

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อปากโพรพิโดนไฮโอดีนกับน้ำยาฆ่าเชื้อปากเบนโซ
ตามีนไฮโดรคลอไรด์ในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการ
รักษาด้วยการฉายรังสีรักษาร่วมกับเคมีบำบัด



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Comparative efficacy of Povidone-iodine Gargline to Benzydamine hydrochloride
(Difflam®) to prevent oral mucositis from chemoradiotherapy in localized stage head
and neck cancer



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
FACULTY OF MEDICINE
Chulalongkorn University
Academic Year 2020
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

โดย

นายอรรถพล โชติรัตน์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ แพทย์หญิงชนิดา วินะยานุวัติคุณ

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงชนิดา กานต์นฤนิมิต

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยดำเนินการศึกษาตาม
หลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์กมล แก้วกิตตินรงค์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ แพทย์หญิงชนิดา วินะยานุวัติคุณ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงชนิดา กานต์นฤนิมิต)

..... กรรมการ
(ดร. นายแพทย์วรพจน์ นิลรัตน์กุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐพงษ์ งามไพบูลย์)

อรรถพล โชติรัตน์ : การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้น้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีนกับน้ำยากลั้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีรักษา ร่วมกับเคมีบำบัด. (Comparative efficacy of Povidone-iodine Gargline to Benzzydamine hydrochloride (Difflam®) to prevent oral mucositis from chemoradiotherapy in localized stage head and neck cancer) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ.ดร. พญ.ชนิดา วินะยานุวัติคุณ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. พญ.ดนิตา กานต์นฤนิมิต

ที่มา: มะเร็งศีรษะและคอมีอุบัติการณ์ อยู่ใน 10 อันดับแรกของประเทศไทย การรักษาเพื่อมุ่งหวังให้หายขาด ประกอบไปด้วยการผ่าตัด การฉายรังสี ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งมีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ซึ่งพบได้มากถึง 40-80 % ของคนไข้ที่ได้รับเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา MASCC/ISOO ได้แนะนำการใช้น้ำยากลั้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์เพื่อป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ขณะที่น้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีนเอง มีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ลดการอักเสบ ได้ดีกว่าน้ำเกลือ หรือ คลอเฮกซีดีนในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของน้ำยากลั้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ กับน้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีนในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยการให้รังสีรักษา ร่วมกับยาเคมีบำบัด

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีเป็นการรักษาเสริมหลังทำการผ่าตัด หรือ เป็นการรักษาหลัก โดยมีปัจจัยก่อนหน้าที่คำนึงถึง ได้แก่ ตำแหน่งของมะเร็งศีรษะและคอ, รูปแบบการรักษาเป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัดหรือการรักษาหลัก, สูตรยาเคมีบำบัดซิสพลาติน หรือ คาร์โบพลาติน และ ความถี่สูตรยาเคมีบำบัดซิสพลาตินรายสัปดาห์หรือราย 3 สัปดาห์ โดยมีวัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ การประเมินคะแนนเยื่อช่องปากอักเสบ โดย Oral Mucositis Assessment Scale(OMAS) และมีวัตถุประสงค์การศึกษารอง คือ คะแนนเยื่อช่องปากอักเสบโดย CTCAE V 5.0, อัตราการใช้ยาแก้ปวด, อัตราการใช้ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย และเชื้อรา, อัตราการใส่สายจุก และ อัตราการนอนโรงพยาบาล

ผลการศึกษา: รายงานนี้เป็นรายงานเบื้องต้นของผู้ป่วยทั้งหมด 44 รายจากทั้งหมด 70 ราย โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่ กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 ถึง เมษายน พ.ศ. 2564 พบว่าลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยไม่มีความแตกต่างกันของผู้เข้าร่วมทั้ง 2 กลุ่ม คำมัธยฐานรายสัปดาห์ของคะแนน OMAS จากการประเมินทั้ง 8 ครั้งของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ การประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วย CTCAE V5.0 พบว่า การอักเสบในระดับ 3-4 นั้นมีแนวโน้มน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับน้ำยาบ้วนปากโพวิโดนไอโอดีน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และผลการศึกษารองอื่นๆ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

สรุปผลการศึกษา: รายงานเบื้องต้นพบว่าน้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีนมีประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกับน้ำยากลั้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ในการลดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดพร้อมรังสีรักษา

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6270073030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Oral mucositis Concurrent chemoradiotherapy Locally advanced head and neck cancer
Povidone iodine Benzylamine hydrochloride

Attapol Chotirut : Comparative efficacy of Povidone-iodine Gargline to Benzylamine hydrochloride (Difflam®) to prevent oral mucositis from chemoradiotherapy in localized stage head and neck cancer. Advisor: Assoc. Prof. CHANIDA VINAYANUWATTIKUN, Ph.D. Co-advisor: Asst. Prof. DANITA KANNARUNIMIT, M.D.

Background: Head and neck cancer is one of the top ten cancer incidences in Thailand. Curative treatment approaches were including surgery, radiation, and systemic therapy. Mucositis is an important treatment limited toxicity which has been found in 40-80% of patient receiving concurrent chemoradiation. Benzylamine hydrochloride was recommended by MASCCI/ISOO to prevent oral mucositis. Povidone-iodine had also been adopted to use as oral rinse to prevent mucositis.

Objective: This study compared the efficacy between benzylamine hydrochloride and povidone-iodine to prevent mucositis in head and neck cancer who received concurrent chemoradiotherapy.

Methods: A prospective study was conducted to recruit participants who diagnosed head and neck cancer and received concurrent chemoradiotherapy for curative intention. The stratification factors were primary site of disease, adjuvant or definitive treatment, cisplatin or carboplatin and schedule of chemotherapy (weekly or 3-week). The primary outcome was Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS). Secondary outcomes were NCI-CTCAE v.5 mucositis grading, analgesic use, antibiotics use, anti-fungal use, NG tube insertion, and hospitalization rate.

Results: We report a preliminary study of 44 patients (plan enrolment = 70). Demographic characteristics were well-balanced between both arms. Median OMAS were significant between 4th-6th week of treatment indicated chemoradiation toxicity. There were no significant difference in median OMAS score during course of treatment. The worse CTCAE grade III/IV mucositis were more in benzylamine hydrochloride arm than povidone-iodine without significant difference. Other secondary outcomes were not different.

Conclusion: Preliminary study showed the similar efficacy of povidone-iodine gargle to benzylamine hydrochloride for head and neck cancer who received chemoradiotherapy

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2020

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี โดยเฉพาะคณาจารย์หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ คณาจารย์หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้มอบโอกาส และให้การสนับสนุนในการทำวิจัยนี้มาโดยตลอด รศ.ดร. พญ.ชนิดา วินะยานุวัตินุณ ผศ.พญ. ดนิตา กานต์ณนินิต ผศ.นพ.จักรพงษ์ จักกาบาตร์ ดร.พญ. อนุสราร่า ประยงค์รัตน์ พญ. สาริน กิจพาณิชย์ ที่ให้คำแนะนำ เป็นที่ปรึกษา รวมทั้งให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย ตั้งแต่เริ่มต้นแนวคิด วางโครงสร้างงานวิจัย การวิเคราะห์ และสรุปผลในครั้งนี้

ขอบพระคุณ คุณศุภสุดา เลี้ยงพานิช คุณสุธีรา อุทธา คุณสุภาพร ใจชุ่ม คุณจิรัชยา โสพลพันธ์ เจ้าหน้าที่ในหน่วยมะเร็งวิทยา และเจ้าหน้าที่หน่วยรังสีรักษาที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูล และช่วยทำให้งานวิจัยครั้งนี้ สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณบิดา มารดา ของข้าพเจ้า เพื่อนแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขา มะเร็งวิทยาที่ให้คำแนะนำ และช่วยสนับสนุนการเรียนมาโดยตลอด

อรรถพล โชติรัตน์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

| | หน้า |
|--|------|
| | ค |
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ค |
| | ง |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | ง |
| กิตติกรรมประกาศ..... | จ |
| สารบัญ..... | ฉ |
| สารบัญตาราง..... | ญ |
| สารบัญรูปภาพ..... | ฎ |
| 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางานวิจัย..... | 1 |
| 1.2 คำถามงานวิจัย..... | 4 |
| 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... | 5 |
| 1.4 สมมติฐาน..... | 5 |
| 1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น..... | 5 |
| 1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย..... | 6 |
| 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย..... | 6 |
| 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย..... | 9 |
| 1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการการแก้ไข..... | 9 |
| บทที่ 2 บริทัศน์วรรณกรรม..... | 10 |
| 1. แนวทางการรักษามะเร็งศีรษะและคอในระยะจำกัดและลุกลามจำกัด (Treatment of localized and locally advanced head and neck cancer)..... | 10 |
| 1.1 การเลือกการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกในผู้ป่วยระยะลุกลามจำกัด (Treatment option for locally advanced nasopharyngeal cancer)..... | 14 |

| | |
|---|----|
| 1.1.1 การรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับฉายรังสี (Concurrent chemoradiation) เพียงอย่างเดียว หรือตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัดเสริม (Concurrent chemoradiation then adjuvant chemotherapy)..... | 14 |
| 1.1.2 การรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดก่อนตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัดพร้อมฉายรังสี (Induction chemotherapy then concurrent chemoradiation)..... | 18 |
| 1.2 การเลือกการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ไม่ใช่มะเร็งหลังโพรงจมูกในผู้ป่วยระยะจำกัดและลุกลามจำกัด (Treatment option for localized and locally advanced non-nasopharyngeal cancer)..... | 19 |
| 1.2.1 การให้เคมีบำบัดพร้อมฉายรังสีเสริมหลังผ่าตัด (Adjuvant or postoperative concurrent chemoradiation)..... | 22 |
| 1.2.2 การให้เคมีบำบัดพร้อมฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก (Definite concurrent chemoradiation)..... | 23 |
| 1.2.3 การให้เคมีบำบัดก่อนตามด้วยการรักษาอื่นๆ (Induction chemotherapy then concurrent chemoradiation, radiation or surgery)..... | 25 |
| 2. ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี (Oral mucositis from radiation)..... | 30 |
| 2.1 พยาธิกำเนิดของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ..... | 30 |
| 2.2 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ..... | 32 |
| 2.3 แนวทางการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ..... | 34 |
| 3. แนวทางการรักษาและการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Treatment and prevention of oral mucositis)..... | 36 |
| 3.1 แนวทางการดูแลภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ..... | 36 |
| 3.2 การศึกษาการใช้ยาแก้ปวดเบนโซทาไมนไฮโดรคลอไรด์ในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ..... | 38 |
| 3.3 การศึกษาการใช้ยาแก้ปวดพริวิตอนไอโอดีนในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ..... | 40 |
| บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย..... | 42 |

| | |
|---|----|
| 3.1 รูปแบบการวิจัย | 42 |
| 3.2 ระเบียบวิธีวิจัย..... | 42 |
| 3.3 ขนาดตัวอย่างและการคำนวณ | 44 |
| 3.4 ขั้นตอนในการดำเนินวิจัย..... | 45 |
| 3.5 การรวบรวมข้อมูล..... | 49 |
| 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์..... | 49 |
| 3.7 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule) | 50 |
| 3.8 งบประมาณ (Budget)..... | 51 |
| 3.9 ข้อจำกัดในงานวิจัย..... | 51 |
| 3.10 การเปิดเผยแสดงตัวตนของผู้ป่วย..... | 52 |
| บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล..... | 53 |
| 4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา | 53 |
| 4.2 ข้อมูลพื้นฐานของประชากร (Baseline characteristics)..... | 54 |
| 4.3 ผลการศึกษา | 55 |
| บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ | 61 |
| 5.1 อภิปรายผล..... | 61 |
| 5.2 สรุปผลการวิจัย..... | 63 |
| 5.3 ข้อดีของการศึกษานี้..... | 63 |
| 5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้..... | 64 |
| 5.5 ข้อเสนอแนะ | 64 |
| บรรณานุกรม..... | 66 |
| ภาคผนวก (Appendix)..... | 77 |
| แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Case record form) | 78 |
| แบบประเมินความพึงพอใจ (Patient's satisfaction form) | 81 |

| | |
|--|----|
| เอกสารชี้แจงข้อมูลและคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (Information sheet)..... | 83 |
| หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย (Inform consent)..... | 90 |
| ประวัติผู้เขียน..... | 92 |



สารบัญตาราง

หน้า

| | |
|--|----|
| Table 1 แสดงการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่ใช้ในการศึกษานี้..... | 7 |
| Table 2 แสดงความแตกต่างระหว่างมะเร็งหลังโพรงจมูกและมะเร็งศีรษะและคอชนิดอื่นๆ..... | 13 |
| Table 3 แสดงการศึกษาการรักษา มะเร็งโพรงจมูกระยะลุกลามจำกัด..... | 15 |
| Table 4 แสดง Hazard ratio ของแต่ละวิธีการรักษาเปรียบเทียบกับฉายรังสี(39)..... | 17 |
| Table 5 แสดงการศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีพร้อมกับการให้ยาเคมีบำบัด (Induction chemotherapy then concurrent chemoradiation) | 18 |
| Table 6 แสดงแนวทางการรักษา มะเร็งศีรษะและคอชนิด Non nasopharynx ตาม NCCN(6) | 19 |
| Table 7 แสดงการศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดพร้อมฉายรังสีเสริมหลังผ่าตัด (Adjuvant CRT)..... | 22 |
| Table 8 แสดงการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) ของการศึกษาการรักษา มะเร็งศีรษะและคอ ด้วยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก (Definite chemoradiation)..... | 23 |
| Table 9 แสดงการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกับฉายรังสีด้วยสูตรยาอื่นที่ไม่ใช่ซิสพลาติน (Non cisplatin definite chemoradiation trials)..... | 24 |
| Table 10 แสดงการศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดก่อน (Induction chemotherapy)..... | 25 |
| Table 11 แสดงการศึกษาเปรียบเทียบวิธีการให้ยาสูตรซิสพลาตินในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ | 28 |
| Table 12 ระยะของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ..... | 30 |
| Table 13 แสดงผลจากภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการรักษาด้วยรังสี หรือรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด | 31 |
| Table 14 ปัจจัยของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด(71, 72) | 32 |
| Table 15 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการศึกษา..... | 33 |
| Table 16 เกณฑ์การให้คะแนนของ OMAS scale | 36 |
| Table 17 แสดงวิธีการปฏิบัติตนของผู้ป่วยขณะให้ยาเคมีบำบัดและฉายแสงเพื่อป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบตามคำแนะนำของ NCCN(77), ESMO(78) และ MASCC/ISOO(26) | 36 |

Table 18 การศึกษาน้ำยากลิ้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปาก
อักเสบจากการฉายรังสี หรือการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ 38

Table 19 แสดงการศึกษาของน้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ..... 41

Table 20 แสดงแผนการดำเนินงาน 50

Table 21 แสดงงบประมาณที่ใช้ในการทำวิจัย..... 51

Table 22 แสดงคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่อยู่ในการศึกษา 54

Table 23 แสดงค่ามัธยฐาน OMAS และ median difference 56

Table 24 แสดง CTCAE V5.0 mucositis grade ในอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม 57

Table 25 แสดงผลการศึกษาทุติยภูมิอื่นๆ ของน้ำยากลิ้วปากทั้ง 2 กลุ่ม 58

Table 26 แสดงผลความปลอดภัยจากการใช้น้ำยากลิ้วปาก..... 58

Table 27 แสดงการวิเคราะห์เชิงถดถอยของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ 59

Table 28 แสดงการวิเคราะห์สหสัมพันธ์ของปัจจัยการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วยการ
ประเมินด้วย OMAS score 60

สารบัญรูปภาพ

หน้า

| | |
|--|----|
| Figure 1 แสดงคาดการณ์อุบัติการณ์มะเร็ง 10 อันดับแรกในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2564(5) | 1 |
| Figure 2 แสดงอุบัติการณ์ของมะเร็งศีรษะและคอในประเทศไทย(1)..... | 2 |
| Figure 3 แสดงภาพกรอบแนวความคิดวิจัย (Conceptual framework) | 6 |
| Figure 4 แสดงปัจจัยการเลือกการวางแผนการรักษาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ | 12 |
| Figure 5 แสดงการบอกระยะโรค (Staging) ในมะเร็งหลังโพรงจมูกตามระบบ AJCC(35) | 14 |
| Figure 6 แสดงอัตราการรอดชีวิตเปรียบเทียบกับฉายรังสีเพียงอย่างเดียว(38)..... | 16 |
| Figure 7 ระบบการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (24)..... | 34 |
| Figure 8แสดง Scheme of study protocol..... | 48 |
| Figure 9แสดง Consort diagram ของอาสาสมัครที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูล | 53 |
| Figure 10 แสดงค่ามัธยฐานของ OMAS scale ของอาสาสมัครที่ได้น้ำยากลิ้วปากแต่ละชนิด..... | 56 |
| Figure 11 แสดงการทดสอบทาง superiority ของ median OMAS score..... | 57 |

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย

มะเร็งศีรษะและคอ มีอุบัติการณ์ในประเทศไทยอยู่ในลำดับที่ 6 ในเพศชาย และลำดับที่ 10 ในเพศหญิง อ้างอิงข้อมูลจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติในช่วงปี พ.ศ. 2556-2559 (1, 2) ซึ่งสอดคล้องไปกับอุบัติการณ์การพบมะเร็งชนิดนี้ในประเทศสหรัฐอเมริกาที่ยังคงอยู่ใน 10 อันดับแรกของมะเร็งที่พบได้บ่อยเช่นกัน ในช่วงปี พ.ศ. 2562-2564 (3-5)



Estimated New Cancer Cases in the US in 2021

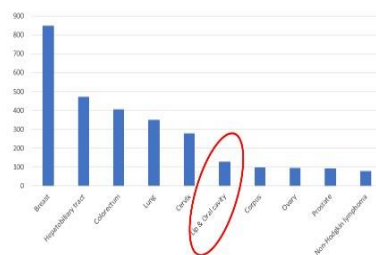
| Rank | Male | Female |
|------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 st | Prostate | Breast |
| 2 nd | Lung | Lung |
| 3 rd | Colorectum | Colorectum |
| 4 th | Urinary bladder | Uterine corpus |
| 5 th | Melanoma | Melanoma |
| 6 th | Kidney and renal pelvis | Non-Hodgkin lymphoma |
| 7 th | Non-Hodgkin lymphoma | Thyroid |
| 8 th | Oral cavity and pharynx | Pancreas |
| 9 th | Leukemia | Kidney and renal pelvis |
| 10 th | Pancreas | Leukemia |

Adapted from 2021. ACSCHF, 2021. AACR. Cancer statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021:30-70.

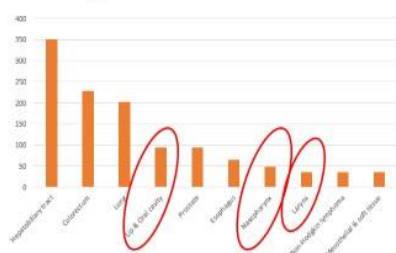
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Figure 1 แสดงคาดการณ์อุบัติการณ์มะเร็ง 10 อันดับแรกในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2564(5)

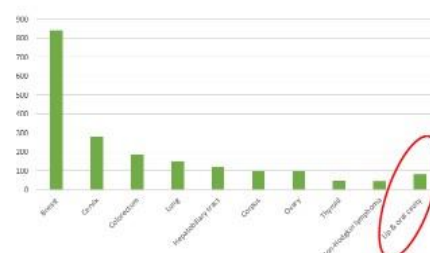
The leading site of new cancer patients in Thailand 2016



The leading site of new cancer in male 2016



The leading site of new cancer in female 2016



Adapted from W. Imsamran AP, P. Supaatagorn, I. Chiawiriyabunya, K. Namthaisong, M. Wongsena. *Cancer in Thailand 2018*. Bangkok: Cancer Registry Unit, National Cancer Institute Thailand; 18.

Figure 2 แสดงอุบัติการณ์ของมะเร็งศีรษะและคอในประเทศไทย(1)

มะเร็งศีรษะและคอเป็นมะเร็งที่อยู่ในบริเวณตั้งแต่ริมฝีปาก(Lip), ช่องปาก(Oral cavity), คอหอยส่วนปาก(Oropharynx), คอหอยหลังโพรงจมูก(Nasopharynx), คอหอยส่วนกล่องเสียง(Hypopharynx), เนื้อเยื่อกล่องเสียง(Supraglottic larynx), กล่องเสียง(Larynx), โพรงไซนัส(Paranasal sinuses), ต่อมน้ำลาย(Salivary glands), ช่องจมูก(Nasal cavity), และช่องหู(Ear canal)

มะเร็งศีรษะและคอ เป็นมะเร็งที่มีมิตหลากหลายตั้งแต่จุดกำเนิดของมะเร็ง(Primary site of disease), ชนิดของเนื้อมะเร็ง(Pathology), ระยะของโรค(Disease stage) รวมไปถึงวิธีการรักษาที่ต้องอาศัยทีมสหสาขาวิชาชีพ(Multidisciplinary team approach) อันประกอบไปด้วยศัลยแพทย์ด้านโสต ศอ นาสิกและลาริงส์(Otorhinolaryngologist), แพทย์รังสีรักษา(Radiation oncologist), และอายุรแพทย์มะเร็งวิทยา(Medical oncologist) นอกจากนี้ยังมีบุคลากรผู้ชำนาญในด้านอื่นๆ ไม่ว่าจะเป็นศัลยแพทย์ตกแต่ง(Plastic surgeon), ทันตแพทย์และทันตแพทย์ผู้ชำนาญด้านทันตกรรมประดิษฐ์(Dentistry and Prosthodontics), พยาบาลผู้ชำนาญการดูแล(Specialized nursing care), นักกายภาพบำบัด และนักอรรถบำบัด(Swallowing and speech therapist), โภชนากร(Nutritionist), พยาธิแพทย์(Pathologist), รังสีวินิจฉัย(Diagnostic radiologist) และอาจยังต้องมีบุคลากรสนับสนุนในด้านอื่นๆ ไม่ว่าจะเป็นประสาทศัลยแพทย์(Neurosurgon), จักษุแพทย์

(Ophthalmologist), จิตแพทย์(Psychiatrist), และนักสังคมสงเคราะห์(Clinical social work) (6, 7) เนื่องจากความเจ็บป่วยและผลจากการรักษามีผลกระทบต่อผู้ป่วยและครอบครัวโดยตรงทั้งในด้านสุขภาพทางกายจากการเป็นโรค คุณภาพด้านการใช้ชีวิตประจำวันที่เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งก่อนและหลังการรักษา เช่น การรับประทานอาหาร การพูด การกลืน การรับรส กายวิภาคที่เปลี่ยนแปลง ความปวดที่เกิดขึ้น การฟัง ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อสุขภาพด้านจิตใจ การทำงาน และครอบครัวของผู้ป่วยอีกด้วย (8, 9)

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอซึ่งมีข้อบ่งชี้ที่จะได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี หรือการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (10-23) พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในช่องปาก ซึ่งแบ่งออกได้เป็นภาวะแทรกซ้อนแบบฉับพลัน(Acute toxicity) และภาวะแทรกซ้อนแบบเกิดขึ้นในภายหลัง(Delayed toxicity) ซึ่งภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Oral mucositis) เป็นภาวะแทรกซ้อนแบบฉับพลันที่ผู้วิจัยสนใจในการประเมินในการศึกษานี้ โดยพบว่าเกิดได้ถึง 40-100%ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว หรือการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (24, 25) ซึ่งในปัจจุบัน Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) Mucositis Study Group ได้แนะนำการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี ไม่ว่าจะเป็น Basic Oral Care ที่ประกอบไปด้วย tooth brushing and flossing, mouthwash for rinsing, lubrication and hydration, photobiomodulation, topical anesthetics and analgesics, oral glutamine และกลุ่ม anti-inflammatory agents ซึ่งทาง MASCC/ISOO นั้นได้แนะนำการใช้เบนไซตามีนไฮโดรคลอไรด์(Benzylamine hydrochloride) หรือ Difflam® เป็น level or recommendation grade I สำหรับผู้ป่วย head and neck cancer ที่ได้รับการฉายรังสีในระดับ moderate dose (<50Gy) และเป็น level of recommendation grade II สำหรับผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการให้เคมีบำบัดและฉายแสง(Concurrent chemoradiation) (26) ซึ่งสนับสนุนจากการศึกษาว่าน้ำยาคล้ำปากเบนไซตามีนไฮโดรคลอไรด์นั้นมีประสิทธิภาพในการลดการอักเสบของเยื่อช่องปากได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ ยาหลอก, คลอเฮกซีดีน(Chlorhexidine), น้ำเกลือ(Normal saline) และโซเดียมไบคาร์บอเนต(Sodium bicarbonate) (27-32) ในขณะที่น้ำยาคล้ำปากโพวิโดนไอโอดีน(Povidone-iodine) เองมีข้อมูลจากบางการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่าคลอเฮกซีดีน และโซเดียมไบคาร์บอเนต (33) เช่นกัน ถึงแม้จะเคยมีการศึกษาที่นำน้ำยาคล้ำปากเบนไซตามีนไฮโดรคลอไรด์มาเทียบกับน้ำยาคล้ำปากโพวิโดนไอโอดีนแล้ว แต่

จุดมุ่งหมายของการศึกษานี้ต้องการเปรียบเทียบกับยาหลอก (34) รวมไปถึงข้อมูลบัญญัติยาหลัก
แห่งชาติในประเทศไทยพบว่าน้ำยากลิ้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์จัดเป็นยานอกบัญญัติยาหลัก
แห่งชาติ และมีราคาที่สูงกว่าน้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนถึง 10 เท่า

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของน้ำยากลิ้วปาก
โพวิโดนไอโอดีนกับน้ำยากลิ้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ ในการลดหรือป้องกันภาวะเยื่อช่อง
ปากอักเสบจากการฉายรังสีร่วมกับการให้เคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ

1.2 คำถามงานวิจัย

คำถาม(หลัก)

- การใช้น้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยการฉาย
รังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดจะสามารถลดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้เหนือกว่าน้ำยากลิ้ว
ปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์หรือไม่ โดยการประเมินเยื่อช่องปากอักเสบแบบ The Oral
Mucositis Assessment Scale (OMAS)

คำถาม(รอง)

- การใช้น้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสี
ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดจะสามารถลดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้เหนือกว่าเบนโซตามีน
ไฮโดรคลอไรด์หรือไม่ โดยการประเมินเยื่อช่องปากอักเสบแบบ The National Cancer
Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (NCI-CTCAE
v5.0)
- ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับ
การให้ยาเคมีบำบัดนั้น จะมีความแตกต่างกันหรือไม่ เมื่อมีการใช้น้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีน
เทียบกับน้ำยากลิ้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์
- ความพึงพอใจของการใช้น้ำยากลิ้วปากไอโอดีนเทียบกับน้ำยากลิ้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอ
ไรด์แตกต่างกันหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการลดหรือป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี ร่วมกับการให้เคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอของน้ำยากลิ้วปากทั้ง 2 ชนิด
2. เพื่อศึกษาผลกระทบที่เกิดขึ้นจากการฉายรังสีร่วมกับการให้เคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอระยะว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่จากการใช้น้ำยากลิ้วปากทั้ง 2 ชนิด
3. เพื่อศึกษาถึงผลของความพึงพอใจของการใช้น้ำยากลิ้วปากทั้ง 2 ชนิด

1.4 สมมติฐาน

ประสิทธิภาพของการใช้น้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนในการลดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ เหนือกว่าน้ำยากลิ้วปากเบนไซตามีนไฮโดรคลอไรด์

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งศีรษะและคอที่ตำแหน่งช่องปาก(Oral cavity), คอหอยส่วนปาก(Oropharynx), คอหอยหลังโพรงจมูก(Nasopharynx), คอหอยส่วนกล่องเสียง (Hypopharynx) และเหนือกล่องเสียง (Supraglottic) ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป และมีแผนการรักษาด้วยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

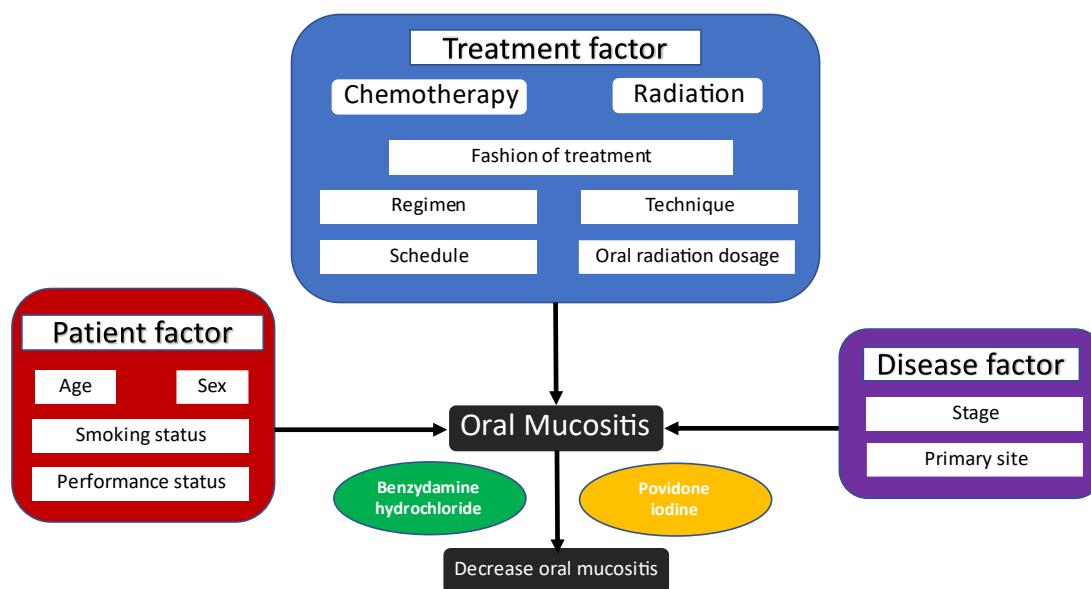


Figure 3 แสดงภาพกรอบแนวความคิดวิจัย (Conceptual framework)

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

- **ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ** หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งที่ตำแหน่งช่องปาก (Oral cavity), คอหอยส่วนปาก(Oropharynx), คอหอยหลังโพรงจมูก(Nasopharynx), คอหอยส่วนกล่องเสียง(Hypopharynx), และ เหนือกล่องเสียง (Supraglottic) โดยมีผลขึ้นเนื้อเยื่อเนื้องอกเป็นมะเร็ง, มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป และมีแผนการรักษาด้วยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
- **การดูแลช่องปากพื้นฐาน** หมายถึง Basic oral care ซึ่งจะประกอบไปด้วยการแปรงฟันหรือการใช้ไหมขัดฟัน (Toothbrushing and flossing), การใช้น้ำเกลือบ้วนปาก(Normal saline rinse or sodium bicarbonate rinse), และการรับประทานน้ำและใช้สารช่วยให้ความชุ่มชื้น(Hydration and lubrication)
- **ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ** หมายถึง ภาวะที่เยื่อในช่องปากเกิดการอักเสบซึ่งเกิดจากการได้รับผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด
- **การประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ** หมายถึง การติดตามภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดซึ่งจะทำการ

ติดตามรายสัปดาห์ตลอดการรักษาและ 4 สัปดาห์หลังเสร็จกระบวนการรักษา ซึ่งในการศึกษานี้ ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอีกแบบ 2 ระบบ

Table 1 แสดงการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอีกแบบที่ใช้ในการศึกษานี้

| ระบบการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอีกแบบ | วิธีการประเมิน | เกณฑ์การประเมิน | ความหมายของเกณฑ์การประเมิน |
|--|---|-------------------------------|--|
| Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) | ประเมินรอยโรค 9 ตำแหน่ง 1. ริมฝีปากบน 2. ริมฝีปากล่าง 3. แก้มขวา 4. แก้มซ้าย 5. ข้างลิ้นด้านขวา 6. ข้างลิ้นด้านซ้าย 7. พื้นปาก 8. เพดานอ่อน 9. เพดานแข็ง | Ulcer or pseudomembrane | 0 = ไม่พบรอยโรค 1 = น้อยกว่า 1 ตารางเซนติเมตร 2 = 1-3 ตารางเซนติเมตร 3 = มากกว่า 3 ตารางเซนติเมตร |
| | | Erythema | 0 = ไม่พบรอยโรค 1 = ไม่รุนแรง 2 = รุนแรง |
| The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 | ประเมินรอยโรคร่วมกับอาการ | Grade 1 | Asymptomatic or mild symptoms: intervention not indicated |
| | | Grade 2 | Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake; modified diet indicated |
| | | Grade 3 | Severe pain; interfering with oral intake |
| | | Grade 4 | Life-threatening consequences: urgent intervention indicated |
| | | Grade 5 | Death |

- ความถี่การใช้ยาแก้ปวดชนิดยาชา หมายถึง จำนวนของอาสาสมัครที่ใช้ยาชาแก้ปวด (Xylocaine viscous) เพื่อบรรเทาอาการปวด โดยจะประเมินตลอดการรักษาและ

เปรียบเทียบระหว่างผู้เข้าร่วมที่ได้รับน้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนกับน้ำยากลิ้วปากเบนไฮตามีนไฮโดรคลอไรด์

- **ความถี่การใช้ยาแก้ปวดชนิดโอปิออยด์** หมายถึง จำนวนของอาสาสมัครที่ใช้ยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์ หรือ อนุพันธ์ของโอปิออยด์ (Opioid and derivatives) เพื่อบรรเทาอาการปวด โดยจะประเมินตลอดการรักษาและเปรียบเทียบระหว่างผู้เข้าร่วมที่ได้รับน้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนกับน้ำยากลิ้วปากเบนไฮตามีนไฮโดรคลอไรด์
- **ความถี่ของการใส่สายจุมุก** หมายถึง จำนวนของอาสาสมัครที่ได้รับการใส่สายจุมุก (Nasogastric tube insertion) อันเนื่องมาจากการรับประทานอาหารทางปากได้จำกัด โดยจะประเมินตลอดการรักษาและเปรียบเทียบระหว่างผู้เข้าร่วมที่ได้รับน้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนกับน้ำยากลิ้วปากเบนไฮตามีนไฮโดรคลอไรด์
- **ความถี่ของการนอนโรงพยาบาล** หมายถึง จำนวนของอาสาสมัครที่นอนโรงพยาบาลหลังจากได้รับการรักษา โดยจะประเมินตลอดการรักษาและเปรียบเทียบระหว่างผู้เข้าร่วมที่ได้รับน้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนกับน้ำยากลิ้วปากเบนไฮตามีนไฮโดรคลอไรด์
- **ความถี่ของการใช้ยาปฏิชีวนะ** หมายถึง จำนวนของอาสาสมัครที่ได้รับยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (Antibiotics) เพื่อรักษาการติดเชื้อที่เกิดขึ้น โดยจะประเมินตลอดการรักษาและเปรียบเทียบระหว่างผู้เข้าร่วมที่ได้รับน้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนกับน้ำยากลิ้วปากเบนไฮตามีนไฮโดรคลอไรด์
- **ความถี่ของการใช้ยาฆ่าเชื้อรา** หมายถึง จำนวนของอาสาสมัครที่ได้รับยาฆ่าเชื้อรา (Anti-fungal) เพื่อรักษาการติดเชื้อที่เกิดขึ้น โดยจะประเมินตลอดการรักษาและเปรียบเทียบระหว่างผู้เข้าร่วมที่ได้รับน้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนกับน้ำยากลิ้วปากเบนไฮตามีนไฮโดรคลอไรด์
- **ร้อยละความร่วมมือการใช้น้ำยากลิ้วปาก (Compliance)** หมายถึง อัตราส่วนการใช้น้ำยากลิ้วปากทั้ง 2 กลุ่มเปรียบเทียบกัน

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่พบว่าน้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีนเองมีประสิทธิภาพในการลดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ดีกว่าน้ำยากลั้วปากคลอเฮกซิดีนและน้ำเกลือโซเดียมไบคาร์บอเนต แต่ยังไม่มีการศึกษาใดทำการเปรียบเทียบระหว่างน้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีนกับน้ำยากลั้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ซึ่งได้รับการแนะนำจาก MASCC/ICOO ทำให้น้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีนอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ อีกทั้งน้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีนมีราคาถูกลงกว่าถึง 10 เท่า ซึ่งทำให้ประหยัดงบประมาณค่าใช้จ่ายได้

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการการแก้ไข

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สามารถเข้าถึงแพทย์ได้หลายแผนกไม่ว่าจะเป็น แพทย์ผ่าตัดทางโสต ศอ นาสิก ลาริงส์วิทยา, แพทย์รังสีรักษา และ อายุรแพทย์มะเร็งวิทยา ซึ่งอาจทำให้เกิดความซ้ำซ้อนของการดูแลรักษา และการเริ่มการรักษา โดยมีได้สื่อสารกันไว้ก่อนล่วงหน้า ผู้วิจัยและทีมจึงได้ทำการแก้ปัญหาโดยการแจ้งทีมแพทย์ผ่าตัด, แพทย์รังสีรักษา และอายุรแพทย์มะเร็งวิทยา เพื่อทำความเข้าใจเกี่ยวกับโครงการวิจัย การแจ้งข้อมูลสื่อสารให้กับทีมรักษาทางประจุมสหสาขาระหว่างทีม และมีการจัดตั้งกลุ่มของงานวิจัยเพื่อทำการสื่อสารระหว่างแพทย์และทีมวิจัย

บทที่ 2

ปริทัศน์วรรณกรรม

สำหรับการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อปากโพรโตโนโอโอดีนกับน้ำยาฆ่าเชื้อปากเบนโซดาไมนไฮโดรคลอไรด์หรือดีฟแฟลมในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดนั้นมีหัวข้อของการทบทวนวรรณกรรมอยู่ 3 ประเด็นที่สำคัญ

1. แนวทางการรักษามะเร็งศีรษะและคอในระยะจำกัดและลุกลามจำกัด (Treatment of localized and locally advanced head and neck cancer)
2. ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี (Oral mucositis from radiation)
3. แนวทางการรักษาและการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Treatment and prevention of oral mucositis)

1. แนวทางการรักษามะเร็งศีรษะและคอในระยะจำกัดและลุกลามจำกัด (Treatment of localized and locally advanced head and neck cancer)

การรักษามะเร็งศีรษะและคอมีลักษณะเป็นการดูแลแบบสหสาขาวิชาชีพ (Multidisciplinary team approach) ประกอบไปด้วย การผ่าตัด (Surgery), รังสีรักษา (Radiation) และการให้ยา (Systemic treatment) ซึ่งมีปัจจัยที่คำนึงถึงก่อนพิจารณาการรักษาด้วยปัจจัยหลัก 3 ปัจจัย คือ

1. ปัจจัยจากผู้ป่วย (Patient factors)

- เพศ (Sex)
- อายุ (Age)
- โรคประจำตัว (Comorbidity)
- สถานะของผู้ป่วย (Performance status)
- การพูดและการกลืน (Speech and swallowing)
- การเลือกวิธีการรักษาของผู้ป่วย (Patient preference)
- สถานะทางสังคมและจิตใจของผู้ป่วย (Psychosocial status)
- สถานะทางโภชนาการ (Nutritional status)

- การเข้าถึงการรักษา (Treatment accessibility)

2. ปัจจัยจากโรค (Disease factors)

- ระยะโรค (Disease stage)
- ตำแหน่งของมะเร็ง (Primary site of tumor)
- ผลทางพยาธิวิทยา (Histopathology)
- ความรุนแรงของโรค (Disease aggressiveness)
- ภาระของโรค (Disease burden)
- ปัจจัยทางชีวภาพที่เกี่ยวกับโรค (Predictive or prognostic biomarkers)
- กลไกทางพันธุกรรม (Molecular alterations)

3. ปัจจัยจากการรักษา (Treatment factors)

- การรักษาเดิมที่เคยได้รับ (Prior treatment)
- ผลการตอบสนองจากการรักษาเดิม (Prior treatment response)
- ผลข้างเคียงจากการรักษา (Toxicity)
- ระยะเวลาของการกลับเป็นซ้ำ (Disease free interval)

จากปัจจัยต่างๆ จึงนำไปสู่การสร้างเป้าหมายของการรักษาที่เหมาะสม (Treatment aim) โดยมีความสมดุลระหว่างผลการรักษาตัวโรค (Treatment outcome) และสภาวะทางร่างกายหลังการรักษา (Functional outcome) ดังภาพที่ 4

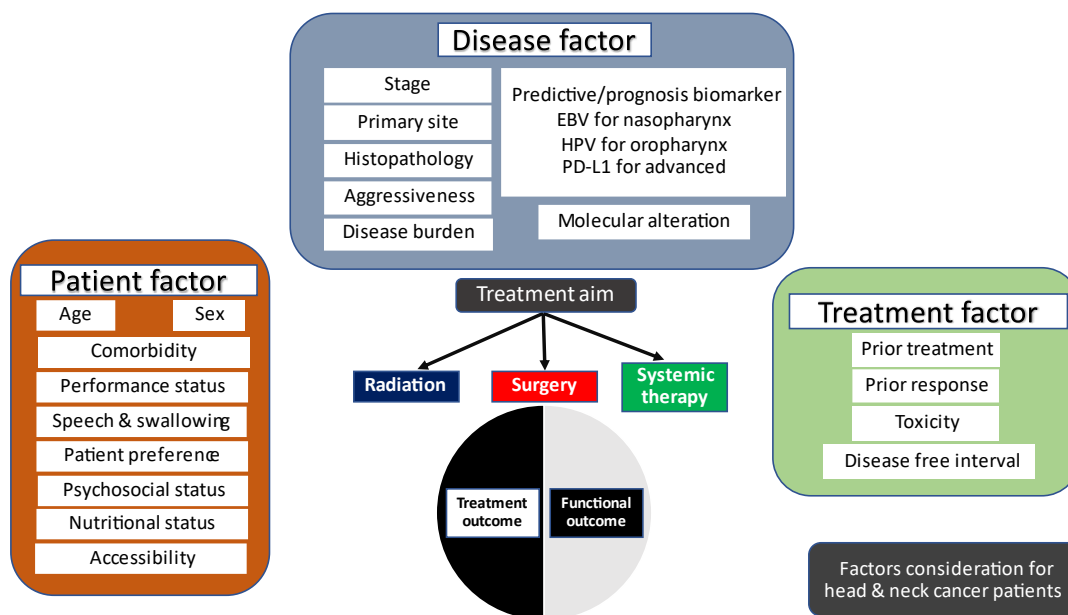


Figure 4 แสดงปัจจัยการเลือกการวางแผนการรักษาอย่างเหมาะสมให้กับผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ

หากพิจารณาตามปัจจัยต่างๆ ที่กล่าวไปแล้วจะสามารถแบ่งการรักษา มะเร็งศีรษะและคอ ตามเป้าหมายของการรักษาได้เป็น 3 ลักษณะ คือ

1. การรักษาเพื่อมุ่งหวังให้หายขาด (Curative treatment intention)
2. การรักษาเพื่อชะลอตัวโรค (Palliative treatment intention)
3. การรักษาเพื่อประคับประคองตามอาการ (Supportive and symptomatic treatment)

ซึ่งในการศึกษานี้ ผู้วิจัยได้คัดเลือกอาสาสมัครที่เข้ามาทำการศึกษาเป็นกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอชนิดช่องปาก (Oral cavity), คอหอยส่วนปาก (Oropharynx), หลังกโพรงจมูก (Nasopharynx), คอหอยส่วนลำคอ (Hypopharynx) และเหนือกล่องเสียง (Supraglottic) ซึ่งเกณฑ์ผู้ป่วยที่นำเข้ามาศึกษาเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะจำกัด (localized) หรือลุกลามจำกัด (Locally advanced) ที่มีข้อบ่งชี้ที่จะได้รับการรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดและฉายแสง โดยลักษณะการรักษายังต้องมีการแบ่งตามตำแหน่งของเนื้องอก (Primary site of disease) อันเนื่องมาจากธรรมชาติของโรคที่แตกต่างกัน โดยแบ่งออกได้เป็น มะเร็งหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal cancer) และกลุ่มไม่ใช่มะเร็งหลังโพรงจมูก (Non-nasopharyngeal cancer) ซึ่งมีความแตกต่างกันดังต่อไปนี้

Table 2 แสดงความแตกต่างระหว่างมะเร็งหลังโพรงจมูกและมะเร็งศีรษะและคอชนิดอื่นๆ

| ลักษณะเปรียบเทียบ (Categories) | มะเร็งหลังโพรงจมูก (Nasopharyngeal cancer) | มะเร็งศีรษะและคอส่วนอื่นๆ (Non-nasopharyngeal cancer) |
|---|---|--|
| Geography | East Asia, Southeast Asia, Northern Africa | Worldwide |
| Risk factors | EBV, genetic predisposition HLA A2, smoking, Nitrosamine, HPV | Smoking, HPV, Alcohol |
| Subtype | <ul style="list-style-type: none"> ● Keratinized SCCA ● Non-keratinized differentiated SCCA ● Non-keratinized undifferentiated SCCA ● Basaloid SCCA | <ul style="list-style-type: none"> ● SCCA (major) ● Adenocarcinoma ● Adenoid cystic carcinoma ● Mucoepidermoid carcinoma ● Salivary duct cell carcinoma |
| Natural history | Distant recurrence | Local recurrence than distant recurrence |
| Modality | Radiation, Chemotherapy | Surgery, Radiation, Chemotherapy |
| Fashion of treatment for locally advanced disease | <ul style="list-style-type: none"> ● Radiation ● CCRT ● CCRT then adjuvant CMT ● Induction CMT then CCRT | <ul style="list-style-type: none"> ● Oral cavity <ul style="list-style-type: none"> ○ Surgery alone ○ Surgery then PORT ○ Surgery then CCRT ● Oropharynx <ul style="list-style-type: none"> ○ RT ○ CCRT ○ Surgery then RT ○ Surgery then CCRT ● Hypopharynx <ul style="list-style-type: none"> ○ Laryngeal preservation <ul style="list-style-type: none"> ■ CCRT ■ Induction CMT then CCRT ○ Surgery then RT/CCRT |

EBV = Epstein Barr Virus, HPV = Human papilloma virus, SCCA = squamous cell carcinoma,

CCRT = concurrent chemoradiation, RT = radiation, CMT = chemotherapy

1.1 การเลือกการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกในผู้ป่วยระยะลุกลามจำกัด

(Treatment option for locally advanced nasopharyngeal cancer)

ผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะลุกลามจำกัด คือ ผู้ป่วยที่มีระยะของโรคตามการแบ่งด้วยระบบ American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition version 2017 ซึ่ง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี T0-T1, N1-3, หรือ T2-4, N0-3 โดยมีข้อมูลการรักษาในปัจจุบัน สามารถแบ่งได้เป็น 2 แบบ

The 7th & 8th UICC/AJCC Staging System

| Stage | 7 th edition | 8 th edition | |
|-------------|-------------------------|--|--|
| T category | T1 | Nasopharynx, oropharynx, or nasal cavity without parapharyngeal extension | Nasopharynx, oropharynx, or nasal cavity without parapharyngeal extension |
| | T2 | Parapharyngeal extension | Parapharyngeal extension, adjacent soft tissue involvement (medial pterygoid, lateral pterygoid, prevertebral muscle) |
| | T3 | Bony structures of skull base and/or paranasal sinuses | Bony structures (Skull base, cervical vertebrae) and/or paranasal sinuses |
| | T4 | Intracranial, cranial nerves, hypopharynx, orbit, infratemporal fossa/masticator space | Intracranial extension, cranial nerve, hypopharynx, orbit, extensive soft tissue involvement (beyond the lateral surface of the lateral pterygoid muscle, parotid gland) |
| N category | N0 | No regional lymph node metastasis | No regional lymph node metastasis |
| | N1 | Unilateral cervical, unilateral or bilateral retropharyngeal lymph nodes above the supraclavicular fossa \leq 6 cm | Retropharyngeal (Regardless of laterality) Cervical: unilateral \leq 6 cm and above caudal border of cricoid cartilage |
| | N2 | Bilateral metastasis in lymph nodes \leq 6 cm in greatest dimension above the supraclavicular fossa | Cervical: bilateral \leq 6 cm and above caudal border of cricoid cartilage |
| | N3a | $>$ 6 cm in dimension | N3: $>$ 6 cm and/or below caudal border of cricoid cartilage (Regardless of laterality) |
| | N3b | Supraclavicular fossa | |
| Stage/Group | I | T1N0M0 | T1N0M0 |
| | II | T2N0-1M0, T1N1M0 | T2N0-1M0, T1N1M0 |
| | III | T1-3N2M0, T3N0-1M0 | T3N0-2M0, T1-2N2M0 |
| | IV A | T4N0-2M0 | T4 or N3 M0 |
| | IV B | Any T N3M0 | Any T, any N M1 |
| | IV C | Any T, any N M1 | |

Adapted from Tang LL, Chen YP, Mao YP, Wang ZX, Guo R, Chen L, et al. Validation of the 8th Edition of the UICC/AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma From Endemic Areas in the Intensity-Modulated Radiotherapy Era. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(7):913-9

Figure 5 แสดงการบอกระยะโรค (Staging) ในมะเร็งหลังโพรงจมูกตามระบบ AJCC(35)

1.1.1 การรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับฉายรังสี (Concurrent chemoradiation) เพียงอย่างเดียว หรือตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัดเสริม (Concurrent chemoradiation then adjuvant chemotherapy)

Table 3 แสดงการศึกษาการรักษามะเร็งโพรงจมูกระยะลุกลามจำกัด

| Study | Population (Number) | Intervention | | OS | DFS |
|---|--|--|--|--------------------------------|-------------------|
| | | Control = Radiation alone | | | |
| J Natl Cancer Inst 2011 Phase 3(17) | T2N0 | CRT with weekly Cis 30 mg/m ² | | 5y 95% | 5y 88% |
| | T1-2N1 | | | 10y 84% | 10y 77% |
| | (230) | RT | | 5y 86% 10y 67% | 5y 78% 10y 64% |
| INT-0099 1998 Phase 3(15) | T1-4N0-3 (plan 193, interim 147) | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² x 3 | Cis 80mg/m ² 5FU 1g/m ² 4d x3 | 3y 78% 8y 57% | 3y 69% |
| | | RT | | 3y 47% 8y 28% | 3y 24% |
| J Natl Cancer Inst 2005 Phase 3(21) | Stage II-IVb (350) | CRT with weekly Cis 40mg/m ² | | 5y 70% | 5y 58% |
| | | RT | | 5y 60% | 5y 52% |
| JCO2003 Phase 3(16) | Stage III-IVb (284) | CRT with weekly Cis 20mg/m ² 4d FU 400mg/m ² 4d | | 5y 72% | 5y 72% |
| | | RT | | 5y 54% | 5y 53% |
| JCO2005 Phase 3(36) | Stage II-IVb (221) | CRT with triweekly Cis 25mg/m ² 4d x3 | Cis 20mg/m ² 5FU 1g/m ² 4d x3 | 3y 80% | 3y 72% |
| | | RT | | 3y 65% | 3y 53% |
| NPC-9901 Phase 3 (22) | T1-4N2-3 (348) | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² x3 | Cis 80mg/m ² 5FU 1g/m ² 4d x3 | 10y 62% | 10y 56% |
| | | RT | | 10y 49% | 10 y 42% |
| Lancet onco 2012 Phase 3 (18) | Stage III-IVb (508) | CRT with weekly Cis 40mg/m ² | Cis 80mg/m ² FU 800mg/m ² 4dx3 | 2y 94% 5y 83% | 2y 86% 5y 75% |
| | | CRT with weekly Cis 40mg/m ² | | 2y 92% 5y 80% | 2y 84% 5y 71% |
| | | | | | |
| Head & Neck Onco 2011 Phase 2 (23) | T3N1-2 (50) | CRT with triweekly Cb AUC6 x3 | Cb AUC 5 5FU 1g/m ² 4d x2 | 3y 90% | 3y 73% |

OS = overall survival, DFS = disease free survival, CRT = chemoradiation, Cis = cisplatin, 5FU = 5 fluorouracil, RT = radiation, d = day, Cb = carboplatin, AUC = area under the curve,

Red = statistically significant

จากการศึกษาจะเห็นได้ว่า การรักษาที่ได้ประโยชน์อย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับการฉายรังสี คือ การให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (Concurrent chemoradiation) และการให้เคมีบำบัดเสริมหลังการรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (Concurrent chemoradiation then adjuvant chemotherapy) แต่มีการศึกษาหนึ่งเปรียบเทียบการให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี เพียงอย่างเดียวกับการให้เคมีบำบัดเสริมหลังการให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีนั้น (18) พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอัตราการกลับเป็นซ้ำ อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี และ 5 ปี จึงมีการศึกษา Meta-analysis คือ MAC-NPC 2015(37) ซึ่งได้ข้อสรุปจาก 19 การศึกษา มีจำนวนประชากร 4,806 คน พบว่า การให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี โดยมีการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหรือไม่ ดีกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวโดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปีดีกว่า (Absolute benefit in overall survival) การฉายรังสีที่ 13.9% และ 8.2% ตามลำดับดังภาพที่ 6

Overall survival benefit compared to radiation alone

| Treatment type | 10y overall survival | Compared to control arm | 10y absolute benefit |
|--|----------------------|-------------------------|----------------------|
| Induction chemotherapy | 46.9% | 48.0% | -1.1% |
| Adjuvant chemotherapy | 64.9% | 57.2% | 7.7% |
| Concurrent chemoradiation | 58.7% | 50.5% | 8.2% |
| Concurrent chemoradiation then adjuvant chemotherapy | 57.0% | 43.1% | 13.9% |

Adapted from Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. Lancet Oncol. 2015;16(6):645-55.

Figure 6 แสดงอัตราการรอดชีวิตเปรียบเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว(38)

A การรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดก่อนฉายรังสี (Induction chemotherapy), B การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (Adjuvant chemotherapy), C การรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี (Concurrent chemoradiation), D การรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีตามด้วยการเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (Concurrent chemoradiation then adjuvant chemotherapy)(37)

Network-meta-analysis(39) จาก 20 การศึกษา มีจำนวนประชากร 5,144 คนพบว่า การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดนั้นพบว่ามีประโยชน์ในอัตราการรอดชีวิต, อัตราการกลับเป็นซ้ำ, อัตรา

การควบคุมโรคเฉพาะที่ (Local recurrence free survival) และอัตราการควบคุมโรคแบบกระจาย (Distant recurrence free survival) ดีกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว และมีอัตราการรอดชีวิตสูงที่สุด เมื่อเทียบกับการฉายรังสีและตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัด (Radiation then adjuvant chemotherapy), การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (Concurrent chemoradiation), การให้ยาเคมีบำบัดและตามด้วยการฉายรังสีเพียง (Induction chemotherapy then radiation), การให้ยาเคมีบำบัดตามด้วยการให้เคมีบำบัดพร้อมกับฉายรังสี (Induction chemotherapy then concurrent chemoradiation) และการให้ยาเคมีบำบัดตามด้วยการฉายรังสีและเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (Induction chemotherapy then radiation then adjuvant chemotherapy)

Table 4 แสดง Hazard ratio ของแต่ละวิธีการรักษาเปรียบเทียบกับการฉายรังสี(39)

| Treatment (compare RT) (Number) | OS | DFS | Local control | Distant control |
|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| ICT then RT (835) | 0.92 (0.75-1.12) | 0.78 (0.66-0.93) | 0.9 (0.7-1.15) | 0.54 (0.37-0.79) |
| ICT then CRT (566) | 0.81 (0.63-1.04) | 0.68 (0.54-0.85) | 0.8 (0.57-1.13) | 0.44 (0.27-0.71) |
| CRT (765) | 0.77 (0.64-0.92) | 0.77 (0.65-0.91) | 0.85 (0.62-1.16) | 0.68 (0.49-0.94) |
| CRT then CMT (1109) | 0.65 (0.56-0.75) | 0.62 (0.54-0.71) | 0.59 (0.46-0.76) | 0.59 (0.46-0.77) |
| RT then CMT (134) | 0.96 (0.71-1.29) | 0.84 (0.63-1.11) | 0.71 (0.44-1.17) | 0.91 (0.54-1.54) |
| ICT then RT then CMT (207) | 0.87 (0.58-1.30) | 0.83 (0.59-1.17) | 0.50 (0.29-0.88) | 1.13 (0.62-2.05) |

RT = radiation, OS = overall survival, DFS = disease free survival, ICT = induction chemotherapy, CRT = chemoradiation, CMT = chemotherapy

1.1.2 การรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดก่อนตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัดพร้อมฉาย

รังสี (Induction chemotherapy then concurrent chemoradiation)

จะเห็นได้ว่าข้อมูลการให้ยาเคมีบำบัดก่อนรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดพร้อมรังสีรักษา

(Induction chemotherapy then concurrent chemoradiation) ใน MAC-NPC 2015 และ

Network-meta-analysis มีประโยชน์ในอัตราการรอดชีวิตเช่นกัน โดยมีข้อมูล ดังต่อไปนี้

Table 5 แสดงการศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีพร้อมกับการให้ยาเคมีบำบัด (Induction chemotherapy then concurrent chemoradiation)

| Study | Population (Number) | Intervention | | OS | DFS |
|--|----------------------------------|---|--|--------|--------|
| | | Control = CRT | | | |
| JCO 2008 Phase 2(40) | Stage III-IVb (65) | Cis 75mg/m ² Doc 40mg/m ² x2 | CRT with weekly Cis 40mg/m ² | 3y 94% | 3y 88% |
| | | CRT with weekly Cis 40mg/m ² | | | |
| HeCOG 2012 Phase 2(41) | Stage IIb-IVb (141) | Cis, Epi 75mg/m ² Pac 175mg/m ² x3 | CRT with weekly Cis 40mg/m ² | 3y 67% | 3y 65% |
| | | CRT with weekly Cis 40mg/m ² | | | |
| Int J Rad Oncol 2015 Phase 3(42) | T3-4NxM0 or TxN2-3M0 (172) | Gem 1g/m ² Cb AUC 2.5 Pac 70mg/m ² D1,8 x 3 | CRT with weekly Cis 40mg/m ² | 3y 94% | 3y 75% |
| | | CRT with weekly Cis 40mg/m ² | | | |
| Lancet Oncol 2016 Phase 3(43) | Stage III-IVb (480) | Cis 100mg/m ² Doc 60 mg/m ² 5FU 600mg/m ² 5d x3 | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² | 3y 92% | 3y 80% |
| | | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² | | | |
| EJC 2017 Phase 3(44) | Stage III-IVb (476) | Cis 80mg/m ² 5FU 800mg/m ² 5d x2 | CRT with triweekly Cis 80mg/m ² | 3y 89% | 3y 81% |
| | | CRT with triweekly Cis 80mg/m ² | | 5y 81% | 5y 73% |
| | | | | 3y 88% | 3y 74% |
| | | | | 5y 77% | 5y 63% |
| NEJM 2019 Phase 3(45) | Stage III-IVb (480) | Cis 80mg/m ² Gem 1g/m ² d1,8 x2 | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² | 3y 95% | 3y 95% |
| | | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² | | | |
| | | | | | |

All staging as AJCC 5th-7th edition, OS = overall survival, DFS = disease free survival, CRT = chemoradiation, Cis = cisplatin, 5FU = 5 fluorouracil, Doc = Docetaxel, Gem = Gemcitabine, Pac = Paclitaxel, d = day, Cb = carboplatin, AUC = area under the curve,

Red = statistically significant

การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีรักษาพร้อมกับเคมีบำบัด (Induction chemotherapy then concurrent chemoradiation) มีข้อมูลสนับสนุนอัตราการรอดชีวิต และอัตราการกลับเป็นซ้ำดีกว่าการให้เคมีบำบัดพร้อมการฉายรังสีเพียง (Concurrent chemoradiation) ซึ่งผู้ป่วยที่เหมาะสมจะเป็นกลุ่มที่มี T3-4 หรือกลุ่ม N2-3 หรือ กลุ่มที่พิจารณาแล้วไม่สามารถให้รังสีรักษาได้เต็มที่เนื่องจากการลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียงที่สำคัญ

1.2 การเลือกการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ไม่ใช่มะเร็งหลังโพรงจมูกในผู้ป่วยระยะจำกัดและลุกลามจำกัด (Treatment option for localized and locally advanced non-nasopharyngeal cancer)

เนื่องจากการศึกษานี้เน้นผู้ป่วยที่มีตำแหน่งเนื้องอกอยู่ที่ช่องปาก (Oral cavity), คอหอยส่วนปาก (Oropharynx), และคอหอยส่วนลำคอ (Hypopharynx) การเลือกรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะคำนึงถึงตำแหน่งของเนื้องอกเป็นสำคัญ เนื่องจากมีหลักการรักษาที่แตกต่างกัน

Table 6 แสดงแนวทางการรักษามะเร็งศีรษะและคอชนิด Non nasopharynx ตาม NCCN(6)

| ตำแหน่งเนื้องอก | ระยะของโรค | แผนการรักษาเบื้องต้น | การรักษาเสริม |
|---|----------------------------|----------------------|--|
| ช่องปาก (Oral cavity) | T1-2N0 | Surgery (preferred) | <ul style="list-style-type: none"> ● Observe ● Re-resection ● RT ● CRT (high risk) |
| | | Definite RT | <ul style="list-style-type: none"> ● Observe |
| | T3N0, T1-3N1-3, T4aN0-3 | Surgery | <ul style="list-style-type: none"> ● RT ● CRT (high risk) |
| คอหอยส่วนลำคอ (Oropharynx) P16 negative | T1-2N0-1 | Definite RT | <ul style="list-style-type: none"> ● Observe |
| | | Surgery | <ul style="list-style-type: none"> ● Observe ● RT ● CRT (high risk) |
| | | Definite CRT (2B) | <ul style="list-style-type: none"> ● Observe |

| ตำแหน่งเนื้องอก | ระยะของโรค | แผนการรักษาเบื้องต้น | การรักษาเสริม |
|---|---|----------------------|---|
| คอหอยส่วนลำคอ (Oropharynx) P16 negative | T3-4aN0-1 | Definite CRT | ● Observe |
| | | Surgery | ● RT ● CRT (high risk) |
| | | Induction CMT (3) | ● RT ● CRT |
| | T1-4N2-3 | Definite CRT | ● Observe |
| | | Surgery | ● RT ● CRT |
| | | Induction CMT (3) | ● RT ● CRT |
| คอหอยส่วนลำคอ (Oropharynx) P16 positive | T1-2N0 | Surgery | ● Observe ● RT ● CRT (high risk) |
| | | Definite RT | ● Observe |
| | T0-2N1 single node \leq 3 cm | Surgery | ● Observe ● RT ● CRT (high risk) |
| | | Definite RT | ● Observe |
| | T1-2N1 single node > 3 cm or ipsilateral node \leq 6 cm T0-2N2 T3N0-2 | Definite CRT | ● Observe |
| | | Surgery | ● Re-resection ● RT ● CRT (high risk) |
| | | Induction CMT (3) | ● RT ● CRT |
| | T0-3N3 T4N0-3 | Definite CRT | ● Observe |
| | | Surgery | ● Re-resection ● RT/CRT (high risk) |

| ตำแหน่งเนื้องอก | ระยะของโรค | แผนการรักษาเบื้องต้น | การรักษาเสริม |
|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| คอหอยส่วนลำคอ (Hypopharynx) | T1N0 or Selected T2N0 Laryngeal preserve | Definite RT | ● Observe |
| | | Surgery (Partial laryngectomy) | ● Observe ● Re-resection ● RT ● CRT (high risk) |
| | T2-3N0-3 Laryngeal preserve | Induction CMT | ● CR: RT or CRT ● PR: CRT or Sx ● SD: Sx |
| | | Surgery (Partial laryngectomy) | ● RT ● CRT (high risk) |
| | | Definite CRT | ● Observe |
| | T4aN0-3 | Surgery | ● RT ● CRT (high risk) |
| | | Induction CMT (3) | ● CR: RT or CRT ● PR: CRT or Sx ● SD: Sx |
| | | Definite CRT | ● Observe |

RT = radiation, CRT = chemoradiation, CMT = chemotherapy, Sx = surgery,
High risk = postoperative feature as extranodal extension positive or positive margin,
CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease

จากแนวทางการรักษาที่กล่าวดังตารางที่ 6 จะเห็นได้ว่ามีแนวทางการรักษา 3 ลักษณะ คือ

1. Adjuvant or postoperative concurrent chemoradiation
2. Definite concurrent chemoradiation
3. Induction chemotherapy then concurrent chemoradiation, radiation, or surgery

ซึ่งแต่ละลักษณะมีข้อมูลสนับสนุนดังต่อไปนี้

1.2.1 การให้เคมีบำบัดพร้อมฉายรังสีเสริมหลังผ่าตัด (Adjuvant or postoperative concurrent chemoradiation)

Table 7 แสดงการศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดพร้อมฉายรังสีเสริมหลังผ่าตัด (Adjuvant CRT)

| Study | Population (Number) | Intervention | OS | DFS | LRFS | DMFS |
|------------------------------|---|--|--------------|--------------|--------------|-------|
| | | Control | | | | |
| RTOG 9501 Phase 3 (10) | Pathologically proven SCCA of head & neck with ≥ 2 LN, positive margin or ECE+ (459) | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² x3 | HR 0.84 | 4y70% | 4y81% | 4y80% |
| | | RT | | 4y60% | 4y70% | |
| EORTC 22931(13) | Pathologically proven SCCA from head & neck with pT3 pr pT4 anyN except pT3N0 from larynx, pT1-2 with extranodal spread, positive resection margin, PNI+ or vascular tumor emboli (354) | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² x3 | 5y53% | 5y47% | 5y82% | 5y79% |
| | | RT | 5y40% | 5y 36% | 5y69% | 5y75% |

OS = overall survival, DFS = disease free survival, LRFS = local relapse free survival, DMFS = distant metastatic free survival, SCCA = squamous cell carcinoma, LN = lymph node, ECE+ = positive extracapsular extension, CRT = chemoradiation, Cis = cisplatin, PNI = perineural invasion **red = statistically significant**

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ซึ่งจะเห็นได้ว่าการศึกษา RTOG มีประโยชน์ในการเพิ่มเฉพาะอัตราการกลับเป็นซ้ำและการคุมโรคเฉพาะที่ แต่ในขณะที่การศึกษา EORTC พบมีประโยชน์ด้านอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญด้วย จึงมีการนำ 2 การศึกษานี้มาทำการวิเคราะห์ร่วมกัน(14)แล้วพบว่า การให้เคมีบำบัดร่วมกับฉายแสงนั้น มีประโยชน์ที่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงหลังผ่าตัด (high risk feature)ซึ่งได้แก่

1. Positive resection margin
2. Extracapsular extension

1.2.2 การให้เคมีบำบัดพร้อมฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก (Definite concurrent chemoradiation)

Table 8 แสดงการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) ของการศึกษาการรักษามะเร็งศีรษะและคอด้วยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก (Definite chemoradiation)

| Study | Population (Trials = number of population) | Intervention | OS | Remark |
|--------------------------------|--|--|-------------------|---|
| | | Control | | |
| MACH-NC 2009(38) | SCCA of head & neck (87 trials = 16,485) | CMT with RT (CCRT, ICT, Adjuvant) | HR0.88 | <ul style="list-style-type: none"> • 5y OS of CMT 4.5% benefit • most benefit in CRT 5y OS 6.5% |
| | | RT | | |
| MACH-NC 2021 updated(46) | SCCA of head & neck (101 trials = 18,951) | CMT with RT (CCRT, ICT, Adjuvant) | HR0.83 | <ul style="list-style-type: none"> • updated 10y OS 3.6% |
| | | RT | | |
| Oncologist 2017(47) | SCCA of head & neck for postoperative and definite CRT (52 trials = 4,209) | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² | Not difference | <ul style="list-style-type: none"> • less dysphagia • less weight loss |
| | | CRT with weekly Cis ≤ 50mg/m ² x 6 | | |

SCCA = squamous cell carcinoma, OS = overall survival, CMT = chemotherapy, CCRT = concurrent chemoradiation, ICT = induction chemotherapy, RT = radiation, CRT = chemoradiation, Cis = cisplatin, red = statistically significant

จากการศึกษาเชิงวิเคราะห์ห่อภิมาณ (38, 46)ของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอระยะลุกลามจำกัดที่วางแผนการรักษาด้วยการให้รังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลัก (Definite chemoradiation) พบว่า การให้ยาเคมีบำบัดมีประโยชน์มากกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว

เดียว โดยมีประโยชน์ที่ 5 ปีที่ 4.5% และ 10 ปีที่ 3.6% โดยประโยชน์ชัดเจนที่สุดในกลุ่มที่ให้เคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสี ในส่วนของการให้เคมีบำบัดก่อนการฉายรังสี (Induction chemotherapy) หรือหลังการฉายรังสี (Adjuvant) นั้นมีประโยชน์ที่น้อยกว่าเพียง 1-2% เท่านั้น ส่วนความถี่ของการให้ยาจากการศึกษาวิเคราะห์เชิงอภิมาน (47) พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการรอดชีวิต ระหว่างซิสพลาตินแบบ 3 สัปดาห์กับแบบทุกสัปดาห์ แต่มีความแตกต่างในเรื่องอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการรักษาดังแสดงในตารางที่ 8

สำหรับการบริหารวิธีการรักษามะเร็งศีรษะและคอระยะลุกลามจำกัดด้วยการให้ยาสูตรอื่นที่ไม่ใช่ซิสพลาติน มีข้อมูลการศึกษาดังตารางที่ 9

Table 9 แสดงการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกับการฉายรังสีด้วยสูตรยาอื่นที่ไม่ใช่ซิสพลาติน (Non cisplatin definite chemoradiation trials)

| Study | Population (Number) | Intervention | OS | DFS | LRFS | DMFS |
|-----------------------------|--|--|-----------------------|---------------|-----------------------------|----------------|
| | | Control | | | | |
| GORTEC 94-01 Phase 3(48) | SCCA of oropharynx stage III-IV (226) | CRT with Cb 70mg/m ² 5FU 600mg/m ² 4d | 5y22% 20m | 5y27% | 5y59% | 5y82% |
| | | RT | 5y16% 13m | 5y15% | 5y42% | 5y83% |
| GORTEC2007-01 Phase3(49) | Unresectable SCCA head & neck stage III-IV (406) | CRT with Cetux weekly Cb 70mg/m ² 5FU 600mg/m ² 4d | 53m HR0.8 P0.11 | 38m HR0.73 | 3y 79% HR0.54 P<0.001 | HR1.19 P0.5 |
| | | CRT with Cetux weekly | 44m | 22m | 3y 62% | |
| NEJM 2006 Phase 3(50) | SCCA of head & neck (425) | CRT with Cetux weekly | 49m | 17m | 24m | 2y83% |
| | | RT | 23m | 12m | 15m | 2y84% |
| RTOG0522 Phase 3(51) | SCCA of head & neck (630) | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² Cetux weekly | 3y73% | 3y 61% | 3y80% | 3y87% |
| | | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² | 3y76% | 3y 59% | 3y74% | 3y90% |

| Study | Population (Number) | Intervention | OS | DFS | LRFS | DMFS |
|-------------------------------------|----------------------------------|--|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | | Control | | | | |
| De-ESCALaTE | T3-4N0, T1-4N1-3 | CRT with Cetux weekly | 2y89% | 2y 84% | 2y 82% | 2y88% |
| HPV Phase3(52) | P16 positive Oropharynx (334) | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² | 2y97% | 2y94% | 2y 94% | 2y97% |
| RTOG1016 | Locally advanced | CRT with Cetux weekly | 5y78% | 5y67% | 5y83% | 5y89% |
| Phase 3 non- inferiority (53) | oropharynx p16 positive (849) | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² | 5y85% | 5y78% | 5y90% | 5y92% |

OS = overall survival, DFS = disease free survival, LRFS = local relapse free survival, DMFS = distant metastatic free survival, SCCA = squamous cell carcinoma CRT = chemoradiation, RT = radiation, Cis = cisplatin, Cb = carboplatin, 5FU = 5 fluorouracil, d = day, HR = hazard ratio
Cetux = cetuximab 400mg/m² loading week 1 then 250mg/m² weekly,
red = statistically significant

สูตรคาร์โบพลาตินควบคู่ไปกับยาสูตรฟลูออโรยูราซิล และมีการให้ยามุ่งเป้า ชื่อ ซีทูซิแม็บ (Cetuximab) นั้นข้อมูลนำไปเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีเพียงอย่างเดียวที่ทำให้ผลการรักษาดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญในอัตราการรอดชีวิต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.2.3 การให้เคมีบำบัดก่อนตามด้วยการรักษาอื่นๆ (Induction chemotherapy then concurrent chemoradiation, radiation or surgery)

Table 10 แสดงการศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดก่อน (Induction chemotherapy)

| Study | Population (Number) | Intervention | | OS | DFS |
|------------------------|--|---|---------------|-------------|------------|
| | | Control | | | |
| TAX 323 Phase 3(54) | Unresectable SCCA of head & neck stage III-IV (358) | Doc 75mg/m ² Cis 75mg/m ² 5FU 750mg/m ² 5d x4 | Sx then RT | 19 m | 11m |
| | | Cis 100 mg/m ² 5FU 1g/m ² 5d x 4 | | 15 m | 8 m |

| Study | Population (Number) | Intervention | | OS | DFS |
|--|---|--|--|-----------------|-----------------|
| | | Control | | | |
| TAX 324 Phase 3(55) | Unresectable SCCA head & neck stage III-IV or candidate for laryngeal preservation (501) | Doc 75mg/m ² Cis 100mg/m ² 5FU 1000mg/m ² 5d x 3 | CRT weekly | 71m | 36m |
| | | Cis 100 mg/m ² 5FU 1000mg/m ² 5d x3 | Cb AUC 1.5 ± Sx if PR of LN | 30m | 13m |
| JCO 2004 Phase 3(56) | Resectable or unresectable stage III-IV head & neck cancer (382) | Pac 175mg/m ² Cis 100mg/m ² 5FU 500mg/m ² 5d x 3 | CRT with triweekly Cis | 43m | 20m |
| | | Cis 100 mg/m ² 5FU 1g/m ² 5d x 3 | 100mg/m ² or Sx | 37m | 12m |
| GORTEC 2000-01 Phase 3(57) | Operable stage III- IV head & neck cancer plan TLG (213) | Doc 75 mg/m ² Cis 75 mg/m ² 5FU 750 mg/m ² 5d x 3 | TLG | 5y51% 10y30% | 5y42% 10y25% |
| | | Cis 100 mg/m ² 5FU 1 g/m ² 5 d x3 | | 5y42% 10y23% | 5y31% 10y18% |
| J Natl Cancer Inst 2009 Phase 3(58) | SCCA of Larynx & hypopharynx (213) | Doc 75 mg/m ² Cis 75 mg/m ² 5FU 750 mg/m ² 5d x 3 | RT or CRT or TLG | 3y60% | 3y 58% |
| | | Cis 100 mg/m ² 5FU 1g/m ² 5 d x3 | | 3y60% | 3y 44% |
| TTCC study Phase 3(59) | Unresectable SCCA of head & neck (439) | Doc 75 mg/m ² Cis 75 mg/m ² 5FU 750 mg/m ² 5d x 3 cycles | CRT with triweekly | 27m | 14.6m |
| | | Cis 100 mg/m ² 5FU 1g/m ² 5 d | Cis 100mg/m ² | 27.2m | 14.3m |
| | | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² | | 27.6m | 13.8m |

| Study | Population (Number) | Intervention | | OS | DFS | | |
|--------------------------------------|---|--|---|---------------------------|------------------|--------|--------|
| | | Control | | | | | |
| GSTTC Phase 2/3(60) | SCCA of head & neck (414) | Doc 75 mg/m ² Cis 80 mg/m ² 5FU 800mg/m ² 4d x3 | CRT with Cis 20mg/m ² 4d 5FU 800mg/m ² 4d CRT with cetux weekly | 55m | 30m | | |
| | | CRT with Cis 20mg/m ² 4d 5FU 800mg/m ² 4d | | | | 32m | 18m |
| | | CRT with cetux weekly | | | | | |
| GORTEC 2007-02 Phase 3 (61) | SCCA of head & neck with N2b-N3 (370) | Doc 75 mg/m ² Cis 75 mg/m ² 5FU 750mg/m ² 4d x3 | CRT with cetux weekly | HR 1.12 P0.39 | HR 0.93 P0.58 | | |
| | | CRT with Cb 70mg/m ² 4d 5FU 600mg/m ² 4d | | | | | |
| PARADIGM Phase 3 (62) | Unresectable SCCA of head & neck (145) | Doc 75 mg/m ² Cis 100 mg/m ² 5FU 1000mg/m ² 4dx3 | CRT with Cb AUC 1.5 7w or Doc 20mg/m ² 4w | 3y 73% | 3y 67% | | |
| | | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² 2 cycles | | | | 3y 78% | 3y 69% |
| DECIDE Phase 3 (63) | Unresectable SCCA of head & neck with N2-3 (285) | Doc 75 mg/m ² Cis 75 mg/m ² 5FU 750mg/m ² 5d x2 | CRT with Doc 25mg/m ² 5FU 600mg/m ² 5d hydroxyurea 500 mg q 12 h 6d | HR0.91 (0.59- 1.41) | Not sig | | |
| | | CRT with Doc 25mg/m ² 5FU 600mg/m ² 5d hydroxyurea 500 mg q 12 h 6d | | | | | |

| Study | Population (Number) | Intervention | | OS | DFS |
|-------------------------|---|---|----------------|-------|--------|
| | | Control | | | |
| DELOS II Phase 3(64) | Stage III/IV SCCA head & neck plan TLG (173) | Doc 75 mg/m ² | CRT with Cetux | P0.78 | 2y 68% |
| | | Cis 75 mg/m ² 5FU 750mg/m ² 5dx3 Cetux weekly | | | |
| | | Doc 75 mg/m ² | RT | | 2y 69% |
| | | Cis 75 mg/m ² 5FU 750mg/m ² 5dx3 | | | |

OS = overall survival, DFS = disease free survival, CRT = chemoradiation, RT = radiation, SCCA = squamous cell carcinoma, Sx = surgery, TLG = total laryngectomy, Cis = cisplatin, Cb = carboplatin, 5FU = 5 fluorouracil, Doc = docetaxel, Cetux = cetuximab 400 mg/m² week 1 then 250mg/m² weekly, d = day, HR = hazard ratio, not sig= no statistically significance, **red = statistically significant**

ซึ่งจากข้อมูลที่น่าเสนอในตารางที่ 10 จะเห็นได้ว่า ข้อมูลของการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการรักษาจะได้ประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ที่เหมาะสม เช่น การวางแผนเพื่อที่จะเก็บหลอดลม (Laryngeal preservation) แต่จะเห็นว่าเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับการรักษาแบบให้เคมีบำบัดพร้อมฉายรังสีนั้นไม่พบว่ามี ความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิต หรืออัตราการกลับเป็นซ้ำ

สำหรับตารางการให้ยาในสูตร ซิสพลาติน ได้มีผู้ทำการศึกษาวิธีการให้ยาดังต่อไปนี้

Table 11 แสดงการศึกษาเปรียบเทียบวิธีการให้ยาสูตรซิสพลาตินในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ

| Study | Population (Number) | Intervention | | OS | DFS |
|------------------------|---|--|--|-------|-------|
| | | Control | | | |
| W3W Phase 3 (65) | SCCA head & neck Adjuvant 97% (300) | CRT with weekly Cis 30 mg/m ² | | 39.5m | 17.7m |
| | | CRT with triweekly Cis 100 mg/m ² | | NR | 28.6m |

| Study | Population (Number) | Intervention | OS | DFS |
|--|--|--|--|-------|
| | | Control | | |
| JCOG 1008 Phase 2/3 Non-inferiority $\leq 1.32(66)$ | Postoperative high risk SCCA of head & neck (261) | CRT with weekly Cis 40 mg/m ² | 3y72% | 3y65% |
| | | CRT with triweekly Cis 100 mg/m ² | 3y59% HR0.69 (0.37- 1.27) | 3y53% |
| GORTEC 2015-02 Phase 3 (67) | Stage III-IV SCCA of head & neck Definite CRT 57% (124) | CRT with triweekly Cis 25mg/m ² 4d | 2y69% | 2y54% |
| | | CRT with triweekly Cis 100mg/m ² | 2y68% | 2y54% |

SCCA = squamous cell carcinoma, OS = overall survival, DFS = disease free survival,
CRT = chemoradiation, Cis = cisplatin, d = day, HR = hazard ratio, **red = statistically significant**

จะเห็นได้ว่าวิธีการให้ยา ซิสพลาตินแบบสัปดาห์ละครั้ง 40 mg/m² หรือการให้แบบ split
dose วันละ 25 mg/m² 4 วัน ไม่ได้มีประสิทธิภาพแย่กว่าการให้แบบมาตรฐาน 100 mg/m² ทุก 3
สัปดาห์

2. ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี (Oral mucositis from radiation)

ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการรักษาด้วยการฉายรังสี หรือ การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดนั้น หมายถึง ภาวะที่มีการอักเสบหรือแผลเกิดขึ้นในช่องปากและคอ จัดเป็นภาวะแทรกซ้อนในระยะเบื้องต้น (Acute complication) ของการรักษา ส่งผลทำให้เกิดอาการเจ็บปวด และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ รวมไปถึงส่งผลต่อความต่อเนื่องของการรักษา โดยพบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดถึง 30-60% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว และมีโอกาสเกิดถึง 50-100% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด(24)

2.1 พยาธิกำเนิดของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

พยาธิกำเนิดของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบนั้นสามารถแบ่งได้เป็น 5 ระยะ ดังตารางที่ 12

Table 12 ระยะของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

| ระยะ | กลไกการเกิด | สารที่เกี่ยวข้อง |
|----------------------------|--|--|
| Initiation phase | รังสีหรือยาเคมีบำบัดเข้าไปทำลายเซลล์เยื่อช่องปาก การทำลายโครงสร้าง DNA ที่อยู่ใน cell ทำให้เกิดการสร้าง ROS | ROS |
| Signaling phase | ROS จะไปกระตุ้นให้เกิด signal transduction ส่งไปยัง transcription factors เพื่อกระตุ้นต่อไปยัง cytokines ต่างๆ | Transcription factors: NF- κ B, WnT, p53 Cytokines, stress responders: COX-2, NO-synthase, superoxide dismutase Cell adhesion molecules |
| Amplification phase | กระบวนการสื่อสารขยายสัญญาณที่เกิดขึ้นภายในวงจร และกระตุ้นไปยัง MAPK | NF- κ B, TNF, IL-1B, IL-6 |
| Ulceration phase | กระบวนการจาก 3 ขั้นต้น เกิดที่ซ้ำๆ และเกิดหลายๆแห่ง จนพัฒนากลายเป็นแผล แผลมีโอกาสเกิดการติดเชื้อ | Repeated proinflammatory cytokines Bacterial infection on top from lipopolysaccharides, lipoteichoic acid |
| Healing phase | กระบวนการหายเกิดขึ้นได้เองจากการที่ extracellular matrix มีการเติบโต และมาทดแทนบริเวณแผล | Extracellular matrix proliferation, migration, and differentiation |

ROS = reactive oxygen species, Nuclear factor kappaB, COX-2 = cyclooxygenase 2, NO-synthase = nitric oxide synthase, TNF = tumor necrosis factor, MAPK = mitogen activated protein kinase, IL-1B = interleukin-1beta, IL-6 = interleukin-6

จากกลไกการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ อาการแสดงมักเกิดขึ้นหลังฉายรังสี 2-3 สัปดาห์ โดยที่หากมีการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมด้วยจะทำให้ระยะเวลาในการเกิดแผลสั้นลงกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว ซึ่งรังสีและเคมีบำบัดจะทำให้เยื่อเกิดการสูญเสียความสามารถในการป้องกันตัวเองของเยื่อช่องปาก ซึ่งจะแสดงอาการโดยรู้สึกไม่สบาย (discomfort) แห้ง (dryness) จนเริ่มมีอาการแดง (erythema) จนสัปดาห์ที่ 5 อาจจะมีอาการแดงมาก เกิดเป็นแผล (ulcer) และมี pseudomembrane มาคลุมตัวแผลซึ่งประกอบไปด้วยเนื้อเยื่อ หรือเซลล์ที่ได้รับบาดเจ็บหรือตายไปแล้ว ซึ่งทำให้เกิดอาการปวด กลืนเจ็บ (odynophagia) มีการใช้ยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์ ทานอาหารทางปากได้ลำบาก ส่งผลให้ผู้ป่วยน้ำหนักลดลง เกิดภาวะทุพโภชนาการได้ ซึ่ง อาจจำเป็นต้องใช้การให้อาหารทางสายอาหาร รวมไปถึงมีความเสี่ยงจากการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบนั้น เกิดภาวะติดเชื้อได้มากขึ้น แต่ถ้าหากผ่านอาการต่างๆไปได้ดี เมื่อฉายรังสีครบแล้ว กระบวนการซ่อมแซมจึงเริ่มเกิดขึ้น อาการปวดจะค่อยๆดีขึ้น ซึ่งแผลจะหายหลังจากฉายรังสีครบประมาณ 4-6 สัปดาห์ (68)

จะเห็นได้ว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษานั้น ส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ลดลง ไม่ว่าจะเป็นการทานอาหารได้ลดลง มีภาวะทุพโภชนาการ มีการเลื่อนรอบการรักษาหรือการลดขนาดยาที่ให้การรักษา การได้รับยาบรรเทาอาการปวด การนอนโรงพยาบาล การได้รับยาปฏิชีวนะเพิ่มเติม การใส่สายยางให้อาหาร ซึ่งทั้งหมดนี้ย่อมส่งผลให้เกิดภาระค่าใช้จ่ายทางการแพทย์ที่สูงขึ้น (69) ดังแสดงในตารางที่ 13

Table 13 แสดงผลจากภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการรักษาด้วยรังสี หรือรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด

| Outcome | Radiation alone | | | Concurrent chemoradiation | | |
|-----------------------------|-----------------|-----------|-----------|---------------------------|-----------|-----------|
| | Grade 0 | Grade 1-2 | Grade 3-4 | Grade 0 | Grade 1-2 | Grade 3-4 |
| Mucositis | Grade 0 | Grade 1-2 | Grade 3-4 | Grade 0 | Grade 1-2 | Grade 3-4 |
| Delayed or dose reduction | 0 | 3% | 8% | 0 | 0 | 10% |
| Weight loss > 10% | 6% | 14% | 16% | 1% | 23% | 31% |
| Decrease performance status | 6% | 31% | 45% | 1% | 55% | 58% |
| Febrile neutropenia | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6% |
| Xerostomia | 0 | 7% | 17% | 0 | 23% | 17% |

| Outcome | Radiation alone | | | Concurrent chemoradiation | | |
|--------------------------|-----------------|-----------|-----------|---------------------------|-----------|-----------|
| | Grade 0 | Grade 1-2 | Grade 3-4 | Grade 0 | Grade 1-2 | Grade 3-4 |
| Mucositis | | | | | | |
| Hospitalization | 0 | 14% | 14% | 1% | 36% | 34% |
| Opioid usage | 63% | 83% | 94% | 1% | 95% | 94% |
| Topical analgesic use | 19% | 52% | 66% | 1% | 59% | 63% |
| Oral antimicrobial usage | 13% | 17% | 11% | 0 | 50% | 46% |
| NG tube insertion | 7% | 19% | 32% | 1% | 33% | 62% |
| Cost | - | 19,450 \$ | 21,736\$ | - | 31,426 \$ | 33,896 \$ |

2.2 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ

ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอจัดเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (70)ของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการรักษาด้วยการให้ฉายรังสี หรือการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี โดยมีปัจจัยของการเกิดดังต่อไปนี้

Table 14 ปัจจัยของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด(71, 72)

| Disease factor | Treatment factor | Patient factor |
|-------------------------|--|-----------------------|
| Primary site of disease | Fashion of treatment <ul style="list-style-type: none"> ● Single or bimodality ● Concomitant or sequential ● Definitive or adjuvant | Age |
| | | Gender |
| | | |
| Stage of disease | Radiation factor <ul style="list-style-type: none"> ● Radiation field ● Radiation technique ● Radiation schedule and intensity ● Volume of radiation | Comorbidity |
| | | Performance status |
| | | Periodontal condition |

| Disease factor | Treatment factor | Patient factor |
|-------------------|--|--------------------|
| Extent of disease | Systemic treatment factor <ul style="list-style-type: none"> ● Choice <ul style="list-style-type: none"> ○ Chemotherapy ○ Targeted therapy ● Dose and schedule systemic treatment | Genetic factor |
| | | Nutritional status |
| | | Smoking/alcohol |

จากการศึกษาแบบสังเกต(71) ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอชนิดช่องปาก, หลังโพรงจมูก, คอหอยส่วนปาก, คอหอยส่วนคอ, หลอดลมส่วนบน 450 ราย ที่ได้รับการฉายรังสี โดยดูเรื่องปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบและพบว่าเยื่อช่องปากอักเสบพบได้ 83% โดย 28% ที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบแบบรุนแรง ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดมีดังต่อไปนี้

Table 15 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการศึกษา

| Factors | | OR for any grade | OR for mod/severe |
|----------------|-------------------------------|------------------|-------------------|
| Age | <60 | 1 | 1 |
| | 60-69 | 0.7 (0.3-1.7) | 0.6 (0.3-1.3) |
| | 70-79 | 0.6 (0.2-1.5) | 0.5 (0.2-1.3) |
| | ≥ 80 | 0.2 (0.1-0.8) | 0.2 (0.1-0.6) |
| Primary tumor | Larynx | 1 | 1 |
| | Hypopharynx | 1.1 (0.4-2.7) | 1.2 (0.4-3) |
| | Oral cavity | 2.1 (0.9-5.0) | 2.2 (0.9-5.3) |
| | Nasopharynx | 6.1 (1.3-28.9) | 5.6 (1.3-24) |
| | Oropharynx | 4.4 (1.7-11.2) | 4 (1.6-9.9) |
| Radiation type | Standard | 1 | 1 |
| | Hyperfractionation | 1 (0.3-3.1) | 1.2 (0.4-3.6) |
| | Standard & hyperfractionation | 0.8 (0.3-1.7) | 0.7 (0.3-1.6) |

| Factors | | OR for any grade | OR for mod/severe |
|-----------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Radiation type | Accelerated | 0 (0-0.3) | 0 (0-0) |
| Cumulative dose | < 50 Gy | 1 | 1 |
| | 50-65 Gy | 5.1 (1.8-14.1) | 4.6 (1.6-13.5) |
| | > 65 Gy | 9.7 (3.6-26.6) | 10.8 (3.8-30.7) |
| Chemotherapy | None | 1 | 1 |
| | Prior to RT | 0.7 (0.1-4.0) | 0.9 (0.2-5.7) |
| | Concomitant to RT | 1.3 (0.6-2.9) | 2.0 (0.9-4.5) |
| | After RT | 0.5 (0.2-1.7) | 0.7 (0.2-2.2) |

OR = odd ratio, Gy = grey, RT = radiation

2.3 แนวทางการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

ในปัจจุบันมีแนวทางการประเมินอยู่ 4 ระบบดังรูปที่ 7 ได้แก่

| WHO grade | Description |
|-----------|--|
| Grade 0 | No sign and symptoms |
| Grade 1 | Painless ulcers, edema, or mild soreness |
| Grade 2 | Pain and ulcers, but can maintain ability to eat |
| Grade 3 | Ulcers, unable to eat due to mucositis |
| Grade 4 | Ulcers, need for parenteral or enteral support |

| RTOG | Assessment by medical professional |
|---------|---|
| Score 1 | Erythema |
| Score 2 | Patchy mucositis |
| Score 3 | Greater than one-half of the mucosa affected by a fibrinous mucositis |
| Score 4 | Necrosis and hemorrhage, functional component graded by the patient |

| NCI CTCAE | Clinical exam | Function/symptomatic |
|-----------|--|--|
| Grade 1 | Erythema of the mucosa | Minimal symptoms, normal diet |
| Grade 2 | Patchy ulceration or pseudomembrane | Symptomatic but can eat and swallow modified food |
| Grade 3 | Confluent ulcerations or pseudomembrane bleeding with minor trauma | Symptomatic and unable to adequately aliment or hydrate orally |
| Grade 4 | Tissue necrosis, significant spontaneous bleeding, life threatening consequences | Symptoms associated with life threatening consequences |
| Grade 5 | Death | Death |

| OMASS | |
|------------------------|--|
| Semiquantitative scale | Erythema, ulcer score for each at risk oral site |

Adapted from Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2012;62(6):400-22.

Figure 7 ระบบการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (24)

1. **World Health Organization scale** ทำการประเมินการเปลี่ยนแปลงของเยื่อช่องปาก อาการปวดและความสามารถในการทำงาน
2. **National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)** ประเมินทางกายภาพด้วยการตรวจช่องปาก และการประเมินความสามารถในการทำงาน
3. **The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)** ประเมินความสามารถในการทำงาน โดยผู้ทำการรักษาและการประเมินด้วยตัวผู้ป่วยเอง
4. **The Oral Mucositis Assessment Scale** ประเมินอาการอักเสบโดยดูจากความแดง (Erythema) หรือการเกิดแผล (Ulcer) ที่บริเวณช่องปากโดยตรง

จะเห็นได้ว่าในระบบการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ 3 ระบบแรก การประเมินจะเป็นการประเมินที่อาการร่วมไปกับความสามารถในการทำงานซึ่งในทางเวชปฏิบัติ อาจมีตัวรบกวนที่สำคัญ คือ การใช้ยาบรรเทาอาการปวดของผู้ป่วยที่ทำให้มีการรายงานน้อยกว่าความเป็นจริงของอาการอักเสบของเยื่อช่องปากอักเสบ จึงมีการพัฒนาระบบ The Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) ซึ่งพัฒนาขึ้นมาเพื่อแก้ปัญหานี้โดยการประเมิน Objective endpoint ด้วยอาการแดง (Erythema) และการเกิดแผล (Ulcer) และ pseudo membrane ซึ่งพบว่ามี validation จากการทดลองใช้(73, 74) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาหนึ่งพบว่า การประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วย OMAS นั้นพบว่ามีความสัมพันธ์กับอาการอักเสบซึ่งแสดงอาการด้วยอาการแดง และมีแผลในช่องปาก ซึ่งสัมพันธ์กับระดับน้ำลายที่มีสาร Epidermal growth factor ที่ลดลงหลังได้รับการรักษาไปแล้ว แต่ในขณะที่การประเมินด้วยการใช้คะแนนระบบ NCI-CTCAE ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว (75) นอกจากนี้เอง การประเมิน OMAS นั้นสามารถทำการประเมินได้ภายในเวลา 1-5 นาที โดยมีการประเมิน 9 ตำแหน่ง ได้แก่ บริเวณริมฝีปากบน ริมฝีปากล่าง กระพุ้งแก้มซ้าย กระพุ้งแก้มขวา ลิ้นด้านซ้าย ลิ้นด้านขวา พื้นของปาก เพดานอ่อน และเพดานแข็ง ตามลำดับ (76) และมีเกณฑ์การให้คะแนนในการประเมินของคะแนนดังในตารางที่ 16

Table 16 เกณฑ์การให้คะแนนของ OMAS scale

| Category | Upper lip | Lower lip | Right cheek | Left cheek | Right ventral & lateral tongue | Left ventral & lateral tongue | Floor of mouth | Soft palate | Hard palate |
|-----------------------|--|-----------|-------------|------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------|-------------|-------------|
| Ulcer pseudo membrane | 0 = no lesion 1 = < 1 cm ² 2 = 1-3 cm ² 3 = > 3 cm ² | | | | | | | | |
| Erythema | 0 = none 1 = not severe 2 = severe | | | | | | | | |

3. แนวทางการรักษาและการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (Treatment and prevention of oral mucositis)

3.1 แนวทางการดูแลภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO), European Society for Medical Oncology (ESMO) clinical practice guidelines และ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines ได้แนะนำแนวทางการดูแลดังต่อไปนี้

Table 17 แสดงวิธีการปฏิบัติตนของผู้ป่วยขณะให้ยาเคมีบำบัดและฉายแสงเพื่อป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบตามคำแนะนำของ NCCN(77), ESMO(78) และ MASCC/ISOO(26)

| วิธีการดูแลรักษา | วิธีการที่แนะนำ | Level of evidence |
|--|---|-------------------|
| 1. การดูแลช่องปากทั่วไป (Basic oral care) | วิธีการทั่วไป <ul style="list-style-type: none"> ● แนะนำการให้ความรู้ผู้ป่วยในการติดตามอาการทางช่องปากด้วยตนเอง ● การพบทันตแพทย์เพื่อตรวจสอบสุขภาพช่องปากและฟันก่อนเริ่มรักษาเพื่อกำจัดสาเหตุของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ เช่น ฟันผุ เป็นต้น ● การรับประทานน้ำให้เพียงพอเพื่อให้ช่องปากมีความชุ่มชื้นอยู่เสมอ | III |

| วิธีการดูแลรักษา | วิธีการที่แนะนำ | Level of evidence |
|---|--|-------------------|
| 1. การดูแลช่องปากทั่วไป (Basic oral care) | การแปรงฟัน <ul style="list-style-type: none"> ● แนะนำแปรงสีฟันที่มีขนแปรงอ่อนนุ่ม เพื่อลดการเกิดแผลในช่องปาก ซึ่งแนะนำให้แปรงหลังทานอาหารและก่อนนอน อย่างน้อย 2 ครั้งต่อวัน | III |
| | เลี่ยงการสูบบุหรี่ ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และอาหารที่รสจัด | III |
| 2. การใช้ยา บรรเทาอาการปวด (Analgesics and anesthetics) | ยาบรรเทาอาการปวด <ul style="list-style-type: none"> ● แนะนำการใช้ยาแก้ปวดตามระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ <ul style="list-style-type: none"> ○ อาการปวดเป็นบางครั้งซึ่งมีระดับตั้งแต่การใช้ยาแก้ปวด <ul style="list-style-type: none"> ■ 0.2% topical morphine ■ doxepin mouthwash ○ อาการปวดตลอดเวลา <ul style="list-style-type: none"> ■ fentanyl patch ■ Opioid syrup or capsule | III |
| 3. การกลั้วปาก (Oral rinse) | <ul style="list-style-type: none"> ● แนะนำการใช้น้ำยากลั้วปากที่ไม่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ อย่างน้อย 4 ครั้งต่อวัน โดยใช้ครั้งละ 15 ml อย่างน้อย 30 วินาที ● แนะนำน้ำยาบ้วนปากที่ไม่มีอาการระคายเคือง (Bland rinse) ด้วยน้ำเกลือ (Saline rinse) หรือ น้ำเกลือโซเดียมไบคาร์บอเนต (Sodium bicarbonate) ซึ่งสามารถช่วยเพิ่มความสะอาดภายในช่องปากได้ดีขึ้น ● ไม่แนะนำการใช้น้ำยากลั้วปากคลอเฮกซิดีน (Chlorhexidine) | III |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● แนะนำการใช้น้ำยากลั้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ หรือ ดิฟแฟลมในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการฉายรังสีโดยขนาดน้อยกว่า 50 Gy | I |
| | <ul style="list-style-type: none"> ● แนะนำการใช้น้ำยากลั้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ หรือ ดิฟแฟลมในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดรวมกับการฉายรังสี | II |
| 4. การฉายรังสี (Radiation) | การใช้เทคนิครังสีรักษาแบบ 3 มิติ (Three-dimensional Conformal Radiotherapy, 3D-CRT) หรือการฉายรังสีแบบปรับความเข้ม (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT) | III |

| วิธีการดูแลรักษา | วิธีการที่แนะนำ | Level of evidence |
|-----------------------|--|-------------------|
| 5. การรักษาด้วย Laser | แนะนำการใช้ intraoral photobiomodulation ซึ่งใช้เลเซอร์พลังงานต่ำ เพื่อป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดและฉายแสง | I |
| 6. วิธีการอื่นๆ | แนะนำการทาน glutamine ในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ | II |

Criteria for each level of evidence (79)

Level I: evidence obtained from meta-analysis of multiple, well-designed, controlled studies; randomized trials with low false-positive and false-negative errors (high power).

Level II: evidence obtained from at least 1 well-designed experimental study; randomized trials with high false-positive and/or false-negative errors (low power).

Level III: evidence obtained from well-designed, quasi-experimental studies such as nonrandomized, controlled single-group, pretest-posttest comparison, cohort, time, or matched case-control series.

Level IV: evidence obtained from well-designed, nonexperimental studies, such as comparative and correlational descriptive and case studies.

Level V: evidence obtained from case reports and clinical example.

3.2 การศึกษาการใช้น้ำยาเกล็ดปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

จะเห็นได้ว่าน้ำยาเกล็ดปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์นั้นได้รับคำแนะนำในระดับ Level I ในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวที่ในระดับ 50Gy และอยู่ในระดับ Level II ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้เคมีบำบัดพร้อมฉายรังสี ซึ่งมาจากข้อมูลการศึกษาดังต่อไปนี้

Table 18 การศึกษาน้ำยาเกล็ดปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจากการฉายรังสี หรือการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ

| Study | Population (number) | Intervention | Outcome |
|--------------------|--|---------------------------------|---|
| | | Control | |
| Epstein et al (30) | Head & neck cancer receiving radiation cumulative dose \geq 50Gy (145) | 0.15% Benzylamine hydrochloride | <ul style="list-style-type: none"> Reduce erythema and ulcer by 30% (p=0.006) |
| | | Placebo | <ul style="list-style-type: none"> Ulcer free 18% (p=0.037) Delayed analgesic use (p<0.05) |

| Study | Population (number) | Intervention | Outcome |
|--------------------------------|--|------------------------------------|---|
| | | Control | |
| Kin-Fong Cheng et al(27) | Head & neck cancer receiving radiation 66-68 Gy (14) | 0.15% Benzydamine hydrochloride | <ul style="list-style-type: none"> • WHO grade 3 mucositis in benzydamine was less than chlorhexidine (29% Vs 43%, $p > 0.05$) • Median pain & dysphagia score in benzydamine were less than chlorhexidine (88.5 Vs 72, 101 Vs 57.5, $p > 0.05$) • Need confirm in a larger trial |
| | | 0.2% Chlorhexidine | |
| Kazemian et al (31) | Head & neck cancer receiving radiation/chemoradiation ≥ 50 Gy (81) | 0.15% Benzydamine hydrochloride | <ul style="list-style-type: none"> • RTOG Grade ≥ 3 mucositis in benzydamine was less than placebo (43.6% Vs 78.6%, $p=0.001$) |
| | | Placebo | |
| Sheibani et al (32) | Head & neck cancer receiving RT/CRT \geq at 50 Gy (51) | 0.15% Benzydamine hydrochloride | <ul style="list-style-type: none"> • Mean mucositis score in benzydamine was less than placebo since 4th week ($p=0.001$) |
| | | Placebo | |
| Rastogi et al (28) | Head & neck cancer receiving RT/CRT ≥ 60 Gy (120) | 0.15% Benzydamine hydrochloride | <ul style="list-style-type: none"> • WHO & CTCAE V4.0 grade 3 were less for benzydamine than saline (36.4% Vs 62.1%, $p=0.038$; 27.3% Vs 51.7%, $p=0.043$) • WHO & CTCAE V4.0 were not different in CRT group (43.3% Vs 64.3%, $p=0.091$; 43.3% Vs 53.6%, $p=0.3$) • Benzydamine for CRT need to be further evaluation |
| | | Saline | |

| Study | Population (number) | Intervention | Outcome |
|----------------------------|---|------------------------------------|--|
| | | Control | |
| Chitapanarux et al (29) | Head & neck cancer receiving RT/CRT 70Gy (60) | 0.15% Benzydamine hydrochloride | <ul style="list-style-type: none"> Median total OMAS score lower in benzydamine hydrochloride than sodium bicarbonate (p<0.001). No difference in median pain score. More need for anti-fungal in sodium bicarbonate |
| | | Sodium bicarbonate | |

Gy = grey, RT = radiation, CRT = chemoradiation

โดยถึงแม้ข้อมูลจากการศึกษาจะแสดงให้เห็นว่าน้ำยากลั้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์นั้นมีประโยชน์ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาอย่างน้อย 50 Gy ขึ้นไปแน่นอน ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดนั้น systematic review (80) เองรวมถึง MASCC/ISOO (26) ได้แนะนำการใช้น้ำยากลั้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมด้วย

โดยน้ำยากลั้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์นั้น เป็นยาในกลุ่ม Non-steroidal anti-inflammatory drug ซึ่งมีคุณสมบัติในการต้านการอักเสบเฉพาะที่ โดยมีข้อมูลใน in vitro study ว่าสามารถลด inflammatory cytokine เช่น tumor necrosis factor, interleukin-1 และ interleukin 6 ได้ (81-83)

3.3 การศึกษาการใช้ยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีนในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

ส่วนน้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีนนั้นซึ่งมีคุณสมบัติเป็นยาฆ่าเชื้อ (84-86) ซึ่งสามารถลดการอักเสบได้ด้วยกระบวนการเกิดภาวะ Oxidation แล้วมีการปลดปล่อยตัว free iodine แล้วไปทำให้เซลล์แบคทีเรีย ถูกทำลาย ซึ่งกระบวนการดังกล่าวยังทำให้เกิดการยับยั้งการหลั่งของ inflammatory mediators ต่างๆ ไม่ว่าจะเป็น tumor necrosis factor alpha และ Beta-galactosidase และยังสามารถกระตุ้นกลไกการซ่อมแซม ผ่านทาง Monocyte, T-lymphocyte และ Macrophage ได้อีกด้วย

ข้อมูลจากใน systematic review พบว่าสามารถลดการติดเชื้อในช่องปากได้ดี โดยมี การศึกษาหนึ่งพบว่า หากนำโพวิโดนไอโอดีนมาทำการเจือจาง 1:30 แล้วนำมากลั้วปากสามารถลด การติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, Inactivated SARS,CoV, MERSCoV, Influenza virus A และ rotavirus ได้ตั้งแต่วันที่ 15 ขึ้นไป (87) ซึ่ง น้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีนเองก็มีคุณสมบัติลดการอักเสบได้เช่นกัน และได้มีการนำน้ำยากลั้วปาก โพวิโดนไอโอดีนมาทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอด้วยดังนี้

Table 19 แสดงการศึกษาของน้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีนในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ

| Study | Population (number) | Intervention | Outcome |
|----------------------|--|---------------------------------------|--|
| | | Control | |
| Rahn et al (88) | Head & neck cancer receiving CRT at least 71 Gy (40) | 0.12% Povidone iodine | <ul style="list-style-type: none"> Mean onset of mucositis in povidone iodine was longer than sterile water (2.25week Vs 1.5 week). Mean total duration of mucositis was shorter in povidone iodine (2.75-week Vs 9.25-week). |
| | | Sterile water | |
| Madan et al (33) | Head & neck cancer receiving radiation at least 60 Gy (80) | 1% Povidone iodine | <ul style="list-style-type: none"> Lower WHO mucositis score in povidone iodine compared to chlorhexidine and sodium bicarbonate (p<0.05). |
| | | 0.2% Chlorhexidine | |
| | | Sodium bicarbonate | |
| Roopashri et al (34) | Head & neck cancer receiving CRT 66 Gy (100) | 0.15% Benzydamine hydrochloride | <ul style="list-style-type: none"> Severe WHO mucositis was less in benzydamine hydrochloride, povidone iodine and chlorhexidine compared to placebo in 4th week-5th week. Benzydamine hydrochloride statistically insignificant reduced pain intensity compared to povidone iodine and chlorhexidine. |
| | | 5% Povidone iodine | |
| | | 0.2% Chlorhexidine | |
| | | Placebo | |

RT = radiation, CRT = chemoradiation

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มวิธีอำพรางผู้วิจัยและผู้เข้าร่วมวิจัยแบบสถาบันเดี่ยวและไม่มีการข้ามกลุ่ม (Double-blind, single center, no-crossover phase II randomized experimental clinical study)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย

ประชากรที่ศึกษา (Study population): ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการวินิจฉัยและมีแผนการรักษาด้วยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยได้รับน้ำยาฆ่าเชื้อปากโพวโดนไอดีนเพื่อใช้กลั้วขณะทำการรักษาร่วมไปกับการดูแลรักษาตามมาตรฐาน

ประชากรกลุ่มควบคุม (Control population): ผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการวินิจฉัยและมีแผนการรักษาด้วยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยได้รับน้ำยาฆ่าเชื้อปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์เพื่อใช้กลั้วขณะทำการรักษาร่วมไปกับการดูแลรักษาตามมาตรฐาน

วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant)

- เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- แพทย์เจ้าของไข้แจ้งกับทางทีมวิจัยเมื่อมีผู้ป่วยเข้าได้ตามเกณฑ์
- จากนั้นทีมวิจัยจะเข้าไปแนะนำตัวและเชิญชวนให้เข้าร่วมเป็นอาสาสมัคร เมื่อยินยอมจะทบทวนคุณสมบัติของผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดกรองอีกครั้ง

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป

2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งศีรษะและคอโดยมีผลทางพยาธิวิทยา (Pathology) ยืนยัน โดยมีตำแหน่งเนื้องอก (Primary site of disease) อยู่ในตำแหน่งช่องปาก (Oral cavity), คอหอยส่วนปาก (Oropharynx), หลังโพรงจมูก (Nasopharynx), คอหอยส่วนคอ (Hypopharynx) หรือ เนื้อเยื่อกล่องเสียง (Supraglottic) เท่านั้น
3. มีแผนการรักษาด้วยการให้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ไม่ว่าจะเป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัด (Adjuvant chemoradiation) หรือ การรักษาหลัก (Definite chemoradiation) โดยมีเป้าหมายการรักษาเพื่อมุ่งหวังหายขาด (Curative aim)
4. มีแผนการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดสูตรและระยะเวลาการให้ยาดังข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
 - a. Concurrent cisplatin weekly regimen
 - b. Concurrent cisplatin triweekly regimen
 - c. Concurrent carboplatin weekly regimen
5. ไม่มีประวัติแพ้ยาที่ใช้ในโครงการวิจัย อันได้แก่ น้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีน (Povidone iodine) หรือ น้ำยากลั้วปากเบนโซดาไมน์ไฮโดรคลอไรด์ (Benzylamine hydrochloride)
6. ให้ความยินยอมในการเข้าร่วมโครงการ

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งศีรษะและคอที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากที่ตรงในเกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria) ไม่ว่าจะเป็นที่ตำแหน่งของ ต่อม้ำลาย (Salivary gland), จมูก (Nasal cavity), หู (external ear), โพรงไซนัส (Paranasal sinus) หรือ มะเร็งกล่องเสียง (Laryngeal cancer)
2. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้โพวิโดนไอโอดีน (Povidone-iodine) หรือเบนโซดาไมน์ไฮโดรคลอไรด์ (Benzylamine hydrochloride)

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะ
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (หมายเลขอ้างอิง IRB No. 587/62) ผู้วิจัยยังได้ลงทะเบียน

เข้าร่วมอยู่ในงานวิจัยทางคลินิกของไทย clinicaltrials.in.th (TCTR 20200722005 และดำเนินการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคน ที่เป็นตามมาตรฐานสากล

ตัวชี้วัดการศึกษาวิจัย (Research Outcome)

- **ตัวชี้วัดปฐมภูมิ**
 - คะแนนจากการประเมินเยื่อช่องปากอักเสบ OMAS ของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม
- **ตัวชี้วัดทุติยภูมิ**
 - คะแนนจากการประเมินเยื่อช่องปากอักเสบ NCI-CTCAE v5.0 ของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม
 - อัตราการใช้ยาแก้ปวดชนิดยาชา ยาแก้ปวดชนิดโอปิออยด์ การใส่สายจุก การนอนโรงพยาบาล การใช้ยาปฏิชีวนะ และการใช้ยาฆ่าเชื้อรา ของทั้ง 2 กลุ่ม
 - คะแนนความพึงพอใจของการใช้น้ำยาคลอไรด์ปากไอโอดีนเทียบกับน้ำยาคลอไรด์ปากเบนไซตามีนไฮโดรคลอไรด์

3.3 ขนาดตัวอย่างและการคำนวณ

จากข้อมูลการศึกษาวิจัยของน้ำยาคลอไรด์ปากเบนไซตามีนไฮโดรคลอไรด์เปรียบเทียบกับน้ำยาคลอไรด์ปากโซเดียมไบคาร์บอเนต (29) พบว่าคะแนนมัธยฐานของ OMAS ในน้ำยาคลอไรด์ปากเบนไซตามีนไฮโดรคลอไรด์มีคะแนนน้อยกว่าน้ำยาคลอไรด์ปากโซเดียมไบคาร์บอเนตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกสัปดาห์ของการติดตามตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ถึงสัปดาห์ที่ 8 ของการรักษา และเราคาดการณ์ว่าน้ำยาคลอไรด์ปากโพรโดนไอโอดีนน่าจะมีประสิทธิภาพดีกว่าน้ำยาคลอไรด์ปากเบนไซตามีนไฮโดรคลอไรด์อย่างน้อย 1 timepoint ของการติดตามโดยมีคะแนนที่ดีกว่าอย่างน้อย 1 คะแนน โดยมีคะแนนค่าการเบี่ยงเบนอยู่ที่ 1.5 คะแนน โดยคำนวณประชากรได้ทั้งหมด 70 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มละ 35 คน เพื่อที่จะทำให้ Power อยู่ที่ 80% โดยมี type I error อยู่ที่ 5% โดยนำมาคำนวณสูตรดังแสดง

$$k = \frac{n_2}{n_1} = 1$$

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/K)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{\Delta^2}$$

$$n_1 = \frac{(1.5^2 + 1.5^2/1)(1.96 + 0.84)^2}{1^2}$$

$$n_1 = 35$$

$$n_2 = K * n_1 = 35$$

$\Delta = |\mu_2 - \mu_1|$ = absolute difference between two means

σ_1, σ_2 = variance of mean #1 and #2

n_1 = sample size for group #1

n_2 = sample size for group #2

α = probability of type I error (usually 0.05)

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

- ตัวแปรอิสระ คือ การได้รับน้ำยาคล้ำปากแต่ละชนิด
- ตัวแปรตาม คือ ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ, การใช้ยาแก้ปวด, การใส่สายจมูก, การนอนโรงพยาบาล, การได้รับยาปฏิชีวนะ และการได้รับยาฆ่าเชื้อรา
- ตัวแปรควบคุม คือ ชนิดและตำแหน่งของมะเร็ง, ระยะของโรค, แผนการรักษาและการให้ยา, เครื่องมือและเทคนิคการฉายรังสี, และการดูแลช่องปากพื้นฐาน (Basic oral care)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.4 ขั้นตอนในการดำเนินวิจัย

วิธีการดำเนินวิจัย (Research Methodology)

1. ขอใบรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. ขออนุญาตทำวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จากผู้อำนวยการโรงพยาบาล
3. กำหนดจำนวนตัวอย่างไว้ 70 คน โดยคะแนนระยะเวลารวบรวมอาสาสมัครไว้ที่ประมาณ 12 เดือน โดยคัดเลือกอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งศีรษะและคอ และอยู่ในเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ และไม่อยู่ในเกณฑ์การคัดออกจากโครงการ โดยที่จะดำเนินการจนกว่าจะได้อาสาสมัครครบตามที่กำหนด

4. อาสาสมัครทุกท่านจะได้รับข้อมูลคำอธิบายรายละเอียดของงานวิจัย ได้แก่ ที่มาของงานวิจัย วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับ อธิบายถึงการชักชวน ประวัติ ตรวจสอบร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล เปิดโอกาสให้ซักถาม ตอบข้อสงสัยจนอาสาสมัครเข้าใจ ให้ความรู้ตัดสินใจโดยอิสระ โดยชี้แจงถึงข้อมูลต่างๆ ที่ทำการรวบรวมนั้นจะเป็นความลับและนำมาเผยแพร่เฉพาะในส่วนที่เป็นผลสรุปของงานวิจัยเท่านั้น
5. ขอความยินยอมการเข้าร่วมโครงการวิจัยจากอาสาสมัคร โดยมีการให้เซ็นยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรในหนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย (Consent form, ภาคผนวก)
6. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งศีรษะและคอ ที่มีเกณฑ์ตรงกับเกณฑ์คัดเข้าการศึกษา จะได้รับการประเมินจากอายุรแพทย์มะเร็งวิทยา หรือ แพทย์รังสีรักษาเพื่อวางแผนการรักษา ด้วยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา (Concurrent chemoradiation) ซึ่งต่อมาจะมีการแจ้งทางทีมผู้วิจัยเพื่อดำเนินการแจกเอกสารข้อมูล และขอความยินยอมในการเข้าร่วมโครงการวิจัยต่อไป
7. ทำการเก็บข้อมูลของอาสาสมัครไว้ในระบบฐานข้อมูลซึ่งมีดังต่อไปนี้
 - a. ข้อมูลพื้นฐาน (Demographic data) ได้แก่ อายุ (Age), เพศ (Sex), รายได้เฉลี่ยต่อเดือน (Income), ส่วนสูง (Height), น้ำหนัก (Body weight), และ ประวัติการสูบบุหรี่ (Smoking history)
 - b. ข้อมูลเกี่ยวกับโรค (Disease) ได้แก่ ตำแหน่งของมะเร็ง (Primary site of disease), ผลพยาธิวิทยา (Pathology), ระยะของโรคมะเร็ง (Stage), และ สภาพะทางร่างกายของผู้ป่วยก่อนเริ่มทำการรักษา (ECOG performance status)
 - c. ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษา (Treatment) ได้แก่ ลักษณะของการรักษา (Type of treatment; adjuvant Vs definite), การผ่าตัด (Procedure of surgery if adjuvant treatment), สูตรและความถี่ของการให้ยาเคมีบำบัด (Regimen and schedule of chemotherapy), เทคนิคการฉายรังสี (Radiation technique), และค่าเฉลี่ยปริมาณรังสีที่บริเวณช่องปาก (Radiation volume of oral cavity)
8. อาสาสมัครจะได้รับการสุ่มตัวอย่างโดยวิธีการสุ่มแบบบล็อก computer-generated block of four ซึ่งจะแบ่งอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับน้ำยาบ้วนปากโพวิโดนไอโอดีน

และกลุ่มที่ได้รับน้ำยาบ้วนปากเบนโซตาไมนไฮโดรคลอไรด์ โดยที่ผู้วิจัยจะไม่ทราบว่าอาสาสมัครได้น้ำยาบ้วนปากชนิดใด และมีปัจจัยตัวกวนที่คำนึงถึง อันได้แก่

- a. แผนการรักษา เป็นการรักษาเสริมหลังทำการผ่าตัด (Adjuvant chemoradiation) หรือ เป็นการรักษาหลัก (Definite chemoradiation)
 - b. ตำแหน่งของมะเร็งเป็นที่ช่องปาก (Oral cavity and oropharynx) หรือนอกช่องปาก (Nasopharynx, hypopharynx or supraglottic)
 - c. สูตรยาเคมีบำบัด เป็นยาซิสพลาติน หรือ คาร์โบพลาติน (Cisplatin or carboplatin)
 - d. ความถี่ของการให้ยาเป็น ซิสพลาตินทุกสัปดาห์ หรือทุก 3 สัปดาห์ (Weekly or 3-week)
9. อาสาสมัครจะได้รับน้ำยากลิ้วปากแต่ละชนิดตามกลุ่มจากทีมสนับสนุนผู้วิจัยโดยที่ผู้วิจัยที่ทำการประเมินจะไม่ทราบชนิดน้ำยากลิ้วปากของอาสาสมัคร โดยจะแบ่งเป็น 2 กลุ่มดังนี้
- a. กลุ่ม A จะได้รับน้ำยากลิ้วปากชนิดเบนโซตาไมนไฮโดรคลอไรด์ ซึ่งเป็นน้ำยาแบบสำเร็จรูป ใช้กลั้วปากครั้งละ 15 ml นานอย่างน้อย 30 วินาที วันละ 4 ครั้งก่อนเริ่มทำการรักษาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนเริ่มฉายรังสีและให้เคมีบำบัดตามแผนจนทำการรักษาครบ
 - b. กลุ่ม B จะได้รับน้ำยากลิ้วปากชนิดโพวิโดนไอโอดีนที่ทางทีมวิจัยได้ทำการผลิตขึ้นมาจากน้ำยา 10% โพวิโดนไอโอดีน ให้เป็นน้ำยากลิ้วปาก 1% โพวิโดนไอโอดีน โดยให้ผู้ป่วยใช้กลั้วครั้งละ 15 ml นานอย่างน้อย 30 วินาที วันละ 4 ครั้งก่อนเริ่มทำการรักษาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนเริ่มฉายรังสีและให้เคมีบำบัดตามแผนจนทำการรักษาครบ
10. ผู้วิจัยซึ่งไม่ทราบชนิดน้ำยากลิ้วปาก จะทำการประเมินผู้ป่วยโดยการซักประวัติ และตรวจช่องปากในแต่ละสัปดาห์ของการรักษาโดยเริ่มที่สัปดาห์ที่ 2-7 ของการรักษาและทำการประเมินเมื่อรักษาครบ 4 สัปดาห์ รวมเป็นการประเมินทั้งหมด 8 ครั้ง โดยจดบันทึกลงในแบบฟอร์ม (Case record form, ภาคผนวก) ทุกครั้งที่ทำการประเมิน โดยมีหัวข้อการประเมินดังต่อไปนี้
- a. OMAS score
 - b. NCI-CTCAE V5.0

11. ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลตัวชี้วัดทุติยภูมิ (Secondary outcomes) อื่นๆ โดยรวบรวมข้อมูลจากระบบเวชระเบียนของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และทำการบันทึกในแบบฟอร์ม (Case record form, ภาคผนวก) โดยมีข้อมูลดังต่อไปนี้
 - a. การैयाแก้ปวดชนิดยาชา
 - b. การैयाแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์
 - c. การใส่สายจุมุก
 - d. การนอนโรงพยาบาล
 - e. การได้รับยาปฏิชีวนะ
 - f. การได้รับยาเชื้อรา
12. ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับความพึงพอใจหลังได้รับน้ำยาบ้วนปากที่ 1 สัปดาห์และ 5 สัปดาห์หลังโดยให้อาสาสมัครทำการตอบแบบสอบถาม (ภาคผนวก)
13. ทีมสนับสนุนผู้วิจัยจะเป็นผู้รวบรวมข้อมูลเรื่องความร่วมมือในการใช้น้ำยาบ้วนปาก
14. สรุปผลการวิจัย, วิจารณ์ผล และนำเสนอต่อคณะกรรมการวิจัย
15. โดยงานวิจัยขั้นตอนรวบรวมข้อมูลต้องดำเนินการหลังจากโครงการวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยแล้ว

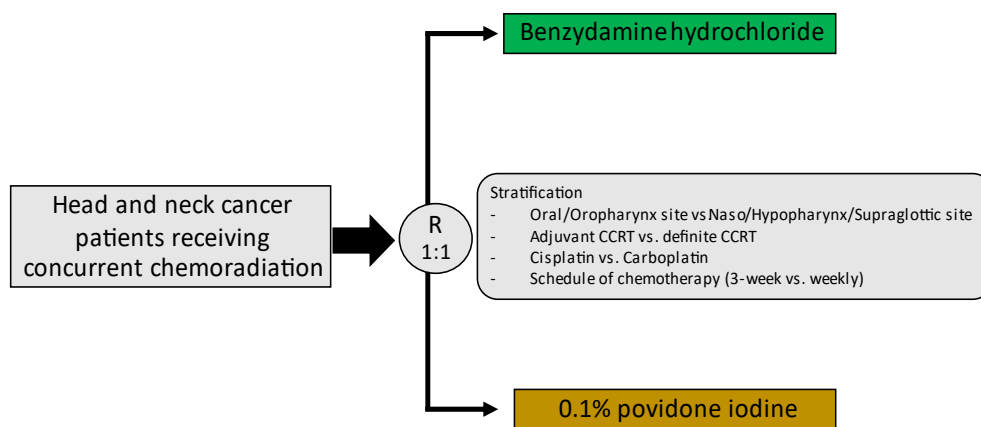


Figure 8 แสดง Scheme of study protocol

3.5 การรวบรวมข้อมูล

สถานที่เก็บข้อมูล: หน่วยมะเร็งวิทยา อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์ชั้น 6, ห้องตรวจผู้ป่วยนอกสำหรับผู้ป่วยให้ยาเคมีบำบัดอาคารปร. ชั้น 3 และอาคารอาหาร, ห้องตรวจผู้ป่วยนอกสำหรับการฉายรังสีอาคารว่องวานิชชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ผู้เก็บข้อมูล: ทีมผู้วิจัยจะเป็นผู้ดำเนินการขอความยินยอมจากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งศีรษะและคอที่ตรงตามเกณฑ์ อธิบายถึงข้อมูลวิจัย, วิธีการปฏิบัติ, ประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจได้รับ และบันทึกเอกสารขอความยินยอม โดยทีมผู้วิจัยจะเป็นผู้ตอบข้อสงสัยจนอาสาสมัครเข้าใจ และใช้เวลาในการตัดสินใจโดยอิสระก่อนลงนามเข้าวิจัย โดยที่จะมีการนัดแนะสำหรับการรับน้ำยาแล้วปาก การสอนวิธีการกลืนน้ำยา และการนำขวดน้ำยากลับมาคืนอีกครั้ง ส่วนผู้วิจัยที่จะทำการประเมิน จะทำการนัดแนะสำหรับการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบตามสถานที่เก็บข้อมูล

ผู้บันทึกข้อมูล: ผู้วิจัยจะทำการบันทึกข้อมูลหลังจากทำการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบแล้วรายสัปดาห์

การรวบรวมข้อมูล: ผู้ดำเนินการวิจัยจะกรอกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ และใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (IBM Corp., Chicago, IL, USA.) ในการวิเคราะห์

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์

- ข้อมูลเชิงปริมาณ (Continuous variables) ได้แก่ อายุ, ปริมาณรังสีต่อช่องปาก และร้อยละของรังสีที่กระทบช่องปากขณะได้รับการฉายรังสีที่ 30Gy และ 40Gy จะนำเสนอเป็นค่ามัธยฐาน (median) และช่วงของข้อมูล (range)
- ข้อมูลเชิงคุณภาพ (Categorical variables) เช่น เพศ, ประวัติการสูบบุหรี่, ตำแหน่งของมะเร็ง, สภาวะของผู้ป่วย, แผนการรักษา, เทคนิคการฉายรังสี, สูตรและวิธีการให้ยาเคมีบำบัด จะนำเสนอเป็นจำนวนนับและร้อยละ
- ความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานอาสาสมัครระหว่างกลุ่มที่ได้รับน้ำยาแล้วปากโพวิโดน ไอโอดีนและน้ำยาแล้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ ใช้สถิติ chi-square หากเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ ใช้สถิติ independent T-test กับอายุ เนื่องจากเป็นข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการ

3.8 งบประมาณ (Budget)

ดำเนินการขอทุนวิจัยจากทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเภทที่ 1

Table 21 แสดงงบประมาณที่ใช้ในการทำวิจัย

| รายการ | จำนวนเงิน |
|---------------------------|-------------|
| 23.1 <u>หมวดค่าจ้าง</u> | |
| ค่าจ้างผู้ช่วยวิจัย | 20000 |
| 23.2 <u>หมวดค่าใช้สอย</u> | |
| ค่าถ่ายเอกสาร | 5000 |
| 23.3 <u>หมวดค่าวัสดุ</u> | |
| ค่าวัสดุวิทยาศาสตร์ | 120,000 |
| ค่าวัสดุสำนักงาน | 5000 |
| รวมงบประมาณที่เสนอขอ | 150,000 บาท |

3.9 ข้อจำกัดในงานวิจัย

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สามารถเข้าถึงแพทย์ได้หลายแผนกไม่ว่าจะเป็น แพทย์ผ่าตัดทางโสต คอ นาสิก ลาริงส์วิทยา, แพทย์รังสีรักษา และ อายุรแพทย์มะเร็งวิทยา ซึ่งอาจทำให้เกิดความซ้ำซ้อนของการดูแลรักษา และการเริ่มการรักษา โดยมีได้สื่อสารกันไว้อ่อนล่วงหน้า ผู้วิจัยและทีมจึงได้ทำการแก้ปัญหาโดยการแจ้งทีมแพทย์ผ่าตัด, แพทย์รังสีรักษา และอายุรแพทย์มะเร็งวิทยา เพื่อทำความเข้าใจเกี่ยวกับโครงการวิจัย การแจ้งข้อมูลสื่อสารให้กับทีมรักษาทางการประชุมสหสาขาวิชาชีพ และมีการจัดตั้งกลุ่มของงานวิจัยเพื่อทำการสื่อสารระหว่างแพทย์และทีมวิจัย

3.10 การเปิดเผยแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับจะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์จะใช้รหัสตัวเลขแทนผู้ป่วยแต่ละราย ส่วนการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือการนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย โดยจะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด



บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

ผู้วิจัยได้เริ่มดำเนินการเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 จนถึงวันที่รายงานผลวันที่ 8 พฤษภาคม พ.ศ. 2564 ซึ่งวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นรายงานเบื้องต้นของอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งศีรษะและคอที่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้าการศึกษาทั้งสิ้น 53 คน โดยแบ่งกลุ่มได้เป็นอาสาสมัคร 27 รายได้รับน้ำยาฆ่าเชื้อปากเบนโซไคดามีนไฮโดรคลอไรด์ และอาสาสมัคร 26 รายได้รับน้ำยาฆ่าเชื้อปากโพวิโดนไอโอดีน โดยมีอาสาสมัครกลุ่มละ 3 ราย ที่ขอถอนตัวออกจากการศึกษาเนื่องจากปฏิเสธการใช้ยาฆ่าเชื้อปากที่ได้รับอย่างต่อเนื่อง และมีอาสาสมัครกลุ่มละ 1 รายออกจากการศึกษาอันเนื่องมาจากการเสียชีวิตจากการเปลี่ยนระยะโรคในกลุ่มเบนโซไคดามีนไฮโดรคลอไรด์ และมีการเปลี่ยนแปลงการรักษาเป็นการรักษาแบบประคับประคองเนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงระยะโรคในกลุ่มที่ได้รับโพวิโดนไอโอดีน ดังแสดงในรูปที่ 15

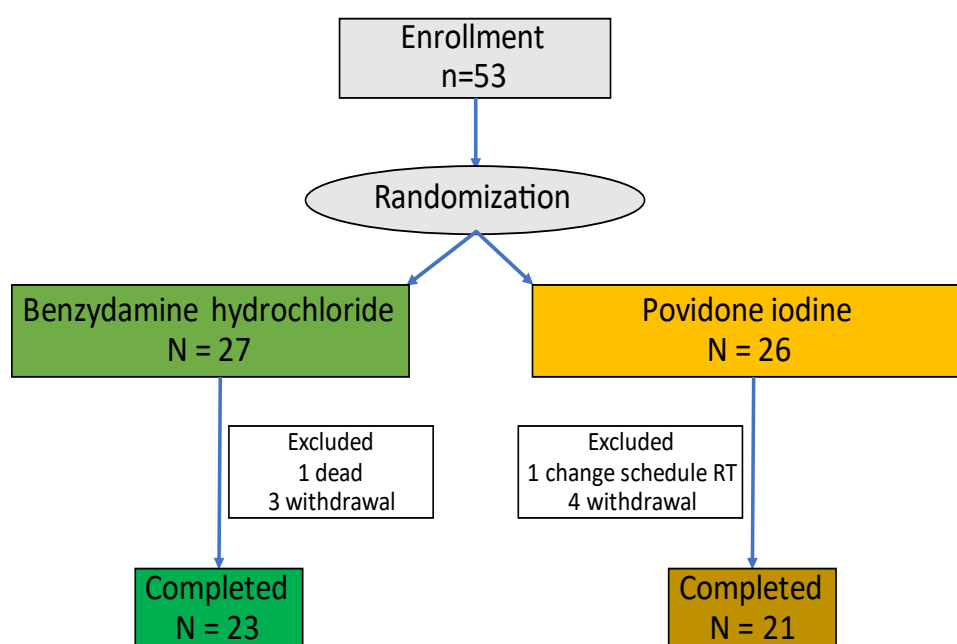


Figure 9 แสดง Consort diagram ของอาสาสมัครที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูล

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของประชากร (Baseline characteristics)

อาสาสมัครที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลในรายงานเบื้องต้นนี้ โดยมีอาสาสมัครทั้งสิ้น 44 ราย พบว่าอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มมีค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 56 ปี (ช่วงอายุตั้งแต่ 34-81 ปี) โดยส่วนใหญ่ของอาสาสมัครเป็นเพศชาย โดยมีเพศชาย 82.6% ในกลุ่มที่ได้รับเบนโซตาไมนไฮโดรคลอไรด์ และ 61.9% ที่ได้รับน้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีน อาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มส่วนใหญ่เคยสูบบุหรี่หรือกำลังสูบบุหรี่สูงถึง 73.9% ในกลุ่มเบนโซตาไมนไฮโดรคลอไรด์ และ 47.6% ในกลุ่มโพวิโดนไอโอดีน ตำแหน่งของมะเร็งส่วนใหญ่อยู่ที่ช่องปาก ทั้ง 2 กลุ่มโดยอยู่ที่ 65.2% ในกลุ่มเบนโซตาไมนไฮโดรคลอไรด์ และ 66.7% ในกลุ่มที่ได้รับโพวิโดนไอโอดีน ส่วนใหญ่ของอาสาสมัครเป็นมะเร็งศีรษะและคอระยะลุกลามจำกัดที่แบ่งโดยระบบ AJCC 8th edition stage III-IV อยู่ที่ 73.9% ในกลุ่มเบนโซตาไมน และ 71.4% ในกลุ่มโพวิโดนไอโอดีน อาสาสมัครมีสภาวะทางกายอยู่ที่ระยะ 0-1 95.7% ในกลุ่มเบนโซตาไมน และ 100% ในกลุ่มโพวิโดนไอโอดีน วิธีการรักษาส่วนใหญ่เป็นการรักษาหลัก (Definite chemoradiation) โดยมี 65.2% และ 47.6% ของเบนโซตาไมน และโพวิโดนไอโอดีนตามลำดับ เทคนิคการฉายรังสีส่วนใหญ่เป็น VMAT (Volumetric modulated arc therapy) 87% และ 95% ตามลำดับ โดยข้อมูลของค่ามัธยฐานของปริมาณรังสีที่ได้รับที่บริเวณช่องปาก, ร้อยละการได้รับรังสีที่บริเวณช่องปากขณะได้รับรังสีแล้ว 30 Gy และ 40 Gy ตามลำดับของกลุ่มที่ได้รับเบนโซตาไมนพบว่ามีค่ามัธยฐานที่ 55 Gy, V30 93.7% และ V40 81.1% ตามลำดับ ส่วนกลุ่มโพวิโดนไอโอดีนมีค่ามัธยฐานของรังสีที่ช่องปาก, V30 และ V40 อยู่ที่ 46 Gy, 87.7% และ 70.6% ตามลำดับ และสูตรการให้ยาเคมีบำบัดพบว่าส่วนใหญ่ได้รับเป็นการให้ซิสพลาตินแบบสัปดาห์ละครั้งมากที่สุด โดยมี 60.9% และ 71.4% ตามลำดับ ซึ่งปัจจัยต่างๆพบว่าไม่มีความแตกต่างของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มจากการคำนวณทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 22

Table 22 แสดงคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่อยู่ในการศึกษา

| Baseline characteristics | | All N=44 | Benzydamine hydrochloride N=23 | 0.1% povidone- iodine N=21 | P-value |
|--------------------------|----------------|---------------|--------------------------------------|----------------------------------|---------|
| Age | Median (Range) | 56 (34-81) | 58 (39-81) | 52 (34-73) | 0.078 |
| Sex | Male | 32 (72.7%) | 19 (82.6%) | 13 (61.9%) | 0.124 |
| | Female | 12 (27.3%) | 4 (17.4%) | 8 (38.1%) | |
| Smoking status | Never | 17 (38.6%) | 6 (26.1%) | 11 (52.4%) | 0.133 |
| | Former | 14 (31.8%) | 10 (43.5%) | 4 (19.0%) | |
| | Current | 13 (29.6%) | 7 (30.4%) | 6 (28.6%) | |

| Baseline characteristics | | All N=44 | Benzydamine hydrochloride N=23 | 0.1% povidone- iodine N=21 | P-value |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|----------------------------------|---------|
| Primary site | Oral cavity | 19 (43.1%) | 11 (47.8%) | 8 (38.1%) | 0.919 |
| | Oropharynx | 10 (22.7%) | 4 (17.4%) | 6 (28.6%) | |
| | Nasopharynx | 5 (11.3%) | 1 (4.3%) | 4 (19%) | |
| | Hypopharynx/Supraglottic | 10 (22.7%) | 7 (30.4%) | 3 (14.3%) | |
| Stage | I | 5 (11.3%) | 1 (4.3%) | 4 (19.0%) | 0.388 |
| | II | 7 (15.9%) | 5 (21.7%) | 2 (9.5%) | |
| | III | 5 (11.3%) | 3 (13.0%) | 2 (9.5%) | |
| | IVa | 10 (22.7%) | 4 (17.4%) | 6 (28.6%) | |
| | IVb | 17 (38.6%) | 10 (43.5%) | 7 (33.3%) | |
| ECOG | 0 | 25 (56.8%) | 12 (52.2%) | 13 (61.9%) | 0.556 |
| | 1 | 18 (40.9%) | 10 (43.5%) | 8 (38.1%) | |
| | 2 | 1 (2.3%) | 1 (4.3%) | 0 | |
| Radiation type | Adjuvant CCRT | 19 (43.1%) | 8 (34.8%) | 11 (52.4%) | 0.239 |
| | Definite CCRT | 25 (56.8%) | 15 (65.2%) | 10 (47.6%) | |
| Radiation technique | 3D-CRT | 3 (6.8%) | 2 (8.7%) | 1 (4.8%) | 0.537 |
| | VMAT | 40 (90.9%) | 20 (87.0%) | 20 (95.2%) | |
| | IMRT | 1 (2.3%) | 1 (4.3%) | 0 | |
| Oral cavity volume radiation dose | Average of mean oral dose (Gy) (IQR) | 48 (35.50-95.40) | 55.00 (36.20-96.90) | 46.00 (35.50-91.90) | 0.638 |
| | V30 (%) (IQR) | 84.6 (57.68-98.70) | 84.10 (64.60-99.30) | 87.70 (55.30-98.30) | 0.739 |
| | V40 (%) (IQR) | 65.30 (36.68-94.05) | 70.60 (42.60-94.80) | 57.80 (36.30-89.20) | 0.140 |
| Chemotherapy regimen | Weekly cisplatin | 29 (65.9%) | 14 (60.9%) | 15 (71.4%) | 0.596 |
| | Triweekly cisplatin | 11 (25.0%) | 6 (26.1%) | 5 (23.8%) | |
| | Weekly carboplatin | 4 (9.1%) | 3 (13.0%) | 1 (4.8%) | |

4.3 ผลการศึกษา

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาเริ่มเกิดอาการเยื่อช่องปากอักเสบตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ของการรักษา โดยพบว่ามีค่ามัธยฐานของ OMAS ของอาสาสมัครที่ได้รับน้ำยาฆ่าเชื้อปากเบนโซดาไมน์ไฮโดรคลอไรด์ในการประเมินครั้งที่ 1-8 (หลังได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดสัปดาห์ที่ 2,3,4,5,6,7,8 และหลังรักษาครบ 4 สัปดาห์) ได้ 0, 1, 3, 4, 4, 6, 6, และ 0 ส่วนในกลุ่มที่ได้รับโพวิโดนไอโอดีน มีค่ามัธยฐาน OMAS ครั้งที่ 1-8 เท่ากับ 0, 2, 2, 4, 4, 5, 5 และ 1 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติของแต่ละครั้งของการประเมิน (p-value 0.99, 0.37, 0.47, 0.99, 0.99, 0.63, 0.65 และ 0.08) ดังแสดงในภาพที่ 16 และตารางที่ 23

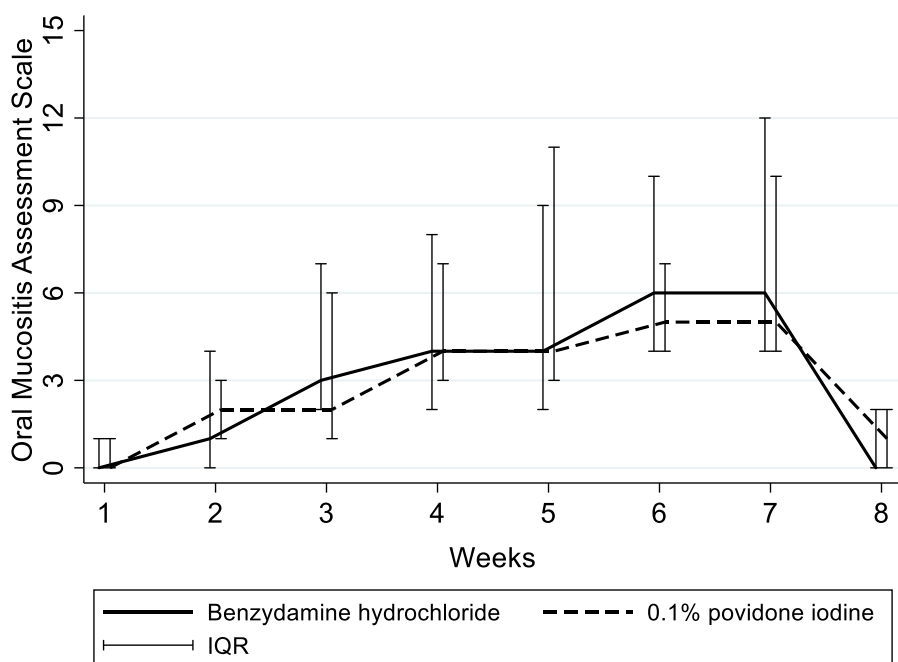


Figure 10 แสดงค่ามัธยฐานของ OMAS scale ของอาสาสมัครที่ได้น้ำยากลั้วปากแต่ละชนิด

Table 23 แสดงค่ามัธยฐาน OMAS และ median difference

| Week | Benzylamine hydrochloride | 0.1% povidone iodine | Median different (95%CI) | P-value |
|---------|---------------------------|----------------------|--------------------------|---------|
| 1 | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0 (-0.55 to 0.55) | 0.99 |
| 2 | 1 (0-4) | 2 (1-3) | 1 (-1.21 to 3.21) | 0.37 |
| 3 | 3 (2-7) | 2 (1-6) | -1 (-3.77 to 1.77) | 0.47 |
| 4 | 4 (2-8) | 4 (3-7) | 0 (-3.32 to 3.32) | 0.99 |
| 5 | 4 (2-9) | 4 (3-11) | 0 (-4.67 to 4.67) | 0.99 |
| 6 | 6 (4-10) | 5 (4-7) | -1 (-5.11 to 3.11) | 0.63 |
| 7 | 6 (4-12) | 5 (4-10) | -1 (-5.43-3.43) | 0.65 |
| Post RT | 0 (0-2) | 1 (0-2) | 1 (-0.11 to 2.11) | 0.08 |

โดยเมื่อนำข้อมูลค่ามัธยฐานของ OMAS score ในแต่ละสัปดาห์มาทำการทดสอบตามสมมติฐานว่าน้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีนจะมีประสิทธิภาพเหนือกว่าน้ำยากลั้วปากเบนโซดามีนไฮโดรคลอไรด์หรือไม่ พบว่ายังไม่มีความสำคัญดังแสดงในรูปที่ 17

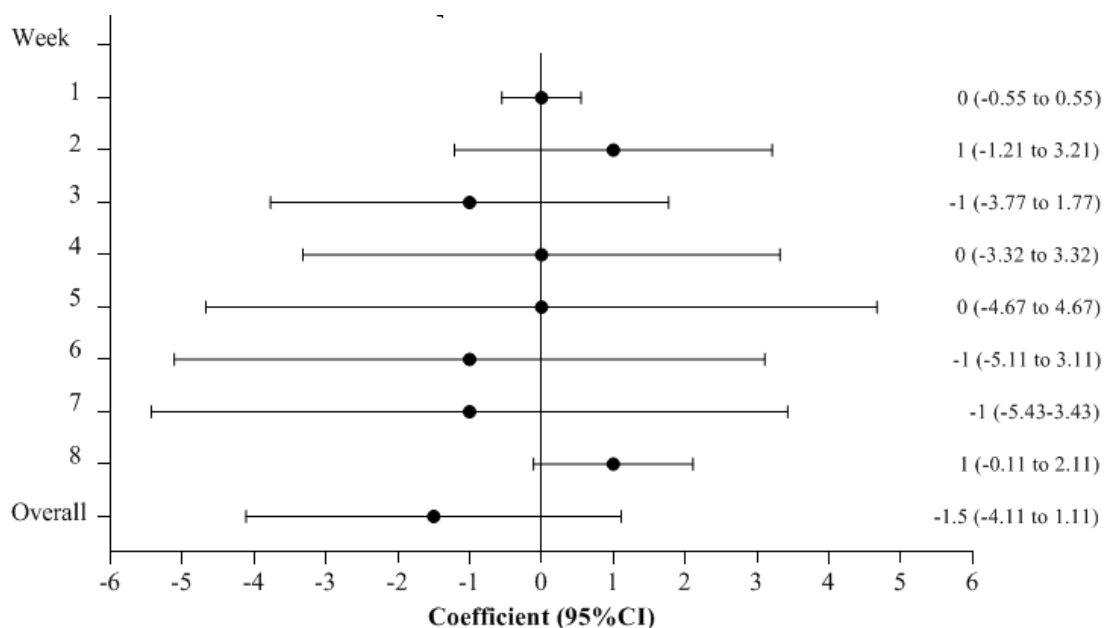


Figure 11 แสดงการทดสอบทาง superiority ของ median OMAS score

สำหรับการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วยการประเมิน CTCAE V5.0 พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับน้ำยาเกล็ดปากเบนโซไครโคลไรด์นั้นมี Grade 3-4 อยู่ที่ 39% ขณะที่น้ำยาเกล็ดปากโพวิโดนไอโอดีนมี Grade 3-4 อยู่ที่ 28.6% แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (p-value 0.706) ดังในตารางที่ 24

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Table 24 แสดง CTCAE V5.0 mucositis grade ในอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม

| CTCAE grade | Benzylamine hydrochloride N=23 | 0.1% povidone-iodine N=21 | P-value |
|--------------|-----------------------------------|------------------------------|---------|
| Grade I/II | 14 (60.9%) | 15 (71.4%) | 0.706 |
| Grade III/IV | 9 (39.1%) | 6 (28.6%) | |

ความถี่ของการใช้ยาชา และยาแก้ปวดชนิดโอปิออยด์ อยู่ที่ 95.6% ในผู้ป่วยที่ได้รับเบนโซไครโคลไรด์ ส่วนในกลุ่มโพวิโดนไอโอดีนอยู่ที่ 95.2% โดยไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (p-value 0.947) ความถี่ของการใส่สายจุกอยู่ที่ 47.8% และ 52.3% ความถี่ของการนอนโรงพยาบาล อยู่ที่ 21.7% และ 23.8% ความถี่ของการได้รับยาปฏิชีวนะ 47.8% และ 33.3% และยาฆ่าเชื้อราอยู่

ที่ 52.2% และ 66.7% โดยไม่พบความแตกต่างทางสถิติของน้ำยากลั้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ และน้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีน (p-value 0.763, 0.870, 0.329, และ 0.329)

Table 25 แสดงผลการศึกษาศักยภาพอื่น ๆ ของน้ำยากลั้วปากทั้ง 2 กลุ่ม

| Secondary end points | Benzylamine hydrochloride N=23 | 0.1% povidone-iodine N=21 | P-value |
|----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---------|
| Xylocaine use | 22 (95.6%) | 20 (95.2%) | 0.947 |
| Opioid use | 22 (95.6%) | 20 (95.2%) | 0.947 |
| Nasogastric tube insertion | 11 (47.8%) | 11 (52.3%) | 0.763 |
| Hospitalization | 5 (21.7%) | 5 (23.8%) | 0.870 |
| Antibiotics prescription | 11 (47.8%) | 7 (33.3%) | 0.329 |
| Anti-fungal prescription | 12 (52.2%) | 14 (66.7%) | 0.329 |

ความปลอดภัยหลังจากการใช้น้ำยากลั้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์และน้ำยากลั้วปากโพวิโดนไอโอดีน โดยพบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยมีอาการแสบ 43.5% และ 42.9% มีอาการชา 47.8% และ 38.1% มีภาวะปากแห้ง 39.1% และ 33.3% และมีภาวะน้ำลายเหนียว 34.8% และ 47.6% ตามลำดับ และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 26

Table 26 แสดงผลความปลอดภัยจากการใช้น้ำยากลั้วปาก

| Safety | Arm A: benzylamine hydrochloride N=23 | Arm B: 0.1% povidone-iodine N=21 | P-value |
|---------------|--|-------------------------------------|---------|
| Burning | 10 (43.5%) | 9 (42.9%) | 0.844 |
| Tingling | 11 (47.8%) | 8 (38.1%) | 0.391 |
| Dryness | 9 (39.1%) | 7 (33.3%) | 0.391 |
| Sticky saliva | 8 (34.8%) | 10 (47.6%) | 0.248 |

ค่าเฉลี่ยความร่วมมือในการใช้น้ำยากลั้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ 81.5% และ โพวิโดนไอโอดีนอยู่ที่ 76% โดยไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (p-value 0.377)

นอกจากนั้น ผู้ทำวิจัยยังได้ทำการนำปัจจัยต่างๆที่อาจส่งผลต่อภาวะการเกิดเยื่อช่องปากอักเสบโดย OMAS score โดยได้ทำการวิเคราะห์เชิงถดถอยของปัจจัยในการประเมินภาวะเยื่อช่อง

ปากอักเสบโดยพบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อคะแนน OMAS ในการวิเคราะห์ คือ ตำแหน่งของมะเร็งที่ตำแหน่งช่องปาก (Oral cavity and oropharynx) และการรักษาเสริมหลังผ่าตัด (Post-operative chemoradiation) เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบดังแสดงในตารางที่ 27

Table 27 แสดงการวิเคราะห์เชิงถดถอยของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

| Factors | Univariate | |
|-----------------------------------|-----------------------|---------|
| | Coefficient (95%CI) | P-value |
| Group | | |
| • Benzylamine hydrochloride | Ref | |
| • 0.1% povidone iodine | -1.5 (-4.11 to 1.11) | 0.25 |
| Age per year | 0.04 (-0.1 to 0.19) | 0.56 |
| Sex | | |
| • Male | Ref | |
| • Female | 1 (-2.16 to 4.16) | 0.53 |
| Smoking status | | |
| • Never | Ref | |
| • Former/current | -1 (-4.21 to 2.21) | 0.53 |
| Primary site | | |
| • Nasopharynx/hypopharynx | Ref | |
| • Oral/oropharynx | 3 (0.53 to 5.47) | 0.02 |
| Stage | | |
| • I/II | Ref | |
| • III/IV | 1 (-2.13 to 4.13) | 0.52 |
| Radiation type | | |
| • Definite CCRT | Ref | |
| • Adjuvant CCRT | 3 (0.64 to 5.36) | 0.01 |
| Radiation technique | | |
| • VMAT/IMRT | Ref | |
| • 3D-CRT | 0.5 (-5.34 to 6.34) | 0.86 |
| Chemotherapy | | |
| • Cisplatin | Ref | |
| • carboplatin | 1 (-4.24 to 6.24) | 0.70 |
| | | |
| • Weekly | Ref | |
| • Triweekly | 0 (-3.27 to 3.27) | 0.99 |
| Oral cavity volume radiation dose | | |
| • Mean oral dose | 0.09 (0.003 to 0.18) | 0.06 |
| • V30 | 0.04 (-0.02 to 0.1) | 0.19 |
| • V40 | 0.04 (-0.001 to 0.08) | 0.06 |

เมื่อนำปัจจัยดังกล่าวมาทำการวิเคราะห์เชิงสหสัมพันธ์ ของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วย OMAS พบว่า ตำแหน่งมะเร็งที่ช่องปาก และ การฉายรังสีเสริมหลังผ่าตัดทำให้เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบเพิ่มขึ้นเป็น 2.5 เท่า ดังตารางที่ 28

Table 28 แสดงการวิเคราะห์สหสัมพันธ์ของปัจจัยการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วยการประเมินด้วย OMAS score

| Factors | Multivariate | |
|---------------------------|------------------------------|---------|
| | Adjusted Coefficient (95%CI) | P-value |
| Primary site | | |
| • Nasopharynx/hypopharynx | Ref | |
| • Oral/oropharynx | 2.5 (0.11 to 4.89) | 0.04 |
| Radiation type | | |
| • Definite CCRT | Ref | |
| • Adjuvant CCRT | 2.5 (0.09 to 4.91) | 0.04 |

บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

ผลจากรายงานการศึกษาเบื้องต้นนี้พบว่าการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วย มะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดนั้น แต่ช่วงเวลา ทั้งหมด 8 ครั้ง เปรียบเทียบระหว่างน้ำยาคลอไรด์เบนโซดาไมน์ไฮโดรคลอไรด์และน้ำยาคลอไรด์โพวิโดนไอโอดีน มีค่ามัธยฐานของแบบ OMAS scale ที่ใกล้เคียงกัน ที่ถึงแม้ในการประเมินครั้งที่ 6 และ 7 การใช้ยาคลอไรด์เบนโซดาไมน์ไฮโดรคลอไรด์จะมีค่ามัธยฐาน OMAS น้อยกว่าโพวิโดนไอโอดีน 1 คะแนน ทั้ง 2 ครั้ง แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติในทุกช่วงเวลาจากการคำนวณ นอกจากนี้คะแนน มากที่สุดที่อยู่ในการประเมินครั้งที่ 7 โดยน้ำยาคลอไรด์โพวิโดนไอโอดีนมีคะแนน OMAS 27 คะแนน ซึ่งมากกว่า เบนโซดาไมน์ไฮโดรคลอไรด์ 1 คะแนนแต่อย่างไรก็ตามก็ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ เช่นกัน ซึ่งการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกๆที่ได้นำน้ำยาคลอไรด์ทั้ง 2 ชนิดนี้มาทำการเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพกันโดยตรง โดยที่จากข้อมูลก่อนหน้านี้นี้จะเห็นได้ว่า น้ำยาคลอไรด์เบนโซดาไมน์ไฮโดรคลอไรด์และน้ำยาคลอไรด์โพวิโดนไอโอดีน มีประสิทธิภาพที่เหนือกว่าน้ำยาคลอไรด์คลอเฮกซีดีน และน้ำเกลือโซเดียมไบคาร์บอเนต (27, 29, 33) และเมื่อเทียบกับการศึกษาเดิม พบว่าคะแนนมัธยฐานของ OMAS จากการใช้ยาคลอไรด์เบนโซดาไมน์ไฮโดรคลอไรด์เอง มีระดับที่ใกล้เคียงกันในแต่ละสัปดาห์ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกันจากการศึกษานี้และการศึกษาเดิม (29) ยืนยันประสิทธิภาพที่ใกล้เคียงกัน ของน้ำยาคลอไรด์เบนโซดาไมน์ไฮโดรคลอไรด์และโพวิโดนไอโอดีน ในการศึกษาหนึ่งซึ่งพบว่าน้ำยาคลอไรด์ทั้งคู่เคยรายงานว่าได้มีความแตกต่างกันในประสิทธิภาพ การลดการอักเสบมาแล้ว (34)

ในการศึกษานี้เราใช้วิธีการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วยการประเมินด้วย OMAS อันเนื่องมาจากการที่ OMAS สามารถแสดงให้เห็นถึงการอักเสบจากการรักษาที่เกิดขึ้นจริงมากกว่า การประเมินด้วยระบบ NCI-CTCAE ด้วยผลจากการศึกษาหนึ่งซึ่งพบว่าการอักเสบสัมพันธ์กับการ ตรวจพบ สาร Epidermal growth factor ที่ลดลงในน้ำลาย และไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในการ ใช้คะแนน NCI-CTCAE และยังไม่ถูกรบกวนจากการใช้ยาบรรเทาอาการปวด (73, 75)

สำหรับการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วยการประเมิน CTCAE V5.0 ซึ่งเราเลือกให้เป็นผลการศึกษารอง อันเนื่องมาจากการใช้ที่แพร่หลายมากกว่าการประเมินด้วย OMAS นั้นพบว่า มีอาสาสมัครที่ได้รับการประเมินอยู่ใน Grade 3-4 โดยมีร้อยละ 39 ในกลุ่มที่ได้รับเบนโซดาไมน์ไฮโดร

คลอไรด์ซึ่งมากกว่าโพวิโดนไอโอดีนที่มีอยู่ร้อยละ 28 แต่ทว่าเมื่อนำมาคำนวณทางสถิติพบว่าไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจจะต้องรอข้อมูลของอาสาสมัครที่วางแผนเข้ามาเพิ่มเติมในรายงานลำดับถัดไป

ประสิทธิภาพในการลดอาการปวดของผู้ป่วยในน้ำยาเกล็ดปากทั้ง 2 ชนิดไม่แตกต่างกัน เนื่องจากมีร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ไขยาชา และยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ซึ่งผลอาจจะแตกต่างจากการศึกษาเดิมที่พบว่า น้ำยาเกล็ดปากเบนโซไคตามีนไฮโดรคลอไรด์มีแนวโน้มประสิทธิภาพในการลดอาการปวดได้ดีกว่าน้ำยาเกล็ดปาก 5% โพวิโดนไอโอดีนและ 0.2% คลอเฮกซิดีน (34) ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างของน้ำยาเกล็ดปากโพวิโดนไอโอดีนที่ใช้ เนื่องจากเป็น น้ำยาเกล็ดปากที่ทางทีมผู้วิจัยจัดทำขึ้นเอง ที่มีการปรับปรุงให้สามารถใช้เกล็ดปาก บรรเทาอาการปวดได้ดีขึ้น

จะเห็นได้ว่าอัตราการไขยาชาและยาแก้ปวดของอาสาสมัครที่ได้รับน้ำยาเกล็ดปากทั้ง 2 ชนิด ที่ถึงแม้จะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อพิจารณาที่ความถี่พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับน้ำยาเกล็ดปากโพวิโดนไอโอดีน มีอัตราการได้รับยาแก้ปวดที่รายน้อยกว่ากลุ่มน้ำยาเกล็ดปากโพวิโดนไอโอดีน ในขณะที่น้ำยาเกล็ดปากโพวิโดนไอโอดีน มีอัตราการได้รับยาแก้ปวดมากกว่าน้ำยาเกล็ดปากเบนโซไคตามีนไฮโดรคลอไรด์เล็กน้อย ซึ่งเป็นผลมาจากฤทธิ์ของน้ำยาเกล็ดปากโพวิโดนไอโอดีนที่มีคุณสมบัติเป็นยาแก้ปวดออกฤทธิ์กว้างได้ดีอีกด้วย(86)

ปัจจัยทางการรักษาด้วยรังสีรักษา ซึ่งเทคนิคการฉายรังสีของการศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ณ ปัจจุบันใช้เทคนิคการฉายรังสีเป็นแบบ 3-dimensional conformal radiotherapy ทั้งหมดโดยจะเห็นว่าอาสาสมัครที่เข้ามาในโครงการวิจัยใช้เทคนิคการฉายรังสีเป็น Volumetric modulated arc therapy เป็นส่วนใหญ่ รวมไปถึงปริมาณรังสีที่ตกกระทบบริเวณช่องปาก ไม่ว่าจะ เป็นค่ามัธยฐานค่าเฉลี่ยของปริมาณรังสีที่ช่องปาก (Mean oral cavity dose), ร้อยละของรังสีที่ตกกระทบบริเวณช่องปากขณะทำการฉายรังสีไปแล้วที่ 30Gy และ 40 Gy ซึ่งพบว่ามีความสำคัญของการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ (89, 90) โดยพบว่าปัจจัยต่างๆเหล่านี้ไม่ได้มีความแตกต่างกันระหว่าง ทั้ง 2 กลุ่ม

อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการถึง 65% มีตำแหน่งมะเร็งอยู่ที่ช่องปาก รวมไปถึงวิธีการรักษาเสริมหลังผ่าตัดที่มากถึง 45% ซึ่งมากกว่าการศึกษาเดิม (29) ซึ่งจากการวิเคราะห์สหสัมพันธ์พบว่า ปัจจัยทั้ง 2 ชนิด มีความสัมพันธ์ที่ทำให้เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มากขึ้น ถึง 2.5 เท่า โดยใน

การศึกษานี้ มีอาสาสมัครถึง 50% ที่ได้รับการใส่สายจุกอันเป็นผลมาจากการรักษา แต่ก็เห็นได้ว่า เมื่อเทียบกับการศึกษาเดิมที่น้ำยากลิ้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ซึ่งมีผลลดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วยคะแนนมัธยฐานตลอดการรักษาดีกว่าน้ำเกลือโซเดียมไบคาร์บอเนต โดยมีคะแนนสูงสุดอยู่ที่ 25 คะแนน เทียบกับการศึกษานี้ได้ 26 คะแนน รวมไปถึงค่ามัธยฐานต่อการประเมินรายสัปดาห์ที่ใกล้เคียงกัน จะเห็นได้ว่าประสิทธิภาพของน้ำยากลิ้วปากเบนโซตามีนยังสามารถให้ผลจากการศึกษาได้ใกล้เคียงเดิม ซึ่งอาจจะแปลได้ว่าน้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนเองก็มีประสิทธิภาพที่ไม่แตกต่างกับน้ำยากลิ้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ในการลดการอักเสบของเยื่อช่องปาก อันเนื่องมาจากความสามารถในการลดการอักเสบด้วยคะแนนมัธยฐานรายสัปดาห์ที่ใกล้เคียงกันเช่นกัน อีกทั้งน้ำยากลิ้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์นั้น ไม่ได้รับการบรรจุเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ และมีราคาสูงกว่าน้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนถึง 10 เท่า จึงเห็นได้ว่าการใช้น้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนจะมีประโยชน์ในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดได้

5.2 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้ถึงแม้ น้ำยากลิ้วปากโพวิโดนไอโอดีนจะไม่สามารถแสดงประสิทธิภาพของการลดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ดีกว่าน้ำยากลิ้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ แต่จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่าประสิทธิภาพของน้ำยาทั้ง 2 ชนิดดูใกล้เคียงกัน ในการป้องกันภาวะดังกล่าว

5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มการศึกษาแรกที่ทำน้ำยากลิ้วปากทั้ง 2 ชนิดมาทำการศึกษาเปรียบเทียบกันโดยตรง โดยมีจำนวนอาสาสมัครที่คำนวณไว้ทั้ง 2 กลุ่มอย่างน้อยกลุ่มละ 36 ราย ซึ่งถือว่ามากกว่าการศึกษาที่เคยมีอยู่เดิม (34) ในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับเคมีบำบัดและฉายแสงอย่างน้อย 66 Gy โดยมีอาสาสมัครที่เข้ามาทั้งกลุ่มที่การให้เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก (Definite chemoradiation) และกลุ่มที่เป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัด (Adjuvant chemoradiation) ที่มากขึ้นถึง 45% ซึ่งจะเห็นได้ว่าการศึกษาก่อนหน้านี้นี้จะเป็นอาสาสมัครแบบการรักษาหลักมีสัดส่วนที่มากถึง 90% ข้อมูลนี้จึงอาจทำให้สามารถใช้น้ำยากลิ้วปากในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัดได้ (27, 28, 31-33, 91) รวมไปถึงตำแหน่งของมะเร็งที่

อยู่ที่ช่องปากเป็นหลักถึง 65% ซึ่งเป็นบริเวณที่มีผลข้างเคียงจากการรักษาเป็นหลักเนื่องจากได้รับรังสีที่บริเวณดังกล่าวโดยตรง

การศึกษานี้มีการปกปิดผู้ประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ทำให้สามารถลดอคติในการแปลผลของการศึกษาได้ โดยเฉพาะในส่วนของ การประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ซึ่งทางผู้วิจัยเลือกใช้วิธีการ OMAS เนื่องจากวิธีดังกล่าวมีข้อดี คือ สามารถประเมินเป็นอาการแสดงที่เห็นได้อย่างชัดเจน คือ อาการแดง (erythema) การเกิดแผล (ulcer) รวมไปถึงการเกิด pseudomembrane โดยทำการประเมินด้วยผู้ประเมินเดิมตลอดการรักษา ทำให้เห็นความเปลี่ยนแปลงของอาการดังกล่าวได้อย่างชัดเจน อีกทั้งการประเมินดังกล่าวยังมีข้อดี คือ สามารถประเมินได้อย่างรวดเร็วภายในเวลา 1-5 นาที ทำให้เกิดความสะดวกทั้งต่อผู้วิจัยและอาสาสมัครเอง ในขณะเดียวกัน ผู้วิจัยได้ทำการจัดเก็บข้อมูล ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วย ระบบ NCI-CTCAE V5.0 ไว้ด้วยซึ่งถึงแม้จะมีข้อเสีย คือ การที่มีผลการประเมินจากอาการปวด ที่อาจบิดเบือนไปจากการได้รับยาแก้ปวด แต่งานวิจัยนี้ก็ได้ทำการจัดเก็บข้อมูลทั้ง 2 ชนิดไว้ด้วยกัน ซึ่งยังไม่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เก็บข้อมูลการประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วย 2 วิธีดังกล่าว

รวมไปถึงการเก็บข้อมูลทุติยภูมิอื่นๆ ไม่ว่าจะเป็นความถี่ของการใช้ยาแก้ปวด การนอนโรงพยาบาล การใส่สายจุก การได้รับยาปฏิชีวนะและยาฆ่าเชื้อรา ทำให้ผลการศึกษาศรบกัวในทุกระดับ

5.4 ข้อดีของการศึกษานี้

เนื่องจากการศึกษาที่ทำเพียงแห่งเดียว และรูปแบบของการศึกษาเป็นแบบการพิสูจน์ความเหนือกว่า (Superiority trial) ทำให้ผลของการศึกษาที่ออกมา ณ ขณะนี้อาจต้องทำการแปลผลอย่างระมัดระวัง

อีกทั้งรายงานวิทยานิพนธ์นี้ยังเป็นเพียงรายงานฉบับเบื้องต้นอันเนื่องมาจากอาสาสมัครที่เข้ามายังไม่ครบถ้วนตามเกณฑ์ จึงอาจทำให้ข้อมูลที่ได้นั้น ขณะนี้ยังไม่พัฒนามากอย่างเพียงพอในการสรุป ซึ่งอาจจะต้องรอผลหลังทำการศึกษาเสร็จสิ้นอีกที

5.5 ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากมีอาสาสมัครที่ขอปฏิเสธการเข้าร่วมจำนวนหนึ่ง รูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาแบบพิสูจน์ความเหนือกว่า (Superiority trial) และการศึกษานี้ยังถูกจำกัดด้วยเวลาของการศึกษาที่จำกัดภายใน 1 ปี ทำให้ข้อมูลที่ได้อาจจะน้อยเกินไปกับเวลาอันจำกัด จึงมีความเห็นว่าถ้าสามารถที่

จะจัดการศึกษาให้ระยะเวลานานขึ้น หรือเป็นลักษณะแบบมากกว่า 1 สถานที่ อาจทำให้การศึกษา
น่าเชื่อถือมากขึ้น

จะเห็นได้ว่าผลการศึกษาเบื้องต้นถึง 62% นั้นพบว่าน้ำยากลิ้วปากโฟวิโดนไอโอดีนแลดูมี
ประสิทธิภาพใกล้เคียงกับน้ำยากลิ้วปากเบนโซตามีนไฮโดรคลอไรด์ในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปาก
อักเสบ จึงเป็นไปได้ว่าน้ำยากลิ้วปากโฟวิโดนไอโอดีนน่าจะเป็นทางเลือกอีกทางหนึ่งสำหรับผู้ป่วย
มะเร็งศีรษะและคอที่กำลังได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมไปกับยาเคมีบำบัด เพื่อป้องกันภาวะ
เยื่อช่องปากอักเสบได้



บรรณานุกรม

1. W.Imsamran AP, P. Supaatagorn, I. Chiawiriyabunya, K. Namthaisong, M. Wongsena. Cancer in Thailand 2018. Bangkok: Cancer Registry Unit, National Cancer Institute Thailand; 2018.
2. W.Imsamran. NCI Hospital-based cancer registry annual report. 2016.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69(1):7-34.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.
5. 2021. ACSCFF, 2021. AACCS. Cancer statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021:30-70.
6. NCCN. <head-and-neck.pdf>. NCCN. 2021;1.
7. <http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreaID=11&loadPdf=1>.
8. Marcy A List SPB. Functional outcomes in head and neck cancer. Seminars in Radiation Oncology. 2004;14(2):178-89.
9. Rogers SN, Semple C, Babb M, Humphris G. Quality of life considerations in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016;130(S2):S49-S52.
10. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy for High-Risk Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. New England Journal of Medicine. 2004;350(19):1937-44.
11. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr., Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol. 2003;21(1):92-8.
12. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(5):1198-205.
13. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre J-L, Greiner RH, et

- al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(19):1945-52.
14. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005;27(10):843-50.
 15. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1310-7.
 16. Lin J-C, Jan J-S, Hsu C-Y, Liang W-M, Jiang R-S, Wang W-Y. Phase III Study of Concurrent Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Positive Effect on Overall and Progression-Free Survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(4):631-7.
 17. Chen Q-Y, Wen Y-F, Guo L, Liu H, Huang P-Y, Mo H-Y, et al. Concurrent Chemoradiotherapy vs Radiotherapy Alone in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma: Phase III Randomized Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(23):1761-70.
 18. Chen L, Hu CS, Chen XZ, Hu GQ, Cheng ZB, Sun Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):163-71.
 19. Pierre Blanchard AL, Sophie Marguet, Julie Leclercq, Wai Tong Ng, Jun Ma, Anthony T C Chan, Pei-Yu Huang, Ellen Benhamou, Guopei Zhu, Daniel T T Chua, Yong Chen, Hai-Qiang Mai, Dora L W Kwong, Shie Lee Cheah, James Moon, Yuk Tung, Kwan-Hwa Chi et al. . Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *The Lancet Oncology*. June 2015;16(6):645-55.
 20. Chen L, Hu C-S, Chen X-Z, Hu G-Q, Cheng Z-B, Sun Y, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *European Journal of Cancer*. 2017;75:150-8.
 21. Chan ATC, Leung SF, Ngan RKC, Teo PML, Lau WH, Kwan WH, et al. Overall Survival After Concurrent Cisplatin–Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in

Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(7):536-9.

22. Lee AWM, Tung SY, Ng WT, Lee V, Ngan RKC, Choi HCW, et al. A multicenter, phase 3, randomized trial of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: 10-year outcomes for efficacy and toxicity. *Cancer*. 2017;123(21):4147-57.

23. Dechaphunkul T, Pruegsanusak K, Sangthawan D, Sunpaweravong P. Concurrent chemoradiotherapy with carboplatin followed by carboplatin and 5-fluorouracil in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Oncol*. 2011;3:30-.

24. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2012;62(6):400-22.

25. Muzumder S, Srikantia N, Udayashankar AH, Kainthaje PB, John Sebastian MG. Burden of acute toxicities in head-and-neck radiation therapy: A single-institutional experience. *South Asian J Cancer*. 2019;8(2):120-3.

26. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423-31.

27. Kin-fong Cheng K, Ka Tsui Yuen J. A Pilot Study of Chlorhexidine and Benzydamine Oral Rinses for the Prevention and Treatment of Irradiation Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer. *Cancer Nursing*. 2006;29(5):423-30.

28. Rastogi M, Khurana R, Revannasiddaiah S, Jaiswal I, Nanda SS, Gupta P, et al. Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1439-43.

29. Chitapanarux I TT, Petsuksiri J, Kannarunimit D, Katanyoo K, Chakkabat C, et al. . Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2018;26(3):879-86.

30. Epstein JB, Silverman Jr. S, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN,

et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis. *Cancer*. 2001;92(4):875-85.

31. Kazemian A, Kamian S, Aghili M, Hashemi FA, Haddad P. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(2):174-8.

32. Sheibani KM, Mafi AR, Moghaddam S, Taslimi F, Amiran A, Ameri A. Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11(1):22-7.

33. Madan Kumar P, Sequeira P, Shenoy K, Shetty J. The effect of three mouthwashes on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck malignancies: A randomized control trial. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2008;4(1):3-8.

34. Roopashri G, Jayanthi K, Guruprasad R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: A drug trail. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2011;2(1):8-12.

35. Tang LL, Chen YP, Mao YP, Wang ZX, Guo R, Chen L, et al. Validation of the 8th Edition of the UICC/AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma From Endemic Areas in the Intensity-Modulated Radiotherapy Era. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(7):913-9.

36. Wee J, Tan EH, Tai BC, Wong HB, Leong SS, Tan T, et al. Randomized Trial of Radiotherapy Versus Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Adjuvant Chemotherapy in Patients With American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Stage III and IV Nasopharyngeal Cancer of the Endemic Variety. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(27):6730-8.

37. Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):645-55.

38. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in

head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4-14.

39. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, Ng WT, Ma J, Chan ATC, et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(5):498-505.

40. Hui EP, Ma BB, Leung SF, King AD, Mo F, Kam MK, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(2):242-9.

41. Fountzilas G, Ciuleanu E, Bobos M, Kalogera-Fountzila A, Eleftheraki AG, Karayannopoulou G, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant radiotherapy and weekly cisplatin versus the same concomitant chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a randomized phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) with biomarker evaluation. *Annals of Oncology.* 2012;23(2):427-35.

42. Tan T, Lim WT, Fong KW, Cheah SL, Soong YL, Ang MK, et al. Concurrent chemoradiation with or without induction gemcitabine, Carboplatin, and Paclitaxel: a randomized, phase 2/3 trial in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(5):952-60.

43. Sun Y, Li WF, Chen NY, Zhang N, Hu GQ, Xie FY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1509-20.

44. Yang Q, Cao S-M, Guo L, Hua Y-J, Huang P-Y, Zhang X-L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *European Journal of Cancer.* 2019;119:87-96.

45. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, Zhang N, Zhu XD, Yang KY, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381(12):1124-35.

46. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, et al. Meta-analysis

of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiotherapy and Oncology*. 2021;156:281-93.

47. Szturz P, Wouters K, Kiyota N, Tahara M, Prabhash K, Noronha V, et al. Weekly Low-Dose Versus Three-Weekly High-Dose Cisplatin for Concurrent Chemoradiation in Locoregionally Advanced Non-Nasopharyngeal Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data. *Oncologist*. 2017;22(9):1056-66.

48. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):69-76.

49. Tao Y, Auperin A, Sire C, Martin L, Khoury C, Maingon P, et al. Improved Outcome by Adding Concurrent Chemotherapy to Cetuximab and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-01 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2018;Jco2017762518.

50. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(6):567-78.

51. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):2940-50.

52. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10166):51-60.

53. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2019;393(10166):40-50.

54. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al.

Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(17):1695-704.

55. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(17):1705-15.

56. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8636-45.

57. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, et al. Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(4).

58. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(7):498-506.

59. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(1):216-25.

60. Ghi M, Paccagnella A, Floriani I, Garavaglia D. Concomitant chemoradiation in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A literature-based meta-analysis on the platinum concomitant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29.

61. Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, Sun XS, Tao Y, Maingon P, et al. Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(31):3077-83.

62. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced

head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):257-64.

63. Cohen EEW, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(25):2735-43.

64. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, Pfreundner L, Hagen R, Scheich M, et al. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Ann Oncol.* 2018;29(10):2105-14.

65. Noronha V, Joshi A, Patil VM, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1064-72.

66. Kiyota N. JCOG1008: Phase II / III Trial of postoperative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck. *Annals of Oncology.* 2015;26:vii14.

67. Borel C, Sun X, Coutte A, Bera G, Zanetta S, Alfonsi M, et al. 914MO Standard versus fractionated high dose cisplatin concomitant with radiotherapy in locally advanced head & neck squamous cell cancer (LA-HNSCC): Results of the GORTEC 2015-02 CisFRad randomized trial. *Annals of Oncology.* 2020;31:S660.

68. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):2918-31.

69. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(4):1110-20.

70. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology.* 2009;45(12):1015-20.

71. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006;106(2):329-36.
72. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol*. 2003;39(2):91-100.
73. Stephen T. Sonis JPE, Joel B. Epstein, et al Validation of a New Scoring System for the Assessment of Clinical Trial Research of Oral Mucositis Induced by Radiation or Chemotherapy. *Cancer*. 1999;85:2103-13.
74. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral Mucositis and the Clinical and Economic Outcomes of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2201-5.
75. Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis ST. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer*. 2000;89(11):2258-65.
76. Ueno T, Zenda S, Konishi T, Yurikusa T, Shibasaki Y, Nagamoto H, et al. The post hoc analysis comparing the severity grades of chemoradiotherapy-induced oral mucositis scored between the central and local assessors in a multicenter, randomized controlled trial of rebamipide for head and neck cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2019;24(3):241-7.
77. William Bensinger MD MSDM, Kie-Kiang Ang MD, PhD, David Brizel MD. NCCN Task Force Report: Prevention and Management of Mucositis in Cancer Care. *JNCCN*. 2008;6:1-30.
78. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26:v139-v51.
79. Somerfield MR, McCrae RR. Stress and coping research. Methodological challenges, theoretical advances, and clinical applications. *Am Psychol*. 2000;55(6):620-5.
80. Ariyawardana A, Cheng KKF, Kandwal A, Tilly V, Al-Azri AR, Galiti D, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3985-95.
81. Sironi M, Milanese C, Vecchi A, Polenzani L, Guglielmotti A, Coletta I, et al.

- Benzydamine inhibits the release of tumor necrosis factor- α and monocyte chemotactic protein-1 by *Candida albicans*-stimulated human peripheral blood cells. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*. 1997;27(2):118-22.
82. Sironi M, Pozzi P, Polentarutti N, Benigni F, Coletta I, Guglielmotti A, et al. INHIBITION OF INFLAMMATORY CYTOKINE PRODUCTION AND PROTECTION AGAINST ENDOTOXIN TOXICITY BY BENZIDAMINE. *Cytokine*. 1996;8(9):710-6.
83. Guglielmotti A, Aquilini L, Rosignoli MT, Landolfi C, Soldo L, Coletta I, et al. Benzydamine protection in a mouse model of endotoxemia. *Inflammation Research*. 1997;46(9):332-5.
84. McLure AR, Gordon J. In-vitro evaluation of povidone-iodine and chlorhexidine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection*. 1992;21(4):291-9.
85. Traore O, Fayard SF, Laveran H. An in-vitro evaluation of the activity of povidone-iodine against nosocomial bacterial strains. *J Hosp Infect*. 1996;34(3):217-22.
86. Kanagalingam J FR, Hah JH, Labib H, Le TA, Lin JC. . Practical use of povidone-iodine antiseptic in the maintenance of oral health and in the prevention and treatment of common oropharyngeal infections. *Int J Clin Pract*. 2015;69(11):1247-56.
87. Eggers M K-JT, Eickmann M, Zorn J. . In Vitro Bactericidal and Virucidal Efficacy of Povidone-Iodine Gargle/Mouthwash Against Respiratory and Oral Tract Pathogens. *Infect Dis Ther*. 2018;7:249-59.
88. Rahn R, Adamietz IA, Boettcher HD, Schaefer V, Reimer K, Fleischer W. Povidone-iodine to prevent mucositis in patients during antineoplastic radiochemotherapy. *Dermatology*. 1997;195 Suppl 2:57-61.
89. Shogan JE. Dosimetric Correlation of Oral Cavity Dose with Acute Mucositis in Patients Treated with Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Chemotherapy. *IJ Radiation Oncology*. 2005;63.
90. Li K, Yang L, Hu Q-Y, Chen X-Z, Chen M, Chen Y. Oral Mucosa Dose Parameters Predicting Grade ≥ 3 Acute Toxicity in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated With Concurrent Intensity-Modulated Radiation Therapy and Chemotherapy: An Independent Validation Study Comparing Oral Cavity versus Mucosal

Surface Contouring Techniques. *Transl Oncol.* 2017;10(5):752-9.

91. Adamietz IA, Rahn R, Bottcher HD, Schafer V, Reimer K, Fleischer W. Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy.

Support Care Cancer. 1998;6(4):373-7.





ภาคผนวก (Appendix)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Case record form)

Project; Comparative efficacy of povidone-iodine gargling to benzydamine hydrochloride (Difflam®) to prevent oral mucositis from chemoradiotherapy in localized stage head and neck cancer

Part A: Demographic characteristics at the first visit1. Age = years old2. Gender: 1. Male 2. Female

3. Income

- < 20,000 B/month
 20,000-29,999 B/month
 30,000-39,999 B/month
 40,000-49,999 B/month
 ≥ 50,000 B/month

4. Weight: Kg. Height: cm.5. History of smoking exposure: -9. Not available → Skip to Question #61) Ever been a smoker? 1. Yes 2. No → Skip to Question #62) Duration of smoking: years -9. Not available3) Duration after the last smoking: years -8. Not stop yet -9. Not available4) Average cigarettes smoked per day at time of smoking: **Part B: Diagnosis**6. Date of first diagnosed H&N CA: (1st pathology date) / / 7. Tumor histology: 1. Adenocarcinoma 2. Squamous cell carcinoma
 3. Others8. WHO Pathology: 9. Initial Staging: 8th AJCC T= N= M= Stage= 10. Primary tumor site: Oral cavity Oropharynx
 Nasopharynx Larynx Others11. ECOG PS before start treatment 0 1 2

| Part C: Treatment | |
|-----------------------------|---|
| 12. Curative surgery | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes,..... |
| 13. *Type of radiation | <input type="checkbox"/> 1. Definitive <input type="checkbox"/> 2. Post-operative |
| 14. *Chemotherapy regimen | <input type="checkbox"/> 1. Weekly cisplatin <input type="checkbox"/> 2. Triweekly cisplatin <input type="checkbox"/> 3. Weekly carboplatin |
| 15. Technique of radiation: | <input type="checkbox"/> 1. VMAT <input type="checkbox"/> 2. IMRT <input type="checkbox"/> 3. Others..... |
| 16. Mean oral cavity dose | Gy |
| 17. V30 |% |
| 18. V40 |% |

The Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) ; Ulceration, pseudomembrane /erythema score
(provide 2 score)

| | Visit 1 | Visit 2 | Visit 3 | Visit 4 | Visit 5 | Visit 6 | Visit 7 | Visit 8 |
|----------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Date | | | | | | | | |
| Upper lip | | | | | | | | |
| Lower lip | | | | | | | | |
| Right cheek | | | | | | | | |
| Left cheek | | | | | | | | |
| Right ventral and lateral tongue | | | | | | | | |
| Left ventral and lateral tongue | | | | | | | | |
| Floor of mouth | | | | | | | | |
| Soft palate | | | | | | | | |
| Hard palate | | | | | | | | |

Definition

Ulceration/pseudomembrane 0 = no lesion, 1= < 1cm², 2= 1-3 cm², 3= > 3cm²

Erythema 0= none, 1= not severe, 2= severe

NCI-CTCAE V5.0 for mucositis grade

| CTCAE | Visit 1 | Visit 2 | Visit 3 | Visit 4 | Visit 5 | Visit 6 | Visit 7 | Visit 8 |
|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Grade | | | | | | | | |

Definition from CTCAE V5.0

Grade I : Asymptomatic or mild symptoms: intervention not indicated

Grade II : Moderate pain or ulcer that does not interfere with oral intake: modified oral indicated

Grade III : Severe pain; interfering with oral intake

Grade IV : Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Grade V : Death

| | Visit 1 | Visit 2 | Visit 3 | Visit 4 | Visit 5 | Visit 6 | Visit 7 | Visit 8 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Prescribe xylocaine viscus | | | | | | | | |
| Opioid prescription Morphine or Fentanyl | | | | | | | | |
| Retain NG tube | | | | | | | | |
| Required hospitalization for supportive Rx | | | | | | | | |
| Antibiotics prescription | | | | | | | | |
| Antifungal prescription | | | | | | | | |

Mark Y = yes/N = no

แบบประเมินความพึงพอใจ (Patient's satisfaction form)

แบบประเมินความพึงพอใจการใช้น้ำยาฆ่าปากเพื่อป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ
ในผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและคอ

คำชี้แจง: โปรดตอบคำถามทุกคำถาม โดยทำเครื่องหมาย x ลงในช่องทางขวามือแต่ละข้อ หากไม่แน่ใจให้เลือกตอบในข้อที่คิดว่าใกล้เคียงที่สุด

ส่วนที่ 1: ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ ชาย หญิง
2. อายุ ปี (โปรดระบุ)
3. รายได้ต่อเดือน น้อยกว่า 20,000 บาท
 20,000 - 30,000 บาท
 30,000 - 40,000 บาท
 40,000 - 50,000 บาท
 ตั้งแต่ 50,000 บาท ขึ้นไป

ส่วนที่ 2: ความถึงพอใจที่มีต่อน้ำยาฆ่าปากในด้านต่างๆ

| ความพึงพอใจ | มากที่สุด (5) | มาก (4) | ปานกลาง (3) | น้อย (2) | น้อยที่สุด (1) |
|------------------------|------------------|------------|----------------|-------------|-------------------|
| ด้านผลิตภัณฑ์ | | | | | |
| 1. รสชาตน้ำยาฆ่าปาก | | | | | |
| 2. สีของน้ำยาฆ่าปาก | | | | | |
| 3. กลิ่นของน้ำยาฆ่าปาก | | | | | |

| ความพึงพอใจ | มากที่สุด (5) | มาก (4) | ปานกลาง (3) | น้อย (2) | น้อยที่สุด (1) |
|------------------------------|------------------|------------|----------------|-------------|-------------------|
| 4. รูปแบบบรรจุภัณฑ์ | | | | | |
| 5. ความสะดวกในการใช้ | | | | | |
| ด้านประสิทธิภาพ | | | | | |
| 6. บรรเทาอาการปวดในช่องปาก | | | | | |
| 7. แสบร้อนรอบปากและช่องปาก | | | | | |
| 8. ชารอบปากและช่องปาก | | | | | |
| 9. ปากแห้ง | | | | | |
| 10. กลืนอาหารได้ง่ายขึ้น | | | | | |
| 11. รับรสชาติอาหารได้มากขึ้น | | | | | |
| 12. น้ำลายเหนียว | | | | | |

13. ท่านคิดว่า ความพึงพอใจโดยรวมของท่านหลังใช้น้ำยาเกล็ดปากอยู่ในระดับใด

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| | | | | | | | | | |

1= ไม่พอใจ

10 = พอใจมากที่สุด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

เอกสารชี้แจงข้อมูลและคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (Information sheet)

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อปาก povidone-iodine กับ benzydamine hydrochloride (Difflam®) ในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด

ผู้สนับสนุนการวิจัย (อยู่ในระหว่างการยื่นขอ) ทุนสนับสนุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ ผศ.ดร.พญ. ชนิตา วินะยานุวัตติคุณ
 ที่อยู่ที่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 1873 ถนนพระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน
 จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10330
 เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน 02-256-4533
 เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง 081-943-9344

ผู้วิจัยร่วม

ชื่อ นางพลอยดวงพร วงศ์ชนะภัย
 ที่อยู่ที่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย หน่วยอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 1873 ถนนพระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน
 จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10330
 เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน 02-256-4533
 เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง 063-363-6264

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านมีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าโครงการวิจัยอันได้แก่

- ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งศีรษะและคอ ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีมากกว่า 66 Gy
- ได้รับเคมีบำบัดสูตร cisplatin หรือ carboplatin สัปดาห์ละครั้ง

- ไม่มีประวัติแพ้ยาฆ่าเชื้อปาก povidone-iodine หรือ Benzylamine hydrochloride (Difflam®)

โดยมีความเข้าใจและยินดีที่จะเข้าร่วมโครงการ ซึ่งก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

โรคมะเร็งศีรษะและคอถูกกำหนดให้เป็นกลุ่มของมะเร็งที่เกิดขึ้นในทางเดินหายใจส่วนบนและเนื้อเยื่อบริเวณศีรษะและลำคอ ปัจจุบันประชากรทั่วโลกเป็นโรคมะเร็งศีรษะและคอมากกว่า 650,000 ราย และเสียชีวิตกว่า 330,000 รายต่อปี จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (ประเทศไทย) พบว่ามะเร็งศีรษะและคอเป็นมะเร็งที่พบมากที่สุดเป็น 5 อันดับแรก การรักษาโรคมะเร็งประกอบด้วย การผ่าตัด การฉายรังสี และเคมีบำบัด อาการแทรกซ้อนจากการรักษาดังกล่าว ได้แก่ ชากรรไกรติด (Trismus) ปากแห้งจากต่อมน้ำลายทำงานลดลง (Xerostomia) การอักเสบของเยื่อในช่องปาก (Mucositis) และอื่นๆ

ในปัจจุบัน Benzylamine hydrochloride (Difflam®) ได้รับการยอมรับว่าเป็นยาที่ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนอันได้แก่ การอักเสบของเยื่อในช่องปาก (Mucositis) จากการรักษาด้วยการฉายรังสีและเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ โดยยา Benzylamine hydrochloride (Difflam®) ในขนาดการรักษา 15 ซีซี วันละ 4 ครั้ง ในราคา 72 บาทต่อวัน ถูกบรรจุเป็นยานอกบัญชี จึงไม่สามารถเบิกได้ด้วยระบบบัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า ขณะที่ povidone-iodine ซึ่งถูกบรรจุเป็นยาในบัญชีและมีราคาสูงกว่าราคาถึง 10 เท่า

ดังนั้น การศึกษานี้จึงมุ่งเปรียบเทียบประสิทธิภาพของน้ำยาฆ่าเชื้อปากทั้ง 2 ชนิดในการป้องกันภาวะเยื่อในช่องปากอักเสบซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยการฉายรังสีและเคมีบำบัด อันจะนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงมาตรฐานการรักษาต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อปาก 1% povidone-iodine กับ Benzylamine hydrochloride (Difflam®) ในการป้องกันภาวะเยื่อในช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด

2. เพื่อศึกษาความพึงพอใจของผู้ป่วยที่ได้รับยากลั้วปาก 1% povidone-iodine กับ Benzydamine hydrochloride (Difflam®) ในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มวิธีอำพรางผู้วิจัย (Double-blind) มีผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจำนวน 70 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับน้ำยากลั้วปาก 1% povidone-iodine และ Benzydamine hydrochloride (Difflam®) ในสัดส่วนที่เท่ากัน เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพน้ำยากลั้วปาก povidone-iodine และ Benzydamine hydrochloride (Difflam®) โดยการสุ่มจะคำนึงถึงปัจจัย 1. รูปแบบการฉายรังสีเพื่อหวังหายขาด (Definitive RT) หรือการฉายรังสีเสริม (Adjuvant RT) 2. ตำแหน่งของโรคมะเร็งว่าเป็นมะเร็งหลังโพรงจมูก (Nasopharynx CA) หรือไม่ใช่มะเร็งหลังโพรงจมูก (non-nasopharynx CA)

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือก คือ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งศีรษะและคอ ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีมากกว่า 66 Gy และได้รับเคมีบำบัดสูตร cisplatin หรือ carboplatin สัปดาห์ละครั้ง ไม่มีประวัติแพ้ยากลั้วปาก povidone-iodine หรือ Benzydamine hydrochloride (Difflam®) มีความเข้าใจและยินดีที่จะเข้าร่วมโครงการ หลังจากท่านให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับน้ำยากลั้วปาก 1% povidone-iodine หรือ Benzydamine hydrochloride (Difflam®) ในสัดส่วน 1 ต่อ 1 ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและการฉายรังสี จากนั้นทางคณะผู้วิจัยจะทำการประเมินการอักเสบของเยื่อช่องปาก 9 ตำแหน่งด้วย OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale) เก็บข้อมูลการใช้ยาแก้ปวด การได้รับสารอาหารผ่านทางท่อให้อาหาร (Feeding tube) และการได้รับยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราของอาสาสมัครตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมโครงการ โดยติดตามผลข้างเคียงจากการรักษาเยื่อช่องปากอักเสบทุกสัปดาห์ และภายหลังรับการรักษาครบถ้วน 4 สัปดาห์

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

Benzydamine hydrochloride (Difflam®) อาจทำให้เกิดอาการชา (numbness) หรืออาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากนัก

ในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย โดยแจ้งผู้วิจัยได้ทันทีทางโทรศัพท์ตลอด 24 ชั่วโมง นางพลอยดวงพร วงศ์ชนะภัย โทร 063-363-6264 ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆ จากการเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่จะได้จะสามารถพัฒนาองค์ความรู้ในการเปลี่ยนแปลงมาตรฐานการรักษาเพื่อป้องกันการอักเสบของช่องปากในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีสุขภาพที่ดีขึ้น หรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษา ตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งทันนัดหมายให้มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลา เสียรายได้ตามความเหมาะสม

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ ผศ.ดร.พญ. ชนิตา วินัยานุกูลวิศิษฏ์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถนนพระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10330 เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4533 เบอร์โทรศัพท์มือถือ 081-943-9344 หรือนางพลอยดวงพร วงศ์ชนะภัย โทร 063-363-6264 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากโครงการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถนนพระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่าน รวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพล บังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอานันท์มหิตลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์/โทรสาร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ หรือ e-mail : medchulairb@chula.ac.th

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

- ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้ -

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมวิจัย (Inform consent)

การวิจัยเรื่อง การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อปาก povidone-iodine กับ Benzylamine hydrochloride (Diffiam®) ในการป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับเคมีบำบัด

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....
และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อจะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียดให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ประวัติผู้เขียน

| | |
|-------------------|--|
| ชื่อ-สกุล | อรรถพล โชติรัตน์ |
| วัน เดือน ปี เกิด | 25 เมษายน 2530 |
| สถานที่เกิด | กรุงเทพมหานคร |
| วุฒิการศึกษา | คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| ที่อยู่ปัจจุบัน | 56 หมู่ 4 ท่าตลาด สามพราน นครปฐม 73110 |



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY