

การดูแลผู้ป่วย ที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (oral mucositis)

พญ.อนุสสร่า ส่องทอง

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์

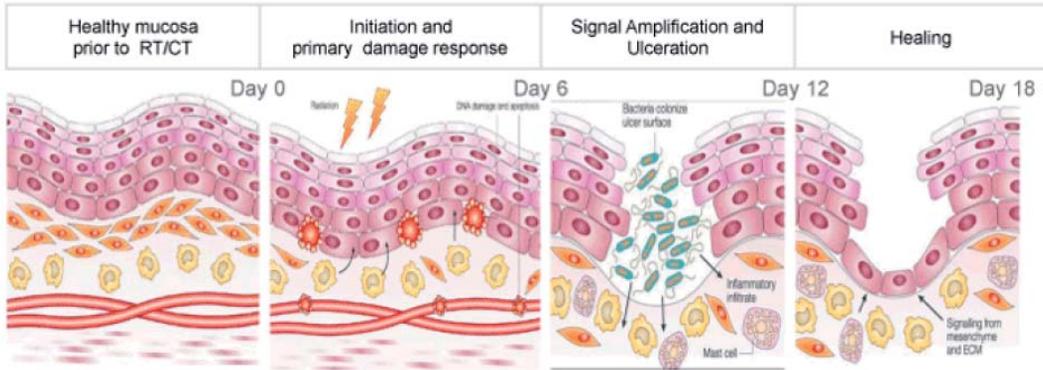
ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (oral mucositis) หมายถึงภาวะที่มีการอักเสบหรือแผลเกิดขึ้นในช่องปากและลำคอ โดยทั่วไปมักเกิดในผู้ป่วยโรคมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่ได้รับการฉายรังสีและยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของความทุกข์ทรมานในผู้ป่วยเหล่านี้ และอาจส่งผลให้เกิดการขาดช่วงของการรักษา (treatment interruption) เป็นเหตุให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

1. ปัจจัยเสี่ยงด้านผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากโรคหรือจากการรักษา มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อแทรกซ้อนได้ง่าย โดยเฉพาะ herpes simplex virus (HSV) ซึ่งทำให้เกิดแผลในปากร่วมด้วย ความอดทนต่อความเจ็บปวด (individual tolerance) ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) การสูบบุหรี่-ดื่มสุรา ภาวะ poor oral hygiene และทุพโภชนาการ เป็นต้น
2. ปัจจัยเสี่ยงด้านโรคที่เป็น ได้แก่ ตำแหน่งและขนาดของก้อน เช่น การฉายรังสีก้อนมะเร็งในช่องปาก ลิ้น ริมฝีปาก เพดานปาก มักเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากกว่าการฉายรังสีก้อนมะเร็งบริเวณกล่องเสียง
3. ปัจจัยเสี่ยงด้านการรักษาที่ได้รับ เช่น เทคนิคและบริเวณที่ฉายรังสี จำนวนครั้งของการฉายต่อวัน ปริมาณรังสีที่เนื้อเยื่อได้รับ ชนิด ความถี่ และความแรงของยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะในกลุ่ม 5-fluorouracil (5-FU), capecitabine, tegafur มีความเสี่ยงในการเกิด alimentary mucositis ค่อนข้างสูง คือ 20-50% นอกจากนี้ การฉายรังสีควบคู่กับยาเคมีบำบัด จะทำให้ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมีความรุนแรงมากขึ้น

กลไกการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

ในภาวะปกติ oral mucosa จะถูกปกคลุมด้วย non-stratified squamous epithelium ซึ่งทำหน้าที่ป้องกันไม่ให้ microorganism ในช่องปากทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อและอวัยวะที่อยู่ชั้นลึกลงไป โดยมี basal cell ซึ่งอยู่ที่ชั้นล่างสุดของ epithelium แบ่งตัวทดแทนเซลล์ด้านบนที่หลุดลอกออกไปตามเวลา ซึ่งกระบวนการ self-renewing นี้เกิดขึ้นทุก 7-14 วัน เมื่อ epithelial cell ด้านบนได้รับรังสีหรือยาเคมีบำบัด เซลล์จะตายไปอย่างรวดเร็ว บางส่วนไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มได้อีก ทำให้ไม่มีเซลล์ใหม่ขึ้นมาทดแทน จึงเกิด ulcer ขึ้น อาจทำให้ microorganism แทรกลงไปอย่างรวดเร็ว เกิดการติดเชื้อของเนื้อเยื่อในชั้นลึกและการหายของแผลช้าลงได้ นอกจากการทำลาย DNA ของเซลล์แล้ว การฉายรังสีหรือยาเคมีบำบัดยังส่งผลทางอ้อมโดยทำให้เกิดการกระตุ้นของ transcription factors และการหลั่ง pro-inflammatory cytokines ด้วย จนในที่สุด เมื่อปัจจัยที่ทำให้การตายของเซลล์และการติดเชื้อหมดลง กระบวนการหายของแผลจะเกิดขึ้นตามมา ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 กลไกการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

การประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

ปัจจุบันมีวิธีการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบหลายวิธี โดยประเมินจากอาการ อาการแสดง (symptoms and signs) ร่วมกับผลเสียที่เกิดขึ้นจากภาวะดังกล่าว (functional disturbance) เช่น การปรับเปลี่ยนชนิดอาหาร

ที่รับประทาน จากอาหารปกติ เป็นอาหารเหลว การใส่สายยางให้อาหารทางจมูก/ หน้าท้อง การให้สารอาหารทางเส้นเลือดดำ เป็นต้น ซึ่งแต่ละสถาบันควรเลือกวิธีการที่เหมาะสมในสถาบันของตน ตามตารางที่ 1 และภาพที่ 2

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบ WHO Classification of oral mucositis และ Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) version 4.03

Grade	WHO Classification	CTCAE version 4.03
1	Erythema; unpleasant sensation (pain)	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated
2	Erythema; ulcers; pain; solid diet tolerated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated
3	Ulcers; significant pain; only liquid diets possible	Severe pain; interfering with oral intake
4	Ulcers; intolerable pain; feeding by mouth is impossible; enteral or parenteral feeding obligatory; cannot talk	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated
5	-	Death



ภาพที่ 2 WHO Classification of oral mucositis

การดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี

แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อในช่องปากอักเสบ อ้างอิงจาก Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) in collaboration with the International Society of Oral Oncology (ISOO) guidelines, ESMO clinical practice guidelines, NCCN guidelines, BC Cancer guidelines สามารถสรุปได้ดังนี้

การดูแลช่องปาก (Basic oral care)

ผู้ป่วยต้องตระหนักถึงความสำคัญและมีความรู้ในการดูแลช่องปากของตนเองอย่างสม่ำเสมอ แพทย์และพยาบาลควรให้คำแนะนำที่ผู้ป่วยสามารถนำไปปฏิบัติได้ง่าย ดังนี้

1. การบ้วนปากด้วยน้ำเกลือ 4-6 ครั้งต่อวัน หรืออาจใช้ bicarbonate rinse (baking soda ครึ่งช้อนชา ละลายในน้ำเปล่า 2 แก้ว) บ้วนปากก่อนและหลังอาหาร

2. การใช้แปรงสีฟันที่มีขนแปรงอ่อนนุ่ม เพื่อลดการเกิดแผลช่องปาก

3. ใช้ยาแก้ปวดอย่างเหมาะสม (ตารางที่ 2 และ 3) โดยหากอาการปวดไม่มาก แต่ส่งผลต่อการรับประทานอาหาร อาจพิจารณา topical analgesics/ anesthetics ซึ่งออกฤทธิ์เร็ว แต่ไม่นาน ดังนั้นจึงนิยมใช้ก่อนรับประทานอาหารเป็นครั้งคราว แต่ในกรณีที่มีความปวดตลอดเวลา ควรพิจารณา oral analgesics drugs เพื่อควบคุมความปวดตลอดทั้งวัน ได้แก่กลุ่ม non-opioids และ opioid drugs ขึ้นอยู่กับระดับความปวด หากผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาได้ สามารถปรับมาใช้ยาแปะ เช่น fentanyl patch ซึ่งมีข้อดีคือออกฤทธิ์นาน ไม่ต้องรับประทานยาบ่อยๆ สาเหตุของอาการเจ็บในช่องปากนอกจากภาวะเยื่ออักเสบแล้ว ยังอาจเกิดจากการติดเชื้อในช่องปากได้ด้วย เช่น เชื้อรา เชื้อไวรัส เชื้อแบคทีเรีย เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีและยาเคมีบำบัดมักมีภูมิคุ้มกันต้านทานลดลง ทำให้ติดเชื้อเหล่านี้ได้ง่าย

ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างยาที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

ยา	วิธีใช้
Topical analgesics/anesthetics	
Benzydamine HCl (Diffiam®)	15 ml กลั้วปากและคอ แล้วบ้วนทิ้งทุก 2-3 ชม. (หากมีอาการแสบ สามารถเจือจางด้วยน้ำเปล่าได้)
2% lidocaine HCl (Xylocaine viscous®)	5-10 ml อมและกลั้วในท่อน้ำปากและคอแล้วกลืน ก่อนรับประทานอาหาร
Oxethazaine-aluminum/ magnesium hydroxide (Mucaine®, Alum milk®)	5-10 ml รับประทานก่อนอาหาร 15 นาที และก่อนนอน
Systemic analgesics	
Acetaminophen	1-2 เม็ด ทุก 4-6 ชม. เวลาปวด
Acetaminophen with codeine (TWC®)	1-2 เม็ด ทุก 4-6 ชม. เวลาปวด
Morphine sulfate (Morphine syrup®)	2-5 mg ทุก 2-4 ชม. เวลาปวด ปรับยาตามระดับความปวด
Morphine sustained-release (MST®)	ใช้ในกรณีที่สามารถควบคุมความปวดจากยากลุ่ม immediate release ได้แล้ว โดยเริ่มต้นที่ 10 mg ทุก 12 ชม. ปรับยาตามระดับความปวด
Transdermal fentanyl patch (Duragesic®)	ใช้ในกรณีที่สามารถควบคุมความปวดจากยากลุ่ม immediate release ได้แล้ว โดยเริ่มต้นที่ 12 mcg แปะ ทุก 72 ชม. ปรับยาตามระดับความปวด

ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างยาที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (ต่อ)

ยา	วิธีใช้
Antifungal/ antiviral/ antibacterial	
Ketoconazole tablet (Nizoral®)	1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง พร้อมอาหาร
Nystatin oral suspension	1-2 ml อบกล้วงปากและคอ 5 นาที แล้วกลืน ก่อนหรือหลังอาหาร 30 นาที
Acyclovir ointment	ทาบริเวณที่เป็นแผลริม 4-6 ครั้งต่อวัน นาน 7-10 วัน
Chlorhexidine mouth wash	15 ml กล้วงปากและคอ นาน 30 วินาที แล้วบ้วนทิ้ง หลังอาหาร

การป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี (Prevention of radiation-induced mucositis)

80% ของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณศีรษะและลำคอ มักมีอาการเจ็บในช่องปากจากภาวะเยื่อช่องปากอักเสบซึ่งมีความรุนแรงแตกต่างกันและมักเพิ่มขึ้นแปรผันกับปริมาณรังสีที่ไปยังช่องปาก เริ่มต้นจากเยื่อในช่องปากแดง ต่อมาจะมีแผลคล้ายแผลร้อนใน บางรายแผลนั้นรวมกันเป็นปื้นใหญ่ (confluent) ทำให้การรับรสเปลี่ยนไป และเจ็บเมื่อรับประทานอาหาร ในรายที่เป็นรุนแรงจะเจ็บอยู่ตลอดเวลา ทำให้ไม่สามารถรับประทานอาหารได้ ร่างกายอ่อนเพลีย คุณภาพชีวิตแยกลง ในที่สุดอาจต้องหยุดการฉายรังสี ให้อาหารทางสายยางหรือทางเส้นเลือดดำ โดยภาวะเยื่อช่องปากอักเสบนี้ มักเกิดเมื่อได้รับการฉายรังสีไปแล้วประมาณ 2 สัปดาห์ขึ้นไป หรือที่ปริมาณรังสี 1,600-2,200 cGy (กรณีที่ใช้ 200 cGy/ครั้ง/วัน) และคงอยู่นานเป็นเวลา 2-4 สัปดาห์หลังเสร็จสิ้นการฉายรังสี

แนวทางในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี มีดังนี้

1. ใช้เทคนิคการฉายรังสีแบบ 3 มิติ (Three-dimensional Conformal Radiotherapy, 3D-CRT) หรือการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT) เพื่อลด radiation volume และลดปริมาณรังสีในช่องปาก รวมทั้งเนื้อเยื่ออื่นๆ ที่ไม่จำเป็น
2. ใช้ Benzylamine บ้วนปาก เนื่องจากมีการศึกษาว่าสามารถป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสีได้

การป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการให้ยาเคมีบำบัด (Prevention of chemotherapy-induced mucositis)

ยาเคมีบำบัดหลายชนิดทำให้เกิดภาวะเยื่อทางเดินอาหารอักเสบ เช่น methotrexate, doxorubicin, 5-fluorouracil, bleomycin, vinblastine, docetaxel, paclitaxel เป็นต้น ยาเหล่านี้ออกฤทธิ์โดยตรงต่อเซลล์เนื้อเยื่อที่มีการแบ่งตัวเร็ว (rapidly proliferating cells) แต่จะมีผลเฉพาะเซลล์ ดังนั้นเมื่อเซลล์เหล่านี้ตายไปและมีเซลล์ใหม่เกิดขึ้นแทนที่ อากาศจึงหายเร็ว แตกต่างกับผลจากการฉายรังสี ซึ่งจะอยู่นาน เนื่องจากมีผลต่อการไหลเวียนเลือดและกระบวนการซ่อมแซมตามปกติ (normal physiologic repair mechanism) ของเนื้อเยื่อในบริเวณนั้นในระยะยาว

ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากยาเคมีบำบัดอาจเกิดได้ตั้งแต่หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด 3 วัน โดยทั่วไปมักเกิดภายใน 5-7 วัน และหายดีใน 2-4 สัปดาห์ ในระหว่างนี้ต้องเฝ้าระวังการติดเชื้อในช่องปากและลำคอด้วย

แนวทางในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการให้ยาเคมีบำบัด มีดังนี้

1. การใช้ความเย็น (Oral cryotherapy) เช่น ให้น้ำแข็ง 30 นาที แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับ bolus 5-FU, edatrexate, high-dose melphalan
2. Keratinocyte growth factor-1 (palifermin) 40 mcg/kg/day นาน 3 วัน อาจช่วยป้องกันการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับ bolus 5-FU + leucovorin ผู้ป่วย hematologic malignancy ที่รักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูก (stem cell transplantation)

โดยได้รับ high-dose chemotherapy และ total body irradiation (TBI) แนะนำให้ใช้ palifermin 60 mcg/kg/day นาน 3 วัน พบว่าช่วยป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าวได้

3. Low-level laser therapy (LLLT) ช่วยลดการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบและลดอาการปวดจากภาวะนี้ได้ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง หรือผู้ที่ได้รับการฉายรังสีควบคู่กับยาเคมีบำบัดก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยสามารถทำได้ในสถาบันที่มีเครื่องมือและอยู่ภายใต้การควบคุมของผู้เชี่ยวชาญ

การดูแลทางด้านโภชนาการในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Nutrition management)

1. แนะนำให้ผู้ป่วยดูแลช่องปากและฟัน
2. แนะนำอาหารและพฤติกรรมที่ควรหลีกเลี่ยง
 - อาหารหรือเครื่องดื่มที่มีความเป็นกรด เช่น อาหารรสเปรี้ยว น้ำอัดลม
 - อาหารรสจัด
 - อาหารแห้ง
 - การสูบบุหรี่ ดื่มสุรา หรือเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

3. ควรปรึกษานักโภชนาการให้คำแนะนำผู้ป่วยเกี่ยวกับอาหารที่มีประโยชน์ เพื่อให้ได้รับพลังงานและสารอาหารครบถ้วน ดื่มน้ำให้เพียงพอกับความต้องการ โดยสามารถปรับชนิดและปริมาณของอาหารได้ตามความเหมาะสม เช่น อาหารอ่อน ข้าวต้ม โจ๊ก อาหารเหลว ซุป อาหารปั่น และอาหารเสริมทางการแพทย์ต่างๆ ผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถรับประทานอาหารได้ครั้งละมากๆ อาจแบ่งปริมาณอาหารที่ควรได้รับต่อวันเป็น 5-6 มื้อ

4. ให้การรักษาอย่างเหมาะสม โดยประเมินผู้ป่วยระหว่างการฉายรังสีอย่างสม่ำเสมอ หากมีภาวะทุพโภชนาการเกิดขึ้น ควรพิจารณาการให้สารอาหารทางอื่น เช่น nasogastric tube, percutaneous endoscopic gastrostomy tube จนกว่าผู้ป่วยจะสามารถรับประทานอาหารทางปากเองได้อย่างเพียงพอ

ตารางที่ 3 แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี

WHO grade	1	2	3	4
Symptoms	Unpleasant sensation (pain)	Pain	Significant pain	Intractable pain
Food intake	Normal	Solid diet	Liquid diet only	Enteral or parenteral feeding
Physical examination	Erythema 	Erythema; ulcers 	Ulcers 	Ulcers 
Oral care	<ol style="list-style-type: none"> 1. บ้วนปากด้วยน้ำเกลือ 4-6 ครั้งต่อวัน หรือ bicarbonate rinse (baking soda ครึ่งช้อนชา ละลายน้ำ 2 แก้ว) บ้วนปากก่อนและหลังอาหาร 2. ใช้แปรงสีฟันที่มีขนแปรงอ่อนนุ่ม และดูแลความสะอาดในช่องปาก 			
Pain control	Topical anesthetics	Topical anesthetics Non-opioids analgesics	Topical anesthetics Non-opioids analgesics Opioids analgesics	Topical anesthetics Non-opioids analgesics Opioids analgesics

ตารางที่ 3 แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี (ต่อ)

WHO grade	1	2	3	4
Nutrition	Adequate oral calorie intake	Adequate oral calorie intake +/- oral supplements	Adequate oral calorie intake + oral supplements	Enteral or parenteral feeding (NG tube, PEG) ** ส่งพบนักโภชนาการ **
Infection	ในรายที่มีเชื้อราในช่องปาก (oral candidiasis) : Nystatin 1-2 ml อมกลั้วปากและคอ 5 นาที แล้วกลืน ก่อนหรือหลังอาหาร 30 นาที			

เอกสารประกอบการศึกษาเพิ่มเติม

1. Sonis ST. Oral complications of cancer therapy. In: DeVita JVT, Hellman A, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles and Practice in Oncology. Philadelphia, Pa: JB Lippincott; 1993:2385–2394.
2. Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. Cancer Nurs. 2003;26:222-9.
3. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2081–6.
4. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22: 69–76.
5. Bensadoun RJ, Bénézyery K, Dassonville O, Magné N, Poissonnet G, Ramaïoli A, et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 983–94.
6. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2010;21(Supplement 5):261–5.
7. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, et al. NCCN Task Force Report: Prevention and Management of Mucositis in Cancer Care. JNCCN 2008;6:S1-21.
8. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients with cancer. Dent Clin North Am. 2008;52:61–viii.
9. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for Managing Radiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancer. Semin Radiat Oncol. 2009;19:29-34.

