคัดย่อ มะเร็งเต้านมเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งในสตรีทั่วโลก มะเร็งเต้านมหากพบในระยะแรกมักมีอัตราการรอดชีพเพิ่มขึ้นและคุณภาพชีวิตดีขึ้น การตรวจเต้านมด้วยตนเองเป็นวิธีการหนึ่งที่ใช้สำหรับตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม แม้ว่าการตรวจเต้านมด้วยตนเองนั้นสามารถทำได้ง่าย ไม่เสียค่าใช้จ่าย และไม่มีการเจาะส่วนใด ๆ ของร่างกาย อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาล่าสุดระบุว่าอัตราการตรวจเต้านมด้วยตนเองยังอยู่ในระดับต่ำ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุกของพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเองและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน ที่มารับบริการตรวจรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2556 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2557 การศึกษานี้เป็นแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) ด้วยการเก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบสอบถาม ผลการศึกษาพบว่า สตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนจำนวน 558 คน ร้อยละ 40.4 เป็นผู้เคยตรวจเต้านมด้วยตนเอง และร้อยละ 59.3 ไม่เคยตรวจเต้านมด้วยตนเอง และพบว่า สตรีที่ประกอบอาชีพราชการหรือพนักงานของรัฐมีพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเองมากกว่าสตรีที่เป็นแม่บ้าน (OR=3.32, P=0.005) สตรีที่มีดัชนีมวลกายต่ำหรือสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐานมีพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเองน้อยกว่ากลุ่มที่มีดัชนีมวลกายปกติ (OR=0.57 และ 0.44, P=0.004 และ 0.027 ตามลำดับ) และสตรีที่มีการออกกำลังกายระดับน้อยและระดับมากมีพฤติกรรมตรวจเต้านมมากกว่าสตรีที่ออกกำลังกายระดับปานกลาง (OR=2.92 และ 2.76, P<0.001 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่าสตรีปกติมีพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเองสูงเป็น 1.67 เท่าของสตรีที่เป็นมะเร็งเต้านม (OR=1.67, P=0.010) โดยสรุป ผลการศึกษานี้พบว่าความชุกของการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนยังอยู่ในระดับต่ำ และพบว่า อาชีพ ดัชนีมวลกาย การออกกำลังกาย และสถานะการเป็นโรค เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน ดังนั้นหน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรจัดให้มีการฝึกอบรมวิธีการตรวจเต้านมด้วยตนเองให้กับสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน เพื่อส่งเสริมการตรวจเต้านมด้วยตนเองอย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ (วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:16-27)

คำสำคัญ: การตรวจเต้านมด้วยตนเอง การคัดกรองมะเร็งเต้านม สตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน มะเร็งเต้านม

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

Factors Related to Breast Self-Examination Practices Among Premenopausal Women

by Rungsinoppadol Thotong¹, Sopittra Somharnwong¹, Suleeporn Sangrajrang¹, Natchaporn Pichainarong², Pratana Satitvipawee³, Supachai Pitikultang⁴, Wisit Chaveepojnkamjorn^{5*}

¹Epidemiology Section, Research Division, National Cancer Institute, Bangkok 10400, ²Faculty of Public Health, Mahasarakham University, Maha Sarakham 44150, ³Department of Biostatistics, ⁴Department of Family Health, ⁵Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, Mahidol University, Bangkok 10400

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

Abstract Breast cancer is the leading cause of cancer-related deaths among women globally. Early diagnosis can significantly improve survival rates and quality of life. Breast self-examination is one of the screening methods used for the early detection of breast cancer. Although breast self-examination is a simple, cost-free and non-invasive procedure, recent findings indicate that screening rates have remained low. This study aimed to assess the prevalence of breast self-examination practices and factors associated with breast self-examination practices among premenopausal women. This cross-sectional study was conducted among premenopausal women who underwent diagnosis and / or treatment at the National Cancer Institute, in Bangkok, between November 2013 and December 2014. Data were collected using questionnaires. A total of 558 premenopausal women participated in the study; 40.7% had performed breast self-examinations, while 59.3% had not. Premenopausal women who were government officers or government employees had higher rates of breast self-examination practice than the housewife group (Odds ratio; OR=3.32, $P=0.005$), underweight and overweight women had lower breast self-examination practice rates than the normal-weight group (OR=0.57 and 0.44, $P=0.004$ and 0.027 , respectively), and women who with mild and vigorous intensity levels of activity had higher breast self-examination practice rates than the moderate-intensity group (OR=2.92 and 2.76, $P<0.001$, respectively). Normally healthy women had higher breast self-examination rates than breast-cancer patients (OR=1.67, $P=0.010$). In conclusion, the prevalence of breast self-examination practices among premenopausal women was still low. Occupation, body mass index (BMI), physical activity and disease status, were related to breast self-examination practices. The relevant authorities should provide breast self-examination training for premenopausal women, to promote correct breast self-examination practices and their regular performance. (*Thai Cancer J* 2019;39:16-27)

Keywords: breast self-examination, breast cancer screening, premenopausal women, breast cancer

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประชากรทั่วโลก องค์การอนามัยโลก (World Health Organization : WHO) คาดการณ์ว่าภายในปี พ.ศ. 2583 จะมีประชากรทั่วโลกป่วยเป็นโรคมะเร็งรายใหม่ 29.3 ล้านราย และอัตราการเสียชีวิตจะพุ่งสูงขึ้นเป็น 16.3 ล้านราย¹ สอดคล้องกับรายงานของ

หน่วยวิจัยด้านโรคมะเร็งนานาชาติ (International Agency for Research on Cancer : IARC) ที่ได้ประมาณการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2561 ทั่วโลกจะมีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 18.1 ล้านราย และมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็ง 9.6 ล้านราย ผู้ป่วยมะเร็งมากกว่าครึ่งเป็นประชากรในประเทศกำลังพัฒนาและด้อยพัฒนา ร้อยละ 60.0 และมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 57.3

ในปี พ.ศ. 2561 ทั่วโลกมีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่ 2.2 ล้านราย เสียชีวิตจากมะเร็งเต้านม 14 ราย ต่อแสนประชากร และช่วง 5 ปีที่ผ่านมา มีสตรีต้องดำรงชีวิตร่วมกับมะเร็งเต้านมราว 6.8 ล้านราย²

สถิติข้อมูลทะเบียนมะเร็งของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2554 พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่ราว 14,804 ราย คิดเป็น 31 รายต่อแสนประชากร และยังมีแนวโน้มของอุบัติการณ์การเกิดโรคสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง³ มะเร็งเต้านมเกิดจากปัจจัยเสี่ยงหลายชนิด เช่น พันธุกรรม ญาติสายตรงที่มีประวัติเป็นมะเร็ง เคยเป็นเนื้องอกที่เต้านม ทานยาคุมกำเนิด ประจำเดือนมาช้า ค่าดัชนีมวลกายเกินมาตรฐาน และได้รับควมหนูหรือมือสอง⁴ การตรวจพบมะเร็งเต้านมตั้งแต่ระยะเริ่มแรกสามารถลดความรุนแรงจากโรคได้ และยังมีโอกาสรักษาให้หายขาดได้มากขึ้น สำหรับวิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมมีด้วยกัน 3 วิธี คือ การตรวจเต้านมด้วยตนเอง (breast self-examination: BSE) การตรวจเต้านมโดยแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ (clinical breast examination: CBE) และการตรวจด้วยการเอกซเรย์เต้านม หรือแมมโมแกรม (mammography) องค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้สตรีอายุตั้งแต่ 20 ปีขึ้นไปตรวจเต้านมด้วยตนเองเป็นประจำทุกเดือน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศกำลังพัฒนาและประเทศยากจนเพราะเป็นวิธีการที่ประหยัดและคุ้มค่ามากที่สุด ส่วนใหญ่สตรีมากกว่าร้อยละ 90 สามารถตรวจพบความผิดปกติของเต้านมได้เอง ถ้าตรวจเต้านมได้อย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ⁵

อย่างไรก็ตาม จากรายงานที่ผ่านมาพบว่ามีสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนในประเทศกำลังพัฒนา

และด้อยพัฒนามีการตรวจเต้านมด้วยตนเองเพียงร้อยละ 33.1⁶ และพบว่าสตรีที่อาศัยอยู่ในเขตเทศบาลมีพฤติกรรมการตรวจเต้านมด้วยตนเองน้อยกว่าสตรีที่อาศัยอยู่นอกเขตเทศบาล⁷ สตรีที่อายุน้อยกว่า 50 ปี มีการตรวจเต้านมด้วยตนเองเพียงร้อยละ 35.1 ดังนั้น การค้นหาปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจเต้านมด้วยตนเอง จึงน่าจะได้อะไรที่เป็นประโยชน์สำหรับการนำไปปรับปรุงองค์ความรู้ วิธีการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมด้วยตนเอง เพื่อนำไปใช้ในการกำหนดกลยุทธ์และนโยบายสำหรับการป้องกันและควบคุมมะเร็งเต้านมในประชากรสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนต่อไป⁸

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกในการตรวจเต้านมด้วยตนเอง และปัจจัยที่สัมพันธ์กับพฤติกรรมการตรวจเต้านมด้วยตนเองในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างคือ สตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนที่มารับบริการตรวจที่คลินิกมะเร็งเต้านม และคลินิกตรวจสุขภาพ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2556 - ธันวาคม พ.ศ. 2557 การศึกษานี้คำนวณขนาดตัวอย่างตามสูตรที่ Carlin JB และ Hocking J⁹ ได้แนะนำไว้ โดยกำหนดให้อำนาจจำแนกเท่ากับร้อยละ 1.5 ความคลาดเคลื่อนจากการประมาณค่าเท่ากับร้อยละ 5 สัดส่วนของการตรวจเต้านมด้วยตนเองในประชากรทั่วไปร้อยละ 41¹⁰ และยอมรับความเชื่อมั่นที่ระดับ 95% เพื่อป้องกันการสูญหายของข้อมูล จึงเก็บตัวอย่างเพิ่มขึ้นร้อยละ 2 ได้ขนาดตัวอย่าง

ทั้งหมดจำนวน 564 ราย และใช้วิธีสุ่มอย่างง่าย (simple-random sampling) โดยเกณฑ์การคัดเลือกเข้าโครงการเป็นสตรีที่มีอายุระหว่าง 20-45 ปี สามารถสื่อสารได้โดยไม่มีความพิการทางสมอง หรือบกพร่องทางการพูด การได้ยิน และยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ส่วนเกณฑ์การคัดออกจากโครงการคือกลุ่มตัวอย่างที่ปฏิเสธการสัมภาษณ์ ไม่สะดวกใจในการให้ข้อมูล และข้อมูลไม่ครบถ้วน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลครั้งนี้ประกอบด้วย 4 ส่วน คือ ข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วย อายุ สถานภาพสมรส ระดับการศึกษา ศาสนา อาชีพ และรายได้ของครอบครัว ข้อมูลด้านพฤติกรรมสุขภาพ ประกอบด้วย การใช้ยาคุมกำเนิด การออกกำลังกาย การรับควันบุหรี่มือสอง สถานะการป่วย ดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) ประวัติญาติสายตรงเป็นโรคมะเร็ง และ/หรือมะเร็งเต้านม และประวัติเคยเป็นเนื้องอกที่เต้านม ข้อมูลด้านอนามัยเจริญพันธุ์ ประกอบด้วย อายุที่เริ่มมีประจำเดือน การให้นมบุตร และประวัติการมีบุตร และข้อมูลด้านพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเอง ประกอบด้วย การตรวจเต้านมด้วยตนเอง สาเหตุของการไม่ตรวจเต้านมด้วยตนเอง ความถี่ในการตรวจเต้านม ท่าทางในการตรวจ ช่วงเวลาในการตรวจเต้านมด้วยตนเอง และวิธีการตรวจเต้านมด้วยตนเอง แบบสอบถามที่สร้างขึ้นได้รับการตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหา การใช้ภาษา และความชัดเจนของภาษาจากผู้ทรงคุณวุฒิ และผู้วิจัยได้นำไปปรับปรุงแก้ไขก่อนนำเครื่องมือไปใช้

การเก็บตัวอย่าง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) เก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถาม การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ หนังสือรับรองเลขที่ EC COA 014/ 2014

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลจากแบบสอบถามบันทึกลงในฐานข้อมูลโดยใช้โปรแกรม EpiData version 3.1 หลังจากตรวจสอบความเรียบร้อย ความสมบูรณ์ ความครบถ้วนของข้อมูล แล้วนำมาวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป โดยใช้สถิติพรรณนาบรรยายลักษณะของประชากรที่ศึกษาด้วยความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และใช้สถิติวิเคราะห์ถดถอยพหุแบบลอจิสติก (multi-variable logistic regression) โดยการคำนวณหาค่า odds ratio (OR) และ 95% confidence level (CI) เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเองในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$

ผลการศึกษา

การศึกษานี้พบว่า สตรีที่มาใช้บริการตรวจที่คลินิกมะเร็งเต้านม และคลินิกตรวจสุขภาพที่ได้รับการสุ่มเข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 564 ราย กลุ่มตัวอย่างยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัย 558 ราย (ร้อยละ 98.9) ไม่สะดวกใจในการให้ข้อมูล 4 ราย

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน (N=558)

| ลักษณะด้านประชากร | จำนวน (ร้อยละ) |
|-----------------------------------|----------------|
| อายุ (ปี) | |
| ≤ 29 | 21 (3.8) |
| 30-34 | 60 (10.8) |
| 35-39 | 148 (26.4) |
| 40-45 | 329 (59.0) |
| อายุเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) | 39.3 (±4.3) |
| อายุต่ำสุด-สูงสุด | 25-45 |
| สถานภาพสมรส | |
| โสด | 160 (28.7) |
| แต่งงาน | 347 (62.2) |
| หม้าย/หย่าร้าง/แยกทาง | 51 (9.1) |
| ระดับการศึกษา | |
| ไม่ได้เรียนหนังสือ | 24 (4.3) |
| ประถมศึกษา | 121 (21.7) |
| มัธยมศึกษา | 168 (30.1) |
| ปริญญาตรีขึ้นไป | 245 (43.9) |
| ศาสนา | |
| พุทธ | 533 (95.5) |
| อิสลาม | 15 (2.7) |
| คริสต์ | 10 (1.8) |
| อาชีพ | |
| เกษตรกร | 34 (6.1) |
| แม่บ้าน | 40 (7.2) |
| ค้าขาย/ธุรกิจส่วนตัว | 138 (24.7) |
| รับราชการ/พนักงานของรัฐ | 161 (28.9) |
| พนักงานเอกชน | 185 (33.2) |
| รายได้ต่อเดือน (บาท) | |
| < 10,000 | 79 (14.2) |
| 10,000-15,000 | 104 (18.6) |
| 15,001-30,000 | 292 (52.3) |
| > 30,000 | 83 (14.9) |

ตารางที่ 2 พฤติกรรมการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน

| พฤติกรรมการตรวจเต้านม | จำนวน (ร้อยละ) |
|---|----------------|
| การตรวจเต้านมด้วยตนเอง (N=558) | |
| ตรวจ | 227 (40.7) |
| ไม่ตรวจ | 331 (59.3) |
| สาเหตุของการไม่ตรวจเต้านมด้วยตนเอง (N=331) | |
| ไม่มีเวลา | 60 (18.1) |
| ไม่ทราบวิธีการตรวจ | 215 (65.0) |
| กลัวตรวจพบก้อน | 37 (11.2) |
| อื่นๆ | 19 (5.7) |
| ความถี่ของการตรวจเต้านมด้วยตนเอง (N=227) | |
| ตรวจเดือนละ 1 ครั้ง | 142 (62.6) |
| 3 เดือนต่อครั้ง | 48 (21.1) |
| 6 เดือนต่อครั้ง | 25 (11.0) |
| ปีละ 1 ครั้ง | 12 (5.3) |
| ท่าทางในการตรวจ (N=227) | |
| ตรวจทำยื่นขณะอาบน้ำ | 118 (52.0) |
| ตรวจทำยื่นหน้ากระจก | 67 (29.5) |
| ตรวจทำนอนราบ | 42 (18.5) |
| ช่วงเวลาในการตรวจ (N=227) | |
| ก่อนมีประจำเดือน 7-10 วัน | 65 (28.6) |
| หลังมีประจำเดือน 7 วัน | 115 (50.7) |
| ไม่มีช่วงเวลาที่แน่นอน | 47 (20.7) |
| วิธีการตรวจเต้านมด้วยตนเอง (N=227) | |
| การคลำแบบก้นหอย | 144 (63.4) |
| การคลำแบบขึ้นลงเป็นเส้นตรง | 15 (6.6) |
| การคลำแบบรูปลิ้ม | 12 (5.3) |
| ไม่มีวิธีที่แน่นอน | 56 (24.7) |

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมการตรวจเต้านมด้วยตนเอง

| ตัวแปร | การตรวจเต้านมด้วยตนเอง | | OR _{adj} | 95%CI | P |
|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------|-----------|--------|
| | ตรวจ จำนวน (ร้อยละ) N=227 | ไม่ตรวจ จำนวน (ร้อยละ) N=331 | | | |
| ระดับการศึกษา | | | | | |
| ไม่ได้เรียนหนังสือ | 5 (2.2) | 19 (5.7) | 1.00 | | |
| ประถมศึกษา | 56 (24.7) | 65 (19.6) | 2.40 | 0.81-7.16 | 0.119 |
| มัธยมศึกษา | 54 (23.8) | 114 (34.5) | 1.16 | 0.39-3.48 | 0.787 |
| ปริญญาตรีขึ้นไป | 112 (49.3) | 133 (40.2) | 1.49 | 0.50-4.44 | 0.472 |
| อาชีพ | | | | | |
| แม่บ้าน | 12 (5.3) | 28 (8.5) | 1.00 | | |
| เกษตรกร | 9 (4.0) | 25 (7.6) | 1.39 | 0.47-4.14 | 0.546 |
| ค้าขาย/ธุรกิจส่วนตัว | 44 (19.4) | 94 (28.4) | 1.50 | 0.65-3.48 | 0.346 |
| รับราชการ/พนักงานของรัฐ | 87 (38.3) | 74 (22.4) | 3.32 | 1.44-7.64 | 0.005 |
| พนักงานเอกชน | 75 (33.0) | 100 (33.2) | 2.05 | 0.91-4.64 | 0.084 |
| ดัชนีมวลกาย (kg/m²) | | | | | |
| 18.5-22.9 | 112 (49.3) | 119 (36.0) | 1.00 | | |
| <18.5 | 16 (7.1) | 26 (7.9) | 0.44 | 0.21-0.91 | 0.027 |
| ≥23.0 | 99 (43.6) | 186 (56.1) | 0.57 | 0.38-0.84 | 0.004 |
| การออกกำลังกาย | | | | | |
| ระดับปานกลาง | 77 (33.9) | 191 (57.7) | 1.00 | | |
| ระดับน้อย | 107 (47.2) | 105 (31.7) | 2.92 | 1.93-4.43 | <0.001 |
| ระดับมาก | 43 (18.9) | 35 (10.6) | 2.76 | 1.60-4.78 | <0.001 |
| สภาวะการเป็นโรค | | | | | |
| ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม | 100 (44.1) | 178 (53.8) | 1.00 | | |
| สตรีปกติ | 127 (55.9) | 153 (46.2) | 1.67 | 1.13-2.47 | 0.010 |

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

และข้อมูลไม่ครบถ้วน 2 ราย สตรีที่ร่วมโครงการวิจัย มีอายุเฉลี่ย 39.3 ปี ช่วงอายุระหว่าง 25-45 ปี ร้อยละ 59.0 มีอายุระหว่าง 40-44 ปี ร้อยละ 62.2 แต่งงานแล้ว ร้อยละ 43.9 จบการศึกษาระดับปริญญาตรีขึ้นไป ร้อยละ 95.5 นับถือศาสนาพุทธ ร้อยละ 33.2 ประกอบอาชีพ พนักงานเอกชน และร้อยละ 52.3 มีรายได้ 15,001-30,000 บาท ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

จากกลุ่มตัวอย่างพบผู้ที่เคยตรวจเต้านมด้วยตนเอง 227 ราย (ร้อยละ 40.7) และไม่เคยตรวจ 331 ราย (ร้อยละ 59.3) สาเหตุของการไม่ตรวจเต้านมด้วยตนเองที่พบบ่อยที่สุด คือ ไม่ทราบวิธีการตรวจ (ร้อยละ 65.0) สำหรับกลุ่มสตรีที่เคยตรวจเต้านมด้วยตนเอง ส่วนใหญ่ตรวจเต้านมประจำทุกเดือน (ร้อยละ 62.6) ทำทางในการตรวจที่พบบ่อยที่สุดคือตรวจในลักษณะทำยื่นขณะอาบน้ำ (ร้อยละ 52.0) ส่วนช่วงเวลาและวิธีการตรวจพบว่า ร้อยละ 50.7 ตรวจหลังจากมีประจำเดือน 7 วัน และร้อยละ 63.4 คลำเต้านมแบบกันหอย ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการตรวจเต้านมด้วยตนเอง โดยควบคุมตัวแปร ได้แก่ ระดับการศึกษา อาชีพ ดัชนีมวลกาย การออกกำลังกาย และสถานะของการมาใช้บริการพบว่า สตรีที่ประกอบอาชีพรับราชการหรือพนักงานของรัฐมีพฤติกรรมการตรวจเต้านมด้วยตนเองมากกว่าสตรีที่เป็นแม่บ้าน (OR=3.32, $P=0.005$) สตรีที่มีดัชนีมวลกายต่ำหรือสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐานมีพฤติกรรมการตรวจเต้านมด้วยตนเองน้อยกว่ากลุ่มที่มีดัชนีมวลกายปกติ (OR= 0.57 และ 0.44, $P=0.004$ และ 0.027 ตามลำดับ) และสตรีที่มีการออกกำลังกาย

ระดับน้อย และระดับมากมีพฤติกรรมการตรวจเต้านมมากกว่าสตรีที่ออกกำลังกายระดับปานกลาง (OR= 2.92 และ 2.76, $P<0.001$ ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่าสตรีปกติมีพฤติกรรมการตรวจเต้านมด้วยตนเองสูงเป็น 1.67 เท่าของสตรีที่เป็นมะเร็งเต้านม (OR=1.67, $P=0.010$) ในการศึกษาที่พบว่าระดับการศึกษาไม่มีผลต่อพฤติกรรมการตรวจเต้านมด้วยตนเอง ดังรายละเอียดในตารางที่ 3

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่าสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน ร้อยละ 40.7 เคยตรวจเต้านมด้วยตนเอง ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ประเทศ อิรัก และซาอุดีอาระเบียซึ่งพบว่าสตรีเคยตรวจเต้านมด้วยตนเอง ร้อยละ 42.6 และ 42.5 ตามลำดับ^{11,12} เหตุผลที่สตรีไม่ตรวจเต้านมด้วยตนเองในการศึกษานี้พบว่าร้อยละ 65.0 ไม่ทราบวิธีการตรวจจากรายงานในประเทศมาเลเซียก็พบว่า ร้อยละ 70.5 ไม่ทราบวิธีการตรวจที่ถูกต้อง¹³ ดังนั้น การสร้างความตระหนักถึงประโยชน์จากการตรวจเต้านมกับสตรีกลุ่มนี้จึงมีความจำเป็นและสำคัญเป็นอย่างยิ่ง

สตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนที่เคยตรวจเต้านม ส่วนใหญ่ตรวจเต้านมด้วยตนเองเป็นประจำทุกเดือน สตรีกลุ่มนี้น่าจะเป็นกลุ่มที่สนใจในสุขภาพของตนเองมากกว่ากลุ่มที่ไม่ตรวจเต้านมเลย สตรีกลุ่มที่ไม่ตรวจเต้านมด้วยตนเอง น่าจะขาดความตระหนักในการดูแลและเฝ้าระวังตนเองในความเสี่ยงต่อการเกิดโรค ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้บุคคลไม่แสวงหาความรู้ และวิธีการปฏิบัติตนเพื่อดูแลตนเองสำหรับทำทางในการตรวจเต้านมด้วยตนเองที่พบ

มากที่สุด คือท่าตรวจขณะยืนอาบน้ำ อาจเพราะเป็นช่วงเวลาที่สะดวกที่สุด เนื่องจากขณะอาบน้ำไม่ได้สวมใส่เสื้อผ้า การตรวจเต้านมด้วยตนเองต้องสังเกตความผิดปกติจากภายนอกของเต้านม และคลำเต้านมเพื่อหาความผิดปกติที่อาจเกิดขึ้น สตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนควรตรวจเต้านมหลังจากมีประจำเดือน 7 วัน เนื่องจากในช่วงเวลานั้นเต้านมจะไม่ตึงตัวมาก จึงสามารถคลำก้อนได้ชัดเจน หรือคลำก้อนที่มีขนาดเล็กได้โดยง่าย ส่วนวิธีการคลำเต้านมที่พบมากที่สุด คือการคลำแบบก้นหอย เพราะเป็นวิธีที่ทำได้ง่ายไม่ซับซ้อน อย่างไรก็ตามการคลำเต้านมด้วยวิธีนี้มีความแม่นยำไม่แตกต่างกับวิธีอื่น¹⁴

เมื่อวิเคราะห์โดยการควบคุมตัวแปร ได้แก่ ระดับการศึกษา อาชีพ ดัชนีมวลกาย การออกกำลังกาย และสถานะการเป็นโรค ในการศึกษาที่พบว่า สตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนที่ประกอบอาชีพรับราชการ หรือพนักงานของรัฐมีการตรวจเต้านมด้วยตนเองมากกว่าสตรีที่เป็นแม่บ้านสามเท่า ($OR_{adj} = 3.32, 95\%CI = 1.44-7.64$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่ผ่านมาพบว่าอาชีพมีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมการตรวจเต้านมด้วยตนเอง¹⁵⁻¹⁸ กลุ่มสตรีที่ประกอบอาชีพดังกล่าวมีการตรวจเต้านมด้วยตนเองมากกว่าอาชีพอื่น อาจเพราะกลุ่มสตรีเหล่านี้มีความรู้เกี่ยวกับความรุนแรงของมะเร็งเต้านม และเห็นประโยชน์ของการตรวจเต้านมด้วยตนเอง เนื่องจากเป็นวิธีที่สามารถใช้ในการค้นหาความผิดปกติตั้งแต่แรกเริ่มได้ สตรีกลุ่มนี้จึงมีการรับรู้ในความสามารถของตนเองและคาดหวังในผลลัพธ์ที่ได้จากการตรวจมะเร็งเต้านมด้วยตนเอง ซึ่งเป็นไปตามแนวคิดของ Bandura ที่มีความเชื่อว่า

การรับรู้ความสามารถของตนเองนั้นมีผลต่อการกระทำของบุคคล¹⁹

ในการศึกษานี้พบว่าสตรีอ้วนที่มีดัชนีมวลกายสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐานมีพฤติกรรมการตรวจเต้านมด้วยตนเองลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มสตรีที่มีดัชนีมวลกายปกติ คล้ายกับงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าการศึกษาที่สตรีมีดัชนีมวลกายสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐานมักทำให้การตรวจเต้านมด้วยตนเองลดลง^{20,21} อาจเป็นเพราะสตรีเหล่านี้มีความสนใจต่อสุขภาพของตนเองน้อยกว่าสตรีที่มีดัชนีมวลกายปกติ เนื่องจากการขาดการรับรู้เกี่ยวกับประโยชน์ของการตรวจเต้านม ความเสี่ยงของการเกิดโรคการขาดความรู้ ไม่มั่นใจในความสามารถของตนเอง และไม่เข้าใจในวิธีการตรวจเต้านมที่ถูกวิธี^{22,23} เพราะการตรวจคลำเต้านมต้องใช้แรงกดในระดับต้น และระดับลึก รวมไปถึงการคลำเบา ๆ หมุนวนไปโดยรอบเต้านมและหัวนมเป็นรูปก้นหอย แต่สตรีที่น้ำหนักเกินเกณฑ์และมีภาวะอ้วน ความหนาแน่นเนื้อเยื่อไขมันที่เต้านมมักพบมากกว่าคนที่น้ำหนักปกติ แต่ก็มีการศึกษาอื่นที่พบว่าดัชนีมวลกายมากกว่าเกณฑ์มาตรฐานไม่ได้ทำให้พฤติกรรมการตรวจเต้านมลดลงกว่าสตรีที่มีดัชนีมวลกายปกติ²⁴ และการศึกษาที่พบว่าสตรีผอมที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่าเกณฑ์มาตรฐานมีพฤติกรรมการตรวจเต้านมด้วยตนเองลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มสตรีที่มีดัชนีมวลกายปกติ ซึ่งตรงข้ามกับการศึกษาของ Fontaine KR และคณะ²¹ พบว่าสตรีที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่าเกณฑ์มาตรฐานมีพฤติกรรมการตรวจเต้านมด้วยตนเองสูงเป็น 1.25 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มสตรีที่มีดัชนีมวลกายปกติ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะกลุ่มสตรีผอมที่ให้ข้อมูลในการศึกษานี้ยังขาดความรู้ ไม่เข้าใจวิธีการ

ตรวจที่ถูกต้อง สตรีกลุ่มนี้มีเนื้อเต้านมน้อยร่วมกับผิวหนังและกล้ามเนื้อที่บาง จึงทำให้ไม่มีความมั่นใจในสมรรถนะของตนเองว่าสามารถตรวจเต้านมด้วยตนเองได้²⁵

การศึกษานี้พบว่า สตรีที่ออกกำลังกายมากมีพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเองสูงกว่าสตรีที่ออกกำลังกายปกติ (OR=2.76, $P<0.001$) และสตรีที่ออกกำลังกายน้อยมีพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเองมากกว่าสตรีที่ออกกำลังกายปกติ (OR=2.92, $P<0.001$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Hayes C และคณะ²⁶ พบว่าสตรีที่ออกกำลังกายมากมีพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเองมากกว่าสตรีที่ออกกำลังกายปกติ (OR=3.60, $P<0.006$) ส่วนสตรีที่ออกกำลังกายน้อยมีพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเองมากกว่าสตรีที่ออกกำลังกายปกติ (OR=2.10, $P<0.030$) ทั้งนี้เป็นเพราะกลุ่มสตรีที่ออกกำลังกายมากมักเป็นกลุ่มที่ใส่ใจต่อสุขภาพของตนเอง การออกกำลังกายที่สม่ำเสมอช่วยกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งเป็นระบบที่ทำหน้าที่ในการกำจัด และยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง สอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมาที่ระบุว่า การออกกำลังกายลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมได้²⁷

นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังพบว่าสตรีปกติที่มาตรวจสุขภาพประจำปีมีพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเองสูงเป็น 1.67 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการตรวจรักษาที่คลินิกเต้านม เช่นเดียวกับการศึกษาของ Al Qadire M และคณะ²⁸ พบว่าสตรีปกติมีพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเองเป็น 1.65 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่พบว่าระดับการศึกษามีผลต่อพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเอง สอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่าระดับการศึกษาไม่มีผลต่อพฤติกรรมตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีชาวมาเลเซีย²⁹ แต่ยังมีการศึกษาอื่นที่พบว่าสตรีที่มีระดับการศึกษาสูงตรวจเต้านมด้วยตนเองเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับผู้มีระดับการศึกษาน้อย³⁰ ข้อจำกัดของการศึกษานี้เป็นการซักถามข้อมูลย้อนหลังซึ่งอาจได้รับข้อมูลที่คลาดเคลื่อนไปบ้าง

สรุป

การศึกษานี้พบว่าความชุกของการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนยังอยู่ในระดับต่ำ และพบว่า อาชีพ ดัชนีมวลกาย การออกกำลังกาย และสภาวะการเป็นโรค เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจเต้านมด้วยตนเองของสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน ดังนั้น หน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรจัดให้มีการฝึกอบรมวิธีการตรวจเต้านมด้วยตนเองให้กับสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือน เพื่อส่งเสริมการตรวจเต้านมด้วยตนเองอย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากสมาคมศิษย์เก่าบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล ประจำปี พ.ศ. 2557 คณะผู้วิจัย ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่สถาบันมะเร็งทุกท่านที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล และขอขอบคุณผู้ที่เข้าร่วมในการวิจัย และให้ความร่วมมือในการตอบแบบสอบถาม

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization. NCD Management Unit. Cancer. World cancer today 2019. Available from: <https://www.who.int/cancer/en/>. Accessed Jan 1, 2019.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer J Clinicians* 2018;68:394-424.
- W. Imsamran. P.Supattagorn, I. Chiawiriyabunya, K. Namthaisong, A. Pattatang, M. Wongsena, P. Puttawibul, I. Chitapanarux, K. Suwanrungrung, S. Sangrajrang, R. Buasom. Cancer in Thailand IX, 2013-2015. Bangkok. Available from: <http://www.nci.go.th/th/index1.html>. Accessed Jan 1, 2019.
- รังษีนพดล โถทอง, วิศิษฐ์ อุวิพนธ์กำจร, ประรณาสถิตวิภาวี, ศุภชัย ปิตีกุลตั้ง. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านมในหญิงไทยที่อายุน้อยกว่า 45 ปี. เข้าถึงได้จาก: <https://gsbooks.gs.kku.ac.th/58/the34th/pdf/MMP8.pdf>. สืบค้นเมื่อวันที่ 1 มกราคม 2561.
- Miller AB. Practical Applications for Clinical Breast Examination (CBE) and Breast Self-Examination (BSE) in Screening and Early Detection of Breast Cancer. *Breast Care (Basel, Switzerland)* 2008;3:17-20.
- Ahmed A, Zahid I, Ladiwala ZFR, Sheikh R, Memon AS. Breast self-examination awareness and practices in young women in developing countries: A survey of female students in Karachi, Pakistan. *J Edu Health Pro* 2018;7:81-94.
- พัชชา ภัคจิรสกุล. ปัจจัยที่ส่งผลต่อพฤติกรรมการตรวจเต้านมด้วยตนเองของหญิงไทยในจังหวัดลำปาง. บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์. 2559. เข้าถึงได้จาก: http://ethesisarchive.library.tu.ac.th/thesis/2016/TU_2016_5717035066_4346_4498.pdf. สืบค้นเมื่อวันที่ 1 มกราคม 2561.
- K. Raja Gopal RRL MIZ, Wahida D, Mohd Said N, Syed Zakaria SZ. Knowledge, attitude and practice of breast self-examination among nurses in tertiary hospitals in malaysia. *Malaysian J Pub Health Med* 2014.;14:54-62.
- Carlin JB, Hocking J. Design of cross-sectional surveys using cluster sampling: an overview with Australian case studies. *J Pub Aus* 1999; 23:546-51.
- Mukem S, Sriplung H, McNeil E, Tangcharoensathien V. Breast cancer screening among women in Thailand: analyses of population-based household surveys. *J Med Assoc Thai* 2014;97:1106-18.
- Alwan NAS, Al-Diwan JKA, Al-Attar WM, Eliessa RA. Knowledge, attitude & practice towards breast cancer & breast self-examination in Kirkuk University, Iraq. *J Repro Pac* 2012;1:308-11.
- Gonzales A, Alzaatreh M, Mari M, A AS, Alloubani A. Beliefs and Behavior of Saudi Women in the University of Tabuk toward Breast Self-Examination Practice. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19:121-6.
- Akhtari-Zavare M, Juni MH, Ismail IZ, Said SM, Latiff LA. Barriers to breast self-examination practice among Malaysian female students: a cross sectional study. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;4:692-9.
- Murali ME, Crabtree K. Comparison of two breast self-examination palpation techniques. *J Cancer Nurs* 1992;15:276-82.
- Sideeq K, Ayoub T, Khan SMS. Breast self-examination: assessing its knowledge attitude and practice among ethnic Kashmiri females. *Int J Com Med Public Health* 2017;4:3288-92.
- Hussein DM, Alorf SH, Al-Sogaih YS, Alorf SH, Alaskar RS, Al-Mahana AM, et al. Breast cancer awareness and breast self-examination in Northern Saudi Arabia. A preliminary survey. *Saudi Med J* 2013;34:681-8.
- Yavari P, Pourhoseingholi MA. Socioeconomic factors association with knowledge and practice of breast self-examination among Iranian women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007;8:618-22.
- Minasie A HB, Abraham A. Breast Self-examination Practice among Female Health Extension Workers: A Cross Sectional Study in Wolaita Zone, Southern Ethiopia. *J Repro Syste Sex Dis* 2017;6:1-8.
- Lelliott P. Principles of Behavior Modification: A. Bandura. *Bris J of Psy* 2018;153:420-31.
- Maruthur NM, Bolen SD, Brancati FL, Clark JM. The Association of Obesity and Cervical Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity* 2009;17:375-81.
- Fontaine KR, Heo M, Allison DB. Body Weight and Cancer Screening among Women. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:463-70.

22. Hubbard RA, O'Meara ES, Henderson LM, Hill D, Braithwaite D, Haas JS, et al. Multilevel factors associated with long-term adherence to breast cancer screening in older women in the U.S. *Prev Med* 2016;89:169-77.
23. Schoofs J, Krijger K, Vandevoorde J, Devroey D. Health-related factors associated with adherence to breast cancer screening. *J Midlife Health* 2017;8:63-9.
24. Alsaif AA. Breast self-examination among Saudi female nursing students in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2004;25:1574-8.
25. Miller S, Rafanan L, Keihany S, Reyes-Ortiz CA. The relationship between body mass index and breast cancer screening utilization among older women in Latin American and Caribbean cities. *J Women Aging* 2015;27:3-16.
26. Hayes C, Al-Naggar R, Zgaga L. Knowledge of breast cancer and its association with preventive practice among Malaysian school teachers. *J Epi Com Health* 2014;68:78-89.
27. Chaveepojnkamjorn W, Pichainarong N, Thotong R, Sativipawee P, Pitikultang S. Relationship between Breast Cancer and Oral Contraceptive Use among Thai Premenopausal Women: a Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18:1429-33.
28. Al Qadire M, Alkhalaileh M, Hina H. Risk Factors for Breast Cancer among Jordanian Women: A Case-control Study. *Iraq J Pub Health* 2018;47:49-56.
29. Parsa P, Kandiah M, Parsa N. Factors associated with breast self-examination among Malaysian women teachers. *East Mediterr Health J* 2011;17:509-16.
30. Hasan TN, Shah SA, Hassan MR, Safian N, Azhar ZI, Syed Abdul Rahim SS, et al. Poor Knowledge and Practice Towards Breast Cancer among Women in Baghdad City, Iraq. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:669-72.

ยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อพยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย

ชลลดา รัตนธรราร

บทคัดย่อ พยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย เป็นอาการข้างเคียงที่สำคัญอย่างหนึ่งของการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด โดยพบว่าความชุกในการเกิดพยาธิสภาพของประสาทส่วนปลายมีมากถึงร้อยละ 68.1 ในเดือนแรก ร้อยละ 60.0 ในเดือนที่สาม และร้อยละ 30 ในเดือนที่หกของการรักษา อาการที่พบบ่อยจะเกี่ยวข้องกับการรับรู้ความรู้สึก เป็นแบบสมมาตรบริเวณมือและเท้า (Glove-Stocking typed distribution) ทำให้เกิด deep tendon reflexes ที่ลดลง ส่วนอาการของระบบสั่งการพบได้น้อย ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายที่พบได้บ่อย ได้แก่ ยาในกลุ่ม Platinum Analogs กลุ่ม Taxanes กลุ่ม Vinca Alkaloids Immunomodulatory Drugs (IMiDs) และ Proteasome Inhibitor ซึ่งมีกลไกที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อประสาทส่วนปลายแตกต่างกันในแต่ละตัวยา และยังไม่ชัดเจนมากนัก เนื่องด้วยการรักษาโรคมะเร็งที่ก้าวหน้ามากขึ้นในปัจจุบัน ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น อาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดที่ส่งผลกระทบต่อประสาทส่วนปลายซึ่งเป็นอาการข้างเคียงระยะยาว จึงมีผลกระทบที่สำคัญต่อการรักษา รวมถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:28-35)

คำสำคัญ: ยาเคมีบำบัด พยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย อาการข้างเคียง

Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy: CIPNby **Cholada Ratanatharathorn***Cytotoxic Drugs IV Admixture, Sterile Production Unit, Department of Pharmacy, Siriraj Hospital, Bangkok, 10700*

Abstract Peripheral Neuropathy is a common complication of certain chemotherapeutic agents. The prevalences of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) accounted for 68.1%, 60.0%, and 30%, in months 1, 3, and 6 after treatment course, consecutively. Common reported symptoms of CIPN involve the sensory system and are likely to occur symmetrically, typically spreading in a glove-stocking pattern. This can result in diminished deep-tendon reflexes. In contrast, motor-system symptoms are rare. The most common anti-cancer agents often associated with peripheral neuropathy are platinum analogs, taxanes, vinca alkaloids, immunomodulatory drugs (IMiDs) and proteasome inhibitors. The pathophysiological mechanisms of each agent are distinct but poorly understood. Due to current advances in cancer care, a huge increase in the number of cancer survivors is expected. There is a need for caution about the potential long-term adverse effects of cancer therapy, such as CIPN, which can have significant impacts on patients' quality of life. (*Thai Cancer J 2019;39:28-35*)

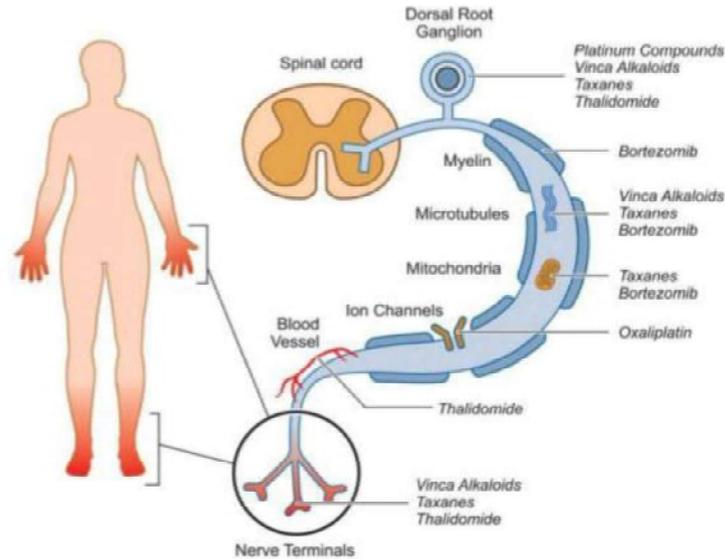
Keywords: chemotherapy, peripheral neuropathy, adverse effect

บทนำ

การรักษาโรคมะเร็งที่ก้าวหน้าในปัจจุบันส่งผลให้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามีชีวิตที่ยาวนานขึ้น รวมถึงมีโอกาสได้รับอาการข้างเคียงระยะยาวจากการรักษา ซึ่งมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย หนึ่งในอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดที่ส่งผลต่อผู้ป่วยในระยะยาว ได้แก่ พยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย หรือ chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)¹ จาก meta-analysis ที่รวบรวมผู้ป่วยกว่า 4000 ราย พบว่าความชุกในการเกิด CIPN มีมากถึงร้อยละ 68.1 ในเดือนแรก ร้อยละ 60.0 ในเดือนที่สาม และร้อยละ 30 ในเดือนที่หกของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด²

ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิด CIPN ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ยาในกลุ่ม Platinum Analogs กลุ่ม Taxanes กลุ่ม Vinca Alkaloids Immunomodulatory Drugs

(IMiDs) และ Proteasome Inhibitor ส่วน Etoposide และ Cytarabine สามารถทำให้เกิด CIPN ได้น้อย โดยอาการที่พบจะเกี่ยวข้องกับการรับรู้ความรู้สึก (sensory symptoms) เช่น ปวด หรือขาแบบสมมาตร (symmetrical) มักจะเกิดบริเวณมือและเท้า (Glove-Stocking typed distribution) ทำให้เกิด deep tendon reflexes ที่ลดลง³ (รูปที่ 1) และมียาบางตัว เช่น ยาในกลุ่ม Vinca Alkaloids ที่สามารถส่งผลในระบบการสั่งการ (motor symptom) ทำให้เกิดอาการอ่อนแรงได้ ความรุนแรงในการเกิด CIPN มักจะขึ้นกับขนาดยา และอาการจะเป็นมากขึ้นขณะได้รับยาหรือหลังได้รับการรักษาด้วยยานั้น ๆ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมาก เช่น ปวดมาก การรับรู้ความรู้สึกผิดปกติ อ่อนแรง ที่นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในการใช้ชีวิตประจำวัน อาจทำให้ต้องลดขนาดยาที่ใช้รักษาลง เปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัด หรืออาจนำไปสู่การหยุด



รูปที่ 1 แสดง Glove-Stocking typed distribution และส่วนต่าง ๆ ของระบบประสาทส่วนปลายที่เกิดพยาธิสภาพจากยาเคมีบำบัดชนิดต่าง ๆ³

การรักษา^{1,4}

ยาเคมีบำบัดแต่ละชนิด มีกลไกที่ส่งผลต่อส่วนต่าง ๆ ของระบบประสาทแตกต่างกัน ส่วนใหญ่แล้วมียาเคมีบำบัดเป็นส่วนน้อยที่สามารถผ่านเข้า blood-brain barrier (BBB) ได้ แต่สำหรับ blood-nerve barrier (BNB) นั้น ยาเคมีบำบัดสามารถผ่านเข้าไปได้อย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะที่ส่วนปลายคือ dorsal root ganglia (DRG) และ peripheral axons⁵ รวมถึงสามารถมีผลต่อ microtubule ซึ่งสำคัญในการขนส่งพลังงานและสารสื่อประสาทต่าง ๆ³

กลุ่มยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อพยาธิสภาพประสาทส่วนปลาย

Platinum Analogs

Platinum Analogs ประกอบด้วย Cisplatin, Carboplatin และ Oxaliplatin ออกฤทธิ์โดยการทำให้

เกิด DNA intrastrand crosslinking นำไปสู่การยับยั้งกระบวนการสร้าง DNA และทำให้เกิดเซลล์ตายจากกระบวนการ apoptosis กลไกที่ทำให้เกิด CIPN หลัก ๆ มาจากตัวยาในกลุ่ม Platinums จะไปสะสมที่ DRG และทำให้เซลล์ประสาทรับความรู้สึกถูกทำลายไป (ตารางที่ 1)

Cisplatin ทำให้เกิดอาการของ CIPN ได้เหมือนยาชนิดอื่น ๆ คือ ปวด ชา จนนำไปสู่การรับความรู้สึกได้น้อยลง โครงสร้างหลักของ Reactive Platinum จะสามารถคงอยู่ในระบบไหลเวียนเลือดได้นานหลายปี หลังจากหยุดให้ยา Cisplatin ไป โดยพบว่าระดับความเข้มข้นของ Platinum ในเลือดที่คงอยู่เป็นระยะเวลาอันยาวนานมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการเกิด CIPN³

Oxaliplatin มีกลไกที่ต่างกับยาเคมีบำบัดอื่น ๆ ในการทำให้เกิดพยาธิสภาพ คือ จะไปมีผลโดยตรงต่อ

ตารางที่ 1 การเกิดพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายในกลุ่มยา Platinum Analogs⁴

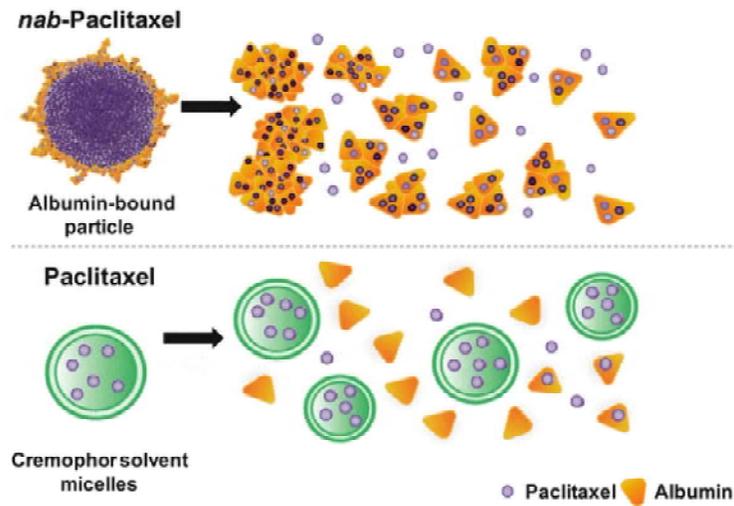
| ชื่อยา | อุบัติการณ์ (ร้อยละ) | ขนาดยาสะสมที่ทำให้เกิด อาการ | การฟื้นตัวจากอาการของโรค |
|----------------------------|-------------------------|---|--|
| Cisplatin | 49-100 ⁹ | 300 mg/m ² | ฟื้นตัวได้บางส่วน (หลังจากหยุดยาแล้วอาจยังมีอาการมากขึ้นได้) |
| Carboplatin | 13-42 ¹⁰ | 800-1600 mg/m ² | เหมือน Cisplatin |
| Oxaliplatin (เฉียบพลัน) | 85-95 ¹¹ | เกิดได้ทุกขนาดยา (ถูกกระตุ้นได้ด้วยความเย็น) | ภายใน 1 สัปดาห์ |
| Oxaliplatin (เรื้อรัง) | 16-21 | 700 mg/m ² | ประมาณ 3 เดือน หรือไม่ฟื้นตัว |

voltage-gated sodium (Na⁺) ion channel ทำให้เกิดการ ทำงานที่เปลี่ยนแปลงไป และระบบประสาทส่วนปลายมีความไวต่อการรับความรู้สึกมากขึ้น อาการที่พบได้บ่อยคือ ส่วนปลายแขน ขา และปาก เกิดอาการชา โดยถูกกระตุ้นได้ด้วยความเย็น หรืออาจทำให้เกิดการปวดที่ขากรรไกรได้ นอกจากนี้ Oxaliplatin ยังสามารถทำให้เกิดอาการของระบบสั่งการ เช่น กล้ามเนื้อกระตุก หรือหดเกร็ง³ เมื่อมีการสะสมของขนาดยา มากขึ้นอาจพบอาการชาที่มากจนไม่สามารถใช้งานอวัยวะนั้นได้ถึงร้อยละ 20-50 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา⁶ มีการศึกษาพบว่า การให้ยา Oxaliplatin ที่นานขึ้นเป็น 6 ชั่วโมง เทียบกับการให้ยาแบบมาตรฐาน 2 ชั่วโมง สามารถลดความรุนแรงของ CIPN ได้ (ร้อยละ 6.2 เทียบกับร้อยละ 18.7)⁷ หรือการศึกษา "stop-and-go" ที่ลดระยะเวลาการให้ยา Oxaliplatin เหลือเพียง 3 เดือน และมีช่วงปลอดยาก่อนจะกลับมาให้อีกครั้ง พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด CIPN ที่รุนแรงได้เช่นกัน (ร้อยละ 3 เทียบกับร้อยละ 25)⁸

Taxanes

ยาในกลุ่ม Taxanes ได้แก่ Paclitaxel และ Docetaxel ออกฤทธิ์โดยการจับกับ tubulin ใน microtubule ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ mitotic spindle ทำให้เกิด stable tubulin ยับยั้งขบวนการ depolymerization ทำให้เซลล์เกิดการ apoptosis ซึ่งการออกฤทธิ์ต่อ microtubule นี้ เป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดการขัดขวางการสื่อสารของระบบประสาท จึงทำให้เกิดพยาธิสภาพได้ และในกรณีรุนแรงสามารถมีผลต่อระบบสั่งการได้ด้วยเช่นกัน อาจทำให้การใช้งานอวัยวะทำได้ลำบาก เช่น การหยิบจับของ หรือการเดิน ซึ่งพบได้น้อย³

Paclitaxel สามารถเกิด CIPN ได้ตั้งแต่การให้ยาครั้งแรก โดยมีอุบัติการณ์การเกิดอยู่ที่ร้อยละ 59-78 ขนาดยาสะสมที่ทำให้เริ่มมีอาการ ตั้งแต่ 300 mg/m² โดยพบว่าลักษณะการบริหารยาที่หลากหลายของ Paclitaxel นั้นมีผลต่อการเกิด CIPN โดยระยะเวลาให้ยา Paclitaxel แบบ 3 ชั่วโมง จะเพิ่มอุบัติการณ์การเกิด CIPN มากกว่าการให้ยานาน 24 ชั่วโมง¹²



รูปที่ 2 แสดงความแตกต่างของตัวยา Paclitaxel กับ nab-Paclitaxel¹⁸

ในขณะที่การให้ยาแบบ 1 ชั่วโมงกับ 3 ชั่วโมง ไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากมีการศึกษาจำนวนมากที่มีผลแตกต่างกัน^{4,13,14} และมีบางรายงานตั้งข้อสงสัยเกี่ยวกับ Cremophor EL (polyoxyethylated castor oil) ซึ่งเป็นตัวทำละลายหลักของสารละลาย Paclitaxel ทำให้เกิด CIPN แต่จากหลักฐานทางงานวิจัยพบว่า Cremophor EL เป็นโมเลกุลขนาดใหญ่ (รูปที่ 2) สามารถดูดซึมผ่านเนื้อเยื่อได้น้อย รวมถึงมีค่าการกระจายตัว (volume of distribution: Vd) ที่ต่ำทั้งในมนุษย์และสัตว์ทดลอง แม้ว่าจะมีการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า Cremophor EL มีผลทำให้ dorsal root ganglion และ neurons ที่สังเคราะห์ขึ้นเกิดพยาธิสภาพก็ตาม¹⁵ อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าตัวยา Paclitaxel เองก็ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพ และยานิดอื่นในกลุ่ม Taxanes ที่ปราศจาก Cremophor EL ก็มีผลทำให้เกิด CIPN ได้ไม่ต่างจาก Paclitaxel เช่นกัน^{16,17} ดังนั้นสาเหตุของการเกิด CIPN จึงไม่น่าเกิดจาก Cremophor EL

Nab-Paclitaxel ไม่มีหลักฐานของขนาดยาที่

ทำให้เกิด CIPN ชัดเจน พบอุบัติการณ์ร้อยละ 73 (ร้อยละ 10-15 มีอาการรุนแรง) แต่เดิมตัวยา Nab-Paclitaxel ถูกพัฒนามาเพื่อลดข้อจำกัดในการละลายน้ำ และลดอุบัติการณ์เกิดภาวะภูมิไวเกินต่อยาของ Paclitaxel ซึ่งคาดการณ์ว่าจะมีอุบัติการณ์ของ CIPN ที่น้อยกว่าด้วยเช่นกัน แต่จากการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ Nab-Paclitaxel กับ Paclitaxel ในการรักษา มะเร็งเต้านมพบว่า Nab-Paclitaxel มีการเกิด CIPN มากกว่า โดยพบ grade 3 CIPN ร้อยละ 10 และพบร้อยละ 2 ใน Paclitaxel ($P < 0.001$)¹⁷

Docetaxel พบการเกิด CIPN ได้น้อยกว่าตัวยาอื่นในกลุ่ม โดยสามารถพบได้ร้อยละ 6-59 (ร้อยละ 5-14 มีอาการรุนแรง) ขนาดยาสะสมที่ทำให้เริ่มมีอาการคือ 75-100 mg/m² ซึ่งพบว่าสามารถฟื้นตัวและหายได้ถึงร้อยละ 95¹⁶ ซึ่งอาการของการเกิดพยาธิสภาพของทั้ง Taxanes และ Platinum analogs จะเหมือนกันคือ มีอาการชาแบบสมมาตร มักเกิดบริเวณมือและเท้า (Stocking-Glove paresthesia)

และจะพบอุบัติการณ์ของ CIPN มากยิ่งขึ้นเมื่อมีการใช้ยาของกลุ่มนี้อีกในการรักษา⁴

Vinca Alkaloids

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Vincristine, Vinblastine และ Vinorelbine ออกฤทธิ์โดยการจับกับ tubulin ใน microtubule ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ mitotic spindle กระตุ้นให้เกิด depolymerization ก่อนเวลาที่เหมาะสมนำไปสู่การเกิด apoptosis เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม Taxanes ตัวยาในกลุ่ม Vinca Alkaloids ก็ส่งผลกระทบต่อ microtubule จึงรบกวนการทำงานของเซลล์ของระบบประสาท และเกิดเป็น CIPN

Vincristine พบอุบัติการณ์การเกิด CIPN มากที่สุดช่วง 2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับยา¹⁹ พบร้อยละ 35-45 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา²⁰ โดยมีขนาดยาสะสมที่ 6-8 มิลลิกรัม และเมื่อมีขนาดยาสะสม 15-20 มิลลิกรัม จะพบอุบัติการณ์และความรุนแรงของ CIPN ที่มากขึ้น จนอาจมีอาการรุนแรงได้ที่ขนาดยาสะสมมากกว่า 30 มิลลิกรัม¹⁶ อาการที่แสดงถึงการเกิดพยาธิสภาพ ได้แก่ อาการทางระบบรับรู้สัมผัส การชาบริเวณปลายนิ้วมือและนิ้วเท้า กล้ามเนื้อบิบบเกร็ง ส่วนอาการทางระบบสั่งการ เช่น การอ่อนแรง หรือรุนแรงถึงอัมพาต สามารถพบได้น้อย เนื่องจากมักมีการหยุดใช้ยาไปก่อนที่จะแสดงอาการเหล่านี้ ซึ่งอาการต่าง ๆ ของ CIPN สามารถฟื้นตัวได้หลังจากหยุดยาไปประมาณ 1-3 เดือน¹⁹ การใช้ยา Vincristine ร่วมกับยาต้านเชื้อราในกลุ่ม Azoles อาจทำให้มีโอกาสเกิด CIPN มากขึ้นจากการที่ยาต้านเชื้อราในกลุ่มนี้ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโตโครม P450 ชนิด 3A (CYP3A4) ทำให้ระดับยา Vincristine ในเลือดสูงขึ้น จึงควร

หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ร่วมกัน²¹

Vinblastine และ Vinorelbine สามารถเกิด CIPN ได้และมีอาการเหมือนกับ Vincristine แต่พบอุบัติการณ์น้อยกว่า⁴

Immunomodulatory Drugs (IMiDs)

IMiDs เป็น Thalidomide analogs ได้แก่ Thalidomide, Lenalidomide และ Pomalidomide ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง tumor necrosis factor alpha (TNF- α), vascular endothelial growth factors (VEGF) และ interleukin-6 (IL-6) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง และมีบทบาทเกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน

กลไกของยาในกลุ่ม IMiDs ที่ทำให้เกิดอาการ CIPN คือ การยับยั้งการสร้างหลอดเลือด ส่งผลให้การไหลเวียนเลือดบริเวณส่วนปลายลดลง และเส้นเลือดบริเวณส่วนปลายถูกทำลาย อาการที่เกิดขึ้นเกี่ยวข้องกับระบบรับรู้สัมผัสเป็นส่วนใหญ่ ทั้งใยประสาทเล็กและใหญ่ รวมถึงสามารถเกิดอาการทางระบบสั่งการได้ เช่น กล้ามเนื้อบิบบเกร็งหรืออ่อนแรง³ อาการข้างเคียงที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพประสาทส่วนปลายของ Thalidomide เป็นอาการข้างเคียงที่สำคัญ มักมีอาการรุนแรงและอาจจะเป็นถาวร อุบัติการณ์การเกิดประมาณร้อยละ 30 พบความเสี่ยงมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยามากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ยังไม่ทราบขนาดยาสะสมที่ทำให้เกิดอาการได้ชัดเจน⁴ ส่วน Lenalidomide และ Pomalidomide นั้นพบการเกิดอาการข้างเคียงนี้น้อยกว่า²²

Proteasome Inhibitor

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Bortezomib และ Carfil-

zomib ออกฤทธิ์โดยการทำให้เกิด peptide degradation โดยการยับยั้ง nuclear factor kappa B (NF-KB)

Bortezomib การเกิด CIPN มาจากตัวยาไปจับที่เอนโดพลาสมิก เรติคูลัม และไมโทคอนเดรีย รวมถึง Schwann cells ทำให้การส่งกระแสประสาทผิดปกติ รวมถึงตัวยายังสามารถกระตุ้นให้เกิดการทำลายปลอกประสาท (myelin sheath) ได้อีกด้วย โดยอาการที่เกิดขึ้นจะเกี่ยวข้องกับใยประสาทเส้นเล็ก เช่น อาการเจ็บแปลบ (sharp pain) หรือเจ็บแสบร้อน (burning pain)³ ขนาดของยาสะสมที่เริ่มเกิด CIPN คือ 16-26 mg/m² มีอุบัติการณ์การเกิดอาการประมาณร้อยละ 37 (อาการรุนแรงร้อยละ 14) และอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นเมื่อขนาดยาสะสมเพิ่มขึ้นจนถึง 40-45 mg/m² เป็นเพศานที่จะไม่พบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นอีก ผู้ป่วยที่เกิดอาการ CIPN จากตัวยา Bortezomib พบว่าร้อยละ 60-85 สามารถฟื้นตัวได้หลังจากหยุดยาไป 2-3 เดือน²³ ในขณะที่มีการศึกษาพบผู้ป่วยที่มีอาการของ CIPN หลงเหลืออยู่ในระยะยาวถึงร้อยละ 25²⁴ ในขณะที่ Carfilzomib พบอุบัติการณ์การเกิด CIPN น้อยกว่า โดยพบประมาณร้อยละ 9 (อาการรุนแรงร้อยละ 2)²⁵

ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อระยะเวลาที่เกิด CIPN หรือ มีความรุนแรงของอาการมากขึ้น อาจมาจากการใช้ยาหลายชนิดที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนปลายร่วมกัน การมีระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ ผู้มีประวัติเบาหวานในครอบครัว ระดับ serum creatinine อายุของผู้ป่วย ลักษณะเฉพาะของมะเร็ง (tumor characteristic) หรือความสามารถของผู้ป่วยในการดูแลตนเอง (performance status)²⁶

สรุป

CIPN มีความสำคัญต่อการรักษาโรคมะเร็งอย่างมีนัยสำคัญ จากการที่มีผู้รอดชีวิตจากโรคมะเร็งมากขึ้นทั่วโลก แต่จำนวนของผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิด CIPN นั้นค่อนข้างน้อยกว่าความเป็นจริง ในการรักษาจึงต้องมีการใช้เครื่องมือที่เหมาะสมร่วมกัน มีการรายงานอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นและผลกระทบต่อผู้ป่วยในระยะยาว รวมถึงการมีความเข้าใจและตระหนักถึงกลไกของตัวยาที่ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพมากขึ้น เพื่อการพัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยได้อย่างดียิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000Res* 2016;5:1466.
2. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Redox Biol* 2014;2:289-95.
3. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013;63:419-37.
4. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, Management, and Evaluation of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Semin Oncol* 2006;33:15-49.
5. Wang XM, Lehy TJ, Brell JM, Dorsey SG. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine* 2012;59:3-9.
6. Wilson RH, Lehy T, Thomas RR, Quinn MG, Floeter MK, Grem JL. Acute Oxaliplatin-Induced Peripheral Nerve Hyperexcitability. *J Clin Oncol* 2002;20:1767-74.
7. Petrioli R, Pascucci A, Francini E, Marsili S, Sciandivasci A, Tassi R, et al. Neurotoxicity of FOLFOX-4 as adjuvant treatment for patients with

- colon and gastric cancer: a randomized study of two different schedules of oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;61:105-11.
8. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011;12:642-53.
 9. Cersosimo RJ. Cisplatin neurotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1989;16:195-211.
 10. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2013;21:3194-200.
 11. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: Neurotoxicity. *Semin Oncol* 2003;30:5-13.
 12. Smith RE, Brown AM, Mamounas EP, Anderson SJ, Lembersky BC, Atkins JH, et al. Randomized Trial of 3-Hour Versus 24-Hour Infusion of High-Dose Paclitaxel in Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J Clin Oncol* 1999;17:3403-11.
 13. Mielke S, Mross K, Gerds TA, Schmidt A, Wäsch R, Berger DP, et al. Comparative neurotoxicity of weekly non-break paclitaxel infusions over 1 versus 3 h. *Anticancer Drugs* 2003;14:785-92.
 14. Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, et al. Weekly Paclitaxel Improves Pathologic Complete Remission in Operable Breast Cancer When Compared With Paclitaxel Once Every 3 Weeks. *J Clin Oncol* 2005;23:5983-92.
 15. Sparreboom A, van Zuylen L, Brouwer E, Loos WJ, de Bruijn P, Gelderblom H, et al. Cremophor EL-mediated alteration of paclitaxel distribution in human blood: Clinical pharmacokinetic implications. *Cancer Res* 1999;59:1454-7.
 16. New PZ, Jackson CE, Rinaldi D, Burris H, Barohn RJ. Peripheral neuropathy secondary to docetaxel (Taxotere). *Neurology* 1996;46:108-11.
 17. Vishnu P, Roy V. Safety and Efficacy of nab-Paclitaxel in the Treatment of Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2011;5:53-65.
 18. Desai N. Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel (Abraxane®). *Albumin in Medicine*. Singapore: Springer; 2016. p.101-19.
 19. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002;249:9-17.
 20. Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg D, et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* 2005;64:1076-7.
 21. Moriyama B, Henning SA, Leung J, Falade-Nwulia O, Jarosinski P, Penzak SR, et al. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses* 2011;55: 290-7.
 22. Briani C, Torre CD, Campagnolo M, Lucchetta M, Berno T, Candiotti L, et al. Lenalidomide in patients with chemotherapy-induced polyneuropathy and relapsed or refractory multiple myeloma: results from a single-centre prospective study. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18:19-24.
 23. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, Characteristics, and Reversibility of Peripheral Neuropathy During Treatment of Advanced Multiple Myeloma With Bortezomib. *J Clin Oncol* 2006;24:3113-20.
 24. Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, Facon T, Kropff M, Ludwig H, et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol* 2010;11:1086-95.
 25. Vij R, Wang L, Orłowski RZ, Stewart AK, Jagannath S, Lonial S, et al. Carfilzomib (CFZ), a Novel Proteasome Inhibitor for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, Is Associated with Minimal Peripheral Neuropathic Effects. *Blood* 2009;114:430.
 26. Mollman JE, Glover DJ, Hogan WM, Furman RE. Cisplatin neuropathy. Risk factors, prognosis, and protection by WR-2721. *Cancer* 1988;61:2192-5.

คำแนะนำการส่งต้นฉบับ

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการหรือ เรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็งเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารนี้ โดยบทความที่ตีพิมพ์จะได้รับการกลั่นกรองจากผู้ทรงคุณวุฒิที่มีความเชี่ยวชาญในสาขานั้น ๆ สำหรับบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือว่าเป็นลิขสิทธิ์ของวารสารโรคมะเร็ง และเป็นผลงานวิชาการหรือวิจัยของคุณผู้เขียน ไม่ใช่ความคิดเห็นของบรรณาธิการหรือผู้จัดทำ ขอให้ผู้นิพนธ์ส่งต้นฉบับที่จัดเตรียมถูกต้องตามคำแนะนำในเอกสารนี้มายังบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็งทาง E-mail: thaicancerj@gmail.com

ประเภทของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

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

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยเรื่องย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทฟื้นฟูวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้รวบรวมสิ่งตรวจพบใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วยเรื่องย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

การเตรียมต้นฉบับ

- บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์ กรณีส่งทางไปรษณีย์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ที่ได้
- บทความที่พิมพ์ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยควรหลีกเลี่ยงคำภาษาอังกฤษ ยกเว้นในกรณีจำเป็นเท่านั้น พยายามไม่ใช้คำย่อ นอกจากคำที่ยอมรับกันโดยทั่วไป
- การย่อเรื่อง ให้ย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษไม่ว่าเนื้อเรื่องจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ
- ชื่อเรื่องและชื่อผู้เขียน ต้องมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมด้วยสถาบันที่ทำงาน (ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ) และระบุผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ (corresponding author)
- ต้นฉบับต้องพิมพ์อย่างชัดเจนมีระยะห่างระหว่างบรรทัด 1 ช่อง พิมพ์หน้าเดียวในกระดาษ A4 โดยใช้อักษรชนิด Angsana New ขนาด 16 เว้นระยะห่างจากขอบทุกด้าน 1 นิ้วโดยตลอดและใส่เลขหน้าทางมุมขวาบน
- ภาพประกอบ ถ้าเป็นภาพใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสการ์ด ผิวหน้าเรียบเป็นมัน หรือพิมพ์จากคอมพิวเตอร์โดยใช้เครื่องพิมพ์เลเซอร์ ใหญ่กว่าขนาดที่จะตีพิมพ์เพื่อให้ได้ภาพชัดเจน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น
- ตาราง พิมพ์แยกต่างหากโดยมีหัวข้อ (title) และเชิงอรรถ (foot note) พร้อมทั้งอธิบายตัวย่อในตาราง

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ให้กำกับการอ้างอิงด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงจะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การเขียนเอกสารอ้างอิง

8.1 จากวารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยชื่อผู้แต่ง (ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคนแต่ถ้ามี 7 คนขึ้นไปให้ใส่เพียง 6 ชื่อแรก แล้วเติม et al.) ชื่อเต็มของบทความ ชื่อย่อวารสาร (ใช้ตาม Index Medicus) ปีที่พิมพ์; ปีที่หน้าแรก-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. สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, พงษ์กิตติฐิคุฎกร, 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 ประธานที่เป็นผู้นิพนธ์ 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 หนังสือ proceeding ของการประชุม ตัวอย่างเช่น Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

8.2.5 เอกสารหรือแหล่งข้อมูลอื่น
เรื่องจากวิทยานิพนธ์ ตัวอย่างเช่น สุภาณี เมืองคำ. ภาวะโภชนาการและการบริโภคอาหารของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาเคมีบำบัด (วิทยานิพนธ์ปริญญาโท). มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2551.

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

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

รังษีนพดล โถทอง, วิศิษฎ์ ฉวีพจน์กำจร, ปราวณา สถิติวิภาวี, ศุภชัย ปิติกุลตั้ง. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านมในหญิงไทยที่อายุน้อยกว่า 45 ปี. เข้าถึงได้จาก: <https://gsbooks.gs.kku.ac.th/58/the34th/pdf/MMP8.pdf>. สืบค้นเมื่อวันที่ 1 มกราคม 2561.