

วารสารโรคมะเร็ง

THAI CANCER JOURNAL



ปีที่ 38 ฉบับที่ 1
มกราคม-มีนาคม 2561

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด
- การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ด
- CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

- บทบาทพยาบาลในการจัดการภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ

Vol. 38 No. 1
January-March 2018

ISSN 0125-2038



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการ

ธีรวุฒิ คุณะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

จรัญญา งามขำ

ศุภีพร แสงกระจ่าง

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

อารีย์ ประสิทธิพยงค์

คณะบรรณาธิการ

กิตติศักดิ์ เทพสุวรรณ

กวิญ ลีละวัฒน์

दनัย ทิวาเวช

ถวิล กลิ่นวิมล

ธนเดช สินธุเสก

ธนู ลอบันดิศ

ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

ประติรพ ปุณโณทก

ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

วิสิทธิ์ สุภครพงษ์กุล

วีรวุฒิ อิมสำราญ

วิจิต อาภรณ์วิรัตน์

วุฒิ สุเมธโชติเมธา

วสันต์ ลีนะสมิต

สมเกียรติ ลลิตวงศา

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

สมชาย ณะสิทธิชัย

สุดสวาท เลานวินิจ

สุพล มโนรมณ์

สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

อนันต์ กรลักษ์ณ์

อาคม ชัยวีระวัฒน์

อรรช เอี่ยมอารีรัตน์

อรรถสิทธิ์ ศรีสุปัติ

พิมพ์ที่ บริษัท โฆสิตการพิมพ์ จำกัด

373 ถ.เจริญสินทวงศ์ 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

Jarunya Ngamkham

Suleeporn Sangrajang

Sunanta Chariyalertsak

Aree Prasitthipayong

Editorial Board

Kitisak Thepsuwan

Kawin Leelawat

Danai Tiwawech

Tawin Klinvimol

Tanadej Sinthusake

Dhanoo Lawbundis

Prasert Lertsanguansinchai

Pratirop Poonotoke

Punyarat Lapvongwatana

Petcharin Srivatanakul

Vajarabhongsa Bhuddisawasdi

Wisit Supakrapongkul

Weerawut Imsamran

Vichit Arpornwirat

Wutthi Sumetchotimaytha

Vasant Linasmita

Somkiat Lalitwongsa

Somjin Chindavijak

Somchai Thanasitthichai

Sudsawat Laohavinij

Suphon Manoromana

Suwat Chariyalertsak

Anant Karalak

Arkom Chaiwerawattana

Orachorn Aimarreeerat

Attasit Srisubat

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>

กำหนดการตีพิมพ์

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

การส่งต้นฉบับ

บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทร. 0-2202-6800 ต่อ 2205
โทรสาร 0-2644-9097
E - mail : thaicancerj@gmail.com



สารบัญ Content

ปีที่ 38 ฉบับที่ 1

มกราคม-มีนาคม 2561

หน้า

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- ภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง
ก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด 1

จินนี่ เตโชนิมิต, ณัฐธิดา อารีเปี่ยม, ทิพวรรณ ศิริเกียรติทอง, บุษบา ตระการสง่า

- การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ด 11

ชัชวาลย์ วชิรเมธารัตน์, เกียรติกร โกวิททางกุล, สุภัทธรา ชุมดินพิทักษ์,
ฉันทิชย์ พูลลาภ, จิตเกษม เวชกามา, ยุทธพงษ์ ชำนาญเอื้อ, ภาสกร โสภารัตน์,
อรทัย สิบเมืองซ้าย, นิพัทธ์ เนตรธวัชกุล, วิธู กาบทวี, ศุภสิพร แสงกระจ่าง

- CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง 19

วิชุดา ไตรรัตน์อภิชาติ, วิจิตร เรืองเลิศบุญ

บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

- บทบาทพยาบาลในการจัดการภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัด
ทางหลอดเลือดดำ 29

สุจิรา พุ่มเฟื่อง

- คำแนะนำการส่งต้นฉบับ 42

ภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรงก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

จินนี่ เตโชนิมิต¹

ณัฐรุตา อารีเปี่ยม¹

ทิพวรรณ ศิริเกียรติทอง²

บุษบา ตระการสง่า³

บทคัดย่อ ปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ของประชากรทั่วโลกและประเทศไทย โดยเฉพาะมะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่งในผู้ป่วยมะเร็ง ได้แก่ ภาวะทุพโภชนาการ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์การรักษาและทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลง นอกจากนี้ ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ภาวะทุพโภชนาการที่เกิดขึ้นอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด และอาจทำให้ต้องปรับลดขนาดยาหรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ทางคลินิกในระยะยาวได้ การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบภาคตัดขวาง มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินภาวะโภชนาการของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด รวมถึงศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะทุพโภชนาการที่เกิดขึ้น โดยการประเมินภาวะโภชนาการด้วยแบบประเมิน Subjective Global Assessment (SGA) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 50 ราย และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงอีก 46 ราย ที่มีแผนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 ระหว่างเดือนมกราคมถึงกันยายน ปี พ.ศ. 2560 ณ ศูนย์ให้ยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมีภาวะทุพโภชนาการมากกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (ร้อยละ 34.8 และร้อยละ 6.0 ตามลำดับ; $P<0.001$) การศึกษานี้ยังพบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นโรคในระยะแพร่กระจาย การมีโรคร่วมอื่นนอกเหนือจากโรคมะเร็ง และภาวะโลหิตจาง เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะทุพโภชนาการก่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้สามารถนำไปใช้เพื่อวางแผนการดูแลด้านโภชนาการที่เหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็งที่มีแผนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:1-10)

คำสำคัญ: ภาวะโภชนาการ มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง เคมีบำบัด

¹ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ ²ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ³กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

Nutritional Status in Breast Cancer and Colorectal Cancer Patients before Undergoing Chemotherapy

by Jinny Techonimit¹, Nutthada Areepium¹, Tippawan Siritientong²,
Bussaba Trakarnsanga³

¹Department of Pharmacy Practice, ²Department of Food and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, ³Pharmacy Department, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok

Abstract Currently, cancers are the leading cause of morbidity and mortality worldwide; this is also true for Thailand, especially breast and colorectal cancers. One of the essential problems for cancer patients is malnutrition, which has negative impacts on treatment outcomes and impairs quality of life. Furthermore, among cancer patients treated with chemotherapy, malnutrition may increase the risk of chemotherapy-induced toxicities and result in chemotherapy dose reductions and delays, which can compromise long-term clinical outcomes. This cross-sectional study aimed to assess the nutritional status of breast-cancer and colorectal-cancer patients before undergoing chemotherapy and identify the factors associated with malnutrition. Nutritional status was assessed using the Subjective Global Assessment (SGA) among 50 breast-cancer and 46 colorectal-cancer patients, for whom the first cycle of chemotherapy was scheduled in January-September 2017 at the Outpatient Chemotherapy Center, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok. The prevalence of malnutrition was found to be significantly higher among colorectal-cancer patients than breast-cancer patients, at 34.8% and 6.0%, respectively ($P<0.001$). The study also showed that older age, metastatic cancer, the presence of comorbidity and anemia, were associated with malnutrition. The study findings can help plan appropriate nutritional care for cancer patients before chemotherapy. (*Thai Cancer J* 2018;38:1-10)

Keywords: nutritional status, breast cancer, colorectal cancer, chemotherapy

บทนำ

ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) เป็นปัญหาสำคัญที่พบบ่อยในโรงพยาบาลโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยมะเร็ง ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งมักมีการบริโภคอาหารลดลงจากผลของตัวโรคและผลข้างเคียงจากการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งการฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งล้วนแล้วแต่มีผลข้างเคียงที่กระทบต่อภาวะโภชนาการของผู้ป่วย เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร การรับรสและกลิ่น เกิดแผลเยื่อช่องปาก และทางเดินอาหาร เป็นต้น นอกจากนี้ในผู้ป่วยมะเร็งยังพบความผิดปกติของระบบเผาผลาญ (metabolism) พลังงานและสารอาหารต่าง ๆ ซึ่งเป็นผลจากการเพิ่มขึ้น

ของสาร cytokines ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบที่สร้างจากเซลล์มะเร็งและจากการตอบสนองของร่างกายต่อเซลล์มะเร็ง เช่น interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) และ interferon-gamma (IFN- γ) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีการใช้พลังงานร่างกายในขณะพัก (resting energy expenditure; REE) เพิ่มขึ้น และมีการสลายของโปรตีน ไขมันและคาร์โบไฮเดรตในร่างกายที่เพิ่มขึ้นด้วย^{1,2} จากการบริโภคอาหารที่ลดลงและความผิดปกติของระบบเผาผลาญดังกล่าว ส่งผลให้ผู้ป่วยมะเร็งมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะทุพโภชนาการ การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การเป็นโรคมะเร็งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะทุพโภชนาการของผู้ป่วยในโรงพยาบาล

ประมาณ 3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็ง^{3,4} และภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งยังส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์การรักษาในด้านต่าง ๆ เช่น ลดการตอบสนองต่อการรักษาและระยะเวลารอดชีวิต เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา และทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลง¹ ซึ่งในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ภาวะทุพโภชนาการที่เกิดขึ้นอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อแผนการรักษาของผู้ป่วยได้ เช่น ทำให้ต้องปรับลดขนาดยาเคมีบำบัดลงหรือเลื่อนระยะเวลาการให้ยาออกไป รวมถึงอาจต้องปรับเปลี่ยนการรักษาหากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้

การศึกษาความชุกของภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งพบความชุกประมาณร้อยละ 30-70⁵⁻¹⁰ ขึ้นอยู่กับลักษณะของผู้ป่วยที่ศึกษาและเกณฑ์ที่ใช้ประเมินภาวะโภชนาการ เมื่อแบ่งตามชนิดของโรคมะเร็งพบว่ามะเร็งตับอ่อน มะเร็งศีรษะและคอ และมะเร็งระบบทางเดินอาหารส่วนต้น เช่น หลอดอาหารหรือกระเพาะอาหาร เป็นกลุ่มโรคที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะทุพโภชนาการ¹⁰⁻¹¹ จากสถิติโรคมะเร็งในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2555¹² ชนิดของโรคมะเร็งที่มีจำนวนผู้ป่วยรายใหม่สูงสุดสองอันดับแรก ได้แก่ มะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง โดยพบถึงประมาณร้อยละ 24 และ 11 ตามลำดับ ของผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั้งหมด ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาถึงภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งทั้งสองชนิดนี้ก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยเพื่อป้องกันและแก้ไขปัญหาภาวะทุพโภชนาการ

ที่อาจส่งผลกระทบต่อแผนการรักษาของผู้ป่วยได้

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาข้อมูลพื้นฐานและภาวะโภชนาการของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และวิเคราะห์ความแตกต่างของภาวะทุพโภชนาการระหว่างโรคมะเร็งทั้งสองชนิดดังกล่าว รวมถึงวิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะทุพโภชนาการก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้ในการวางแผนการดูแลด้านโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบภาคตัดขวางในผู้ป่วยมะเร็งที่มาให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ณ ศูนย์ให้ยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระยะเวลาดำเนินการวิจัยตั้งแต่เดือนมกราคมถึงเดือนกันยายน ปี พ.ศ. 2560 โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่มีแผนจะเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 ในช่วงระยะเวลาที่ดำเนินการวิจัย และผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้สัมภาษณ์ได้จะถูกคัดออกจากการวิจัย โครงการวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (เอกสารรับรองโครงการวิจัยเลขที่ 126/2017)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้มี 2 ส่วน ได้แก่

ส่วนที่ 1 แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ประกอบด้วยข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศและอายุ และข้อมูลเกี่ยวกับโรคและการรักษา ได้แก่ ชนิดของโรคมะเร็ง การแพร่กระจายของโรค โรคร่วม และภาวะโลหิตจาง ซึ่งภาวะโลหิตจางประเมินจากผลตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) ของผู้ป่วยก่อนการให้ยาเคมีบำบัด โดยหมายถึงผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบิน ในเลือดต่ำกว่า 12.0 กรัมต่อเดซิลิตร ในเพศหญิง และต่ำกว่า 13.0 กรัมต่อเดซิลิตรในเพศชาย และประวัติการรักษาโรคมะเร็งที่เคยได้รับ ได้แก่ การรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธีการผ่าตัด การฉายรังสี และการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับภายในระยะเวลา 6 เดือน ก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรอบนี้

ส่วนที่ 2 แบบประเมินภาวะโภชนาการของผู้ป่วย การวิจัยครั้งนี้ใช้แบบประเมินภาวะโภชนาการ Subjective Global Assessment (SGA) ซึ่งพัฒนาโดย Detsky และคณะ¹³ ข้อมูลที่ใช้ในการประเมินภาวะโภชนาการมี 2 ส่วน ประกอบด้วย ข้อมูลจากประวัติของผู้ป่วย ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว การรับประทานอาหาร อาการของระบบทางเดินอาหาร ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน และสภาวะโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะโภชนาการ และข้อมูลจากการตรวจร่างกาย ได้แก่ การลดลงของไขมันใต้ผิวหนัง กล้ามเนื้อต้นแขนหรือต้นขา การบวมของข้อเท้าหรือก้นกบ และภาวะท้องมาน ด้วยข้อมูลต่าง ๆ เหล่านี้ ผู้ประเมินได้จำแนกภาวะโภชนาการของผู้ป่วยออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ ภาวะโภชนาการปกติ (SGA A) ภาวะ

ทุพโภชนาการปานกลางหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะทุพโภชนาการ (SGA B) และภาวะทุพโภชนาการรุนแรง (SGA C)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยตรวจสอบใบสั่งยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยที่มารับยา ณ ศูนย์ให้ยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยนอก เมื่อพบผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด ผู้วิจัยแนะนำตนเองและรายละเอียดเกี่ยวกับการวิจัยแก่ผู้ป่วยเพื่อขอคำยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยจะบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจากเวชระเบียน และสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อรวบรวมข้อมูลที่ใช้ในการประเมินภาวะโภชนาการก่อนการให้ยาเคมีบำบัด โดยใช้ระยะเวลาสัมภาษณ์ผู้ป่วยประมาณ 15-20 นาที

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok, Thailand) ข้อมูลพื้นฐานและภาวะโภชนาการของผู้ป่วยแสดงผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและค่า standard deviation (SD) วิเคราะห์ความแตกต่างของภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง โดยใช้สถิติ chi-square test และวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งทั้งสองชนิดด้วยสถิติ independent t-test กรณีปัจจัยที่ศึกษาเป็นตัวแปรต่อเนื่อง และสถิติ chi-square test หรือ Fisher's exact test กรณีปัจจัยที่ศึกษาเป็นตัวแปรกลุ่ม กำหนดระดับนัยสำคัญทาง

สถิติที่ $\alpha = 0.05$

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างในการวิจัยครั้งนี้มีจำนวน 96 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 50 ราย (ร้อยละ 52.1) และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (มะเร็งลำไส้ใหญ่) 46 ราย (ร้อยละ 47.9) ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกรายเป็นเพศหญิง ส่วนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่มีเพศหญิงและเพศชายจำนวนเท่ากัน ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่มีอายุเฉลี่ยสูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 58.7) พบการแพร่กระจายของโรค ในขณะที่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่ (ร้อยละ 66)

ไม่พบการแพร่กระจาย ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่น ๆ มีจำนวนใกล้เคียงกันในผู้ป่วยมะเร็งทั้งสองชนิด ซึ่งโรคที่พบบ่อย ได้แก่ ความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูง และพบภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยลำไส้ใหญ่มากกว่าในมะเร็งเต้านม (ร้อยละ 69.6 และ 28.0 ตามลำดับ) ประวัติการรักษาโรคมะเร็งที่เคยได้รับ พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่ (ร้อยละ 84) ได้รับการผ่าตัดก่อนการให้ยาเคมีบำบัดครั้งนี้ และพบร้อยละ 58.7 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ การรักษาอื่น ๆ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการฉายรังสี และผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20 เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ผลการประเมินภาวะโภชนาการของผู้ป่วย

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามชนิดของโรคมะเร็ง

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)		
	รวม (n=96)	มะเร็งเต้านม (n=50)	มะเร็งลำไส้ใหญ่ (n=46)
เพศ			
หญิง	73 (76.0)	50 (100.0)	23 (50.0)
ชาย	23 (24.0)	0 (0.0)	23 (50.0)
อายุเฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	52.8 $\pm$ 9.9 ปี	51.7 $\pm$ 8.0 ปี	53.9 $\pm$ 11.6 ปี
การแพร่กระจายของโรค			
ไม่พบการแพร่กระจาย (M0)	48 (50.0)	33 (66.0)	15 (32.6)
มีการแพร่กระจาย (M1)	30 (31.2)	3 (6.0)	27 (58.7)
ไม่สามารถประเมินได้ (Mx)	18 (18.8)	14 (28.0)	4 (8.7)
โรคร่วม			
ไม่มี	56 (58.3)	28 (56.0)	28 (60.9)
มี	40 (41.7)	22 (44.0)	18 (39.1)
โรคร่วมที่พบ			
ความดันโลหิตสูง	23 (24.0)	10 (20.0)	13 (28.3)
ไขมันในเลือดสูง	18 (18.8)	10 (20.0)	8 (17.4)
เบาหวาน	11 (11.5)	3 (6.0)	8 (17.4)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามชนิดของโรคมะเร็ง (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)		
	รวม (n=96)	มะเร็งเต้านม (n=50)	มะเร็งลำไส้ใหญ่ (n=46)
ภาวะโลหิตจาง			
ไม่มี	50 (52.1)	36 (72.0)	14 (30.4)
มี	46 (47.9)	14 (28.0)	32 (69.6)
การผ่าตัด			
ไม่มี	27 (28.1)	8 (16.0)	19 (41.3)
มี	69 (71.9)	42 (84.0)	27 (58.7)
การฉายรังสี			
ไม่มี	90 (93.8)	49 (98.0)	41 (89.1)
มี	6 (6.2)	1 (2.0)	5 (10.9)
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด			
ไม่มี	75 (78.1)	40 (80.0)	35 (76.1)
มี	21 (21.9)	10 (20.0)	11 (23.9)

ตารางที่ 2 ภาวะโภชนาการของผู้ป่วยแยกตามชนิดของโรคมะเร็ง

ภาวะโภชนาการ	จำนวน (ร้อยละ)			P
	รวม (n=96)	มะเร็งเต้านม (n=50)	มะเร็งลำไส้ใหญ่ (n=46)	
SGA A	77 (80.2)	47 (94.0)	30 (65.2)	<0.001
SGA B	14 (14.6)	3 (6.0)	11 (23.9)	
SGA C	5 (5.2)	0 (0.0)	5 (10.9)	

พบความชุกรวมของภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วย มะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่เท่ากับร้อยละ 19.8 โดยแบ่งเป็นภาวะทุพโภชนาการปานกลางหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะทุพโภชนาการ (SGA B) ร้อยละ 14.6 และภาวะทุพโภชนาการรุนแรง (SGA C) ร้อยละ 5.2 เมื่อวิเคราะห์ตามชนิดของโรคมะเร็งพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่เกิดภาวะทุพโภชนาการ (SGA B และ C) มากกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (ร้อยละ 34.8 และ 6.0 ตามลำดับ, $P<0.001$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะทุพโภชนาการของผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้ พบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการสูงกว่า

ผู้ป่วยที่มีภาวะโภชนาการปกติ ($P<0.001$) ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปอวัยวะอื่น (M1) พบมีภาวะทุพโภชนาการมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่พบการแพร่กระจายของโรค (M0) หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถประเมินการแพร่กระจายได้ (Mx) ($P=0.025$) นอกจากนี้ยังพบว่า การมีโรคร่วมอื่นนอกเหนือจากโรคมะเร็งและภาวะโลหิตจางเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะทุพโภชนาการก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ($P=0.034$ และ $P=0.046$ ตามลำดับ) การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะทุพโภชนาการกับประวัติการรักษาโรคมะเร็งที่ผู้ป่วยเคยได้รับ ทั้งการผ่าตัด การฉายรังสี และการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	จำนวน (ร้อยละ)		P
	SGA A (n = 77)	SGA B/C (n = 19)	
เพศ			
หญิง	60 (82.2)	13 (17.8)	0.396
ชาย	17 (73.9)	6 (26.1)	
อายุเฉลี่ย (mean $\pm$ SD)	50.8 $\pm$ 9.4 ปี	60.8 $\pm$ 7.4 ปี	<0.001
การแพร่กระจายของโรค			
M0 หรือ Mx	57 (86.4)	9 (13.6)	0.025
M1	20 (66.7)	10 (33.3)	
โรคร่วม			
ไม่มี	49 (87.5)	7 (12.5)	0.034
มี	28 (70.0)	12 (30.0)	
ภาวะโลหิตจาง			
ไม่มี	44 (88.0)	6 (12.0)	0.046
มี	33 (71.7)	13 (28.3)	
การผ่าตัด			
ไม่มี	19 (70.4)	8 (29.6)	0.130
มี	58 (84.1)	11 (15.9)	
การฉายรังสี			
ไม่มี	72 (80.0)	18 (20.0)	0.840
มี	5 (83.3)	1 (16.7)	
การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด			
ไม่มี	59 (78.7)	16 (21.3)	0.461
มี	18 (85.7)	3 (14.3)	

วิจารณ์และสรุป

ภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยต้องปรับลดขนาดยาเคมีบำบัดหรือเลื่อนระยะเวลาการให้ยาออกไป หรืออาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการรักษาได้และนำไปสู่ผลลัพธ์การรักษาที่ไม่ดี ในการศึกษาครั้งนี้ ภาวะโภชนาการของผู้ป่วยประเมินโดยใช้แบบประเมิน Subjective Global Assessment (SGA) ซึ่งเป็นแบบประเมินที่ใช้อยู่ในผู้ป่วยมะเร็ง¹⁴ และจากการศึกษาพบว่าภาวะทุพโภชนาการที่ประเมินจากแบบประเมินภาวะโภชนาการ SGA มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์การรักษาที่ไม่ดีในผู้ป่วยมะเร็ง¹⁵⁻¹⁷ ผลการศึกษาพบความชุกของภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมก่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเท่ากับร้อยละ 6 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้าของ Pressoir M และคณะ⁶ และ Hébuterne X และคณะ¹⁰ ที่พบความชุกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมร้อยละ 18.3 และร้อยละ 21 ตามลำดับ ทั้งนี้อาจเนื่องจากลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกัน โดยการศึกษาครั้งนี้ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยนอก อีกทั้งอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยและสัดส่วนของผู้ป่วยที่โรคอยู่ในระยะแพร่กระจายน้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมาดังกล่าว อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Bering T และคณะ¹⁸ ที่พบว่าการเริ่มการรักษาด้วยการฉายรังสีหรือยาเคมีบำบัดผู้ป่วยมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่มีภาวะโภชนาการปกติ โดยภาวะทุพโภชนาการที่เกิดขึ้นมักมีความรุนแรงระดับปานกลาง และไม่พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีภาวะทุพโภชนาการรุนแรงก่อนการรักษา ส่วนความชุกของภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ในการ

ศึกษานี้พบร้อยละ 34.8 ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความชุกของภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่พบร้อยละ 30-60^{6,10,11}

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่เกิดภาวะทุพโภชนาการก่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ ที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่มีความชุกของภาวะทุพโภชนาการสูงกว่าหรือมีการลดลงของน้ำหนักตัวมากกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านม^{10,19}

การศึกษานี้พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะทุพโภชนาการก่อนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งหมด 4 ปัจจัย ได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้น การแพร่กระจายของโรคไปอวัยวะอื่น ภาวะโลหิตจาง และการมีโรคร่วมอื่น ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้สูงอายุเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะทุพโภชนาการ^{3,4} และการมีโรคในระยะลุกลาม (advanced cancer) หรือระยะแพร่กระจาย (metastatic cancer) ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็ง^{5,10} ปัจจัยเรื่องภาวะโลหิตจางสอดคล้องกับการศึกษาของยุคด จันเทิล²⁰ ที่พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการเมื่อประเมินโดยใช้แบบประเมิน Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) มีค่าน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโภชนาการปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งอาจเป็นผลมาจากหลายปัจจัย เช่น ผลจากตัวโรคและผลข้างเคียงของการฉายรังสีหรือการให้ยาเคมีบำบัด²¹ ปัจจัยเรื่องการมีโรคร่วมอื่นในการศึกษานี้หมายถึงโรคร่วมที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา

ด้วยยาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งยังไม่พบการศึกษาที่รายงานความสัมพันธ์ของการมีโรคร่วมและภาวะทุพโภชนาการ ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมว่าโรคร่วมใดบ้างที่สัมพันธ์กับภาวะโภชนาการในกลุ่มตัวอย่างจำนวนมากขึ้น

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาถึงภาวะโภชนาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่ก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นโรคมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงสุดสองอันดับแรกในประเทศไทย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่มีปัญหาภาวะทุพโภชนาการมากกว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านม และพบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นโรคในระยะแพร่กระจาย การมีโรคร่วมอื่นนอกเหนือจากโรคมะเร็ง และภาวะโลหิตจาง เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ผลจากการศึกษาค้นครั้งนี้อาจนำไปใช้เป็นแนวทางในการค้นหาผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ต้องได้รับการดูแลด้านโภชนาการอย่างใกล้ชิดในระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพื่อให้ผู้ป่วยมีความพร้อมในการให้ยาเคมีบำบัดและสามารถให้การรักษาได้อย่างต่อเนื่อง

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างเฉพาะผู้ป่วยนอก อีกทั้งประเมินภาวะโภชนาการของผู้ป่วยเพียงรอบเดียวก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ดังนั้นจึงอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยใน รวมถึงการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงของภาวะโภชนาการของผู้ป่วยภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาใช้ในการวางแผนการดูแลด้านโภชนาการในผู้ป่วยอย่างเป็นระบบเพื่อให้เกิดผลลัพธ์ที่เป็นประโยชน์สูงสุดต่อการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้ป่วย เกสัชกร พยาบาล และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ปฏิบัติงาน ณ ศูนย์ให้ยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือและมีส่วนช่วยให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs 2005;9:S51-63.
2. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. Clin Nutr 2007;26:289-301.
3. Alvarez-Hernandez J, Planas Vila M, Leon-Sanz M, Garcia de Lorenzo A, Celaya-Perez S, Garcia-Lorda P, et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES Study. Nutr Hosp 2012;27:1049-59.
4. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. Nutrition 2001;17:573-80.
5. Wie GA, Cho YA, Kim SY, Kim SM, Bae JM, Joung H. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea. Nutrition 2010;26:263-8.
6. Pressoir M, Desne S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. Br J Cancer 2010;102:966-71.
7. Silva FR, de Oliveira MG, Souza AS, Figueroa JN, Santos CS. Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. Nutr J 2015;14:123.
8. Yu K, Zhou XR, He SL. A multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome and quality of life in patients with cancer. Eur J Clin Nutr 2013;67:732-7.

9. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, Amerio ML, Biffi R, Caccialanza G, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1453 cancer outpatients. *Support Care Cancer* 2012;20:1919-28.
10. Hebuterne X, Lemaire E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:196-204.
11. von Meyenfeldt M. Cancer-associated malnutrition: an introduction. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9:S35-8.
12. National Cancer Institute Thailand. Hospital-Based Cancer Registry Annual Report 2012. Bangkok; 2014. Available at: https://www.m-society.go.th/article_attach/11832/16129.pdf. Accessed Nov 28, 2017.
13. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13.
14. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36:11-48.
15. Shirodkar M, Mohandas KM. Subjective global assessment: a simple and reliable screening tool for malnutrition among Indians. *Indian J Gastroenterol* 2005;24:246-50.
16. Arrieta O, De la Torre-Vallejo M, Lopez-Macias D, Orta D, Turcott J, Macedo-Perez EO, et al. Nutritional Status, Body Surface, and Low Lean Body Mass/Body Mass Index Are Related to Dose Reduction and Severe Gastrointestinal Toxicity Induced by Afatinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2015;20:967-74.
17. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, Dahlk SL, Lis CG. Can subjective global assessment of nutritional status predict survival in ovarian cancer? *Journal of Ovarian Research* 2008;1:5.
18. Bering T, Mauricio SF, Silva JB, Correia MI. Nutritional and metabolic status of breast cancer women. *Nutr Hosp* 2014;31:751-8.
19. Nourissat A, Mille D, Delaroche G, Jacquoin JP, Vergnon JM, Fournel P, et al. Estimation of the risk for nutritional state degradation in patients with cancer: development of a screening tool based on results from a cross-sectional survey. *Ann Oncol* 2007;18:1882-6.
20. ยุคล จันทเลิศ. การประยุกต์ใช้แบบคัดกรองภาวะโภชนาการในผู้ป่วยนอกโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี [วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2552.
21. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol* 2014;89:203-12.

การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ด

ชัชวาลย์ วชิรเมธารัตน์¹
สุภัทธรา ขุมดินพิทักษ์¹
จิตเกษม เวชกามา¹
ภาสกร โสธารัตน์¹
นิพัทธ์ เนตรธวัชกุล¹
ศุภิพร แสงกระจ่าง²

เกรียงไกร โกวิททางกุล¹
ฉันทิชย์ พูลลาภ¹
ยุทธพงษ์ ชำนาญเอื้อ¹
อรทัย สืบเมืองชัย¹
วิฐ กาบทวี¹

บทคัดย่อ การศึกษาครั้งนี้ได้ดำเนินการที่จังหวัดร้อยเอ็ดโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษารูปแบบของการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในจังหวัดร้อยเอ็ด โดยศึกษาในประชากรที่มีอายุ 50-70 ปี ในจังหวัดร้อยเอ็ดจำนวน 20,670 คน เจ้าหน้าที่ส่งเสริมสุขภาพของอำเภอและเจ้าหน้าที่สาธารณสุข (Community Health Officers - HWs) เป็นผู้จัดเก็บตัวอย่างอุจจาระของอาสาสมัครและส่งตัวอย่างไปยังคลินิกส่งเสริมสุขภาพอำเภอเพื่อตรวจหาเลือดแฝง ผู้ที่มีผลตรวจเป็นบวกได้รับการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (colonoscopy) และตัดติ่งก้อนเนื้อออก/ตรวจชิ้นเนื้อ เพื่อตรวจหา มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ผลการศึกษาพบว่า ประชากรกลุ่มเป้าหมาย 20,670 คน มีจำนวน 13,723 คน (ร้อยละ 66.39) ที่ได้รับการตรวจคัดกรองโดยใช้ fecal immunochemical test (FIT) ระหว่างวันที่ 20 กุมภาพันธ์ - 25 กรกฎาคม พ.ศ. 2560 พบจำนวน 376 ราย (ร้อยละ 2.74) มีผล FIT บวก และมี 243 ราย (ร้อยละ 63.83) ของผู้ที่มีผล FIT บวกได้รับ colonoscopy พบเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง 3,879 ต่อ 10,000 ประชากรเป้าหมาย และ advanced adenoma 6,289 ต่อ ประชากร 10,000 คน สรุปผลการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงด้วยการทดสอบ FIT โดยใช้ hemoglobin (Hb) ที่ระดับ 100 ng/ml เป็นจุดตัดในการบ่งชี้ร่วมกับการทำ colonoscopy พบว่าให้ผลลัพธ์ที่ดี และสามารถนำเสนอ ในการจัดทำโครงการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในประเทศไทย (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:11-18) คำสำคัญ: โปรแกรมคัดกรอง มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง เทคนิคการตรวจเลือดแฝงในอุจจาระ จังหวัดร้อยเอ็ด

¹โรงพยาบาลร้อยเอ็ด ²สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพฯ

Organized Colorectal Cancer Screening in Roi-Et Province

by Chatchawan Wachirametharuch¹, Kriengkrai Gowithakul¹, Supatha Kumdinpitug¹, Chanthit Phunlap¹, Jitkasem Vachgama¹, Yuthapong Chamnanaua¹, Passakorn Sodarat¹, Orathai Seabmuangsa¹, Niphath Nethuwakul¹, Witoo Klabtawee¹, Suleeporn Sangrajrang²

¹Roi-Et Hospital, Roi-Et Province, ²National Cancer Institute, Bangkok

Abstract The study was conducted through Roi-Et public health service through organized colorectal cancer screening in Roi-Et Province. Among the population aged 50-70 years in Roi-Et Province, 20,670 people were informed and invited to participate in the colorectal-cancer (CRC) screening program. District health promotion staff and Community Health Officers (HWs) collected and provided stool samples from the volunteers and transported the specimens to the district health-promotion clinic for fecal immunochemical testing (FIT). FIT-positive patients were examined by endoscopic polypectomy/biopsy to confirm CRC. Of the 20,670 target population, 13,723 (66.39%) were screened using FIT, at cut-off 100 ng/ml hemoglobin, between 20 February and 25 July 2017; 376 (2.74%) were FIT-positive, of whom 243 (63.83%) had undergone colonoscopy, the results of which were CRC 3.879 per 10,000 target population, and advanced adenoma 6.289 per 10,000 target population. In conclusion, CRC screening by FIT test with a cut-point Hb of 100 ng/ml and colonoscopy provided a good outcome and could be proposed for the organized screening program in Thailand. (*Thai Cancer J* 2018;38:11-18)

Keywords: colorectal cancer screening, fecal immunochemical test, Roi-Et Province

บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับสามทั่วโลก โดยพบผู้ป่วยรายใหม่ 1.2 ล้านรายต่อปี และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตมากถึง 609,000 รายต่อปี ทั้งนี้อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งมีความแตกต่างกันอย่างมากในแต่ละภูมิภาค จากการศึกษาค่าอุบัติการณ์ปรับมาตรฐานอายุ (age-standardized incidence rates, ASR) พบว่าในออสเตรเลีย-นิวซีแลนด์ เท่ากับ 38.2 ซึ่งเป็นอุบัติการณ์สูงสุดในขณะที่ในแอฟริกาตะวันตกเท่ากับ 4.1 เป็นอุบัติการณ์ต่ำสุด และในทวีปเอเชียมีค่าประมาณ 13.7 โดยเฉพาะประเทศเกาหลีใต้พบ ASR เท่ากับ 45 และประเทศไทยพบ ASR เท่ากับ 12.4¹

จากการศึกษาค่าอัตราการตายปรับมาตรฐานอายุ (age-standardized mortality rate, ASRm)

ประเทศอังกฤษมีอัตราการตายสูงสุดอยู่ที่ 20.8 โคเรเชียอยู่ที่ 18.7 และสโลวาเกียอยู่ที่ 18 สำหรับทวีปเอเชียพบอัตราการตายปรับมาตรฐานอายุรวมประมาณ 13.7 โดยเฉพาะในเกาหลีใต้พบ 12 และประเทศไทยพบ 7.3¹

สำหรับประเทศไทย จากข้อมูล ปี พ.ศ. 2554 พบมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นอันดับสามในชายไทย รองจากมะเร็งตับและมะเร็งปอด และพบมากเป็นอันดับสี่ในหญิงไทยรองจากมะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งตับ โดยพบผู้ป่วยรายใหม่ 10,624 รายต่อปี เป็นเพศชาย 5577 ราย (ASR=14.4) และเพศหญิง 5047 ราย (ASR=11.2) ซึ่งมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมีอายุ 50 ปีขึ้นไป²⁻⁵

เขตสุขภาพที่ 7 ประกอบด้วย จังหวัดขอนแก่น มหาสารคาม กาฬสินธุ์ และร้อยเอ็ด มีจำนวนประชากร

รวม 5,075,348 คน โดยในจำนวนนี้มีประชากรกลุ่มเสี่ยง คือ มีอายุระหว่าง 50-65 ปีจำนวน 958,458 คน จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ในเขตสุขภาพที่ 7 รายงานว่า พบผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรงจำนวน 676 รายและในจำนวนนี้พบว่า เป็นมะเร็งในระยะที่ 3 และ 4 มากกว่าร้อยละ 70 นอกจากนี้ ในส่วนของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น พบผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวน 263 ราย และผู้ป่วยเหล่านี้มีอัตราการรอดชีพใน 5 ปีน้อยกว่าร้อยละ 60

ปัจจุบันสาเหตุของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรงยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ผู้ป่วยร้อยละ 70-85 เกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงขึ้นเองโดยไม่มีประวัติครอบครัวที่เป็นโรคมะเร็งมาก่อน (sporadic colorectal cancer) อีกร้อยละ 25 มีประวัติครอบครัวที่เคยเป็นโรคมะเร็งมาก่อน (familial CRC) และประมาณร้อยละ 2-5 เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่เกิดจากการถ่ายทอด ความผิดปกติของยีน (hereditary CRC)^{6,7} ทั้งนี้มะเร็ง ลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเกือบทั้งหมด (มากกว่าร้อยละ 95) พัฒนามาจาก adenoma polyp ขนาดเล็ก และมีการ กลายสภาพเป็นเนื้อเยื่อมะเร็ง โดยทั่วไปกระบวนการนี้ ใช้เวลาประมาณ 10 ปี เรียกกระบวนการนี้ว่า "adenoma-carcinoma sequence"⁸

การคัดกรองเพื่อค้นหามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ช่วยลดอัตราการเสียชีวิต การตรวจพบโรคมะเร็งตั้งแต่ ระยะแรกเริ่ม (ระยะที่ 1-2) การพยากรณ์โรคและ ประสิทธิภาพการรักษาดีกว่าเมื่อตรวจพบโรคในระยะท้าย (ระยะที่ 3-4) รวมถึงสามารถป้องกันการเกิดโรคมะเร็งได้ หากตรวจพบและกำจัด polyp ในระยะก่อนเป็นมะเร็ง (premalignant adenomatous polyps) ออกไป

โดยเฉพาะกลุ่มของ polyp ที่มีโอกาสเปลี่ยนเป็น มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (advanced colorectal adenoma polyps) ได้มากซึ่งมีลักษณะดังนี้ คือ polyp ที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางใหญ่กว่า 1 ซม. หรือเป็น polyp ชนิด villous หรือเป็นเนื้อเยื่อที่มีพยาธิสภาพเป็น severe dysplasia ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 9.6 ของประชากร ช่วงอายุ 50-75 ปีโดยที่ประชากรกลุ่มนี้ไม่มีอาการ ผิดปกติมาก่อน⁹

วิธีการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่ นิยมใช้ในปัจจุบันได้แก่ การตรวจหาเลือดแฝงในอุจจาระ (fecal occult blood test; FOBT) ซึ่งเป็นวิธีการ ตรวจคัดกรองที่สามารถทำได้ง่าย และไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการตรวจ แบ่งออกเป็น 2 วิธี ได้แก่ guaiac-based FOBT (gFOBT) และ fecal immunochemical test (FIT) โดยมี 2 รูปแบบ ได้แก่ qualitative FIT และ quantitative FIT การศึกษานี้ใช้วิธี qualitative FIT ซึ่งเป็นวิธีที่สะดวก สามารถปฏิบัตินอกห้องปฏิบัติการได้

จากสถานการณ์ความรุนแรงและแนวทาง ในการดูแลและป้องกันมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงดังที่ กล่าวไว้ข้างต้น โรงพยาบาลร้อยเอ็ดเป็นสถานพยาบาล ได้เล็งเห็นความสำคัญของปัญหาดังกล่าว จึงได้จัดทำ โครงการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงด้วยวิธี การตรวจเลือดแฝงในอุจจาระแบบอิมมูโนเคมีคอล และตรวจยืนยันด้วยการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่และ ไส้ตรงในผู้ที่มีผลบวก เพื่อเป็นการพัฒนาระบบป้องกัน และควบคุมมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง โดยการค้นหา ผู้ป่วยมะเร็งในระยะแรกที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ด้วยการค้นหา polyp ชนิด adenomatous polyp

และตัดเอา polyp นี้ออกเพื่อป้องกันไม่ให้เปลี่ยนแปลง กลายเป็นมะเร็งอีกต่อไป การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษารูปแบบการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่เหมาะสมในจังหวัดร้อยเอ็ดโดยการศึกษา เปรียบเทียบกับข้อมูลที่ได้จากโครงการนำร่องที่จังหวัด ลำปาง¹⁰

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นประชากร กลุ่มเสี่ยงที่มีอายุตั้งแต่ 50-70 ปีในเขตอำเภอเมือง จังหวัดร้อยเอ็ด จำนวน 20,670 คน (จากประชากร เป้าหมาย 25,837 คนคิดเป็นร้อยละ 80) ดำเนินการโดย โรงพยาบาลร้อยเอ็ด โรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล 18 แห่ง ศูนย์บริการสาธารณสุข 1 แห่ง และโรงพยาบาล จุริเวช ระหว่างวันที่ 20 กุมภาพันธ์ - 25 กรกฎาคม 2560

วิธีการศึกษา

เจ้าหน้าที่ส่งเสริมสุขภาพของอำเภอและเจ้าหน้าที่สาธารณสุข (Community Health Officers-HWs) จัดเก็บตัวอย่างอุจจาระของอาสาสมัครและส่งตัวอย่างไปยังคลินิกส่งเสริมสุขภาพอำเภอ เพื่อตรวจเลือดแฝงด้วยชุดตรวจ Hemosure® one-step iFOB Test (FIT) ที่มีค่า cut off ของ Hb ที่ 100 ng/ml ยืนยันผู้ที่มีผลบวกด้วยการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (colonoscopy) โดยศัลยแพทย์และอายุรแพทย์ที่สามารถส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของ จังหวัดร้อยเอ็ด ซึ่งเป็นแพทย์ประจำโรงพยาบาลร้อยเอ็ด

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการบรรยาย ผลการดำเนินการแยกตามพื้นที่ในการดำเนินการ (จังหวัดลำปาง และ ร้อยเอ็ด) นำเสนอจำนวนและร้อยละ ใช้สถิติเชิงอนุมาน Z-test เปรียบเทียบค่าความชุก (ร้อยละ) ของผลลัพธ์ที่ได้จากโครงการ เช่น colonoscopy finding, adenoma detection ระหว่างสองพื้นที่ ดำเนินการ รายงานด้วยค่า prevalence difference โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$

ผลการศึกษา

จากกลุ่มเป้าหมายผู้ที่มีอายุ 50-70 ปี ในเขตอำเภอเมือง จังหวัดร้อยเอ็ดซึ่งมีจำนวน 20,670 คน ที่ได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการ และมีประชาชนจำนวน 13,445 คน (ร้อยละ 65.05) ที่ได้รับการตรวจเลือดแฝง ในอุจจาระแบบ FIT เป็นเพศชาย 5764 คน และเพศหญิง 7681 คน พบผู้ที่มีผลการตรวจ FIT บวก จำนวน 376 (ร้อยละ 2.74) ได้รับผลการยืนยันด้วยการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในรายที่ FIT บวก จำนวน 243 (ร้อยละ 63.83) อัตราการพบ FIT บวก ในโครงการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงใน จังหวัดร้อยเอ็ดอยู่ที่ร้อยละ 2.74 ในช่วงสูงกว่าของ อัตราการทดสอบ positivity ของโครงการนำร่องที่ จังหวัดลำปางซึ่งอยู่ที่ร้อยละ 1.1 นอกจากนี้เรายังพบ กลุ่ม weakly positivity ร้อยละ 1.95 (ไม่ได้แสดง ข้อมูล) อัตราส่วนของผู้ที่มีผลบวกแล้วได้รับการ ส่องกล้องเพื่อวินิจฉัยมีสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 71.8 ในจังหวัดลำปาง และร้อยละ 63.83 ในจังหวัดร้อยเอ็ด (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 จำนวนร้อยละของผลการดำเนินโครงการนำร่องการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง จังหวัดลำปางกับโครงการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ด

Criteria	การศึกษาจังหวัดลำปาง	การศึกษาจังหวัดร้อยเอ็ด
Period (ปี ค.ศ.)	2011-2012	2017
cut point FIT	200 ng/ml	100 ng/ml
Targeted age group (years)	50-65	50-70
Target population, n	127,301	20,670
Individuals screened, n (ร้อยละ)	80,012 (62.9)	13,723 (66.39)
Individuals screen positive, n (ร้อยละ)	873 (1.1)	376 (2.74)
Colonoscopy performed, n (ร้อยละ)	627 (71.8)	243 (63.83)
Colonoscopy finding, n (ร้อยละ)		
Adenoma detected, n (ร้อยละ)	187 (29.8)	42 (17.50)
Advanced adenoma, n (ร้อยละ)	75 (12.0)	13 (5.35)
Colorectal cancer detected, n (ร้อยละ)	23 (3.7)	8 (3.28)
Colorectal cancer, Staging, n (ร้อยละ)		
Stage I and II colorectal cancer, n (ร้อยละ)	14 (60.9)	6 (75.0)

การศึกษานี้พบมีข้อจำกัดในการเปรียบเทียบ ผลการศึกษาระหว่างจังหวัดลำปางและร้อยเอ็ด เนื่องจาก จำนวนประชากรเป้าหมายไม่เท่ากันและค่าทางสถิติ ทุกค่าที่ตามมาจะมีฐานข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับจำนวน ประชากรเป้าหมาย ดังนั้นเพื่อความสะดวกในการ วิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จึงนำมาปรับฐานข้อมูลของทั้ง จังหวัดลำปาง และจังหวัดร้อยเอ็ดให้เป็นค่าต่อการ คัดกรองประชากรเป้าหมาย (target population) จำนวน 10,000 ราย เท่ากัน ก่อนนำข้อมูลมาวิเคราะห์ เพื่อเปรียบเทียบ

ผู้ที่มีผลการตรวจ FIT บวกของจังหวัดร้อยเอ็ด พบ 181.91 ราย สูงกว่าโครงการนำร่องที่จังหวัดลำปาง¹⁰ ที่พบ 68.68 ราย คิดเป็น 2.65 เท่า ($P<0.001$) และพบว่า โครงการในจังหวัดร้อยเอ็ดพบผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่

และไส้ตรงได้มากกว่า คือ 3.87 รายต่อการคัดกรอง 10,000 ราย ในขณะที่โครงการในจังหวัดลำปางพบได้ 1.8 รายต่อการคัดกรอง 10,000 ราย นอกจากนี้ใน จังหวัดร้อยเอ็ดยังพบผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 1-2 ได้มากกว่า (2.90 และ 1.10 ราย ตามลำดับ, $P<0.001$) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

วิจารณ์และสรุป

วิธีการดำเนินงานโครงการคัดกรองมะเร็ง ลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในจังหวัดร้อยเอ็ดสอดคล้องกับ โครงการนำร่องที่จังหวัดลำปาง¹⁰ ต่างกันตรงวิธีการ ที่ใช้ทดสอบในการคัดกรอง โดยของจังหวัดร้อยเอ็ดใช้ cut point ของการตรวจ hemoglobin ที่ 100 ng/ml ส่วนโครงการนำร่องที่จังหวัดลำปางใช้ที่ 200 ng/ml

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบผลการดำเนินโครงการนำร่องการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง จังหวัดลำปางกับโครงการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ดโดยปรับฐานเป็น 10,000 target populations

Criteria	กรณีศึกษาจังหวัดลำปาง		กรณีศึกษาจังหวัดร้อยเอ็ด		Prevalence difference	P
	N	Target population	N	Target population		
Target population, n	127,301	10,000	20,670	10,000		
Individuals screened, n	80,012	6,285.26	13,723	6,639.09	353.80	<0.001
Individuals screen positive, n	873	68.58	376	181.91	50.49	<0.001
Colonoscopy performed, n	627	49.25	243	117.56	376.40	<0.001
Colonoscopy finding (ร้อยละ)						
Adenoma	187	14.69	42	20.32	-5.63	<0.001
Advanced adenoma	75	5.89	13	6.29	-0.40	<0.001
Colorectal cancer	23	1.81	8	3.87	-2.00	<0.001
Stage colorectal cancer (ร้อยละ)						
Stage I and II colorectal cancer	14	1.10	6	2.90	-0.95	<0.001

และผลการดำเนินงานอัตรการมีส่วนร่วมของผู้เข้าร่วมการศึกษาในจังหวัดร้อยเอ็ดมีร้อยละ 65.05 ซึ่งมากกว่าการศึกษาในจังหวัดลำปางซึ่งคิดเป็นร้อยละ 62.90 ผลการวิจัยนี้ยืนยันได้ว่าในจังหวัดร้อยเอ็ดการใช้บุคลากรทางการแพทย์ เพื่อส่งเสริมและให้บริการการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงผ่านทางบริการสุขภาพของกระทรวงสาธารณสุขมีความเป็นไปได้ในประเทศไทย

การทำ colonoscopy ของจังหวัดร้อยเอ็ด 117.56 และของจังหวัดลำปาง 49.25¹⁰ คิดเป็น 2.36 เท่า สาเหตุที่พบมากกว่าเนื่องจากจังหวัดร้อยเอ็ด พบผลตรวจ FIT เป็นบวกจำนวนมากกว่าเพราะใช้ FIT test ที่มีความไวต่อเลือดแฝงในอุจจาระมากกว่าที่จังหวัดลำปางใช้

การตรวจหา advanced adenoma ของจังหวัดร้อยเอ็ด พบ 6.29 ส่วนโครงการนำร่องที่จังหวัดลำปาง¹⁰ พบ 5.89 คิดเป็น 1.06 เท่า ดังนั้นถ้าใช้ cut point Hb ที่ 200 ng/ml จะทำให้ไม่สามารถตรวจค้นพบ advanced adenoma จำนวน 0.39 ต่อ 10,000 ประชากรเป้าหมาย ซึ่งเป็นอุบัติการณ์ที่สำคัญเพราะสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงหากตรวจพบและกำจัด polyp ในระยะก่อนเป็นมะเร็ง (pre-malignant adenomatous polyps)

การตรวจหา colorectal cancer ของจังหวัดร้อยเอ็ดพบ 3.87 ส่วนของโครงการนำร่องที่จังหวัดลำปาง¹⁰ พบ 1.807 คิดเป็น 2.14 เท่า ($P<0.001$) ดังนั้นถ้าจังหวัดร้อยเอ็ดใช้ FIT ที่มีจุดตัด Hb ที่ 200 ng/ml จะทำให้ไม่สามารถตรวจค้นพบมะเร็งลำไส้ใหญ่และ

ไส้ตรงจำนวน 2 ต่อ 10,000 ประชากรเป้าหมาย

จากการศึกษาการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ด พบ Stage I และ II มี target population ร้อยละ 2.90 สูงกว่าที่จังหวัดลำปาง¹⁰ ซึ่งพบ 1.1 คิดเป็น 2.42 เท่า ($P<0.001$) ดังนั้น ถ้าใช้ Hb ที่จุดตัด 200 ng/ml จะทำให้ไม่สามารตรวจพบมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง Stage I และ II จำนวนร้อยละ 1.8 ต่อ 10,000 ประชากรเป้าหมาย การพบผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้นจะช่วยให้ผลการรักษาโรคให้ผู้ป่วยมี 5-year survival ที่ดีขึ้น

ในขณะที่การตรวจคัดกรอง FOBT ของจังหวัดร้อยเอ็ด พบผลการตรวจ FIT บวก จำนวน 376 (ร้อยละ 2.78) ผลการตรวจ FIT บวก (weakly) จำนวน 262 ราย (ร้อยละ 1.95) ยังมีความจำเป็นที่จะต้องทำการศึกษาต่อ และอาจจะทำการตรวจยืนยัน one-step iFOBT Test (FIT) ซ้ำในช่วงระยะเวลา 2-3 เดือน ส่วนรายที่ FIT บวก การยืนยันด้วยการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่และไส้ตรงแล้วให้ผลลบก็ควรทำการตรวจ one-step iFOBT Test (FIT) ซ้ำเป็นประจำทุกปีหรือทุก 2 ปี

เนื่องจากกรณีศึกษาในระดับประชากรกลุ่มใหญ่ของประเทศไทยมีเพียงการศึกษาเดียวคือกรณีศึกษาในจังหวัดลำปาง ดังนั้นกรณีศึกษาในจังหวัดร้อยเอ็ดจึงได้ศึกษาเทียบเคียงกับกรณีศึกษาในจังหวัดลำปาง และพบว่า มีข้อจำกัดและจุดอ่อนของการแปลผล ได้แก่ กรณีศึกษาในจังหวัดลำปางดำเนินการทั้งจังหวัดขณะที่จังหวัดร้อยเอ็ดทำในเขตอำเภอเมือง ช่วงอายุการศึกษาในจังหวัดลำปาง 50-65 ปี ขณะที่การศึกษาจังหวัดร้อยเอ็ดใช้ 50-70 ปี และจำนวนประชากรเป้าหมายไม่เท่ากันอาจทำให้การเปรียบเทียบมีความคลาดเคลื่อน

ในประเทศไทยที่มีความเสี่ยงสูง จึงควรตัดสินใจที่จะทบทวนการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงทุกระยะ 5 ปีในโครงการมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของจังหวัดร้อยเอ็ดและโครงการนำร่องที่จังหวัดลำปาง หากมุมมองที่เป็นประโยชน์และยั่งยืนโดยเฉพาะอย่างยิ่งการให้บริการ colonoscopy ซึ่งมีปัญหาในเรื่องภาระงาน ดังนั้นการตรวจคัดกรองด้วย FIT หนึ่งครั้งในระยะ 5 ปีเป็นตัวเลือกที่น่าสนใจในระดับของการพัฒนาโครงสร้างพื้นฐานด้านการดูแลสุขภาพ การตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่แห่งชาติ

ความจริงที่ว่าประเทศไทยได้พัฒนาระบบการรักษาพยาบาลที่เข้าถึงได้อย่างทั่วถึงพร้อมกับประกันสุขภาพแห่งชาติ และมีประสบการณ์ด้านความก้าวหน้าทางเศรษฐกิจและสังคมโดยรวมครอบคลุมทุกภูมิภาคของประเทศ และประสบการณ์ใน pilot study ที่จังหวัดร้อยเอ็ดสามารถแปลสู่ประชากรในประเทศได้ในเวลาอันใกล้ อย่างไรก็ตามมาตรการที่เฉพาะเจาะจงเพิ่มเติมจะต้องมีการพัฒนาโดยการศึกษาเชิงคุณภาพเพื่อให้มั่นใจว่ามีส่วนร่วมอย่างเพียงพอในพื้นที่เขตเมืองสรุปผลของการศึกษานี้ยอมรับการจัดองค์กรและการดำเนินการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในการกำหนดประชากรทั่วไปในประเทศไทยและความเป็นไปได้ในการบูรณาการโครงการในบริการสาธารณสุขที่มีอยู่โดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ จึงควรเสนอใช้ FIT ที่มีจุดตัด Hb ที่ 100 ng/ml เพื่อให้การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ผลที่แม่นยำ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ รศ.นพ.พิศาล ไม่เรียง

ศ.นพ.รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร นพ.ทวี รัตนชูเอก นพ.ศิวพล บุรินทร์ ให้ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัย คุณอุบลวรรณ ยิ่งรัตนสุข คณะเจ้าหน้าที่เวชกรรมสังคม คณะพยาบาลศัลยกรรม คณะพยาบาลห้องส่องกล้อง ทางเดินอาหาร คณะแพทย์และพยาบาลวิสัญญี คณะพยาบาลผู้ป่วยนอกและคณะเจ้าหน้าที่ รพ.สต. เขตอำเภอเมือง คุณเอี่ยมพร สุ่มมาตร และคณะเจ้าหน้าที่ โรงพยาบาลร้อยเอ็ดทุกท่าน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่ให้การอนุเคราะห์ข้อมูลเพื่อใช้ในการศึกษานี้ สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย สมาคมแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารไทย และผู้เชี่ยวชาญทุกท่านที่มีได้กล่าวถึง ณ ที่นี้ที่ได้กรุณาให้ข้อมูลข้อเสนอแนะอันเป็นประโยชน์ต่อรายงานวิจัย คณะศัลยแพทย์ทุกท่านและอายุรแพทย์ระบบทางเดินอาหารโรงพยาบาลร้อยเอ็ด

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization: The International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2012. Available at http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Accessed August 14, 2014.
2. Kuhuaprema T, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sangrajang S. Cancer in Thailand Vol. VII, 2007-2009. Bangkok: National cancer Institute of Thailand, Ministry of public health; 2013.

3. Kuhuaprema T, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Sangrajang S. Cancer in Thailand Vol. VI, 2004-2006. Bangkok: Bangkok: National cancer Institute of Thailand, Ministry of public health; 2012.
4. Kuhuaprema T, Srivatanakul P, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y. Cancer in Thailand Vol. V, 2001-2003. Bangkok: Bangkok: National cancer Institute of Thailand, Ministry of public health; 2010.
5. Kuhuaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P. Cancer in Thailand Vol. IV, 1998-2000. Bangkok: Bangkok: National cancer Institute of Thailand, Ministry of public health; 2007.
6. พรชัย โอเจริญรัตน์. Clinical application of molecular genetics in colorectal cancer. ใน ศัลยศาสตร์วิวัฒน์ 32 ประยุทธ์ ศิริวงศ์, สมบุญ เจริญเศรษฐมร, ปริญญา ทวีชัยการ, บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ: กรุงเทพฯเวชสาร 2549.
7. Kim ER, Kim YH. Clinical Application of Genetics in Management of Colorectal Cancer. Intest Res 2014;12:184-93.
8. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. Histopathology 2007;50:113-30.
9. Aleksandar N, Vuka K, Vesna Z, Goran S. Advanced colorectal adenoma. Arch Oncol 2004;12(Suppl 1): 59-60.
10. Kuhuaprema T, Sangrajang S, Lalitwongsa S, Chokvanitphong V, Raunroadroong T, Ratanachu-Ek T, et al. Organised colorectal cancer screening in Lampang Province, Thailand: preliminary results from a pilot implementation programme. BMJ Open 2014;4:e003671.

CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

วิชุดา ไตรรัตน์อภิชาติ
วิจิตร เรืองเลิศบุญ

บทคัดย่อ มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุการตายอันดับต้น ๆ ในประเทศไทย การวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นสิ่งสำคัญ หากตรวจวินิจฉัยได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกและได้รับการรักษาเร็ว จะเพิ่มโอกาสหายจากโรคมะเร็ง และยังทำให้อัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งการตรวจหาสารบ่งชี้มะเร็งทางห้องปฏิบัติการเป็นวิธีการหนึ่งที่ช่วยวินิจฉัย พยากรณ์ และติดตามผลการรักษาโรค การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์คุณสมบัติทางชีวภาพของ CEA และ CA 19-9 ในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ รวมทั้งศึกษาความสัมพันธ์ของสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA 19-9 กับลักษณะทางพยาธิคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง โดยผู้วิจัยได้วิเคราะห์ผลการตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA 19-9 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง จำนวน 105 ราย และผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ จำนวน 22 ราย ที่เข้ารับการรักษาในคลินิกระบบทางเดินอาหารและตับที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบว่าระดับ CEA ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสูงกว่าผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ ($P=0.006$) ขณะที่ระดับ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงไม่แตกต่างจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ ($P=0.116$) นอกจากนั้นเมื่อใช้ระดับ CEA และ CA 19-9 ในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ พบว่ามีความไวร้อยละ 56.19 และ 26.67 ตามลำดับ และเมื่อใช้ระดับ CEA ร่วมกับ CA 19-9 พบว่าเพิ่มความไวในการตรวจวินิจฉัยโรคเป็นร้อยละ 60.00 ผลจากการศึกษานี้ยังพบว่า CEA สามารถนำมาใช้แยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ได้ดีกว่า CA 19-9 ($AUC=0.70$ และ 0.61 ตามลำดับ) และพบว่าระดับ CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยระยะ IV มีค่าสูงกว่าผู้ป่วยระยะที่ I - III ส่วนผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่นมีระดับ CEA และ CA 19-9 สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่พบการแพร่กระจาย ($P=0.000$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ตามตำแหน่งที่พบเซลล์มะเร็ง และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:19-28)

คำสำคัญ: สารบ่งชี้มะเร็ง CEA CA 19-9 มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

CEA and CA19-9 in Patients with Colorectal Cancer

by **Vichuda Triratapichat, Vijit Ruanglertboon**

Immunology Section, Medical Technology Department, National Cancer Institute, Bangkok

Abstract Colorectal cancer is the most common cause of death in Thailand. The early diagnosis of colon and rectal cancers is important because it can increase the chances of cure and survival rates for patients. For laboratory testing, the detection of tumor markers in clinical samples can be used for diagnosis, prognosis, and monitoring treatment outcomes. This study aimed to evaluate the efficacy of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) in differentiating patients with colorectal cancer from benign colon tumors, and to evaluate the relationship of CEA and CA19-9 cancer markers with various pathological parameters among colorectal-cancer patients. The 105 patients and 22 benign colon tumors treated at the National Cancer Institute were detected for CEA and CA19-9. It was found that CEA levels among patients with colorectal cancer were higher than those with benign tumors ($P=0.006$), while CA19-9 level did not differ significantly between the two groups ($P=0.116$). In addition, the sensitivity of using CEA and CA19-9 parameters to differentiate patients with colorectal cancer from benign colon tumors were 56.19 % and 26.67 %, respectively. The sensitivity of combined detection using CEA and CA19-9 was higher than either marker alone (60.00%). The present study showed that CEA can better discriminate between patients with colorectal cancer and benign colon tumors than CA19-9 (the areas under the ROC curve (AUC) were 0.70 and 0.61 for CEA and CA19-9, respectively). CEA and CA19-9 serum concentrations were also significantly higher in stage IV disease than stage I-III, and significantly elevated in the presence of distant metastasis ($P=0.000$), but the levels of both tumor markers were not significantly associated with tumor localization and lymph-node metastasis. (*Thai Cancer J* 2018;38:19-28)

Keywords: serum tumor marker, CEA, CA 19-9, colorectal cancer

บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (colorectal cancer หรือ CRC) เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรทั่วโลก จากสถิติของ GLOBOCAN ในปี พ.ศ. 2555 พบผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมากเป็นลำดับที่สาม โดยพบผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 1.4 ล้านราย นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นอันดับสี่รองจากมะเร็งปอด มะเร็งตับ และมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 9.2 หรือประมาณ 694,000 ราย¹ สำหรับประเทศไทยจากข้อมูลสถิติโรคมะเร็งในปี พ.ศ. 2558 พบมะเร็งลำไส้ใหญ่และ

ไส้ตรงสูงเป็นอันดับสามในเพศชาย (รองจากมะเร็งตับและมะเร็งปอด) โดยพบอุบัติการณ์ 14.4 ต่อประชากรแสนคน และพบสูงเป็นอันดับสี่ในเพศหญิง (รองจากมะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งตับ) โดยมีอุบัติการณ์ 11.2 ต่อประชากรแสนคน ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาศัยอยู่ในเขตกรุงเทพมหานครและในเขตเมืองใหญ่ และมีอายุมากกว่า 50 ปี² จากรายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล (Hospital-based Cancer Registry) ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ซึ่งแสดงข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ที่มาใช้บริการตรวจวินิจฉัยและรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2557 พบมีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่

และไส้ตรงรายใหม่เข้ารับการรักษานในสถาบันมะเร็งแห่งชาติสูงเป็นอันดับหนึ่งในเพศชาย และสูงเป็นอันดับสามในเพศหญิง³

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง แต่พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ การบริโภคอาหารประเภทเนื้อแดง (เนื้อวัว เนื้อหมู และเนื้อแกะ) และอาหารที่มีไขมันจากสัตว์สูง การขาดการออกกำลังกาย ภาวะอ้วน ผู้ป่วยเบาหวาน พฤติกรรมการสูบบุหรี่ และการบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ หรือมีประวัติเป็นโรคลำไส้ใหญ่อักเสบหรือเป็นแผลเรื้อรัง ซึ่งเป็นโรคที่เกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ เช่น โรคลำไส้ใหญ่อักเสบเป็นแผล หรือโรคโครห์น⁵ นอกจากนี้ยังพบว่า พันธุกรรมเป็นปัจจัยที่สำคัญอีกปัจจัยหนึ่งของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงคือ พบ familial adenomatous polyposis (FAP) ซึ่งมีการถ่ายทอดยีน APC (adenomatous polyposis coli) ผิดปกติมาจากพ่อแม่ และ hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) ซึ่งเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของยีนในกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (mismatch-repair gene)⁶

โดยทั่วไปมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง สามารถรักษาหายได้หากวินิจฉัยได้เร็วและได้รับการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรก ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ถึงร้อยละ 90 แต่ถ้าเป็นระยะท้ายซึ่งมีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ๆ จะมีอัตราการรอดชีวิตเหลือเพียงร้อยละ 10 เท่านั้น⁷ ดังนั้น ผู้ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปและผู้ที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงควรไปพบแพทย์เพื่อรับการตรวจหามะเร็ง แม้ว่ายังไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ ซึ่งวิธีการตรวจประเมินเบื้องต้น ได้แก่ การตรวจหาเลือดในอุจจาระ (fecal occult blood test) การตรวจโดยใช้เครื่องมือซิกมอยด์โคสโคป

(sigmoidoscope) การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ (colonoscopy) และการใช้สารทึบแสงแบเรียมร่วมกับ การถ่ายภาพด้วยรังสีเอกซเรย์ CT scan (double contrast barium enema: DCBE) การวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง แพทย์มักจะใช้วิธีการหลาย ๆ วิธี เพื่อวินิจฉัยประเมินสภาวะของผู้ป่วย โดยพิจารณาจากปัจจัยต่าง ๆ ประกอบ ได้แก่ โรคประจำตัวของผู้ป่วย ชนิดของมะเร็ง และความรุนแรงของอาการของผู้ป่วย วิธีการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่นิยมใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ การตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) การตรวจอัลตราซาวนด์ และการตรวจสารบ่งชี้มะเร็งลำไส้ เป็นต้น⁸

สารบ่งชี้มะเร็ง carcinoembryonic antigen (CEA) เป็นไกลโคโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 180-200 กิโลดัลตัน ผลิตขึ้นมาในช่วงที่เป็นตัวอ่อนและทารกในครรภ์ พบในทางเดินอาหารและซีรัมของทารกในครรภ์ เป็นส่วนใหญ่ และพบปริมาณน้อยในเนื้อเยื่อลำไส้ ตับอ่อน และตับของผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพปกติ พบปริมาณ CEA น้อยมากในซีรัมและสารเหลวอื่น ๆ ในร่างกายของคนปกติ แต่จะพบว่าระดับของ CEA สูงขึ้นในมะเร็งลำไส้ใหญ่^{9,10} อย่างไรก็ตามการตรวจ CEA ไม่เหมาะสำหรับการนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง เนื่องจากอาจพบระดับ CEA สูงได้ในโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งปอด มะเร็งตับอ่อน มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับ และยังสามารถพบสูงได้ในสตรีมีครรภ์ที่มีอายุครรภ์ไม่เกิน 6 เดือน ผู้ที่สูบบุหรี่ และคนที่มีการอักเสบของระบบทางเดินอาหาร ปอด และตับ¹¹ แต่จากรายงานที่ผ่านมาพบว่ามักนำ CEA มาใช้ในการหาระยะของโรคก่อน

การผ่าตัด ติดตามผลหลังการผ่าตัด และดูการตอบสนองของผู้ป่วยหลังจากได้รับการรักษาด้วยยา¹²

ส่วน carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) เป็นไกลโคโปรตีนชนิดมูซิน (mucin) สามารถตรวจพบได้ในเซลล์ปกติของเซลล์เยื่อของกระเพาะอาหาร ลำไส้ และตับอ่อนของทารกในครรภ์ และสามารถพบได้ในตับอ่อน ตับและปอดของผู้ใหญ่ อีกทั้งยังเป็นส่วนประกอบของเซลล์เยื่อหลายชนิด ระดับ CA19-9 ที่เพิ่มสูงขึ้นมักพบในมะเร็งตับอ่อนและยังพบได้ในมะเร็งทางเดินอาหารหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง มะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งตับ¹³ ซึ่งมีการศึกษาพบว่าในมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง CA 19-9 จะมีความไวและความจำเพาะในการแยกผู้ป่วยมะเร็งออกจากผู้ป่วยอื่น ๆ ที่ไม่ใช่มะเร็งเท่ากับร้อยละ 23 และ 96 ตามลำดับ¹⁴ แต่มีการศึกษาจำนวนมากที่ไม่พบความแตกต่างของ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงกับผู้ป่วยอื่น ๆ ที่ไม่ใช่มะเร็ง^{15,16} นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า CA 19-9 มีความสัมพันธ์กับระยะของโรค¹⁷ แต่มีบางการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว¹⁵

ดังนั้นในการศึกษานี้ผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ (benign colorectal disease) กับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (colorectal cancer) ที่เข้ารับการตรวจรักษาในคลินิกระบบทางเดินอาหารและตับ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และศึกษาความไวและความจำเพาะของสารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ ตลอดจนวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของ CEA และ CA 19-9 กับลักษณะ

ทางพยาธิคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ในการศึกษานี้ใช้กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจรักษาในคลินิกระบบทางเดินอาหารและตับที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2556 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 จำนวน 127 ราย โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ จำนวน 22 ราย และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง จำนวน 105 ราย ลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิกของผู้ป่วยได้จากแฟ้มประวัติ โดยระยะของโรคแบ่งตาม Cancer TNM staging system และกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดมีผลการตรวจวิเคราะห์ระดับสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA 19-9 จากงานภูมิคุ้มกันวิทยา และผลจุลพยาธิวิทยา จากงานพยาธิวิทยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยศึกษาข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลัง ไม่มีการระบุถึงตัวตนของผู้ป่วย และไม่สามารถสอบกลับไปยังเจ้าของตัวอย่างได้ โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและอนุมัติจากคณะกรรมการวิจัยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติแล้ว

การตรวจหาระดับ CEA และ CA 19-9

การตรวจหาระดับ CEA และ CA 19-9 ทำโดยการปั่นแยกซีรัมที่ความเร็ว 3000 รอบ/นาที เป็นเวลานาน 10 นาที และตรวจวิเคราะห์หาระดับสารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ (Roche Diagnostic, สวิตเซอร์แลนด์) โดยใช้หลักการ electrochemiluminescence immunoassay (sandwich

immunoassay; ECLIA) ตามขั้นตอนในเอกสารกำกับชุดน้ำยาของบริษัท

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการบันทึกข้อมูลและคำนวณทางสถิติ ได้แก่ ค่าเฉลี่ย (mean) มัธยฐาน (median) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) เปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับของสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA 19-9 ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโดยใช้ Mann-Whitney U-test กำหนดค่า P ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ คำนวณความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) คุณค่าในการทำนายผลบวก (positive predictive value) และคุณค่าในการทำนายผลลบ (negative predictive value) โดยใช้ระดับ CEA และ CA 19-9 ที่ 5 ng/mL และ 39 U/mL ตามลำดับจากเอกสารกำกับชุดน้ำยาของบริษัทเป็นค่าตัดสินเปรียบเทียบระดับ CEA และ CA 19-9 กับระยะโรคตำแหน่งที่พบเซลล์มะเร็ง (tumor locations) และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่น (tumor metastasis) โดยใช้ Mann-Whitney U-test และ Kruskal-Wallis test รวมทั้งประเมินความแม่นยำของการตรวจหาระดับ CEA และ CA 19-9 ในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ โดยใช้ receiver operating characteristic curve (ROC curve)

ผลการศึกษา

การศึกษานี้พบวากลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่จำนวน 22 ราย มีอายุเฉลี่ย

61.27±8.89 ปี เป็นเพศชาย 13 ราย เพศหญิง 9 ราย และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจำนวน 105 ราย มีอายุเฉลี่ย 61.23±11.07 ปี เป็นเพศชาย 64 ราย เพศหญิง 41 ราย พบผู้ป่วยตามระยะความรุนแรงของโรคระยะ I, II, III และ IV จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 3.8) 29 ราย (ร้อยละ 27.6) 34 ราย (ร้อยละ 32.4) และ 38 ราย (ร้อยละ 36.2) ตามลำดับ ตำแหน่งที่พบเซลล์มะเร็ง ได้แก่ ลำไส้ใหญ่ (colon) จำนวน 41 ราย (ร้อยละ 39.1) ลำไส้ตรง (rectum) จำนวน 52 ราย (ร้อยละ 49.5) และบริเวณที่เป็นรอยต่อของลำไส้ใหญ่ส่วนปลายและลำไส้ตรง (rectosigmoid) จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 11.4) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่น (ร้อยละ 64.8 และ 77.1 ตามลำดับ) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

จากตารางที่ 2 เมื่อใช้ระดับ CEA ที่ 5 ng/mL และ CA 19-9 ที่ 39 U/mL เป็นค่าตัดสินในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่มีระดับ CEA สูงกว่าค่าตัดสินมีจำนวน 59 ราย ซึ่งมีความไวและความจำเพาะ ร้อยละ 56.19 และ 68.18 ตามลำดับ ในขณะที่ระดับของ CA 19-9 สูงกว่าค่าตัดสินมีจำนวน 28 ราย ซึ่งมีความไวและความจำเพาะร้อยละ 26.67 และ 81.82 ตามลำดับ และถ้าใช้ CEA ร่วมกับ CA 19-9 พบว่ามีความไวและความจำเพาะ ร้อยละ 60.00 และ 59.09 ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์หาพื้นที่ใต้กราฟของ receiver operating characteristic curve (area under the ROC curve) พบว่า CEA มีพื้นที่ใต้โค้งเท่ากับ 0.70 (95% CI=0.567-0.810, $P=0.006$) และ CA 19-9 มีพื้นที่ใต้โค้งเท่ากับ 0.61

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

ข้อมูลผู้ป่วย	ผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ (n=22) จำนวน (ร้อยละ)	ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และ ไส้ตรง (n=105) จำนวน (ร้อยละ)
อายุเฉลี่ย (ปี) (ช่วง)	61.27±8.89 (44-83)	61.23±11.07 (37-85)
เพศ		
ชาย	13 (59.1)	64 (61.0)
หญิง	9 (40.9)	41 (39.0)
ระยะของโรค		
I		4 (3.8)
II		29 (27.6)
III		34 (32.4)
IV		38 (36.2)
ตำแหน่งที่พบ (Tumor location)		
Colon		41 (39.1)
Rectum		52 (49.5)
Rectosigmoid		12 (11.4)
การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง		
มี		37 (35.2)
ไม่มี		68 (64.8)
การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น		
มี		24 (22.9)
ไม่มี		81 (77.1)

ตารางที่ 2 ความไวและความจำเพาะของ CEA และ CA19-9 ในผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

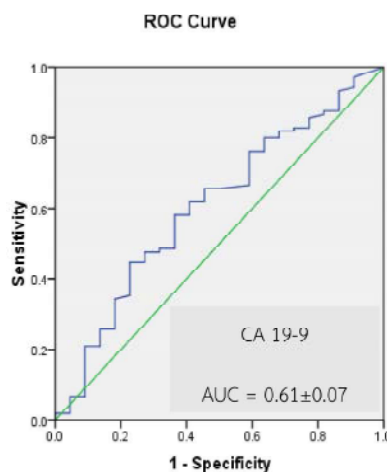
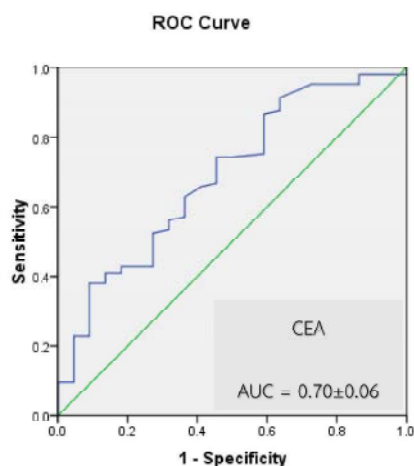
สารบ่งชี้มะเร็ง	จำนวนผู้ป่วย (ราย)		Sensitivity (%) (95%CI)	Specificity (%) (95%CI)	PPV (%) (95%CI)	NPV (%) (95%CI)
	ผู้ป่วยเนื้องอก ธรรมดาที่ ลำไส้ใหญ่	ผู้ป่วยมะเร็ง ลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง				
CEA (cut point 5 ng/mL)						
>5	7	59	56.19	68.18	89.39	24.59
≤5	15	46	(46.17-65.86)	(45.13-86.14)	(81.71-94.08)	(18.56-31.82)
CA 19-9 (cut point 39 U/mL)						
>39	4	29	27.62	81.82	87.88	19.15
≤39	18	76	(19.34-37.20)	(59.72-94.81)	(73.92-94.88)	(15.84-22.96)
CEA combined with CA 19-9						
CEA > 5, CA 19-9 >39	9	63	60.00	59.09	87.50	23.64
CEA ≤ 5, CA 19-9 ≤ 39	13	42	(49.98-69.44)	(36.35-79.29)	(80.53-92.21)	(16.91-32.01)

PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value, CI=confidence interval

(95% CI=0.477-0.737, $P=0.116$) ดังแสดงในรูปที่ 1

เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของ CEA และ CA 19-9 กับลักษณะทางพยาธิคลินิกในผู้ป่วยมะเร็ง

ลำไส้ใหญ่และไส้ตรงพบว่า ระดับ CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่อยู่ในระยะ I, II และ III มีระดับ CEA และ CA 19-9 ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วย



รูปที่ 1 Receiver operating characteristic curve (ROC) ของ CEA และ CA 19-9 ในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจากผู้ป่วยเนื่องจากธรรมชาติที่ลำไส้ใหญ่

ตารางที่ 3 ระดับ CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงแบ่งตามผลพยาธิวิทยาคลินิก

	จำนวน (ร้อยละ)	CEA		CA 19-9	
		Median (ng/mL)	P	Median (U/mL)	P
ระยะโรค			0.000		0.001
I	4 (3.8)	1.65		9.60	
II	29 (27.6)	4.10		12.50	
III	34 (32.4)	4.00		13.35	
IV	38 (36.2)	52.10		53.35	
ตำแหน่งที่พบ (Tumor location)			0.497		0.215
Colon	41 (39.1)	4.10		14.90	
Rectum	52 (49.5)	12.05		22.60	
Rectosigmoid	12 (11.4)	6.40		10.05	
การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง			0.355		0.747
มี	37 (35.2)	5.80		18.10	
ไม่มี	68 (64.8)	7.85		16.40	
การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น			0.000		0.000
มี	24 (22.9)	73.85		71.90	
ไม่มี	81 (77.1)	4.70		13.90	

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในระยะ IV ($P=0.000$ และ 0.001 ตามลำดับ) ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นมีระดับ CEA และ CA 19-9 สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจาย ($P=0.000$) แต่พบว่าระดับ CEA และ CA 19-9 ไม่มีความสัมพันธ์กับตำแหน่งที่พบเซลล์มะเร็งและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง (ตารางที่ 3)

วิจารณ์และสรุป

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงส่วนใหญ่มักมาพบแพทย์เมื่อมีอาการมากหรือเป็นระยะสุดท้ายแล้ว ทำให้การรักษาไม่ได้ผลดี ดังนั้นการวินิจฉัยโรคได้เร็ว และผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่แรกจึงเป็นการเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยหายจากโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้สูงขึ้นด้วย ในปัจจุบันการตรวจหาระดับสารบ่งชี้มะเร็งในเลือดทางห้องปฏิบัติการ มีบทบาทสำคัญในการช่วยวินิจฉัย พยากรณ์โรค วางแผนการรักษา ติดตามและประเมินผลการรักษา ตลอดจนใช้ติดตามการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่า CEA และ CA 19-9 มักถูกนำมาใช้เป็นสารบ่งชี้มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมากที่สุด โดยมักนำมาใช้หาระยะของโรคก่อนการผ่าตัด ใช้ติดตามผลหลังการผ่าตัด และติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ระดับของ CEA และ CA 19-9 ที่เพิ่มสูงขึ้นยังอาจแสดงถึงการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะต่าง ๆ รวมถึงการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง

จากรายงานที่ผ่านมาการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA และ CA 19-9

ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงและคนปกติ พบว่าระดับ CEA ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสูงกว่าในคนทั่วไปที่ไม่มีประวัติเป็นโรคมะเร็ง ขณะที่ระดับ CA 19-9 ให้ผลไม่แตกต่างกัน^{15,16} และมีบางการศึกษาพบว่าระดับ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสูงกว่าในคนทั่วไปที่ไม่มีประวัติเป็นโรคมะเร็ง¹⁸ สำหรับการศึกษาค้นนี้ ผู้วิจัยศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงพบว่า ระดับ CEA ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ ในขณะที่ระดับของ CA 19-9 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งต่างจากผลการศึกษาของ Zhang SY และคณะ¹⁹ ที่พบว่าทั้งระดับ CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่

เมื่อใช้ระดับ CEA และ CA 19-9 ที่ 5 ng/mL และ 39 U/mL จากเอกสารกำกับชุดน้ำยาเป็นค่าตัดสินในการคำนวณความไวของ CEA และ CA 19-9 พบว่า CEA มีความไวในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ดีกว่า CA 19-9 โดย CEA มีความไวในการทดสอบร้อยละ 56.19 และ CA 19-9 มีความไวในการทดสอบร้อยละ 26.67 ซึ่งผลที่ได้ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Wild และคณะ²⁰ ที่ใช้ค่าตัดสินของ CEA และ CA 19-9 เท่ากับ 4.8 ng/mL และ 34 U/mL พบว่า CEA และ CA 19-9 มีความไวร้อยละ 43.9 และ 22.6 ตามลำดับ ในการศึกษานี้เมื่อนำ CEA และ CA 19-9 มาใช้ร่วมกัน พบว่ามีความไวในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 56.19 เป็นร้อยละ 60.00 นอกจากนี้

ยังพบว่า CEA สามารถนำมาใช้แยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ได้ดีกว่า CA 19-9 (AUC ของ CEA และ CA 19-9 เท่ากับ 0.70 และ 0.61 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Zhang SY และคณะ¹⁹ ที่รายงานว่า AUC ของ CEA เท่ากับ 0.789 และ CA 19-9 เท่ากับ 0.690

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA และ CA 19-9 กับผลทางพยาธิคลินิกที่ผ่านมาพบว่าระดับของ CEA และ CA 19-9 สูงในมะเร็งรุนแรงของโรค¹⁹ ซึ่งการศึกษาในครั้งนี้ให้ผลสอดคล้องกับรายงานการศึกษาที่กล่าวมา ในขณะที่การศึกษาของ Polat E และคณะ¹⁵ ให้ผลที่แตกต่างกัน คือพบว่าระดับ CEA เพียงอย่างเดียวที่มีความสัมพันธ์กับระยะของโรค ในขณะที่ระดับ CA 19-9 ไม่มีความสัมพันธ์กับระยะของโรค และการศึกษาครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ CEA และ CA 19-9 กับตำแหน่งที่พบเซลล์มะเร็งและการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง แต่พบ CEA และ CA 19-9 สูงในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาหลายฉบับ^{15,19} ในขณะที่บางรายงานการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA และ CA 19-9 กับการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่น^{21,22}

ในปัจจุบันการตรวจสารบ่งชี้มะเร็งทางห้องปฏิบัติการ มักถูกนำมาใช้เพื่อประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยและติดตามการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ซึ่งจากผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า สามารถนำ CEA มาใช้ในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่และเมื่อนำ

CEA มาใช้ร่วมกับ CA 19-9 จะทำให้ความไวในการวิเคราะห์เพิ่มสูงขึ้นกว่าการใช้ CEA เพียงชนิดเดียว และยังพบว่าระดับ CEA และ CA 19-9 สูงในผู้ป่วยที่มีโรคระยะรุนแรง และมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดเรื่องจำนวนผู้ป่วยซึ่งมีไม่มาก จึงควรมีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นเพื่อเพิ่มความแม่นยำทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. American Cancer Society (2013): Cancer Facts and Figures. Available at: <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed March 20, 2017.
2. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Sangrajang S, Suwanrungrung K, Buasom R. Cancer in Thailand 8 theds 2010-2012, Bangkok: New Thammasa Press (Thailand) Co., Ltd; 2015.
3. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ.2557 Hospital-Based Cancer Registry Annual Report 2014. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ตะวันออก; 2559.
4. Watson AJ, Collins PD. Colon cancer: a civilization disorder. Dig Dis 2011;29:222-8.
5. Jawad N, Direkze N, Leedham SJ. Inflammatory bowel disease and colon cancer. Recent Results Cancer Res 2011;185:99-115.
6. Mork ME, You YN, Ying J, Bannon SA, Lynch PM, Rodriguez-Bigas MA, et al. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2015;33:3544-9.
7. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Coloncancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst 2004;96:1420-5.
8. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. Lancet 2010;375:1030-47.
9. Mattar R, Alves de Andrade C, DiFavero G, Gama-Rodrigues J, Laudanna A. Preoperative serum levels of CA 72-4, CEA, CA 19-9, and alphafeto- protein in patients with gastric cancer. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2002;57:89-92.

10. Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman U. CEA, CA19-9 and CA72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002;22:2311-16.
11. Chen C, Yang S, Lin J, Lin T, Chen W, Jiang J, et al. Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *J Surg Res* 2005;124:169-74.
12. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendation for use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-27.
13. Yang X, Chen C, Peng C, Liu S, Li Y. Carbohydrate antigen 242 highly consists with carbohydrate antigen 19-9 in diagnosis and prognosis of colorectal cancer: study on 185 cases. *Med Oncol* 2012;29: 1030-6.
14. Goldberg EM, Simunovic LM, Drake SL, Mueller WF Jr, Verrill HL. Comparison of serum ca 19-9 and cea levels in a population at high risk for colorectal cancer. *Hybridoma* 1989;8:569-75.
15. Polat E, Duman U, Duman M, Atici A.E, Reyhan E, Dalgic T, et al. Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer. *Curr Oncol* 2014; 21:1-7.
16. Eman M. I. Youssef, Gehan H. Ewieda, Haneya A. A. Ali, Amany M. Tawfik, Wafaa Mohi El-deen Abd El-fatah, Amgad A. Ezzat, et al. Comparison between CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in Patients with Colon Cancer. *International Journal of Tumor Therapy* 2013;2:26-34.
17. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of cea and ca 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000;20:5195-8.
18. Wang F, Tsai L, Chang Z, Han S and Tsao D. The significance of CA19-9 tumor antigen in the serum of patients with carcinomas. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 1985;9:119-25.
19. Zhang SY, Lin M, Zhang HB. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen and carcinoma antigen 19-9 for colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:9404-9.
20. Wild N, Andres H, Rollinger W, Krause F, Dilba P, Tacke M, et al. A combination of serum markers for the early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:6111-21.
21. Ochiai H, Ohishi T, Osumi K, Tokuyama J, Urakami H, Seki S et al. Reevaluation of serum p53 antibody as a tumor marker in colorectal cancer patients. *Surg Today* 2012;42:164-8.
22. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, Bijedic N, Bjelogrljic I, Gogov B, et al. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma. *Med Arch* 2013;67:397-401.

บทบาทพยาบาลในการจัดการภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ

สุจิรา พุ่งเฟื่อง

บทคัดย่อ ภาวะภูมิไวเกินและปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำจากยาเคมีบำบัดเป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและโมโนโคลนอลแอนติบอดี ซึ่งอัตราการเกิดปัจจัยเสี่ยงและความรุนแรงขึ้นอยู่กับชนิดของยา ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการประเมินและจัดการที่ถูกต้องเหมาะสม อาจส่งผลให้เกิดอันตรายถึงชีวิต ดังนั้นพยาบาลที่รับผิดชอบการบริหารยา จึงต้องมีองค์ความรู้และสมรรถนะที่เหมาะสม โดยการประยุกต์ใช้ความรู้ที่ได้จากหลักฐานเชิงประจักษ์มาปรับปรุงแนวทางการดูแลให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น บทความนี้ได้กล่าวถึง นิยาม กลไกการเกิด อุบัติการณ์ อาการและอาการแสดง ปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้อง การป้องกัน การจัดการภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:29-41)

คำสำคัญ: บทบาทพยาบาล ภาวะภูมิไวเกิน ปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ

Nursing Management of Hypersensitivity and Infusion Reactions from Intravenously Administered Chemotherapeutic Agents

by **Sujira Foongfaung**

Nursing Research Unit, Academic Nurse Division, National Cancer Institute, Bangkok

Abstract Hypersensitivity and infusion reactions from intravenously administered chemotherapeutic agents are side effects resulting from the treatment of chemotherapy and monoclonal antibodies. Incidence, risk factors and severity depend on the types of medicine administered. Patients not being appropriately assessed or managed may result in life-threatening situations. Therefore, nurses who are in charge of administering chemotherapeutic drugs should have adequate knowledge and competencies to apply knowledge from evidence-based practice to improve effective care. This article mainly reviewed the definitions, mechanism, incidence, signs and symptoms, risk factors, prevention and management of hypersensitivity and infusion reactions from intravenously administered chemotherapeutic agents. (*Thai Cancer J* 2018;38:29-41)

Keywords: nursing role, hypersensitivity reactions, infusion reaction

บทนำ

ยาเคมีบำบัดมีความสำคัญในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด แต่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว ภาวะภูมิไวเกินและปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ เป็นผลข้างเคียงหนึ่งที่สำคัญ โดยกลไกการเกิด อุบัติการณ์ และความรุนแรงจะแตกต่างกันตามชนิดของยา ยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกินได้บ่อยและเป็นยาที่ใช้อันดับแรก (first-line drug) ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ ยากลุ่ม taxanes คือ paclitaxel (taxol®, intaxel®), docetaxel (taxotere®) และ platinum agents คือ cisplatin (platinol®), carboplatin (paraplatin®), oxaliplatin (eloxatin®) และยาที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อหลอดเลือดดำ คือ ยากลุ่ม monoclonal antibodies เช่น rituximab (rituxan®, mabThera®), trastuzumab (herceptin®), cetuximab (erbitux®) เป็นต้น¹ ซึ่งเมื่อเกิดอาการ ผู้ป่วยไม่ได้รับการประเมินและจัดการที่ถูกต้อง เหมาะสมรวดเร็ว อาจส่งผลให้เกิดความรุนแรงและอาจมีอันตราย

ถึงแก่ชีวิต จากเหตุผลดังกล่าวพยาบาลจึงต้องมีความรู้ทั้งในด้านปัจจัยเสี่ยงเฉพาะ การประเมินและจัดการกับอาการที่เกิดขึ้น โดยเฉพาะต้องเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะนี้ รวมถึงติดตามองค์ความรู้ใหม่ๆ เพื่อพัฒนาทักษะในการดูแล ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเพื่อให้เกิดความเข้าใจ ตระหนักและให้ความร่วมมือกับทีมสุขภาพในการเฝ้าระวัง และดูแลตนเอง รวมทั้งพยาบาลควรประสานความร่วมมือในการจัดทำแผนการจัดการดูแล (clinical pathways) หรือแนวทางปฏิบัติ (practice guideline) ในการจัดการภาวะภูมิไวเกินที่เป็นนโยบายขององค์กร ซึ่งจะช่วยให้ทีมสหสาขาวิชาชีพที่ดูแลมีการตอบสนอง มั่นใจในการปฏิบัติ และสามารถจัดการปัญหาได้อย่างมีประสิทธิภาพ

กลไกการเกิดภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ^{2,3}

ภาวะภูมิไวเกินจากยาเคมีบำบัด (chemotherapy-related hypersensitivity reactions) หมายถึง

ภาวะที่ร่างกายได้รับแอนติเจนหรือสิ่งแปลกปลอมเข้าสู่ร่างกายทำให้ระบบภูมิคุ้มกันพยายามกำจัดแอนติเจนนั้นให้หมดไป แต่ถ้าแอนติเจนถูกกำจัดไม่หมดระบบภูมิคุ้มกันจะถูกกระตุ้นตลอดเวลา ซึ่งจะก่อให้เกิดพยาธิสภาพแก่เนื้อเยื่อและอวัยวะทำให้สูญเสียการทำงานที่ หรือกล่าวได้ว่าเป็นภาวะที่ภูมิคุ้มกันของร่างกายมีการตอบสนองที่มากเกินไป

ปฏิกิริยาจากการให้ยาทางหลอดเลือดดำ (infusion-related reactions หรือ infusion reactions) หมายถึง อาการอันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ โดยยาจะเหนี่ยวนำให้เกิดการหลั่ง cytokine โดยที่ไม่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย แต่อาการไม่พึงประสงค์จะคล้ายคลึงกับการเกิด hypersensitivity reaction เช่น ไข้ หนาวสั่น ผื่น หายใจลำบาก หลอดลมหดเกร็ง เป็นต้น อาการเหล่านี้จะปรากฏภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา และส่วนมากเกิดขึ้นในครั้งแรกของการให้ยา ได้แก่ ในกลุ่ม monoclonal antibodies เช่น transtuzumab, bevacizumab และ rituximab เป็นต้น

กลไกการเกิดภาวะภูมิไวเกิน แบ่งเป็น 4 ชนิดดังนี้⁴⁻⁷

ชนิดที่ 1 (type I) immediate hypersensitivity reaction หรือ anaphylactic hypersensitivity reaction เป็นปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่เกิดขึ้นได้บ่อยที่สุดจากยาเคมีบำบัดหลายชนิด เป็นปฏิกิริยาแบบเฉียบพลัน โดยจะเกิดเร็วในเวลาเป็นนาทีจนถึงชั่วโมง หรือสามารถเกิดล่าช้าได้ในช่วง 10-12 ชั่วโมง จนถึง 72 ชั่วโมงภายหลังจากได้รับแอนติเจน (antigen) หรือในบทความนี้หมายถึงยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ

ปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 1 เกิดจากการที่ร่างกายได้รับยาเคมีบำบัด (antigen) แล้วระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตอบสนอง โดยการสร้างแอนติบอดี (antibody) หรืออิมมูโนโกลบูลิน อี (immunoglobulin E :IgE) ที่อยู่บนผิวของแมสเซลล์ (mast cell) และ เบโซฟิล (basophil) ที่มีความเฉพาะเจาะจงกับสิ่งกระตุ้น (antigen) นั้น สร้างและหลั่งสารเคมีออกฤทธิ์ (mediators) หลายชนิดที่สำคัญได้แก่ histamine ที่จะไปกระตุ้น histamine receptor ในบริเวณต่าง ๆ โดยถ้ากระตุ้น H1 receptor จะทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดและทางเดินอาหาร กระตุ้นให้ permeability ของหลอดเลือดเพิ่มขึ้นโดยจะออกฤทธิ์สูงสุดภายในเวลา 2-3 นาที ส่วนการกระตุ้น H2 receptor ทำให้เกิดการหลั่งกรดจาก gastric parietal cell การเกิด type I hypersensitivity ร่างกายจะต้องเคยได้รับสิ่งกระตุ้นมาก่อน จึงจะทำให้ร่างกายมีการสร้าง IgE ไปเกาะบนผิวของ mast cell เมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นอีกครั้ง ก็จะทำให้เกิดการตอบสนองดังที่กล่าวข้างต้น

แอนติบอดีที่มีบทบาทสำคัญในภาวะภูมิไวเกิน type I คือ IgE มีค่าครึ่งชีวิตระยะยาว (long half-life) ในกระแสเลือด 2-3 วัน แต่เมื่ออยู่ในเนื้อเยื่อหรือผิวหนังจะมีอายุยืนกว่าคือ 8-14 วัน และร้อยละ 1 ของ IgE ทั้งหมดในร่างกายเท่านั้นที่จับอยู่บน mast cell หรือ basophil ซึ่งในคนที่มีภาวะภูมิไวเกิน type I จะมี IgE อยู่ 15,000-41,000 โมเลกุลต่อ 1 เซลล์ของ mast cell (คนปกติประมาณ 5300-27,000 โมเลกุลต่อ 1 เซลล์ของ mast cell)

ชนิดที่ 2 (type II) cytotoxic, antibody-dependent ออกฤทธิ์ผ่านการทำงานของอิมมูโนโกลบูลิน G

(IgG) และอิมมูโนโกลบูลิน M (IgM) โดยจะเกิดปฏิกิริยาบนผิวของเซลล์

ชนิดที่ 3 (type III) immune complex hypersensitivity เป็นภาวะภูมิไวเกินที่เกิดจากแอนติบอดีในร่างกายนับกับแอนติเจนจากภายนอกร่างกายนับกัน (immune complex) ปฏิกิริยาทำให้มีการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ ทำให้เม็ดเลือดขาวมารวมกันแล้วก่อให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อข้างเคียง อาการอาจเกิดได้ในช่วง 3-10 ชั่วโมงหลังได้รับยา

ชนิดที่ 4 (type IV) delayed hypersensitivity เป็นภาวะภูมิไวเกินที่ออกฤทธิ์ผ่านเม็ดเลือดขาวชนิดที (T lymphocyte) โดยสิ่งแปลกปลอมจะกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิดที ให้มีปริมาณมากขึ้นและเปลี่ยนเป็น

cytotoxic T cell รวมทั้งมีการกระตุ้น macrophage ไปทำลายสิ่งแปลกปลอมและเนื้อเยื่อรอบ ๆ ซึ่งภาวะภูมิไวเกินชนิดนี้จะต่างจากชนิดอื่น ๆ ตรงที่ออกฤทธิ์ผ่านเซลล์ และกลไกการออกฤทธิ์จะช้า (cell-mediated delayed-type hypersensitivity reaction) อาการอาจเกิดในช่วง 2-7 วันหลังได้รับยาหรือยาวนานกว่านั้น

อาการและระดับความรุนแรง

อาการจะประกอบด้วย หน้าแดง มีผื่น มีการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต หายใจลำบาก หอบหืด หดเกร็ง ปวดหลัง ไข้ ผื่นลมพิษ มีอาการบวม และคลื่นไส้ และจากรายงานพบอาการแสดงแยกตามตัวยา ดังแสดงในตารางที่ 1⁸⁻¹⁴

ตารางที่ 1 สรุปภาพรวมของการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยาเคมีบำบัด platinum, taxane agents และ monoclonal antibodies

ยา	อุบัติการณ์โดยรวม (ร้อยละ)	ชนิดของกลไกการเกิด และช่วงเวลาที่เริ่มเกิดอาการ	อาการแสดง	ระดับความรุนแรง
Platinum agents				
Cisplatin	1-5	IgE (type I)-mediated, type IV เกิดอาการในช่วงนาที่หรือวันของการเริ่มให้ยาระหว่างครั้งที่ (cycle) 4-8 ของการให้ยา ส่วนใหญ่เกิดหลังครั้งที่ 6	มีผื่น คัน มีไข้ หายใจลำบาก หอบหืด หดเกร็ง ความดันโลหิตต่ำ	ความรุนแรงปานกลาง บางครั้งรุนแรงมาก และเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับรังสีรักษา
Carboplatin	1-19.5 และมีรายงานใน the third-line retreatment setting) เกิดถึงร้อยละ 44	IgE (type I)-mediated, type IV เกิดอาการในช่วง 30 นาทีแรกของการเริ่มให้ยา พบร้อยละ 27 ที่เกิดหลังครั้งที่ 7 ของการให้ยา	ระดับ 1 หรือ 2: มีผื่น ลมพิษ คัน บวมบริเวณฝ่ามือหรือฝ่าเท้า >ร้อยละ 50 เกิดระดับ 3 หรือ 4: หน้าบวม ปวดเกร็งท้อง ท้องเสีย หายใจลำบาก หอบหืด หดเกร็ง เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำหรือสูง	เกิดระดับ 1 หรือ 2 ร้อยละ 60-70

ตารางที่ 1 สรุปภาพรวมของการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยาเคมีบำบัด platinum, taxane agents และ monoclonal antibodies (ต่อ)

ยา	อุบัติการณ์ โดยรวม (ร้อยละ)	ชนิดของกลไกการเกิด และช่วงเวลาที่เริ่มเกิดอาการ	อาการแสดง	ระดับความรุนแรง
Oxaliplatin				
- Oxaliplatin	0.5-25	IgE (type I)-mediated (มากที่สุด), type II, type III เกิดอาการในช่วงนาที่แรกของการเริ่มให้ยาใน type I, type II และ type III จะเกิดอาการหลังได้รับยาเป็นชั่วโมงและส่วนใหญ่เกิดหลังครั้งที่ 6 ของการให้ยา	ระดับ 1 หรือ 2: มีผื่นลมพิษ คันหรือบวมบริเวณฝ่ามือหรือฝ่าเท้า ปวดท้อง ระดับ 3 หรือ 4: ผื่นลมพิษหน้าบวมเพื่อบวมหลอดลมหมดเกร็งทำให้เกิดอาการช็อก (พบได้ยาก)	เกิดระดับ 3 และ 4 (severe anaphylaxis) ร้อยละ 1.6-2
Taxanes				
- Paclitaxel	8-45	IgE (type I)-mediated, Non-IgE-mediated, type II, type III เกิดอาการในช่วง 10-15 นาที่แรกของการเริ่มให้ยา โดยเกิดใน 10 นาที่พบร้อยละ 78 เกิดในครั้งแรกหรือสองของการให้ยาพบร้อยละ 95	หายใจลำบาก (มีหรือไม่มีหลอดลมหมดเกร็ง) มีผื่น ความดันโลหิตต่ำ (บางครั้งอาจมีความดันโลหิตสูง) ปวดหลัง ปวดท้องหรือเชิงกราน	เกิดความรุนแรงมาก (ร้อยละ 1.3) และเกิด ความรุนแรงน้อย (ร้อยละ 40)
- Docetaxel	25-50	เกิดอาการช่วงนาที่แรกของการเริ่มให้ยา ส่วนใหญ่เกิดในครั้งแรกหรือสองของการให้ยา	หายใจลำบาก (มีหรือไม่มีหลอดลมหมดเกร็ง) มีผื่น ความดันโลหิตต่ำ (บางครั้งอาจมีความดันโลหิตสูง) มีอาการบวมมีภาวะคั่งน้ำ (fluid retention syndrome)	เกิดความรุนแรงมากพบร้อยละ 2
Monoclonal antibodies				
Rituximab	14-77	Cytokine-release เกิดอาการในช่วง 30 นาที่จนถึง 2 ชั่วโมงหลังการเริ่มให้ยาโดยเกิดในครั้งแรกของการให้ยาพบร้อยละ 77 ร้อยละ 30 เกิดในครั้งที่ 4 ของการให้ยา และร้อยละ 14 เกิดในครั้งที่ 8 ของการให้ยา	ปวดกล้ามเนื้อปวดข้อต่าง ๆ อ่อนล้า ไอ เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ความดันโลหิตต่ำหรือสูง เหงื่อออก ผื่น เกิดผื่นคันขึ้นทั่วตัว อาจเกิดอาการบวมเหมือนมีน้ำอยู่ใต้ผิวหนังในบางบริเวณเช่นตามแขน ขา เกิดอาการร้อนวูบวาบผิวหนังมีสีแดง ผิวหนังลอกมากใช้ หนาวสั่น	เกิดระดับ 3 และ 4 พบร้อยละ 10

ตารางที่ 1 สรุปภาพรวมของการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยาเคมีบำบัด platinum, taxane agents และ monoclonal antibodies (ต่อ)

ยา	อุบัติการณ์โดยรวม (ร้อยละ)	ชนิดของกลไกการเกิด และช่วงเวลาที่เริ่มเกิดอาการ	อาการแสดง	ระดับความรุนแรง
- Cetuximab	15-20	Cytokine-release เกิดในครั้งแรกของการให้ยา (ร้อยละ 27)	อาการเหมือน กับ rituximab	เกิดความรุนแรงมาก พบร้อยละ 12.4
- Transtuzumab	3-40	Cytokine-release เกิดในครั้งแรกของการให้ยา (ร้อยละ 40) เกิดอาการในช่วง 70-80 นาทีการเริ่มให้ยา (ร้อยละ 2)	อาการเหมือน กับ rituximab แต่พบรายงาน เกิดพิษต่อปอดรุนแรง หลังการให้ยา 90 นาทีของการให้ยาครั้งแรก	เกิดระดับ 3 และ 4 พบร้อยละ 1

ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงของ hypersensitivity และ infusion reaction ตามเกณฑ์ของ NCI (National Cancer Institute, CTCAE version 4.03)

ปฏิกิริยา	ระดับความรุนแรง (grade)				
	1	2	3	4	5
Allergic reaction (hypersensitivity reaction)	- หน้าแดงหรือมีผื่น ชั่วคราว - มีไข้จากยา <38°C ไม่ต้องการรักษาเพิ่มเติม	ต้องหยุดให้ยาหรือต้องการการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ เช่น การให้ยา antihistamines, NSAIDs, narcotics, IV fluid โดยได้รับการรักษา 24 ชั่วโมง อาการจึงดีขึ้น	มีอาการนานแม้จะให้ยาบรรเทาอาการ หรือหยุดยา แต่ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น มีอาการรุนแรงขึ้นเรื่อย ๆ จนต้องเข้ารับการรักษาก่อนภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น เช่น ไตสูญเสียหน้าที่ ปอดมีการติดเชื้อ	ต้องได้รับการรักษาฉุกเฉินจากอาการรุนแรงที่อาจถึงแก่ชีวิต	เสียชีวิต
Anaphylaxis	-	-	- หลอดลมหดเกร็ง (มีหรือไม่มีผื่นลมพิษร่วมด้วย) - ต้องให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ - มีอาการบวมจากอาการแพ้ - ความดันโลหิตต่ำ	ต้องได้รับการรักษาฉุกเฉินจากอาการรุนแรงที่อาจถึงแก่ชีวิต	เสียชีวิต

ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงของ hypersensitivity และ infusion reaction ตามเกณฑ์ของ NCI (National Cancer Institute, CTCAE version 4.03) (ต่อ)

ปฏิกิริยา	ระดับความรุนแรง (grade)				
	1	2	3	4	5
Acute infusion reaction (cytokine release syndrome)	มีอาการเพียงเล็กน้อย ไม่ต้องหยุดยา หรือไม่ต้องได้รับยา เพื่อบรรเทาอาการ	ต้องหยุดให้ยา หรือต้องการการรักษา เพื่อบรรเทาอาการ เช่น การให้ยา antihistamines, NSAIDs, narcotics, IV fluid โดยได้รับการรักษา 24 ชม. อาการจึงดีขึ้น	มีอาการนานแม้จะให้ยา บรรเทาอาการหรือหยุดยา แต่ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้น มีอาการรุนแรงขึ้นเรื่อย ๆ จนต้องเข้ารับการักษาแบบเฉพาะ เช่น ไตเทียม เสี่ยงหัวใจล้มเหลว	ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจจากอาการรุนแรงที่อาจถึงแก่ชีวิต	เสียชีวิต

ตารางที่ 3 ระดับความรุนแรงของ hypersensitivity reaction ตามเกณฑ์ของ NECN (Northern England Strategic Clinical Networks)

อาการแสดง และระดับความรุนแรงของภาวะภูมิไวเกิน		
น้อย (mild)	ปานกลาง (moderate)	มาก (severe)
เยื่อบุจมูกอักเสบ	อาจมีอาการ +/- ของระดับน้อย	อาจมีอาการ +/- ของระดับน้อย/ปานกลางร่วมด้วย
คัน (จากผื่น)	ร่วมด้วย	มีการบวมของทางเดินลมหายใจส่วนบน หรือ
เยื่อบุตาอักเสบ	หนาวสั่น	ส่วนล่าง (แน่นหน้าอก มีเสียงวี๊ดเวลาหายใจออก (wheezing))
สั่น (chill)	มีไข้มากกว่า 38 องศาเซลเซียส	หลอดลมหดเกร็ง (มีหรือไม่มีผื่นลมพิษร่วมด้วย)
มีไข้ต่ำกว่า 38 องศาเซลเซียส	รู้สึกเหมือนจะวูบ	หัวใจเต้นเร็ว
ปวดศีรษะ	ผื่นลมพิษ	ความดันโลหิตต่ำ
วิงเวียนศีรษะ, รู้สึกหน้ามืด	แน่นหน้าอก/หลอดลมหดเกร็ง	มีอาเจียน
คลื่นไส้	เล็กน้อย	ท้องเสีย
มีผื่นชั่วคราว	ความดันโลหิตต่ำ	ผิวหนังแดงหรือซีด
มีผื่นแดงตามแนวเส้นเลือดที่แทงเข็ม		ไม่รู้สึกลึ่ดตัว (แต่ยังไม่เกิด cardiac arrest)
		ภาวะระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลวหรือช็อค (cardiovascular collapse)*

*Cardiovascular collapse เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุดในระยะก่อนและระหว่างหัวใจหยุดเต้น

ระดับความรุนแรงของอาการ (grade) สามารถแบ่งระดับตามเกณฑ์อาการไม่พึงประสงค์ของ National Cancer Institute, CTCAE ออกเป็น 5 ระดับ¹⁵ ดังรายละเอียด ในตารางที่ 2 และแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะภูมิไวเกิน ของ NECN (Northern England Strategic Clinical Networks) เป็น 3 ระดับ¹⁶ ดังแสดงในตารางที่ 3

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ¹⁷⁻²⁶

Taxanes (paclitaxel, docetaxel) ประกอบด้วย มีประวัติภูมิแพ้ ได้แก่ เคยมีประวัติเกิดอาการแพ้/ปฏิกิริยาของผิวหนังระดับน้อย เช่น หน้าแดง ผื่นลมพิษ มีความผิดปกติของทางเดินหายใจ ดัชนีมวลกาย > 25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร และหมดประจำเดือน

Platinum agents

- Oxaliplatin ปัจจัยเสี่ยงใน grade 1 หรือ 2 ประกอบด้วย เพศหญิง อายุน้อย มีประวัติอาการแพ้ เคยแพ้ยา platinum มาก่อน มีระดับแลคเตต (lactate dehydrogenase: LDH) ต่ำ และปัจจัยเสี่ยงใน grade 3 หรือ 4 ประกอบด้วยปริมาณนิวโตรฟิล (neutrophil count) สูง ปริมาณโมโนไซต์ (monocyte count) และจำนวนครั้งของการได้รับยาที่มากขึ้นรวมถึงผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาด้วย oxaliplatin อีกครั้ง (oxaliplatin-free interval) จากรายงานพบว่า มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะภูมิไวเกินเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในครั้งที่ 2-3 ของการให้ยา

- Carboplatin ประกอบด้วย มีอายุน้อยกว่า 70 ปี มีประวัติภูมิแพ้ ได้รับยา ≥ 650 มิลลิกรัม ระยะเวลาหลังจากสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด platinum ที่นาน >12-23.4 เดือน (a long platinum-free interval) และ/หรือในผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด platinum อีกครั้งจากการกลับซ้ำของโรค

Monoclonal antibody

- Cetuximab ประกอบด้วย เพศชาย และมีประวัติเคยสูบบุหรี่ เคยแพ้ยามาก่อน ตำแหน่งหรืออวัยวะของมะเร็งปฐมภูมิ (primary site of cancer)

และโรคร่วม เช่น หอบหืด ภูมิแพ้จากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ผื่นหนังอักเสบเรื้อรัง (eczema)

- Rituximab ประกอบด้วย เพศหญิง ตำแหน่งหรืออวัยวะของมะเร็งปฐมภูมิ (primary site of cancer) อายุมากกว่า 55 ปี

การป้องกัน และการจัดการภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ

การป้องกันการเกิดมีหลายวิธีดังนี้

- การให้ยานำ (premedication drugs)²⁷⁻²⁹
การให้ premedication drugs จากรายงานยังไม่มีมาตรฐานในการใช้ premedication drugs แต่มีการกล่าวถึงการให้ premedication drugs ตามตัวยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ และการพิจารณาของแพทย์ผู้รักษา โดยมีรายงานในยา taxanes (paclitaxel, docetaxel) การให้ premedication แนะนำให้ glucocorticoids และ H1, H2 antagonist (recommendation ระดับ A) และยา rituximab แนะนำให้ corticosteroid และผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง เมื่อให้ยา cetuximab ครั้งแรก แนะนำให้ diphenhydramine alone แต่รายงานส่วนใหญ่แนะนำให้ premedication ก่อนให้ยาเคมีบำบัด 30 นาที

- การปรับระดับอัตราการไหล หรือการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นทีละน้อย (slow titrated and slow initial rate)³⁰⁻³¹

การปรับระดับอัตราการไหล หรือการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นทีละน้อย มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ร่างกายปรับสภาพให้ทนต่อยา ในประเทศไทยมีการศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกินใน

ผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัด paclitaxel พบว่า การบริหารยาโดยไม่ปรับระดับอัตราการไหลเพิ่มขึ้น ที่ละน้อย มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะภูมิไวเกินคิดเป็น 3.78 (2.06-6.94) เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ปรับระดับ อัตราการไหล และจากรายงานการปรับขนาดยา rituximab ในผู้ป่วยที่ให้ครั้งแรก โดยเริ่มที่ 50 มิลลิกรัม ต่อชั่วโมง และเพิ่มอีก 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมงทุก ๆ 30 นาที จนถึงได้ขนาดยาสูงสุด 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง พบว่ามีอุบัติการณ์ต่ำในการเกิด grade 3 และไม่เกิด grade 4 (CTCAE)

- การให้ยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ในขนาดที่ต่ำมาก ๆ ที่ละน้อย (desensitization)³²⁻³⁶

การทำ desensitization ก่อนการนำยาชนิดนี้ กลับมาใช้อีกครั้งในผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะภูมิไวเกิน และยังคงต้องให้การรักษาย่างต่อเนื่อง มีรายงานการทำ desensitization ในผู้ป่วยที่ได้รับยา taxanes, platinum และ monoclonal antibodies โดยใช้วิธีการแบบหลายขั้นตอน (multi step) เช่น ตั้งแต่ 4-15 ขั้นตอน จากการศึกษาที่ผ่านมามีการใช้ 12 ขั้นตอน (12-step desensitization protocol) ในผู้ป่วยที่ได้รับ ยา platinum (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin) และ taxanes (paclitaxel, docetaxel) โดยมีความแตกต่างของการใช้ premedication พบว่า อัตราความสำเร็จของการรักษา (success rate) อยู่ที่ร้อยละ 88.2-100 ผลการศึกษาสรุปว่า การทำ desensitization protocol มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินในระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก่อน แต่ การเตรียมและการดูแลของการทำ desensitization ของยาเคมีบำบัดครั้งแรก ผู้ป่วยควรอยู่ในหอผู้ป่วย

วิกฤต (intensive care unit; ICU) เพื่อรับการดูแล อย่างใกล้ชิด โดยอัตราส่วนพยาบาลที่ดูแลต่อผู้ป่วย เท่ากับ 1:1 และคุณสมบัติของพยาบาลที่ดูแลต้องมีความรู้ประสบการณ์ด้านการให้เคมีบำบัด และผ่านการอบรมมาก่อน ผู้ป่วยควรได้รับความรู้ และให้ความยินยอม (inform) ทันทีก่อนการทำ desensitization

- การทดสอบการแพ้ทางผิวหนัง (skin test)³⁷⁻³⁹

การทำ skin test ในการให้ยาเคมีบำบัดและ โมโนโคลนอล แอนติบอดี เช่น ยา cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, paclitaxel, rituximab, trastuzumab โดยทำหลังจากเกิดปฏิกิริยาการแพ้อย่างน้อย 2-6 สัปดาห์ แต่จะไม่ทำในยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่มีฤทธิ์ทำลายเนื้อเยื่อบริเวณที่ได้รับยา (vesicant drugs) เช่น ยากลุ่ม anthracyclines และ vinca alkaloids เป็นต้น

- การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

พยาบาลควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับ อาการเริ่มแรกของการเกิดภาวะภูมิไวเกินก่อนการให้ ยาเคมีบำบัด เพื่อให้ผู้ป่วยตระหนักถึงความสำคัญ ร่วมสังเกตอาการและแจ้งพยาบาลทราบถึงความผิดปกติที่เกิดขึ้น

- ประเมินหรือทบทวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด

การประเมินหรือทบทวนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะภูมิไวเกินและปฏิกิริยาจากการให้ยา ได้แก่ ปัจจัยด้านตัวยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ จำนวนครั้งของการให้ยา (cycle) และปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ ประวัติการแพ้ยา โรคร่วม และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น

การประเมินและการจัดการภาวะภูมิไวเกิน และ ปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ⁴⁰⁻⁴³

การจัดการมีแนวทางในการจัดการแยกตามชนิดของตัวยา หรือแบ่งตามระดับความรุนแรงของอาการขึ้นอยู่กับนโยบาย หรือแนวทาง/แผนการดูแลของสถาบันหรือโรงพยาบาล บทบาทสำคัญของพยาบาลในการประเมิน และจัดการมีดังนี้

- เตรียมความพร้อมของอุปกรณ์และยาในการช่วยชีวิต ยาที่ใช้ในการจัดการภาวะภูมิไวเกินให้พร้อมใช้ตามนโยบายของสถาบันหรือโรงพยาบาล จากรายงานพบว่ายาที่ใช้ในการจัดการอาการระดับปานกลาง-รุนแรง หรือ CTCAE grade II-IV ได้แก่ adrenaline 1:1000 หรือ 1:10,000, albuterol (aerolized), aminophylline, atropine, calcium gluconate, crystalloid solutions (normal saline or lactated ringer's solution), corticosteroids, dopamine, famotidine, histamine 1 antagonist, histamine 2 antagonist, (ranitidine), lidocaine, norepinephrine, sodium bicarbonate

- ประเมินอาการ หรือสังเกตอาการ ผิดปกติ ก่อน ระหว่าง และหลังการให้ยา

- เมื่อเกิดอาการจัดการตามแนวทาง หรือแผนการดูแล (guideline or clinical pathway) ของสถาบันหรือโรงพยาบาล ได้แก่ หยุดให้ยา รายงาน/ขอความช่วยเหลือ ประเมิน และเตรียมความพร้อมดังนี้

- ประเมินอาการผู้ป่วยพบมีอาการรุนแรงระดับน้อย-รุนแรง หรือ grade I-IV จัดการโดยหยุดยา หรือสารน้ำที่มีส่วนผสมของยา และเปลี่ยนสารน้ำ (IV fluid) ตามแนวทาง ส่วนใหญ่ให้ 0.9 % NaCl โดยให้ช้า ๆ

- ขอความช่วยเหลือจากทีม

- ดูแลให้ผู้ป่วยอยู่ในท่าที่สุขสบาย และจัดสิ่งแวดล้อมให้พร้อมกับการช่วยเหลือ

- ตรวจวัดสัญญาณ ได้แก่ temperature (T), heart rate/pulse (P), respiratory rate (R), blood pressure (BP) และ O₂ saturation ฟังเสียงหายใจ (breath sounds) และประเมินความก้าวหน้าของอาการ ถ้าอาการรุนแรงระดับน้อย-ปานกลาง หรือ grade I-II ประเมินทุก 15 นาที ใน 1 ชั่วโมง ถ้าอาการระดับรุนแรง หรือ grade III-IV ประเมินทุก 2 นาที จนกระทั่งอาการคงที่ หลังจากนั้นประเมินทุก 5 นาที จนครบ 30 นาที และประเมินต่อทุก 15 นาที

- รายงานแพทย์เมื่อมีอาการระดับปานกลาง-รุนแรงหรือ grade II ขึ้นไป

- ดูแลให้ยาตามแผนการรักษา หรือตามแนวทางของสถาบัน/โรงพยาบาล (ยาที่ใช้จัดการอาการรุนแรงระดับน้อย-ปานกลาง เช่น antihistamines, corticosteroids, antipyretics เป็นต้น)

- ในผู้ป่วยที่มีอาการระดับรุนแรงจะให้ high flow oxygen ในอัตรา 10-15 ลิตร/นาที และดูแลตามแผนการรักษา ร่วมกับการประเมินผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น และกลับมาให้ยาอีกครั้ง (re-challenge) ดูแลให้ยานำตามแผนการรักษา (เช่น antihistamines, corticosteroids) และให้ยาต่อ โดยเริ่มที่อัตรา 20 ซีซี/ชั่วโมง เป็นเวลา 15 นาที เพิ่มขึ้น 40 และ 60 ซีซี/ชั่วโมง ทุก 15 นาที หรือ 25, 50, 75 % (ของขนาดยาปกติตามแผนการรักษา) ในรายงานมีการ re-challenge ด้วย desensitization protocol ในบางชนิดของยา

- ติดตามประเมินอาการต่อ 8-24 ชั่วโมง ในผู้ป่วยอาการระดับรุนแรง หรือ grade III-IV เพื่อเฝ้าระวังการกลับซ้ำของอาการ

- ลงบันทึกทางการแพทย์ และประสานข้อมูลกับทีมเภสัชกร หรือทีมการเฝ้าระวังภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำของสถาบัน/โรงพยาบาล

การเฝ้าระวัง และดูแลตนเองทั้งในโรงพยาบาล และเมื่อกลับไปอยู่ที่บ้าน รวมถึงการร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพในการรวบรวมจัดเก็บข้อมูล จากการทบทวนจะเห็นได้ว่า การเก็บข้อมูลควรแยกวิเคราะห์ตามชนิดของตัวยา จำนวนครั้งของการได้รับยา และปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วยเพื่อนำข้อมูลมาเป็นพื้นฐานในการปรับปรุง/พัฒนาแนวทางการดูแลให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

การสอนผู้ช่วยก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (Discharge teaching)

การสอนก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าใจ ตระหนัก ในการสังเกตอาการผิดปกติที่เกิดล่าช้า การดูแลตนเองเมื่อกลับไปอยู่บ้าน และการเตรียมความพร้อมก่อนการให้ยาในครั้งถัดไป ซึ่งพยาบาลควรทบทวนทุกครั้งของการให้ยา (cycle) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เกิดภาวะภูมิไวเกิน และปฏิกิริยาจากให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ รวมถึงผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิดอาการที่มีการให้นานาชนิดรับประทานก่อนมารับยาเคมีบำบัดในครั้งถัดไป

สรุป

ภาวะภูมิไวเกินและปฏิกิริยาจากการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำเป็นผลข้างเคียงของการได้รับยาเคมีบำบัดและโมโนโคลนอลแอนติบอดี ซึ่งอัตราการเกิดปัจจัยเสี่ยง และความรุนแรงขึ้นอยู่กับชนิดของยา บทบาทสำคัญของพยาบาลจะเป็นการเตรียมความพร้อม ประเมิน จัดการตามแผนการจัดการดูแล (clinical pathways) หรือแนวทางปฏิบัติ (practice guideline) ของโรงพยาบาล และให้ความรู้แก่ผู้ป่วยใน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณแพทย์หญิงณัฏฐา พิภพไชยาสติธิ อายุรแพทย์โรคมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และคุณสุวรรณี สิริเลิศตระกูล ฝ่ายการพยาบาล คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำ และตรวจแก้ไขบทความให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to common cancer chemotherapy agents. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;102:179-87.
2. Gobel BG. Chemotherapy-induced hypersensitivity reactions. Oncol Nurs Forum 2005;32:1027-35.
3. Vogel, WH. Infusion Reactions: Diagnosis, Assessment, and Management Clin J Oncol Nurs 2010; 14:10-21.
4. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. Am Fam Physician 2003;68: 1781-90.
5. Ream M, Tunison D. Hypersensitivity reactions. In Yasko JM, Ed. Nursing management of symptoms associated with chemotherapy (5th), Bala Cynwyd, PA: Meniscus Limited; 2001.p.271-82.
6. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects to cytostatic drugs: symptoms, pathomechanism, reexposure, and desensitization. Med Clin North Am 2010;94:835-52.

7. ชำนาญ เกียรติพิรุณ. Hypersensitivity Reactions Induced by Paclitaxel : Focus on Premedication การให้ยาป้องกันภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity reactions) จากยา Paclitaxel. ศรีนครินทร์เวชสาร. 2548;20:99-104.
8. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity Reactions Associated with Platinum Antineoplastic Agents: A Systematic Review. Met Based Drugs 2010; Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945654/>. Accessed October 2017.
9. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. J Clin Oncol 2000;18:102-5.
10. Bautista MA, Stevens WT, Chen CS, Curtis BR, Aster RH, Hsueh CT. Hypersensitivity reaction and acute immune-mediated thrombocytopenia from oxaliplatin: two case reports and a review of the literature. J Hematol Oncol 2010;3:12.
11. Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreira-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. Allergy 2013;68: 853-61.
12. Likmeta M, Shkoza A, Nina H. Case report a severe infusion reaction during the first dose of intravenously administered trastuzumab. ESJ 2015;11:1857-7881.
13. Price L, Brunt AM. Trastuzumab infusion reactions in breast cancer. Should we routinely observe after the first dose? Available at: <http://ejhp.bmj.com/content/early/2017/04/17/ejhpharm-2016-001155>. Accessed November 2017.
14. George TJ Jr, Laplant KD, Walden EO, Davis AB, Riggs CE, Close JL, et al. Managing cetuximab hypersensitivity-infusion reactions: incidence, risk factors, prevention, and retreatment. J Support Oncol 2010;8:72-7.
15. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Available at: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. Accessed September 2017.
16. Northern England Strategic Clinical Networks (NECN). Policy for the Management of Allergic Reactions and/or Hypersensitivity due to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies 1.4.2015 Available at: www.necn.nhs.uk/NECN-Allergic-Reactions-and-Hypersensitivity-Pol. Accessed September 2017.
17. Sendo T, Sakai N, Itoh Y, Ikesue H, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 2005;56:91-6.
18. Seki K, Senzaki K, Tsuduki Y, Ioroi T, Fujii M, Yamauchi H, et al. Risk factors for oxaliplatin induced hypersensitivity reactions in Japanese patients with advanced colorectal cancer. Int J Med Sci 2011; 8:210-5.
19. Parel M, Ranchon F, Nosbaum A, You B, Vantard N, Schwietz V, et al. Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors. BMC Pharmacol Toxicol 2014;15:1-6.
20. Mori Y, Nishimura T, Kitano T, Yoshimura K, Matsumoto S, Kanai M, et al. Oxaliplatin-free interval as a risk factor for hypersensitivity reaction among colorectal cancer patients treated with FOLFOX. Oncology 2010;79:136-43.
21. Gadducci A, Tana R, Teti G, Zanca G, Fanucchi A, Genazzani AR. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2008;18:615-20.
22. Randall JM, Bharne AA, Bazhenova LA. Hypersensitivity reactions to carboplatin and cisplatin in non-small cell lung cancer. J Thorac Dis 2013;5:E53-7.
23. Schwartz JR, Bandera C, Bradley A, Brard L, Legare R, Granai CO, et al. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. Gynecol Oncol 2007; 105:81-3.
24. Hopps S, Medina P, Pant S, Webb R, Moorman M, Borders E. Cetuximab hypersensitivity infusion reactions: Incidence and risk factors. J Oncol Pharm Pract 2013;19:222-7.
25. O'Neil BH, Allen R, Spigel DR, Stinchcombe TE, Moore DT, Berlin JD, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. J Clin Oncol 2007;25:3644-48.

26. Kang SP, Saif MW. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer-identification, prevention, and management. *J Support Oncol* 2007;5:451-7.
27. Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, Lemieux J, Masse MS, Almanric K, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: CEPO review and clinical recommendations. *Curr Oncol* 2014;21:630-641.
28. Jung JW, Kang HR, Lee SH, Cho SH. The incidence and risk factors of infusion-related reactions to rituximab for treating B cell malignancies in a single tertiary hospital. *Oncology* 2014;86:127-34.
29. Sehn LH, Donaldson J, Filewich A, Fitzgerald C, Gill KK, Runzer N, et al. Rapid infusion rituximab in combination with corticosteroid-containing chemotherapy or as maintenance therapy is well tolerated and can safely be delivered in the community setting. *Blood* 2007;109:4171-73
30. อรอมล มาลีหวล, กชชุกร หว่างนุ่ม, เจษฎา มณีชีวะจวร, สุดสวาท เลหาวิณีจ. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัด Paclitaxel. *วารสารกรมการแพทย์* 2559;41:105-17.
31. Patel J, Ho M, Ho V, Bello C, Djulbegovic B, Sokol L, et al. Rapid Infusion Rituximab for Maintenance Therapy: Is It Feasible? *Leuk Res Treatment* 2013; 2013:629283.
32. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;99: 393-9.
33. Jakel P, Carsten C, Carino A, Braskett M. Nursing Care of Patients Undergoing Chemotherapy Desensitization: Part II. *Clin J Oncol Nurs* 2016;20:137-9.
34. Feldweg AM, Lee CW, Matulonis UA, Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol Oncol* 2005;96:824-9.
35. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, Costs, and Efficacy of Rapid Drug Desensitizations to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:497.
36. Viale PH. Management of hypersensitivity reactions: a nursing perspective. *Oncology* 2009;23:26-30.
37. สุพัตรา ฤกษ์วลีกุล. ภาวะภูมิคุ้มกันไวเกินจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม. *วารสารโรคมะเร็ง* 2558;35:124-32
38. Wong JT, Ling M, Patil S, Banerji A, Long A. Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications of skin testing, and desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:40-5.
39. Brennan PJ, Rodriguez Bouza T, Hsu FI, Sloane DE, Castells MC. Hypersensitivity reactions to mAbs: 105 desensitizations in 23 patients, from evaluation to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1259-66.
40. Canterbury District Health Board. Infusion related chemotherapy reactions. Available at: [www.cdhb.health.nz/Hospitals-Services/Cancer-Blood-Services/Cytotoxic Biotherapy/Documents/ Infusion%20 Related%20Guidance2013.pdf](http://www.cdhb.health.nz/Hospitals-Services/Cancer-Blood-Services/Cytotoxic Biotherapy/Documents/Infusion%20Related%20Guidance2013.pdf). Accessed September 2017.
41. Joint Task Force on Practice Parameters: The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allerg Clin Immunol* 2005;3:S438-S524.
42. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-80.
43. Gobel BH. Hypersensitivity Reactions to Biological Drugs. *Semin Oncol Nurs* 2007;2:191-200.

คำแนะนำการส่งต้นฉบับ

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการหรือเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็งเพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารนี้ สำหรับบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือเป็นลิขสิทธิ์ของวารสารโรคมะเร็ง และเป็นผลงานวิชาการหรือวิจัยของคณะผู้เขียนไม่ใช่ความคิดเห็นของบรรณาธิการหรือผู้จัดทำขอให้ผู้นิพนธ์ส่งต้นฉบับที่จัดเตรียมถูกต้องตามคำแนะนำในเอกสารนี้มายังบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 หรือทาง E-mail: thaicancerj@gmail.com

ประเภทของบทความ

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

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

รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

บทความทางวิชาการหรือบทพินิจวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ รวบรวมสังเคราะห์พบใหม่หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

การเตรียมต้นฉบับ

1. บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ที่ใด

2. บทความที่พิมพ์รับทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยควรหลีกเลี่ยงคำภาษาอังกฤษ ยกเว้นในกรณีจำเป็นเท่านั้น พยายามไม่ใช้คำย่อ นอกจากคำที่ยอมรับกันโดยทั่วไป

3. บทคัดย่อ ให้ย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษไม่ว่าเนื้อเรื่องจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ และมีคำสำคัญ (Key words) ด้วย

4. ชื่อเรื่องและชื่อผู้เขียน ต้องมีทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ พร้อมด้วยสถาบันที่ทำงาน (ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ) และระบุผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ (corresponding author)

5. ต้นฉบับต้องพิมพ์อย่างชัดเจนมีระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่อง พิมพ์หน้าเดียวในกระดาษ A4 โดยพิมพ์ห่างจากขอบทุกด้าน 1 นิ้ว โดยตลอด และ ใส่เลขหน้าทางมุมขวามือ

6. ภาพประกอบ ถ้าเป็นภาพใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสเตอร์ ผิวหน้าเรียบเป็นมัน หรือพิมพ์จากคอมพิวเตอร์โดยใช้เครื่องพิมพ์เลเซอร์ ให้ใหญ่กว่าขนาดที่จะตีพิมพ์เพื่อให้ได้ภาพชัดเจน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น

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

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแนวคูเวอร์ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ ให้กำกับการอ้างอิงด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างอิงหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิงจะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

การเขียนเอกสารอ้างอิง

8.1 จาการวสาร

วารสารภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยชื่อผู้แต่ง (ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคนแต่ถ้ามี 7 คน ขึ้นไปให้ใส่เพียง 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. สุพันธ์ จริยาเลิศศักดิ์, พงษ์กิตติ จิรุกร, สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์. Proliferating Cell Nuclear Antigen ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: บทบาทในการพยากรณ์โรค.วารสารโรคมะเร็ง 2542;25:1-6.

8.2 จากหนังสือและโมโนกราฟอย่างอื่น

8.2.1 ผู้พิมพ์เป็นบุคคล ตัวอย่างเช่น

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

8.2.2 บรรณาธิการ ผู้รวบรวม ประธานที่เป็นผู้พิมพ์ ตัวอย่างเช่น

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

8.2.3 บทหนึ่งในหนังสือหรือตำรา ตัวอย่างเช่น

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

8.2.4 หนังสือที่เป็นชุด (series) ตัวอย่างเช่น

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

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

8.2.5 หนังสือ proceeding ของการประชุม ตัวอย่างเช่น

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

8.2.6 เอกสารหรือแหล่งข้อมูลอื่น

เรื่องจาก หนังสือพิมพ์ ตัวอย่างเช่น

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

เรื่องจากวารสารใน internet ตัวอย่างเช่น

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

เรื่องจาก web site ตัวอย่างเช่น

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