



**วารสารโรคมะเร็ง**  
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

**มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ**

### บรรณาธิการ

ธีระวุฒิ คุณะเปรมะ

### ผู้ช่วยบรรณาธิการ

จรัญญา งามขำ

ศุภีพร แสงกระจ่าง

เสาวคนธ์ ศุภกรโยธิน

สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

### คณะบรรณาธิการ

กิตติศักดิ์ เทพสุวรรณ

กวิญ ลีละวัฒน์

दनัย ทิวาเวช

ถวิล กลิ่นวิมล

ธนเดช สินธุเสก

ธนุ ลอบันดิศ

ประเสริฐ เลิศสงวนสินชัย

ปัญญารัตน์ ลาภวงศ์วัฒนา

เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล

วนิดา ไชควาณิชย์พงษ์

วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์

วิสิทธิ์ สุภักครพงษ์กุล

วีระวุฒิ อิมสำราญ

วิจิต อภรณ์วิรัตน์

วุฒิ สุเมธโชติเมธา

วสันต์ ลีนะสมิต

สมเกียรติ ลลิตวงศา

สมจินต์ จินดาวิจักษณ์

สมชาย ธนะสิทธิชัย

สุดสวาท เลหาวิณีจ

สุพล มโนรมณ์

สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์

อนงค์ เทพสุวรรณ

อนันต์ กรลักษ์ณ์

อาคม ชัยวีระวัฒน์

อารีย์ ประสิทธิ์พงค์

อรรถร เอี่ยมอารีรัตน์

อรรถสิทธิ์ ศรีสุบัติ

### ผู้จัดการ

สมชาย ธนะสิทธิชัย

### ผู้ช่วยผู้จัดการ

มลินี สนธิไชย

ณัฐสลิล พงษ์ธนรัตน์

**พิมพ์ที่ บริษัท โสติดการพิมพ์ จำกัด**

373 ถ.เจริญสนิทวงศ์ แขวงบางอ้อ เขตบางพลัด กรุงเทพฯ 10700 โทร. 0-2424-8715, 0-2433-3011



วารสารโรคมะเร็ง  
THAI CANCER JOURNAL



ISSN 0125-2038

Cancer Research Foundation for National Cancer Institute

### Editor-in-Chief

Thiravud Khuhaprema

### Assistant Editors

Jarunya Ngamkham

Suleeporn Sangrajrang

Saowakon Sukarayodhin

Sunanta Chariyalertsak

### Editorial Board

Kitisak Thepsuwan

Kawin Leelawat

Danai Tiwawech

Tawin Klinvimol

Tanadej Sinthusake

Dhanoo Lawbundis

Prasert Lertsanguansinchai

Punyarat Lapvongwatana

Petcharin Srivatanakul

Vanida Chokvanichpong

Vajarabhongsa Bhuddisawasdi

Wisit Supakarpongkul

Weerawut Imsamran

Vichit Arpornwirat

Wutthi Sumetchotimaytha

Vasant Linasmita

Somkiat Lalitwongsa

Somjin Chindavijak

Somchai Thanasitthichai

Sudsawat Laohavinij

Suphon Manoromana

Suwat Chariyalertsak

Anong Tepsuwan

Anant Karalak

Arkorn Chaiwerawattana

Aree Prasitthipayong

Orachorn Aimarreeat

Attasit Srisubat

### Managing Editor

Somchai Thanasitthichai

### Assistant Managers

Malinee Sontichai

Natsalil Pongthanaracht

**KOSIT PRESS COMPANY LIMITED**

373 Charansanitwong Rd., Bang-ow, Bangplad, Bangkok 10700 Tel. 0-2424-8715, 0-2433-3011



วารสารโรคมะเร็ง  
THAI CANCER JOURNAL



- วัตถุประสงค์** เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการ ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง และอื่นๆที่เกี่ยวข้อง
- สำนักงาน** สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ  
268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400  
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2205  
โทรสาร 0-2644-9097
- เว็บไซต์เผยแพร่** [www.nci.go.th](http://www.nci.go.th), [www.kmnci.com/km/](http://www.kmnci.com/km/),  
<http://thailand.digitaljournals.org/index.php/TCJ>
- กำหนดการตีพิมพ์** กำหนดออกทุก 3 เดือน ปีละ 4 ฉบับ (มกราคม-มีนาคม,  
เมษายน-มิถุนายน, กรกฎาคม-กันยายน, ตุลาคม-ธันวาคม)
- การส่งต้นฉบับ** บรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง  
สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400  
โทร. 0-2354-7025 ต่อ 2205  
โทรสาร 0-2644-9097  
E - mail : [thaicancerj@gmail.com](mailto:thaicancerj@gmail.com)
- การบอกรับเป็นสมาชิก**
- ห้องสมุดและหน่วยงานราชการแจ้งความจำนงได้ที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็งโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย
  - หน่วยงานเอกชนและผู้สนใจส่งแบบฟอร์มสมัครสมาชิกที่สำนักงานวารสารโรคมะเร็ง อัตราค่าสมาชิก 200 บาท ต่อปี (4 ฉบับ) รวมค่าจัดส่งและโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบดี เลขที่บัญชี 026-228501-4  
ชื่อบัญชี เงินสำรองจ่ายของมูลนิธิวิจัยโรคมะเร็ง



## สารบัญ Content

ปีที่ 34 ฉบับที่ 4

ตุลาคม-ธันวาคม 2557

|   | หน้า       |
|---|------------|
| <b>บทบรรณาธิการ</b>   | <b>159</b> |
| <b>นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)</b>  |            |
| ผลของการให้ข้อมูลอย่างมีแบบแผนต่อระดับความปวด และความพึงพอใจของผู้ป่วย<br>ที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งช่องปาก ณ หอผู้ป่วย หู คอ จมูก โรงพยาบาลสงขลานครินทร์<br><i>อมรรัตน์ โสตฤทธิ, นารี ปานทอง</i>   | 160        |
| แนวโน้มและการคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็งของจังหวัดลำปาง<br><i>ดลสุข พงษ์นิกร</i>   | 172        |
| การแสดงออกของ <b>Vitamin D Receptor</b> ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: การศึกษาเบื้องต้น<br><i>อดิศร เจษฎาปิยะวงศ์, วิมล สุขตั้งมั่น, สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์,<br/>อัมพร จาริยะพงศ์สกุล, เพ็ญศรี แซ่หลี่, จิตภา ธรรมศิริ, สมชาย ธนะสิทธิชัย</i>             | 187        |
| <b>Plasma Selenium Levels and Whole Blood Glutathione Peroxidase Activity among<br/>Thai Breast-Cancer Patients Significantly Lower than Healthy Adult Female Subjects</b><br><i>Watcharee Attatippaholkun, Komwipa Wikainapakul, Pensri Saelee</i> | 195        |
| <b>บทพินิจวิชาการ (Review Articles)</b>   |            |
| <b>HER (ErbB) Family as a Cancer Therapeutic Target</b><br><i>Anchalee Tantiwetruangdet, Ravat Panvichian</i>   | 204        |
| ดัชนีผู้นิพนธ์  | 217        |
| ดัชนีชื่อเรื่อง   | 223        |
| คำแนะนำการส่งต้นฉบับ  | 225        |
| หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณาในวารสารฯ   | 227        |
| ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิกวารสารฯ  | 228        |

## บทบรรณาธิการ

### ภาวะโรคอ้วนกับการเกิดโรคมะเร็ง

จากการสำรวจพบว่าในประเทศสหรัฐอเมริกาและยุโรป อัตราการเกิดโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นอย่างสม่ำเสมอ ในขณะที่ประชากรที่มีภาวะโรคอ้วนก็กำลังเพิ่มจำนวนมากขึ้นอย่างต่อเนื่องเช่นกัน ภาวะโรคอ้วนจึงเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่กำลังเป็นที่สงสัยว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็ง<sup>1</sup>

ข้อมูลจากองค์การวิจัยโรคมะเร็งนานาชาติ (IARC) พบว่าภาวะโรคอ้วนเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งลำไส้ร้อยละ 11 มะเร็งเต้านมในหญิงหมดประจำเดือนร้อยละ 9 มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกร้อยละ 39 มะเร็งที่ไตร้อยละ 25 และมะเร็งหลอดอาหารร้อยละ 37<sup>2</sup> นอกจากนี้ยังมีข้อมูลพบว่าภาวะโรคอ้วนเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งของตับ ตับอ่อน non-Hodgkin's lymphoma, myeloma และมะเร็งต่อมลูกหมาก<sup>3,4</sup> โดยประมาณการณ์ว่าร้อยละ 20 ของโรคมะเร็งทั้งหมดเกิดจากภาวะโรคอ้วน<sup>5</sup>

ดังนั้นการป้องกันการมีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นด้วยการปรับพฤติกรรมการบริโภคและการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอจะช่วยลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งได้

#### เอกสารอ้างอิง

1. Polednak AP. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev* 2008;32:190-9.
2. International Agency for Research on Cancer. *Weight Control and Physical Activity*, Volume 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2002: 1-315.
3. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
4. Freedland SJ, Platz EA. Obesity and prostate cancer: Making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev* 2007;29:88-97.
5. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15:556-65.

บรรณาธิการ

# ผลของการให้ข้อมูลอย่างมีแบบแผนต่อระดับความปวดและความพึงพอใจของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งช่องปาก ณ หอผู้ป่วย หู คอ จมูก โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

อมรรัตน์ โสติดิฤทธิ์  
นารี ปานทอง

**บทคัดย่อ** การวิจัยกึ่งทดลองนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบระดับความปวดและความพึงพอใจของผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก กลุ่มตัวอย่างประกอบด้วยผู้ป่วยผ่าตัดมะเร็งช่องปากในหอผู้ป่วย หู คอ จมูก โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ช่วงเดือน มีนาคม พ.ศ. 2554 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2555 จำนวน 64 ราย สุ่มตัวอย่างด้วยการจับสลากเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมกลุ่มละ 32 ราย กลุ่มทดลองได้รับข้อมูลอย่างมีแบบแผนตามคู่มือการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วยผ่าตัดในช่องปาก ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับข้อมูลการเตรียมตัวผ่าตัดตามปกติ เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลเป็นแบบสัมภาษณ์ 4 ชุด ได้แก่ 1) แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล 2) แบบบันทึกข้อมูลความเจ็บป่วย 3) แบบประเมินความปวด และ 4) แบบประเมินความพึงพอใจต่อการจัดการความปวด เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยได้แก่คู่มือการปฏิบัติตัวเพื่อบรรเทาความปวดหลังผ่าตัดในช่องปาก ซึ่งผ่านการตรวจสอบความตรงของเนื้อหาจากผู้ทรงคุณวุฒิ 5 ท่าน ตรวจสอบความเที่ยงของแบบประเมินความพึงพอใจต่อการจัดการความปวด ได้ค่าสัมประสิทธิ์อัลฟ่าของครอนบาคเท่ากับ 0.94 การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติในการหาค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้ไคสแควร์ ค่าที่อิสระที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มมีลักษณะทั่วไปและข้อมูลความเจ็บป่วยที่ใกล้เคียงกัน ทั้ง เพศ อายุ สถานภาพสมรส ระดับการศึกษา ประวัติการผ่าตัด ความปวดและการจัดการความปวดก่อนผ่าตัด ชนิดของมะเร็งช่องปาก วิธีการผ่าตัดและระยะเวลาผ่าตัด ( $P>0.05$ ) กลุ่มทดลองมีความปวดหลังผ่าตัดเฉลี่ยในขณะเคลื่อนไหวและขณะพักเมื่อครบ 24, 48 และ 72 ชั่วโมงหลังผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.001$ ) และกลุ่มทดลองมีความพึงพอใจต่อการจัดการความปวดเมื่อครบ 72 ชั่วโมงหลังผ่าตัดมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.001$ ) ข้อเสนอแนะจากการศึกษานี้คือควรนำรูปแบบการให้ข้อมูลอย่างมีแบบแผนเกี่ยวกับการจัดการความปวดไปใช้กับผู้ป่วยผ่าตัดใหญ่ ทางหู คอ จมูก กลุ่มอื่นด้วย (วารสารโรคมะเร็ง 2557;34:160-171) คำสำคัญ: การให้ข้อมูลอย่างมีแบบแผน มะเร็งช่องปาก ความปวดหลังผ่าตัด ความพึงพอใจ

หอผู้ป่วย หู คอ จมูก โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

## Effect of Patterned Information Program on Post-operative Pain Intensity and Satisfaction among Patients with Oral-cavity Cancer, ENT Ward, Songklanagarind Hospital

by Amornrat Sottirit, Naree Pantong

ENT Ward, Songklanagarind Hospital, Faculty of Medicine,

Prince of Songkla University, Songkhla

**Abstract** The purpose of this quasi-experimental research was to study the effects of a patterned information program on pain intensity and satisfaction among post-operative patients with oral cavity cancer in the ENT ward of Songklanagarind Hospital. The study sample comprised 64 patients with oral-cavity cancer, who were enrolled during the period March 2011-February 2012. The samples were divided equally by lottery sampling into an experimental and a control group, with 32 persons per group. The experimental group was administered the pre-operative patterned information program and pain management, while the control group received routine information. The research instruments consisted of patient's general characteristics and medical history; postoperative pain was measured by a Numerical Rating Scale and patient satisfaction form. Content validity was examined by 5 experts. The Cronbach's alpha coefficient for patient satisfaction was 0.94. The study data were analyzed by percentage, mean, and standard deviation. The Chi-square test and independent t-test were used to compare groups; significance was set at  $P < 0.05$ . The results showed that the subjects in both groups had similar characteristics, including gender, age, marital status, education, history of surgery, pain and pain management, type of cancer, surgery and surgery time ( $P > 0.05$ ). The experimental group had significantly less post-operative pain during ambulation and at rest at 24, 48, and 72 hours post-surgery than the control group ( $P < 0.001$ ). After 72 hours, the experimental group had greater satisfaction with pain management than the control group ( $P < 0.001$ ). The results of this study suggest that a patterned information program for pain management should be used with other ENT patients undergoing major surgery. (*Thai Cancer J 2014;34:160-171*)

**Keywords:** patterned information, patient satisfaction, post-operative pain, pain intensity, oral-cavity cancer

### บทนำ

มะเร็งช่องปากได้แก่โรคมะเร็งของริมฝีปาก ลิ้น กระพุ้งแก้ม เหงือก ฟันปาก และเพดานแข็ง พบประมาณร้อยละ 5 ของโรคมะเร็งทั้งหมด และพบเป็นร้อยละ 30 ของมะเร็งศีรษะและคอ โดยพบในเพศชายมากกว่าหญิง 2 เท่า<sup>1,2</sup> สำหรับอุบัติการณ์ของโรคนี้นั้นในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ในช่วงปี พ.ศ. 2552 ถึง 2553 มีจำนวน 226 คน และ 214 คน ตามลำดับ<sup>3</sup> การรักษาโรคนี้นั้นส่วนใหญ่ใช้วิธีการผ่าตัด การฉายรังสีและการให้ยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ

ความรุนแรงของโรค<sup>2</sup> สำหรับการรักษาด้วยการผ่าตัด ในปี พ.ศ. 2552 และ 2553 พบว่ามีจำนวน 63 ราย และ 69 รายตามลำดับ<sup>3</sup> ปัญหาความปวดเป็นสิ่งสำคัญที่พบหลังการผ่าตัดมะเร็งช่องปากเนื่องจากการผ่าตัดใหญ่ ส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บและการบวมของเนื้อเยื่อในบริเวณที่ทำการผ่าตัด ก่อให้เกิดความไม่สุขสบาย ปวด และตึงแผลผ่าตัด<sup>4,5</sup> ความปวดยังส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบต่างๆของร่างกายและจิตใจ เช่น ทำให้การเต้นของหัวใจเร็วขึ้น กระตุ้นระบบประสาท และต่อมไร้ท่อ ส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น

จากการสลายไขมันเพิ่มขึ้น เป็นผลให้แผลหายช้าลงได้ และยังส่งผลทางด้านจิตใจ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ในทางลบ ส่งผลให้เกิดความวิตกกังวล ก้าว เกิดความเครียด ทำให้เกิดผลกระทบต่อร่างกาย ด้านอื่นตามมา เช่น นอนไม่หลับ เป็นต้น<sup>6</sup>

กลไกการเกิดความปวดตามทฤษฎีควบคุม ประตูละเอียดของเมลแซคค์และวอลล์อธิบายได้ว่า ความปวดเป็นความรู้สึกที่เกิดขึ้นเพื่อตอบสนองต่อการที่เนื้อเยื่อถูกทำลาย ประกอบด้วยความรู้สึกและ อารมณ์ร่วมกัน ความปวดเกิดจากการปรับเปลี่ยน กระแสประสาทรับความรู้สึกเจ็บปวดซึ่งนำเข้ามาจาก ส่วนต่างๆของร่างกายก่อนนำขึ้นไปทำให้เกิดการรับรู้ ความปวดที่ระดับสมอง โดยอาศัยการทำงานของ ระบบควบคุมประตูละเอียด เมื่อกระแสประสาทขนาดใหญ่ถูก กระตุ้นจะช่วยยับยั้งการทำงานของเซลล์ที่ (Transmission T cell) ทำให้กระแสประสาทขนาดเล็กซึ่งนำ ความเจ็บปวดทำงานไม่ได้ จึงปิดประตูละเอียด และขณะเดียวกันหากมีการกระตุ้นกระแสประสาท ขนาดเล็กอย่างรุนแรงหรือการทำลายกระแสประสาท ขนาดใหญ่เป็นการเปิดประตูละเอียดทำให้เกิดความปวด<sup>7</sup> วิธีการจัดการความปวดหลังผ่าตัดที่มีประสิทธิภาพมีความสำคัญในการช่วยลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน และทำให้ฟื้นตัวจากการผ่าตัดได้เร็วขึ้น ช่วยให้ผู้ป่วย ฟื้นความทุกข์ทรมานจากความเจ็บปวด ส่งผลให้ระดับ ความพึงพอใจต่อการจัดการความปวดเพิ่มมากขึ้น ซึ่งการจัดการความปวดที่มีประสิทธิภาพต้องใช้หลาย วิธีร่วมกันทั้งแบบใช้ยาและแบบไม่ใช้ยา โดยพยาบาล ต้องมีความรู้เรื่องการจัดการความปวดและนำความรู้ มาสอน ตลอดจนให้การดูแลช่วยเหลือผู้ป่วยตามหลักการ

ดูแลแบบองค์รวมภายใต้หลักการของกระบวนการ พยาบาลร่วมกับทีมสุขภาพ<sup>8-10</sup> การใช้ยาระงับปวดหลัง ผ่าตัดมีหลายชนิด แต่ยามอร์ฟินเป็นยาที่นิยมใช้และ ะงับปวดได้ดี โดยออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ปวดน้อยลงหรือไม่ปวด<sup>11</sup> ส่วนวิธีการจัดการ ความปวดแบบไม่ใช้ยาได้แก่ การจัดทำทาง การลด ความสนใจจากความปวดด้วยการทำกิจกรรมที่ชอบ เช่น การฟังเพลง การอ่านหนังสือ เป็นต้น และยังมี การใช้ความร้อนและความเย็นประคบเป็นวิธีที่ช่วย เพิ่มประสิทธิภาพในการลดความปวดร่วมกับการใช้ยา<sup>12</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ข้อมูลเป็นสิ่งกระตุ้นกระแส ประสาทรับความรู้สึกแล้วส่งต่อไปยังระบบควบคุม ส่วนกลางในสมองทำให้เกิดการรับรู้ความปวดที่ถูกต้อง และยังเพิ่มระดับความอดทนต่อความปวด<sup>13</sup>

จากการทบทวนวรรณกรรมยังไม่พบรายงาน การศึกษาเกี่ยวกับการใช้โปรแกรมการจัดการความปวด ควบคู่กับการศึกษาถึงความพึงพอใจต่อการจัดการ ความปวดในผู้ป่วยผ่าตัดมะเร็งช่องปาก แต่พบรายงาน การศึกษาในผู้ป่วยผ่าตัดทอนซิล เช่น การใช้ผ้าเย็น ประคบที่คอร่วมกับการให้ยาเพทิดีน (pethidine) ฉีดทางหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันอาการปวด 2 ครั้ง หลังผ่าตัดโดยไม่ต้องรอให้ผู้ป่วยปวดก่อน และการ ให้ดื่มอาหารเหลวแช่เย็นและยาพาราเซตามอล ชนิดน้ำแช่เย็นช่วยลดความปวดหลังผ่าตัดได้<sup>14</sup>และ ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยผ่าตัดทอนซิลกลุ่มอื่นพบว่า กลุ่มที่ได้รับคำแนะนำก่อนผ่าตัดรวมถึงการประเมิน ความปวดและได้รับยาบรรเทาปวดตามโปรแกรม การจัดการความปวดมีคะแนนความปวดหลังผ่าตัด ลดลงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ<sup>15</sup>

นอกจากนี้แล้วยังมีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ เช่น ผู้ป่วยผ่าตัดช่องท้อง พบว่ากลุ่มที่ได้รับการสอนอย่างมีแบบแผนโดยการให้ข้อมูลเกี่ยวกับการจัดการความปวดโดยใช้ยาและไม่ใช้ยาและได้รับคู่มือการจัดการความปวดมีระดับความปวดหลังผ่าตัดใน 1-3 วันแรกต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับการสอนตามปกติ และมีระดับความพึงพอใจต่อการจัดการความปวดสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการสอนตามปกติ<sup>16,17</sup> และยังมีการศึกษาพบว่า การให้ข้อมูลเตรียมความพร้อมก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยผ่าตัดช่องท้องช่วยลดความวิตกกังวลและลดความปวดได้<sup>18</sup>

การปฏิบัติของพยาบาลเกี่ยวกับการจัดการกับความปวดในผู้ป่วยผ่าตัดมะเร็งช่องปากในหอผู้ป่วย หู คอ จมูก โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ พบว่ามีการประเมินและบันทึกความปวด และให้ยาแก้ปวดตามแผนการรักษาเมื่อผู้ป่วยต้องการรวมถึงมีการบันทึกผลของการใช้ยาบรรเทาปวดตามแนวปฏิบัติการบันทึกความปวดของฝ่ายบริการพยาบาล โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ แต่ยังไม่มีความรู้หรือเอกสารประกอบการสอน และไม่เคยมีการประเมินความพึงพอใจต่อการจัดการความปวดจากการทบทวนวรรณกรรมและรายงานการวิจัยดังกล่าวข้างต้นพบว่า การให้ข้อมูลอย่างมีแบบแผนโดยการแนะนำวิธีการจัดการความปวดด้วยการใช้ยาและไม่ใช้ยาร่วมกันช่วยบรรเทาความปวดได้ดี และยังทำให้ผู้ป่วยมีความพึงพอใจต่อการจัดการความปวด ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาถึงผลของการสอนอย่างมีแบบแผนโดยใช้คู่มือประกอบการสอนเกี่ยวกับผลกระทบของความปวดต่อร่างกายและจิตใจ การประเมินความปวด วิธีการระงับความปวดหลังผ่าตัดโดยใช้ยาและไม่ใช้ยา

โดยให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการเลือกวิธีการจัดการความปวด และมีการประเมินความปวดและความพึงพอใจต่อการจัดการความปวดที่ผู้ป่วยได้รับจากพยาบาล เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาวางแผนการพยาบาล และดูแลด้านการจัดการความปวดให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบระดับความปวดและระดับความพึงพอใจต่อการจัดการความปวดในผู้ป่วยหลังผ่าตัดมะเร็งช่องปากระหว่างกลุ่มที่ได้รับการสอนอย่างมีแบบแผนและกลุ่มที่ได้รับการสอนตามปกติ

## วัสดุและวิธีการ

### กลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้เป็นแบบกึ่งทดลอง (quasi-experimental study) กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาเป็นผู้ป่วยมะเร็งช่องปากที่เข้ารับการรักษาโดยการผ่าตัดในหอผู้ป่วย หู คอ จมูก โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ระหว่างเดือนมีนาคม พ.ศ. 2554 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2555 จำนวน 64 ราย คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างด้วยวิธี Power Analysis Method โดยกำหนดค่า Estimated Effect 0.8 Power ที่ 0.8 และระดับนัยสำคัญที่ 0.05<sup>19</sup> ได้กลุ่มตัวอย่างในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมกลุ่มละ 32 ราย ใช้วิธีการจับสลากเข้ากลุ่มตามลำดับของการเข้านอนในโรงพยาบาล โดยกลุ่มตัวอย่างต้องได้รับการผ่าตัดมะเร็งช่องปาก และได้ยาระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย (general anesthesia) สามารถสื่อสารภาษาไทยได้และยินยอมเข้าร่วมวิจัย

## เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ ประกอบด้วย

1. คู่มือการปฏิบัติตัวเพื่อบรรเทาความปวดในผู้ป่วยผ่าตัดมะเร็งช่องปาก ซึ่งผู้วิจัยจัดทำขึ้นเองจากการทบทวนวรรณกรรม<sup>5,8-12</sup> มีเนื้อหาเกี่ยวกับผลกระทบของความปวดหลังผ่าตัดต่อร่างกายและจิตใจ โดยด้านร่างกายทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น หายใจตื้น เพราะไม่กล้าหายใจเต็มที่ ทำให้ปอดขยายตัวได้ไม่เต็มที่ นอกจากนี้ยังทำให้การขับตัวของร่างกายลดน้อยลง ซึ่งอาจส่งผลให้มีอาการท้องอืด คลื่นไส้ ท้องผูก และในกรณีที่ไม่ขับตัวนานๆก่อให้เกิดแผลกดทับได้ ด้านจิตใจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอารมณ์ในทางลบ เช่น เครียด หงุดหงิด วิตกกังวล อาจทำให้อนอนหลับได้น้อย ส่งผลให้ร่างกายได้พักผ่อนไม่เพียงพอ เป็นต้น ในคู่มือนี้มีรายละเอียดของการเตรียมความพร้อมด้านร่างกายและจิตใจ โดยการพักผ่อนอย่างเพียงพอ มีความมั่นใจในแนวทางการรักษาพยาบาล อธิบายให้ทราบถึงการดูแลระหว่างอยู่ในห้องผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับยาระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างกาย ไม่รู้สึกปวดขณะผ่าตัด และจะมีทีมแพทย์ผ่าตัด วิชาญญีแพทย์และทีมพยาบาลดูแลอย่างใกล้ชิดตลอดเวลา เมื่อผ่าตัดเสร็จจะได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดในห้องพักฟื้นประมาณ 2 ชั่วโมงจนกระทั่งรู้สึกตัวดีและปลอดภัยจึงย้ายกลับมาดูแลต่อที่หอผู้ป่วย หลังผ่าตัดอาจมีอาการปวดจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อบริเวณที่แพทย์ทำการผ่าตัด มีอาการบวมของแผลผ่าตัด ซึ่งอาการปวดและอาการบวมจะค่อยๆลดลงในวันต่อมา และหายปวดเมื่อแผลหายเป็นปกติ ดังนั้นในระยะ 1-2 วันแรกหลังผ่าตัดผู้ป่วยอาจจะปวดแผลมาก หากได้รับยาแก้ปวดแล้วยังรู้สึกปวด

ในระดับที่ไม่สามารถพักผ่อนได้สามารถดออกหรือแจ้งพยาบาลได้ตลอดเวลาเพื่อประสานงานกับแพทย์ในการดูแลด้านความปวดร่วมกันเพื่อให้ผู้ป่วยมีความปวดลดลง และหากมีอาการข้างเคียงจากการได้รับยาแก้ปวด ได้แก่ มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ท้องผูก ให้แจ้งพยาบาลได้ โดยพยาบาลจะใช้วิธีการบรรเทาปวดตามแผนการรักษาของแพทย์โดยการให้ยาแก้ปวดตามเวลา และใช้วิธีการบรรเทาปวดแบบไม่ใช้ยาาร่วมด้วย ได้แก่ การช่วยเหลือในการจัดทำทางที่สุขสบาย ไม่นอนทับแผลผ่าตัด จัดสายระบายต่างๆ ไม่ให้ดึงรั้งหรือเลื่อนหลุดเพื่อไม่ให้แผลผ่าตัดตึงหรือแยก และช่วยเหลือในการพลิกตะแคงตัวหรือขับตัวหลังผ่าตัดตามความพร้อมของผู้ป่วยแต่ละคน นอกจากนี้อาจใช้ผ้าเย็นประคบบริเวณศีรษะ ในกรณีปวดศีรษะหลังผ่าตัด และฝึกการหายใจและไออย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อช่วยขจัดเสมหะที่ คั่งค้างในปอดและหลอดลมออกมา รวมถึงการเบี่ยงเบนความสนใจจากความปวดตามความชอบส่วนตัวของผู้ป่วย เช่น การทำสมาธิ การเปิดเพลงเบาๆ และอ่านหนังสือที่ทางหอผู้ป่วยมีไว้บริการ จะมีการประเมินความปวดเป็นระยะๆ ทั้งก่อนและหลังให้ยาบรรเทาความปวด ขอความร่วมมือให้ผู้ป่วยแจ้งคะแนนความปวดตามเป็นจริงในขณะที่ประเมิน โดยมีเกณฑ์การให้คะแนนความปวดด้วยการบอกเป็นตัวเลข 0-10 โดย 0 หมายถึงไม่ปวดแผลผ่าตัด 1-10 หมายถึงปวดมากขึ้นตามลำดับ ใช้ภาษาที่เข้าใจง่าย และมีภาพสีประกอบในคู่มือ

2. แบบสัมภาษณ์ ผู้วิจัยจัดทำขึ้นเอง ประกอบด้วย

2.1 แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล ได้แก่ อายุ

เพศ สถานภาพสมรส ระดับการศึกษา และอาชีพ

2.2 แบบบันทึกข้อมูลความเจ็บป่วย ประกอบด้วยประวัติเคยผ่าตัดมาก่อนหรือไม่ ข้อมูลความปวดก่อนผ่าตัด หากมีความปวดก่อนผ่าตัดใช้วิธีการจัดการความปวดก่อนผ่าตัดโดยใช้ยาหรือไม่ใช้ยา บรรเทาปวด ชนิดของมะเร็งช่องปาก วิธีการผ่าตัด ระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัด ประเภทของยาบรรเทาปวดที่ได้รับหลังผ่าตัด

2.3 แบบประเมินความรุนแรงของความปวด โดยประเมินความปวดหลังผ่าตัดในขณะที่เคลื่อนไหว และขณะพักใน 24 ชั่วโมงแรก 48 ชั่วโมง และ 72 ชั่วโมงหลังผ่าตัดตามลำดับ โดยใช้เครื่องมือวัดความปวดแบบ numeric rating scale ซึ่งมีค่าคะแนน 0-10 โดย 0 หมายถึง ไม่รู้สึกปวด 1-10 หมายถึง ปวดมากขึ้นตามลำดับ โดยมีคะแนนเต็มความปวดเท่ากับ 10 คะแนน ใช้เกณฑ์การแปลความหมาย ความปวดของ Serlin RC และคณะ<sup>20</sup> โดย 0 หมายถึง ไม่ปวด 1-4 หมายถึง ปวดเล็กน้อย 5-6 หมายถึง ปวดปานกลาง 7-10 หมายถึง ปวดมาก ในกรณีที่ค่าเฉลี่ยคะแนนความปวดมีค่าเป็นทศนิยมต่ำกว่า 0.5 บัดทึง หากเกิน 0.5 บัดเป็นจำนวนเต็ม

2.4 แบบประเมินความพึงพอใจต่อการจัดการความปวดที่ได้รับจากพยาบาลตามการรับรู้ของผู้ป่วยในด้านการสอบถามและให้ข้อมูลเกี่ยวกับความปวด การบรรเทาปวดด้วยการใช้ยาและไม่ใช้ยา โดยใช้แบบประเมินความพึงพอใจของสมทรง วิเชียรศรี<sup>21</sup> โดยมีค่าคะแนนความพึงพอใจ 5 ระดับ ได้แก่ 1 หมายถึง พึงพอใจน้อยที่สุด 2 หมายถึง พึงพอใจน้อย 3 หมายถึง พึงพอใจปานกลาง 4 หมายถึง พึงพอใจมากและ

5 หมายถึง พึงพอใจมากที่สุด โดยผู้วิจัยเลือกใช้เกณฑ์การแปลความหมายคะแนนความพึงพอใจเป็น 3 ระดับ คือ 1.00-2.33 หมายถึง พึงพอใจน้อย 2.34-3.67 หมายถึง พึงพอใจปานกลาง และ 3.68-5.00 หมายถึง พึงพอใจมาก ผู้วิจัยตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือในส่วนของคู่มือปฏิบัติตัวเพื่อบรรเทาความปวดหลังผ่าตัดในช่องปาก และแบบสัมภาษณ์ด้านความตรงของเนื้อหาจากผู้ทรงคุณวุฒิ 5 ท่าน ประกอบด้วยอาจารย์แพทย์จาก ภาควิชาโสต ศอ นาสิก 1 ท่าน อาจารย์วิสัญญีแพทย์ 1 ท่าน อาจารย์พยาบาลผู้เชี่ยวชาญด้านความปวด 1 ท่าน และพยาบาลชำนาญการพิเศษที่เชี่ยวชาญด้านความปวด อีก 2 ท่าน และปรับแก้เนื้อหาตามคำแนะนำของผู้ทรงคุณวุฒิแล้ว นำแบบสัมภาษณ์ไปทดลองใช้กับกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาจำนวน 10 ราย และหาความเที่ยงของแบบประเมินความพึงพอใจต่อการจัดการความปวด โดยใช้สูตรแอลฟาครอนบาคได้ค่าความเที่ยงเท่ากับ 0.94

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

หลังจากโครงการวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจาก คณะกรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ (EC 54-123-15-7-3) ผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัยได้อธิบายวัตถุประสงค์ของการวิจัย และวิธีการเก็บข้อมูลแก่กลุ่มตัวอย่าง โดยมีสิทธิเข้าร่วมหรือถอนตัวจากการวิจัยได้โดยไม่ส่งผลใดๆต่อการรักษาพยาบาล เมื่อกลุ่มตัวอย่างได้เซ็นใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจึงทำการเก็บข้อมูลและแจ้งกลุ่มตัวอย่างว่าจะนำเสนอข้อมูลในภาพรวม โดยทีมผู้วิจัยได้สอนผู้ป่วยในกลุ่มทดลองก่อนผ่าตัด 1 วัน ตามแผนการสอนที่ได้เตรียมไว้โดยใช้ภาษาที่เข้าใจง่าย ใช้คู่มือการปฏิบัติตัว

เพื่อบรรเทาความปวดหลังผ่าตัดในช่องปากซึ่งมีภาพสีประกอบการสอน มีเนื้อหาเกี่ยวกับผลกระทบของความปวดหลังผ่าตัด การเตรียมตัวก่อนผ่าตัด การปฏิบัติตัวหลังผ่าตัดในช่องปาก แนวทางในการลดความปวดหลังผ่าตัดโดยการใช้ยาและวิธีไม่ใช้ยา โดยการสอนครั้งเดียวใช้เวลาประมาณ 30 นาที เปิดโอกาสให้สอบถามได้ และมีการประเมินผลการสอนย้อนกลับว่าผู้ป่วยเข้าใจหรือไม่ พร้อมทั้งแจกคู่มือการปฏิบัติตัวเพื่อบรรเทาความปวดหลังผ่าตัดในช่องปากไว้ให้ผู้ป่วยอ่านทบทวนส่วนกลุ่มควบคุมได้รับการสอนตามปกติก่อนผ่าตัด 1 วันโดยพยาบาลประจำการ เกี่ยวกับการเตรียมตัวผ่าตัด การประเมินความปวดและวิธีการระงับความปวดตามความถนัดของพยาบาลแต่ละคน ไม่มีคู่มือประกอบการสอน แล้วเก็บรวบรวมข้อมูลโดยการสัมภาษณ์กลุ่มตัวอย่างตามแบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล แบบบันทึกข้อมูลความเจ็บป่วย ประเมินความรุนแรงของความปวดหลังผ่าตัด 24 ชั่วโมงแรก 48 ชั่วโมง และ 72 ชั่วโมงตามลำดับ และประเมินความพึงพอใจต่อการจัดการความปวดหลังผ่าตัด 72 ชั่วโมงโดยให้ผู้ป่วยประเมินความพึงพอใจด้วยตนเองหรือใช้การสัมภาษณ์กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถตอบเองได้

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยวิเคราะห์ข้อมูลโดยการหาค่าความถี่และร้อยละของกลุ่มตัวอย่าง จำแนกตามข้อมูลส่วนบุคคลและความเจ็บป่วย หาค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของอายุ ระยะเวลาในการผ่าตัด คะแนนความปวดและคะแนนความพึงพอใจต่อการจัดการความปวดของกลุ่มตัวอย่างแต่ละกลุ่มเปรียบเทียบข้อมูลส่วนบุคคลและ

ความเจ็บป่วยโดยใช้สถิติไคสแควร์ (Chi-square test) ไลค์ลิฮูด (Likelihood ratio test) ฟิชเชอร์ (Fisher's exact test) และใช้ค่าทีอิสระ (Independent t-test) ในกรณีที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง รวมทั้งทดสอบความแตกต่างของคะแนนความรุนแรงของความปวดและความพึงพอใจของกลุ่มตัวอย่างโดยใช้ค่าทีอิสระ

### ผลการศึกษา

ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลความเจ็บป่วยของกลุ่มตัวอย่างหลังผ่าตัดมะเร็งช่องปากที่ได้รับข้อมูลอย่างมีแบบแผนเกี่ยวกับการจัดการความปวด (กลุ่มทดลอง) และกลุ่มที่ได้รับข้อมูลการจัดการความปวดตามปกติ (กลุ่มควบคุม) มีลักษณะทั่วไปไม่แตกต่างกัน ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย สถานภาพสมรสคู่ การศึกษาระดับประถมศึกษา เป็นมะเร็งที่ลิ้น และผ่าตัดเอาเนื้องอกออกเป็นบริเวณกว้าง ดังรายละเอียดในตารางที่ 1 กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ยคะแนนของความปวดหลังผ่าตัดในขณะเคลื่อนไหวและขณะพักใน 24, 48 และ 72 ชั่วโมงแรกน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) ดังรายละเอียดในตารางที่ 2 นอกจากนี้ยังพบว่าความพึงพอใจโดยรวมในกลุ่มทดลองอยู่ในระดับมากกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งอยู่ในระดับปานกลาง (mean=4.61 และ 3.62, SD=0.32 และ 0.51 ตามลำดับ;  $P < 0.001$ ) รายละเอียดตามตารางที่ 3

### วิจารณ์และสรุป

การศึกษาครั้งนี้ พบว่ากลุ่มที่ได้รับการสอนอย่างมีแบบแผนมีระดับความปวดหลังผ่าตัดใน 24, 48 และ 72 ชั่วโมงหลังผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการสอน

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลความเจ็บป่วยของกลุ่มตัวอย่าง

| ลักษณะส่วนบุคคลและ<br>ความเจ็บป่วย             | กลุ่มทดลอง     | กลุ่มควบคุม    | P     |
|--|----------------|----------------|-------|
|  | n = 32         | n = 32         |       |
|  | จำนวน (ร้อยละ) | จำนวน (ร้อยละ) |       |
| <b>เพศ</b>                                     |                |                | 0.442 |
| ชาย  | 21 (65.6)      | 18 (56.3)      |       |
| หญิง   | 11 (34.4)      | 14 (43.7)      |       |
| <b>อายุ (ปี) Mean (SD)</b>                     | 60.31 (13.6)   | 63.94 (13.7)   | 0.293 |
| <b>สถานภาพสมรส</b>                             |                |                | 0.414 |
| คู่  | 22 (68.7)      | 24 (75.0)      |       |
| โสด  | 2 (6.3)        | 2 (6.3)        |       |
| หย่า   | 2 (6.3)        | 0 (0)          |       |
| <b>การศึกษา</b>                                |                |                | 0.498 |
| ไม่ได้ศึกษา                                    | 3 (9.4)        | 3 (9.4)        |       |
| ประถมศึกษา                                     | 20 (62.5)      | 23 (71.9)      |       |
| มัธยมศึกษา                                     | 6 (18.7)       | 6 (18.7)       |       |
| อนุปริญญา                                      | 1 (3.1)        | 0 (0)          |       |
| ปริญญาตรี                                      | 2 (6.3)        | 0 (0)          |       |
| <b>ประวัติการผ่าตัด</b>                        |                |                | 0.317 |
| เคยผ่าตัด                                      | 14 (43.8)      | 18 (56.2)      |       |
| ไม่เคยผ่าตัด                                   | 18 (56.2)      | 14 (43.8)      |       |
| <b>ประวัติการมีความปวดและการใช้ยาบรรเทาปวด</b> |                |                | 0.758 |
| ไม่ปวด   | 14 (43.8)      | 14 (43.8)      |       |
| ปวดแต่ไม่ใช้ยาแก้ปวด                           | 6 (18.7)       | 4 (12.4)       |       |
| ปวดและใช้ยาแก้ปวด                              | 12 (37.5)      | 14 (43.8)      |       |
| <b>ประวัติการจัดการความปวดโดยวิธีไม่ใช้ยา</b>  |                |                | 0.496 |
| ไม่เคยใช้                                      | 30 (93.8)      | 31 (96.9)      |       |
| ทำสมาธิ  | 1 (3.1)        | 0 (0)          |       |
| ใช้ความร้อน/เย็นประคบ                          | 1 (3.1)        | 1 (3.1)        |       |
| <b>ชนิดของมะเร็งในช่องปาก</b>                  |                |                | 0.719 |
| มะเร็งริมฝีปาก                                 | 1 (3.1)        | 4 (12.5)       |       |
| มะเร็งลิ้น                                     | 13 (40.7)      | 10 (31.2)      |       |
| มะเร็งกระพุ้งแก้ม                              | 3 (9.4)        | 4 (12.5)       |       |

ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลความเจ็บป่วยของกลุ่มตัวอย่าง (ต่อ)

| ลักษณะส่วนบุคคลและ<br>ความเจ็บป่วย     | กลุ่มทดลอง               | กลุ่มควบคุม              | P     |
|--|--------------------------|--------------------------|-------|
|  | n = 32<br>จำนวน (ร้อยละ) | n = 32<br>จำนวน (ร้อยละ) |       |
| <b>ชนิดของมะเร็งในช่องปาก (ต่อ)</b>    |                          |                          |       |
| มะเร็งบริเวณกราม                       | 4 (12.5)                 | 2 (6.3)                  |       |
| มะเร็งเพดานแข็ง                        | 1 (3.1)                  | 2 (6.3)                  |       |
| มะเร็งเหงือก                           | 4 (12.5)                 | 5 (15.6)                 |       |
| มะเร็งฟันปาก                           | 6 (18.7)                 | 5 (15.6)                 |       |
| <b>ชนิดการผ่าตัด</b>                   |                          |                          | 0.387 |
| Wide excision                          | 3 (9.4)                  | 9 (28.1)                 |       |
| Wide excision + mandibulectomy         | 2 (6.3)                  | 2 (6.3)                  |       |
| Wide excision + neck dissection        | 12 (37.5)                | 7 (21.9)                 |       |
| Mandibulectomy                         | 2 (6.2)                  | 5 (15.6)                 |       |
| Mandibulectomy + neck dissection       | 8 (25.0)                 | 5 (15.6)                 |       |
| ผ่าตัดอื่นๆ ในช่องปาก                  | 5 (15.6)                 | 4 (12.5)                 |       |
| <b>ระยะเวลาผ่าตัด (นาที) Mean (SD)</b> | 260 (132.7)              | 294 (154.0)              | 0.346 |
| <b>ชนิดของยาบรรเทาปวดที่ใช้</b>        |                          |                          | 0.641 |
| Opioid                                 | 3 (9.4)                  | 2 (6.3)                  |       |
| Opioid + non-opioid                    | 29 (90.6)                | 30 (93.7)                |       |

SD = standard deviation

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนความปวดและระดับความปวดหลังผ่าตัดของกลุ่มตัวอย่าง

| หลังผ่าตัด                 | กลุ่มทดลอง (n = 32) |          | กลุ่มควบคุม (n = 32) |          | P      |
|----------------------------|---------------------|----------|----------------------|----------|--------|
|                            | ความปวด             |          | ความปวด              |          |        |
|                            | คะแนนเฉลี่ย (SD)    | ระดับ    | คะแนนเฉลี่ย (SD)     | ระดับ    |        |
| ขณะเคลื่อนไหวใน 24 ชั่วโมง | 4.31 (1.12)         | เล็กน้อย | 6.63 (1.24)          | มาก      | <0.001 |
| ขณะพักใน 24 ชั่วโมง        | 3.16 (1.05)         | เล็กน้อย | 5.22 (1.10)          | ปานกลาง  | <0.001 |
| ขณะเคลื่อนไหวใน 48 ชั่วโมง | 3.44 (0.95)         | เล็กน้อย | 5.66 (1.07)          | ปานกลาง  | <0.001 |
| ขณะพักใน 48 ชั่วโมง        | 2.25 (0.76)         | เล็กน้อย | 4.16 (1.08)          | เล็กน้อย | <0.001 |
| ขณะเคลื่อนไหวใน 72 ชั่วโมง | 3.03 (1.03)         | เล็กน้อย | 5.31 (1.12)          | ปานกลาง  | <0.001 |
| ขณะพักใน 72 ชั่วโมง        | 1.84 (0.88)         | เล็กน้อย | 4.03 (1.00)          | เล็กน้อย | <0.001 |

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบความแตกต่างของคะแนนและระดับความพึงพอใจหลังผ่าตัด 72 ชั่วโมงของกลุ่มตัวอย่าง

| การจัดการความปวด          | กลุ่มทดลอง (n = 32) |       | กลุ่มควบคุม (n = 32) |         | P      |
|---------------------------|---------------------|-------|----------------------|---------|--------|
|                           | ความพึงพอใจ         |       | ความพึงพอใจ          |         |        |
|                           | คะแนนเฉลี่ย (SD)    | ระดับ | คะแนนเฉลี่ย (SD)     | ระดับ   |        |
| โดยรวม                    | 4.61 (0.32)         | มาก   | 3.62 (0.51)          | ปานกลาง | <0.001 |
| ด้านการสอบถามและให้ข้อมูล | 4.57 (0.37)         | มาก   | 3.56 (0.54)          | ปานกลาง | <0.001 |
| การให้ยาบรรเทาปวด         | 4.64 (0.36)         | มาก   | 3.73 (0.67)          | มาก     | <0.001 |
| การไม่ใช้ยาบรรเทาปวด      | 4.61 (0.34)         | มาก   | 3.57 (0.56)          | ปานกลาง | <0.001 |

ตามปกติ อธิบายได้ว่า การให้ข้อมูลเกี่ยวกับการจัดการความปวดด้วยวิธีการให้ยาและไม่ให้ยาตามคู่มือการปฏิบัติตัวสำหรับผู้ป่วยผ่าตัดในช่องปากในกลุ่มทดลอง และมีการแจกคู่มือไว้ให้ผู้ป่วยทบทวนหลังสอน ช่วยให้ผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวเพื่อบรรเทาความปวดหลังผ่าตัด ช่วยลดความวิตกกังวล เพิ่มความมั่นใจในการเผชิญความปวดและการที่กลุ่มควบคุมมีความปวดสูงกว่ากลุ่มทดลอง อาจเนื่องจากการให้ข้อมูลในกลุ่มควบคุมเนื้อหาส่วนใหญ่เน้นการเตรียมตัวผ่าตัด ไม่ได้เน้นการให้ข้อมูลเกี่ยวกับการจัดการความปวด มีการบอกด้วยคำพูด ไม่มีภาพและคู่มือประกอบการสอน อาจทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการจัดการความปวดน้อยกว่าในกลุ่มทดลอง จึงทำให้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการจัดการความปวดน้อยกว่า ส่งผลให้มีความปวดสูงกว่าหรืออาจกล่าวตามทฤษฎีการควบคุมความปวดได้ว่า การได้รับข้อมูลในการเตรียมความพร้อมสำหรับการเผชิญความปวดที่ถูกต้องอย่างเพียงพอช่วยลดความวิตกกังวล ซึ่งเป็นการลดสิ่งเร้าทางอารมณ์ ทำให้มีการยับยั้งการนำกระแสประสาทรับรู้ความปวดในสมอง ทำให้ความปวดลดลงได้<sup>7</sup> ผลการวิจัยครั้งนี้สอดคล้อง

กับการศึกษาในผู้ป่วยผ่าตัดทอนซิล ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ได้รับคำแนะนำก่อนผ่าตัดรวมถึงการประเมินความปวดและได้รับยาบรรเทาปวดตามโปรแกรมการจัดการความปวดและทำการประเมินความปวดหลังผ่าตัดในวันที่ 4 และวันที่ 7 พบว่ากลุ่มที่ใช้โปรแกรมการจัดการความปวดมีคะแนนความปวดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ ( $P=0.002$  และ  $0.005$  ตามลำดับ)<sup>15</sup> รวมถึงสอดคล้องกับการให้ข้อมูลเตรียมความพร้อมในผู้ป่วยผ่าตัดช่องท้อง ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ได้รับข้อมูลเตรียมความพร้อมมีคะแนนความปวดเมื่อครบ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการพยาบาลตามปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.001$ )<sup>18</sup> และยังคงสอดคล้องกับการศึกษาด้วยการสอนตามโปรแกรมการจัดการความปวดหลังผ่าตัดช่องท้องพร้อมทั้งแจกคู่มือการปฏิบัติตัวเพื่อจัดการความปวดหลังผ่าตัดในกลุ่มทดลอง พบว่ามีค่าเฉลี่ยคะแนนความปวดเมื่อครบ 24, 48 และ 72 ชั่วโมงหลังผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการสอนตามปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.001$ )<sup>17</sup>

สำหรับความพึงพอใจต่อการจัดการความปวด โดยรวมและในแต่ละด้าน ซึ่งประกอบด้วยด้านการสอบถามและให้ข้อมูล ด้านการให้ยาบรรเทาปวดและ

การจัดการความปวดโดยวิธีไม่ใช้ยาในกลุ่มทดลองสูงกว่ากลุ่มควบคุม เนื่องจากเมื่อมีการจัดการความปวดที่ดีส่งผลให้ความปวดลดลง จึงส่งผลทำให้เกิดความพึงพอใจในระดับที่สูงกว่าสอดคล้องกับการศึกษาในการใช้โปรแกรมการจัดการความปวดในผู้ป่วยหลังผ่าตัดช่องท้อง ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ได้รับการสอนการจัดการความปวดและได้รับคู่มือการจัดการความปวดไว้ทบทวนหลังสอนมีความพึงพอใจในการจัดการความปวดเมื่อครบ 72 ชั่วโมงหลังผ่าตัดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการพยาบาลตามปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ )<sup>16,17</sup> และระดับความพึงพอใจต่อการจัดการความปวดที่อยู่ในระดับสูงอาจเนื่องจากเมื่อมีการประเมินความพึงพอใจต่อการจัดการความปวดทำให้ผู้ป่วยรับรู้ได้ว่าพยาบาลให้ความสนใจในปัญหาความปวด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาการได้รับข้อมูลเตรียมความพร้อมโดยการให้ข้อมูลก่อนและหลังผ่าตัดอย่างเพียงพอ การเอาใจใส่ การให้กำลังใจ สอบถามและรับฟังปัญหาของผู้ป่วยจากแพทย์และพยาบาลยังส่งผลให้ความพึงพอใจอยู่ในระดับสูง<sup>22</sup>

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าแม้ปัญหาความปวดหลังผ่าตัดมะเร็งช่องปากเป็นสิ่งที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ แต่การที่ผู้ป่วยได้รับข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการจัดการความปวดอย่างเพียงพอในรูปแบบของการอธิบายเกี่ยวกับวิธีการบรรเทาความปวดโดยใช้ยาและวิธีไม่ใช้ยาบรรเทาความปวดโดยมีคู่มือประกอบการสอนตลอดจนการเอาใจใส่สอบถามถึงปัญหาความปวดที่ผู้ป่วยได้รับจากพยาบาลมีผลให้ผู้ป่วยมีความรู้เกี่ยวกับการจัดการความปวดที่ดีและช่วยเพิ่มความพึงพอใจต่อการให้การพยาบาลในการดูแลด้านความปวด ดังนั้นจึงควรนำรูปแบบการให้ข้อมูลอย่างมีแบบแผนเกี่ยวกับ

การจัดการความปวดไปใช้กับผู้ป่วยผ่าตัดใหญ่ทางหูคอ จมูก กลุ่มอื่นๆด้วย

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผศ.ดร.โฆมพัทตร์ มณีวัต ที่ปรึกษาวิจัย ศ.นพ.วิฑูรย์ ลีลามานิตย์ ผศ.พญ.นลินี โกวีทรวางษ์ ผศ.ดร. วงจันทร์ เพชรพิเชษฐเชียร คุณกาญจน์ ชาติชาคร และคุณอาภรณ์ พงษ์หา ผู้ทรงคุณวุฒิทั้ง 5 ท่าน คุณอวยพร ภัทรภักดีกุล ที่ช่วยตรวจสอบผลงานวิจัย คุณสมทรง วิเชียรศรี ที่ให้ความอนุเคราะห์แบบวัดความพึงพอใจต่อการจัดการความปวด คุณบุญมาศ จันศิริมงคล ที่ช่วยเหลือในการทำวิจัย คุณธิดารัตน์ ผอมแก้ว ที่ให้คำแนะนำการวิเคราะห์ข้อมูล รวมทั้งขอบคุณเจ้าหน้าที่พยาบาลและผู้ป่วย หู คอ จมูก ทุกท่าน ที่อนุญาตและให้ความร่วมมือในการทำวิจัย และขอบคุณคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ที่ให้ทุนวิจัย

## เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งช่องปาก เข้าถึงได้จาก: <http://www.nci.go.th/knowledge/pak.htm>. เข้าถึงเมื่อ 20 มี.ค. 2553.
2. สุรศักดิ์ พุทธานภาพ. มะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ. ใน: กรีกษา ม่วงทอง, ประสิทธิ์ มหากิจ, ปริยนันท์ จารุจินดา, ภาณุวิชญ์ พุ่มหิรัญ, บรรณารักษ์. ตำราโรค หู คอ จมูก. กรุงเทพฯ: นำอักษรการพิมพ์; 2548. หน้า 266-72.
3. โรงพยาบาลสงขลานครินทร์. งานทะเบียนมะเร็ง. ข้อมูลผู้ป่วยมะเร็ง ปี พ.ศ. 2552-2553. สงขลา: โรงพยาบาลสงขลานครินทร์; 2553.
4. ศศิกานต์ นิมมานรัชต์. แนวคิดความปวด: องค์ความรู้ใหม่ทศวรรษที่ 21. ใน: รายงานประกอบการอบรมวิชาการเรื่อง การดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีความปวดเฉียบพลัน "การประยุกต์องค์ความรู้สู่การปฏิบัติ"; วันที่ 26-28 พฤษภาคม 2547. สงขลา: 2547.

5. ศรีสุนทรา เจริญทรัพย์พัฒนา. การพยาบาล หู คอ จมูก (ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 1). กรุงเทพฯ: ธนาเพรส; 2555. หน้า 151-60.
6. Karen A, Sikorski, Donna MB. Clients with Pain (ผู้ป่วยที่มีปัญหาความเจ็บปวด). ใน: ผ่องศรี ศรีมรกต, บรรณาธิการ. การพยาบาลผู้ใหญ่และผู้สูงอายุที่มีปัญหาสุขภาพ เล่ม 1. กรุงเทพฯ: โอกรูป เพรส; 2551. หน้า 260-320.
7. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965;150:971-9.
8. สมบูรณ์ เทียนทอง. การจัดการความปวดหลังผ่าตัด: สิ่งที่คุณควรรู้. ใน: ศศิกานต์ นิมมานรัชต์, วงจันทร์ เพชรพิเชฐเชียร, ชัชชัย ปรีชาไว, บรรณาธิการ. ความปวดและการระงับปวด Pain & Pain Management 2. สงขลา: ชานเมืองการพิมพ์; 2552. หน้า 71-86.
9. อนงค์ ประสาทนันทิกิจ. บทบาทพยาบาลในการจัดการกับความปวดหลังผ่าตัด. ใน: ศศิกานต์ นิมมานรัชต์, ชัชชัย ปรีชาไว, บรรณาธิการ. ความปวดและการระงับปวด Pain & Pain Management. สงขลา: ชานเมืองการพิมพ์; 2549. หน้า 87-98.
10. อนงค์ ประสาทนันทิกิจ. บทบาทของพยาบาลในการประเมินความปวด. ใน: ศศิกานต์ นิมมานรัชต์, วงจันทร์ เพชรพิเชฐเชียร, ชัชชัย ปรีชาไว, บรรณาธิการ. ความปวดและการระงับปวด Pain & Pain Management 2. สงขลา: ชานเมืองการพิมพ์; 2552. หน้า 57-70.
11. ศศิกานต์ นิมมานรัชต์. ยาระงับปวดชนิด opioid. ใน: ศศิกานต์ นิมมานรัชต์, บรรณาธิการ. ตำราความปวดและการระงับปวดในเวชปฏิบัติ. สงขลา: ชานเมืองการพิมพ์; 2553. หน้า 21-40.
12. McCaffery M. What is the role of nondrug methods in the nursing care of patients with acute pain?. Pain Manag Nurs 2002;3:77-80.
13. Wilkie DJ. Nursing management pain. In: Lewis SM, Heitkemper MM, Dirken SR, editors. Medical-surgical nursing assessment and management of clinical problems. St. Louis, MO: Mosby Year Book; 2000. p. 124-54.
14. เฉลิมพงษ์ สุขคนธผล. Clinical tracer เรื่องการผ่าตัดทอนซิล เข้าถึงได้จาก: <http://gotoknow.org/blog/Chalermpong/5459>. เข้าถึงเมื่อ 25 ม.ค. 2553.
15. Magdalena ML, Caragol L, SoléA, Suárez V, Cillero JA, Rodrigo JP. Protocol for post-tonsillectomy pain control in outpatients adults. Acta Otorrinolaringol Esp 2013;64:211-6.
16. ปรีดา บุญญสุวรรณ. ผลของการสอนการจัดการความปวดก่อนผ่าตัดต่อผลลัพธ์ของผู้ป่วยผ่าตัดช่องท้องทางนรีเวช [วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. สงขลา: มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2547.
17. จิราภรณ์ สิงหเสนี, อภรณ์ ดีนาน, วัลภา คุณทรงเกียรติ, เขมรดี มาสิงบุญ. ผลของโปรแกรมการจัดการกับความปวดต่อระดับความปวดและความพึงพอใจในการจัดการกับความปวดของผู้ป่วยหลังผ่าตัดช่องท้อง. วิทยาลัยพยาบาล คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา 2549;14:15-26.
18. วรนุช ฤทธิธรรม, สมพร ชินโนรส. ผลการให้ข้อมูลเตรียมความพร้อมต่อความวิตกกังวลและความปวดในผู้ป่วยหลังผ่าตัดช่องท้อง. วิทยาลัยพยาบาลเกื้อการุณย์ 2555; 75-87.
19. Polit DF and Hunger BP. Nursing Research Principles and Methods. Philadelphia: Lippincott; 1999.
20. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain 1995;61:277-84.
21. สมทรง วิเชียรศรี, นิยม สีสวรรณ, พัชนี อุปรัตน์, พัชรี บ้านไร่, ณภัชชา วงษ์บุญเพ็ง, สายสมร มลิहन. ความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการจัดการความปวดหลังผ่าตัดหูดผู้ป่วยศัลยกรรมชาย โรงพยาบาลสระบุรี. วิทยาลัยพยาบาล โรงพยาบาลสระบุรี 2550;32:98-107.
22. อรพรพรรณ ไชยชาติ. ความรุนแรงของความปวด ปัจจัยส่วนบุคคล ความคาดหวัง และความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการจัดการกับความปวดหลังผ่าตัดช่องท้องของที่มีสุขภาพ [วิทยานิพนธ์ปริญญาพยาบาลศาสตรมหาบัณฑิต]. สงขลา: มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2548.

# แนวโน้มและการคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็งของจังหวัด ลำปาง

ดลสุข พงษ์นิกร

**บทคัดย่อ** ทะเบียนมะเร็งระดับประชากรเป็นองค์ประกอบที่สำคัญของแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ โดยข้อมูลจากทะเบียนมะเร็งสามารถนำมาวิเคราะห์แนวโน้มและคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็งได้ ทั้งนี้การติดตามแนวโน้มการเกิดโรคมะเร็งมีความสำคัญในการประเมินผลการควบคุมโรคมะเร็ง และการคาดการณ์การเกิดโรคมะเร็งในอนาคตมีความจำเป็นในการวางแผนกิจกรรมด้านการควบคุมโรคมะเร็ง การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาแนวโน้มอุบัติการณ์โรคมะเร็งปรับอายุมาตรฐานโดยใช้ข้อมูลจากทะเบียนมะเร็งระดับประชากรของจังหวัดลำปางในปี พ.ศ. 2536-2555 และคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็งใน ปี พ.ศ. 2565 โดยทำการวิเคราะห์อัตราอุบัติการณ์อย่างหยาบและอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานประชากรโลก วิเคราะห์แนวโน้มการเกิดโรคมะเร็งโดยวิธี Joinpoint Regression คำนวณร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ต่อปีโดยรวมทุกโรคมะเร็งและรายโรคมะเร็งที่สำคัญ ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งตับ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเต้านม และมะเร็งปากมดลูก โรคมะเร็งที่มีการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มอย่างชัดเจนจะถูกคาดการณ์อัตราอุบัติการณ์ไปถึงปี พ.ศ. 2565 โดยใช้ร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ต่อปีในช่วงเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มล่าสุด พบว่าระหว่างปี พ.ศ. 2536-2555 อัตราอุบัติการณ์รวมทุกโรคมะเร็งลดลงเล็กน้อย โดยเพศชายลดลงร้อยละ 0.7 ต่อปี และเพศหญิงลดลงร้อยละ 0.6 ต่อปี มะเร็งปอดและมะเร็งปากมดลูก มีแนวโน้มการเกิดลดลงอย่างชัดเจน ในทางตรงข้ามพบแนวโน้มการเกิดโรคมะเร็งเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง และมีนัยสำคัญในมะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเต้านมในเพศหญิง และมะเร็งตับในเพศชาย คาดการณ์ว่าอัตราการเกิดมะเร็งปอดจะลดลงจาก 36.2 ต่อแสนประชากรใน ปี พ.ศ. 2555 เป็น 28.1 ต่อแสนประชากรในปี พ.ศ. 2565 ในทางกลับกันคาดการณ์ว่าอัตราการเกิดมะเร็งตับในเพศชายจะเพิ่มขึ้นจาก 41.1 ต่อแสนประชากรใน ปี พ.ศ. 2555 เป็น 49.2 ต่อแสนประชากรในปี พ.ศ. 2565 และอัตราการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ในเพศหญิงจะเพิ่มขึ้นจาก 13.1 ต่อแสนประชากรใน ปี พ.ศ. 2555 เป็น 17.4 ต่อแสนประชากรในปี พ.ศ. 2565 ถึงแม้ว่าแนวโน้มอัตราอุบัติการณ์โรคมะเร็งโดยรวมใน จ.ลำปาง จะลดลงแต่ยังมีโรคมะเร็งบางชนิดที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น แผนการควบคุมโรคมะเร็งในพื้นที่จึงควรให้ความสำคัญในการศึกษาเพิ่มเติมด้านประสิทธิผลของการควบคุมโรคเพื่อนำมาอธิบายการลดลงของอุบัติการณ์โรคมะเร็งบางชนิด และสนับสนุนโครงการป้องกันโรคมะเร็งที่ยังมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นและเป็นปัญหาในพื้นที่อย่างต่อเนื่อง (วารสารโรคมะเร็ง 2557;34:172-186)

คำสำคัญ: ทะเบียนมะเร็งระดับประชากร แนวโน้มอุบัติการณ์โรคมะเร็ง การคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็ง จังหวัดลำปาง

**Trends and Projections of Cancer Incidence in Lampang Province**by **Donsuk Pongnikorn***Division of Information Technology and Academic Support, Lampang Cancer Hospital*

**Abstract** A population-based cancer registry is an essential element in a national cancer-control program. Cancer registry data can be used to analyze trends and projections of the incidence of cancer. Monitoring cancer-incidence trends is important for evaluating progress in cancer control, while projecting cancer incidence is also crucial for planning cancer control activities. The purpose of this study was to examine age-standardized cancer incidence trends by using population-based cancer registry data of Lampang province from 1993-2012, and to project cancer incidence rates for 2022. Data were analyzed to calculate the crude and age-standardized incidence rate using world-standard population. Time-trends were analyzed using Joinpoint Regression. Annual changes in trends in age-standardized incidence rates were examined by sex for all cancers combined and the five most common cancers (lung, liver, colorectum, breast, and cervix). Incidence rates for cancers that demonstrate the most notable changes in trend were extrapolated to the year 2022 by using recent annual percentage changes. From 1993 to 2012, overall cancer incidence rates decreased slightly: 0.7% per year for males and 0.6% for females. Lung- and cervical-cancer incidence rates decreased significantly, while significantly and steadily increasing trends of colorectal, female breast and male liver cancers were observed from 1993 to 2012. The lung-cancer incidence rate for males was projected to decrease from 36.2 per 100,000 in 2012 to 28.1 per 100,000 in 2022. In contrast, the liver-cancer incidence rate for males was projected to increase from 41.1 per 100,000 in 2012 to 49.2 per 100,000 in 2022, and the female colorectal cancer rate was projected to increase from 13.1 per 100,000 in 2012 to 17.4 per 100,000 in 2022. Although the overall cancer rates in Lampang are declining, some cancers still show increasing trends. Studies of the effectiveness of cancer control for cancers with declining rates, and the need for continued prevention efforts for cancers with increasing trends, are important in the cancer-control plan for Lampang Province. (*Thai Cancer J 2014;34:172-186*)

**Keywords:** population-based cancer registry, trend of cancer incidence, projection of cancer incidence, Lampang province

**บทนำ**

การวิเคราะห์หาอุบัติการณ์โรคมะเร็งเป็นหนึ่งในกระบวนการหลักของการทำทะเบียนมะเร็ง ซึ่งประกอบด้วยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็ง การให้รหัสและจัดกลุ่มโรคมะเร็ง การวิเคราะห์ทางสถิติ และการนำข้อมูลจากการวิเคราะห์ไปใช้ในการวางแผนและประเมินผลการควบคุมโรคมะเร็ง ประเทศไทยได้เริ่มมีการจัดทำทะเบียนมะเร็งระดับประชากร (population-based cancer registry) ใน 4 จังหวัด ซึ่งเป็นตัวแทนของแต่ละภาค ได้แก่ ภาคเหนือ ภาคกลาง

ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคใต้ มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2532 และได้มีการจัดทำหนังสือ Cancer in Thailand ซึ่งเป็นหนังสือที่รวบรวมและวิเคราะห์สถานการณ์โรคมะเร็งในระดับประเทศเล่มแรกของประเทศไทยขึ้นในปี พ.ศ. 2536<sup>2</sup> ทะเบียนมะเร็งระดับประชากรของจังหวัดลำปางได้เริ่มจัดตั้งขึ้นอย่างเป็นทางการในปี พ.ศ. 2538 ภายใต้ความรับผิดชอบของโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง โดยได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งรายใหม่ที่มีภูมิลำเนาในจังหวัดลำปาง และทำการวิเคราะห์อุบัติการณ์โรคมะเร็ง และได้จัดทำ

รายงานโรคมะเร็งขึ้นในปี พ.ศ. 2545 ชื่อว่า Cancer Incidence in Lampang 1993-1997<sup>3</sup> โดยทำการวิเคราะห์อุบัติการณ์โรคมะเร็งในจังหวัดลำปางในช่วงปี พ.ศ. 2536-2540 จากนั้นได้ทำการวิเคราะห์และรายงานอุบัติการณ์โรคมะเร็งของจังหวัดลำปางมาอย่างต่อเนื่องทุก 5 ปี

ทะเบียนมะเร็งระดับประชากรมีบทบาทที่สำคัญในกระบวนการดำเนินงานด้านการควบคุมป้องกันโรคมะเร็ง โดยข้อมูลจากทะเบียนมะเร็งสามารถแสดงถึงขนาดของปัญหาหรือภาระโรคมะเร็งในพื้นที่ได้ ทั้งนี้ตัวชี้วัดของภาระโรคที่เป็นบทบาทหลักของทะเบียนมะเร็งคืออุบัติการณ์โรคมะเร็ง ซึ่งตัวชี้วัดหรือข้อมูลดังกล่าวถูกนำมาใช้ในการวางแผนควบคุมโรคมะเร็งในพื้นที่ องค์การอนามัยโลกได้กำหนดให้การจัดทำทะเบียนมะเร็งระดับประชากรเป็นองค์ประกอบหลักของยุทธศาสตร์ในการควบคุมโรคมะเร็ง<sup>4</sup> ประเทศไทยได้มีการจัดทำแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ. 2556-2560 ขึ้นทั้งหมด 7 ยุทธศาสตร์ โดยยุทธศาสตร์ที่ 1 ด้านสารสนเทศโรคมะเร็ง ได้ให้ความสำคัญกับการจัดทำทะเบียนมะเร็งระดับประชากร โดยมีเป้าหมายเพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีคุณภาพ สามารถนำมาวางแผนสาธารณสุขและการดูแลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ<sup>5</sup> ในการวางแผนหรือประเมินผลการควบคุมโรคมะเร็งนอกจากจะต้องทราบขนาดของปัญหาหรืออุบัติการณ์โรคมะเร็งในพื้นที่แล้ว การทราบถึงแนวโน้มและอุบัติการณ์โรคมะเร็งในอนาคตจะช่วยให้การวางแผนการควบคุมโรคมะเร็งมีประสิทธิภาพ สามารถวางแผนให้สอดคล้องกับสถานการณ์ในปัจจุบัน และอนาคตของพื้นที่ที่รับผิดชอบได้ ในปัจจุบันยังไม่มี

การศึกษาแนวโน้มการเกิดของโรคมะเร็งในภาพรวมของจังหวัดหรือภูมิภาค การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ทราบถึงแนวโน้มของอุบัติการณ์โรคมะเร็งในจังหวัดลำปาง ซึ่งมีข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับประชากรมากกว่า 20 ปี และคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็งของจังหวัดลำปางใน 10 ปีข้างหน้า นำไปสู่การวางแผนการควบคุมโรคมะเร็งของจังหวัดลำปางให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น และเป็นตัวอย่างในการใช้ประโยชน์จากข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับประชากรเพื่อการวางแผนการควบคุมโรคมะเร็งในพื้นที่

## วัสดุและวิธีการ

### กลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้ศึกษาข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งรายใหม่ที่มีภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดลำปางทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยในช่วง 1 มกราคม พ.ศ. 2536 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2555 ทุกโรคมะเร็งที่มีตำแหน่งของโรคมะเร็งปฐมภูมิอยู่ในกลุ่มโรคตามบัญชีจำแนกโรคระหว่างประเทศฉบับประเทศไทย ICD-10-TM<sup>6</sup> กลุ่ม C00-C96 และ D45-D47 โดยไม่รวมระยะก่อนเป็นมะเร็ง (in situ)

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับประชากรของจังหวัดลำปาง ซึ่งงานทะเบียนมะเร็งกลุ่มงานเทคโนโลยีสารสนเทศและสนับสนุนวิชาการโรงพยาบาลมะเร็งลำปางเป็นผู้รวบรวมไว้

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

การศึกษาครั้งนี้ใช้ข้อมูลอุบัติการณ์โรคมะเร็งจากทะเบียนมะเร็งระดับประชากรของจังหวัดลำปาง ซึ่งงานทะเบียนมะเร็ง กลุ่มงานเทคโนโลยีสารสนเทศ และสนับสนุนวิชาการ โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง เป็นผู้รวบรวมข้อมูลไว้แล้ว โดยแหล่งข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งรายใหม่ของจังหวัดลำปางประกอบด้วย โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง โรงพยาบาลลำปาง โรงพยาบาลชุมชน 12 แห่ง โรงพยาบาลสังกัดกระทรวงกลาโหม 1 แห่ง และโรงพยาบาลเอกชน 2 แห่ง นอกจากนี้ยังได้ข้อมูลจากศูนย์ทะเบียนมะเร็ง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และเครือข่ายทะเบียนมะเร็งระดับประชากรของประเทศไทย ข้อมูลอุบัติการณ์โรคมะเร็งจากทะเบียนมะเร็งที่นำมาใช้ประกอบด้วย เพศ อายุเมื่อวันวินิจฉัย วันที่วินิจฉัย ตำแหน่งของโรคมะเร็งปฐมภูมิ และผลพยาธิวิทยาที่ได้มีการให้รหัสโรคมะเร็งตามมาตรฐานสากล (international code disease - oncology, ICD-O)<sup>7</sup>

ข้อมูลจำนวนประชากรของจังหวัดลำปางรายปีแยกตามกลุ่มช่วงอายุ 5 ปี ระหว่างปี พ.ศ. 2536-2553 ได้มาจากประมาณค่าในช่วงระหว่างปีที่มีการทำสำมะโนประชากรและการเคหะ พ.ศ. 2533<sup>8</sup> พ.ศ. 2543<sup>9</sup> และพ.ศ. 2553<sup>10</sup> โดยใช้วิธีประมาณค่าระหว่างช่วงเชิงเส้นตรง (linear interpolation) บน natural logarithmic scale ข้อมูลจำนวนประชากรแยกตามกลุ่มช่วงอายุ 5 ปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 เป็นต้นไป ได้มาจากการคาดประมาณประชากรของประเทศไทยโดยสำนักงานคณะกรรมการพัฒนาการเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ<sup>11</sup>

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยวิเคราะห์อัตราอุบัติการณ์อย่างหยาบและอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานรายปี แยกเพศ ในช่วง พ.ศ. 2536-2555 โดยอัตราอุบัติการณ์อย่างหยาบ (crude incidence rate) คำนวณจากจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งรายใหม่ต่อจำนวนประชากรในช่วงเวลาเดียวกัน อัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐาน (age-standardized incidence rate) คำนวณโดยวิธีปรับมาตรฐานอายุโดยตรง (direct method) โดยใช้ประชากรมาตรฐานโลก<sup>12</sup> ทำการวิเคราะห์อัตราอุบัติการณ์รวมทุกโรคมะเร็ง (ICD-10-TM กลุ่ม C00-C96 และ D45-D47) และแยกรายโรคมะเร็งที่สำคัญ ได้แก่ มะเร็งปอด (ICD-10-TM กลุ่ม C33-C34) มะเร็งตับ (ICD-10-TM กลุ่ม C22 และ C24) มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (ICD-10-TM กลุ่ม C18-C21) มะเร็งปากมดลูก (ICD-10-TM กลุ่ม C53) และมะเร็งเต้านมในเพศหญิง (ICD-10-TM กลุ่ม C50)

การวิเคราะห์แนวโน้มอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานได้รวมทุกโรคมะเร็งและแยกรายโรคมะเร็งที่สำคัญระหว่างปี พ.ศ. 2536-2555 โดยใช้ Joinpoint Regression modelling และทดสอบ model ด้วยวิธี Monte Carlo Permutation<sup>13</sup> เพื่อหาแนวโน้มอัตราอุบัติการณ์ในแต่ละช่วงระยะเวลาและจุดที่อัตราอุบัติการณ์มีการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หาค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปี (annual percent change) ของแต่ละช่วงเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มอย่างมีนัยสำคัญ และหาค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปี (average annual

percent change)<sup>14</sup> ในช่วง 20 ปีทั้งหมด ระหว่าง พ.ศ. 2536-2555

การคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็งในช่วง พ.ศ. 2556-2565 ของทุกโรคมะเร็งและแยกรายโรคมะเร็งที่สำคัญใช้การคำนวณอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อจากอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานในปี พ.ศ. 2555 โดยใช้ค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปี (annual percent change) ของช่วงเวลาสุดท้ายที่มีการเปลี่ยนแปลงแนวโน้มมาคำนวณต่อไปอีก 10 ปี โดยในปีที่ 6-10 ใช้วิธี cut trend ร้อยละ 5, 10, 15, 20 และ 25 ตามลำดับ<sup>15</sup>

อัตราอุบัติการณ์อย่างหยาบ (crude incidence rate) อัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐาน (age-standardized incidence rate) และการคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็ง วิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม R package CRStat<sup>16</sup> ร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปี (annual percent change) ของแต่ละช่วงเวลา และค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปี (average annual percent change) วิเคราะห์โดยใช้ Joinpoint Regression software, version 4.1.1<sup>17</sup>

## ผลการศึกษา

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา ระหว่าง พ.ศ. 2536 ถึง 2555 จังหวัดลำปางมีจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งเกิดขึ้นมากกว่า 30,000 ราย เฉลี่ยปีละประมาณ 1500 ราย โดยมีอัตราอุบัติการณ์อย่างหยาบ (crude incidence rate) ในเพศชายอยู่ระหว่าง 163 ถึง 262 รายต่อ 100,000 ประชากร และระหว่าง 157 ถึง 243 รายต่อ

100,000 ประชากรในเพศหญิง ดังแสดงในตารางที่ 1 เมื่อพิจารณาอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐาน (age-standardized incidence rate) ซึ่งได้คำนวณโดยการปรับโครงสร้างประชากรมาตรฐานแล้ว พบว่าในปี พ.ศ. 2538 มีอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานสูงสุดในเพศชายเท่ากับ 188.8 รายต่อ 100,000 ประชากร และเมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปี (average annual percent change) พบว่าลดลงอย่างต่อเนื่องในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา โดยมีค่าเฉลี่ยอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานลดลงร้อยละ 0.7 ต่อปี ส่วนในเพศหญิงพบว่าอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานสูงสุดในปี พ.ศ. 2545 เท่ากับ 168.1 รายต่อ 100,000 ประชากร และพบว่าอัตราอุบัติการณ์มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536 จนถึงปี พ.ศ. 2547 โดยเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.8 ต่อปี จากนั้นอัตราอุบัติการณ์ลดลงอย่างต่อเนื่องร้อยละ 2.4 ต่อปี ดังแสดงในตารางที่ 1 และรูปที่ 1

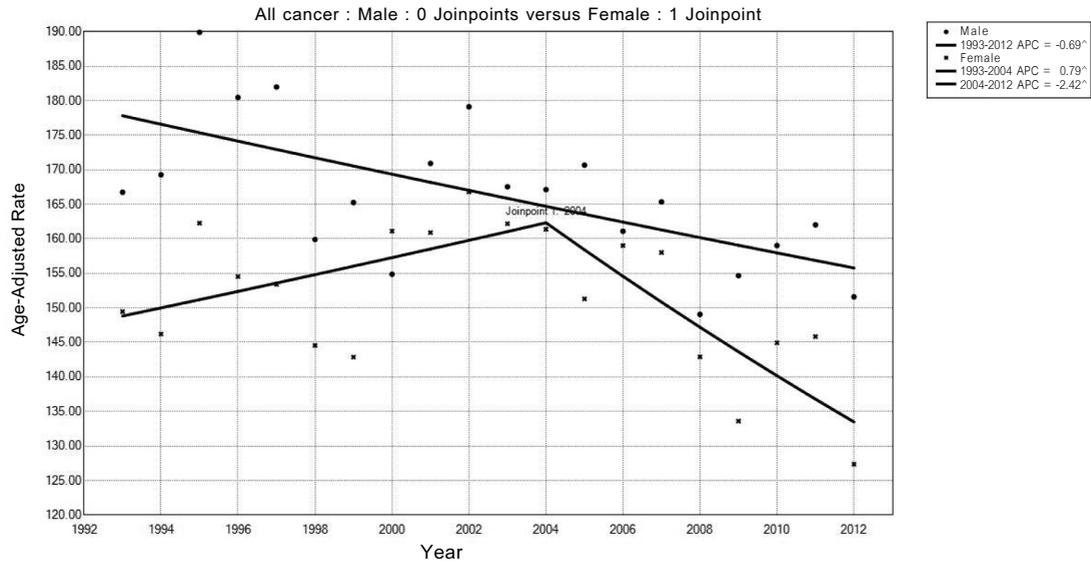
เมื่อแยกพิจารณาโรคมะเร็งที่สำคัญในจังหวัดลำปางพบว่าอัตราอุบัติการณ์มะเร็งปอดมีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งเพศชายและหญิง โดยลดลงร้อยละ 2.7 และ 2.2 ต่อปี ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2 และรูปที่ 2 ในทางตรงข้ามพบว่าอัตราอุบัติการณ์มะเร็งตับมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทั้งเพศชายและหญิง โดยเพศชายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติร้อยละ 2 ต่อปี ดังแสดงในตารางที่ 2 และรูปที่ 3 อัตราอุบัติการณ์มะเร็งลำไส้ใหญ่ ลำไส้ตรง และทวารหนัก มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองเพศ โดยพบว่าเพศหญิงมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นมากกว่าเพศชาย โดยมีร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตรา

อุบัติการณ์อยู่ที่ร้อยละ 3 ต่อปี ดังแสดงในตารางที่ 2 และรูปที่ 4 เมื่อพิจารณาโรคมะเร็งที่สำคัญในเพศหญิง พบว่ามะเร็งเต้านมมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ในช่วงปี พ.ศ. 2536 จนถึงปี พ.ศ. 2547 จากนั้นมีแนวโน้มลดลงเล็กน้อย โดยพบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละ การเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ในช่วง 20 ปี ตั้งแต่ พ.ศ. 2536 ถึง พ.ศ. 2555 เพิ่มขึ้นร้อยละ 3 ต่อปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2 ส่วนมะเร็งปากมดลูกพบว่ามีแนวโน้มลดลงต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดช่วง 20 ปี ที่ผ่านมา โดยมีค่าเฉลี่ยร้อยละ การเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ลดลงร้อยละ 5.2 ต่อปี ดังแสดงในตารางที่ 2 และรูปที่ 5

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งรายใหม่ อัตราอุบัติการณ์อย่างหยาบ และอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อแสนประชากรของจังหวัดลำปาง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536 ถึง พ.ศ. 2555

| ปี<br>พ.ศ. | ชาย                     |                                    |                                   | หญิง                    |                                    |                                   |
|------------|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
|            | จำนวนผู้ป่วย<br>รายใหม่ | อัตรา<br>อย่างหยาบ<br>(Crude rate) | อัตรา<br>ปรับอายุมาตรฐาน<br>(ASR) | จำนวนผู้ป่วย<br>รายใหม่ | อัตรา<br>อย่างหยาบ<br>(Crude rate) | อัตรา<br>ปรับอายุมาตรฐาน<br>(ASR) |
| 2536       | 608                     | 163.0                              | 164.5                             | 575                     | 157.3                              | 145.1                             |
| 2537       | 634                     | 169.3                              | 167.9                             | 591                     | 160.5                              | 142.9                             |
| 2538       | 728                     | 193.5                              | 188.8                             | 663                     | 178.5                              | 159.4                             |
| 2539       | 709                     | 187.3                              | 179.5                             | 655                     | 174.8                              | 152.3                             |
| 2540       | 732                     | 192.2                              | 182.0                             | 670                     | 177.0                              | 152.4                             |
| 2541       | 656                     | 171.0                              | 159.4                             | 644                     | 168.3                              | 142.4                             |
| 2542       | 705                     | 182.3                              | 165.4                             | 657                     | 169.7                              | 142.5                             |
| 2543       | 680                     | 174.2                              | 154.6                             | 757                     | 193.2                              | 160.0                             |
| 2544       | 768                     | 199.4                              | 172.9                             | 776                     | 200.3                              | 161.2                             |
| 2545       | 822                     | 215.9                              | 179.2                             | 840                     | 219.0                              | 168.1                             |
| 2546       | 802                     | 212.9                              | 168.1                             | 833                     | 219.0                              | 166.1                             |
| 2547       | 822                     | 220.2                              | 168.5                             | 842                     | 223.0                              | 166.2                             |
| 2548       | 853                     | 230.3                              | 171.4                             | 812                     | 216.2                              | 155.9                             |
| 2549       | 828                     | 224.9                              | 162.8                             | 880                     | 235.2                              | 165.1                             |
| 2550       | 887                     | 242.1                              | 166.8                             | 892                     | 239.0                              | 165.8                             |
| 2551       | 812                     | 222.4                              | 153.2                             | 808                     | 216.7                              | 149.8                             |
| 2552       | 865                     | 237.3                              | 158.1                             | 811                     | 217.3                              | 142.6                             |
| 2553       | 941                     | 258.2                              | 163.8                             | 900                     | 240.5                              | 154.8                             |
| 2554       | 954                     | 262.0                              | 167.2                             | 913                     | 243.9                              | 154.8                             |
| 2555       | 936                     | 257.4                              | 153.2                             | 831                     | 221.9                              | 132.8                             |

ASR = age-standardized rate



รูปที่ 1 แนวโน้มอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานโดยรวมทุกโรคมะเร็ง จำแนกตามเพศ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536 ถึง พ.ศ. 2555

ตารางที่ 2 ร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปีและการคาดการณ์อัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐาน จำแนกตามชนิดโรคมะเร็งและเพศ

| Site (ICD-10)         | Sex    | Joinpoint analysis |       |           |        | ASR<br>2012 | Projected ASR |       |       |
|-----------------------|--------|--------------------|-------|-----------|--------|-------------|---------------|-------|-------|
|                       |        | Trend 1            |       | Trend 2   |        |             | 2017          | 2022  |       |
|                       |        | Period             | APC   | Period    | APC    |             |               |       |       |
| All sites             | Male   | 1993-2012          | -0.7* |           | -0.7*  | 153.2       | 150.4         | 146.1 |       |
| (C00-C96 and D45-D47) | Female | 1993-2004          | 0.8   | 2004-2012 | -2.4*  | -0.6        | 132.8         | 118.1 | 106.5 |
| Lung                  | Male   | 1993-2012          | -2.7* |           | -2.7*  | 36.2        | 31.6          | 28.1  |       |
| (C33-34)              | Female | 1993-2012          | -2.2* |           | -2.2*  | 20.3        | 18.2          | 16.6  |       |
| Liver                 | Male   | 1993-2012          | 2.0*  |           | 2.0*   | 41.1        | 45.3          | 49.2  |       |
| (C22, C24)            | Female | 1993-2012          | 0.5   |           | 0.5    | 15.3        | 15.6          | 16    |       |
| Colorectum and anus   | Male   | 1993-2012          | 1.8*  |           | 1.8*   | 15.1        | 16.5          | 17.9  |       |
| (C18-21)              | Female | 1993-2012          | 3.0*  |           | 3.0*   | 13.1        | 15.3          | 17.4  |       |
| Breast (C50)**        | Female | 1993-2004          | 6.2*  | 2004-2012 | -1.3   | 3.0*        | 25.5          | 29.6  | 33.5  |
| Cervix (C53)***       | Female | 1993-2006          | -1.1  | 2006-2012 | -13.5* | -5.2*       | 8.9           | -     | -     |

Annual percent change (APC) ร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปี  
 Average annual percent change (AAPC) ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปี  
 Age-standardization rate (ASR) อัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐาน

\* มีนัยสำคัญทางสถิติ  $P \leq 0.05$

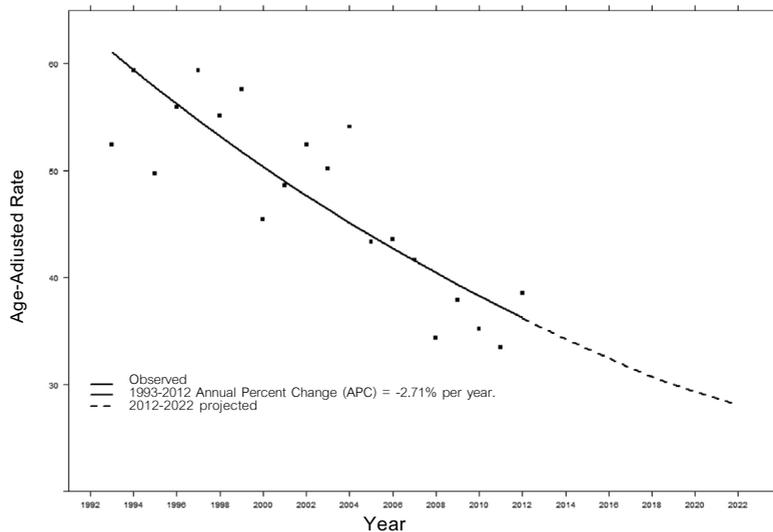
\*\* การคาดการณ์อุบัติการณ์มะเร็งเต้านมใช้ค่า average annual percent change

\*\*\* ไม่คาดการณ์อุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูกเนื่องจากอุบัติการณ์รายปีลดลงอย่างรวดเร็วในช่วงสุดท้าย

การคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็งที่คำนวณจากค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ของช่วงแนวโน้มล่าสุดพบว่า ในเพศชายอัตราอุบัติการณ์มะเร็งปอดจะลดลงจาก 36.2 รายต่อ 100,000 ประชากรในปี พ.ศ. 2555 เป็น 28.1 รายต่อ 100,000 ประชากรในปี พ.ศ. 2565 ดังแสดงในตารางที่ 2 และรูปที่ 2 ส่วนอัตราอุบัติการณ์มะเร็งตับจะเพิ่มขึ้น จาก 41.1 รายต่อ 100,000 ประชากรในปี พ.ศ. 2555 เป็น

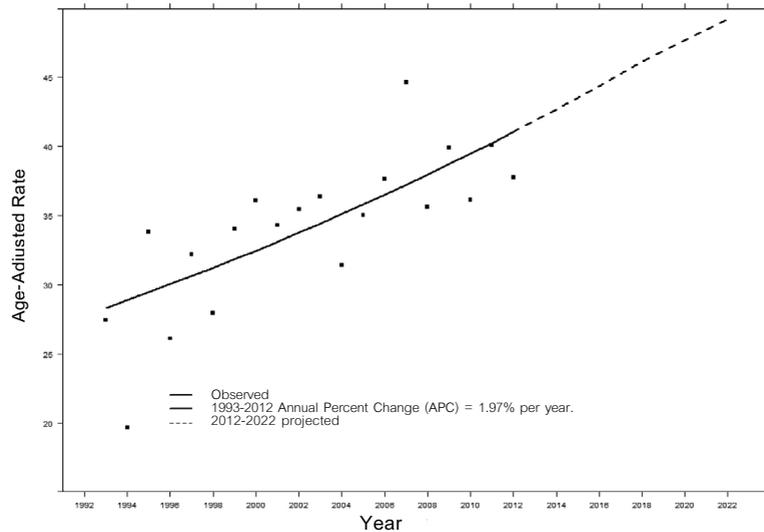
49.2 รายต่อ 100,000 ประชากรในปี พ.ศ. 2565 ดังแสดงในตารางที่ 2 และรูปที่ 3 ในเพศหญิงคาดการณ์ว่าอัตราอุบัติการณ์มะเร็งลำไส้ใหญ่ลำไส้ตรงและทวารหนัก จะเพิ่มขึ้นจาก 13.1 รายต่อ 100,000 ประชากรในปี พ.ศ. 2555 เป็น 17.4 รายต่อ 100,000 ประชากรในปี พ.ศ. 2565 ดังแสดงในตารางที่ 2 และรูปที่ 4

Trend and Projection of Male Lung Cancer Incidence rate in Lampang

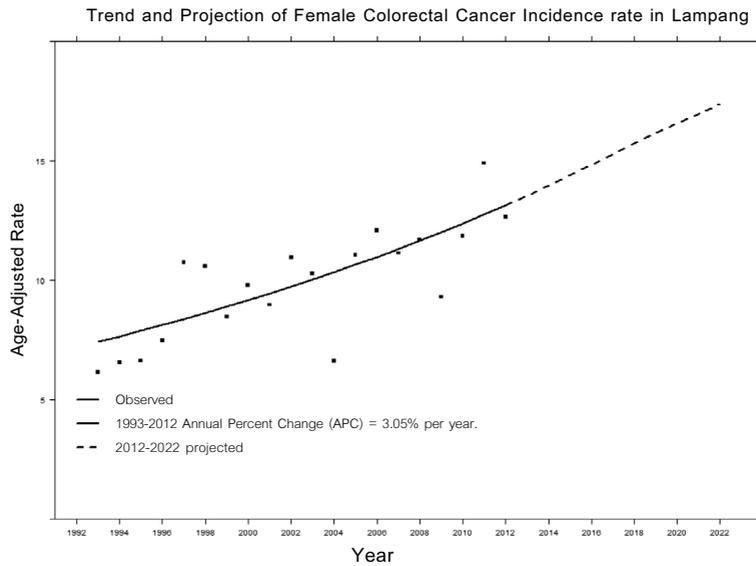


รูปที่ 2 แนวโน้มและการคาดการณ์อัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานของมะเร็งปอดในเพศชาย

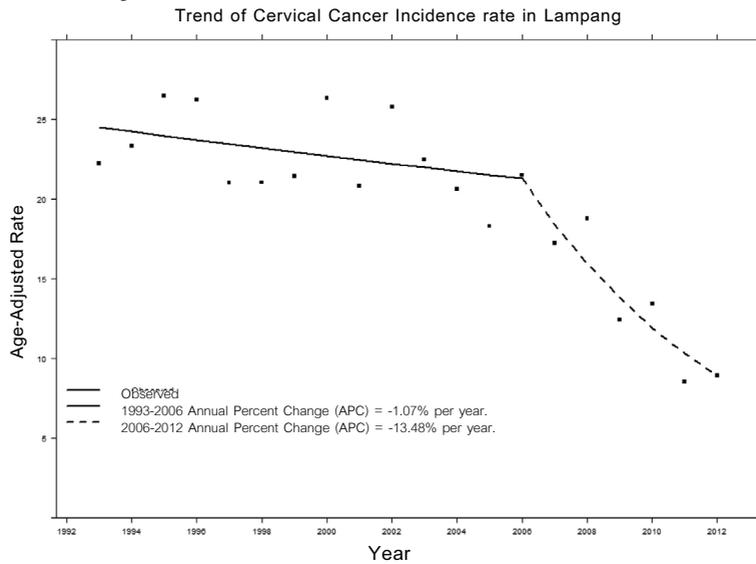
Trend and Projection of Male Liver Cancer Incidence rate in Lampang



รูปที่ 3 แนวโน้มและการคาดการณ์อัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานของมะเร็งตับในเพศชาย



รูปที่ 4 แนวโน้มและการคาดการณ์อัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานของมะเร็งลำไส้ใหญ่ ลำไส้ตรงและทวารหนักในพศหญิง



รูปที่ 5 แนวโน้มอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานของมะเร็งปากมดลูก

### วิจารณ์และสรุป

การศึกษาครั้งนี้ได้วิเคราะห์แนวโน้มอุบัติการณ์โรคมะเร็งของจังหวัดลำปางในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา ตั้งแต่ พ.ศ. 2536-2555 โดยใช้ข้อมูลจากทะเบียนมะเร็งระดับประชากรของจังหวัดลำปาง พบว่าจำนวนผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่โดยรวมทุกมะเร็งเพิ่มขึ้นทั้งเพศชาย

และเพศหญิง แต่เมื่อพิจารณาอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานพบว่าแนวโน้มลดลงเล็กน้อย โดยมีค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของอัตราอุบัติการณ์ต่ำกว่าร้อยละ 1 ต่อปีทั้งชายและหญิง พิจารณารายโรคมะเร็งที่สำคัญของจังหวัดลำปางพบว่ามะเร็งปอดมีแนวโน้มลดลงทั้งเพศชายและหญิง ส่วนมะเร็ง

ลำไส้ใหญ่ ลำไส้ตรงและทวารหนัก และมะเร็งตับ มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในทั้งสองเพศ นอกจากนี้มะเร็งปากมดลูกซึ่งเป็นปัญหาสำคัญของสตรีไทยในอดีต มีแนวโน้มลดลงอย่างชัดเจน ในทางกลับกันมะเร็งเต้านมยังคงมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นสอดคล้องกับสถานการณ์ทั่วโลก

การวิเคราะห์แนวโน้มครั้งนี้ได้ใช้อัตราอุบัติการณ์โรคมะเร็งปรับอายุมาตรฐาน ซึ่งได้มีการนำสัดส่วนโครงสร้างอายุมาตรฐานประชากรโลกมาปรับเพื่อที่จะสามารถนำค่าอัตราอุบัติการณ์ที่ได้มาใช้เปรียบเทียบกับภูมิภาคอื่นที่มีโครงสร้างอายุประชากรที่แตกต่างกันได้ และสามารถเปรียบเทียบค่าอัตราอุบัติการณ์ในช่วงปีทีวินิจฉัยที่ต่างกันซึ่งอาจมีส่วนโครงสร้างอายุประชากรที่เปลี่ยนไปตามช่วงเวลาได้ การที่อัตราอุบัติการณ์โรคมะเร็งโดยรวมทุกโรคมะเร็งของจังหวัดลำปางที่ลดลงเล็กน้อยนั้นอาจอธิบายได้จากอุบัติการณ์ของมะเร็งปอดและมะเร็งปากมดลูกของจังหวัดลำปางที่พบมากในอดีตลดลงอย่างมากในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา ถึงแม้ว่าแนวโน้มอุบัติการณ์โดยรวมของจังหวัดลำปางจะไม่สอดคล้องกับแนวโน้มการเกิดโรคมะเร็งของโลก ซึ่งพบว่ากลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้วมีแนวโน้มของอัตราการเกิดโรคมะเร็งที่ลดลง และกลุ่มประเทศกำลังพัฒนายังคงมีแนวโน้มการเกิดโรคมะเร็งที่เพิ่มขึ้น<sup>18</sup> แต่ทั้งนี้ในการควบคุมป้องกันโรคมะเร็งการพิจารณาเฉพาะอัตราการเกิดโรคมะเร็งโดยรวมโดยไม่ได้พิจารณาอัตราการเกิดของโรคมะเร็งที่สำคัญในพื้นที่ อาจทำให้ได้ข้อมูลที่ไม่ครบถ้วนทำให้การประเมินผลและการวางแผนด้านการควบคุมป้องกันโรคมะเร็งของพื้นที่ผิดพลาดไป

เมื่อพิจารณาภาระโรคมะเร็งปอดซึ่งเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งของจังหวัดลำปาง<sup>19</sup> พบว่ามีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองเพศ ซึ่งพบแนวโน้มเช่นเดียวกันนี้ในกลุ่มประเทศยุโรปและเอเชีย<sup>18,20</sup> โดยพบร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปีลดลงในเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยแนวโน้มที่ลดลงอาจเกิดจากผลการควบคุมป้องกันด้านการลดปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ การสูบบุหรี่ โดยมีการศึกษาการเกิดมะเร็งปอดตามชนิดของพยาธิวิทยาพบว่าถึงแม้แนวโน้มโดยรวมของมะเร็งปอดทุกชนิดและมะเร็งปอดชนิด squamous cell carcinoma ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่มากกว่าชนิดอื่นจะลดลง แต่กลับพบว่ามะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ยังมีแนวโน้มสูงขึ้นโดยเฉพาะเพศหญิง<sup>21</sup> ทั้งนี้เนื่องจากปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งปอดในแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในการวางแผนและดำเนินการควบคุมมะเร็งปอดจึงควรให้ความสำคัญถึงชนิดของมะเร็งปอดที่เกิดขึ้นในพื้นที่

มะเร็งตับซึ่งเป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทย โดยเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับ 1 ของชายไทย มาตลอด 10 ปี<sup>22-24</sup> ผลการศึกษาครั้งนี้พบว่าอัตราการเกิดมะเร็งตับในจังหวัดลำปางมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นทั้งชายและหญิง โดยร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปีในเพศชายอยู่ที่ร้อยละ 2 ต่อปี ซึ่งถ้าร้อยละการเปลี่ยนแปลงคงที่ไปในอีก 10 ปีข้างหน้า อัตราอุบัติการณ์ในเพศชายจะสูงถึง 49 รายต่อแสนประชากร จะเห็นได้ว่าในปัจจุบันและการคาดการณ์ในอนาคตมะเร็งตับจะเป็นปัญหาที่สำคัญของจังหวัดลำปาง การศึกษาวิจัย

ต่อยอดด้านปัจจัยเสี่ยงและชนิดของมะเร็งตับในพื้นที่รวมทั้งประสิทธิภาพด้านการคัดกรองจะมีความสำคัญอย่างมากในการควบคุมป้องกันโรคมะเร็งชนิดนี้ในจังหวัดลำปาง

มะเร็งลำไส้ใหญ่ ลำไส้ตรงและทวารหนักเป็นปัญหาที่สำคัญอีกปัญหาหนึ่งของประเทศไทย โดยพบมากเป็นอันดับ 3 ในชายไทย<sup>24</sup> เมื่อพิจารณาแนวโน้มการเกิดโรคมะเร็งชนิดนี้ในจังหวัดลำปางพบว่ามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้งเพศชายและหญิง โดยพบว่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์รับอายุมาตรฐานต่อปีในเพศหญิงสูงถึงร้อยละ 3 ต่อปี โดยในเพศชายอยู่ที่ร้อยละ 1.8 ต่อปี ซึ่งถ้าร้อยละการเปลี่ยนแปลงคงที่ไปในอีก 10 ปี ข้างหน้า อัตราอุบัติการณ์ในเพศหญิงจะใกล้เคียงกับเพศชายคือประมาณ 17 รายต่อแสนประชากร จากการศึกษาแนวโน้มการเกิดโรคมะเร็งทั่วโลก<sup>18</sup> พบว่ากลุ่มประเทศเอเชียและยุโรปตะวันออกมีแนวโน้มการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ ลำไส้ตรงและทวารหนักเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ซึ่งอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมกรรมกรบริโภคหรือการใช้ชีวิตแบบตะวันตก ส่วนในทวีปอเมริกาเหนือพบแนวโน้มการเกิดโรคมะเร็งชนิดนี้ลดลงซึ่งอาจเป็นผลจากการคัดกรองระดับชาติ ปัจจุบันประเทศไทยกำลังมีการศึกษารูปแบบการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทยเพื่อที่จะสามารถผลักดันเป็นนโยบายระดับชาติต่อไป<sup>25</sup>

มะเร็งปากมดลูกซึ่งเคยเป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทยในอดีตและปัจจุบันยังคงเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับสองของสตรีไทย<sup>22-24</sup> การวิเคราะห์แนวโน้มในจังหวัดลำปางครั้งนี้พบว่าอัตราการเกิด

มะเร็งปากมดลูกลดลงอย่างรวดเร็วตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2549 ซึ่งสอดคล้องกับแนวโน้มการเกิดโรคมะเร็งชนิดนี้ที่ลดลงทั่วโลก<sup>26</sup> จากรายงานอุบัติการณ์โรคมะเร็งในภาคเหนือ<sup>19,27</sup> พบว่าอุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูกของจังหวัดในภาคเหนือเฉลี่ย 5 ปี ลดลงจาก 19.4 ต่อแสนประชากร ในช่วงปี พ.ศ. 2546-2550 เป็น 17.2 ต่อแสนประชากร ในช่วงปี พ.ศ. 2551-2555 เมื่อพิจารณารายจังหวัดพบว่าอุบัติการณ์เฉลี่ย 5 ปีลดลงทุกจังหวัดโดยมีร้อยละการเปลี่ยนแปลงที่ต่างกัน โดยจังหวัดเชียงใหม่ลดลงจาก 25.1 เป็น 19.5 ต่อแสนประชากร จังหวัดลำปางลดลงจาก 20.6 เป็น 12.4 ต่อแสนประชากร จังหวัดลำพูนลดลงจาก 25.6 เป็น 24.1 ต่อแสนประชากร และจังหวัดพิษณุโลกลดลงจาก 15.4 เป็น 11.7 ต่อแสนประชากร โดยพบว่าค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของจังหวัดลำปางลดลงมากที่สุดเท่ากับร้อยละ 39 รองลงมาคือจังหวัดลำพูนเท่ากับร้อยละ 33 จังหวัดพิษณุโลกลดลงร้อยละ 24 และจังหวัดเชียงใหม่ลดลงร้อยละ 23 ในการวิเคราะห์แนวโน้มครั้งนี้ใช้อุบัติการณ์รายปีไม่ได้ใช้ค่าเฉลี่ยอุบัติการณ์ในช่วง 5 ปี ซึ่งถ้าอุบัติการณ์ในแต่ละปีมีความแตกต่างกันมากจะทำให้แนวโน้มมีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว สาเหตุการลดลงของโรคมะเร็งชนิดนี้ในจังหวัดลำปางอาจเกิดจากนโยบายการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกในระดับชาติ แต่จะเห็นได้ว่าอัตราอุบัติการณ์เฉลี่ย 5 ปีของจังหวัดในภาคเหนือมีการลดลงในอัตราที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ควรต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับระยะของโรคที่พบและแนวโน้มของระยะของโรคในช่วงที่ผ่านมาเปรียบเทียบกับระยะเวลาที่เริ่มโครงการคัดกรองในพื้นที่ เพื่อที่จะสามารถประเมินและอธิบายถึงประสิทธิผลของโครงการ

ควบคุมมะเร็งปากมดลูกในระดับชาติซึ่งได้ดำเนินการมาอย่างต่อเนื่องได้

เมื่อพิจารณาช่วง 20 ปี ตั้งแต่ พ.ศ. 2536-2555 พบว่าแนวโน้มการเกิดมะเร็งเต้านมในจังหวัดลำปางสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยพบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานเพิ่มขึ้นร้อยละ 3 ต่อปี ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแนวโน้มการเกิดมะเร็งเต้านมในประเทศไทยของจังหวัดสงขลาที่มีค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานในช่วง พ.ศ. 2533-2553 เพิ่มขึ้นร้อยละ 4.1 ต่อปี<sup>28</sup> โดยการศึกษาในจังหวัดสงขลายังพบว่าแนวโน้มการเกิดมะเร็งเต้านมในคนอายุมากกว่า 50 ปี สูงกว่าแนวโน้มการเกิดมะเร็งเต้านมในคนอายุ 50 ปี หรืออายุต่ำกว่า ทั้งนี้พบว่าแนวโน้มการเกิดมะเร็งเต้านมสอดคล้องกับแนวโน้มทั่วโลกที่สูงขึ้นอย่างมากในกลุ่มประเทศเอเชีย ยุโรปตะวันออก ละตินอเมริกา รวมทั้งแอฟริกา<sup>18</sup> โดยสาเหตุบางส่วนอาจเกิดจากพฤติกรรมกรรมการบริโภคหรือการใช้ชีวิตแบบตะวันตก

การวิเคราะห์แนวโน้มอัตราอุบัติการณ์โดยใช้ข้อมูลจากทะเบียนมะเร็งระดับประชากรอาจมีข้อผิดพลาดได้ถ้าคุณภาพของข้อมูลทะเบียนมะเร็งในช่วงเวลาที่ผ่านมามีความไม่คงที่ เช่น ถ้าในบางช่วงปีที่วินิจฉัยมีร้อยละของการวินิจฉัยโรคมะเร็งจากผลพยาธิวิทยา (Morphological Verification Percent, %MV) ต่ำ ค่าอัตราอุบัติการณ์ที่วิเคราะห์ได้ในช่วงปีนั้นอาจจะไม่สะท้อนอัตราอุบัติการณ์ที่แท้จริง ส่งผลให้การวิเคราะห์แนวโน้มมีค่าเปลี่ยนแปลงไปได้ การศึกษาครั้งนี้ได้ใช้ข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับประชากรของจังหวัดลำปางในช่วงปี พ.ศ. 2536-2555 ซึ่งมีดัชนีคุณภาพทะเบียน

มะเร็งอยู่ในระดับสูง โดยมีค่าร้อยละของการวินิจฉัยโรคมะเร็งจากผลพยาธิวิทยาอยู่ที่ร้อยละ 63 ถึง 68 และร้อยละของการวินิจฉัยจากใบมรณบัตร (Death Certificate Only Percent, %DCO) ลดลงจากร้อยละ 13.5 เป็นร้อยละ 3<sup>3,19,29</sup> ซึ่งทั้งนี้คุณภาพของข้อมูลมะเร็งเต้านมและมะเร็งปากมดลูกของจังหวัดลำปางอยู่ในเกณฑ์ดีมาก โดยมีค่าร้อยละของการวินิจฉัยโรคมะเร็งจากผลพยาธิวิทยาสูงกว่าร้อยละ 85 และร้อยละของการวินิจฉัยจากใบมรณบัตรต่ำกว่าร้อยละ 0.8<sup>19,27</sup> จึงทำให้ค่าอัตราอุบัติการณ์และแนวโน้มที่วิเคราะห์ได้ในการศึกษานี้มีความน่าเชื่อถือมากขึ้นในการคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็งครั้งนี้ได้ใช้ร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปี (annual percent change) ของช่วงแนวโน้มล่าสุดมาคาดการณ์อุบัติการณ์ในช่วง 10 ปีข้างหน้า ตัวอย่างเช่น การคาดการณ์อัตราอุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูกในจังหวัดลำปางใช้ค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปี (annual percent change) ในช่วงปี พ.ศ. 2549 -2555 มาคาดการณ์โดยถือว่าแนวโน้มอัตราอุบัติการณ์ในช่วงเวลาสุดท้ายจะคงที่ไปในอนาคตอีก 10 ปี แต่เนื่องจากมะเร็งปากมดลูกมีการลดลงของอุบัติการณ์รายปีอย่างรวดเร็วในช่วงสุดท้ายคือ พ.ศ. 2549-2555 การคาดการณ์โดยใช้ร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ในช่วงสุดท้ายมาใช้คาดการณ์อุบัติการณ์ในอนาคตอาจทำให้ได้ข้อมูลซึ่งนำมาใช้วางแผนการควบคุมป้องกันโรคผิดพลาด ในการศึกษาครั้งนี้จึงไม่ได้ทำการคาดการณ์อุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูก ส่วนในกรณีของมะเร็งเต้านมการคาดการณ์โดยใช้ร้อยละการเปลี่ยนแปลง

อัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปีในช่วงสุดท้าย คือ พ.ศ. 2547-2555 ซึ่งลดลงร้อยละ 1.3 ต่อปี อาจไม่สะท้อนถึงแนวโน้มของการเกิดมะเร็งเต้านมจริงในอนาคตเนื่องจากพบการเพิ่มขึ้นของอัตราการเกิดมะเร็งเต้านมในหลายจังหวัดในภาคเหนือ<sup>19,27</sup> การศึกษาครั้งนี้จึงใช้ค่าเฉลี่ยร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตราอุบัติการณ์ปรับอายุมาตรฐานต่อปีในช่วงเวลาทั้งหมด ตั้งแต่ พ.ศ. 2536-2555 ซึ่งเพิ่มขึ้นร้อยละ 3 ต่อปี ทั้งนี้การศึกษานี้ต้องการแสดงถึงความสำคัญของทะเบียนมะเร็งระดับประชากรในการใช้ข้อมูลเพื่อวิเคราะห์แนวโน้มของการเกิดโรคมะเร็งในช่วงที่ผ่านมา และเป็นตัวอย่างในการนำข้อมูลไปใช้ในการคาดการณ์การเกิดโรคมะเร็งในอนาคต การคาดการณ์ครั้งนี้จึงไม่ได้คำนึงถึงอิทธิพลของปัจจัยอื่นๆที่สำคัญ ดังเช่น การวิเคราะห์ที่เรียกว่า age-period-cohort model ที่จะคำนึงถึงปัจจัยด้านอายุขณะวินิจฉัย ปีที่วินิจฉัย และปีที่ผู้ป่วยเกิด หรือการวิเคราะห์ที่คำนึงถึงผลของความชุกประชากรที่สัมผัสปัจจัยเสี่ยงหรือผลของการคัดกรองโรคมะเร็งในประชากร<sup>30</sup> โดยทั้งนี้การวิเคราะห์ที่คำนึงถึงอิทธิพลของปัจจัยที่สำคัญจะสามารถคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็งในอนาคตได้แม่นยำมากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ในการนำข้อมูลแนวโน้มอัตราการเกิดโรคมะเร็งไปใช้ในการประเมินผลการควบคุมโรคมะเร็งในพื้นที่ควรมีการใช้ดัชนีโรคมะเร็งที่สำคัญได้แก่ การอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็ง (survival) และการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งในประชากร (mortality) มาพิจารณาร่วมกัน เพื่อให้สามารถประเมินผลการควบคุมโรคได้ครอบคลุมทุกมิติ ตัวอย่างเช่น กรณีที่แนวโน้มการเกิดโรคมะเร็งและแนวโน้มการอยู่รอดของผู้ป่วยโรคมะเร็งในพื้นที่

เพิ่มขึ้น แต่พบว่าแนวโน้มการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งในประชากรไม่มีการเปลี่ยนแปลงอาจสามารถอธิบายได้ว่าแนวโน้มการเกิดโรคอาจเกิดจากการที่มีโครงการคัดกรองโรคมะเร็งในพื้นที่ในช่วงเวลาดังกล่าวทำให้พบผู้ป่วยโรคมะเร็งรายใหม่เพิ่มขึ้นและระยะเวลาการอยู่รอดที่นานขึ้น อาจจะไม่ได้อาจเกิดจากประสิทธิผลจากการคัดกรองแต่เกิดจากอคติที่เรียกว่า lead time bias ทำให้ในท้ายที่สุดการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งในประชากรจึงไม่มีการเปลี่ยนแปลง เป็นต้น<sup>31</sup>

การศึกษาแนวโน้มและการคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็งในจังหวัดลำปางครั้งนี้ นอกจากจะสามารถนำมาใช้เพื่อแสดงผลการควบคุมป้องกันโรคมะเร็งในพื้นที่และใช้เพื่อวางแผนการควบคุมโรคมะเร็งในอนาคต ผู้วิจัยยังต้องการให้การศึกษานี้เป็นตัวอย่างของการนำข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับประชากรของประเทศไทยมาใช้ประโยชน์ กระตุ้นให้เห็นถึงความสำคัญของการจัดทำทะเบียนมะเร็งระดับประชากรในประเทศไทย และนำไปสู่การศึกษาวินิจฉัยต่อยอดทั้งในด้านแนวโน้มของโรคมะเร็งตามระยะของโรคและพยาธิวิทยาของโรคมะเร็งหรือกลุ่มช่วงอายุที่วินิจฉัยหรือปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ และการวิจัยเชิงนโยบายเพื่อแสดงถึงประสิทธิผลของโครงการควบคุมป้องกันโรคมะเร็งต่างๆที่ได้ดำเนินการไปแล้วและนำไปสู่การวัดผลสำเร็จของแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติได้

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ คุณกาญจนา ดาวประเสริฐ หัวหน้างานทะเบียนมะเร็ง และเจ้าหน้าที่งานทะเบียนมะเร็งโรงพยาบาลมะเร็งลำปางทุกท่าน ที่ทำการเก็บ

รวบรวมและตรวจสอบคุณภาพข้อมูลทะเบียนมะเร็งระดับประชากรของจังหวัดลำปางและอำนวยความสะดวกในการเข้าถึงข้อมูล รองศาสตราจารย์ นพ.หัชชา ศรีปลั่ง ที่ให้คำแนะนำในการวิเคราะห์ข้อมูลแนวโน้มและการคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็ง และสุดท้ายนี้ขอขอบคุณเครือข่ายทะเบียนมะเร็งจังหวัดลำปางทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดตั้งและดำเนินการด้านทะเบียนมะเร็งระดับประชากรของจังหวัดลำปางมาตลอด

### เอกสารอ้างอิง

- Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Cancer Registration: Principles and Methods. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1991;95:22-8.
- Vatanasapt V, Martin N, Sriplung H, Chindavijak K, Sontipong S, Sriamporn S, et al. Cancer in Thailand 1988-1991. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1993;88-9.
- Pongnikorn S, Martin N, Patel N. Cancer Incidence in Lampang. Lampang: Cancer Registry Unit, Lampang Regional Cancer Center; 2002;2:1993-7.
- Parkin DM. The role of cancer registries in cancer control. *Int J Clin Oncol* 2008;13:102-11.
- คณะกรรมการจัดทำแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ. แผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ (พ.ศ. 2556-2560). กรุงเทพฯ: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์; 2556.
- Bureau of Policy and Strategy, Office of the Permanent Secretary, Ministry of Public Health. International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems. Tenth Revision. Thai Modification. Bangkok: Ministry of Public Health, Thailand; 2011.
- Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugarathan S, Sobin L, Parkin DM, et al. International Classification of Diseases for Oncology. 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 2000.
- สำนักงานสถิติแห่งชาติ. สัมมะโนประชากรและเคหะ พ.ศ. 2533 จังหวัดลำปาง. กรุงเทพฯ: สำนักงานสถิติแห่งชาติ; 2533.
- สำนักงานสถิติแห่งชาติ. สัมมะโนประชากรและเคหะ พ.ศ. 2543 จังหวัดลำปาง. กรุงเทพฯ: สำนักงานสถิติแห่งชาติ; 2544.
- สำนักงานสถิติแห่งชาติ. สัมมะโนประชากรและเคหะ พ.ศ. 2553 จังหวัดลำปาง. กรุงเทพฯ: สำนักงานสถิติแห่งชาติ; 2555.
- สำนักงานคณะกรรมการพัฒนาการเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ. การคาดประมาณประชากรของประเทศไทย พ.ศ. 2553-2583. กรุงเทพฯ: สำนักงานคณะกรรมการพัฒนาการเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ; 2556.
- Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-1957). Tohoku University School of Medicine; 1960.
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335-51.
- Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, Feuer EJ, Edwards BK. Estimating average annual per cent change in trend analysis. *Stat Med* 2009;28:3670-82.
- Olsen AH, Parkin DM, Sasieni P. Cancer mortality in the United Kingdom: projections to the year 2025. *Br J Cancer* 2008;99:1549-54.
- Sriplung H. CRStat: Functions for Cancer Epidemiology. R package version 3.1.0.1. 2014.
- Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program, Version 4.1.1. 2014.
- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1893-907.
- Raunroadroong N, Daoprasert K, Srisukho S, Phonglaohaphan T, Sriplung H, Pongnikorn S. Cancer Incidence in Northern Thailand 2003-2007. Lampang: Lampang Cancer Registry Unit, Lampang Cancer Center; 2009.
- Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Lee DH, Lee JS. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival and Prevalence in 2011. *Cancer Res Treat* 2014;46:109-23.
- Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 2014;84:13-22.
- Khuhaprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P. Cancer In Thailand Vol.V, 2001-2003. Bangkok; 2010.

23. Khuhaprema T, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Sangrajrang S. Cancer in Thailand Vol.VI, 2004-2006. Bangkok; 2012.
24. Khuhaprema T, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sangrajrang S. Cancer in Thailand Vol.VII, 2007-2009. Bangkok; 2013.
25. Khuhaprema T, Sangrajrang S, Lalitwongsa S, Chokvanitphong V, Raunroadroong T, Ratanachu-ek T, et al. Organised colorectal cancer screening in Lampang Province, Thailand: preliminary results from a pilot implementation programme. *BMJ Open* 2014;4:e003671.
26. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer* 2013;49:3262-73.
27. สมเกียรติ ลลิตวงศา, ดลสุข พงษ์นิกร, กาญจนา ดาวประเสริฐ, ทรงพล ศรีสุขโข, อุดมลักษณ์ เจนพาณิชย์, วิเชียรรัตน์ จำนงค์วิทย์, บารมี บุญเลิศ. อุบัติการณ์โรคมะเร็งในภาคเหนือของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2551-2555. ลำปาง: งานทะเบียนมะเร็ง โรงพยาบาลมะเร็ง ลำปาง; 2557.
28. Virani S, Sriplung H, Rozek LS, Meza R. Escalating burden of breast cancer in southern Thailand: analysis of 1990-2010 incidence and prediction of future trends. *Cancer Epidemiol* 2014;38:235-43.
29. Pongnikorn S, Raunroadroong N, Daoprasert K. Trends in Cancer Incidence in Lampang, Thailand, 1985-2004. Lampang: Cancer Registry Unit, Lampang Cancer Center; 2007.
30. Bray F, Moller B. Predicting the future burden of cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6:63-74.
31. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008;44:1345-89.

## การแสดงออกของ Vitamin D Receptor ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: การศึกษาเบื้องต้น

อดิศร เจษฎาปิยะวงศ์<sup>1</sup>  
วิมล สุขตั้งมั่น<sup>1</sup>  
สุนันทา จรียาเลิศศักดิ์<sup>1</sup>  
อัมพร จาริยะพงศ์สกุล<sup>2</sup>  
เพ็ญศรี แซ่หลี่<sup>1</sup>  
จิตาภา ธรรมศิริ<sup>1</sup>  
สมชาย ธนะสิทธิชัย<sup>1</sup>

**บทคัดย่อ** Vitamin D receptor (VDR) เป็น nuclear receptor ทำหน้าที่เป็น transcription factor มีบทบาทต่อการทำงานของวิตามินดีรูปที่ออกฤทธิ์ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์โดยมีฤทธิ์เป็น anti-proliferation และมีการศึกษาพบว่า VDR เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ดีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจหาการแสดงออกของ VDR ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของ VDR กับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยได้แก่ อายุ ขนาดก้อนมะเร็ง nodal status และ histological grade รวมทั้งผลการตรวจหา ER, PgR, HER2, Ki67 และ P53 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม การศึกษานี้ใช้วิธี immunohistochemistry ในการตรวจหาการแสดงออกของ VDR ในชิ้นเนื้อฝัังพาราฟินของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 63 ราย ผลการศึกษาพบการแสดงออกของ VDR 32 ราย คิดเป็นร้อยละ 51 จากการวิเคราะห์ทางสถิติไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของ VDR กับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีกลุ่มตัวอย่างจำนวนน้อย ดังนั้นจึงควรทำการศึกษาในตัวอย่างจำนวนมากขึ้นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่แม่นยำขึ้น ผลสรุปจากการศึกษานี้พบว่าผลการตรวจหาการแสดงออกของ VDR ด้วยวิธี immunohistochemistry อาจไม่ช่วยในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แต่อาจช่วยในการรักษาแบบมุ่งเป้าในอนาคตด้วยการให้วิตามินดีในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ VDR (วารสารโรคมะเร็ง 2557;34:187-194)

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม Vitamin D receptor วิธี immunohistochemistry การพยากรณ์โรค

<sup>1</sup>สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

<sup>2</sup>ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ กรุงเทพมหานคร

**Vitamin D Receptor Expression in Breast Cancer Patients: a Preliminary Study**

by **Adisorn Jedpiyawongse<sup>1</sup>, Vimol Suktangman<sup>1</sup>, Sunanta Chariyalertsak<sup>1</sup>, Amporn Jariyapongskul<sup>2</sup>, Pensri Saelee<sup>1</sup>, Jidapa Thammasiri<sup>1</sup>, Somchai Thanasitthichai<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>National Cancer Institute, Department of Medical Service, Ministry of Public Health,

<sup>2</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok

**Abstract** Vitamin D receptor (VDR) is a nuclear receptor. It acts as a transcription factor and mediates the actions of the active form of vitamin D which is involved in cell growth and cell differentiation by anti-proliferation. VDR is reportedly involved in a good prognosis for breast-cancer patients. The objective of this study was to detect VDR expression in breast-cancer patients and correlate VDR expression with patients' clinicopathological features--age, tumor size, nodal status, histological grade, ER, PgR, HER2, Ki67, and P53. VDR expression among 63 patients with breast cancer was detected using immunohistochemistry. Of the 63 cases, 32 (51%) showed VDR expression-positive. No correlation was found between VDR expression and patients' clinicopathological characteristics. However, the number of cases examined in this study was small. Therefore, further investigations should use a larger sample size for more reliable results. The detection of VDR expression using immunohistochemistry may not be a prognostic indicator for breast-cancer patients, but may be useful for future targeted vitamin D therapy among suitable patients. (*Thai Cancer J* 2014;34:187-194)

**Keywords:** breast cancer, vitamin D receptor, immunohistochemistry, prognosis

## บทนำ

ปัจจุบันพบว่าคนที่ขาดวิตามินดีเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจ โรคความดันเลือดสูงและหลอดเลือดเสื่อมสภาพ เบาหวานและโรคอื่นๆ รวมทั้งโรคมะเร็ง มีการศึกษาจำนวนมากพบว่าวิตามินดีมีฤทธิ์ในการรักษาโรคมะเร็งซึ่งนับเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคมะเร็งแบบมุ่งเป้า (targeted therapy)<sup>1</sup> การรักษาแบบมุ่งเป้าสามารถยับยั้งการทำงานของโมเลกุลหรือกระบวนการดังกล่าวอย่างมีเป้าหมายจำเพาะ ส่งผลในการยับยั้งการแบ่งตัว การเติบโต การรอดชีวิต การแพร่กระจายของโรคมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยวิตามินดีจะควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ การตายตามแบบธรรมชาติ (apoptosis) การลุกลาม การกระจายของเซลล์มะเร็ง วิตามินดีเป็นสารที่ละลายในไขมัน จัดอยู่ในกลุ่ม steroid hormone ประกอบด้วยวิตามินดี 2 (ergocalciferol)

และวิตามินดี 3 (cholecalciferol) ร่างกายสามารถสร้างวิตามินดีขึ้นเองเมื่อได้รับรังสีอัลตราไวโอเล็ตชนิดบี (UVB) ที่อยู่ในแสงแดด รังสีอัลตราไวโอเล็ตจะเปลี่ยนโคเลสเตอรอลชนิด 7-dehydrocholesterol ที่อยู่ใต้ผิวหนังไปเป็นวิตามินดี3 วิตามินดี2 และวิตามินดี3 จะเปลี่ยนเป็น 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) ที่ตับ โดยอาศัยเอนไซม์ 1 $\alpha$ hydroxylase/CYP27A1 25-hydroxyvitamin D จะเปลี่ยนเป็น 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D) หรือ calcitriol ที่ไตโดยอาศัยเอนไซม์ 1 $\alpha$ hydroxylase/CYP27B1<sup>2,3</sup> การตรวจหาวิตามินดีในเลือดจะตรวจหาในรูป 25-hydroxyvitamin D<sup>4-6</sup> ส่วน 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D) หรือ calcitriol เป็นรูปของวิตามินดีที่ออกฤทธิ์ (active metabolite) โดยมีโปรตีน CYP24A1 เป็นเอนไซม์ที่ทำลายวิตามินดี จากการศึกษารายงานของ Lappe JM และ

คณะ' ในกลุ่มสตรีหลังหมดประจำเดือนที่ได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริมและกลุ่มที่ได้รับแคลเซียมอย่างเดียวกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่ากลุ่มสตรีหลังหมดประจำเดือนที่ได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริมมีอัตราการเกิดโรคมะเร็งทุกชนิดน้อยกว่ากลุ่มควบคุม และการได้รับแคลเซียมเสริมเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอต่อการป้องกันการเกิดโรค และยังพบอีกว่าสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับวิตามินดีมากกว่า 800 IU ต่อวัน มีอัตราเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมลดลง<sup>9</sup>

Vitamin D receptor (VDR) เป็น steroid hormone receptor และเป็น transcription factor มีหน้าที่ควบคุมการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ ยับยั้งการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วของเซลล์ พบ VDR ในเซลล์ร่างกายหลายชนิดรวมทั้งเซลล์เต้านมปกติและเซลล์เต้านมที่เป็นมะเร็ง<sup>9,10</sup> 1,25(OH)2D เป็นรูปของวิตามินดีที่ออกฤทธิ์จะจับกับ VDR ส่งผลควบคุมการแสดงออกของยีน มีบทบาทควบคุมระบบต่อมไร้ท่อ การอักเสบ ควบคุมระดับสมดุลของแคลเซียม ทั้งวิตามินดีและ VDR ยังมีบทบาทในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งและการลุกลามของโรคโดยการชักนำให้เซลล์มีการเจริญเติบโต (differentiation) และยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (proliferation)<sup>11</sup> จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าวิตามินดีจับกับ VDR มีผลควบคุมการเพิ่มจำนวนการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งเต้านม<sup>12</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งระยะแรกที่มีการแสดงออกของโปรตีน VDR จะให้ผลการตอบสนองต่อวิตามินดีในการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งได้ดี<sup>10,13</sup> และยังพบว่าเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด poorly differentiate มีการแสดงออกของโปรตีน VDR ต่ำ ส่วนเซลล์มะเร็ง

เต้านมชนิด well differentiate มีการแสดงออกของโปรตีน VDR สูง และพบว่า VDR ยังมีความจำเป็นต่อการทำงานของวิตามินดีรูปที่ออกฤทธิ์ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว<sup>14</sup> นอกจากนี้ VDR ยังมีบทบาทต่อการยับยั้งการแตกแขนงของ mammary gland ในหนูทดลอง<sup>15</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออก VDR (VDR expression) มากมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดี ดังนั้นการส่งทอดสัญญาณของวิตามินดี (vitamin D signaling) ผ่านทาง VDR มีผลต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์และนำเซลล์เข้าสู่ขบวนการ apoptosis<sup>16-18</sup>

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเบื้องต้นในการตรวจหาการแสดงออกของ VDR ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยวิธี immunohistochemistry และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของ VDR กับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยได้แก่ อายุ ขนาดก้อนมะเร็ง nodal status และ histological grade รวมทั้งผลตรวจหา estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), HER2, Ki67 และ P53 จากห้องปฏิบัติการ

## วัสดุและวิธีการ

### กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติระหว่างปี พ.ศ. 2551-2555 จำนวน 63 ราย อายุระหว่าง 31-79 ปี (median 53.63 ปี) ผู้วิจัยได้นำบล็อกชิ้นเนื้อฝังพาราฟินที่งานพยาธิวิทยาสถาบันมะเร็งแห่งชาติมาเพื่อตรวจหา VDR ด้วยวิธี immunohistochemistry งานวิจัยนี้ได้ผ่านการอนุมัติและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ เอกสารรับรองเลขที่ 034/2555

### การย้อมหา VDR ด้วยวิธี Immunohisto-chemistry

ผู้วิจัยนำบล็อกชิ้นเนื้อฝิ่งพาราฟินมาตัดด้วยเครื่อง microtome ให้มีความหนา 3 ไมครอน ตีแข็งชิ้นเนื้อลงบนสไลด์ที่เคลือบด้วย 3-aminopropyl triethoxysilane นำไปอบในตู้อบที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส นาน 60 นาที แล้ว deparaffinize 20 นาที ด้วย xylene และ rehydration ด้วย absolute alcohol นำสไลด์แช่ในน้ำกลั่น จากนั้น block endogenous enzyme ด้วย 3% hydrogenperoxide ใน methanol นาน 30 นาที คืนสภาพแอนติเจน (retrieval antigen) ด้วยการต้มใน citrate buffer pH 6.0 ที่อุณหภูมิ 95-100 องศาเซลเซียส ใน microwave แล้ว block non-specific protein binding ด้วย 3% non-immune horse serum (NHS) 20 นาที ล้างออกด้วย phosphate buffer saline (PBS) pH 7.2 บ่มด้วย Anti-Vitamin D Receptor antibody-ChIP Grade (ab3508) (Abcam® Discover more, USA) ที่ความเข้มข้น 1/1500 ใน 3% NHS ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ล้างออกด้วย PBS 3 ครั้ง ครั้งละ 5 นาที จากนั้นบ่มด้วย Dako EnVision<sup>+</sup> System-HRP Labelled Polymer Anti-rabbit (DAKO Laboratories, UK) นาน 30 นาที ล้างออกด้วย PBS 3 ครั้ง ครั้งละ 5 นาที แล้วทำให้เกิดสีด้วย 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) 20 นาที ที่อุณหภูมิห้อง ล้างด้วยน้ำกลั่น แล้ว counterstain ด้วย Mayer's hematoxylin 5 นาที dehydrate ชิ้นเนื้อด้วย 95% ethyl alcohol, absolute ethyl alcohol และ xylene และ

mount ด้วย permount ปิด cover slip แล้วติด lable ในการทำการทดลองจะมีการย้อม positive และ negative control ร่วมด้วย โดย positive control เป็นชิ้นเนื้อ basal cell carcinoma ที่ผิวหนัง ตัวอย่างที่เป็น negative control ใช้ชิ้นเนื้อ basal cell carcinoma ที่ผิวหนัง โดยขั้นตอนการย้อมใช้ 3% NHS แทน Anti-Vitamin D Receptor antibody-ChIP Grade (ab3508) ผลการย้อมของเซลล์ที่ไม่มีการแสดงออกของ VDR จะไม่พบการติดสีน้ำตาล ของ DAB ทั้งที่นิวเคลียสและไซโตพลาสซึมของเซลล์ ในขณะที่เซลล์ที่มีการแสดงออกของ VDR จะพบการติดสีน้ำตาลของ DAB ทั้งที่นิวเคลียสและไซโตพลาสซึมของเซลล์ การให้คะแนนการติดสีโดยคูเปอร์เซ็นต์ การติดสีของนิวเคลียสและความเข้มของสีที่ติดบนนิวเคลียส<sup>19-21</sup>

ผลการตรวจ estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), HER2, Ki67, P53 ด้วยวิธี immunohistochemistry ได้จากข้อมูลในประวัติผู้ป่วยที่แพทย์ได้ส่งตรวจวินิจฉัยเพื่อประกอบการรักษา

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้ใช้ chi-square test และ Fisher exact วิเคราะห์ผลเพื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจการแสดงออกของ VDR กับผลทางพยาธิวิทยาคลินิก และกำหนดค่า  $P < 0.05$  เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

### ผลการศึกษา

การศึกษานี้ได้ตรวจการแสดงออกของ VDR ด้วยวิธี immunohistochemistry ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

จำนวน 63 ราย พบการแสดงออกของ VDR 32 ราย พยาธิคลินิกของผู้ป่วยได้แก่ อายุ, ขนาดก้อนมะเร็ง, คิดเป็นร้อยละ 51 จากการวิเคราะห์ทางสถิติไม่พบ nodal status, histological grade, ผลการตรวจ ER, ความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของ VDR กับผลทาง PgR, HER2, Ki67 และ P53 ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของ VDR กับผลทางพยาธิคลินิก

| ผลทางพยาธิคลินิก              | จำนวน | VDR + |        | VDR - |        | P    |
|-------------------------------|-------|-------|--------|-------|--------|------|
|                               |       | จำนวน | ร้อยละ | จำนวน | ร้อยละ |      |
| <b>อายุขณะวินิจฉัย (ปี)</b>   |       |       |        |       |        | 0.85 |
| <40                           | 8     | 5     | 62     | 3     | 38     |      |
| 40-60                         | 39    | 21    | 54     | 18    | 46     |      |
| >60                           | 16    | 8     | 50     | 8     | 50     |      |
| <b>ขนาดก้อนมะเร็ง (ซม.)</b>   |       |       |        |       |        | 0.30 |
| <3                            | 38    | 23    | 60     | 15    | 40     |      |
| ≥3                            | 25    | 11    | 44     | 14    | 56     |      |
| <b>Nodal status</b>           |       |       |        |       |        | 0.80 |
| -                             | 35    | 18    | 51     | 17    | 49     |      |
| +                             | 28    | 16    | 57     | 12    | 43     |      |
| <b>Histological grade</b>     |       |       |        |       |        | 0.18 |
| I                             | 6     | 4     | 67     | 2     | 33     |      |
| II                            | 26    | 15    | 58     | 11    | 42     |      |
| III                           | 23    | 8     | 35     | 15    | 65     |      |
| <b>Estrogen receptor (ER)</b> |       |       |        |       |        | 0.59 |
| +                             | 43    | 24    | 56     | 19    | 44     |      |
| -                             | 19    | 9     | 47     | 10    | 53     |      |
| <b>Progesterone (PgR)</b>     |       |       |        |       |        | 1.00 |
| +                             | 34    | 18    | 53     | 16    | 47     |      |
| -                             | 28    | 15    | 54     | 13    | 46     |      |
| <b>HER2</b>                   |       |       |        |       |        | 0.77 |
| +                             | 14    | 8     | 57     | 6     | 43     |      |
| -                             | 48    | 25    | 52     | 23    | 48     |      |
| <b>Ki67</b>                   |       |       |        |       |        | 0.11 |
| +                             | 35    | 16    | 46     | 19    | 54     |      |
| -                             | 4     | 4     | 100    | 0     | 0      |      |
| <b>P53</b>                    |       |       |        |       |        | 0.52 |
| +                             | 49    | 27    | 55     | 22    | 45     |      |
| -                             | 12    | 5     | 42     | 7     | 58     |      |

## วิจารณ์และสรุป

ในการศึกษาที่ผู้วิจัยได้ตรวจหาการแสดงออกของ VDR ในชิ้นเนื้อมะเร็งเต้านมจำนวน 63 ราย พบมีการแสดงออกของ VDR 32 ราย คิดเป็นร้อยละ 51 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Eisman JA และคณะในประเทศออสเตรเลีย<sup>22</sup> ซึ่งพบการแสดงออกของ VDR ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกร้อยละ 58 และการศึกษาของ Lopes N และคณะในกลุ่มประชากรชาวบราซิล<sup>23</sup> โดยวิธี immunohistochemistry พบว่าเซลล์มะเร็งเต้านม carcinoma in situ และ invasive carcinoma มีการแสดงออกของ VDR คิดเป็นร้อยละ 47.3 และ 56.2 ตามลำดับ แต่จากการศึกษาอื่นพบมีการแสดงออกของ VDR สูงในผู้ป่วยเช่นจากการศึกษาของ Berger U และคณะในประเทศอังกฤษ<sup>24</sup> ที่ใช้วิธี immunocytochemistry ในการตรวจการแสดงออกของ VDR พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีการแสดงออกของ VDR เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ditch N และคณะในเยอรมนี<sup>25</sup> ที่ตรวจหาการแสดงออกของ VDR ด้วยวิธีเดียวกันกับที่ใช้ในการศึกษานี้ และพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกร้อยละ 91.5 มี VDR บวก นอกจากนี้ยังมีบางรายงานที่พบการแสดงออกของ VDR ในผู้ป่วยจำนวนน้อยเช่นการศึกษาของ Christakos S และคณะ<sup>26</sup> ซึ่งตรวจหา VDR โดยวิธี sucrose density gradient พบ VDR ในมะเร็งเต้านมร้อยละ 20 จากผลการศึกษาที่ให้ผลแตกต่างกันอาจเกิดจากจำนวนตัวอย่างที่มีจำนวนน้อย วิธีการที่ใช้แตกต่างกันเช่นวิธี sucrose density gradient เป็นวิธีที่มีความไวในการทดสอบต่ำ<sup>24</sup> การใช้ชนิดของ antibody ในขั้นตอนการย้อมสไลด์ที่แตกต่างกัน หรืออาจเกิดจากความ

แตกต่างทางเผ่าพันธุ์ รวมทั้งภูมิประเทศที่อยู่เขตร้อนที่ได้รับแสงอาทิตย์อย่างสม่ำเสมอตลอดปี อีกทั้งวิถีการดำเนินชีวิต การบริโภคอาหาร และในกลุ่มประชากรไทยยังไม่มีค่านิยมในการเสริมวิตามินดีเหมือนกลุ่มประชากรในทวีปยุโรป

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกของ VDR กับผลทางพยาธิคลินิกของผู้ป่วยได้แก่ อายุ, ขนาดก้อนมะเร็ง, nodal status, histological grade, ER, PgR, HER2, Ki67 และ P53 เช่นเดียวกับการศึกษาอื่น<sup>25,27,28</sup> แต่ก็มีการศึกษาอื่นที่พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านม carcinoma in situ และ invasive carcinoma ที่มีการแสดงออกของ VDR มักพบควบคู่ไปกับการมี ER positive คิดเป็นร้อยละ 54.7 และ 65.5 ตามลำดับและพบว่าการแสดงออกของ VDR positive มีความสัมพันธ์กับ HER2 negative<sup>23</sup>

โดยสรุปผลจากการศึกษานี้พบว่าการตรวจหาการแสดงออกของ VDR ด้วยวิธี immunohistochemistry อาจไม่ช่วยในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม แต่อาจช่วยในการรักษาแบบมุ่งเป้าในอนาคตด้วยการให้วิตามินดีในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ VDR

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจากงบประมาณสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี 2556-2557

## เอกสารอ้างอิง

1. Trump DL, Muindi J, Fakhri M, Yu W-D and Johnson CS. Vitamin D compounds: clinical development as cancer therapy and prevention agents. *Anticancer Res* 2006;26:2551-6.

2. Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD, Shackleton CH, Miller WL, et al. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol* 1997;11:1961-70.
3. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78:1193-231.
4. Wallace AM, Gibson S, da la Hunly A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: Current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids* 2010;75:477-88.
5. Binkley N, Krueger D, Lensmeyer D. 25-hydroxyvitamin D measurement, 2009: A review for clinicians. *J Clin Densitom* 2009;12:417-27.
6. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
7. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
8. Robien K, Cutler GJ, Lazovich D. Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control* 2007;18:775-82.
9. Berger U, Wilson P, McClelland RA, Colston K, Haussler MR, Pike JW, et al. Immunocytochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in normal human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:607-13.
10. Berger U, McClelland RA, Wilson P, Greene GL, Haussler MR, Pike JW, et al. Immunocytochemical determination of estrogen receptor, progesterone receptor, and 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in breast cancer and relationship to prognosis. *Cancer Res* 1991;51:239-44.
11. Chen WY, Bertone-Johnson ER, Hunter DJ, Willett WC and Hankinson SE. Associations between polymorphisms in the vitamin D receptor and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2335-9.
12. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1721S-24S.
13. Simpson R U and Arnold AJ. Calcium antagonizes 1,25-dihydroxyvitamin D, inhibition of breast cancer cell proliferation. *Endocrinology* 1986;119:2284-9.
14. Buras RR, Schumaker LM, Davoodi F, Brenner RV, Shabahang M, Nauta RJ, et al. Vitamin D receptors in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 1994;31:191-202.
15. Zinser GM, Packman K, Welsh JE. Mammary gland development in vitamin D3 receptor knockout mice. *Development* 2002;129:3067-76.
16. Narvaez CJ, Welsh J. Role of mitochondria and caspases in vitamin D-mediated apoptosis of MCF-7 breast cancer cells. *J Biol Chem* 2001;276:9101-7.
17. Matthews D, LaPorta E, Zinser GM, Narvaez CJ, Welsh JE. Genomic vitamin D signaling in breast cancer: insights from animal models and human cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:362-7.
18. Friedrich M, Axt-Fliedner R, Villena-Heinsen C, Tilgen W, Schmidt W, Reichrath J. Analysis of vitamin D-receptor (VDR) and retinoid X-receptor ? in breast cancer. *Histochem J* 2002;34:35-40.
19. Burcombe RJ, Makris A, Richman PL, Daley FM, Noble S, Pittam M, et al. Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 2005;92:147-55.
20. Patil AV, Singhai R, Bhamre RS, Patil VW. Ki-67 biomarker in breast cancer of Indian woman. *N Am J Med Sci* 2011;3:119-28.
21. Sahin AA, Ro J, Ro JY, Blick MB, el-Naggar AK, Ordonez NG, et al. Ki-67 immunostaining in node-negative stage I/II breast carcinoma. Significant correlation with prognosis. *Cancer* 1991;68:549-57.
22. Eisman J A, Suva LJ and Martin TJ. Significance of 1,25-dihydroxy vitamin D3 receptor in primary breast cancers. *Cancers Res* 1986;46:5406-8.
23. Lopes N, Sousa B, Martins D, Gomes M, Vieira D, Veronese LA, et al. Alterations in Vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: a study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions Vitamin D pathways unbalanced in breast lesions. *BMC cancer* 2010;10:483.
24. Berger U, Wilson P, McClelland RA, Colston K, Haussier MR, Pike JW, et al. Immunocytochemical Detection of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor in Breast Cancer. *Cancer Res* 1987;47:6793-9.

25. Ditsch N, Toth B, Mayr D, Lenhard M, Gallwas J, Weissenbacher T, et al. The Association between Vitamin D Receptor Expression and Prolonged Overall Survival in Breast Cancer. *J Histochem Cytochem* 2012;60:121-9.
26. Christakos S, Sori A, Greenstein SM, Murphy TF. Sucrose density gradient analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> binding in human breast tumours. *J. Clin Endocrinol Metab* 1983;56:686-91.
27. Friedrich M, Villena-Heinsen C, Tilgen W, Schmidt W, Reichrath J, Axt-Fliedner R. Vitamin D-receptor (VDR) is not a prognostic factor in breast cancer. *Anticancer Res* 2002;22:1991-24.
28. Ulmann A, Brami M, Coreos D, Bader C, Delarue J and Conteso G. Systematic search for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in human breast carcinomas. *Biomed Pharmacother* 1984;38:204-8.

# Plasma Selenium Levels and Whole Blood Glutathione Peroxidase Activity among Thai Breast-Cancer Patients Significantly Lower than Healthy Adult Female Subjects

Watcharee Attatippaholkun<sup>1</sup>

Kornwipa Wikainapakul<sup>1</sup>

Pensri Saelee<sup>2</sup>

**Abstract** Selenium is a key component of antioxidant glutathione peroxidase enzymes, which remove hydrogen peroxide and damaging lipid and phospholipid hydroperoxides generated *in vivo* by free radicals. This study aimed to compare plasma selenium levels and whole blood glutathione peroxidase (GPX) activity between 67 patients with breast cancer, and 124 clinically healthy adult female subjects. The age range of the subjects was 20-59 years. Plasma selenium levels were assayed by electro-thermal atomic absorption spectrophotometry (ETASS) with Zeeman background correction. Whole blood glutathione peroxidase activity was assayed by kinetic spectrophotometry. The average value (mean±SD) for plasma Se level was 113.94±23.48 µg/L and whole blood GPX activity 8090.9±205.06 U/L among the healthy Thai women. The plasma Se levels (49.95±14.20 µg/L) and whole blood GPX activity (6426.58±131.09 U/L) of the Thai breast-cancer patients were significantly lower than the healthy controls in the same age groups ( $P<0.05$ ). These results imply the potential involvement of Se and glutathione peroxidases in breast cancer risk, and suggest further study of using selenium supplementation in the prevention of breast cancer. (*Thai Cancer J* 2014;34:195-203)

**Keywords:** selenium, glutathione peroxidase, breast cancer, healthy women

<sup>1</sup>Department of Clinical Chemistry, Faculty of Medical Technology, Mahidol University, Bangkok 10700

<sup>2</sup>Research Division, National Cancer Institute, Bangkok 10400, Thailand

การลดลงของระดับธาตุซีลีเนียมในพลาสมาและแอกทิวิตีของเอ็นไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดสในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเปรียบเทียบกับ อาสาสมัครหญิงสุขภาพแข็งแรง

โดย วชิรี อัดถพิพพหลคุณ<sup>1</sup>, กรวิภา วิภยนากุล<sup>1</sup>, เพ็ญศรี แซ่หลี่<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล, <sup>2</sup>กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพฯ

**บทคัดย่อ** ซีลีเนียมเป็นองค์ประกอบสำคัญของเอ็นไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่กำจัดสารอนุมูลอิสระภายในเซลล์ ได้แก่ ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ไขมันที่เยื่อสลายและฟอสโฟลิปิดไฮโดรเปอร์ออกไซด์ วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ คือตรวจวิเคราะห์ระดับธาตุซีลีเนียมในพลาสมาและแอกทิวิตีของเอ็นไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดสในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม อายุระหว่าง 20-59 ปี จำนวน 67 ราย เปรียบเทียบกับอาสาสมัครหญิงสุขภาพแข็งแรงช่วงอายุเดียวกันจำนวน 124 ราย การตรวจวิเคราะห์ระดับธาตุซีลีเนียมในพลาสมาใช้วิธี electrothermal atomic absorption spectrophotometry (ETASS) with Zeeman background correction และตรวจหาแอกทิวิตีของเอ็นไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดสในเลือดโดยใช้วิธี kinetic spectrophotometry ระดับธาตุซีลีเนียมในพลาสมาและแอกทิวิตีของเอ็นไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดสในเลือดของอาสาสมัครหญิงสุขภาพแข็งแรงทั้งหมดมีค่าเฉลี่ยคือ  $113.94 \pm 23.48$  ไมโครกรัมต่อลิตรและ  $8090.90 \pm 205.06$  ยูนิตต่อลิตรตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของระดับ ธาตุซีลีเนียมในพลาสมาและแอกทิวิตีของเอ็นไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดสในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมคือ  $49.95 \pm 14.20$  ไมโครกรัมต่อลิตรและ  $6426.58 \pm 131.09$  ยูนิตต่อลิตรตามลำดับ ซึ่งค่าเฉลี่ยทั้งสองนี้ของผู้ป่วย มะเร็งเต้านมต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของอาสาสมัครหญิงสุขภาพแข็งแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ผลการศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าธาตุซีลีเนียมและเอ็นไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดสอาจจะเชื่อมโยงกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้สนับสนุนการเสริมธาตุซีลีเนียมเพื่อช่วยป้องกันมะเร็งเต้านม (วารสารโรคมะเร็ง 2557;34: 195-203)

คำสำคัญ: ซีลีเนียม กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส มะเร็งเต้านม อาสาสมัครหญิงสุขภาพแข็งแรง

## Introduction

Selenium (Se) is an essential nutrient of fundamental importance to human health and its low status has been linked to increased risk of cancer, but might also be harmful when the taken in excess<sup>1</sup>. The functions of Se are believed to be carried out by selenoproteins, in which selenium is specifically incorporated as the amino acid selenocysteine. In addition to incorporation as selenocysteine, Se can replace sulfur in methionine, forming selenomethionine. This compound can be incorporated non-specifically into proteins in place of methionine. Selenium occurs naturally in plants as selenomethionine, Se-methyl-

selenomethionine, selenocysteine and selenocystine<sup>2</sup>. Selenocysteine is recognised as the 21st amino acid, and it forms a predominant residue of selenoproteins and selenoenzymes in biological tissues. Unlike other amino acids present in biological proteins, selenocysteine is not coded for directly in the genetic code and recognised as the 21st amino acid. During protein synthesis, the selenocysteine residue is cotranslationally inserted and encoded by the UGA codon, which is normally associated with a termination codon<sup>3,4</sup>.

Se is an integral component of several selenoproteins and the first true selenoprotein identified was glutathione peroxidases (GPXs)

which is one of the most important antioxidant enzymes. GPXs protect cells against oxidative damage by reducing hydrogen peroxide to water and a wide range of organic peroxides with reduced glutathione, preventing lipid peroxidation and cellular damage<sup>5</sup>. Six groups of the glutathione peroxidases including GPX1, GPX2, GPX3, GPX4, GPX5 and GPX6 play a significant role in protecting cells against oxidative damage from reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS), which include superoxide, hydrogen peroxide, hydroxyl radicals, nitric oxide and peroxynitrite. GPX1 is the most abundant version, found in the cytoplasm of nearly all human tissues<sup>6,7</sup>.

Human body contains complex antioxidant systems that require adequate intake of Se for normal physiological function. The human requirement for Se is not precisely known, but the amount of dietary Se needed to maintain adults in Se balance is influenced by habitual Se intake. Se occurs naturally in the soil and its level varies from place to place. Organic crops absorb and transfer it into a form that is bioavailable to human. Foods are the major source of Se and, in general, seafood, cereals and meat products contain relatively high levels of Se, while low levels are found in milk, vegetable and fruit<sup>8</sup>. The levels of Se in foods can vary widely between geographical regions

depending on soil Se levels, and these wide variations in soil Se level are reflected in the wide variations found in the Se status of human populations around the world. The Se content of foods varies greatly and depends upon the extent of its presence in the soil<sup>9</sup>. Crops convert inorganic selenium in the soil into organic forms that can be absorbed nutritionally by human and animal<sup>10</sup>. Maintaining an optimum level of Se and GPXs, therefore, is important to protect human from the development of diseases induced by oxidative damage such as cancer<sup>11</sup>. Epidemiological studies since the 1970s and prospective studies published in the 1980s and early 1990s, low Se status was associated with a significantly increased risk of cancer incidence and mortality<sup>12,13</sup>.

Breast cancer is the third most common cancer in human and the second leading cause of cancer death in woman. It is the most common malignancy in women, accounting for 27% of all female cancers. In Thailand, the incidence of breast cancer is steadily increasing as the country develops and as it adopts more western lifestyles and is responsible as the number-two cause of cancer death in women<sup>14,15</sup>. Hereditary forms of breast cancer constitute only 5% to 10% of breast cancer cases overall. A number of common risk factors have been linked to the development of cancer with an unhealthy lifestyle including

inadequate diet. Se is essential for the production of GPXs and Se deficiency can lead to a lack of GPXs. Again unlike the other amino acids, no free pool of selenocysteine exists in human cells. When cells are grown in the absence of selenium, translation of selenoproteins terminates at the UGA codon, resulting in a truncated, nonfunctional enzyme. Se research has attracted tremendous interest because of its important role in antioxidant selenoproteins for protection against oxidative stress initiated by excess reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS). Controversy surrounds the hypothetical relationship between low Se levels and reduced activity of selenium-dependent enzymes, such as glutathione peroxidase, and an increased risk of cancer in human. Our study investigated the possible relationship between plasma Se levels and whole blood GPX activity of patients with breast cancer comparing to clinically healthy woman subjects.

## Materials and Methods

### Subjects

In this study, 86 healthy Thai women with the age ranges 20-59 years had applied in check-up program of the National Cancer Institute, Bangkok. These healthy women were defined by physical examination, laboratory examination and

historical questionnaires without consideration of occupation or hometown origin. Patients with breast cancer (N=67) aged 20-59 years herein were also obtained from the National Cancer Institute, Bangkok. The inclusion criteria for the patient were: 1) cases of breast cancer proven by histopathology/ cytopatheology, 2) no treatment specific for breast cancer, 3) not getting suffered a concomitant disease such as diabetes mellitus, rheumatoid arthritis or thyroid and liver disorders, 4) no vitamin or mineral supplements intake during the last year. All the presented subjects were accepted to participate after their informed consent. The Ethical Committees of the National Cancer Institute, Bangkok, approved the research protocol for this study.

### Plasma selenium assessment

In the present study, all blood samples of both healthy women and the patients were collected after a 12 hour fasting period. Heparinized plasma samples were used for Se assay by the method of Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry (ETAAS) with Zeeman background correction<sup>16,17</sup>. The selenium assessment was done by Varian Spectra AA 220 Zeeman equipped with a GTA 110 graphite furnace and PSD-100 autosampler (Varian Australia Pty Ltd., Australia). The instrument parameters were:

196.0-nm wavelength, 1.0-nm slit width, co-injection mode, peak height in measurement mode. All the glasswares and plastic-wares were washed with 5% (v/v) nitric acid, rinsed with ultrapure water and finally dried at 60°C in a hot air oven. High-quality water, obtained using a Milli-Q system (Millipore), was used exclusively. All the chemicals used were of the highest purity available. All the plasma samples were stored in the Se free-plastic tubes and kept at -20°C until analyzed. Each plasma sample (50 µl) was added with matrix modifier containing 1% (v/v) NiNO<sub>3</sub> and 2% (v/v) Triton-X-100, to reach the final concentration of 1000 µg Ni/ml and 0.1% (v/v) Triton-X-100. Samples were measured in triplicate. Appropriate blank measurements were obtained by repeating the procedure in the absence of the selenium standard solution.

### Glutathione peroxidase assay

Whole blood GPX activity was assayed using a commercial kit namely 'RANSEL' (Randox Laboratories, UK) which was a modification of the spectrophotometric method as described by Paglia and Valentine<sup>18</sup>. GPX catalysed the oxidation of glutathione (GSH) by cumene hydroperoxide. In the presence of glutathione reductase (GR) and NADPH, the oxidized glutathione (GSSG) was immediately converted to the reduced form with a

concomitant oxidation of NADPH to NADP<sup>+</sup>.

The decreased in absorbance at 340 nm was measured. Each heparinized whole blood sample (50 µl) was diluted with 1 ml of diluting agent and incubated for 5 min to convert the glutathione peroxidase to the reduced form. Then 1 ml of double strength Drabkin's reagent was added, mixed well and assayed within 20 min. Each diluted sample or distilled water (20 µl) was mixed with 1 ml of RANSEL reagent (glutathione, glutathione reductase and NADPH) and 40 µl of cumene hydroperoxide. The mixture was mixed and read initial absorbance at 340 nm of sample and reagent blank at 37°C and then read absorbance after 1 and 2 min. The enzyme activity was monitored by following the decrease in absorbance at 340 nm as a function of NADPH exhaustion. GPX activity was calculated as the following:  
GPX activity (U/L of hemolysate) = 8412 × (ΔA<sub>340</sub>/min).

### Statistical analyses

All values of plasma Se levels as well as whole blood GPX activity were presented as mean standard deviation (SD). Differences between means were assessed with Students' t-test. A value level of  $P < 0.05$  was considered as statistically significant.

## Results

Our results demonstrated the comparison

of plasma Se level as well as whole blood GPX activity in patients with breast cancer and healthy woman subjects at the same ages of 20-59 years. In our study, plasma Se levels ( $49.95 \pm 14.20 \mu\text{g/L}$ ) and whole blood GPX activity ( $6426.58 \pm 131.09 \text{ U/L}$ ) among Thai patients with breast cancer were firstly reported. Both plasma Se level and whole blood GPX activity of these patients were found to be significantly lower than the healthy controls ( $123.94 \pm 23.48 \mu\text{g/L}$ ;  $8090.90 \pm 205.06 \text{ U/L}$ , respectively) ( $P < 0.05$ ).

### Discussion

Selenium is a nutritional trace element that is incorporated in the form of selenocysteine into glutathione peroxidases (GPXs) which are essential antioxidant selenoenzymes in protecting human cells from oxidative stress<sup>19</sup>. Knowledge of the plasma Se levels associated with optimized concentration or activity of GPXs can provide

considerable insights from epidemiological data on the possible involvement of these antioxidant selenoenzymes in cancer. Controversy surrounds the hypothetical relationship between low serum selenium levels and reduced activity of glutathione peroxidases, and an increased risk of cancer in humans.

In our study, low levels of plasma Se could be assayed by the method of Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry (GFAAS) with Zeeman background correction by direct injection of the samples into the Graphite Furnace Spectr AA. The procedure was fast and it facilitated the routine assay of plasma Se levels since no sample pretreatment was necessary. In addition, whole blood GPX activity could be specifically assayed using a commercial kit used in routine service namely "RANSEL" (Randox Laboratories, UK) which was a modification of the spectrophotometric method as described by

*Table 1* Plasma selenium (Se) levels and whole blood glutathione peroxidase (GPX) activity of the patients with breast cancer comparing to healthy woman subjects

| Test assays   | Patients<br>(N=67)   | Healthy subjects<br>(N =124) | P     |
|---|----------------------|------------------------------|-------|
| Plasma Se levels<br>Mean $\pm$ SD ( $\mu\text{g/L}$ ) | $49.95 \pm 14.20$    | $123.94 \pm 23.48$           | <0.05 |
| Whole blood GPX activity<br>Mean $\pm$ SD (U/L)       | $6426.58 \pm 131.09$ | $8090.90 \pm 205.06$         | <0.05 |

Paglia and Valentine<sup>18</sup>. The plasma Se levels (113.94±23.48 µg/L) of Thai healthy woman subjects reported herein were in agreement with the normal value previously reported<sup>20</sup>.

In this study, plasma Se level and whole blood GPX activity were presented and firstly compared with those of healthy woman subjects. Our results showed significant decreases of both plasma Se levels and whole blood GPX activity of the patients with breast cancer in the patients as compared with those of controls ( $P<0.05$ ). Several studies showed that plasma, serum, or erythrocyte selenium levels were found to be significantly lower in breast cancer cases compared with healthy control<sup>21-24</sup>. It has been hypothesized that the most possible mechanistic action of Se as chemoprevention is its role in the antioxidant defense systems to reduce oxidative stress and limit DNA damage<sup>25-28</sup>, both of which have been linked to cancer risk.

Research on Se during the last few years has produced a great deal of evidence demonstrating the important role that Se and its metabolites play in human cancer. In particular, our knowledge of the functional roles of the GPXs as essential antioxidant selenoenzymes in protecting cells from oxidative stress has greatly increased, as has the link between these enzymes and human cancer. These Se-containing glutathione

peroxidases act both inside and outside human cells to maximize antioxidant protection. In cases of Se deficiency and with the resulting impaired function of GPXs destructive hydrogen peroxide breaks down into even more dangerous hydroxyl radical which damages cell membranes and cell DNA eventually leading to cancer. A correlation was observed between Se levels and GPX activity. In our study, both plasma Se levels and whole blood GPX activity in patients with breast cancer were found to be significantly lower than control subjects. These results support the hypothesis of an association between low Se level and reduced GPX activity in human cancer. Several studies conducted on tissue as well as blood/serum samples have shown that levels of the antioxidant enzyme GPXs were decreased in a number of human cancers, including breast, gastric, prostate and colorectal cancer<sup>29-31</sup>. It has been shown that there is a positive correlation between the GPX activity, in whole blood of cattle and Se status<sup>32</sup>. In estrogen receptor (ER)-positive breast cancer cell lines, very low expression of glutathione peroxidase-1 (GPX-1) activity and hgp1 mRNA has been observed<sup>33</sup>. When cells are grown in the absence of Se, translation of selenoproteins terminates at the UGA codon, resulting in a truncated, nonfunctional enzyme<sup>34</sup>. Knowledge of the plasma selenium levels

associated with optimized GPX activity can provide considerable insights from epidemiological data on the possible involvement of these antioxidant selenoenzymes in health, most notably with respect to breast cancer. Our data reported herein encouraged a study of the effects of selenium supplementation in breast cancer prevention. However, there are still areas of research that require in-depth study, including the mechanistic modes of Se action in cancer etiology, how Se delivers its anticancer activity at the molecular and genetic levels, and what biomarkers can be used to accurately measure the Se efficacy for use in chemoprevention. Similarly, there is still a gap in our knowledge on the specific mechanism by which Se protects human cells and tissues at the cellular level from damage due to oxidative stress; this is particularly relevant in human cancer, which is still a major cause of human death worldwide.

### Acknowledgement

Our project was supported by The Royal Golden Jubilee (RGJ) - Ph.D Program from Thailand Research Fund (TRF) for both research financial support and graduate scholarship. The authors would like to thank all staffs of National Cancer Institute, Bangkok, for kindly providing all blood samples of cancer patients and healthy

women studied herein. We would like to thank Mr. Lerson Suwannathon, Excellence Service Center for Medical Technology and Quality Improvement, Faculty of Medical Technology, Mahidol University, Bangkok for his valuable advice on the Selenium analysis by Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry (GFAAS) and finally thank Dr. Sunanta Chariyalertsak for her suggestion on manuscript preparation.

### References

1. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233-41.
2. Combs GF Jr, Combs SB. The nutritional biochemistry of selenium. *Annu Rev Nutr* 1984;4:257-80.
3. Birringer M, Pilawa S, Flohe L. Trends in selenium biochemistry. *Nat Prod Rep* 2002;19:93-718.
4. Allmang C, Krol A. Selenoprotein synthesis: UGA does not end the story. *Biochimie* 2006;88:1561-71.
5. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973;179:588-90.
6. Holben DH, Smith AM: The diverse role of selenium within selenoproteins: A review. *J Am Diet Assoc* 1999;99:836-43 .
7. Brigelius-Flohé R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Rad Biol Med* 1999;27:951-65.
8. Tinggi U, Reilly C, Patterson CM. Determination of selenium in foodstuffs using spectrofluorometry and hydride generation atomic absorption spectrometry. *J Food Comp Anal* 1992;5:269-80.
9. Tinggi U. Determination of selenium in meat products by hydride generation atomic absorption spectrophotometry. *J AOAC Int* 1999;82:364-7.
10. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233-41.
11. Combs GF, Gray WP: Chemopreventive agents: Selenium. *Pharmacol Ther* 1998;79:179-92.
12. Knekt P, Marniemi J, Teppo L, Heliövara M, Aromaa A. Is low selenium status a risk factor for lung cancer. *Am J Epidemiol* 1998;148:975-82.

13. Patrice I. Selenium Biochemistry and Cancer: A Review of The Literature. *Altern Med Rev* 2004;9: 239-58.
14. WHO 2013. Are the number of cancer cases increasing ordecreasing in the world?. Available at: <http://www.who.int/features/qa/15/en/index.html>. Accessed April 21, 2013.
15. Breastcancer.org. Breast cancer statistics. Available at: [http://www.breastcancer.org/symptoms/understand\\_bc/statistics.jsp](http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics.jsp). Accessed November 29, 2010.
16. Sheehan TM, Halls DJ. Measurement of selenium in clinical specimens. *Ann Clin Biochem* 1999;36:301-15.
17. Campillo N, Vinas P, Lopez-Garcia I, Hernandez-Cordoba M. Selenium determination in biological fluids using Zeeman background correction electrothermal atomic absorption spectrometry. *Anal Biochem* 2000;280:195-200.
18. Paglia E, Valentine W. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin* 1967;70:158-69.
19. Tapiero H, Townsend D, Tew K. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharmacother* 2003;57:134-44.
20. Attatippaholkun W, Wikainapakul K, Suwannathon L, Asavamonkolkul A, Tansakul S. Comparison of selenium levels in patients with osteosarcoma and healthy subjects in Thailand. *Thai Cancer J* 2013;33:20-7.
21. Lopez-Saez JB, Senra-Varela A, Pousa-Estevéz L. Selenium in breast cancer. *Oncology* 2003;64: 227-31.
22. Li H, Stampfer M, Giovannucci E, et al. A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:696-703.
23. Charalabopoulos K, Kotsalos A, Batistatou A, Charalabopoulos A, Vezyraki P, Peschos D, et al. Selenium in serum and neoplastic tissue in breast cancer: correlation with CEA. *Br J Cancer* 2006; 95:674-6.
24. Huang Y, Sheu J, Lin T. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. *Clin Biochem* 1999;32:131-6.
25. Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc Nutr Soc* 2005;64:527-42.
26. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update dagger. *Br J Nutr* 2004;91:11-28.
27. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat Res* 2001;475:123-39.
28. Lu J, Jiang C. Selenium and cancer chemoprevention: hypotheses integrating the actions of selenoproteins and selenium metabolites in epithelial and non-epithelial target cells. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:1715-27.
29. Pawlowicz Z, Zachara BA, Trafikowska U, Maciag A, Marchaluk E, Nowicki A. Blood selenium concentrations and glutathione peroxidase activities in patients with breast cancer and with advanced gastrointestinal cancer. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1991;5:275-7.
30. Psathakis D, Wedemeyer N, Oevermann E, Krug F, Seigers C, Bruch HP, et al. Blood selenium and glutathione peroxidase status in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:328-35.
31. Zachara BA, Szewczyk-Golec K, Tyloch J, Wolski Z, Szyberg T, Stepień S, et al. Blood and tissue selenium concentrations and glutathione peroxidase activities in patients with prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Neoplasma* 2005;52: 248-54.
32. Anderson PH, Berrett S, Patterson DS. Glutathione peroxidase activity in erythrocytes and muscle of cattle and sheep and its relationship to selenium. *J Comp Pathol* 1978;88:181-9.
33. Esworthy R, Baker M, Chu F. Expression of selenium-dependent glutathione peroxidase in human breast tumor cell lines. *Cancer Res* 1995;55:957-62.
34. Banu S, Adem V, Sakine C, Ugur C, Nazan G. Association between oxidative stress and selenium levels in patients with breast cancer at different clinical stages. *J Trace Elements Exp Med* 2003; 16:87-94.



## HER (ErbB) Family as a Cancer Therapeutic Target

Anchalee Tantiwetrueangdet<sup>1</sup>

Ravat Panvichian<sup>2</sup>

*Abstract* Over the last decade, it has become clear that HER (ErbB) family members have an important role in the initiation and maintenance of several carcinomas. This has led to the development and widespread utilization of specific HER (ErbB) inhibitors as cancer therapeutic agents. In this review, we will focus on the therapeutic approaches for targeting HER (ErbB) family members in cancer, with a particular emphasis on HER2 (ErbB2)-amplified breast and gastric cancer, as well as EGFR (HER1/ErbB1) mutant lung cancer. (*Thai Cancer J* 2014;34:204-216)

**Key words:** HER, ErbB, cancer therapeutic target, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors

---

<sup>1</sup>Research Center, <sup>2</sup>Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400.

### HER (ErbB) family

The human epithelial growth factor receptor (EGFR/HER/ErbB) protein family contains 4 structural-related transmembrane receptor tyrosine kinases: EGFR (HER1/ErbB1), HER2 (ErbB2/Neu), HER3 (ErbB3), and HER4 (ErbB4)<sup>1-6</sup>. The gene symbol ErbB stands for its close similarity to v-erb-B oncogene which is implicated in avian erythroblastosis<sup>7</sup>, whereas Neu is named for its discovery in a rodent glioblastoma cell line, a type of neural tumor<sup>4</sup>. HER (ErbB) proteins function as cell-surface receptors for the peptide ligands of the epidermal growth factor (EGF) family and play crucial roles in regulating cell proliferation, migration, and differentiation<sup>8</sup>; their dysregulated activity is implicated in tumorigenesis<sup>9</sup>. Therefore, HER (ErbB) proteins, especially EGFR and HER2, are among the most intensely investigated drug targets.

### HER (ErbB) structure

HER (ErbB) receptors are composed of a glycosylated extracellular domain (comprising domains I, II, III, and IV), a single hydrophobic transmembrane segment, and an intracellular portion with a juxtamembrane segment, a protein tyrosine kinase domain, and a long carboxy-terminal tail<sup>10-20</sup>.

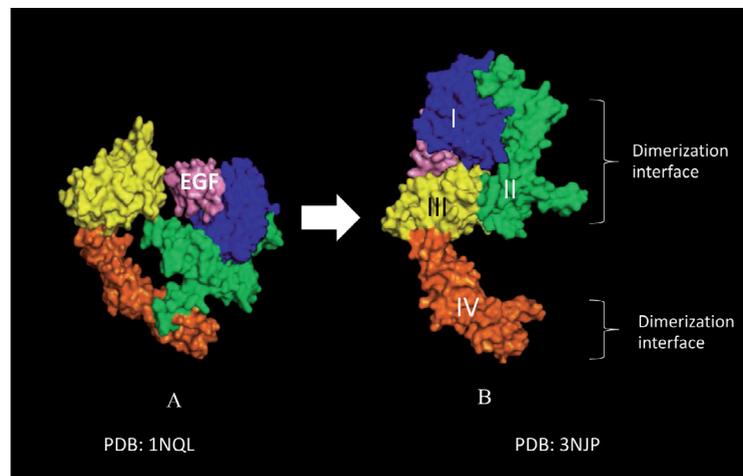
### HER (ErbB) activation and signaling

HER (ErbB) receptors are capable of forming homodimers, heterodimers, and possibly higher-order oligomers upon activation by a subset of growth factor of the EGF family<sup>13,21</sup>. The EGF protein family consists of 11 growth factor ligands; seven ligands-including epidermal growth factor and transforming growth factor  $\alpha$  -bind to EGFR, none binds to HER2, two ligands bind to HER3, and seven ligands bind to HER4. Although HER2 does not bind any ligand of the EGF family directly, HER2 conformation resembles a ligand-activated state and favors dimerization<sup>22,23</sup>. Although HER3 is an impaired kinase; upon transphosphorylation by another HER (ErbB) family member, HER3 serves as an efficient phosphotyrosine scaffold, leading to potent activation of downstream signaling<sup>24</sup>.

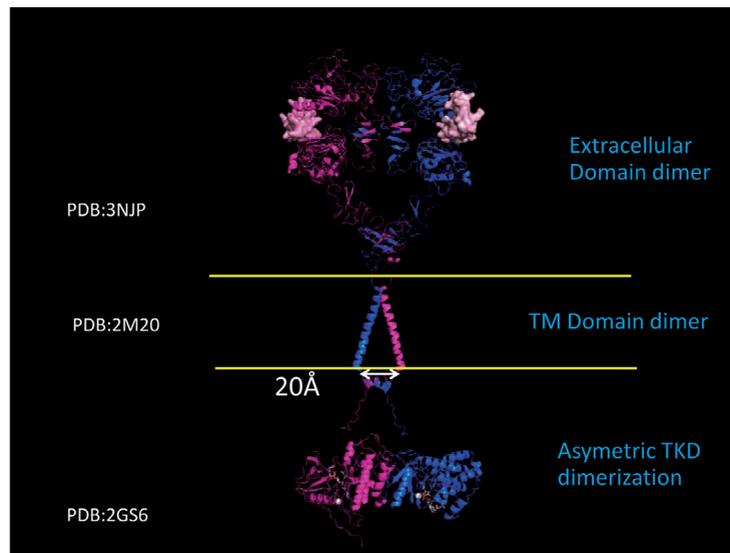
EGFR (HER1/ErbB1) activation is dimerization dependent<sup>25</sup>. Growth factor binding to EGFR induces a large conformational change in the extracellular domain, which leads to the exposure of a dimerization arm in domain II of the extracellular segment (Figure 1); then, two ligand-EGFR complexes unite to form a "back-to-back" dimer in which the ligands are on opposite sides of the dimer<sup>12,13,18-20</sup>. Following ligand binding, the extracellular domains assume conformations favoring dimerization of the transmembrane

helices near their N termini, dimerization of the juxtamembrane segments, and formation of asymmetric kinase dimers (i.e., activator kinase and receiver kinase)<sup>16-19</sup>. The carboxy-terminal lobe of the activator kinase of the dimer interacts with the amino-terminal lobe of the receiver kinase, thereby leading to its allosteric stimulation<sup>16</sup> (Figure 2). Thus, ligand binding induces receptor-mediated EGFR dimerization and kinase activation which results in transphosphorylation of several tyrosine residues in the cytoplasmic domain<sup>25,26</sup>. These phosphorylated tyrosine residues then serve as binding sites for a number of adapter and signaling molecules leading to

the activation of several intracellular signaling pathways downstream of the receptor. Downstream HER (ErbB) signaling modules include the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt (PKB)/TOR pathway, the Ras/Raf/MEK/ERK1/2 pathway, and the phospholipase C (PLC $\gamma$ ) pathway, Src kinases, and STAT transcription factors<sup>20,27</sup>. Inactivation of the EGFR can be mediated either by receptor dephosphorylation or receptor downregulation. Receptor downregulation is the most prominent regulator of EGFR signaling attenuation and involves the internalization and subsequent degradation of the activated receptor in the lysosomes<sup>28,29</sup>.



*Figure 1* Structures of the closed tethered extracellular segment of human EGFR and the growth-factor-induced open extended EGFR. (A) The dimerization arm from domain II of tethered EGFR interacts with domain IV and is buried (PDB ID: 1NQL)<sup>30</sup>. (B) Ligand binding induces a large conformational change that results in the exposure of the dimerization arm that allows EGFR back-to-back dimer formation (PDB ID: 3NJP)<sup>31</sup>. Structures were displayed using the PyMOL Molecular Graphics System Version 1.5.0.4 Schrödinger, LLC.



*Figure 2* Structural model for the EGF-induced, EGFR-mediated dimerization. The current structural model for the EGFR activated receptor, based on crystal structures of the extracellular (PDB ID: 3NJP)<sup>31</sup> and kinase domains (PDB ID: 2GS6)<sup>16</sup>. The transmembrane helices and the antiparallel coiled-coil are modeled based on NMR studies (PDB ID: 2M20)<sup>19</sup>. Note that the extracellular domain is extended upon ligand binding stabilizing an extensive dimer interface. This extended conformation provides the proper spacing for the transmembrane domains to dimerize via the N-terminal GxxxG motif, the JM-A region to form an antiparallel coiled-coil, and the active asymmetric kinase dimer to be stabilized by the juxtamembrane latch<sup>19</sup>. Structures were displayed using the PyMOL Molecular Graphics System Version 1.5.0.4 Schrödinger, LLC.

### HER (ErbB) family gene amplification, overexpression, mutation, and cancers

Several cancers are associated with the mutation/amplification or increased expression of members of the HER (ErbB) family including lung, breast, stomach, colorectal, head and neck, and pancreatic carcinomas and glioblastoma (Table 1)<sup>20, 32</sup>.

### EGFR (HER1/ErbB1) and targeted therapy

The EGFR was originally identified as an oncogene because of its protein sequence simi-

ilarity to v-erb-B oncogene protein which enables avian erythroblastosis virus to transform chicken cells<sup>7</sup>. Subsequently, EGFR overexpression was shown to be transforming in animal models, and EGFR amplification was reported in various carcinomas.

EGFR mutation that deletes exons 2-7 in the receptor ectodomain, EGFRVIII, is found in about 40% of high grade gliomas with wild-type EGFR amplification<sup>33</sup>. EGFRVIII displays constitutive dimerization, impaired downregulation, and aberrant tyrosine kinase activity, all leading to

enhanced tumorigenicity<sup>34</sup>. In addition to glioblastoma multiforme (GBM), EGFRvIII has been detected in a subset of breast, lung, head and neck, ovarian, and prostate cancers<sup>35</sup>. Because of its restricted expression to tumor tissues, EGFRvIII has been therapeutically targeted with specific antibodies and vaccines. Clinical evidence suggests that the presence of EGFRvIII can predict clinical response of GBMs to the EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI), gefitinib and erlotinib<sup>36,37</sup>.

Furthermore, somatic, activating mutations in EGFR were discovered in a subset of non-small cell lung cancers (NSCLs) in 2004<sup>38-40</sup> (Table 1). The discovery was initiated to answer why occasional NSCLs were highly sensitive to small molecule EGFR TKIs. It is currently well accepted that lung cancers harboring these EGFR mutations are highly responsive to single-agent EGFR inhibitors (gefitinib, erlotinib, afatinib) with RECIST response rates of approximately 55-75%<sup>41-43</sup>,

Table 1 Various aberrations of HER receptors in human cancer<sup>32</sup>

| Molecular | Alteration          | Cancer types  | Notes   | References |
|-----------|---------------------|---|---|------------|
| EGFR      | Mutation(L858R,etc) | NSCLC (adenocarcinoma)  | Substitution, deletion and insertions                                 | 38-40      |
| EGFR      | vIII                | glioma  | Deletion of exon 2-7 in the ectodomain                                | 33         |
| EGFR      | amplification       | NSCLC (squamous), head and neck, glioma, esophageal, colorectal, anal (?) |   | 27         |
| HER2      | amplification       | Breast, gastric, esophageal   |   | 65         |
| HER2      | mutation            | Breast (lobular), lung, gastric, bladder, endometrial                     | Unclear whether all those reported are activating or gain of function | 65         |
| HER3      | mutation            | Breast, gastric   |   | 86         |
| HER4      | mutation            | Melanoma, NSCLC, medulloblastoma  |   | 87, 88     |

(Table 2). EGFR mutations are primarily localized within 2 hot spots of the kinase domains, a series of overlapping deletions in exon 19 and a leucine-to-arginine substitution at amino acid position 858 (L858R)<sup>44</sup>. In addition, mutations are also rarely observed elsewhere in the kinase domain, including insertions in exon 20<sup>45</sup>. The EGFR exon 19 deletion, or L858R (exon 21) point mutation, is predictive of a treatment advantage with EGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) therapy<sup>46,47</sup>. However, about 60% of patients with disease progression after the initial response to EGFR-TKI are associated with a second mutation in the EGFR kinase domain, T790M point mutation<sup>48,49</sup>. Regardless of ethnicity, EGFR mutations are more often found in tumors from female never/minimal smokers with adenocarcinoma histology<sup>38-40</sup>.

EGFR is also important for growth of some colorectal cancers and head and neck cancers. Although some studies suggest that EGFR amplification correlates with response with cetuximab, a monoclonal antibody to EGFR<sup>50</sup> (Table 2), this aberration is not currently used as a predictive biomarker. Importantly, cetuximab yields clinical benefit primarily in colorectal cancers that do not harbor KRAS mutations<sup>51</sup> and in those with high expression of the EGFR ligands amphiregulin and epiregulin<sup>52</sup>. Currently, cetuximab is usually administered with chemotherapy in KRAS

wild-type colorectal cancer (CRCs). In the same way, in head and neck cancers, cetuximab is primarily used in conjunction with chemotherapy<sup>53</sup> and radiotherapy<sup>54</sup>. In spite of conflicting reports on the utility of EGFR expression by immunohistochemistry for patient selection in head and neck cancers (and CRCs), there currently are no validated predictive biomarkers of response to EGFR inhibitors in head and neck cancers<sup>51,53,55,56</sup>.

### **HER2 (ErbB2/neu) and targeted therapy**

HER2, a proto-oncogene encoded by ERBB2 on 17q21<sup>57</sup>, is a 185-kDa transmembrane tyrosine kinase (TK) receptor. The first evidence for a role of HER2 (ErbB2/neu) in cancer was deduced from its sequence similarity to a rat gene, Neu, a mutant cDNA isolated from carcinoma-induced neuroblastoma<sup>4</sup>. Although rodent Neu is mutated, human HER2 is amplified in human cancers such as breast, gastric, and esophageal cancer (Table 1)<sup>32</sup>. In a seminal study, Slamon DJ et al<sup>58</sup> found that HER2 is amplified in about 20% of breast cancers and is associated with poor prognosis, suggesting a causal relationship to cancer virulence. HER2 amplification/overexpression has been reported about 10-30% of gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer, and it was most commonly found in gastroesophageal junction (GEJ) tumors and tumors with intestinal type

histology<sup>59,60</sup>. HER2 status has been recognized as an important prognostic factor. Patients with HER2-positive breast cancer or gastric cancer have significantly worse survival than those with HER2-negative tumors<sup>61,62</sup>. An aberrant form of HER2 (p95), lacking the extracellular domain, is found in breast cancer, p95 is constitutively active and causes resistance to trastuzumab which requires the extracellular domain of HER2 for binding<sup>63,64</sup>. Recently, studies using next-generation sequencing have identified less-frequent activating mutation in HER2 of several cancer types without HER2 gene amplification<sup>65</sup>.

Trastuzumab is a humanized immunoglobulin G1 (IgG1) antibody that binds to the extracellular domain IV of the HER2 receptor (Table 2). Trastuzumab inhibits cleavage of the HER2 extracellular domain, uncouples ligand-independent HER2-containing dimers leading to partial inhibition of downstream signaling, and triggers antibody-dependent, cell-mediated cytotoxicity (ADCC)<sup>66-70</sup>. The ADCC cooperates with the recruitment of a T-cell population that mediates an adaptive immune (memory) response; these lead to an enhancement of tumor eradication<sup>71,72</sup>. Trastuzumab has demonstrated a survival advantage in patients with HER2-positive breast and gastric cancers<sup>60,73-76</sup>.

Pertuzumab is a monoclonal antibody that

recognizes an epitope in heterodimerization domain II of HER2, hence blocking ligand-induced HER2-HER3 dimerization, resulting in partial inhibition of PI3/AKT signaling<sup>77</sup>(Table 2). Because pertuzumab and trastuzumab bind to different epitopes in the HER2 extracellular domain<sup>78</sup>, thus their complementary abilities to disrupt HER2-containing dimers; the combination of pertuzumab and trastuzumab has demonstrated synergy in preclinical studies<sup>79</sup> and clinical trials<sup>80-82</sup> and is now approved for treatment of patients with HER2-positive breast cancer.

Trastuzumab-derivative of maytansine 1 (T-DM1 or trastuzumab emtansine) is a HER2-targeted antibody-drug conjugate (ADC), in which one molecule of trastuzumab (T) is covalently bonded via a noncleavable linker to 3.5 molecules of a maytansinoid that inhibit microtubule polymerization (DM1). After binding to the extracellular domain IV of the HER2 receptor, the T-DM1/HER2 complex is internalized, followed by degradation in lysosomes, release of DM1, and finally cell lysis<sup>83</sup>. T-DM1 binds to HER2 receptor with similar affinity as trastuzumab, and retains the capability of the naked antibody (trastuzumab) to inhibit ligand-independent HER2-containing dimers and signal transduction, as well as to mediate ADCC<sup>68</sup>.

Lapatinib is an ATP-competitive, rever-

Table 2 HER receptor inhibitors: mechanisms of action and key clinical trials<sup>32</sup>

| Drug                          | Type of Molecule  | Mechanism of Action  | FDA Approval  | Key Clinical Trials              |
|-------------------------------|---|--|---|----------------------------------|
| Trastuzumab                   | humanized IgG1, binds juxtamembrane domain IV           | inhibits ectodomain cleavage and ligand-independent HER2-containing dimers; ADCC and adaptive immunity to HER2 | 1998 (metastatic breast); 2006 (adjuvant early breast); 2010 (advanced gastric)   | 60, 73-76                        |
| Pertuzumab                    | humanized IgG1, binds heterodimerization domain II      | inhibits ligand-induced HER2-containing dimers   | 2012 (metastatic breast); 2013 (neoadjuvant breast)   | 80-82                            |
| Lapatinib                     | small molecule  | reversible, ATP-competitive TKI  | 2006 (advanced breast)  | 85                               |
| Trastuzumab emtansine (T-DM1) | antibody-drug conjugate                                 | same as trastuzumab plus inhibition of microtubules and cell lysis (DM-1)                                      | 2013 (advanced breast)  | 89                               |
| Erlotinib                     | small molecule  | reversible, ATP-competitive TKI of EGFR  | 2004 (third-line advanced NSCLC); 2005 (pancreas cancer); 2013 (first-line EGFR mutant NSCLC)   | 41, 90, 91                       |
| Afatinib                      | small molecule  | irreversible, ATP-competitive TKI of EGFR and HER2   | 2013 (metastatic EGFR mutant NSCLC)   | 43                               |
| Neratinib                     | small molecule  | irreversible, ATP-competitive TKI of HER2  | N/A   | trials in progress<br>53, 54, 92 |
| Cetuximab                     | human-murine chimeric IgG2, binds ligand-binding domain | inhibits ligand-dependent activation of EGFR   | 2004 (originally for late line EGFR+ CRC, but now only used in earlier-line wild-type KRAS CRC); 2006 (head and neck with radiotherapy or chemotherapy) | 93                               |
| Panitumumab                   | human IgG1, binds ligand-binding domain                 | inhibits ligand-dependent activation of EGFR   | 2006 (originally for late-line EGFR+ CRC, but now only used in earlier-line wild-type KRA CRC)  |                                  |

sible small-molecule inhibitor of the HER2 and EGFR tyrosine kinase<sup>84</sup>. It has shown clinical efficacy in HER2-positive breast cancers that have progresses on trastuzumab<sup>85</sup>.

## Acknowledgments

The authors thank Professor Amnuay Thithapandha for assistance in editing the paper.

## References

1. Carpenter G, King L Jr, Cohen S. Epidermal growth factor stimulates phosphorylation in membrane preparations in vitro. *Nature* 1978;276:409-10.
2. Cohen S, Ushiro H, Stoscheck C, Chinkers M. A native 170,000 epidermal growth factor receptor-kinase complex from shed plasma membrane vesicles. *J Biol Chem* 1982;257:1523-31.
3. Padhy LC, Shih C, Cowing D, Finkelstein R, Weinberg RA. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas. *Cell* 1982;28:865-71.
4. Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 1984;312:513-6.
5. Kraus MH, Issing W, Miki T, Popescu NC, Aaronson SA. Isolation and characterization of ERBB3, a third member of the ERBB/epidermal growth factor receptor family: evidence for overexpression in a subset of human mammary tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:9193-7.
6. Plowman GD, Culouscou JM, Whitney GS, Green JM, Carlton GW, Foy L, et al. Ligand-specific activation of HER4/p180erbB4, a fourth member of the epidermal growth factor receptor family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1746-50.
7. Downward J, Yarden Y, Mayes E, Scrace G, Totty N, Stockwell P, et al. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature* 1984;307:521-7.
8. Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:505-16.
9. Riese DJ 2nd, Gallo RM, Settleman J. Mutational activation of ErbB family receptor tyrosine kinases: insights into mechanisms of signal transduction and tumorigenesis. *Bioessays* 2007;29:558-65.
10. Hunter T. The epidermal growth factor receptor gene and its product. *Nature* 1984;311:414-6.
11. Bishayee S. Role of conformational alteration in the epidermal growth factor receptor (EGFR) function. *Biochem Pharmacol* 2000;60:1217-23.
12. Ogiso H, Ishitani R, Nureki O, Fukai S, Yamanaka M, Kim JH, et al. Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. *Cell* 2002;110:775-87.
13. Garrett TP, McKern NM, Lou M, Elleman TC, Adams TE, Lovrecz GO, et al. Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor alpha. *Cell* 2002;110:763-73.
14. Burgess AW, Cho HS, Eigenbrot C, Ferguson KM, Garrett TP, Leahy DJ, et al. An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors. *Mol Cell* 2003;12:541-52.
15. Holbro T, Civenni G, Hynes NE. The ErbB receptors and their role in cancer progression. *Exp Cell Res* 2003;284:99-110.
16. Zhang X, Gureasko J, Shen K, Cole PA, Kuriyan J. An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor. *Cell* 2006;125:1137-49.
17. Jura N, Endres NF, Engel K, Deindl S, Das R, Lamers MH, et al. Mechanism for activation of the EGF receptor catalytic domain by the juxtamembrane segment. *Cell* 2009;137:1293-307.
18. Arkhipov A, Shan Y, Das R, Endres NF, Eastwood MP, Wemmer DE, et al. Architecture and membrane interactions of the EGF receptor. *Cell* 2013;152:557-69.
19. Endres NF, Das R, Smith AW, Arkhipov A, Kovacs E, Huang Y, et al. Conformational coupling across the plasma membrane in activation of the EGF receptor. *Cell* 2013;152:543-56.
20. Roskoski R Jr. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res* 2014;79:34-74.
21. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-37.
22. Cho HS, Mason K, Ramyar KX, Stanley AM, Gabelli SB, Denney DW Jr, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature* 2003;421:756-60.
23. Garrett TP, McKern NM, Lou M, Elleman TC, Adams TE, Lovrecz GO, et al. The crystal structure of a truncated ErbB2 ectodomain reveals an active conformation, poised to interact with other ErbB receptors. *Mol Cell* 2003;11:495-505.
24. Shi F, Telesco SE, Liu Y, Radhakrishnan R, Lemmon MA. ErbB3/HER3 intracellular domain is competent to bind ATP and catalyze autophosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:7692-7.

25. Schlessinger J. Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor. *Cell* 2002;110:669-72.
26. Bogdan S, Klambt C. Epidermal growth factor receptor signaling. *Curr Biol* 2001;11:R292-5.
27. Yarden Y, Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nat Rev Cancer* 2012;12:553-63.
28. Shtiegman K, Yarden Y. The role of ubiquitylation in signaling by growth factors: implications to cancer. *Semin Cancer Biol* 2003;13:29-40.
29. Lipkowitz S. The role of the ubiquitination-proteasome pathway in breast cancer: ubiquitin mediated degradation of growth factor receptors in the pathogenesis and treatment of cancer. *Breast Cancer Res* 2003;5:8-15.
30. Ferguson KM, Berger MB, Mendrola JM, Cho HS, Leahy DJ, Lemmon MA. EGF activates its receptor by removing interactions that autoinhibit ectodomain dimerization. *Mol Cell* 2003;11:507-17.
31. Lu C, Mi LZ, Grey MJ, Zhu J, Graef E, Yokoyama S, et al. Structural evidence for loose linkage between ligand binding and kinase activation in the epidermal growth factor receptor. *Mol Cell Biol* 2010;30:5432-43.
32. Arteaga CL, Engelman JA. ERBB receptors: from oncogene discovery to basic science to mechanism-based cancer therapeutics. *Cancer Cell* 2014;25:282-303.
33. Sugawa N, Ekstrand AJ, James CD, Collins VP. Identical splicing of aberrant epidermal growth factor receptor transcripts from amplified rearranged genes in human glioblastomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:8602-6.
34. Nishikawa R, Ji XD, Harmon RC, Lazar CS, Gill GN, Cavenee WK, et al. A mutant epidermal growth factor receptor common in human glioma confers enhanced tumorigenicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:7727-31.
35. Moscatello DK, Holgado-Madruga M, Godwin AK, Ramirez G, Gunn G, Zoltick PW, et al. Frequent expression of a mutant epidermal growth factor receptor in multiple human tumors. *Cancer Res* 1995;55:5536-9.
36. Haas-Kogan DA, Prados MD, Tihan T, Eberhard DA, Jelluma N, Arvold ND, et al. Epidermal growth factor receptor, protein kinase B/Akt, and glioma response to erlotinib. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:880-7.
37. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, Haas-Kogan DA, Zhu S, Dia EQ, et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:2012-24.
38. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
39. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
40. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:13306-11.
41. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
42. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
43. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34.
44. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10:760-74.
45. Yasuda H, Park E, Yun CH, Sng NJ, Lucena-Araujo AR, Yeo WL, et al. Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. *Sci Transl Med* 2013;5:216ra177.
46. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, Li AR, Patel JD, Heelan RT, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472-8.

47. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Janne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:2442-9.
48. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2:e73.
49. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240-7.
50. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, Marrapese G, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005;6:279-86.
51. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
52. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-7.
53. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
54. 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. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
55. Burtneess B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8646-54.
56. Licitra L, Storkel S, Kerr KM, Van Cutsem E, Pirker R, Hirsch FR, et al. Predictive value of epidermal growth factor receptor expression for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with head and neck and colorectal cancer: analysis of data from the EXTREME and CRYSTAL studies. *Eur J Cancer* 2013;49:1161-8.
57. Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, Toyoshima K, Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986;232:1644-6.
58. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
59. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, Kapanen AI, Tammola S, Soini Y, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005;16:273-8.
60. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
61. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009;9:463-75.
62. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008;19:1523-9.
63. Molina MA, Saez R, Ramsey EE, Garcia-Barchino MJ, Rojo F, Evans AJ, et al. NH(2)-terminal truncated HER-2 protein but not full-length receptor is associated with nodal metastasis in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:347-53.
64. Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, Anido J, Guzman M, Cortes J, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:628-38.
65. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61-70.
66. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6:443-6.

67. Ghosh R, Narasanna A, Wang SE, Liu S, Chakrabarty A, Balko JM, et al. Trastuzumab has preferential activity against breast cancers driven by HER2 homodimers. *Cancer Res* 2011;71:1871-82.
68. Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:347-56.
69. Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J, Baselga J. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61:4744-9.
70. Yakes FM, Chinratanalab W, Ritter CA, King W, Seelig S, Arteaga CL. Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27, cyclin D1, and antitumor action. *Cancer Res* 2002;62:4132-41.
71. Park S, Jiang Z, Mortenson ED, Deng L, Radkevich-Brown O, Yang X, et al. The therapeutic effect of anti-HER2/neu antibody depends on both innate and adaptive immunity. *Cancer Cell* 2010;18:160-70.
72. Stagg J, Loi S, Divisekera U, Ngiew SF, Duret H, Yagita H, et al. Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD137 mAb therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:7142-7.
73. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
74. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
75. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
76. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Illegbodu D, Loesch D, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-92.
77. Agus DB, Akita RW, Fox WD, Lewis GD, Higgins B, Pisacane PI, et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell* 2002;2:127-37.
78. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004;5:317-28.
79. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009;69:9330-6.
80. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.
81. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
82. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-84.
83. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008;68: 9280-90.
84. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, Finn R, Yang G, Rahmeh M, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res* 2006;66:1630-9.
85. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
86. Jaiswal BS, Kljavin NM, Stawiski EW, Chan E, Parikh C, Durinck S, et al. Oncogenic ERBB3 mutations in human cancers. *Cancer Cell* 2013;23:603-17.

87. Gilbertson R, Hernan R, Pietsch T, Pinto L, Scotting P, Allibone R, et al. Novel ERBB4 juxtamembrane splice variants are frequently expressed in childhood medulloblastoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31:288-94.
88. Prickett TD, Agrawal NS, Wei X, Yates KE, Lin JC, Wunderlich JR, et al. Analysis of the tyrosine kinome in melanoma reveals recurrent mutations in ERBB4. *Nat Genet* 2009;41:1127-32.
89. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.
90. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-6.
91. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
92. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
93. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.

## ดัชนีผู้พิมพ์

### วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 34 ฉบับที่ 1-4 2557

#### กฤติกา บุญมาก

- การติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพพพิวโลมาใน Non-genital Tract. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 148-153.

#### กฤษิตา เกตุแก้ว

- ความต้องการและการได้รับการตอบสนองของความต้องการตามการรับรู้ของวัยรุ่นโรคมะเร็งขณะรับการรักษาในโรงพยาบาลในปีแรกภายหลังได้รับการวินิจฉัย. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 56-67.

#### เกศินี ธีรทองดี

- ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับการผ่าตัดเปิดทวารเทียมทางหน้าท้อง. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 68-78.

#### ชนิตฐา หาญประสิทธิ์คำ

- คุณภาพการบริการในหน่วยตรวจมะเร็งนรีเวช. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 79-91.

#### คณินิจ พงศ์ถาวรภมล

- ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับการผ่าตัดเปิดทวารเทียมทางหน้าท้อง. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 68-78.

#### คมสันต์ ธงชัย

- บทบาทของสถาบันการศึกษาในการป้องกันโรค

พยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี: คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 42-49.

#### จรัญญา งามขำ

- การติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพพพิวโลมาใน Non-genital Tract. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 148-153.

#### จิตภา ธรรมศิริ

- การแสดงออกของ Vitamin D Receptor ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: การศึกษาเบื้องต้น. ปีที่ 34 ฉบับที่ 4 หน้า 187-194.

#### จิราศรี ธรรมชาติโรจน์

- คุณภาพการบริการในหน่วยตรวจมะเร็งนรีเวช. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 79-91.

#### จันทนา รณฤทธิวิชัย

- ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับการผ่าตัดเปิดทวารเทียมทางหน้าท้อง. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 68-78.

#### ชีนฤดี คงศักดิ์ตระกูล

- ความต้องการและการได้รับการตอบสนองของความต้องการตามการรับรู้ของวัยรุ่นโรคมะเร็งขณะรับการรักษาในโรงพยาบาลในปีแรกภายหลังได้รับการวินิจฉัย. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 56-67.

**ญานินี จรัสวิศรุตพร**

- ความสัมพันธ์ระหว่าง P21 และ P53 gene polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 18-25.

**ณัฐธยาน์ วีระพงษ์**

- ความสัมพันธ์ระหว่างการรักษาความรู้เรื่องเพศสัมพันธ์กับความใกล้ชิดสนิทสนมของคู่ครองกับการทำหน้าที่ทางเพศของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่มีโคลอสโตมีย์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 129-140.

**ณัฐพล ลาวจันทร์**

- การติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพพพิวโลมาใน Non-genital Tract. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 148-153.

**दनัย ทิวาเวช**

- ความสัมพันธ์ระหว่าง P21 และ P53 gene polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 18-25.
- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C1236T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 141-147.

**ดลสุข พงษ์นิกร**

- แนวโน้มและการคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็งของจังหวัดลำปาง. ปีที่ 34 ฉบับที่ 4 หน้า 172-186.

**ธิราภรณ์ จันทร์ดา**

- ความเข้มแข็งในการมองโลก แรงสนับสนุนทางสังคมและคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษา. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 92-103.
- ภาวะโภชนาการและการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการ

บริโภคของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับยาเคมีบำบัด. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 117-128.

**ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์**

- ความหลากหลายของยีน Glutathione-S-transferase P1 ที่ตำแหน่ง Ile105Val และ Ala114Val ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 26-33.

**ทิพา ต่อสกุลแก้ว**

- ความสัมพันธ์ระหว่างการรักษา ความรู้เรื่องเพศสัมพันธ์ ความใกล้ชิดสนิทสนมของคู่ครองกับการทำหน้าที่ทางเพศของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่มีโคลอสโตมีย์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 129-140.

**เทียนแสง พันธุ์ศรี**

- การติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพพพิวโลมาใน Non-genital Tract. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 148-153.

**นพรัตน์ ส่งเสริม**

- บทบาทของสถาบันการศึกษาในการป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี: คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 42-49.

**นภาพรณัฏ์ สันพนวัฒน์**

- บทบาทของสถาบันการศึกษาในการป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี: คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 42-49.

**นารี ปานทอง**

- ผลของการให้ข้อมูลอย่างมีแบบแผนต่อระดับความปวดและความพึงพอใจของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งช่องปาก ณ หอผู้ป่วย หู คอ จมูก โรงพยาบาล

- สงขลานครินทร์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 4 หน้า 160-171.
- บุษกร พันธุ์เมธาฤทธิ์**
- ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งในประเทศไทย. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 3-17.
- บัวหลวง สำแดงฤทธิ์**
- คุณภาพการบริการในหน่วยตรวจมะเร็งนรีเวช. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 79-91.
  - ความเข้มแข็งในการมองโลก แรงสนับสนุนทางสังคมและคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษา. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 92-103.
- พรนภา หีบจินดา**
- ความเข้มแข็งในการมองโลก แรงสนับสนุนทางสังคมและคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษา. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 92-103.
- พรรณวดี พุดวัฒนะ**
- ภาวะโภชนาการและการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการบริโภคของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับยาเคมีบำบัด. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 117-128.
- พิมพ์กัญญา หม้อกรอง**
- ความหลากหลายของยีน Glutathione-S-transferase P1 ที่ตำแหน่ง Ile105Val และ Ala114Val ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 26-33.
- พิสมัย วัฒนสิทธิ์**
- ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งในประเทศไทย. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 3-17.
- เพ็ญศรี แซ่หลี่**
- ความหลากหลายของยีน Glutathione-S-transferase P1 ที่ตำแหน่ง Ile105Val และ Ala114Val ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 26-33.
- การแสดงออกของ Vitamin D Receptor ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: การศึกษาเบื้องต้น. ปีที่ 34 ฉบับที่ 4 หน้า 187-194.
- เพียงใจ คูประดินันท์**
- สารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอลยับยั้งการเจริญและเหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งของมนุษย์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 34-41.
- ไพรัช ทองงาม**
- สารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอลยับยั้งการเจริญและเหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งของมนุษย์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 34-41.
- ภาณุการ์ ฤทธิ์โต**
- ความหลากหลายของยีน Glutathione-S-transferase P1 ที่ตำแหน่ง Ile105Val และ Ala114Val ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 26-33.
- วรรณภา เศรษฐีธรรม-อิชิตะ**
- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C1236T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 141-147.
- วิมล สุขตั้งมั่น**
- Vitamin D Receptor กับมะเร็งเต้านม. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 104- 110.
  - การแสดงออกของ Vitamin D Receptor ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: การศึกษาเบื้องต้น. ปีที่ 34 ฉบับที่ 4 หน้า 187-194.
- วิไลวรรณ กฤษณะพันธ์**
- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C1236T) กับความเสี่ยงต่อการเกิด

มะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 141-147.

#### วิไลวรรณ ทองเจริญ

- ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับการผ่าตัดเปิดทวารเทียมทางหน้าท้อง. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 68-78.

#### วันเฉลิม นันทวิฑิตพงษ์

- ความสัมพันธ์ระหว่าง P21 และ P53 gene polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 18-25.

#### ศิตกานต์ นัดพบสุข

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C1236T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 141-147.

#### สมชาย ณะสิทธิชัย

- Vitamin D Receptor กับมะเร็งเต้านม. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 104- 110.
- การแสดงออกของ Vitamin D Receptor ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: การศึกษาเบื้องต้น. ปีที่ 34 ฉบับที่ 4 หน้า 187-194.

#### สิทธิรักษ์ รอยตระกูล

- สารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอลยับยั้งการเจริญและเหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งของมนุษย์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 34-41.

#### สุภาทิพย์ กิตติเสนาชัย

- สารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอลยับยั้งการเจริญและเหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์

มะเร็งของมนุษย์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 34-41.

#### สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์

- Vitamin D Receptor กับมะเร็งเต้านม. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 104- 110.
- การแสดงออกของ Vitamin D Receptor ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: การศึกษาเบื้องต้น. ปีที่ 34 ฉบับที่ 4 หน้า 187-194.

#### สุพร ดนัยดุษฎีกุล

- ความสัมพันธ์ระหว่างการรักษา ความรู้เรื่องเพศสัมพันธ์ ความใกล้ชิดสนิทสนมของคู่ครองกับการทำหน้าที่ทางเพศของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่มีโคลอสโตมีย์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 129-140.

#### โสภิตา ภูทอง

- ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C1236T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 141-147.

#### หทัยทิพย์ ศรีธนูดมชัย

- สารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอลยับยั้งการเจริญและเหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งของมนุษย์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 34-41.

#### อดิศร เจษฎ์ปิยะวงศ์

- Vitamin D Receptor กับมะเร็งเต้านม. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 104- 110.
- การแสดงออกของ Vitamin D Receptor ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: การศึกษาเบื้องต้น. ปีที่ 34 ฉบับที่ 4 หน้า 187-194.

**อมรรัตน์ โสติดิถุทธิ์**

- ผลของการให้ข้อมูลอย่างมีแบบแผนต่อระดับความปวดและความพึงพอใจของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งช่องปาก ณ หอผู้ป่วย หู คอ จมูก โรงพยาบาลสงขลานครินทร์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 4 หน้า 160-171.

**อรอนงค์ บุรีเลิศ**

- บทบาทของสถาบันการศึกษาในการป้องกันโรคพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี: คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 42-49.

**อาคม ชัยวีระวัฒน์**

- ความสัมพันธ์ระหว่าง P21 และ P53 gene polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 18-25.

**อังศวีร์ ภาณทองสมพงษ์**

- ภาวะโภชนาการและการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการบริโภคของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับยาเคมีบำบัด. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 117-128.

**อัจฉริยา ปทุมวัน**

- ความต้องการและการได้รับการตอบสนองความต้องการตามการรับรู้ของวัยรุ่นโรคมะเร็งขณะรับการรักษาในโรงพยาบาลในปีแรกภายหลังได้รับการวินิจฉัย. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 56-67.

**อัมพร จาริยะพงศ์สกุล**

- การแสดงออกของ Vitamin D Receptor ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: การศึกษาเบื้องต้น. ปีที่ 34 ฉบับที่ 4 หน้า 187-194.

**อุทัยวรรณ พุทธิรัตน์**

- ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งในประเทศไทย. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 3-17.

**Takafumi Ishida**

- ความสัมพันธ์ระหว่าง P21 และ P53 gene polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 18-25.
- การแสดงออกของ Vitamin D Receptor ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: การศึกษาเบื้องต้น. ปีที่ 34 ฉบับที่ 4 หน้า 187-194.

## AUTHOR INDEX

### Thai Cancer J Vol. 34, No. 1-4, 2014

**Anchalee Tantiwettrueangdet**

- HER (ErbB) family as a Cancer Therapeutic Target. Vol. 34 No. 4 page 204-216.

**Kornwipa Wikainapakul**

- Plasma Selenium Levels and Whole Blood Glutathione Peroxidase Activity among Thai

Breast-cancer Patients Significantly Lower than Healthy Adult Female Subjects. Vol. 34 No. 4 page 195-203.

**Pensri Saelee**

- Plasma Selenium Levels and Whole Blood Glutathione Peroxidase Activity among Thai

Breast-cancer Patients Significantly Lower  
than Healthy Adult Female Subjects. Vol. 34  
No. 4 page 195-203.

**Ravat Panvichian**

- HER (ErbB) family as a Cancer Therapeutic  
Target. Vol. 34 No. 4 page 204-216.

**Watcharee Attatippaholkun**

- Plasma Selenium Levels and Whole Blood  
Glutathione Peroxidase Activity among Thai  
Breast-cancer Patients Significantly Lower  
than Healthy Adult Female Subjects. Vol. 34  
No. 4 page 195-203.



## ดัชนีชื่อเรื่อง

### วารสารโรคมะเร็ง ปีที่ 34 ฉบับที่ 1-4 2557

การติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพพพิโลมาใน Non-genital Tract

- เทียนแสง พันธุ์ศรี, จริญญา งามขำ, กฤติกา บุญมาก, ณัฐพล ลาวจันทร์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 148-153.

การแสดงออกของ Vitamin D Receptor ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: การศึกษาเบื้องต้น

- อติศร เจษฎาปิยะวงศ์, วิมล สุขตั้งมั่น, สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์, อัมพร จาริยะพงศ์สกุล, เพ็ญศรี แซ่หลี่, จิตาภา ธรรมศิริ, สมชาย ธนะสิทธิชัย. ปีที่ 34 ฉบับที่ 4 หน้า 187-194.

ความสัมพันธ์ระหว่าง P21 และ P53 gene polymorphism กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม

- ดนัย ทิวาเวช, อาคม ชัยวีระวัฒน์, วันเฉลิม นันทวิจิตรพงศ์, ญานินิ จรัสวิศรุตพร, Takafumi Ishida. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 18-25.

ความหลากหลายของยีน Glutathione-S-transferase P1 ที่ตำแหน่ง Ile105Val และ Ala114Val ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

- ธเนศ พงศ์ธีรรัตน์, ภาณุการ์ ฤทธิไธ, พิมพภัฏญา หม้อกรอง, เพ็ญศรี แซ่หลี่. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 26-33.

ความต้องการและการได้รับการตอบสนองความต้องการตามการรับรู้ของวัยรุ่นโรคมะเร็งขณะรับการรักษาในโรงพยาบาลในปีแรกภายหลังได้รับการวินิจฉัย

- กุลธิดา เกตุแก้ว, อัจฉรียา ปทุมวัน, ชื่นฤดี คงศักดิ์ตระกูล. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 56-67.

ความสัมพันธ์ระหว่างการรักษา ความรู้เรื่องเพศสัมพันธ์ ความใกล้ชิดสนิทสนมของคู่ครองกับการทำหน้าที่ทางเพศของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่มีโคลอสโตมีย์

- ณัฐธยานี วีระพงษ์, ทิพา ต่อสกุลแก้ว, สุพร ดนัยดุชะฎีกุล. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 129-140.

ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของ MDR1 (C1236T) กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูกในสตรีไทย

- ไสภิดา ภูทอง, ดนัย ทิวาเวช, วรณภา เศรษฐีธรรม-อิทธิตะ, วิไลวรรณ กฤษณะพันธ์, ศีตกานต์ นัดพบสุข. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 141-147.

ความเข้มแข็งในการมองโลก แรงสนับสนุนทางสังคมและคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังการรักษา

- พรนภา หีบจินดา, ธิราภรณ์ จันทร์ดา, บัวหลวง ส่ำแดงฤทธิ. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 92-103.



**คุณภาพการบริการในหน่วยตรวจมะเร็งนรีเวช**

- จิราศรี พรรษาจรรยาโงจน์, ชนิดสุภา หาญประสิทธิ์คำ,  
บัวหลวง สำแดงฤทธิ์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 2 หน้า 79-91.

**แนวโน้มและการคาดการณ์อุบัติการณ์โรคมะเร็งของจังหวัดลำปาง**

- ดลสุข พงษ์นิกร. ปีที่ 34 ฉบับที่ 4 หน้า 172-186.

**บทบาทของสถาบันการศึกษาในการป้องกันโรคมะเร็งไปไม่ดับและมะเร็งท่อน้ำดี: คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี**

- นพรัตน์ ส่งเสริม, คมสันต์ ธงชัย, อรอนงค์ บุรีเลิศ,  
นาภาภรณ์ สันพนวัฒน์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 42-49.

**ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับการผ่าตัดเปิดทวารเทียมทางหน้าท้อง**

- เกศินี วีระทองดี, จันทนา รณฤทธิวิชัย, วิไลวรรณ  
ทองเจริญ, คณิงนิจ พงศ์ดาวกรมล. ปีที่ 34 ฉบับที่  
2 หน้า 68-78.

**ปัจจัยทำนายคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งในประเทศไทย**

- บุษกร พันธุ์เมธาฤทธิ์, พิสมัย วัฒนสิทธิ์,  
อุทัยวรรณ พุทธรัตน์. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 3-17.

**ผลของการให้ข้อมูลอย่างมีแบบแผนต่อระดับความปวดและความพึงพอใจของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งช่องปาก ณ หอผู้ป่วย หู คอ จมูก โรงพยาบาลสงขลานครินทร์**

- อมรรัตน์ ไสตติฤทธิ์, นารี ปานทอง. ปีที่ 34 ฉบับที่  
4 หน้า 160-171.

**ภาวะโภชนาการและการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการบริโภคของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่ได้รับยาเคมีบำบัด**

- อังศวีร์ ภณทองสมพงษ์, พรรณวดี พุฒวัฒน์,  
ธิราภรณ์ จันทร์ดา. ปีที่ 34 ฉบับที่ 3 หน้า 117-128.

**สารสกัดดอกสะเดาด้วยเมทานอลยับยั้งการเจริญและเหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งของมนุษย์**

- ไพรัช ทองงาม, สิทธิรักษ์ รอยตระกูล, สุชาติพิทย์  
กิตติเสนาชัย, เพียงใจ คูประดิ่งนันท, หทัยทิพย์  
ศรีธนอุดมชัย. ปีที่ 34 ฉบับที่ 1 หน้า 34-41.

**Vitamin D Receptor กับมะเร็งเต้านม**

- อติศร เจษฎาปิยะวงศ์, วิมล สุขตั้งมั่น, สุันทา  
จรรยาเลิศศักดิ์, สมชาย ธนะสิทธิชัย. ปีที่ 34 ฉบับที่  
2 หน้า 104- 110.

## TITLE INDEX

### Thai Cancer J Vol. 34, No. 1-4, 2014

HER (ErbB) family as a Cancer Therapeutic Target

- Anchalee Tantiwetruangdet, Ravat Panvichian.  
Vol. 34 No. 4 page 204-216.

Plasma Selenium Levels and Whole Blood Glutathione Peroxidase Activity among Thai Breast-cancer Patients Significantly Lower than Healthy Adult Female Subjects.

- Watcharee Attatippaholkun, Kornwipa Wikai-  
napakul, Pensri Saelee. Vol. 34 No. 4 page  
195-203.

## คำแนะนำการส่งต้นฉบับ

วารสารโรคมะเร็งยินดีรับบทความทางวิชาการหรือเรื่องราวที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคมะเร็ง เพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารนี้ สำหรับบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้ถือเป็นลิขสิทธิ์ของวารสารโรคมะเร็ง และเป็นผลงานวิชาการหรือวิจัยของคณะผู้เขียนไม่ใช่ความคิดเห็นของบรรณาธิการหรือผู้จัดทำ ขอให้ผู้นิพนธ์ส่งต้นฉบับที่จัดเตรียมถูกต้องตามคำแนะนำในเอกสารนี้มายังบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 หรือทาง E-mail: thaicancerj@gmail.com

### ประเภทของบทความ

#### นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

ควรเขียนลำดับเป็นข้อๆ ได้แก่ บทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย) บทนำสั้นๆ (เหตุผลที่ทำการศึกษานี้ รวมทั้งวัตถุประสงค์) วัสดุและวิธีการ ผลการศึกษา วิจารณ์ สรุป กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง

#### รายงานผู้ป่วย (Case Report)

ควรประกอบด้วยบทคัดย่อ (ทั้งภาษาอังกฤษ และภาษาไทย) บทนำ รายงานผู้ป่วย บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น สรุป และเอกสารอ้างอิง

#### บทความทางวิชาการหรือบทพินิจวิชาการ (Review Articles)

ควรเป็นบทความที่ให้ความรู้ รวบรวมสิ่งตรวจพบใหม่ หรือเรื่องที่น่าสนใจที่ผู้อ่านนำไปประยุกต์ได้ ประกอบด้วย บทนำ ความรู้เกี่ยวกับเรื่องที่เขียน และเอกสารอ้างอิง

### การเตรียมต้นฉบับ

- บทความที่ส่งมาเพื่อตีพิมพ์ต้องส่งต้นฉบับ 2 ชุด (พร้อมไฟล์) และต้องไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังส่งตีพิมพ์ที่ใด
- บทความที่พิมพ์รับทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ถ้าเป็นภาษาไทยควรหลีกเลี่ยงคำภาษาอังกฤษ ยกเว้นในกรณีจำเป็นเท่านั้น พยายามไม่ใช่คำย่อ นอกจากคำที่ยอมรับกันโดยทั่วไป
- บทคัดย่อ ให้ย่อทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่ว่าเนื้อเรื่องจะเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ และมีคำสำคัญ (Key words) ด้วย
- ชื่อเรื่องและชื่อผู้เขียน ต้องมีทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ พร้อมด้วยสถาบันที่ทำงาน (ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ) และระบุผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้ (corresponding author)
- ต้นฉบับต้องพิมพ์อย่างชัดเจนมีระยะห่างระหว่างบรรทัด 2 ช่อง พิมพ์หน้าเดียวในกระดาษ A4 โดยพิมพ์ห่างจากขอบทุกด้าน 1 นิ้ว โดยตลอด และ ใส่เลขหน้าทางมุมขวาบน
- ภาพประกอบ ถ้าเป็นภาพใช้ภาพขาวดำ ขนาดโปสเตอร์ ผิวนำเรียบเป็นมัน หรือพิมพ์จากคอมพิวเตอร์โดยใช้เครื่องพิมพ์เลเซอร์ ใหญ่กว่าขนาดที่จะตีพิมพ์เพื่อให้ได้ภาพชัดเจน กำกับหมายเลขภาพ ชื่อผู้เขียนไว้ด้านหลังภาพทุกภาพ พิมพ์คำบรรยายภาพเป็นลำดับแยกไว้ในกระดาษอีกแผ่น
- ตาราง พิมพ์แยกต่างหากโดยมีหัวข้อ (title) และเชิงอรรถ (foot note) พร้อมทั้งอธิบายตัวย่อในตารางตลอดจนบอกนัยสำคัญทางสถิติอย่างครบถ้วน

8. เอกสารอ้างอิง ใช้ระบบแวนคูเวอร์ซึ่งเป็นระบบที่ใช้กันอยู่ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำในขณะนี้ ให้กำกับกับการอ้างด้วยหมายเลขและเรียงลำดับการอ้างหมายเลขที่กำกับในรายชื่อเอกสารอ้างอิง จะต้องตรงกับหมายเลขในเนื้อเรื่องด้วย

## การเขียนเอกสารอ้างอิง

### 8.1 จากวารสาร

วารสารภาษาอังกฤษ ประกอบด้วยชื่อผู้แต่ง (ถ้ามีผู้แต่งไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อทุกคนแต่ถ้ามี 7 คนขึ้นไปให้ใส่เพียง 6 ชื่อแรก แล้วเติม et al.) ชื่อเต็มของบทความ ชื่อย่อวารสาร (ใช้ตาม Index Medicus) ปีที่พิมพ์; ปีที่:หน้าแรก-หน้าสุดท้าย.

วารสารภาษาไทย ให้เขียนแบบเดียวกับภาษาอังกฤษ เว้นแต่ชื่อผู้เขียนใช้ชื่อเต็มโดยใส่ชื่อตัวก่อนแล้วตามด้วยนามสกุลและใช้ปี พ.ศ.

#### ตัวอย่าง

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

2. สุวัฒน์หา จริยาเลิศศักดิ์, พงษ์กิตติ จิ๋วภุมกร, สุวัฒน์หา จริยาเลิศศักดิ์. Proliferating Cell Nuclear Antigen ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม: บทบาทในการพยากรณ์โรค.วารสารโรคมะเร็ง 2542;25:1-6.

### 8.2 จากหนังสือและโมโนกราฟอย่างอื่น

8.2.1 ผู้นิพนธ์เป็นบุคคล ตัวอย่างเช่น

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

8.2.2 บรรณาธิการ ผู้รวบรวม ประพันธ์ที่เป็นผู้นิพนธ์ ตัวอย่างเช่น

Millares M, editor. Applied drug information: strategies for information management. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc.; 1998.

8.2.3 บทหนึ่งในหนังสือหรือตำรา ตัวอย่างเช่น

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

8.2.4 หนังสือที่เป็นชุด (series) ตัวอย่างเช่น Bennett GL, Horuk R. Iodination of chemokines for use in receptor binding analysis. In:Horuk R, editor. Chemokine receptors. New York: Academic Press; 1997. p. 134-48. (Methods in enzymology; vol 288).

หมายเหตุ : Chemokine receptors = ชื่อหนังสือ  
Methods in enzymology = ชื่อหัวข้อเรื่อง  
ของ series

8.2.5 หนังสือ proceeding ของการประชุม ตัวอย่างเช่น

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

8.2.6 เอกสารหรือแหล่งข้อมูลอื่น  
เรื่องจาก หนังสือพิมพ์ ตัวอย่างเช่น Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution : study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A: 3 (col.5).

เรื่องจากวารสารใน internet ตัวอย่างเช่น Laporte RE, Marler E, Akazawa S, Sauer F. The death of biomedical journals. BMJ [serial online]. 1995;310:1387-90. Available from: <http://www.bmj.com/bmj/archive/6991ed2.htm>. Accessed September 26, 1996.

เรื่องจาก web site ตัวอย่างเช่น Health on the net foundation. Health on the net foundation code of conduct (HONcode) for medical and health web sites. Available at: <http://www.hon.ch/conduct.html>. Accessed June 30, 1998.

## หนังสือแจ้งความจำนงลงโฆษณา ในวารสารโรคมะเร็ง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....ตำแหน่ง.....

ในนามของ.....เลขที่.....ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....

มีความประสงค์ลงโฆษณาในวารสารโรคมะเร็ง

- |                          |           |                         |            |
|--------------------------|-----------|-------------------------|------------|
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 1 | เดือน มกราคม - มีนาคม   | ปีที่..... |
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 2 | เดือน เมษายน - มิถุนายน | ปีที่..... |
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 3 | เดือน กรกฎาคม - กันยายน | ปีที่..... |
| <input type="checkbox"/> | ฉบับที่ 4 | เดือน ตุลาคม - ธันวาคม  | ปีที่..... |

รวม.....ฉบับ

โดยลงโฆษณาในลักษณะ

- |                          |                                     |            |                                  |
|--------------------------|-------------------------------------|------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์เนื้อใน 1/2 หน้า               | อัตรา      | 5,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)  |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์เนื้อในเต็มหน้า                | อัตรา      | 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านใน 1/2 หน้า          | อัตรา      | 10,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านในเต็มหน้า           | อัตรา      | 20,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์ปกหลังด้านนอกเต็มหน้า          | อัตรา      | 35,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม) |
| <input type="checkbox"/> | ใบแทรก                              | อัตรา      | 6,000 บาท ต่อ ฉบับ (1,000 เล่ม)  |
| <input type="checkbox"/> | พิมพ์สี จ่ายค่าเพลทและค่าพิมพ์เพิ่ม | 10,000 บาท |                                  |

รวมเป็นเงินทั้งสิ้นจำนวน.....บาท

ตัวอักษร (.....) บาท

ลงนาม.....ผู้ตั้งโฆษณา

(.....)

### หมายเหตุ

ถ้าลงโฆษณาทั้งปี (4 ฉบับ) จะลดค่าโฆษณาให้ 10 %

ส่งอาร์ตเวิร์ค / ข้อความโฆษณาทาง E-mail : thaicancerj@gmail.com

การชำระค่าโฆษณา ให้เขียนเช็คสั่งจ่ายในนาม "มูลนิธิวิจัยโรคมะเร็งเพื่อสถาบันมะเร็งแห่งชาติ"



## วารสารโรคมะเร็ง

กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ใบสมัครสมาชิก/ใบต่ออายุสมาชิก

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารโรคมะเร็ง

ข้าพเจ้า.....

ในนาม ส่วนราชการ/ บริษัท/ ส่วนตัว.....

ที่อยู่เลขที่.....ตรอก/ซอย.....แขวง.....

เขต.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

E-mail.....

มีความประสงค์สมัครสมาชิกในวารสารโรคมะเร็ง

ปีที่ 34 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2557) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

ปีที่ 35 ฉบับที่ 1-4 (พ.ศ. 2558) รวม 4 ฉบับ เป็นเงิน 200 บาท

พร้อมกันนี้ได้จัดส่งเงินจำนวน .....บาท (.....) ตัวอักษร

โดยโอนเงินผ่านบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารไทยพาณิชย์ จำกัด (มหาชน) สาขารามาริบดี

เลขที่บัญชี 026-228501-4 ชื่อบัญชี เงินสำรองจ่ายของมูลนิธิวิจัยโรคมะเร็ง

ขอแสดงความนับถือ

ลงนาม.....

(.....)

หมายเหตุ: โปรดส่งสำเนาการโอนเงินผ่านธนาคารพร้อมใบสมัครสมาชิกมายังโทรสาร 02-644-9097

หรือส่งเอกสารทางไปรษณีย์โดยนำส่ง กองบรรณาธิการวารสารโรคมะเร็ง กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ 268/1 ถนนพระราม 6

เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400