

# วารสารโรคมะเร็ง

## THAI CANCER JOURNAL



ปีที่ 41 ฉบับที่ 3

กันยายน - ธันวาคม 2564

### นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- การเปรียบเทียบระยะความคลาดเคลื่อนของภาพจากการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยขณะได้รับการฉายรังสีเทคนิค IMRT ด้วยการถ่ายภาพรังสีเอ็กซเรย์กับภาพรังสีอ้างอิง ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจ
- การศึกษาปริมาณรังสีที่ร่างกายได้รับจากการถ่ายภาพเอกซเรย์ 2 มิติ ที่ใช้ตรวจสอบความถูกต้องของการจัดทำก่อนทำการฉายรังสีให้ผู้ป่วย
- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาติน

### บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

- โรคมะเร็งเมลาโนมา: อุบัติการณ์ในประเทศไทยและองค์ความรู้ระดับโมเลกุลเพื่อพัฒนากลยุทธ์ในการรักษาแบบมุ่งเป้า
- Daratumumab ในรูปแบบการบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังสำหรับรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลพิกิโอลมา

Vol.41 No.3

September-December 2021

ISSN 0125-2038

ISSN 2730 -2237 (Online)



วารสารโรคมะเร็ง  
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038(Print)

ISSN 2730-2237(Online)

## มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ

### บรรณาธิการที่ปรึกษา

นพ.ธีรวุฒิ คุหะเปรมะ

### ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นันทนา มีศิริพันธ์ุ

อารีย์ ประสิทธิพวงค์

### กองบรรณาธิการ

ดร.นพ.สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

ดร.ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

ดร.วันเพ็ญ ภิญโญภาสกุล

ดร.ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์

Dr.Malcolm Moore

ดร.นพ.อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

นพ.วีรวุฒิ อิ่มสำราญ

นพ.สมชาย ธนะสิทธิชัย

นพ.สาริศ อารยะพงษ์

นพ.อาคม ชัยวีระวัฒน์

รศ.นพ.ฉัตรชัย เอกปัญญาสกุล

ผศ.ดร.จินตนา ศิริวราศัย

ดร.รจนา ชุณหะวัณทิติ

ผศ.ดร. พชรินทร์ พูลทวี

รศ.ดร.ภญ.วิลาสินี หิรัญพานิช ซาโตะ

ดร.นภัสสร ฉันทธารังศิริ

ดร.สีใส ยี่สุนแสง

รศ.นพ.อดิศักดิ์ นารถชนะรุ่ง

ศ.นพ.พิเชฐ สัมปทานกุล

### ผู้จัดการ

นพ. ภาวศิษฐ์ วรารัฐเรืองวุฒิ

### ผู้ช่วยผู้จัดการ

รัชณู สุบรรณจ้อย

### บรรณาธิการ

นพ.ชนะรัตน์ อิ่มสุวรรณศรี

ดร.ศุสิทธิ์ แสงกระจ่าง

นพ.เอกภพ แสงอริยวินิช

ดร.สุชานุช อ่อนดี

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยรังสิต

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

โรงพยาบาลมะเร็งอุดรธานี

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

โรงพยาบาลสงฆ์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ



วารสารโรคมะเร็ง  
THAI CANCER JOURNAL



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

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

---

---

### Advising Editor

Thiravud Khuaprema

### Editor

Thanarath Imsuwansri

### Assistant Editors

Nuntana Meesiripan

Suleeporn Sangrajrang

Suchanuch Ondee

Aree Prasitthipayong

Ekapob Sangariyavanich

### 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

Udonthani Cancer Hospital

Sarit Arayapong

National Cancer Institute

Arkorn Chaiwerawattana

Priest 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

Adisak Nartthanarung

Chulabhorn Royal Academy

Pichet Sampatanukul

Chulalongkorn Hospital

### Manager

Phuwasit Wararatrueangwut

National Cancer Institute

### Assistant Managers

Ratchanoo Subannajui

National Cancer Institute



**วารสารโรคมะเร็ง**  
THAI CANCER JOURNAL



|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| วัตถุประสงค์    | เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัย เกี่ยวกับโรคมะเร็ง<br>และอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง                                                                                                                                                                                                                                     |
| สำนักงาน        | สำนักงานวารสาร โรคมะเร็ง กลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ<br>สถาบันมะเร็งแห่งชาติ<br>268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400<br>โทร. 02 202-6800 ต่อ 1424<br>โทรสาร 02 202-6800 ต่อ 1414                                                                                                                        |
| เว็บไซต์เผยแพร่ | <a href="https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ">https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ</a><br>โดย เผยแพร่ในรูปแบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ (E-journal)                                                                                                                                                                   |
| กำหนดการตีพิมพ์ | กำหนดออกทุก 4 เดือน ปีละ 3 ฉบับ<br>(มกราคม-เมษายน, พฤษภาคม-สิงหาคม, กันยายน- ธันวาคม)                                                                                                                                                                                                                                      |
| การส่งต้นฉบับ   | บรรณาธิการวารสาร โรคมะเร็ง<br>สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400<br>โทร. 0-2202-6800 ต่อ 1424<br>E – mail: <a href="mailto:thaicancerj@gmail.com">thaicancerj@gmail.com</a><br><a href="https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ/index">https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ/index</a> |



## สารบัญ

### Content

ปีที่ 41 ฉบับที่ 3

กันยายน – ธันวาคม 2564

หน้า

### นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- การเปรียบเทียบระยะความคลาดเคลื่อนของภาพจากการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยขณะได้รับ  
การฉายรังสีเทคนิค IMRT ด้วยการถ่ายภาพรังสีเอกซ์ซ้ำกับภาพรังสีอ้างอิง ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง  
ศีรษะและลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจ

นพรุจ คงสวัสดิ์

104

- การศึกษาปริมาณรังสีที่ร่างกายได้รับจากการถ่ายภาพเอกซเรย์ 2 มิติ ที่ใช้ตรวจสอบความถูกต้อง  
ของการจัดท่าก่อนทำการฉายรังสีให้ผู้ป่วย

ปานรัชณี เรืองทอง

111

- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาติน

ปัทมิตา ลิ้มสกุล

120

### บทพินิจวิชาการ (Review Articles)

- โรคมะเร็งเมลาโนมา: อุบัติการณ์ในประเทศไทยและองค์ความรู้ระดับโมเลกุลเพื่อพัฒนากลยุทธ์  
ในการรักษาแบบมุ่งเป้า

ณัฐสุภา วิริยะกุลสิทธิ์, ธเนศ สอนดา , พัทธี กลมเกลี้ยง , วรศักดิ์ แก้วก่อ

134

- Daratumumab ในรูปแบบการบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังสำหรับรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว  
ชนิดมัลติโบลมา

ณัฐชนน สถาปนพิทักษ์กิจ , เฉลิมเกียรติ เล็กสาคร

151

## การเปรียบเทียบระยะความคลาดเคลื่อนของภาพจากการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยขณะได้รับการฉายรังสีเทคนิค IMRT ด้วยการถ่ายภาพรังสีเอกซ์ซ้ำกับภาพรังสีอ้างอิง ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจ

นพจร คงสวัสดิ์

**บทคัดย่อ** มะเร็งศีรษะและลำคอ เป็นตำแหน่งที่มีความซับซ้อนและมีระบบประสาทรวมถึงอวัยวะสำคัญอยู่มาก ยากต่อการรักษาด้วยรังสีแบบปรับความเข้ม ผู้วิจัยจึงเล็งเห็นความสำคัญของความถูกต้องและแม่นยำต่อตำแหน่งที่ทำการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจที่อาจมีการขยับตัวภายใต้การรักษาด้วยเทคนิคแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) ซึ่งเป็นเทคนิคที่ค่อนข้างยากและใช้เวลานาน การวิจัยจึงเกิดขึ้นเพื่อนำไปสู่การพัฒนาคุณภาพการดูแลผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งศีรษะและลำคอรวมทั้งลดความคลาดเคลื่อนในการรักษาให้น้อยลงโดยมีกลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจ จำนวน 95 ราย ที่เข้ารับการรักษารังสีในงานรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี โดยทำการเปรียบเทียบระยะความคลาดเคลื่อนของภาพจากการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยขณะได้รับการฉายรังสีเทคนิค IMRT ด้วยการถ่ายภาพรังสีเอกซ์ซ้ำกับภาพรังสีอ้างอิง เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยได้แก่ อุปกรณ์ถ่ายภาพเอกซ์เรย์ (on-board imaging radiograph: OBI) แบบติดตั้งในตัว เครื่องฉายรังสีแบบเร่งอนุภาคพลังงานสูงรุ่น Clinac ix และแบบบันทึกข้อมูลวิจัยซึ่งประกอบด้วยข้อมูล 2 ส่วน คือ ข้อมูลทั่วไปและระยะความคลาดเคลื่อนของภาพถ่ายรังสีเอกซ์ เก็บรวบรวมข้อมูลโดยการจดบันทึกค่าระยะความคลาดเคลื่อนที่วิเคราะห์ได้จากโปรแกรมการถ่ายภาพเอกซ์เรย์ที่ระยะเวลาก่อนและหลังของกระบวนการฉายรังสีด้วยเทคนิค IMRT แต่ละครั้งในผู้ป่วยแต่ละราย ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม - 31 ตุลาคม 2563 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Wilcoxon sign rank test ผลการวิจัยพบว่ากลุ่มตัวอย่างเป็นเพศชาย ร้อยละ 69.5 และมีอายุระหว่าง 40-60 ปี ร้อยละ 81 และ 87 มักมีอาการไอ ซึ่งทำให้เกิดการเคลื่อนไหวขณะฉายรังสี จึงทำให้ค่าระยะความคลาดเคลื่อนจากภาพถ่ายเอกซ์เรย์นั้นแตกต่างกันในทุกแกน เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการฉายรังสีแต่ละครั้ง โดยวิเคราะห์ได้ค่า  $P$  คือ 0.444, .0.705 และ 0.423 ตามแนวแกน x, y และ z ตามลำดับ จึงสรุปได้ว่าค่าระยะความคลาดเคลื่อนภาพถ่ายเอกซ์เรย์ที่ระยะเวลาก่อนและหลังการฉายรังสีแต่ละครั้งเทียบกับภาพถ่ายรังสีอ้างอิงนั้น ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นสามารถใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ IMRT ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจได้ (วารสาร โรคมะเร็ง 2564;41:104-110)

**คำสำคัญ:** การรักษาด้วยรังสีโดยเทคนิคแบบปรับความเข้ม การฉายรังสีเทคนิค IMRT ภาพรังสีเอกซ์มะเร็งศีรษะและลำคอ การเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจ

กลุ่มงานรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี

วันที่รับบทความ 3/5/2564, วันที่แก้ไข 3/8/2564, วันที่ตอบรับบทความ 5/10/2564



# **A comparison of intra-fraction motion during IMRT treatment between on-board imaging radiograph and reference X-ray image in head and neck cancer patients with tracheostomies**

by **Nopparut Kongsawat**

*Radiotherapy department, Lopburi Cancer Hospital*

**Abstract** Head and neck cancer is the top ten death in Thailand and is challenging to treat by Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). So the accuracy and precision for IMRT treatment in a patient with a tracheostomy who may cough during treatment are critical. Objectives: To compare image deviation from motion during IMRT treatment between on-board imaging radiograph and reference X-ray image in patients. Methods: A quasi-experimental research comparing image deviation from motion during IMRT treatment between on-board imaging radiograph (OBI) and reference X-ray image in a patient with tracheostomy. The sample was 95 head and neck cancer patients with tracheostomies who received radiation treatment in the Radiotherapy Department, Lopburi Cancer Hospital. The research tool was an on-board imaging device on the Linear accelerator machine series Clinic ix. The data record form includes regular patient information and image deviation from motion during treatment between on-board imaging radiograph and reference X-ray image. Data acquisition was recorded by the image deviation from motion during IMRT treatment between on-board imaging radiograph and reference X-ray image which is displayed on the monitor of portal imaging program. The data acquisition period was between 1st March 2020 and 31st October 2020. The data were analyzed using Wilcoxon Sign Rank Test statistics. Results: The results found that 69.5 percent of patients were male and aged between 40-60 years old. There were 81 percent and 87 percent had a cough and hard to breathe, so the image deviation value of the X-ray image missed align from the reference image in all axis with the *P-value* were 0.444, 0.705 and 0.423 in x, y, z-axis by order. Conclusions: Finally, the image deviation value of X-ray image in head and neck cancer patients with tracheostomies is not statistically different. So, the use of IMRT treatment technique is practical in patients with tracheostomies. (*Thai Cancer J* 2021;41:104-110)

**Keywords:** image deviation, intensity modulated radiation therapy, IMRT treatment, on-board imaging radiograph, OBI, reference X-ray image, head and neck cancer, tracheostomy

## **บทนำ**

ในปัจจุบันมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งประมาณวันละ 160 คน ปีหนึ่ง ๆ ตรวจพบผู้ป่วยโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 64,000 ราย ต่อปี และเสียชีวิตปีละประมาณ 30,000 ราย อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในประเทศไทย ประมาณ 153.6 ต่อประชากรไทย 100,000 คน สำหรับผู้ชาย และประมาณ 123.8 คน ต่อประชากร 100,000 คน สำหรับผู้หญิง ช่วงอายุที่พบเป็นมะเร็งมาก คือ เพศชาย อายุระหว่าง 55 - 75 ปี เพศหญิง 45-65 ปี แต่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตั้งแต่อายุ 30 ปี สำหรับเพศชาย และ 25 ปี สำหรับเพศหญิง ในเพศหญิงที่มีเพศสัมพันธ์แล้วแนวโน้มของการเป็นโรคมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์มีตั้งแต่อายุน้อยกว่า 25 ปี มะเร็งของศีรษะและลำคอ

เป็นโรคมะเร็งที่จัดอยู่ในโรคมะเร็ง 10 อันดับแรกที่เป็นสาเหตุการตายของประชากรในประเทศ จากข้อมูลผู้มารับบริการปี พ.ศ. 2561 ของโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี<sup>2</sup> พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งรายใหม่ จำนวน 2,475 ราย เป็นเพศชาย 1,237 ราย และเพศหญิง 1,238 ราย และในจำนวนนี้พบว่าเป็นโรคมะเร็งศีรษะและลำคอ จำนวน 495 ราย คิดเป็นร้อยละ 20

มะเร็งศีรษะและลำคอเป็นตำแหน่งที่มีระบบประสาทและอวัยวะภายในสำคัญอยู่มาก ซึ่งมีความซับซ้อนและยากต่อการรักษาด้วยรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiation Therapy : IMRT)<sup>3</sup> การฉายรังสีแบบปรับความเข้มมี

บทบาทสำคัญในการรักษามะเร็งศีรษะและลำคอ เนื่องจากก้อนมะเร็งอยู่ใกล้กับอวัยวะปกติ ซึ่งเมื่อถูกรังสีอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาว และบั่นทอนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอเป็นบริเวณอุดมคติในการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม เพราะมักไม่มีการยับยั้งเขี่ยตามการหายใจ และสามารถ immobilize บริเวณศีรษะได้ง่าย ทำให้มีผู้ใช้การฉายรังสีแบบปรับความเข้มและรายงานผลการรักษาด้วยเทคนิคดังกล่าวมากมาย แม้ว่าปัจจุบันจะมีข้อมูลการวิจัยแบบ randomized control trial<sup>4</sup> เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีแบบดั้งเดิมและการฉายรังสีแบบปรับความเข้มก่อนข้างน้อย แต่อย่างน้อยรายงานผลการศึกษาย้อนหลัง สามารถยืนยันถึงประสิทธิภาพในการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) ซึ่งไม่ยิ่งหย่อนไปกว่าการรักษาแบบเดิม นอกจากนี้ยังช่วยลดภาวะแทรกซ้อนต่อต่อมน้ำลาย ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ผู้วิจัยจึงได้เล็งเห็นความสำคัญของความถูกต้องและแม่นยำต่อตำแหน่งที่ทำการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจที่อาจมีการขยับตัวภายใต้การรักษาด้วยรังสีเอกซ์โดยเทคนิคแบบปรับความเข้ม (IMRT) ซึ่งเป็นเทคนิคที่ใช้เวลาค่อนข้างนาน โดยผู้วิจัยเห็นว่าเราอาจไม่ทราบถึงความรุนแรงของความคลาดเคลื่อนที่เกิดขึ้น หากไม่ได้ทำการศึกษาวิจัย และเพื่อนำไปสู่การพัฒนาคุณภาพการดูแลผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจเพื่อลดความคลาดเคลื่อนในการรักษาให้น้อยลงต่อไป

นิรนุช ทวีบุญ และคณะ<sup>6</sup> ได้ศึกษาเปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนของตำแหน่ง isocenter ระหว่างแนวเหนือและใต้ต่อ nipple สำหรับการฉายรังสีมะเร็งทรวงอกและช่องท้องโดยใช้ภาพ KV Orthogonal หรือ Cone-beam computed tomography (CBCT) ของโรงพยาบาลศิริราช โดยมีกลุ่มตัวอย่างประชากรเพื่อ

ทำการวิจัย 50 คน โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณทรวงอกและช่องท้อง ได้แก่ มะเร็งปอด, หลอดอาหาร, ตับ และกระเพาะอาหาร ที่เข้ารับการรังสีโดยใช้อุปกรณ์ Wing board และ Wing board ร่วมกับ Vac-lock ตั้งแต่ มิ.ย. 2557 – ก.พ. 2559 ณ แผนกรังสีรักษา โรงพยาบาลศิริราช เพื่อหาค่าความคลาดเคลื่อนในแนว Vertical, Longitudinal และ Lateral โดยการประเมินความถูกต้องจากการเปรียบเทียบภาพ KV-KV หรือ CBCT ก่อนการฉายรังสี ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีตำแหน่ง isocenter เหนือแนว nipple เทียบกับ isocenter ต่ำกว่าหรือเท่ากับแนว nipple ทดสอบสมมติฐานการวิจัยโดยใช้สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ t-test ซึ่งความคลาดเคลื่อนจากการจัดท่าผู้ป่วยในแนว Longitudinal มีค่าความคลาดเคลื่อนสูงสุดเมื่อเทียบกับความคลาดเคลื่อนจากแนวอื่น นอกจากนี้ยังพบว่าความคลาดเคลื่อนในกลุ่มที่ ตำแหน่ง isocenter เหนือแนว nipple มีค่ามากกว่ากลุ่ม ที่มี isocenter ใต้แนว nipple 0.41 ซม. และ 0.32 ซม. ตามลำดับ ( $P = 0.041$ ) อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในแนว vertical และ Lateral

การศึกษานี้เปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับการถ่ายภาพรังสีทรวงอกด้วยระบบ CR และ DR ของโรงพยาบาลสงขลา โดย ลัดดา เย็นศรี<sup>7</sup> ได้เก็บรวบรวมข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 200 คน คือ ผู้มารับบริการทางรังสี ระหว่างวันที่ 1 กันยายน 2557 - 30 พฤศจิกายน 2557 โดยวิธีการสุ่มอย่างง่าย เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ เครื่องเอกซเรย์เครื่องฉายการคำชิมสซี รุ่น UD-150 L-40 E และเครื่องฉายการคำ โตชิบา รุ่น KXO-50F ตัวรับภาพระบบ DR ATAL 8Sensor A-Si TFT Array Flat Panel Detector เครื่องอ่านและแปลงสัญญาณภาพระบบ Computed Radiography (CR) แผ่น Plate เครื่องฉายการคำ iCR3600 เครื่องมือวัดความหนาทรวงอกผู้ป่วย และแบบ



บันทึกข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าร้อยละ ค่าThird Quartile และค่าเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ผิว โดยใช้สถิติ (t-test) ผลจากการศึกษาพบว่า

1. ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ผิวจากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่เข้ารับภาพระบบ CR และ DR จากการถ่ายภาพรังสีทรวงอกเท่ากับ 0.64 และ 0.35 มิลลิเกรย์ ตามลำดับ
2. ชนิดตัวรับภาพต่างกันจะทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีที่ผิวจากการถ่ายภาพทางรังสีทรวงอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $t(198)=16.835, P<.001$ ) โดยผู้ป่วยที่ได้รับการถ่ายภาพทางรังสีทรวงอกในระบบ CR จะได้รับปริมาณรังสีที่ Third Quartile 0.71 มิลลิเกรย์ ( $M=0.64, SD=0.15$ ) สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการถ่ายภาพทางรังสีทรวงอกในระบบ DR ซึ่งจะได้รับปริมาณรังสีที่ Third Quartile 0.37 มิลลิเกรย์ ( $M=0.35, SD=0.09$ )
3. ปริมาณรังสีที่ผิวที่ผู้ป่วยได้รับจากการถ่ายภาพรังสีทรวงอกในระบบ CR สูงกว่าเกณฑ์องค์การมาตรฐานอ้างอิงระหว่างประเทศ (0.4 มิลลิเกรย์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ .001 ในขณะที่ปริมาณรังสีที่ผิวที่ผู้ป่วยได้รับจากการถ่ายภาพรังสีทรวงอกในระบบ DR ต่ำกว่าเกณฑ์องค์การมาตรฐานอ้างอิงระหว่างประเทศ (0.4 มิลลิเกรย์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ .001 โดยใช้ค่า Third Quartile ในการเปรียบเทียบ ลัดดา เฮ็นศรี<sup>7</sup>

### วัสดุและวิธีการ

การศึกษาวิจัยแบบกึ่งทดลองเพื่อเปรียบเทียบระยะความคลาดเคลื่อนจากการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอ โดยทั้งหมดมีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยรังสีในแต่ละครั้งเมื่อเทียบกับตำแหน่งอ้างอิงโดยกลุ่มตัวอย่าง คือ กลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจที่มารับบริการฉายรังสีด้วยเทคนิค IMRT ในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี จำนวน 95 คน เก็บ

รวบรวมข้อมูลโดยทำการ set up ผู้ป่วยตามตำแหน่งการฉายรังสี (planning isocenter) แล้วทำการถ่ายภาพ x-ray (kV image) ด้วยอุปกรณ์ On-Board Imaging (OBI) จากเครื่องฉายรังสีแบบเครื่องเร่งอนุภาค (LINAC รุ่น Clinac ix ของบริษัท Varian Medical System) จากนั้นทำ Image matching ระหว่าง kV image กับ ภาพถ่ายรังสีอ้างอิง (Digital reconstructed radiography) บันทึกค่าระยะ vertical, longitudinal และ lateral ตามตำแหน่ง planning isocenter ที่แสดงบนหน้าจอแสดงผลของเครื่องฉายรังสี Clinac ix หลังจากนั้นทำการถ่ายภาพ x-ray ตำแหน่งการฉายรังสีซ้ำด้วยอุปกรณ์ OBI จากเครื่อง Clinac ix หลังการฉายรังสีในผู้ป่วยเสร็จในการฉายรังสีแต่ละครั้ง แล้วบันทึกค่าความคลาดเคลื่อนระหว่าง kV image ทั้งสองครั้งลงในแบบเก็บข้อมูลทั้งในด้าน vertical, longitudinal และ lateral แล้วจึงวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยใช้สถิติพรรณนา ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และเปรียบเทียบระยะความคลาดเคลื่อนของภาพจากการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยขณะได้รับการฉายรังสีเทคนิค IMRT ด้วยการถ่ายภาพรังสีเอกซ์ซ้ำกับภาพรังสีอ้างอิง ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจ ด้วยสถิติวิเคราะห์ Wilcoxon Sign Rank Test เนื่องจากข้อมูลที่ได้จากการศึกษามีการกระจายแบบไม่ปกติ โดยสิ่งที่ถือเป็นข้อจำกัดของการศึกษาในครั้งนี้ คือ ระยะเวลาในการรักษาด้วยเทคนิค IMRT ในผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีความแตกต่างกันมากเกินไป

### ผลการศึกษา

ในการเปรียบเทียบระยะความคลาดเคลื่อนของตำแหน่งการฉายรังสีจากภาพเอกซเรย์ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีในโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ได้นำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยใช้กระบวนการทางสถิติ แบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่

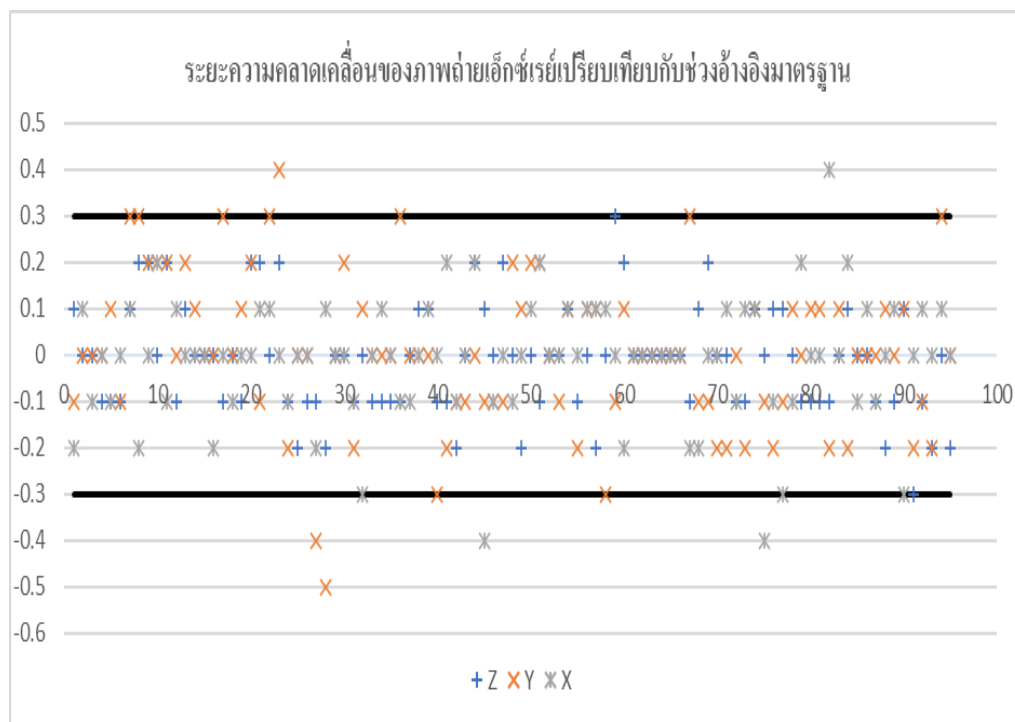
1. ข้อมูลทั่วไป ผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอส่วนใหญ่เป็น เพศชาย ร้อยละ 69.5 และมีอายุระหว่าง 40- 60 ปี คิดเป็น ร้อยละ 81 ของทั้งหมดดังรายละเอียดในตารางที่ 1
2. เปรียบเทียบภาพเอกซเรย์ก่อนและหลัง ในผู้ป่วยที่มีการเจาะคอช่วยหายใจระหว่างการรักษา ด้วยรังสี พบว่าในผู้ป่วย 95 ราย ระยะความคลาดเคลื่อนจากการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยขณะรับการรักษา ด้วยรังสี ทั้งก่อนฉายรังสีและหลังฉายรังสีแต่ละครั้ง ในแนวแกน X (Lateral) แกน Y (Longitudinal) และในแนวแกน Z (Vertical) แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ ทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ( $P=0.05$ ) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2 ซึ่งข้อมูลส่วนใหญ่อยู่ในช่วง  $\pm 0.3$  cm ดังแสดงตามรูปที่ 1 และตารางที่ 3

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

| ข้อมูลทั่วไป | จำนวน(คน) | ร้อยละ |
|--------------|-----------|--------|
| เพศ          |           |        |
| ชาย          | 66        | 69.5   |
| หญิง         | 29        | 30.5   |
| อายุ (ปี)    |           |        |
| $\leq 60$    | 77        | 81.0   |
| $> 60$       | 18        | 19.0   |
| อาการไอ      |           |        |
| มี           | 83        | 87.0   |
| ไม่มี        | 12        | 13.0   |

ตารางที่ 2 ระยะความคลาดเคลื่อนของภาพเอกซเรย์ก่อนและหลังการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ

| Direction         | Mean (cm) | Median | N  | SD.   | P     |
|-------------------|-----------|--------|----|-------|-------|
| Pre.Lateral       | .086      | 0.100  | 95 | 0.102 | 0.444 |
| Post.Lateral      | .075      | 0.100  | 95 | 0.085 |       |
| Pre.Longitudinal  | .171      | 0.200  | 95 | 0.104 | 0.705 |
| Post.Longitudinal | .176      | 0.200  | 95 | 0.115 |       |
| Pre.Vertical      | .089      | 0.100  | 95 | 0.079 | 0.423 |
| Post.Vertical     | .078      | 0.100  | 95 | 0.079 |       |



รูปที่ 1 ระยะความคลาดเคลื่อนของภาพถ่ายเอกซเรย์เปรียบเทียบกับช่วงอ้างอิงมาตรฐาน

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยที่ระยะความคลาดเคลื่อนของภาพถ่ายเอกซเรย์เกินช่วงอ้างอิงมาตรฐาน ( $\pm 0.3$  cm)

| ข้อมูลทั่วไป | จำนวน(คน) | ร้อยละ |
|--------------|-----------|--------|
| เพศ          |           |        |
| ชาย          | 4         | 4.2    |
| หญิง         | 2         | 2.1    |
| อายุ (ปี)    |           |        |
| $\leq 60$    | 3         | 3.2    |
| $> 60$       | 3         | 3.2    |
| อาการไอ      |           |        |
| มี           | 5         | 5.3    |
| ไม่มี        | 1         | 1.1    |

### วิจารณ์และสรุป

จากกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอส่วนใหญ่เป็นเพศชาย และมีอายุน้อยกว่า 60 ปี คิดเป็นร้อยละ 87 เมื่อต้องนอนราบเพื่อการฉายรังสีเป็นเวลานาน มักหายใจลำบาก และมีอาการไอ<sup>4</sup> ซึ่งทำให้เกิดการเคลื่อนไหวในขณะรับการฉายรังสี จึงทำให้ค่าระยะความคลาดเคลื่อนจากภาพถ่ายเอกซเรย์นั้นมีความแตกต่างกันในแนวนอนและแนวดิ่งซึ่งระยะความคลาดเคลื่อนส่วนใหญ่มีค่าไม่เกินกว่าค่าอ้างอิงมาตรฐาน<sup>5</sup> ( $\pm 0.3$  cm) เมื่อเปรียบเทียบในระยะเวลา

ก่อนและหลังการฉายรังสีแต่ละครั้ง โดยจากการใช้สถิติ wilcoxon sign rank test วิเคราะห์ได้ค่า  $P$  คือ 0.444, 0.705 และ 0.423 ตามแนวแกน x, y และ z ตามลำดับซึ่งค่าระยะความคลาดเคลื่อนจากภาพถ่ายเอกซเรย์เมื่อเทียบกับภาพถ่ายรังสีอ้างอิง ในช่วงระยะเวลาก่อนและหลังการฉายรังสีแต่ละครั้งนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาครั้งนี้จึงสามารถใช้เป็นแนวทางปฏิบัติในการบริการฉายรังสีและดูแลผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจเพื่อลดความเคลื่อนไหวในการรักษาลงได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา

เปรียบเทียบความคลาดเคลื่อนของตำแหน่ง isocenter ระหว่างแนวเหนือและใต้ต่อ nipple สำหรับการฉายรังสีมะเร็งทรวงอกและช่องท้อง โดยการใช้ภาพ kV Orthogonal หรือ Cone-beam computed tomography (CBCT) ของนิรุต วิทยบุญและคณะ<sup>๑</sup> โดยผลการศึกษาที่ได้นี้ไม่น่าจะเกิดจากกลุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอ เนื่องจากมีการคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่างตามระเบียบวิธีวิจัยแล้ว

ค่าระยะความคลาดเคลื่อนภาพถ่ายเอกซเรย์ ในระยะเวลาก่อนและหลังการฉายรังสีแต่ละครั้ง เทียบกับภาพถ่ายรังสีอ้างอิงนั้น ไม่แตกต่างกันอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นสามารถใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ IMRT ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจที่มีโอกาสเกิดอาการไอขณะฉายรังสีได้

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณงานรังสีรักษา ขอขอบคุณผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่เข้ารับการรักษาร่วมด้วยรังสี ในหน่วยงานรังสีรักษา โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ขอขอบคุณคณะกรรมการศูนย์พัฒนาคุณภาพที่ช่วยดำเนินงานและอำนวยความสะดวกในการจัดโครงการ ขอขอบคุณ รศ.ดร.ศิริมา มงคลสัมฤทธิ์ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ และนายสุรินทร์ อวดรัมย์ หัวหน้ากลุ่มงานวิจัย ถ่ายทอดและสนับสนุนวิชาการ โรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ที่ให้คำปรึกษาในการดำเนินการวิจัยครั้งนี้จนสำเร็จ ลุล่วงไปได้ด้วยดี

### เอกสารอ้างอิง:

1. Rattanawichitrasin A. Siriraj Cancer Registry 2008. Bangkok, Thailand: Siriraj Cancer Center 2008.
2. Lopburi Cancer Registry.(2018). Patient registry information in 2020.[cited 2020 July 8] Available from: <https://www.lopburicancercenter.n.th/index.php/sick1-2/hos8/2561>

3. Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective Randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early stage nasopharyngeal carcinoma patients. J Clin Oncol. 2007;25:4873-9.
4. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, Byers RM, Maor MH, Guillaumondegui O, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;26:3-11.
5. Nutting C.M, Morden J.P, Harrington KJ, Urbano G. T, Bhide A.S, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011;12:127-36.
6. Taweeboon N, Natukanon K, Techawongsuwan S. Comparison of setup error of isocenter between above and below nipple levels in thoracic and upper abdominal malignancies using KV orthogonal or Cone-beam computed tomography (CBCT) images at Siriraj Hospital. J Thai Assn of Radiat Oncol. 2018 Jun 28;24:25-34.
7. ลัดดา เข็นศรี. การศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากการถ่ายภาพรังสีทรวงอกด้วยระบบ CR และ DR. วารสารเครือข่ายวิทยาลัยพยาบาลและการสาธารณสุขภาคใต้. 2559; 3: 129-39.

## การศึกษาปริมาณรังสีที่ร่างกายได้รับจากการถ่ายภาพเอกซเรย์ 2 มิติ ที่ใช้ตรวจสอบ ความถูกต้องของการจัดทำก่อนทำการฉายรังสีให้ผู้ป่วย

ปานรัชณี เรืองทอง

**บทคัดย่อ** งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปริมาณรังสีที่ร่างกายได้รับจากการใช้ระบบภาพนำวิถี (IGRT) ตรวจสอบความถูกต้องของการจัดทำก่อนการฉายรังสี ซึ่งในการทำ IGRT 1 ครั้ง จะต้องทำการถ่ายภาพ 2 ภาพที่ตัดฉากกัน (AP และ LAT) ทำการศึกษาโดยนำแผนการรักษาของกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งช่องอกด้วยเทคนิคปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย (VMAT) จำนวน 30 แผนการรักษา โดยจัดทำหุ่นจำลองสมมูลเนื้อเยื่อชนิดแข็ง (solid water phantom) ตามตำแหน่งจุดตัดลำรังสีของแผนการรักษา (isocenter) จากนั้นติดตั้งอุปกรณ์วัดรังสีโอเอสแอลชนิดนาโนดอท (OSL Nanodot) ที่ผิวหุ่นจำลองตรงตำแหน่ง isocenter ทั้งด้าน AP และ LAT ทำการถ่ายภาพเอกซเรย์ทั้ง 2 ด้าน ด้วยชุดอุปกรณ์สร้างภาพเพื่อตรวจสอบตำแหน่งการรักษาของเครื่องเร่งอนุภาคยี่ห้อ Elekta รุ่น Infinity แล้วอ่านค่าปริมาณรังสีที่วัดได้ จากนั้นวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติวิเคราะห์ Student t-test ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% พบว่าค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากทำ IGRT แต่ละครั้งในด้าน AP, LAT และในแนวที่ลำรังสีทั้งสองมารวมกัน (AP+LAT) คือ 0.574, 0.653 และ 1.228 mGy ตามลำดับ และเมื่อเทียบกับปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยควรได้รับจากกระบวนการสร้างภาพเพื่อตรวจสอบตำแหน่งการรักษาก่อนการฉายรังสีแต่ละครั้งตามที่ AAPM-TG 75 กำหนดให้ไม่เกินร้อยละ 0.2 ของปริมาณรังสีที่ต้องการสำหรับการรักษานั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.000$ ) ดังนั้นจึงสามารถใช้ระบบภาพนำวิถีมาใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งการรักษาก่อนการฉายรังสีให้กับผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณช่องอก รวมถึงผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณบริเวณอื่น ๆ ได้ และสามารถทำได้มากกว่า 1 ครั้งต่อการฉายรังสีแต่ละครั้ง ซึ่งโดยปกติในการรักษาด้วยรังสี พบว่าปริมาณรังสีที่ต้องการสำหรับผู้ป่วยมะเร็งบริเวณช่องอกคือ 50-60 เกรย์ ซึ่งจะแบ่งการฉายเป็น 25-30 ครั้ง นั่นคือปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยจะได้รับในกระบวนการดังกล่าวจึงไม่ควรเกิน 100 มิลลิเกรย์ ตลอดการรักษา (วารสารโรคมะเร็ง 2564;41:111-119)

**คำสำคัญ:** ผู้ป่วยมะเร็งบริเวณช่องอก ปริมาณรังสีที่ร่างกายได้รับ ภาพเอกซเรย์ 2 มิติ ระบบภาพนำวิถี การฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย อุปกรณ์วัดรังสีโอเอสแอลชนิดนาโนดอท

## The study of radiation adsorbed dose from the 2D KV image for set up verification to improve the precision and accuracy of treatment delivery

by Panratchanee Ruangtong

Radiotherapy department, Mahavajiralongkorn Thanyaburi Hospital

**Abstract** This research aimed to study the radiation absorbed dose of the body from the Image-Guide radiation therapy (IGRT) process, which had to be x-ray for both sides (Anteroposterior: AP and Lateral: LAT). The study selected 30 volumetric modulated arc therapy (VMAT) technique plans from all patient treatment planning. The solid water phantom using the planning isocenter is set. Nanodot was placed on both sides of the phantom surfaces to put the optically stimulated luminescent dosimeters (OSL). Then, exposing x-ray on them for both sides by IGRT device from the Linac machine (Elekta Infinity<sup>TM</sup>) and recorded the value in a record form. Data were analyzed using Student t-test at a 95% confidence limit. The average absorbed dose from AP, LAT, and both sides were 0.498, 0.566, and 1.064 mGy by order. The data, which were compared with the reference dose limit from the American association of physicists in medicine task group 75 (AAPM-TG 75) protocol, must be less than 0.2 percent of the prescribed dose per fraction<sup>1</sup>, and it showed that there were not different ( $P=0.000$ ). So, we can do IGRT before treatment in every fraction and do it more than once for each treatment. For a 50-60 Gy treatment delivered over 25-30 fractions, there will be less than 100 mGy of kilovoltage dose. (*Thai Cancer J* 2021;41:111-119)

**Keywords:** Chest cancer, Radiation absorbed dose, 2D kV image, Image-guided radiation therapy (IGRT), Volumetric modulated arc therapy (VMAT), OSL NanoDot dosimeter

### บทนำ

การรักษาโรคมะเร็งส่วนใหญ่ใช้การผสมผสานกันหลายวิธีและการใช้รังสีรักษา (Radiotherapy) นับเป็นการรักษาโรคมะเร็งที่มีประสิทธิภาพมากวิธีหนึ่ง อีกทั้งมีการพัฒนาเครื่องมือและเทคนิคในการรักษาด้วยรังสีไปมากเพื่อลดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีรักษาและให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด ในปัจจุบันมีการใช้เทคนิคที่เรียกว่า ระบบภาพนำวิถี (IGRT) โดยก่อนการฉายรังสีรักษาจะมีการถ่ายภาพเพื่อนำมาเปรียบเทียบกับภาพที่ใช้ในการวางแผนการรักษา เป็นการตรวจสอบตำแหน่งของก้อนมะเร็งก่อนทำการรักษา ซึ่งถ้าคลาดเคลื่อนก็จะแก้ไขตำแหน่งให้ถูกต้องเสียก่อน จึงทำให้การรักษามีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น และช่วยลดความเสี่ยงต่อการทำลายเนื้อเยื่อรอบก้อนมะเร็งได้ แต่เนื่องจากการใช้ระบบภาพ

นำวิถีนี้ ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีเพิ่มในทุกครั้งที่มีการถ่ายภาพเอกซเรย์ ดังนั้นผู้วิจัยจึงศึกษาถึงปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการทำ IGRT ในแต่ละครั้งเพื่อเป็นข้อมูลและแนวทางสำหรับการจัดทำระบบตรวจสอบความถูกต้องของการจัดทำเพื่อฉายรังสีในผู้ป่วยด้วยการทำ IGRT ให้มีความเหมาะสมทั้งในด้านความถูกต้องและปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับต่อไป

มะเร็งบริเวณช่องอก เช่น มะเร็งปอด มะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งเต้านม มีการขยับตลอดเวลาตามการหายใจของผู้ป่วย อีกทั้งในผู้ป่วยที่มีรูปร่างใหญ่ มีเนื้อบริเวณหน้าอกเยอะจะทำให้การจัดท่ายากมากขึ้นและก้อนมะเร็งบริเวณนี้มักอยู่ใกล้กับอวัยวะสำคัญคือ หัวใจ ทำให้เหมาะสำหรับการฉายรังสีแบบ 3 มิติ (3 Dimensional conformal



radiation treatment: 3D-CRT) และการฉายรังสีแบบปรับความเข้มหมุนรอบตัวผู้ป่วย (VMAT) ซึ่งในเทคนิคการฉายรังสีดังกล่าวนี้ถูกพัฒนาขึ้นพร้อม ๆ กับเทคโนโลยีการใช้ระบบภาพนำวิถีเพื่อตรวจสอบความถูกต้องของการจัดท่าก่อนทำการฉายรังสี<sup>2</sup>

ระบบภาพนำวิถีเป็นการใช้ภาพจากเครื่องฉายรังสีตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งก่อนระหว่าง หรือหลังการฉายรังสี เนื่องจากรังสีรักษาเป็นการให้ปริมาณรังสีระดับสูงมาก ความถูกต้องของตำแหน่งการรักษาจึงมีความสำคัญที่จะส่งผลต่อการรักษาผู้ป่วย ความผิดพลาดอาจมีทั้งความผิดพลาดจากระบบ (systemic error) และความผิดพลาดแบบสุ่ม (random error) ซึ่งอาจเกิดจากความแปรปรวนในการจัดท่าผู้ป่วยหรืออวัยวะภายในร่างกาย ผู้ป่วยขยับระหว่างการฉายรังสี ผู้ป่วยน้ำหนักลดหรือเพิ่มระหว่างการฉายรังสี หรือปัจจัยในเรื่องขนาดของก้อนมะเร็งที่เปลี่ยนแปลงเนื่องจากการตอบสนองต่อรังสี ระบบภาพนำวิถีนี้จึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งในงานรังสีรักษา<sup>3</sup> จึงเริ่มมีการพัฒนาเครื่องมือที่ใช้ตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสีดังนี้

1. Portal imaging เริ่มมีการใช้ฟิล์มหรือที่เรียกว่า Port film ในการตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งการรักษา โดยนิยมถ่ายภาพด้วยวิธี double exposure ด้วยฟิล์มที่ใช้ในงานรังสีวินิจฉัย ปัญหาของการใช้ Port film ในการตรวจสอบตำแหน่งการฉายรังสีผู้ป่วยคือ หากพบความผิดพลาดของตำแหน่งจะไม่สามารถแก้ไขได้ในทันที เนื่องจากต้องรอเวลานำฟิล์มไปผ่านกระบวนการล้างฟิล์ม<sup>4-5</sup>

2. Electronic portal imaging device (EPID) จากปัญหาของการใช้ฟิล์ม จึงได้มีการพัฒนาเครื่องมือที่เป็นระบบภาพแบบดิจิทัล แต่ภาพยังคงไม่ชัดเจนเท่าการใช้ภาพเอกซเรย์ระดับกิโลโวลต์ โดยเครื่องมือจะติดอยู่ที่เครื่องฉายรังสี และใช้รังสีที่มีพลังงานระดับเมกะโวลต์ในการสร้างภาพ ทำให้สามารถสร้างภาพได้อย่างรวดเร็ว จึงนำมาแก้ไขความคลาดเคลื่อนก่อนการฉายรังสีได้ทันที<sup>4,6</sup>

3. กลุ่มเครื่องมือถ่ายภาพเอกซเรย์ 2 มิติ เป็นการถ่ายภาพเอกซเรย์ที่ใช้รังสีพลังงานระดับกิโลโวลต์สร้างภาพ ภาพที่ได้จึงมีคุณภาพดีในระดับเดียวกับภาพในงานรังสีวินิจฉัย โดยอุปกรณ์เหล่านี้อาจติดตั้งที่ด้านข้างของเครื่องฉายรังสีที่พื้นหรือที่เพดาน และมีตัวรับภาพอยู่ด้านตรงข้ามการถ่ายภาพ นิยมถ่าย 2 ภาพตั้งฉากกัน ภาพที่ได้จะถูกนำไปเปรียบเทียบกับภาพจากเครื่องจำลองการรักษาแบบ 2 มิติ หรือ จากภาพ Digital reconstructed radiography: DRR ที่สร้างจากโปรแกรมจำลองการรักษา แม้ว่าภาพที่ได้แสดงภาพของกระดูกอย่างชัดเจน แต่ยังคงมีข้อจำกัดที่ไม่มีรายละเอียดของเนื้อเยื่อและแสดงภาพเป็น 2 มิติเท่านั้น จึงไม่สามารถมองเห็นอวัยวะภายในหรือการเปลี่ยนแปลงของก้อนมะเร็งได้<sup>4,7-8</sup>

4. CT-on rail จากปัญหาที่ภาพสำหรับตรวจสอบตำแหน่งก่อนการฉายรังสีเป็นเพียงภาพ 2 มิติ จึงมีการนำเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เข้าไปติดตั้งในห้องฉายรังสีโดยใช้เตียงร่วมกัน หลังจากจัดท่าผู้ป่วยเลื่อนเตียงไปฝั่งเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อสร้างภาพรังสีแบบ 3 มิติ และนำไปเปรียบเทียบกับตำแหน่งกับภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จากการวางแผนการรักษา แล้วเลื่อนเตียงมาฝั่งเครื่องฉายรังสีและทำการฉายรังสีผู้ป่วย

ในตำแหน่งที่ถูกต้องต่อไป วิธีนี้ไม่เป็นที่นิยมมากนัก เนื่องจากต้องการขนาดห้องฉายรังสีที่ใหญ่กว่าปกติ และผู้ป่วยอาจมีการขยับตัวระหว่างเลื่อนเตียงจากเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ไปยังเครื่องฉายรังสี<sup>4,9</sup>

5. Cone beam computed tomography (CBCT) แบบกิโลโวลต์หรือเมกะโวลต์ เป็นการสร้างภาพจากหลายมุมมองจากการหมุนหัว gantry ของเครื่องเร่งอนุภาครังสีแบบโค่นผ่านตัวผู้ป่วยเพียงครั้งหรือ 1 รอบ รังสีจะผ่านไปทั่วรับภาพและโปรแกรมคอมพิวเตอร์จะสร้างภาพออกมาเป็นรูป 3 มิติ ภาพที่ได้จึงนำมาใช้ตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งก่อนการฉายรังสีได้อย่างมั่นใจ แต่การสร้างภาพนำวิธินี้จำเป็นต้องใช้การเอกซเรย์จึงจะทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีเพิ่มขึ้นจากแผนการรักษาเดิม<sup>4,10</sup> จะเห็นได้ว่าในส่วนของปริมาณรังสีจากระบบภาพนำวิธิต่างเทคนิคนั้น การสร้างภาพแบบ 2 มิติ (Plain kV) ใช้เวลาสั้น ปริมาณรังสีต่ำ แต่ให้รายละเอียดของภาพไม่มากนัก ขณะที่ภาพแบบ 3 มิติ (CBCT) ให้รายละเอียดของภาพดีกว่า แต่ใช้ระยะเวลาเพิ่มขึ้นพร้อมกับปริมาณรังสีที่สูงขึ้น และการใช้รังสีพลังงานระดับเมกะโวลต์ ผู้ป่วยจะได้รับปริมาณรังสีส่วนเกินนี้สูงกว่ารังสีพลังงานระดับกิโลโวลต์ โดยมีข้อกำหนดจาก AAPM-TG 75 ให้ค่าปริมาณรังสีที่ร่างกายดูดกลืนสำหรับการใช้ระบบภาพนำวิถีในการตรวจสอบความถูกต้องของการจัดท่าไม่ควรเกิน 0.2% ของปริมาณรังสีที่ก่อนมะเร็งต้องการ (prescribe dose)<sup>1</sup> ดังนั้นการเลือกใช้และความถี่ในการทำการตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งการรักษาจึงต้องพิจารณาให้เหมาะสมกับอวัยวะเครื่องมือที่มี และปริมาณผู้ป่วยด้วย<sup>4,11</sup> ทั้งนี้เพื่อเพิ่ม

ประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเทคนิคที่ซับซ้อนที่มีการให้ปริมาณรังสีสูงหรือก่อนมะเร็งอยู่ในตำแหน่งที่ใกล้กับอวัยวะปกติที่มีความสำคัญ

ลัดดา เข็นศรี<sup>12</sup> การศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากการถ่ายภาพรังสีทรวงอกด้วยระบบ CR และ DR ของโรงพยาบาลสงขลา โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 200 คน คือ ผู้มารับบริการทางรังสี ระหว่างวันที่ 1 กันยายน 2557 ถึง 30 พฤศจิกายน 2557 โดยวิธีการสุ่มอย่างง่าย เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา ได้แก่ เครื่องเอกซเรย์เครื่องฉายการคำซิมีตซี รุ่น UD-150 L-40 E และเครื่องฉายการคำ โตชิบา รุ่น KXO-50F ตัวรับภาพระบบ DR ATAL 8Sensor A-Si TFT Array Flat Panel Detector เครื่องอ่านและแปลงสัญญาณภาพระบบ Computed Radiography (CR) แผ่น Plate เครื่องฉายการคำ iCR3600 เครื่องมือวัดความหนาทร่วงอกผู้ป่วย และแบบบันทึกข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าร้อยละ ค่าThird Quartile และค่าเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ผิว โดยใช้สถิติ (t-test) ผลจากการศึกษาพบว่า

1. ปริมาณรังสีเฉลี่ยที่ผิวจากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่ใช้ตัวรับภาพระบบ CR และ DR จากการถ่ายภาพรังสีทรวงอกเท่ากับ 0.64 และ 0.35 มิลลิเกรย์ ตามลำดับ

2. ชนิดตัวรับภาพต่างกันทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณรังสีที่ผิวจากการถ่ายภาพทางรังสีทรวงอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $t(198) = 16.835, P < .001$ ) โดยผู้ป่วยที่ได้รับการถ่ายภาพทางรังสีทรวงอกในระบบ CR จะได้รับปริมาณรังสีที่ Third Quartile 0.71 มิลลิเกรย์ ( $M=0.64, SD=0.15$ )

สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการถ่ายภาพทางรังสีทรวงอกในระบบ DR ซึ่งจะได้รับปริมาณรังสีที่ Third Quartile 0.37 มิลลิเกรย์ (M=0.35, SD=0.09)

3. ปริมาณรังสีบริเวณผิวที่ผู้ป่วยได้รับการถ่ายภาพรังสีทรวงอกในระบบ CR สูงกว่าเกณฑ์องค์การมาตรฐานอ้างอิงระหว่างประเทศ (0.4 มิลลิเกรย์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ .001 ในขณะที่ปริมาณรังสีที่ผิวที่ผู้ป่วยได้รับจากการถ่ายภาพรังสีทรวงอกในระบบ DR ต่ำกว่าเกณฑ์องค์การมาตรฐานอ้างอิงระหว่างประเทศ (0.4 มิลลิเกรย์) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ .001 โดยใช้ค่า Third Quartile ในการเปรียบเทียบ

เขมิกา เกื้อพิทักษ์ และคณะ<sup>13</sup> การศึกษาปริมาณรังสีและปริมาณรังสีกระเจิงจากการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในหุ่นจำลองของสาขาวิชารังสีวิทยา ศูนย์การแพทย์ปัญญานันทภิกขุ ชลประทาน มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อตรวจวัดปริมาณรังสี และรังสีกระเจิงจากการตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ การศึกษานี้จะใช้หุ่นจำลองโดยติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีบนดวงตา ต่อมไทรอยด์ เต้านม ช่องท้อง ช่องท้องส่วนล่าง และบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ เพื่อวัดค่าปริมาณรังสีสมมูล ในการวัดปริมาณรังสีกระเจิงจะติดอุปกรณ์วัดปริมาณรังสีกระเจิงไว้กับเสาที่วางรอบเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ผลการศึกษาพบว่า บริเวณช่องท้องส่วนล่างได้รับรังสีปริมาณสูงสุด 58 mSv จากการตรวจซีทีช่องท้องทั้งหมดสำหรับอวัยวะที่อยู่นอกลำรังสี เช่น เต้านม ต่อมไทรอยด์ ดวงตา ได้รับปริมาณ รังสี 39.5 mSv, 2.22 mSv และ 0.59 mSv ตามลำดับ ปริมาณรังสีกระเจิงรอบเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบว่า บริเวณแกนหมุนมีปริมาณรังสี 0.87 mSv สูงกว่าบริเวณเตียง

0.02 mSv นอกจากนี้ ที่ความสูงระดับต่อมไทรอยด์มีค่าปริมาณรังสีกระเจิงวัดได้สูงกว่าที่ระดับอวัยวะสืบพันธุ์ การนำหลักการป้องกันอันตรายจากรังสีและหลัก As low as reasonably achievable มาใช้จะช่วยลดอันตรายจากรังสีให้กับผู้ป่วย ผู้ปฏิบัติงาน และญาติผู้ป่วยได้

จากงานวิจัยทั้งสองนี้มีส่วนคล้ายกันกับงานที่ผู้วิจัยทำการศึกษาคือสนใจศึกษาเกี่ยวกับปริมาณรังสีส่วนเกินที่ผู้ป่วยอาจได้รับจากกระบวนการตรวจรักษาตามปกติ

### วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษาวิจัยแบบกึ่งทดลองนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปริมาณรังสีที่ร่างกายได้รับจากการทำ IGRT สำหรับตรวจสอบความถูกต้องของการจัดทำก่อนการฉายรังสี ทำการศึกษาโดยคำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตรการคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างประชากร 2 กลุ่ม ที่ไม่เป็นอิสระต่อกัน โดยใช้ข้อมูลจากงานวิจัยของ ลัดดา เย็นศรี<sup>12</sup> ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากการถ่ายภาพรังสีทรวงอกด้วยระบบ CR และ DR ดังนี้

$$\text{สูตรคำนวณ} \quad n = \frac{z_{\alpha}^2 - \sigma^2}{d^2}$$

แทนค่าสัญลักษณ์

แทนค่าสูตรคำนวณ

$$Z_{\alpha}^2 = 1.96$$

$$\sigma = 0.100519 \quad n = \frac{1.96^2 - 0.100519^2}{0.356^2}$$

$$d = 0.356$$

$$\text{Drop out} = 5\% \quad n = 30$$

จากนั้นนำแผนการฉายรังสีรักษาด้วยเทคนิค VMAT ของกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งช่องอก

ที่มาทำการรักษาที่แผนกรังสีรักษา โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม 2564 ถึง 30 มิถุนายน 2564 จำนวน 30 แผนการรักษาใช้ในการศึกษา โดยทำการจัดทำหุ่นจำลองสมมูลเนื้อเยื่อชนิดแข็งตามตำแหน่ง isocenter ของแผนการรักษา แล้วติด OSL Nanodot ที่ผิวของหุ่นจำลองตรงตำแหน่ง isocenter ตามแผนการรักษา โดยติดตำแหน่งละ 3 แผ่น เพื่อนำค่าเฉลี่ยของข้อมูลมาใช้ในการวิเคราะห์ คือ ด้าน AP จะใช้สัญลักษณ์กำกับ OSL Nanodot แต่ละแผ่นคือ AP1, AP2 และ AP3 ด้าน LAT จะใช้สัญลักษณ์กำกับ OSL Nanodot แต่ละแผ่นคือ LAT1, LAT2 และ LAT3 และในแนวที่ลำรังสีทั้งสองรวมกันจะใช้สัญลักษณ์กำกับ OSL Nanodot แต่ละแผ่นคือ (AP+LAT)1, (AP+LAT)2 และ (AP+LAT)3 จากนั้นทำการถ่ายภาพเอกซเรย์ทั้ง 2 ด้าน ด้วยชุดอุปกรณ์สร้างภาพที่ใช้พลังงานระดับกิโลโวลต์เพื่อตรวจสอบตำแหน่งการรักษาของเครื่องเร่งอนุภาค

ยี่ห้อ Elekta รุ่น Infinity แล้วอ่านค่าปริมาณรังสีที่วัดได้ จากนั้นนำข้อมูลที่ได้นำไปวิเคราะห์ด้วยสถิติวิเคราะห์ Student t-test ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

### ผลการศึกษา

การศึกษาปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากการใช้ระบบภาพนำวิถี (IGRT) เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งการฉายรังสีก่อนให้การรักษารังสีกับผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณช่องอกที่ได้รับการรักษาด้วยรังสี ในแผนกรังสีรักษา โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี ได้นำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยใช้กระบวนการทางสถิติเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากการทำ IGRT กับค่ามาตรฐานที่กำหนดของ AAPM-TG 75 พบว่าในแผนการรักษาผู้ป่วย 30 ราย ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากการทำ IGRT ก่อนการฉายรังสีแต่ละครั้ง ในแนว AP และแนว Lateral ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงผลการวิเคราะห์ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากการทำ IGRT เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งการรักษาก่อนการฉายรังสีให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณช่องอกด้วยสถิติวิเคราะห์ Student t-test

| OSL at isocenter | N  | Mean (mGy) | Std.Deviation | P     |
|------------------|----|------------|---------------|-------|
| AP1              | 30 | 0.582      | 0.079         | 0.000 |
| AP2              | 30 | 0.573      | 0.083         | 0.000 |
| AP3              | 30 | 0.568      | 0.073         | 0.000 |
| LAT1             | 30 | 0.648      | 0.097         | 0.000 |
| LAT2             | 30 | 0.656      | 0.107         | 0.000 |
| LAT3             | 30 | 0.654      | 0.107         | 0.000 |
| (AP+LAT)1        | 30 | 1.241      | 0.141         | 0.000 |

ตารางที่ 1 แสดงผลการวิเคราะห์ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากการทำ IGRT เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งการรักษาก่อนการฉายรังสีให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณช่องอกด้วยสถิติวิเคราะห์ Student t-test (ต่อ)

| OSL at isocenter | N  | Mean (mGy) | Std.Deviation | P     |
|------------------|----|------------|---------------|-------|
| (AP+LAT)2        | 30 | 1.218      | 0.126         | 0.000 |
| (AP+LAT)3        | 30 | 1.225      | 0.140         | 0.000 |
| Avg.AP           | 30 | 0.574      | 0.075         | 0.000 |
| Avg. LAT         | 30 | 0.653      | 0.100         | 0.000 |
| Avg.(AP+LAT)     | 30 | 1.228      | 0.131         | 0.000 |

### วิจารณ์และสรุป

การศึกษานี้เป็นการวัดปริมาณรังสีที่ร่างกายได้รับที่ผิว ซึ่งกลุ่มตัวอย่างเป็นแผนการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งช่องอกที่มีการกำหนดตำแหน่ง isocenter ที่ต้องการในการรักษาแตกต่างกัน ทำให้ระยะจาก isocenter ถึงผิวหนังผู้ป่วยนั้นต่างกันไปตามตำแหน่งของรอยโรคและรูปร่างของผู้ป่วยแต่ละราย จึงทำให้ค่าปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากกระบวนการทำ IGRT แต่ละครั้งนั้นมีความแตกต่างกันทั้งในด้าน AP, LAT และแนวที่ลำรังสีทั้งสองรวมกัน (AP+LAT) โดยค่าปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจะมากขึ้นเมื่อความหนาของร่างกายบริเวณที่ได้รับรังสีมากขึ้น จึงทำให้ค่าปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากกระบวนการทำ IGRT ในด้าน LAT มีค่ามากกว่าในด้าน AP โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแนวที่ลำรังสีทั้งสองรวมกัน (AP+LAT) จะมีค่ามากที่สุดเนื่องจากเป็นผลที่เกิดจากรังสีกระเจิงที่ได้จากการถ่ายภาพเอกซเรย์ทั้งในด้าน AP และ LAT แต่อย่างไรก็ตามเมื่อเทียบกับปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยควรได้รับจากการทำ IGRT ก่อนการฉายรังสีในแต่ละ

ครั้งเพื่อตรวจสอบตำแหน่งการรักษาตามที่ AAPM-TG 75 กำหนดไว้ให้ไม่เกินร้อยละ 0.2 ของปริมาณรังสีที่ต้องการ (prescribe dose) สำหรับการรักษาแต่ละครั้ง<sup>1</sup> พบว่าค่าปริมาณรังสีที่ร่างกายได้รับนั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเพื่อความถูกต้องในการจัดทำสำหรับการฉายรังสีให้กับผู้ป่วยได้มีความแม่นยำมากขึ้น และเพิ่มความเชื่อมั่นต่อการรักษาทั้งผู้มารับบริการและบุคลากรผู้ปฏิบัติงาน จึงสมควรใช้ระบบภาพนำวิถีเข้ามาร่วมตรวจสอบความถูกต้องของการจัดทำเพื่อฉายรังสีทุกครั้งก่อนการรักษา และสามารถทำซ้ำได้ไม่เกิน 4 ครั้งต่อการฉายรังสีแต่ละครั้ง โดยอ้างอิงจากการคำนวณปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากงานวิจัยนี้เทียบกับ Dose limit สำหรับการทำ IGRT ที่กำหนดไว้

ค่าปริมาณรังสีที่ร่างกายได้รับนั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจึงสามารถใช้ระบบภาพนำวิถี (IGRT) เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของตำแหน่งการฉายรังสีก่อนให้การฉายรังสีกับผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณ

ช่องอก และรวมถึงผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณบริเวณอื่น ๆ ก่อนการรับการรักษาด้วยรังสีได้ และสามารถทำ IGRT ได้มากกว่า 1 ครั้งต่อการรักษาด้วยรังสีแต่ละครั้ง ซึ่งโดยปกติในการสังการรักษารังสีพบว่าปริมาณรังสีที่ต้องการสำหรับเนื้อเยื่อมะเร็งในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณช่องอกคือ 50-60 Gy นั่นคือปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยจะได้รับในการทำ IGRT จึงไม่ควรเกิน 0.1 Gy ตลอดการรักษา

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรี รวมทั้งแพทย์และเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏธนบุรีทุกท่านที่ให้การสนับสนุนและอำนวยความสะดวกในทุก ๆ ด้าน ขอขอบคุณ สถาบันเทคโนโลยีนิวเคลียร์แห่งชาติ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการให้ยืมอุปกรณ์นับวัดปริมาณรังสีไอเอสแอลชนิดนาโนคอป เพื่อนำมาใช้ในการเก็บข้อมูลวิจัย รวมทั้งบริษัทพรีเมียร์บิสซิเนส อินเตอร์ ที่ให้ความช่วยเหลือด้านเทคนิคของการใช้เครื่องมือและให้ความช่วยเหลือตลอดการเก็บข้อมูลวิจัย

### เอกสารอ้างอิง

1. Murphy MJ, Balter J, Balter S, BenComo JA Jr, Das IJ, Jiang SB, et al. "The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: Report of the AAPM Task Group 75". Med Phys. 2007; 34: 4041-3.
2. Latty D, Stuart KE, Wang W, Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. J Med Radiat Sci. 2015; 62:74-81.
3. Broderick M, Menezes G, Leech M, Coffey M, Appleyard RM. "A comparison of kilovoltage and megavoltage cone beam CT in radiotherapy J of Radiother in pract. 2007; 6: 173-8.
4. ทวีป แสงแห่งธรรม. ระบบภาพในงานรังสีรักษา (Imaging in radiotherapy). มะเร็งวิทยานี้ วารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย. 2559; 22: 16-23.
5. Foulkes KM, Ostwald PM, Kron T. A clinical comparison of different film systems for radiotherapy portal imaging. Med Dosim. 2001; 26: 281-4.
6. Herman MG, Kruse JJ, Hagness CR. Guide to clinical use of electronic portal imaging. J App Clin Med Phys. 2000; 1: 38-57.
7. Sorcini B, Tilikidis. A clinical application of image-guided radiotherapy, IGRT (on the Varian OBI platform). Cancer radiotherapy, 2006; 10: 252-7.
8. Yin FF, Wong J, Balter J, et al. The role of in-room kV X-ray imaging for patient setup and target localization. AAPM Report No. 104. Collage Park, ND: AAPM; 2009.
9. Ma CM, Paskalve K. In-room CT techniques for image-guide radiation therapy. Med Dosim. 2006; 30: 30-9.
10. Gurjar OP, Mishra SP, Bhandari V, Pathak P, Pant S, Patel P. A study on the necessity of kV-CBCT imaging compared to kV-orthogonal portal imaging based on set up errors: considering other socioeconomical factors. J Cancer Res Ther. 2014; 10: 583-6.
11. Dawson LA, Sharpe MB. "Image-guided radiotherapy: rational, benefit, and limitations". Lancet Oncol. 2006; 7: 848-58.

12. ลัดดา เข็นศรี. การศึกษาเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับจากการถ่ายภาพรังสีทรวงอกด้วยระบบ CR และ DR. วารสารเครือข่ายวิทยาลัยพยาบาลและการสาธารณสุขภาคใต้. 2559; 3: 129-39.
13. เขมิกา เกื้อพิทักษ์, จุฑามาศ ทนนานนท์, ปณัสดา อวิคุณประเสริฐ, สุนิสา แสงสว่าง, จิรภัทร เรืองศรีตระกูล, วิฑิต ผึ้งกัน, และคณะ. การศึกษาปริมาณรังสีและปริมาณรังสีกระเจิงจากการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในหุ่นจำลอง. วารสารการแพทย์และวิทยาศาสตร์สุขภาพ. 2562; 26:19-28.

# ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่มี

## ออกซาลิพลาติน

ปัทมिता ลิ้มสกุล<sup>1</sup>

สุญญา พงษ์ธนานิกร<sup>2</sup>

ณัฐธาดา อารีเปี่ยม<sup>1\*</sup>

**บทคัดย่อ** ออกซาลิพลาตินเป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่มแพลตินัมที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษามะเร็งระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ที่มีแนวโน้มพบมากขึ้นและเป็นสาเหตุหลักของการตายอันดับต้น ๆ ของผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย ปัจจุบันเริ่มมีรายงานพิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินมากขึ้น แต่ยังพบการศึกษาไม่มากนัก การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับออกซาลิพลาติน โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการรักษาด้วยออกซาลิพลาตินตั้งแต่รอบการรักษาที่ 1 ถึงรอบสุดท้าย ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร ในปี พ.ศ. 2561 ผลการศึกษาพบว่าจากกลุ่มตัวอย่าง 64 คน เป็นเพศหญิงร้อยละ 60.9 อายุเฉลี่ย  $57.8 \pm 12.4$  ปี เกือบทั้งหมด ร้อยละ 95.3 เป็นมะเร็งระบบทางเดินอาหาร ส่วนใหญ่มะเร็งอยู่ในระยะแพร่กระจาย ร้อยละ 68.8 พบพิษต่อไตโดยประเมินจากการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินอย่างน้อยร้อยละ 25 ในผู้ป่วยจำนวน 9 คน คิดเป็นร้อยละ 14.1 โดยพบว่าผู้ป่วย 4 คนหรือร้อยละ 44.4 เกิดพิษต่อไตตั้งแต่ได้รับยาในรอบที่ 1 ในการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 0 มีอัตราการเกิดพิษต่อไตสูงกว่ากลุ่มอื่น ร้อยละ 36.4 ( $P = 0.031$ ) ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเดิมเป็นโรคไต มีอัตราการเกิดพิษต่อไตสูงกว่า ร้อยละ 75 ( $P = 0.007$ ) เมื่อพิจารณาจำนวนรอบทั้งหมดที่ได้รับยาพบว่า ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตได้รับยามากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต โดยมีค่ามัธยฐานจำนวนรอบทั้งหมดที่ได้รับยา 9 รอบ ( $P = 0.015$ ) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตซ้ำทั้งหมด 3 จาก 9 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 33.3 สรุปได้ว่า แม้ว่าออกซาลิพลาตินจะมีรายงานการเกิดพิษต่อไตไม่มาก แต่จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ประมาณทุก 1 ใน 7 คน ของผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยที่ได้รับออกซาลิพลาตินเกิดพิษต่อไต ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงควรมีการติดตามระดับซีรัมครีเอตินินอย่างสม่ำเสมอ เพื่อที่จะตรวจพบและจัดการพิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินได้ในระยะเริ่มต้น (วารสาร โรคมะเร็ง 2564;41:120-133)

**คำสำคัญ:** ออกซาลิพลาติน ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม พิษต่อไต ปัจจัยเสี่ยง

<sup>1</sup>ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

<sup>2</sup>ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

วันที่รับบทความ 23/8/2564, วันที่แก้ไข 18/10/2564, วันที่ตอบรับบทความ 4/11/2564



**Risk factors Associated with nephrotoxicity in cancer patients treated with oxaliplatin based chemotherapy**by **Pathitta Limsakul<sup>1</sup>, Suyanee Pongthananikorn<sup>2</sup>, Nutthada Areepium<sup>1\*</sup>**<sup>1</sup>Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, Bangkok<sup>2</sup>Department of Food and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, Bangkok

**Abstract** Oxaliplatin, one of the platinum drugs, is an effective agent for treating gastrointestinal cancers, especially colorectal cancer, increasing incidence and one of the major causes of cancer patient deaths in Thailand. Nowadays, there are a few reports of the incidence of oxaliplatin nephrotoxicity. This study aimed to assess the incidence and risk factors associated with nephrotoxicity in cancer patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy. All data were extracted from electronic medical records of patients aged 18 years who received oxaliplatin-containing regimens from the first until the last cycle at a medical school hospital in Bangkok in 2018. Results: A total of 64 patients were female (60.9%). The mean age was  $57.8 \pm 12.4$  years. Most of the patients had gastrointestinal cancers (95.3%), and 68.8% had metastatic cancer. Nephrotoxicity was defined as an increase of Scr  $\geq 25\%$  from baseline. There were nine patients with nephrotoxicity (14.1%). Nephrotoxicity was reported in 4 patients (44.4%) in the first cycle. Nephrotoxicity was found in the patients with an ECOG PS status of 0 more than the other groups, about 36.4% ( $P = 0.031$ ). Patients with kidney disease were more prominent in the nephrotoxicity group (75% VS 10%,  $P = 0.007$ ). The total number of cycles administered was significantly associated with oxaliplatin nephrotoxicity ( $P = 0.015$ ). The nephrotoxicity group received more cycles of chemotherapy (a median process was 9). In addition, three from nine patients had more than one episode of nephrotoxicity (33.3%). Conclusion: Although oxaliplatin nephrotoxicity has rarely been reported. This study found that one in seven of Thai cancer patients who underwent oxaliplatin-based chemotherapy had developed nephrotoxicity. Thus in practice, frequent monitoring of Scr should be done to detect and treat oxaliplatin nephrotoxicity early. (Thai Cancer J 2021;41:121-133)

**Keywords:** oxaliplatin, platinum-based chemotherapy, nephrotoxicity**บทนำ**

สถานการณ์โรคมะเร็งทั่วโลกและประเทศไทย มีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่จำนวนมากในแต่ละปี และมะเร็งเป็นสาเหตุหลักการตายที่พบมากขึ้น<sup>1,2</sup> มะเร็งระบบทางเดินอาหารเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงและพบการตายจำนวนมาก จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลกปี ค.ศ. 2020 พบว่ามีผู้ป่วยตายจากมะเร็งลำไส้และทวารหนัก และมะเร็งกระเพาะอาหาร มากเป็นอันดับ 2 และ 5 ของมะเร็งที่เป็นสาเหตุการตายทั่วโลกตามลำดับ<sup>1</sup> สำหรับในประเทศไทยจากข้อมูลสถิติโรคมะเร็งปี พ.ศ. 2557 ของ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบว่าอัตราการเกิดโรคมะเร็งในระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยพบรายงานมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักในเพศหญิง 5,501 คน และเพศชาย 6,734 คน นอกจากนี้ยังเป็นมะเร็งที่เป็นสาเหตุการตายที่พบมาก 5 อันดับแรก ในประชากรไทย<sup>2</sup>

ออกซาลิพลาติน (oxaliplatin) เป็นยาเคมีบำบัดที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษามะเร็งระบบทางเดินอาหาร เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็ง

กระเพาะอาหาร สูตรยาเคมีบำบัดที่ถูกใช้บ่อย ได้แก่ สูตร FOLFOX ที่มีการใช้ออกซาลิฟลาตินขนาด  $85 \text{ mg/m}^2$  ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับฟลูออโรยูราซิล (fluorouracil) และลิโวโคโลลิน (leucovorin) และสูตร XELOX ที่ใช้ออกซาลิฟลาตินขนาด  $130 \text{ mg/m}^2$  ทุก 3 สัปดาห์ ร่วมกับเคปไซทาบิน (capecitabine)<sup>3</sup> แม้ว่าออกซาลิฟลาตินเป็นยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมที่มีความเป็นพิษต่อไตน้อยกว่ายาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมชนิดอื่น แต่ก็มีการรายงานพิษต่อไตอยู่บ้าง

พิษต่อไตที่เกิดจากออกซาลิฟลาติน มักพบพิษต่อไตแบบเฉียบพลันที่มีพยาธิสภาพเซลล์ท่อไตถูกทำลาย (acute tubular necrosis; ATN)<sup>4,5,6</sup> หรือมีการอักเสบของเนื้อเยื่อไตบริเวณอินเตอร์สติเชียลและท่อไต (acute tubulointerstitial nephritis; ATIN หรือ acute interstitial nephritis; AIN)<sup>7,8</sup> หรืออาจพบการมี vacuoles อยู่ในไซโทพลาซึมของเซลล์เยื่อหุ้มท่อไต (renal tubular vacuolization)<sup>7</sup> ซึ่งในทางปฏิบัตินิยมประเมินพิษต่อไตที่เกิดแบบเฉียบพลันจากค่าซีรัมครีเอตินีน (serum creatinine; Scr)

จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกก่อนหน้านี้ด้านความปลอดภัย (safety study) ส่วนใหญ่ไม่พบรายงานความเป็นพิษต่อไตจากออกซาลิฟลาติน แต่มีบางการศึกษาที่รายงานถึงพิษต่อไต เช่น การศึกษาระยะที่ 2 ของ Luo และคณะ<sup>9</sup> พบว่าผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะลุกลามที่รักษาด้วยสูตร XELOX จำนวน 50 คน เกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ NCI-CTC 2.0 ร้อยละ 2 (1 คน) และการศึกษาระยะที่ 2 (The FACOS study) ของ Kosugi และคณะ<sup>10</sup> ที่ศึกษาด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาสูตร

mFOLFOX6 (73 คน) และสูตร XELOX (57 คน) เป็นการรักษาเสริมหลังจากผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับสูตร mFOLFOX เกิดพิษต่อไต ตามเกณฑ์ CTCAE 4.0.2 ร้อยละ 1.4 (1 คน) แต่ไม่พบรายงานพิษต่อไตจากสูตร XELOX และในปีเดียวกันการศึกษาของ Abdelsalam และคณะ<sup>11</sup> ได้มีการรายงานพิษต่อไตจากออกซาลิฟลาตินขนาด  $85 \text{ mg/m}^2$  ตามเกณฑ์ KDIGO 2012 ร้อยละ 22.6 (12 คน)

ปัจจุบันมีการศึกษาที่รายงานอุบัติการณ์พิษต่อไตจากออกซาลิฟลาตินไม่มากนัก ส่วนใหญ่ที่พบจะเป็นรายงานของผู้ป่วยเฉพาะราย (case reports)<sup>4,5,6,7,8</sup> ผู้วิจัยจึงสนใจที่ทำการศึกษากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย ซึ่งจะเป็นการศึกษารั้งแรกที่เก็บข้อมูลในประเทศไทย โดยที่มีลักษณะของประชากรและปัจจัยแวดล้อมต่าง ๆ รวมถึงวิธีการประเมินพิษต่อไตในทางปฏิบัติที่แตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้า

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยที่ได้รับออกซาลิฟลาติน

## วัสดุและวิธีการ

### กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิฟลาติน ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่งในจังหวัดกรุงเทพมหานคร โดยมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา คือ มีคะแนนสมรรถภาพ

ร่างกาย (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) 0 ถึง 2 ได้รับออกซาลิพลาตินรอบแรก ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 มีการติดตามการรักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาล มีระดับซีรัมครีเอตินินเริ่มต้นก่อนให้ยา และมีการติดตามระดับซีรัมครีเอตินินหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง ส่วนผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งไต หรือมีมะเร็งลุกลามไปที่ใดจะถูกคัดออกจากการศึกษา

สำหรับการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา (n) กรณีไม่ทราบจำนวนประชากร ใช้สูตรของ Cochran<sup>12</sup> ดังนี้

$$n = \frac{P(1-P)Z^2}{d^2}$$

โดยมีสัดส่วนประชากรที่สนใจ ( $P = 0.23$ ) อ้างอิงจากการศึกษาของ Abdelsalam และคณะ<sup>6</sup> ที่พบอุบัติการณ์พิษต่อไตมากที่สุดร้อยละ 22.6 ระดับความเชื่อมั่นที่กำหนดร้อยละ 90 ( $z = 1.65$ ) และความคลาดเคลื่อนร้อยละ 10 ( $d = 0.10$ ) ดังนั้นจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณได้เท่ากับ 49 คน ซึ่งจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ผู้วิจัยเก็บได้ครั้งนี้มีทั้งหมด 64 คน

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยที่ทำการศึกษา (IRB No. 831/63)

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก ตามแบบเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้อง 3 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 ข้อมูลลักษณะทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก คชนิมวลกาย คะแนนสมรรถภาพร่างกาย การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ โรคประจำตัวร่วม ยาที่ใช้ร่วม ส่วนที่ 2 ผลตรวจทาง

ห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ค่าการทำงานของไต และระดับอัลบูมินในเลือด ส่วนที่ 3 ข้อมูลโรคมะเร็งและการรักษา ได้แก่ ชนิดและระยะของโรคมะเร็ง สูตรยาเคมีบำบัด ขนาดยามาตรฐาน ขนาดยาสะสม จำนวนรอบที่ได้รับยา และประวัติการได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ส่วนการเกิดพิษต่อไต ประเมินจากระดับซีรัมครีเอตินินเพิ่มขึ้นอย่างน้อย ร้อยละ 25 ขึ้นไป จากค่าเริ่มต้นหลังจากได้รับยาครั้งแรก<sup>11,13</sup>

### การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปใช้สถิติเชิงพรรณนา ข้อมูลเชิงคุณภาพใช้ความถี่และร้อยละ ข้อมูลเชิงปริมาณใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ ส่วนการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดพิษต่อไต ใช้สถิติ Pearson chi-square test หรือ Fisher's exact test และกรณีเป็นค่าต่อเนื่องใช้ Independent samples T-test ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $P < 0.05$  โดยใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok Thailand)

## ผลการศึกษา

### ข้อมูลทั่วไป

จากกลุ่มตัวอย่าง 64 คน มีเพศหญิง 39 คน (ร้อยละ 60.9) อายุเฉลี่ย  $57.8 \pm 12.4$  ปี มีน้ำหนักเฉลี่ย  $58.9 \pm 11.1$  กิโลกรัม มีคชนิมวลกายเฉลี่ย  $22.5 \pm 4.0$   $\text{kg/m}^2$  คะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 1 ร้อยละ 78.1 ไม่สูบบุหรี่และไม่ดื่มแอลกอฮอล์ 42 คน (ร้อยละ 65.6) และ 37 คน (ร้อยละ 57.8) ตามลำดับ มีโรคประจำตัว 42 คน (ร้อยละ 65.6)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n = 64)

| ลักษณะทั่วไป                       | จำนวน (ร้อยละ) | การเกิดพิษต่อไต  |              | P            |
|------------------------------------|----------------|------------------|--------------|--------------|
|                                    |                | ไม่เกิด (n = 55) | เกิด (n = 9) |              |
| <b>เพศ</b>                         |                |                  |              |              |
| หญิง                               | 39 (60.9)      | 34 (87.2)        | 5 (12.8)     | 0.728        |
| ชาย                                | 25 (39.1)      | 21 (84.0)        | 4 (16.0)     |              |
| <b>อายุ (ปี)</b>                   |                |                  |              |              |
| 18-64                              | 42 (65.6)      | 35 (83.3)        | 7 (16.7)     | 0.707        |
| ≥ 65                               | 22 (34.4)      | 20 (90.9)        | 2 (9.1)      |              |
| <b>น้ำหนัก (กิโลกรัม)</b>          |                |                  |              |              |
| < 60                               | 41 (64.1)      | 38 (92.7)        | 3 (7.3)      | 0.060        |
| ≥ 60                               | 23 (35.9)      | 17 (73.9)        | 6 (26.1)     |              |
| <b>คะแนนสมรรถภาพร่างกาย (ECOG)</b> |                |                  |              |              |
| ECOG 0                             | 11 (17.2)      | 7 (63.6)         | 4 (36.4)     | 0.031        |
| ECOG 1                             | 50 (78.1)      | 46 (92.0)        | 4 (8.0)      |              |
| ECOG 2                             | 3 (4.7)        | 2 (66.7)         | 1 (33.3)     |              |
| <b>การสูบบุหรี่</b>                |                |                  |              |              |
| ไม่สูบ                             | 42 (65.6)      | 37 (88.1)        | 5 (11.9)     | 0.453        |
| เคยสูบ/ยังสูบ                      | 20 (31.3)      | 16 (80.0)        | 4 (20.0)     |              |
| ไม่ระบุ                            | 2 (3.1)        |                  |              |              |
| <b>การดื่มแอลกอฮอล์</b>            |                |                  |              |              |
| ไม่ดื่ม                            | 37 (57.8)      | 32 (86.5)        | 5 (13.5)     | 1.000        |
| เคยดื่ม/ยังดื่ม                    | 16 (25.0)      | 14 (87.5)        | 2 (12.5)     |              |
| ไม่ระบุ                            | 11 (17.2)      |                  |              |              |
| <b>มีโรคประจำตัว</b>               |                |                  |              |              |
| ไม่มี                              | 22 (34.4)      | 21 (95.5)        | 1 (4.5)      | 0.147        |
| มี                                 | 42 (65.6)      | 34 (81.0)        | 8 (19.0)     |              |
| <b>ชนิดโรคประจำตัว</b>             |                |                  |              |              |
| โรคความดัน                         | 30 (46.9)      | 24 (80.0)        | 6 (20.0)     | 0.285        |
| โรคไขมัน                           | 17 (26.6)      | 14 (82.4)        | 3 (17.6)     | 0.689        |
| โรคเบาหวาน                         | 12 (18.8)      | 10 (83.3)        | 2 (16.7)     | 0.672        |
| โรคหัวใจ                           | 5 (7.8)        | 4 (80.0)         | 1 (20.0)     | 0.544        |
| โรคหลอดเลือดอุดตัน                 | 5 (7.8)        | 3 (60.0)         | 2 (40.0)     | 0.141        |
| โรคไต                              | 4 (6.3)        | 1 (25.0)         | 3 (75.0)     | <b>0.007</b> |
| โรคตับแข็ง                         | 3 (4.7)        | 2 (66.7)         | 1 (33.3)     | 0.370        |

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n = 64) (ต่อ)

| ลักษณะทั่วไป      | จำนวน (ร้อยละ) | การเกิดพิษต่อไต  |              | P     |
|-------------------|----------------|------------------|--------------|-------|
|                   |                | ไม่เกิด (n = 55) | เกิด (n = 9) |       |
| กลุ่มยาที่ใช้ร่วม |                |                  |              |       |
| ยาแก้ปวด          | 30 (46.9)      | 26 (86.7)        | 4 (13.3)     | 1.000 |
| ยาโรคความดัน      | 24 (37.5)      | 19 (79.2)        | 5 (20.8)     | 0.277 |
| ยาด้านจุลชีพ      | 13 (20.3)      | 9 (69.2)         | 4 (30.8)     | 0.074 |
| ยาโรคไขข้อ        | 12 (18.8)      | 11 (91.7)        | 1 (8.3)      | 1.000 |
| ยาโรคเบาหวาน      | 11 (17.2)      | 10 (90.9)        | 1 (9.1)      | 1.000 |
| ยาลดไขมันในเลือด  | 3 (4.7)        | 2 (66.7)         | 1 (33.3)     | 0.370 |
| ได้รับสารทึบรังสี |                |                  |              |       |
| ไม่ได้รับ         | 26 (40.6)      | 20 (76.9)        | 6 (23.1)     | 0.142 |
| ได้รับ            | 38 (59.4)      | 35 (92.1)        | 3 (7.9)      |       |

<sup>a</sup> สถิติที่ใช้ Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test ที่นัยสำคัญ  $P < 0.05$

หมายเหตุ ผู้ป่วยบางรายอาจมีโรคประจำตัวเดิมมากกว่า 1 โรค และอาจมียาที่ใช้ร่วมมากกว่า 1 กลุ่ม

จำนวนโรคประจำตัวเฉลี่ย  $1.5 \pm 1.5$  โรค (พิสัย 0-6 โรค) โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก คือ ความดันโลหิตสูง 30 คน (ร้อยละ 46.9) ไขมันในเลือดสูง 17 คน (ร้อยละ 26.6) และเบาหวาน 12 คน (ร้อยละ 18.8) (ตารางที่ 1)

สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้นพบว่าระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin; Hb) และเม็ดเลือดขาว (white blood cells; WBC) มีค่าเฉลี่ยอยู่ในช่วงปกติ ( $11.2 \pm 1.7$  g/dl และ  $7.8 \pm 2.6 \times 10^3$ /ul ตามลำดับ) มีระดับซีรัมครีเอตินินเฉลี่ย  $0.8 \pm 0.7$  mg/dl (พิสัย 0.3-5.9 mg/dl) มีอัตราการกรองของไตเฉลี่ย (estimated glomerular filtration rate; eGFR)  $95.3 \pm 22.9$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> โดยมีอัตราการกรองของไตเฉลี่ยน้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ร้อยละ 7.8 และระดับซีรัมอัลบูมิน (serum albumin) เฉลี่ย  $3.5 \pm 0.6$  g/dl (ค่าปกติ 3.5-5.0 g/dl) (ตารางที่ 2)

### ข้อมูลโรคมะเร็งและการรักษา

มะเร็งที่พบส่วนใหญ่เป็นมะเร็งระบบทางเดินอาหารจำนวน 61 คน (ร้อยละ 95.3) เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งท่อน้ำดีในตับ มะเร็งตับอ่อน เป็นต้น ส่วนใหญ่มะเร็งอยู่ในระยะแพร่กระจาย 44 คน (ร้อยละ 68.8) สำหรับสูตรยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาติน มี 2 สูตร ได้แก่ สูตร XELOX (130 mg/m<sup>2</sup> ทุก 3 สัปดาห์) จำนวน 39 คน (ร้อยละ 60.9) และสูตร FLOX หรือ FOLFOX (85 mg/m<sup>2</sup> ทุก 2 สัปดาห์) จำนวน 25 คน (ร้อยละ 39.1) ค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด 8 รอบ (พิสัย 1-16 รอบ) และขนาดยาสะสมเฉลี่ย  $1,189.1 \pm 458.4$  mg (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้น (n = 64)

| ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ         | การเกิดพิษต่อไต  |              | P <sup>a</sup>     |
|---------------------------------|------------------|--------------|--------------------|
|                                 | ไม่เกิด (n = 55) | เกิด (n = 9) |                    |
| Hb (g/dl)                       | 11.3 ± 1.8       | 10.9 ± 1.7   | 0.557 <sup>b</sup> |
| WBC (x10 <sup>3</sup> /ul)      | 7.6 ± 2.5        | 8.6 ± 3.5    | 0.299 <sup>b</sup> |
| Scr (mg/dl)                     | 0.7 ± 0.3        | 1.5 ± 1.7    | 0.218 <sup>b</sup> |
| eGFR (สูตร CKD-EPI)             |                  |              |                    |
| < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> | 3 (60.0)         | 2 (40.0)     | 0.141              |
| ≥ 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> | 52 (88.1)        | 7 (11.9)     |                    |
| Serum albumin                   | n = 31           | n = 5        |                    |
| < 3.5 g/dl                      | 14 (87.5)        | 2 (12.5)     | 1.000              |
| ≥ 3.5 g/dl                      | 17 (85.0)        | 3 (15.0)     |                    |
| ไม่ระบุ (28 คน)                 |                  |              |                    |

a : eGFR คำนวณจากสูตร CKD-EPI, b : ค่าปกติของซีรัมอัลบูมิน 3.5-5.0 g/dl, ns : no significant difference, p > 0.05; P < 0.05

ตารางที่ 3 ข้อมูลโรคมะเร็งและการรักษา (n = 64)

| โรคมะเร็ง<br>และการรักษา     | จำนวน (ร้อยละ)  | การเกิดพิษต่อไต  |                 | P <sup>a</sup>     |
|------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|--------------------|
|                              |                 | ไม่เกิด (n = 55) | เกิด (n = 9)    |                    |
| ชนิดโรคมะเร็ง                |                 |                  |                 |                    |
| ทางเดินอาหาร                 | 61 (95.3)       | 52 (85.2)        | 9 (14.8)        | 0.773              |
| สืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ   | 2 (3.1)         | 2 (100)          | 0               |                    |
| มะเร็งชนิดอื่น <sup>d</sup>  | 1 (1.6)         | 1 (100)          | 0               |                    |
| ระยะของโรค                   |                 |                  |                 |                    |
| ไม่แพร่กระจาย                | 20 (31.3)       | 16 (80.0)        | 4 (20.0)        | 0.443              |
| แพร่กระจาย                   | 44 (68.8)       | 39 (88.6)        | 5 (11.4)        |                    |
| สูตรยาเคมีบำบัด              |                 |                  |                 |                    |
| FLOX / FOLFOX                | 25 (39.1)       | 20 (80.0)        | 5 (20.0)        | 0.296              |
| XELOX                        | 39 (60.9)       | 35 (89.7)        | 4 (10.3)        |                    |
| จำนวนรอบที่ได้รับยา          | 8               | 8                | 9               | 0.015 <sup>b</sup> |
| Median (IQR)                 | (2.75)          | (4)              | (4)             |                    |
| ขนาดยาสะสม (mg), Mean ± S.D. | 1,189.1 ± 458.4 | 1,153.6 ± 469.6  | 1,406.1 ± 323.4 | 0.126 <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> สถิติที่ใช้ Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test ที่นัยสำคัญ P < 0.05

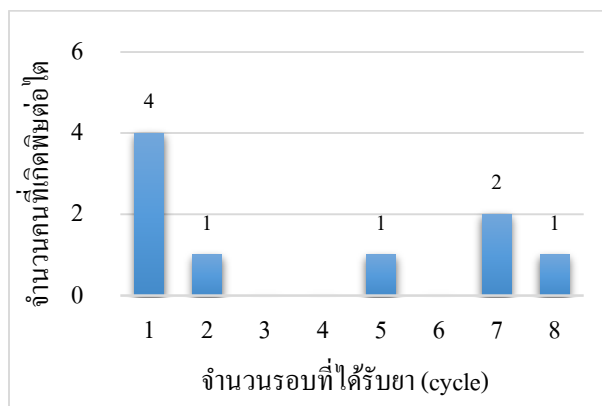
<sup>b</sup> Mann-Whitney U test ที่นัยสำคัญ p < 0.05, <sup>c</sup> Independent samples T-test ที่นัยสำคัญ P < 0.05

<sup>d</sup> มะเร็งระบบประสาทและต่อมไร้ท่อที่หลังช่องท้อง (retroperitoneal neuroendocrine tumor; NET)

### อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไต

การศึกษาครั้งนี้ มีผู้ป่วยเกิดพิษต่อไต 9 คน (ร้อยละ 14.1) มีระดับซีรัมครีเอตินินเพิ่มขึ้นเฉลี่ย ร้อยละ  $81.7 \pm 88.6$  ผู้ป่วยร้อยละ 66.7 (6 คน) เกิดพิษต่อไตเพียงครั้งเดียว และเกิดพิษต่อไตซ้ำ 2 ครั้ง ร้อยละ 33.3 (3 คน) ส่วนใหญ่เกิดพิษต่อไตครั้งแรกหลังได้รับยารอบที่ 1-5 ร้อยละ 66.7 (6 คน) และหลังได้รับยามากกว่า 5 รอบ ร้อยละ 33.3 (3 คน) มีค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่พบพิษต่อไต คือ รอบที่ 2 (ค่าพิสัยรอบที่ 1-8) (ตารางที่ 4) ทั้งนี้พบพิษต่อไตหลังจากได้รับยาครั้งแรกมากที่สุด 4 คน (ร้อยละ 44.4) ดังภาพที่ 1

สำหรับการจัดการหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรกพบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อการรักษาเดิมร้อยละ 66.7 (6 คน) ส่วนอีกร้อยละ 33.3 (3 คน) มีการปรับลดขนาดยา เลื่อนการให้ยา และหยุดยา วิธีการละ 1 คน เท่ากัน โดยกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตซ้ำ 2 ครั้ง พบว่า 2 ใน 3 ได้รับยาต่อการรักษาเดิม และมีเพียง 1 คนเท่านั้นที่มีการเลื่อนให้ยา (ตารางที่ 4)



ภาพที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตในแต่ละรอบ หลังการให้ยา (n = 9)

ตารางที่ 4 การเกิดพิษต่อไตและการจัดการ (n = 9)

| ข้อมูลการเกิดพิษต่อไต                                    | จำนวน (ร้อยละ)               |
|----------------------------------------------------------|------------------------------|
| การเกิดพิษต่อไต                                          | 9 (14.1)                     |
| ร้อยละ Scr ที่เพิ่มขึ้น                                  | $81.7 \pm 88.6$              |
| Mean $\pm$ S.D. (Min-Max)                                | (30-301)                     |
| จำนวนครั้งที่เกิดพิษต่อไต                                |                              |
| 1 ครั้ง                                                  | 6 (66.7)                     |
| 2 ครั้ง                                                  | 3 (33.3)                     |
| Cycle ที่เกิดพิษต่อไต                                    |                              |
| Cycle 1-5                                                | 6 (66.7)                     |
| Cycle > 5                                                | 3 (33.3)                     |
| ขนาดยาสะสมจนเกิดพิษต่อไต (mg), Mean $\pm$ S.D. (Min-Max) | $592.2 \pm 481.1$ (65-1,170) |
| การจัดการพิษต่อไต                                        |                              |
| ให้ยาต่อเนื่อง                                           | 6 (66.7)                     |
| ปรับลดขนาดยา                                             | 1 (11.1)                     |
| เลื่อนการให้ยา                                           | 1 (11.1)                     |
| หยุดยา                                                   | 1 (11.1)                     |

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดพิษต่อไต พบว่า คะแนนสมรรถภาพร่างกาย มีโรคประจำตัวเดิมเป็นโรคไต และจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด สัมพันธ์กับพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ส่วนปัจจัยอื่นยังไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต (ตารางที่ 1-3)

ด้านคุณลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดพิษต่อไต พบว่าเป็นเพศชาย 4 คน (ร้อยละ 16) เพศหญิง 5 คน (ร้อยละ 12.8) อายุ 18 ถึง 64 ปี (ร้อยละ 16.7) น้ำหนักตัวเฉลี่ยมากกว่า 60 กิโลกรัม (ร้อยละ 26.1) มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 0 (ร้อยละ 36.4) ส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 19

(8 คน) พบโรคประจำตัวเดิมเป็นโรคไต ร้อยละ 75 (3 คน) มีการใช้ยาอื่นร่วมขณะรักษาร้อยละ 15.4 (8 คน) และได้รับรังสีร่วมรักษา ร้อยละ 7.9 (3 คน)

ส่วนผลทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้นของกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตพบว่าไม่แตกต่างกัน โดยมีระดับซีรัมครีเอตินินเฉลี่ยเริ่มต้น  $1.5 \pm 1.7$  และ  $0.7 \pm 0.3$  mg/dl ตามลำดับ ( $P = 0.218$ ) และมีอัตราการกรองของไตเฉลี่ยเริ่มต้นน้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ร้อยละ 40 และ 11.9 ตามลำดับ ( $P = 0.141$ ) (ตารางที่ 2)

ข้อมูลด้านโรคมะเร็ง พบการเกิดพิษต่อไตในกลุ่มมะเร็งระบบทางเดินอาหารเท่านั้น โดยกลุ่มที่เป็นมะเร็งในระยะแพร่กระจายเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็ง (ร้อยละ 11.4 และ 20.0 ตามลำดับ,  $P = 0.443$ ) และขนาดยาสะสมของกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน  $1,406.1 \pm 323.4$  และ  $1,153.6 \pm 469.6$  mg ตามลำดับ ( $P = 0.126$ ) อีกทั้งการได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FLOX หรือ FOLFOX พบว่าเกิดพิษต่อไตไม่

แตกต่างกับสูตร XELOX ( $P = 0.296$ ) (ตารางที่ 3) แต่พบว่ากลุ่มที่เกิดพิษต่อไตมีค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9 และ 8 รอบ,  $P = 0.015$ )

เมื่อจำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัด พบว่าสูตร FLOX หรือ FOLFOX เกิดพิษต่อไต 5 คน (ร้อยละ 20) และสูตร XELOX 4 คน (ร้อยละ 10.3) โดยสูตร FLOX หรือ FOLFOX มีการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินิน ร้อยละ  $32.0 \pm 62.7$  มากกว่าสูตร XELOX ที่เพิ่มขึ้น ร้อยละ  $11.0 \pm 12.2$  อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.045$ ) และพบการเกิดพิษต่อไตซ้ำ 2 ครั้ง ในกลุ่มที่ใช้ FLOX หรือ FOLFOX จำนวน 3 คน (ร้อยละ 12) (ตารางที่ 5) การเกิดพิษต่อไตส่วนใหญ่เกิดหลังได้รับยาครบที่ 1-5 โดยพบในกลุ่ม FLOX หรือ FOLFOX ร้อยละ 33.3 (3 คน) ซึ่งทุกรายเกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาครบแรก ส่วนกลุ่ม XELOX พบร้อยละ 33.3 (3 คน) โดยมีผู้ป่วยร้อยละ 11.1 (1 คน) เกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาครบแรก (ภาพที่ 2)

ตารางที่ 5 ข้อมูลการเกิดพิษต่อไต จำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัด (n = 64)

| ปัจจัย                     | จำนวน<br>(ร้อยละ) | FLOX or FOLFOX<br>Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup><br>ทุก 2 สัปดาห์ | XELOX<br>Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup><br>ทุก 3 สัปดาห์ | P                  |
|----------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------|
|                            |                   |                                                                     |                                                             |                    |
| จำนวนผู้ป่วย               | 64                | 25 (39.1)                                                           | 39 (60.9)                                                   | -                  |
| การเกิดพิษต่อไต            | 9 (14.1)          | 5 (20.0)                                                            | 4 (10.3)                                                    | 0.296              |
| จำนวนครั้งที่เกิดพิษต่อไต  |                   |                                                                     |                                                             |                    |
| 1 ครั้ง                    | 6 (66.7)          | 2 (33.3)                                                            | 4 (66.7)                                                    | 0.167              |
| 2 ครั้ง                    | 3 (33.3)          | 3 (100)                                                             | 0                                                           |                    |
| ร้อยละของ SCr ที่เพิ่มขึ้น | $19.2 \pm 41.2$   | $32.0 \pm 62.7$                                                     | $11.0 \pm 12.2$                                             | 0.045 <sup>b</sup> |

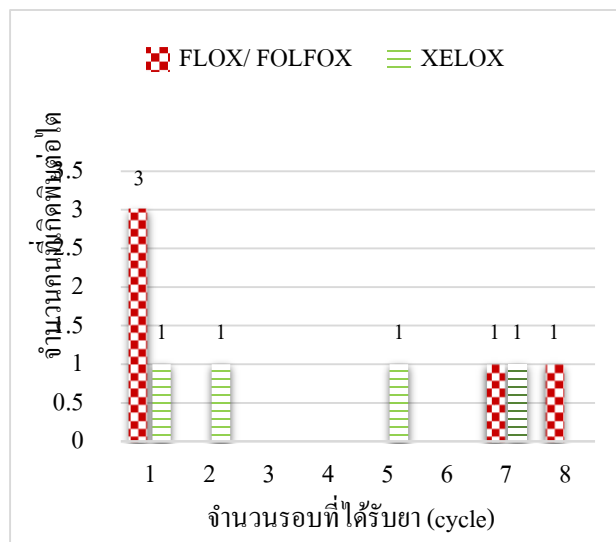


ตารางที่ 5 ข้อมูลการเกิดพิษต่อไต จำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัด (n = 64) (ต่อ)

| ปัจจัย                                      | จำนวน<br>(ร้อยละ) | FLOX or FOLFOX<br>Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup><br>ทุก 2 สัปดาห์ | XELOX<br>Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup><br>ทุก 3 สัปดาห์ | P                  |
|---------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------|
| จำนวนรอบที่ได้รับยา                         | 8.0               | 10.0                                                                | 7.0                                                         | 0.003 <sup>c</sup> |
| Median (IQR)                                | (4)               | (6)                                                                 | (3)                                                         |                    |
| ขนาดยาสะสมทั้งหมด (mg)                      | 1,189.1 ± 458.4   | 1,074.1 ± 499.6                                                     | 1,262.7 ± 420.0                                             | 0.109 <sup>b</sup> |
| SCr เริ่มต้น (mg/dl)                        | 0.8 ± 0.7         | 0.9 ± 1.1                                                           | 0.8 ± 0.3                                                   | 0.471 <sup>b</sup> |
| eGFR เริ่มต้น (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | 95.3 ± 22.9       | 91.6 ± 24.5                                                         | 97.7 ± 21.8                                                 | 0.305 <sup>b</sup> |
| ร้อยละของการติดตาม SCr                      | 56.3 ± 26.8       | 67.4 ± 27.2                                                         | 49.1 ± 24.2                                                 | 0.007 <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> สถิติที่ใช้ Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test ที่นัยสำคัญ p < 0.05

<sup>b</sup> Independent samples T-test ที่นัยสำคัญ p < 0.05, <sup>c</sup> Mann-Whitney U test ที่นัยสำคัญ p < 0.05



ภาพที่ 2 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตในแต่ละรอบ หลังการให้ยาจำแนกตามสูตรยา (n = 9)

นอกจากนี้ในการรักษา พบว่ากลุ่มที่ใช้สูตร FLOX หรือ FOLFOX มีค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด 10 รอบ (พิสัย 1-12 รอบ) มากกว่าสูตร XELOX ที่มีค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด 7 รอบ (พิสัย 2-8 รอบ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.003$ ) แต่สูตร FLOX หรือ FOLFO

ขนาดยาสะสมเฉลี่ย  $1,074.1 \pm 499.6$  mg ไม่ต่างกับสูตร XELOX ที่มีขนาดยาสะสมเฉลี่ย  $1,262.7 \pm 420$  mg ( $P = 0.109$ ) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับออกซาลิพลาตินทั้งสองสูตร มีการทำงานของไตเริ่มต้นไม่แตกต่างกัน โดยมีอัตราการกรองของไตเฉลี่ยเริ่มต้นในกลุ่ม FLOX หรือ FOLFOX และกลุ่ม XELOX มากกว่า  $90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $P = 0.305$ ) และมีระดับซีรัมครีเอตินินเฉลี่ย  $0.9 \pm 1.1$  และ  $0.8 \pm 0.3$  mg/dl ตามลำดับ ( $P = 0.471$ ) (ตารางที่ 5)

### วิจารณ์และสรุป

ผลการศึกษาครั้งนี้เป็นการรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยครั้งแรก ซึ่งการศึกษาในอดีตของต่างประเทศมีการรายงานอุบัติการณ์พิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินที่แตกต่างกัน ทั้งนี้เพราะแต่ละการศึกษาผู้ป่วยเป็นมะเร็งต่างชนิดกัน รวมถึง

เกณฑ์การประเมินพิษต่อไตที่ต่างกัน โดยการศึกษาครั้งนี้เนื่องจากการเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง จึงเลือกประเมินจากการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินิน จากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 25 ขึ้นไป โดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินเพียงร้อยละ 25 สัมพันธ์กับการเกิดไตวายเรื้อรังในระยะยาว<sup>13</sup>

การศึกษากครั้งนี้พบอุบัติการณ์พิษต่อไต ร้อยละ 14.1 ซึ่งมากกว่าการศึกษาระยะที่ 2 (The FACOS study) ของ Kosugi และคณะ<sup>10</sup> ที่พบพิษต่อไตตามเกณฑ์ CTCAE 4.0.2 ร้อยละ 0.8 ทั้งนี้อาจเพราะในการศึกษาของผู้วิจัยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจาย ร้อยละ 68.8 ในขณะที่การศึกษาของ Kosugi และคณะ ที่มีกลุ่มตัวอย่างทุกรายเป็นมะเร็งลำไส้ระยะที่ 3 และอุบัติการณ์พิษต่อไตครั้งนี้ น้อยกว่าการศึกษาของ Inadomi และคณะ<sup>14</sup> ที่กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะลุกลามที่มีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ๆ มากกว่า ร้อยละ 98 โดยเกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ CTCAE 4.0 ร้อยละ 30.9 ทั้งนี้กลุ่มตัวอย่างของทั้ง 3 การศึกษา เกือบทั้งหมดมีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 0-1 เหมือนกัน

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ครั้งนี้ พบว่าคะแนนสมรรถภาพร่างกายมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.031$ ) โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 0 เกิดพิษต่อไตมากที่สุดร้อยละ 36.4 รองลงมาคือ ผู้ป่วยที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 2 ร้อยละ 33.3 แต่ทั้งนี้ในการศึกษากครั้งนี้มีผู้ป่วยที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 2 เพียง

3 คน ดังนั้น จึงเป็นไปได้ว่าผู้ที่มีสมรรถภาพร่างกายที่ดีกว่าแต่เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจายมีโอกาสเกิดพิษต่อไตได้มากกว่า แต่ผลการศึกษายังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเป็นมะเร็งระยะแพร่กระจายกับการเกิดพิษต่อไต ( $P = 0.443$ ) ทั้งนี้ อาจเพราะมีผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 3 เกิดพิษต่อไตมากที่สุดจำนวน 4 คน (ร้อยละ 23.5)

นอกจากนี้ ผลการศึกษายังพบว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเริ่มต้นไม่ดี มีแนวโน้มที่จะเกิดพิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินมากกว่า โดยพบความสัมพันธ์ของการมีโรคประจำตัวเดิมเป็นโรคไตกับการเกิดพิษต่อไต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.007$ ) ซึ่งการศึกษาของ Inadomi และคณะ<sup>14</sup> พบว่ามีผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตไม่ดีตั้งแต่เริ่มต้น (creatinine clearance; CrCl < 50 ml/min) ร้อยละ 18 ซึ่งมากกว่าในการศึกษากครั้งนี้ที่พบผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตเฉลี่ยเริ่มต้นน้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ร้อยละ 7.8 รวมถึงกลุ่มตัวอย่างมีค่ากลางอายุมากกว่าการศึกษากครั้งนี้ (67 และ 58 ปี ตามลำดับ) จึงอาจทำให้พบพิษต่อไตสูงกว่าการศึกษากครั้งนี้

ส่วนปัจจัยด้านการรักษา พบว่าจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.015$ ) โดยพบว่าจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดของกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต (ค่ามัธยฐาน 9 และ 8 รอบ ตามลำดับ,  $P = 0.015$ ) ทั้งนี้ อาจเพราะหลังจากเกิดพิษต่อไตครั้งแรก พบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต 2 ใน 3 (6 คน) ที่ได้รับยาต่อเนื่องตามการ

รักษาเดิม โดยไม่มีการลดขนาดยา เลื่อนการให้ยา หรือหยุดออกซาลิพลาติน โดยที่ผู้ป่วยได้รับยาเดิม ต่อตามการรักษาเดิม แพทย์อาจได้ประเมินดูแลว่าการที่ผู้ป่วยได้รับยาต่อตามการรักษาเดิมอาจจะได้รับประโยชน์จากการรักษามากกว่า เนื่องจากพิษต่อไตที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ไม่ค่อยรุนแรง และมักจะเกิดขึ้นเพียงชั่วคราว<sup>9,10,14,15</sup>

อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาที่ประเมินการเกิดพิษต่อไตแบบเฉียบพลัน โดยติดตามผู้ป่วยจนสิ้นสุดการรักษาเท่านั้น ไม่ได้มีการติดตามผลของการเกิดพิษต่อไตที่เกิดขึ้นว่าเป็นแบบชั่วคราว (reversible) หรือถาวร (irreversible) แต่ทั้งนี้ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินจนต้องเข้ารับการบำบัดทดแทนไต แต่มีผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต 1 ราย ที่มีประวัติเดิมเป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการฟอกไตอยู่ประจำ

การศึกษาก่อนหน้ามีรายงานว่าผู้ป่วยที่ใช้สูตร FOLFOX เกิดพิษต่อไตมากกว่าสูตร XELOX แต่ยังไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ<sup>10,15</sup> เช่นเดียวกับผลการศึกษาครั้งนี้ ที่มีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากสูตร FLOX หรือ FOLFOX มากกว่าสูตร XELOX แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 20.0 และ 10.3 ตามลำดับ,  $P = 0.296$ ) ทั้งนี้พบว่าสูตร FLOX หรือ FOLFOX มีจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดมากกว่าสูตร XELOX อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่ามัธยฐาน 10 และ 7 รอบ ตามลำดับ,  $P = 0.003$ ) ซึ่งอาจเพราะในการรักษาปกติ สูตร FLOX หรือ FOLFOX จะมีการให้ยาทั้งหมด 12 รอบ มากกว่า

สูตร XELOX ที่มีการให้ยา 8 รอบ จึงอาจทำให้จำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดสูงกว่าได้

ดังนั้น จึงเป็นไปได้ว่าการเกิดพิษต่อไตของทั้ง 2 สูตรอาจไม่แตกต่างกัน และส่วนใหญ่เกิดพิษต่อไตในช่วงแรกของการรักษา (รอบที่ 1-5) และมีแนวโน้มว่าสูตร FLOX หรือ FOLFOX เกิดพิษต่อไตหลังจากได้รับยาหลายครั้งมากกว่าสูตร XELOX ทั้งนี้อาจเพราะมีขนาดยามาตรฐานต่ำกว่าแต่มีความถี่ในการให้ยาบ่อยกว่า จึงอาจทำให้เกิดการสะสมของพิษต่อไตในแต่ละรอบ จนเกิดพิษต่อไตในการให้ยารอบท้าย ๆ แต่ในการศึกษาก็พบผู้ป่วยที่ได้รับสูตร FLOX หรือ FOLFOX เกิดพิษต่อไตหลังจากได้รับยารอบแรกมากถึง 3 คน (ร้อยละ 60) ทั้งนี้เนื่องจากมีผู้ป่วย 2 คน ที่มีค่าการทำงานของไตเริ่มต้นผิดปกติ โดยเป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย และมี eGFR เริ่มต้น  $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

อุบัติการณ์ที่พบในการศึกษาก่อนหน้านี้ค่อนข้างแตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้า เนื่องจากเป็น การศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ซึ่งอุบัติการณ์ อาจจะน้อยกว่าความเป็นจริง เพราะไม่ได้ติดตามระดับซีรัมครีเอตินินในแต่ละรอบหลังได้รับยาในผู้ป่วยทุกราย หรืออาจจะมากกว่าความเป็นจริง เพราะไม่ได้ติดตามระดับซีรัมครีเอตินินหลังได้รับยาทุกรอบ จึงทำให้ได้รับยาต่อเนื่องจนเกิดการสะสมของพิษต่อไต อีกทั้งลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่ต่างกับการศึกษาก่อนหน้าในต่างประเทศ รวมถึงเกณฑ์ที่ใช้ประเมินพิษต่อไตแตกต่างกัน ทั้งนี้ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์และแนวทางในการประเมินพิษต่อไตที่ชัดเจน ดังนั้น ควรเริ่มติดตาม

ระดับซีรัมครีเอตินตั้งแต่หลังได้รับยาในรอบแรก ๆ และมีการประเมินเป็นระยะ ๆ เนื่องจากมักพบการเกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาครั้งที่ 1-5 เพื่อที่จะได้ปรับการรักษาให้เหมาะสมกับสภาวะร่างกายของผู้ป่วยในแต่ละรอบการรักษา

งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดเรื่องขนาดตัวอย่างที่ค่อนข้างน้อย เนื่องจากการศึกษารูปแบบย้อนหลัง ทำให้มีกลุ่มตัวอย่างบางส่วนไม่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าของการศึกษา อาทิเช่น ไม่มีระดับซีรัมครีเอตินเริ่มต้น หรือไม่มีการตรวจระดับซีรัมครีเอตินหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง ดังนั้น ข้อมูลที่ได้ในการศึกษาจึงอาจยังไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยที่ได้รับออกซาลิพลาตินทั้งหมดได้

จากการศึกษาครั้งนี้ แสดงให้เห็นว่าออกซาลิพลาตินมีความเป็นพิษต่อไต โดยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 14.1 และผลการศึกษายังพบว่า ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต 1 ใน 3 เกิดพิษต่อไตซ้ำ 2 ครั้ง โดยส่วนใหญ่พิษต่อไตเกิดช่วงหลังจากได้รับยาครั้งที่ 1-5 และมีโอกาสพบพิษต่อไตได้ตั้งแต่หลังได้รับยาครั้งแรก โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต มีทั้งปัจจัยด้านคุณลักษณะของผู้ป่วย ได้แก่ มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 0 การมีโรคประจำตัวเดิมเป็นโรคไต รวมถึงปัจจัยด้านการรักษา ได้แก่ จำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด ดังนั้น การประเมินค่าการทำงานของไตตั้งแต่ระยะเริ่มต้น และมีการติดตามเป็นระยะ ๆ รวมถึงมีการจัดการพิษต่อไตเฉพาะรายที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญ โดยมีส่วนช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไต

และป้องกันการเกิดพิษต่อไตซ้ำ รวมถึงลดโอกาสในการเกิดไตวายเรื้อรังตามมา

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์พิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินเบื้องต้นในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย เนื่องจากมีขนาดกลุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอที่จะทำการวิเคราะห์ปัจจัยทำนายการเกิดพิษต่อไตได้ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีข้อเสนอแนะให้มีการทำการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มตัวอย่างจำนวนมากขึ้น เพื่อให้มีกลุ่มตัวอย่างมากพอที่จะศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อพิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย และควรทำการศึกษารูปแบบไปข้างหน้า เพื่อที่จะได้ติดตามระดับซีรัมครีเอตินและประเมินการเกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาในทุกรอบการรักษา รวมถึงควรศึกษาผลลัพธ์ในระยะยาวของพิษต่อไตต่อประสิทธิผลในการรักษา และการเกิดไตวายเรื้อรังในอนาคต

### เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cancer key facts. Available at:<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Accessed May 22, 2021
2. คณะกรรมการจัดทำแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ. แผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ. 2561-2565. เข้าถึงได้จาก : [http://www.nci.go.th/th/File\\_download/D\\_index/เล่มแผนการป้องกันและควบคุม](http://www.nci.go.th/th/File_download/D_index/เล่มแผนการป้องกันและควบคุม)

- โรคมะเร็ง.pdf. สืบค้นเมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2564
3. จักรพันธ์ อยู่ดี, นิรชร คุชลธารา, พิชญ์จิรา สงวนบุญพวงษ์, วรณพร วัฒนวงษ์, สุภัตร์ สุปงกช, บรรณาธิการ. คู่มือมาตรฐานการทำงานเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดและการดูแลผู้ป่วยหลังได้รับยา. กรุงเทพฯ: นิทรรศการพิมพ์; 2560
  4. Labaye J, Sarret D, Duvic C, et al. Renal toxicity of oxaliplatin. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;20:1275-6
  5. inotti G, Martinelli B. A case of acute tubular necrosis due to oxaliplatin. *Annals of oncology* 2002;13:1951.
  6. Jain A, Dubashi B, Parameswaran S, Ganesh R. Oxaliplatin induced acute tubular necrosis. *Indian journal of cancer* 2015;52:363-4
  7. Yaghobi Joybari A, Sarbaz S, Azadeh P, et al. Oxaliplatin-induced renal tubular vacuolization. *Annals of Pharmacotherapy* 2014; 48:796-800.
  8. Yamada S, Yazawa M, Yamamoto M, et al. A case of biopsy-proven oxaliplatin-induced acute tubulointerstitial nephritis with thrombocytopenia and anemia. *CEN Case Rep* 2019;8:188-93.
  9. Luo HY, Xu RH, Wang F, et al. Phase II trial of XELOX as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer. *Chemotherapy* 2010;56:94-100.
  10. Kosugi C, Koda K, Ishibashi K, et al. Safety of mFOLFOX6 / XELOX as adjuvant chemotherapy after curative resection of stage III colon cancer: phase II clinical study (The FACOS study). *Int J Colorectal Dis* 2018;33:809-17.
  12. Cochran WG. *Sampling Techniques*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1963.
  13. Latcha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-Term Renal Outcomes after Cisplatin Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1173-9.
  14. Inadomi K, Kusaba H, Matsushita Y, et al. Efficacy and Safety Analysis of Oxaliplatin-based Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2017;37:2663-71.
  15. Chen S, Feng X, Li Y, Yuan X, Zhou Z, Chen Y. Efficacy and safety of XELOX and FOLFOX6 adjuvant chemotherapy following radical total gastrectomy. *Oncol Lett* 2012;3:781-6.

## โรคมะเร็งเมลาโนมา: อุบัติการณ์ในประชากรไทยและองค์ความรู้ระดับโมเลกุลเพื่อพัฒนา กลยุทธ์ในการรักษาแบบมุ่งเป้า

ณัฐสุภา วิริยะกุลสิทธิ

ธเนศ สอนดา

พัชรีย์ กลมเกลี้ยง

วรศักดิ์ แก้วก่อ่ง

**บทคัดย่อ** มะเร็งเมลาโนมาเป็นโรคมะเร็งชนิดที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์เมลาโนไซต์ได้ชั้นผิวหนัง เกิดได้จากหลายปัจจัย โดยเฉพาะปัจจัยจากความเสี่ยงจากการได้รับรังสีอัลตราไวโอเลตหรือรังสี UV จากแสงอาทิตย์แล้วส่งผลให้เกิดความผิดปกติในระดับดีเอ็นเอ และปัจจัยทางภูมิศาสตร์ที่ส่งเสริมให้ประเทศไทยเป็นประเทศที่ประชากรมีความเสี่ยงต่อการเกิดและพัฒนาของโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา จากการศึกษาข้อมูลพบว่าในประเทศไทยนั้นมีอุบัติการณ์เกิดโรคมะเร็งเมลาโนมาน้อย แต่มีอัตราการตาย คิดเป็นร้อยละ 48.08 จากอุบัติการณ์เกิดซึ่งนับว่าสูงมาก จากเหตุผลดังกล่าวการเฝ้าระวัง ป้องกัน และศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งเมลาโนมาในประเทศไทย เพื่อสะท้อนให้เห็น ความสำคัญและนำไปสู่นโยบายที่ท้าทายในการแก้ไขปัญหาสุขภาพในโรคมะเร็งชนิดนี้ซึ่งมักถูกมองข้ามจึงมีความสำคัญ บทความนี้ได้รวบรวมเนื้อหาของการเกิด ชนิด ปัจจัยเสี่ยงและกลไกระดับ โมเลกุลของโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา และมุ่งเน้นถึงการรวบรวมข้อมูลอุบัติการณ์เกิดของมะเร็ง เมลาโนมาในประเทศไทยในช่วงปี พ.ศ.2553-2562 ตามรายงานของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการ แพทย์ กระทรวงสาธารณสุข จากการศึกษาอุบัติการณ์ 10 ปีย้อนหลังพบว่ายังคงมีรายงานผู้ป่วยรายใหม่ อย่างต่อเนื่อง ในบทความนี้ได้มีการกล่าวถึงการรักษาแบบมุ่งเป้าที่เป็นการรักษาอย่างจำเพาะในระดับ โมเลกุล เช่น การใช้ยา Vemurafenib และ Dabrafenib เพื่อยับยั้งการทำงานของโปรตีน BRAF ชนิด กลายพันธุ์ การใช้ยา Veliparib หรือ ABT-888 หรือการใช้สาร SRPIN340 และ SPHINX31 เพื่อยับยั้ง การเกิดมะเร็งทั้งในระดับเซลล์เพาะเลี้ยงและระดับสัตว์ทดลอง ซึ่งล้วนเป็นแนวทางพัฒนากลยุทธ์การ รักษาที่น่าสนใจในปัจจุบัน (วารสาร โรคมะเร็ง 2564;41:134-150)

**คำสำคัญ:** การรักษาแบบมุ่งเป้า มะเร็งเมลาโนมา อุบัติการณ์

ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก

ผู้รับผิดชอบบทความ: วรศักดิ์ แก้วก่อ่ง (worasakk@nu.ac.th)

วันที่รับบทความ 30/7/2564, วันที่แก้ไข 30/9/2564, วันที่ตอบรับบทความ 8/11/2564

**Melanoma: Incidence among the Thai population and the use of a molecular understanding of this cancer to improve the strategy of targeted therapy**by **Natsupa Wiriyakulsit, Patcharee Klomkleang, Thanet Sornda,****Worasak Kaewkong***Department of Biochemistry, Faculty of Medical Science, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand***Abstract**

**Melanoma is cancer arising from the abnormal growth of melanocytes under the skin layer. There are multifactorial etiologies for melanoma development, especially the ultraviolet (UV) derived from daily sunlight, which accelerates DNA damage. Thailand's geography increases the risk of melanoma among the Thai population. Remarkably, there are a relatively small number of melanoma cases in Thailand, but the mortality rate is high at 48.08%. It is crucial to provide practical prevention guidelines and early diagnosis to fulfill the critical objective of ensuring that patients receive appropriate treatment. This article summarized the evidence on the pathogenesis, risk factors, and especially the molecular mechanism of melanoma development and progression. Ten years of data on the incidence of melanoma among the Thai population during 2010-2019 were collected from the cancer registry of the National Cancer Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand. Remarkably, 10-years incidence reveals a continuous registry of new melanoma patients. In addition, this article discussed the basis for targeted therapy of melanoma using molecular target identification. Several in vitro and in vivo studies were reviewed dealing with the use of several gene targeting substances for melanoma treatment, including mutated BRAF targeting by Vemurafenib and Dabrafenib, apoptotic inducing by Veliparib (ABT-888), or correcting the splicing factor dysregulation by SRPIN340 and SPHINX31, which may serve as alternative molecular strategies for melanoma treatment. (Thai Cancer J 2021;41:134-150)**

**Keywords: incidence, melanoma cancer, targeted therapy****บทนำ**

มะเร็งเมลาโนมา คือ โรคมะเร็งผิวหนังที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์เมลาโนไซต์ใต้ชั้นผิวหนัง ซึ่งทำหน้าที่เป็นเซลล์สร้างเม็ดสี ทำให้คนมีสีผิวที่แตกต่างกันไป แบ่งออกได้หลายชนิดตามบริเวณที่เกิด โดยมีอาการแสดงแรกเริ่มคือ ฝ้า ซึ่งอาจจะเป็นฝ้าที่มีอยู่แล้วเปลี่ยนแปลงลักษณะไป เช่น มีขนาดโตขึ้น แผ่ขยายมากขึ้น ก้อนฝ้ามีสีไม่สม่ำเสมอ รูปร่างไม่แน่นอน ขอบไม่เรียบ หรือมีจุดบนผิวหนังและขยายใหญ่อย่างรวดเร็ว หากได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีก็จะตอบสนองต่อการ

รักษาดี แต่หากตรวจพบช้า เซลล์มะเร็งเมลาโนมาจะสามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นได้และยากต่อการรักษา ด้วยเหตุนี้จึงทำให้โรคมะเร็งเมลาโนมาเป็นโรคมะเร็งที่มีรายงานตัวเลขอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำ แต่มีรายงานอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง ดังแสดงในปี 2019 โดยกลุ่มองค์กร Global Incidence and Mortality of Skin Cancer (GLOBOCAN)<sup>1</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลการศึกษายืนยันให้เห็นความสัมพันธ์กับดัชนีประชากร (Human Development Index หรือ HDI) ของผู้ป่วยเมลาโนมาในประเทศออสเตรเลียและนิวซีแลนด์

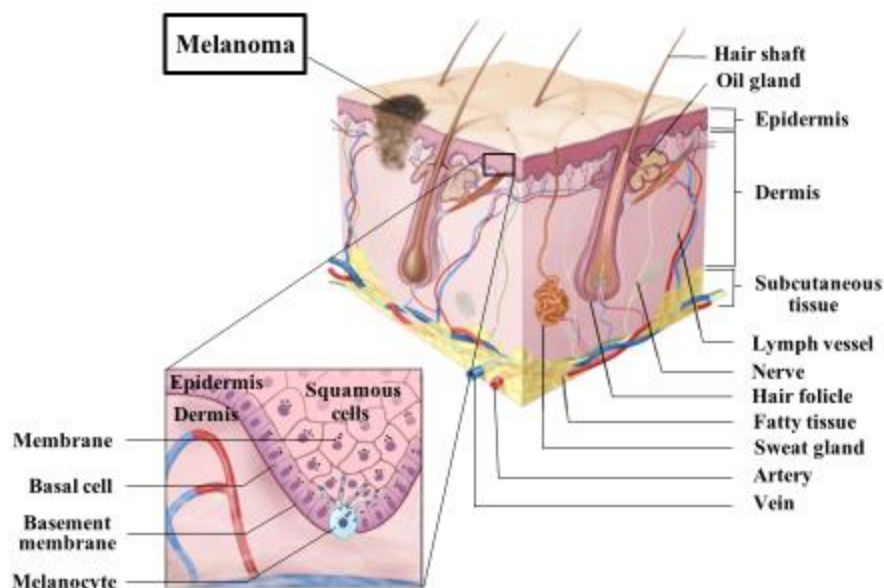
ซึ่งปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งเมลาโนมา เป็นปัจจัยที่สามารถพบได้ในชีวิตประจำวันและหลีกเลี่ยงได้ยาก เช่น การมีไฝจำนวนมาก การมีกระ การมีผิวสีอ่อนซึ่งไวต่อแสงแดด มีประวัติการเป็นตุ่มใสหรือผิวไหม้จากแสงแดด ซึ่งความเสี่ยงที่เกิดจากรังสียูวีนี้ส่งผลให้กลุ่มประเทศที่ตั้งอยู่ในบริเวณใกล้เส้นศูนย์สูตร มีความเสี่ยงมากกว่าประเทศอื่นเนื่องจากเหตุผลทางภูมิศาสตร์ และประเทศไทยซึ่งก็เป็นประเทศที่ตั้งอยู่เหนือเส้นศูนย์สูตรเขตร้อนก็เป็นหนึ่งในกลุ่มประเทศที่ได้รับผลกระทบจากปัจจัยนี้ด้วยเช่นกัน บทความนี้ออกเหนือจากการกล่าวถึงโรคมะเร็งเมลาโนมา ยังได้มุ่งเน้นถึงการรวบรวมข้อมูลเชิงปฏิบัติการเกิดของโรคมะเร็งเมลาโนมาในประเทศไทย ในช่วงปี พ.ศ.2553-2562 ของประชากรไทยแยกตามเพศ ช่วงอายุและชนิดของโรค โดยจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่ามะเร็งเมลาโนมามีจำนวนผู้ป่วยใหม่ในทุกปี และมะเร็งชนิดนี้ยังเป็นปัญหาสำคัญที่ถูกมองข้าม ในการเขียนครั้งนี้จึงมีการกล่าวถึงการมุ่งเป้าการรักษาโดยอาศัยพื้นฐานความรู้ทางชีวเคมีและชีววิทยา ซึ่งเป็นการใช้ยา รักษาโดยตรงต่อความผิดปกติในระดับเซลล์ เช่น การใช้ยา Vemurafenib และ Dabrafenib เพื่อยับยั้งการทำงานของโปรตีน BRAF ชนิดกลายพันธุ์ เพื่อลดการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็ง การใช้ยา Veliparib หรือ ABT-888 เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโต การเคลื่อนที่บุกรุกเนื้อเยื่อ และยังเพิ่มการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์มะเร็ง หรือการใช้สาร SRPIN340 และ SPHINX31 เพื่อยับยั้งการเกิดมะเร็งเมลาโนมาทั้งในระดับเซลล์เพาะเลี้ยงและ

ระดับสัตว์ทดลองโดยผ่านวิถีกลไกระดับยีนและโปรตีนที่จำเพาะ เป็นต้น

โรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาเป็นมะเร็งที่พัฒนามาจากความผิดปกติของเซลล์เมลาโนไซต์ ซึ่งเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่ผลิตเมลานิน หรือเม็ดสีซึ่งมีหน้าที่ปกป้องชั้นผิวหนัง และทำให้มนุษย์มีสีผิว รวมทั้งสีตาที่แตกต่างกันออกไป โรคมะเร็งชนิดนี้สามารถเกิดได้ทุกตำแหน่งในร่างกาย มีลักษณะเด่นคือไม่สมมาตร (Asymmetry), ขอบไม่เรียบ (Border irregularity), มีหลายสี (Color variegation), มีขนาดใหญ่มากกว่า 6 มิลลิเมตร (Diameter >6 mm.) และมีการพัฒนา (Evolving)<sup>2</sup> โดยลักษณะของรอยโรคมะเร็งเมลาโนมาบนชั้นผิวหนังสามารถแสดงเป็นภาพกราฟิกตัดแปลงได้<sup>3</sup> ดังภาพที่ 1 โดยโรคมะเร็งเมลาโนมาเป็นโรคมะเร็งผิวหนังที่มีความรุนแรงของโรคสูง แม้ว่าในปัจจุบันจะมีการรักษาที่ได้ผลดี เช่น การรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบกำหนดเป้าหมาย และภูมิคุ้มกันบำบัดที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (The United States Food and Drug Administration: U.S. FDA) แล้วก็ตาม<sup>4</sup>

จากข้อมูลอุบัติการณ์ทั่วโลก แสดงให้ทราบว่าในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาโรคมะเร็งเมลาโนมามีอุบัติการณ์เกิดโรคที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง แม้ว่าจะมีการวินิจฉัยโรคและการรักษาในรูปแบบที่ดีขึ้น แต่จำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งเมลาโนมาที่มีรายงานในปี 2018 โดย Global Cancer Observatory ยังสูงถึง 60,712 คน ทั่วโลก<sup>5</sup>





ภาพที่ 1 มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา (ดัดแปลงจาก McGrath และคณะ 2010)

### ประเภทของมะเร็งเมลาโนมา

โรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาสามารถแบ่งออกได้หลายประเภทตามลักษณะพยาธิวิทยาทางคลินิก (Clinicopathologic subtypes) ในที่นี้จะกล่าวถึงประเภท โดยเรียงตามความถี่ในการพบ 6 ประเภท<sup>2, 6-8</sup> ดังนี้

1. Superficial Spreading Melanoma (SSM) เป็นชนิดที่พบได้ทั่วร่างกาย มีหลายสัณฐานแบบกลุ่ม รอยแผลจะหนา แข็ง มีขนาดใหญ่และขอบไม่เรียบ

2. Nodular Melanoma (NM) พบบ่อยที่บริเวณลำตัวและแขนขา มักมีสีน้ำตาลเข้ม แดง หรือดำ และมีเลือดออก รอยโรคจะมีขอบเขตชัดเจน มีความรุนแรง

3. Lentigo Maligna Melanoma (LMM) มีระยะการเจริญเติบโตแบบกระ (Hutchinson's

Freckle) มีคุณสมบัติในการแพร่กระจายต่ำ จะแสดงลักษณะเป็นก้อนนูนเมื่อรอยโรคมีขนาดใหญ่ถึง 5-7 ซม.

4. Acral Lentiginous Melanoma (ALM) พบได้น้อยที่สุด รอยโรคมักมีขนาดใหญ่ มักพบที่บริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า หรือใต้เล็บมือเล็บเท้า รอยโรคชนิดนี้มักลึก มีลักษณะคล้าย LMM ผู้ป่วยมักเพิกเฉยในระยะพัฒนารอยโรค ในบริเวณเล็บจะเห็นรอยโรคเป็นแถบสี<sup>6</sup>

5. Desmoplastic Melanoma (DM) เป็นชนิดที่พบได้น้อย มีลักษณะเป็นรอยจุด หรือรอยคล้ายแผลเป็น มักเกิดบริเวณใบหน้า ศีรษะ คอ แขนขา ในบริเวณที่สัมผัสแสงแดด รอยโรคมักมีสีชมพู หรือสีแดง<sup>7</sup>

6. Mixed Epithelioid and Spindle Cell Melanoma เป็นมะเร็งเมลาโนมาชนิดที่พบได้น้อย

มาก และมีการพยากรณ์โรคต่ำ รอยโรคไม่สามารถสังเกตเห็นได้โดยง่ายด้วยตาเปล่า รวมทั้งไม่ได้แสดงให้เห็นจากระดับภูมิคุ้มกันที่เปลี่ยนแปลงจากการเกิดโรคมะเร็งเมลาโนมาทั่วไป ต้องตรวจทางเซลล์วิทยาถึงจะสามารถระบุโรคได้ อย่างไรก็ตาม โรคมะเร็งเมลาโนมาที่ไม่สามารถระบุประเภทได้ จะถูกระบุเป็น Malignant melanoma แบบ Not Otherwise Specified หรือ NOS ซึ่ง หมายถึง โรคมะเร็งเมลาโนมาที่ไม่มีลักษณะเฉพาะ

นอกจากนี้ยังมีมะเร็งเมลาโนมาชนิดอื่น ได้แก่ Mucosal melanoma ซึ่งพบได้น้อยโดยพบเพียงร้อยละ 0.8-3.7 โดยเป็นมะเร็งเมลาโนมาของเยื่อเมือก (Mucosal membrane) พบมากที่บริเวณศีรษะและลำคอ<sup>9</sup> และ Uveal melanoma ซึ่งเป็นมะเร็งเมลาโนมาในชั้นยูเวีย (Uveal tract) ของดวงตา จากรายงานสถิติของประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าในประชากร 1 ล้านคน พบเพียง 6 คนต่อปี โดยมีปัจจัยเสี่ยงสำคัญเป็นการได้รับรังสียูวี<sup>10</sup>

### ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งเมลาโนมาชนิด Cutaneous melanoma

ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มักเป็นปัจจัยจากรอยตำหนิบนร่างกาย (Melanocytic nevi) ร้อยละ 25 ของการเกิดโรคมักเกิดร่วมกับรอยปาน หรือไฝเดิมที่มีอยู่ก่อนแล้ว โดยผู้ป่วยที่มีตำหนิเดิมมากกว่า 100 รอยจะมีความเสี่ยงต่อโรคเพิ่มขึ้น 7 เท่า โดยเฉพาะเมื่อมีขนาดใหญ่ ลักษณะภายนอกบางลักษณะยังสามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคได้ เช่น การมีผิวขาว มีฝ้า กระ การมีดวงตาสีสว่าง ภาวะผิวไวต่อแสงแดด

โดยลักษณะดังกล่าวสามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งเมลาโนมาได้ถึงร้อยละ 50 รวมถึงปัจจัยทางพันธุกรรมคือการที่เคยมีคนในครอบครัวป่วยเป็นโรคมะเร็งเมลาโนมาก่อน<sup>2</sup> และการป่วยเป็นโรคทางพันธุกรรมบางโรค รวมไปถึงการได้รับรังสีรักษา การอยู่ในภาวะภูมิคุ้มกันในร่างกายต่ำจากการได้รับสารเคมีบางชนิด การที่เคยมีประวัติการถูกทำลายชั้นผิวหนังโดยตรงจากแสงแดด เช่น มีประวัติการเป็นตุ่มน้ำจากการถูกแดดเผา มีประวัติผิวไหม้จากแสงแดด เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ปัจจัยสำคัญที่สุดที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา คือการรับรังสีอัลตราไวโอเล็ตซึ่งพบมากในแสงแดดในปริมาณมากเป็นเวลานาน<sup>2,11</sup>

### อุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเมลาโนมาทั่วโลก

เนื่องด้วยโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา มักพบรายงานในกลุ่มคนผิวขาว ประเทศที่พบผู้ป่วยโรคนี้จึงมักเป็นประเทศที่มีประชากรผิวขาวและลักษณะทางภูมิศาสตร์ที่สัมผัสต่อแสงแดดสูงหรือต่อเนื่องเป็นเวลานาน โดยพบผู้ป่วยโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมามากที่สุดในประเทศออสเตรเลีย คือ ประมาณ 36.6 คนต่อประชากร 100,000 คน รองลงมา คือ ประเทศนิวซีแลนด์ เดนมาร์ก เนเธอร์แลนด์ และนอร์เวย์ ที่มีอัตราการเกิดโรคต่อประชากร 100,000 คน อยู่ที่ 31.6, 29.7, 27.0 และ 26.4 คน ตามลำดับ ในขณะที่ประเทศที่มีผู้ป่วยโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาน้อยที่สุด (น้อยกว่า 0.2 คนต่อประชากร 100,000 คน) ได้แก่ เวียดนาม เนปาล และบาห์เรน ในขณะที่ประเทศอิหร่านซึ่งมี

ภูมิศาสตร์เป็นพื้นที่ทะเลทราย มีอุบัติการณ์ของผู้ป่วยอยู่ที่ 0.22 คนต่อประชากร 100,000 คน<sup>12</sup>

### ภูมิศาสตร์ประเทศไทยกับความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมา

จากข้อมูลอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาทั่วโลก ประเทศที่มีอัตราการเกิดสูงที่สุดมักมีที่ตั้งในบริเวณใกล้เส้นศูนย์สูตรซึ่งเป็นบริเวณที่สัมผัสแสงจากดวงอาทิตย์สูงกว่าพื้นที่อื่น โดยมีปัจจัยร่วมในเรื่องของสีผิวคน ผิวขาวจะมีโอกาสเสี่ยงในการเกิดโรคนี้นี้ ทำให้ประเทศที่พบผู้ป่วยโรคมะเร็งเมลาโนมามากที่สุดเป็นประเทศที่มีประชากรผิวขาว เช่น ประเทศออสเตรเลีย และนิวซีแลนด์ แต่อย่างไรก็ตาม ในประเทศที่มีอัตราการเกิดโรคต่ำกลับมีข้อมูลรายงานอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับประเทศที่มีการเกิดโรคก่อนข้างสูง<sup>12</sup>

ประเทศไทยเป็นประเทศหนึ่งที่อยู่ในบริเวณใกล้เส้นศูนย์สูตร มีภูมิประเทศที่หลากหลาย ส่วนใหญ่มักเป็นที่ราบหรือที่ราบสูงโดยเฉพาะในภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ในขณะที่มีข้อมูลรายงานตัวเลขสำหรับประชากรไทยมีอัตราการเกิดโรคมะเร็งเมลาโนมาอยู่ที่ 0.52 คน และอัตราการตายอยู่ที่ 0.25 คนต่อประชากร 100,000 คน คิดเป็นร้อยละ 48.08 ซึ่งเมื่อนำข้อมูลมาเปรียบเทียบกับประเทศออสเตรเลียที่มีอัตราการเกิดโรค 36.6 คน แต่มีอัตราการตายอยู่ที่ 2.4 คนต่อประชากร 100,000 คน โดยคิดเป็นร้อยละ 6.56 จึงสามารถกล่าวได้ว่า ถึงแม้อัตราการเกิดโรคมะเร็ง

ผิวหนังเมลาโนมาของประเทศไทยจะน้อย แต่กลับมีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง

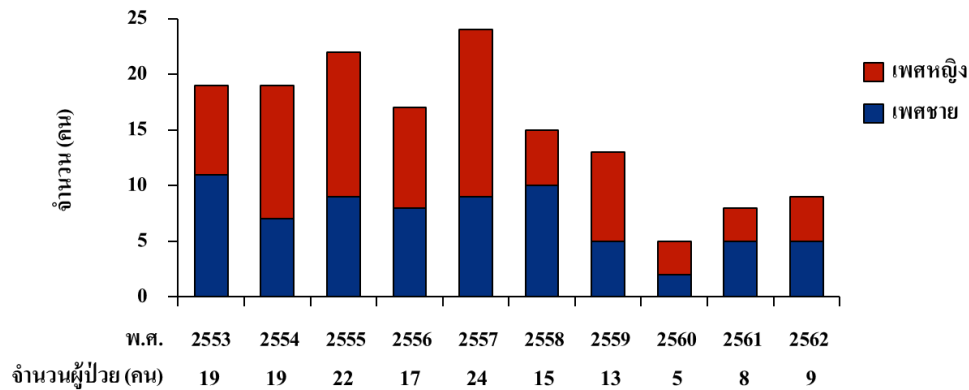
อีกทั้งยังมีรายงาน Age-standardized incidence rate (ASR) หรืออัตราอุบัติการณ์ปรับมาตรฐานอายุของโรคมะเร็งผิวหนัง (Skin cancers) ในภาพรวมในประเทศไทยในช่วงปี ค.ศ.2013-2015 คิดเป็นผู้ป่วยเพศหญิง 3.8 คน และผู้ป่วยเพศชาย 3.6 คน โดยเมื่อเทียบเป็นรายจังหวัด มีผู้ป่วยเพศหญิงสูงสุดที่จังหวัดลำพูน ลำปาง และลพบุรี คิดเป็น 5.9, 5.9 และ 5.0 คนต่อประชากร 100,000 คนตามลำดับ ในขณะที่มีผู้ป่วยเพศชายสูงสุดที่จังหวัดลำพูน เชียงใหม่ และลำปาง คิดเป็น 7.5, 5.0 และ 4.9 คนต่อประชากร 100,000 คนตามลำดับ เมื่อแยกเป็นชนิดของเมลาโนมา เทียบเป็นร้อยละ ในมะเร็งผิวหนังทุกชนิดมีผู้ป่วยเพศหญิงสูงสุดที่จังหวัดสุราษฎร์ธานี อุบลราชธานี และลพบุรี คิดเป็นร้อยละ 30, 23 และ 20 ตามลำดับ ในขณะที่มีผู้ป่วยเพศชายสูงสุดที่จังหวัดอุบลราชธานี อุดรธานี และลพบุรี คิดเป็นร้อยละ 33, 22 และ 19 ตามลำดับ<sup>13</sup> ซึ่งภูมิศาสตร์ของจังหวัดเหล่านี้เอง ที่สะท้อนให้เห็นถึงความเป็นไปได้กับความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาในประชากรไทย

### อุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งเมลาโนมาในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2553-2562

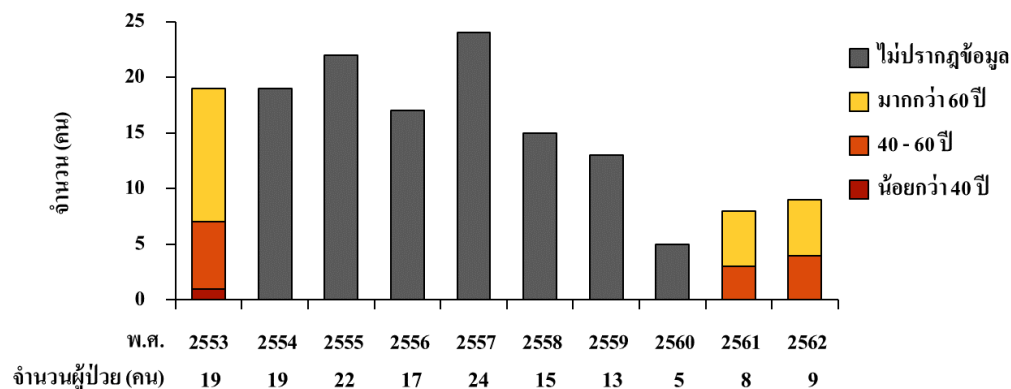
บทความนี้ได้ทำการรวบรวมข้อมูลอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเมลาโนมาในประเทศไทยช่วงปี พ.ศ. 2553-2562 (10 ปี) โดยทำการสืบค้น

และวิเคราะห์ข้อมูลเชิงตัวเลขจากทะเบียนมะเร็ง (Cancer registry) สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข<sup>14</sup> โดยได้ทำการวิเคราะห์และจัดการ เพื่อจำแนกข้อมูลออกเป็น 3 ชุดข้อมูล ได้แก่ อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็ง

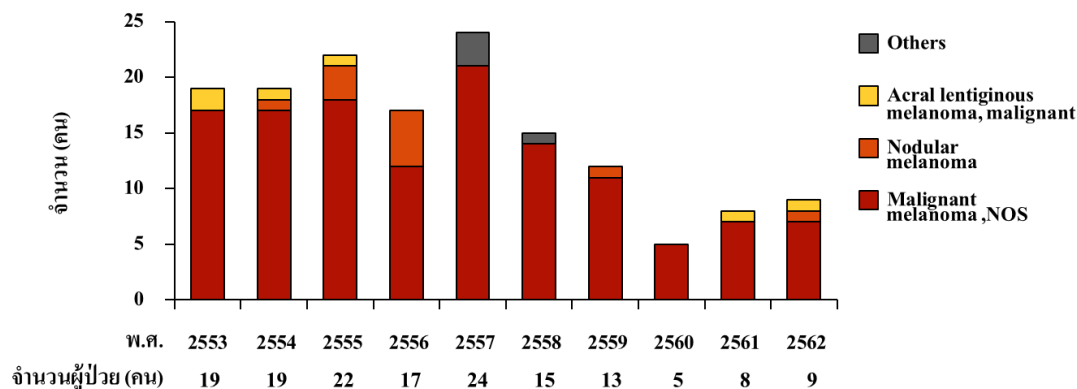
โนมาแยกตามเพศโดยแสดงในภาพที่ 2 อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเมลาโนมาแยกตามช่วงอายุโดยแสดงในภาพที่ 3 และอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเมลาโนมาแยกตามชนิดของโรค ภาพที่ 4



ภาพที่ 2 แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเมลาโนมาในปี พ.ศ. 2553-2562 โดยจำแนกตามเพศ



ภาพที่ 3 แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเมลาโนมาในปี พ.ศ. 2553-2562 โดยจำแนกตามช่วงอายุ



ภาพที่ 4 แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเมลาโนมาในปี พ.ศ. 2553-2562 โดยจำแนกตามชนิดของมะเร็งเมลาโนมา

จากข้อมูลอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเมลาโนมาในปี พ.ศ. 2553-2562 พบว่ามีแนวโน้มของผู้ป่วยที่ลดลงโดยจะเห็นได้อย่างชัดเจนในช่วงปี พ.ศ. 2557-2560 ที่พบว่ามีรายงานผู้ป่วยจำนวน 24 รายในปี พ.ศ. 2557 และลดลงเป็น 5 รายในปี พ.ศ. 2560 และเมื่อพิจารณาข้อมูลโดยการจำแนกเพศจากภาพที่ 2 จะสังเกตเห็นได้ว่ามีรายงานผู้ป่วยเพศหญิงในสัดส่วนที่ค่อนข้างสูงกว่าในเพศชาย ในช่วงปี พ.ศ. 2554-2560 (ยกเว้นปี พ.ศ. 2558) แต่เมื่อเริ่มมีจำนวนผู้ป่วยรายงานกลับสูงขึ้นอีกครั้งเป็นจำนวน 8 และ 9 รายในปี พ.ศ. 2561 และ 2562 ตามลำดับ จะสามารถสังเกตได้ว่ามีรายงานผู้ป่วยเพศชายในสัดส่วนที่ค่อนข้างสูงกว่าในเพศหญิง และจากภาพที่ 3 สามารถสะท้อนข้อมูลให้เห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีรายงานอยู่ในช่วงอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตาม ข้อมูลในปี พ.ศ. 2554-2560 ทางสถาบันมะเร็งได้รวมมะเร็งเมลาโนมาไว้ในมะเร็งผิวหนังชนิดอื่น ทำให้ไม่สามารถแยกข้อมูลตามช่วงอายุได้ และจากภาพที่ 4 เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามชนิดของมะเร็งพบว่า ในทุกปีที่มีรายงานผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 70 ถูกจำแนกอยู่ใน

กลุ่มที่เป็นชนิด Malignant melanoma, NOS ซึ่งหมายถึงกลุ่มชนิดของโรคมะเร็งเมลาโนมาที่ไม่มีระบุลักษณะเฉพาะ (Not Otherwise Specified feature)

#### กลไกสำคัญของการเกิดโรคมะเร็งเมลาโนมา

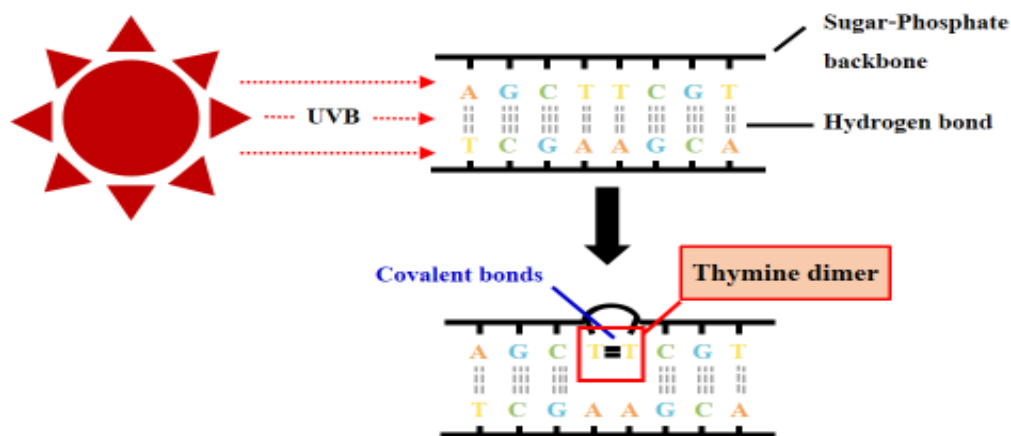
รังสีอัลตราไวโอเล็ตกับความเสียหายของดีเอ็นเอ และข้อมูลพันธุกรรม

ปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการเกิดโรคมะเร็งเมลาโนมา คือ รังสีอัลตราไวโอเล็ตหรือรังสียูวี (Ultraviolet: UV) จากแสงอาทิตย์ โดยรังสีดังกล่าวสามารถก่อให้เกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอ เกิดความไม่สมดุลของการเกิดอนุมูลอิสระในร่างกาย รวมถึงทำให้เกิดการอักเสบได้ผิวหนัง โดยรังสียูวีแบ่งออกเป็น 3 ชนิดตามช่วงความยาวคลื่น คือ ยูวีเอ (UVA) ยูวีบี (UVB) และ ยูวีซี (UVC) โดยชนิดที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการก่อโรคมะเร็งเมลาโนมาคือ รังสียูวีบี เนื่องจากรังสียูวีบีมีผลโดยตรงต่อความบกพร่องของกระบวนการซ่อมแซมความผิดปกติของนิวคลีโอไทด์หน่วยย่อยที่เป็นองค์ประกอบของสายดีเอ็นเอและก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของดีเอ็นเอ หรือ Nucleotide excision repair (NER)

pathway โดยจะก่อให้เกิดการเหนี่ยวนำให้เบสประเภทไพริมิดีน (pyrimidine) ชนิดไทมีน (Thymine) สองตัวที่ติดกันมาเข้าคู่กันด้วยพันธะโควาเลนต์ เกิดเป็น Thymine dimer<sup>15</sup> แทนที่จะไปเข้าคู่กับเบสพิวรีน (purine) ชนิดอะดีนีน (adenine) กับดีเอ็นเอสายตรงข้าม ดังแสดงในภาพที่ 5 โดยประเภทของ thymine dimer ที่พบบ่อย เช่น Cyclobutane pyrimidine dimers (CPDs) และ 6-4 photoproducts (6-4PPs) กระบวนการดังกล่าวยังสามารถนำไปสู่อาการผิวหนังไวต่อแสงมากผิดปกติ (Xeroderma pigmentosum) ซึ่งจะส่งเสริมความรุนแรงของผลกระทบจากรังสีวิทยุต่อผิวหนังมากขึ้น<sup>16</sup>

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่าความเสี่ยงของโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมามีความเกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของยีน Serine/

threonine-protein kinase B-Raf (BRAF) ที่มีการกลายพันธุ์โดยมีลำดับกรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 600 ในสายโปรตีนจากกรดอะมิโนชนิดวาเลีน (V) เป็นกรดกลูตามิก (E) ซึ่งมีการสำรวจพบในผู้ป่วยมะเร็งร้อยละ 60 รวมทั้งยังส่งผลต่อการกลายพันธุ์ของยีนที่มีหน้าที่ยับยั้งกิจกรรมต่าง ๆ ของมะเร็ง เช่น Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A (CDKN2A) ในวัฏจักรเซลล์และ Cellular tumor antigen p53 (TP53) ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นยีนยับยั้งมะเร็ง (Tumor Suppressor Gene) จากการกลายพันธุ์และนำไปสู่การทำงานที่ผิดปกติของโปรตีนเหล่านี้เป็นผลทำให้ส่งเสริมการก่อตัวของโรคมะเร็งและการเจริญของโรคที่มีความรุนแรงมากขึ้น ถึงแม้การกลายพันธุ์เหล่านี้ไม่ได้เป็นผลจากการได้รับรังสีวิทยุโดยตรง แต่สามารถพบได้มากในผิวหนังส่วนที่ได้รับแสงแดดเป็นประจำ<sup>16</sup>



ภาพที่ 5 การเกิด Thymine dimer (ดัดแปลงจาก Li X และคณะ 2019)

### ความผิดปกติระดับยีนในโรคมะเร็งเมลาโนมา

โรคมะเร็งเมลาโนมามีแนวโน้มที่จะพัฒนาการกลายพันธุ์ผ่านทางวิถีการส่งสัญญาณภายในเซลล์ที่ชื่อว่า Mitogen- Activated Protein Kinase pathway หรือ MAPK pathway ซึ่งควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ การเพิ่มจำนวน การแบ่งเซลล์และการตายของเซลล์ หากมีการส่งสัญญาณผ่านทางวิถีสัญญาณนี้มากเกินไป จะให้เซลล์มีการเจริญเติบโตหรือมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากกว่าปกติ ซึ่งเป็นสาเหตุของมะเร็ง โดย MAPK pathway จะถูกกระตุ้นโดยการจับตัวของ growth factor และ receptor tyrosine kinase (RTK) บนผิวเซลล์และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ Guanosine triphosphate หรือ GTPase activity ของ Rat sarcoma viral oncogene (RAS) จากนั้นจะมีการส่งสัญญาณไปยังโปรตีนใน pathway ต่าง ๆ เช่น Rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF), Mitogen-activated protein kinase (MEK) และ Extracellular-related kinase (ERK) แล้วทำให้โปรตีนเป้าหมายสามารถเคลื่อนที่เข้าสู่นิวเคลียส (Nuclear translocation) เพื่อกระตุ้นปัจจัยการถอดรหัสของยีนที่ส่งเสริมวัฏจักรของเซลล์ ยกตัวอย่างเช่น การกระตุ้นวิถีสัญญาณ Phosphoinositide 3-kinase/Protein kinase B (PI3K/AKT) pathway เพื่อควบคุมการเจริญเติบโตและการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งเมลาโนมา<sup>17</sup>

### การตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งเมลาโนมาในห้องปฏิบัติการ

ในวิธีดั้งเดิม หากพบไฟที่มีลักษณะผิดปกติหรือมีขนาดใหญ่ขึ้นตามลักษณะของโรคมะเร็งเม

ลาโนมา แพทย์จะตรวจคัดกรองและเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อ ซึ่งสามารถทำได้ 2 วิธี คือ วิธีที่ 1 การตัดชิ้นเนื้อบางส่วนไปตรวจ (incisional biopsy) ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดใหญ่ หรืออยู่ในตำแหน่งที่ไม่สามารถตัดออกหมดได้ เช่น ฝ่ามือ ฝ่าเท้า เป็นต้น และวิธีที่ 2 การตัดผิวหนังบริเวณที่ปรากฏความผิดปกติทั้งหมดไปตรวจ (excisional biopsy) ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดเล็ก (เช่น มีเส้นผ่านศูนย์กลางของรอยโรคน้อยกว่า 1.5 มิลลิเมตร) หรือมีรอยโรคในบริเวณที่มีพื้นที่ผิวหนังพอให้ตัดออกได้ทั้งหมด ชิ้นเนื้อที่ตัดออกมาจะถูกทำให้บางที่สุด เช่น การตัดด้วยเครื่อง Microtome ทางพยาธิวิทยา และย้อมด้วยสีย้อมขึ้นเนื้อเพื่อระบุตำแหน่งของนิวเคลียสและไซโทพลาสซึมของเซลล์เพื่อตรวจสอบความผิดปกติของเนื้อเยื่อภายใต้กล้องจุลทรรศน์โดยพยาธิแพทย์<sup>18</sup>

ในปัจจุบัน นอกเหนือจากการตรวจคัดกรองและเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อเพื่อตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา แพทย์อาจตรวจวินิจฉัยโรคด้วยการใช้กล้องสำหรับส่องดูรอยโรค (Dermoscopy) เพื่อตรวจดูโครงสร้างของรอยโรคที่มองไม่เห็นด้วยตาเปล่า ทำให้สามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ระยะแรกเริ่ม ในปัจจุบันมีการใช้ Total-body photographic images หรือการถ่ายภาพทั้งตัว เพื่อเฝ้าระวังในระยะสั้น เนื่องจากมะเร็งเมลาโนมาบางชนิดไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยตาเปล่า ทำให้วินิจฉัยโรคได้ยาก ภาพที่สามารถจัดเก็บเป็นประวัติได้จึงสามารถชี้ให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยของรอยโรคได้

## การรักษาและป้องกันโรคมะเร็งเมลาโนมา

### แนวทางการรักษา

วิธีหลักที่ใช้รักษาโรคมะเร็งเมลาโนมา คือ การผ่าตัด โดยจะต้องผ่าตัดเอาเนื้อส่วนที่เป็นมะเร็งออกทั้งหมด จากนั้นเอาเนื้อส่วนอื่นมาปิดแทนที่ และติดตามอาการเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปีเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ส่วนวิธีการรักษาด้วยการใช้รังสีบำบัดนั้น ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับการผ่าตัดได้ หรือใช้ร่วมกับการผ่าตัดต่อมน้ำเหลือง และการรักษาด้วยเคมีบำบัดถูกใช้โดยเฉพาะในกรณีที่โรคมะเร็งเป็นโรคนิรโรค หรือมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นแล้ว อย่างไรก็ตามแพทย์อาจจะวินิจฉัยให้ใช้วิธีภูมิคุ้มกันบำบัด โดยฉีดสารกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน และปล่อยให้ภูมิคุ้มกันทำลายเซลล์มะเร็ง<sup>11</sup> แต่วิธีเหล่านี้มีผลข้างเคียงมากพอสมควร จึงมีการคิดวิธีการรักษาแบบใหม่ คือ วิธีการรักษาโดยใช้ยารักษาอย่างเจาะจงโมเลกุลเป้าหมายในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน

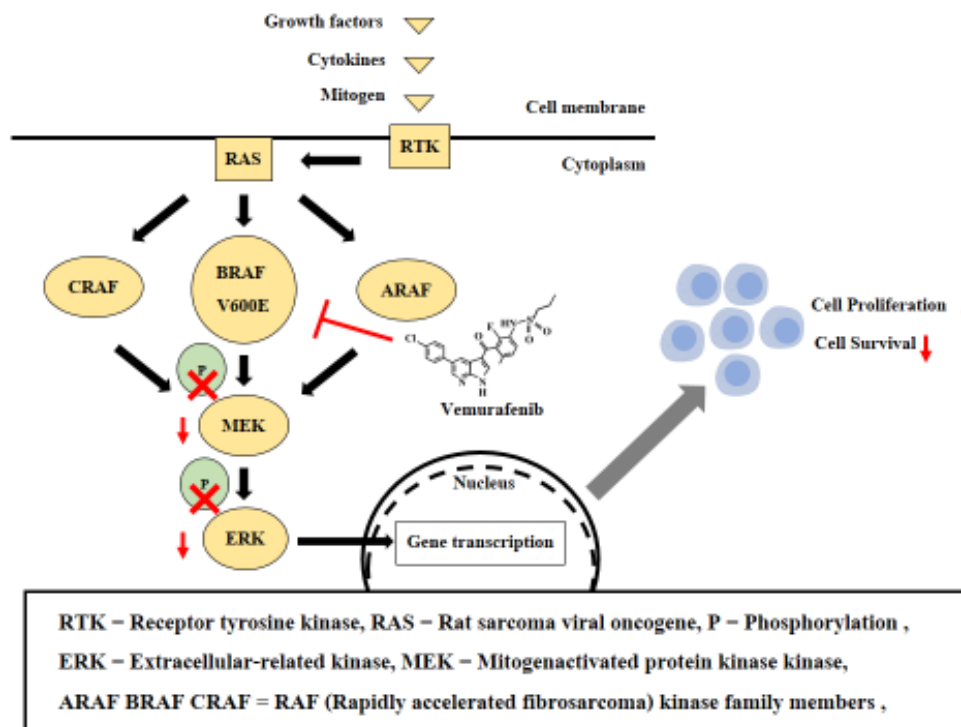
### การรักษาโดยการมุ่งเป้าโมเลกุลเป้าหมาย

การรักษาโดยการมุ่งเป้าโมเลกุลเป้าหมาย หรือ Targeted therapy คือ การใช้ยารักษาโดยตรงต่อความผิดปกติในระดับเซลล์และโมเลกุลภายในเซลล์ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นโปรตีนแล้วใช้สารยับยั้งที่มี

คุณสมบัติการเข้าจับจำเพาะกับโมเลกุลโปรตีนเป้าหมาย (Specific protein inhibitor) ที่มีการแสดงออกที่สูงในเซลล์มะเร็ง ในปัจจุบันมีการใช้ยา Vemurafenib และ Dabrafenib ใน การรักษาโรคมะเร็งเมลาโนมา โดยเป็นยาที่จำเพาะต่อการยับยั้งการทำงานของโปรตีน BRAF ที่เกิดการกลายพันธุ์ (Mutations)<sup>19</sup> ซึ่งพบมากในผู้ป่วยมะเร็งเมลาโนมา<sup>20</sup>

มีการรายงานผลการทดลองโดยการรักษาด้วยยา Vemurafenib ที่สามารถยับยั้งการทำงานของโปรตีนไคเนสหรือเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ปรับแต่งโปรตีนอื่นโดยการเติมหมู่ฟอสเฟต ได้มากกว่า 200 ไคเนส รวมถึงสามารถยับยั้งโปรตีน BRAF ที่เกิดการกลายพันธุ์ (ชนิดที่โดดเด่น คือ BRAF V600E) รวมถึงโปรตีน C-Raf-1 Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase (CRAF1) และโปรตีนที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่มของ RAF-Kinases เมื่อใช้ยา Vemurafenib จะนำไปสู่การยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) และลดสัญญาณผ่าน MEK และ ERK ด้วยการลดระดับการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องในกระบวนการต่าง ๆ ที่ส่งผลให้เกิดมะเร็ง เช่น ลดการเพิ่มจำนวนและการรอดชีวิตของเซลล์มะเร็งเมลาโนมา<sup>21</sup> ดังภาพที่ 6





ภาพที่ 6 กลไกของยา Vemurafenib ต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง(ดัดแปลงจาก Sharma A และคณะ 2012)

จากการศึกษาก่อนหน้าเกี่ยวกับการพัฒนา ยาที่จำเพาะต่อโมเลกุลเป้าหมายในการรักษามะเร็ง เมลาโนมาที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน BRAF ในปี 2018 มีชุดการทดลองในกลุ่มผู้ป่วยชื่อว่า BREAK – MB Trial<sup>20</sup> ซึ่งเป็นการให้ยา Dabrafenib ร่วมกับยา Trametinib เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (Placebo) ให้ผลว่าการใช้ร่วมกัน 2 ชนิดสามารถ หยุดการพัฒนาความรุนแรงของโรคมะเร็งได้ การ ทดสอบการใช้ยาในผู้ป่วยยังมีการศึกษาอย่าง ต่อเนื่องอีกหลายชุดการทดสอบในชนิดของยาที่ หลากหลาย ยกตัวอย่างเช่นในปี 2019 มีชุดการ ทดลองในกลุ่มผู้ป่วยชื่อว่า CoBRIM Trial<sup>22</sup> ได้มี การให้ยา Vemurafenib ร่วมกับ Cobimetinib ซึ่ง เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของโปรตีน Mitogen- activated extracellular kinase (MEK) พบว่า สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้มากกว่า

20 เดือน ซึ่งสูงกว่าการใช้ยา Vemurafenib เพียง ชนิดเดียว ในขณะที่เมื่อปี 2020 ได้มีชุดการทดลอง ในกลุ่มผู้ป่วยชื่อว่า COLUMBUS Trial<sup>23</sup> โดยมีการ ให้ยา 3 รูปแบบ ได้แก่ รูปแบบที่ 1 เป็นการใช้ยา Encorafenib ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของ โปรตีน BRAF ที่เกิดการกลายพันธุ์ ร่วมกันกับ Binimetinib ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของ โปรตีน MEK1 และ MEK2 รูปแบบที่ 2 เป็นการใช้ ยา Vemurafenib เพียงชนิดเดียว และรูปแบบที่ 3 เป็นการใช้ยา Encorafenib เพียงชนิดเดียว พบว่า การใช้ยา Encorafenib ร่วมกับ Binimetinib นั้น สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้มากกว่า 30 เดือน ซึ่งสูงกว่าการใช้ยา Vemurafenib หรือ Encorafenib เพียงชนิดเดียว<sup>5,20,22-23</sup> ดังแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การศึกษาที่จำเพาะต่อโมเลกุลเป้าหมายในการรักษามะเร็งเมลาโนมา

| Trial                    | ยา          | โปรตีนเป้าหมาย            | ผลการศึกษา                                                                                                                       |
|--------------------------|-------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BREAK – MB <sup>20</sup> | Dabrafenib  | BRAF ที่เกิดการกลายพันธุ์ | พบการเสริมฤทธิ์กันของยา Dabrafenib เมื่อใช้รักษาร่วมกับยา Trametinib และสามารถหยุดการพัฒนาความรุนแรงของโรคมะเร็งในผู้ป่วยได้     |
| CoBRIM <sup>22</sup>     | Vemurafenib | BRAF ที่เกิดการกลายพันธุ์ | พบการเสริมฤทธิ์กันของยา Vemurafenib เมื่อใช้รักษาร่วมกับยา Cobimetinib ที่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ถึงประมาณ 22.3 เดือน |
|                          | Cobimetinib | MEK                       |                                                                                                                                  |
| COLUMBUS <sup>23</sup>   | Encorafenib | BRAF ที่เกิดการกลายพันธุ์ | พบการเสริมฤทธิ์กันของยา Encorafenib เมื่อใช้รักษาร่วมกับยา Binimetinib ที่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ถึงประมาณ 33.6 เดือน |
|                          | Binimetinib | MEK1, MEK2                |                                                                                                                                  |

นอกจากนี้ยังมีรายงานมีการศึกษาผลการรักษามะเร็งผิวหนังเมลาโนมาในระดับเซลล์โดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยงหลายชนิดที่เป็นตัวแทนของเซลล์มะเร็งเมลาโนมา เมื่อทำการทดสอบโดยใช้ยา Veliparib หรือ ABT-888 ซึ่งเป็นการศึกษาเพื่อแก้ปัญหาการดื้อต่อยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการกลายพันธุ์ของยีน BRAF โดยยา ABT-888 จะสามารถยับยั้งการทำงานของโปรตีน Poly (Adenosine diphosphate-ribose) polymerase 1 หรือ PARP1 ซึ่งปกติจะมีบทบาทสำคัญในกระบวนการซ่อมแซมความเสียหายของดีเอ็นเอ (PARP-mediated repair of DNA damage) จากการศึกษาพบว่ายา ABT-888 สามารถยับยั้งการเจริญเติบโต การเคลื่อนที่บุกรุกเนื้อเยื่อ และยังเพิ่มการตายแบบอะพอพโทซิส (Apoptosis) ในเซลล์มะเร็งเมลาโนมาได้ โดยเฉพาะการทดสอบในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งเมลาโนมาที่มีคุณสมบัติคือต่อยา Dabrafenib<sup>24</sup>

และยังมีการศึกษาเกี่ยวกับสารยับยั้งการทำงานของโปรตีนไคเนส ชนิด Serine-arginine protein kinases (SRPKs) ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญที่ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการตัดแต่งของยีนหลังถอดรหัส (Gene splicing) โดยใช้สารยับยั้ง SRPIN340 เพื่อทำการทดสอบทั้งในระดับเซลล์ที่ใช้ทั้งเซลล์มะเร็งผิวหนัง เซลล์มะเร็งมะเร็งเมลาโนมาที่ดวงตา (Uveal melanoma) และในสัตว์ทดลอง โดยสารนี้จะยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้กับโปรตีนเป้าหมายของโปรตีน SRPKs คือโปรตีน Serine-arginine rich splicing factors (SRSFs) และส่งผลต่อการตัดแต่งของยีน Vascular endothelial growth factor (VEGF) ซึ่งมีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการสร้างหลอดเลือดใหม่ และเป็นหนึ่งในกระบวนการแพร่กระจายของมะเร็งให้ลดลงเช่นกัน ผลการศึกษานี้ทำให้สรุปได้ว่าสาร SRPIN340 สามารถ

ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเมลาโนมาได้ทั้งในระดับเซลล์และในระดับสัตว์ทดลองก็พบมาก่อนเนื่องจากการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งเมลาโนมาก็มีขนาดที่เล็กลงเมื่อใช้สารยับยั้งชนิดนี้<sup>25</sup>

ล่าสุด มีการทดสอบโดยการให้สารยับยั้งการทำงานของโปรตีน SRPKs อีกชนิด คือ สาร SPHINX31 ซึ่งพัฒนามาจากสาร SRPIN340 เพื่อให้

มีความจำเพาะต่อโปรตีน SRPK1 มากขึ้น โดยการทดสอบสารนี้ในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งเมลาโนมาชนิด A375 ก็พบว่า สาร SPHINX31 มีคุณสมบัติยับยั้งการเจริญเติบโต การสร้างมะเร็งในสภาวะจำลองแบบซิดเกาะและการเคลื่อนที่ของเซลล์ และยังสามารถทำให้มีการตายของเซลล์มะเร็งเมลาโนมาเพิ่มขึ้นได้<sup>26</sup> ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การศึกษาผลของสารยับยั้งที่จำเพาะต่อโมเลกุลเป้าหมายในเซลล์มะเร็งเมลาโนมา

| สารยับยั้ง                        | โปรตีนเป้าหมาย | ชนิดของเซลล์เพาะเลี้ยงเมลาโนมา                                         | ผลการศึกษา                                                                                                 |
|-----------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Veliparib (ABT-888) <sup>24</sup> | PARP1          | A375, SK-MEL-2, SK-MEL-5, 397-MEL, LOX-IMVI, M14, M-368, LCP, COPA-159 | สามารถยับยั้งการเจริญเติบโต การเคลื่อนที่ บุกรุกเนื้อเยื่อ และส่งเสริมการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์มะเร็งได้ |
| SRPIN340 <sup>25</sup>            | SRPK1, SRPK2   | A375, Mel270, Omm2.5, 92.1                                             | สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ และลดขนาดก้อนเนื้อมะเร็งที่ปลูกถ่ายในสัตว์ทดลอง               |
| SPHINX31 <sup>26</sup>            | SRPK1          | A375, 92.1                                                             | สามารถยับยั้งการเจริญเติบโต และคุณสมบัติการเคลื่อนที่ รวมถึงส่งเสริมให้เซลล์มะเร็งตาย                      |

### การป้องกันการเกิดโรคมะเร็งเมลาโนมา

เนื่องจากปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งเมลาโนมา คือ การได้รับรังสีจากแสงแดด การป้องกันที่ให้ผลดีที่สุด คือ การหลีกเลี่ยงการสัมผัสแสงแดดโดยตรง เช่น การสวมเสื้อผ้ามิดชิด สวมหมวก แว่นตากันแดดเมื่อต้องสัมผัสแสงแดด รวมทั้งทาครีมหรือโลชั่นกันแดด โดยเฉพาะถ้าจำเป็นต้องเผชิญกับแสงแดดจ้าในเวลากลางวันอย่างต่อเนื่องและเป็นเวลานาน อีกทั้งควรสังเกต

การเปลี่ยนแปลงและความผิดปกติของผิวหนังโดยละเอียดเป็นประจำ หากพบว่าผิดปกติควรเข้าพบแพทย์เพื่อรับการตรวจคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังและสามารถเข้ารับการรักษาได้อย่างทันท่วงที<sup>11,16</sup>

### สรุป

มะเร็งเมลาโนมาเป็นโรคมะเร็งที่หลาย ๆ คนมองข้ามเนื่องจากปัจจัยเสี่ยงของโรคเป็นปัจจัยที่เกิดขึ้นและสัมผัสได้โดยตรงจากการใช้ชีวิตประจำวัน นั่นก็คือ รังสีจากแสงแดด

ถึงแม้ว่าโรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาจะสามารถตอบสนองต่อการรักษาได้ดีในช่วงแรก แต่หากตรวจพบช้า มะเร็งเมลาโนมาจะกระจายไปทั่วร่างกายและยากต่อการรักษา ทำให้โรคมะเร็งผิวหนังเมลาโนมาเป็นโรคที่มีตัวเลขรายงานอุบัติการณ์เกิดน้อยในประเทศไทย แต่ก็เป็นที่มีความรุนแรงมากอย่างเห็นได้ชัดจากการที่มีอัตราการตายถึงร้อยละ 48.08 เนื่องด้วยปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งเมลาโนมา คือการได้รับรังสียูวี ที่ส่งผลต่อความเสียหายในระดับดีเอ็นเอ ปัจจุบันก็ได้มีการศึกษาวิจัยที่ส่งเสริมให้วิธีการรักษามีประสิทธิภาพสูงขึ้น โดยเป็นกลยุทธ์การมุ่งเป้าโมเลกุลเป้าหมายอย่างจำเพาะ เช่น การใช้ยาหรือสารยับยั้งต่าง ๆ ได้แก่ Vemurafenib, Dabrafenib, Veliparib (ABT-888), SRPIN340 และ SPHINX31 เพื่อยับยั้งการเกิดและการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคมะเร็งเมลาโนมา

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณรายวิชาการเขียนเชิงวิชาการทางเทคโนโลยีชีวภาพทางการแพทย์ หลักสูตรวิทยาศาสตร์บัณฑิต สาขาวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ดำเนินการจัดการเรียนการสอนให้ผู้เรียนได้ฝึกฝนทักษะการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูลทางวิชาการ การอ่านเพื่อประมวลและสังเคราะห์ความรู้ รวมถึงการเรียบเรียงเนื้อหาจนสามารถพัฒนาเป็นบทความวิชาการได้สำเร็จ

### เอกสารอ้างอิง

1. Khazaei Z, Ghorat F, Jarrahi M, Adineh A, Sohrabivafa M, Goodarzi E. Global incidence and mortality of skin cancer by histological subtype and its relationship with the human development index (HDI); an ecology study in 2018. *World Cancer Res J* 2019;6(2):e13.
2. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. In *Vivo* 2014;28(6):1005-11.
3. McGrath JA, Uitto J. Anatomy and organization of human skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. West-Sussex, United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd 2010(1). P. 3.1.
4. Sanchez J, Subramanian C, Chanda M, Shangguan G, Zhang N, Wang T, et al. Novel C-terminal Hsp90 inhibitor KU758 synergizes efficacy in combination with BRAF or MEK inhibitors and targets drug-resistant pathways in BRAF-mutant melanomas. *Melanoma Res* 2021;31(3):197-207.
5. Tanda ET, Vanni I, Boutros A, Andreotti V, Bruno W, Ghiorzo P, et al. Current State of Target Treatment in BRAF Mutated Melanoma. *Front Mol Biosci* 2020;7:154.
6. De Braud F, Khayat D, Kroon BB, Valdagni R, Bruzzi P, Cascinelli N. Malignant melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47(1):35 -63.
7. DeWane E, Kelsey A, Oliviero M, Rabinovitz H, Grant-Kels M. Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(3):823-33.
8. Piao Y, Guo M, Gong Y. Diagnostic challenges of metastatic spindle cell melanoma on fine-needle aspiration specimens. *Cancer* 2008;114 (2):94-101.

9. Yde SS, Sjoegren P, Heje M, Stolle LB. Mucosal Melanoma: a Literature Review. *Curr Oncol Rep* 2018;20(3):28.
10. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye* 2017;31(2):241-57.
11. รังสิมา วณิชภักดีเดชา. มะเร็งผิวหนังชนิด Malignant Melanoma. เข้าถึงได้จาก: <https://www.si.mahidol.ac.th/th/healthdetail.asp?aid=1012>. สืบค้นเมื่อวันที่ 31 กรกฎาคม 2564.
12. World health organization. Cancer today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>. Accessed July 30, 2021.
13. Imsamran W, Pattatang A, Supattagorn P, Chiawiriyabunya I, Namthaisong K, Wongsena M, et al. Chapter II Cancer Incidence in Thailand. In: Ministry of Public Health and Ministry of Education, editor. *Cancer in Thailand Vol.IX, 2013-2015*. Bangkok. 2015. p. 40-2.
14. ข้อมูลทะเบียนมะเร็ง (Cancer registry) พ.ศ. 2553-2562 สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. เข้าถึงได้จาก: [https://www.nci.go.th/th/cancer\\_record/cancer\\_record1.html](https://www.nci.go.th/th/cancer_record/cancer_record1.html). สืบค้นเมื่อวันที่ 31 กรกฎาคม 2564.
15. Li X, Cai M, Wang L, Niu F, Yang D, Zhang G. Evaluation survey of microbial disinfection methods in UV-LED water treatment systems. *Sci Total Environ* 2019;20:1415-27.
16. Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV- induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2018;34(1):13-24.
17. Yang K, Oak A, Slominski R, BroŻyna A, Slominski A. Current molecular markers of melanoma and treatment targets. *Int J Mol Sci* 2020;21(10):3535.
18. Sitawarin S, Voravud N, Vipakool J. Cutaneous malignant melanoma. *Chula Med J* 1998;42(12):1099-130.
19. Rissmann R, Hessel MH, Cohen AF. Vemurafenib /dabrafenib and trametinib. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):765-767.
20. Kuske M, Westphal D, Wehner R, Schmitz M, Beissert S, Praetorius C, et al. Immunomodulatory effects of BRAF and MEK inhibitors: Implications for melanoma therapy. *Pharmacol Res* 2018;136:151-9.
21. Sharma A, Shah s, Illum H, Dowell J. Vemurafenib: targeted inhibition of mutated BRAF for treatment of advanced melanoma and its potential in other malignancies. *Drugs* 2012;72(17):2207-22.
22. Society for Melanoma Research Congress (2019). Available at: <https://www.societymelanomaresearch.org/congress>. Accessed January 26, 2020.
23. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer* 2020;126:33-44.
24. Fratangelo F, Camerlingo R, Carriero MV, Pirozzi G, Palmieri G, Gentilcore G, et al. Effect of ABT- 888 on the apoptosis, motility and invasiveness of BRAFi-resistant melanoma cells. *Int J Oncol* 2018;53(3):1149-59.
25. Gammons MV, Lucas R, Dean R, Coupland SE, Oltean S, Bates DO. Targeting SRPK1 to control VEGF-mediated tumour angiogenesis in

metastatic melanoma. British J Cancer

2014;111(3):477-85.

26. Siriawath J, Wiriyakulsit N, Klomkleang P, Inpad C, Roytrakul R, Kaewkong W. SPHINX31 suppresses splicing factor phosphorylation and inhibits melanoma cell growth and aggressiveness. J Curr Sci Tech 2021;11(3):346-54.

## Daratumumab ในรูปแบบการบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังสำหรับรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโบลมา

ณัฐชนน สถาปนพิทักษ์กิจ

เฉลิมเกียรติ เล็กสาคร

**บทคัดย่อ** Daratumumab ในรูปแบบการบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC-daratumumab) จัดเป็น human immunoglobulin G1 kappa monoclonal antibody ที่มีเป้าหมายเจาะจงในการยับยั้ง CD38 โดยในปัจจุบันได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาทั้งในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโบลมาที่ถูกวินิจฉัยเป็นครั้งแรกและในผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำ เพื่อลดระยะเวลาการบริหารยา รวมถึงอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับอัตราการให้ยา (Infusion related reaction: IRRs) จากผลการศึกษาระหว่าง SC-daratumumab กับ daratumumab ในรูปแบบการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (IV-daratumumab) พบว่า SC-daratumumab มีระยะเวลาการบริหารยาสั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่ามัธยฐานของการได้รับยาครั้งแรกเท่ากับ 3 ถึง 5 นาที เทียบกับ 7 ชั่วโมง ตามลำดับ) มีปริมาตรการให้ยาต่อครั้งที่น้อยกว่า (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 15 มิลลิลิตร เทียบกับ 500 ถึง 1000 มิลลิลิตร ตามลำดับ) และมีอุบัติการณ์การเกิด IRRs ที่น้อยกว่า (ค่ามัธยฐานของการได้รับยาครั้งแรกน้อยกว่าร้อยละ 10 เทียบกับ ร้อยละ 50) ดังนั้นจากข้อมูลทั้งหมดสรุปได้ว่า SC-daratumumab ไม่ได้ด้อยไปกว่า IV daratumumab ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโบลมา (วารสาร โรคมะเร็ง 2564;41:151-167)  
คำสำคัญ: daratumumab มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโบลมา

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพมหานคร

วันที่รับบทความ 8/9/2564, วันที่แก้ไข 27/9/2564, วันที่ตอบรับบทความ 8/11/2564

## Subcutaneous daratumumab for the treatment of multiple myeloma

by **Natchanon Sathapanapitagkit, Chaloeangkit Leksakorn**

*Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkok*

**Abstract** Subcutaneous daratumumab is a human immunoglobulin G1 kappa monoclonal antibody targeting CD38. Currently, it is FDA-registered to treat multiple myeloma (MM) as both newly diagnosed MM and relapsed refractory MM. This treatment aims to decrease drug administration duration and reduce the incidence of high infusion-related reactions (IRRs) when administered intravenously daratumumab (IV-daratumumab). SC-daratumumab has a significantly shorter period of administration (SC vs. IV: median 1<sup>st</sup> dose 3–5 minutes vs. 7 hours), lower volume of administration (SC vs. IV: median 15 mL vs. 500–1000 mL), and lower risk of IRRs (SC vs. IV: median 1<sup>th</sup> dose less than 10% vs. 50%). In conclusion, SC-daratumumab is non-inferior to IV-daratumumab. (*Thai Cancer J* 2021;41:151-167)

**Keywords :** daratumumab, subcutaneous, multiple myeloma

### บทนำ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีมา (Multiple myeloma; MM) จัดเป็นโรคมะเร็งโลหิตวิทยา ที่พบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดพลาสมาเซลล์ (plasma cell) ในไขกระดูกมีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติ และส่งผลให้มีการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติ (Myeloma protein; M-protein) ตามมาในกระแสเลือด จากรายงานอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีมาในประเทศสหรัฐอเมริกา พบร้อยละ 1.8 ของมะเร็งทั้งหมด และร้อยละ 18 ของมะเร็งโลหิตวิทยา<sup>1</sup> โดยมีมาตรฐานการมีชีวิตรอด (median overall survival) อยู่ที่ 6 ปี ทั้งนี้ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอัตราการรอดชีวิตอยู่ที่ 10 ปีหรือมากกว่านั้นได้<sup>2</sup> ในปัจจุบันได้มีการศึกษาวิจัยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษามะเร็งให้มียาอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้น ซึ่งส่งผลโดยตรงกับสถานพยาบาลที่ทำการรักษา จำเป็นต้องเพิ่มประสิทธิภาพการดูแลผู้ป่วย รวมถึงใช้ทรัพยากรต่าง ๆ เพิ่มขึ้นเพื่อรักษามะเร็งจนกว่าโรคจะกำเริบ (disease progression) หรือไม่สามารถทน

ต่อการรักษาได้ โดยระยะเวลาการบริหารยาที่นานขึ้นนั้น ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการข้างเคียงต่าง ๆ และเพิ่มโอกาสการติดเชื้อ โดยเฉพาะในสถานการณ์ปัจจุบันที่มีการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัส COVID-19 ดังนั้นแนวทางการรักษาในปัจจุบันจึงควรมุ่งเน้นในการเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาให้มากที่สุด ขณะเดียวกันผลข้างเคียงจากการรักษาควรน้อยที่สุด บนพื้นฐานการบริหารยาที่สะดวกและปลอดภัยต่อผู้ป่วยเป็นสำคัญ

CD38 คือ glycoprotein ที่พบอยู่บนผิวของเซลล์มัลติโพลีมา (plasma cell) และยังพบบน lymphoid, myeloid cell รวมถึง non-hematopoietic tissue ต่าง ๆ โดยมีหน้าที่สำคัญในการยึดเกาะ (adhesion), ส่งสัญญาณ (cell signaling) และควบคุมปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์<sup>3</sup> (intracellular calcium mobilization) นอกจากนี้ยังพบว่า monocyte, natural killer cell (NK cell) และ osteoclast progenitors ก็มี CD38 บนผิวเซลล์เช่นกัน และมีส่วนสำคัญในกระบวนการรื้อถอนของ



โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโบลอมาอีกด้วย<sup>4</sup> จะเห็นได้ว่าการมีอยู่ของ CD38 บนผิวเซลล์ภูมิคุ้มกันหลายชนิด ย่อมเกิดภาวะกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) หลังทำการรักษาด้วยยาที่มีเป้าหมายยับยั้ง CD38 อย่างแน่นอน และส่งผลเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบน จากการกดการทำงานของ NK cell จากที่กล่าวมาข้างต้น<sup>5</sup> ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาการรักษาโดยมีเป้าหมายยับยั้ง CD38 เช่น monoclonal antibodies, radio-immunotherapies, bispecific antibodies targeting (CD38 และ CD3 antigen) และ chimeric antigen receptor (CAR) ที่เฉพาะเจาะจงต่อ CD38<sup>6</sup> โดยขณะนี้ มีเพียง daratumumab และ isatuximab ซึ่งเป็น monoclonal antibodies ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา และจากที่กล่าวมาข้างต้น เพื่อลดระยะเวลาในการบริหารยา จึงมีการพัฒนา daratumumab ในรูปแบบการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC-daratumumab) สำหรับเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีอำนาจความสะดวกและลดการใช้ทรัพยากรทั้งต่อผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์

ดังนั้นวัตถุประสงค์ของบทความนี้จึงต้องการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ daratumumab รูปแบบการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เปรียบเทียบกับรูปแบบบริหารยาทางหลอดเลือดดำ

### กลไกการออกฤทธิ์

Daratumumab เป็น human immuno globulin G1 kappa monoclonal antibody<sup>7</sup> ที่มีคุณสมบัติเฉพาะเจาะจงต่อ CD38 โดยมีผลทั้งต่อเซลล์มัลติโบลอมาทั้งทางตรงและทางอ้อม และยังเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ได้จากหลายกลไกการออก

ฤทธิ์ ได้แก่ 1) complement-dependent cytotoxicity (CDC), 2) antibody dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), 3) antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP), 4) เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ (apoptosis) ผ่านทาง FcR mediated cross linking ของ daratumumab กับ CD38 receptor และ 5) depletion of immunosuppression CD38+regulatory T-cell ส่งผลเพิ่ม immune-active helper และ cytotoxic T-cell<sup>8</sup> โดยจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเมื่อใช้ daratumumab ร่วมกับ immunomodulating agent: lenalidomide หรือ proteasome inhibitor: bortezomib หรือ alkylating agent: cyclophosphamide มีผลเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ (synergistic effect)<sup>9,10</sup>

### การพัฒนา daratumumab ในรูปแบบการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (Intravenous formulation)

ในปัจจุบัน IV-daratumumab มีการใช้อย่างแพร่หลาย โดยได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) ในเดือนพฤศจิกายน ค.ศ. 2015 สำหรับใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) ในการรักษาผู้ป่วย relapse/refractory multiple myeloma (RRMM) โดยอ้างอิงจากข้อมูลการศึกษาระยะที่ 1 ของ GEN501<sup>11</sup> และการศึกษาระยะที่ 2 ของ SIRIUS<sup>12</sup> ซึ่งจากการศึกษาของ GEN501 ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 104 ราย โดยได้รับ daratumumab ขนาด 16 mg/kg จำนวน 72 ราย พบอัตราการตอบสนอง (response rate) ร้อยละ 36 และมีมัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยโรคสงบ (median progression free survival; PFS) อยู่ที่ 5.6 เดือน และจากการศึกษาของ SIRIUS ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย RRMM จำนวน 106 ราย โดยทุกคนได้รับ

daratumumab ขนาด 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบอัตราการตอบสนอง ร้อยละ 29 และมีมัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยโรคสงบ (median progression free survival; PFS) อยู่ที่ 3.7 เดือน นอกจากนี้ daratumumab ยังได้รับการขึ้นทะเบียนในการรักษาผู้ป่วย newly diagnosed multiple myeloma (NDMM)<sup>13</sup> ทั้งที่สามารถปลูกถ่ายไขกระดูกได้และไม่สามารถทำได้ และสามารถทำการรักษาร่วมกับยาชนิดอื่น (novel treatment agent) ได้ในทุกลำดับขั้นการรักษา

การบริหารยา daratumumab นั้นโดยทั่วไปจะให้ทุกสัปดาห์ ในช่วงสัปดาห์ที่ 1 ถึง 8 และทุก 2 สัปดาห์ ในช่วงสัปดาห์ที่ 9 ถึง 24 จากนั้นทุก 4 สัปดาห์ ซึ่งพบผลข้างเคียงจากการให้ยาก่อนข้างน้อย โดยมากพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบโลหิตวิทยา (hematologic toxicity) ที่มีความรุนแรงระดับ 1 หรือ 2 การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน ไอ เพลีย คลื่นไส้ และปวดหลัง ขณะที่พบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับอัตราการให้ยา (infusion related reaction; IRRs) ได้สูง<sup>14</sup> ซึ่งเกี่ยวข้องกับการหลั่งของไซโตไคน์ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการแสดงต่าง ๆ เช่น sinus pressure ที่ความรุนแรงระดับ 1 ถึง 2 เจ็บคอ แน่นหน้าอก ไอ แสบร้อนบริเวณคอหอย จาม เจ็บหน้าอก เป็นต้น<sup>15</sup> ซึ่งพบอุบัติการณ์การเกิด IRRs อยู่ในช่วงร้อยละ 28 ถึง 50 โดยสามารถพบได้เมื่อทำการให้ IV-daratumumab ทั้งรูปแบบยาเดี่ยวและร่วมกับยาชนิดอื่น โดยทั่วไป IRRs มักพบได้บ่อยในการได้รับยาครั้งแรก และพบได้ลดลงเมื่อได้รับยาหลังจากรอบที่ 3 ไปแล้ว<sup>16</sup> ทั้งนี้เพื่อป้องกันและลดอุบัติการณ์การเกิด IRRs จึงมีคำแนะนำให้ Pre-infusion medication ก่อนการบริหารยาทุกครั้ง เช่น

montelukast, corticosteroids, paracetamol, famotidine, diphenhydramine และกำหนดอัตราการให้ยาช้า ๆ ในครั้งแรกที่ผู้ป่วยได้รับ<sup>15-17</sup> โดยมีมัธยฐานของระยะเวลาที่บริหารในการรับยาครั้งแรกอยู่ที่ 7 ชั่วโมง และในครั้งที่สองอยู่ที่ 4.3 ชั่วโมง และ 3 ชั่วโมง ในครั้งถัด ๆ ไป<sup>18</sup> จากข้อมูลล่าสุดการบริหารแบบรวดเร็วภายใน 90 นาที (rapid infusion) มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาอย่างน้อยสองครั้งไปแล้ว<sup>19,20</sup>

### การพัฒนา ยา daratumumab ในรูปแบบการบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (Subcutaneous formulation)

การบริหารยาที่มีลักษณะเป็น monoclonal antibodies ในรูปแบบการฉีดเข้าใต้ผิวหนังนั้น มีข้อดีหลายประการเมื่อเปรียบเทียบกับการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ เช่น สามารถลดความเสี่ยงในการติดเชื้อ เนื่องจากสามารถบริหารยาได้ง่ายและรวดเร็วกว่า ทำให้สะดวกต่อผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ โดยเฉพาะสามารถลดค่าใช้จ่ายโดยรวม ทั้งตัวผู้ป่วยเองที่ลดระยะเวลาการเดินทางจากบ้านเพื่อเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล อีกทั้งบุคลากรทางการแพทย์ยังใช้เวชภัณฑ์สำหรับบริหารยาได้อย่างคุ้มค่าอีกด้วย<sup>21</sup> และจากเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้น นับตั้งแต่ ค.ศ. 2008 เป็นต้นมา จึงมีการพัฒนา monoclonal antibodies ในรูปแบบการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แล้วถึงร้อยละ 36<sup>22</sup> อย่างไรก็ตาม การพัฒนารูปแบบการฉีดเข้าใต้ผิวหนังมีข้อจำกัดหลายประการ โดยเฉพาะความสามารถในการผ่านชั้น subcutaneous connective tissue ที่มี hyaluronic acid เป็นองค์ประกอบ ซึ่งเป็นอุปสรรคต่อการกระจายตัวและการดูดซึมยาเป็นอย่างมาก อีกทั้งยังเป็นข้อจำกัดของปริมาณยาที่สามารถฉีดได้ในแต่ละ

ครั้ง ซึ่งฉีดได้เพียง 1 ถึง 2 มิลลิลิตรเท่านั้น<sup>23</sup> ฉะนั้นจึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยาในรูปแบบเอนไซม์ injectable recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20; ENHANZE drug delivery technology) ซึ่งเป็น endoglycosidase ที่ออกฤทธิ์สลาย glycosaminoglycan hyaluronan บริเวณชั้นใต้ผิวหนังแบบชั่วคราว (reversible) โดย glycosaminoglycan hyaluronan สามารถสร้างกลับเป็นปกติได้ใน 24 ถึง 48 ชั่วโมง ซึ่งจากการสลายดังกล่าว ส่งผลให้เกิดการเพิ่มปริมาณการเคลื่อนที่ของยา การกระจายตัวได้ดียิ่งขึ้น รวมถึงสามารถดูดซึมยาได้ในปริมาณที่มากขึ้น และรวดเร็ว<sup>24,25</sup> โดย

ในปัจจุบันผลิตภัณฑ์ยาที่มีส่วนประกอบของ rHuPH20 ได้แก่ SC-trastuzumab และ SC-rituximab<sup>24</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์ของ Subcutaneous daratumumab

จากการนำ rHuPH20 มาเป็นส่วนประกอบของ SC-daratumumab สำหรับลดระยะเวลาในการบริหารยา รวมถึงลดอุบัติการณ์ของ IRRs ในผู้ป่วย โดยมีข้อแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่าง SC-daratumumab และ IV- daratumumab ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ระหว่าง SC-daratumumab และ IV- daratumumab<sup>18,26</sup>

|                                                    | SC-daratumumab                              | IV- daratumumab              |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------|
| ชีวประสิทธิผล (bioavailability)                    | ร้อยละ 69                                   | -                            |
| ค่าครึ่งชีวิต (half-life)                          | 20 วัน                                      | 18 ± 9 วัน                   |
| ระยะเวลาที่มีความเข้มข้นของยาสูงสุด (time to peak) | ประมาณ 3 วัน                                | -                            |
| ปริมาตรกระจายตัวของยา (volume of distribution: Vd) | 5.2 ลิตร (central)<br>3.8 ลิตร (peripheral) | 4.7 ± 1.3 ลิตร (central)     |
| ปริมาณการขจัดยาต่อวัน (clearance)                  | 119 มิลลิลิตรต่อวัน                         | 171.4 ± 95.3 มิลลิลิตรต่อวัน |

### ผลการศึกษาทางคลินิกของ Subcutaneous daratumumab

จากการศึกษาของ PAVO, COLUMBA และ PLEIADES ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ SC-daratumumab โดยการศึกษาของ PAVO (MMY1004) ซึ่งเป็นการศึกษาแรก มีลักษณะเป็น open-label multicenter phase Ib trial ได้ทำการศึกษายาเดี่ยว SC-daratumumab ในผู้ป่วย RRMM ที่ไม่เคยได้รับยากลับ anti-CD38 มาก่อน (anti-CD38 naive) และได้ผ่านการรักษามาอย่างน้อย 2 ลำดับการรักษา (≥2 line of therapy) ซึ่งประกอบไปด้วย

immunomodulatory drug (IMiD) และ proteasome inhibitors (PI) โดยได้ประเมินความปลอดภัยและเภสัชจลนศาสตร์ของยา SC-daratumumab เป็นผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) ซึ่งแบ่งการศึกษาเป็น 2 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1 ศึกษา dose-escalation และส่วนที่ 2 ศึกษา dose-expansion โดยในส่วนที่ 1 ได้ทำการศึกษา dose escalation ของ mix-and-deliver SC-daratumumab formulation (daratumumab + rHuPH20) ที่บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังแบบปริมาณคงที่ (fixed doses) ผ่านทาง syringe pump ระหว่าง 1,200 มิลลิกรัม + rHuPH20

30,000 ยูนิต ปริมาตรรวม 60 มิลลิลิตร นาน 20 นาที (เทียบเท่าการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ขนาด 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 75 กิโลกรัม) หรือ 1,800 มิลลิกรัม + rHuPH20 45,000 ยูนิต ปริมาตรรวม 90 มิลลิลิตร นาน 30 นาที (เทียบเท่าการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ขนาด 24 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 75 กิโลกรัม) และในผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ pre-infusion medication ได้แก่ acetaminophen, diphenhydramine, montelukast และ methylprednisolone เพื่อลดอุบัติการณ์การเกิด IRRs โดยทำการบริหารยา ทุก 1 สัปดาห์ ในช่วงรอบการรักษา (cycle) ที่ 1 ถึง 2 จากนั้นทุก 2 สัปดาห์ ในรอบการรักษาที่ 3 ถึง 6 และหลังจากนั้นจะบริหารยาทุก 4 สัปดาห์ ตั้งแต่รอบการรักษาที่ 7 เป็นต้นไปจนกว่าโรคจะกำเริบหรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงได้ จากการศึกษา พบผู้ป่วย 53 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม จำนวน 8 ราย และ 1,800 มิลลิกรัม จำนวน 45 ราย โดยในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม ได้หยุดการรักษาจำนวน 1 รายเนื่องจากไม่สามารถทนผลข้างเคียงได้ และโรคกำเริบจำนวน 5 ราย สำหรับในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม ได้หยุดการรักษาจำนวน 37 ราย (ร้อยละ 82) ซึ่งแบ่งเป็นสาเหตุที่เกิดจากโรคกำเริบจำนวน 30 ราย (ร้อยละ 67) และเสียชีวิต 1 ราย (ร้อยละ 2)

จากการประเมินความเข้มข้นของยาที่ต่ำที่สุดในเลือด (pK trough concentration:  $C_{trough}$ ) ก่อนการให้ยาในวันแรกของการรักษารอบการรักษาที่ 3 (C3D1) ซึ่งสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยา daratumumab พบว่าในกลุ่มที่ได้รับขนาดยา 1,200 มิลลิกรัม และ 1,800 มิลลิกรัม มีความเข้มข้นของยาที่ต่ำที่สุดในเลือดเท่ากับ 543.9 ไมโครกรัมต่อ

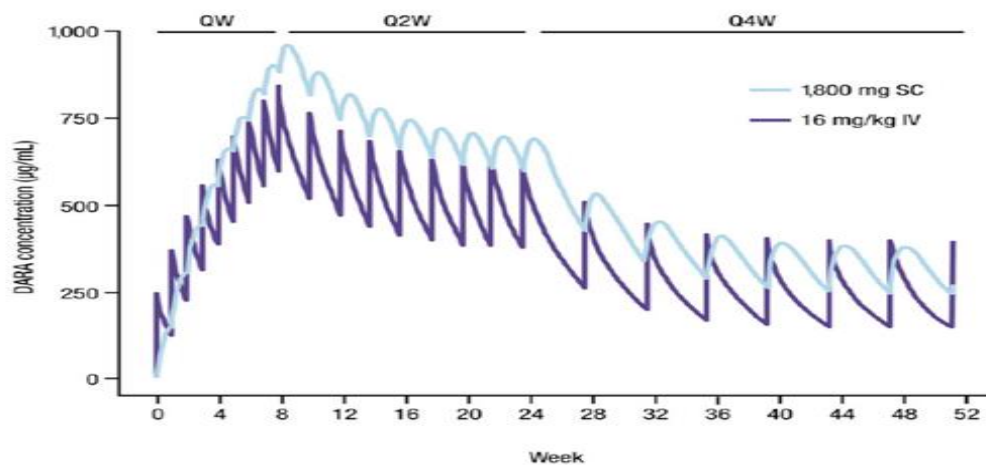
มิลลิลิตร และ 744.2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับขนาดยา 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ที่บริหารยาทางหลอดเลือดดำทั้งในการศึกษาของ SIRIUS (573.49 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) และ GEN501 (617.17 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)<sup>11,12,14,27</sup> โดยจะเห็นว่า SC-daratumumab มีความแปรผันระหว่างความเข้มข้นสูงสุดกับความเข้มข้นต่ำสุดในเลือด (Peak to trough fluctuation) น้อยกว่าการบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pK model) พบร้อยละ 88 ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม และร้อยละ 73 ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม มีระดับยาในเลือด 274 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีประสิทธิภาพการรักษา<sup>14,28</sup>

นอกจากนี้พบอัตราการตอบสนองโดยรวม (Overall response rate; ORR) ในกลุ่มที่ได้รับ 1,200 มิลลิกรัม ร้อยละ 25 และในกลุ่มที่ได้รับ 1,800 มิลลิกรัม ร้อยละ 42.2 โดยอัตราการตอบสนองทั้งหมดในกลุ่มที่ได้รับ 1,200 มิลลิกรัม นั้น เป็นแบบ partial response (PR) ที่มีมัธยฐานของระยะเวลาการตอบสนองอยู่ที่ 6.4 เดือน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ SIRIUS ที่มีอัตราการตอบสนองโดยรวมของ IV- daratumumab ร้อยละ 29.2 โดยได้ทำการศึกษาจากกลุ่มประชากรที่ใกล้เคียงกับการศึกษาของ PAVO<sup>12</sup> ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม พบ complete response (CR) ร้อยละ 8.9, very good partial response (VGPR) ร้อยละ 11.1 และ PR ร้อยละ 22 โดยมีมัธยฐานระยะเวลาการตอบสนองที่ 14.2 เดือน<sup>27</sup>

สำหรับการศึกษาของ PAVO ในส่วนที่ 2 ได้ทำการศึกษา dose expansion พบว่าผู้ป่วย 25 ราย

ได้รับ pre-mix formulation ของ daratumumab 1,800 มิลลิกรัม ร่วมกับ rHuPH20 30000 ยูนิต โดยทำการบริหารยาในปริมาณที่น้อยกว่า คือ 15 มิลลิลิตร นาน 3-5 นาที ผ่าน handheld syringe ซึ่ง pre-mix formulation นั้นให้ผลลัพธ์ทางเภสัชจลนศาสตร์คล้ายกับ mix-and-deliver formulation ที่ได้ทำการศึกษาไปแล้วในส่วนที่ 1 ทั้งนี้จากผลการศึกษายพบอัตราการตอบสนองที่เพิ่มขึ้น โดยพบอัตราการตอบสนองโดยรวม ร้อยละ 52 ที่มีระยะเวลากลับการตอบสนองที่ 15.7 เดือน และมีมรร

ฐานของระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยโรคสงบ (PFS) 12 เดือน ซึ่งนานกว่าที่พบในการศึกษาของ SIRIUS (3.7 เดือน) อย่างมีนัยสำคัญ<sup>12, 29</sup> และจากผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ PAVO สามารถสรุปได้ว่า SC-daratumumab มีอัตราการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดช้ากว่า IV-daratumumab และพบ maximum  $C_{trough}$  มีค่าใกล้เคียงหรือสูงกว่า โดยไม่จำเป็นการให้ทุกสัปดาห์หรือทุก 4 สัปดาห์ พบ  $C_{max}$  ใกล้เคียงกัน ขณะที่เมื่อให้ทุก 2 สัปดาห์พบ  $C_{max}$  ของ SC-daratumumab มีค่าสูงกว่า ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างมรรฐานความเข้มข้นต่อระยะเวลา ของ SC-daratumumab ขนาด 1,800 มิลลิกรัม กับ IV-daratumumab ขนาด 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม<sup>29</sup>

QW: weekly, Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks, SC: subcutaneous, IV: intravenous, DARA: daratumumab

จากผลการศึกษาของ PAVO และ SIRIUS ที่กล่าวมาข้างต้นนั้น ทำให้มีการศึกษาระยะที่ 3 ของ COLUMBA เกิดขึ้น โดยมีลักษณะการทดสอบที่แสดงความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority trial) เปรียบเทียบระหว่าง SC-daratumumab ขนาด 1,800 มิลลิกรัม (ตามการศึกษาของ PAVO) กับ conventional IV-daratumumab (ตามการศึกษาของ SIRIUS) ในผู้ป่วย RRMM ที่เคยได้รับการรักษา ก่อนหน้าอย่างน้อย 3 ลำดับขั้นการรักษา โดยประกอบไปด้วย IMiD และ PI หรือหลังใช้ทั้ง IMiD

และ PI แล้วไม่ได้ผล โดยทำการประเมินผู้ป่วย RRMM ทั้งหมด 522 ราย ที่ไม่เคยได้รับยากลุ่ม anti-CD38 มาก่อน ซึ่งแบ่งกลุ่มผู้ป่วยในสัดส่วน 1:1 ออกเป็น 2 กลุ่ม ระหว่างได้รับ IV-daratumumab ขนาด 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือ SC-daratumumab ขนาด 1,800 มิลลิกรัม ร่วมกับ rHuPH20 2,000 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ทุก 28 วันต่อรอบการรักษา โดยทำการบริหารยา ทุก 1 สัปดาห์ ในช่วงรอบการรักษาที่ 1 ถึง 2 (28 วันต่อ 1 รอบการรักษา) จากนั้นทุก 2 สัปดาห์ในรอบการรักษาที่ 3 ถึง

6 และหลังจากนั้นจะบริหารยาทุก 4 สัปดาห์ ตั้งแต่รอบการรักษาที่ 7 เป็นต้นไป โดย SC-daratumumab ใช้ระยะเวลาในการบริหารยาประมาณ 5 นาทีในแต่ละรอบการรักษา และทำการวัดผลลัพธ์หลักในรูปแบบของผลลัพธ์หลักร่วม (co-primary endpoints) ระหว่างอัตราการตอบสนองโดยรวม ( $\geq$ PR) และความเข้มข้นต่ำสุดที่มากที่สุดในกระแสเลือด (maximum  $C_{trough}$ ) ซึ่งวัดก่อนการให้ยาในรอบการรักษาที่ 3 (C3D1) โดยกำหนดให้ผลลัพธ์หลักร่วมที่ได้นั้นให้ผลไม่ด้อยกว่าระหว่าง 2 กลุ่มเปรียบเทียบ ก็ต่อเมื่อเกิด 60% retention ของอัตราการตอบสนองโดยรวม และความเข้มข้นต่ำสุดที่มากที่สุดในกระแสเลือด เป็น lower bound of 90% confidence interval สำหรับอัตราส่วนของค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (geometric means ratio) ต้องมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 โดยวัดผลลัพธ์รอง ได้แก่ IRRs, PFS และ อัตราการรอดชีวิต (OS) ที่ 6 เดือน<sup>30</sup> จากผลการศึกษาพบอัตราการตอบสนองโดยรวมของกลุ่มที่ได้ IV-daratumumab ร้อยละ 37.1 และ SC-daratumumab ร้อยละ 41.1 ซึ่งไม่แตกต่างกัน และยังมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้ผลลัพธ์อย่างน้อย VGPR ไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม (IV-daratumumab ร้อยละ 17 และ SC-daratumumab ร้อยละ 19) และสำหรับความเข้มข้นของยาที่สูงสุดในกระแสเลือด (peak concentration) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ SC-daratumumab มีค่าต่ำกว่า IV-daratumumab ที่ 72 ชั่วโมงหลังเริ่มบริหารยา โดยพบมีขบวนการของความเข้มข้นต่ำสุดที่มากที่สุดในกระแสเลือดในกลุ่มที่ได้ SC-daratumumab มีค่าเท่ากับ 593 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ IV-daratumumab เท่ากับ 522 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ IV-daratumumab เล็กน้อย

จากการศึกษาของ PAVO ขณะที่ไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับ IV-daratumumab โดยพบอัตราส่วนของค่าเฉลี่ยเรขาคณิต ระหว่าง SC-daratumumab เทียบกับ IV-daratumumab ของความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดในกระแสเลือดโดยวัดก่อนรอบการรักษาที่ 3 มีค่าร้อยละ 107.93 (CI 95.74-121.67%) ดังนั้นจะเห็นว่าผลลัพธ์หลักร่วมนั้นตรงตามเงื่อนไขที่กำหนดข้างต้น สรุปได้ว่าการใช้ SC-daratumumab นั้นไม่ด้อยกว่า IV-daratumumab<sup>30</sup>

จากการวิเคราะห์ผลลัพธ์รอง (secondary endpoints) พบว่าระยะเวลาการมีชีวิตอยู่โดยโรคสงบในกลุ่มที่ได้รับ IV-daratumumab เท่ากับ 6.1 เดือน และกลุ่มที่ได้รับ SC-daratumumab เท่ากับ 5.6 เดือน ซึ่งไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ยังพบอัตราการมีชีวิตรอดที่ 6 เดือน ไม่แตกต่างระหว่างสองกลุ่มเช่นกัน (IV-daratumumab ร้อยละ 83, SC-daratumumab ร้อยละ 88)<sup>30</sup> และเมื่อวิเคราะห์อัตราการตอบสนอง (response rate; RR) ในแต่ละกลุ่มย่อย (subgroup analysis) โดยพิจารณาจากน้ำหนักตัวของผู้ป่วย ทำให้แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) กลุ่มที่มีน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 กิโลกรัม 2) กลุ่มที่มีน้ำหนักมากกว่า 65 ถึง 85 กิโลกรัม และ 3) กลุ่มที่มีน้ำหนักมากกว่า 85 กิโลกรัม ซึ่งเมื่อนำกลุ่มที่มีน้ำหนักมากกว่า 65 ถึง 85 กิโลกรัมมาเป็นตัวเปรียบเทียบนั้น พบว่ามีขบวนการของความเข้มข้นของยา daratumumab ในกลุ่มที่มีน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 กิโลกรัมมีค่าสูงกว่าถึงร้อยละ 60 ขณะที่กลุ่มที่มีน้ำหนักมากกว่า 85 กิโลกรัมมีค่าต่ำกว่าอยู่ร้อยละ 80 ทั้งนี้หากพิจารณาความเข้มข้นของยา daratumumab ในกระแสเลือดจะพบว่าทั้งสามกลุ่มนั้นอยู่ในช่วงของดัชนีการรักษา คือมากกว่า 236 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร อีกทั้งอัตราการตอบสนอง

ระหว่าง IV-daratumumab และ SC-daratumumab ก็ไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่มย่อย ดังนี้ กลุ่มที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 65 กิโลกรัม มีอัตราการตอบสนองโดยรวมจากการได้รับ IV-daratumumab ร้อยละ 38 และ SC-daratumumab ร้อยละ 44 กลุ่มที่มีน้ำหนักระหว่าง 65 ถึง 85 กิโลกรัม มีอัตราการตอบสนองโดยรวม จากการได้รับ IV-daratumumab ร้อยละ 39 และ SC-daratumumab ร้อยละ 37 และในกลุ่มสุดท้ายคือกลุ่มที่มีน้ำหนักมากกว่า 85 กิโลกรัม มีอัตราการตอบสนองโดยรวม จากการได้รับ IV-daratumumab ร้อยละ 33 และ SC-daratumumab ร้อยละ 44<sup>31</sup>

จากการศึกษาล่าสุดของ PLEIADES ซึ่งเป็นการศึกษาแบบเปิด (open-label) ระยะที่ 2 ทำการศึกษา SC-daratumumab ขนาด 1,800 มิลลิกรัม (flat dose) ให้ร่วมกับการรักษามาตรฐานอื่น ๆ ในการรักษา NDMM โดยพบผู้ป่วย 67 ราย สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ ซึ่งจะได้รับการรักษาด้วย SC-daratumumab ร่วมกับ bortezomib, lenalidomide และ dexamethasone (VRd) ขณะที่ในผู้ป่วยจำนวน 67 รายที่ไม่สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้นั้น จะทำการรักษาด้วย SC-daratumumab ร่วมกับ bortezomib, melphalan และ prednisolone (VMP) และสำหรับผู้ป่วย RRMM จำนวน 65 รายที่การรุดหน้าของโรคจากการรักษาอย่างน้อย 1 ลำดับการรักษา ( $\geq 1$  line of therapy) จะได้รับการรักษาด้วย SC-daratumumab ร่วมกับ lenalidomide และ dexamethasone (Rd)

สำหรับกลุ่มผู้ป่วย NDMM ที่สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้นั้น ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษากับการให้ IV-

daratumumab ร่วมกับ VRd ได้โดยหลังจากที่ให้การรักษาในระยะแรก (induction) ผ่านไป 4 รอบการรักษาแล้วนั้น การศึกษาของ GRIFFIN พบอัตราการตอบสนองโดยรวม ร้อยละ 94 และการตอบสนองอย่างน้อย very good partial response (VGPR) ร้อยละ 56<sup>32</sup> ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ PLEIADES ที่พบอัตราการตอบสนองโดยรวม ร้อยละ 97 และการตอบสนองอย่างน้อย VGPR ร้อยละ 71.6 หลังจากที่ได้ให้การรักษาในระยะแรกผ่านไป 4 รอบการรักษา และหลังจากเสร็จสิ้นการศึกษาเมื่อวันที่ 8 กรกฎาคม ค.ศ. 2019 พบผู้ป่วย 2 รายที่ต้องหยุด SC-daratumumab เนื่องจากผลข้างเคียงที่ไม่สามารถทนได้<sup>33</sup> ดังนั้นจากข้อมูลการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่าการให้ยา SC-daratumumab ไม่ด้อยกว่า IV-daratumumab และสำหรับกลุ่มผู้ป่วย NDMM ที่ไม่สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้นั้น ได้ทำการรักษาเช่นเดียวกับการศึกษาของ ALCYONE ที่ให้การรักษาด้วย IV-daratumumab ร่วมกับ VMP ซึ่งพบ อัตราการตอบสนองโดยรวม ของ SC-daratumumab ร้อยละ 89 และการตอบสนองอย่างน้อย VGPR ร้อยละ 64.2<sup>33</sup> ซึ่งไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ ALCYONE ที่พบอัตราการตอบสนองโดยรวม ร้อยละ 90.9 และการตอบสนองอย่างน้อย VGPR ร้อยละ 73<sup>13,34</sup> และสำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่สาม คือผู้ป่วย RRMM จำนวน 65 รายที่ได้รับ SC-daratumumab ร่วมกับ Rd นั้น ได้ทำการรักษาเช่นเดียวกับการศึกษาของ POLLUX ที่ให้การรักษาด้วย IV-daratumumab ร่วมกับ Rd ซึ่งพบอัตราการตอบสนองโดยรวม ของ SC-daratumumab ร้อยละ 93.8 และการตอบสนองอย่างน้อย VGPR ร้อยละ 64.6 ซึ่งไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ POLLUX ที่พบอัตรา

การตอบสนองโดยรวม ร้อยละ 92.9 และการตอบสนองอย่างน้อย VGPR ร้อยละ 44<sup>5</sup>

### อาการไม่พึงประสงค์ของ Subcutaneous daratumumab

จากการศึกษาของ PAVO ได้รายงานความปลอดภัยของมัชฐานระยะเวลาในการรักษา ที่ 2.6 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม และ 5.4 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม พบว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นมากที่สุด (มากกว่าร้อยละ 25) ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม ได้แก่ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 37.5) การติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบน (ร้อยละ 37.5) นอนไม่หลับ (ร้อยละ 37.5) ความอยากอาหารลดลง (ร้อยละ 37.5) ภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ 33.3) โดยพบอาการอ่อนเพลีย (ร้อยละ 25) และความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 25) ที่มีความรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 จำนวนมากกว่า 1 ราย และสำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม พบอาการข้างเคียงทางโลหิตวิทยา ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ 33.3) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 17.8) เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำ (ร้อยละ 17.8) เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 15.6) และผลข้างเคียงระบบอื่น ๆ ที่พบได้บ่อย (มากกว่าร้อยละ 25) ได้แก่ การติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบน (ร้อยละ 26.7) ไข้ (ร้อยละ 26.7) และท้องเสีย (ร้อยละ 26.7) โดยภาวะโลหิตจางเป็นอาการข้างเคียงที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไปที่พบได้บ่อยมากที่สุดในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม ซึ่งพบถึง 8 ราย หรือร้อยละ 15.6 นอกจากนี้พบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำ (ร้อยละ 11.1) ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 8.9) เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 6.7) และเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 6.7) ที่มีความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 3

ขึ้นไป จำนวนมากกว่า 2 ราย ทั้งนี้พบอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 50) และในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 31.1) โดยพบ 1 รายจากกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม และ 3 รายจากกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,800 มิลลิกรัม มีอาการไข้ที่ความรุนแรงระดับ 2 และการติดเชื้อ influenza A, B การติดเชื้อที่ปอด รวมถึงอาการหายใจลำบากและอาการปวดกล้ามเนื้ออก ซึ่งสัมพันธ์กับการได้รับยา<sup>27</sup>

สำหรับอุบัติการณ์ของ IRRs ในกลุ่มที่ได้รับ SC-daratumumab นั้นพบว่าต่ำกว่า IV-daratumumab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบเพียง 1 ราย (ร้อยละ 12.5) จากกลุ่มที่ได้รับ 1,200 มิลลิกรัม และ 11 ราย (ร้อยละ 24.4) จากกลุ่มที่ได้รับ 1,800 มิลลิกรัม โดยอาการที่พบบ่อยได้แก่ หนาวสั่น (ร้อยละ 8.9) ไข้ (ร้อยละ 6.7) ความดันโลหิตต่ำ (ร้อยละ 4.4) คัน (ร้อยละ 4.4) และ paresthesia (ร้อยละ 4.4) ซึ่งพบเพียง 2 ราย (อย่างละ 1 รายจากแต่ละกลุ่ม) ที่เกิด IRRs ที่มีความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป และพบเพียง 2 ราย ที่เกิด IRRs ทันทีตั้งแต่เริ่มบริหารยาในครั้งแรก อย่างไรก็ตามในทั้ง 2 ราย สามารถให้ยาผ่านไปได้อย่างดีในการให้ยาใหม่ครั้งที่ 3 โดย IRRs ที่เกิดขึ้นทั้งหมดเกิดขึ้นภายใน 6 ชั่วโมง (60 นาทีแรก พบร้อยละ 31, 60-120 นาที พบร้อยละ 3, 120-180 นาที พบร้อยละ 9, 180-240 นาที พบร้อยละ 13, 240-300 นาที พบร้อยละ 31 และ 300-360 นาที พบร้อยละ 16) หลังจากเริ่มบริหารยาและสามารถป้องกันอุบัติการณ์ที่ได้จากการใช้ยาในกลุ่ม antihistamine, corticosteroid หรือ bronchodilator<sup>27</sup>



ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ SC-daratumumab และ IV-daratumumab ในแต่ละการศึกษา

| การศึกษา               | ระยะ | ประชากร | ยาที่ให้<br>ร่วมกัน | ขนาดยา<br>(มิลลิกรัม) | จำนวน<br>ประชากร<br>(คน) | มาตรฐาน<br>จำนวนลำดับ<br>การรักษา<br>ก่อนหน้า (ช่วง) | ปริมาตรยา<br>(มิลลิลิตร) | ระยะเวลา<br>(นาทีก) | IRR<br>(%) | ORR<br>(%)       | การศึกษา<br>เปรียบเทียบ<br>(IV-daratumumab) | จำนวน<br>ประชากร<br>(คน) | มาตรฐาน<br>จำนวนลำดับ<br>การรักษา<br>ก่อนหน้า<br>(ช่วง) | IRR<br>(%) | ORR<br>(%) |
|------------------------|------|---------|---------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|------------|------------------|---------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|------------|------------|
| PAVO <sup>28,29</sup>  | Ib   | RRMM    | ชาเดี่ยว            | 1,200                 | 8                        | 5 (2-10)                                             | 60                       | 20                  | 12.5       | 42               | GEN501 <sup>+,11</sup>                      | 42                       | 4 (2-12)                                                | 71         | 36         |
|                        |      |         |                     | 1,800                 | 42                       | 4 (2-11)                                             | 90                       | 30                  | 26.2       | 25               |                                             |                          |                                                         |            |            |
|                        |      |         |                     | 1,800*                | 25                       | 3 (2-9)                                              | 15                       | 3-5                 | 16         | 52               |                                             |                          |                                                         |            |            |
| COLUMBA <sup>30</sup>  | III  | RRMM    | ชาเดี่ยว            | 1,800                 | 263                      | 4 (2-12)                                             | 15                       | 5                   | 12.7       | 41.1             | COLUMBA <sup>30</sup>                       | 259                      | 4 (1-15)                                                | 35         | 37         |
|                        |      |         |                     |                       |                          |                                                      |                          |                     |            |                  | SIRIUS <sup>12</sup>                        | 106                      | 5 (2-14)                                                | 42         | 29         |
| PLEIADES <sup>33</sup> | II   | NDMM    | VMP                 | 1,800                 | 67                       | N/A                                                  | 15                       | 5                   | 7.5        | 89.6             | ALCYONE <sup>34</sup>                       | 350                      | N/A                                                     | 28         | 91         |
|                        |      | NDMM    | RVd                 | 1,800                 | 67                       | N/A                                                  |                          |                     |            | 97 <sup>\$</sup> | GRIFFIN <sup>§, 32</sup>                    | 99                       | N/A                                                     | 42         | 94         |
|                        |      | RRMM    | Rd                  | 1,800                 | 65                       | 1 (1-5)                                              |                          |                     |            | 93.8             | POLLUX <sup>35</sup>                        | 286                      | 1 (1-11)                                                | 48         | 93         |

RRMM: Relapse/refractory multiple myeloma, NDMM: Newly diagnosed multiple myeloma, IRR: Infusion related reaction, ORR: Overall response rate,

VMP: bortezomib/melphalan/prednisone, RVd: lenalidomide/bortezomib/dexamethasone, Rd: lenalidomide/dexamethasone, IV: intravenous, SC: subcutaneous, N/A: Not applicable

\* ส่วนที่ 2 จากการศึกษาของ PAVO ใช้รูปแบบ pre-mix formulation ของ daratumumab

+ ทำการศึกษา IV-daratumumab เฉพาะขนาด 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

§ ผ่านการรักษาในระยะ induction มาแล้ว 4 รอบ

ตารางที่ 3 แสดงแผนการรักษาด้วย SC-daratumumab หรือ IV-daratumumab<sup>18,26</sup>

| <b>3.1 แผนการรักษาด้วย SC-daratumumab หรือ IV-daratumumab เมื่อให้ร่วมกับ lenalidomide หรือ pomalidomide + dexamethasone (4 สัปดาห์/รอบการรักษา) หรือในรูปแบบยาเดี่ยว</b> |                         |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| สัปดาห์ที่ 1-8                                                                                                                                                            |                         | ทุก 1 สัปดาห์ (ทั้งหมด 8 ครั้ง)  |
| สัปดาห์ที่ 9-24                                                                                                                                                           |                         | ทุก 2 สัปดาห์ (ทั้งหมด 8 ครั้ง)  |
| สัปดาห์ที่ 25 เป็นต้นไป จนกว่าโรคกำเริบ                                                                                                                                   |                         | ทุก 4 สัปดาห์                    |
| <b>3.2 แผนการรักษาด้วย SC-daratumumab หรือ IV-daratumumab เมื่อให้ร่วมกับ bortezomib + melphalan + prednisone (6 สัปดาห์/รอบการรักษา)</b>                                 |                         |                                  |
| สัปดาห์ที่ 1-6                                                                                                                                                            |                         | ทุก 1 สัปดาห์ (ทั้งหมด 6 ครั้ง)  |
| สัปดาห์ที่ 7-54                                                                                                                                                           |                         | ทุก 3 สัปดาห์ (ทั้งหมด 16 ครั้ง) |
| สัปดาห์ที่ 55 เป็นต้นไป จนกว่าโรคกำเริบ                                                                                                                                   |                         | ทุก 4 สัปดาห์                    |
| <b>3.3 แผนการรักษาด้วย SC-daratumumab หรือ IV-daratumumab เมื่อให้ร่วมกับ bortezomib + thalidomide + dexamethasone (VTd) (4 สัปดาห์/รอบการรักษา)</b>                      |                         |                                  |
| Induction                                                                                                                                                                 | สัปดาห์ที่ 1-8          | ทุก 1 สัปดาห์ (ทั้งหมด 8 ครั้ง)  |
|                                                                                                                                                                           | สัปดาห์ที่ 9-16         | ทุก 2 สัปดาห์ (ทั้งหมด 4 ครั้ง)  |
| พักการรักษาเพื่อนำผู้ป่วยเข้ารับการรักษาดังวิธีการปลูกถ่ายไขกระดูก                                                                                                        |                         |                                  |
| Consolidation                                                                                                                                                             | สัปดาห์ที่ 1-8          | ทุก 2 สัปดาห์ (ทั้งหมด 4 ครั้ง)  |
| <b>3.4 แผนการรักษาด้วย SC-daratumumab หรือ IV-daratumumab เมื่อให้ร่วมกับ bortezomib + dexamethasone (3 สัปดาห์/รอบการรักษา)</b>                                          |                         |                                  |
| สัปดาห์ที่ 1-9                                                                                                                                                            |                         | ทุก 1 สัปดาห์ (ทั้งหมด 9 ครั้ง)  |
| สัปดาห์ที่ 10-24                                                                                                                                                          |                         | ทุก 3 สัปดาห์ (ทั้งหมด 5 ครั้ง)  |
| สัปดาห์ที่ 25 เป็นต้นไป จนกว่าโรคกำเริบ                                                                                                                                   |                         | ทุก 4 สัปดาห์                    |
| <b>3.5 แผนการรักษาด้วย SC-daratumumab เมื่อให้ร่วมกับ bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone (4 สัปดาห์/รอบการรักษา)</b>                                           |                         |                                  |
| สัปดาห์ที่ 1-8                                                                                                                                                            |                         | ทุก 1 สัปดาห์ (ทั้งหมด 8 ครั้ง)  |
| สัปดาห์ที่ 9-24                                                                                                                                                           |                         | ทุก 2 สัปดาห์ (ทั้งหมด 8 ครั้ง)  |
| สัปดาห์ที่ 25 เป็นต้นไป จนกว่าโรคกำเริบหรือสูงสุด 2 ปี                                                                                                                    |                         | ทุก 4 สัปดาห์                    |
| <b>3.6 แผนการรักษาด้วย IV-daratumumab เมื่อให้ร่วมกับ carfilzomib + dexamethasone (4 สัปดาห์/รอบการรักษา)</b>                                                             |                         |                                  |
| สัปดาห์ที่ 1                                                                                                                                                              | 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม  | วันที่ 1 และ 2 (ทั้งหมด 2 ครั้ง) |
| สัปดาห์ที่ 2-8                                                                                                                                                            | 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม | ทุก 1 สัปดาห์ (ทั้งหมด 7 ครั้ง)  |
| สัปดาห์ที่ 9-24                                                                                                                                                           |                         | ทุก 2 สัปดาห์ (ทั้งหมด 8 ครั้ง)  |
| สัปดาห์ที่ 25 เป็นต้นไป จนกว่าโรคกำเริบ                                                                                                                                   |                         | ทุก 4 สัปดาห์                    |

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบชนิดและขนาดยาที่ใช้เป็น Pre-medication และ Post-medication ของ IV-daratumumab และ SC-daratumumab<sup>18,26</sup>

| Pre-medication  |                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | IV-daratumumab      SC-daratumumab                                                                                                                                                                                       |
| Antipyretic     | - paracetamol (PO) ขนาด 650-1,000 มิลลิกรัม                                                                                                                                                                              |
| Antihistamine   | - diphenhydramine (PO/IV) 25-50 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า)                                                                                                                                                                |
| Corticosteroids | » กรณีใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy)      » กรณีใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy)                                                                                                                                             |
|                 | - methylprednisolone      - methylprednisolone                                                                                                                                                                           |
|                 | ครั้งแรก: 100 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) (IV)      ครั้งแรก: 100 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) (PO/IV)                                                                                                                        |
|                 | ครั้งถัดไป: 60 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) (PO/IV)      ครั้งถัดไป: 60 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) (PO/IV)                                                                                                                   |
| Corticosteroids | » กรณีใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น (combination)                                                                                                                                                                                 |
|                 | - dexamethasone 20 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) (PO/IV)                                                                                                                                                                     |
|                 | • หาก dexamethasone เป็นส่วนประกอบในสูตรยาที่ต้องให้ในวันเดียวกันอยู่แล้ว ไม่แนะนำให้ซ้ำอีก และไม่แนะนำให้ corticosteroids อื่นๆ เช่น prednisolone ซ้ำอีกกรณีที่ทำให้ dexamethasone เป็น premedication แล้วในวันเดียวกัน |
| Post-medication |                                                                                                                                                                                                                          |
| Corticosteroids | 1) กรณีใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy)                                                                                                                                                                                     |
|                 | - methylprednisolone (PO) 20 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) ในรูปแบบการออกฤทธิ์ปานกลางหรือนาน ติดต่อกัน 2 วัน โดยเริ่มวันถัดไปจากที่ให้ SC-daratumumab                                                                        |
|                 | 2) กรณีใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น (combination)                                                                                                                                                                                |
|                 | - methylprednisolone (PO) $\leq$ 20 มิลลิกรัม (หรือเทียบเท่า) ในรูปแบบการออกฤทธิ์ปานกลางหรือนาน จำนวน 1 วัน โดยเริ่มวันถัดไปจากที่ให้ SC-daratumumab                                                                     |
|                 | • หาก dexamethasone หรือ prednisolone เป็นส่วนประกอบในสูตรยาที่ต้องให้ในวันถัดมาอยู่แล้ว ไม่แนะนำให้ซ้ำอีก                                                                                                               |
|                 | » กรณีไม่พบ major systemic administration related reaction หลังให้ยาผ่านไป 3 ครั้ง                                                                                                                                       |
| Corticosteroids | - หยุดให้ corticosteroids ได้ (ยกเว้นกรณีที่ corticosteroids เป็นส่วนประกอบในสูตรการรักษาหลัก)                                                                                                                           |
|                 | » กรณีมีประวัติเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)                                                                                                                                                                          |
| Corticosteroids | - พิจารณาให้ ยาขยายหลอดลม (short and long acting bronchodilators) ร่วมกับยาสเตียรอยด์ชนิดสูด ในการให้ยา 4 ครั้งแรก และหยุดให้เมื่อไม่พบ major systemic administration related reaction                                   |

ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ COLUMBA ที่พบอาการข้างเคียงที่มีระดับความรุนแรงอย่างน้อยระดับ 3 ขึ้นไป พบในกลุ่ม IV-daratumumab ร้อยละ 5.4 และ SC-daratumumab ร้อยละ 1.5 ซึ่งไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้รับ SC-daratumumab นั้นพบการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ที่มีระดับความรุนแรงอย่างน้อยระดับ 3 ขึ้นไปสูงกว่า (IV-daratumumab ร้อยละ 8 และ SC-daratumumab ร้อยละ 13) โดยจะเห็นได้ว่าความปลอดภัยในการบริหารยาทั้งสองรูปแบบนั้นไม่แตกต่างกันและผู้ป่วยยังสามารถทนต่อการบริหารยาได้ทั้งสองรูปแบบ ขณะที่ SC-daratumumab ใช้ระยะเวลาในการบริหารยาสั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีกว่า

โดยสรุปข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการให้ SC-daratumumab และ IV-daratumumab ของแต่ละการศึกษาไว้ในตารางที่ 2 และจากการศึกษาทั้งหมดทำให้ SC-daratumumab ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) ในการรักษาผู้ป่วย NDMM ที่ไม่สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ โดยให้ร่วมกับ bortezomib, melphalan และ prednisolone และใช้เป็นยาเดี่ยว หรือร่วมกับ lenalidomide และ dexamethasone หรือร่วมกับ bortezomib และ dexamethasone ในผู้ป่วย RRMM ตั้งแต่ 1 พฤษภาคม ค.ศ. 2020 และขึ้นทะเบียนโดยคณะกรรมการความปลอดภัยขององค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European Medicines Agency; EMA) เมื่อวันที่ 4 มิถุนายน ค.ศ. 2020 นอกจากนี้ยังได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการองค์การอาหารและยาของประเทศ

ไทยแล้ว ตั้งแต่วันที่ 2 มิถุนายน ค.ศ. 2021

### ขนาดยาและวิธีการบริหารยา daratumumab ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลพิกิโมา

แนะนำให้ SC-daratumumab ขนาด 1,800 มิลลิกรัม/30,000 ยูนิต (daratumumab 1,800 มิลลิกรัม + hyaluronidase 30,000 ยูนิต) ปริมาตร 15 มิลลิลิตร บริหารโดยใช้ syringe โดยการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง นาน 3-5 นาที<sup>26</sup> โดยแผนการบริหารยา SC-daratumumab ได้แสดงรายละเอียดไว้ดังตารางที่ 3 (หัวข้อที่ 3.1-3.5) และแนะนำให้ IV-daratumumab ขนาด 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม<sup>18</sup> ตามแผนการบริหารยาที่แสดงไว้ในตารางที่ 3 (หัวข้อที่ 3.1-3.4) ยกเว้นกรณีที่ต้องใช้ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในวันที่ 1 และ 2 ของสัปดาห์แรก ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3 (หัวข้อที่ 3.6) โดยก่อนการบริหาร daratumumab ในแต่ละรอบการรักษา นั้น จำเป็นต้องให้ standard pre-medication ก่อนประมาณ 1-3 ชั่วโมง และพิจารณาให้ post-medication หลังบริหารยาเสร็จ ซึ่งรายละเอียดได้แสดงไว้ในตารางที่ 4

### แนวทางการพิจารณาเปลี่ยนรูปแบบการบริหารยาจาก IV-daratumumab เป็น SC-daratumumab

จากข้อมูลพบว่า SC-daratumumab นั้น มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า IV-daratumumab ขณะที่อุบัติการณ์การเกิด IRRs น้อยกว่า และการบริหารยาสะดวกกว่า โดยมีระยะเวลาการบริหารที่สั้นกว่า (3-5 นาที) และปริมาตรต่อครั้งน้อยกว่า (15 มิลลิลิตร) ฉะนั้นอาจพิจารณาให้ SC-daratumumab ในผู้ป่วยที่ได้รับประโยชน์โดยตรง เช่น ผู้ป่วยที่เคยได้รับ IV-daratumumab แล้วไม่สามารถทนต่อการเกิด IRRs ได้ ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือโรคไตที่จำเป็นต้องจำกัดปริมาณสารน้ำ ผู้ป่วยที่ไม่สะดวกในการรับยา

แบบผู้ป่วยใน รวมถึงผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวมาก ที่คำนวณขนาดยาสำหรับให้แบบ IV-daratumumab แล้ว มีค่าใช้จ่ายสูงกว่าการให้แบบ flat dose SC-daratumumab เป็นต้น โดยการให้ SC-daratumumab สามารถให้ได้ตั้งแต่รอบการรักษาที่ 1 โดยไม่จำเป็นต้องให้ IV-daratumumab มาก่อน และหากต้องการเปลี่ยนจากการให้ IV-daratumumab มาเป็น SC-daratumumab ก็สามารถเปลี่ยนได้เลยเช่นกัน

### สรุป

SC-daratumumab จัดเป็น human immunoglobulin G1 kappa monoclonal antibody ที่มีเป้าหมายออกฤทธิ์เจาะจงในการยับยั้ง CD38 โดยในปัจจุบันได้รับการขึ้นทะเบียนสำหรับใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ยุโรป รวมถึงประเทศไทย ทั้งในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีมาที่ถูกรักษาเป็นครั้งแรกและในผู้ป่วยที่พบกลับมาเป็นซ้ำ โดยมีขนาดบรรจุ 1,800 มิลลิกรัม (Flat dose) ปริมาตร 15 มิลลิลิตร จากการศึกษาว่า SC-daratumumab มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีมา ไม่ได้ด้อยไปกว่า IV-daratumumab ขณะที่พบอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับอัตราการให้ยาได้ต่ำกว่า ส่งผลให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อการได้รับยามากขึ้น นอกจากนี้ระยะเวลาการบริยายที่สั้นลง ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ลดการใช้ทรัพยากร และลดระยะเวลาในการเดินทางไปกลับระหว่างบ้านกับสถานพยาบาลอีกด้วย

### เอกสารอ้างอิง

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan; 70:7-30.

2. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. *Blood.* 2014 Nov 13;124:3043-51.
3. De Weers M, Tai Y-T, Van Der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol.* 2011;186:1840-8.
4. Lin P, Owens R, Tricot G, Wilson CS. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:482-8.
5. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375:1319-31.
6. Morandi F, Horenstein AL, Costa F, Giuliani N, Pistoia V, Malavasi F. CD38: a target for immunotherapeutic approaches in multiple myeloma. *Front Immunol.* 2018;9:2722.
7. Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2016;9 :51.
8. Jansen JM, Boross P, Overdijk MB, Lammerts JJ, Parren PW, Keusen JH. Daratumumab, a human CD38 antibody induces apoptosis of myeloma tumor cells via Fc receptor-mediated crosslinking. *Am Soc Hematology;* 2012
9. Van Der Veer MS, de Weers M, van Kessel B, Bakker JM, Wittebol S, Parren PW, et al. Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody

- daratumumab. *Haematologica*. 2011;96:284-90.
10. Naicker S, Rigalou A, McEllistim C, Natoni A, Chiu C, Sasser K, et al. Patient data supports the rationale of low dose cyclophosphamide to potentiate the anti-myeloma activity of daratumumab through augmentation of macrophage-induced ADCC. *Blood* 2017;130:121.
  11. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373:1207-19.
  12. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016; 387:1551-60.
  13. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018 ;378:518-28.
  14. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2016;128:37-44.
  15. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018 ;378:518-28.
  16. Reece DE, Phillips MJ. Infusion Reactions With Monoclonal Antibody Therapy in Myeloma: Learning From Experience. *J Oncol Pract*. 2018;14:425-6.
  17. Chari A, Mark TM, Krishnan A, Stockerl-Goldstein K, Usmani S, Londheet A, et al. Use of montelukast to reduce infusion reactions in an early access treatment protocol of daratumumab in United States patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128:2142.
  18. Janssen. DAZALEX® (daratumumab) Product Information 2021.
  19. Barr H, Dempsey J, Waller A, Huang Y, Williams N, Sharma N, et al. Ninety-minute daratumumab infusion is safe in multiple myeloma. *Leukemia*. 2018;32:2495.
  20. Gordon L, Chang M, Lafeuille M-H, Romdhani H, Paramasivam F, Maiese EM, et al. Real-World Utilization and Safety of Daratumumab Rapid Infusion Administered in a Community Setting: A Retrospective Observational Study. *Drugs Real World Outcomes*. 2021;8:187-195.
  21. Anderson KC, Landgren O, Arend RC, Chou J, Jacobs IA. Humanistic and economic impact of subcutaneous versus intravenous administration of oncology biologics. *Future Oncol*. 2019 ;15:3267- 81.
  22. Viola M, Sequeira J, Seica R, Veiga F, Serra J, Santos AC, et al. Subcutaneous delivery of monoclonal antibodies: How do we get there?. *J Control Release*. 2018;286:301-14.
  23. Locke KW, Maneval DC, LaBarre MJ. ENHANZE® drug delivery technology: a novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20. *Drug Deliv*. 2019;26:98-106.
  24. Bookbinder L, Hofer A, Haller M, Zepeda ML, Keller GA, Lim JE, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial

- transport of therapeutics. *J Control Release*. 2006;114:230-41.
25. Kang DW, Jadin L, Nekoroski T, Drake FH, Zepeda ML. Recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20) facilitates subcutaneous infusions of large volumes of immunoglobulin in a swine model. *Drug Deliv Transl Res*. 2012 ;2:254-64.
  26. Janssen. DAZALEX FASPRO® (daratumumab and hyaluronidase-fihj) injection Product Information 2021.
  27. Usmani SZ, Nahi H, Mateos MV, van de Donk NWCJ, Chari A, Kaufman JL, et al. Subcutaneous delivery of daratumumab in relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2019;134:668-77.
  28. Clemens PL, Xu S, Luo M, Chari A, Usmani SZ, Mateos MV, et al. Pharmacokinetics (pK) of Subcutaneous Daratumumab in Patients with Relapsed or Refractory (RR) Multiple Myeloma (MM): Primary Clinical Pharmacology Analysis of the Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study (PAVO). *Blood*. 2018;132:2006.
  29. San-Miguel J, Usmani SZ, Mateos M-V, Don NW, Kaufman JL, Moreau P, et al. Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Part 2 of the open-label, multicenter, dose-escalation phase 1b study (PAVO). *Haematol*. 2019;106:1725-32.
  30. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7:370-80.
  31. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Efficacy and safety of the randomized, open-label, non inferiority, phase 3 study of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) daratumumab (DARA) administration in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): COLUMBA. *J Clin Oncol*. 2019; 37:8005.
  32. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach JP, Sborov DW, Reeves B, Rodriguez C, et al. Daratumumab, lenalidomide, borte zomib, and dexamethasone for trans plant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136:936-45.
  33. Chari A, Goldschmidt H, San-Miguel J, Ming Q, Carson R, Moreau P, et al. Subcutaneous (SC) Daratumumab (DARA) in Combination With Standard Multiple Myeloma (MM) Treatment Regimens: An Open-label, Multicenter Phase 2 Study (PLEIADES). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19:16-7.
  34. Mateos M-V, Cavo M, Blade J, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 ;395:132-141.
  35. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319-31.

## ดัชนีผู้นิพนธ์

### วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 40

### ฉบับที่ 1-3 2564

#### กฤติกา บุญมาก

- แบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* คือ ต่อยา Carbapenems ในผู้ป่วยมะเร็ง ที่ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 1-11.
- การประเมินระดับการแสดงออก vitronectin ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่าง ๆ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 24-36.

#### จรัญญา งามขำ

- การประเมินระดับการแสดงออก vitronectin ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่าง ๆ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 24-36.

#### จันทร์จิรา แก้วหล้า

- Ruxolitinib ในการรักษาภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายชนิดเฉียบพลัน (aGVHD) ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 48-55.

#### เฉลิมเกียรติ เล็กสาคร

- Daratumumab ในรูปแบบการบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังสำหรับรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลพิกซ์ปีมา ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 151-167

#### ณัฐชนน สถาปนพิทักษ์กิจ

- Daratumumab ในรูปแบบการบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังสำหรับรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลพิกซ์ปีมา ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 151-167

#### ณัฐธาดา อารีเปี่ยม

- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาติน ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 120-133

#### ณัฐธาดา วิริยะกุลสิทธิ์

- โรคมะเร็งเมลาโนมา: อุบัติการณ์ในประชากรไทยและองค์ความรู้ระดับโมเลกุลเพื่อพัฒนากลยุทธ์ในการรักษาแบบมุ่งเป้า ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 134-150

#### เทียนแสง พันธุ์ศรี

- การประเมินระดับการแสดงออก vitronectin ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่าง ๆ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 24-36

#### ชเนศ สอนดา

- โรคมะเร็งเมลาโนมา: อุบัติการณ์ในประชากรไทยและองค์ความรู้ระดับโมเลกุลเพื่อพัฒนากลยุทธ์ในการรักษาแบบมุ่งเป้า ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 134-150

#### นพรุจ คงสวัสดิ์

- การเปรียบเทียบระยะความคลาดเคลื่อนของภาพจากการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยขณะได้รับการฉายรังสีเทคนิค IMRT ด้วยการถ่ายภาพรังสีเอกซ์ซ้ำกับภาพรังสีอ้างอิง ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจ ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 104-110



### นันทนา มีศิริพันธุ์

- แบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* คือ ต่อยา Carbapenems ในผู้ป่วยมะเร็ง ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 1-11.
- การแสดงออกของยีน Metastasis suppressor 1 ต่อความสัมพันธ์ของข้อมูลทางคลินิกและการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 41 ฉบับที่ 2 หน้า 65-77.

### บุษบา ตระการสง่า

- อันตรกิริยาระหว่างยาขับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนไคเนสกับกลุ่มยาลดกรดในกระเพาะอาหาร ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 37-48.

### ปัทมดา ลิ้มสกุล

- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาติน ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 120-133.

### ปภาวิน แจ่มศรี

- การประเมินความรู้ด้านโรคมะเร็งของเจ้าหน้าที่กรมการแพทย์ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 12-22.

### ปริญดา แผงเมือง

- การประเมินความรู้ด้านโรคมะเร็งของเจ้าหน้าที่กรมการแพทย์ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 12-22.

### ปัทมา พลอยสว่าง

- การประเมินความรู้ด้านโรคมะเร็งของเจ้าหน้าที่กรมการแพทย์ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 12-22.

### ปานรัชนี เรืองทอง

- การศึกษาปริมาณรังสีที่ร่างกายได้รับจาก

- การถ่ายภาพเอกซเรย์ 2 มิติ ที่ใช้ตรวจสอบความถูกต้องของการจัดทำก่อนทำการฉายรังสีให้ผู้ป่วย ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 111-119.

### พัชรี กลมเกลี้ยง

- โรคมะเร็งเมลาโนมา: อุบัติการณ์ในประชากรไทยและองค์ความรู้ระดับโมเลกุลเพื่อพัฒนากลยุทธ์ในการรักษาแบบมุ่งเป้า ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 134-150.

### มณีนครณ์ มัสสุดี

- การประเมินระดับการแสดงออก vitronectin ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่าง ๆ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 24-36.

### มยุรี ยอดอินทร์

- แบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* คือ ต่อยา Carbapenems ในผู้ป่วยมะเร็ง ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 1-11.

### วรภัทร ปานเจริญ

- การศึกษาผลของการใช้แนวทางการป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัดโรงพยาบาลมะเร็งลพบุรี ปีที่ 41 ฉบับที่ 2 หน้า 78-89.

### วรศักดิ์ แก้วก่อ

- โรคมะเร็งเมลาโนมา: อุบัติการณ์ในประชากรไทยและองค์ความรู้ระดับโมเลกุลเพื่อพัฒนากลยุทธ์ในการรักษาแบบมุ่งเป้า ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 134-150.

### สุลัพร แสงกระจ่าง

- การประเมินความรู้ด้านโรคมะเร็งของเจ้าหน้าที่กรมการแพทย์ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 12-22.

#### สมชาย ธนะสิทธิชัย

- การประเมินระดับการแสดงออก vitronectin ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่าง ๆ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 24-36.

#### สุยาณี พงษ์ธนานิกร

- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาติน ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 120-133.

#### อนงค์ เทพสุวรรณ

- การแสดงออกของยีน Metastasis suppressor 1 ต่อความสัมพันธ์ของข้อมูลทางคลินิกและการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปีที่ 41 ฉบับที่ 2 หน้า 65-77.

#### อนุพงษ์ ไชยมูล

- การประเมินระดับการแสดงออก vitronectin ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่าง ๆ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 24-36.

#### อมรรัตน์ จูสวัสดิ์

- การประเมินความรู้ด้านโรคมะเร็งของเจ้าหน้าที่กรมการแพทย์ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 12-22.

#### อารีย์ ประสิทธิ์พิงค์

- การประเมินระดับการแสดงออก vitronectin ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่าง ๆ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 24-36.

#### อุทัยรัตน์ มีอุดมพงษ์

- Ruxolitinib ในการรักษาภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายชนิดเฉียบ

พลัน (aGVHD) ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 48-55.

## AUTHOR INDEX

### Thai Cancer J Vol. 41, No. 1-3, 2020

#### Adhisabandh Chulakadabba

- Noninvasive Breast Carcinoma detected on Screening as Sonographic Focally Thick Duct: A Case Report with Histological Correlation. Vol 41 No.2 page 98-103.

#### Anggraeni Ayu Rengganis

- Noninvasive Breast Carcinoma detected on Screening as Sonographic Focally Thick Duct: A Case Report with Histological Correlation. Vol 41 No.2 page 98-103.

#### Darunee Boonjunwetwat

- Noninvasive Breast Carcinoma detected on Screening as Sonographic Focally Thick Duct: A Case Report with Histological Correlation. Vol. 41 No.2 page 98-103.

#### Patchara Ninigsarn

- Primary Cerebellar Lymphoma in an Immunocompetent Host: A Case Report. Vol. 41 No.2 page 90-97.

#### Pichet Sampatanukul

- Noninvasive Breast Carcinoma detected on Screening as Sonographic Focally Thick Duct: A Case Report with Histological Correlation. Vol. 41 No.2 page 98-103.

**Somchai Insiripong**

- Primary Cerebellar Lymphoma in an Immunocompetent Host: A Case Report. Vol. 41 No.2 page 90-97.

**Tulakan Mukkun**

- Oncologic and Functional Outcome of Frontolateral Hemilaryngectomy in Trang Hospital. Vol. 41 No.2 page 57-64.

**Warisa Tantidolthanes**

- Noninvasive Breast Carcinoma detected on Screening as Sonographic Focally Thick Duct: A Case Report with Histological Correlation. Vol. 41 No.2 page 98-103.

**ดัชนีชื่อเรื่อง****วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 40****ฉบับที่ 1-3 2564****การประเมินความรู้ด้านโรคมะเร็งของเจ้าหน้าที่  
กรมการแพทย์**

- ปัทมา พลอยสว่าง, อมรรัตน์ ฐิตสวัสดิ์, ปภาวิน เจ่มศรี, ปรีธดา แฝงเมือง, สุทธิพร แสงกระจ่าง. ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 12-22.

**การประเมินระดับการแสดงออก vitronectin ใน  
ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะต่าง ๆ**

- จริญญา งามขำ, สมชาย ธนะสิทธิชัย, อารีย์ ประสิทธิ์พงษ์, อนุพงษ์ ไชยมูล, มณีนรัตน์ มัสสุดี, กฤติกา บุญมาก, เทียนแสง พันธุ์ศรี. ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 24-36.

**การเปรียบเทียบระยะความคลาดเคลื่อนของภาพ  
จากการเคลื่อนไหวของผู้ป่วยขณะได้รับการฉาย****รังสีเทคนิค IMRT ด้วยการถ่ายภาพรังสีเอกซ์ซ้ำ  
กับภาพรังสีอ้างอิง ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและ  
ลำคอที่มีการเจาะคอเพื่อใส่ท่อช่วยหายใจ**

- นพรุจ คงสวัสดิ์. ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 104-110.

**การศึกษาปริมาณรังสีที่ร่างกายได้รับจากการ  
ถ่ายภาพเอกซเรย์ 2 มิติ ที่ใช้ตรวจสอบความ  
ถูกต้องของการจัดทำก่อนทำการฉายรังสีให้ผู้ป่วย**

- ปานรัชนี เรืองทอง. ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 111-119.

**การศึกษาผลของการใช้แนวทางการป้องกันภาวะ  
คลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด โรงพยาบาลมะเร็ง  
ลพบุรี**

- วรภัทร ปานเจริญ. ปีที่ 41 ฉบับที่ 2 หน้า 78-89.

**การแสดงออกของยีน Metastasis suppressor 1  
ต่อความสัมพันธ์ของข้อมูลทางคลินิกและการ  
รอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม**

- นันทนา มีศิริพันธุ์, อนงค์ เทพสุวรรณ. ปีที่ 41 ฉบับที่ 2 หน้า 65-77.

**แบคทีเรียกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ดื้อต่อยา  
Carbapenems ในผู้ป่วยมะเร็ง ที่สถาบันมะเร็ง  
แห่งชาติ ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 1-11**

- มยุรี ยอดอินทร์, กฤติกา บุญมาก, นันทนา มีศิริพันธุ์. ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 1-11

**ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วย  
มะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาติน**

- ปัทมดา ลิมสกุล, สุญาณี พงษ์ชนานิกร, ณัฏฐดา อารีเปี่ยม. ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 120-133.

**โรคมะเร็งเมลาโนมา: อุบัติการณ์ในประเทศไทย  
และองค์ความรู้ระดับโมเลกุลเพื่อพัฒนากลยุทธ์  
ในการรักษาแบบมุ่งเป้า**

- ณัฐศุภา วิริยะกุลสิทธิ์, พัทรี กลมเกลี้ยง, ชเนศ สอนดา, วรศักดิ์ แก้วก่อง.ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 134-150.

**อันตรกิริยาระหว่างยายับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนไคเนสกับกลุ่มยาลดกรดในกระเพาะอาหาร**

- บุญบา ตระการสง่า. ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 37-48.

**Daratumumab ในรูปแบบการบริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังสำหรับรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลพโลมา**

- ณัฐชนน สถาปนพิทักษ์กิจ, เณลิเมเกียรติ เล็กสาคร.ปีที่ 41 ฉบับที่ 3 หน้า 151-167.

**Ruxolitinib ในการรักษาภาวะเซลล์ต้นกำเนิดใหม่ต่อต้านร่างกายชนิดเฉียบพลัน (aGVHD)**

- อุทัยรัตน์ มีอุดมพงษ์, จันทร์จิรา แก้วหล้า.ปีที่ 41 ฉบับที่ 1 หน้า 48-55.

## TITLE INDEX

**Thai Cancer J Vol. 41, No. 1-3, 2020**

**Oncologic and Functional Outcome of Frontolateral Hemilaryngectomy in Trang Hospital**

- Tulakan Mukkun.Vol. 41 No.2 page 57-64.

**Primary Cerebellar Lymphoma in an Immunocompetent Host: A Case Report**

- Somchai Insiripong, Patchara Ninigsarn Vol. 41 No.2 page 90-97.

**Noninvasive Breast Carcinoma detected on Screening s Sonographic Focally Thick Duct: A Case Report with Histological Correlation**

- Anggraeni Ayu Rengganis, Pichet Sampatanukul Darunee Boonjunwetwat, Warisa Tantidolthanes, Adhisabandh Chulakadabba.Vol. 41 No.2 page 98-103.



**THAI CANCER JOURNAL** (Print ISSN:0125-2238,Online ISSN:2730-2237) is an open access, peer-reviewed journal with broad scope covering all areas of cancer research, especially novel concepts, new methods, new regimens, new therapeutic agents, and alternative approaches for early detection and intervention of cancer.

**Publication Frequency** 3 issues per year

- No.1 January- April
- No.2 May-August
- No.3 September-December

**Types of articles:**

- Original Articles
- Review Articles

Once received, all papers will be subject to peer review by experts in the field. Every manuscript is assessed in a double-blinded review in which the author's identity is not revealed to the reviewers. We encourage authors to submit the names of five referees suitable to review the work to aid in the peer review process. We aim to review all papers within 4-8 weeks and if accepted the paper will appear in the next available issue of the journal.

#### **Author Guidelines**

- **Original Articles** are written in chapters or sections in sequence which includes the abstract, introduction, materials and methods, results, discussion, conclusion, acknowledgments, and references and should be no more than 15 pages.
- **Review Articles** should provide new knowledge, unusual characteristic profiles, interesting findings that readers can apply, or a situation analysis of diseases, and consist of the abstract, introduction, knowledge or information

relating to the matter, and should discuss, analyze and conclude up-to-date references.

**Case Report** should show one of the following: Unreported or unusual side effects or adverse interactions involving medications

- **Titles** should be short and specific, comprehensive and comply with the objectives and context. Titles must be in both Thai and English language.
- **Author's names** should include the name and last name (no title), and the institutional affiliation in both Thai and English. In case of multiple authors, the name should be listed according to their contribution to the article. Put the number in superscript format after the last name of each contributing author which is linked to the institutional affiliation as well as provide the corresponding author's name with email address and phone number for correspondences.
- **Main Content** should be in Thai/English language and the language used should be easy to understand, concise, and clear to help readers understand. If abbreviations are used, the complete term should be introduced for the first time in the main text.
- **Abstracts** are a brief summary of a published article, particularly with key messages and statistical numbers. Language should be concise with complete sentences and writing in prose. The length should no more than 15 sentences and include objectives, materials and methods, results, and discussion or suggestions (in brief). No footnotes are referred. The abstract must be in both Thai and English language.
- **Introductions** introduce the background and the importance of the research including literature reviews of related works and the research objectives.
- **Materials and Methods** describe the research methodology including data sources, data collection, data sampling, and research tools, as well as data analysis and statistical principles applied.

- **Results** explain the research findings by providing research evidence and information as well as interpreting the results of the findings or analysis.
- **Discussions** criticize and discuss whether the results were obtained as intended or not, and refer to theories or any studies of those involved.
- **Conclusions (if any)** summarize the relevant research articles and suggest for recommendations for further work.
- **Acknowledgements.** *Acknowledgements* of people, grants, funds etc should be included in a section just before the references. The names of funding agencies, scholarships etc should be written in full.
- **Tables.** *Tables* should be typed on separate pages and numbered using Arabic numerals with a caption written in normal text. For example: ‘**Table 3** Characterization data for complexes 1-3.’ The table **must** also be cited in the text. Footnotes to the table should be included where necessary as superscript lower case letters with the text in Times New Roman, 9 pt (example: <sup>a</sup>At 298 K). References to previous work presented in the table should also be included in the footnotes.
- **Figures, schemes and illustrations.** *Graphics* such as figures, schemes and illustrations should be placed on separate pages or in the text and numbered using Arabic numerals. As with tables the figure captions must be written in normal text and must be cited in the text. Other points to consider include
- **References**

Authors are responsible for the accuracy of the references which should be written in Vancouver referencing style.

Each piece of work which is cited in your text should have a unique number. The first citation starts at number 1 and works are assigned further in numeric order of citation. If, in your text, you cite a piece of work more than once, the same citation number should be used.

In case of an international journal, please use the abbreviated name according to Index Medicus. Any mistakes on references will delay the submission process due to the additional details requested from authors to comply with the rules.

**Referencing Format** (please notice the punctuation marks in the examples)

### **-Journal Articles**

Numeric order. Authors' Names (Surnames and Initials). Title of the Article. Abbreviated Journal Name. Year of Publication; Journal Volume: First page - Last page.

In case there are more than 6 authors, the first 6 authors are listed, followed by et al.

#### **Example:**

Fischl MA, Dickinson GM, Scott GB. Evaluation of Heterosexual partners, children and household contacts of adults with AIDS. JAMA 1987;257:640-4.

**Textbooks and handbooks** divided into 2 types

#### **Book**

Numeric order. Authors' Names (Surnames and Initials). Book Title. Edition. City of Publication: Publisher; Year of Publication.

#### **Example:**

Toman K. Tuberculosis case-finding and chemo-therapy. Geneva: World Health Organization; 1979.

**1.Book chapters** chapter in an edited book

Numeric order. Authors' Names. Chapter Title. In; (Editors' Names), Editor. Book Title. Edition. City of Publication: Publisher; Year of Publication. First page - Last page

#### **Example:**

Nelson SA, Warschow. Protozoa and worms. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. Dermatology. 3th ed. New York: Elsevier; 2012. p. 1391-421.

#### **Conference proceeding**

Numeric order. Editors' Names, Editor(s). Title. Conference Name; Conference Date; Conference Venue. City of Publication: Publisher; Year of Publication.

#### **Example:**

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

#### **Conference article**

Numeric order. Author' Name. Title. In: editor's name, editor. Meeting name; Meeting date; Meeting place, Meeting City. City of Publication: Year of publication. p. First page-last page.



**Example:**

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

**Thesis**

Numeric order. Author's Name. Title [Thesis Type/ Degree]. City of Publication: University; Year of Graduation. Number of pages.

**Example:**

O'Brien KA. The philosophical and empirical intersections of Chinese medicine and western medicine [dissertation]. Melbourne: Monash University; 2006. 439 p.

**Electronic documents**

**Electronic Journal**

Numeric order. Author's Name. Title. Journal Name [Media type]. Publication Year [Retrieved/ Cited Date]; volume: First page - Last page. Access/ Available from: https:// .....

**Example:**

Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Metanat M, Mohammadi M, Zabetian M. Factors associated with mortality in Tuberculosis patients. J Res Med Sci [internet]. 2013 [cited 2013 Nov 5];18:52-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3719227/>

**Electronic Books or Articles**

Numeric order. Author's Name. Title [Type of media]. Printed city. Publisher; Publication Year [Retrieved / cited Year, Month, Date]. Number of Pages. Source / Available from: https:// .....

**Example:**

Merlis M, Gould D, Mahato B. Rising out-of-pocket spending for medical care: a growing strain on family budgets [Internet]. New York: Commonwealth Fund; 2006 Feb [cited 2006 Oct 2]. 23 p. Available from: [https://www.cmf.org/usr\\_doc/Merlis\\_risingoopspending\\_887.pdf](https://www.cmf.org/usr_doc/Merlis_risingoopspending_887.pdf)

**Submit a manuscript**

To submit a manuscript with TCJ, the author should submit a manuscript via the Thai Cancer Journal website: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ> or E-Mail: [thaicancerj@gmail.com](mailto:thaicancerj@gmail.com)

Manuscript format should be done using MS-Word program. The font type should be Cordia New, size 16. Using decimals, one or two decimal points can be accepted. Therefore, please use the same format of decimal numbers for the whole document. References should be in English

Illustrations, diagrams or images must use black ink color on coated papers. Photos should be in presentation files or using black and white postcards. The description should be written separately. Do not write it on the image.

- **Acceptance**

After manuscript submission is complete, the editorial team will notify the author and send the manuscript to 2 experts for peer-review.

The editorial team will inform the authors if the manuscript is considered for publication or not.

**Contact :Ratchanoo Subannajui (Assisstant Manager)**

**Tel :+66 202 6800 ext.1424**

**E-mail:thaicancerj@gmail.com**

## คำแนะนำสำหรับผู้นิพนธ์

วารสารโรคมะเร็งเป็นวารสารวิชาการที่มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัย ด้านโรคมะเร็งหรือเรื่องที่เกี่ยวข้องโดยรับตีพิมพ์บทความทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

### 1. ประเภทบทความ

#### 1.1 นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Article)

เป็นรายงานผลการศึกษา ค้นคว้าวิจัย ซึ่งต้องมีย่อประกอบดังนี้

ชื่อเรื่อง ชื่อผู้นิพนธ์ สังกัด/สถานที่ทำงาน บทคัดย่อและคำสำคัญทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ บทนำ วิธีการศึกษา ผลการศึกษา วิเคราะห์ กิตติกรรมประกาศ (ถ้ามี) และเอกสารอ้างอิง ความยาวเนื้อเรื่องไม่ควรเกิน 12 หน้าพิมพ์

#### 1.2 บทความพินิจวิชาการ (Review article)

เป็นการรวบรวมวิเคราะห์สังเคราะห์ผลเรื่องใดเรื่องหนึ่งเพื่อให้ผู้อ่านมีความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับความก้าวหน้าใหม่ๆ ของเรื่องนั้นในสถานการณ์ปัจจุบัน มีย่อประกอบดังนี้  
บทคัดย่อ คำสำคัญ บทนำ สรุปและ เอกสารอ้างอิง

#### 1.3 รายงานผู้ป่วย (Case Report)

เป็นรายงานผลการศึกษาจากผู้ป่วย ที่โรคหรือกลุ่มอาการโรคที่พบได้ไม่บ่อยหรือไม่เคยมีอาการมาก่อน หรือโรคที่มีลักษณะหรือ การดำเนินโรคที่ไม่ตรงแบบ มีบทสรุปและเสนอข้อคิดเห็นเพื่อนำไปใช้ประโยชน์ได้ ควรประกอบด้วยหัวข้อดังต่อไปนี้ บทนำ รายงานผู้ป่วย วิเคราะห์ สรุป กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง

### 2. การเตรียมต้นฉบับ

**ชื่อเรื่อง** ควรสั้นกะทัดรัด ให้ได้ใจความที่ครอบคลุมและตรงวัตถุประสงค์และเนื้อเรื่อง ชื่อเรื่องต้องมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

**ชื่อผู้เขียน/ผู้นิพนธ์** ให้มีชื่อผู้เขียน และคณะ รวมถึงสถานที่ปฏิบัติงาน ภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

**บทคัดย่อ** คือการย่อเนื้อหาสำคัญเป็นประโยคสมบูรณ์ เป็นร้อยแก้วไม่แบ่งเป็นข้อๆ ความยาว ไม่เกิน 15 บรรทัด และมีส่วนประกอบคือ วัตถุประสงค์ วัสดุและวิธีการ ผลการ ดำเนินงานและวิเคราะห์หรือข้อเสนอแนะ (อย่างย่อ) ไม่ต้องมีเอกสารอ้างอิง อยู่ในบทคัดย่อ บทคัดย่อต้องเขียนทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

**คำสำคัญ (Keywords)** ควรมี 3-5 คำ ใส่ไว้ท้ายบทคัดย่อสำหรับทำดัชนีเรื่อง (subject index)

**เนื้อเรื่อง** หากใช้ภาษาไทย ควรใช้ภาษาที่เข้าใจง่าย สั้น กระชับ แต่ชัดเจน ยกเว้นคำศัพท์ทางเทคนิคที่จำเป็นต้องใช้ภาษาที่อังกฤษ หรือหากมีคำย่อ ควรเขียนคำ เต็มไว้ด้วย

**บทนำ** อธิบายความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาที่ทำการวิจัย ศึกษาค้นคว้า งานวิจัย ของผู้อื่นที่เกี่ยวข้องวัตถุประสงค์ของการวิจัย สมมติฐาน และขอบเขตการวิจัย

**วัสดุและวิธีการ** อธิบายถึงวิธีการศึกษา รูปแบบ ช่วงเวลา สถานที่ การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง กลุ่ม ควบคุม เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา วิธีที่ใช้ วิธีการเก็บข้อมูลการวิเคราะห์ ตลอดจน วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลหรือการใช้หลักสถิติมาประยุกต์

**ผล/ผลการศึกษา** แสดงผลที่ได้จากการศึกษาอย่างชัดเจนให้ผู้อ่านอ่านและทำความเข้าใจได้ง่าย ผล ต้องสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ บรรยายเป็นร้อยแก้วในกรณีที่มีตัวเลข ไม่มาก หรือไม่ซับซ้อน ถ้าตัวเลขมากตัวแปรมากให้ใช้ตาราง และแปลความหมายของ ผลที่พบหรือวิเคราะห์จากตาราง แสดงเฉพาะที่สำคัญและเป็นประเด็นในการ วิเคราะห์ หรือเปรียบเทียบกับสมมติฐานที่วางไว้

**วิจารณ์** วิจารณ์ผลการศึกษาวัดตรงกับวัตถุประสงค์หรือสมมติฐานที่ตั้งไว้หรือไม่ เหมือนหรือ แตกต่างจากงานของผู้อื่นหรือไม่อย่างไร และเหตุใดจึงเป็นเช่นนั้น เน้นเฉพาะที่สำคัญ และผลสรุปที่ได้จากการค้นพบนั้นๆ อย่า นำเนื้อหาในบทนำหรือผลมากล่าว: ข้างในบทวิจารณ์ ควรแสดงข้อเด่น ข้อด้อย ของการศึกษา(สรุปให้ตรงประเด็น) รวมทั้งข้อเสนอแนะในการศึกษาในอนาคต

**สรุป** สรุปให้ตรงกับผลที่ต้องการจากวัตถุประสงค์ของการศึกษา ให้ข้อเสนอแนะในการนำผลการศึกษาไปใช้หรือประเด็นปัญหาสำหรับการศึกษารั้งต่อไป

**เอกสารอ้างอิง** ผู้เขียนต้องรับผิดชอบในความถูกต้องของเอกสารอ้างอิง

การอ้างอิงใช้ระบบแวนคูเวอร์ (Vancouver style) โดยใส่หมายเลขเป็นตัวยก ด้านขวามือหลังข้อความหรือหลังชื่อบุคคลเจ้าของ ข้อความที่อ้างอิง เรียงตามลำดับและตรงกับที่อ้างอิงไว้ในเนื้อเรื่อง

## 3.แนวทางการเขียนเอกสารอ้างอิง

### 3.1.จากวารสาร

-รูปแบบพื้นฐาน

ลำดับที่อ้างอิง. ชื่อผู้แต่ง. ชื่อบทความ. ปีพิมพ์; ปีที่และเล่มที่ใช้ของวารสาร

หน้าแรก –หน้าสุดท้าย

ตัวอย่างเช่น

1.สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, พงษ์กิตติ ฐิคุภกร,สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์. Proliferating Cell Nuclear Antigen ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: บทบาทในการพยากรณ์โรค.วารสารโรคมะเร็ง 2542;25:1-6.

2.Chariyalertsak S, Sirikulchayanonta V, Mayer D, Kopp-Schneider A, Fuerstenberger G, Marks F, et al. Aberrant cyclooxygenase isozyme expression in human intrahepatic cholangiocarcinoma. Gut 2001;48:80-6

\* หากมีผู้เขียนมากกว่า 6 คน ให้ใส่ชื่อเพียง 6 คนแรกแล้วตามด้วย “et al.” ในวารสารภาษาอังกฤษ

หรือตามด้วย“และคณะ” ในวารสารภาษาไทย

\* ปีที่พิมพ์ในวารสารภาษาไทยให้ใช้ปีพุทธศักราช

### 3.2 หนังสือและโมโนกราฟอย่างอื่น

- ผู้นิพนธ์เป็นบุคคล

ตัวอย่าง

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

- บรรณาธิการ ผู้รวบรวม ประธานที่เป็นผู้นิพนธ์

ตัวอย่าง

Millares M, editor. Applied drug information: strategies for information management.

Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc.;1998.

### 3.3 บทหนึ่งในหนังสือหรือตำรา

ตัวอย่าง

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

สุภัทสร์ สุปงกช, จักรพันธ์ อยู่ดี, พิชญ์จิรา สงวนบุญญพงษ์. Drug Monograph. ใน: สุภัทสร์ สุปงกชและคณะ, บรรณาธิการ. คู่มือมาตรฐานการทำงานเกี่ยวกับเคมีบำบัดและการดูแลผู้ป่วยหลังได้รับยา.กรุงเทพฯ: นิเวศรรณดาการพิมพ์; 2560. หน้า 278-80

### 3.4.หนังสือ proceeding ของการประชุม/สัมมนา

ตัวอย่าง

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

## 5. เอกสารหรือแหล่งข้อมูลอื่นๆ

- จากวิทยานิพนธ์

ตัวอย่าง

สุภาณี เมืองคำ. ภาวะโภชนาการและการบริโภคอาหารของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาเคมีบำบัด(วิทยานิพนธ์ปริญญาโท). มหาวิทยาลัยเชียงใหม่;2551.

- จากวารสารในอินเทอร์เน็ต

ตัวอย่าง

Laporte RE, Marler E, Akazawa S, Sauer F. The death of biomedical journals. BMJ [serial online]. 1995;310:1387-90. Available from: <http://www.bmj.com/bmj/archive/6991ed2.htm>. Accessed September 30, 2020.

- จาก เว็บไซต์

ตัวอย่าง

Health on the net foundation. Health on the net foundation code of conduct (HONcode) for medical and health web sites. Available at :<http://www.hon.ch/conduct.html>. Accessed ๗ October 12, 2020

รังษิณพดล โถทอง, วิศิษฐ์ ฉวีพจน์กำจร,ปรารธนา สติติภาวี, ศุภชัย ปิตกุลตัง. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด มะเร็งเต้านมในหญิงไทยที่อายุน้อยกว่า 45 ปี.เข้าถึงได้จาก: <https://gsbooks.gs.kku.ac.th/58/the34th/pdf/MMP8.pdf>.สืบค้นเมื่อวันที่ 12 ตุลาคม 2563

#### 4. การส่งต้นฉบับ

ให้พิมพ์หน้าเดียว ขนาด A4 ด้วยไฟล์ Microsoft Word เท่านั้น

ใช้ตัวอักษร Angsana New ขนาด Font 16

ตาราง หรือรูปภาพต้องไม่เกิน 5 ตาราง หรือ 5 รูปภาพพร้อมทั้งอธิบายด้วยย่อ ที่ใช้ในตาราง

โดย ส่งบทความ มา ทาง E-mail:ที่ [thaicancerj@gmail.com](mailto:thaicancerj@gmail.com)

หรือส่งมาในวารสารออนไลน์ ระบบ THAIJO 2

ที่ <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TCJ/index>

#### 5.กำหนดการตีพิมพ์บทความ

วารสารโรคมะเร็ง ซึ่งจัดพิมพ์ปีละ 3 ฉบับ ในรูปแบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์

ฉบับที่ 1 มกราคม - เมษายน

ฉบับที่ 2 พฤษภาคม – สิงหาคม

ฉบับที่ 3 กันยายน – ธันวาคม

#### ผู้ประสานงาน

นางสาวรัชну สุบรรณจัย

ผู้ช่วยผู้จัดการวารสารโรคมะเร็ง

โทร: 02 202 6800 ต่อ 1424

E-Mail:[thaicancerj@gmail.com](mailto:thaicancerj@gmail.com)