



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038(Print)
ISSN 2730-2237(Online)

มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บรรณาธิการ

ธีรวุฒิ กุหะเปรมะ

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นันทนา มีศิริพันธุ์

ดร.ศุภิพร แสงกระจ่าง

ดร.สุชานุช อ่อนดี

ดร.สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

อารีย์ ประสทธิพิยงค์

กองบรรณาธิการ

ดร.นพ.สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ดร.ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

มหาวิทยาลัยมหิดล

ดร.วันเพ็ญ ภิญโญภาสกุล

มหาวิทยาลัยมหิดล

ดร.ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์

มหาวิทยาลัยรังสิต

Dr.Malcolm Moore

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ดร.นพ.อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

นพ.วีรวุฒิ อิ่มสำราญ

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

นพ.สมชาย ณะสิทธิชัย

สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์

นพ.ประติรพ ปุณโณทก

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

นพ.อาคม ชัยวีระวัฒน์

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิร

รศ.นพ.ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ผศ.ดร.จินตนา ศิริวรราชัย

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

ดร.รจนา ชุมหพันธ์จิต

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

ผศ.ดร. พชรินทร์ พูลทวี

คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

รศ.ดร.ภญ.วิลาสินี หิรัญพานิช ซาโตะ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ดร.นภัสสร ฉันทธารังศิริ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ดร.สีใส ยี่สุนแสง

กรมควบคุมโรค

ผู้จัดการ

นพ. ภาณุวิชญ์ วรารัฐเรืองวุฒิ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

ผู้ช่วยผู้จัดการ

รัชณู สุบรรณจ้อย

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038(Print)
ISSN 2730-2237(Online)

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

Editor-in-Chief

Thiravud Khuaprema

Assistant Editors

Aree Prasitthipayong

Nuntana Meesiripan

Suchanuch Ondee

Suleeporn Sangrajrang

Sunanta Chariyalertsak

Editorial Board

Suwat Chariyalertsak

Chiang Mai University

Punyarat Lapvongwatana

Mahidol University

Wanpen Pinyopasakul

Mahidol University

Tanett Pongtheerat

Rangsit University

Malcolm Moore

Khon Kaen University

Attasit Srisubat

Department of Medical Services

Weerawut Imsamran

Department of Medical Services

Somchai Thanasitthichai

Institute of Medical Research and Technology Assessment

Pratirop Poonotoke

National Cancer Institute

Arkom Chaiwerawattana

Maha Vajiralongkorn Thanyaburi Hospital

Chatchai Ekpanyaskul

Srinakharinwirot University

Jintana Sirivarasai

Mahidol University

Rodjana Chunhabundit

Mahidol University

Patcharin Poonthawe

Burapha University

Vilasinee Hirunpanich Sato

Mahidol University

Naphatsorn Chanthathamrongsiri

Burapha University

Seesai Yeesoonsang

Department of Disease Control

Managing Editor

Phuwasit Wararatrueangwut

National Cancer Institute

Assistant Managers

Ratchanoo Subannajui

National Cancer Institute



วารสารโรคมะเร็ง
THAI CANCER JOURNAL



วัตถุประสงค์	เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง และอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง
สำนักงาน	สำนักงานวารสาร โรคมะเร็ง กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทร. 0-2202-6800 ต่อ 1424 โทรสาร 0-202-6800 ต่อ 1414
เว็บไซต์เผยแพร่	https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ โดย เผยแพร่ในรูปแบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ (E-journal)
กำหนดการตีพิมพ์	กำหนดออกทุก 4 เดือน ปีละ 3 ฉบับ (มกราคม-เมษายน, พฤษภาคม-สิงหาคม, กันยายน- ธันวาคม)
การส่งต้นฉบับ	บรรณาธิการวารสาร โรคมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 โทร. 0-2202-6800 ต่อ 1424 E – mail: thaicancerj@gmail.com



สารบัญ Content

ปีที่ 40 ฉบับที่ 2

พฤษภาคม-สิงหาคม 2563

หน้า

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- การสนับสนุนทางสังคมและการปรับตัวของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ
: วิจัยกรณีศึกษา 62

ชญัญญา นุชพะลัง , ปิ่นททัย หนูนวล

- Identification of Specific Biomarker Genes for Separating Intrahepatic
Cholangiocarcinoma Type 75

ฐิติลักษณ์ สว่างศรี , รัชพร จันทกร , โสพิศ วงศ์คำ , พานี จักรแสงชัยโชติ , ทรงศักดิ์ เพ็ชรมิตร

- ระดับโคเลสเตอรอล กับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 86

วิชัย ปุริสา , สมชาย ธนะสิทธิชัย , กฤติกา บุญมาก , อติสร เกษภูมียะวงศ์

บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

- การพยาบาลผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากโรคมะเร็ง 98
ณัฐชยาน์ บุญมาก

- Ramucirumab และโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก 107

ธีรยุทธ ปิ่นแก้ว , กัญญาลักษณ์ พ่อคำ , ภูริตา ทองกิจปรีชา

คำแนะนำการส่งต้นฉบับ

การสนับสนุนทางสังคมและการปรับตัวของผู้ป่วยมะเร็งที่มารับการรักษา ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ: วิจัยกรณีศึกษา

ชญานุช พะลัง¹

ปิ่นหทัย หนูนวล²

บทคัดย่อ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการสนับสนุนทางสังคมและการปรับตัวของผู้ป่วยมะเร็ง เป็นการวิจัยแบบกรณีศึกษา (case study research) ใช้วิธีการสัมภาษณ์เชิงลึก (in-depth interview) จากผู้ให้ข้อมูลหลักผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 5 รายและญาติผู้ดูแลใกล้ชิดของผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 5 ราย เก็บข้อมูลวิจัยในหอผู้ป่วยใน สถาบันมะเร็งแห่งชาติ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้การวิเคราะห์เชิงเนื้อหา ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งได้รับการสนับสนุนทางสังคม 5 ด้าน ได้แก่ 1) ด้านอารมณ์ ผู้ป่วยได้รับความรัก ความห่วงใย การดูแลเอาใจใส่และกำลังใจ 2) ด้านการยอมรับ ผู้ป่วยได้รับการยอมรับยกย่อง เป็นที่เคารพนับถือและเห็นคุณค่าในตัวตน 3) ด้านเครือข่ายทางสังคม ได้รับการส่งเสริมและสนับสนุนให้เข้าร่วมทำกิจกรรมบำบัดร่วมกับผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษาในช่วงเวลาเดียวกัน 4) ด้านข้อมูลข่าวสาร ได้ความรู้จากแพทย์และพยาบาลเกี่ยวกับโรคมะเร็งและวิธีการดูแลตนเองขณะที่เข้ารับการรักษา และ 5) ด้านสิ่งของและบริการ ได้รับความช่วยเหลือในการเดินทางและค่ารักษาพยาบาลต่าง ๆ สำหรับรูปแบบการปรับตัวของผู้ป่วยแบ่งเป็น 4 รูปแบบ ได้แก่ 1) การปรับตัวด้านร่างกาย โดยการปรับเปลี่ยนวิธีการรับประทานให้เหมาะสมกับกระบวนการรักษาโรคมะเร็ง 2) การปรับตัวด้านจิตใจ โดยการยอมรับกับความเจ็บป่วยของตนเองและมีมุมมองต่อโลกในเชิงบวก 3) การปรับตัวด้านบทบาทหน้าที่ โดยการจัดสรรเวลาการทำงานให้เหมาะสมกับร่างกาย และ 4) การปรับตัวด้านพึ่งพาอาศัย โดยการมีปฏิสัมพันธ์ทางสังคมกับเพื่อนผู้ป่วยมะเร็งและญาติพี่น้อง และทีมสหวิชาชีพ ดังนั้น การสนับสนุนทางสังคมจะช่วยให้ผู้ป่วยมะเร็งสามารถปรับตัวเข้ากับสถานการณ์ที่ต้องเผชิญในขณะที่เจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ (วารสาร โรคมะเร็ง 2563;40:62-75)

คำสำคัญ: การสนับสนุนทางสังคม การปรับตัว ผู้ป่วยมะเร็ง วิจัยกรณีศึกษา

¹กลุ่มงานสังคมสงเคราะห์ทางการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

²คณะสังคมสงเคราะห์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Social Support and Adaptation of Cancer Patients Receiving Services at the National Cancer Institute: Case Study Research

by Chanyanuch Palang¹, Pinhathai Nunuan²

¹Devision of Medical Social Work, National Cancer Institute, ²Faculty of Social Administration, Thammasat University.

Abstract This case study research aimed to examine social support and adaptation of patients with cancer. Data were collected by in-depth interviews with five cancer patients and each of their five primary caregivers at an in-patient unit of the National Cancer Institute. Data were analyzed using content analysis. The results indicated that cancer patients received five different types of social support--1) emotional support through love, care and encouragement; 2) gaining acceptance through recognition, respect, and self-esteem; 3) social networking from social activities with other patients; 4) informational support through the provision of cancer and self-care knowledge by doctors and nurses, and; 5) service and instrumental support to obtain government transportation and treatment fees. The patients exhibited 4 adaptation characteristics--1) physical adaptation, when they adjusted their eating patterns to suit the cancer treatment process; 2) psychological adaptation, when they accepted their own illness and had a positive view of the world; 3) role function adaptation, when they allocated time for work according to their physical capacity; and, 4) interdependence adaptation, when they had relationships with other patients, relatives, and healthcare professionals. Therefore, nurses and the healthcare team should provide social support for cancer patients, to enhance their adaptation and their ability to cope with their cancer more effectively. (*Thai Cancer J* 2020;40:62-75)

Keywords: social support, adaptation, cancer patients, case study research

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นโรคที่สร้างความทุกข์ทรมานให้แก่ผู้ป่วยโรค สมาชิกในครอบครัว และเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข จากรายงานสถานการณ์โรคมะเร็งในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2556-2558 โรคมะเร็งที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตในเพศชายไทย 5 อันดับแรก คือ มะเร็งตับ มะเร็งช่องปาก และคอหอย มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ส่วนโรคมะเร็งที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิต 5 อันดับแรกในเพศหญิงไทย ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งตับและท่อน้ำดี มะเร็งปากมดลูก มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก และมะเร็งช่องปาก¹ เมื่อบุคคลเข้าสู่สถานการณ์ความเจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็ง ผู้ป่วยมะเร็งต้องใช้เวลาในการรักษาค่อนข้าง

ยาวนานและต่อเนื่อง ในปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งเป็นการรักษาแบบผสมผสานประกอบด้วย ศัลยกรรม รังสีรักษา เคมีบำบัด ฮอโมน การรักษาแบบมุ่งเป้า และการรักษาโดยเพิ่มภูมิคุ้มกันเพื่อรักษาโรคมะเร็ง ซึ่งการเลือกวิธีรักษานั้นขึ้นอยู่กับความเหมาะสมของแต่ละบุคคล

ในขณะที่ผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษาดตามกระบวนการรักษาโรคมะเร็ง สิ่งที่ผู้ป่วยต้องเผชิญได้แก่ อาการและความรุนแรงของโรคที่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา ผู้ป่วยต้องจัดการตนเองตามแนวทางการรักษา และต้องประสบกับสภาพร่างกายที่เปลี่ยนแปลงตลอดเวลา อีกทั้งยังต้องเผชิญกับการปรับตัวเข้ากับสภาพของตนเอง² นอกจากนี้โรคมะเร็งยังส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยและครอบครัวทั้งด้านร่างกาย ด้านจิตใจ ด้านสังคมและเศรษฐกิจ

หากผู้ป่วยได้รับการสนับสนุนทางสังคมจากบุคคลรอบข้าง จะทำให้ผู้ป่วยมีสภาวะจิตใจที่ดีขึ้น นอกจากนี้ การสนับสนุนทางสังคมยังมีบทบาทสำคัญต่อการเผชิญกับปัญหาของผู้ป่วย การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการสนับสนุนทางสังคมในระดับสูง จะสามารถเผชิญความเครียดหรือปัญหาได้ดีกว่าผู้ที่ไม่ได้รับการสนับสนุนทางสังคม³ โดยทั่วไปเมื่อบุคคลเจ็บป่วยมักเกิดความคาดหวังว่าจะได้รับการดูแลเอาใจใส่จากบุคคลในครอบครัว โดยเฉพาะในวัฒนธรรมไทยที่ให้ความสำคัญกับการดูแลบุคคลในครอบครัว คู่สมรส บุตรหลาน และญาติ ๆ จึงถือว่าเป็นบุคคลสำคัญ⁴ และการมีปฏิสัมพันธ์ทางสังคมทำให้ผู้ป่วยมีกำลังใจและรู้สึกมีคุณค่าในตนเอง จนสามารถปรับตัวเข้ากับสถานการณ์ความเจ็บป่วยที่ตนเองกำลังประสบอยู่ได้

ทั้งนี้การปรับตัวของผู้ป่วยมะเร็งจะเกิดขึ้นตลอดเวลาในกระบวนการรักษา ซึ่งผู้ป่วยต้องมีการปรับเปลี่ยนสิ่งต่าง ๆ เพื่อตอบสนองความต้องการด้านร่างกาย ด้านจิตใจ ด้านสังคม หากผู้ป่วยมีการปรับตัวอย่างไม่มีประสิทธิภาพจะส่งผลกระทบต่อสุขภาพทั้งด้านร่างกายและด้านจิตใจ⁵ เช่น มีพฤติกรรมกรรมการแสดงออกทางลบ ซึมเศร้าต่อต้าน ปฏิเสธการรักษา และไม่สามารถปรับตัวเข้ารับการรักษาได้ ตรงกันข้ามหากผู้ป่วยมีพฤติกรรมปรับตัวที่เหมาะสมจะช่วยให้ผู้ป่วยเกิดความแข็งแกร่ง เกิดการปรับตัวเพื่อให้ตนเองอยู่รอด เช่น การระงับรักษาสุขภาพและการปรับสภาพแวดล้อมให้เหมาะสมกับการเจ็บป่วย⁶

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่า เมื่อบุคคลเข้าสู่สถานการณ์ความเจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็งจะได้รับผลกระทบทั้งด้านร่างกาย ด้านอารมณ์และจิตใจ

รวมถึงด้านสังคม หากผู้ป่วยได้รับการช่วยเหลือหรือการสนับสนุนทางสังคมจากบุคคลรอบข้าง จะช่วยให้ผู้ป่วยสามารถเผชิญกับปัญหา และสามารถปรับตัวเข้ากับภาวะความเจ็บป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเกี่ยวกับการสนับสนุนทางสังคมและการปรับตัวของผู้ป่วยมะเร็ง เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับหน่วยงานหรือนุคกลางที่เกี่ยวข้องในการวางแผนการดูแลผู้ป่วย ช่วยให้ผู้ผลิตรายการดูแลรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น

วัตถุประสงค์และวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ในการศึกษาครั้งนี้ใช้วิธีการเลือกตัวอย่างแบบเจาะจง (purposive sampling) โดยแบ่งผู้ให้ข้อมูลหลัก (key informants) ออกเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) ผู้ป่วยมะเร็งที่กำลังอยู่ในขั้นตอนของกระบวนการรักษา ด้วยวิธีรังสีรักษาและเคมีบำบัด ประเภทผู้ป่วยใน ณ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ จำนวน 5 ราย และ 2) ญาติผู้ใกล้ชิดของผู้ป่วยมะเร็งทุกระยะศึกษาจำนวน 5 ราย ซึ่งมีเกณฑ์คัดเลือกผู้ให้ข้อมูลหลักดังนี้ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยมะเร็งในช่วงอายุ 20-60 ปี มีความสนใจและยินดีที่จะเข้าร่วมการวิจัย กลุ่มที่ 2 ผู้ใกล้ชิดของผู้ป่วยมะเร็ง ต้องเป็นบุคคลที่ผู้ป่วยยินยอมให้ทำการสัมภาษณ์ และเป็นผู้ที่สนใจยินดีเข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้ ส่วนเกณฑ์ยุติ โดยผู้วิจัยมีการประสานงานกับทีมสุขภาพที่เกี่ยวข้องเพื่อให้คำปรึกษาและดูแลต่อเนื่อง หากพบว่าผู้ให้ข้อมูลหลักมีความรู้สึกไม่สบายใจเกิดขึ้น

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ผู้วิจัยใช้แบบสัมภาษณ์เป็นเครื่องมือในการเก็บรวบรวมข้อมูล มีรายละเอียดดังนี้ 1) ผู้วิจัยในฐานะเครื่องมือการวิจัย เป็นผู้เก็บรวบรวมข้อมูล

และสัมภาษณ์ 2) แบบสัมภาษณ์เชิงลึก (in-depth interview guide) สร้างโดยผู้วิจัย เพื่อเป็นเครื่องมือในการเก็บรวบรวมข้อมูล เกี่ยวกับการสนับสนุนทางสังคมและการปรับตัวของผู้ป่วยมะเร็ง แบ่งตามกลุ่มของผู้ให้ข้อมูลหลัก 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยมะเร็ง มีประเด็นการสัมภาษณ์ 4 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 คำถามเกี่ยวกับคุณลักษณะทั่วไปของผู้ให้ข้อมูลหลัก ส่วนที่ 2 คำถามเกี่ยวกับการเผชิญปัญหาของผู้ป่วยมะเร็งทั้งด้านร่างกาย ด้านจิตใจ และด้านสังคม ส่วนที่ 3 คำถามเกี่ยวกับการได้รับการสนับสนุนทางสังคมของผู้ป่วยมะเร็ง และส่วนที่ 4 คำถามเกี่ยวกับการปรับตัวของผู้ป่วยมะเร็งหลังจากที่ได้รับการสนับสนุนทางสังคม ส่วนกลุ่มที่ 2 ผู้ดูแลใกล้ชิดกับผู้ป่วยมะเร็ง มีประเด็นการสัมภาษณ์ 2 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 คำถามเกี่ยวกับการเข้าไปมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเผชิญปัญหาหรือสถานการณ์ที่เป็นอุปสรรคชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง และส่วนที่ 2 คำถามเกี่ยวกับการให้การสนับสนุนทางสังคมแก่ผู้ป่วยมะเร็ง 3) แบบบันทึกภาคสนาม (field notes) เพื่อบันทึกข้อมูลที่ได้จากสัมภาษณ์ รวมถึงการสังเกต (observation) โดยผู้วิจัยสังเกตถึงพฤติกรรมของผู้ให้ข้อมูลในขณะที่ทำการสัมภาษณ์ และ 4) เทปบันทึกเสียง โดยผู้วิจัยได้ขออนุญาตจากผู้ให้สัมภาษณ์แล้ว เมื่อสิ้นสุดการสัมภาษณ์ ผู้วิจัยเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยมะเร็งและผู้ดูแลใกล้ชิดได้ซักถาม หรือกล่าวสิ่งที่ต้องการพูดเพิ่มเติม นอกเหนือจากประเด็นคำถามข้างต้น

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยแบบกรณีศึกษา (case study) ในการวิจัยเชิงคุณภาพ (qualitative research) ในการศึกษาที่ผู้วิจัยเป็นผู้สัมภาษณ์ผู้ให้ข้อมูลหลักด้วยตนเองตามแนวคำถาม

ในการสัมภาษณ์ พร้อมด้วยการจดบันทึกและการบันทึกเทป โดยได้รับการอนุญาตจากผู้ให้ข้อมูลหลัก ซึ่งเป็นผู้ป่วยมะเร็งและผู้ดูแลหลักของผู้ป่วย โดยมีการอธิบายเกี่ยวกับวัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา และมีการขอคำยินยอมเข้าร่วมการศึกษา (consent form) โดยทุกกระบวนการคำนึงถึงความเป็นส่วนตัวและการรักษาความลับของผู้ให้ข้อมูล ใช้เวลาในการสัมภาษณ์ประมาณ 30 - 40 นาที การวิจัยครั้งนี้ได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบจากคณะกรรมการทบทวนวิจัย จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ หนังสืออนุมัติเลขที่ 050/2562 รับรองวันที่ 26 พฤศจิกายน พ.ศ. 2562

การตรวจสอบความน่าเชื่อถือของข้อมูล

การตรวจสอบความน่าเชื่อถือของข้อมูลในการศึกษานี้ ใช้วิธีการตรวจสอบสามเส้า (triangulation)⁷ โดยมีวิธีการดังนี้ 1) การตรวจสอบสามเส้าด้านข้อมูล (data triangulation) คือการพิสูจน์ว่าข้อมูลที่ได้มาถูกต้องหรือไม่ โดยตรวจสอบจากการสัมภาษณ์ผู้ให้ข้อมูลหลักในการวิจัย ผู้วิจัยทำการตรวจทานข้อมูลโดยขอความร่วมมือจากผู้ให้ข้อมูลหลักได้ร่วมการตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล ในบางประเด็นมีความละเอียดอ่อนต่อการนำเสนอข้อมูลที่จะส่งผลกระทบต่อเท็จจริงที่ถูกต้องเกี่ยวกับผู้ให้ข้อมูลหลัก 2) การตรวจสอบสามเส้าด้านผู้วิจัย (investigator triangulation) คือให้อาจารย์ที่ปรึกษาพิจารณาร่วมทบทวนความคิดเห็น ตรวจสอบข้อมูลที่ได้มาว่ามีความน่าเชื่อถือหรือมีอคติมากเกินไปเพียงใด รวมทั้งวิเคราะห์ผลการศึกษา และให้ข้อเสนอแนะต่อการพัฒนาและปรับปรุงรูปแบบการนำเสนอข้อมูล และ 3) การตรวจสอบด้านวิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล (methodological triangulation) คือ วิธีการทบทวน

แบบแผนการเก็บรวบรวมข้อมูล แนวทางการสัมภาษณ์ที่แตกต่างออกไป โดยหาข้อมูลจากแหล่งอื่นที่แตกต่างมายืนยันผลการศึกษา ซึ่งการตรวจสอบดังกล่าวเป็นการใช้ข้อมูลจากเอกสาร ตำรา บทความ วารสาร หนังสือ วิทยานิพนธ์ อินเทอร์เน็ต และงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการสนับสนุนทางสังคมและการปรับตัวของผู้ป่วย มะเร็ง เพื่อมาเทียบเคียงและยืนยันผลการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

ในการศึกษาครั้งนี้ใช้วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงเนื้อหา (content analysis) จาก 5 กรณีศึกษา ทั้งจากผู้ป่วยมะเร็งและญาติผู้ดูแลใกล้ชิด โดยนำข้อมูลที่ได้อามาวิเคราะห์ร่วมกัน การวิเคราะห์ข้อมูลจะกระทำไปพร้อม ๆ กับการเก็บรวบรวมข้อมูลและใช้วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลตามแนวปรากฏการณ์นิยม⁸ โดยนำข้อมูลมาถอดเทปแบบคำต่อคำ ผู้วิจัยอ่านข้อมูลซ้ำ ๆ เพื่อทำความเข้าใจข้อมูล และนำข้อมูลที่ได้อาไปลงรหัสและจัดหมวดหมู่ (coding) พร้อมทั้งสกัดส่วนที่เป็นความหมายออกมา และสรุปข้อมูลให้เห็นภาพการสนับสนุนทางสังคมและการปรับตัวของผู้ป่วยมะเร็ง

ผลการศึกษา

ผลการศึกษา มีรายละเอียดดังนี้

1) คุณลักษณะทั่วไปของผู้ให้ข้อมูลหลักกลุ่มที่ 1 คือ ผู้ป่วยมะเร็ง

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 5 ราย พบว่าผู้ป่วยอยู่ในช่วงวัยกลางคน โดยมีอายุมากที่สุด คือ 59 ปี และน้อยที่สุด คือ 32 ปี เป็นเพศชาย 1 ราย และเป็นเพศหญิง 4 ราย สถานภาพสมรส พบว่า มีคู่สมรส 2 ราย คู่สมรสเสียชีวิต 1 ราย หย่า 1 ราย และโสด 1 ราย ระดับการศึกษาสูงสุด ปริญญาตรี 1 ราย

ปวช. 2 ราย และประถมศึกษา 2 ราย ผู้ป่วยมะเร็งประกอบอาชีพรับจ้าง 1 ราย อาชีพเกษตรกร 1 ราย และไม่ได้ประกอบอาชีพ 3 ราย และรายได้สูงสุด 45,000 บาทต่อเดือน รายได้ต่ำสุด 10,000 บาทต่อเดือน เคยมีประวัติได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็ง 3 ราย ส่วนระยะเวลาการเป็นโรคมะเร็งซึ่งพิจารณาตั้งแต่แพทย์ได้ทำการวินิจฉัยว่าเป็น “มะเร็ง” พบว่า มีระยะเวลาการเป็นผู้ป่วยมะเร็งมากที่สุด คือ 17 ปี และน้อยที่สุด คือ 7 เดือน

กลุ่มที่ 2 คือ ผู้ดูแลใกล้ชิด

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ให้ข้อมูลหลักกลุ่มที่ 2 คือ ผู้ดูแลใกล้ชิดกับผู้ป่วยมะเร็ง 5 ราย ผู้ให้ข้อมูลหลักมีอายุน้อยที่สุด 47 ปี และอายุมากที่สุด 55 ปี มีสถานภาพโสด 1 ราย และสถานภาพสมรส 4 ราย ผู้ให้ข้อมูลหลักมีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยมะเร็งโดยทางสายเลือด 3 ราย และมีความสัมพันธ์อื่น ๆ 2 ราย

2) ลักษณะการได้รับผลกระทบของผู้ป่วยมะเร็ง

- ด้านร่างกาย พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 5 ราย ได้รับผลกระทบด้านร่างกายจากกระบวนการรักษาโรคมะเร็งที่แตกต่างกันออกไป โดยพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษาดังกล่าวด้วยวิธีเคมีบำบัด จำนวน 5 ราย ส่วนใหญ่มีอาการอ่อนเพลีย อาเจียน ปวดศีรษะ รับประทานอาหารได้น้อยลง เบื่ออาหาร ปากเป็นแผลร้อนใน การรับรสชาติอาหารเปลี่ยน น้ำหนักลดลง และมีอาการปวดหลัง นอกจากนี้ยังพบอาการชาเท้า ประสบปัญหาการเดินทางลำบาก จำนวน 1 ราย รวมทั้งอาการท้องเสีย ปัสสาวะบ่อย และไม่มีประจำเดือน จำนวน 1 ราย ประสบการณ์การมีอาการของผู้ให้ข้อมูลหลักดังกล่าวที่ว่า

“ตอนให้ยาเคมี จะมีอาเจียน ปวดหัว มีอาการปวดหลัง ตอนนี้อย่างปวดอยู่ครับ น้ำหนักก็ค่อย ๆ ลดลง เพราะเรากินอะไรไม่ได้เยอะ กินแล้วก็อาเจียนออกมา”

“... ท้องเสีย นี้อย่าง แล้วก็อยากนอนตลอดเวลา ประจำเดือนนี้เลยไปเลยนะ หายไปสัก 2 เดือนได้แล้ว”

“มีอาการชาเท้า เดินก็ลำบาก ตอนนี้อย่างยังชาอยู่...คนไข้ที่ได้ยาเคมีนี้ปากเปื่อยต้องบ้วนน้ำเกลือ กินอาหารไม่อร่อย ปากจืดไปเลย แต่ที่อะปากขมไปเลย”

ในผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธีรังสีรักษา พบว่า ประสบอาการทุกข์ทรมานเรื่องการกลืนอาหาร ไม่รับรู้รสชาติอาหาร หูอื้อ น้ำลายแห้ง ความอยากอาหารลดลง รู้สึกคันตามผิวหนัง จากการสังเกตพบว่า ผิวหนังบริเวณใบหน้าซีกซ้ายและลำคอสีดำคล้ำ ตกสะเก็ดบริเวณที่ฉายแสง (ผู้ป่วยมะเร็งโพรงจมูก) นอกจากนี้ยังพบว่า น้ำหนักลดลง อ่อนเพลีย เดินลำบาก รู้สึกเจ็บเสียวบริเวณฉายแสง ปัสสาวะบ่อย ท้องเสียในช่วงแรก ๆ ที่เริ่มรังสีรักษา และช่องคลอดแห้ง (ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก) ดังคำกล่าวที่ว่า

“...กินอะไรไม่ค่อยได้ ทรมาน กินอะไรไม่ค่อยรู้รสชาติ หูข้างซ้ายผมจะไม่ค่อยได้ยิน มันจะอื้อ ๆ ตอนนี้อย่างอยู่ครับ”

“ตั้งแต่ฉายแสงกับให้ยามา ก็ไม่ค่อยมีแรงเหมือนเมื่อก่อน เพลีย ๆ รู้สึกได้ว่าตั้งแต่ใส่แร่มา มดลูกที่แห้งไปเลย แห้งไปเลยจริง ๆ นะ ไม่รู้สึกอะไรเลย ปวดท้องน้อยกว่าเดิม แต่ก็ขึ้นออกมานิดเดียวแหละแต่ละครั้ง”

- ด้านอารมณ์และจิตใจ พบว่า ในช่วงที่ผู้ให้ข้อมูลหลักได้รับรู้ข่าวร้าย มีผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 2 ราย เกิด

ความรู้สึกเสียใจ กังวล กลัวต่อสิ่งที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้ ดังคำกล่าวที่ว่า

“ตอนรู้ทีแรกก็ตกใจครับ ก็คิดมากเหมือนกัน กลัวลูกไม่มีคนอยู่ด้วย กลัวอะไรหลาย ๆ อย่าง แต่มันก็แบบเดียว”

“เสียใจ ที่บ้านร้องไห้กันหมดบ้านเลย ช่วงแรก ๆ นี้อะไรไม่ลงเลยทั้งบ้านอะ ซ็อกกันหมดเพราะที่บ้านนี้ไม่มีใครเค้าเป็นกัน แล้วทำไมพี่ถึงเป็น”

นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยมะเร็ง 2 ราย มีความรู้สึกเกี่ยวกับการรับรู้ข่าวร้าย และรู้สึกเบื่อหน่ายต่อความเจ็บป่วยของตนเองจำนวน 1 ราย ดังคำกล่าวที่ว่า

“ตอนที่หมอบอกว่าคุณป้าเป็นมะเร็ง เชื่อไหมว่าคุณป้าก็รู้สึกเฉย ๆ นะ อะ...เป็นก็เป็น”

“ตอนเป็นทีแรกก็เครียดแหละ ก็ตกใจเหมือนกันว่าเราเป็นได้ไง แต่พอมันเป็นแล้วให้ทำไงอะก็ต้องรักษาต่อไป หายไปสักพักก็มาเจอที่ลำไส้อีก พี่นี่โคตรเซ็งเลย”

เมื่อผู้ป่วยมะเร็งเข้าสู่กระบวนการรักษาโรคมะเร็ง พบว่า รู้สึกเสียใจจากการรับรู้ข่าวการเจ็บป่วย ส่งผลมายังกระบวนการรักษาโรคมะเร็งเกิดความรู้สึกเศร้าเมื่อนึกถึงวันที่ได้รับรู้ข่าวร้าย แสดงออกโดยการร้องไห้ บางรายรู้สึกเบื่อหน่ายสภาพร่างกายที่ไม่สามารถทำหน้าที่ได้เช่นเดิม และรู้สึกเป็นกังวลในการรักษาเคมีบำบัด ดังคำกล่าวที่ว่า

“...ตอนนี้ก็คิดมาก ก็เครียดเหมือนกัน เพราะไม่รู้ว่าให้ยาวันนี้จะแพ้ไหม เพราะรอบนี้เปลี่ยนสูตรยาใหม่ เห็นพยาบาลบอกผมร่วง ก็กลัวเหมือนกัน”

- ด้านสังคม พบว่า ภาวะความเจ็บป่วยโรคมะเร็งส่งผลกระทบต่อด้านอาชีพของตนเอง เนื่องจากต้อง

เข้ารับการรักษอย่างต่อเนื่อง ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งบางรายต้องลาออกจากการงาน บางรายสามารถทำงานได้เป็นครั้งคราว และมีส่วนร่วมทางสังคมลดน้อยลง ดังคำกล่าวที่ว่า

“ตั้งแต่ป่วยมาก็ไม่ได้ค่อยออกจากบ้าน ก็อยู่อยู่กับพ่อกับแม่ที่บ้าน”

“ชีวิตที่เปลี่ยนไปเยอะมากจริง ๆ ที่ต้องลาออกจากการงาน ถ้าให้พี่ทำงานไปด้วย หาหมอไปด้วย ถ้าไม่เลือกสักทางก็คงตายก่อนแน่ ๆ ”

3) การสนับสนุนทางสังคมของผู้ป่วยมะเร็ง

- ด้านอารมณ์ พบว่า ในผู้ป่วยมะเร็ง 5 ราย ทุกราย ได้รับการสนับสนุนด้านอารมณ์ โดยได้รับกำลังใจ ไม่ว่าจะเป็นการบอกกล่าว การกอด รวมไปถึงสิ่งของแทนการแสดงออกด้วยวาจา รวมทั้งได้รับความรัก ความเอื้ออาทร ความเข้าใจ และความห่วงใย จากสมาชิกในครอบครัว เพื่อนบ้าน หรือเพื่อนร่วมงาน และจากแพทย์ พยาบาล ตามลำดับ ดังคำกล่าวที่ว่า

“พี่สาวผมรู้ เขาก็เครียดแหละครับ เขาก็เป็นห่วง ถ้าผมเป็นอะไรไปแล้วเด็กจะเป็นยังไง แต่เขาก็ให้กำลังใจผม เพราะตอนนั้นที่ผมรู้ผมอยู่ในเรือนจำ เขาก็ได้แต่เอารูปลูกมาให้ผมดูเป็นกำลังใจในการรักษาตัวเอง”

“พี่ก็ได้กำลังใจจากแฟนพี่ หลับ ๆ เลย ถ้าไม่มีเค้าพี่ก็ลำบากเหมือนกันแหละ พี่เป็นหนักขนาดนี้ความจริงเค้าจะทิ้งพี่ไปก็ได้เนอะ”

- ด้านการยอมรับ พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 2 ราย ได้รับการสนับสนุนด้านการยอมรับ คือ เป็นผู้ให้คำปรึกษาให้กำลังใจเพื่อนผู้ป่วยมะเร็ง ทำหน้าที่ให้คำแนะนำและเล่าประสบการณ์ให้กับผู้ที่สนใจและ

ผู้ที่ต้องการความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็งจากเพื่อนญาติพี่น้อง และกลุ่มเพื่อนผู้ป่วยมะเร็ง ดังคำกล่าวที่ว่า

“มีน้องอีกคน เค้าเป็นเต้านม แล้วผู้การเค้าเป็นเพื่อนกับพี่ เค้าก็ให้เบอร์พี่ไป “เธอโทรไปคุยเลยพี่เค้าเค้าเป็นคนเข้มแข็ง เค้าก็เป็นคนสู้” น้องเค้าก็โทรมา..ตอนนี้เค้าก็ดีขึ้น ก็โทรมาขอคำปรึกษาพี่ตลอด”

“บอกเล่าให้ญาติพี่น้องของป้าแหละ ว่าต้องดูแลสุขภาพตัวเอง ให้ทานอาหารแบบไหน ใช้ชีวิตให้ระวังมากขึ้น เพราะมะเร็งมันเป็นได้กับทุกคน”

- ด้านเครือข่ายทางสังคม พบว่า มีผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 4 ราย ได้รับการช่วยเหลือจากการชักชวนเชิญชวน และการพูดคุยให้เข้ามามีส่วนร่วมกับผู้อื่นในสังคมรอบข้าง รวมถึงการเชิญชวนการทำกิจกรรมกลุ่มกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง จากญาติพี่น้องกลุ่มเพื่อนผู้ป่วยมะเร็ง นักสังคมสงเคราะห์ และพยาบาลหอผู้ป่วยใน ดังคำกล่าวที่ว่า

“ตอนมานอนให้ยาเคมีก็จะเจอเพื่อนที่यरอบเดียวกัน จากคนที่ไม่เคยรู้จักกัน เค้าเห็นเราเครียด เค้าก็ถามเรา “เป็นมะเร็งที่ไหน” ช่วยเราคุยเค้าก็ให้กำลังใจเรา”

“หนูกับพยาบาล และก็เพื่อน ๆ ในห้องเนี่ยแหละ ที่ชวนคุณป้าไปทำกิจกรรมบำบัดกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งด้วยกัน กิจกรรมดินะลูก ช่วยเหลือผู้ป่วยให้เค้าได้ผ่อนคลายความเครียด”

- ด้านข้อมูลข่าวสาร พบว่า ผู้ให้ข้อมูลหลักทุกราย ได้รับการสนับสนุนด้านข้อมูลข่าวสาร โดยได้รับความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็ง การดูแลตนเองในขณะเจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็ง และได้รับคำแนะนำเมื่อเกิดข้อสงสัย มีผลให้ผู้ป่วยรู้สึกผ่อนคลาย เกิดความรู้สึก

เชื่อมั่นต่อกระบวนการดูแลรักษาจากพยาบาลที่ให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็ง และแพทย์ที่ทำการรักษาผู้ป่วย ดังคำกล่าวที่ว่า

“ผมจะได้รับความแนะนำจากพี่พยาบาล กับคุณหมอรับ ก็คือถ้ามีอะไรที่เราอยากรู้ ผมจะถามเลย แต่พี่พยาบาลที่นี้จะให้คำปรึกษาตลอด”

- ด้านสิ่งของและบริการ พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งทุกราย ได้รับการสนับสนุนด้านสิ่งของหรือบริการจากสมาชิกในครอบครัว และเพื่อนร่วมงาน เช่น ได้รับการช่วยเหลือด้านการเงินค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล ค่าใช้จ่ายในการเดินทางมาโรงพยาบาล ค่าน้ำค่าไฟ ค่าที่พัก อีกทั้งได้รับการบริการรับ-ส่งในการเดินทางมาพบแพทย์ ดังคำกล่าวที่ว่า

“เวลามาหาหมอ แฟนมาส่ง เสร็จแล้ว พี่ก็โทรให้แฟนมารับ ถักรอบไหนไม่ไหวก็จ้างคนดูแลมาช่วย”

“พี่สาวผมคอยช่วยจ่ายค่าน้ำค่าไฟ ค่าเช่าห้องให้ผม ในช่วงที่ผมหาเงินเองไม่ได้”

4) การปรับตัวของผู้ป่วยมะเร็ง

- ด้านร่างกาย

ผู้ป่วยมะเร็ง 5 ราย ระบุว่ามีการปรับตัวด้านร่างกายหลังเจ็บป่วยด้วย เช่น ปฏิบัติตามคำแนะนำจากแพทย์และพยาบาลอย่างเคร่งครัด ออกกำลังกายเป็นประจำ รับประทานอาหารที่เหมาะสมกับกระบวนการรักษาโรคมะเร็ง พักผ่อนให้เพียงพอ และระมัดระวังตัวเองมากกว่าปกติ ดังคำที่กล่าวว่า

“รู้ว่าเป็นมะเร็ง เรามีหน้าที่ทำตามที่คุณหมอสั่ง เราก็กทำตาม ไม่คิดอะไรกับมันมาก รู้ว่าเราต้องรักษา”

“ดูแลสุขภาพเรามากขึ้น จากเดิมที่ไม่เคยได้สนใจสุขภาพตัวเองเลย พอได้เป็นครั้งแรกก็เริ่มดูแลตัวมากขึ้น”

- ด้านจิตใจ พบว่า ผู้ป่วยเริ่มต้นจากการยอมรับความจริงและปล่อยวางความคิดที่มีต่อโรคมะเร็ง โดยเลือกรับรู้สิ่งที่ดีต่อตนเอง ไม่คิดมากต่อโรค หันหน้าเข้าพึ่งธรรมชาติ ทำกิจกรรมคลายเครียด หาแรงจูงใจให้กับตนเอง ดังคำที่กล่าวว่า

“ผมเลือกที่จะไม่รู้ดีกว่า หมอให้มาฉายแสงนะ มาให้เคมีนะตามนี้ ๆ นะ ผมก็ทำตามที่คุณหมอสั่ง ผมไม่คิดอะไรมาก เราอย่าไปรู้เยอะ รู้เยอะก็เครียด ผมรู้แค่นี้พอ”

“ก็มันเป็นแล้วจะให้ทำยังไงละ เครียดไปก็เท่านั้นแหละ ยิ่งเครียดกับมันไปก็มีแต่เราเองที่แย่ หมอมีเรากี่รักษา”

- ด้านบทบาทหน้าที่

ก. การปรับตัวด้านบทบาทหน้าที่ทำงาน เมื่อต้องเข้าสู่กระบวนการรักษาโรคมะเร็งทำให้ผู้ป่วยได้รับผลกระทบด้านร่างกาย จิตใจ และสังคม แต่เมื่อได้รับการรักษาไปสักระยะผู้ป่วยสามารถปรับตัวด้านบทบาทหน้าที่ทำงานจะเป็นไปในลักษณะการผ่อนปรนการทำงาน เช่น เดิมที่เคยทำงานได้ตลอดทั้งวัน เมื่อเข้าสู่กระบวนการรักษาลดเวลาการทำงานเหลือเพียงครึ่งวัน หรือประเมินจากสุขภาพร่างกายของตนเอง หรือมีการปรับลักษณะหยุดพัก หรือลาออกจากงานประจำเพื่อทุ่มเทเวลาในการดูแลสุขภาพของตนเองเป็นหลัก ดังคำกล่าวที่ว่า

“ผมก็เลือกวันที่จะออกไปขับวิน เอาที่ตัวเองสะดวกและร่างกายรับไหว ส่วนมากก็ขับได้ช่วงเช้า บ่ายก็เข้ามาพักผ่อน”

“ตอนนี้คุณลุงเค้าให้ป้าพักผ่อนอยู่บ้าน ทำงานบ้าน งานอื่นเค้าก็ไม่ให้ไปทำ ตอนนี้ก็มีแต่ลุงที่ทำงานคนเดียว”

ข. การปรับตัวด้านบทบาทหน้าที่ส่วนตัว ผู้ป่วยมีการปรับตัวด้านบทบาทหน้าที่ส่วนตัวเพียงเล็กน้อย ผู้ป่วยทำหน้าที่ดูแลงานภายในบ้านเป็นหลัก เช่น การกวาดบ้าน ถูบ้าน ล้างจาน การทำอาหาร เป็นต้น ดังคำที่กล่าวว่า

“พี่ก็ยังทำอะไรได้เหมือนเดิม กินข้าวอาบน้ำ หรือเข้าห้องก็ไปเองได้ แต่ก็ต้องค่อย ๆ เดินไปเพราะมันจะเจ็บแปล็บ ๆ อยู่บ้าง”

“คุณ ป้า ก็ยัง ทำ อะไร ได้ ปกติเหมือนเดิม กิจกรรมประจำวันของคุณป้าไม่มีเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมเท่าไร”

- ด้านการพึ่งพาอาศัย

ก. การพึ่งพาด้านอารมณ์ พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีพฤติกรรมการพึ่งพาได้อย่างเหมาะสม มีปฏิสัมพันธ์กับบุคคลรอบข้างในระดับดี มีการพูดคุยขอคำปรึกษาจากเพื่อนผู้ป่วยมะเร็ง สมาชิกในครอบครัว รวมไปถึงการพบปะเยี่ยมเยียนจากญาติพี่น้อง ดังคำที่กล่าวว่า

“ญาติพี่น้องมาถามพี่ว่าเป็นยังไงบ้าง กลัวยังไง ร้ายๆ หายเร็ว ๆ นะ ส่วนใหญ่เค้าก็มาให้กำลังใจพี่”

“น้องที่เบงก็อีกคนก็เป็นมะเร็งเต้านม เค้าก็โทรมาปรึกษาพี่ พี่ก็ให้กำลังใจเค้า บอกเค้าอย่าไปกลัว พี่ผ่านมาได้น้องก็ต้องมันมาได้เหมือนกัน”

ข. การพึ่งพาด้านข้อมูล เมื่อผู้ป่วยมะเร็งเข้ารับการรักษาโรคมะเร็งในระยะแรก ผู้ป่วยมะเร็งไม่มีความรู้เกี่ยวกับการดูแลตนเองในขณะที่เข้ารับการรักษา ทำให้ผู้ป่วยเริ่มพยายามสอบถามข้อมูลจากผู้เชี่ยวชาญ ดังคำที่กล่าวว่า

“ผมมารักษาที่นี้หมอ พยาบาลเค้าให้การดูแลรักษา และให้คำแนะนำผมดี ก็เลยทำให้ผมไม่ต้องคิดมากกับโรค”

“ไม่มีความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็งเลย... ช่วงแรก ๆ ก็ถามคนไข้ด้วยกัน หมอ พยาบาลที่นี้แหละที่คอยให้การช่วยเหลือให้คำแนะนำต่าง ๆ”

5) ผู้ให้ข้อมูลหลักกลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มบุคคลในครอบครัวหรือผู้ใกล้ชิดกับผู้ป่วยมะเร็งในการให้การสนับสนุนทางสังคม

จากการศึกษาจากผู้ให้ข้อมูลหลักกลุ่มที่ 2 คือ บุคคลใกล้ชิดกับผู้ป่วย ที่ผู้ป่วยให้การยินยอมสัมภาษณ์จำนวน 5 ราย พบว่า บุคคลใกล้ชิดกับผู้ป่วยมะเร็งอยู่ร่วมเผชิญสถานการณ์การรับรู้ของผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งตั้งแต่แพทย์ทำการแจ้งผลขึ้นเนื้อ เป็นผู้มีบทบาทในการให้การสนับสนุนทางสังคมแก่ผู้ป่วยมะเร็งทั้งสิ้น มีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยทางสายเลือดและความสัมพันธ์ฉันสามีภรรยา ในช่วงเวลาของการเผชิญสถานการณ์ชีวิตที่เปลี่ยนแปลงเข้าสู่สถานะผู้ป่วยมะเร็ง ทำให้ผู้ป่วยมีสุขภาพจิตที่ดี มีครอบครัวคอยให้การสนับสนุนตั้งแต่เริ่มต้นเข้ารับการรักษา คอยให้กำลังใจ ให้ความรัก ความห่วงใย และการดูแลเอาใจใส่ผู้ป่วยมะเร็งอย่างสม่ำเสมอ ช่วยเหลือแบ่งเบาภาระหน้าที่ของผู้ป่วยที่ทำอยู่ก่อนเจ็บป่วย เช่น การแบ่งเบาภาระหน้าที่ในการดูแลงานบ้าน ภาระค่าใช้จ่ายภายในบ้าน สมาชิกในครอบครัวต่างให้การช่วยเหลือเท่าที่ตนเองสามารถทำได้ อีกทั้งยังให้การช่วยเหลือในการรับส่งผู้ป่วยทุกครั้งที่มาพบแพทย์ตามนัด ให้การดูแลผู้ป่วย มาเป็นเพื่อนผู้ป่วย ดังคำที่กล่าวว่า

“ป้าก็คอยบอกเค้าให้อดทน มีอะไรให้บอกไม่พ้ออะไร เคียวจะหาให้ ก็ไม่ยอมให้เค้ากังวล”

“มาหาหมอแต่ครั้งผมก็มารับ มาส่ง
เค้าตลอด แต่ถ้าวันไหนมาส่งไม่ได้จริงๆ ก็ให้เค้านั่ง
แท็กซี่มากับคนดูแล”

“ตอนเค้าป่วย ผมก็คุยกับเค้า ไม่อยาก
ให้เค้าไปทำงาน กลัวเค้าจะเป็นเยอะกว่านี้ ก็บอกเค้า
ให้ออกจากงาน แล้วมาดูแลงานบ้านอย่างเดียวกับ
ดูแลตัวเองก็พอ...”

วิจารณ์

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่
เข้ารับการรักษาด้วยเคมีบำบัดและรังสีรักษา ได้รับ
ผลกระทบด้านร่างกาย ซึ่งอาการที่พบส่วนใหญ่
ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย อาเจียน ปวดศีรษะ เบื่อ
อาหาร น้ำหนักลดลง และมีอาการปวดหลัง
สอดคล้องกับการศึกษาของชฎาภรณ์ สมทอง⁹ ที่
พบว่า ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยวิธีเคมีบำบัดอาจ
ประสบกับอาการข้างเคียงของยา เช่น อาเจียน
คลื่นไส้ เบื่ออาหาร เยื่อช่องปากอักเสบ เป็นต้น
นอกจากนี้ยังพบอาการชาที่เท้า ประสิทธิภาพการ
เดินลำบาก และสอดคล้องกับการศึกษาของ
พัชรินทร์ แก้วรัตน์¹⁰ ที่พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่เข้า
รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ต้องต่อสู้กับผลข้างเคียง
ของยาเคมีบำบัด ไม่ว่าจะเป็นอาการคลื่นไส้ อาเจียน
อาการเจ็บแผลร้อนในช่องปาก อาการชาตาม
ร่างกายของตนเอง ในผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษ
โรคมะเร็งด้วยรังสีรักษา พบว่า ประสบอาการทุกข์
ทรมานเรื่องการรับประทาน การกลืนอาหาร ไม่
รับรู้รสชาติอาหาร หูอื้อ น้ำลายแห้ง รู้สึกคัน ความ
อยากอาหารลดลง สอดคล้องกับการศึกษาของมาลี
นิ่มพงษ์พันธ์¹¹ พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่
เข้ารับการรักษาด้วยรังสีรักษานั้น เสี่ยงต่อการเกิด
ภาวะแทรกซ้อนในช่องปาก อาการปากแห้ง การ
กลืนอาหารลำบาก ผิวหนังแห้งและมีการตกสะเก็ด

นอกจากนี้ผู้ให้ข้อมูลหลักที่เป็นผู้ป่วยมะเร็งปาก
มดลูก มีอาการอ่อนเพลีย เดินลำบาก รู้สึกเจ็บเสียว
บริเวณฉายแสง ปัสสาวะบ่อย ท้องเสียในช่วงแรก ๆ
ที่เริ่มฉายรังสี และช่องคลอดแห้ง สอดคล้องกับ
การศึกษาของสุภกร หวานกระโทก¹² ที่กล่าวว่า
ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมกับเคมี
บำบัด ได้รับผลข้างเคียงจากการรักษา เกิดอาการ
ถ่ายอุจจาระบ่อย ท้องเสีย ไม่มีประจำเดือน เป็นต้น

นอกจากนี้ ผู้ป่วยยังได้ผลกระทบด้าน
อารมณ์และจิตใจจากสถานการณ์ความเจ็บป่วยด้วย
โรคมะเร็ง ทำให้ผู้ป่วยเกิดความรู้สึกเสียใจ กังวล
กลัวต่อสิ่งที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้ สอดคล้องกับ
การศึกษาของจุฬารัตน สุระกุล และคณะ¹³ ที่พบว่า
เมื่อผู้ป่วยได้รับการบอกความจริง ก่อให้เกิด
ความเครียด ความวิตกกังวลต่าง ๆ มากมาย และ
ผู้ป่วยบางรายรู้สึกเบื่อหน่ายสภาพร่างกายที่ไม่
สามารถทำหน้าที่ได้เช่นเดิมและรู้สึกเป็นกังวล
เกี่ยวกับการรักษาสอดคล้องกับการศึกษาของ
ตรีทิพย์ เครือหลี่¹⁴ ที่พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งมักเกิด
ความรู้สึกเป็นกังวล กลัวไม่หายขาด ท้อแท้
เบื่อหน่าย ไม่อยากมารับการรักษา และทำให้อาการ
ไม่ดีขึ้น รวมทั้งยังส่งผลกระทบด้านสังคม ทำให้
ผู้ป่วยมะเร็งบางรายต้องลาออกจากงาน บางราย
สามารถทำงานได้เป็นบางครั้งบางคราวเท่านั้นและ
มีส่วนร่วมทางสังคมลดน้อยลง สอดคล้องกับ
การศึกษาของพัชร นุ่มแสง¹⁵ ที่พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่
ได้รับยาเคมีบำบัด มีการกลับไปทำงานและการเข้า
ร่วมสังคมลดน้อยลง

นอกจากนี้ ผลการศึกษาเกี่ยวกับการได้รับ
การสนับสนุนทางสังคมของผู้ป่วยมะเร็ง แบ่ง
ออกเป็น 5 ด้าน ได้แก่ ด้านอารมณ์ ด้านการยอมรับ
ด้านเครือข่ายทางสังคม ด้านข้อมูลข่าวสาร

และด้านสิ่งของและบริการ มีรายละเอียดดังนี้

1) ด้านอารมณ์ ผู้ป่วยได้รับกำลังใจในรูปแบบต่าง ๆ ที่แสดงถึงความรักและความห่วงใย จากสมาชิกในครอบครัว สอดคล้องกับการศึกษาของศุภลักษณ์ ฟั่นทอง¹⁶ ที่กล่าวว่า ถึงแม้จะได้รับผลกระทบจากการรักษา แต่เมื่อผู้ป่วยได้รับการสนับสนุนจากครอบครัว จะส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดการยอมรับสภาวะการเจ็บป่วยจากโรคและการรักษาได้เร็วขึ้น

2) ด้านการยอมรับ ผู้ป่วยได้รับการยอมรับในลักษณะเป็นผู้ให้คำปรึกษา ให้กำลังใจเพื่อนผู้ป่วยมะเร็ง ทำหน้าที่ให้คำแนะนำและเล่าประสบการณ์ให้กับผู้ที่สนใจ สอดคล้องกับการศึกษาของภัทรพร กรดแก้ว¹⁷ ที่กล่าวว่า การแลกเปลี่ยนประสบการณ์กันในกลุ่ม การให้ความช่วยเหลือซึ่งและกัน ให้กำลังใจกัน ร่วมกันหาวิธีการแก้ไขปัญหาที่เหมาะสม เป็นทั้งผู้ให้และผู้รับในเวลาเดียวกัน ทำให้ผู้ป่วยไม่รู้สึกโดดเดี่ยวและมีกำลังใจในการเผชิญปัญหา

3) ด้านเครือข่ายทางสังคม ผู้ป่วยได้รับการช่วยเหลือจากการชักชวน เชิญชวน และการพูดคุยให้เข้ามามีส่วนร่วมกับผู้อื่นในสังคมรอบข้าง รวมถึงการเชิญชวนการทำกิจกรรมกลุ่มร่วมกับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง สอดคล้องกับการศึกษาของอดิญา โพธิ์ศรี¹⁸ ที่พบว่า การมีส่วนร่วมของครอบครัวและชุมชนในการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง ส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถทำกิจกรรมต่าง ๆ ได้ด้วยตนเอง และเกิดความมั่นใจในการเข้าร่วมทำกิจกรรมกับบุคคลอื่น ๆ เพิ่มมากขึ้น

4) ด้านข้อมูลข่าวสาร ผู้ป่วยได้รับการสนับสนุนด้านข้อมูลข่าวสาร โดยเฉพาะความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็ง ความรู้เกี่ยวกับการดูแลตนเอง

ในขณะเจ็บป่วย รวมทั้งได้รับคำแนะนำเมื่อเกิดข้อสงสัย มีผลให้ผู้ป่วยรู้สึกมั่นใจเกี่ยวกับการจัดการตนเองและผ่อนคลาย สอดคล้องกับการศึกษาของ Bernad D และคณะ¹⁹ ที่กล่าวว่า ผู้ป่วยต้องการสนับสนุนด้านข้อมูลข่าวสาร เพื่อเสริมสร้างความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับสถานการณ์ชีวิต และปัญหาของตัวผู้ป่วยมะเร็งเอง รวมไปถึงการดูแลตนเองในขณะเจ็บป่วย

5) ด้านสิ่งของหรือบริการ ผู้ป่วยได้รับการช่วยเหลือด้านการเงิน และการจัดการเกี่ยวกับการเดินทางมาโรงพยาบาล สอดคล้องกับการศึกษาของนวพรรษ สิมารักษ์²⁰ ที่กล่าวว่า การที่ผู้ป่วยที่ได้รับการสนับสนุนด้านการเงินจากครอบครัวในระดับที่เพียงพอ ทำให้ผู้ป่วยไม่มีความเครียดเกี่ยวกับค่าใช้จ่ายในการเดินทางและการรักษาพยาบาล

ด้านการปรับตัวของผู้ป่วย ผลการศึกษาแสดงถึงการปรับตัวของผู้ป่วย 4 รูปแบบ ทั้งด้านร่างกาย อารมณ์ บทบาทหน้าที่ และการพึ่งพาอาศัย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา อภิปรายในแต่ละด้านดังนี้

1) การปรับตัวด้านร่างกาย พบว่า ผู้ป่วยมีการปรับตัวการดูแลสุขภาพร่างกายที่ดี สอดคล้องกับการศึกษาของ พิมพ์ภัทร ดันติทวีวัฒน์²¹ ที่กล่าวว่า การปรับตัวต่อความเจ็บป่วยด้านสุขภาพระดับที่ดี คือ การดูแลเอาใจใส่ในสุขภาพตนเอง สนใจและใส่ใจความเจ็บป่วยของตนเอง

2) การปรับตัวด้านจิตใจ ผู้ป่วยเริ่มต้นจากการยอมรับความจริงและปล่อยวางความคิดที่มีต่อโรคมะเร็ง อีกทั้งมีมุมมองต่อโลกในเชิงบวก สอดคล้องกับการศึกษาของ Brandao T และคณะ²² พบว่า การได้รับการสนับสนุนทางสังคมและการ

เผชิญปัญหาของผู้ป่วย มีผลต่อการปรับตัวทางด้านจิตใจและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

3) การปรับตัวด้านบทบาทหน้าที่ ผู้ป่วยมีการปรับตัวโดยประเมินศักยภาพด้านร่างกายของตนเอง และใช้วิธีลดระยะเวลาในการทำงานให้น้อยลง สอดคล้องกับการศึกษาของปิยะนุช แห่องเพชร⁸ ที่พบว่า หากผู้ป่วยมีพฤติกรรมการปรับตัวด้านร่างกายสูง จะส่งผลให้ผู้ผู้ป่วยสามารถจัดสรรการทำงานให้เหมาะสมกับตนเอง

4) การปรับตัวด้านพึ่งพาอาศัย ในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยมีการขอความช่วยเหลือจากสมาชิกในครอบครัว ในลักษณะของการระบายความรู้สึก บอกเล่าเรื่องราวและแบ่งปันความรู้สึก รวมทั้งปัญหาที่ค้างคาใจ สอดคล้องกับการศึกษาของปิยะนุช แห่องเพชร⁸ ที่พบว่า ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรับการรักษอย่างต่อเนื่องและยาวนาน ทำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องพึ่งพาครอบครัวและบุคคลอื่น ๆ

โดยรวมผลการศึกษานี้พบว่า การสนับสนุนทางสังคม โดยเฉพาะจากครอบครัวและทีมสุขภาพ ทำให้ผู้ป่วยมีการปรับตัวที่เหมาะสม สอดคล้องกับการศึกษาของปฐนดา พวงสมบัติ²³ ที่กล่าวว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการสนับสนุนทางด้านอารมณ์ ให้ความรัก กำลังใจ ทำให้ผู้ป่วยเกิดความพึงพอใจในชีวิต และสามารถปรับตัวด้านการยอมรับต่อความเจ็บป่วยของตนเองได้ ทั้งนี้การได้รับการสนับสนุนทางสังคม ส่งผลเชื่อมโยงให้ผู้ผู้ป่วยมะเร็งมีพฤติกรรมปรับตัวที่เหมาะสม สอดคล้องกับการศึกษาของ จิราพร อุดมกิจพิพัฒน์ และคณะ⁶ ที่กล่าวว่า การให้ความช่วยเหลือผู้ป่วยในด้านต่าง ๆ นั้นมีผลต่อการปรับตัว หากมีการปรับตัวที่ดี

พฤติกรรมที่แสดงออกจะตอบสนองเชิงบวก ส่งผลให้มีสุขภาพที่ดีขึ้น

สรุป

การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเมื่อเข้าสู่กระบวนการรักษาโรคมะเร็ง จะได้รับผลกระทบทั้งด้านร่างกาย ด้านอารมณ์และจิตใจ และด้านสังคมที่แตกต่างกันออกไป หากผู้ป่วยได้รับการสนับสนุนทางสังคมจากสมาชิกในครอบครัว ญาติ พี่น้อง เพื่อน และทีมสหวิชาชีพทางการแพทย์ อย่างเหมาะสม จะส่งผลให้ผู้ผู้ป่วยสามารถปรับตัวเข้ากับสถานการณ์ที่ต้องเผชิญในขณะที่เจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ พยาบาลและบุคลากรทีมสุขภาพ รวมทั้งบุคคลใกล้ชิดของผู้ป่วยมะเร็ง มีบทบาทสำคัญในการช่วยเหลือผู้ป่วยให้สามารถก้าวข้ามสถานการณ์ภาวะความเจ็บป่วยจากโรคมะเร็งไปได้ ทั้งนี้ควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับการได้รับการสนับสนุนทางสังคมและการปรับตัวในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่ขาดบุคคลดูแลในระหว่างที่เข้ารับการรักษารักษามะเร็ง ซึ่งการศึกษานี้ ผู้วิจัยได้เจาะลึกไปเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่มีผู้ดูแลใกล้ชิดในระหว่างที่เข้ารับการรักษารักษามะเร็ง เพื่อเป็นข้อมูลในการวางแผนการดูแลช่วยเหลือผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณอาจารย์ คณะสังคมสงเคราะห์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่คอยให้คำชี้แนะในการศึกษานี้ ผู้ป่วยมะเร็งและญาติผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือ และสละเวลาในการศึกษาวิจัยนี้ รวมถึงเจ้าหน้าที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. National Cancer Institute [Internet]. Types of cancer Treatment. Available at <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>. Accessed August 23, 2019.
2. ชุมพร รุ่งเรือง. การสนับสนุนทางสังคมของผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการรักษาในแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลหนองคาย [วิทยานิพนธ์ปริญญาโท]. กรุงเทพฯ:มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์; 2542.
3. เบญจมาศ ตระกูลงามเด่น, สุวรรณ วงศ์ธีรทรัพย์. ปัจจัยการทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายในแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลในสังกัดสำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานครและคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช. วารสารเกื้อการุณย์ 2559;23:199-215.
4. สุรัช มณีเนตร, ชนกพร จิตปัญญา. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับและท่อน้ำดี. วารสารมหาวิทยาลัยนราธิวาสราชนครินทร์ 2557;6:24-35.
5. จีรัตน์ กอเจริญยศ, ยุพากร หอมสมบัติ, นัฐยา เพียรสูงเนิน. ปัจจัยที่มีผลต่อการปรับตัวของผู้ป่วยโรคเรื้อรังของโรงพยาบาลมหาสารคาม. วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยมหาสารคาม 2554;30:193-208.
6. จิราพร อุดมกิจพัฒน์, นุจรศ โสภา, รจนา พิษาภาพ. การปรับตัวต่อความเจ็บป่วยของสตรีวัยผู้ใหญ่ตอนต้น โรคมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจาย. วารสารวิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนี อุตรดิตถ์ 2560;9:85-95.
7. ชีระนิตย์ อุ่นหล้า. การศึกษาประวัติชีวิตและการเสริมพลังอำนาจในตนเองของผู้ดูแลเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาว [วิทยานิพนธ์ปริญญาโท]. กรุงเทพฯ:มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์; 2560.
8. ปิยะนุช แน่งเพชร. พฤติกรรมการปรับตัวของผู้ป่วยแอลดีเอส [วิทยานิพนธ์หลักสูตรพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. สงขลา:มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2560.
9. ชฎาภรณ์ สมทอง. การศึกษาการจัดการกับอาการประื่นอาการและผลลัพธ์จากการจัดการกับอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin. [วิทยานิพนธ์พยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ:มหาวิทยาลัยมหิดล; 2545.
10. พชรินทร์ แก้วรัตน์, วรรณ ฉายอรุณ, วาสนิ วิเศษฤทธิ์. ประสิทธิภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ขณะรักษาด้วยเคมีบำบัด. วารสารวิชาการมหาวิทยาลัยอีสเทิร์นเอเชีย 2560;11:224-34.
11. มาลี นิมพงษ์พันธุ์. ผลของการพยาบาลตามรูปแบบความเชื่อความเจ็บป่วยต่อคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอการรับรู้ถึงชีวิต. [วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2551.
12. สุกกร หวานกระโทก. แบบแผนอาการเหนื่อยล้าจากการจัดการและผลลัพธ์ของการจัดการในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่รับรู้ถึงชีวิตร่วมกับเคมีบำบัด [วิทยานิพนธ์หลักสูตรพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพฯ:มหาวิทยาลัยมหิดล; 2556.
13. จุฬารัตน สุระกุล, อรัญญา เชาวลิศ, ช่อฉา พันธุเสนา, วันดี สุทธีรังสี. ประสิทธิภาพของผู้ป่วยโรคมะเร็งในการได้รับการบอกความจริงเกี่ยวกับความเจ็บป่วยจากทีมสุขภาพ. สงขลานครินทร์เวชสาร 2545;20:242-9.
14. ตรีทิพย์ เครือหลิ, นุชกร พันธเมธาฤทธิ์, วันฉนิ วิรุฬห์พานิช. ประสิทธิภาพความทุกข์ทางจิตวิญญาณของวัยรุ่นโรคมะเร็ง. วารสารเครือข่ายวิทยาลัยการพยาบาลและการสาธารณสุขภาคใต้ 2562;6:27-40.

15. พัทรี นุ่มแสง, สุวคนธ์ กุรัตน, กัญญาพัชร เข้าทอง, ตรีณี สมบูรณ์กิจ, กมลรัตน์ สุปัญญาบุตร, รัชนิ ประสารินุตร และคณะ. ประสบการณ์ชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด. วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตรคลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า 2561;35:140-52.
16. สุกัลลักษณ์ ฟั่นทอง. ความสัมพันธ์ระหว่างการสนับสนุนทางครอบครัวกับความผาสุกของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด [วิทยานิพนธ์ปริญญาโท]. มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ; 2561.
17. ภักพร กรดแก้ว. ผลของกลุ่มจิตบำบัดประคับประคองต่อความหวังของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามที่ได้รับรังสีรักษา [วิทยานิพนธ์ปริญญาโท]. มหาวิทยาลัยศิลปากร; 2560.
18. อติญา โพธิ์ศรี. การมีส่วนร่วมของครอบครัวและชุมชนในการดูแลผู้ป่วยจิตเภทเรื้อรัง: กรณีศึกษาที่ชุมชนบ้านท่าม่วง จังหวัดร้อยเอ็ด. ศรีนครินทร์วารสาร 2562;34:82-9.
19. Bernard D, Zysnarska M, Adamek R. Soc sup for cancer-selected problems. 2010;15:47-50.
20. พันตำรวจโทหญิง นวพรรษ สีมารักษ์. ความสัมพันธ์ระหว่างความหวัง การสนับสนุนทางสังคม ความทุกข์ทรมานจากอาการและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด [วิทยานิพนธ์ปริญญาโท]. มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ; 2557.
21. พิมพ์ภัทรา ดันติทวีวัฒน์. ปัจจัยทำนายการปรับตัวของผู้รอดชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านม [วิทยานิพนธ์ปริญญาโท]. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2559.
22. Brandao T, Marc S, Matos P. Psychological adjustment after breast cancer: a systematic review of longitudinal studies [Online forum comment]. 2017. Available at https://repository.brynmawr.edu/cgi/viewcontent.cgi?referer=https://www.google.co.th/&httpsredir=1&article=1014&context=soc_pubs. Accessed August 31, 2019.
23. ปุณรดา พวงสมัย. ความสัมพันธ์ระหว่างอายุระดับการศึกษา ความรู้สึกไม่แน่นอนในความเจ็บป่วย ความเข้มแข็งในการมองโลก แรงสนับสนุนทางสังคมกับการปรับตัวของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด [วิทยานิพนธ์หลักสูตรพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2556.

Identification of Specific Biomarker Genes for Separating Intrahepatic Cholangiocarcinoma Type

Thitiluck Swangsri¹

Thanyaphorn Junkree¹

Sopit Wongkham^{2,3}

Panee Chaksangchaichot¹

Songsak Petmitr¹

Abstract Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is one of the most lethal liver cancers. ICC is classified into 3 types: mass-forming (MF), periductal infiltrating (PI), and intraductal growth (IG). Among these, the PI and IG types are located in the bile duct, so that histopathologic diagnosis may be quite difficult. This study aims to identify the specific biomarkers for distinguish between PI and IG types. The top five up-regulated genes from PI (C19ORF33, UPK1B, CTHRC1, GREM1, KLK11) and IG type (CFTR, SLC5A1, MUC17, BDKRB2, CCL18) were examined in ICC samples (11 PI and 11 IG samples) using SYBR green-based real-time reverse transcription-PCR (qRT-PCR). Among these genes, the results showed that the CTHRC1 gene of the PI type identified with the highest up-regulation in PI (72.7%) and 27.3% in IG samples ($P=0.034$), whereas the CFTR gene of the IG type showed the highest up-regulation in 72.7% of IG and 9.1% of PI samples ($P=0.001$). Hence, the up-regulation of CTHRC1 and CFTR may serve as biomarkers for separating PI from IG types, respectively, and is also a potential diagnostic in ICC. (*Thai Cancer J* 2020;40:76-85)

Keywords: intrahepatic cholangiocarcinoma, biomarker, genes

¹Department of Molecular Tropical Medicine and Genetics, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University

²Department of Biochemistry, Faculty of Medicine

³Cholangiocarcinoma Research Institute, Khon Kaen University

For correspondence: thitiluck.swa@mahidol.ac.th

การศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในการจำแนกชนิดของมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ

โดย จิตติลักษณ์ สว่างศรี¹, ชัยพร จันศรี¹, โสพิศ วงศ์คำ^{2,3}, พาณิ จักรแสงชัยโชติ¹, ทรงศักดิ์ เพ็ชรมิตร¹

¹ภาควิชาชีวโมเลกุลและพันธุศาสตร์โรคเขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล, ²ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์,

³สถาบันวิจัยมะเร็งท่อน้ำดี มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับเป็นมะเร็งชนิดที่ร้ายแรงที่สุดชนิดหนึ่ง แบ่งได้เป็น 3 ลักษณะตามพยาธิสภาพ ได้แก่ massforming (MF), periductal infiltrating (PI) และ intraductal growth (IG) และเนื่องจากมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับชนิด PI และ IG เกิดบริเวณภายในท่อน้ำดีจึงอาจทำให้ตรวจหาด้วยวิธีทางจุลพยาธิวิทยาได้ค่อนข้างยาก ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในการจำแนกมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ โดยคัดเลือกยีนที่มีการแสดงออกสูงสุด 5 ลำดับแรกจากแต่ละชนิด ได้แก่ กลุ่ม PI: C19ORF33, UPK1B, CTHRC1, GREM1, KLK11 กลุ่ม IG: CFTR, SLC5A1, MUC17, BDKRB2, CCL18 มาทดสอบกับตัวอย่างมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (ชนิด PI 11 ตัวอย่างและชนิด IG 11 ตัวอย่าง) ด้วยเทคนิคเรียลไทม์อาร์ทีพีซีอาร์ (SYBR green-based real-time reverse transcription-PCR) ผลการศึกษาพบว่ายีน CTHRC1 จากกลุ่ม PI มีการแสดงออกสูง (up-regulated) มากที่สุด (ร้อยละ 72.7) ในตัวอย่างชนิด PI และพบร้อยละ 27.3 ในตัวอย่างชนิด IG ($P=0.034$) ในขณะที่ยีน CFTR จากกลุ่ม IG มีการแสดงออกสูงมากที่สุด (ร้อยละ 72.7) ในตัวอย่างชนิด IG ส่วนในตัวอย่างชนิด PI พบเพียงร้อยละ 9.1 ($P=0.001$) ดังนั้นยีน CTHRC1 จากกลุ่ม PI และยีน CFTR จากกลุ่ม IG สามารถนำมาใช้เป็นตัวแทนของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในการจำแนกความแตกต่างระหว่างมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับชนิด PI และ IG ซึ่งผลที่ได้นี้สามารถนำมาใช้ต่อยอดในการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไปในอนาคต (วารสารโรคมะเร็ง 2563;40:76-85)

คำสำคัญ: มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ ยีน

Introduction

ICC is the second most common primary hepatobiliary cancer globally and is a major cause of cancer-related deaths that shows no indication of a decrease in mortality rate¹⁻³. In developing countries especially in Thailand has the highest incidence of ICC in the world, which may be related to *Opisthorchis viverrini* infection⁴⁻⁶. The prevalence of liver fluke infection in northeast Thailand is about 317.6 per 100,000 person-years⁶.

In detection, it should be emphasized that imaging is not always reliable for the diagnosis of some ICC. For instance, ICC <2 cm in size mimic HCC because of the absence of the progressive enhancement pattern⁷. Moreover, it may quite difficult to use only histopathologic diagnostic for differential three types of ICC (MF, PI and IG) which are located in bile duct. From the above problems, there are several studies searching for novel biomarkers that are likely to be helpful in diagnosis,

characterization, therapy selection including separating type. A deep understanding of the relative relevance of each biomarker will be a key to successfully diagnose diseases, therapy and monitoring⁸⁻¹¹.

To date, 2821 up-regulated genes in ICC for Thai patients have been detected. Moreover, 531 and 1535 genes were specific up-regulated in PI and IG types, respectively^{12,13}. The present study aims to validate these selected specific genes especially in PI and IG types, which may be used as a molecular biomarker to identify type of ICC.

Materials and Methods

Patients and clinical features

ICC fresh tumor samples (11 PI and 11 IG samples) including with corresponding normal samples were leftover specimen collection at Department of Molecular Tropical Medicine and Genetics, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Thailand which transferred from Cholangiocarcinoma Research Center, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Thailand (MUTM 2008-004-02) and (MUTM 2014-057-03).

Sample processing

Total RNA was isolated by TRIzol[®] reagent (Invitrogen, USA) according to the manufacturer's instructions. The total amount of RNA isolated was quantified using a Nanodrop 2000 c spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, USA) OD₂₆₀ measurements, and its quality evaluated by visualizing specific bands (18S and 28S rRNA) using 1.5% gel electrophoresis. First strand cDNA

was performed using Superscript[®] VILO[™] cDNA Synthesis kits (Invitrogen, USA) and purified by DNAClear[™] cDNA Purification Kit (Applied Biosystems, USA). The quantity of purified cDNA was measured by Nanodrop2000 c spectrophotometer and qualified using conventional PCR with GAPDH primer.

Validation of candidate gene expression by SYBR green-based real-time reverse transcription-PCR (qRT-PCR)

Primers were designed by Primer-BLAST program (NCBI) using nucleotide sequences from the NCBI database. The nucleotide sequences of all primers are shown in Table 1. The LightCycler[®] FastStart DNA Master SYBR Green I (Roach, Germany) was used to perform SYBR green qPCR. Each 10 µl of reaction mixture contained 5 µl of 2X MasterMix SYBR Green, 0.3 µM of forward primer, 0.3 µM of reverse primer, 3.4 µl of sterile distilled water and 1 µl of cDNA. The reactions were carried out using a Roche Lightcycler[®] 480 Real-Time PCR System (Roche, Germany), with the following cycling conditions: pre-incubation at 95°C for 5 minutes, followed by 45 cycles of denaturation at 95°C for 10 seconds, annealing temperature (specific to the primer) for 20 seconds, and extension at 72°C for 20 second. The $2^{-\Delta\Delta CT}$ method was used to calculate relative quantification in gene expression. Over-expression of mRNA was specified as N-fold change ≥ 1.5 , normal mRNA expression was specified as N-fold change (range 0.5001-1.4999), and under-expression was specified as N-fold change ≤ 0.5 . All samples were performed at least twice^{20,21}.

Table 1 The oligonucleotide sequences of PI and IG types

Type	Gene	Sequence (5' to 3')
PI	C19ORF33-F	AGCATTCTCCAACGGGCA
	C19ORF33-R	GTCGAACTCCATGGCGGTAA
	UPK1B-F	AGCCTCTACCCACTGCTTGA
	UPK1B-R	GGAAGAGGTTGGGTGTGAAA
	CTHRC1-F	TTGTTCACTGGCTCACTTCG
	CTHRC1-R	TTCAATGGGAAGAGGTCCTG
	GREM1-F	GCTCTGGCATTGAGAGAACC
	GREM1-R	AAATTCGCCTAGCGTGAGAA
	KLK11-F	ATCACCATCATTGAGCACCA
	KLK11-R	CCCAGGAGATAATGCCTTGA
IG	CFTR-F	ACAGGATGGTTCCTTGATG
	CFTR-R	GGGCTGTCCTGTGACAATTT
	SLC5A1-F	CAACATCGCCTATCCAACCT
	SLC5A1-R	TAAACAACCTTCCGGCAATC
	MUC17-F	CGCTTTCTGCAACCAGTACA
	MUC17-R	ACTGGAGTGAGCAGGAGGAA
	BDKRB2-F	GGTTGTGCTGCTGCTATTCA
	BDKRB2-R	GCACACTCCCTGGTACACCT
	CCL18-F	AGAAGGAGGCCAGGAGTTGT
	CCL18-R	GTGGAATCTGCCAGGAGGTA

F: forward primer, R: reverse primer

Statistical analysis

The association between gene expression of PI and IG types were performed with SPSS statistical software. Differences in expression levels in these types were analyzed using the student t-test, and $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Among top five of up-regulated genes selected from each PI and IG types, CTHRC1 gene was found as the most up-regulated gene in PI sample (72.7%) followed by C19ORF33 (63.6%), GREM1 (54.5%), KLK11 (45.5%), MUC17 (45.5%), UPK1B (36.4%), BDKRB2 (27.3%), CCL18 (27.3%), SLC5A1 (18.2%), and CFTR (9.1%), as shown in Figure 1.

Table 2 Gene expression patterns of CTHRC1 and CFTR
in PI and IG samples

sample	No.	Gene expression patterns	
		CTHRC1	CFTR
PI	1	+	-
	2	+	-
	3	-	-
	4	+	+
	5	-	-
	6	+	-
	7	+	-
	8	-	-
	9	+	-
	10	+	-
	11	+	-
IG	1	-	-
	2	-	-
	3	-	+
	4	-	+
	5	+	+
	6	-	-
	7	+	+
	8	-	+
	9	-	+
	10	-	+
	11	+	+

+ = up-regulated, - = not up-regulated

Meanwhile, the result of up regulated gene in IG sample show that CFTR gene is the most predominant gene which was found in 8 from 11 samples (72.7%) followed by MUC17 (63.6%), BDKRB2 (63.6%), GREM1 (63.6%), C19ORF33 (54.5%), UPK1B (54.5%), CCL18 (36.4%), KLK11 (36.4%), SLC5A1 (27.3%), and CTHRC1 (27.3%), as shown in Figure 2.

Of 22 ICC samples (11 PI and 11 IG samples), the up-regulated CTHRC1 gene was found in 8/11 (72.7%) of PI samples but was

detected at relatively low frequency in 3/11 (27.3%) of IG samples ($P=0.034$), whereas up-regulate of CFTR gene was presented only in 1 (9.1%) of PI sample and were identified with high frequency in 8/11 (72.7%) of IG samples ($P=0.001$), the data are shown in Table 2 and Figure 3.

Discussion and Conclusion

ICC is the cancer of the intrahepatic bile ducts and together with hepatocellular carcinoma (HCC), which is the majority of primary liver cancers¹⁻³. Previous studies have raised some concern about the incidence and mortality related to ICC, whereas the incidence of extrahepatic cholangiocarcinoma (ECC) has remained relatively stable over time¹⁴⁻¹⁶. Patients with early stage of ICC are usually asymptomatic. Moreover, the clinical presentation is non-specific and difficult to establish diagnosis¹⁷. Therefore, the identification of ICC novel biomarkers are the keys of successful early diagnosis and it is also useful for effective treatment of patients with CCA.

In the present study, of top five of up-regulated genes from either PI or IG type of ICC determined by a previous report¹² were validated by SYBR green qRT-PCR showed that CTHRC1 and CFTR genes could be the representative of biomarkers for identification PI and IG types, respectively. CTHRC1 was the predominant gene from PI type, which showed significantly different of up-regulated gene between PI and IG samples. Previous studies revealed that collagen triple helix repeat containing 1 is a protein that in humans is encoded by the CTHRC1 gene and it has been

identified as a cancer-related gene¹⁸. Numerous reports showed the association between expression of CTHRC1 and cancer proliferation, invasion, metastasis, clinical stages, tumor size, including nodal metastasis. Moreover, up-regulation of CTHRC1 is a positive indicator of poor

prognosis in malignant tumor patients including lung cancer, epithelial ovarian cancer, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma and breast cancer¹⁹⁻²³.

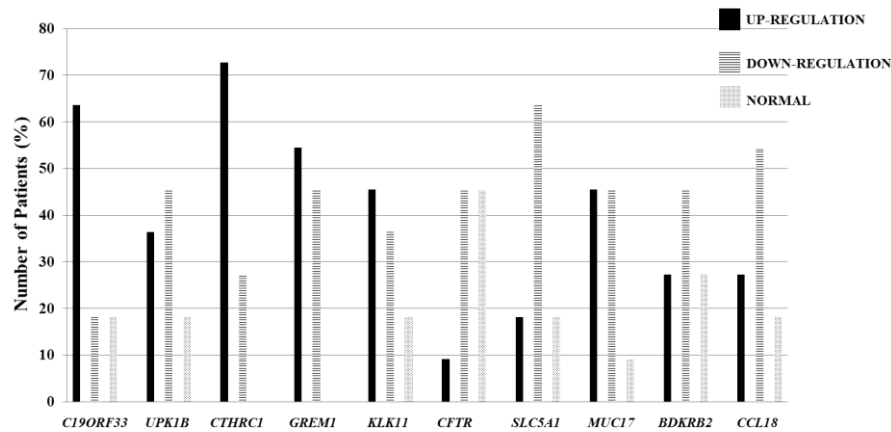


Figure 1 Differential gene expression in PI samples by SYBR Green qRT-PCR

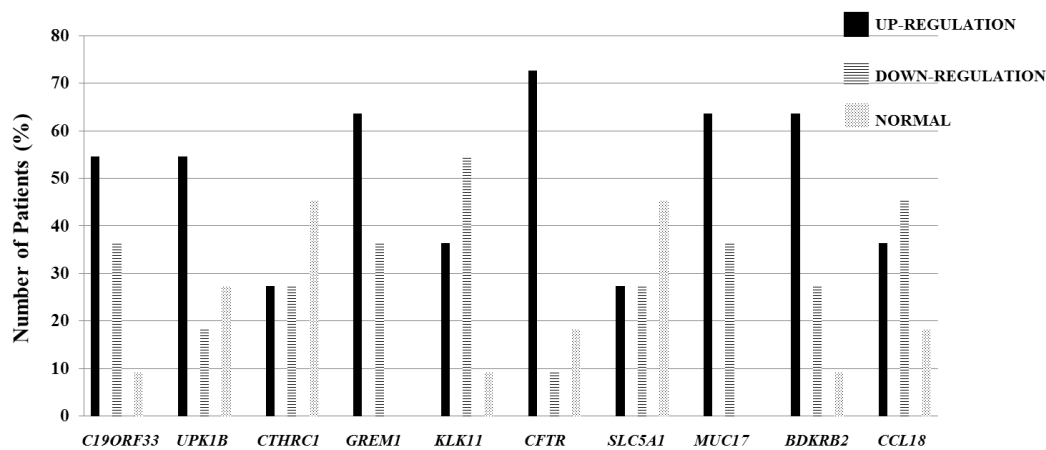


Figure 2 Differential gene expression in IG samples by SYBR Green qRT-PCR

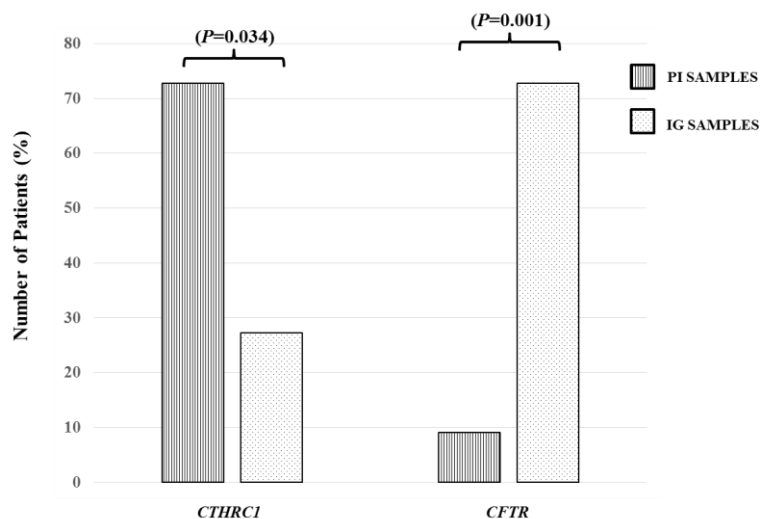


Figure 3 Comparison between up-regulation of CTHRC1 and CFTR genes in PI and IG samples by SYBR

Green qRT-PCR

A series of clinical studies have demonstrated that CTHRC1 protein and mRNA expression were detected ubiquitously in many human solid tumors²⁴, and the overexpression of CTHRC1 in tumor cells increased the characteristics of malignant aggressiveness including increased tumor growth, invasion and metastasis. Furthermore, our results provided experimental evidence that up-regulated of CTHRC1 gene could be found in ICC. Therefore, CTHRC1 gene may be developed as a potential crucial biomarker for detection of PI type in the ICC cases in Thai patients.

The CFTR gene was the most dominant gene from IG type and the up-regulation of CFTR gene was significantly different between IG and PI samples. Previous studies have suggested that cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is a membrane protein and chloride channel in vertebrates that is encoded by the CFTR gene, which it may be associated with several cancers^{25,26}. It has been shown the evidence of CFTR gene expression could serve as a biomarker for lung cancer metastasis and prognosis, a prognostic predictor in breast cancer and cervical cancer²⁷⁻²⁹.

Previous research suggested that CFTR may have a more generic function in development of cancer, both in vitro and in vivo studies²⁸. Additionally, based on previous observation showed the CFTR gene provides instructions for making a protein called the CFTR protein, which is a membrane of glycoprotein expressed in certain epithelia, liver and predominantly found in the intrahepatic bile duct cells, where it plays a role in ductular bile formation^{25,30}. This information is consistent to other study which reported that CFTR is expressed in the epithelia of the intrahepatic and

extrahepatic bile ducts and the gallbladder and the CFTR protein is localized to the apical domain of these cells²⁵. In particular, the report³¹ revealed that CFTR expression was enhanced in patients with hepatolithiasis may support the supposition that CFTR is causally related to intrahepatic stones formation³². Interestingly, it is widely known that longstanding intrahepatic stones lead to ICC³³. Moreover, this study indicated that the CFTR gene could be the potential biomarker for identification IG type of ICC.

From our knowledge, several studies have been searching for a novel biomarker for detection or separating type of cancer using immuno histochemical assay (IHC), fluorescence in situ hybridization (FISH) technique, including qRT-PCR. Interestingly, the previous studies showed that qRT-PCR has the potential to become standard in terms of its performance, accuracy, sensitivity, broad dynamic range, and high throughput capacity³⁴. Moreover, qRT-PCR is more convenient, easier, and rapid compared to IHC and FISH^{35,36}.

In summary, our observations indicated that the up-regulation of CTHRC1 and CFTR genes were mainly exhibited in PI and IG types of ICC and these genes may be developed as valuable prognosis biomarkers for PI and IG types, respectively. However, a greater number of cases should be included to make the prospective studies valid in the future. Interestingly, to the best of our knowledge, our data have provided clinical findings for the first time that CTHRC1 and CFTR genes expression are well correlated with ICC.

Acknowledgement

This study was supported by Mahidol University; the Dean's Research Fund, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University.

References

1. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303-14.
2. Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: a compact review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14:6458-66.
3. Mosconi S, Beretta GD, Labianca R, Zampino MG, Gatta G, Heinemann V. Cholangiocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69:259-70.
4. Thamavit W, Pairojkul C, Tiwawech D, Shirai T, Ito N. Strong promoting effect of *Opisthorchis viverrini* infection on dimethyl nitrosamine-initiated hamster liver. *Cancer Lett* 1994;78:121-5.
5. Sripa B, Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:349-56.
6. Sriamporn S, Pisani P, Pipitgool V, Suwanrungruang K, Kamsa-ard S, Parkin DM. Prevalence of *Opisthorchis viverrini* infection and incidence of Cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Northeast Thailand. *Trop Med Int Health* 2004;9:588-94.
7. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;50:791-8.
8. Hansel DE, Rahman A, Hidalgo M, Thuluvath PJ, Lillemoe KD, Shulic KR, et al. Identification of novel cellular targets in biliary tract cancers using global gene expression technology. *Am J Pathol* 2003; 163:217-29.
9. Jinawath N, Chamgramol V, Furukawa Y, Obama K, Tsunoda T, Sripa B, et al. Comparison of gene expression profiles between *Opisthorchis viverrini* and Non-*Opisthorchis viverrini* associated human intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2006;44:1025-38.
10. Obama K, Ura K, Li M, Katagiri T, Tsunoda T, Nomura A, et al. Genome-wide analysis of gene expression in human intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2005;41: 1339-48.
11. Wan AG, Yoon SY, Oh Jh, Jeon YJ, Kim M, Kim JM, et al. Identification of intrahepatic cholangiocarcinoma related genes by comparison with normal liver sample using expressed sequence tags. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345:1022-32.
12. Subrungruang I, Thawornkuno C, Petmitr CP, Pairojkul C, Wongkham S, Petmitr S. gene expression profiling of intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Asian Pac J cancer Prev* 2013;14:557-63.
13. Subrungruang I. Study of genetic profile in cholangiocarcinoma [Ph.D. (Tropical Medicine) Thesis in Tropical Nutrition and Food Science]. Bangkok: Faculty of Graduate Studies, Mahidol University; 2012.
14. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001;33:1353-7.
15. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004;40:472-7.

16. Welzel TM, McGlynn KA, Hsing AW, O'Brien TR, Pfeiffer RM. Impact of classification of hilar cholangiocarcinomas (Klatskin tumors) on the incidence of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:873-5.
17. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014;60:1268-89.
18. Jiang N, Cui Y, Liu J, Zhu X, Wu H, Yang Z, et al. Multidimensional roles of collagen triple helix repeat containing 1 (CTHRC1) in malignant cancers. *J Cancer* 2016 ;7: 2213-20.
19. Ke Z, He W, Lai Y, Guo X, Chen S, Li S, et al. Overexpression of collagen triple helix repeat containing 1 (CTHRC1) is associated with tumor aggressiveness and poor prognosis in human non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2014; 5: 9410-24.
20. Hou M, Cheng Z, Shen H, He S, Li Y, Pan Y, et al. High expression of CTHRC1 promotes EMT of epithelial ovarian cancer (EOC) and is associated with poor prognosis. *Oncotarget* 2015;6:35813-29.
21. Kim HC, Kim YS, Oh HW, Kim K, Oh SS, Kim JT, et al. Collagen triple helix repeat containing1 (CTHRC1) acts via ERK-dependent induction of MMP9 to promote invasion of colorectal cancer cells. *Oncotarget* 2014;5:519-29.
22. Chen YL, Wang TH, Hsu HC, Yuan RH, Jeng YM. Overexpression of CTHRC1 in hepatocellular carcinoma promotes tumor invasion and predicts poor prognosis. *PLoS one* 2013;8:1-10.
23. Kim JH, Baek TH, Yim HS, Kim KH, Jeong SH, Kang HB, et al. Collagen triple helix repeat containing-1 (CTHRC1) expression in invasive ductal carcinoma of the breast: the impact on prognosis and correlation to clinic opathologic features. *Pathol Oncol Res* 2013;19:731-7.
24. Tang L, Dai DL, Su M, Martinka M, Li G, Zhou Y. Aberrant expression of collagen triple helix repeat containing 1 in human solid cancers. *Clin Cancer Res* 2006;12: 3716-22.
25. Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, Nairn AC, Collins FS, Fitz JG. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology* 1993; 105:1857-64.
26. Warren N, Holmes JA, al-Jader L, West RR, Lewis DC, Padua RA. Frequency of carriers of cystic fibrosis gene among patients with myeloid malignancy and melanoma. *BMJ* 1991;302:760-1.
27. Padua RA, Warren N, Grimshaw D, SmithM, Lewis C, Whittaker J, et al. The cystic fibrosis delta F508 gene mutation and cancer. *Hum Mutat* 1997;10:45-8
28. Li J, Zhang JT, Jiang X, Shi X, Shen J, Feng F, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator as a bio marker in non-small cell lung cancer. *Int J Oncol* 2015;46:2107-15.
29. Zhang JT, Jiang XH, Xie C, Cheng H, Da Dong J, Wang Y, et al. Downregulation of CFTR promotes epithelial-to-mesenchymal transition and is associated with poor prognosis of breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013;1833:2961-9.

30. Peng X, Wu Z, Yu L, Li J, Xu W, Chan HC, et al. Overexpression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is associated with human cervical cancer malignancy, progression and prognosis. *Gynecol Oncol* 2012;125:470-6.
31. Pall H, Zielenski J, Jonas MM, DaSilva DA, Potvin KM, Yuan XW, et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood is associated with abnormalities in cystic fibrosis-mediated chloride channel function. *J Pediatr* 2007;151:255-9.
32. Shoda J, Kano M, Asano T, Irimura T, Ueda T, Iwasaki R, et al. Secretory low-molecular weight Phospholipases A2 and their specific receptor in bile ducts of patients with intrahepatic calculi: Factors of chronic proliferative cholangitis. *Hepatology* 1999;29:1025-36.
33. Kim HJ, Lee SK, Kim MH, Son JM, Lee SS, Park JS, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulators (CFTR) in biliary epithelium of patients with hepatolithiasis. *Dig Dis Sci* 2002;47:1758-65.
34. Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Gallstone disease: Management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1117-37.
35. Ntoulia M, Kaklamanis L, Valavanis C, Kafousi M, Stathopoulos E, Arapantoni P, et al. HER-2 DNA quantification of paraffin-embedded breast carcinomas with Light Cycler real-time PCR in comparison to immunohistochemistry and chromogenic in situ hybridization. *Clin Biochem* 2006;39:942-6.
36. Gheni N, Westenberg D. Quantitative real-time PCR assay with immunohistochemical evaluation of HER2/neu oncogene in breast cancer patients and its correlation with clinicopathological findings. *Indian J Pathol Microbiol* 2020;63:S123-8.
37. Nistor A, Watson PH, Pettigrew N, Tabiti K, Dawson A, Myal Y. Real-time PCR complements immunohistochemistry in the determination of HER-2/ neu status in breast cancer. *BMC Clin Pathol* 2006;6:1-8.

ระดับโคเลสเตอรอลกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

วิชัย ปุริสา¹

สมชาย ธนะสิทธิ์ชัย²

กฤติกา บุญมาก¹

อดิสร เจษฎ์ปิยะวงศ์¹

บทคัดย่อ จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าระดับโคเลสเตอรอลสูง เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม แต่งานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับระดับโคเลสเตอรอลกับการพยากรณ์โรคในมะเร็งเต้านมยังพบจำนวนน้อย ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับโคเลสเตอรอลกับการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ข้อมูลและตัวอย่างเลือดได้จากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 142 รายที่ได้รับการวินิจฉัยระหว่างปี พ.ศ. 2554-2561 ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ผลการศึกษาพบว่าระดับของ โคเลสเตอรอล HDL-C ในซีรัมต่ำ (≤ 65 mg/dL) มักพบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ($P=0.037$) และในผู้ป่วยที่ไม่มีตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ($P=0.045$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ HDL-C กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ ระยะของโรค ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน p53, Ki67, Her-2 และอัตราการรักษาของผู้ป่วย ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าระดับ โคเลสเตอรอล HDL ที่ต่ำ อาจเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (วารสารโรคมะเร็ง 2563;40:86-97)

คำสำคัญ: โคเลสเตอรอล HDL โคเลสเตอรอล LDL มะเร็งเต้านม การพยากรณ์โรค การรักษา

¹กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

²สถาบันวิจัยและประเมินเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

Prognostic Effects of Cholesterol Levels in Patients with Breast Cancer

by **Wichai Purisa¹, Somchai Thanasitthichai², Krittika Boonmark¹,
Adisorn Jedpiyawongse¹**

¹Research Division, National Cancer Institute, Bangkok, ²Institute of Medical Research and Technology Assessment, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Nonthaburi

Abstract High cholesterol level has been found to be a risk factor for breast cancer. However, few studies have reported on their prognostic impact. This study aimed to determine the effect of cholesterol level on breast-cancer prognosis. Cholesterol levels were detected in 142 cases of breast cancer diagnosed at the National Cancer Institute in 2011-2018. We found that low levels of HDL cholesterol (≤ 65 mg/dL) were mainly present in breast-cancer patients with lymph-node metastasis ($P=0.037$) and negative progesterone receptor ($P=0.045$). However, this study revealed no association between HDL cholesterol level and age, stage, estrogen receptor, P53, Ki67, HER-2 and the overall survival of the patients. Our findings suggested that a low level of HDL cholesterol may correlate with a poor prognosis in breast cancer. (Thai Cancer J 2020;40:86-97)

Keywords: HDL cholesterol, LDL cholesterol, breast cancer, prognosis, survival

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่งในผู้หญิงทั่วโลก โดยในปี พ.ศ. 2561 พบผู้ป่วยใหม่ราว 2 ล้านราย เสียชีวิต 6.2 แสนราย และประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเหล่านี้พบในประเทศกำลังพัฒนา¹ จากข้อมูลสถิติของประเทศไทยในปี พ.ศ. 2558 พบอุบัติการณ์เกิดในสตรีสูงเป็นอันดับหนึ่ง โดยอุบัติการณ์ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง จาก 16.3 ถึง 20.3 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี ในระหว่างปี พ.ศ. 2535-2543 และสูงขึ้นเป็น 26.4 ถึง 28.5 รายต่อประชากรหญิง 100,000 รายต่อปี ในช่วงปี พ.ศ. 2549-2552 และช่วงปี พ.ศ. 2553-2556 ตามลำดับ²

จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี พ.ศ. 2555 พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหญิงรายใหม่ 939 รายและมีแนวโน้มเพิ่มจำนวนขึ้นอย่างต่อเนื่อง³ สาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านมยังไม่แน่ชัดแม้ว่าจะมีการพบปัจจัยเสี่ยงหลายชนิดที่ส่งผลต่อการเกิดมะเร็งเต้านม เช่น การมีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน

สูง การรับประทานอาหารที่มีโปรตีนและไขมันสูง การมีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็ง เป็นต้น⁴ ไขมันที่มากเกินไปและไม่ออกกำลังกายทำให้ระบบเมตาบอลิซึมของไขมันและไลโปโปรตีนเกิดผิดปกติไป ซึ่งความผิดปกตินี้มีส่วนทำให้เกิดโรคมะเร็งในหลายอวัยวะ⁵⁻⁷ โคเลสเตอรอลมีหน้าที่หลายอย่าง เช่น เป็นโครงสร้างเซลล์ สังเคราะห์สเตียรอยด์ฮอร์โมน ซึ่งการสังเคราะห์ฮอร์โมนอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านม^{8,9} มีรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ทางคลินิกพบว่าโคเลสเตอรอลสูง อาจเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านม^{10,11} และเพิ่มการเสียชีวิตด้วย¹² อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างโคเลสเตอรอลและการเกิดมะเร็งเต้านม^{13,14} ในทางตรงกันข้าม ยังมีรายงานพบว่าระดับโคเลสเตอรอลที่สูงมีผลในทางป้องกันมะเร็งเต้านม¹⁵

โคเลสเตอรอลที่มีอยู่ในร่างกายของคนเราส่วนมากผลิตจากตับ มีเพียงส่วนน้อยได้มาจากอาหารที่รับประทานเข้าไป โคเลสเตอรอลมักจับ

กับไลโปโปรตีนเพื่อขนส่งไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ไลโปโปรตีนแบ่งออกเป็นชนิดความหนาแน่นต่ำ (low density lipoprotein cholesterol: LDL-C) และชนิดความหนาแน่นสูง (high density lipoprotein cholesterol: HDL-C)¹⁶ โดยชนิดความหนาแน่นต่ำ (LDL-C) จะขนส่งโคเลสเตอรอลจากตับไปยังอวัยวะอื่นในร่างกาย ในขณะที่ชนิดความหนาแน่นสูง (HDL-C) มีหน้าที่นำโคเลสเตอรอลจากอวัยวะอื่น ๆ ในร่างกายเรามายังตับเพื่อให้โคเลสเตอรอลเข้าสู่กระบวนการเมตาโบลิซึมที่ตับ¹⁷⁻¹⁹

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ไลโปโปรตีนทั้งสองชนิด เป็นตัวส่งโคเลสเตอรอลไปให้เซลล์มะเร็งและก้อนมะเร็ง โดยมีกลไกผ่านตัวรับ²⁰ อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่เกี่ยวกับผลของ LDL-C และ HDL-C ที่มีต่อมะเร็งเต้านมยังขัดแย้งกันอยู่ บางรายงานพบว่าระดับ HDL-C ต่ำเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม และระดับ HDL-C สูงอาจมีผลในการป้องกันในผู้ป่วยกลุ่มวัยก่อนหมดประจำเดือน²¹⁻²³ ส่วนระดับ LDL-C ที่ระดับสูงอาจเกี่ยวข้องกับอัตราการรอดโรคต่ำ²⁴ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อดูผลของระดับ HDL-C และ LDL-C ที่มีต่อการพยากรณ์โรค ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับบริการที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้ประกอบด้วย กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการตรวจรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติและมีผลวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาว่า เป็นมะเร็งเต้านมจำนวน 142 ราย โดยมารับบริการตรวจรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติในช่วงปี พ.ศ. 2554-2561 ข้อมูลลักษณะทางพยาธิคลินิกของกลุ่ม

ตัวอย่างได้แก่ อายุ ระยะโรค การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (ER) ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (PR) Her-2, p53, Ki67 ซึ่งตรวจหาโดยวิธี immunohistochemistry ก้นจากแฟ้มประวัติของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ได้ให้ความยินยอมในการเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยงานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการทบทวนวิจัย จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ในการวิเคราะห์ข้อมูล ใช้ chi-square เพื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของโคเลสเตอรอล, LDL-C และ HDL-C กับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุของผู้ป่วยขณะวินิจฉัย ระยะของโรค การกระจายไปของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ผลการตรวจตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (ER) ตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (PR), p53, HER-2, Ki67 ใช้วิธี Cox proportional hazard models ในการวิเคราะห์ผลการพยากรณ์โรคในการอยู่รอดของลักษณะทางคลินิกต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่ศึกษา และใช้วิธี Kaplan-Meier เพื่อวิเคราะห์อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยในแต่ละระดับของโคเลสเตอรอล, LDL-C และ HDL-C กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้มีอายุเฉลี่ย 49.8 ปี จากการวิเคราะห์ระดับโคเลสเตอรอลรวม HDL-C และ LDL-C ในซีรัมผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน

142 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับโคเลสเตอรอลสูง (≥ 200 mg/dL) จำนวน 86 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.8 ผู้ป่วยที่มีระดับ HDL-C ต่ำ (≤ 65 mg/dL) พบ 91 ราย คิดเป็นร้อยละ 65 และพบผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 88.7 มีระดับ LDL-C สูง (>99 mg/dL) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกับระดับโคเลสเตอรอล (ตารางที่ 2) และ LDL-C (ตารางที่ 3) แต่พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ HDL-C ต่ำ (≤ 65 mg/dL) มักมีการลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ($P=0.038$) และมักพบในผู้ป่วยที่มี PR เป็นลบ ($P=0.045$) (ตารางที่ 4) จากผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคทั้งแบบ univariate และ multivariate analysis (ตารางที่ 5) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอายุของผู้ป่วยขณะวินิจฉัย การลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ระยะโรค ระดับโคเลสเตอรอลรวม ระดับ HDL-C และ LDL-C กับการอยู่รอดของผู้ป่วย สำหรับการวิเคราะห์อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยพบว่าระดับโคเลสเตอรอลรวม HDL-C และ LDL-C ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีพในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (รูปที่ 1)

วิจารณ์และสรุป

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบได้มากในสตรีไทยและสตรีทั่วโลก การค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่จะช่วยในการพยากรณ์โรคเพื่อเพิ่มการเฝ้าระวังจะช่วยให้อัตราการรอดชีพเพิ่มขึ้นและผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยจำนวน 142 ราย

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	
<50	76 (53.5)
≥ 50	66 (46.5)
การลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง	
0	101 (71.1)
1	41 (28.9)
ระยะโรค	
I+II	103 (79.8)
III+IV	26 (20.5)
ER	
-	37 (32.2)
+	78 (67.8)
PR	
-	56 (48.7)
+	59 (51.3)
P53	
-	27 (19.0)
+	87 (61.3)
Ki67	
-	15 (13.3)
+	98 (86.7)
HER2	
-	128 (90.1)
+	14 (9.9)
Total cholesterol (mg/dL)	
<200	51 (37.2)
≥ 200	86 (62.8)
HDL-C (mg/dL)	
≤ 65	91 (65.0)
>65	49 (35.0)
LDL-C (mg/dL)	
≤ 99	16 (11.3)
>99	125 (88.7)

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแบ่งตามระดับโคเลสเตอรอลรวม

ลักษณะ	Total cholesterol <200 mg/dL จำนวน (ร้อยละ)	Total cholesterol ≥200 mg/dL จำนวน (ร้อยละ)	P
อายุ (ปี)			
<50	27 (37.0)	46 (63.0)	0.951
≥50	24 (37.5)	40 (62.5)	
การลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง			
0	38 (38.4)	61 (61.6)	0.651
1	13 (34.2)	25 (65.8)	
ระยะโรค			
I+II	36 (36.4)	63 (63.6)	0.844
III+IV	10 (38.5)	16 (61.5)	
ER			
-	13 (37.1)	22 (62.9)	0.908
+	27 (36.0)	48 (64.0)	
PR			
-	21 (38.9)	33 (61.1)	0.589
+	19 (33.9)	37 (66.1)	
P53			
-	12 (44.4)	15 (55.6)	0.336
+	28 (34.1)	54 (65.9)	
Ki67			
-	7 (53.8)	6 (46.2)	0.133
+	31 (32.6)	64 (67.4)	
HER2			
-	47 (38.2)	76 (61.8)	0.480
+	4 (28.6)	10 (71.4)	

ตารางที่ 3 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแบ่งตามระดับ LDL-C

ลักษณะ	LDL-C $\leq$ 99 mg/dL จำนวน (ร้อยละ)	LDL-C $>$ 99 mg/dL จำนวน (ร้อยละ)	P
อายุ (ปี)			
<50	8 (10.7)	67 (89.3)	0.786
$\geq$ 50	8 (12.1)	58 (87.9)	
การลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง			
0	13 (13.0)	87 (87.0)	0.334
1	3 (7.3)	38 (92.7)	
ระยะโรค			
I+II	12 (11.8)	90 (88.2)	0.465
III+IV	1 (3.8)	25 (96.2)	
ER			
-	4 (10.8)	33 (89.2)	0.771
+	11 (14.3)	66 (85.7)	
PR			
-	8 (14.3)	48 (85.7)	0.522
+	6 (10.3)	52 (89.7)	
P53			
-	5 (18.5)	22 (81.5)	0.317
+	9 (10.5)	77 (89.5)	
Ki67			
-	2 (14.3)	12 (85.7)	0.687
+	12 (12.2)	86 (87.8)	
HER2			
-	14 (11.0)	113 (89.0)	0.661
+	2 (14.3)	12 (85.7)	

ตารางที่ 4 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยแบ่งตามระดับ HDL-C

ลักษณะ	HDL-C $\leq$ 65 mg/dL จำนวน (ร้อยละ)	HDL-C $>$ 65 mg/dL จำนวน (ร้อยละ)	P
อายุ (ปี)			
<50	51 (68.0)	24 (32.0)	0.424
$\geq$ 50	40 (61.5)	25 (38.5)	
การลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง			
0	59 (59.6)	40 (40.4)	0.038
1	32 (78.0)	9 (22.0)	
ระยะโรค			
I+II	66 (65.3)	35 (34.7)	0.709
III+IV	18 (69.2)	8 (30.8)	
ER			
-	24 (66.7)	12 (33.3)	0.964
+	51 (66.2)	26 (33.8)	
PR			
-	32 (58.2)	23 (41.8)	0.045
+	44 (75.9)	14 (24.1)	
P53			
-	19 (73.1)	7 (26.9)	0.450
+	56 (65.1)	30 (34.9)	
Ki67			
-	10 (71.4)	4 (28.6)	0.633
+	63 (64.9)	34 (35.1)	
HER2			
-	82 (65.1)	44 (34.9)	1.000
+.+	9 (64.3)	5 (35.7)	

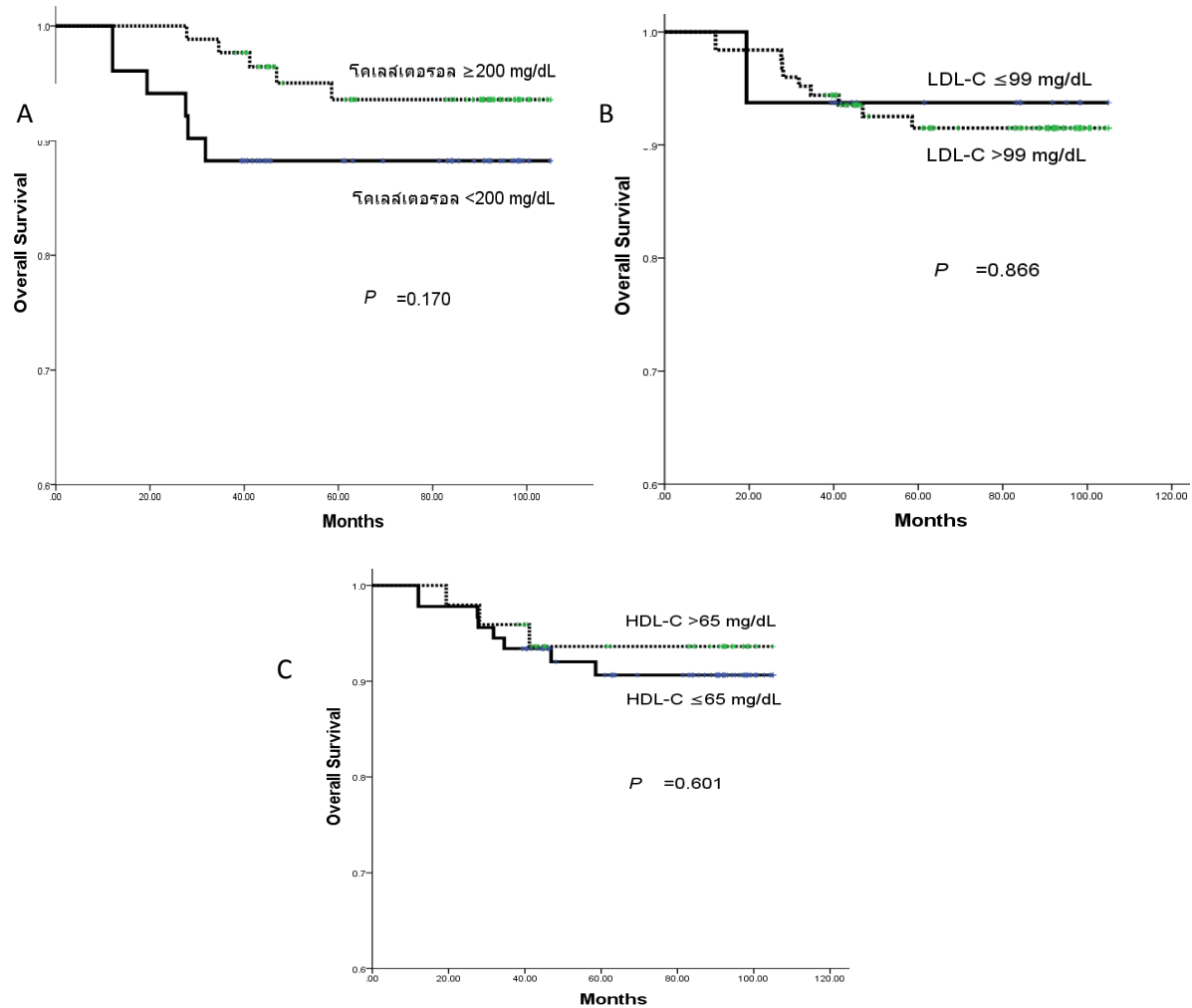
ตารางที่ 5 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (n=142)

ปัจจัย	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
อายุ (ปี)						
<50			0.031			0.037
≥50	5.394	1.165-24.978		9.119	1.139-72.979	
การลุกลามไปต่อมน้ำเหลือง						
0			0.004			0.009
1	6.980	1.851-26.318		9.137	1.742-47.929	
ระยะโรค						
I+II			0.023			0.023
III+IV	4.208	1.218-14.542		4.496	1.231-16.418	
Total cholesterol (mg/dL)						
<200			0.182			
≥200	0.446	0.136-1.461				
HDL-C (mg/dL)						
≤65			0.603			
>65	0.703	0.187-2.651				
LDL-C(mg/dL)						
≤99			0.867			
>99	1.193	0.153-9.323				

HR = hazard ratio, CI = confidence interval

การวินิจฉัยมะเร็งเต้านมต้องอาศัยการตรวจทางสรีระและทางคลินิก เช่น การตรวจเต้านมด้วยเครื่องมือแมมโมแกรมและอัลตราซาวด์ และส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยา อย่างไรก็ตาม การตรวจหา tumor marker ยังไม่มีบทบาทแพร่หลาย

ในด้านการป้องกัน คัดกรอง รักษา และเฝ้าระวังโรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม²⁵ ดังนั้นการตรวจหา cancer biomarker จากซีรัมหรือพลาสมายังคงเป็นสิ่งจำเป็นเพราะเป็นการดูแลทั้งทางสรีระและทางพยาธิสภาพไปพร้อมกัน²⁶



รูปที่ 1 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและระดับของโคเลสเตอรอล (A), LDL-C (B) และ HDL-C (C)

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับโคเลสเตอรอล กับผลทางพยาธิคลินิก และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แต่ก็มีรายงานพบระดับโคเลสเตอรอลสูงในเซลล์มะเร็งเต้านมที่มีการเจริญเติบโต (cancer progression)²⁷⁻²⁹ และยังมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีระดับโคเลสเตอรอลสูงมักมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น³⁰ อย่างไรก็ตามมีรายงานจำนวนมากที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างโคเลสเตอรอลกับการเกิดมะเร็งเต้านม³¹⁻³³

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับระดับ LDL-C ในการพยากรณ์โรคพบว่าระดับ LDL-C สูง มักเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคไม่ดีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม^{24,33-35} ซึ่งการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง LDL-C กับการพยากรณ์โรค อาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษาในรายงานนี้ยังมีจำนวนน้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมา

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีระดับ HDL-C สูง มักมีการพยากรณ์โรคที่ดี³⁶ อาจเนื่องจาก HDL-C มี

คุณสมบัติในการต้าน oxidation และการอักเสบ (antioxidative and anti-inflammation properties)³⁷ มีงานวิจัยจำนวนมากพบว่าระดับ HDL-C สูงเกี่ยวข้องกับการสร้าง cytokine ที่ต้านการอักเสบ เช่น interleukin 10 ซึ่งมีบทบาทในการป้องกันมะเร็งเต้านม^{38,39} ในการศึกษาพบว่าระดับ HDL-C ต่ำ มักพบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง และมี PR ลบ

โดยสรุปผลจากการศึกษานี้พบว่า ระดับ HDL-C ในซีรัมผู้ป่วยมะเร็งเต้านม น่าจะมีประโยชน์ช่วยในการพยากรณ์โรค อย่างไรก็ตาม ควรจะเพิ่มจำนวนตัวอย่างที่ใช้ศึกษาให้มากขึ้น เพื่อให้ได้ผลการศึกษาที่แม่นยำก่อนที่จะนำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิกในผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>. Accessed Jul 10, 2020.
2. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Suwanrungrung K, Sangrajang S, et al. Cancer in Thailand: Vol.VIII,2010-2012. Available from: http://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/Cancer%20in%20Thailand8.pdf. Accessed July 10, 2020.
3. Chaiwerawattana A, Loawahutanon P SP. Hospital-based cancer registry annual report 2012. Available from: http://www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/Hospital-Based%20NCI%202012%20Total.pdf. Accessed July 10, 2020.
4. Dumitrescu RG, Cotarlar I. Understanding breast cancer risk where do we stand in 2005?. *J Cell Mol Med* 2005;9:208-21.
5. Fiorenza AM, Branchi A, Sommariva D. Serum lipo- protein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects. *Int J Clin Lab Res* 2000; 30:141-5.
6. Jiang J, Nilsson-Ehle P, Xu N. Influence of liver cancer on lipid and lipoprotein metabolism. *Lipids Health Dis* 2006;5:1-7.
7. Kökçüoğlu E, Karaarslan I, Karaarslan HM, Baloglu H. Alterations of serum lipids and lipoproteins in breast cancer. *Cancer Lett* 1994;82:175-8.
8. Danilo C, Frank PG. Cholesterol and breast cancer development. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:677-82.
9. Eliassen AH, Hankinson SE. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: prospective studies. *Adv Exp Med Biol* 2008;630:148-65.
10. Kitahara CM, De González AB, Freedman ND, Huxley R, Mok Y, Jee SH, et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. *J Clin Oncol* 2011;29:1592-8.
11. Kaye JA, Meier CR, Walker AM, Jick H. Statin use, hyperlipidaemia, and the risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2002;86:1436-9.
12. Emaus A, Veierød MB, Tretli S, Finstad SE, Selmer R, Furberg A-S, et al. Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:651-60.
13. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Serum lipids, lipid-lowering drugs,

- and the risk of breast cancer. *Arch Intern Med*. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.19.2264>. Accessed July 10, 2020.
14. Vatten LJ, Foss OP. Total serum cholesterol and triglycerides and risk of breast cancer: a prospective study of 24, 329 Norwegian women. *Cancer Res* 1990;50: 2341-6.
 15. Strohmaier S, Edlinger M, Manjer J, Stocks T, Bjørge T, Borena W, et al. Total serum cholesterol and cancer incidence in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *PLoS One* 2013;8:e54242.
 16. Li X, Liu ZL, Wu YT, Wu H, Dai W, Arshad B, et al. Status of lipid and lipoprotein in female breast cancer patients at initial diagnosis and during chemotherapy. *Lipids Health Dis* 2018; 17:1-6.
 17. His M, Dartois L, Fagherazzi G, Boutten A, DupréT, Mesrine S, et al. Associations between serum lipids and breast cancer incidence and survival in the E3N prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2017;28:77-88.
 18. Løfterød T, Mortensen ES, Nalwoga H, Wilsgaard T, Frydenberg H, Risberg T, et al. Impact of pre-diagnostic triglycerides and HDL-cholesterol on breast cancer recurrence and survival by breast cancer subtypes. *BMC Cancer* 2018;18:1-11.
 19. Samadi S, Ghayour-Mobarhan M, Moham-madpour A, Farjami Z, Tabadkani M, Hosseini M, et al. High-density lipoprotein functionality and breast cancer: A potential therapeutic target. *J Cell Biochem* 2019;120:5756-65.
 20. Cruz PMR, Mo H, McConathy WJ, Sabnis N, Lako AG. The role of cholesterol metabolism and cholesterol transport in carcinogenesis A review of scientific findings, relevant to future cancer therapeutics. *Front Pharmacol* 2013;4:1-7.
 21. Furberg A-S, Veierød MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1152-60.
 22. Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Mink PJ, Alberg AJ, Shahar E, Folsom AR. HDL-cholesterol and incidence of breast cancer in the ARIC cohort study. *Ann Epidemiol* 2008;18:671-7.
 23. Kim Y, Park SK, Han W, Kim DH, Hong YC, Ha EH, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer risk by menopausal status, body mass index, and hormonal receptor in Korea. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:508-15.
 24. Rodrigues dos Santos C, Fonseca I, Dias S, de Almeida JCM. Plasma level of LDL-cholesterol at diagnosis is a predictor factor of breast tumor progression. *BMC Cancer* 2014;14:1-10.
 25. Harris L, Fritsche H, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25: 5287-312.
 26. Hanash SM, Pitteri SJ, Faca VM, Mining the plasma proteome for cancer biomarkers. *Nature* 2008;452:571-9.
 27. Murai T. Cholesterol lowering: role in cancer prevention and treatment. *Biol Chem* 2015;396:1-11.
 28. Alikhani N, Ferguson RD, Novosyadlyy R, Gallagher EJ, Scheinman EJ, Yakar S, et al. Mammary tumor growth and pulmonary metastasis are enhanced in a hyperlipidemic mouse model. *Oncogene* 2013;32:961-7.

29. Kim EJ, Choi MR, Park H, Kim M, Hong JE, Lee JY, et al. Dietary fat increases solid tumor growth and metastasis of 4 T1 murine mammary carcinoma cells and mortality in obesity-resistant BALB/c mice. *Breast Cancer Res* 2011;13:R78.
30. Emaus A, Veierod MB, Tretli S, Finstad SE, Selmer R, Furberg AS, et al. Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010, 121:651-60.
31. Iso H, Ikeda A, Inoue M, Sato S, Tsugane S: Serum cholesterol levels in relation to the incidence of cancer: the JPHC study cohorts. *Int J Cancer* 2009;125:2679-86.
32. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Serum lipids, lipid lowering drugs, and the risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 2005;165:2264-71.
33. Ha M, Sung J, Song YM. Serum total Cholesterol and the risk of breast cancer in postmenopausal Korean women. *Cancer causes control* 2009;20:1055-60.
34. Hasija K, Bagga HK. Alterations of serum cholesterol and serum lipoprotein in cancer of women. *Indian J Clin Biochem* 2005;20:61-6.
35. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007;96:1504-13.
36. Li X, Tang H, Wang J, Xie X, Liu P, Kong Y, et al. The effect of preoperative serum triglycerides and high-density lipoprotein-cholesterol levels on the prognosis of breast cancer. *Breast* 2017;32:1-6.
37. Ray G, Husain SA. Role of lipids, lipoproteins and vitamins in women with breast cancer. *Clin Biochem* 2001;34:71-6.
38. Esteve E, Ricart W, Fernandez-real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr* 2005; 24:16-31.
39. Langsenlehner U, Krippel P, Renner W, Yazdani-Biuki B, Eder T, Koppel H, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with decreased breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90:113-5.

การพยาบาลผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากโรคมะเร็ง

ณัฐชยาน์ บุญมาก

บทคัดย่อ ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงที่มีสาเหตุจากโรคมะเร็ง เป็นภาวะคุกคามชีวิตที่พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 10-30 ในผู้ป่วยมะเร็ง ที่พบบ่อยได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม และมะเร็งลำไส้ ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในระดับเพียงเล็กน้อยมักไม่มีอาการ หรืออาจเป็นอาการที่ไม่จำเพาะ เช่น อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ คลื่นไส้ อาเจียน ผู้ป่วยจะมีอาการเมื่อระดับแคลเซียมในเลือดสูงมากขึ้น และมีอาการที่รุนแรง ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงนั้น จะมีการผิดปกติด้านการรับรู้ มีภาวะขาดน้ำ ไตวาย การรักษาและการให้การพยาบาลมุ่งเน้นไปที่การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ ลดระดับแคลเซียมในเลือดโดยการขับแคลเซียมทางปัสสาวะ ลดการสลายของกระดูก และลดการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ สำหรับบทความนี้เป็นการรวบรวมองค์ความรู้ที่สำคัญเพื่อให้พยาบาลมีความรู้ความเข้าใจในการจัดการกับภาวะคุกคามชีวิตจากภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากโรคมะเร็ง กลไกการเกิด ตลอดจนการวินิจฉัยการรักษาและการให้การพยาบาล ช่วยให้พยาบาลสามารถประเมินและให้การพยาบาลเพื่อลดระดับแคลเซียมในเลือด ช่วยให้มีอาการดีขึ้นและสามารถลดภาวะแทรกซ้อนได้ (วารสาร โรคมะเร็ง 2563;40:98-106)

คำสำคัญ: ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง โรคมะเร็ง การพยาบาล

คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยเฉลิมกาญจนา ศรีสะเกษ

Nursing Care of Hypercalcemia of Malignancy

by **Natthaya Boonmark**

Faculty of Nursing, Chalermkarnjana University, Sri Sa Ket

Abstract Hypercalcemia of malignancy is the most common life-threatening condition, affecting around 10-30% of cancer patients. Lung, breast, and colorectal cancer are the most common cancers. Mild hypercalcemia can be asymptomatic or it can be associated with non-specific symptoms, such as musculoskeletal pain, nausea, and vomiting. It usually presents with markedly elevated calcium level and is severely symptomatic. In severe cases, hypercalcemia can be associated with neurocognitive function as well as volume depletion and renal failure. Treatment and nursing care focuses on i.v. hydration and the reduction of serum calcium through increased calciuresis, decreasing bone resorption and reducing the intestinal absorption of calcium. This article should help nurses understand how to manage the life-threatening symptoms of hypercalcemia of malignancy, its pathogenesis, the diagnostic and treatment strategies for each condition, and nursing care. In early assessment and nursing, lowering serum calcium levels can improve symptoms and reduce complications. (Thai Cancer J 2020;40:98-106)

Keywords: hypercalcemia, malignancy, nursing care

บทนำ

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงคือภาวะที่มีระดับแคลเซียมในเลือดมากกว่า 10.5 mg/dL^1 เป็นภาวะฉุกเฉินทางเมตาบอลิซึมที่ทำให้เสียชีวิตได้และเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้สูงถึงร้อยละ 10-30 ในผู้ป่วยมะเร็ง²⁻⁴ ผู้ป่วยมะเร็งในระยะลุกลามสามารถทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม และมะเร็งที่ศีรษะคอ เป็นต้น ผู้ป่วยจะมีอาการเบื่ออาหาร อาเจียน ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดกระดูก กระหายน้ำ ปัสสาวะบ่อย กล้ามเนื้ออ่อนแรง สับสน จนถึงหมดสติ อาการดังกล่าวเป็นอาการที่ไม่จำเพาะ (ตารางที่ 1) จึงจำเป็นต้องได้รับการประเมินอย่างรวดเร็ว เพื่อให้การรักษา (ตารางที่ 2) และให้การพยาบาลอย่างถูกต้องและเหมาะสมต่อไป

สมดุลและการควบคุมระดับแคลเซียมในเลือด

แคลเซียมที่ได้รับจากการรับประทานอาหารจะถูกดูดซึมสู่กระแสเลือด บางส่วนขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ ในส่วนที่ดูดซึมเข้าไปจะสะสมไว้ที่กระดูก ระดับแคลเซียมในเลือดจะถูกควบคุมโดย parathyroid hormone (PTH) หากระดับแคลเซียมในเลือดลดต่ำลงจะรับรู้ผ่านทาง calcium sensing receptor ทำให้มีการหลั่ง PTH ส่งผลให้ร่างกายกระตุ้นการสร้าง active vitamin D (1,25 dihydroxyvitamin D) หรือ calcitriol เพิ่มการดูดซึม (absorption) ของแคลเซียมและฟอสเฟตในทางเดินอาหาร เพิ่มการดูดซึมกลับ (reabsorption) ของแคลเซียม แต่ลดการดูดซึมกลับของฟอสเฟตที่ไต และเพิ่มการสลายกระดูก (bone resorption) ทำให้มีการปล่อยแคลเซียมและฟอสเฟตออกสู่กระแสเลือด จึงเป็น

เหตุให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น ระดับของ plasma total calcium มีค่าปกติอยู่ระหว่าง 8.5-10.5 mg/dL⁴.

สาเหตุของการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (Hypercalcemia)

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง เกิดจากความผิดปกติหลายสาเหตุ เช่น โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก โรคมะเร็งเต้านม และโรคมะเร็งปอด เป็นต้น แต่ที่พบบ่อยที่สุดคือ primary hyperparathyroidism และ โรคมะเร็ง^{1,6} หรือ hypercalcemia of malignancy (HCM) ซึ่งภาวะแคลเซียมในเลือดสูงที่มีสาเหตุจากโรคมะเร็ง เป็นผลมาจากการสลายตัวของกระดูก (bone resorption) ที่เพิ่มขึ้น และมี renal tubular calcium reabsorption เพิ่มขึ้น ด้วยกลไกคือมะเร็งสามารถผลิต PTH-related polypeptide (PTHrP) ที่มีโครงสร้างคล้าย PTH จึงจับกับ PTH receptor ได้ และกระตุ้น osteoclast activity เพิ่มการสลายของกระดูก (bone resorption) กระตุ้น tubular renal reabsorption ของแคลเซียมได้ หรือดูดกลับแคลเซียมทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น⁶ และอีกกลไกคือ induction of local osteolysis โดย mediators ต่าง ๆ จากเซลล์มะเร็งและไม่ใช่มะเร็ง ในตำแหน่งที่มีการกระจายไปที่กระดูก (bone metastasis) เช่น TNF-alpha, interleukin-1, osteoclast activating factor กระตุ้นให้ osteoclasts ทำลายกระดูกเพิ่มมากขึ้น พบใน solid tumors เช่น breast cancer, non-small cell lung cancer และ multiple myeloma^{7,10} เป็นต้น

พยาธิสภาพอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

ระดับแคลเซียมในเลือดในผู้ใหญ่ ปกติมีค่าอยู่ระหว่าง 8.5-10.5 mg/dL^{11,12} ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงคือมีระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่า 10.5 mg/dL ระดับของแคลเซียมในเลือดสูงแบ่งเป็น 3 ระดับ^{1,4,11} คือ mild hypercalcemia 10.5-11.9 mg/dL, ระดับ moderate hypercalcemia 12-13.9 mg/dL และระดับ severe hypercalcemia ≥ 14 mg/dL อาการและอาการแสดงตามระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ได้แก่ ระบบประสาท ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนเพลีย reflex ต่าง ๆ ลดลง บุคลิกภาพ สมาธิลดลง ประสาทหลอน ชีพและหมดสติ (coma) นอกจากนี้จะมีอาการทาง neuropsychiatric disturbances เช่น วิตกกังวล ซึมเศร้า บุคลิกภาพเปลี่ยนแปลง สับสน อาการเหล่านี้จะดีขึ้นเมื่อระดับแคลเซียมในเลือดลดลง เป็นต้น

ภาวะ hypercalcemia จะกดระบบประสาทอัตโนมัติ มีการลดลงของ smooth muscle tone ของกล้ามเนื้อในระบบทางเดินอาหาร ทำให้มีอาการท้องผูก ปวดท้อง เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน อาการทางไต ได้แก่ ภาวะปัสสาวะมาก (polyuria) มีสาเหตุจากการสูญเสีย urinary concentrating ability ของไต เรียกว่า nephrogenic diabetes insipidus พบได้ร้อยละ 20¹⁰ ทำให้ผู้ป่วยขาดน้ำ นอกจากนี้ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง จะมีการตกตะกอนของ calcium phosphate crystals เกิดนิ่วที่ไต (renal calculi) ได้ และผู้ป่วยที่

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงของภาวะแคลเซียมในเลือดสูงที่มีสาเหตุจากโรคมะเร็ง¹

ระบบของร่างกาย	อาการและอาการแสดง
ระบบประสาท (neurologic)	กล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscle weakness) เหนื่อยเพลีย (fatigue) สับสนเฉื่อยเมย (apathy) มีการเปลี่ยนแปลงของการรับรู้และ พฤติกรรม (disturbances of perception and behavior) หมดสติ (coma)
ไต (renal)	ปัสสาวะมาก (polyuria) กระหายน้ำ (polydipsia) ภาวะขาดน้ำ (volume depletion) ไตสูญเสียหน้าที่ (progressive renal insufficiency) มีแคลเซียมในไต (nephrocalcinosis) นิ่วที่ไต (nephrolithiasis)
ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal)	คลื่นไส้ (nausea) เบื่ออาหาร (anorexia) อาเจียน (vomiting) ท้องผูก (constipation) ลำไส้ไม่ทำงาน (ileus) แผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer disease) ตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis)
หัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular)	คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ มีลักษณะ shortened S-T segment, widened T waves, bundle branch block หัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest)
ผิวหนัง (dermatologic)	อาการคัน (pruritis)

แคลเซียมในเลือดสูงเป็นเวลานาน ทำให้ไต
สูญเสียความสามารถในการ concentrate urine
ปัสสาวะมีปริมาณมากขึ้น ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วย
primary hyperparathyroidism¹¹ สำหรับอาการใน
ระบบหัวใจและหลอดเลือดพบว่าการ
เปลี่ยนแปลง EKG อาจพบ shortened S-T
segment¹² หัวใจเต้นผิดปกติ เป็นต้น

จากตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่าอาการที่พบ
โดยส่วนใหญ่ของภาวะแคลเซียมในเลือดสูงนั้น
เป็นอาการที่พบได้ทั่วไปไม่ว่าจะเป็น อาการ
กระหายน้ำ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร
ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง ปวดเมื่อยตามตัว
หากการประเมินได้ไม่ครอบคลุมจะทำให้ผู้ป่วย
ได้รับการแก้ไขปัญหาล่าช้าได้

การรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงที่มีสาเหตุ จากโรคมะเร็ง (Treatment of hypercalcemia of malignancy)

ในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง
ไม่มาก (mild hypercalcemia) คืออยู่ในระดับ 10.5-
11.9 mg/dL มักไม่มีอาการ (mild asymptomatic
hypercalcemia) ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการเมื่อระดับ
แคลเซียมสูงขึ้นระดับปานกลางและระดับรุนแรง
(moderate to severe hypercalcemia) คือระดับ
แคลเซียมในเลือดมากกว่า 12 mg/dL ซึ่งมีอาการ
ทางระบบประสาท ไต⁴ ซึ่งต้องได้รับการ
รักษาพยาบาลอย่างเร่งด่วน

การรักษาพยาบาล ผู้ป่วย hypercalcemia
คือ แก้ไขภาวะขาดน้ำ (dehydration) และการลด

ระดับแคลเซียมในเลือดโดยการยับยั้งการสลายของกระดูก (bone resorption) และการเพิ่มการจับแคลเซียมทางไต ลดการดูดซึมแคลเซียมในโรคกระดูกนั้น ๆ

การแก้ไขภาวะขาดน้ำโดยการให้สารน้ำ (intravenous hydration) โดยเร็วในผู้ป่วย hypercalcemia โดยการให้ normal saline ปริมาณมาก ในอัตรา 200-300 mL/hr^{1,9,10} หรือ normal saline 5 mL/kg/hr ภาวะขาดน้ำดังกล่าวนี้มาจากการสูญเสียน้ำออกทางปัสสาวะ การให้ normal saline ปรับให้ได้ปริมาณปัสสาวะประมาณ 100-150 mL/hr และเฝ้าระวังภาวะน้ำเกินโดยเฉพาะในผู้ป่วยไตวาย และโรคหัวใจ

การจับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ โดยยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมที่ proximal tubule ได้แก่ การให้ normal saline ปริมาณมากในอัตราที่ 200-300 mL/hr^{1,9,10} เพื่อลดการดูดซึมกลับแบบ passive ของแคลเซียมได้¹⁰ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจะมีภาวะขาดน้ำจากภาวะปัสสาวะมาก ดังนั้นจึงให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยทุกราย ถ้าผู้ป่วยมีน้ำเกินอาจพิจารณาให้ loop of diuretic เช่น furosemide ยาในกลุ่ม furosemide สามารถช่วยขับแคลเซียมออกทางไตได้ จากการยับยั้งการดูดซึมกลับที่บริเวณ loop of Henle ได้แก่ furosemide 1-2 mg/kg/dose ทุก 6 ชั่วโมง^{1,10}

การยับยั้งการสลายของกระดูก โดยใช้ยาที่ให้แก่เพื่อยับยั้งการทำลายของกระดูก ได้แก่ bisphosphonate, calcitonin และ gallium nitrate bisphosphonates เป็น first line therapy⁴ ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ osteoclasts ได้แก่ pamidronate 60-90 mg IV drip ใน 2-4 ชั่วโมง⁶

ติดตามการทำงานของไต $Cr > 5 \text{ mg/dL}$ งดให้และรายงานแพทย์ทันที หรือยา zoledronic acid 4 mg IV drip in 15-30 นาที ยานี้มีผลลดระดับแคลเซียมในเลือด ไม่บริหารยาในผู้ป่วยที่มี $Cr > 3 \text{ mg/dL}$ ยาในกลุ่ม bisphosphonates นิยมใช้ในผู้ป่วยที่มะเร็งมีการกระจายไปที่กระดูก⁶ (bone metastasis) เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางกระดูก หากได้รับยากลับ bisphosphonates แล้วระดับแคลเซียมยังไม่ลดลง แพทย์จะพิจารณายากลับถัดไปคือ calcitonin

Calcitonin ออกฤทธิ์เพิ่มการจับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ ยับยั้งการสลายของกระดูก (bone resorption) และลดการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้เล็ก แพทย์จะพิจารณาให้เมื่อระดับแคลเซียมสูงมากคือ serum calcium มากกว่า 15 mg/dL ขนาดที่ให้ 8 U/kg IM ทุก 6 ชั่วโมงระยะเวลาให้ 2-3 วัน⁶

Gallium nitrate ออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูก ยับยั้งการทำงานของ osteoclast แพทย์จะพิจารณาให้เมื่อผู้ป่วยได้รับน้ำอย่างเพียงพอและมีปัสสาวะออกในปริมาณที่เพียงพอแล้ว^{4,6}

การลดการดูดซึมของแคลเซียมในทางเดินอาหาร กลุ่มยาที่นิยมใช้ ได้แก่ Corticosteroid จะใช้กรณีจำเพาะผู้ป่วย ที่ไวต่อการรักษา¹ เช่น มะเร็งเต้านม Corticosteroid ลดการดูดซึมแคลเซียมในลำไส้ ลด bone resorption ใช้เวลาออกฤทธิ์ 2-3 วัน หลังจากให้ยา เช่น Dexamethasone 4 mg IV ทุก 6 ชั่วโมง (200-400 mg/day) โดยส่วนใหญ่แพทย์จะพิจารณาให้ไปจนกว่าระดับ Ca มีระดับต่ำกว่า 10 mg/dL^{1,8}

ตารางที่ 2 การให้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมสูงจากมะเร็ง^{1,14}

ชื่อยา/สารน้ำ	ขนาดที่ให้	การออกฤทธิ์	ระยะเวลาการออกฤทธิ์	ผลข้างเคียง/ข้อควรระวัง
0.9 NaCl	2,000-4,000 mL/day	ทันที	2-3 days	ภาวะน้ำเกิน
Pamidronate	60-90 mg	48 hr	3-4 weeks	ไม่ใช้ในผู้ป่วยที่มี GFR <30 mL/min
Calcitonin	4-8 units/kg Sc q 6-12 hr	4-6 hr	Up to 3 days	เกิดการดื้อยา (tachyphylaxis) หลังใช้ยา 72 hr SE: คลื่นไส้ อาเจียน ปวดตำแหน่งที่ให้ยา
Zoledronic acid	3-4 mg i.v over 15-30 min	48 hr	3-4 weeks	SE: Nephrotoxicity, bone pain, flu like illness 1-2 วันแรก
Corticosteroids	200-400 mg hydrocortisone i.v./day for 3-5 days and then prednisolone 10-20 mg/day for 7 days or prednisolone 40-60 mg/day for 10 days	7 days	1 week	SE: Hyperglycemia, Hypertension, psychiatric disturbance, muscle weakness, peptic ulcer
Gallium nitrate	200 mg/m ² per day for 5 days	4 days	2 weeks	SE:hypophosphatemia, anemia, acute tubular necrosis

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (Hemodialysis)

การรักษาโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จะทำเมื่อปัสสาวะออกน้อยกว่า 2-3 ml/kg/hr¹⁰ หรือการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ไม่ได้ผล หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีการข้างต้น ถึงแม้การทำงานของไตจะปกติก็ตาม¹⁴

การประเมินภาวะสุขภาพ (Health Assessments)

การซักประวัติ เริ่มต้นอาการนำที่ทำให้ผู้ป่วยมาโรงพยาบาล เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ซึม ชัก ประวัติการเจ็บป่วยปัจจุบัน เช่น การรักษาก่อนหน้านี้ โรคประจำตัว เช่น เบาหวาน เบาใจ โรคไต มะเร็ง การรักษาที่ได้รับ เป็นต้น รวมทั้งการผ่าตัด เช่น การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงมักมีประวัติ

กล้ามเนื้ออ่อนแรง ซึม สับสน มีพฤติกรรมเปลี่ยน ท้องผูกหรือท้องเสีย ปวดท้อง ปวดกระดูก หัวใจเต้นช้าผิดปกติหวน¹² หรืออาจหยุดเต้น (cardiac arrest)

การตรวจร่างกาย ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง การตรวจร่างกาย (physical examination) จะพบว่าการรับรู้สติลดลง ซึม กำลังกล้ามเนื้อลดลง ความไวต่อรีเฟล็กซ์ลดลง อาการและอาการแสดงของภาวะขาดน้ำ (dehydration) ได้แก่ ผิวหนังมีความยืดหยุ่น ความตึงตัวลดลง ริมฝีปากแห้ง มีอาการบวม ท้องอืดโป่งตึง เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจพิเศษ จากการซักประวัติและการตรวจร่างกายแล้ว การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการ

ยืนยันผลภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ได้แก่ การตรวจ serum Ca พบว่า ระดับ Ca ในเลือดจะมากกว่า 10.5 mg/dL⁶ นอกจากนี้การตรวจประเมินเพื่อประเมินภาวะขาดน้ำ (dehydration) เนื่องจากภาวะแคลเซียมในเลือดสูงทำให้เกิดภาวะขาดน้ำ สัญญาณทางปัสสาวะ การตรวจ ได้แก่ การตรวจความถี่จำเพาะของปัสสาวะ (urine Sp.gr.) จะมีค่าสูงกว่าปกติ นอกจากนี้ การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) เพื่อหาความผิดปกติเกี่ยวกับการทำงานของหัวใจ ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงอาจพบ shortened S-T segment¹² หัวใจเต้นช้า (bradycardia) เป็นต้น

การพยาบาลในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงที่มีสาเหตุจากโรคมะเร็ง

ปัญหาทางการพยาบาลที่สำคัญในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง คือ ภาวะขาดน้ำและอันตรายจากภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia) ซึ่งมีแนวทางการให้การพยาบาลดังนี้^{1,9,10,12,13}

1. ประเมินอาการและอาการแสดงของภาวะขาดน้ำ เช่น ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง กระหายน้ำ ผิวหนังแห้ง อาการทางระบบประสาท ผิวหนังเย็น
2. ประเมินและติดตามอาการของระดับแคลเซียมในเลือดสูง ได้แก่ อาการเหนื่อยเพลีย ปัสสาวะมาก ท้องผูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง ซิพจรเต้นช้า หรือไม่สม่ำเสมอ พฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไป รวมทั้งระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง หากพบว่าผู้ป่วยมีอาการสับสนกระวนกระวาย อาจพิจารณาและขออนุญาตผู้ป่วยและญาติ เพื่อผูกมัดป้องกันการดึงสายต่าง ๆ
3. ตรวจวัดสัญญาณชีพอย่างน้อยทุก 1 ชั่วโมง

จนกว่าอาการคงที่ จึงติดตามและบันทึกเป็นทุก 4 ชั่วโมง

4. ดูแลให้ได้รับสารน้ำทางหลอดเลือดดำ ตามแผนการรักษาอย่างเคร่งครัด (normal saline 200-300 mL/hr^{9,10} หรือ normal saline 5 mL/kg/hr¹) และประเมินการได้รับน้ำเกิน เช่น ความถี่และอัตราการหายใจ อาการกระวนกระวาย การเปลี่ยนแปลงของ O₂ saturation เป็นต้น
5. ดูแลให้ได้รับยาเพื่อเพิ่มการขับแคลเซียม ได้แก่ Lasix ตามแผนการรักษา (Furosemide 1-2 mg/kg/dose ทุก 6 ชั่วโมง¹⁰) เพื่อให้สามารถขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะได้มากขึ้น
6. หากผู้ป่วยระดับความรู้สึกตัวดี ไม่มีปัญหาเรื่องการกลืน ไม่มีประวัติโรคหัวใจ (heart disease) โรคไตวาย (chronic renal failure) สามารถกระตุ้นให้ดื่มน้ำได้ 2-3 ลิตร เพื่อช่วยขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะมากขึ้น
7. ดูแลให้ได้รับยาที่ให้เพื่อยับยั้งการทำลายของกระดูก เช่น bisphosphonate, calcitonin และ gallium nitrate โดยการให้ยากลุ่มนี้พยาบาลจะต้องให้ทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ ตามแผนการรักษาอย่างเคร่งครัด เพื่อระวังผลข้างเคียงของยา รวมทั้งภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำร่วมด้วย
8. ดูแลให้ได้รับยาเพื่อยับยั้งการดูดซึมแคลเซียมในระบบทางเดินอาหารตามแผนการรักษา ได้แก่ กลุ่ม Corticosteroid เช่น Dexamethasone 4 mg IV ทุก 6 ชั่วโมง ส่วนใหญ่พิจารณาให้ไปจนกว่าระดับ Ca มีระดับต่ำกว่า 10 mg/dL สังเกตและเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยา เช่น อาการนอนไม่หลับ บวม อาการแพ้ยา เช่น หน้าบวม หายใจลำบาก ลมพิษ เป็นต้น
9. บันทึกสารน้ำเข้าออก (Intake-Output: I/O) ทุก

1 ชั่วโมง จนกว่าอาการคงที่ หรือได้รับน้ำเพียงพอ แล้วจึงติดตามและบันทึกเป็นทุก 8 ชั่วโมง สังเกต สีของปัสสาวะ ติดตามผลตรวจความถ่วงของ ปัสสาวะ (Sp.gr.) เพื่อประเมินการได้รับน้ำว่า เพียงพอหรือไม่

10. หากผู้ป่วยมีระดับความรู้สึกตัวดี กระตุ้นให้ ผู้ป่วย ambulate เพื่อป้องกันการสลายของกระดูก (bone resorption) และส่งเสริมการนำแคลเซียม เข้ากระดูกมากขึ้น (หากไม่มีข้อห้าม) ควรมีการ ออกกำลังกายเบา ๆ ระวังกระดูกแตกหักเนื่องจาก กระดูกเปราะบาง

11. แนะนำรับประทานอาหารที่มีฟอสเฟตสูง เช่น ตับ ผลิตภัณฑ์จากนม เช่น โยเกิร์ต ฟอสเฟส ช่วย จับแคลเซียมและเพิ่มความเป็นกรดของปัสสาวะ ละลายแคลเซียมและขับออกทางปัสสาวะได้มาก ขึ้น ร่วมกับการงดอาหารที่มีแคลเซียมสูง ได้แก่ ปลาตัวเล็ก นม

12. แนะนำเติมเกลือแกงในอาหารหรือเครื่องดื่ม เพื่อเพิ่มการขับแคลเซียมออกจากร่างกาย (กรณี ไม่ขัดกับโรคและแผนการรักษา)

13. ติดตามผลการตรวจแคลเซียม แมกนีเซียมใน เลือด คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG)

14. ติดตาม serum Cr เพื่อประเมินการทำงานของ ไต

15. ระวังการเกิดอุบัติเหตุ เช่น ตกเตียง เนื่องจาก ผู้ป่วยระดับการรู้สติเปลี่ยนแปลง ชิม กำลัง กล้ามเนื้อแขนขาลดลง ดึงไม้กั้นเตียงและทดสอบ ทุกครั้งก่อนออกจากเตียงผู้ป่วย

สรุป

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงเป็นภาวะ เร่งด่วนเนื่องจากมีอันตรายถึงชีวิต แต่เนื่องด้วย

ระดับแคลเซียมที่สูงไม่มากมักจะไม่มีอาการ ส่วน ใหญ่ผู้ป่วยจะมาโรงพยาบาลเมื่อมีอาการ ซึ่ง หมายถึงระดับแคลเซียมในเลือดสูงมาก และ ลักษณะอาการเป็นอาการที่ไม่จำเพาะ อาจทำให้ การประเมินล่าช้าได้ ทั้งนี้การเข้าใจถึง สาเหตุ พยาธิสภาพ การตรวจ การรักษาพยาบาล จะทำให้ สามารถประเมินและให้การรักษาพยาบาลผู้ป่วย เป็นไปอย่างรวดเร็วมีประสิทธิภาพและเหมาะสม เป้าหมายของการรักษาพยาบาลภาวะแคลเซียมใน เลือดสูงคือ เพิ่มการขับแคลเซียมออกทาง ปัสสาวะ (calciuresis) ยับยั้งหรือลดการสลายของ กระดูก (bone resorption) การเพิ่มการขับ แคลเซียมออกทางปัสสาวะโดยการให้สารน้ำ normal saline ซึ่งต้องเฝ้าระวังภาวะน้ำเกิน (volume overload) และหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) การยับยั้งการสลายของกระดูก (bone resorption) และลดการดูดซึมแคลเซียมใน ระบบทางเดินอาหาร ซึ่งพยาบาลจะต้องบริหารยา อย่างเคร่งครัด เฝ้าระวังผลข้างเคียง ป้องกัน ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Asonitis N, Angelousi A, Zafeiris C, Lambrou G, Dontas I, Kassi E. Diagnosis pathophysiology and management of hypercalcemia in Malignancy: A review of the literature. Horm Metab Res 2019;51:770-8.
2. Wirasorn K. Common oncological emergencies. Srinagarind Med J 2015;30:200-11.
3. Turner JJO. Hypercalcemia-presentation and management. Clin Med 2017;17:270-3.
4. Goldner W. Cancer-related hyper calcemia. J Oncol Pract 2016;12:426-43.

5. Husaini H, Wheatley P, Clemons M, Shepherd FA. Prevention and management of bone metastases in lung cancer: a review. *J Thorac Oncol* 2009;4:251-9.
6. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: The pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcaemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1722-9.
7. McCurdy MT, Shanholtz CB. Oncologic emergencies. *Crit Care Med* 2012;40:2212-22.
8. Umer M, Mohib Y, Atif M, Nazim M. Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: A review. *Ann Med Surg* 2018;27:9-16.
9. Jick S, Li L, Gastanaga VM, Liede A , Hernandez RK. Prevalence of hypercalcemia of malignancy among pediatric cancer patients in the UK Clinical Practice Research Datalink database. *Clin Epidemiol* 2017;9:339-43.
10. Sohi R, Gillian S. Hypercalcemia of malignancy: An emergency medicine simulation. *Cureus* 2017;9:1-20.
11. Hoyoux C, Lombet J, Nicolescu CR. Malignancy-induced hypercalcemia diagnostic challenges. *Front Pediatr* 2017;5:1-5.
12. Punthasee P. Nursing Process & Functional health Pattern: Application in Clinical Practice. 20thed. Bangkok: Pimaksorn; 2017.
13. Goldner W. Cancer-related hypercalcemia. *J Oncol Pract* 2016;12:426-33.
14. Kunawitsarut T. Calcium disorders. In: Pitakpakom M, Chavanasuntornpot R, Thongyu S, Maneerathanaporn M, Aungkasekwinai N, editors. Update in internal medicine 2016. Nonthaburi:Parbpim; 2016.p.272-82.
15. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer:Differential diagnosis and treatment. *CA-Cancer J Clin* 2018;68:377-86.

Ramucirumab และมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (Non-Small Cell Lung Cancer)

ธีรยุทธ ปิ่นแก้ว

กัญญาลักษณ์ พอค้า

ภูริตา ทองกิจปรีชา

บทคัดย่อ มะเร็งปอดเป็นหนึ่งในปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข โดยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กเป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มมะเร็งปอด ปัจจัยเสี่ยงหลักของการเกิดมะเร็งปอดคือการสูบบุหรี่ การรักษาโดยใช้ยา ramucirumab ซึ่งเป็น fully human IgG1 monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงโดยไปขัดขวางการจับของ VEGF กับ VEGFR-2 ทำให้ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งนั้น แนวทางการรักษาคือการให้ยา ramucirumab ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ โดยให้ร่วมกับ erlotinib ขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน หรือให้ร่วมกับ docetaxel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร ทุก 21 วัน จนกว่าผู้ป่วยจะไม่ได้ประสิทธิผลทางคลินิกจากการได้รับยาหรือเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่ไม่สามารถทนได้ อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ มีแผลทะลุในทางเดินอาหาร มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารอย่างรุนแรง และมีภาวะหลอดเลือดแดงอุดตัน อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ อ่อนล้าหรืออ่อนแรง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เลือดกำเดาไหล ท้องเสีย และภาวะเชื้อราช่องปากอักเสบ ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง นอกจากนี้อายุ เพศ เชื้อชาติ น้ำหนักตัว และระดับอัลบูมิน ไม่มีผลต่อการจัดการยา ramucirumab (วารสารโรคมะเร็ง 2563;40:107-118)

คำสำคัญ: ramucirumab มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก VEGFR-2

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

Ramucirumab in Non-Small Cell Lung Cancer

by **Theerayuth Pinkaew, Kanyaluk Phoka, Phurita Thongkijpreecha**
Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok

Abstract Lung cancer is one of the most prevalent and serious public-health problems in many countries, including Thailand. Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer. Smoking is the most significant risk factor for lung cancer. Ramucirumab is a fully human IgG1 monoclonal antibody, which specifically prevents binding between VEGF and VEGFR-2. This interaction inhibits the formation of new blood vessels that support the growth of cancer. The standard treatment is 10 mg/kg of ramucirumab every 2 weeks, together with 150 mg/day erlotinib or 75 mg/m² docetaxel every 21-day cycle. Patients are treated until disease progresses or drug toxicity becomes unacceptable. The most serious adverse events are gastrointestinal perforation, severe gastrointestinal hemorrhage, and arterial thromboembolic events. The most common adverse drug reactions include neutropenia, fatigue/asthenia, leukopenia, epistaxis, and diarrhea. Mucositis is not necessarily involved. Ramucirumab dosage should be adjusted for patients with impaired renal and hepatic function. Age, gender, ethnicity, body weight, and blood albumin level have no effect on the metabolism of ramucirumab. (*Thai Cancer J* 2020;40:107-118)

Keywords: ramucirumab, non-small cell lung cancer, VEGFR-2

บทนำ

ปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นหนึ่งในปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข จากข้อมูลของ GLOBALCAN ปี ค.ศ. 2018 พบผู้ป่วยมะเร็งปอดรายใหม่ทั่วโลกถึง 2.1 ล้านราย และเสียชีวิต 1.8 ล้านราย โดยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC) เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มมะเร็งปอด โดยพบมากถึงร้อยละ 80-85 ของมะเร็งปอดทั้งหมด¹ ในประเทศไทยจากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2561 พบมะเร็งปอดในเพศชาย ร้อยละ 13.6 ในเพศหญิงร้อยละ 4.8² ปัจจัยเสี่ยงหลักที่สำคัญของการเกิดโรคมะเร็งคือการสูบบุหรี่ ในบุหรี่ประกอบด้วยสารเคมีมากกว่า 7000 ชนิด และมีอย่างน้อย 70 ชนิดเป็นสาเหตุของการเกิด

โรคมะเร็ง และร้อยละ 85 ของผู้ที่สูบบุหรี่เสียชีวิตเนื่องจากมะเร็งปอด อย่างไรก็ตามการหยุดสูบบุหรี่สามารถลดความเสี่ยงลงได้อย่างมีนัยสำคัญ³ ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่นได้แก่ โรคหลอดเลือดอุดตันเรื้อรัง ประวัติมะเร็งปอดในครอบครัว หรือประวัติการสัมผัสสารก่อมะเร็งปอดอื่น เช่น asbestos, arsenic, chromium และไอระเหยของน้ำมันดีเซล เป็นต้น⁴ ตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) ได้แบ่งมะเร็งปอดตามผลทางพยาธิวิทยาเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ มะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (small-cell lung cancer; SCLC) และมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC) ซึ่งมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก แบ่งย่อยได้อีก 2 กลุ่มคือ squamous carcinoma และ

non-squamous carcinoma (ได้แก่ adenocarcinoma, large cell carcinoma และกลุ่มที่ไม่ใช่ squamous carcinoma) สำหรับ adenocarcinoma เป็นชนิดของเซลล์ที่พบได้บ่อยที่สุดของ NSCLC โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่สูบบุหรี่ การคัดกรองโรคมะเร็งที่มีประสิทธิภาพจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ การวินิจฉัยมะเร็งปอดจำเป็นต้องยืนยันด้วยการตรวจผลชิ้นเนื้อ (biopsy) ซึ่งจะบอกชนิดและการลุกลามของมะเร็งว่ามีสาเหตุจากปอดหรือจากการแพร่กระจายจากอวัยวะอื่น และยังใช้ระบบการหลงเหลือของรอยโรคหลังการผ่าตัด เพื่อประโยชน์ในการวางแผนการรักษาต่อไป

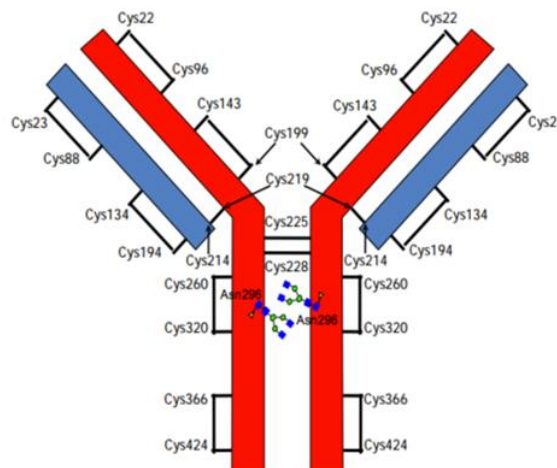
กระบวนการรอดชีวิตที่สำคัญอย่างหนึ่งของเซลล์มะเร็งคือกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) โดยกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่นั้นจะมีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโตและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง กระบวนการนี้ถูกควบคุมโดย angiogenic factors ต่าง ๆ เช่น vascular endothelial growth factors (VEGFs), interleukin 8, platelet-derived endothelial cell growth factor (PDGF), angiopoietins และ VEGF receptors (VEGFRs) โดยเซลล์มะเร็งจะมีการหลั่งสารต่าง ๆ เหล่านี้ที่มากกว่าเซลล์ปกติทั่วไป ทำให้เกิดการสร้างเส้นเลือดใหม่มาเลี้ยงเซลล์มะเร็งมากขึ้น ส่งผลให้มีการนำสารอาหารและออกซิเจนมาเลี้ยงเซลล์มะเร็งมากขึ้นตามไปด้วย โดย VEGFs จะทำหน้าที่เป็น potent angiogenic cytokines สารในกลุ่มนี้มีหลายชนิด เช่น VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D นอกจากจะช่วยเพิ่มจำนวนของ

เซลล์มะเร็งดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น ยังช่วยเพิ่ม vascular permeability และ vasodilatation ส่งผลให้เกิดการรั่วไหลออกของสารในเส้นเลือด ทำให้การลำเลียงยาต่าง ๆ ไปสู่เซลล์มะเร็งได้น้อยลง⁶ โดย VEGF-A เป็นตัวการสำคัญในกระบวนการนี้จะเข้าจับกับ VEGFR-1 และ VEGFR-2 ซึ่งพบได้มากบนหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง ในการศึกษาทางฟิสิกส์พบว่า การยับยั้งการจับกันระหว่าง VEGF A และ VEGFR-2 สามารถยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่และการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งได้⁷ โดย ramucirumab เป็น fully human IgG1 monoclonal antibody ที่มีเป้าหมายจำเพาะเจาะจงในการจับกับตัวรับ VEGFR-2 ดังนั้น ramucirumab จึงยับยั้งการกระตุ้นตัวรับ VEGFR-2 จากการจับกับ ligand และองค์ประกอบที่ส่งสัญญาณ downstream ซึ่งรวมถึง kinase protein ที่กระตุ้นด้วย p44/p42 mitogen การเพิ่มจำนวนจากการชักนำของ ligand และการเคลื่อนย้ายเซลล์บุผนังหลอดเลือดของมนุษย์^{8,10}

การใช้ยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ตามแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) แนะนำการใช้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิดมากกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียว โดยยาที่แนะนำให้ใช้ควรประกอบด้วยยากลุ่ม platinum (platinum-based) เช่น cisplatin หรือ carboplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดอีก 1 ชนิด นอกจากนั้นในปัจจุบันยังแนะนำให้ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนเพื่อเป็นแนวทางในการเลือกใช้อีกด้วย สำหรับยา ramucirumab นั้นมีการใช้ร่วมกับยา erlotinib เป็น

ข้อมูลทั่วไปของ ramucirumab

ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บรักษา เก็บใน
ตู้เย็น อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ห้ามเก็บยาใน
ช่องแช่แข็ง และเก็บ vial ไว้ในกล่องบรรจุเพื่อ
ป้องกันแสง ห้ามเก็บในที่ร้อนชื้น ห้ามเขย่า



รูปที่ 1 สูตรโมเลกุลของยา ramucirumab

ห้ามเก็บในที่ร้อนชื้น ห้ามเขย่า ตัวยาไม่ได้ใส่สารต้านจุลินทรีย์หรือสารยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ จึงควรใช้ยาทันทีหลังเจือจาง หลังจากเจือจางหากไม่ใช้ยาในทันที ยาในสารน้ำจะมีความคงตัวทางเคมีและกายภาพที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส มีความคงตัว 4 ชั่วโมง เก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส จะมีความคงตัว 24 ชั่วโมง¹⁰

เภสัชพลศาสตร์

Ramucirumab เป็น fully human IgG1 monoclonal antibody ที่มีเป้าหมายจำเพาะเจาะจงในการจับกับตัวรับ VEGFR-2 ดังนั้น ramucirumab จึงยับยั้งการกระตุ้นตัวรับ VEGFR-2 จากการจับกับ ligand และองค์ประกอบที่ส่งสัญญาณ downstream ซึ่งรวมถึง kinase protein ที่กระตุ้นด้วย p44/p42 mitogen การเพิ่มจำนวนจากการชักนำของ ligand และการเคลื่อนย้ายเซลล์บุผนังหลอดเลือดของมนุษย์^{8,10}

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา ramucirumab ให้โดยวิธีหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ยาวิธีอื่น จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (PopPK) พบว่าหลังจากให้ยาแล้ว 6 ครั้ง ความเข้มข้นของยา ramucirumab จะถึงระดับคงที่ (steady state) โดยมีค่าเฉลี่ยของค่าปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 5.4 ลิตร ยังไม่มีการศึกษาเมตาบอลิซึมของยา สารแอนติบอดีจะถูกกำจัดโดยกระบวนการสลาย (catabolism) เป็นหลัก ค่าเฉลี่ยของการกำจัดยาออกจากร่างกายมีค่าเท่ากับ 0.015

ลิตรต่อชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย ($t_{1/2}$) เท่ากับ 14 วัน ยังไม่มีการศึกษาวิจัยอย่างเป็นทางการที่ประเมินความบกพร่องในการทำงานของตับ และไต ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ramucirumab นอกจากนี้ตัวแปรอื่น ๆ ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ น้ำหนักตัว และระดับอัลบูมิน ไม่มีผลต่อการจัดการยา ramucirumab¹⁰

ปฏิกิริยาระหว่างยา

จากการศึกษาที่ผ่านมาไม่พบปฏิกิริยาระหว่างกันของยา ramucirumab กับยา paclitaxel, docetaxel, irinotecan (หรือเมตาบอลิท์ที่มีฤทธิ์ของยา irinotecan, SN-38) ที่ให้ร่วมกัน¹⁰

การศึกษาทางคลินิก

จากการศึกษาพบว่าการใช้ยา ramucirumab ร่วมกับ erlotinib ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะลูกกลมเฉพาะที่ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน เนื่องจากมีแนวคิดในการให้ยาโดยยับยั้ง 2 กระบวนการ โดยยับยั้งทั้ง epidermal growth factor receptor (EGFR) และ VEGFRs¹¹ และมีการศึกษาแบบ double-blind phase III ของ Nakagawa K และคณะ¹² ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยทั้งหมด 450 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะลูกกลมเฉพาะที่ โดยผู้ป่วยถูกสุ่มในอัตราส่วน 1:1 แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ให้ได้รับการรักษาด้วย ramucirumab ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับ erlotinib ขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ placebo ร่วมกับ erlotinib ขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน ให้จนกว่าจะมีการรุดหน้าของโรค จากผลการศึกษา

พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ramucirumab ร่วมกับ erlotinib มีระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค 19.4 เดือน ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ placebo ร่วมกับ erlotinib ซึ่งมีค่า 12.4 เดือน (hazard ratio เท่ากับ 0.59, 95% CI: 0.46-0.76, $P<0.001$) และได้รับการขึ้นทะเบียนให้เป็นแนวทางการรักษาลำดับแรก (first-line therapy) ที่สหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2020 แต่ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนข้อบ่งใช้ในประเทศไทย

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy) จะให้ ramucirumab ร่วมกับ docetaxel รอบของการให้ยาจะให้ทุก 21 วัน โดยให้ ramucirumab ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ก่อนการให้ยา docetaxel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร จากการศึกษาทางคลินิกของ Garon EB และคณะ⁸ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ double-blind phase III โดยศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยทั้งหมด 1253 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก แบบ squamous และ non-squamous ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่มีการรุดหน้าของโรคในระหว่างหรือหลังการรักษาด้วยยาที่มีส่วนประกอบของ platinum อย่างน้อย 1 ชนิด โดยผู้ป่วยถูกสุ่มในอัตราส่วน 1:1 แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ให้ได้รับการรักษาด้วย ramucirumab ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือ placebo ร่วมกับ docetaxel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ramucirumab ร่วมกับ

docetaxel มีระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (overall survival) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ร่วมกับ docetaxel (hazard ratio เท่ากับ 0.857, 95% CI: 0.751-0.979, $P=0.0024$) กลุ่มที่ได้รับยา ramucirumab ร่วมกับ docetaxel มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม (median overall survival) 10.5 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo ร่วมกับ docetaxel เท่ากับ 9.1 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับยา ramucirumab ร่วมกับ docetaxel มีระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค (progression free survival) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ร่วมกับ docetaxel (hazard ratio เท่ากับ 0.762, 95% CI: 0.677-0.859, $P<0.001$) กลุ่มที่ได้รับยา ramucirumab ร่วมกับ docetaxel มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรุดหน้าของโรค (median progression free survival) 4.5 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo ร่วมกับ docetaxel เท่ากับ 3.0 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับยา ramucirumab ร่วมกับ docetaxel มีอัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate) ร้อยละ 22.9 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ร่วมกับ docetaxel พบร้อยละ 13.6 ($P<0.01$) การวิเคราะห์ด้านคุณภาพชีวิตโดยการประเมินคะแนนของมะเร็งปอด (Lung Cancer Symptom Scale; LCSS) พบว่าระยะเวลาตั้งแต่เริ่มการรักษาจนกระทั่งผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตลดลงของทั้งสองกลุ่มนั้นมีค่าไม่แตกต่างกัน

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่พบ บ่อยที่สุดจากการรักษาด้วยยา ramucirumab เมื่อให้ เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อเซลล์ ได้แก่ มีแผลพุพองในทางเดินอาหาร มีภาวะ เลือดออกในทางเดินอาหารอย่างรุนแรง และมีภาวะ หลอดเลือดแดงอุดตัน สำหรับอาการข้างเคียงที่พบ บ่อยที่สุด ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ต่ำ อ่อนล้าหรืออ่อนแรง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เลือด

กำเริบ ท้องเสีย และภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ จากการทดลองทางคลินิก phase III^{10,13} ในผู้ป่วย ผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ที่ถูกสุ่มให้ ได้รับยา ramucirumab ร่วมกับยา docetaxel หรือ ได้รับ ยา placebo ร่วมกับ ยา docetaxel พบ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาดังแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่มีรายงานพบมากกว่าร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา

กลุ่มตามระบบ อวัยวะ	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	ramucirumab ร่วมกับ docetaxel		placebo ร่วมกับ docetaxel	
		ความเป็นพิษ ทุกระดับ	ความเป็นพิษ ทุกระดับ	ความเป็นพิษ ทุกระดับ	ความเป็นพิษ ทุกระดับ
		ความรุนแรง (ร้อยละ)	รุนแรง 3-4 (ร้อยละ)	ความรุนแรง (ร้อยละ)	รุนแรง 3-4 (ร้อยละ)
ความผิดปกติ ทั่วไป	ความดันโลหิตสูง	10.5	5.6	4.9	2.1
	เลือดกำเดาไหล	18.5	0.3	6.5	0.52
	ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ	23.3	4.3	12.9	1.6
	อ่อนล้า / อ่อนแรง	54.7	14.0	50.0	10.5
	เยื่อบุอักเสบ	16.1	2.9	7.0	0.5
	มือเท้าบวม	16.3	0	8.6	0.3
ความผิดปกติ ของระบบเลือด	ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิลต่ำ	55.3	48.8	46.0	39.8
	ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข	15.9	15.9	10.0	10.0
	ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	13.4	2.9	5.2	0.6
	ความดันโลหิตสูง	10.8	5.6	4.9	2.1
ความผิดปกติ ของหลอดเลือด					

ข้อบ่งใช้¹⁰

Ramucirumab มีข้อบ่งใช้ตามที่ขึ้นทะเบียน ดังนี้

- Ramucirumab ร่วมกับ docetaxel ใช้รักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามเฉพาะที่หรือแพร่กระจาย (locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer) ที่มีการรุกรานของโรคหลังได้รับยาเคมีบำบัดชนิดที่มีส่วนประกอบของ platinum
- Ramucirumab ร่วมกับ paclitaxel ใช้รักษามะเร็งกระเพาะอาหารระยะลุกลาม (advanced gastric cancer) หรือโรคมะเร็งรอยต่อระหว่างหลอดอาหารกับกระเพาะอาหาร (gastro-oesophageal junction adenocarcinoma) ที่มีการรุกรานของโรคหลังได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยาเคมีบำบัดชนิดที่มีส่วนประกอบของ platinum หรือกลุ่ม fluoropyrimidine
- Ramucirumab ใช้เป็นยาเดี่ยว ใช้รักษามะเร็งกระเพาะอาหารระยะลุกลาม (advanced gastric cancer) หรือโรคมะเร็งรอยต่อระหว่างหลอดอาหารกับกระเพาะอาหาร (gastro-oesophageal junction adenocarcinoma) ที่มีการรุกรานของโรคหลังได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยาเคมีบำบัดชนิดที่มีส่วนประกอบของ platinum หรือกลุ่ม fluoropyrimidine สำหรับผู้ที่ไม่เหมาะกับการใช้ยา ramucirumab ร่วมกับ paclitaxel
- Ramucirumab ร่วมกับยาสูตร FOLFIRI ใช้รักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer) ที่มีการรุกรานของโรกระหว่างหรือหลังได้รับการ

รักษาครั้งแรกด้วยยา bevacizumab, oxaliplatin และ fluoropyrimidine

ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

สำหรับแนวทางการรักษาลำดับแรก ให้ยา ramucirumab 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 2 สัปดาห์ร่วมกับ erlotinib ขนาด 150 มิลลิกรัมต่อวัน และสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรกให้ ramucirumab 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ร่วมกับยา docetaxel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร ทุก 21 วัน

Ramucirumab เป็นสารละลายเข้มข้นก่อนให้ยาทางหลอดเลือดดำต้องนำมาผสมในสารละลายโซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.9% ปริมาตร 250 ml ปริมาตรสุดท้ายของยารวมกับสารละลายเท่ากับ 250 ml โดยเมื่อคำนวณยา ramucirumab ที่ต้องใช้ได้แล้ว ให้ดูดสารละลายโซเดียมคลอไรด์สำหรับฉีดความเข้มข้น 0.9% ออกจากภาชนะบรรจุตามปริมาตรที่คำนวณได้ จากนั้นดูดยา ramucirumab ตามปริมาตรที่คำนวณได้ ไปใส่ในภาชนะบรรจุสารละลายด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ เมื่อผสมยาลงในสารละลายแล้วควรพลิกกลับไปมาเบา ๆ ให้ยาและสารละลายผสมเป็นเนื้อเดียวกันโดยระมัดระวังการเกิดฟอง และห้ามเขย่า จากนั้นตรวจสอบด้วยตาเปล่าเพื่อดูให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่ผสมเสร็จเรียบร้อยแล้วมีอนุภาคแปลกปลอมปนเปื้อนอยู่หรือไม่ ในส่วนของการบริหารยานั้น ต้องบริหารยาโดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำผ่านเครื่อง infusion pump โดยใช้ตัวกรอง

ในสายชนิดที่จับกับ โปรตีน น้อย (low protein binding in-line filter) ขนาด 0.22 ไมโครเมตร¹⁰

ก่อนเริ่มให้ยา ramucirumab ควรให้ยาากลุ่ม histamine H1 antagonist เช่น diphenhydramine เป็นยานำก่อนที่จะหยดยาเข้าทางหลอดเลือด หากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการหยดยาทางหลอดเลือด (infusion reaction) ระดับความรุนแรง 1 หรือ 2 ต้องมีการให้ยาากลุ่ม histamine H1 antagonist เป็นยานำก่อนที่จะหยดยาเข้าทางหลอดเลือดในครั้งต่อ ๆ ไปทุกครั้ง แต่หากผู้ป่วยเกิด infusion reaction ระดับความรุนแรง 1 หรือ 2 เป็นครั้งที่ 2 ควรให้ยา dexamethasone หรือ เทียบเท่าแก่ผู้ป่วย จากนั้น ก่อนที่จะหยดยา ramucirumab เข้าหลอดเลือดในครั้งต่อไปควรให้ยา histamine H1 antagonist ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ dexamethasone และ paracetamol อัตราการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 60 นาที ห้ามให้ยาโดยวิธี IV push หรือ bolus ในระหว่างที่บริหารยา

การปรับขนาดยา ramucirumab

หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการหยดยาทางหลอดเลือด (infusion reaction) เล็กน้อยหรือปานกลาง (ระดับความรุนแรง 1 หรือ 2) ควรลดอัตราเร็วในการหยดยาลงร้อยละ 50 ตลอดช่วงของการให้ยาเข้าหลอดเลือด และในครั้งต่อ ๆ ไป แต่ถ้าเกิดปฏิกิริยาจากการหยดยาแบบรุนแรง (ระดับความรุนแรง 3 หรือ 4) ให้หยุดบริหารยา และเลิกใช้ยาอย่างถาวร เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยอาการหนึ่งคือ ความดันโลหิตสูง ดังนั้นก่อนที่จะให้ยาในแต่ละครั้งจึงควร

ติดตามระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยและให้การรักษาตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก ในกรณีที่มีความดันโลหิตสูงรุนแรงควรหยุดยา ramucirumab ชั่วคราวจนกว่าจะควบคุมความดันโลหิตได้ แต่ถ้าผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงอย่างมีนัยสำคัญทางการแพทย์ที่ไม่สามารถควบคุมด้วยยาลดความดัน ควรหยุดยา ramucirumab อย่างถาวร นอกจากนั้นควรติดตามภาวะโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยในระหว่างการรักษาว่าเพิ่มขึ้นหรือแย่งลง หากผู้ป่วยมีระดับโปรตีนมากกว่า 3 กรัมในการตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือมีกลุ่มอาการของโรคไต (nephrotic syndrome) ควรหยุดยาอย่างถาวร นอกจากนั้นแล้วควรหยุดยาอย่างถาวรในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะหลอดเลือดแดงอุดตันอย่างรุนแรง แผลทะลุในทางเดินอาหาร ภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 และมีแผลชอนทะลุที่เกิดขึ้นเอง¹⁰

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง

ramucirumab มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยานี้หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ที่อาจทำให้เสียชีวิตได้¹⁰

การใช้ยาในเด็ก

จากการสืบค้นยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

จากการศึกษาของ Sakaguchi T และคณะ¹³ พบว่าการให้ยา ramucirumab ร่วมกับยา docetaxel ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี สามารถให้ยาได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเมื่อให้ร่วมกับ

pegylated-granulocyte-colony stimulating factor (PEG-G-CSF) จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร

เนื่องจากไม่มีข้อมูลการใช้ยา ramucirumab ในสตรีมีครรภ์ และการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองมีข้อมูลไม่เพียงพอต่อความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ และกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่เป็นสิ่งสำคัญต่อการตั้งครรภ์และการพัฒนาของทารกในครรภ์ การยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่จึงอาจมีผลกระทบต่อการตั้งครรภ์และการพัฒนาของทารกในครรภ์ได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในระหว่างได้รับยา ramucirumab ในสตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้จึงต้องใช้มาตรการคุมกำเนิดในระหว่างการรักษาด้วยยา ramucirumab และภายใน 3 เดือนหลังจากการได้รับยาครั้งสุดท้าย และยังไม่ทราบว่า ramucirumab ถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่ แต่แนะนำให้หยุดให้นมลูกระหว่างได้รับยานี้และต่อไปอีกอย่างน้อย 3 เดือนหลังจากการได้รับยาครั้งสุดท้าย ยังไม่มีการศึกษาวิจัยทดสอบฤทธิ์ก่อมะเร็ง และความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรมในสัตว์ทดลอง แต่เมื่อให้ยาซ้ำในลิงแสมพบอาการกรวยไตอักเสบ กระดูกมีการหนาขึ้นและมีกระบวนการสร้างกระดูกที่ผิดปกติของแผ่นปิดกระดูก และในลิงแสมเพศเมียพบน้ำหนักของไข่และมดลูกลดลง¹⁰

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

การทดลองทางเภสัชจลนศาสตร์คลินิกไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงรุนแรง¹⁰

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

จากการศึกษาที่ผ่านมา ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับรุนแรง และไม่มีข้อมูลจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง¹⁰

สรุป

Ramucirumab เป็น fully human IgG 1 monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์เจาะจงในการจับกับ VEGFR-2 จึงไปขัดขวางการจับของ VEGF กับตัวรับดังกล่าว ทำให้ยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ที่ทำให้เกิดการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็ง และเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก แนวทางการเลือกใช้ยาลำดับแรกคือให้ร่วมกับ erlotinib พบว่าสามารถเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรคดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรกเมื่อให้ ramucirumab ร่วมกับยา docetaxel พบว่าระยะเวลาการรอดชีพเฉลี่ยโดยรวม ระยะเวลาการรอดชีพโดยปราศจากการรื้อหน้าของโรค อัตราการตอบสนองโดยรวมดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ผลทะลุในทางเดินอาหาร ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารอย่างรุนแรง และภาวะหลอดเลือดแดงอุดตัน อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ อ่อนล้าหรืออ่อนแรง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ เลือดกำเดาไหล ท้องเสีย และภาวะ

เยื่อช่องปากอักเสบ ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง นอกจากนี้ยา เพศ เชื้อชาติ น้ำหนักตัว และระดับอัลบูมิน ไม่มีผลต่อการจัดยา ramucirumab ออกจากร่างกาย อย่างไรก็ตามแนวทางการรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กในอนาคตมีแนวโน้มที่จะใช้ยามุ่งเป้ามากขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งได้ โดยเฉพาะเจาะจง ยิ่งไปกว่านั้นการพัฒนาด้านความรู้ด้านอณูชีววิทยาระดับโมเลกุล (molecular biology) ที่เพิ่มมากขึ้นจะส่งผลให้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็ง และช่วยให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตได้ยาวนานมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
2. หน่วยงานทะเบียนมะเร็ง. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2561. กรุงเทพมหานคร: กลุ่มงานเทคโนโลยีสารสนเทศ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2562.
3. NCCN guidelines for patients® Lung cancer screening 2020. Available from: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung_screening-patient.pdf. Accessed May 8, 2020.
4. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, Dement JM, Kuschner M, Nicholson W, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect* 1986;70:51-6.
5. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1243-60.
6. ดังชีวัน ดินนังวัฒนะ. Targeted therapy in Gynecologic malignancy. Available from: https://w1.med.cmu.ac.th/obgyn/index.php?option=com_content&view=article&id=985:targeted-therapy-in-gynecologic-malignancy&catid=45:topic-review&Itemid=561. Accessed May 8, 2020.
7. Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010;10:780-7
8. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-73.
9. Ramucirumab. Available from <https://www.drugbank.ca/drugs/DB05578>. Accessed May 8, 2020.
10. Cyramza® (ramucirumab) [package insert] Thailand, Eli Lilly Asia Inc., 2016.
11. Byers LA, Heymach JV. Dual targeting of the vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor pathways: rationale and clinical applications for non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2007;8(suppl 2):S79-85.
12. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Aix SP, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in

patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 20:1655-69.

13. Sakaguchi T, Furuya N, Ito K, Hida N, Morikawa K, Komase Y, et al. The efficacy and safety of ramucirumab plus docetaxel in older patients with advanced non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer* 2020;11:1155-65.