

การศึกษาการใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายเพื่อเป็นการรักษาเสริมในฟันชนิดตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง
จากการใช้ยายับยั้งอีพิเตอร์มอลโกรทแฟคเตอร์รีเซปเตอร์



นางสาวญาดา สุพรรณคง

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2560
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PULSED-DYE LASER AS AN ADJUVANT TREATMENT FOR PAPULOPUSTULAR ERUPTION
CAUSED BY EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS (EGFRIS)



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2017

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายเพื่อเป็นการรักษาเสริมในผื่นชนิดตุ่มเม็ดและตุ่มหนองจากการใช้ยา ยับยั้งอิพิเตอร์มอลโกรทแฟคเตอร์รีเซปเตอร์
โดย	นางสาวญาดา สุพรรณคง
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง รัชต์ธร ปัญจประทีป

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของ การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ชูชนา สวนกระต่าย)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง รัชต์ธร ปัญจประทีป)
.....กรรมการ
(อาจารย์ ดร. แพทย์หญิง ชนิตา วินะยานุวัติกุล)
.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วรีพร ดิสภานุรัตน์)

ญาติ ศุภวรรณคง : การศึกษาการใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายเพื่อเป็นการรักษาเสริมในผื่นชนิดตุ่มเม็ด และตุ่มหนองจากการใช้ยายับยั้งอีพีทีเคอร์มอลโกรทแฟคเตอร์รีเซปเตอร์ (PULSED-DYE LASER AS AN ADJUVANT TREATMENT FOR PAPULOPUSTULAR ERUPTION CAUSED BY EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS (EGFRIS)) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. พญ. ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ. ดร. พญ. รัชต์ธร ปัญจประทีป, 108 หน้า.

ผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนอง เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมะเร็งชนิดมุ่งเป้า epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs) การรักษาผื่นดังกล่าวมีหลากหลายแต่ยังไม่มี การรักษาที่มีประสิทธิภาพหรือได้ผลรวดเร็วเพียงพอในขณะที่ผลข้างเคียงน้อย เลเซอร์พัลส์ตาย (pulsed-dye laser, PDL) ได้ถูกนำมารักษาผื่นผิวหนังที่เกิดจากการอักเสบ รวมถึง สิว ซึ่งพบว่าผลการรักษาดี แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการนำมาใช้รักษาผื่นจากยาดังกล่าว

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ PDL เป็นการรักษาเสริมในผื่นจาก EGFRIs -> ซึ่งใช้เป็นการรักษาเสริมสำหรับผื่นจากยา EGFRIs

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยที่ได้รับยา EGFRIs ที่มีผื่นบนใบหน้า 14 ราย ได้รับการสุ่มเลือกข้างของใบหน้า โดย ครั้งใบหน้าได้รับการรักษาโดย PDL และอีกครึ่งใบหน้าได้รับการรักษาหลอก (sham) เป็นกลุ่มควบคุม การรักษา โดยเลเซอร์รวม 4 ครั้งทุก 2 สัปดาห์ การประเมินแบ่งเป็นที่ก่อนรักษา หลังการรักษาโดยเลเซอร์ทุกครั้ง และ ติดตามที่ 4 สัปดาห์หลังเลเซอร์ครั้งสุดท้าย โดยใช้ค่าความแดง (erythema index, EI วัดจาก colorimeter) จำนวน ตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (lesion count) การประเมินโดยแพทย์ (physician global assessment, PGA) การประเมิน โดยผู้ป่วย (patients satisfaction) และ ระดับความรุนแรงผื่น (severity grading) โดยผู้ป่วยทุกรายยังสามารถ ได้รับการรักษาตามมาตรฐานเดิม ได้แก่ การป้องกันแดด และยาตีออกซีไซคลิน (doxycycline) ชนิดรับประทาน

ผลการศึกษา: หลังสิ้นสุดการรักษา ผื่นตุ่มในใบหน้าข้างที่ได้รับการรักษาโดย PDL มีค่า EI ที่ลดลง มากกว่า sham อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$, ค่าลดลงเฉลี่ย 7.20 (30.65%) ใน PDL และ ลดลง 2.98 (12.69 มี 2 ที่ใน sham) ค่า lesion counts ลดลงในทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่ม PDL มีแนวโน้มไปทางการมีนัยสำคัญ ทางสถิติ นอกจากนี้ ค่า PGA และ patient's satisfaction ยังดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม PDL ($P \leq 0.001$ และ $P \leq 0.009$ ตามลำดับ) ผลข้างเคียงพบเพียงเล็กน้อยและเป็นเพียงชั่วคราว เช่น อาการเจ็บ และบวม เป็นต้น

สรุปผล: เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายเป็นอีกทางเลือกในการรักษาเสริมสำหรับผู้ป่วยผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนอง จากยา EGFRIs และพบว่าประโยชน์เพิ่มเติมจากการรักษา โดยเฉพาะการลดความแดง

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิติ
.....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
.....

ปีการศึกษา 2560

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม
.....

5974058930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: PAPULOPUSTULAR ERUPTION / EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS / PULSED-DYE LASER

YADA SUPHANKONG: PULSED-DYE LASER AS AN ADJUVANT TREATMENT FOR PAPULOPUSTULAR ERUPTION CAUSED BY EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITORS (EGFRIS). ADVISOR: ASSOC. PROF. PAWINEE RERKNIMITR, M.D., CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. RATCHATHORN PANCHAPRATEEP, Ph.D., 108 pp.

Background: Papulopustular eruption is an exceedingly common side effect from targeted cancer therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs). Treatment options vary and there are unmet needs for rapid and effective treatments with minimal side effects. Pulsed-dye laser (PDL) has been reported to treat inflammatory dermatoses including acne vulgaris with promising results. However, its utility as a treatment for papulopustular eruption from EGFRIs has never been explored.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of PDL, as an adjunctive treatment for papulopustular eruption from EGFRIs in a double blinded, randomized, controlled fashion.

Materials and methods: Fourteen patients with facial papulopustular eruption from EGFRIs were recruited. Half of the face was randomly selected to receive a treatment with PDL and the other half served as a control with a sham treatment. The laser therapies were delivered for 4 consecutive sessions at a 2-week interval. The patients were evaluated at baseline and every visit including a follow-up visit, 4 weeks after the last laser session. Clinical outcomes were evaluated by erythema index (EI) measured by a colorimeter, lesion count, physician global assessment (PGA), patients' satisfaction and severity grading scores. The patients could continue their standard treatments namely photoprotection and oral doxycycline.

Result: A statistically significant reduction in EI was observed in the PDL-treated side, compared to the sham ($p < 0.001$; a mean reduction of 7.20 (30.65%) in the PDL and 2.98 (12.69%) in the sham). The lesion counts decreased in both groups with a trend toward significance with the PDL treatment. Moreover, PGA and patient's satisfaction scores demonstrated a significant improvement with the PDL ($p < 0.001$ and 0.009, respectively). Side effects were mild and transient including pain and edema.

Conclusion: An adjunctive treatment with PDL may be one of the alternatives for facial papulopustular eruption due to EGFRIs. Additional benefits were observed especially for reducing erythema.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2017

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย
สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงภาวิณี ฤกษ์นิมิตร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
และสุดท้ายขอขอบคุณครอบครัวและเพื่อนที่เป็นกำลังใจตลอดเวลาที่ทำงานวิจัยนี้

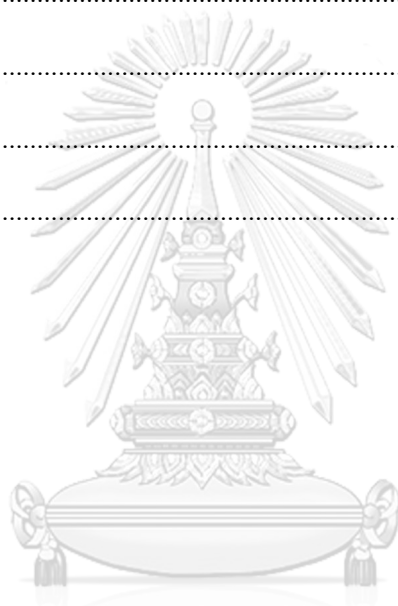


สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฏ
คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 สมมติฐาน.....	6
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	6
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	7
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	9
1.8 รูปแบบการวิจัย.....	10
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	10
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	15
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	16
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	16
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	16

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	18
2.1 ระบาดวิทยา	18
2.2 พยาธิกำเนิด (pathogenesis)	19
2.3 ลักษณะทางคลินิกและการวินิจฉัย (clinical manifestation and definition)	23
2.4 การประเมินระดับความรุนแรงของผื่นตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง	25
2.5 การรักษาและการป้องกันผื่นจากยาดังกล่าว	28
2.6 บทบาทของเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายในการรักษาโรค	31
2.7 บทบาทของเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายในการรักษาผื่นตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง	37
2.8 ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย	38
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	39
3.1 ประชากร.....	39
3.2 กลุ่มตัวอย่าง	40
3.3 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัยโดยละเอียด.....	44
3.4 การรวบรวมข้อมูล.....	57
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	59
บทที่ 4 ผลการวิจัย	60
4.1 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา.....	60
4.2 ผลการวิจัย.....	63
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	76
5.1 อภิปรายผล	76
5.2 จุดแข็งของการวิจัย	80
5.3 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	81
5.4 สรุปผล.....	81

5.5 ข้อเสนอแนะ	82
รายการอ้างอิง	83
ภาคผนวก.....	86
ภาคผนวก ก	87
ภาคผนวก ข	88
ภาคผนวก ค	89
ภาคผนวก ง.....	90
ภาคผนวก จ	107
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	108



สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดง กำหนดการในการศึกษาและรวบรวมข้อมูล (study schedule and data collection).....	58
ตารางที่ 2 คุณลักษณะของผู้เข้าร่วมวิจัยเกี่ยวกับข้อมูลตัวก่อนการเข้าร่วมวิจัย 14 ราย (baseline characteristics).....	62
ตารางที่ 3 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยความแดง (erythema index, EI) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก	64
ตารางที่ 4 แสดงตารางการให้คะแนนโดยแพทย์ และผู้เข้าร่วมการวิจัย ตามมาตราประมาณค่าแบบสี่ส่วน (quartile rating scale) ที่สัปดาห์ต่างๆ แต่ละสัปดาห์เทียบกับก่อนการรักษา.....	65
ตารางที่ 5 แสดงค่าเฉลี่ยของการประเมินผลการพัฒนาของผื่นตุ่มเม็ดตุ่มหนองโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน (physician global assessment) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก ที่สัปดาห์ต่างๆ แต่ละสัปดาห์เทียบกับก่อนการรักษา แสดงเป็นคะแนนแต่ละลำดับขั้น	67
ตารางที่ 6 แสดงค่ามัธยฐาน (median) ของการประเมินผลโดยรวมของผื่นตุ่มเม็ดตุ่มหนองโดยผู้เข้าร่วมวิจัย (patient's satisfactory score) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก ที่สัปดาห์ที่ 10 หรือ 4 สัปดาห์หลังการเลเซอร์ครั้งสุดท้ายเทียบกับก่อนการรักษา.....	68
ตารางที่ 7 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยจำนวนตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (papulopustular lesion count) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก	70

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 แสดงกลไกการยับยั้งอิพิเดอร์มอลโกรทแฟคเตอร์รีเซปเตอร์ที่บริเวณผิวบนเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) ⁽⁵⁾	21
ภาพที่ 2 แสดงกลไกการยับยั้งอิพิเดอร์มอลโกรทแฟคเตอร์รีเซปเตอร์ที่บริเวณผิวบนเซลล์ไขมัน (sebocyte) ⁽⁹⁾	22
ภาพที่ 3 แสดงความยาวคลื่นของแสงเลเซอร์พัลส์ตายที่อยู่ในช่วงการดูดซับแสงของ เม็ดเลือด ⁽²¹⁾	36
ภาพที่ 4 แสดงการสรุปขั้นตอนการทำงานในแต่ละครั้ง (visit)	57
ภาพที่ 5 แสดงรูปถ่ายอาสาสมัครยกตัวอย่างรายชื่อ 1 ที่ได้รับการรักษาโดยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ ตายบริเวณครึ่งใบหน้าด้านขวา และเลเซอร์ลอกบริเวณครึ่งใบหน้าด้านซ้าย โดยเป็น รูปถ่ายจากการถ่ายโดยเครื่อง Visia [®] แบบภาพสีจริง (ก) และ ภาพภาพสีที่แสดงจุด แดง (red spots) (ข) เปรียบเทียบระหว่างก่อนการรักษา (5.1ก และ 5.1ข) และติดตาม ที่สัปดาห์ที่ 10 (4 สัปดาห์หลังการรักษา) (5.2ก และ 5.2ข) ตามลำดับ.....	71
ภาพที่ 6 แสดงรูปถ่ายอาสาสมัครยกตัวอย่างรายชื่อ 2 ที่ได้รับการรักษาโดยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ ตายบริเวณครึ่งใบหน้าด้านขวา และเลเซอร์ลอกบริเวณครึ่งใบหน้าด้านซ้าย โดยเป็น รูปถ่ายจากการถ่ายโดยเครื่อง Visia [®] แบบภาพสีจริง (ก) และ ภาพภาพสีที่แสดงจุด แดง (red spots) (ข) เปรียบเทียบระหว่างก่อนการรักษา (6.1ก และ 6.1ข) และติดตาม ที่สัปดาห์ที่ 10 (4 สัปดาห์หลังการรักษา) (6.2ก และ 6.2ข) ตามลำดับ.....	72

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย	6
แผนภูมิที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยค่าความแดง (erythema index; EI) ระหว่าง กลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก	63
แผนภูมิที่ 3 แสดงผลการประเมินผลผื่นตุ่มเม็ดตุ่มหนองโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน (physician global assessment) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก ที่สัปดาห์ต่างๆ แต่ละสัปดาห์เทียบกับก่อนการรักษา แสดงเป็นคะแนนแต่ละลำดับขั้น	65
แผนภูมิที่ 4 ผลการประเมินผลโดยรวมของผื่นตุ่มเม็ดตุ่มหนองโดยผู้เข้าวิจัย (patient's satisfactory score) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก ที่สัปดาห์ที่ 10 หรือ 4 สัปดาห์หลังการเลเซอร์ครั้งสุดท้ายเทียบกับก่อนการรักษา แสดงเป็นจำนวน ผู้เข้าวิจัยที่ให้คะแนนแต่ละลำดับขั้น	68
แผนภูมิที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยจำนวนตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (papulopustular lesion count) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก.....	69
แผนภูมิที่ 6 แสดงผลข้างเคียงด้านความเจ็บจากการทำเลเซอร์ของใบหน้าทั้งสองด้าน.....	73
แผนภูมิที่ 7 แสดงความพึงพอใจโดยรวมของผู้ป่วยที่สัปดาห์ที่ 10 หรือ 4 สัปดาห์หลังการเลเซอร์ ครั้งสุดท้าย.....	74
แผนภูมิที่ 8 แสดงความพึงพอใจโดยรวมของผู้เข้าวิจัยแบ่งเป็นด้านต่างๆ.....	75

คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ

EGFR	Epidermal growth factor receptor
EGFRIs	Epidermal growth factor receptor inhibitors
PDL	Pulsed-dye laser
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCI	National Cancer Institute
TGF- β 1	Transforming growth factor-beta1
CCL	CC chemokine ligand
CXCL	CXC chemokine ligand
TNF- α	Tumor necrosis factor-alpha
PPAR-gamma	Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma
COX-2	Cyclooxygenase-2
ICAM	Intercellular adhesion molecule
VCAM	Vascular cell adhesion molecule

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

ปัจจุบัน ยาต่อต้านการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิดมุ่งเป้า epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs) เช่น erlotinib, cetuximab มีการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งมากขึ้น อย่างไรก็ตาม พบว่ายาในกลุ่มนี้มีผลข้างเคียงทางด้าน ผิวหนัง ผม ขน และเล็บ ถึง 65-90% โดยมีชื่อเรียกเฉพาะว่า ‘PRIDE’ (Papulopustular and/or paronychia , Regulatory abnormalities of hair, Itching, Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome

การเกิด papulopustular eruption เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยถึง ร้อยละ 45 -100 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา EGFRIs(1) ปัจจุบันใช้เกณฑ์จาก National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE) (NCI 4.03)(2) และ revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 (3) ในการแบ่งความรุนแรงของผลข้างเคียงจากยา โดยหากแบ่งตาม CTCAE score จะพบว่า ร้อยละ 73 ของผู้ป่วย กลุ่มดังกล่าวมีผลข้างเคียงจัดอยู่ในระดับไม่รุนแรง (grade 1 และ 2) และ ร้อยละ 10-20 มีผลข้างเคียงระดับรุนแรง (grade 3 และ 4)(4) โดยพื่นมักพบหลังจากได้รับยา 1-2 สัปดาห์ อาการมักรุนแรงที่ 3-4 สัปดาห์ และหลังจากนั้น 2 สัปดาห์ อาการมักจะเริ่มรุนแรงลดลง แต่ในผู้ป่วยบางรายพบว่า พื่นคงอยู่ได้นานหลายเดือน(5-7) พบว่าการเกิด พื่นดังกล่าวนี้มีความสำคัญในทางคลินิกอย่างมาก ทั้งนี้เนื่องจาก การเกิดพื่นเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น มีความสัมพันธ์แบบ dose-dependent กับยา EGFRIs และ พื่นยังบ่งบอกถึงการตอบสนองที่ดีของเซลล์มะเร็งต่อยาต้านมะเร็ง EGFRIs(5, 8) แต่ในขณะเดียวกันพบว่าผู้ป่วย บางกลุ่ม มีปฏิกิริยาดังกล่าวที่รุนแรงมาก หรือมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต(9, 10) ซึ่งส่งผลต่อการใช้ยา EGFRIs โดยพบว่า ร้อยละ 32 จำเป็นต้องหยุดการรักษา และ ร้อยละ 76 จำเป็นต้องปรับขนาดยาที่ใช้(4, 6)

ปัจจุบัน การรักษาพื่น papulopustular eruption ที่เกิดจากยา EGFRIs นั้น แบ่งตามความรุนแรงของพื่น ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE version 4.03(2) และแบ่งวิธีการป้องกัน และการรักษาพื่นตาม Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities(6) ซึ่งการรักษาพื่น มีทั้งการใช้ยาทาเฉพาะที่ เช่น topical corticosteroid หรือ clindamycin และการใช้

ยารับประทาน เช่น doxycycline minocycline หรือ low dose isotretinoin แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการรักษาผื่น papulopustular eruption โดยวิธีดังกล่าวที่มีอยู่ในปัจจุบัน ยังมีผลการรักษาที่ยังไม่ดีเพียงพอ โดยมีสาเหตุหลายประการ ตัวอย่างเช่น การไม่ตอบสนองต่อยารักษาผื่น การพบมีผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากยา เช่น อาการคลื่นไส้หลังได้ยากลุ่ม doxycycline หรือการพบว่าการรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบันไม่สามารถรักษา อาการแดงที่เกิดจากเส้นเลือดแดงฝอย (telangiectasia) ในผู้ป่วยบางกลุ่มได้

ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาการรักษาอื่น ๆ ที่จะช่วยลดผลข้างเคียงในด้านของ papulopustular eruption เพื่อให้ผู้ป่วยที่รับยา EGFRIs ที่มีผื่นที่บ่งบอกถึงการตอบสนองที่ดีของเซลล์มะเร็งต่อยา สามารถที่จะใช้ยาดังกล่าวในการรักษาได้ต่อไปในขนาดที่เหมาะสม เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทั้งจากผื่นหรือ ความแดงที่เกิดขึ้นและจากผลข้างเคียงการรักษา ซึ่งการศึกษากลไกการเกิดผื่น papulopustular eruption นั้น พบว่าเกิดจากฤทธิ์ของยาในการยับยั้ง epidermal growth factor receptor ที่บริเวณเซลล์ผิวหนังด้วย ส่งผลให้มีสารกระตุ้นการอักเสบถูกปล่อยเพิ่มมากขึ้น(5, 9, 10) ดังนั้นการเน้นการรักษาโดยการลดสารกระตุ้น การอักเสบ และลดเส้นเลือดฝอยบริเวณผื่นจึงเข้ามามีบทบาทอย่างมากในการรักษาผื่น papulopustular eruption ในผู้ป่วยที่ได้รับยา EGFRIs ดังกล่าว ซึ่งอย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในการนำเลเซอร์ หรือการรักษาเสริม อื่นๆ มาใช้

แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย หรือ pulse-dyed laser (PDL) มีบทบาทในการรักษาโรคทางผิวหนังหลายชนิด โดยเฉพาะการรักษารอยโรคจากเส้นเลือดขนาดเล็ก เนื่องจากเป็น laser ที่มีความยาวคลื่น คือ 585 และ 595 นาโนเมตร ซึ่งตกอยู่ในช่วงของ oxyhemoglobin ในการเป็น chromophore นอกจากนี้ในปัจจุบัน ยังมีการนำ PDL มาใช้ในการรักษา inflammatory skin diseases เช่น acne vulgaris(11-16) หรือ localized plaque psoriasis(14) โดยพบว่า PDL เพิ่มการแสดงออกของ TGF-beta1 ซึ่งเป็น immunosuppressive cytokine ส่งผลต่อการลดการอักเสบ และยังกระตุ้น neocollagenesis ของ fibroblast รวมถึง collagen remodeling ในการส่งเสริม wound healing(12, 13, 16, 17)

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษา นำ pulse-dyed laser มาใช้ในการรักษา papulopustular eruption จากการได้รับยา EGFRIs ในลักษณะเป็นการรักษาเสริม ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการที่จะศึกษาบทบาทของการใช้ pulse-dyed laser เพื่อเป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยที่มีผื่นดังกล่าว ในแง่การลดความแดงของผื่นและ ความรุนแรง ของผื่นด้านอื่นๆ ทั้งนี้เพื่อที่จะได้นำข้อมูลไปประกอบการรักษาผู้ป่วยต่อไป

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

คะแนนความแดง (erythema index) ของผื่นชนิด papulopustular eruption จากยา รักษา มะเร็ง ชนิดมุ่งเป้า EGFRIs หลังจากการรักษาโดยการ ใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษา เสริม ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีประสิทธิภาพดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ เมื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับการรักษา มาตรฐานอย่างเดียว

คำถามรอง

1. จำนวนของผื่นชนิด papulopustular eruption (inflammatory lesion count) จากยา รักษา มะเร็งชนิดมุ่งเป้า EGFRIs หลังจากการรักษาโดยการ ใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษาเสริม ร่วมกับการรักษา มาตรฐาน มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ เมื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับการรักษา มาตรฐาน อย่างเดียว
2. คะแนนความรุนแรงของผื่น papulopustular eruption โดยใช้เกณฑ์จาก revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 เพื่อ ใช้ประเมิน ความรุนแรงของผื่นที่ได้รับการรักษาโดยใช้ adjuvant pulse-dyed laser เป็นกลุ่ม ศึกษา และครั้งที่ได้รับการรักษาโดย cryogen เป็นกลุ่มควบคุม ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่
3. คะแนนความรุนแรงของผื่น papulopustular eruption โดยใช้เกณฑ์จาก The Modified NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (mCTCAE) ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่ ดัดแปลงจาก NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE) (NCI 4.03) ทั้งนี้เพื่อใช้ ประเมินความรุนแรงของผื่นที่บริเวณใบหน้าครั้งที่ได้รับการรักษาโดยใช้ adjuvant pulse-dyed laser เป็นกลุ่มศึกษา และครั้งที่ได้รับการรักษาโดย cryogen เป็นกลุ่ม ควบคุม ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ หรือไม่
4. คะแนนการประเมินผลโดยแพทย์ (physical global assessment scores; PGA scores) ต่อการ รักษาผื่นตุ่มอักเสบชนิด papulopustular eruption จากยา รักษา มะเร็งชนิดมุ่งเป้า EGFRIs หลังจากการรักษาโดยการ ใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษาเสริม ร่วมกับการรักษามาตรฐาน จากการประเมินรูปร่าง มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ เมื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับการ รักษา มาตรฐานอย่างเดียว โดยให้คะแนนตามมาตรฐานค่าแบบสี่ส่วน (quartile rating scales) โดยสามารถระบุการเปลี่ยนแปลงของผื่นทั้งในด้านที่ดีขึ้นและแย่ลง
5. คะแนนการประเมินผลโดยผู้เข้าร่วมวิจัย (patient's satisfaction) ที่พึงพอใจต่อผลการรักษาผื่น ตุ่มอักเสบ ชนิด papulopustular eruption จากยา รักษา มะเร็งชนิดมุ่งเป้า EGFRIs หลังจากการรักษา

รักษาโดยใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษาเสริม ร่วมกับการรักษามาตรฐาน มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ เมื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับการรักษามาตรฐานอย่างเดียว โดยให้คะแนนตามมาตรฐานค่า แบบสี่ส่วน (quartile rating scales) โดยสามารถระบุการเปลี่ยนแปลงของผื่นทั้งในด้านที่ดีขึ้นและแย่ลง

6. มีผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษาด้วย pulse-dyed laser หรือไม่และมีความรุนแรงเป็นอย่างไร

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของรอยแดงผื่นตุ่มอักเสบ (erythema index: EI) ชนิด papulopustular eruption จากยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า EGFRis หลังการรักษาโดยใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษาเสริม ร่วมกับการรักษามาตรฐาน โดยการวัดความแดงทำการวัดบนพื้นที่เลือกจำเพาะไว้ และนำมาหาค่าเฉลี่ย ซึ่งเป็นจุดวัดเดิม ทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาติดตาม ด้วยเครื่อง colorimeter

วัตถุประสงค์รอง

- 1) เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงจำนวนของผื่นตุ่มอักเสบชนิด papulopustular eruption จากยารักษามะเร็ง ชนิดมุ่งเป้า EGFRis ซึ่งได้รับ pulse-dyed laser เป็นการรักษาเสริม ร่วมกับการรักษามาตรฐาน โดยจำนวนตุ่มอักเสบอ้างอิงจาก visual inspection และ palpation
- 2) เพื่อศึกษาคะแนนความรุนแรงของผื่น papulopustular eruption โดยใช้เกณฑ์จาก revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 เพื่อใช้ประเมินความรุนแรงของผื่นที่บริเวณใบหน้าครั้งที่ได้รับการรักษาโดยใช้ adjuvant pulse-dyed laser เป็นกลุ่มศึกษา และครั้งที่ได้รับการรักษาโดย cryogen เป็นกลุ่มควบคุม
- 3) เพื่อศึกษาคะแนนความรุนแรงของผื่น papulopustular eruption โดยใช้เกณฑ์จาก The Modified NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (mCTCAE) ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่ดัดแปลงจาก NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE) (NCI 4.03) ทั้งนี้เพื่อใช้ประเมินความรุนแรงของผื่นที่บริเวณใบหน้าครั้งที่ได้รับการรักษาโดยใช้ adjuvant pulse-dyed laser เป็นกลุ่มศึกษา และครั้งที่ได้รับการรักษาโดย cryogen เป็นกลุ่มควบคุม

4) เพื่อศึกษาคะแนนการประเมินผลโดยแพทย์ (Physical global assessment scores; PGA scores) ต่อการรักษาผื่นตุ่มอักเสบชนิด papulopustular eruption จากยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า EGFRIs หลังจากการรักษาโดยการใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษาเสริม ร่วมกับการรักษามาตรฐาน จากการประเมินรูปถ่าย โดยให้คะแนนตามมาตรฐานค่าแบบสี่ส่วน โดยสามารถระบุการเปลี่ยนแปลง ของผื่นทั้งในด้านที่ดีขึ้นและแย่ลง (photograph assessment by two blinded physicians on quartile rating scale) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา โดยแบ่งเป็นระดับ ดังนี้

- คะแนน +4 = ดีขึ้น 76-100%
- คะแนน +3 = ดีขึ้น 51-75%
- คะแนน +2 = ดีขึ้น 26-50%
- คะแนน +1 = ดีขึ้น 1-25%
- คะแนน 0 = ไม่มีการเปลี่ยนแปลง
- คะแนน -1 = แย่ลง 1-25%
- คะแนน -2 = แย่ลง 26-50%
- คะแนน -3 = แย่ลง 51-75%
- คะแนน -4 = แย่ลง 76-100%

5) เพื่อศึกษาคะแนนการประเมินผลโดยผู้เข้าวิจัย (patient's satisfaction) ต่อการรักษาผื่นตุ่มอักเสบชนิด papulopustular eruption จากยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า EGFRIs หลังจากการรักษาโดยการใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษาเสริม ร่วมกับการรักษามาตรฐาน จากการประเมินรูปถ่าย โดยให้คะแนน ตามมาตรฐานค่าแบบสี่ส่วน โดยสามารถระบุการเปลี่ยนแปลง ของผื่นทั้งในด้านที่ดีขึ้นและแย่ลง (quartile rating scale) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา โดยแบ่งเป็นระดับ ดังนี้

- คะแนน +4 = ดีขึ้น 76-100%
- คะแนน +3 = ดีขึ้น 51-75%
- คะแนน +2 = ดีขึ้น 26-50%
- คะแนน +1 = ดีขึ้น 1-25%
- คะแนน 0 = ไม่มีการเปลี่ยนแปลง
- คะแนน -1 = แย่ลง 1-25%
- คะแนน -2 = แย่ลง 26-50%
- คะแนน -3 = แย่ลง 51-75%
- คะแนน -4 = แย่ลง 76-100%

6) เพื่อศึกษาผลข้างเคียง (side effect) ที่เกิดขึ้น และความรุนแรงเป็นอย่างไร รวมถึงคะแนนความเจ็บ จากการรักษาโดยเลเซอร์ (visual analog scales) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ในผู้ป่วยผื่นตุ่ม อักเสบชนิด papulopustular eruptions จากยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า EGFRIs หลังจากการรักษาโดยการ ใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษาเสริม ร่วมกับการรักษามาตรฐาน

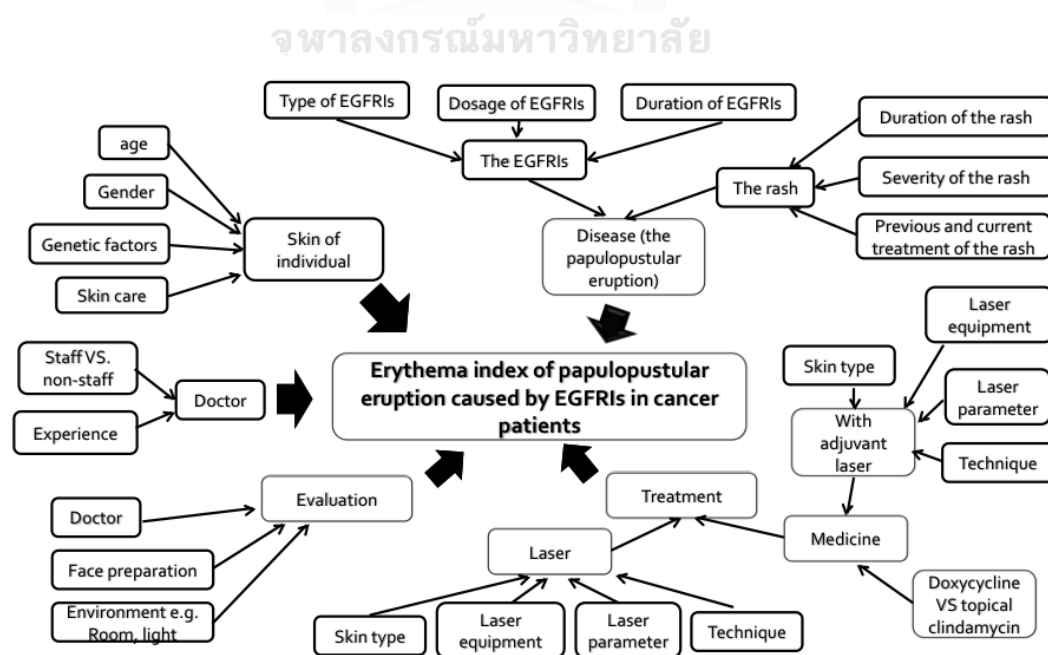
1.4 สมมติฐาน

กำหนดสมมติฐาน (null hypothesis, H₀) : คะแนนความแดง (erythema index) ของผื่นชนิด papulopustular eruption ที่เกิดจากยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า EGFRIs หลังจากการรักษาโดยการ ใช้ pulsed-dye laser เป็นการรักษาเสริมร่วมกับ การรักษามาตรฐาน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับการรักษามาตรฐานอย่างเดียว

กำหนดสมมติฐานแย้ง (alternative hypothesis, H_a) : คะแนนความแดง (erythema index) ของผื่นชนิด papulopustular eruption ที่เกิดจากยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า EGFRIs หลังจากการรักษาโดยการ ใช้ pulsed-dye laser เป็นการรักษาเสริมร่วมกับ การรักษามาตรฐาน มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับการรักษามาตรฐานอย่างเดียว

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

อาสาสมัครที่มาเข้ารับการรักษาด้านผิวหนังชนิด papulopustular eruption จากการได้รับยา Epidermal growth factor receptors (EGFRIs) นั้นควรมีระดับรอยโรคที่ไม่รุนแรงมากนัก คืออยู่ในระดับความรุนแรงที่ 1 2a หรือ 2b จาก revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 และหากอาสาสมัครมีผื่น papulopustular eruption ที่ถูกจัดอยู่ในความรุนแรงระดับที่ 3 ที่มีความจำเป็นจะต้องหยุดยา EGFRIs จะถูกตัดออกจากการวิจัยตามเกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) โดยหลักการของการเลือกใช้เกณฑ์จาก revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity criteria ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่ได้รับการดัดแปลงจากงานตีพิมพ์ของ Perez Soler et al.⁽¹⁸⁾ โดยเกณฑ์ดังกล่าวนี้จะเน้นอาการของผู้ป่วยและลักษณะของผื่นเป็นหลัก เนื่องจากในการวิจัยนี้เป็นการใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายเป็นการรักษาเสริมของผื่นของผู้ป่วยเฉพาะบริเวณใบหน้าเท่านั้น การประเมินตามเกณฑ์จาก NCI นี้ จึงอาจจะดีกว่าการใช้เกณฑ์ที่วัดความรุนแรงตามพื้นที่ร่างกาย เช่น CTCAE นอกจากนี้เกณฑ์จาก revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria ที่ผู้วิจัยใช้ยังเน้นที่ลักษณะผื่น และอาการ ซึ่งเข้ากับการวิจัยของผู้วิจัยมากที่สุด

Revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 (ภาคผนวก ก)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Grade	Toxicity	Treatment
1	Mild macular or papular eruption or erythema with no associated symptoms	Treatment optional per grade 2.
2a	Moderate macular or papulopustular eruption or erythema with pruritus or other symptoms that are tolerable	Topical clindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day until resolution of rash by one grade.
2b	Moderate macular or papulopustular eruption or erythema with pruritus or other symptoms that interfere with daily life	Topical clindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day and oral minocycline 100 mg twice per day for a minimum of 4 weeks and continued until resolution of rash by one severity grade. Scalp lesions treated with a topical solution containing clindamycin 2% with triamcinolone acetonide 0.1%.
3	Severe, generalized erythroderma or macular, papular, or vesicular eruption	Stop erlotinib therapy for 1 week and restart at 100 mg once per day. Treatment of rash with topical clindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day and oral minocycline 100 mg twice per day for a minimum of 4 weeks and continued until resolution of the rash to grade 1 or 2A. Scalp lesions were treated with a topical solution containing clindamycin 2% with triamcinolone acetone 0.1% until resolution. Erlotinib dose re-escalation was optional based on the discretion of the investigator and on whether rash improved by one grade.

NOTE: Rash was graded by using a revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.¹⁰

NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE) (ภาคผนวก ข)

Skin and subcutaneous tissue disorders					
	Grade				
Adverse event	1	2	3	4	5
Rash acneiform	Papules and/or pustules covering <u><10%</u> <u>BSA</u> , which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Papules and/or pustules covering <u>10-30%</u> <u>BSA</u> , which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychological impact; limiting instrumental ADL	Papules and/or pustules covering <u>>30% BSA</u> , which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated	Papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with IV antibiotics indicated; life- threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by an eruption of papules and pustules, typically appearing in face, scalp, upper chest and back					

The modified NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (mCTCAE)

(ภาคผนวก ค)

Skin and subcutaneous tissue disorders			
	Grade		
Adverse event	1	2	3
Rash acneiform	Papules and/or pustules covering <u><10% half-face area</u> , which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; with topical antibiotics is indicated (1% Clindamycin twice daily)	Papules and/or pustules covering <u>10-30% half-face area</u> , which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; with topical antibiotics is indicated (1% Clindamycin twice daily)	Papules and/or pustules covering <u>>30% half-face area</u> , which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with local superinfection with oral antibiotics are indicated (doxycycline 100 mg/day)

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

EGFRs-induced papulopustular eruption คือ การที่มีผื่นผิวหนังที่มีลักษณะ papule คือ ตุ่มนูน ที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 5 มิลลิเมตร หรือ pustule คือตุ่มหนอง ซึ่งภาวะดังกล่าวเกิดตามหลัง จากการได้รับยาต้านมะเร็งชนิดมุ่งเป้ากลุ่ม EGFRs โดยไม่มีปัจจัยอื่นๆ เป็นสาเหตุนอกจาก การได้รับยา โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดดังกล่าวมักมีผื่นที่บริเวณใบหน้า แต่อาจพบว่ามีผู้ป่วยบางรายที่มีผื่นที่บริเวณหนังศีรษะ หรือส่วนอื่นๆ ของร่างกาย

แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (pulse-dyed laser) คือเลเซอร์ที่มีความยาวคลื่น 585 นาโนเมตร ซึ่งตรงกับช่วงในการ ดูดซับแสงของ oxyhemoglobin ซึ่งการวิจัยนี้ใช้เครื่อง Vbeam perfecta® จาก

บริษัท Syneron Medical Ltd. โดยเป็นการเลเซอร์ที่ใบหน้าครึ่งใบหน้าเพื่อเป็นกลุ่มศึกษาของการใช้เลเซอร์เป็นการรักษาเสริม (ซ้ายหรือขวาจากระบบสุ่ม block randomization) ทั้งนี้ผู้วิจัยได้เลือกตำแหน่งผื่นในการศึกษาเป็นเฉพาะบริเวณใบหน้าเนื่องจากผู้ป่วยที่มีผื่น papulopustular จากยา EGFRIs ส่วนใหญ่มีผื่นที่ใบหน้าเป็นหลักมากกว่าบริเวณอื่น

standard treatment คือการรักษามาตรฐานที่ผู้ป่วยยังคงได้รับ ทั้งในกลุ่มประชากรศึกษา (adjunctive pulse-dyed laser) และ กลุ่มประชากรควบคุม ซึ่งผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของผื่นชนิด papulopustular eruption ในระดับความรุนแรงที่ 1 2a หรือ 2b จาก revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 จะได้รับการรักษา standard treatment ดังนี้

Grade 1 ได้รับการรักษาโดย การทายา 1% Clindamycin ทาทั้งใบหน้า วันละ 2 ครั้ง

Grade 2a ได้รับการรักษาโดย การทายา 1% Clindamycin ทาทั้งใบหน้า วันละ 2 ครั้ง

Grade 2b ได้รับการรักษาโดย การรับประทานยา Doxycycline 100 mg ทานวันละ 2 เม็ด โดยแบ่งเป็น 1 เม็ดหลังอาหารเช้าและ 1 เม็ดหลังอาหารเย็น

1.8 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็น double-blinded, split-face randomized, controlled trial

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. แพทย์ผู้วิจัยประเมินผู้ที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและการตัดออก จากการศึกษา (inclusion and exclusion criteria)
2. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ผ่านเกณฑ์ประเมินในการคัดเลือกเข้าร่วมในการศึกษา จะได้รับการชี้แจงจากผู้วิจัยถึงหลักการ และเหตุผลของการวิจัย วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
3. ผู้เข้าร่วมวิจัยลงชื่อในใบยินยอม เข้าร่วมการวิจัยอย่างเป็นทางการ
4. แพทย์ผู้วิจัยทำการซักประวัติพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยอ้างอิงตามแบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก ง)

5. ผู้เข้าวิจัยจะได้รับการสุ่มเลือกข้างของใบหน้า โดยครึ่งใบหน้าได้รับการรักษาโดย PDL และอีกครึ่งใบหน้าได้รับการรักษาหลอก (sham) เป็นกลุ่มควบคุม
6. ผู้เข้าวิจัยจะได้รับการรักษาโดยแสงเลเซอร์ชนิด พัลส์ตายได้รับ การรักษาโดย เลเซอร์รวม 4 ครั้งทุก 2 สัปดาห์

6.1 การปฏิบัติตัวก่อนเลเซอร์

- ล้างหน้าด้วยสบู่ที่ผู้วิจัยเตรียมไว้ให้ ซับหน้าด้วยกระดาษที่ผู้วิจัยเตรียมไว้ให้จนแห้ง โดยล้างหน้าแบบเดิมทุกครั้ง หลีกเลี่ยงการถูใบหน้าแรงเกินไป
- สวมแว่นตานิรภัยให้อาสาสมัคร

6.2 การรักษาด้วยเลเซอร์

- เลเซอร์ครึ่งใบหน้าที่ได้รับการสุ่มให้เป็นกลุ่มรักษา ด้วย เลเซอร์พัลส์ตาย (pulsed-dye laser) ความยาวคลื่น 595 นาโนเมตร และอีกครึ่งใบหน้าที่ได้รับการสุ่มให้เป็น การรักษาหลอก ด้วย การพ่นเย็น (cryogen) โดยผู้ทำการเลเซอร์ให้ผู้เข้าวิจัยทุกคนเป็นผู้วิจัยท่านเดียวกันทุก ครั้ง และผู้เข้าวิจัยไม่ทราบว่าใบหน้าข้างใดเป็นกลุ่มรักษา และใบหน้าที่ด้านใดเป็นการรักษาหลอก
- หลังการเลเซอร์ ผู้เข้าวิจัยได้รับแบบสอบถามถึงความเจ็บ ที่บริเวณใบหน้าแต่ละข้าง (visual analog scale)

6.3 การปฏิบัติตัวหลังเลเซอร์

- ผู้เข้าวิจัยสามารถสอบถามผู้วิจัยหรือศูนย์วิจัยถึง ผลข้างเคียงหรือปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นบนใบหน้าที่อาจจะเกิด จากการได้รับการรักษา เช่น การแดง การบวม จุด เลือดออกที่คงอยู่นาน หรือ การมีแผลไหม้ แผลรอยตำ และ การลอก ถลอก ของผิวหนัง

7. ผู้เข้าวิจัยจะได้รับการประเมินแบ่งเป็นที่ก่อนรักษา หลังการรักษาโดยเลเซอร์ทุก ครั้ง และ ติดตามที่ 4 สัปดาห์หลังเลเซอร์ครั้งสุดท้าย

7.1 ภาพถ่าย (อาสาสมัครล้างหน้าที่โรงพยาบาลก่อนการประเมินทุกครั้ง)

7.1.1 ภาพถ่ายด้วยกล้อง Nikon D90 แบ่งเป็นภาพถ่ายใบหน้าข้างซ้าย มุมเอียง 45 องศา 1 ภาพ และภาพถ่ายใบหน้าข้างขวาและซ้ายมุมเอียง 45 องศาข้างละ 1 ภาพ ในห้องถ่ายภาพที่ได้รับการจัดทำไว้เพื่อการถ่ายภาพโดยเฉพาะ ทั้งนี้ เพื่อให้เป็นห้องที่มีแสงไฟ ตำแหน่งการนั่งถ่ายภาพ และฉากถ่ายภาพลักษณะเดิมทุกครั้ง เก็บเป็นรูปแบบไฟล์ JPEG ด้วยภาพสีจริง

7.1.2 ภาพถ่ายด้วยเครื่อง visia[®] แบ่งเป็นภาพถ่ายใบหน้าข้างซ้ายมุมเอียง 45 องศา 1 ภาพ และภาพถ่ายใบหน้าข้างขวาและซ้ายมุมเอียง 45 องศาข้างละ 1 ภาพ ในห้องถ่ายภาพที่ได้รับการจัดทำไว้เพื่อการถ่ายภาพโดยเฉพาะ ทั้งนี้ เพื่อให้เป็นห้องที่มีแสงไฟ ตำแหน่งการนั่งถ่ายภาพ และฉากถ่ายภาพลักษณะเดิมทุกครั้ง

โดยเครื่อง visia หรือ visia complexion analysis ใช้เทคโนโลยี Canfield RBX[®] Technology จัดจำหน่ายโดยบริษัท ฟิลเทค เอ็นเตอร์ไพรส์ 1994 จำกัด มหาชน นี้เป็นเครื่องที่สามารถตรวจวัดสภาพผิวที่เราสามารถมองเห็นได้ทั้งด้วยตาเปล่าและที่ไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า ซึ่งเป็นการบ่งบอกสภาพผิวตั้งแต่ผิวนิวส่วนบนไปจนถึงชั้นลึก โดยสามารถตรวจได้ 8 ด้านคือ จุด (spot), รอยย่น (winkles), พื้นผิว (texture), รูขุมขน (pores), จุดเฉพาะของผิวที่ถูกทำลายด้วยแสงแดดที่เกิดจากเม็ดสีเมลานินดูดซับแสง (UV spots), จุดน้ำตาลที่เกิดจากการสะสมของเม็ดสีเมลานิน (brown spots), จุดแดง (red area) และพอไฟริน (porphyrins) ที่เกิดจากของเสียจากกระบวนการเมตาบอลิซึมของแบคทีเรีย

โดยผู้วิจัยเก็บเป็นรูปแบบไฟล์ JPEG ด้วยภาพสีจริงโดยเป็นการควบคุมสภาพแวดล้อม ขจัดตัวกวนในภาพถ่าย เช่น แสง (lighting) และด้วยภาพสีที่แสดงจุดแดง (red spots) ซึ่งเป็นการดูความผิดปกติของเส้นเลือดแดง เส้นเลือดฝอย และฮีโมโกลบิน บริเวณใบหน้า เช่น รอยสิ่ว การอักเสบของผิว หรือภาวะเส้นเลือดต่างๆ เป็นต้น ทำให้เห็นเป็นโครงร่างสีแดง

7.2 การประเมินผลด้วยเครื่องมือวัดและวิเคราะห์ (อาสาสมัครล้างหน้าที่โรงพยาบาลก่อนการประเมินทุกครั้ง)

7.2.1 ค่าความแดง (erythema index; EI วัดจาก colorimeter)

ใช้เครื่อง colorimeter skin colorimeter ของ DSM II ColoriMeter® (Cortex technology) สามารถวัดสีของวัตถุออกมาเป็นตัวเลขได้ ซึ่งจะวัดปริมาณการสะท้อนแสงของวัตถุเทียบกับมาตรฐานอ้างอิงที่เป็น reference curve วัตถุที่มีสีแตกต่างกันนั้นออกมาก็จะมีความยาวคลื่นต่างกันโดยที่

สีน้ำเงิน มีความยาวคลื่นที่ 430-460 นาโนเมตร

สีเขียว มีความยาวคลื่นที่ 500-580 นาโนเมตร

สีแดง มีความยาวคลื่นที่ 620-780 นาโนเมตร

7.3 จำนวนตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (lesion count) ใช้จากการดูและการคลำ โดยแบ่งเป็นสองข้างใบหน้า แต่ละข้างใบหน้าได้แบ่งพื้นที่การนับเป็นทั้งหมด 4 พื้นที่ ได้แก่ หน้าผาก แก้ม จมูก และคาง โดยจะนำจำนวนแต่ละพื้นที่มารวมกัน และจะนับทั้งหมด 3 ครั้ง ใช้ค่ากลาง (median) ของจำนวนนับ

7.4 การประเมินโดยแพทย์ (physician global assessment; PGA)

แบ่งเป็น quartile grading scale โดยให้คะแนนตามมาตรฐานค่าแบบสี่ส่วน โดยสามารถระบุการเปลี่ยนแปลง ของผื่นทั้งในด้านที่ดีขึ้น

และแย่ลง (photograph assessment by two blinded physicians on quartile rating scale) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา โดยแบ่งเป็นระดับ ดังนี้

คะแนน +4 = ดีขึ้น 76-100%

คะแนน +3 = ดีขึ้น 51-75%

คะแนน +2 = ดีขึ้น 26-50%

คะแนน +1 = ดีขึ้น 1-25%

คะแนน 0 = ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

คะแนน -1 = แย่ลง 1-25%

คะแนน -2 = แย่ลง 26-50%

คะแนน -3 = แย่ลง 51-75%

คะแนน -4 = แย่ลง 76-100%

7.5 การประเมินโดยผู้ป่วย (patients satisfaction) เพื่อศึกษาคะแนนการประเมินผลโดยผู้เข้าวิจัย (patient's satisfaction) ต่อการรักษาผื่นตุ่มอักเสบชนิด papulopustular eruption จากยารักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า EGFRIs หลังจากรักษาโดยการใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษาเสริม ร่วมกับการรักษามาตรฐาน จากการประเมินรูปถ่าย โดยให้คะแนน ตามมาตรฐานค่าแบบสี่ส่วน โดยสามารถระบุการเปลี่ยนแปลง ของผื่นทั้งในด้านที่ดีขึ้นและแย่ลง (quartile rating scale) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา โดยแบ่งเป็นระดับ ดังนี้

คะแนน +4 = ดีขึ้น 76-100%

คะแนน +3 = ดีขึ้น 51-75%

คะแนน +2 = ดีขึ้น 26-50%

คะแนน +1 = ดีขึ้น 1-25%

คะแนน 0 = ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

คะแนน -1 = แย่ลง 1-25%

คะแนน -2 = แย่ลง 26-50%

คะแนน -3 = แย่ลง 51-75%

คะแนน -4 = แย่ลง 76-100%

และให้ผู้ป่วยประเมินใบหน้าโดยรวมว่ามีการพัฒนาด้านใดบ้าง ได้แก่ ใบหน้าโดยรวม การลดลงของตุ่ม การลดลงของรอยแดง ผื่นผิวใบหน้าที่เรียบมากขึ้น และแนะนำผู้ที่มีตุ่มลักษณะเดียวกันจากยาให้ทำให้เลเซอร์หรือไม่

7.6 ระดับความรุนแรงผื่น (severity grading)

7.6.1 Revised grading system based on National Cancer

Institute Common Toxicity Criteria version 3 (ภาคผนวก ก)

7.6.2 The modified NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (mCTCAE) (ภาคผนวก ค)

8. โดยผู้ป่วยทุกรายยังสามารถได้รับการรักษามาตรฐานเดิม ได้แก่การป้องกันแดด และยาดีออกซีไซคลิน(doxycycline) ชนิดรับประทาน
9. ประเมิน compliance ของการใช้ยาของผู้เข้าร่วมวิจัย
ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการสอบถามถึงยาเคมีชนิดมุ่งเป้าอีพิเดอร์มอลโกรทเพคเตอร์รีเซปเตอร์ (EGFRIs) และการการทายา หรือทานยาเพื่อรักษาผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนอง

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

หลักความเคารพในบุคคล (respect for person)

ก่อนการเข้าร่วม ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับคำชี้แจงเกี่ยวกับงานวิจัยนี้อย่างละเอียด มีเวลาให้ผู้เข้าร่วมวิจัยอ่านข้อมูล ในใบยินยอม และเปิดโอกาสให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้ซักถามสิ่งต่างๆ จึงเป็นการตัดสินใจอย่างอิสระของผู้เข้าร่วมวิจัย

อย่างไรก็ตามหากผู้เข้าร่วมวิจัยต้องการจะออกจากการวิจัย สามารถถอนตัวออกเมื่อใดก็ได้ และผู้ที่ถอนตัว จะยังได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานการดูแลผู้ป่วย โดยไม่มีอคติใดๆ ทั้งสิ้น

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/mom-maleficence)

งานวิจัยนี้มีเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกที่ระบุไว้อย่างชัดเจน และมีการตรวจทานเกณฑ์ดังกล่าวก่อนทำการรักษาทุกครั้ง ว่าผู้เข้าร่วมวิจัยยังมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์หรือไม่ ถ้ามีคุณสมบัติที่ครบตามเกณฑ์แล้วจึงจะได้รับการรวมเข้าในงานวิจัยต่อไป และการวิจัยนี้ยึดหลักผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยต้องเป็นกลุ่มที่น่าจะได้ประโยชน์จากการรักษาในการวิจัยนี้

การวิจัยนี้ ผู้ป่วยยังสามารถได้รับการรักษามาตรฐาน (standard treatment) เดิมอยู่ตลอดได้ เนื่องจากเลเซอร์ที่ใช้ในการรักษาในการวิจัยครั้งนี้เป็นเพียงการรักษาเสริม (adjunctive treatment) เท่านั้น

ในกรณีหากเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงกับผู้เข้าร่วมวิจัยหลังการรักษา ผู้วิจัยอาจหยุดการรักษาวิจัยได้ ทั้งนี้ตาม หลักการการไม่ทำอันตรายผู้ป่วย แต่อย่างไรก็ตามอาจมีผลข้างเคียงของการรักษา เช่น รอยแดง รอยบวม จุดเลือดออกหลังเลเซอร์ชั่วคราว รอยดำคล้ำ เป็นต้น ทั้งนี้หากเกิดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ขึ้น ผู้วิจัยยินดี ที่จะให้การรักษาต่อเนื่องโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ

ข้อมูลประวัติของผู้เข้าวิจัย จะถูกเก็บเป็นความลับ เนื่องจากคำนึงถึงสิทธิของผู้เข้าวิจัย และผลที่ได้จากการ ศึกษา จะไม่มีการนำเสนอเป็นรายบุคคล และไม่มีสิ่งใดที่สามารถระบุตัวเข้าร่วมวิจัย นั้นๆ ได้โดยตรง (identification) ในทุกขั้นตอนของการวิจัย และการเปิดเผยกับผู้ที่ต้องการข้อมูล เช่น แพทย์ พยาบาล นักเทคนิคการแพทย์อื่นๆ ผู้มีอำนาจตามกฎหมาย หรือนักวิจัยอื่น จะทำได้ ต่อเมื่อได้รับอนุญาตจากผู้ป่วยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายก่อน

หลักความยุติธรรม (justice)

งานวิจัยนี้รวบรวมผู้เข้าวิจัยที่มีผื่นที่เกิดจากการได้รับยา EGFRIs ทั้งหมด โดยมีเกณฑ์ การคัดเข้าและคัดออกที่ระบุไว้อย่างชัดเจน โดยผู้ที่มีผื่นดังกล่าวที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ได้รับการ พิจารณาเข้าวิจัยอย่างเท่าเทียมกัน โดยไม่คำนึงถึง เพศ เชื้อชาติ ศาสนา หรือ เศรษฐฐานะ

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

การศึกษานี้ทำการรักษาเพื่อลดความแดงผื่นอักเสบชนิด papulopustular eruption ที่เกิด จากยา EGFRIs โดยการใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษาเสริม ร่วมกับการรักษามาตรฐาน รวม จำนวนทั้งหมด 4 ครั้ง และติดตามผลไป เป็นระยะเวลา 1 เดือน ซึ่งอาจทำให้ไม่สามารถประเมิน ประสิทธิภาพ และผลข้างเคียง ในระยะยาวได้

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

ทำให้ทราบถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษาผื่น อักเสบชนิด papulopustular eruption ที่เกิดจากยา EGFRIs โดยการใช้ pulse-dyed laser เป็น การรักษาเสริม ร่วมกับการรักษามาตรฐาน

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

ตำแหน่งผื่นตุ่มอักเสบที่จะมีการวัดค่าความแดง erythema index 3 ตำแหน่งและนำมา ค่าเฉลี่ย ในการตรวจติดตามแต่ละครั้งซึ่งห่างกัน 2-4 สัปดาห์ อาจเกิดความคลาดเคลื่อนได้ใน

ตำแหน่ง ที่ประเมินผล ผู้วิจัยจึงแก้ไขโดยถ่ายรูปตำแหน่งที่จะมีการประเมิน และกำหนดตำแหน่งให้ชัดเจน ซึ่ตำแหน่งให้ผู้เข้าร่วมวิจัยทราบด้วย เพื่อกำหนดการประเมินที่ตำแหน่งเดิมทุกครั้ง

การประเมินประสิทธิภาพของเลเซอร์ในการรักษาเพื่อลดจำนวน ของผื่นอักเสบชนิด papulopustular eruption ที่เกิดจากยา EGFRIs โดยการใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษาเสริม ร่วมกับการรักษามาตรฐาน ด้วย การนับจำนวนตุ่มอักเสบชนิดตุ่มนูนและตุ่มหนองนั้น อาจมีความผิดพลาด ได้ในระดับหนึ่ง ผู้วิจัยจึงแก้ไขโดยใช้การประเมินด้วยวิธีอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น โดยประเมินจากรูปถ่าย และกลุ่มของแพทย์ผิวหนังที่ไม่เกี่ยวข้องกั้งงานวิจัยและผู้ป่วย

หากเกิดผลข้างเคียงระคายเคือง เช่น อาการบวม แดง บริเวณที่รักษาด้วยเลเซอร์ ต่อเนื่องยาวนานเกิน 72 ชั่วโมง ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับยาทา topical steroid โดยชนิดขึ้นกับความรุนแรง) โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย)



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ระบาดวิทยา

ปัจจุบัน ยาต่อต้านการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิดมุ่งเป้า epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs) ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษามะเร็งชนิดต่างๆ มากขึ้นเช่น erlotinib, cetuximab, gefitinib, afatinib, lapatinib

โดยยาในกลุ่ม ยาต่อต้านการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิดมุ่งเป้า epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs) นี้ สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ โมโนโคลนอล แอนติบอดี (monoclonal antibody) และ ยายับยั้งไทโรซีน ไคเนส (tyrosine kinase inhibitor)

1. โมโนโคลนอล แอนติบอดี (monoclonal antibody) ได้แก่ cetuximab และ panitumumab เป็นต้น
2. ยายับยั้งไทโรซีน ไคเนส (tyrosine kinase inhibitor) ได้แก่ erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib เป็นต้น

โดยมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนองจากยา EGFRIs ดังกล่าว ดังนี้⁽³⁾

Erlotinib พบอุบัติการณ์การเกิดผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนอง ร้อยละ 33-79 และมีอุบัติการณ์การเกิดผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนองระดับความรุนแรงระดับ 3 ตาม CTCAE score⁽²⁾ (ผื่นมากกว่าเท่ากับ ร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิว) พบร้อยละ 3-10

Gefitinib พบอุบัติการณ์การเกิดผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนอง ร้อยละ 34-75 และมีอุบัติการณ์การเกิดผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนองระดับความรุนแรงระดับ 3 ตาม CTCAE score⁽²⁾ (ผื่นมากกว่าเท่ากับ ร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิว) พบร้อยละ 0-13

Afatinib พบอุบัติการณ์การเกิดผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนอง ร้อยละ 69-94 และมีอุบัติการณ์การเกิดผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนองระดับความรุนแรงระดับ 3 ตาม CTCAE score⁽²⁾ (ผื่นมากกว่าเท่ากับ ร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิว) พบร้อยละ 7-28

Dacomitinib พบอุบัติการณ์การเกิดผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนอง ร้อยละ 68-100 และมีอุบัติการณ์การเกิดผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนองระดับความรุนแรงระดับ 3 ตาม CTCAE score⁽²⁾ (ผื่นมากกว่าเท่ากับร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิว) พบร้อยละ 0-15

การใช้ยาต่อต้านการเจริญเติบโตของ เซลล์มะเร็งชนิดมุ่งเป้านี้ ลดผลข้างเคียงของยาต่อระบบร่างกายโดยรวม เช่น ระบบโรคเลือด แต่อย่างไรก็ตาม พบว่ายาในกลุ่มนี้มีผลข้างเคียงทางด้านผิวหนัง ผื่น ขน และเล็บ ถึง ร้อยละ 65-90 โดยมีชื่อเรียกเฉพาะว่า พรายด์ ซินโดรม หรือ 'PRIDE' (Papulopustular and/or paronychia , Regulatory abnormalities of hair, Itching, Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome

PRIDE syndrome แต่ละอาการมีข้อมูลระบาดวิทยา ดังนี้
ตุ่มเม็ดหรือตุ่มหนอง (papulopustular eruption) เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยถึง 45-100% ในผู้ป่วยที่ได้รับยา EGFRIs⁽¹⁾ ผื่นมักพบที่บริเวณใบหน้า ลำตัวด้านหน้าและด้านหลังส่วนบน มักเกิดในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกหลังจากได้รับยา

ภาวะเล็บขบ หรือ ขอบเล็บอักเสบ (paronychia) พบได้ 12-16% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา EGFRIs⁽¹⁾ มักพบที่บริเวณนิ้วโป้งมือ

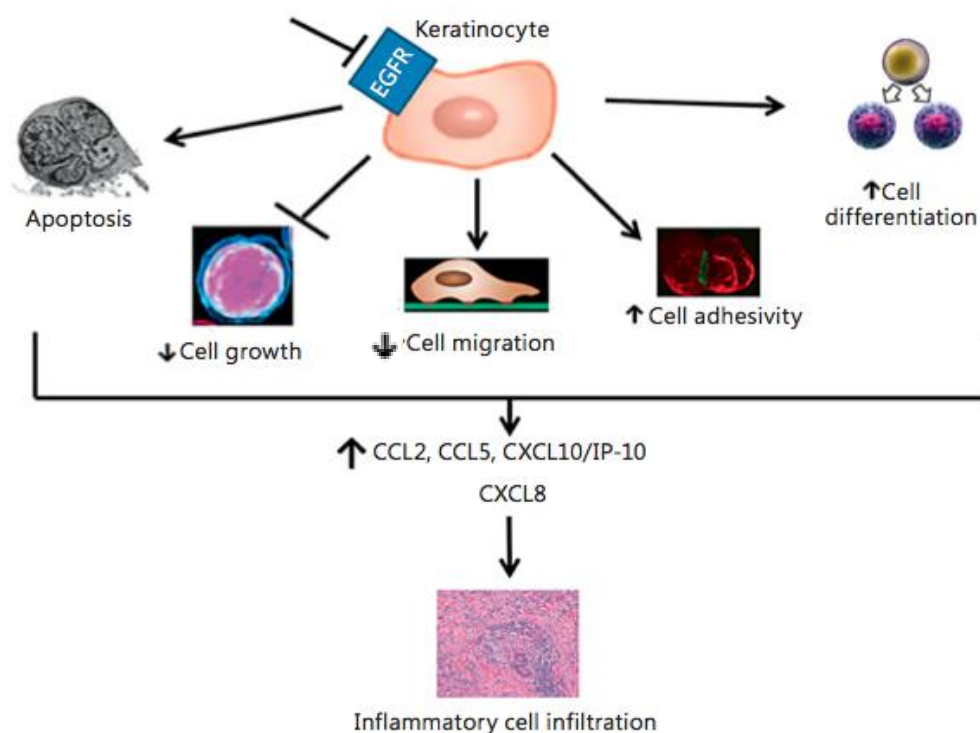
ภาวะเส้นผมผิดปกติ (regulatory abnormalities of hair) ยังไม่พบมีรายงานถึงข้อมูลทางระบาดวิทยาที่ชัดเจน⁽¹⁾ แต่มีการเก็บจำนวนเคสที่พบผลข้างเคียงของ EGFRIs ในคลินิกเฉพาะทาง (SERIES Clinic) พบว่ามีประมาณ 50%⁽¹⁾

ภาวะคัน (itching) สัมพันธ์กับภาวะแห้ง (dryness or xerosis) ซึ่งภาวะแห้ง พบได้ 7-35% ในผู้ป่วยที่ได้รับยา EGFRIs⁽¹⁾

2.2 พยาธิกำเนิด (pathogenesis)

การเกิดผื่นตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (papulopustular eruption) จาก ยาต่อต้านการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิดมุ่งเป้า epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRIs) นั้น มีสาเหตุสำคัญเกิดจาก โดยพบว่า ยาทำงานโดยการออกฤทธิ์ยับยั้ง epidermal growth factor receptor (EGFR) บนเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะมะเร็งของอวัยวะที่เป็นของแข็ง (solid organ tumor) ซึ่งนอกจาก EGFR จะมีอยู่บนมะเร็งที่เป็นของแข็งแล้ว ยังมีการพบ EGFR บนเซลล์ปกติอื่นๆ อีกมากมาย เช่น เซลล์เยื่อผิว (epithelial cells) เซลล์ผิวหนัง (keratinocytes) เซลล์รากผม (hair

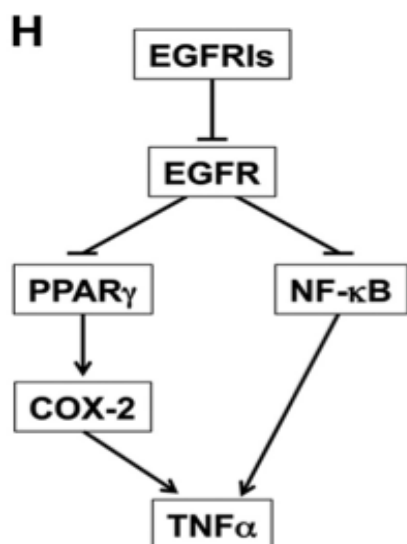
follicles) และเซลล์ทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract cell) ^(1,5) ซึ่งในเซลล์ผิวหนังพบว่า EGFR พบมากที่ keratinocyte บริเวณชั้น stratum basale ซึ่งการยับยั้ง receptor ดังกล่าว บน เซลล์ keratinocytes ของชั้นหนังกำพร้า ส่งผลทำให้เกิด การตายของเซลล์แบบอะพอโทซิส (apoptosis), การหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์ (arrests cell growth), การเพิ่มการเคลื่อนที่ของ เซลล์ (decreases cell migration), และการเพิ่มของการติดของเซลล์และการเปลี่ยนแปลงของ เซลล์ เพื่อไปทำหน้าที่ต่างๆ (increases cell adhesivity and cell differentiation) ซึ่ง กระบวนการเหล่านี้เป็นการกระตุ้นให้ keratinocytes ปล่อย inflammatory chemokines มากขึ้น ได้แก่ CCL2, CCL5, CXCL10)/interferon - IP-10 และการยับยั้ง EGFR ยังสัมพันธ์กับการลดการ แสดงออกของ CXCL8 ส่งผลทำให้เกิดการอักเสบ และแสดงออกมาในรูปของอาการเจ็บ ภาวะ xerosis (dryness) ผื่นตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (papulopustular acneiform rash) หรือการเกิด ภาวะเล็บขบหรือขอบเล็บอักเสบ (periungual inflammation) ^(5,7)



ภาพที่ 1 แสดงกลไกการยับยั้งอิพิเดอร์มอลโกรทแฟคเตอร์รีเซปเตอร์ที่บริเวณผิวหนังเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte)⁽⁵⁾

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพิ่มเติม⁽⁹⁾ โดยพบว่า อิพิเดอร์มอลโกรทแฟคเตอร์รีเซปเตอร์ (EGFR) นั้นนอกจากจะพบได้ที่เซลล์เคอราติโนไซต์ที่กำลังแบ่งตัวในบริเวณที่ชั้นหนังกำพวด (epidermis) ดังกล่าวมาในการศึกษาอื่นๆ ข้างต้น การศึกษานี้ยังพบว่าการพบเซลล์เคอราติโนไซต์ที่กำลังแบ่งตัวในต่อมไขมัน (sebaceous gland) อีกด้วย โดยมีการทดลองโดยใช้ยายับยั้งอิพิเดอร์มอลโกรทแฟคเตอร์รีเซปเตอร์ (EGFRIs) ยับยั้งเซลล์ไขมัน (SEB-1-immortalized human sebocytes) พบว่าการแสดงออกของไซโตไคน์ (cytokine) หลายชนิดเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะ TNF-alpha ผ่านทาง PPAR-gamma และ COX-2 นอกจากนี้ยังพบว่าการเพิ่มของ NF-kappa-B อีกด้วย⁽⁹⁾ และยังมี การวิจัยที่ศึกษาผลของยา EGFRIs ต่อสารประกอบใน sebum โดยพบว่าปริมาณของ lipids squalene, wax ester, triglyceride, free fatty acid และ cholesterol ซึ่งเป็นสารประกอบของ sebum ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญหลังผู้ป่วยได้รับยา EGFRIs แต่ว่า

อัตราส่วนของ lipid squalene และ wax ester บริเวณที่ไม่มีผื่น papulopustular eruption นั้นน้อยกว่าที่พบในบริเวณที่มีผื่น อย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁰⁾



ภาพที่ 2 แสดงกลไกการยับยั้งอิพิเดอร์มอลโกรทแฟกเตอร์รีเซปเตอร์ที่บริเวณผิวบนเซลล์ไขมัน (sebocyte)⁽⁹⁾

นอกจากนี้ผลการตรวจทางด้านพยาธิวิทยา (histological study) จากผื่น papulopustular acneiform eruption ยังพบว่ามีลักษณะสำคัญอยู่ 2 ประการ คือ หนึ่ง พบว่ามี hyperkeratosis และ ectasia ของรากผมส่วนบน (infundibulum) ที่อยู่ในชั้นหนังแท้ ซึ่งมีเซลล์อักเสบล้อมรอบเซลล์รากผมบริเวณ infundibulum ดังกล่าวหนาแน่น สอง พบว่ามีเซลล์อักเสบชนิด นิวโตรฟิลล์ รอบเซลล์รูขุมขน (neutrophilic suppurative folliculitis)^(5,7) อาจพบร่วมกับเซลล์อักเสบอยู่รอบเซลล์รูขุมขน (perifollicular inflammatory cell infiltrate) หรือไม่ได้⁽⁷⁾ และสามารถพบเซลล์ตาย (apoptotic keratinocyte) กระจายออกไปถึงชั้นหนังกำพร้ารอบๆ รูขุมขนนั้น⁽¹⁾ นอกจากนี้พบมีเซลล์เยื่อบุที่ผิดปกติ (ruptured epithelial lining)⁽⁵⁾ โดยไม่พบรายงานการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดในชั้นหนังแท้ ต่อมเหงื่อชนิด eccrine หรือต่อมไขมัน (sebaceous gland) และการตรวจทางจุลชีววิทยา (microbiological study) ทั้งการย้อม (stain) และ เพาะเชื้อ (culture) จากผื่น papulopustular acneiform eruption ไม่พบการติดเชื้อ ซึ่งยืนยันว่า การเกิด

ผื่นเป็น กลไกที่ปราศจากเชื้อ (sterile process) ซึ่งแตกต่างจากสิวที่พบว่ามีพยาธิสภาพของ ต่อมไขมันที่โต (sebaceous gland hyperplasia) การมีหัวสิว (comedone) และการอักเสบที่เกิดในสิวนั้นพบมีการเพิ่มจำนวน (colonization) ของเชื้อ *Propionibacterium acnes* ⁽⁵⁾

2.3 ลักษณะทางคลินิกและการวินิจฉัย (clinical manifestation and definition)

ผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนอง ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม พรายด์ ซินโดรม หรือ ‘PRIDE’ (Papulopustular and/or paronychia , Regulatory abnormalities of hair, Itching, Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome

ตุ่มแดงและตุ่มหนอง (papulopustular eruption) มีลักษณะเป็นผื่นที่คล้ายสิวอักเสบ (acne vulgaris) แต่มีข้อสังเกตที่สิว มักจะพบได้หลายระยะ เช่น สิวหัวเปิด สิวหัวปิด ตุ่มแดง ตุ่มหนอง ก้อนซิสต์ เป็นต้น แต่ผื่นตุ่มแดงตุ่มหนองเป็นจะขึ้นในรูปแบบเดียวกันมีลักษณะที่เป็นเอกลักษณ์ (monomorphous eruption) หรือมีลักษณะระยะการขึ้นใกล้เคียงกัน จึงไม่เห็นผื่นที่เป็นหลากหลายระยะอยู่ด้วยกันดังเช่นสิวกปกติที่มักจะพบลักษณะที่เป็นพหุสัญญาณ (polymorphous eruption) และผื่นจากยาดังกล่าวจะไม่พบหัวสิว (comedone) ไม่ว่าจะเปิดหรือหัวปิด ส่วนใหญ่ตุ่มมักอยู่ตามรูขุมขน (folliculocentric) โดยผื่นที่เกิดขึ้นนี้ มักเกิดที่บริเวณใบหน้า หน้าอก ส่วนบน หลังส่วนบน หรือไหล่ อาการทางคลินิก ผู้ป่วยอาจมีอาการคัน ในบางรายอาจพบอาการแสบร้อน หรือ เจ็บได้ ⁽¹⁾ โดยอาการอาจจะแยลงได้ ถ้าได้รับการทายากลุ่มกรดวิตามินเอ หรือ เรตินอยด์ (retinoid) และอาการอาจดีขึ้นได้หลังได้รับการทายากลุ่ม เตตราไซคลิน (tetracyclines) และ/หรือ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) ⁽¹⁾ ผื่นมักพบหลังจากได้รับยา 1-2 สัปดาห์ อาการมักรุนแรงที่ 3-4 สัปดาห์ และหลังจากนั้น 2 สัปดาห์ อาการมักจะเริ่มรุนแรงลดลง แต่ในผู้ป่วยบางรายพบว่า ผื่นคงอยู่ได้นานหลายเดือน ⁽⁵⁻⁷⁾ ในทางคลินิกพบว่าการเกิด ผื่นดังกล่าวนี้มีความสำคัญในทางคลินิกอย่างมาก ทั้งนี้เนื่องจาก การเกิดผื่นเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น มีความสัมพันธ์แบบ dose-dependent กับยา EGFRIs และ ผื่นยังบ่งบอกถึงการตอบสนองที่ดีของเซลล์มะเร็งต่อยาต้านมะเร็ง EGFRIs ^(5, 8) แต่ในขณะเดียวกันพบว่าผู้ป่วย บางกลุ่ม มีปฏิกิริยาดังกล่าวที่รุนแรงมาก หรือมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต ^(9, 10) ซึ่งส่งผลต่อการใช้ยา EGFRIs โดยพบว่า 32% จำเป็นต้องหยุดการรักษา และ 76% จำเป็นต้องปรับขนาดยาที่ใช้ ^(4, 6)

ภาวะเล็บขบ หรือ ขอบเล็บอักเสบ (paronychia) อาการสำคัญที่พบบ่อยที่สุด และรบกวนชีวิตประจำวันของผู้ป่วยที่สุดคือ อาการเจ็บ มักพบที่บริเวณนิ้วโป้งมือ อาจพบร่วมกับการหนาของเล็บ เล็บผิดรูป สะเก็ดเล็บบริเวณขอบร่องเล็บ หรือการเจริญเติบโตของเล็บที่ช้าลง หรืออาจจะไม่พบอาการร่วมอื่นๆ เลย อาการมักเกิดขึ้นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ถึงสัปดาห์ที่ 8 หลังจากการได้รับยา EGFRIs⁽¹⁾ และไม่มีประวัติการบาดเจ็บต่อเล็บดังกล่าวมาก่อน สาเหตุไม่พบว่ามาจากการติดเชื้อ โดยยืนยันจากการเพาะเชื้อบริเวณเล็บไม่พบเชื้อก่อโรค หรือ การไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะที่มักเน้นการฆ่าเชื้อกลุ่มแกรมบวกที่พบได้บ่อยบริเวณผิวหนังและเล็บ ผลตรวจทางพยาธิวิทยา (histological finding) พบว่ามีเซลล์อักเสบเป็น พลาสมาเซลล์ ลิมโฟไซต์ และนิวโตรฟิลล์ การรักษาภาวะเล็บขบหรือขอบเล็บอักเสบนี้ได้แก่การรับประทานยาต้านการอักเสบกลุ่มเตตราไซคลิน (doxycycline)⁽¹⁾ เนื่องจากยามีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ เมทริกซ์ เมทาโลโปรตีนเนส (antimatrix metalloproteinase activity) การยับยั้งเอนไซม์ที่กระตุ้นการอักเสบดังกล่าว จะทำให้การอักเสบลดลง⁽¹⁾

ภาวะเส้นผมผิดปกติ (regulatory abnormalities of hair) มักพบเป็นภาวะผมร่วงทั่วๆ อย่างรวดเร็ว แต่ไม่พบการมีแผลเป็นที่จะบ่งบอกถึงภาวะผมร่วงถาวร (diffuse nonscarring alopecia) โดยมักพบอาการคันหนังศีรษะร่วมด้วยได้บ่อย สำหรับภาวะเกี่ยวกับเส้นผม หรือ ขน ที่พบได้อีกจากยา EGFRIs เช่น ภาวะเส้นขนตายาวกว่าปกติ (trichomegaly) การเพิ่มจำนวนของขนที่ใบหน้า ในจมูก หรือ ขนตา ซึ่งการเพิ่มจำนวนของขนตานี้ อาจส่งผลทำให้เกิดแผลที่กระจกตา (corneal abrasion) ซึ่งผลต่อเส้นผมหรือเส้นขนดังกล่าวมานี้พบว่าสามารถพบได้ในหนูที่ถูกทำให้เกิดการกลายพันธุ์แบบยับยั้งของอิพิเดอร์มอลโกรทแฟคเตอร์รีเซปเตอร์เช่นกัน โดยพบว่าหนูที่ถูกทำให้อิพิเดอร์มอลโกรทแฟคเตอร์รีเซปเตอร์ไม่ทำงานนั้น มีการหายไปของรูขุมขน (hair follicles) และพบว่ามีเส้นขนที่หยิกและโค้งงอมากกว่าปกติอีกด้วย⁽¹⁾

ภาวะคัน (itching) สัมพันธ์กับภาวะแห้ง (dryness or xerosis) ซึ่งภาวะแห้งหรือคันนี้มักพบที่บริเวณที่มีผื่นตุ่มแดงและตุ่มหนอง (papulopustular eruption) ภาวะผิวแห้งนี้ พบว่าคงอยู่ยาวนานหลายเดือน การรักษาด้วยครีมชุ่มชื้นทั้งมอยเจอร์ไรเซอร์ (moisturizer) หรือ อีโมลลิเนต์ (emollient) ช่วยบรรเทาอาการได้เพียงบางส่วน⁽¹⁾ ส่วนภาวะคันอาจพบมีอาการคันรุนแรงได้ หากมีอาการคันมาก อาจจำเป็นต้องใช้ยาต้านฮีสตามีน (antihistamine)⁽¹⁾

2.4 การประเมินระดับความรุนแรงของผื่นตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง

การประเมินระดับความรุนแรงของผื่นตุ่มเม็ดและตุ่มหนองปัจจุบันใช้เกณฑ์จาก National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE) (NCI 4.03)⁽²⁾ และ revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3⁽³⁾ ในการแบ่งความรุนแรงของผลข้างเคียงจากยา

National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE)

เกณฑ์จาก National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE) เป็นเกณฑ์ที่ถูกใช้มากกว่า โดยเป็นเกณฑ์บ่งบอกความรุนแรงของอาการทุกอย่างที่มีรายงานว่าเกิดจากยาเคมีบำบัด ซึ่งการเกิดผลข้างเคียงชนิดตุ่มเม็ดและตุ่มหนองนี้จัดอยู่ในหมวดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดต่อผิวหนังและเนื้อเยื่อชั้นไขมัน (skin and subcutaneous disorders)

NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE) (ภาคผนวก ข)

Skin and subcutaneous tissue disorders					
Adverse event	Grade				
	1	2	3	4	5
Rash acneiform	Papules and/or pustules covering $\leq 10\%$ BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Papules and/or pustules covering 10- 30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychological impact; limiting instrumental ADL	Papules and/or pustules covering $\geq 30\%$ BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated	Papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with IV antibiotics indicated; life- threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by an eruption of papules and pustules, typically appearing in face, scalp, upper chest and back					

การแบ่งระดับความรุนแรงตามเกณฑ์ของ CTCAE นั้น แบ่งตามร้อยละของพื้นที่ร่างกายที่มีตุ่มเม็ดและตุ่มหนองดังกล่าว ดังนี้

ระดับที่ 1 ผู้ป่วยมีตุ่มเม็ดและตุ่มหนองน้อยกว่าร้อยละ 10 ของพื้นที่ร่างกายทั้งหมด โดยผู้ป่วยอาจจะมีหรือไม่มีอาการเช่น อาการคันหรือเจ็บก็ได้

ระดับที่ 2 ผู้ป่วยมีตุ่มเม็ดและตุ่มหนองร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 30 ของพื้นที่ร่างกายทั้งหมด โดยผู้ป่วยอาจจะมีหรือไม่มีอาการเช่น อาการคันหรือเจ็บก็ได้ โดยพบว่ามีผลกระทบทางด้านจิตใจ หรือ การใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย

ระดับที่ 3 ผู้ป่วยมีตุ่มเม็ดและตุ่มหนองมากกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ร่างกายทั้งหมด โดยผู้ป่วยอาจจะมีหรือไม่มีอาการเช่น อาการคันหรือเจ็บก็ได้ โดยพบว่ามีอาการร่วมเช่นการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนอื่นๆ ทำอาจจะจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน

ระดับที่ 4 ผู้ป่วยมีตุ่มเม็ดและตุ่มหนองร้อยละเท่าใดก็ได้ของพื้นที่ร่างกายทั้งหมด โดยผู้ป่วยอาจจะมีหรือไม่มีอาการเช่น อาการคันหรือเจ็บก็ได้ โดยพบว่ามีอาการร่วมเช่นการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนอื่นๆ ทำอาจจะจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะทางเส้นเลือด หรือมีภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายต่อชีวิตอื่นๆ

ระดับที่ 5 ผู้ป่วยเสียชีวิต

หากแบ่งตาม CTCAE score จะพบว่า 73% ของผู้ป่วย กลุ่มดังกล่าวมีผลข้างเคียงจัดอยู่ในระดับไม่รุนแรง (grade 1 และ 2) และ 10-20% มีผลข้างเคียงระดับรุนแรง (grade 3 และ 4)⁽⁴⁾

revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3

การใช้เกณฑ์จาก revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 เป็นเกณฑ์ที่ใช้แบ่งความรุนแรงเป็นระดับขั้นของผื่น โดยรวมทั้งผื่นราบ ผื่นนูน และอาการแดง โดยไม่ได้คิดตามร้อยละของพื้นที่ร่างกาย และใช้อาการของผู้ป่วยเข้ามาประกอบ และมีคำแนะนำการรักษาของความรุนแรงระดับต่างๆ ด้วย ได้แก่

ระดับที่ 1 ผู้ป่วยมีผื่นทั้งผื่นราบ ผื่นนูน หรืออาการแดง ระดับน้อย โดยผู้ป่วยไม่มีอาการอื่นๆ

ระดับที่ 2 ผู้ป่วยมีผื่นทั้งผื่นราบ ผื่นนูน หรืออาการแดง ระดับปานกลาง แบ่งเป็น

ระดับที่ 2a ผู้ป่วยมีผื่นทั้งผื่นราบ ผื่นนูน หรืออาการแดง ระดับปานกลาง และมีอาการ เช่นอาการคันหรืออาการอื่นๆ แต่ไม่รบกวนการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย

ระดับที่ 2b ผู้ป่วยมีผื่นทั้งผื่นราบ ผื่นนูน หรืออาการแดง ระดับปานกลาง และมีอาการ เช่นอาการคันหรืออาการอื่นๆ และรบกวนการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย

ระดับที่ 3 ผู้ป่วยมีผื่นทั้งผื่นราบ ผื่นนูน หรืออาการแดง ระดับรุนแรง โดยอาจเป็นผื่นตุ่มราบ ตุ่มนูน หรือตุ่มน้ำทั้งตัว หรืออาการแดง

Revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

version 3 (ภาคผนวก ก)

Grade	Toxicity	Treatment
1	Mild macular or papular eruption or erythema with no associated symptoms	Treatment optional per grade 2.
2a	Moderate macular or papulopustular eruption or erythema with pruritus or other symptoms that are tolerable	Topical clindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day until resolution of rash by one grade.
2b	Moderate macular or papulopustular eruption or erythema with pruritus or other symptoms that interfere with daily life	Topical clindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day and oral minocycline 100 mg twice per day for a minimum of 4 weeks and continued until resolution of rash by one severity grade. Scalp lesions treated with a topical solution containing clindamycin 2% with triamcinolone acetonide 0.1%.
3	Severe, generalized erythroderma or macular, papular, or vesicular eruption	Stop erlotinib therapy for 1 week and restart at 100 mg once per day. Treatment of rash with topical clindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day and oral minocycline 100 mg twice per day for a minimum of 4 weeks and continued until resolution of the rash to grade 1 or 2A. Scalp lesions were treated with a topical solution containing clindamycin 2% with triamcinolone acetonide 0.1% until resolution. Erlotinib dose re-escalation was optional based on the discretion of the investigator and on whether rash improved by one grade.

NOTE: Rash was graded by using a revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.¹⁰

2.5 การรักษาและการป้องกันผื่นจากยาดังกล่าว

ปัจจุบัน การรักษาผื่น papulopustular eruption ที่เกิดจากยา EGFRIs นั้น แบ่งตามความรุนแรงของผื่น ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE version 4.03⁽²⁾ และแบ่งวิธีการป้องกัน และการรักษาผื่นตาม Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities⁽⁶⁾ ซึ่งแบ่งการรักษาเป็น การป้องกัน (สัปดาห์ที่ 1-8 หลังเริ่มยา EGFRIs) และ การรักษา ดังนี้

การป้องกัน (prevention)

- ยาเฉพาะที่ ได้แก่ ยาไฮโดรคอร์ติโซนครีม (hydrocortisone 1% cream)

ผลิตภัณฑ์ชุ่มชื้น (emollient) ผลิตภัณฑ์กันแดด (sunscreen) ทา วันละ 2 ครั้ง

- ยารับประทาน ได้แก่ ยามิโนไซคลิน ทานวันละ 100 มิลลิกรัม หรือ ยาดีออกซีไซคลิน ทานวันละ 100 มิลลิกรัม

การรักษา (treatment)

- ยาเฉพาะที่ ได้แก่ ยาอัลโคลเมทาโซนครีม (alclomethasone 0.05% cream) หรือ ยาฟลูซิโนไนด์ครีม (flucinonide 0.05% cream) หรือยาคลินดาไมซิน ทาวันละ 2 ครั้ง
- ยารับประทาน ได้แก่ ยาดีออกซีไซคลิน ทานวันละ 100 มิลลิกรัม หรือ ยามิโนไซคลิน ทานวันละ 100 มิลลิกรัม



Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities (ภาคผนวก จ)

แนะนำ	ไม่แนะนำ	ระดับหลักฐาน (level of evidence)	ระดับคำแนะนำ (recommendation grades)	ข้อเสนอแนะ
<p>การป้องกัน (prevention)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ยาเฉพาะที่ <ul style="list-style-type: none"> - 1%hydrocortisone cream, emollients, sunscreen วันละ 2 ครั้ง ● ยารับประทาน <ul style="list-style-type: none"> - Minocycline 100 มิลลิกรัม ต่อวัน - Doxycycline 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 	<ul style="list-style-type: none"> - 1% pimecrolimus cream - 0.05% tazarotene cream - sunscreen as single agent - Tetracycline 500 mg bid 	<p>II</p> <p>II</p>	<p>C</p> <p>A</p>	<p>-พิจารณา doxycycline ในผู้ป่วย renal impairment</p> <p>-minocycline มีฤทธิ์ photosensitizing น้อยกว่า</p>
<p>การรักษา (treatment)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ยาเฉพาะที่ <ul style="list-style-type: none"> - 0.05% Alclometasone cream - 0.05% Fluocinonide cream วันละ 2 ครั้ง - 1% Clindamycin ● ยารับประทาน <ul style="list-style-type: none"> - Doxycycline 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง - Minocycline 100 มิลลิกรัม ต่อวัน - Isotretinoin ขนาดต่ำ (20-30 มิลลิกรัมต่อวัน) 	<ul style="list-style-type: none"> - Vitamin K 1 cream - acitretin 	<p>IV</p> <p>IV</p>	<p>C</p> <p>C</p>	<p>Photosensitizing agents</p>

นอกจากการรักษามาตรฐานข้างต้นแล้ว ยังมีการศึกษาอื่นๆ ที่พยายามหาวิธีการรักษาอื่นๆ (19, 20) เช่น การใช้ยาทาคลินดาไมซิน ฟอสเฟต (clindamycin phosphate) และ เบนโซอิลเพอร์ร็อกไซด์ (benzoyl peroxide) และการเพิ่มการทาครีมชุ่มชื้นกลุ่มกลีเซอริน (glycerine) และ ไดเมทิลโคน (dimethicone) ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นอิมัลชัน (emollient) ซึ่งพบว่าได้ผลอยู่ในเกณฑ์ดีจากการศึกษา และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง

2.6 บทบาทของเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายในการรักษาโรค

ปัจจุบันเลเซอร์ได้เป็นทางเลือกการรักษาที่สำคัญและเป็นเครื่องมือที่บทบาทอย่างมากในทางผิวหนัง เลเซอร์ถูกนำมาใช้หลากหลายทาง ตั้งแต่การรักษาผื่นต่างขาว (vitiligo) มะเร็งเม็ดเลือดขาวของผิวหนัง (cutaneous T-cell lymphoma) การกำจัดขน (hair removal) และ การกรอผิว (skin resurfacing) ซึ่งเลเซอร์จะทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างเลเซอร์แต่ละชนิด และเนื้อเยื่อต่างๆ (laser tissue interactions)

เลเซอร์ หรือ LASER เป็นอักษรย่อของ light amplification by stimulated emission of radiation เป็นคำนิยามถึงลำแสงชนิดนี้ว่าเป็นการขยายแสงด้วยหลักการแผ่รังสีแบบกระตุ้น โดยการขยายแสง จะเป็นการเพิ่มจำนวนของโฟตอน หรือความเข้มของแสงให้มากกว่าปกติ โดยทั่วไปอะตอมหรือโมเลกุลที่อยู่ในชั้นพลังงานต่ำเป็นสภาวะที่มีความเสถียรนั้นจะถือเป็นขั้นปกติ คือ E1 (resting state) ถ้าอะตอมหรือโมเลกุลนั้นถูกกระตุ้นให้มีการดูดกลืนแสงหรือพลังงานที่ทำให้ขยับขึ้นไปอยู่ในชั้นที่มีพลังงานสูงกว่าเดิม หรือ E2 (excited state) ซึ่งสถานะของอะตอมหรือโมเลกุลในชั้น E2 นี้ จะไม่มีความเสถียร อาจคงตัวได้เพียงระยะสั้นและชั่วคราวเท่านั้น หลังจากนั้นก็จะคลายพลังงานออกมา เพื่อให้ตัวอะตอมหรือโมเลกุลเองกลับเข้าสู่สภาวะเสถียร หรือในชั้นพลังงาน E1 อีกครั้ง การคลายพลังงานนี้ จะมีพลังงานที่อะตอมหรือโมเลกุลที่ถูกปล่อยออกมาจะมีค่าเป็นผลต่างระหว่างพลังงาน E2 และ E1 (E2-E1) การคายพลังงานดังกล่าวเป็นไปตามกระบวนการทางธรรมชาติ ซึ่งเรียกว่าการเปล่งแสงแบบเกิดขึ้นเอง (spontaneous emission)

อย่างไรก็ตาม การปล่อยพลังงานนี้ นอกจากจะ เกิดขึ้นตามธรรมชาติดังข้างต้น ยังสามารถถูกกระตุ้นให้เกิดการปล่อยพลังงานหรือเปล่งแสงเมื่อถูกการเร้า (Stimulated Emission) ซึ่งถือว่าเป็นหลักการสำคัญของเลเซอร์ โดยเมื่ออะตอมหรือโมเลกุลถูกดันให้ขึ้นไปอยู่ในระดับที่สูงกว่าคือ E2 โดยการฉายแสงเข้าไป แสงดังกล่าวที่เข้าไปนี้จะทำให้เกิดการคลายพลังงานที่ดูดกลืนเอาไว้ก่อนเวลา

ทำให้มีจำนวนของอะตอมที่มีพลังงานสูง (excited electron) มากกว่าขึ้น เรียกว่า pumping และทำให้แสงที่ฉายออกมามีขนาดเท่าๆ กันกับแสงที่ฉายเข้าไปเป็นตัวเร้า ไม่ว่าจะเป็ทิศทาง หรือการเคลื่อนที่ก็จะเป็นแบบเดียวกันทั้งสิ้น รวมไปถึงเฟสของคลื่นก็จะเป็นแบบเดียวกัน หลักการนี้เป็นการขยายแสงเพื่อให้โฟตอนมีจำนวนมากขึ้น โดยการใช้กระจก 2 ชั้นวางขนานกันเอาไว้ที่ปลายสองด้านของเนื้อวัสดุ โดยกระจกที่นำมาใช้ถูกเรียกว่า Optical Cavity มีหน้าที่สะท้อนให้โฟตอนวิ่งไปมาในเนื้อวัสดุที่เป็นตัวกลางของเลเซอร์ในปริมาณที่มากพอที่จะนำไปใช้งาน

ดังนั้น เลเซอร์จึงมีคุณสมบัติแตกต่างจากแสงทั่วไปคือ

1. การเป็นแสงเดียว (monochromaticity) คือสารปล่อยแสงช่วงความยาวคลื่นที่จำเพาะเจาะจงแบบเดียวได้ ซึ่งเป็นหลักการสำคัญในทางการใช้งานทางการแพทย์ เนื่องจากแสงเลเซอร์ที่มีเพียงแสงเดียวนี้สามารถจำเพาะต่อโครโมฟลอร์ที่จำเพาะต่อแสงดังกล่าวได้ เช่น น้ำ ฮีโมโกลบิน เม็ดสีเมลานิน โดยความยาวคลื่นแต่ละช่วงสามารถลงลึกที่ผิวหนังได้ต่างกัน แต่หากความยาวคลื่นมากกว่า 1,300 นาโนเมตรแล้ว แสงจะถูกดูดซับโดยน้ำ และทำให้ความสามารถในการลงลึกที่ผิวหนังลดน้อยลง ซึ่งเลเซอร์ในทางผิวหนังมีโครโมฟลอร์ที่ต่างกัน ความยาวคลื่นแสงที่ถูกนำมาใช้มากมีดังนี้
 - Excimer (308 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ DNA/RNA
 - KTP (532 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ hemoglobin
 - Pulsed-dye (585-595 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ hemoglobin
 - Q-switched ruby (694 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ เม็ดรอยสัก (tattoo pigment) สีน้ำเงิน หรือดำ
 - Long-pulsed ruby (694 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ เม็ดสีเมลานิน (melanin)

- Q-switched alexandrite (755 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ เม็ด รอยสัก (tattoo pigment) สีน้ำเงิน ดำ เขียว
- Long-pulsed alexandrite (755 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ เม็ด สีเมลานิน (melanin)064
- Diode (810 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ เม็ดสีเมลานิน (melanin)
- Q-switched Nd:YAG (1,064 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ เม็ดรอย สัก (tattoo pigment)
- Long-pulsed Nd:YAG (1,064 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ เม็ดสี เมลานิน (melanin)
- Long-pulsed Nd:YAG (1,320 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ น้ำ (water)
- Diode (1,450 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ น้ำ (water)
- Er:glass (1,540 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ น้ำ (water)
- Er:YAG (2,940 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ น้ำ (water)
- Carbon dioxide (10,600 นาโนเมตร) โครโมฟลอร์คือ น้ำ (water)

2. ความพร้อมเพรียง (coherence) ซึ่งเกิดจากการปล่อยพลังงานหรือเปล่งแสงเมื่อถูกการ รั้ง (Stimulated Emission) ทำให้แสงเลเซอร์ที่เกิดขึ้นมีความเข้มข้นของพลังงานสูง มาก (high power density) สูงมาก
3. การมีทิศทางที่แน่นอนชัดเจน (collimation) เนื่องจากแสงเลเซอร์นั้นมีความขนานกัน ของลำแสง (collimated beam) ซึ่งเกิดจากแสงที่ถูกสะท้อนระหว่างกระจกสองชิ้น (2 optical cavities) ทำให้ลำแสงที่ขนานกันเท่านั้นที่จะสามารถถูกปล่อยออกมาได้ และ

ส่งผลให้แสงเลเซอร์สามารถเดินทางได้ระยะทางไกลโดยไม่สูญเสียความเข้ม (intensity) ของแสง

4. พลังงานการแผ่รังสี (radiometry) โดยมีหลักการของ พลังงาน (energy) กำลัง (power) (fluence) และ (irradiance) โดย energy และ power มีผลต่อปริมาณของแสงที่ถูกปล่อยออกจากเลเซอร์
 - a. พลังงาน (energy) คือพลังงาน มีหน่วยเป็น จูลส์ (joules; J)
 - b. กำลัง (power) คือ อัตราของพลังงานที่ถูกแผ่ออกไปต่อระยะเวลาหนึ่ง มีหน่วยเป็น วัตต์ หรือ จูลส์ต่อวินาที (watt; joules/second)
 - c. ความเข้มพลังงาน (fluence) คือ ความเข้มชั้นหนาแน่นของพลังงานต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่ มีหน่วยเป็น จูลส์ต่อตารางเซนติเมตร (joules/cm² หรือ watt x seconds/cm²)
 - d. ความรับอับรังสี (irradiance) คือพลังงานรังสีที่แผ่ออกจากวัตถุหนึ่งหน่วยพื้นที่ มีหน่วยเป็นกำลังวัตต์ต่อตารางเซนติเมตร (watt/cm²)

นอกจากนี้ยังมีค่าขนาดของลำแสง (spot size) คือ ขนาดพื้นที่ของผิวหนังที่ลำแสงเลเซอร์สามารถกระจายออกไปได้

หลักการของปฏิกิริยาระหว่างเลเซอร์และเนื้อเยื่อ (light-tissue interaction)

1. Photothermal reaction

หลักการของการใช้เลเซอร์ทางคลินิกคือการจำเพาะเจาะจงต่อโครโมฟลอร์ในผิวหนังโดยไม่ทำลายเนื้อเยื่อรอบๆ ทั้งนี้สามารถทำได้โดยการใช้แสงเลเซอร์ที่มีความยาวคลื่นในช่วงที่ตรงกับช่วงการดูดซับแสงของโครโมฟลอร์ต่างๆ ในผิวหนัง (absorption spectrum) ความเข้มของพลังงาน (fluence) ต้องมากเพียงพอที่จะส่งพลังงานความร้อนที่เพียงพอ และช่วงความยาวของ

เวลาของการส่งพลังงาน (exposure time) ต้องน้อยกว่าเวลาที่วัตถุมีอุณหภูมิความร้อนลดลงครึ่งหนึ่งของความร้อนสูงสุดหลังได้รับแสง (thermal relaxation time) เพื่อให้ความร้อนที่แผ่ไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียงมีปริมาณที่น้อยที่สุด

Thermal relaxation time (TRT) คือ เวลาที่วัตถุมีอุณหภูมิความร้อนลดลงครึ่งหนึ่งของความร้อนสูงสุดหลังได้รับแสง มีหน่วยเป็นวินาที (second) โดย thermal relaxation time นั้นเป็นสัดส่วนกับขนาดของวัตถุที่ต้องการให้เลเซอร์จำเพาะ

$$\text{TRT (second)} = (\text{diameter in millimeter})^2$$

เช่น ขนาดของเส้นเลือดคือ 0.1 mm ดังนั้นจะได้ TRT คือ $(0.1)^2$ วินาที ได้เป็น 0.01 วินาที หรือ 10 มิลลิวินาที

เลเซอร์ที่ใช้หลักการของ photothermal reaction สามารถแบ่งได้เป็น

- Photocoagulation เช่น เลเซอร์เส้นเลือด (vascular laser) เช่น pulsed-dye laser
- Photovaporization เช่น เลเซอร์กรอผิว (ablative laser)

2. Photomechanical reaction

หลักการคือการทำให้เกิดความร้อนขึ้นกะทันหันและเกิดการแผ่ความร้อนในลักษณะการเหนี่ยวนำ แบบ acoustic และ shock waves ซึ่งทำให้เกิดการทำงานเนื้อเยื่อ

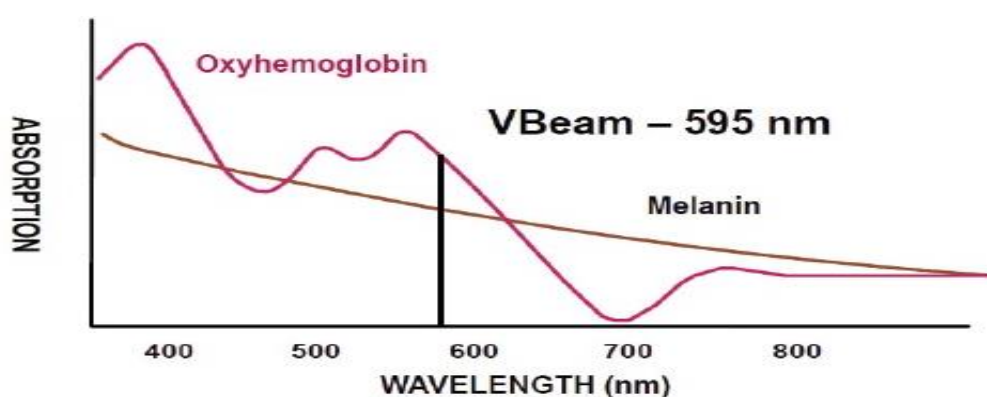
- ตัวอย่างเช่น เลเซอร์เม็ดสี (pigmented laser)

3. Photochemical reaction

หลักการคือการทำให้เกิด อนุพันธ์เดี่ยวของ oxygen (singlet oxygen) และ อนุพันธ์อิสระ (free radical)

- ตัวอย่างเช่น การทำ photodynamic therapy โดยให้ photosensitizer

แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย หรือ pulsed-dye laser (PDL) มีบทบาทในการรักษาโรคทางผิวหนังหลายชนิด โดยเฉพาะการรักษารอยโรคจากเส้นเลือดขนาดเล็ก เนื่องจากเป็น laser ที่มีความยาวคลื่น คือ 585 และ 595 นาโนเมตร ซึ่งตกอยู่ในช่วงของ oxyhemoglobin ในการเป็น chromophore ดังนั้น PDL เดิมจึงเป็นการรักษาหลักในโรคที่เกี่ยวกับความผิดปกติของเส้นเลือดที่ผิวหนังบางโรค เช่น ปานแดง (hemangioma และ port wine stain) เส้นเลือดฝอยบริเวณผิวหนัง (telangiectasia) เป็นต้น



- 595 nm - strongly absorbed by oxyhemoglobin

ภาพที่ 3 แสดงความยาวคลื่นของแสงเลเซอร์พัลส์ตายที่อยู่ในช่วงการดูดซับแสงของเม็ดเลือด⁽²¹⁾

<https://syneron-candela.com/hk/product/vbeam>

จากคุณสมบัติของแสงเลเซอร์พัลส์ตายในการทำลายเส้นเลือดดังกล่าวมาข้างต้น ทำให้ทราบว่าหลังจากเส้นเลือดถูกทำลายแล้ว จะมีการสร้างและการจัดตัวของเส้นเลือดใต้ผิวหนังใหม่ ทำให้เกิดการสร้างคอลลาเจนใหม่ด้วย ทำให้เลเซอร์พัลส์ตาย ถูกนำมาใช้ในการรักษา สิว รอยแดงจากสิว ซึ่งได้ประสิทธิภาพดี ทั้งในด้านการช่วยลด จำนวนตุ่มสิว ความแดงของสิว ความรุนแรงของสิว⁽¹¹⁾ ทั้งสิวกอักเสบ (inflammatory active acne) และสิวไม่อักเสบอักเสบ (non-inflammatory acne)⁽¹²⁾

2.7 บทบาทของเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายในการรักษาผื่นตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง

แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายนี้นอกจากจะเป็นการรักษาโรคจากเส้นเลือดที่บริเวณผิวหนัง และภาวะสิวอักเสบดังกล่าวไปแล้วนั้น จากการศึกษายังพบว่า ช่วยลดการอักเสบในโรคอื่น ๆ อีกด้วย โดยมีการศึกษาจำนวนหนึ่งดังนี้

การศึกษาผลของ pulse-dyed laser ต่อ photorejuvenation และ inflammatory acne vulgaris ระดับในร่างกายมนุษย์ (in vivo)⁽¹³⁾ โดยแบ่งผู้เข้าวิจัยเป็นทั้งหมด 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ pulse-dyed laser ที่บริเวณก้นข้างซ้าย และได้ทำการตัดชิ้นเนื้อ (punch biopsy) จากบริเวณก้นข้างซ้ายและข้างขวา (กลุ่มควบคุม) ของผู้เข้าวิจัย ในระยะก่อนและหลังเลเซอร์ พบว่ามีการแสดงออกของ TNF-beta1 เพิ่มขึ้นในข้างที่ได้รับเลเซอร์ ในส่วนของผู้เข้าวิจัยกลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 3 ได้รับ pulse-dyed laser ที่บริเวณหน้า และมีการตรวจระดับของ Propionibacterium acnes sebum excretion rate (SER) ตามลำดับ ในระยะก่อนและหลังเลเซอร์ ซึ่งพบว่า pulsed-dye laser ไม่มีผลต่อ Propionibacterium acnes และ SER ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า pulsed-dye laser สามารถช่วยเรื่อง photorejuvenation ได้เนื่องจากเลเซอร์เพิ่มการแสดงออกของ TGF-beta1 ซึ่งกระตุ้น neocollagenesis ในชั้นหนังแท้ และ ช่วยเรื่อง inflammatory acne vulgaris ได้เนื่องจาก TGF-beta1 มีฤทธิ์เป็น immunosuppressive cytokine ซึ่งทำให้ลดการอักเสบได้(13)

แต่อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่พบว่า การใช้ pulse-dyed laser (PDL) ช่วยลดการแสดงออกของ TGF-beta1⁽¹⁷⁾ แต่ข้อมูลในเกี่ยวกับผลของเลเซอร์พัลส์ตายในการเพิ่ม cytokine ที่กระตุ้น fibroblast neocollagenesis และ collagen remodelling ซึ่งช่วยในการสมานของแผล ยังมีข้อมูลที่ตรงกันทุกการศึกษา

ต่อมาได้มีการศึกษาที่รวบรวมการวิจัยหลายฉบับ (systematic review)⁽¹⁴⁾ ทั้งหมด 52 ฉบับ พบว่ามีการนำ pulse-dyed laser มาใช้ในการรักษาผื่นผิวหนังหลายโรค ที่มีกลไกจากการอักเสบ โดยการนำมาใช้ในโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) และ สิวอักเสบ (acne vulgaris) พบว่ามีประสิทธิภาพดี และเป็นการรักษาที่ปลอดภัย (recommendation B) และยังพบมีการนำมาใช้ใน lupus erythematoses, granuloma faciale, sarcoidosis, eczematous lesions, papulopustular rosacea, lichen sclerosis, granuloma annulare, Jessner lymphocytic infiltration of the

skin และ reticular erythematous mucinosis ซึ่งผลการรักษาอาจจะจำเป็นต้องได้รับ การศึกษา
ต่อไปในอนาคต (ระดับน้อยกว่า recommendation C)⁽¹⁴⁾

2.8 ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย

โดยผลข้างเคียงที่พบ มีเพียงเล็กน้อย เช่น การแดง การบวม ความแดง (erythema) บวม
(edema) การไหม้ (burning) จุดเลือดออก (petechiae) ผื่นลมพิษ รอยดำ/รอยขาวตามหลังการ
อักเสบ (post inflammatory hypo/hyperpigmentation)⁽¹⁷⁾ บริเวณที่ได้รับแสงเลเซอร์ ซึ่งเป็น
เพียงชั่วคราว และไม่กระทบต่อ ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย⁽¹¹⁾



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ประชากร

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (sample techniques)

ใช้การสุ่มตัวอย่างโดยเก็บจากผู้ป่วยทุกรายที่สนใจ หรือได้รับการส่งต่อมารักษาเรื่องผื่นชนิด papulopustular eruption ที่เกิดตามหลังจากการได้รับ ยาด้านมะเร็งชนิดมุ่งเป้า EGFRIs ที่มีระดับความรุนแรงที่ 1 2a หรือ 2b จาก revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 ที่แผนกผู้ป่วยนอกโรคผิวหนัง ตึก ภปร ชั้น 2 และแผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ณ ช่วงระยะเวลาที่กำหนด (consecutive cases)

ประชากรศึกษา (study population)

ผู้ป่วยที่มีผื่น papulopustular eruption ที่เกิดตามหลังจาก การได้รับยาด้านมะเร็งชนิดมุ่งเป้ากลุ่ม EGFRIs ที่มีระดับความรุนแรงที่ 1 2a หรือ 2b จาก revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 ที่แผนกผู้ป่วยนอกโรคผิวหนัง ตึก ภปร ชั้น 2 และแผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2559 ถึงตุลาคม พ.ศ. 2560

ประชากรเป้าหมาย (target population)

ผู้ป่วยที่มีผื่น papulopustular eruption ที่เกิดตามหลังจากการได้รับยาด้านมะเร็งชนิดมุ่งเป้ากลุ่ม EGFRIs ที่เกิดตามหลังจากการได้รับ ยาด้านมะเร็งชนิดมุ่งเป้ากลุ่ม EGFRIs ในประเทศไทย ที่มีระดับ ความรุนแรงที่ 1 2a หรือ 2b จาก revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3

ประชากรกลุ่มควบคุม (control population)

บริเวณครึ่งหน้าข้างที่ไม่ได้รับการรักษาโดย pulse-dyed laser แต่ยังคงได้รับ standard treatment ตามปกติเพียงอย่างเดียว ซึ่งผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของผื่นชนิด papulopustular eruption ที่มีระดับความรุนแรงที่ 1 2a หรือ 2b จาก revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 จะได้รับการรักษา standard treatment ดังนี้

Grade 1 ได้รับการรักษาโดย การทายา 1% Clindamycin ทาทั้งใบหน้า วันละ 2 ครั้ง

Grade 2a ได้รับการรักษาโดย การทายา 1% Clindamycin ทาทั้งใบหน้า วันละ 2 ครั้ง

Grade 2b ได้รับการรักษาโดย การรับประทานยา Doxycycline 100 mg ทานวันละ 2 เม็ด โดยแบ่งเป็น 1 เม็ดหลังอาหารเช้าและ 1 เม็ดหลังอาหารเย็น

3.2 กลุ่มตัวอย่าง

วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (approach to patient)

1. ผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และมีผื่นที่ใบหน้าที่เกิดจากยา EGFRIs โดยอยู่ในความดูแลของแพทย์แผนกผิวหนังหรือแผนกมะเร็งวิทยา โดยผู้ป่วยจะได้รับการประเมินเบื้องต้นว่าผู้ป่วยสามารถเข้าเกณฑ์การคัดเลือก (inclusion criteria) โดยย่อของโครงการวิจัย และส่งต่อผู้ป่วยมาพบผู้วิจัย
 - เป็นผู้ป่วยนอก (outpatient department) ที่อยู่ในความดูแลของแพทย์แผนกผิวหนังที่มารับการรักษาที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก แผนกผิวหนัง ภาปร ชั้น 2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
 - จากการได้รับความร่วมมือจากแพทย์แผนกมะเร็งวิทยา เกี่ยวกับโครงการวิจัย โดยแพทย์แผนกมะเร็งวิทยาจะประเมินผู้ป่วยในเบื้องต้น โดยแบ่งเป็น
 - ผู้ป่วยนอก (outpatient department) ที่อยู่ในความดูแลของแพทย์แผนกมะเร็งวิทยาที่มารับการรักษาที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก แผนกมะเร็งวิทยา ภาปร ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และส่งต่อมาพบแพทย์ผิวหนัง

- ผู้ป่วยใน (inpatient department) ที่รับเข้าเป็นผู้ป่วยใน (เฉพาะข้อบ่งชี้เพื่อได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม EGFRIs ตามกำหนด ซึ่งต้องมีสภาพร่างกายและที่พร้อมต่อการให้ยาเคมีบำบัดและเลเซอร์ได้ ทั้งนี้ไม่รวมถึงการรับเข้าเป็นผู้ป่วยในด้วยข้อบ่งชี้อื่น) และแพทย์ผิวหนังได้รับการปรึกษาเรื่องผื่นที่เกิดจากยาในผู้ป่วยดังกล่าว
2. ผู้วิจัยทำการประเมินผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเลือก (inclusion criteria) และเกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) โดยละเอียด และให้ข้อมูลผู้ป่วยในรูปปลายลักษณะอักษร และการอธิบาย เปิดโอกาสสอบถาม ทั้งนี้เพื่อให้ผู้เข้าวิจัยได้มีอิสระในการตัดสินใจเข้าร่วมโครงการ หากผู้วิจัยพบว่าไม่เข้าเกณฑ์ของโครงการ ผู้วิจัยจะยังคงรักษาผู้ป่วยตามมาตรฐานเดิมและนัดติดตามเรื่องผื่นต่อเนื่อง โดยไม่มีอคติใดๆ ทั้งสิ้น

ขนาดตัวอย่างและการคำนวณ (sample size determination)

เนื่องจากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า ยังไม่เคยมีการนำ pulse-dyed laser มาใช้ในการรักษา ผื่นชนิดตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (papulopustular eruption) ที่เกิด ภายหลังจากได้รับยา EGFRIs มาก่อน ดังนั้นการคำนวณขนาดตัวอย่างจึงจำเป็นต้องอาศัยการทำวิจัยนำร่องก่อน (pilot study)

หลังจากการทำวิจัยนำร่อง (pilot study) ผู้เข้าวิจัย 5 ราย ผู้วิจัยสามารถคำนวณขนาดตัวอย่าง ได้ดังนี้

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาชนิด randomized controlled trial และ primary outcome คือค่าความแดง (erythema index) ซึ่งแสดงผลเป็น continuous outcome และผลดังกล่าวเป็นการเปรียบเทียบในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมในแต่ละครั้งใบหน้าเป็นอิสระต่อกัน (2 independent groups) เนื่องจากเป็นการเปรียบเทียบร้อยละที่เปลี่ยนแปลงระหว่างก่อนรักษา และ ติดตามผลหลังรักษา ในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง ในแต่ละครั้งใบหน้า จึงเลือกใช้สูตรการคำนวณขนาดตัวอย่าง ตามสูตรการคำนวณอ้างอิงจาก Bernard R.⁽²²⁾ และ Ngamjarus C.⁽²³⁾

- SD. in a treatment group = 2.82
- SD. in a control group = 2.30

- Minimal clinical difference (MCD) = ค่าที่แพทย์ผิวหนังเห็นว่า การรักษามีประสิทธิภาพ และเห็นผล ทางคลินิกเมื่อทำให้ค่าความแดงลดลงเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม คือ 3
- Ratio (control/treatment) = 1.00
- Alpha (α) = 0.05, $Z(0.975) = 1.959964$
- Beta (β) = 0.20, $Z(0.800) = 0.841621$

$$n_{trt} = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \left[\sigma_{trt}^2 + \frac{\sigma_{con}^2}{r} \right]}{\Delta^2}$$

$$r = \frac{n_{con}}{n_{trt}}, \Delta = \mu_{trt} - \mu_{con}$$

จากการคำนวณได้จะผล ดังนี้ Sample size: Treatments = 12, Controls = 12

ซึ่งเมื่อคำนวณค่า drop out rate 20% = 2.4 ~ 2

ดังนั้น ในการศึกษานี้ จำเป็นต้องมีกลุ่มศึกษาจำนวน 14 ครั้งใบหน้า (หน้าของผู้เข้าวิจัยครั้งที่ได้รับ การรักษาโดย adjunctive pulse-dyed laser) และกลุ่มควบคุม 14 ครั้งใบหน้า (หน้าของผู้เข้าวิจัยครั้งที่ได้รับการรักษามาตรฐานอย่างเดียว) รวมได้ผู้เข้าวิจัยทั้งหมด 14 ราย

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (inclusion criteria)

1. อาสาสมัครเพศชายหรือหญิงที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. อาสาสมัครมีผื่นที่เป็นอาการทางคลินิกชนิดตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (papulopustular eruption) บริเวณใบหน้าที่เกิด ภายหลังจากได้รับยา EGFRIs โดยผื่นจะต้องถูกจัดในความรุนแรงระดับ 1 2a หรือ 2b จาก revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 (ภาคผนวก ก)
3. อาสาสมัครยังได้รับยา EGFRIs ตลอดในช่วงการวิจัย ในช่วงการติดตามขณะที่ได้รับการรักษา โดย adjunctive pulse-dyed laser ทั้งหมด 4 ครั้ง และการตรวจติดตามต่อหลังจากนั้น อีก 2 ครั้ง
4. อาสาสมัครยินดีที่จะปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์หลังจากรักษา ได้แก่การหลีกเลี่ยงแดด

5. อาสาสมัครได้รับการเซ็นต์ไบบินยอมในการเข้าร่วมการวิจัยอย่างเป็นลายลักษณ์อักษร

*****ผู้ป่วยที่เข้าเป็นอาสาสมัครทุกรายสามารถได้รับการรักษามาตรฐาน ทั้งยาทาเฉพาะที่ และยารับประทาน ได้ต่อเนื่องตลอดการเข้าร่วมในการวิจัย โดยไม่จำเป็นต้องหยุดยาดังกล่าว*****

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (exclusion criteria)

1. อาสาสมัครอยู่ในช่วงกำลังตั้งครรภ์ หรือวางแผนจะตั้งครรภ์
2. อาสาสมัครอยู่ในช่วงกำลังให้นมบุตร
3. อาสาสมัครที่ได้รับการรักษาโดยการใช้อุปกรณ์ลอกผิวโดยเคมี เลเซอร์ชนิดอื่นๆ หรือ ไอพีแอล (IPL) บริเวณ ตำแหน่งที่ต้องการจะศึกษา ใบหน้า) ในช่วงระยะเวลา)3 เดือนก่อนหน้าเข้าร่วมในโครงการวิจัย
4. อาสาสมัครมีประวัติของภาวะทางผิวหนัง เช่น โรคทางผิวหนังที่กำลังกำเริบ หรือการติดเชื้อที่ผิวหนัง ในตำแหน่งที่ผู้วิจัยและแพทย์เห็นว่าอาจจะมีผลกระทบต่อการรักษาและการประเมินผลที่ได้จากการรักษา
5. อาสาสมัครมีประวัติของโรคกระเร็งทางผิวหนังในตำแหน่งของร่างกายที่ผู้วิจัยต้องการทำการรักษา
6. อาสาสมัครมีประวัติของภาวะที่ไวต่อแสงแดด
7. อาสาสมัครมีความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด
8. อาสาสมัครมีประวัติการหายของแผลที่ซ้ำกว่าปกติหรือการมีแผลเป็นที่ผิดปกติในตำแหน่งของร่างกายที่อาจจะมีผลกระทบต่อการรักษาและการประเมินผลที่ได้จากการรักษา
9. อาสาสมัครมีภาวะที่อาจจะมีผลต่อการรวบรวมข้อมูล การประเมินผลข้อมูล ตลอดจนภาวะที่อาจจะมีเพิ่ม ความเสี่ยงร้ายแรงต่อตัวอาสาสมัคร ทั้งนี้ได้จากการประเมินโดยผู้วิจัยและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
10. อาสาสมัครมีคุณสมบัติที่ไม่ครบตามเกณฑ์หรือไม่ต้องการปฏิบัติตามข้อกำหนดในการรวบรวมอาสาสมัครเพื่อเข้าในการวิจัย
11. อาสาสมัครได้เข้าร่วมการวิจัยในการรักษาทางคลินิกอื่นๆ ได้แก่ยา หรือ เครื่องมือที่กำลังอยู่ในระหว่าง การศึกษาและยังไม่ได้รับการอนุมัติ

การสังเกตและการวัด (observation and Measurement)

ตัวแปรอิสระ (independent factors) คือ treatment with adjunctive pulse-dyed laser

ตัวแปรตาม (dependent factors) คือ papulopustular lesion count, erythema index, subjects' satisfactory score, adverse events

ตัวแปรควบคุม (confounding factors) คือ age, gender, genetic factors, skin care, type of EGFRIs, dosage of EGFRIs, duration of EGFRIs, duration of the rash, severity of the rash, type of standard treatment (topical or systemic medications for both preventive and treatment purposes), skin type, laser technique and equipment, measuring instrument, face preparation before evaluation, the room environment i.e. light

3.3 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัยโดยละเอียด

1. ผู้วิจัยประเมินผู้ที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและการตัดออก จากการศึกษา (inclusion and exclusion criteria)
2. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ผ่านเกณฑ์ประเมินในการคัดเลือกเข้าร่วมในการศึกษา จะได้รับการชี้แจงจากผู้วิจัยถึงหลักการ และเหตุผลของการวิจัย วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
3. ผู้เข้าร่วมวิจัยลงชื่อในใบยินยอม เข้าร่วมการวิจัยอย่างเป็นลายลักษณ์อักษร
4. ผู้วิจัยทำการซักประวัติพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยอ้างอิงตามแบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก)
5. ผู้วิจัยทำการตรวจร่างกายผู้เข้าร่วมวิจัยอ้างอิงตามแบบบันทึกข้อมูล
6. ขั้นตอนการวิจัยโดยละเอียดแบ่งตามแต่ละ visit ดังนี้

- ครั้งที่ 1 (screening visit)

- 1) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการอธิบายและชี้แจงจากผู้วิจัยถึงหลักการ และเหตุผลของการวิจัย วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

- 2) เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยยินดีเข้าร่วมการวิจัยหลังจากได้รับการชี้แจงแล้วให้ผู้เข้าร่วมวิจัยอ่านข้อมูลในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยมีโอกาสในการซักถามข้อมูลต่างๆ ที่อยู่ในใบยินยอมได้ หลังจาก หากผู้เข้าร่วมวิจัยได้ทำความเข้าใจถึงข้อมูลอย่างชัดเจนแล้ว จึงจะให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยลงชื่อ ในใบยินยอม เข้าร่วมการวิจัยอย่างเป็นทางการ
- 3) หลังจากผู้เข้าร่วมการวิจัยได้ลงชื่อในใบยินยอมแล้ว ผู้วิจัยประเมินผู้ที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยโดย พิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและการตัดออก จากการศึกษา ลงข้อมูลในแบบบันทึก (ภาคผนวก) ดังหัวข้อต่อไปนี้
 - a) ประวัติและข้อมูลเบื้องต้นของผู้เข้าร่วมการวิจัย
 - b) ข้อมูลเกี่ยวกับผื่น papulopustular eruption ได้แก่ ระยะเวลาที่มีผื่นเกิดขึ้น การรักษา ที่ได้รับอยู่ ในปัจจุบัน เป็นต้น
 - c) การตรวจร่างกายผู้เข้าร่วมวิจัยว่าสามารถผ่านเกณฑ์การเข้าวิจัยหรือไม่
 - I. การตรวจร่างกายทางผิวหนังประกอบด้วยคะแนนความรุนแรงของผื่น papulo-pustular eruption โดยใช้เกณฑ์จากลักษณะผื่นและอาการจากผื่นตาม revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 และ ร้อยละของพื้นที่ผิวร่างกายตาม modified CTCAE score
 - II. การตรวจร่างกายทางผิวหนังบริเวณใบหน้า โดยประเมินใบหน้าทั้ง ใบหน้า และแบ่งเป็นซีกซ้าย และซีกขวา ได้แก่ จำนวนผื่น papulopustular eruption (papulopustular lesion count) จำนวนตุ่มอักเสบ (inflammatory lesion count) ค่าความแดง (erythema index) เป็นต้น
- 4) ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับคำแนะนำถึงการปฏิบัติตัวระหว่างรับการรักษา ได้แก่ การหลีกเลี่ยงแสงแดด และการทาครีมกันแดดที่จัดไว้ให้ผู้เข้าร่วมการวิจัย หากภายหลังการได้รับการยิงเลเซอร์ผู้ป่วยพบว่า มีปัญหา ใดๆ สามารถแจ้ง และสอบถามแพทย์ผู้วิจัยได้ ในระหว่างช่วงการวิจัยผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถ ได้รับการรักษา มาตรฐานเดิมได้ต่อไป ทั้ง ยาทาเฉพาะที่และยารับประทาน ผู้ป่วยจะได้รับการ นัดหมาย เพื่อมาพบแพทย์ ในการ

ใช้เลเซอร์เพอร์คิวตaneous เป็นรักษาร่วมห่างกัน 2 สัปดาห์ เป็นเวลาทั้งหมด 4 ครั้งและติดตามภายหลังจากครบการรักษาอีก 2 ครั้ง (2 และ 4 สัปดาห์ หลังการรักษาครบ 4 ครั้ง) โดยในแต่ละครั้งนั้น ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ก่อนหรือหลังกำหนดนัดได้ 2 วัน และหากแพทย์ผู้รักษาประเมินการตอบสนอง และอาการ ของผู้เข้าร่วมวิจัยแล้วมีความเห็นว่าจำเป็น ต้องเลื่อนการรักษาให้ช้ากว่ากำหนด สามารถ ให้ช้าได้ 7-14 วัน

- 5) ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ข้างต้นจะได้รับการนัดหมายครั้งต่อไปเพื่อรับการรักษาโดยใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษา

● ครั้งที่ 2 (treatment 1; day 0)

- 1) ประเมินและทบทวนเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและตัดออก (inclusion and exclusion criteria)
- 2) ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ยังมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและการตัดออก จะได้รับการรวมใน กลุ่มผู้เข้าร่วมการวิจัยและได้รับการรักษาต่อไป
- 3) ผู้เข้าร่วมวิจัยลงชื่อว่าจะมาพบแพทย์จริง
- 4) ผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับ หมวกคลุมผม กระจาดาช์เซ็ดหน้าและครีมกันแดด
- 5) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการถ่ายรูปโดย กล้อง Nikon D90 และ การถ่ายภาพสามมิติโดย เครื่อง Visia โดยการถ่ายภาพทั้งสองชนิด แบ่งเป็น ภาพถ่ายใบหน้าตรง 1 ภาพ ภาพถ่ายใบหน้าข้างซ้ายมุมเอียง 45 องศา 1 ภาพ และภาพถ่ายใบหน้าข้างขวามุมเอียง 45 องศา 1 ภาพ ในห้องถ่ายภาพที่ได้รับการจัดทำให้เพื่อการถ่ายภาพโดยเฉพาะ ทั้งนี้ เพื่อให้เป็นห้องที่มีแสงไฟ ตำแหน่งการนั่งถ่ายภาพ และฉากถ่ายภาพลักษณะเดิมทุกครั้ง
- 6) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินค่าความแดง (erythema index) ที่ตุ่มแดงทั้งหมด 3 ตุ่ม (มีการลงตำแหน่งไว้ในเอกสารและบันทึกข้อมูลการวิจัยของผู้ป่วยนั้นๆ) โดยการใช้ skin colorimeter ของ DSM II ColoriMeter® (Cortex technology)
- 7) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินจำนวน papulopustular lesions และ inflammatory lesions จากแพทย์ผู้วิจัยที่หนึ่ง (primary investigator) และ การประเมินแบบปกปิด (blinded evaluation panel) จากแพทย์ผิวหนังอีกสองท่านผ่านทางรูปภาพ

- 8) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการสุ่มหน้าข้างที่จะได้รับการรักษาโดย pulse-dyed laser หรือ cryogen (sham control group) โดยวิธี 'Blocked randomization'
- 9) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาโดย
- a. pulse-dyed laser ที่ความยาวคลื่น 585 นาโนเมตร Vbeam perfecta® จากบริษัท Syneron Medical Ltd.
 - parameter: spot size of 10 mm, pulse width of 6 ms, fluence of 7.5 J/cm² (Fitzpatrick skin type III) หรือ 7 J/cm² (Fitzpatrick skin type IV)
 - overlapping: 20-30%
 - จำนวน pass: 1 pass ในหน้าครึ่งที่ได้รับการรักษาเสริมโดย pulse-dyed laser
 - ผลที่ต้องการหลังการยิง คือ การแดงเล็กน้อย (mild erythema)
 - การใช้ pulse-dyed laser (subject group) บริเวณใบหน้าครึ่งหน้าที่จะได้รับการรักษา โดย pulse-dyed laser และใบหน้าอีกครึ่งหน้าโดย cryogen (sham control group)
- 10) ให้ผู้วิจัยให้คะแนนความปวดหลังทำการรักษา (visual analog pain scale)
- 11) หลังจากการได้รับการรักษา ผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัย ตรวจสอบดูปฏิกิริยาที่ใบหน้าหลังการรักษา เช่น การแดง การบวม การไหม้ จุดเลือดออก เป็นต้น
- 12) ผู้เข้าวิจัยสามารถสอบถามผู้วิจัยหรือศูนย์วิจัยถึงผลข้างเคียงหรือปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นบนใบหน้าที่อาจจะเกิดจากการได้รับการรักษา เช่น การแดง การบวม จุดเลือดออกที่คงอยู่นาน หรือ การมีแผลไหม้ แผลรอยดำ และ การลอก ถลอก ของผิวหนัง หากยังมีอาการหลังจากสิ้นสุดการตรวจในครั้งนี้ หรือมีข้อสงสัยใดๆ ในการปฏิบัติตัว และผู้เข้าร่วมวิจัย จะได้รับการแจกใบผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น เพื่อให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้สังเกตอาการได้อย่างถูกต้อง โดยใบสังเกตอาการดังกล่าวจะมีชื่อและเบอร์โทร ติดต่อของผู้วิจัยในกรณีต้องการสอบถามอาการข้างเคียงดังกล่าว
- 13) ทำนัดครั้งต่อไปเพื่อทำการรักษาครั้งที่ 2

● ครั้งที่ 3 (treatment 2 ; day 14 ± 2 days)

- 1) ประเมินและทบทวนเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและการตัดออก (inclusion and exclusion criteria)
- 2) ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ยังมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและการตัดออก จะได้รับการรวมในกลุ่มผู้เข้าร่วมการวิจัยและได้รับการรักษาต่อไป
- 3) ผู้เข้าร่วมวิจัยลงชื่อว่ามีอาการจริง
- 4) ผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับ หมวกคลุมผม กระจกเช็ดหน้าและครีมกันแดด
- 5) ประเมินใบหน้าหลังจากได้รับการรักษาไปแล้ว 1 ครั้ง ทั้งในส่วนที่ได้รับการรักษาโดย pulse-dyed laser และ cryogen (sham control group)
- 6) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการถ่ายรูปโดย กล้อง Nikon D90 และ การถ่ายภาพสามมิติโดย เครื่อง Visia โดยการถ่ายภาพทั้งสองชนิด แบ่งเป็น ภาพถ่ายใบหน้าตรง 1 ภาพ ภาพถ่ายใบหน้าข้างซ้ายมุมเอียง 45 องศา 1 ภาพ และภาพถ่ายใบหน้าข้างขวามุมเอียง 45 องศา 1 ภาพ ในห้องถ่ายภาพที่ได้รับการจัดทำให้เพื่อการถ่ายภาพโดยเฉพาะ ทั้งนี้ เพื่อให้เป็นห้องที่มีแสงไฟ ตำแหน่งการนั่งถ่ายภาพ และฉากถ่ายภาพลักษณะเดิมทุกครั้ง
- 7) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินค่าความแดง (erythema index) ที่ตุ่มแดงทั้งหมด 3 ตุ่ม (ตามตำแหน่งเดิมที่ได้ทำตำแหน่งไว้ในเอกสารและบันทึกข้อมูลการวิจัยของผู้ป่วยนั้นๆ) โดยการใช้ skin colorimeter ของ ของ DSM II ColoriMeter® (Cortex technology)
- 8) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินจำนวน papulopustular lesions และ inflammatory lesions จากแพทย์ผู้วิจัยที่หนึ่ง (primary investigator) และ การประเมินแบบปกปิด (blinded evaluation panel) จากแพทย์ผิวหนังอีกสองท่านผ่านทางรูปภาพ
- 9) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาโดย pulse-dyed laser หรือ cryogen (sham control group) ที่ใบหน้าข้างเดิมของผู้เข้าร่วมวิจัยนั้นๆ (ปกปิดต่อผู้เข้าร่วมวิจัย)
- 10) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาโดย

- pulse-dyed laser ที่ความยาวคลื่น 585 นาโนเมตร Vbeam perfecta® จากบริษัท Syneron Medical Ltd. เป็นครั้งที่ 2 ของการรักษา
 - parameter: spot size of 10 mm, pulse width of 6 ms, fluence of 7.5 J/cm² (Fitzpatrick skin type III) หรือ 7 J/cm² (Fitzpatrick skin type IV)
 - Parameter ที่ใช้ในการรักษาอาจมีการปรับขึ้นกับความรุนแรง และ การตอบสนองของผื่น จากการรักษาครั้งแรก
 - Overlapping: 20-30%
 - จำนวน pass: 1 pass ในหน้าครั้งที่ได้รับการรักษาเสริมโดย pulse-dyed laser
 - ผลที่ต้องการหลังการยิง คือ การแดงเล็กน้อย (mild erythema)
 - การใช้ pulse-dyed laser (subject group) บริเวณใบหน้าครึ่งหน้าที่จะได้รับการรักษาโดย pulse-dyed laser และใบหน้าอีกครึ่งหน้าโดย cryogen (sham control group)
- 11) ให้ผู้วิจัยให้คะแนนความปวดหลังทำการรักษา (visual analog pain scale)
 - 12) หลังจากการได้รับการรักษา ผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัย ตรวจสอบปฏิบัติการที่ใบหน้าหลังการรักษา เช่น การแดง การบวม การไหม้ จุดเลือดออก เป็นต้น
 - 13) ผู้เข้าวิจัยสามารถสอบถามผู้วิจัยหรือศูนย์วิจัยถึงผลข้างเคียงหรือปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นบน ใบหน้าที่อาจจะเกิดจากการได้รับการรักษา เช่น การแดง การบวม จุดเลือดออกที่คงอยู่นาน หรือ การมีแผลไหม้ แผลรอยดำ และ การลอก ถลอก ของผิวหนัง หากยังมีอาการหลังจากสิ้นสุดการตรวจในครั้งนี้ หรือมีข้อสงสัยใดๆ ในการปฏิบัติตัว และผู้เข้าร่วมวิจัย จะได้รับการแจกใบผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น เพื่อให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้สังเกตอาการได้อย่างถูกต้อง โดยใบสังเกตอาการดังกล่าวจะมีชื่อและเบอร์โทร ติดต่อของผู้วิจัยในกรณีต้องการสอบถามอาการข้างเคียงดังกล่าว
 - 14) ทำนัดครั้งต่อไปเพื่อทำการรักษาครั้งที่ 3

● ครั้งที่ 4 (treatment 3; day 28 ± 2 days)

- 1) ประเมินและทบทวนเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและการตัดออก (inclusion and exclusion criteria)
- 2) ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ยังมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและการตัดออก จะได้รับการรวมในกลุ่มผู้เข้าร่วมการวิจัยและได้รับการรักษาต่อไป
- 3) ผู้เข้าร่วมวิจัยลงชื่อว่ามาพบแพทย์จริง
- 4) ผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับ หมวกคลุมผม กระจกเช็ดหน้าและครีมกันแดด
- 5) ประเมินใบหน้าหลังจากได้รับการรักษาไปแล้ว 1 ครั้ง ทั้งในส่วนที่ได้รับการรักษาโดย pulse-dyed laser และ cryogen (sham control group)
- 6) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการถ่ายรูปโดย กล้อง Nikon D90 และ การถ่ายภาพสามมิติโดย เครื่อง Visia โดยการถ่ายภาพทั้งสองชนิด แบ่งเป็น ภาพถ่ายใบหน้าตรง 1 ภาพ ภาพถ่ายใบหน้าข้างซ้ายมุมเอียง 45 องศา 1 ภาพ และภาพถ่ายใบหน้าข้างขวามุมเอียง 45 องศา 1 ภาพ ในห้องถ่ายภาพที่ได้รับการจัดทำให้เพื่อการถ่ายภาพโดยเฉพาะ ทั้งนี้ เพื่อให้เป็นห้องที่มีแสงไฟ ตำแหน่งการนั่งถ่ายภาพ และฉากถ่ายภาพลักษณะเดิมทุกครั้ง
- 7) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินค่าความแดง (erythema index) ที่ตุ่มแดงทั้งหมด 3 ตุ่ม (ตามตำแหน่งเดิมที่ได้ทำตำแหน่งไว้ในเอกสารและบันทึกข้อมูลการวิจัยของผู้ป่วยนั้นๆ) โดยการใ้ skin colorimeter ของ DSM II ColoriMeter® (Cortex technology)
- 8) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินจำนวน papulopustular lesions และ inflammatory lesions จากแพทย์ผู้วิจัยที่หนึ่ง (primary investigator) และ การประเมินแบบปกปิด (blinded evaluation panel) จากแพทย์ผิวหนังอีกสองท่านผ่านทางรูปภาพ
- 9) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาโดย pulse-dyed laser หรือ cryogen (sham control group) ที่ใบหน้าข้างเดิมของผู้เข้าร่วมวิจัยนั้นๆ (ปกปิดต่อผู้เข้าร่วมวิจัย)
- 10) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาโดย
 - pulse-dyed laser ที่ความยาวคลื่น 585 นาโนเมตร Vbeam perfecta® จากบริษัท Syneron Medical Ltd. เป็นครั้งที่ 3 ของการรักษา

- parameter: spot size of 10 mm, pulse width of 6 ms, fluence of 7.5 J/cm² (Fitzpatrick skin type III) หรือ 7 J/cm² (Fitzpatrick skin type IV)
 - parameter ที่ใช้ในการรักษาอาจมีการปรับขึ้นกับความรุนแรง และ การตอบสนองของผื่น จากการรักษาสองครั้งที่ผ่านมา
 - overlapping: 20-30%
 - จำนวน pass: 1 pass ในหน้าครั้งที่ได้รับการรักษาเสริมโดย pulse-dyed laser
 - ผลที่ต้องการหลังการยิง คือ การแดงเล็กน้อย (mild erythema)
 - การใช้ pulse-dyed laser (subject group) บริเวณใบหน้าครึ่งหน้าที่จะได้รับการรักษาโดย pulse-dyed laser และใบหน้าอีกครึ่งหน้าโดย cryogen (sham control group)
- 11) ให้ผู้วิจัยให้คะแนนความปวดหลังทำการรักษา (visual analog pain scale)
 - 12) หลังจากการได้รับการรักษา ผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัย ตรวจสอบปฏิบัติการที่ใบหน้าหลังการรักษา เช่น การแดง การบวม การไหม้ จุดเลือดออก เป็นต้น
 - 13) ผู้เข้าวิจัยสามารถสอบถามผู้วิจัยหรือศูนย์วิจัยถึงผลข้างเคียงหรือปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นบน ใบหน้าที่อาจจะเกิดจากการได้รับการรักษา เช่น การแดง การบวม จุดเลือดออกที่คงอยู่นาน หรือ การมีแผลไหม้ แผลรอยดำ และการลอก ถลอก ของผิวหนัง หากยังมีอาการหลังจากสิ้นสุดการตรวจในครั้งนี้ หรือมีข้อสงสัยใดๆ ในการปฏิบัติตัว และผู้เข้าร่วมวิจัย จะได้รับการแจกใบผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้น เพื่อให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้สังเกตอาการได้อย่างถูกต้อง โดยใบสังเกตอาการดังกล่าวจะมีชื่อและเบอร์โทร ติดต่อของผู้วิจัยในกรณีต้องการสอบถามอาการข้างเคียงดังกล่าว
 - 14) ทำนัดครั้งต่อไปเพื่อนัดตรวจติดตามหลังการรักษา
- ครั้งที่ 5 (treatment 4; day 42 ± 2 days)
 - 1) ประเมินและทบทวนเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและการตัดออก (inclusion and exclusion criteria)

- 2) ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ยังมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและการตัดออก จะได้รับการรวมในกลุ่มผู้เข้าร่วมการวิจัยและได้รับการรักษาต่อไป
- 3) ผู้เข้าร่วมวิจัยลงชื่อว่ามีมาพบแพทย์จริง
- 4) ผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับ หมวกคลุมผม กระจกเช็ดหน้าและครีมกันแดด
- 5) ประเมินใบหน้าหลังจากได้รับการรักษาไปแล้ว 1 ครั้ง ทั้งในส่วนที่ได้รับการรักษาโดย pulse-dyed laser และ cryogen (sham control group)
- 6) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการถ่ายรูปโดย กล้อง Nikon D90 และ การถ่ายภาพสามมิติโดย เครื่อง Visia โดยการถ่ายภาพทั้งสองชนิด แบ่งเป็น ภาพถ่ายใบหน้าตรง 1 ภาพ ภาพถ่ายใบหน้าข้างซ้ายมุมเอียง 45 องศา 1 ภาพ และภาพถ่ายใบหน้าข้างขวามุมเอียง 45 องศา 1 ภาพ ในห้องถ่ายภาพที่ได้รับการจัดทำให้เพื่อการถ่ายภาพโดยเฉพาะ ทั้งนี้ เพื่อให้เป็นห้องที่มีแสงไฟ ตำแหน่งการนั่งถ่ายภาพ และฉากถ่ายภาพลักษณะเดิม ทุกครั้ง
- 7) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินค่าความแดง (erythema index) ที่ตุ่มแดงทั้งหมด 3 ตุ่ม (ตามตำแหน่งเดิมที่ได้ทำตำแหน่งไว้ในเอกสารและบันทึกข้อมูลการวิจัยของผู้ป่วย นั้นๆ) โดยการใช้ skin colorimeter ของ DSM II ColoriMeter® (Cortex technology)
- 8) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินจำนวน papulopustular lesions และ inflammatory lesions จากแพทย์ผู้วิจัยที่หนึ่ง (primary investigator) และการประเมินแบบปกปิด (blinded evaluation panel) จากแพทย์ผิวหนังอีกสองท่านผ่านทางรูปภาพ
- 9) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาโดย pulse-dyed laser หรือ cryogen (Sham control group) ที่ใบหน้าข้างเดิมของผู้เข้าร่วมวิจัยนั้นๆ (ปกปิดต่อผู้เข้าร่วมวิจัย)
- 10) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาโดย
 - pulse-dyed laser ที่ความยาวคลื่น 585 นาโนเมตร Vbeam perfecta® จาก บริษัท Syneron Medical Ltd. เป็นครั้งที่ 3 ของการรักษา

- parameter: spot size of 10 mm, pulse width of 6 ms, fluence of 7.5 J/cm² (Fitzpatrick skin type III) หรือ 7 J/cm² (Fitzpatrick skin type IV)
 - parameter ที่ใช้ในการรักษาอาจมีการปรับขึ้นกับความรุนแรง และ การตอบสนองของผื่น จากการรักษาสองครั้งที่ผ่านมา
 - overlapping: 20-30%
 - จำนวน pass: 1 pass ในหน้าครั้งที่ได้รับการรักษาเสริมโดย pulse-dyed laser
 - ผลที่ต้องการหลังการยิง คือ การแดงเล็กน้อย (mild erythema)
 - การใช้ pulse-dyed laser (subject group) บริเวณใบหน้าครึ่งหน้าที่จะได้รับการรักษาโดย pulse-dyed laser และใบหน้าอีกครึ่งหน้าโดย cryogen (sham control group)
- 11) ให้ผู้วิจัยให้คะแนนความปวดหลังทำการรักษา (visual analog pain scale)
 - 12) หลังจากการได้รับการรักษา ผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัย ตรวจสอบดูปฏิกิริยาที่ใบหน้าหลังการรักษา เช่น การแดง การบวม การไหม้ จุดเลือดออก เป็นต้น
 - 13) ผู้เข้าวิจัยสามารถสอบถามผู้วิจัยหรือศูนย์วิจัยถึงผลข้างเคียงหรือปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นบนใบหน้าที่อาจเกิดจากการได้รับการรักษา เช่น การแดง การบวม จุดเลือดออกที่คงอยู่นาน หรือ การมีแผลไหม้ แผลรอยดำ และการลอก ถลอก ของผิวหนัง หากยังมีอาการหลังจากสิ้นสุดการตรวจในครั้งนี้ หรือมีข้อสงสัยใดๆ ในการปฏิบัติตัว และผู้เข้าร่วมวิจัย จะได้รับการแจกใบผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เพื่อให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้สังเกตอาการได้อย่างถูกต้อง โดยใบสังเกตอาการดังกล่าวจะมีชื่อและเบอร์โทร ติดต่อของผู้วิจัยในกรณีต้องการสอบถามอาการข้างเคียงดังกล่าว
 - 14) ทำนัดครั้งต่อไปเพื่อนัดตรวจติดตามหลังการรักษา
- ครั้งที่ 6 (2-week after last treatment; day 56 ± 7 days)
 - 1) ผู้เข้าร่วมวิจัยลงชื่อว่ามีอาการจริง
 - 2) ผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับ หมวกคลุมผม กระจาดยี่ห้อหน้าและครีมกันแดด

- 3) ประเมินใบหน้าหลังจากได้รับการรักษาไปแล้วทั้งหมด 4 ครั้ง (หรืออาจจำนวนครั้งน้อยกว่านี้ กรณีผื่นของผู้ป่วยหายหมดหลังการรักษาแม้จะยังไม่ถึง 4 ครั้ง) ทั้งในส่วนที่ได้รับการรักษาโดย pulse-dyed laser และ cryogen (Sham control group)
 - 4) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการถ่ายรูปโดย กล้อง Nikon D90 และ การถ่ายภาพสามมิติโดย เครื่อง Visia โดยการถ่ายภาพทั้งสองชนิด แบ่งเป็น ภาพถ่ายใบหน้าตรง 1 ภาพ ภาพถ่ายใบหน้าข้างซ้ายมุมเอียง 45 องศา 1 ภาพ และภาพถ่ายใบหน้าข้างขวามุมเอียง 45 องศา 1 ภาพ ในห้องถ่ายภาพที่ได้รับการจัดทำให้เพื่อการถ่ายภาพโดยเฉพาะ ทั้งนี้ เพื่อให้เป็นห้องที่มีแสงไฟ ตำแหน่งการนั่งถ่ายภาพ และฉากถ่ายภาพลักษณะเดิมทุกครั้ง
 - 5) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินค่าความแดง (erythema index) ที่ตุ่มแดงทั้งหมด 3 ตุ่ม (ตามตำแหน่งเดิมที่ได้ทำตำแหน่งไว้ในเอกสารและบันทึกข้อมูลการวิจัยของผู้ป่วยนั้นๆ) โดยการใช้ skin colorimeter ของ DSM II ColorMeter® (Cortex technology)
 - 6) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินจำนวน papulopustular lesions และ inflammatory lesions จากแพทย์ผู้วิจัยที่หนึ่ง (primary investigator) และ การประเมินแบบปกปิด (blinded evaluation panel) จากแพทย์ผิวหนังอีกสองท่านผ่านทางรูปภาพ
 - 7) ทำนัดครั้งต่อไปเพื่อนัดตรวจติดตามหลังการรักษาครั้งที่ 2
- ครั้งที่ 7 (4-week after last treatment; day 70 ± 7 days)
 - 1) ผู้เข้าร่วมวิจัยลงชื่อว่ามีอาการพบแพทย์จริง
 - 2) ผู้เข้าร่วมวิจัย ได้รับ หมวกคลุมผม กระดาษเช็ดหน้าและครีมกันแดด
 - 3) ประเมินใบหน้าหลังจากได้รับการรักษาไปแล้วทั้งหมด 4 ครั้ง (หรืออาจจำนวนครั้งน้อยกว่านี้ กรณีผื่นของผู้ป่วยหายหมดหลังการรักษาแม้จะยังไม่ถึง 4 ครั้ง) ทั้งในส่วนที่ได้รับการรักษาโดย pulse-dyed laser และ cryogen (sham control group)
 - 4) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการถ่ายรูปโดย กล้อง Nikon D90 และ การถ่ายภาพสามมิติโดย เครื่อง Visia โดยการถ่ายภาพทั้งสองชนิด แบ่งเป็น ภาพถ่ายใบหน้าตรง 1 ภาพ ภาพถ่ายใบหน้าข้างซ้ายมุมเอียง 45 องศา 1 ภาพ และภาพถ่ายใบหน้าข้างขวามุม

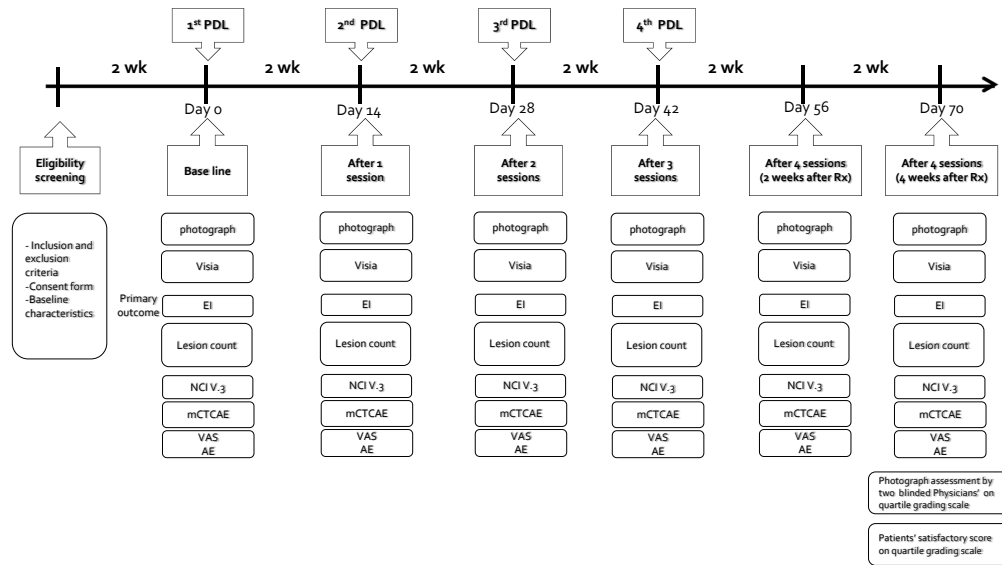
เอียง 45 องศา 1 ภาพ ในห้องถ่ายภาพที่ได้รับการจัดทำไว้เพื่อการถ่ายภาพ โดยเฉพาะ ทั้งนี้เพื่อให้เป็นห้องที่มีแสงไฟ ตำแหน่งการนั่งถ่ายภาพ และฉากถ่ายภาพลักษณะเดิมทุกครั้ง

- 5) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินค่าความแดง (erythema index) ที่ตุ่มแดงทั้งหมด 3 ตุ่ม (ตามตำแหน่งเดิมที่ได้ทำตำแหน่งไว้ในเอกสารและบันทึกข้อมูลการวิจัยของผู้ป่วยนั้นๆ) โดยการใช้ skin colorimeter ของ DSM II ColoriMeter® (Cortex technology)
- 6) ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยประเมินความพึงพอใจ (patient's satisfaction) ทั้งบริเวณใบหน้าข้างที่ได้รับ การรักษาโดย adjuvant pulse-dyed laser ร่วมกับการรักษามาตรฐาน และบริเวณใบหน้าข้างที่ได้รับการรักษามาตรฐาน เพียงอย่างเดียว โดยให้คะแนนตามมาตรฐานค่า แบบสี่ส่วน โดย สามารถระบุการเปลี่ยนแปลง ของ ผื่นทั้งในด้านที่ดีขึ้นและแย่ลง (photograph assessment by two blinded physicians on quartile rating scale) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา โดยแบ่งเป็นระดับ ดังนี้
 - คะแนน +4 = ดีขึ้น 76-100%
 - คะแนน +3 = ดีขึ้น 51-75%
 - คะแนน +2 = ดีขึ้น 26-50%
 - คะแนน +1 = ดีขึ้น 1-25%
 - คะแนน 0 = ไม่มีการเปลี่ยนแปลง
 - คะแนน -1 = แย่ลง 1-25%
 - คะแนน -2 = แย่ลง 26-50%
 - คะแนน -3 = แย่ลง 51-75%
 - คะแนน -4 = แย่ลง 76-100%

- 2) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินโดยแพทย์ (Physical global assessment scores; PGA scores) ทั้งบริเวณใบหน้าข้างที่ได้รับการรักษาโดย adjuvant pulse-dyed laser ร่วมกับ

การรักษามาตรฐาน และบริเวณใบหน้าข้างที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว จาก การประเมินรูปถ่าย โดยให้คะแนน ตามมาตรฐานค่าแบบสี่ส่วน โดยสามารถระบุการ เปลี่ยนแปลง ของฟันทั้งในด้านที่ดีขึ้นและแย่ลง (photograph assessment by two blinded physicians on quartile rating scale) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา โดยแบ่งเป็นระดับ ดังนี้

- คะแนน +4 = ดีขึ้น 76-100%
- คะแนน +3 = ดีขึ้น 51-75%
- คะแนน +2 = ดีขึ้น 26-50%
- คะแนน +1 = ดีขึ้น 1-25%
- คะแนน 0 = ไม่มีการเปลี่ยนแปลง
- คะแนน -1 = แย่ลง 1-25%
- คะแนน -2 = แย่ลง 26-50%
- คะแนน -3 = แย่ลง 51-75%
- คะแนน -4 = แย่ลง 76-100%



ภาพที่ 4 แสดงการสรุปขั้นตอนการทำงานในแต่ละครั้ง (visit)

3.4 การรวบรวมข้อมูล

ขั้นตอนการทำเลเซอร์: แพทย์ผู้ทำเลเซอร์ต้องเป็นแพทย์ผิวหนึ่งคนละท่านกับแพทย์ผู้ประเมินผลทั้งสามท่าน และการทำเลเซอร์เป็นแพทย์ท่านเดียวกันทุกครั้ง ในการทำเลเซอร์ให้กับผู้เข้าวิจัยทุกคน

ขั้นตอนการประเมินผล: แพทย์ผู้ประเมินผลทั้งหมดสามท่านเป็นแพทย์ผิวหนึ่ง โดยการประเมินจะพิจารณาแยกกันแต่ละท่าน ไม่ขึ้นกับกันและกัน ซึ่งเรียกได้ว่า มีความน่าเชื่อถือ 2 ด้านด้วยกันคือ

Interobserver reliability: หากมีการให้คะแนนความคิดเห็นจากการประเมินไม่ตรงกันให้ใช้หลัก “Cohen kappa”

Intraobserver reliability: แพทย์ทั้งสามท่าน ต้องเป็นเป็นท่านเดิมกันทุกครั้งของการประเมิน และเป็นแพทย์ชุดเดิมในการประเมินให้ผู้เข้าวิจัยทุกราย

ตารางที่ 1 แสดง กำหนดการในการศึกษาและรวบรวมข้อมูล (study schedule and data collection)

	Visit1	Visit2	Visit3	Visit4	Visit5	Visit6	Visit7
Purpose	Screening visit	1 st treatment	2 nd treatment	3 rd treatment	4 th treatment	2-week after treatment (F/U)	4-week after treatment (F/U)
Timeline	Screening	Day 0	Day 14 (+ 2days)	Day 28 (+ 2days)	Day 42 (+ 2days)	Day 56 (+ 7days)	Day 70 (+7days)
Time use	1-2 hr	0.5-1 hr	0.5-1 hr	0.5-1 hr	0.5-1 hr	<0.5 hr	<0.5 hr
Inclusion/exclusion criteria	X	X	X	X	X		
Medical history	X						
Informed consent	X						
Treatment site assessment		X	X	X	X	X	X
Photo imaging by Nikon D90	X	X	X	X	X	X	X
Photo imaging by <u>Vivia</u>	X	X	X	X	X	X	X
Erythema index - colorimeter		X	X	X	X	X	X
<u>Papulopustular</u> lesion count		X	X	X	X	X	X

Erythema index - Vin		X	X	X	X	X	X
PDL procedure		X	X	X	X		
Vinyl analog pain scale		X	X	X	X		
Immediate effect after Tx		X	X	X	X		
Adverse effect assessment		X	X	X	X	X	X
Photograph assessment by two blinded physicians on quartile grading scale							X
Patient's satisfactory score (questionnaire)							X

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (data analysis and statistics)

ข้อมูลเชิงคุณภาพ

ข้อมูลลักษณะนาม (nominal scale) ได้แก่ ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ, อายุ, ประวัติโรคประจำตัว, ยาที่ใช้ เวลาที่เกิดผื่น ประวัติการรักษาในอดีต และปัจจุบัน เป็นต้น, ผลข้างเคียงจากการรักษา รายงานผลเป็นความถี่หรือร้อยละ

ข้อมูลอันดับ (ordinal scale) ได้แก่ การประเมินผลการรักษา โดย grading severity และการประเมินความพึงพอใจของการรักษาโดยผู้เข้าร่วมวิจัยที่สัปดาห์สุดท้าย รายงานผลเป็นค่ามัธยฐาน (median) ใช้คำนวณสถิติแบบ Wilcoxon rank sum test

ข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous data) ได้แก่

ค่าความแดงของผื่นอักเสบ จำนวนตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง ค่าคะแนนประเมินจากแพทย์ผิวหนัง ที่แต่ละสัปดาห์ รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (predicted mean) การคำนวณใช้ generalized estimating equations (GEE)

การทดสอบสมมติฐาน (hypothesis testing)

ทดสอบความแตกต่างของผลลัพธ์ระหว่าง 2 กลุ่ม (กลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยแสงเลเซอร์พัลส์ตาย และกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยแสงเลเซอร์หลอก) ใช้ generalized estimating equations (GEE)

บทที่ 4 ผลการวิจัย

4.1 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ผ่านการคัดเลือกเข้าในการศึกษาคือผู้ป่วยที่มีผื่นชนิดตุ่มเม็ดและตุ่มหนองที่บริเวณใบหน้าหลังจากได้รับยาอิพิเดอร์มอลโกรทเพคเตอร์รีเซปเตอร์ โดยความรุนแรงของผื่นตุ่มถูกจัดในความรุนแรงระดับ 1 2a หรือ 2b จาก revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 (ภาคผนวก ก) โดยสามารถรวมรวมผู้เข้าร่วมการศึกษาได้ทั้งหมด 14 คน ระหว่างการศึกษามีผู้ป่วย 1 คน ขอดออกจากการศึกษาครั้งสุดท้าย เนื่องจากไม่สามารถมาติดตามต่อเนื่องได้ ภูมิลำเนาอยู่ห่างไกลและผื่นเหลือน้อยมาก ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 14 คน แบ่งเป็นเพศชาย 8 คน (ร้อยละ 57.14) เพศหญิง 6 คน (ร้อยละ 42.86) อายุมัธยฐานคือ 50 ปี อายุต่ำสุดคือ 32 ปี อายุสูงสุดคือ 62 ปี ระดับผิวระดับ 3 คือ 1 คน (ร้อยละ 7.14) ระดับผิวระดับ 4 คือ 13 คน (ร้อยละ 92.86) โรคมะเร็งหลักที่เป็นข้อบ่งชี้ในการใช้ยา EGFRIs ได้แก่ มะเร็งปอด 8 คน (ร้อยละ 57.14) มะเร็งลำไส้ใหญ่ 3 คน (ร้อยละ 21.43) มะเร็งที่อื่น 1 คน (ร้อยละ 7.14) มะเร็งเต้านม 1 คน (ร้อยละ 7.14) มะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลายหรือลำไส้ตรง 1 คน (ร้อยละ 7.14) ยาอิพิเดอร์มอลโกรทเพคเตอร์รีเซปเตอร์ (EGFRIs) ที่ทำให้เกิดผื่นในผู้ป่วย ได้แก่ ยาเออโลตินิบ (erlotinib) 6 คน (ร้อยละ 42.86) ยาเซทูซิแมบ (cetuximab) 5 คน (ร้อยละ 35.71) ยาลาปาตินิบ (lapatinib) 1 คน (ร้อยละ 7.14) ยาเจฟิตินิบ (gefitinib) 1 คน (ร้อยละ 7.14) ยาอะฟาตินิบ (afatinib) 1 คน (ร้อยละ 7.14)

ผู้เข้าร่วมการศึกษาคะแนนความรุนแรงของผื่นแบ่งตาม The modified NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (mCTCAE) (ภาคผนวก ค) ดังนี้ ระดับที่ 1 มี 2 คน (ร้อยละ 14.29) ระดับที่ 2 มี 3 คน (ร้อยละ 21.43) ระดับที่ 3 มี 9 คน (ร้อยละ 64.29) คะแนนความรุนแรงของผื่นแบ่งตาม Revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 (ภาคผนวก ก) ดังนี้ ระดับที่ 1 มี 2 คน (ร้อยละ

14.29) ระดับที่ 2 มี 5 คน (ร้อยละ 35.71) ระดับที่ 3 มี 7 คน (ร้อยละ 50) ผู้เข้าร่วมการศึกษามีระยะเวลาจำนวนวันของผื่นก่อนเข้าร่วมการวิจัยเป็นค่ามัธยฐาน 52.36 วัน มีระยะเวลาจำนวนวันตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดผื่นครั้งแรกเป็นค่ามัธยฐาน 26.93 วัน ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดไม่เคยได้รับการรักษาโดยเลเซอร์ การลอกผิว การกรอผิว มาก่อนในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย ในช่วงระหว่างการวิจัย ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับยาอิพิเตอร์มอลโกรทเพคเตอร์รีเซปเตอร์อย่างต่อเนื่องโดยไม่ได้มีการปรับยาหรือหยุดยา และ ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคนยังคงได้รับการรักษามาตรฐานของผื่นตุ่มเม็ด และตุ่มหนองตลอดการวิจัย ได้แก่ การป้องกันแดด ยาทาคลินดาไมซิน ยาทานด็อกซีไซคลิน เป็นต้น คุณลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาแสดงไว้ในตารางที่ 2



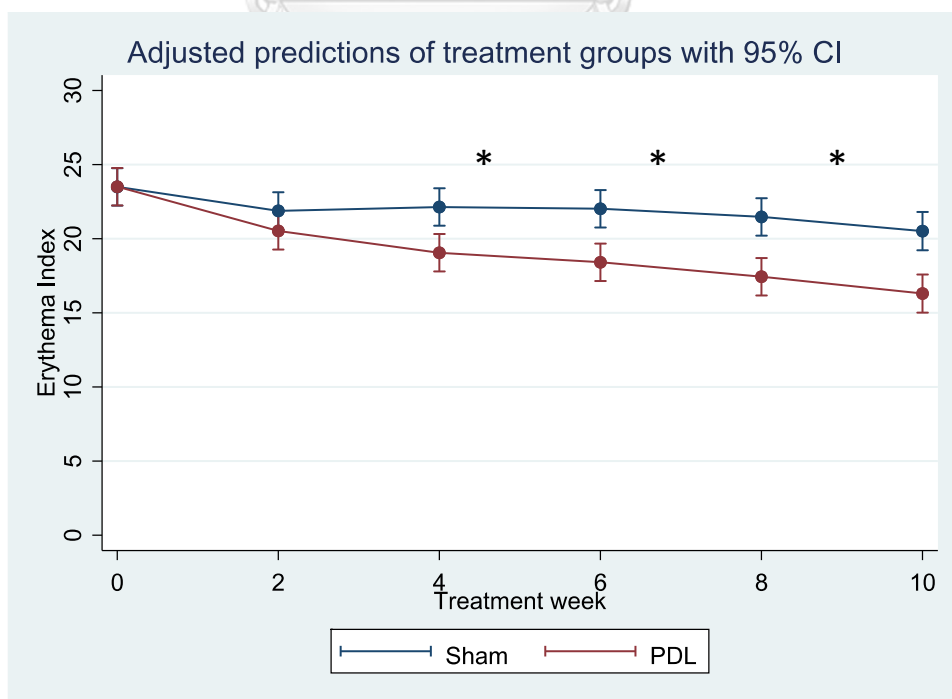
ตารางที่ 2 คุณลักษณะของผู้เข้าร่วมวิจัยเกี่ยวกับข้อมูลก่อนการเข้าร่วมวิจัย 14 ราย (baseline characteristics)

Characteristics	Participants	Percentage
Age, mean (SD), year	50	
Sex		
Male	8	57.14
Female	6	42.86
Cancer		
Breast	1	7.14
Colon	3	21.43
Tongue	1	7.14
Lung	8	57.14
Rectum	1	7.14
EGFRIs		
Lapatinib	1	7.14
Cetuximab	5	35.71
Gefitinib	1	7.14
Afatinib	1	7.14
Erlotinib	6	42.86
mCTCAE grading		
I	2	14.29
II	3	21.43
III	9	64.29
NCI		
1	2	14.29
2a	5	35.71
2b	7	50
Duration of rash, mean (SD), day	52.36	
Onset of rash after EGFRIs initiation, mean (SD), day	26.93	

4.2 ผลการวิจัย

จากแผนภูมิที่ 2 และตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของค่าความแดง (erythema index; EI) พบว่าค่าความแดงลดลงทั้งสองข้างของใบหน้า แต่ในข้างของใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (pulsed-dye laser) พบว่าลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมที่เป็นเลเซอร์หลอก (sham laser) ที่เป็นการพ่นเย็นโดยไม่ปล่อยพลังงาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.001$ โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของความแดงที่ลดลงในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยเลเซอร์พัลส์ตายคือ ค่าลดลงเฉลี่ย 7.20 คิดเป็นลดลงร้อยละ 30.65 และ ค่าเฉลี่ยของความแดงที่ลดลงในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยเลเซอร์หลอกคือ 12.98 คิดเป็นร้อยละ 12.69 และหากวิเคราะห์ที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8, 10 เทียบกับสัปดาห์ที่ 0 (ก่อนการรักษา) พบว่าค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของค่าความแดงในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (pulsed-dye laser) ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมที่เป็นเลเซอร์หลอก (sham laser) ที่เป็นการพ่นเย็นโดยไม่ปล่อยพลังงาน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 เป็นต้นไป (p . value = 0.001, <0.001, <0.001, <0.001 ในสัปดาห์ที่ 4, 6, 8, 10 ตามลำดับ)

แผนภูมิที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยค่าความแดง (erythema index, EI) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก



ตารางที่ 3 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยความแดง (erythema index, EI) ระหว่างกลุ่ม
เลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก

ช่วงเวลาการวัด	แสงเลเซอร์หลอก	แสงเลเซอร์พัลส์ตาย	p.value*
	Predicted mean	Predicted mean	
	(95%CI)	(95%CI)	
สัปดาห์ที่ 0 (ค่าก่อนเริ่มการ รักษา)	23.49 (22.23- 24.75)	23.50 (22.24- 24.76)	-
สัปดาห์ที่ 2	21.87 (20.61- 23.13)	20.52 (19.26- 21.78)	0.13
สัปดาห์ที่ 4	22.13 (20.87- 23.40)	19.05 (17.79- 20.31)	0.001
สัปดาห์ที่ 6	22.02 (20.76- 23.28)	18.41 (17.15- 19.67)	<0.001*
สัปดาห์ที่ 8	21.47 (20.21- 22.73)	17.44 (16.17- 18.7)	<0.001*
สัปดาห์ที่ 10	20.51 (19.22- 21.8)	16.3 (15.01- 17.59)	<0.001*

*p. value สำหรับการเปลี่ยนแปลงจากค่าก่อนเริ่มการรักษา (baseline) สำหรับกลุ่มแสงเลเซอร์
พัลส์ตาย และแสงเลเซอร์หลอก

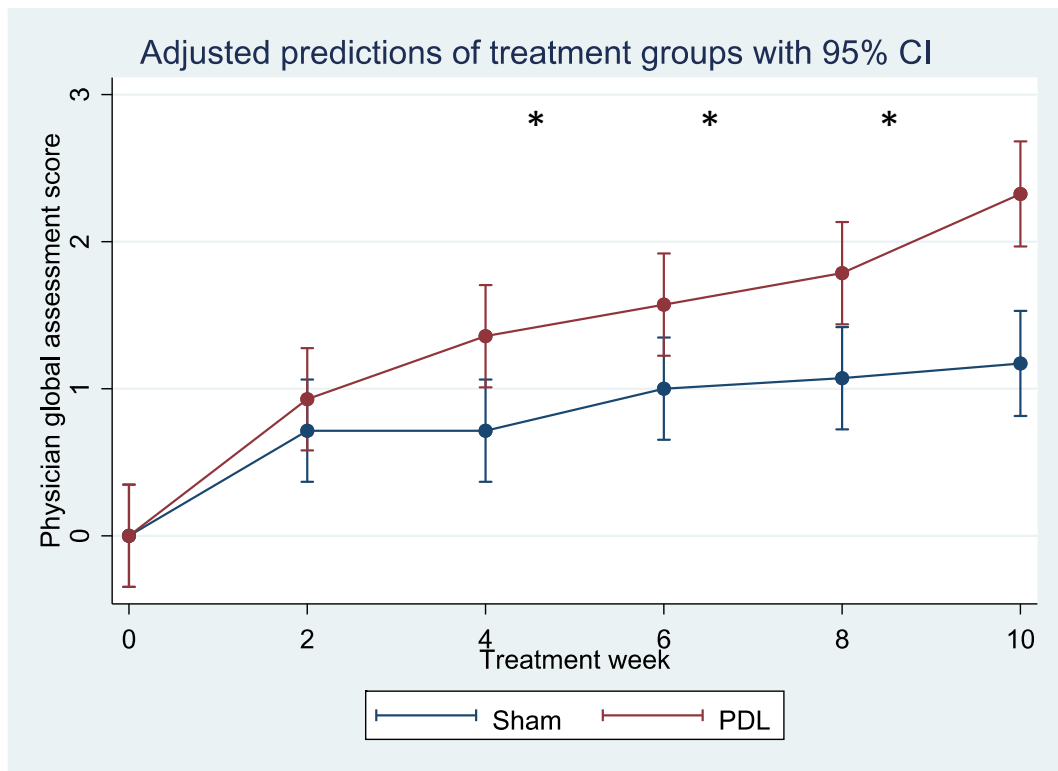
จากแผนภูมิที่ 3 และตารางที่ 5 ผลการประเมินการเปลี่ยนแปลงโดยรวมของผื่นตุ่มเม็ดตุ่ม
หนองโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน (physician global assessment) โดยพิจารณาจากรูป เป็นรูปหน้า
ตรง และ หน้าด้านข้าง 45 องศาทั้งชายและหญิง ผู้ประเมินทำการประเมินโดยไม่ขึ้นกับผลการ
ประเมินของกันและกัน โดยผู้ประเมินไม่ทราบว่ารูปที่ประเมินนั้นข้างใดได้รับการรักษาโดยแสง
เลเซอร์พัลส์ตายหรือแสงเลเซอร์หลอก โดยเป็นการเปรียบเทียบรูปก่อนผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษา
เทียบกับรูปช่วงติดตามเลเซอร์ทุกครั้ง และติดตามอีก 2 ครั้งที่ 2 และ 4 สัปดาห์หลังเลเซอร์ครั้ง

สุดท้าย ว่าดีขึ้น เท่าเดิม หรือแย่ลง เปรียบเทียบกับก่อนรักษา ตารางการให้คะแนนตามมาตรฐาน ประเมินค่าแบบสี่ส่วน (quartile rating scale) ดังอธิบายโดยละเอียดในตารางที่ 4 พบว่า พบว่า ไบหน้าข้างที่ได้รับการรักษาโดยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (pulsed-dye laser) ได้รับคะแนนการพัฒนาของผื่นที่ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมที่เป็นเลเซอร์หลอก (sham laser) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี $p. value < 0.001$ และหากพิจารณาเทียบคะแนนของการพัฒนาของผื่นที่แต่ละสัปดาห์เทียบกับก่อนการรักษา พบว่าพบว่ามีไบหน้าข้างที่ได้รับการรักษาโดยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (pulsed-dye laser) ได้รับคะแนนการพัฒนาของผื่นที่ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมที่เป็นเลเซอร์หลอก (sham laser) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4, 6, 8 และ 10 ($p. value$ 0.019, 0.037, 0.009 และ < 0.001 ตามลำดับ)

ตารางที่ 4 แสดงตารางการให้คะแนนโดยแพทย์ และผู้เข้าร่วมการวิจัย ตามมาตรฐานประเมินค่าแบบสี่ส่วน (quartile rating scale) ที่สัปดาห์ต่างๆ แต่ละสัปดาห์เทียบกับก่อนการรักษา

+4	ดีขึ้นมากที่สุด (+ร้อยละ 76 ถึง +ร้อยละ 100)
+3	ดีขึ้นมาก (+ร้อยละ 51 ถึง +ร้อยละ 75)
+2	ดีขึ้นปานกลาง (+ร้อยละ 26 ถึง +ร้อยละ 50)
+1	ดีขึ้นบ้างเล็กน้อย (+ร้อยละ 1 ถึง +ร้อยละ 25)
0	ไม่เปลี่ยนแปลง
-1	แย่ลงบ้างเล็กน้อย (-ร้อยละ 1 ถึง -ร้อยละ 25)
-2	แย่ลงปานกลาง (-ร้อยละ 26 to -ร้อยละ 50)
-3	แย่ลงมาก (-ร้อยละ 50 to -ร้อยละ 75)
-4	แย่ลงมากที่สุด (-ร้อยละ 76 to -ร้อยละ 100)

แผนภูมิที่ 3 แสดงผลการประเมินผลผื่นตุ่มเม็ดตุ่มหนองโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน (physician global assessment) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก ที่สัปดาห์ต่างๆ แต่ละสัปดาห์เทียบกับก่อนการรักษา แสดงเป็นคะแนนแต่ละลำดับขั้น



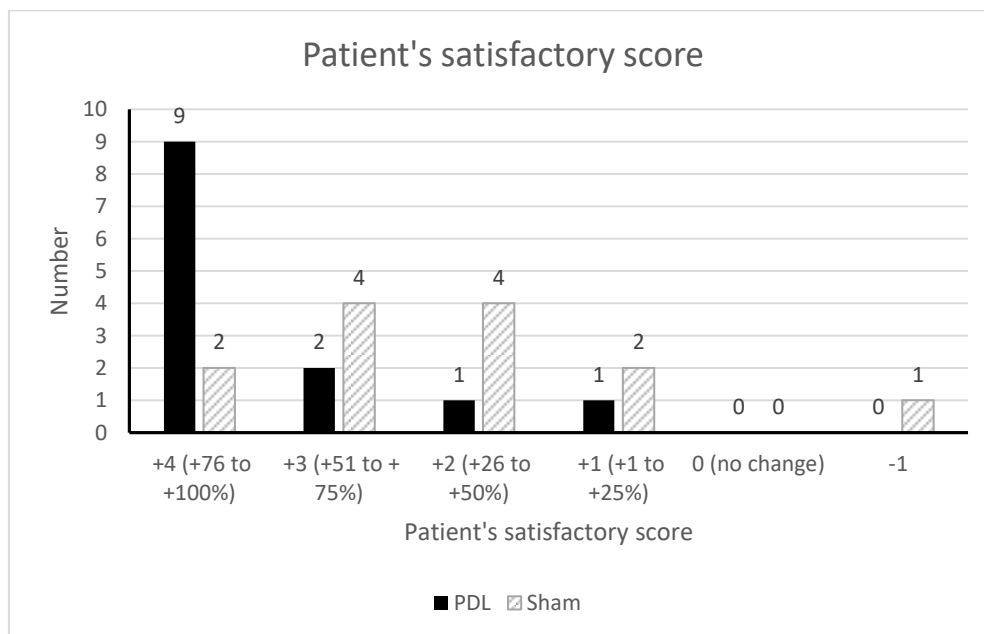
ตารางที่ 5 แสดงค่าเฉลี่ยของการประเมินผลการพัฒนาของผื่นตุ่มเม็ดตุ่มหนองโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน (physician global assessment) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก ที่สัปดาห์ต่างๆ แต่ละสัปดาห์เทียบกับก่อนการรักษา แสดงเป็นคะแนนแต่ละลำดับขั้น

ช่วงเวลาการวัด	แสงเลเซอร์หลอก Predicted mean (95%CI)	แสงเลเซอร์พัลส์ ตาย Predicted mean (95%CI)	p.value*
สัปดาห์ที่ 0 (ค่าก่อนเริ่มการรักษา)	0	0	-
สัปดาห์ที่ 2	0.71 (0.37-1.06)	0.93 (0.58-1.28)	0.435
สัปดาห์ที่ 4	0.71 (0.37-1.06)	1.36 (1.01-1.70)	0.019*
สัปดาห์ที่ 6	1 (0.65-1.35)	1.57 (1.22-1.92)	0.037*
สัปดาห์ที่ 8	1.07 (0.72-1.42)	1.79 (1.44-2.13)	0.009*
สัปดาห์ที่ 10	1.17 (0.82-1.53)	2.32 (1.96-2.68)	<0.001*

*p. value สำหรับการเปลี่ยนแปลงจากค่าก่อนเริ่มการรักษา (baseline) สำหรับกลุ่มแสงเลเซอร์พัลส์ตาย และแสงเลเซอร์หลอก

จากแผนภูมิที่ 4 และตารางที่ 6 ผลการประเมินการเปลี่ยนแปลงโดยรวมของผื่นตุ่มเม็ดตุ่มหนองโดยผู้เข้าวิจัย (patient's satisfactory score) โดยพิจารณาจากรูป เป็นรูปหน้าตรง และหน้าด้านข้าง 45 องศาทั้งชายและขวา โดยผู้ประเมินไม่ทราบว่ารูปที่ประเมินนั้นข้างใดได้รับการรักษา โดยแสงเลเซอร์พัลส์ตายหรือแสงเลเซอร์หลอก โดยเป็นการเปรียบเทียบรูปก่อนผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษา เทียบกับรูปในการตรวจติดตามครั้งสุดท้ายคือสัปดาห์ที่ 10 หรือคือที่ 4 สัปดาห์หลังเลเซอร์ครั้งสุดท้าย ว่าดีขึ้น เท่าเดิม หรือแย่ลง เปรียบเทียบกับก่อนรักษา ตารางการให้คะแนนตามมาตรฐานค่าแบบสี่ส่วน (quartile rating scale) ดังอธิบายโดยละเอียดในตารางที่ 4 พบว่าที่สัปดาห์ที่ 10 ใบหน้าข้างที่ได้รับการรักษาโดยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (pulsed-dye laser) ได้รับความมัยฐานของคะแนนการพัฒนาของผื่นที่มากกว่ากลุ่มควบคุมที่เป็นเลเซอร์หลอก (sham laser) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี p. value 0.009

แผนภูมิที่ 4 ผลการประเมินผลโดยรวมของผื่นตุ่มเม็ดตุ่มหนองโดยผู้เข้าวิจัย (patient's satisfactory score) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก ที่สัปดาห์ที่ 10 หรือ 4 สัปดาห์ หลังการเลเซอร์ครั้งสุดท้ายเทียบกับก่อนการรักษา แสดงเป็นจำนวนผู้เข้าวิจัยที่ให้คะแนนแต่ละลำดับ



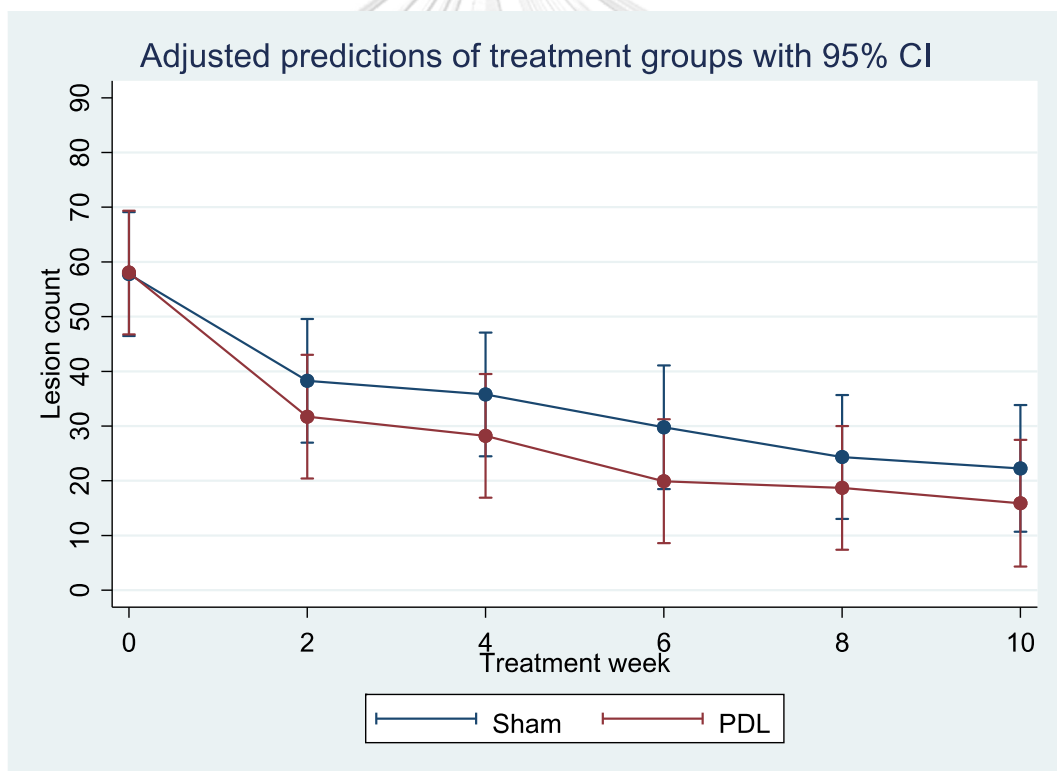
ตารางที่ 6 แสดงค่ามัธยฐาน (median) ของการประเมินผลโดยรวมของผื่นตุ่มเม็ดตุ่มหนองโดยผู้เข้าวิจัย (patient's satisfactory score) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก ที่สัปดาห์ที่ 10 หรือ 4 สัปดาห์หลังการเลเซอร์ครั้งสุดท้ายเทียบกับก่อนการรักษา

ช่วงเวลาการวัด	แสงเลเซอร์หลอก	แสงเลเซอร์พัลส์ตาย	p.value*
	Median, IQR	Median, IQR	
สัปดาห์ที่ 0 (ค่าก่อนเริ่มการรักษา)	-	-	-
สัปดาห์ที่ 2	-	-	-
สัปดาห์ที่ 4	-	-	-
สัปดาห์ที่ 6	-	-	-
สัปดาห์ที่ 8	-	-	-
สัปดาห์ที่ 10	2 (2-3)	4 (3-4)	0.009*

*p. value สำหรับการเปลี่ยนแปลงจากค่าก่อนเริ่มการรักษา (baseline) สำหรับกลุ่มแสงเลเซอร์พัลส์ตาย และแสงเลเซอร์หลอก

จากแผนภูมิที่ 5 และตารางที่ 7 การเปลี่ยนแปลงของจำนวนตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (papulopustular lesion count) พบว่าจำนวนตุ่มเม็ดและตุ่มหนองทั้งสองข้างของใบหน้า และลดลงมากกว่าในข้างของใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (pulsed-dye laser) เทียบกับข้างของใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดยกลุ่มควบคุมที่เป็นเลเซอร์หลอก (sham laser) แต่พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p . value ที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 6, 8 และ 10 คือ 0.42, 0.35, 0.23, 0.48 และ 0.44 ตามลำดับ) แต่อย่างไรก็ตามมีแนวโน้มที่จะพบนัยสำคัญทางสถิติหากมีจำนวนผู้เข้าวิจัยที่มากขึ้น (a trend toward significance)

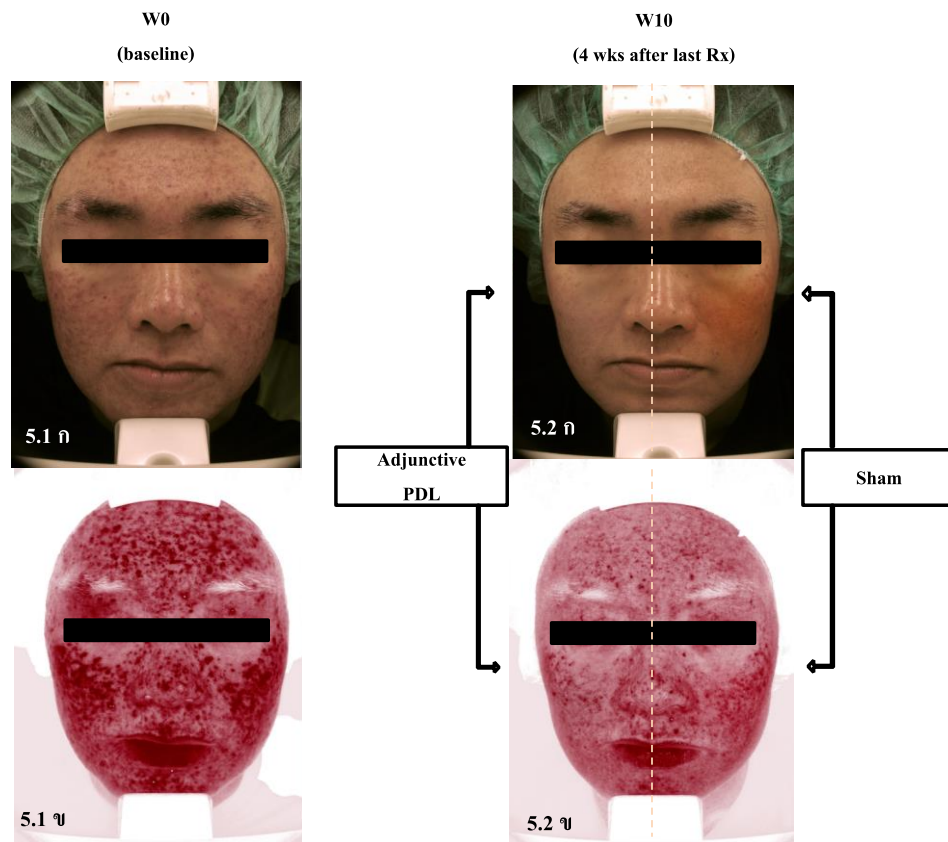
แผนภูมิที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยจำนวนตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (papulopustular lesion count) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์หลอก



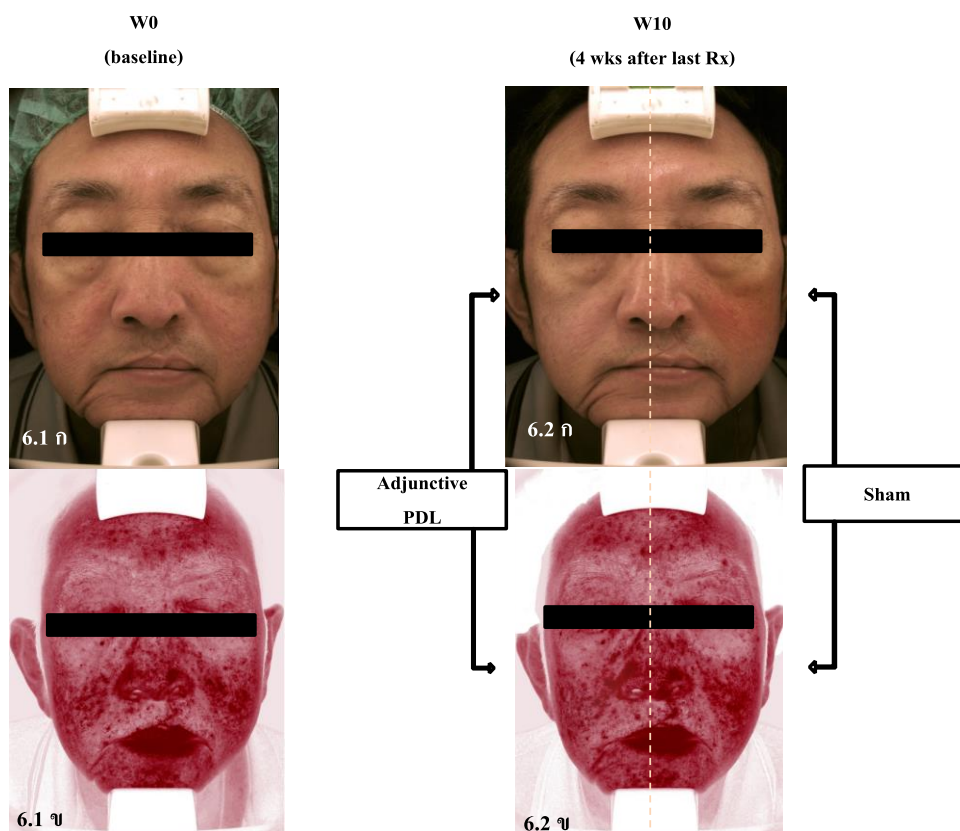
ตารางที่ 7 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยจำนวนตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (papulopustular lesion count) ระหว่างกลุ่มเลเซอร์พัลส์ตายและเลเซอร์ทลอก

ช่วงเวลาการวัด	แสงเลเซอร์ทลอก Predicted mean (95%CI)	แสงเลเซอร์พัลส์ตาย Predicted mean (95%CI)	p.value *
สัปดาห์ที่ 0 (ค่าก่อนเริ่มการ รักษา)			
สัปดาห์ที่ 2	57.78 (46.47-69.08)	58.07 (46.76-69.37)	-
สัปดาห์ที่ 4	38.28 (26.97-49.58)	31.71 (20.4-43.01)	0.42
สัปดาห์ที่ 6	35.78 (24.47-47.08)	28.21 (16.9-39.51)	0.35
สัปดาห์ที่ 8	24.78 (18.47-41.08)	19.92 (8.62-31.23)	0.23
สัปดาห์ที่ 10	24.35 (13.04-35.65)	18.71 (7.4-30.01)	0.48
สัปดาห์ที่ 10	22.26 (10.69-33.83)	15.9 (4.33-27.47)	0.44

*p. value สำหรับการเปลี่ยนแปลงจากค่าก่อนเริ่มการรักษา (baseline) สำหรับกลุ่มแสงเลเซอร์พัลส์ตาย และแสงเลเซอร์ทลอก



ภาพที่ 5 แสดงรูปถ่ายอาสาสมัครยกตัวอย่างรายที่ 1 ที่ได้รับการรักษาโดยแสดงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย บริเวณครึ่งใบหน้าด้านขวา และเลเซอร์ลอกบริเวณครึ่งใบหน้าด้านซ้าย โดยเป็นรูปถ่ายจากการถ่าย โดยเครื่อง Visia[®] แบบภาพสีจริง (ก) และ ภาพภาพสีที่แสดงจุดแดง (red spots) (ข) เปรียบเทียบ ระหว่างก่อนการรักษา (5.1ก และ 5.1ข) และติดตามที่สัปดาห์ที่ 10 (4 สัปดาห์หลังการรักษา) (5.2ก และ 5.2ข) ตามลำดับ



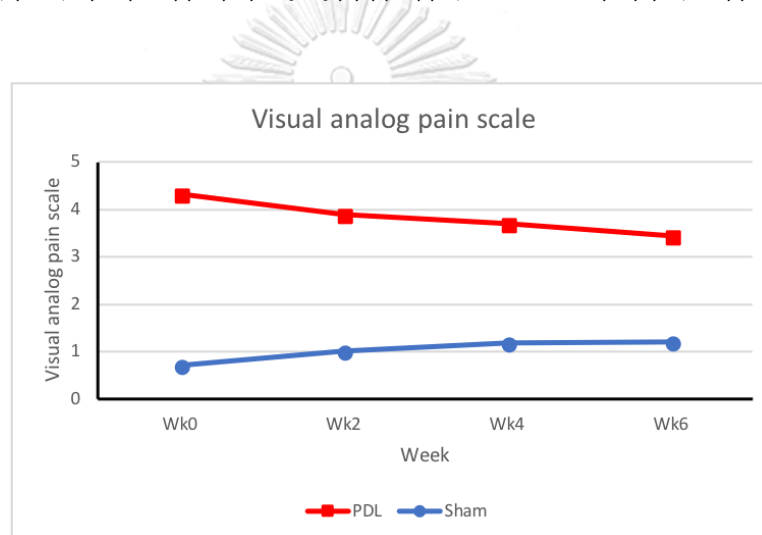
ภาพที่ 6 แสดงรูปถ่ายอาสาสมัครยกตัวอย่างรายที่ 2 ที่ได้รับการรักษาโดยแสดงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย บริเวณครึ่งใบหน้าด้านขวา และเลเซอร์ลอกบริเวณครึ่งใบหน้าด้านซ้าย โดยเป็นรูปถ่ายจากการถ่าย โดยเครื่อง Visia[®] แบบภาพสีจริง (ก) และ ภาพภาพสีที่แสดงจุดแดง (red spots) (ข) เปรียบเทียบ ระหว่างก่อนการรักษา (6.1ก และ 6.1ข) และติดตามที่สัปดาห์ที่ 10 (4 สัปดาห์หลังการรักษา) (6.2ก และ 6.2ข) ตามลำดับ

หลังจบการศึกษา ผลข้างเคียงที่พบได้ในผู้เข้าวิจัยทุกราย คือ อาการเจ็บหลังการเลเซอร์ และ อาการแดงหลังการทำเลเซอร์ ซึ่งอาการเจ็บและแดงดังกล่าว เป็นเพียงเล็กน้อย และหายได้เอง ในระยะเวลาไม่นาน ผู้เข้าวิจัยทุกรายไม่รายงานผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน และผู้วิจัยไม่พบ ผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น การไหม้ จุดเลือดออก รอยขาวหรือรอยดำหลังเลเซอร์

จากแผนภูมิที่ 6 ผู้เข้าวิจัยให้คะแนนความเจ็บของใบหน้าแต่ละข้าง ที่ได้รับการรักษาโดย เลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย และ เลเซอร์ลอก โดยให้ผู้วิจัยมีเส้นให้คะแนนความเจ็บขนาดยาว 10 เซนติเมตร (ตามแบบบันทึกในภาคผนวก ง) แบ่งเป็น 2 เส้น คือสองข้างของใบหน้า ให้ผู้วิจัยขีดเส้นชี้ ตำแหน่งที่รู้สึกเจ็บ โดยทางซ้ายสุด หมายถึงไม่เจ็บเลย กลางเส้นคือเจ็บปานกลาง และทางขวาสุด

หมายถึงเจ็บมากที่สุด โดยจะได้รับประเมินหลังทำเลเซอร์ทุกครั้ง รวมทั้งหมด 4 ครั้ง จากนั้นผู้วิจัยวัดความยาวของตำแหน่งที่ผู้เข้าวิจัยขีดเส้นชี้ตำแหน่ง จากทางซ้ายสุดของเส้น เช่น วัดได้ยาว 4.7 เซนติเมตร คิดเป็นคะแนนความเจ็บ 4.7 จาก 10 เป็นต้น พบว่า ไบหน้าข้างที่ได้รับการรักษาโดยแสงเลเซอร์พัลส์ตาย ได้คะแนนความเจ็บที่ค่ามัธยฐาน 3.78 และ ไบหน้าข้างที่ได้รับการรักษาโดยเลเซอร์ลอก ได้คะแนนความเจ็บที่ค่ามัธยฐาน 0.91 และแนวโน้มของความเจ็บ ลดลง เมื่อจำนวนครั้งการทำเลเซอร์มากขึ้น

แผนภูมิที่ 6 แสดงผลข้างเคียงด้านความเจ็บจากการทำเลเซอร์ของไบหน้าทั้งสองด้าน



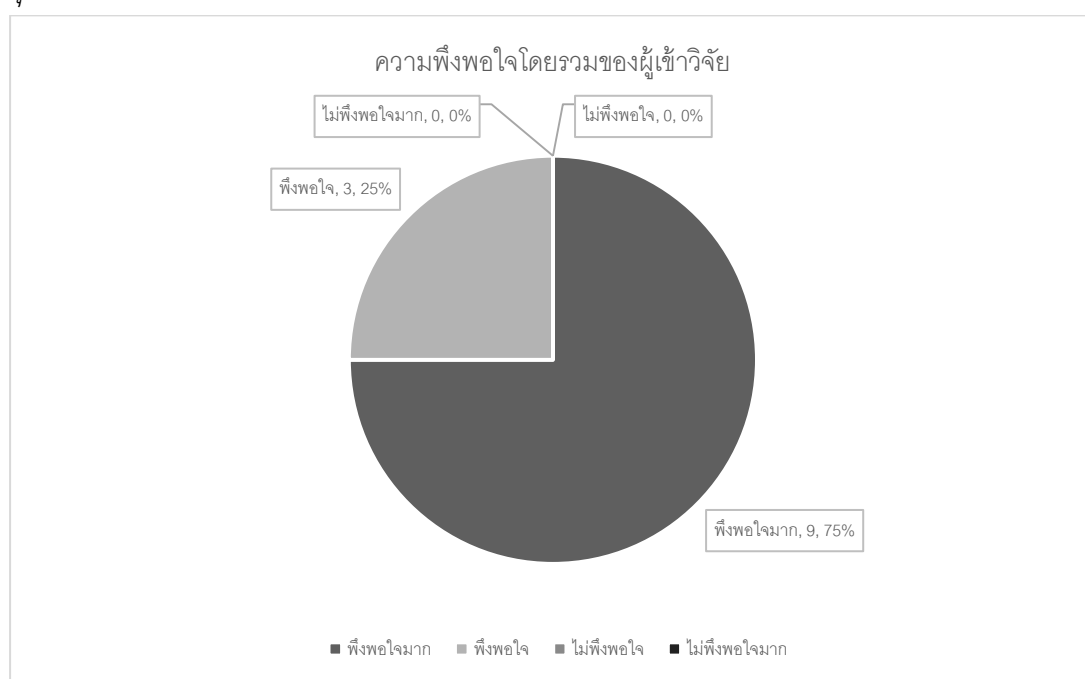
จากแผนภูมิที่ 7 ความพึงพอใจโดยรวมของผู้ป่วยที่ 4 สัปดาห์หลังการเลเซอร์ครั้งสุดท้าย แบ่งเป็นพึงพอใจมาก พึงพอใจ ไม่พึงพอใจ ไม่พึงพอใจมาก โดยมีผู้เข้าวิจัยได้ทำการประเมิน 12 คน เนื่องจาก 1 คนขอออกจากการศึกษาครั้งสุดท้าย เนื่องจากไม่สามารถมาติดตามต่อเนื่องได้ ภูมิลำเนา อยู่ห่างไกลและตื่นนอนน้อยมาก ส่วนอีก 1 ท่าน ยังไม่ได้ทำการประเมินหลังจบการศึกษา

จากแผนภูมิที่ 8 ความพึงพอใจโดยรวมของผู้ป่วยที่สัปดาห์ที่ 10 หรือ 4 สัปดาห์หลังการเลเซอร์ครั้งสุดท้าย โดยประเมินความพึงพอใจแบ่งเป็นด้านต่างๆ ได้แก่ ด้านการลดลงของจำนวนตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง ด้านการลดลงของจำนวนตุ่มหรือรอยแดง ด้านการลดความแดงโดยรวมของไบหน้า และด้านพื้นผิวขรุขระหรือขนของไบหน้าที่เรียบมากขึ้น ว่าผู้เข้าวิจัยรู้สึกว่าการพัฒนาด้านใดบ้าง ซึ่งผู้เข้าวิจัยสามารถเลือกได้หลายข้อ โดยมีผู้เข้าวิจัยได้ทำการประเมิน 12 คน เนื่องจาก 1 คนขอออก

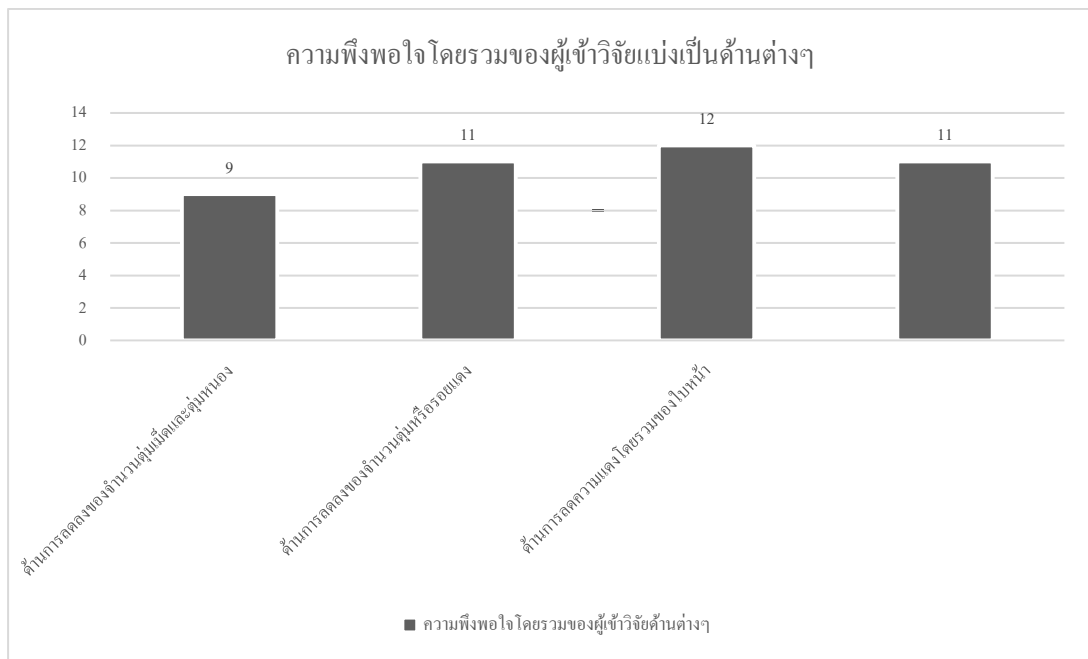
จากการศึกษาครั้งสุดท้าย เนื่องจากไม่สามารถมาติดตามต่อเนื่องได้ ภูมิลำเนาอยู่ห่างไกลและพื้นที่
เหลือน้อยมาก ส่วนอีก 1 ท่าน ยังไม่ได้ทำการประเมินหลังจบการศึกษา

นอกจากนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยยังตอบคำถามว่า แนะนำหรือไม่แนะนำให้ผู้ที่ มีพื้นลักษณะเดียวกัน
จากยา EGFRIs มาทำการเลเซอร์ ซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายตอบว่า แนะนำให้ทำเลเซอร์

แผนภูมิที่ 7 แสดงความพึงพอใจโดยรวมของผู้ป่วยที่สัปดาห์ที่ 10 หรือ 4 สัปดาห์หลังการเลเซอร์ครั้ง
สุดท้าย



แผนภูมิที่ 8 แสดงความพึงพอใจโดยรวมของผู้เข้าวิจัยแบ่งเป็นด้านต่างๆ



บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

จากผลการวิจัยเชิงทดลองแบบก่อนและหลังการรักษา โดยมีกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 14 คน ทั้งเพศชายและเพศหญิง อายุที่น้อยที่สุดคือ 32 ปี และอายุที่มากที่สุดคือ 62 ปีโดยผู้ป่วยทุกรายยังสามารถได้รับการรักษามาตรฐานเดิม ได้แก่การป้องกันแดด และยาดีออกซีไซคลิน(doxycycline) ชนิดรับประทาน ผู้เข้าวิจัยได้รับการสุ่มเลือกข้างของใบหน้า โดยครึ่งใบหน้าได้รับการรักษาโดย PDL และอีกครึ่งใบหน้าได้รับการรักษาหลอก (sham) เป็นกลุ่มควบคุม การรักษาโดยเลเซอร์รวม 4 ครั้งทุก 2 สัปดาห์ การประเมินแบ่งเป็นที่ก่อนรักษา หลังการรักษาโดยเลเซอร์ทุกครั้ง และติดตามที่ 4 สัปดาห์หลังเลเซอร์ครั้งสุดท้าย โดยมีการถ่ายรูปด้วยกล้อง Nikon D90 และ visia[®] แบบสีจริงและสีจุดหรือรอยแดง การประเมินผลโดยมาตรวัดต่างๆ ได้แก่ ค่าความแดง (erythema index; EI วัดจาก colorimeter) ที่บริเวณตุ่มแดงตุ่มเดิมทุกครั้ง จำนวนตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (papulopustular lesion count) จากการดูและการคลำ การประเมินโดยแพทย์ (physician global assessment; PGA) จากการประเมินโดยแพทย์ผิวหนัง 3 ท่าน โดยใช้มาตรวัดสี่ส่วน (quartile grading scale) การประเมินโดยผู้ป่วย (patient's satisfactory score) โดยใช้มาตรวัดสี่ส่วน (quartile grading scale) และ ระดับความรุนแรงผื่น (severity grading) โดย Revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3 และ The Modified NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (mCTCAE)

ผลการประเมินการเปลี่ยนแปลงค่าความแดง (erythema index; EI) และ จำนวนตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (papulopustular lesion count) เป็นข้อมูลแบบต่อเนื่อง continuous นำเสนอในรูปค่าเฉลี่ย (predicted mean with 95% CI) และการทดสอบสมมติฐานเกี่ยวกับคะแนนความแดง (erythema index) ของผื่นชนิด papulopustular eruption ที่เกิดจากรักษามะเร็งชนิดมุ่งเป้า EGFRIs หลังจากรักษาโดยใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษาเสริมร่วมกับ การรักษามาตรฐาน เพื่อทดสอบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับการรักษา

มาตรฐานอย่างเดี่ยวหรือไม่ เป็นข้อมูล continuous data ที่เป็นการเทียบกันระหว่างกลุ่ม 2 กลุ่มที่มีผลต่อกันคือใบหน้าที่แบ่งครึ่งใบหน้าในผู้ป่วยคนเดียวกัน และยังมีมีจุดเวลาการวัดแต่ละสัปดาห์เข้ามาเกี่ยวข้อง จึงใช้การวิเคราะห์ทางสถิติเป็น generalized estimating equations (GEE) ผลการประเมินในการศึกษานี้ด้านอื่น คือ การประเมินโดยแพทย์ (physician global assessment; PGA) ซึ่งใช้มาตรวัดสี่ส่วน (quartile grading scale ที่ประกอบไปด้วย % ของผื่นที่ดีขึ้นและแย่ลง) และจำนวนตุ่มนูนและตุ่มหนอง (papulopustular lesion count) ที่จุดเวลาต่างๆ นำเสนอในรูปค่าเฉลี่ย (predicted mean with 95% CI) และวิเคราะห์ทางสถิติใช้ generalized estimating equations (GEE) นอกจากนี้การประเมินโดยผู้ป่วย (patient's satisfaction) ซึ่งใช้มาตรวัดสี่ส่วน (quartile grading scale) นำเสนอในรูปค่ามัธยฐาน (median with interquartile range) การวิเคราะห์ทางสถิติเนื่องจากประเมินที่ครั้งสุดท้ายเพียงครั้งเดียว ใช้ Wilcoxon rank sum test

ผลการวิจัยพบว่า การเปลี่ยนแปลงของค่าความแดง (erythema index; EI) พบว่าค่าความแดงในข้างของใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดยเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย (pulsed-dye laser) ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมที่เป็นเลเซอร์หลอก (sham laser) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p . value <0.001 ; ค่าลดลงเฉลี่ย 7.20 (30.65%) ใน PDL และ ลดลง 2.98 (12.69%) ใน sham) และหากวิเคราะห์ตามสัปดาห์พบความแตกต่างอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 เป็นต้นไป (p . value = 0.001, <0.001 , <0.001 , <0.001 ในสัปดาห์ที่ 4, 6, 8, 10 ตามลำดับ) ค่าจำนวนตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง (papulopustular lesion) ลดลงทั้งสองข้างของใบหน้า โดยไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้มว่าอาจจะมียสำคัญทางสถิติหากมีจำนวนผู้เข้าวิจัยเพิ่มมากขึ้น ค่า physician global assessment (PGA) ในกลุ่ม PDL ได้รับคะแนนการพัฒนาของผื่นที่ดีขึ้นมากกว่ากลุ่ม sham laser อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี p . value <0.001 และยังพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4, 6, 8 และ 10 (p . value 0.019, 0.037, 0.009 และ <0.001 ตามลำดับ) นอกจากนี้แล้ว ค่า patient's satisfactory score ที่สัปดาห์สุดท้ายดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม PDL เทียบกับ sham laser อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p . value = 0.009)

ผลการวิจัยจากการศึกษานี้ตรงกับที่ผู้วิจัยได้คาดหวังไว้เนื่องจาก ผื่นตุ่มเม็ดและตุ่มหนองเกิดจากการมีไซโตไคน์ (cytokine) เช่น TNF-alpha หรือ คีโมไคน์ (chemokine) เช่น CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL10/IP-10 ที่ทำให้เกิดการกระตุ้นการอักเสบมากขึ้น^(5,9) แสงเลเซอร์พัลส์ตายเดิมเป็น

การรักษาหลักในรอยโรคจากหลอดเลือด เช่น ปานแดง เป็นต้น เนื่องจากการมีความยาวคลื่นที่ 585 หรือ 595 นาโนเมตร ซึ่งตรงกับช่วงการดูดซับพลังงานของเม็ดเลือดออกซิโมโกลบิน (oxyhemoglobin) ส่งผลให้สามารถทำลายหลอดเลือดอย่างจำเพาะเจาะจงได้ จึงสามารถลดหลอดเลือดเล็กบริเวณผิว (telangiectasia) ได้ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า แสงเลเซอร์พัลส์ตายถูกนำมาใช้รักษารอยแดงจากสิวได้⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ยังอาจจะเกิดจากกลไกในการยับยั้งการอักเสบที่ผิวหนัง โดยมีการศึกษาหลายการศึกษาที่นำเสนอผลของแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายในการลดการอักเสบเรื้อรังโดยการตัดชิ้นเนื้อเพื่อดูผลทางพยาธิวิทยา และการย้อมพิเศษ โดยอธิบายขั้นตอนการลดการอักเสบผ่านทางกรการทำลายหลอดเลือดดังกล่าว ส่งผลให้เกิดการลดลงของโมเลกุลบนเส้นเลือดที่ใช้ในการเกาะของเซลล์อักเสบบริเวณผนังของเส้นเลือด (endothelial cell adhesion molecule) เช่น ICAM และ VCAM⁽²⁴⁾ จึงส่งผลให้เซลล์อักเสบออกจากเส้นเลือดมาสู่หลอดเลือดและเข้ามาบริเวณผิวหนังได้น้อยลง ซึ่งจากการศึกษาพบว่ามีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (CD4+ and CD8+ lymphocytes) ลดลง^(14,25) และยังมีการศึกษาที่สนับสนุนผลการรักษาที่ได้ โดยพบว่าสารไซโตไคน์ที่กระตุ้นการอักเสบมีปริมาณที่ลดลง และไซโตไคน์ที่ยับยั้งการอักเสบมีเพิ่มมากขึ้น^(13,14,26) จึงมีการศึกษาที่นำแสงเลเซอร์พัลส์ตายมาใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากการอักเสบหลายการศึกษา เช่น สิวอักเสบ (acne vulgaris)^(12-14,26) ผื่นสะเก็ดเงิน (psoriasis)⁽¹⁴⁾ เล็บผิดปกติที่เกิดจากสะเก็ดเงิน (nail psoriasis)⁽¹⁴⁾ ผื่นผิวหนังลุปัส (cutaneous lupus erythematosus)⁽²⁴⁾ ซึ่งได้ผลดีจากการรักษา และโรคเกี่ยวกับการอักเสบอื่นๆ ที่อาจจะแนวโน้มที่ดีในการใช้แสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายในการรักษา เช่น granuloma faciales, granuloma annulare, sarcoidosis, lichen sclerosus, reticular erythematous mucinosis, Jessner lymphocytic infiltration of the skin และ rosacea เป็นต้น⁽¹⁴⁾ แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาที่นำแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตายมาใช้รักษาผื่นตุ่มเม็ดและตุ่มหนองที่เกิดจากยา EGFRIs ที่เกิดจากกลไกของการอักเสบนี้มาก่อน

นอกจากผลโดยตรงต่อหลอดเลือดแล้วจึงส่งผลให้เกิดการลดการอักเสบดังกล่าวไปข้างต้น การลดผื่นตุ่มในการศึกษานี้ยังอาจเกิดจากพลังงานความร้อนจากการใช้เลเซอร์ที่จำเพาะที่หลอดเลือดที่สามารถแผ่ความร้อนจากหลอดเลือดออกไปยังเนื้อเยื่อผิวหนังข้างเคียง⁽¹¹⁾ ส่งผลให้เกิดการสร้างคอลลาเจนใหม่ (collagen remodeling และ neocollagenesis) ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการสมานของแผล (promote wound healing) จึงพบมีการศึกษาจำนวนหลายการศึกษาที่นำแสงเลเซอร์

พัลส์ตายนมาใช้ในการรักษาแผลเป็นจากสิว (acne scars)^(11,17,27-29) และสามารถใช้อธิบายผลการศึกษได้เช่นเดียวกัน

Authors, year	Indication	Treatment	No.	Parameter	Sessions	Duration	Result
Yoon et al., 2008	Acne erythema	595-nm PDL	20	7 mm, 10 ms and fluence 9.5–11 J/cm ²	2 (4-wk interval)	2 mo	Improvement in Leeds scores, erythema index, and skin elasticity
Harto et al., 2007	Acne vulgaris (inflammatory and non-inflammatory)	585-nm PDL	36	-	3	3 mo	27% improvement for non-inflammatory acne, 57% improvement for inflammatory active acne
Seaton et al., 2006	Photorejuvenation, inflammatory acne vulgaris	PDL Vs non-laser	15	subpurpuric fluence 2.0 J/cm ²	1	mRNA at Baseline, 3,24 hr after ward	Transforming growth factor (TGF)-b1 mRNA increased fivefold after 24 h and 15-fold in two subjects
Choi et al., 2010	Acne vulgaris	585-nm PDL VS IPL (splitted face)	17	PDL: 10 mm, 40 ms, 8–10 J / cm ² IPL: photorejuvenation (PR) filter 530–750 nm, 7.5–8.3 J / cm ² , 2.5 ms pulse duration, triple light pulse with a 9.0-ms interval	4 (2-wk interval)	Count: baseline, 4 wks, 4 wks and 8 wks after 4 th session H&E: baseline and 8 wks after 4 th session	PDL produced better results and had a more sustained effect, particularly on inflammatory lesions, which might be attributed to TGF-b expression.

Authors, year	Indication	Treatment	No.	Parameter	Sessions	Duration	Result
Cohen et al., 2009	Acne scars	585-nm PDL VS. 1064-nm Nd:YAG	18	PDL : 7 mm, 40 ms, 10-11 J/cm ² Nd:YAG: 7mm, 5—100ms, 50-70J/cm ²	4	2mo	18.3% improvement in PDL, 18.7% improvement in Nd:YAG
Min et al., 2009	Acne scars	Combined 585-nm PDL + 1064 Nd:YAG VS. 1064-nm Nd:YAG	12	PDL: 7mm, 10 ms, 9-11 J/cm ² Nd:YAG: 7mm, 5—100ms, 50-70J/cm ²	3	2mo	Favourable result in he combination (32% improvement in combination, 26.7% in Nd:YAG alone)
Park et al., 2014	Acne scars	595-nm PDL VS. 1550 fractional erbium	12	PDL: 7 mm, 10 ms, and 9-11 J/ cm ² erbium: density 100 MTZ/cm ² , fluence 14 mJ/cm ²	3	2mo	No significant difference between lasers.
Patel et al., 2002	Acne scars	585-nm PDL	10	5 mm spot size, pulse duration of 350 ms, energy density of 2.33 J/cm ²	1	3mo	Mean improvement was 2.6/4. Patient satisfaction was 2.9/4
Yoon et al., 2007	Acne scars	595-nm PDL	20	7mm mm, 10 ms, fluence 9.5-11 J/cm ² .	2	1mo	Reduced number of erythematous lesions (29.4% after 1st Rx, 57.6% after 2nd Rx). Reduced overall erythema (11.6% after 1st Rx, 13.1% after 2nd Rx)

5.2 จุดแข็งของการวิจัย

ข้อเด่นของการศึกษานี้คือ เป็นการศึกษาที่แบ่งครึ่งใบหน้าของผู้เข้ารับรักษา จึงสามารถลดปัจจัยกวนต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้ค่อนข้างมาก เนื่องจากการดำเนินโรคของผื่นตุ่มเม็ดและตุ่มหนองในผู้ป่วยที่ได้รับยา EGFRIs นั้น มีการดำเนินโรคที่ไม่แน่นอน อาจเห่อมากขึ้นหรือยุบลง โดยมักจะเกี่ยวข้องกับรอบการได้รับยา EGFRIs หรืออาจจะไม่เกี่ยวข้องเลยก็ได้ แต่พบว่าหากผู้ป่วยตอบสนองต่อยา EGFRIs ดี มักจะมีผื่นมากขึ้นเป็นลักษณะแปรผันตามขนาดยา (dose-dependent effect) และนอกจากนี้การแบ่งครึ่งบริเวณใบหน้า ยังลดปัจจัยกวนจากการใช้ยามาตรฐาน ได้แก่ การทานยาดีออกซีไซคลิน หรือการทายาบริเวณตุ่มทั้งสองข้างของใบหน้า ซึ่งในแง่การทายาผู้วิจัยและผู้เข้ารับวิจัยได้ตกลงก่อนที่ผู้เข้ารับวิจัยจะเซ็นติบิยินยอมแล้วว่า ผู้เข้ารับวิจัย จะทายาที่บริเวณทั้งสองข้างของใบหน้าเท่าๆ กัน ถึงแม้ว่าในบางครั้ง ผู้เข้ารับวิจัยอาจจะมีอาการแสบมากกว่าในใบหน้าข้างที่เลเซอร์ซึ่งพบได้น้อยมากก็ตาม ในแง่การวัดค่าในการศึกษานี้ เป็นการวัดค่าแบบมีมาตรวัดและใช้เครื่องมือที่มีมาตรฐาน คือ เป็น objective measurement ซึ่งเพิ่มความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่ได้ นอกจากนี้การตั้งค่าพลังงานของเลเซอร์ในการศึกษานี้เป็นการตั้งค่าพลังงานที่เน้นการยับยั้งการอักเสบที่เกิดขึ้นที่

บริเวณผิวหนัง และใช้พลังงานความร้อนในการแผ่จากเส้นเลือดไปสู่เนื้อเยื่อผิวหนังด้านข้างเพื่อส่งผลในการสร้างคอลลาเจน โดยค่าพลังงาน คือ spot size คือ 10 millimeters, pulse width คือ 6 milliseconds, fluence คือ 7-7.5 J/cm² โดยปกติความยาวคลื่นของแสงจะกำหนดขอบเขตการทำลายเนื้อเยื่อจากระยะเวลาของการฉายลำแสง (pulse width) และความถี่ของการยิงแสง (frequency) ซึ่งการตั้งค่า pulse width นี้จะตั้งให้สั้นกว่า thermal relaxation time; TR โดยหากหลอดเลือดที่ต้องการทำลายมีขนาดใหญ่ต้องใช้ช่วงเวลากการปล่อยแสงเลเซอร์ (pulse duration) ที่ยาว มากกว่าหลอดเลือดขนาดเล็ก โดยในการศึกษานี้ใช้ค่าพลังงานการเลเซอร์ที่ pulse width คือ 6 milliseconds และ fluence คือ 7-7.5 J/cm² คือเป็น subpurpuric dose โดยไม่เกิด coagulation column ในเส้นเลือด จึงลดผลข้างเคียง เช่น ไม่เกิดจุดหรือจ้ำเลือด ลดอาการเจ็บและโอกาสเกิดรอยดำหรือรอยขาวหลังการเลเซอร์ โดยในการศึกษานี้พบเพียงแต่ความแดงเล็กน้อยและอาการเจ็บเล็กน้อย โดยอาการแดงและเจ็บเป็นเพียงเล็กน้อย และหายเองในเวลาอันสั้น

5.3 ข้อจำกัดในการวิจัย

การศึกษานี้ทำการศึกษาเฉพาะในคนไทย อาจมีข้อจำกัดในการนำไปใช้กับคนเชื้อชาติหรืออาศัยในสถานที่อื่น (generalizability) อาจจำเป็นต้องมีเหตุผลสนับสนุนเพิ่มเติมประกอบ และ การศึกษานี้ทำการรักษาเพื่อลดความแดงผื่นอักเสบชนิด papulopustular eruption ที่เกิดจากยา EGFRIs โดยการใช้ pulse-dyed laser เป็นการรักษาเสริม ร่วมกับการรักษามาตรฐาน รวมจำนวนทั้งหมด 4 ครั้ง และติดตามผลไป เป็นระยะเวลา 1 เดือน ซึ่งอาจทำให้ไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพ และผลข้างเคียง ในระยะยาวได้

5.4 สรุปผล

เมื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงจากค่าความแดง การประเมินโดยแพทย์และผู้เข้าวิจัย พบว่า ครั้งใบหน้าที่ได้รับการรักษาโดยแสงเลเซอร์พัลส์ตายเป็นการรักษาร่วมมีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เทียบกับครั้งใบหน้าข้างที่เป็นเลเซอร์หลอก แต่การลดของจำนวนตุ่มนั้นลดลงทั้งสองข้างใบหน้าแบบมีแนวโน้มว่าจะมีนัยสำคัญทางสถิติหากมีจำนวนผู้เข้าวิจัยเพิ่มมากขึ้น

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า การรักษาเสริมโดยแสงเลเซอร์ชนิดพัลส์ตาย เป็นอีกทางเลือกการรักษาที่ดีชนิดหนึ่ง สำหรับผื่นตุ่มเม็ดและตุ่มหนองจากยาอิพิเตอร์มอลโกรทเฟคเตอร์รีเซปเตอร์ การรักษาได้ผลดี โดยเฉพาะในด้านการลดรอยแดง และพบผลข้างเคียงเล็กน้อยและคงอยู่เพียงชั่วคราว

5.5 ข้อเสนอแนะ

ในด้านของจำนวนตุ่มเม็ดและตุ่มหนอง การเพิ่มกำลังทางสถิติอาจทำได้โดยการเพิ่มจำนวนผู้เข้าวิจัยให้มากขึ้น

การแบ่งระดับความรุนแรงของตุ่มแดงและตุ่มหนอง ปัจจุบันมีคะแนนการแบ่งไม่มากนัก ดังนั้นในอนาคต อาจมีคะแนนการแบ่งในอนาคตที่ดีขึ้นนอกจาก CTCAE ที่จัดระดับเป็นร้อยละของร่างกาย ซึ่งอาจใช้ได้ค่อนข้างยาก กรณีที่ผื่นกระจุกกระจายทั่วตัว หรือ NCI ที่บอกระดับเป็นน้อยปานกลาง หรือ มาก ซึ่งอาจจะไม่ละเอียดเพียงพอในการติดตามผู้ป่วย และยังขึ้นอยู่กับผู้ประเมินแต่ละท่านอีกด้วย

ในด้านการใช้เลเซอร์ชนิดพัลส์ตายเพื่อการรักษาผื่นจาก PRIDE syndrome อาจมีการศึกษาต่อเนื่องในอนาคตเช่น การรักษาผื่นตุ่มแดงตุ่มหนองบริเวณอื่นนอกจากที่ใบหน้า หรือภาวะขอบเล็บอักเสบจากยา EGFRIs เป็นต้น

ในอนาคตอาจทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลของแสงเลเซอร์พัลส์ตายในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยา EGFRIs ที่ผื่นแดงจากหลอดเลือดที่คงอยู่แม้ว่าผื่นตุ่มเม็ดตุ่มหนองหายไป (persistent telangiectasia) นอกจากนี้จากหลักการของแสงเลเซอร์พัลส์ตายที่พบว่าทำให้การอักเสบลดลง อาจทำการศึกษาต่อเนื่องในแง่ของบทบาทในการรักษาโรคอื่นๆ ที่เกิดจากการอักเสบ เช่น ภาวะข้างเล็บอักเสบ (paronychia) ที่พบได้ในผู้ที่ได้รับยา EGFRIs เช่นกัน รวมถึงจากหลักการของแสงเลเซอร์พัลส์ตายที่ลดการอักเสบและกระตุ้นการหายของแผล อาจมีผลต่อการป้องกันการเกิดแผลเป็นได้

รายการอ้างอิง

1. Lacouture ME, Lai SE. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol* 2006;155:852-4.
2. Common terminology criteria for adverse events version 4.03; June 14, 2010. Access on U.S. Department of health and Human Services, National Institute of Health and National Cancer Institute
3. Melosky B, Anderson H, Burkes RL, Chu Q, Hao D, Ho V, et al. Pan Canadian Rash Trial: A Randomized Phase III Trial Evaluating the Impact of a Prophylactic Skin Treatment Regimen on Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Skin Toxicities in Patients With Metastatic Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:810-5.
4. Sinclair R. Anticipating and managing the cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014;10 (Supp 1):11-7.
5. Fabbrocini G, Panariello L, Caro G, Cacciapuoti S. Acneiform Rash Induced by EGFR Inhibitors: Review of the Literature and New Insights. *Skin Appendage Disord* 2015;1:31-7.
6. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011;19:1079-95.
7. Madke B, Gole P, Kumar P, Khopkar U. Dermatological Side Effects of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors: 'PRIDE' Complex. *Indian J Dermatol* 2014;59:271-4.
8. Perez-Soler R. Rash as a surrogate marker for efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006;8 (Supp 1): S7-14.

9. Ashida A, Ogawa E, Uhara H, Koizumi T, Okuyama R. Inhibition of epidermal growth factor receptor induces tumor necrosis factor-alpha via activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and nuclear factor-kappaB in sebocytes: A possible pathogenesis of papulopustular rash. *J Dermatol Sci* 2016;82:53-6.
10. Nakahara T, Moroi Y, Takayama K, Nakanishi Y, Furue M. Analysis of sebum lipid composition and the development of acneiform rash before and after administration of egfr inhibitor. *Curr Oncol* 2015;22:e124-7.
11. Yoon HJ, Lee DH, Kim SO, Park KC, Youn SW. Acne erythema improvement by long-pulsed 595-nm pulsed-dye laser treatment: a pilot study. *J Dermatolog Treat* 2008;19:38-44.
12. Harto A, Garcia-Morales I, Belmar P, Jaen P. [Pulsed dye laser treatment of acne. Study of clinical efficacy and mechanism of action]. *Actas Dermosifilogr* 2007;98:415-9.
13. Seaton ED, Mouser PE, Charakida A, Alam S, Seldon PM, Chu AC. Investigation of the mechanism of action of nonablative pulsed-dye laser therapy in photorejuvenation and inflammatory acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2006;155:748-55.
14. Erceg A, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. The efficacy of pulsed dye laser treatment for inflammatory skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:609-15 e8.
15. Karsai S, Schmitt L, Raulin C. The pulsed-dye laser as an adjuvant treatment modality in acne vulgaris: a randomized controlled single-blinded trial. *Br J Dermatol* 2010;163:395-401.

16. Leheta TM. Role of the 585-nm pulsed dye laser in the treatment of acne in comparison with other topical therapeutic modalities. *J Cosmet Laser Ther* 2009;11:118-24.
17. Cohen BE, Brauer JA, Geronemus RG. Acne scarring: A review of available therapeutic lasers. *Lasers Surg Med* 2016;48:95-115.
18. Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol* 2005;23:5235-46.
19. Vaccaro M, Guarneri F, Borgia F, Pollicino A, Altavilla G, Cannavo SP. Efficacy, tolerability and impact on quality of life of clindamycin phosphate and benzoyl peroxide for the treatment of cetuximab-associated acneiform eruption in patients with metastatic colorectal cancer. *J Dermatolog Treat* 2016;27:148-52.
20. Vaccaro M, Guarneri F, Borgia F, Pollicino A, Altavilla G, Cannavo SP. Efficacy of clindamycin phosphate and benzoyl peroxide gel (DUAC((R))) in the treatment of EGFR inhibitors-associated acneiform eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1436-8.
21. Illustration of wavelength for pulsed dye laser,V beam by Candela, Syneron Ltd. wavelength. Available at <https://syneron-candela.com/hk/product/vbeam>
22. Bernard, R. (2000). *Fundamental of biostatistics* (5th ed.). Duxbery: Thomson learning, 307.
23. Ngamjarus C., Chongsuivatwong V. (2014). *n4Studies: Smample size and power calculations for iOS*. The Royal Golden Jubilee Ph.D. Program - The Thailand Research Fund&Prince of Songkla University.



ภาคผนวก ก

Revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
version 3

Table A1. Rash Grading and Treatment		
Grade	Toxicity	Treatment
1	Mild macular or papular eruption or erythema with no associated symptoms	Treatment optional per grade 2.
2a	Moderate macular or papulopustular eruption or erythema with pruritus or other symptoms that are tolerable	Topical clindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day until resolution of rash by one grade.
2b	Moderate macular or papulopustular eruption or erythema with pruritus or other symptoms that interfere with daily life	Topical clindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day and oral minocycline 100 mg twice per day for a minimum of 4 weeks and continued until resolution of rash by one severity grade. Scalp lesions treated with a topical solution containing clindamycin 2% with triamcinolone acetonide 0.1%.
3	Severe, generalized erythroderma or macular, papular, or vesicular eruption	Stop erlotinib therapy for 1 week and restart at 100 mg once per day. Treatment of rash with topical clindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day and oral minocycline 100 mg twice per day for a minimum of 4 weeks and continued until resolution of the rash to grade 1 or 2A. Scalp lesions were treated with a topical solution containing clindamycin 2% with triamcinolone acetonide 0.1% until resolution. Erlotinib dose re-escalation was optional based on the discretion of the investigator and on whether rash improved by one grade.

NOTE. Rash was graded by using a revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.¹⁰



ภาคผนวก ข

NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE)

Skin and subcutaneous tissue disorders					
Adverse event	Grade				
	1	2	3	4	5
Rash acneiform	Papules and/or pustules covering $\leq 10\%$ BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Papules and/or pustules covering 10-30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychological impact; limiting instrumental ADL	Papules and/or pustules covering $\geq 30\%$ BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated	Papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with IV antibiotics indicated; life-threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by an eruption of papules and pustules, typically appearing in face, scalp, upper chest and back					



ภาคผนวก ค

The Modified NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (mCTCAE)

Skin and subcutaneous tissue disorders			
	Grade		
Adverse event	1	2	3
Rash acneiform	Papules and/or pustules covering <u><10% half-face area</u> , which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; with topical antibiotics is indicated (1% Clindamycin twice daily)	Papules and/or pustules covering <u>10-30% half-face area</u> , which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; with topical antibiotics is indicated (1% Clindamycin twice daily)	Papules and/or pustules covering <u>>30% half-face area</u> , which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with local superinfection with oral antibiotics are indicated (doxycycline 100 mg/day)

ภาคผนวก ง

แบบบันทึกข้อมูล (case record form)

VISIT 1 (SCREENING) INCLUSION CRITERIA

The following criteria **MUST** be answered **NO** for the participant to be included in the trial:

Date of Assessment: ___ / ___ / ___
(DD / MM / YYYY)

The following criteria MUST be answered YES for participant to be included in the trial		
Males or females whose ages are more than 18 years	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Clinical diagnosis of papulopustular eruption of grade 1 or 2 by using a revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Receiving an ongoing therapy of EGFRIs throughout the study period, both during the PDL session and on the post-PDL follow up session	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Willing to follow the post-treatment care including avoiding prolong sun exposure	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Informed consent agreement signed by the subject; date signed: ____/____/____ (DD / MM / YYYY)	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Name of person taking informed consent: _____		

* If any of the above criteria is answered NO, the participant is NOT eligible for the trial and must not be included in the study. Please list reason(s) for ineligibility for screen failure on Participant Eligibility Review page.

***All subjects are able to continue their standard treatment, including topical and oral medication, throughout the study**

Males or females whose ages are less than 18 years	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
VISIT 1 (SCREENING) PARTICIPANT ELIGIBILITY REVIEW		
Having received chemical peeling, every types of laser, or IPL within 3 months of enrollment in the area of intended treatment	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Having any dermatological conditions such as active skin disease and skin infection in the area of intended treatment	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Having a history of skin cancer in the area of intended treatment	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Having a known history of photosensitivity	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Having bleeding disorders	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Having a history of poor wound healing or abnormal scarring in the location of the treatment sites that may interfere with the treatment or evaluation	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Having a history or currently has any dermatological condition that in the opinion of the PI, would interfere with the study treatments or study assessments	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Having a condition which does not fulfilled the inclusion criteria or an unability to abide by the study requirement	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
Subject is currently enrolled in a clinical study of any other unapproved investigational drug or device	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No

*** If any of the above criteria is answered YES, the participant is NOT eligible for the trial and must not be included in the study. Please list reason(s) for ineligibility for screen failure on Participant Eligibility Review page.**

End of Screening Visit Checklist:			
1.	Does the participant satisfy the inclusion and exclusion criteria to date?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
2.	Have all Screening Visit procedures been completed?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
3.	Have the Medical History and Concomitant Medication pages been completed?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
4.	Is the participant still willing to proceed in the trial?	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No

Participant's eligibility Investigator Sign-Off:	
<p>Is the participant eligible to take part in the Clinical Trial?</p> <p>Investigator's Signature: _____ Date : ___/___/___ (DD / MMM / YYYY)</p> <p>Investigator's Name: _____</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No, Please give reason for screen failure below</p>
Reason(s) for screen failure:	
1.	
2.	
3.	



VISIT 1 (SCREENING) MEDICAL HISTORY

8. Recent medical history

Has the patient had any relevant medical history?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes, Complete below		
Condition / illness /surgical procedure	Start date (DD/MMM/YYYY)	Stop date (DD/MMM/YYYY)	Or tick if ongoing at Screening Visit?
	_ / _ / _	_ / _ / _	<input type="checkbox"/>
	_ / _ / _	_ / _ / _	<input type="checkbox"/>
	_ / _ / _	_ / _ / _	<input type="checkbox"/>
	_ / _ / _	_ / _ / _	<input type="checkbox"/>
	_ / _ / _	_ / _ / _	<input type="checkbox"/>

9. Cancer in which EGFRIs has been used for _____

10. Name and doses of EGFRIs drug

EGFRIs	Administration/doses	Start date (DD/MMM/YYYY)	When did the rash develop?
		_ / _ / _	_ / _ / _

11. How long has the patient been using EGFRIs when the rash develop? _____
weeks/months/ years

12. How long has the patient been having the rash _____ weeks/months/ years

13. Severity grading (A revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3):

1 2a 2b

Grade	Toxicity	Treatment
1	Mild macular or papular eruption or erythema with no associated symptoms	Treatment optional per grade 2.
2a	Moderate macular or papulopustular eruption or erythema with pruritus or other symptoms that are tolerable	Topical clindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day until resolution of rash by one grade.
2b	Moderate macular or papulopustular eruption or erythema with pruritus or other symptoms that interfere with daily life	Topical clindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day and oral minocycline 100 mg twice per day for a minimum of 4 weeks and continued until resolution of rash by one severity grade. Scalp lesions treated with a topical solution containing clindamycin 2% with triamcinolone acetonide 0.1%.
3	Severe, generalized erythroderma or macular, papular, or vesicular eruption	Stop erlotinib therapy for 1 week and restart at 100 mg once per day. Treatment of rash with topical clindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day and oral minocycline 100 mg twice per day for a minimum of 4 weeks and continued until resolution of the rash to grade 1 or 2A. Scalp lesions were treated with a topical solution containing clindamycin 2% with triamcinolone acetone 0.1% until resolution. Erlotinib dose re-escalation was optional based on the discretion of the investigator and on whether rash improved by one grade.

NOTE. Rash was graded by using a revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.¹⁰

14. Severity grading of (The Modified Common Terminology Criteria for Adverse Events [mCTCAE] score system):

I II III

Skin and subcutaneous tissue disorders			
Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Rash acneiform	Papules and/or pustules covering <10% half-face area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; with topical antibiotics is indicated (1% Clindamycin twice daily)	Papules and/or pustules covering 10-30% half-face area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; with topical antibiotics is indicated (1% Clindamycin twice daily)	Papules and/or pustules covering >30% half-face area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with local superinfection with oral antibiotics are indicated (doxycycline 100 mg/day)

15. History of papulopustular eruption treatment Yes (go to the question 16) No (go to the end)

16. Past Medical Treatments of papulopustular eruption

- a. Topical antibiotics (please specify _____)
- b. Topical benzoyl peroxide (please specify _____)
- c. Topical isotretinoin (please specify _____)
- d. Topical corticosteroid (please specify _____)
- e. Oral antibiotics (please specify _____)
- f. Oral isotretinoin (please specify _____)
- g. Cleansings (please specify _____)
- h. Moisturizer (please specify _____)
- i. Sunscreen (please specify _____)
- j. Others (please specify _____)

17. Current Medical Treatments of papulopustular eruption

- a. Topical antibiotics (please specify _____)
- b. Topical benzoyl peroxide (please specify _____)
- c. Topical isotretinoin (please specify _____)
- d. Topical corticosteroid (please specify _____)
- e. Oral antibiotics (please specify _____)
- f. Oral isotretinoin (please specify _____)
- g. Cleansings (please specify _____)
- h. Moisturizer (please specify _____)
- i. Sunscreen (please specify _____)
- j. Others (please specify _____)

18. Past procedural treatments of papulopustular eruption

- a. Comedone extraction (please specify _____)
- b. Chemical peeling (please specify _____)
- c. Medical injection (please specify _____)
- d. Others (please specify _____)

NEXT VISIT: LASER TREATMENT

Visit checklists		1 st treatment	2 nd treatment	3 rd treatment	4 th treatment	2-wk after 4 th treatment	4-wk after 4 th treatment
1.	Have there been any new Adverse Events? (If yes, please record in Adverse Events page)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
2.	Have there been any changes in Concomitant Medications? (If yes, please record in Concomitant Medications Log)	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
3.		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

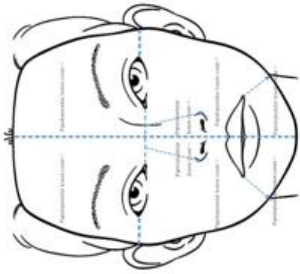
1.ERYTHEMA INDEX

2.1 Colorimeter												
Time	Visit	Right half-face					Left half-face					
		#1	#2	#3	Mean	#1	#2	#3	Mean			
Day 0	Before the treatment											
Day 14 (± 2days)	After the 1 st laser treatment											
Day 28 (± 2days)	After the 2 nd laser treatment											
Day 42 (± 2days)	After the 3 rd laser treatment											
Day 56 (± 7days)	2-week after 4 th laser treatment (F/U visit)											
Day 70 (± 7days)	4-week after 4 th laser treatment (F/U visit)											

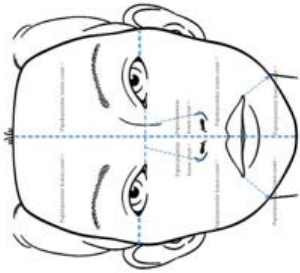


2. PAPULOPUSTULAR LESION COUNT

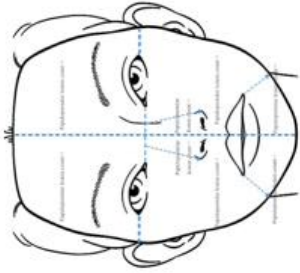
Day 0: before treatment (baseline)



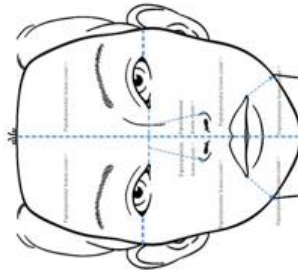
Day 14: After 1st treatment



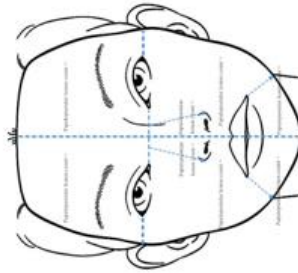
Day 28: After 2nd treatment



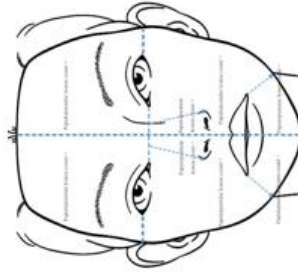
Day 42: after 3rd treatment



Day 56: 2-week after 4th treatment



Day 70: 4-week after 4th treatment



3. SEVERITY GRADING

Time	Visit	Grade (Right half-face)			Grade (Left half-face)		
		1	2a	2b	1	2a	2b
Day 0	Before the treatment	1	2a	2b	1	2a	2b
Day 14 (± 2 days)	After the 1 st treatment	1	2a	2b	1	2a	2b
Day 28 (± 2 days)	After the 2 nd treatment	1	2a	2b	1	2a	2b
Day 42 (± 2 days)	After the 3 rd treatment	1	2a	2b	1	2a	2b
Day 56 (± 7 days)	2 weeks after the 4 th treatment	1	2a	2b	1	2a	2b
Day 70 (± 7 days)	4 weeks after the 4 th treatment	1	2a	2b	1	2a	2b

Grade	Toxicity	Treatment
1	Mild macular or papular eruption or erythema with no associated symptoms	Treatment optional per grade 2.
2a	Moderate macular or papulopustular eruption or erythema with pruritus or other symptoms that are tolerable	Topical cindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day until resolution of rash by one grade.
2b	Moderate macular or papulopustular eruption or erythema with pruritus or other symptoms that interfere with daily life	Topical cindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day and oral minocycline 100 mg twice per day for a minimum of 4 weeks and continued until resolution of rash by one severity grade. Scalp lesions treated with a topical solution containing cindamycin 2% with trimonolone acetonide 0.1%.
3	Severe, generalized erythroderma or macular, papular, or vesicular eruption	Stop erlotinib therapy for 1 week and restart at 100 mg once per day. Treatment of rash with topical cindamycin 2% with hydrocortisone 1% in lotion base applied twice per day and oral minocycline 100 mg twice per day for a minimum of 4 weeks and continued until resolution of the rash to grade 1 or 2A. Scalp lesions were treated with a topical solution containing cindamycin 2% with trimonolone acetonide 0.1% until resolution. Erlotinib dose re-escalation was optional based on the discretion of the investigator and on whether rash improved by one grade.

NOTE: Rash was graded by using a revised grading system based on National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.¹⁰

Time	Visit	Grade (Right half-face)			Grade (Left half-face)		
		I (~10%)	II (10-30%)	III (~30%)	I (~10%)	II (10-30%)	III (~30%)
Day 0	Before the treatment	I	II	III	I	II	III
Day 14 (± 2 days)	After the 1 st treatment	I	II	III	I	II	III
Day 28 (± 2 days)	After the 2 nd treatment	I	II	III	I	II	III
Day 42 (± 2 days)	After the 3 rd treatment	I	II	III	I	II	III
Day 56 (± 7 days)	2 weeks after the 4 th treatment	I	II	III	I	II	III
Day 70 (± 7 days)	4 weeks after the 4 th treatment	I	II	III	I	II	III

Adverse event	Grade			
Rash acneiform	1	2	3	4
	Papules and pustules covering <1% half-face area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; with topical antibiotics indicated (1% Clindamycin twice daily)	Papules and/or pustules covering 1%-2% half-face area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; with topical antibiotics indicated (1% Clindamycin twice daily)	Papules and/or pustules covering >2% half-face area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with local superficial with oral antibiotics indicated (doxycycline 100 mg/day)	Papules and/or pustules covering any % half-face area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with extensive superficial with IV antibiotics and indicated; life-threatening consequences.

4. ADVERSE EVENTS

4.1 Visual analog pain scale

		VISUAL ANALOG PAIN SCALE					
TIME	VISIT	No pain pain ไม่เจ็บ	Moderate เจ็บปานกลาง	Worse possible เจ็บมาก	No pain pain ไม่เจ็บ	Moderate เจ็บปานกลาง	Worse possible เจ็บมาก
Day 0	The 1 st laser treatment	←	↔	→	←	↔	→
Day 14 (± 2day ±)	The 2 nd laser treatment	←	↔	→	←	↔	→
Day 28 (± 2day ±)	The 3 rd laser treatment	←	↔	→	←	↔	→
Day 42 (± 2day ±)	The 4 th laser treatment	←	↔	→	←	↔	→

4.2 Other adverse events

AE No	Diagnosis	Visit	Start date (DDMMYY)	Stop date (DDMMYY)	Severity	Concomitant Medication given	Action taken	Outcome	Relationship to study treatment
	1. Erythema 2. Edema 3. Burning 4. Poosthög 5. Acute urticaria 6. Post inflammatory hypopigmentation 7. Post inflammatory hypopigmentation 8. Others _____	1. Post1 st laser 2. Post2 nd laser 3. Post 3 rd laser 4. Post 4 th laser 5. 2 nd week F/U 6. 4 th week F/U			1. Mild 2. Moderate 3. Severe		1. Name (wait and see) 2. Medication for correction 3. Other (specify)	1. Resolved 2. Improved 3. Unchanged 4. Worsened 5. Insufficient to follow up	0 - Definitely 1 - Probably 2 - Possibly 3 - Unlikely 4 - Not related 5 - Not assessable
1			__/__/__	__/__/__		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes			
2			__/__/__	__/__/__		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes			
3			__/__/__	__/__/__		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes			
4			__/__/__	__/__/__		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes			

6. PATIENT'S SATISFACTION

COMPARE HOW YOU LOOK IN THE MIRROR WITH YOUR PRE-TREATMENT PHOTOS (**HAVE PATIENT COMPLETE THIS ASSESSMENT WHILE REFERRING TO BASELINE PHOTOS**)

Day 70 (+/- 7 days) [4-week after laser treatment]		
Quartile rating scales	ขวา	ซ้าย
คะแนน +4 = ดีขึ้น 76-100%		
คะแนน +3 = ดีขึ้น 51-75%		
คะแนน +2 = ดีขึ้น 26-50%		
คะแนน +1 = ดีขึ้น 1-25%		
คะแนน 0 = ไม่มีการเปลี่ยนแปลง		
คะแนน -1 = แย่ลง 1-25%		
คะแนน -2 = แย่ลง 26-50%		
คะแนน -3 = แย่ลง 51-75%		
คะแนน -4 = แย่ลง 76-100%		

Overall satisfaction score: Considering the facial area treated, how would you characterize your satisfaction with the treatment?

Very satisfied Satisfied Dissatisfied Very dissatisfied

Considering the facial area treated, have you noticed any improvement in how your

7. summary laser treatment protocol

Laser Tx	Date	Parameter for pulse-dyed laser						Endpoint/ Immediate reaction
		Spot size	Fluence (J/cm ²)	Frequency (Hz)	Passes	Total dots		
1 st laser								
2 nd laser								
3 rd laser								
4 th laser								
Total Treatments =								

ภาคผนวก จ

Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities

แนะนำ	ไม่แนะนำ	ระดับหลักฐาน (level of evidence)	ระดับคำแนะนำ (recommendation grades)	ข้อเสนอนแนะ
<p>การป้องกัน (prevention)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ยาเฉพาะที่ <ul style="list-style-type: none"> - 1%hydrocortisone cream, emollients, sunscreen วันละ 2 ครั้ง ● ยารับประทาน <ul style="list-style-type: none"> - Minocycline 100 มิลลิกรัม ต่อวัน - Doxycycline 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 	<ul style="list-style-type: none"> - 1% pimecrolimus cream - 0.05% tazarotene cream - sunscreen as single agent - Tetracycline 500 mg bid 	<p>II</p> <p>II</p>	<p>C</p> <p>A</p>	<p>-พิจารณา doxycycline ในผู้ป่วย renal impairment</p> <p>-minocycline มีฤทธิ์ photosensitizing น้อยกว่า</p>
<p>การรักษา (treatment)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ยาเฉพาะที่ <ul style="list-style-type: none"> - 0.05% Alclometasone cream - 0.05% Fluocinonide cream วันละ 2 ครั้ง - 1% Clindamycin ● ยารับประทาน <ul style="list-style-type: none"> - Doxycycline 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง - Minocycline 100 มิลลิกรัม ต่อวัน - Isotretinoin ขนาดต่ำ (20-30 มิลลิกรัมต่อวัน) 	<ul style="list-style-type: none"> - Vitamin K 1 cream - acitretin 	<p>IV</p> <p>IV</p>	<p>C</p> <p>C</p>	<p>Photosensitizing agents</p>

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ ญาณดา สุพรรณคง

เพศ หญิง

ที่อยู่ทำงาน หน่วยตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จังหวัดกรุงเทพมหานคร

วันเดือนปีเกิด วันที่ 31 เดือนธันวาคม ปี พ.ศ.2532

อายุ 28 ปี

การศึกษา

พ.ศ.2546-พ.ศ.2548 โรงเรียนโยธินบูรณะ (ภาคภาษาอังกฤษ)

พ.ศ.2549-พ.ศ.2551 โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา

การศึกษาทางการแพทย์

พ.ศ.2552 - พ.ศ.2557 แพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2559 - ปัจจุบัน ปริญญาโท สาขาจิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การทำงาน CHULALONGKORN UNIVERSITY

พ.ศ.2557 - พ.ศ.2558 แพทย์ใช้ทุนปีที่ 1 โรงพยาบาลปทุมธานี จังหวัดปทุมธานี

พ.ศ.2558 - พ.ศ.2559 แพทย์ใช้ทุนปีที่ 2 โรงพยาบาลจุฬาภรณ์ จังหวัดกรุงเทพมหานคร