

ผลทางคลินิกของยาแก้ที่นำกลับมาใช้รักษาโรคใหม่
ในการควบคุมมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม
รายงานผู้ป่วย 1 ราย

วรพร สิ้นสุวรรณ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต
ปีการศึกษา 2564

**CLINICAL EFFECTS OF REPURPOSING DRUGS IN
CONTROLLING ADVANCED OVARIAN CANCER
1 CASE REPORT**

WORAPORN SINSUWAN

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
Department of Anti-aging and Regenerative Medicine
College of Integrative Medicine, Dhurakij Pundit University
Academic Year 2021**



ใบรับรองวิทยานิพนธ์


วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลทางคลินิกของยาแก้ที่นำกลับมาใช้รักษาโรคลิ้น ในการศึกษาควบคุมะเร็งรังไข่
ระยะลุกลาม : รายงานผู้ป่วย ๖ ราย
เสนอโดย วรพร สิ้นสุวรรณ
สาขาวิชา วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
กลุ่มวิชา เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ดร.นายแพทย์ ภาวิศ หน่อไชย

ได้พิจารณาเห็นชอบโดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แล้ว


..... ประธานกรรมการ
(เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.มยุรี ตันติสิระ)


..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
(ดร.นายแพทย์ ภาวิศ หน่อไชย)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.พงษ์ศักดิ์ วัฒนเกียรติ)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว


..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอ้วน)

วันที่ 1 เดือน เมษายน พ.ศ. 2565

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลทางคลินิกของยาเก่าที่นำกลับมาใช้รักษาโรคมะเร็ง ในการควบคุมมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม: รายงานผู้ป่วย 1 ราย
ชื่อผู้เขียน	วรพร สิ้นสุวรรณ
อาจารย์ที่ปรึกษา	ดร.นพ. ภาวิต หน่อไชย
สาขาวิชา	วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
ปีการศึกษา	2564

บทคัดย่อ

มะเร็งรังไข่เป็นมะเร็งที่มีความรุนแรงที่สุดในกลุ่มมะเร็งนรีเวช น้อยกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมดสามารถมีชีวิตอยู่รอดได้เกิน 5 ปี มะเร็งชนิดนี้สามารถเกิดได้ทุกช่วงอายุแต่ช่วงอายุที่พบบ่อยคือวัยหลังหมดประจำเดือน โดยมากกว่า 75% ตรวจพบโรคเป็นระยะที่ 4 ตั้งแต่แรก ในปัจจุบันยาเคมีบำบัดยังคงเป็นการรักษาหลัก ผู้ป่วยส่วนใหญ่ให้ผลการตอบสนองที่ดีต่อยา แต่หลังเสร็จสิ้นการรักษาโรคมักกลับเป็นซ้ำ (Recurrent of disease) การพยากรณ์ของโรคเมื่อเป็นซ้ำถือว่าไม่ดี (Poor prognosis) และหากผู้ป่วยเกิดการดื้อยาเคมีกลุ่มแพลทินัม (Platinum-based agents) ซึ่งเป็นยาที่ให้ผลดีที่สุดแล้ว พบว่าโอกาสตอบสนองต่อยาเคมีสูตรอื่นที่จะได้รับต่อไปจะให้ผลตอบสนองน้อยกว่า 15% พบอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ 6-12 เดือน จากประสิทธิผลของการรักษาดังกล่าว จึงมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยหันมาสนใจการแพทย์ทางเลือก ซึ่งในปัจจุบันการแพทย์ทางเลือกได้เริ่มใช้แนวทางการรักษาด้วยการนำยาเก่ากลับมาใช้รักษาโรคมะเร็ง (Repurposing Drug) หมายถึงการนำตัวยาที่ปกติไม่ได้ใช้รักษาโรคมะเร็งมาใช้เพื่อควบคุมโรคมะเร็ง

การศึกษานี้ผู้วิจัยมีจุดมุ่งหมายที่จะศึกษาผลทางคลินิกของการนำยาเก่ากลับมารักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยหญิงอายุ 41 ปี ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งรังไข่ระยะกระจายที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคและเกิดการดื้อต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม (Platinum-resistant recurrent ovarian cancer) โดยผู้วิจัยได้เลือกตัวยาจากฐานข้อมูลงานวิจัยในโรคมะเร็งรังไข่ ประกอบไปด้วยตัวยา Metformin 500 มก./วัน, Simvastatin 20 มก./วัน, Niclosamide 2 ก./วัน, Loratadine 10 มก./วัน, Mebendazole 500 มก./สัปดาห์, Itraconazole 100 มก./วัน รับประทานทุกวันและ Chloroquine 250 มก./วัน รับประทานวันเว้นวัน โดยพิจารณาจากผลข้างเคียงและอันตรกิริยาระหว่างยาหรือการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาแต่ละตัว โดยเฉพาะยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิม เช่นยา Rivaroxaban จากนั้นประเมินผลการรักษาในด้านต่างๆในช่วงระยะเวลา 4 เดือน ได้แก่ ค่ามะเร็งในเลือดทั้งค่า CA 125

และค่า CA 19-9, ประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิต EQ-5D-5L, ประเมินลักษณะก้อนในช่องท้องโดยใช้ภาพรังสีซีทีสแกน (CT scan)

ผลการศึกษาพบว่าหลังให้การรักษาด้วยการนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ร่วมกับการดูแลแบบการแพทย์ทางเลือกเพื่อการประคับประคอง ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นประเมินได้จากค่าคะแนนอรรถประโยชน์ของสถานะสุขภาพในแบบสอบถาม EQ-5D-5L มีค่าที่มากขึ้นจาก 0.631 เพิ่มขึ้นเป็น 0.829 ส่วนการตรวจติดตามค่ามะเร็งในเลือดพบว่าตลอดระยะเวลา 4 เดือนพบค่ามะเร็ง ทั้งสองตัวมีตัวเลขที่ลดลง CA125 เริ่มต้น 303.6 ลดลงเหลือ 54 ยูนิต/มล.และ CA 19-9 เริ่มต้น 1210.3 ลดลงเหลือ 386.10 ยูนิต/มล. ส่วนการติดตามภาพรังสีซีทีสแกนพบว่าต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องบางส่วนมีขนาดและปริมาณที่เพิ่มขึ้น

สรุปผลการศึกษารักษาด้วยการแพทย์ทางเลือกโดยการนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะกระจายที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคและคือต่อยาเคมีกลุ่มแพลทินัมจำนวน 1 ราย พบว่าการรักษาให้ผลในการควบคุมอาการ และสามารถลดระดับค่ามะเร็ง CA 125 และ CA 19-9 รวมไปถึงช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายได้ตลอดระยะเวลา 4 เดือน และยังเป็นข้อมูลใหม่ที่น่าสนใจสำหรับการทำวิจัยเพิ่มเติมระดับคลินิกต่อไป

Thesis Title	CLINICAL EFFECTS OF REPURPOSING DRUGS IN CONTROLLING ADVANCED OVARIAN CANCER : 1 CASE REPORT
Author	Woraporn Sinsuwan
Thesis Advisor	Phawit Norchai, MD, MSc, PhD
Department	Anti-aging and Regenerative Medicine
Academic Year	2021

ABSTRACT

Ovarian cancer is the most aggressive cancer of the female reproductive system and is the leading cause of death from gynecologic malignancies. Less than half of women with ovarian cancer can live longer than 5 years after their diagnosis. Ovarian cancer affects women of all ages but is most commonly diagnosed after menopause. More than 75% of affected women are diagnosed at an advanced stage because the early-stage disease is often asymptomatic and the symptoms of late-stage disease are nonspecific. Chemotherapy is currently the main treatment for ovarian cancer. Patients usually response well to chemo drugs at the beginning but they are likely to develop recurrent disease and have poor prognosis. If patient has condition of platinum-resistant recurrent ovarian cancer, their overall survival rate is 6-12 months. Although most patients receive standardized surgery and chemotherapy treatments, the number of fully-cured patients are relatively low. Recently, it has been shown that the combination of repurposed conventional drugs could be used as an alternative, presenting good patient outcomes with few side effects and low cost for healthcare institutions. Drug repurposing can target cancer-associated proteins and block cancer molecular pathway such as pathway in proliferation, angiogenesis and metastasis.

In this case report, we present the case of a 41-year-old Thai female patient diagnosed with platinum-resistant ovarian cancer in the year 2020. After undergoing chemotherapy for 2 regimens, she started having alternative medicine with repurposing drugs in November 2020. She was given metformin 500 mg/day, simvastatin 20 mg/day, niclosamide 2 g/day, mebendazole 500 mg/week, itraconazole 100 g/day and chloroquine 250 mg/every other day. The drug interaction checker was used with patient's medication such as rivaroxaban. The efficacy of

repurposing drugs was evaluated after 4 months of treatment with tumor markers (CA125 and CA19-9) and CT scan. The quality of life in advanced cancer patient was evaluated using EQ-5D-5L questionnaire.

The result shows that CA 125 decreased from 303.6 to 54 U/ml, CA 19-9 decreased from 1210.3 to 386.10 U/ml and EQ-5D-5L score increased from 0.631 to 0.839. The CT scan shows the evidence of some intra-abdominal lymph nodes, which increased in size and number.

In this case report, the response to repurposing drugs is documented with decreased level of tumor markers and improvement in symptoms such as abdominal pain, which was ongoing for 4 months. Repurposing drugs appear to be a novel therapy warranting further investigation of the treatment of ovarian cancer.

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลงได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณาอย่างสูงจาก อาจารย์ ดร. นายแพทย์ ภาวิต หน่อไชย อาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัย ที่กรุณาให้คำแนะนำปรึกษาตลอดจนปรับปรุงแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ด้วยความเอาใจใส่อย่างยิ่ง ผู้วิจัยตระหนักถึง ความตั้งใจจริงและความทุ่มเทของอาจารย์และขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ ที่นี้

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ในหลักสูตรสาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตทุกท่านที่ได้สังเกตเห็นความสำคัญของการดูแลสุขภาพอย่างทันสมัย โดยเน้นให้ผู้เรียนมีความรู้เรื่องการป้องกันโรคอย่างแท้จริง จนปัจจุบันได้เกิดเป็นหลักสูตรการเรียนการสอนที่มีแนวทางชัดเจน เพิ่มพูนทักษะให้แก่แพทย์รุ่นใหม่ ช่วยเปิดโลกและมุมมองของการรักษาที่มากกว่าการให้ยาเมื่อโรคเป็นไปมากแล้ว อีกทั้งยังช่วยพาผู้เรียนให้รู้จักการคิดนอกกรอบอย่างมีเหตุผล จนนำไปสู่การรักษาใหม่ๆ ที่ช่วยเหลือนคนไข้ได้มากขึ้น

ขอขอบพระคุณอาจารย์นายแพทย์ ฉัตรชัย ศรีบัณฑิต, นายแพทย์ คิต ธีรรัฐติ, แพทย์หญิง ฉันทนา สมผดุง, แพทย์หญิงราณี สัจจเดวี และทีมงาน Akesis Life Clinic ทุกท่านที่ช่วยดูแลผู้ป่วยร่วมกันเป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณทุกคนในครอบครัวที่สนับสนุนทุกอย่างในชีวิตให้เจริญก้าวหน้ามาถึงทุกวันนี้

อนึ่ง ผู้วิจัยหวังว่า งานวิจัยฉบับนี้จะมีประโยชน์อยู่ไม่น้อย จึงขอมอบส่วนดีทั้งหมดนี้ให้แก่เหล่าคณาจารย์ที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาจนทำให้ผลงานวิจัยเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่เกี่ยวข้องและขอมอบความกตัญญูกตเวทิตาคุณ แต่บิดา มารดา และผู้มีพระคุณทุกท่าน สำหรับข้อบกพร่องต่าง ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นนั้น ผู้วิจัยขอน้อมรับผิดเพียงผู้เดียว และยินดีที่จะรับฟังคำแนะนำจากทุกท่านที่ได้เข้ามาศึกษา เพื่อเป็นประโยชน์ในการพัฒนางานวิจัยต่อไป

วรพร สิ้นสุวรรณ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	๗
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	๖
กิตติกรรมประกาศ.....	๗
สารบัญตาราง.....	๗
สารบัญภาพ.....	๗
บทที่	
1. บทนำ	
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	4
1.3 สมมติฐานการวิจัย.....	4
1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	4
1.5 นิยามตัวแปร.....	4
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
2. แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
2.1 การแพทย์ทางเลือก (Alternative Medicine).....	6
2.2 การแพทย์เสริม (Complimentary Medicine).....	8
2.3 การแพทย์บูรณาการ (Integrative Medicine).....	8
2.4 บทบาทของการแพทย์ทางเลือกในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระยะระยะกระจาย (Role of Alternative medicine in Advanced cancer patients).....	9
2.5 การนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ (Repurposing Drug).....	11
2.6 มะเร็งรังไข่ระยะกระจาย (Ovarian Cancer stage 4).....	17
2.7 ข้อมูลการนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ในโรคมะเร็งรังไข่ (Repurposing drugs in Ovarian Cancer).....	19
2.8 การดูแลแบบประคับประคองและคุณภาพชีวิต (Palliative care and Quality of life).....	21

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
3. ระเบียบวิธีวิจัย	
3.1 รูปแบบงานวิจัย.....	26
3.2 ผู้ป่วยตัวอย่าง.....	26
3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	26
3.4 การดำเนินการวิจัย และวิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	30
3.5 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล.....	31
4. ผลการทดลอง	
4.1 รายงานข้อมูลการรักษาผู้ป่วย.....	32
5. สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	
5.1 การอภิปราย (Discussion).....	36
5.2 บทสรุป(Conclusion).....	40
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	40
บรรณานุกรม.....	41
ภาคผนวก.....	
ก แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	48
ข เอกสารความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย.....	50
ประวัติผู้เขียน.....	53

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. ตัวอย่างรายการยาที่มีการศึกษาถึงกลไกในการยับยั้งการเติบโตของ เซลล์มะเร็ง	25
2. ผลเลือด ค่า CA 125 และ CA 19-9 ที่ 4 เดือน.....	34
3. ค่าคุณภาพชีวิตก่อนและหลังการรักษา ที่ 4 เดือน.....	34

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่	หน้า
1. แสดงจำนวนผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่แยกตามการแพร่กระจาย ปี พ.ศ. 2562 (ข้อมูลจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ).....	2
2. แนวทางการบำบัดในการแพทย์ทางเลือก.....	7
3. ระยะเวลาโดยประมาณและขั้นตอนสำคัญในการคิดค้นผลิตยาใหม่ เมื่อเทียบกับ การคิดค้นยาเก่าเพื่อนำกลับมาใช้ใหม่ในการรักษาโรคมะเร็ง.....	13
4. ภาพแสดงแนวคิดกลไกการเกิดมะเร็งรวมถึงกลุ่มยาที่มีขีดขวางกลไกเหล่านี้ (Hallmarks of Cancer).....	14
5. ภาพยา Metformin hydrochloride ขนาด 500 มิลลิกรัม.....	27
6. ภาพยา Simvastatin ขนาด 20 มิลลิกรัม.....	27
7. ภาพยา Niclosamide ขนาด 500 มิลลิกรัม.....	27
8. ภาพยา Loratadine ขนาด 10 มิลลิกรัม.....	28
9. ภาพยา Mebendazole ขนาด 500 มิลลิกรัม.....	28
10. ภาพยา Itraconazole ขนาด 100 มิลลิกรัม.....	29
11. ภาพยา Chloroquine phosphate ขนาด 250 มิลลิกรัม.....	29

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

โรคมะเร็งยังเป็นปัญหาสาธารณสุขของทุกประเทศทั่วโลก พบเป็นสาเหตุการตายอันดับที่ 2 ของโลก ซึ่งในปีพ.ศ. 2561 องค์การอนามัยโลกรายงานพบผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่จำนวน 18.1 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็ง 9.6 ล้านคน (1) และจากสถิติในปีพ.ศ.2563 พบผู้ป่วยรายใหม่ 19.3 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งราว 10 ล้านคน (2) สำหรับประเทศไทย โรคมะเร็งยังคงเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของประเทศตั้งแต่ปี พ.ศ. 2542 และอัตราการตายยังคงเพิ่มขึ้นทุกปี ข้อมูลสถิติโรคมะเร็งที่รวบรวมโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติปีพ.ศ. 2562 รายงานว่ามีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่จำนวน 3,012 ราย เป็นเพศชายจำนวน 1,160 และเพศหญิง 1,852 ราย โรคมะเร็งรายใหม่ที่พบมาก 5 อันดับแรกโดยไม่แยกตามเพศเรียงลำดับจากมากไปหาน้อยคือ มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งมดลูก มะเร็งปอดหรือหลอดลม

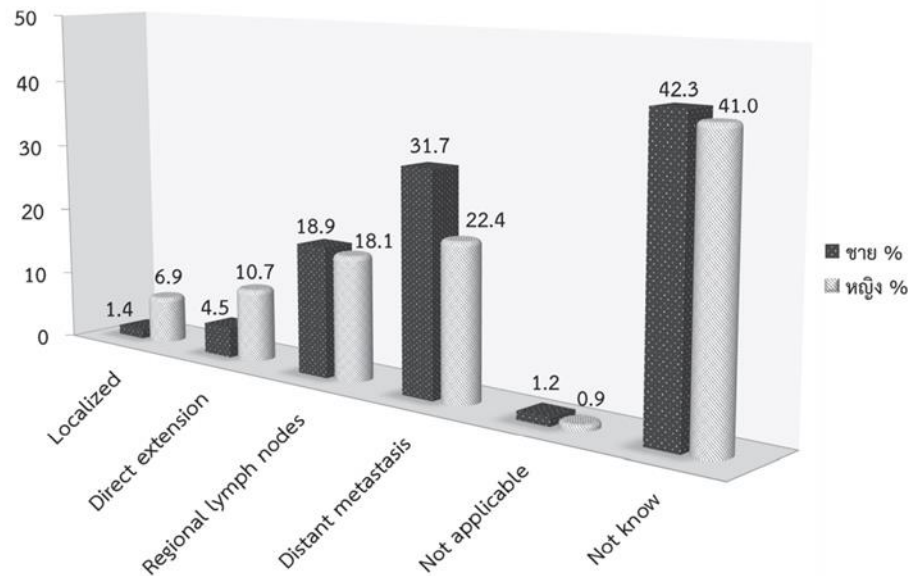
ในเพศชายมะเร็งที่พบมาก 5 อันดับแรก คือ มะเร็งตับและท่อน้ำดี มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอดหรือหลอดลม มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งช่องปาก

ในเพศหญิงมะเร็งที่พบมาก 5 อันดับแรก คือมะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งมดลูก มะเร็งปอดหรือหลอดลม

สาเหตุส่วนหนึ่งที่โรคมะเร็งยังคงเป็นโรคที่มีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นทุกปีอาจเป็นเพราะปัจจัยทางสังคม ปัจจัยทางสภาพแวดล้อมที่มีการเปลี่ยนแปลงเช่น การเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ การขยายตัวของสังคมเมือง ความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีและการสื่อสาร การเพิ่มขึ้นของมลภาวะและเชื้อโรคต่างๆ เป็นต้น

ในแนวทางการรักษาโรคมะเร็งแพทย์อาศัยระยะของโรค (Cancer staging) เพื่อที่จะบ่งบอกการลุกลาม บอบบอกความรุนแรงของโรค และแนวทางการรักษา โดยแบ่งระยะของโรคตามแบบ TNM staging ที่เป็นมาตรฐาน ตัวย่อ T (Tumor) คือ ขนาดก้อน ตัวย่อ N (Lymph nodes) คือ

ต่อมน้ำเหลืองที่มะเร็งลุกลามไป และ M (Metastasis) คือ การแพร่กระจายของโรคไปที่อวัยวะอื่น การใช้ TNM จะสามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นระยะที่ 0 ถึง 4 ได้ ซึ่งระยะที่ 4 หมายถึง โรคมะเร็งมีการกระจายไปยังอวัยวะส่วนอื่นของร่างกายโดยจากข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติปีพ.ศ. 2562 พบว่าเกือบครึ่งหนึ่งของคนไข้มาถึงโรงพยาบาลในระยะที่สามและสี่ (ระยะที่ 4 มากกว่าระยะที่ 3)



ภาพที่ 1. แสดงจำนวนผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่แยกตามการแพร่กระจาย ปี พ.ศ. 2562 (3)

โรคมะเร็งระยะที่ 4 คือ ระยะที่มีการกระจายออกจากอวัยวะตั้งต้นไปสู่อวัยวะอื่นๆ เช่น มะเร็งปอดที่มีการกระจายไปที่ตับ ซึ่งแพทย์ประเมินแล้วว่าไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ดังนั้นเป้าหมายการรักษาคือเพื่อประคับประคอง (Palliative treatment) บรรเทาความทุกข์ทรมานจากโรคมะเร็ง และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย โดยไม่ได้หวังให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรค ข้อมูลการรักษา มะเร็งระยะที่ 4 ในปัจจุบันมีสิ่งที่พัฒนาไปมากขึ้น และมีสิ่งที่ไม่แตกต่างจากเมื่อ 30 ปีก่อน ตัวอย่างการรักษาที่มีการพัฒนามากขึ้นเช่นการรักษา มะเร็งปอด ชนิด NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) การค้นคว้าวิจัยอย่างต่อเนื่องถึงระดับยีน โมเลกุล และเส้นทางการเติบโตของเซลล์มะเร็ง (Molecular pathway) ช่วยให้เกิดความเข้าใจเรื่องกลไกการเกิดมะเร็งปอดมากกว่าในอดีต จนนำไปสู่การพัฒนา ยาพุ่งเป้า หรือที่เรียกว่า Targeted therapy ช่วยให้ผู้ป่วยมะเร็งปอดมีอายุยืนยาวมากขึ้น จากการศึกษาในประชากรอเมริกันพบว่าการลดลงของอัตราการตายด้วยโรคมะเร็งปอดมีมากกว่าอัตราการลดลงของอุบัติการณ์ของโรค โดยพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการตาย

ที่ลดลงคือการเริ่มให้การรักษาแบบยาพุ่งเป้า ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามีอายุที่ยาวนานมากขึ้น ดังจะเห็นจากข้อมูลที่ว่าผู้ป่วยชายมะเร็งระยะที่ 4 พบอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปีเพิ่มขึ้นจาก 26 % ในปี 2011 เป็น 35% ในปี 2014 ซึ่งแนวทางการแนะนำจาก NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ให้เริ่มตรวจและรักษาด้วยยาพุ่งเป้ามาตั้งแต่ปี 2013 ส่งผลให้อัตราการตายของผู้ป่วยมะเร็งปอดในอเมริกาลดลงอย่างรวดเร็วตั้งแต่ปี 2013-2016 (4) อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าข้อมูลการรักษา มะเร็งปอดจะได้ผลดีกว่าในอดีต แต่ปัญหาที่ยังพบได้คือการคือยาพุ่งเป้า ซึ่งปัญหานี้เกิดกับยาทุกกลุ่มที่ใช้รักษามะเร็ง ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยเป็นมะเร็งระยะที่ 4 แล้ว ได้แสวงหาทางเลือกเสริมอื่นๆเพื่อมาช่วยในการรักษาไม่ว่าจะเป็น การรักษาเสริม (Complementary medicine) หรือการแพทย์ทางเลือก (Alternative medicine)

จากข้อมูลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) พบว่าความชุกของการเลือกใช้การรักษา กลุ่มนี้เพิ่มมากขึ้นทุกปี ตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ.1970s ถึง ค.ศ.1980s พบอัตราเป็น 25% จากนั้นเริ่มเพิ่มขึ้นเป็น 32% ในปี ค.ศ.1990 และเป็น 49% ในช่วงหลังปี ค.ศ.2000 (5) และยังคงมีเปอร์เซ็นต์เพิ่มขึ้น ดังข้อมูลที่มีการรายงานในประเทศอังกฤษช่วงปีค.ศ.2000-2001 พบความชุกในช่วงเวลา 1 ปีสูงถึง 41.1% (6) หรือในประเทศออสเตรเลียที่ได้รายงานความชุกของการเลือกใช้การแพทย์เสริมหรือการแพทย์ทางเลือกในปีค.ศ.2019 ไว้สูงถึงช่วง 17-87% โดยปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกหรือไม่เลือกใช้การรักษากลุ่มนี้ได้แก่ ความคิดเห็นและความเชื่อในข้อมูลที่ได้รับ ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งนั้นนอกจากต้องการเสริมการรักษาแบบมาตรฐานให้ได้ผลมากยิ่งขึ้นแล้วยังมีเหตุผลอื่นที่มากกว่าคนไข้ทั่วไปคือหวังว่าการแพทย์เสริมหรือการแพทย์ทางเลือกจะช่วยยืดอายุให้ผู้ป่วยได้ ช่วยลดอาการที่อาจเกิดจากโรคและผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการรักษามาตรฐานได้ ปัจจัยด้านเพศพบว่าเพศหญิง สถานะทางสังคมที่ดี วัฒนธรรมประเพณีเช่นในกลุ่มคนเอเชียเมื่อเทียบกับคนตะวันตก มีแนวโน้มที่จะเลือกรักษาแพทย์ทางเลือกมากกว่า (7)

แนวทางการรักษาแพทย์ทางเลือกที่เกี่ยวกับโรคมะเร็งมีมากมายหลายขนาน รวมถึงมีรายงานเรื่องการนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ หรือที่เรียกว่า Repurposing Drugs ว่าได้ผลในการควบคุมโรคมะเร็งและสมมติฐานนี้กำลังได้รับความสนใจจากแพทย์แผนปัจจุบันอย่างกว้างขวางจนมีงานวิจัยทางคลินิกที่กำลังอยู่ในขั้นทดลองมากมาย ทางผู้วิจัยได้มีโอกาสดูแลผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายหลายรายที่ไม่ประสบความสำเร็จจากการรักษาแบบแผนปัจจุบันจึงมีความสนใจที่จะศึกษาการนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่เพื่อช่วยเหลือผู้ป่วยในแนวทางของการแพทย์ทางเลือกแบบองค์รวม

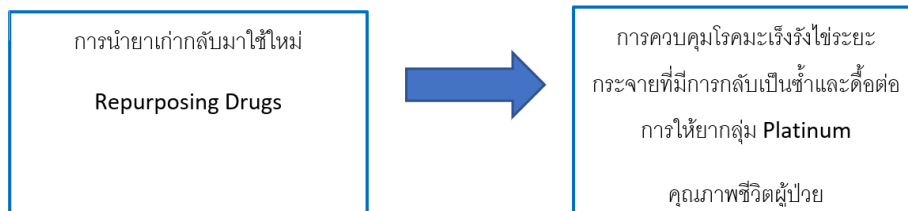
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลการรักษาของการนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะกระจายที่มีการกลับเป็นซ้ำและดื้อต่อยาเคมีกลุ่มแพลทินัม (Platinum-resistant recurrent ovarian cancer) โดยประเมินผลจากอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (Progression-free survival; PFS) ด้วยภาพรังสีซีทีสแกน, ค่ามะเร็ง CA 125, CA19-9 และประเมินคุณภาพชีวิตโดยใช้แบบฟอร์ม EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย ระยะเวลาการรักษา 4 เดือน: จำนวนผู้ป่วย 1 ราย

1.3 สมมติฐานการวิจัย

การนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ในแนวทางการแพทย์ทางเลือกสามารถให้ผลการรักษาในการควบคุมโรค และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะกระจายที่มีการกลับเป็นซ้ำและมีการดื้อยาเคมีกลุ่มแพลทินัม

1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย



1.5 นิยามตัวแปร

1. การนำยาเก่ากลับมาใช้รักษาโรคใหม่ (Repurposing drugs) หมายถึง กลยุทธ์การศึกษายาที่มีอยู่เดิมเพื่อนำมาใช้รักษาในข้อบ่งชี้ใหม่ ซึ่งในทางมะเร็งหมายถึงการศึกษาเพื่อจะนำยาที่ไม่ใช่ยารักษาโรคมะเร็งมาทำการรักษาโรคมะเร็ง (8)

2. มะเร็งรังไข่ระยะกระจาย (Advanced Ovarian Cancer) หมายถึง มะเร็งที่เกิดในรังไข่ของเพศหญิง มีได้หลายระยะ ระยะที่มีการกระจายคือมีรอยโรคนอกเหนือไปจากที่พบในรังไข่ (9)

3. Platinum resistant ovarian cancer หมายถึง ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มีการตอบสนองโดยสมบูรณ์ (Complete response) หรือมีการตอบสนองบางส่วน (Partial response) ต่อยาเคมีบำบัดชุดแรกและมีโรคกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า 6 เดือน หลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม ผู้ป่วยที่โรคคงที่ (Stable) หรือโรคลุกลามมากขึ้นขณะรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Progression) จัดผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็น Platinum resistant recurrent ovarian cancer (9)

4. อัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival;PFS) หมายถึง นับตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มได้รับการรักษาจนโรคลุกลาม หรือผู้ป่วยเสียชีวิต หรือครั้งสุดท้ายที่มีการบันทึกว่าโรคงยังสงบอยู่

1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อทราบถึงผลทางคลินิก (PFS) ของการนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ในการควบคุมโรคมะเร็งรังไข่ระยะกระจายที่มีการกลับเป็นซ้ำและคือยาเคมีกลุ่มแพลทินัม

2. เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย

3. เพื่อในอนาคตสามารถใช้ผลการศึกษานี้เพื่อต่อยอดเป็นการวิจัยระดับคลินิกต่อไปได้ เป็นการเพิ่มโอกาสการรักษาให้กับผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ซึ่งมีทางเลือกในการรักษาจำกัด

บทที่ 2

แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 การแพทย์ทางเลือก (Alternative Medicine)

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาพบว่ามีการใช้คำศัพท์เกี่ยวกับการแพทย์ทางเลือก การแพทย์เสริม ไปในความหมายที่ไม่ชัดเจน รวมถึงเริ่มมีคำศัพท์ใหม่ๆเกิดขึ้นอย่างเช่นการแพทย์บูรณาการ เป็นต้น ซึ่งจากข้อมูลของกรมการแพทย์ได้ให้ความหมายของการแพทย์แบบต่างๆไว้ดังนี้

การแพทย์ทางเลือก (Alternative Medicine) คือ การแพทย์ทางเลือกที่สามารถนำไปใช้ทดแทนการแพทย์แผนปัจจุบันได้ โดยไม่ต้องอาศัยการแพทย์แผนปัจจุบัน การจำแนกตามกลุ่มของการแพทย์ทางเลือก หน่วยงานของ National Center of Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) ของสหรัฐอเมริกา ได้จำแนกออกเป็น 5 กลุ่ม เมื่อปี 2005 ดังนี้

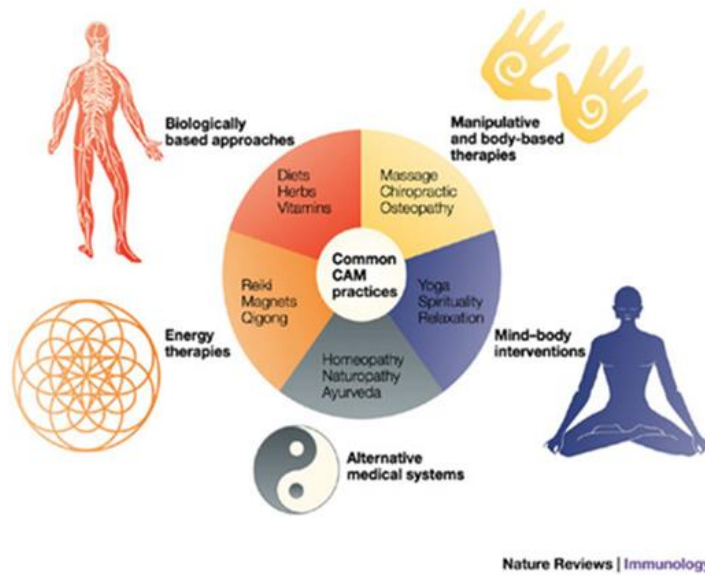
1. Alternative Medical Systems คือ การแพทย์ทางเลือกที่มีวิธีการตรวจรักษาวินิจฉัยและการบำบัดรักษาที่มีหลากหลายวิธีการ ทั้งด้านการให้ยา การใช้เครื่องมือมาช่วยในการบำบัดรักษาและหัตถการต่าง ๆ เช่น การแพทย์แผนโบราณของจีน (Traditional Chinese Medicine) การแพทย์แบบอายุรเวชของอินเดีย เป็นต้น

2. Mind-Body Interventions คือ วิธีการบำบัดรักษาแบบใช้กายและใจ เช่น การใช้สมาธิบำบัด โยคะ ชีกง เป็นต้น

3. Biologically Based Therapies คือ วิธีการบำบัดรักษาโดยใช้ สารชีวภาพ สารเคมีต่างๆ เช่น สมุนไพร วิตามิน Chelation Therapy Ozone Therapy หรือแม้กระทั่งอาหารสุขภาพ

4. Manipulative and Body-Based Methods คือ วิธีการบำบัดรักษาโดยใช้ หัตถการต่าง ๆ เช่น การนวด การตัด การจัดกระดูก Osteopathy Chiropractic เป็นต้น

5. Energy Therapies คือ วิธีการบำบัดรักษาที่ใช้พลังงานในการบำบัดรักษาที่สามารถวัดได้ และไม่สามารถวัดได้ในการบำบัดรักษา เช่น การสวดมนต์บำบัด พลังกายทิพย์ พลังจักรวาล เรกิ โยเร เป็นต้น



ภาพที่ 2. แนวทางการบำบัดในการแพทย์ทางเลือกได้แก่ ไคโรแพรคติก (Chiropractics), ธรรมชาติบำบัด (Naturopathy), โฮมีโอพาธี (Homeopathy), หินผลึกบำบัด (Crystal therapy), การให้วิตามิน (Megadose vitamins), การให้อาหารเสริม (Dietary supplements), การฝึกสมาธิ (Meditation), สูดกลิ่นบำบัด (Aromatherapy), การนวดบำบัด (Massage therapy), การฝังเข็ม (Acupuncture), สารสกัด (Tinctures), การตอบสนองทางชีว (Biofeedback), อายูรเวท (Ayurveda), กดจุดด้วยนิ้ว (Shiatsu), โพรไบโอติก (Probiotics) และ การดูแลด้านจิตวิญญาณ (Spirituality/prayer)

ในการพิจารณาเลือกใช้บริการแพทย์ทางเลือก ควรคำนึงถึงหลัก 4 ประการ คือ

1. ความน่าเชื่อถือ (Rational) โดยดูจากวิธีการหรือองค์ความรู้ด้านการแพทย์ทางเลือกชนิดนั้น ประเทศต้นกำเนิดให้การยอมรับหรือไม่ หรือมีการใช้แพร่หลายหรือไม่ ใช้มาเป็นเวลานานเพียงใด มีการบันทึกไว้หรือไม่ อย่างไร เป็นต้น
2. ความปลอดภัย (Safety) เป็นเรื่องสำคัญมากกว่าจะส่งผลกับสุขภาพของผู้ใช้อย่างไร การเป็นพิษเฉียบพลันมีหรือไม่ พิษเรื้อรังมีเพียงใด อันตรายที่จะเกิดขึ้นในระยะยาวมีหรือไม่ หรือวิธีการนั้นทำให้เกิดอันตรายต่อร่างกายหรือไม่ เป็นต้น

3. ประสิทธิภาพ (Efficacy) เป็นเรื่องที่จะต้องพิสูจน์หรือมีข้อพิสูจน์มาแล้วว่าสามารถใช้ได้จริง มีข้อมูลยืนยันได้ว่าใช้แล้วได้ผล ซึ่งอาจต้องมีจำนวนมากพอหรือใช้มาเป็นเวลานานจนเป็นที่ยอมรับจากการศึกษาวิจัยหลากหลายวิธีการ เป็นต้น

4. ความคุ้มค่า (Cost - Benefit - Effectiveness) โดยเปรียบเทียบว่าค่าใช้จ่ายที่เกิดด้วยวิธีนั้น ๆ คุ้มค่ากับการรักษาโรคที่ผู้ป่วยต้องทนทุกข์ทรมานหรือไม่ โดยอาจเปรียบเทียบกับฐานะทางการเงินของผู้ป่วยแต่ละคน เป็นต้น

2.2 การแพทย์เสริม (Complimentary Medicine)

การแพทย์เสริม คือ การแพทย์ทางเลือกที่นำไปใช้เสริมหรือใช้ร่วมกับการแพทย์แผนปัจจุบัน

2.3 การแพทย์บูรณาการ (Integrative Medicine)

การแพทย์บูรณาการ คือ การนำการแพทย์แผนปัจจุบันและการแพทย์ทางเลือกหรือการแพทย์เสริม มาผสมผสานหรือบูรณาการกัน ในการดูแลสุขภาพแบบองค์รวม เพื่อให้ผู้ป่วยกลับสู่หรือคงไว้ซึ่งสุขภาพที่ดีที่สุด โดยอธิบายเพิ่มเติมให้เห็นแนวทางการดูแลได้ว่า การแพทย์บูรณาการจะให้การดูแลแบบองค์รวม มีคนไข้เป็นศูนย์กลาง ดูแลทั้งด้าน ร่างกาย อารมณ์ จิตวิญญาณ สังคม และสิ่งแวดล้อม ซึ่งจะแตกต่างจากการรักษาการแพทย์แผนปัจจุบันซึ่งจะรักษาแบบเป็นระบบๆ ไป (10)

การแพทย์มะเร็งแบบบูรณาการ (Integrative Oncology) ซึ่งเป็นหนึ่งหน่วยย่อยของกลุ่มการแพทย์บูรณาการ โดยมีความจำเพาะต่อการรักษากลุ่มโรคมะเร็ง ได้มีการสรุปคำจำกัดความแบบสากลไว้ว่าการรักษามะเร็งแบบบูรณาการคือการให้การดูแลแบบที่ผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง อาศัยข้อมูลทางการแพทย์สำหรับการดูแลผู้ป่วยมะเร็งที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ ดูแลทั้งร่างกายและจิตใจ ใช้สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและหรือร่วมกับการปรับวิถีชีวิตตามแต่ละบริบทที่ทำสืบกันมาร่วมไปกับการรักษาแบบแพทย์แผนปัจจุบัน ในรายละเอียดคือการเน้นการส่งเสริมสุขภาพเพื่อการป้องกันมะเร็ง ดูแลรักษาอาการและผลข้างเคียงต่างๆ เช่น อาการปวด อาการอ่อนเพลีย อาการเบื่ออาหาร หรือความวิตกกังวลที่เกิดจากการรักษามะเร็งด้วยวิธีต่างๆ โดยเน้นให้คนไข้และญาติมีส่วนร่วมในการตัดสินใจในการรักษาร่วมกับแพทย์ให้มากที่สุด (11)(12)

ปัจจุบันหากกล่าวถึงการดูแลผู้ป่วยมะเร็งที่ร่วมไปกับการแพทย์แผนปัจจุบัน ทางสากลจะไม่นิยมใช้คำว่า การแพทย์เสริม หรือที่เรียกว่า Complimentary Medicine แล้วแต่จะให้ใช้คำว่า การรักษามะเร็งแบบบูรณาการ (Integrative Oncology) ที่มีความหมายรวมถึงทั้งการรักษาแบบการแพทย์เสริม Complimentary Medicine ร่วมกับ การรักษาการแพทย์แผนปัจจุบัน Conventional Medicine ตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น

2.4 บทบาทของการแพทย์ทางเลือกในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งระยะกระจาย (Role of Alternative medicine in Advanced cancer patients)

ถึงแม้ว่าการรักษามะเร็งระยะที่ 4 บางชนิด เช่นมะเร็งปอดในปัจจุบันได้มีการพัฒนาการรักษาเพิ่มขึ้น และสามารถช่วยยืดอายุผู้ป่วยได้นานกว่าในอดีต แต่ยังมีมะเร็งระยะที่ 4 อีกหลายชนิดที่แนวทางการรักษายังคงไม่เปลี่ยนแปลงจากเดิมและยังคงอยู่ในช่วงค้นคว้าต่อไป ซึ่งสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้เมื่อผ่านการรักษาในโรงพยาบาลครบแล้วแต่โรคมะเร็งยังมีการดำเนินมากขึ้น (Progression of disease) และแพทย์ยังไม่พิจารณาให้การรักษาอื่นเพิ่มเติม ผู้ป่วยจึงหาโอกาสจากการรักษาอื่นที่ไม่ใช่การแพทย์แผนปัจจุบันมาเพื่อควบคุมโรค และหวังว่าจะช่วยรักษาอาการ หรือตัวโรคต่อไปได้ แม้จะเป็นที่ทราบกันดีว่าการรักษาแบบแพทย์ทางเลือกมีจุดอ่อนในเรื่องของผลงานวิจัยที่ยืนยันหรือสนับสนุนผลการรักษา แต่สำหรับผู้ป่วยที่สิ้นสุควิธีรักษาจากโรงพยาบาลแล้ว การแพทย์ทางเลือกถือเป็นโอกาสหนึ่งที่มาช่วยดูแลผู้ป่วยให้อาการทุเลาลงได้ อาการที่พบได้บ่อยเช่น เบื่ออาหาร กลืนลำบาก ปัญหาเรื่องการย่อย การขับถ่าย การนอนหลับ อาการปวด น้ำหนักลด คลื่นไส้ อาเจียน หายใจลำบาก เหล่านี้อาจจะมาจากตัวโรคเองหรือมาจากการรักษาที่เพิ่งผ่านมาไม่ว่าจะเป็นการได้ยาเคมีบำบัดมาหลายสูตร การฉายรังสี หรือผลจากการผ่าตัด หากมองในมุมที่จะช่วยเหลือดูแลผู้ป่วยให้ดีที่สุดอย่างน้อยการแพทย์ทางเลือกที่เหมาะสมถูกต้องตามหลักการร่วมกับการรักษาแบบระคับระคอง(Palliative care) ย่อมสามารถช่วยให้อาการผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายมีกำลังใจและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้ไม่ว่าระยะเวลาอยู่รอดจะยาวนานแค่ไหนก็ตาม

ปัจจัยที่มักจะส่งผลต่อการตัดสินใจของผู้ป่วยมะเร็งในการเลือกการรักษาแพทย์ทางเลือกมักจะขึ้นกับวัฒนธรรมความเป็นอยู่ ความเชื่อ วิธีการดำเนินชีวิต ข้อมูลจากหนังสือ หรือสื่อช่องทางต่าง ครอบครัวและเพื่อนของผู้ป่วยและแนวทางการรักษาแพทย์ทางเลือกนั้นมีความหลากหลายมากซึ่งไม่สามารถนำมาอธิบายได้หมดทุกหัวข้อ แต่สามารถพิจารณาจัดเป็นกลุ่มตาม 5 หัวข้อตามหลักการแพทย์ทางเลือกตามที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้ว คือ Alternative Medical Systems , Mind-Body Interventions, Biologically Based, Manipulative and Body-Based และ Energy Therapies

ตัวอย่างการดูแลแบบแพทย์ทางเลือกในผู้ป่วยมะเร็งด้านต่างๆ เช่น

1. ด้านอาหารคือการให้คำแนะนำส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักที่คงที่เพื่อสุขภาพที่ดี ทานผักผลไม้รวมถึงเมล็ดธัญพืชต่างๆ ให้มากขึ้น และลดการทานไขมันจากสัตว์

2. ด้านการออกกำลังกายคือสนับสนุนให้ผู้ป่วยมีการขยับตัวอย่างสม่ำเสมอทั้งส่วนบนและส่วนล่างของร่างกายตามกำลังของผู้ป่วยอย่างน้อยวันละ 1-2 ครั้ง

3. ด้านการออกกำลังกายโดยใช้น้ำหนัก พบว่าการออกกำลังกายที่เหมาะสมกับความแข็งแรงของคนใช้มีส่วนช่วยส่งเสริมสุขภาพผู้ป่วยได้หลายอย่าง ทั้งลดความเครียด ลดความอ่อนล้า เพิ่มการทำงานของระบบทางเดินอาหาร ระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ สุดท้ายคือเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

4. ด้านการใช้สมุนไพรและวิตามินชนิดต่างๆ สิ่งที่ต้องระวังและข้อมูลทางการแพทย์ยังไม่ชัดเจนคือการให้สมุนไพรหรือวิตามินเสริมบางชนิดที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระในระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด หรือการใช้รังสีรักษา แต่สำหรับผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 4 ที่ไม่ได้อยู่ในระหว่างการรักษาดังกล่าวนี้ การใช้สมุนไพรหรือวิตามินบางชนิดพบว่ามีส่วนช่วยผู้ป่วยได้หลายทางเช่น การเสริมวิตามินดี แนะนำว่าสามารถให้คนไข้ทานวิตามินดีเสริมเพื่อช่วยเรื่องภูมิคุ้มกัน ลดอาการอ่อนเพลีย เสริมความแข็งแรงของกระดูกและกล้ามเนื้อ มีหลายงานวิจัยที่ศึกษาพบว่าคนไข้ที่ผ่านการรักษามะเร็งมาจะมีระดับของ 25 Hydroxy-Vitamin D ที่ต่ำ การรับประทานวิตามินดีเสริมต่อวันวันละ 800 – 2000 ยูนิิตต่อวันสามารถช่วยเพิ่มระดับของวิตามินดีในร่างกายได้ ส่วนระดับที่เหมาะสมในร่างกายยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าควรเป็นเท่าไรแต่มีหนึ่งการศึกษาที่กล่าวไว้ว่าระดับที่ใกล้กับค่า 81 nmol/L ช่วยลดความเสี่ยงการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในคนที่มีอายุอยู่ในช่วง 20-64 ปี (ไม่นับรวมผู้สูงอายุ) เชื้อสายที่ไม่ใช่สเปน นอกจากวิตามินดี 3 แล้วพบว่าการใช้โปรไบโอติกเสริมสามารถช่วยลดการป่วยหายเฉียบพลันที่เป็นผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยรังสี หรือแม้กระทั่งการให้โปรไบโอติกในผู้ป่วยก่อนผ่าตัดมะเร็งลำไส้ก็ช่วยลดปัญหาการติดเชื้อหลังการผ่าตัดได้ การให้แร่ธาตุซีลีเนียมมีส่วนช่วยคนไข้ลิ่วคีเมียในเรื่องของเยื่อบุอักเสบตามช่องปากที่เกิดจากการได้รับเคมีบำบัดในปริมาณที่สูง และพบว่าสารในขมิ้นชันที่ชื่อเคอร์คิวมิน (Curcumin) โดยให้รับประทานวันละ 6 กรัมช่วยลดปัญหาเรื่องผิวหนังอักเสบจากการฉายรังสีได้อย่างมีนัยสำคัญ

5. ด้านการดูแลด้านจิตใจ อารมณ์ จิตวิญญาณ และสังคม มีส่วนสำคัญมากในการกระตุ้นให้ผู้ป่วยมีกำลังใจและมีสภาวะจิตใจที่พร้อมจะเผชิญและยอมรับกับสิ่งที่เป็นอย่างอยู่และสิ่งที่ต้องดำเนินต่อไปข้างหน้า การดูแลเหล่านี้ได้แก่การใช้เทคนิคการปรับเปลี่ยนความคิดและพฤติกรรม (Cognitive Behavior Therapy: CBT) การฝึกการผ่อนคลาย การฝึกการหายใจ การทำสมาธิ การสวดมนต์ รวมไปถึงจัดกิจกรรมที่เป็นระบบให้และรับการสนับสนุนซึ่งกันและกันของผู้มีประสบการณ์คล้ายกัน

6. ด้านอโรมาเธอราพี (Aromatherapy) หรือ สุนทรบำบัด คือ ศาสตร์ในการใช้น้ำมันหอมระเหยที่ได้จากการสกัดพืชหอม เพื่อการบำบัดรักษาหลายอาการ เช่น ความเครียด
7. ด้านการนวด (Massage) จะช่วยให้คนไข้มีแรงผ่อนคลาย ลดความกังวล ลดอาการปวดอาการอ่อนล้า
8. ด้านการฝังเข็ม (Acupuncture) จากข้อมูลที่มีการศึกษาวิจัยในคนไข้มีแรงพบว่า ช่วยลดอาการปวดจากโรค อาการนอนไม่หลับ หรือปรับการทำงานของทางเดินอาหารเป็นต้น
9. ด้านดนตรีบำบัด (Music therapy) สามารถช่วยลดความกังวล อาการปวดต่างๆ และ เพิ่มคุณภาพชีวิต (13)

2.5 การนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ (Repurposing Drugs)

Repurposing drugs คือวิธีการนำยาเก่ากลับมารักษาโรคใหม่ หรือการนำยาที่มีอยู่แล้วมาใช้รักษาในข้อบ่งชี้ใหม่ๆ ในภาษาอังกฤษอาจจะมีคำอื่นๆที่ใช้เรียกได้แก่ Drug repurposing หรือ Drug recycling ในปัจจุบันการนำยาเก่ากลับมารักษาใหม่ได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นจากทั้งหน่วยงานวิชาการและบริษัทยาโดยหวังว่าแนวทางการรักษานี้จะเพิ่มหนทางการรักษาโรคมะเร็ง ที่ผ่านมามีตัวอย่างของการนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ในโรคต่างๆที่ไม่ใช่มะเร็ง เช่น ช่วงการระบาดของโรคโควิด 19 ได้มีการเผยแพร่เอกสารทางการแพทย์หลายฉบับที่ตีพิมพ์บทความเรื่องการนำยาเก่ากลับมาทดลองใช้รักษาโรคโควิด (14)(15) หรือ อีกหนึ่งตัวอย่างคือยา Sildenafil ที่เดิมนั้นเป็นยาผลิตขึ้นมาหวังผลรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจ แต่เมื่อการวิจัยทางคลินิกไปถึงระยะที่ 2 (Clinical trial phase 2) กลับไม่ประสบความสำเร็จ จึงได้นำไปรักษาในข้อบ่งชี้ใหม่คือปัญหาความเสื่อมสมรรถภาพทางเพศในผู้ชาย (Erectile dysfunction) และได้ผลดี ตัวอย่างสุดท้ายคือยา Thalidomide ที่เริ่มแรกผลิตมาเพื่อช่วยให้นอนหลับ ลดความกังวล และต่อมาได้มีการนำมาใช้ลดอาการคลื่นไส้อาเจียนในหญิงตั้งครรภ์ แต่พบว่าThalidomide ก่อให้เกิดความผิดปกติในทารกแรกเกิดจึงได้เลิกใช้ไป ซึ่งต่อมาพบว่า Thalidomide มีผลในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดชนิดพลาสมาเซลล์ หรือที่มีชื่อโรคว่า multiple myeloma จึงถือได้ว่าเป็นการนำยา Thalidomide ซึ่งเป็นยาเก่ากลับมาใช้ใหม่

ข้อดีของการศึกษาเก่าเพื่อมาทำการรักษาโรคมะเร็งคือการประหยัดเวลาในการค้นคว้าเพราะยาเหล่านี้มีข้อมูลเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และความเป็นพิษของยาไว้เรียบร้อยแล้ว ทำให้ยาเหล่านี้สามารถถูกนำมาทดสอบในมนุษย์ที่ระยะ 2 หรือ 3 ได้เลยและข้อที่สองคือ การประหยัดงบประมาณที่ใช้ในการศึกษาเพราะในกระบวนการศึกษาใหม่แต่ละชนิดนั้น

จะต้องผ่านกระบวนการสำคัญตั้งแต่การทดสอบประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง เภสัชพลศาสตร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของยาในเซลล์หลอดทดลอง และสุดท้ายในสัตว์ทดลอง (Preclinical trial) ก่อนที่จะนำมาศึกษาวิจัยในมนุษย์ ซึ่งการวิจัยทางคลินิกก็ยังมีขั้นตอนสำคัญทั้งหมดอีก 4 ระยะ (Clinical trial) การทดสอบด้วยยาในมนุษย์เป็นที่ทราบกันดีว่าการทดสอบความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา

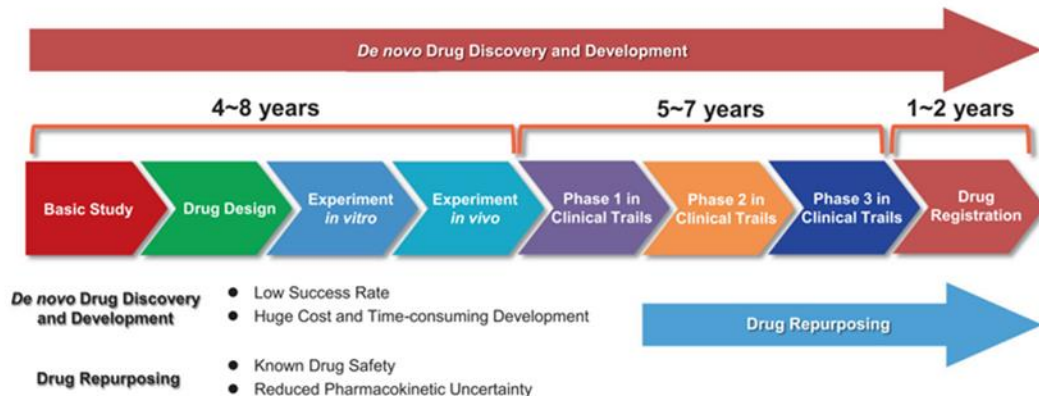
ในระยะที่ 1 คือการทดสอบยาตัวใหม่ครั้งแรกในมนุษย์ที่แข็งแรง จำนวนคนไม่มากประมาณ 20-80 คนเพื่อเก็บข้อมูลเรื่องความปลอดภัย ไม่ว่าจะป็นระดับยาที่ใช้ได้อย่างปลอดภัย ผลข้างเคียงที่พบได้

ในระยะที่ 2 คือการทดสอบยาตัวใหม่ในผู้ป่วยจำนวนคนที่มากกว่าระยะที่หนึ่ง จำนวนหลายร้อยคน เพื่อเก็บข้อมูลเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ในระยะที่ 3 คือการทดสอบยาตัวใหม่ในจำนวนที่มากกว่าระยะที่สอง จากจำนวนหลายร้อยคนเพิ่มเป็นหลายพันคน และมีการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษากับยาที่ใช้เป็นมาตรฐานเดิม หรือเปรียบเทียบกับการรักษาอื่นๆ ในระยะที่สามการศึกษาก็ยังคงต้องเก็บข้อมูลเรื่องผลข้างเคียงและความปลอดภัยจากการใช้ยา

ในระยะที่ 4 คือการเก็บข้อมูลเรื่องประสิทธิภาพของยา ผลข้างเคียงและความปลอดภัยเพิ่มเติมหลังจากยาได้รับการรับรองและนำออกสู่ตลาดเพื่อนำไปใช้ในประชากรทั่วไป

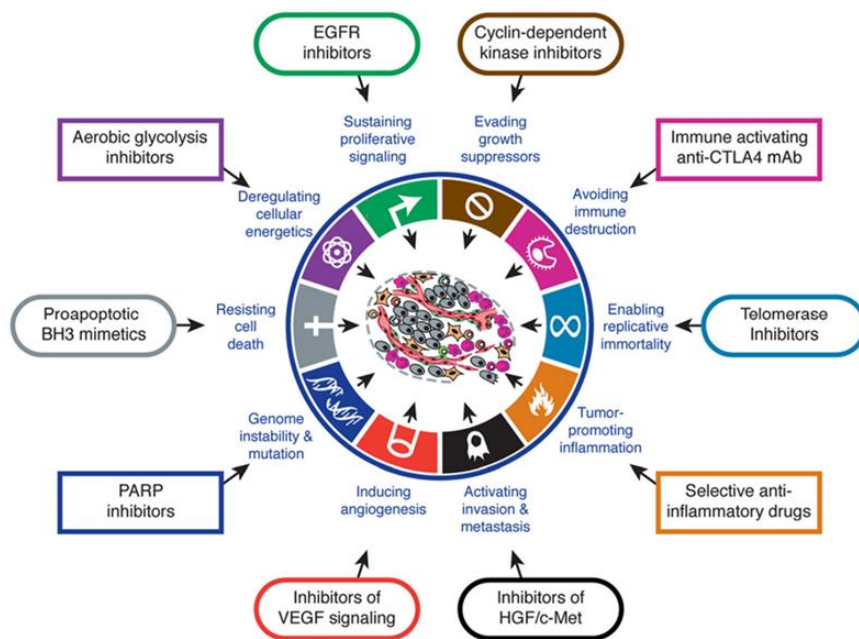
ปัญหาจากระยะเวลายาวนานในการศึกษาและผลิตยาแต่ละตัวตามขั้นตอนอาจไม่ทันกับความต้องการที่จะนำมาใช้รักษาโรคมะเร็ง โดยเฉพาะเมื่อโรคเกิดการดื้อยาก็อาจทำให้ผู้ป่วยไม่มียาใหม่ๆ มารองรับการรักษาอย่างทันท่วงที อีกทั้งยาหลายๆตัวที่ผ่านการทดลองระยะที่สามในมนุษย์แล้ว หลังจากได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาอาจประสบปัญหาภายหลังเช่นผลข้างเคียงที่รุนแรงทำให้ต้องระงับการใช้หรือถอนการใช้ยาออกจากระบบ ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะหาแนวทางการรักษาใหม่เพิ่มเติม ซึ่งการนำ repurposing drugs มาใช้ในข้อบ่งชี้ใหม่ถือเป็นอีกแนวทางการรักษาที่กำลังได้รับความสนใจจากนักวิจัยและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านต่างๆ (16)



ภาพที่ 3. แสดงระยะเวลาและขั้นตอนมาตรฐานในการพัฒนายาใหม่ เปรียบเทียบกับระยะเวลาและขั้นตอนของการนำยาเก่ามาศึกษาใหม่เพื่อรักษาโรคมะเร็ง จากภาพการพัฒนายาใหม่ใช้เวลานานถึง 10-17 ปี ประกอบไปด้วยขั้นตอนการทดสอบในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองจนนำไปสู่การทดลองในมนุษย์ และได้รับการอนุมัติและจดทะเบียนยา ในทางตรงกันข้ามการศึกษายาเก่าใช้เวลาโดยประมาณ 3-9 ปี เนื่องจากยาเหล่านี้มีข้อมูลเรื่องความปลอดภัยรวมถึงผลข้างเคียงของยาแล้ว เหลือเพียงการทดสอบประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรคมะเร็งในมนุษย์ (17)

ปัจจุบันการพัฒนายารักษามะเร็งอาศัยเทคโนโลยีเรื่องชีวภาพจีโนมและโปรตีโอมิกส์ (Genomic and Proteomic technologies) มาศึกษาการส่งสัญญาณของเซลล์ รวมถึงโมเลกุลในขั้นตอนการเจริญของเซลล์มะเร็ง จนนำไปสู่การผลิตยาใหม่ที่เป็นกลุ่มยาพุ่งเป้า (Targeted therapy) ซึ่งต่อมานักวิทยาศาสตร์พบว่ายาเก่าหลายๆตัวในปัจจุบันที่ไม่ใช่ยามะเร็ง หรือที่เรียกว่า repurposing drugs มีศักยภาพที่จะจับโมเลกุลในเซลล์มะเร็ง และในเส้นทางของการเกิดมะเร็ง จึงมีความเป็นไปได้ว่ายาเหล่านี้จะให้ประสิทธิภาพในการควบคุมหรือทำลายเซลล์มะเร็งได้เช่นกัน ดังนั้นจึงมีนักวิจัยหรือผู้เชี่ยวชาญนำ repurposing drugs มาทำการศึกษาวิจัยในมนุษย์ในระยะ 2 และ 3 สามารถสืบค้นข้อมูลได้จาก Clinicaltrials.gov ซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยในมะเร็งทั้งมะเร็งเม็ดเลือดและมะเร็งชนิดเป็นก้อน (Hematologic malignancy and solid tumor) จากฐานข้อมูลทางวิทยาศาสตร์พบว่า มี repurposing drugs ที่น่าสนใจในการรักษามะเร็งหลายขนาน กลุ่มแพทย์ที่ให้ความสนใจในเรื่องนี้บางกลุ่มจึงได้จัดกลุ่ม repurposing drugs เป็นหัวข้อกลุ่มตามกลไกการเกิดมะเร็ง (The Hallmarks of Cancer) (17)

โดยเริ่มจากปี ค.ศ. 2000 ที่ Douglas Hanahan และ Robert A. Weinberg ได้มีการกล่าวครั้งแรกถึงกลไกการเกิดมะเร็ง (The Hallmarks of Cancer) ว่านอกเหนือจากทฤษฎีเดิมที่นักวิทยาศาสตร์ค้นพบเรื่องยีนก่อมะเร็ง (Oncogene) และยีนต้านมะเร็ง (Tumor suppressor gene) แล้ว การเกิดก้อนมะเร็งนั้นเกิดจากความผิดปกติระดับเนื้อเยื่อ จากงานวิจัยนี้ได้สรุปออกมาเป็น 6 หัวข้อ คือ Self-sufficiency in growth signals, insensitivity to anti-growth signals, evading apoptosis, sustained angiogenesis, limitless replicative potential, และ tissue invasion and metastasis (18) ต่อมาในปี 2011 ได้เกิดความสนใจเรื่องภูมิคุ้มกันกับเซลล์มะเร็งจึงได้มีการเพิ่มหัวข้อในเรื่องของ avoiding immune destruction, tumor promoting inflammation, genome instability and mutation, deregulating cellular energetic กลายเป็นทั้งหมด 10 หัวข้อจนนำไปสู่แนวทางการหาาใหม่ๆเพื่อมาขัดขวางกลไกเหล่านี้ (19) ซึ่งหากนำแนวคิดเรื่องกลไกของการเกิดมะเร็งมาปรับใช้กับ repurposing drugs อาจจะทำให้เข้าใจง่ายขึ้นว่าควรจะใช้ยาแต่ละตัวออกเพื่อออกฤทธิ์ในการยับยั้งการเกิดมะเร็งได้อย่างไร



ภาพที่ 4 . ภาพแสดงแนวคิดกลไกการเกิดมะเร็งรวมถึงกลุ่มยาที่มีขัดขวางกลไกเหล่านี้ (Hallmarks of Cancer) (19)

จากรายงานของ Zhe Zhang et al (17) ได้อธิบายว่าปัจจุบันการรักษามะเร็งได้เปลี่ยนแนวทางไปมาก จากเดิมที่ใช้ยาเพียง 1 ตัวให้การรักษาเหมือนกันหมดทุกคน เปลี่ยนเข้าสู่การรักษาผู้ป่วยแบบใหม่ที่เรียกว่า Precision medicine ซึ่งหมายถึง คือ การรักษาแบบแม่นยำและจำเพาะ ที่การรักษาจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลทางพันธุกรรมหรือข้อมูลในระดับโมเลกุล มาร่วมในการตรวจและให้คำวินิจฉัย ในการเลือกรูปแบบการรักษาและการเลือกใช้ยา รวมถึงการป้องกันโรคและสร้างเสริมสุขภาพ ซึ่งหากใช้แนวทางแบบ Hallmarks of cancer มาช่วยในการรักษาเราจะพบว่าการรักษาที่ดี อาจจำเป็นต้องใช้การรักษาแบบผสมผสาน (Combination therapy) เพื่อให้เกิดการขัดขวางทุกกลไกและทุกช่องทางที่จะทำให้มะเร็งเติบโตขึ้น (Multi-hallmark-targeting drugs)

โดยทั่วไปการได้มาของข้อมูลยาเพื่อเลือกยาที่เหมาะสมมาใช้ มีทั้งหมด 3 แนวทาง

Knowledge- Based Drug Repositioning แสดงถึงการได้มาของข้อมูลด้วยความรู้ความเข้าใจและประสบการณ์ของแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยหรือนักวิจัยที่ได้จากการสังเกตและความพยายามอธิบายสิ่งที่เกิดขึ้นออกมาเป็นข้อมูลทางวิทยาศาสตร์

Activity-Based Drug Repositioning แสดงถึงการได้มาของข้อมูลของยาด้วยการทดลองปฏิกิริยาเคมีในห้องปฏิบัติการและการวิเคราะห์ทางเคมี

In Silico Drug Repositioning แสดงถึงการได้มาของข้อมูลยาด้วยการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ ซึ่งในฐานะข้อมูลจะมีการเก็บข้อมูลทั้งการจำลองการจับกัน (Molecular docking) ซึ่งคือการจำลองการจับกันระหว่างตัวรับ (Receptor) กับลิแกนด์ (Ligand) หรือสับสเตรต (Substrate) เป้าหมายของการทำ Protein-Ligand Molecular docking คือการคาดการณ์การจับกันในสภาพ 3 มิติระหว่างตัวรับซึ่งเป็น โปรตีนกับลิแกนด์ซึ่งเป็นยา การจำลองการจับกันจะทำการค้นหาโครงสร้างที่เหมาะสมที่สุดโดยการคำนวณค่าระดับพลังงานการจับกัน (20) การวิเคราะห์โครงข่าย (Network analysis), การเรียนรู้ของเครื่อง หรือการเรียนรู้ของโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (Machine learning), และการถอดรหัสของยีน (Transcriptional signatures) (21) ซึ่งวิธีการแบบ In Silico ในช่วงไม่กี่สิบปีที่ผ่านมาถือเป็นกลยุทธ์ที่นำมาใช้ทดสอบยาหรือสมุนไพรหลายชนิด เป็นวิธีที่ให้ความรวดเร็ว ช่วยประหยัดงบประมาณในการหาคำตอบเรื่องประสิทธิภาพของยาได้มาก

จากแนวคิดการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สามารถศึกษา Repurposing drugs ที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งตามลักษณะของ Hallmarks ได้ดังตัวอย่างต่อไปนี้

- Sustaining Proliferative Signaling เช่น Rapamycin, Prazosin, Indomethacin
- Evading Growth Suppressors เช่น Quinacrine, Ritonavir

- Resisting Cell Death เช่น Artemisinin, Chloroquine
- Enabling Replicative Immortality เช่น Curcumin, Genistein
- Genome Instability and Mutation เช่น Spironolactone, Mebendazole
- Reprogramming Energy Metabolism เช่น Metformin, Disulfiram
- Inducing Angiogenesis เช่น Thalidomide, Itraconazole
- Activating Invasion and Metastasis เช่น Berberine, Niclosamide
- Tumor-Promoting Inflammation เช่น Aspirin, Thiocolchicoside
- Evading Immune Destruction เช่น Infectious disease vaccines

อธิบายตัวอย่างเพิ่มเติมโดยละเอียด เช่น Mebendazole ซึ่งเป็นยาที่องค์การอาหารและยา อนุมัติเพื่อการนำมารักษาพยาธิตัวกลม จากข้อมูลทางเคมีเป็นสารสังเคราะห์ Benzimidazole ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง Tubulin polymerization ต่อมาในช่วงปี ค.ศ. 2000 ได้มีรายงานว่ายา Mebendazole สามารถทำให้เกิด tubulin depolymerization-induced cell cycle arrest (22) และต่อมาก็ได้มีรายงานเพิ่มเติมการทดลองระดับเซลล์ของเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหารว่ายาได้ผลในการยับยั้งไมโครทิวบูล (Microtubule) ส่งผลที่สำคัญคือลดการรุกรานและลดการแพร่กระจาย (Metastasis) (23) มีอีกหนึ่งรายงานการศึกษาระดับพรีคลินิกคือการทดสอบระดับเซลล์และในสัตว์ทดลองของยา Mebendazole กับเซลล์มะเร็งสมองชนิดที่เรียกว่า Glioblastoma Multiforme พบว่ายามีฤทธิ์ทำลายไมโครทิวบูล ทำให้ภาวะ tubule polymerization ลดลงทำให้หนูที่ได้รับยามียืนยาวมากขึ้น 63% (วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (24) นอกจากนี้ยังพบกลไกอื่นๆเช่นตัวยาสสามารถยับยั้งการซ่อมแซม DNA ของเซลล์มะเร็งได้ เมื่อไม่สามารถซ่อมแซมก็ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์ ซึ่งการศึกษาในระดับพรีคลินิกได้นำไปสู่การทดลองระดับคลินิกในปัจจุบัน ดังจะเห็นตัวอย่างได้แก่ Phase I Study of Mebendazole Therapy for Recurrent/Progressive Pediatric Brain Tumors (NCT02644291) หรือ Mebendazole in Newly Diagnosed High-Grade Glioma Patients Receiving Temozolomide (Mebendazole) (NCT01729260) และ Mebendazole as Adjuvant Treatment for Colon Cancer (NCT03925662) เป็นต้น อีกหนึ่งตัวอย่างซึ่งเป็นยาที่ได้รับการกล่าวถึงมากทั้งในกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งและในกลุ่มโรคอื่นๆ รวมทั้งเวชศาสตร์ชะลอวัย คือยาเมทฟอร์มิน (Metformin) ซึ่งเป็นยาที่ได้รับการรับรองเรื่องรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ถูกจัดอยู่ในกลุ่มการขัดขวางกลไกของมะเร็งด้าน Reprogramming Energy Metabolism โดยจากข้อมูลทางการแพทย์ที่ผ่านมาหลายการศึกษาที่พบว่าคนไข้เบาหวานชนิดที่สองมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับอ่อน มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจกิน (Hodgkin lymphoma) (25) และ

มะเร็งเต้านม(26) โดยกลไกของยาเมทฟอร์มินคือ เมทฟอร์มินกระตุ้นโมเลกุล AMPK (AMP-activated protein kinase) ได้ ซึ่ง AMPK เป็นโมเลกุลที่คอยควบคุมการเผาผลาญพลังงานในเซลล์ เมื่อ AMPK ถูกกระตุ้นจะส่งผลไปยังเส้นทาง PI3K-mTOR ด้วยเช่นกัน (17)

ในปี 2020 Sasi S. Senga and Richard P. Grose ได้พยายามเพิ่มแนวคิดเกี่ยวกับกลไกการเกิดมะเร็งอีก 4 หัวข้อ คือ Dedifferentiation/transdifferentiation, epigenetic dysregulation, altered microbiome, altered neuronal signaling (27) ซึ่งทำให้คิดได้ว่านอกจากยาเก่าในกลุ่ม Hallmarks ทั้ง 10 ที่กล่าวมาแล้ว ในอนาคตยังต้องมีการค้นพบยาอีกหลายตัวที่น่าจะเป็นโอกาสที่ทางการแพทย์จะนำมาศึกษาจนได้เป็นแนวทางในเวชปฏิบัติ (Clinical practice guideline)

2.6 มะเร็งรังไข่ระยะกระจาย (Ovarian Cancer stage 4)

จากรายงานของ Rebecca L. Siegel et al. คาดการณ์ว่าสถิติในปีค.ศ. 2020 ในสหรัฐอเมริกาจะมีผู้ป่วยมะเร็งใหม่ราว 1,806,590 คน และมียอดผู้ป่วยที่เสียชีวิตราว 606,520 คน สำหรับมะเร็งรังไข่ถึงแม้จะไม่ได้พบเป็น 10 อันดับแรกของผู้ป่วยมะเร็งในเพศหญิงแต่กลับพบเป็นอันดับที่ 5 ที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต แสดงถึงโรคมะเร็งรังไข่มีความรุนแรงมากกว่ามะเร็งชนิดอื่น เช่น มากกว่ามะเร็งมดลูก หรือมะเร็งหรือมะเร็งเม็ดเลือด (28) ซึ่งนอกจากความรุนแรงของโรคตามธรรมชาติแล้วยังแสดงถึงการรักษาในปัจจุบันที่ยังไม่สามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งข้อมูลในประเทศไทยที่มีการรายงานในปีค.ศ. 2020 จำนวนผู้ป่วยใหม่ 190,636 คน จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต 124,866 คน พบผู้ป่วยใหม่ที่ป่วยด้วยมะเร็งรังไข่จำนวน 4,475 คน อยู่ในอันดับที่ 13 และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 14 เมื่อเทียบกับมะเร็งทุกชนิดในทั้งสองเพศ

มะเร็งรังไข่ถือเป็นมะเร็งที่มีความรุนแรงที่สุดในกลุ่มมะเร็งนรีเวช น้อยกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมดสามารถมีชีวิตอยู่รอดได้เกิน 5 ปี มะเร็งรังไข่สามารถเกิดได้ทุกช่วงอายุแต่โดยมากแล้วมักจะเกิดในช่วงหลังหมดประจำเดือน โดยมากกว่า 75% ของผู้ป่วยมักจะถูกวินิจฉัยในระยะที่มะเร็งกระจายไปมากแล้วอาจเป็นเพราะมะเร็งรังไข่ในระยะแรกเริ่มมักไม่มีอาการจนเมื่อโรคเป็นไปมากแล้วอาการแสดงก็มักจะไม่จำเพาะเจาะจง ลักษณะความผิดปกติของชิ้นเนื้อที่พบในมะเร็งรังไข่มีได้หลายแบบแบ่งตาม WHO classification ได้ดังตัวอย่างเช่น Serous type เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด ที่เหลือจะเป็นในกลุ่มของ mucinoid, endometrioid, clear cell, brenner, seromucinous, และ undifferentiated, BRCA1/BRCA2 tumor suppressor gene mutations ถ้าพบ BRCA1/BRCA2 mutation ควรส่งผู้ป่วยเข้ารับการปรึกษากับแพทย์ที่ดูแลด้านพันธุกรรมเพื่อวางแผนการดูแลในการลดความเสี่ยงการเกิดเป็นมะเร็ง เช่น การทำการผ่าตัดรังไข่ทั้งสองข้าง (Bilateral salpingo-oophorectomy)

ในแง่การรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันจะขึ้นกับระยะของโรค โดยมีทั้งการรักษาด้วยการผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัดทั้งแบบที่ให้ทางเส้นเลือด หรือให้ผ่านทางผนังหน้าท้อง (29) สำหรับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาระยะที่โรคมะเร็งมีการกระจายหรือระยะที่ 4 การให้ยาเคมีบำบัดถือเป็นการรักษาหลักซึ่งอาจให้ผ่านทางเส้นเลือดดำหรือผ่านทางหน้าท้อง จากแนวทางการให้คำแนะนำที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน (NCCN guideline ปี 2021) ได้ให้ความเห็นในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะที่ 4 หรือผู้ป่วยที่เคยรักษาแล้วกลับมาเป็นซ้ำแบบมีการกระจายดังนี้

1. ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับการรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน ไม่ว่าจะ เป็น ชนิดของยา ผลข้างเคียงต่างๆ ประสิทธิภาพของยา และผลที่คาดหวังว่าจะได้รับจากการรักษา

2. สิ่งที่ยัง NCCN เน้นย้ำคือหากขณะนั้นมีการทดลองทางคลินิกใดๆที่เปิดรับผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัยอยู่ ทางผู้เชี่ยวชาญควรให้ข้อมูลกับผู้ป่วยให้มากที่สุดไม่ว่าจะเป็นความเสี่ยง หรือประโยชน์ที่จะได้รับจากงานวิจัย ซึ่งผลการรักษาอาจจะขึ้นกับประวัติการรักษาที่ผ่านมา ก่อนหน้า เช่น เคยได้ยาเคมีบำบัดมาแล้วกี่สูตร เป็นต้น หากว่าการประเมินสภาวะร่างกายของผู้ป่วย (Performance status) พบว่าไม่ดี การให้การดูแลแบบประคับประคองถือเป็นอีกหนึ่งตัวเลือก สำหรับผู้ป่วยที่ผู้ให้คำแนะนำควรคำนึงถึงเสมอ

3. การทดสอบทางชีวโมเลกุลของมะเร็ง (Tumor molecular testing) หรือการตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ก่อให้เกิดมะเร็งอย่างน้อยควรตรวจ BRCA1/2 และ MSI หรือ dMMR หากไม่เคยมีประวัติตรวจมาก่อน (30)

เมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งรังไข่ (Recurrent of disease) การพยากรณ์ของโรคถือว่าไม่ดี (Poor prognosis) อัตราการรอดชีวิตโดยประมาณคือ 12-24 เดือน การให้ยาเคมีบำบัดคือการรักษาหลักในปัจจุบัน สูตรยาเคมียังใช้ Platinum-based agents หากรักษาซ้ำแล้วโรคมะเร็งยังคงเป็นมากขึ้นและโดยระหว่างที่ให้ยาไม่สามารถหยุดยั้งการเจริญเติบโตของโรคได้เราเรียกว่า โรคมะเร็งไม่ตอบสนองต่อการรักษา (Refractory disease) แต่หากหลังจากที่ได้ที่เป็นกลุ่ม Platinum-based agents และโรคมะเร็งกลับมาเพิ่มขึ้นภายใน 6 เดือนหลังหยุดยาเราเรียกว่า คือต่อยา (Platinum resistant) ซึ่งอัตราการรอดชีวิตโดยประมาณมักจะอยู่ในช่วง 6-12 เดือน โดยแพทย์ผู้ประเมินจะใช้เกณฑ์ประเมินที่เรียกว่า RECIST criteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) ช่วยบอกว่าโรคมะเร็งไม่ตอบสนอง (31) ซึ่งการพิจารณาตัวเลือกต่อไปในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ การให้ยาเคมีบำบัดสูตรอื่นๆ ที่ผู้ป่วยไม่เคยได้ รวมไปถึงการให้กลุ่มยาพุ่งเป้า กลุ่มฮอร์โมนและยาในกลุ่มภูมิคุ้มกันบำบัดอีกทั้งการเสนอแนวทางให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาโดยเข้าร่วมงานวิจัยใหม่ๆ (Participate in clinical trial) และทางเลือกให้การดูแลแบบประคับประคอง (Palliative care) (32)

2.7 ข้อมูลการนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ในโรคมะเร็งรังไข่ (Repurposing drugs in Ovarian Cancer)

จากที่ได้กล่าวมาข้างต้นทำให้เรามองเห็นและสรุปสั้นๆได้ว่ามะเร็งรังไข่เป็นมะเร็งที่มีอัตราการตายสูง ด้วยมักมีอาการหรือได้รับการวินิจฉัยเมื่อระยะของโรคเป็นไปมากแล้ว ถึงแม้จะมีวิธีการรักษาแต่ปัญหาคือการเกิดการดื้อยาหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาในที่สุด ทำให้ในปัจจุบันได้มีความพยายามคิดค้นหาวิธีการรักษาใหม่ๆเพื่อมาช่วยดูแลผู้ป่วย แต่ผลการรักษาก็ยังไม่เป็นที่น่าพอใจ จึงเป็นเหตุผลที่แพทย์ผู้ดูแลสามารถหิบบิ้นหนทางรักษาอื่นๆ เช่นการให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาใหม่ในโครงการวิจัย หรือรับการรักษาแบบประคับประคองที่บ้านได้

วารสารทางวิชาการเกี่ยวกับ repurposing drugs ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่นั้นเริ่มมีการตีพิมพ์ออกมาหลายฉบับ (33, 34) รวมถึงปัจจุบันมีงานวิจัยระดับคลินิกที่กำลังทำศึกษาอยู่ รูปแบบงานวิจัยคือเป็นการให้ repurposing drugs ร่วมกับการให้เคมีบำบัดเช่นการให้ยาลดไขมัน lovastatin ร่วมกับยาเคมี Paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะกระจายที่ต่อต่อการรักษา (NCT00585052) และบางงานวิจัยก็เป็นการให้ repurposing drugs เพียงอย่างเดียวเช่นการให้ยา itraconazole ร่วมกับ Chloroquine ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ต่อต่อการให้ยาเคมีกลุ่ม Platinum (NCT03458221) ดังนั้นจะเห็นได้ว่า repurposing drugs จึงไม่ใช่เรื่องใหม่ในวงการการรักษามะเร็งและไม่ใช่ว่าการรักษาที่จัดว่าเป็นแบบแพทย์ทางเลือกโดยทั้งหมด แต่กลับเป็นแนวทางใหม่ที่กำลังได้รับความสนใจอย่างต่อเนื่องจากแพทย์ทุกสาขา โดยหวังจะได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น (35) ในบทความวิชาการที่กล่าวถึงการนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ในมะเร็งรังไข่ เช่นกลุ่มยา statin, metformin, ritonavir, ivermectin, itraconazole, Hydroxychloroquine เป็นต้น (33-35)

1. Statin ยาที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) ซึ่งเป็น rate limiting step ในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่ตับ เป็นผลให้ total cholesterol (TC) และ low density lipoprotein (LDL) cholesterol ลดลง โดยข้อมูลจากระบาดวิทยาพบว่าคนไข้หลังได้รับการวินิจฉัยเริ่มแรกเป็นมะเร็งรังไข่ และหลังจากได้รับประทาน Statin ด้วยข้อบ่งชี้อื่น พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้ใช้ยา (Overall survival rate) (36) กลไกที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งมะเร็งของยา Statin คือ inhibit mevalonate pathway, induction of apoptosis, autophagy, cellular stress and cell cycle G1 arrest via inhibition of AKT/mTOR and activation of the MAPK pathways.) (37)

2. Ritonavir คือยาในกลุ่ม HAART therapy หรือยาต้านไวรัสเอดส์ ยับยั้งเชื้อ HIV เป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสร้างโปรตีนของไวรัส มีข้อมูลทางมะเร็งว่าสามารถชักนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็ง (Apoptosis) บางชนิดได้เช่น lymphoblastic tumor cells รวมถึง lymphoma, myeloid leukemia, fibrosarcoma, and mastocytoma, และ Kaposi's sarcoma ยา ritonavir สามารถยับยั้งวัฏจักรของเซลล์ที่ระยะ G1 ด้วยการลดการเกิด phosphorylation ของโปรตีน Retinoblastoma ซึ่งเป็นโปรตีนที่สร้างมาจากยีน retinoblastoma มีหน้าที่เป็นยีนต้านมะเร็ง (Tumor suppressor gene) ลดการทำงานของ G1 Cyclin และ cyclin dependent kinase นอกจากนั้นยังลดการทำงานของเส้นทาง PI3K-Akt ที่เซลล์มะเร็งใช้เพื่อการเติบโต (33)

3. Ivermectin ได้รับการรับรองให้เป็นยาถ่ายพยาธิชนิดออกฤทธิ์กว้าง (Broad-spectrum antiparasite) สกัดมาจากแบคทีเรีย Streptomyces avermitilis การออกฤทธิ์ในการยับยั้งมะเร็งมีรายงานว่าทำให้เกิด modulation of protein kinase B (Akt)/mTOR และ Wnt/T-cell factor (Wnt/TCF) signaling pathways, เกิดการทำลายของ p21-activated kinase (PAK-1) เป็นต้น มีการทดลองในเซลล์มะเร็งรังไข่ มะเร็งลำไส้ มะเร็งผิวหนังชนิด melanoma และ leukemia (34)

4. Itraconazole องค์การอาหารและยาของสหรัฐให้การรับรองว่าเป็นยาต้านเชื้อราที่มีความปลอดภัยในการใช้สูง กลไกที่พบในการต้านมะเร็งเช่น Multi-target antiangiogenesis effect, ยับยั้ง resistant P-glycoprotein, ปรับเปลี่ยนสถานะแวดล้อมที่อยู่รอบๆ เซลล์มะเร็ง (tumor microenvironment), ยับยั้ง mTOR pathway (17) มีการวิจัยระดับคลินิกการใช้ itraconazole ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ (NCT03458221) และผู้ป่วยมะเร็งปอด (38)

5. Chloroquine และ Hydroxychloroquine (อนุพันธ์ของยากลุ่ม Chloroquine) คือ กลุ่มยารักษาโรคมาลาเรีย โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรคเอสแอลอี กลไกหลักในการต้านเซลล์มะเร็งไม่ให้เกิดโตคือ ยับยั้ง autophagosome-lysosome fusion หรือรบกวนการทำงานของ Golgi apparatus และ endosome ต่างๆ ในสมัยก่อนเคยมีการใช้ยากลุ่มนี้ในการรักษามะเร็งสมองชนิด glioblastoma multiforme แล้วพบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (39) นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยระดับคลินิกทั้ง phase I-II ในมะเร็งตับอ่อน มะเร็งปอดเป็นต้น (40, 41)

ถ้ากล่าวตามทฤษฎีของ Hallmarks of cancer แล้วนอกเหนือไปจากยาที่มีรายงานการศึกษาในมะเร็งรังไข่ดังกล่าวข้างต้น ยาในกลุ่มอื่นๆ ของ Hallmarks ที่ยังไม่ได้กล่าวถึงก็อาจให้ผลยับยั้งมะเร็งรังไข่ได้เช่นกัน ซึ่งมีความจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติมกันต่อไป

2.8 การดูแลแบบประคับประคองและคุณภาพชีวิต (Palliative care and Quality of life)

ในความหมายขององค์การอนามัยโลก (WHO) การให้การดูแลแบบประคับประคองคือ แนวทางการดูแลรักษาที่เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัวเมื่อต้องเผชิญช่วงเวลาที่ยากลำบาก ตั้งแต่เริ่มต้น หรือไปจนถึงช่วงเวลาสุดท้ายของชีวิต โดยเริ่มจากผู้ป่วยมะเร็งควรได้รับการประเมิน จากทีมผู้รักษาให้เร็วที่สุด เพื่อให้ได้รับการจัดการด้านอาการจากโรคมะเร็ง ผลข้างเคียงจากการรักษา รวมไปถึงช่วยเหลือทางด้านอารมณ์ จิตวิญญาณ สังคม ซึ่งถือเป็นการดูแลแบบองค์รวมมากกว่าการรักษาแค่ตัวโรค ประเด็นที่ให้การดูแลเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยโดยละเอียดมีดังนี้ (ข้อมูลจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา)

1. Physical อาการต่างๆที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย อาการปวด, อ่อนเพลีย, ไม่อยากอาหารนอนไม่หลับ, คลื่นไส้ อาเจียน และ หายใจลำบาก

2. Emotional and Coping ทีมผู้รักษาจะให้การดูแลด้านอารมณ์แก่ผู้ป่วยและญาติเมื่อต้องเผชิญกับข่าวร้ายหลังได้รับคำวินิจฉัยและความกลัวต่อการรักษาและสิ่งที่จะเกิดขึ้นในอนาคต ไม่ว่าจะ เป็นอาการหวาดกลัว วิตกกังวล และซึมเศร้า สามารถเกิดขึ้นได้ทั้งหมด

3. Spiritual ด้านจิตใจและจิตวิญญาณ มีความสำคัญเพราะเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยด้วย มะเร็งแล้ว ความคิด และความเชื่อมีส่วนชักนำให้เกิดผลต่อการรักษาได้ทั้งด้านดีและร้าย ที่ฝั่ง ทางด้านจิตใจจึงมีความสำคัญ และเพื่อให้มีกำลังใจที่จะรักษาต่อไป

4. Caregiver needs สมาชิกในครอบครัวถือเป็นอีกส่วนหนึ่งที่มีความสำคัญในการรักษา เพราะ ถ้าคนที่ดูแลใกล้ชิดผู้ป่วยมีความเข้าใจ มีความเข้มแข็ง ย่อมทำให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลที่ดีตามไป ด้วย ดังนั้นจึงจำเป็นที่ทีมผู้รักษาจะต้องให้ความสนใจกับผู้ที่ดูแลผู้ป่วยที่บ้านทั้งทางด้านร่างกาย และจิตใจ

5. Practical needs ทีมผู้รักษาสามารถให้คำแนะนำเกี่ยวกับด้านค่ารักษา การเงินที่ต้องวางแผน ประกัน อาชีพที่รองรับ และข้อประเด็นทางกฎหมายที่อาจจะ เป็นปัญหาขึ้นมาเมื่อเริ่มป่วยและเริ่ม รักษา การคุยและปรึกษากันในครอบครัวกับทีมผู้รักษาถึงเป้าหมายในการรักษาจะทำให้มีทิศทางที่ ชัดเจนในการดูแล รวมไปถึงหากผู้ป่วยมีอาการที่ค่อนข้างมากเป็น โรคระยะกระจายแล้วและทาง แพทย์ไม่ทำการรักษาเพิ่มเติมการคุยกันถึงเรื่อง Living will คือให้มีการแสดงความจำนงไว้ล่วงหน้า หรือบางครั้งเรียกว่า Advance Directives คือการระบุแนวทางปฏิบัติทางการแพทย์ไว้ล่วงหน้าซึ่ง ใน หลายประเทศมีกฎหมายรับรองในเรื่องนี้สำหรับประเทศไทย ได้บัญญัติเรื่องดังกล่าวใน พ.ร.บ.

ด้วยงานวิจัยมากมายที่บ่งบอกว่า การให้การดูแลแบบประคับประคองมีประโยชน์ต่อ ผู้ป่วยในหลายๆด้านรวมถึงบางรายงานกล่าวถึงว่าสามารถยืดอายุผู้ป่วยให้ยาวนานขึ้นได้ (42)สถาบันมะเร็งแห่งชาติของอเมริกา (US National Cancer Institute) จึงสนับสนุนให้ผู้ป่วยได้รับ

การดูแลด้านนี้ตั้งแต่เริ่มแรกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าป่วยเป็นมะเร็ง ดังนั้นไม่ว่าจะเป็นแพทย์ด้านใด ทั้งแพทย์แผนปัจจุบัน แพทย์ด้านบูรณาการ หรือแพทย์ทางเลือก เมื่อต้องให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งก็ ควรให้ความสำคัญกับการดูแลแบบประคับประคองเสมอ หรือกล่าวอีกทางหนึ่งได้ว่าไม่ว่าผู้ป่วย มะเร็งจะเลือกการรักษาแบบใดก็ควรได้รับการดูแลแบบประคับประคองควบคู่ไปด้วยเพื่อให้ คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและญาติดีขึ้น

ในการทำการวิจัยเกี่ยวกับการประเมินคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งจะมีเครื่องมือที่เป็น แบบฟอร์มหลายแบบเช่นแบบฟอร์มของ European Organization for Research and Treatment of Cancer ใช้เป็น Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30) ส่วนในเมืองไทยใช้ เอกสาร EQ-5D-5L (43, 44) เป็นแบบสอบถามที่ใช้สำหรับประเมินคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพแบบ ทั่วไปที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลก เนื่องจากแบบสอบถามมีลักษณะที่ใช้งานง่าย สามารถตอบ ด้วยตนเองโดยใช้เวลาเพียงไม่กี่นาที สามารถใช้ติดตามคุณภาพชีวิตของประชากรหรือผู้ป่วยใน งานวิจัยทางคลินิก และการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ ในเอกสารมีหัวข้อในการประเมิน 5 หัวข้อ ได้แก่การเคลื่อนไหว การดูแลตนเอง กิจกรรมที่ทำเป็นประจำ อาการเจ็บปวด/อาการไม่ สบายตัว และ ความวิตกกังวล/ความซึมเศร้า

การรักษามะเร็งแบบแพทย์แผนปัจจุบันไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด และ การฉายแสง ล้วนเป็นการรักษาที่ให้ผลข้างเคียงสูง และมักจะทำให้ผู้ป่วยกลัวจนบางครั้งปฏิเสธการ รักษา ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้ผ่านการรักษาแบบมาตรฐานมาแล้วแต่ผลการรักษาล้มเหลว หรือมีการ กลับเป็นซ้ำของโรคที่เป็นระยะกระจายไม่มีทางรักษาให้หายขาดย่อมมีความกังวลและกังวลที่จะ กลับไปรับการรักษาที่มีผลข้างเคียงสูงอีก การแพทย์ทางเลือกหรือการแพทย์บูรณาการซึ่งเป็นการ รักษาที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่าจึงเป็นทางเลือกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ตัวอย่างการรักษาที่ช่วยเพิ่มคุณภาพ ชีวิตให้กับผู้ป่วยเช่น

1. ฟังเข็มเพื่อลดอาการปวด (Acupuncture)
2. การใช้ Electro-lymphatic therapy เพิ่มการไหลเวียนระบบน้ำเหลือง ลดการคั่งของเลือดหรือน้ำเหลือง หลายครั้งช่วยลดอาการปวด อาการหนักตัวได้ (45)
3. การใช้โอโซนบำบัด (Ozone therapy) (46-48)
4. การให้วิตามิน เกลือแร่ และสารสกัดต่างๆ เพิ่มเติมตามแต่ชนิดของโรคมะเร็ง เพื่อปรับให้ร่างกายสามารถทำงานได้ดีขึ้น หรือเพื่อเสริมไปกับอาหารในกรณีที่ผู้ป่วยทานได้น้อยลง
5. การใช้แสงหรือเลเซอร์ (light and laser therapy) เช่นช่วยเรื่องปัญหาการนอนไม่หลับในผู้ป่วย มะเร็ง (49, 50)

6. วิตามินซีที่ให้ทางเส้นเลือด มีหลายงานวิจัยที่ประเมินประสิทธิภาพของวิตามินซีที่ให้ทางหลอดเลือดดำและได้ผลเป็นไปในทางที่สนับสนุนการให้วิตามินซีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดังรายงานของ Takahashi et al. (51) หรือ Stephenson et al. (52) ที่พบว่าการให้วิตามินซีให้ผลเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

การให้วิตามินซีขนาดสูงทางเส้นเลือดดำ (Intravenous high dose vitamin C) ได้รับความนิยมในกลุ่มแพทย์ทางเลือกทั่วโลกไม่ว่าจะเป็นประเทศในทวีปอเมริกาหรือยุโรปว่าได้ผลในการควบคุมโรคมะเร็งทั้งในแง่การช่วยยืดอายุผู้ป่วยและเพิ่มคุณภาพชีวิต เนื่องด้วยงานวิจัยช่วงแรกคือการรายงานประโยชน์ของวิตามินซีในผู้ป่วยมะเร็ง (53) ทำให้หลังจากนั้นเกิดกระแสความสนใจในเรื่องของการใช้วิตามินซีรักษาโรคต่างๆรวมถึงโรคมะเร็ง นักวิทยาศาสตร์และกลุ่มแพทย์ที่เกี่ยวข้องพยายามค้นคว้าวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและประสิทธิผลของวิตามินซี ซึ่งต่อมาพบว่าข้อมูลในเรื่องการรักษามีความขัดแย้งกันอยู่บ้าง เช่นการศึกษาการใช้วิตามินซีแบบรับประทานในการรักษาโรคมะเร็งไม่ได้ประโยชน์เมื่อเทียบกับยาหลอก (54, 55) แต่การศึกษาวิจัยทางวิทยาศาสตร์ต่อมาพบข้อมูลเพิ่มเติมที่พอจะอธิบายได้ว่าการให้วิตามินซีแบบรับประทานมีความแตกต่างในกลไกในร่างกายเมื่อเทียบกับแบบให้ทางเส้นเลือดดำ โดยการให้วิตามินซีแบบรับประทานจะให้ค่าระดับยาในเลือดต่ำกว่าการให้วิตามินซีแบบทางเส้นเลือดดำมาก โดยการให้วิตามินซีแบบรับประทานจะให้ค่าระดับยาในเลือดต่ำกว่าการให้วิตามินซีแบบทางเส้นเลือดดำมากเปรียบเทียบแล้วพบว่าการให้ผ่านทางเส้นเลือดดำสามารถให้ค่าระดับยาที่สูงกว่าการรับประทานถึง 70 เท่า (56) และการทำให้ระดับวิตามินซีสูงขึ้นในเลือดแบบการที่ให้ผ่านทางเส้นเลือดดำก็ไม่สามารถทำได้เมื่อให้แบบรับประทานด้วยข้อจำกัดในเรื่องของอัตราการดูดซึมผ่านผนังลำไส้ การสะสมในเนื้อเยื่อ และอัตราการขับออกทางไต (57) ดังนั้นนักวิจัยจึงมุ่งเน้นศึกษากลไกของวิตามินซีที่เกิดขึ้นในร่างกายและที่ระดับเซลล์โดยการให้แบบทางเส้นเลือดดำมากกว่า โดยมีคำถามว่าวิตามินซีเข้าไปทำปฏิกิริยาอย่างไรในร่างกาย หรือไปควบคุมโรคหรือเซลล์มะเร็งด้วยกลไกใด และถึงแม้ว่าปัจจุบันจะยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน แต่ในทางปฏิบัติแล้วกลับมีรายงานผู้ป่วย (case report) ออกมาเป็นระยะว่าวิตามินซีปริมาณสูงที่ให้ผ่านทางเส้นเลือดดำให้ผลที่ดีในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งระยะกระจายดังตัวอย่างเช่นการรักษาในมะเร็งเต้านม (58) มะเร็งตับอ่อน (59) มะเร็งต่อมลูกหมาก (60) และมะเร็งรังไข่ (61) รวมไปถึงการให้วิตามินซีในการดูแลผู้ป่วยแบบประคับประคองเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิต (62)

Vitamin C เป็นสารอาหารที่มีความจำเป็นต่อร่างกายอย่างมากทำหน้าที่หลักคือเป็นสารต้านอนุมูลอิสระและเป็นโคแฟกเตอร์ให้กับเอนไซม์ในปฏิกิริยาเคมีต่างๆของร่างกาย หนึ่งในเอนไซม์สำคัญคือกลุ่ม Dioxygenase enzymes ซึ่งทำหน้าที่ในกระบวนการปฏิกิริยาเคมีของการสังเคราะห์หรือการสร้างคอลลาเจน (Collagen), คาร์นิทีน (Carnitine), นอร์อิพิเนพริน (Norepinephrine), เซโรโทนิน (Serotonin), ควบคุมการทำงานของโปรตีน HIF (hypoxic inducible factor), และควบคุมกระบวนการ histone demethylation (63) ร่างกายของมนุษย์นั้นไม่สามารถสังเคราะห์วิตามินซีได้เองจำเป็นต้องได้รับจากภายนอกคือจากผักและผลไม้ ปริมาณระบุที่ต้องการต่อวันในผู้ใหญ่คือ 100 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อที่จะคงระดับความเข้มข้นในพลาสมาไว้ที่ 50 ไมโครโมล จากการศึกษาของนักวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของวิตามินซีในหลอดทดลอง (in vitro) พบว่ากลไกหลักของวิตามินซีคือออกฤทธิ์ทำงานเป็นสารต้านอนุมูลอิสระเป็นหลัก แต่ต่อมาได้มีการศึกษาเพิ่มเติมในสัตว์ทดลองพบว่าหากเป็นการใช้วิตามินซีในปริมาณที่สูงกว่าปกติ วิตามินซีจะสามารถทำหน้าที่เป็นสารก่อนอนุมูลอิสระได้ โดยการศึกษาพบว่ากลไกผ่านการสร้างไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เพิ่มมากขึ้นในสารน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid) ซึ่งค่าของสร้างไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ที่เพิ่มมากขึ้นนี้ส่งผลทำลายเซลล์มะเร็งได้ หรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ (64) แต่แม้จะมีความพยายามจากนักวิจัยหลายกลุ่มในการหาคำตอบที่จะมาอธิบายกลไกของวิตามินซีในร่างกายมนุษย์

ปัจจุบันคำอธิบายยังไม่ชัดเจนและยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้ว่าในร่างกายมนุษย์จะให้ผลเช่นเดียวกับในหลอดทดลองหรือในสัตว์ทดลองหรือไม่ เท่าที่ข้อมูลมีในตอนนี้คือการให้วิตามินซีผ่านทางเส้นเลือดดำในปริมาณที่สูงซึ่งหมายถึงสามารถเพิ่มระดับวิตามินซีในเลือดได้ถึง 350-400 มก./เดซิลิตรพบว่ามีความปลอดภัย และผลข้างเคียงน้อย (55, 65) จึงเป็นที่นิยมนำมารักษาผู้ป่วยมะเร็งในเชิงแพทย์ทางเลือกหรือการแพทย์บูรณาการ โดยก่อนการให้วิตามินซีปริมาณสูงทางเส้นเลือดจำเป็นต้องตรวจระดับของ G-6PD ก่อนหากพบว่าปกติจึงจะสามารถให้การรักษาได้ (66) และไม่ควรรีให้ในผู้ที่มิมีนิวไนด์ หรือมีภาวะที่เสี่ยงต่อการเกิด Tumor lysis syndrome ส่วนผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคืออาการทางลำไส้ไม่ว่าจะเป็นอาการคลื่นไส้ รู้สึกอยากอาเจียน และอาการปวดจุกที่ลิ้นปี่เป็นต้น แต่ส่วนมากอาการเหล่านี้ไม่ได้เกิดกับทุกเคสและเป็นอาการที่จะหายไปไม่กี่ชั่วโมง

Cancer hallmarks	Repurposed drug	Original application	Reported targets/pathways	Clinical trials of cancer
Sustaining proliferative signaling	Rapamycin	Immunosuppressant, anti-restenosis agent	mTOR and associated signaling networks	Rectum, breast, prostate cancer etc.
Sustaining proliferative signaling	Prazosin	Hypertension	PKC δ -dependent AKT signaling pathway	Adrenal incidentalomas
Sustaining proliferative signaling	Indomethacin	Rheumatic disease	Shc-ERK axis, PKC ζ -p38-DRP1 axis, Wnt/ β -catenin	Colorectal, esophageal, ovarian cancer etc.
Evading growth suppressors	Quinacrine	Malaria, giardiasis, rheumatoid arthritis	p53, FACT-CK2-p53 axis	Prostatic, non-small cell lung cancer etc.
Evading growth suppressors	Ritonavir	Human immunodeficiency virus	p53, CDKs-RB axis, AKT-E2F-1-RB axis	Breast cancer, Kaposi's sarcoma etc.
Resisting cell death	Artemisinin and related-derivatives	Malaria	Ferroptosis, autophagy, oncosis, anoikis	Breast, colorectal, lung cancer etc.
Resisting cell death	Chloroquine and related-derivatives	Malaria, rheumatoid arthritis	Autophagy, PPT1	Pancreatic, breast cancer, chondrosarcoma etc.
Enabling replicative immortality	Curcumin	Dermatological diseases	hTERT, Wnt/ β -catenin, Hippo/YAP	Breast, prostate cancer, multiple myeloma etc.
Enabling replicative immortality	Genistein	Menopause, osteoporosis, obesity	hTERT, Wnt/ β -catenin	Colorectal, bladder, breast cancer etc.
Inducing angiogenesis	Thalidomide	Sedative, antiemetic	Various proangiogenic factors, VEGF receptor, NF- κ B	Prostate, ovarian, colorectal cancer etc.
Inducing angiogenesis	Itraconazole	Antifungal agent	mTOR-cholesterol trafficking, VDAC1, PDGF-Akt-mTOR axis	Prostate, lung cancer etc.
Activating invasion and metastasis	Berberine	Bacterial diarrhea	Ephrin-B2, MMP-2/MMP-9, EMT, miR-101, VEGF	Gastric, colorectal, lung cancer etc.
Activating invasion and metastasis	Nicosamide	Anthelmintic drug	Wnt/ β -catenin, STAT3, NF- κ B	Colorectal, prostate cancer etc.
Genome instability and mutation	Triamterene	Diuretic	Nucleotide excision repair, thymidylate synthase	Acute myelocytic leukemia etc.
Genome instability and mutation	Mebendazole and related-derivatives	Intestinal helminthiasis	Chk2, Nbs1, PARP-1, DHODH	Medulloblastoma, glioma, astrocytoma etc.
Tumor-promoting inflammation	Aspirin	Pain, fever	COX-1/2, ANXA1-NF- κ B axis, CDX2, COMMD1-RelA axis	Gastrointestinal, esophageal cancer etc.
Tumor-promoting inflammation	Thiocolchicoside	Rheumatologic, orthopedic disorders	NF- κ B-related pathways, COX-2	None
Reprogramming energy metabolism	Metformin	Obese type 2 diabetes	AMPK, PI3K-mTOR pathways, BACH1	Prostate, breast, colorectal cancer etc.
Reprogramming energy metabolism	Disulfiram	Alcohol-aversion drug	ALDH, NAD ⁺ -dependent proteins	Prostate, breast cancer, melanoma etc.
Evading immune destruction	Rotavirus vaccines, Live 17D	Infectious disease	NF- κ B, Type I interferon pathways, CTLs, Tregs	None

This table lists existing non-oncology agents for cancer therapy in this review, including targeting cancer hallmarks, original application, reported targets or pathways and related clinical trials in cancer treatment (<https://clinicaltrials.gov/>).

ตารางที่ 1. ตัวอย่างรายการยาหรือสารที่มีการศึกษาถึงกลไกในการยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็ง
(17)

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 รูปแบบงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นการรายงานผู้ป่วยจำนวน 1 ราย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลทางคลินิกของการนำยาเก่ากลับมารักษาโรคใหม่ (Repurposing Drugs) ในคนไข้โรคมะเร็งรังไข่ระยะกระจายที่มีการกลับเป็นซ้ำและมีการดื้อยาเคมีในกลุ่มแพลทินัม (Platinum-resistant recurrent ovarian cancer) โดยให้การดูแลในแนวทางการแพทย์ทางเลือก รูปแบบและวิธีการดำเนินการวิจัย ผู้วิจัยได้ออกแบบอย่างมีเหตุผลและสอดคล้องกับแนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่ได้ทบทวน โดยมีรายละเอียดดังนี้

3.1.1 ผู้ป่วย 1 ราย

3.1.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

3.1.3 การดำเนินการวิจัย และวิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

3.1.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

3.2 ผู้ป่วยตัวอย่าง

ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 1 ราย ที่ได้รับคำวินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะกระจายที่มีการกลับเป็นซ้ำ ผ่านการรักษาด้วยเคมีบำบัดมาแล้ว 2 สูตรเกิดภาวะดื้อต่อยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม

3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

3.3.1 กลุ่มยาเก่าที่ใช้ในงานวิจัย (Repurposing drugs) รับประทานยาทุกตัวต่อเนื่องไป จนกว่าโรคจะมีการเปลี่ยนแปลงที่แสดงว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา

- ยา Metformin Hydrochloride ขนาด 500 มิลลิกรัม (เคมีภัณฑ์ เมดิคอล จำกัด, บริษัท โรงงานเภสัชกรรม) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 1 ครั้งหลัง อาหารเช้าทุกวัน



ภาพที่ 5. Metformin Hydrochloride ขนาด 500 มิลลิกรัม (เคมีภัณฑ์ เมดิคอล จำกัด, บริษัท โรงงานเภสัชกรรม)

- ยา Simvastatin ขนาด 20 มิลลิกรัม (มาซา แล็บ จำกัด, บริษัท) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 1 ครั้งก่อนนอนทุกวัน



ภาพที่ 6. ยา Simvastatin ขนาด 20 มิลลิกรัม (มาซา แล็บ จำกัด, บริษัท)

- ยา Niclosamide ขนาด 500 มิลลิกรัม (เคมีภัณฑ์ เมดิคอล จำกัด, บริษัท โรงงานเภสัชกรรม) รับประทานครั้งละ 2 เม็ดวันละ 2 ครั้งหลังอาหารเช้าและเย็นทุกวัน

NICLOSAMIDE TABLETS
Each tablet contains :-
Niclosamide 500 mg.



เม็ดกลมสีเหลือง

ภาพที่ 7. ยา Niclosamide ขนาด 500 มิลลิกรัม (เคมีภัณฑ์ เมดิคอล จำกัด, บริษัท โรงงานเภสัชกรรม)

- ยา Loratadine ขนาด 10 มิลลิกรัม (องค์การเภสัชกรรม) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 1 ครั้งก่อนนอนทุกวัน



ภาพที่ 8. ยา Loratadine ขนาด 10 มิลลิกรัม (องค์การเภสัชกรรม)

- ยา Mebendazole ขนาด 500 มิลลิกรัม (ไทยนครพัฒนาจำกัด, บริษัท) รับประทานครั้งละ 1 เม็ด ก่อนนอน สัปดาห์ละ 1 วัน



ภาพที่ 9. ยา Mebendazole ขนาด 500 มิลลิกรัม (ไทยนครพัฒนาจำกัด, บริษัท)

- ยา Itraconazole ขนาด 100 มิลลิกรัม (องค์การเภสัชกรรม) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 1 ครั้งหลังอาหารเย็นทุกวัน



ภาพที่ 10. ยา Itraconazole ขนาด 100 มิลลิกรัม (องค์การเภสัชกรรม)

- ยา Chloroquine phosphate ขนาด 250 มิลลิกรัม (องค์การเภสัชกรรม) รับประทานครั้งละ 1 เม็ดวันละ 1 ครั้งหลังอาหารเที่ยง วันเว้นวัน



ภาพที่ 11. ยา Chloroquine phosphate ขนาด 250 มิลลิกรัม (องค์การเภสัชกรรม)

- 3.3.2 การให้การดูแลด้านต่างๆแบบองค์รวมตามแนวทางการแพทย์ทางเลือก
- 3.3.3 หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมศึกษาวิจัย
- 3.3.4 แบบบันทึกข้อมูลของผู้ป่วย
- 3.3.5 แบบฟอร์มการประเมินคุณภาพชีวิตผู้ป่วย EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทยหลังการรักษาไปแล้ว 4 เดือน

3.3.6 การเจาะเลือดเพื่อดูค่ามะเร็ง CA 125 และ CA 19-9 ทุก 2-4 สัปดาห์ในช่วงเวลา 4 เดือน

3.3.7 การทำภาพรังสีซีทีสแกน (CT- Computerized Tomography Scan) เมื่อทำการรักษาครบ 2 เดือน

3.4 การดำเนินการวิจัย และวิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

- ขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการมหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตพิจารณาให้ความเห็นชอบในการดำเนินการวิจัย

- ผู้วิจัยทำหนังสือจากคณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต พร้อมโครงร่างเครื่องมือวิจัยและหนังสืออนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต เพื่อประกาศรับอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย 1 ราย

- พิจารณารับอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย ตามเกณฑ์ จำนวน 1 คน

- แนะนำผู้วิจัยและขอความร่วมมือในการเข้าร่วมงานวิจัยโดยชี้แจงรายละเอียดเกี่ยวกับการวิจัย วัตถุประสงค์ของการวิจัย ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัยและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จากการวิจัยแก่กลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วม

- เปิดโอกาสให้ผู้เข้าร่วมงานวิจัยได้สอบถามเพิ่มเติมเกี่ยวกับรายละเอียดการวิจัยอื่น

- เมื่อผู้เข้าร่วมงานวิจัยตัดสินใจเข้าร่วมโครงการ ให้เซ็นชื่อยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรพร้อมลงนามโดยมีพยานลงนามกำกับ

- ผู้วิจัยดำเนินการรวบรวมข้อมูลพื้นฐาน

- ผู้วิจัยดำเนินการวิจัยตามแผนการวิจัย ได้แก่

- วางแผนการดูแลและประเมินผลการรักษาในช่วง 4 เดือน ขึ้นอยู่กับการตอบสนองและความแข็งแรงของคนไข้ (ไม่สามารถระบุเวลาที่แน่นอนในการรักษาได้เพราะผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายมักมีอาการไม่แน่นอน และอาจมีภาวะแทรกซ้อนจากโรคที่เกิดขึ้นได้ตลอดเวลา)

- เริ่มต้นการประเมินตำแหน่งที่มีรอยโรคในร่างกายผู้ป่วยโดยการตรวจร่างกายและดูจากผลซีทีสแกน จากนั้นประเมินความแข็งแรงของร่างกายคนไข้โดยรวม (Performance status)

- ประเมินการทำงานของอวัยวะต่างๆ ด้วยการเจาะเลือดดูค่าเลือดพื้นฐานเช่นการทำงานของไต การทำงานของตับ ค่าระดับเม็ดเลือด รวมถึงค่ามะเร็งในเลือด CA 125 และ CA 19-9

- การเริ่มให้ Repurposing drugs โดยพิจารณาว่ายาแต่ละตัวมีผลยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งแตกต่างกันเพื่อให้เกิดการยับยั้งหลายเส้นทางของมะเร็ง (Hallmarks of cancer) ใ้ยาในขนาดเริ่มต้นขนาดเริ่มต้นตามข้อบ่งชี้ที่ใช้ในโรคอื่นๆ ตรวจสอบเรื่องผลข้างเคียงยา และการเกิด

อันตรกิริยาระหว่างยาหลายตัว ร่วมกับการดูแลแบบประคับประคองในแนวทางของการแพทย์ทางเลือก

- จากนั้นมีการเจาะเลือดค่ามะเร็งทุก 2 สัปดาห์ นาน 4 เดือน และวางแผนทำภาพรังสีซีทีสแกนหลังการรักษาไปแล้ว 2 เดือน ทั้งสองอย่างทำเพื่อประเมินผลการรักษา ร่วมกับการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยตามแบบฟอร์ม EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทยหลังการรักษาไปแล้ว 4 เดือน

3.5 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

- ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการอธิบายข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ อายุ การรักษาที่ผ่านมา ก่อนเข้าร่วมงานวิจัย ความแข็งแรงของร่างกายคนไข้ (Performance status) คุณภาพชีวิตก่อนให้การรักษา รวมถึงอาการแสดงต่างๆก่อนการรักษา

- ประเมินผลการรักษาเปรียบเทียบค่ามะเร็งในเลือด CA 125 และ CA 19-9 ก่อนและหลังการรักษาในช่วง 4 เดือน

- เปรียบเทียบภาพรังสีซีทีสแกนที่ 2 เดือน ตามเกณฑ์ RECIST criteria

- เปรียบเทียบคุณภาพชีวิตผู้ป่วยก่อนและหลังการรักษา 4 เดือน ด้วย EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย

บทที่ 4 ผลการทดลอง

4.1 รายงานข้อมูลการรักษาผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 41 ปี ไม่มีโรคประจำตัว โสด มีประวัติไข้ยาคุ่มช่วงสั้นๆเพื่อรักษา ลิว ปฏิเสธประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว ในช่วงเดือนเมษายน ปีพ.ศ. 2562 เข้ารับการรักษาที่ โรงพยาบาลด้วยอาการปวดท้องน้อยผิดปกติเป็นๆหายๆ และได้รับการตรวจ ด้วย Ultrasound ช่อง ท้อง พบว่ามีความผิดปกติที่รังไข่ ร่วมกับมีความผิดปกติของค่ามะเร็ง CA 125 ที่สูงขึ้น แพทย์ที่ โรงพยาบาลทำการผ่าตัดมดลูกและรังไข่ออก (Cytoreductive surgery and comprehensive staging) ผลชิ้นเนื้อแสดงว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งรังไข่ ชนิด Clear cell carcinoma ที่รังไข่ด้านขวา หลังผ่าตัด ผู้ป่วย ได้รับเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม (Platinum-based agents) ทั้งหมด 6 รอบ (Cycle) จนถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2562 หลังเสร็จสิ้นการรักษาทางแพทย์เจ้าของไข้หยุดการให้ยาเคมี และทำการตรวจตามนัด เป็นระยะ ด้วยการสอบถามอาการและตรวจค่ามะเร็งในเลือด พบว่าในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2563 เริ่มพบมีค่า CA 125 ที่เพิ่มมากขึ้น ผู้ป่วยได้ทำซีทีสแกนอีกครั้งพบว่าเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ ต่อมมน้ำเหลืองในบริเวณช่องท้องหลายจุด แพทย์เจ้าของไข้ตัดสินใจให้ยาเคมีบำบัดอีก โดยยังคงใช้ สูตรที่เป็นแพลทินัม (Carboplatin/Paclitaxel) แต่หลังจากได้รับการรักษาไปแล้ว 3 รอบ (ช่วงเดือน สิงหาคม-กันยายน พ.ศ. 2563) พบว่าค่า CA 125 และ CA 19-9 ไม่ลดลง และมีภาวะแทรกซ้อนที่ พบได้บ่อยในมะเร็งรังไข่คือ เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่ขาซ้าย (Deep vein thrombosis) แพทย์ที่ โรงพยาบาลได้ส่งทำซีทีสแกนช่องท้องอีกครั้ง(27 กันยายน พ.ศ. 2563) และประเมินว่าโรคไม่ ตอบสนองต่อการรักษาและต้องเปลี่ยนสูตรยาเคมี แต่ผู้ป่วยรู้สึกอ่อนเพลียจากการได้เคมีบำบัด จึง ขอหยุดการรักษาแบบแพทย์แผนปัจจุบันชั่วคราวและสอบถามมาทางศูนย์ดูแลด้านมะเร็งแบบ บูรณาการและการแพทย์ทางเลือก แรกเริ่ม ECOG performance status 1 (ปวดท้อง, ขาซ้ายบวม, อ่อนเพลีย, กังวล, ซึมเศร้า) ผู้ป่วยเริ่มการรักษาด้านการแพทย์ทางเลือกกับทีมผู้วิจัยในช่วงต้นเดือน พฤศจิกายน 2563 ด้วย โดยการรักษาแบ่งเป็นการให้สารน้ำทางเส้นเลือด(Intravenous treatment) การรักษาทางกายภาพ (Physical therapy) การนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ (Repurposing drugs) การให้ วิตามินและอาหารเสริมบางชนิด ร่วมกับการดูแลแบบประคับประคอง(Palliative care) โดยผู้ป่วย

รับการรักษาที่ศูนย์นาน 5 สัปดาห์ หลังจากนั้นผู้ป่วยจะรับยากลับไปรับประทานที่บ้านและเป็นการติดตามการรักษาทางโทรศัพท์ต่อเนื่องนาน 4 เดือน

4.1 การนำยาเก่ากลับมาใช้ใหม่ (Repurposing drugs) ผู้วิจัยได้ประเมินว่าจะให้ยาดังต่อไปนี้ รับประทาน Metformin 500 มก./วัน, Simvastatin 20 มก./วัน, Niclosamide 2 ก./วัน, Loratadine 10 มก./วัน, Mebendazole 500 มก./สัปดาห์, Itraconazole 100 มก./วัน รับประทานทุกวันและ Choloroquine 250 มก./วัน รับประทานวันเว้นวัน โดยมีกรเริ่มให้ยาเพิ่มเข้าไปอาทิตย์ละ 2-3 ชนิด จนครบทุกตัว วิธีการให้ยาสัปดาห์แรกให้ metformin, mebendazole, niclosamide และ loratadine สัปดาห์ที่สองให้ simvastatin สัปดาห์ที่สี่ให้ Itraconazole และ Chloroquine การพิจารณาให้ยาไม่พร้อมกันเพื่อสังเกตผลข้างเคียงต่างๆจากยาที่อาจเกิดขึ้น แต่ได้มีการวางแผนไว้แล้วว่าจะให้ยาทั้งหมดดังกล่าว พิจารณาอันตรกิริยาระหว่างยาหรือการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาแต่ละตัว เลือกยาทุกตัวที่ไม่มีอันตรกิริยากับยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่เดิมหรือมีน้อย (Internet drug interaction checker) ยาเดิมผู้ป่วย Rivaroxaban 15 มก/วัน (กลุ่มยาละลายลิ่มเลือด), Nortriptyline 10 มก/วัน, Xarelto 15 มก/วัน

4.2 การดูแลด้านกายภาพ (Physical therapy) ได้แก่ การทำ Electro-lymphatic therapy สัปดาห์ละ 1 ครั้ง คือเทคนิคการกระตุ้นการไหลเวียนของระบบน้ำเหลืองในทิศทางที่จำเพาะ, Light therapy สัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง, Far Infra-red dome สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง, Systemic hyperthermia สัปดาห์ละ 1 ครั้ง, Oxygen therapy สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง

4.3 การให้การรักษาเสริมอื่นๆ ได้แก่ การให้วิตามินซีทางเส้นเลือดดำ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ การให้สารสกัดจากพืชเช่น การรับประทาน Curcumin 6 ก/วัน, Bromelain 6 กรัม/วัน, สารสกัด EGCG 750 มก/วัน, สารสกัด Quercetin 2000 มก/วัน การให้วิตามินและเกลือแร่ที่จำเป็น รวมไปถึงการให้โพรไบโอติกส์ (Probiotics) และการดูแลจากแพทย์ด้านโฮมีโอพาธี (Homeopathy)

4.4 การให้ความรู้ด้านการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิต (Lifestyle Modification) ทั้งเรื่องการนอน การขับถ่าย อาหารที่ดีต่อสุขภาพ การออกกำลังกาย การฝึกการหายใจและการทำสมาธิ

4.5 การดูแลแบบประคับประคอง ทั้งด้านอาการจากโรค ด้านจิตใจ จิตวิญญาณ สังคมและครอบครัว

4.6 ประเมินผลการรักษาในด้านต่างๆ ดังต่อไปนี้ในช่วงระยะเวลา 4 เดือน

- ค่ามะเร็งในเลือดลดลง ทั้งค่า CA 125 และค่า CA 19-9 ตามตารางที่ได้แสดง
- คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น โดยใช้แบบสอบถามคุณภาพชีวิต EQ-5D-5L
- ภาพรังสีซีทีสแกน (CT scan)

ตารางที่ 2. ผลเลือด ค่า CA 125 และค่า CA 19-9 หลังรักษาไปแล้ว 4 เดือน

วันที่	1 พ.ย.63	เริ่มรักษา 7 พ.ย.63	23 พ.ย. 63	7 ธ.ค. 63	23 ธ.ค. 63	28 ม.ค. 64	23 ก.พ. 64
CA 125 U/ml	303.6		230	192	75	81	54
CA19-9 U/ml	1210.3		3470	2702.71	1522.60	1559.40	386.10

ตารางที่ 3. เปรียบเทียบค่า EQ-5D-5L ก่อนและหลังรักษาไปแล้ว 4 เดือน

หัวข้อ	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา 4 เดือน
การเคลื่อนไหว	2	2
การดูแลตนเอง	1	1
กิจกรรมที่ทำเป็นประจำ	2	2
อาการเจ็บปวด/อาการไม่สบายตัว	3	2
ความวิตกกังวล/ความซึมเศร้า	4	2
คะแนนอรรถประโยชน์ของสถานะสุขภาพ	0.631	0.829

ค่าอรรถประโยชน์ (Utility) เป็นค่าที่แสดงถึงความพึงพอใจของบุคคลต่อสถานะสุขภาพของตนเอง มีค่าตั้งแต่ -1 ถึง 1 โดย 1 หมายถึงสุขภาพแข็งแรงสมบูรณ์ที่สุด 0 หมายถึงสุขภาพที่แย่ที่สุดหรือเสียชีวิต ส่วนค่าอรรถประโยชน์ที่ติดลบหมายถึงสถานะที่แย่กว่าตาย (worse than dead) คะแนนอรรถประโยชน์คำนวณจากสถานะสุขภาพแข็งแรงสมบูรณ์หักลบด้วยค่าสัมประสิทธิ์ของแต่ละมิติทางสุขภาพทั้ง 5 ด้าน

ผลรังสีซีทีสแกน (CT scan) เปรียบเทียบ 6 มกราคม 2564 เทียบกับ 27 กันยายน 2563

- Increase size and number of matted lymph nodes predominate at upper abdomen
- Partial recanalized chronic thrombosis of left iliac vein, left common femoral vein, superficial femoral vein

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 การอภิปราย (Discussion)

มะเร็งรังไข่เป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 8 ในกลุ่มมะเร็งในเพศหญิง และเป็นมะเร็งที่เป็นสาเหตุการตายอันดับที่ 8 ในกลุ่มมะเร็งของเพศหญิงทั่วโลก (2) เนื่องด้วยการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งรังไข่ยังมีน้อยทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตรวจพบโรคเมื่อเข้าสู่ระยะกระจายแล้ว โดยพบว่า 20 % ของผู้ป่วยใหม่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นระยะที่ 4 (67) การส่งชิ้นเนื้อชิ้นเนื้อมะเร็งรังไข่ตรวจสามารถพบเนื้อเยื่อได้หลายแบบ หนึ่งในนั้นคือมะเร็งรังไข่ชนิด Clear cell carcinoma ถือเป็นชนิดที่พบได้ไม่บ่อย มีความดุร้าย และพยากรณ์โรคไม่ดี (High grade tumors and poor prognosis) การรักษามะเร็งรังไข่ชนิด Clear cell คือใช้แนวทางเดียวกับการรักษามะเร็งรังไข่ชนิดที่พบมากที่สุดคือชนิด High grade serous carcinoma (68)

การรักษาหลักในปัจจุบันสำหรับมะเร็งรังไข่ระยะที่ 3 และ 4 คือการให้การผ่าตัด และการให้เคมีบำบัดในกลุ่มแพลทินัมผ่านทางเส้นเลือดหรือผ่านทางผนังหน้าท้อง(69) เมื่อผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของโรค (Recurrent disease) ในระยะที่ไม่สามารถให้การผ่าตัดเพิ่มได้แล้ว แนวทางการรักษาต่อไปมีค่อนข้างจำกัด เพราะในปัจจุบันผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ดีและยังไม่ต่างไปจากเมื่อ 10 ปีก่อน หากผู้ป่วยมีการคือยากลุ่ม Platinum แล้วการให้เคมีสูตรอื่นๆ มีอัตราการตอบสนองต่ำ (ไม่เกิน 20%) หรือหากจะเลือกเป็นยากลุ่มอื่นที่เป็นทางเลือกต่อไปเช่นยากลุ่มลดการสร้างเส้นเลือด (Antiangiogenesis) ยากลุ่ม Hormone ยากลุ่ม PARP inhibitor ยาพุ่งเป้า (Targeted therapy) และ ยากลุ่มภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy) ก็ยังไม่สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างชัดเจน (overall survival) โดยเฉพาะคนไข้ที่ได้รับคำวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มที่ต้องให้ยาเคมีกลุ่มแพลทินัม ซึ่งจะมีการตอบสนองต่อยาเคมีกลุ่มอื่นน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไวต่อยา (Platinum sensitive ovarian cancer) กลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งรังไข่นั้นอ้างอิงตามแนวทางของ NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ได้แนะนำให้แพทย์ผู้ดูแลให้

ข้อมูลผู้ป่วยเรื่องการเข้าร่วมรักษาในโครงการวิจัยยาใหม่ต่างๆ เพื่อเป็นทางเลือกนอกเหนือไปจากการรักษาที่มีในปัจจุบัน หรือถ้าผู้ป่วยไม่แข็งแรงพอแนะนำให้ทำการดูแลแบบประคับประคองเท่านั้น (Best supportive care) (32) ดังนั้นการแพทย์ทางเลือกรวมไปถึงกลุ่มการแพทย์บูรณาการจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับการรักษาเพิ่มเติมจากโรงพยาบาลได้แล้ว หรือเป็นอีกทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่สนใจด้านนี้โดยตรง

การนำยาเก่าที่ไม่ได้ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งกลับมารักษาโรคมะเร็ง (Repurposing drugs) เป็นทฤษฎีที่กำลังได้รับความสนใจจากแพทย์ด้านมะเร็ง มีรายงานของ Mariana et al. (34) ที่รวบรวมข้อมูลกลไกของยาในหลอดทดลอง (in vitro study) เช่น ยา metformin, statin, ivermectin, itraconazole, bisphosphonate, และยา ritonavir ว่ามีฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็ง ซึ่ง Analisa Difeo. (35) รายงานว่า ยากลุ่ม statin, metformin, bisphosphonate, NSAIDs, ivermectin และ itraconazole กำลังอยู่ในขั้นทดลองระดับงานวิจัยทางคลินิก ตัวอย่างเช่นยากลุ่ม statin คือ Lovastatin มาทดลองในงานวิจัยทางคลินิกในระยะที่สอง โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ชื่อ Paclitaxel ในผู้ป่วยที่เป็นซ้ำและเกิดภาวะคือหรือไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดก่อนหน้านี้ หรือยา metformin นำมาทดลองในงานวิจัยทางคลินิกในระยะที่สอง เช่นกันเป็นการให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด กลุ่ม carboplatin/paclitaxel ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยมะเร็งรังไข่ มะเร็งท่อรังไข่ (fallopian tube carcinoma) หรือมะเร็งผนังหน้าท้อง (Primary peritoneal carcinoma) ดังนั้นในผู้ป่วยหญิงรายนี้ซึ่งป่วยด้วยมะเร็งรังไข่ระยะกระจาย ที่มีกรกลับเป็นซ้ำ และไม่ตอบสนองต่อการให้เคมีบำบัดในกลุ่มแพลทินัมแล้ว ตัวโรคถือว่ามีความดุร้าย (Aggressive cancer) การพยากรณ์โรคไม่ดี ค่ามัธยฐานระยะเวลาความอยู่รอด (Median survival time) น้อยกว่า 12 เดือน ผู้วิจัยจึงเลือกให้การรักษาด้วยยากลุ่ม Repurposing drugs โดยอาศัยข้อมูลที่มีงานวิจัยทางคลินิกมาแล้วในมะเร็งรังไข่ และเลือกใช้ยาที่มีผลข้างเคียงต่ำ เพราะยังไม่ทราบถึงประโยชน์ที่จะได้จากการรักษาที่ชัดเจนจึงจำเป็นต้องเลือกตัวยาที่ทำให้เกิดโทษกับผู้ป่วยน้อยที่สุด เลือกใช้ร่วมกันหลายตัวเพื่อหวังผลในการยับยั้งทุกกลไกของการโตขึ้นของก้อนมะเร็งตาม Hallmarks of cancer

โดยพบว่าการรักษาให้ผลที่สามารถลดค่ามะเร็งทั้ง CA 125 และ CA 19-9 รวมไปกับลดอาการต่างๆที่เกิดจากโรคได้ ไม่ว่าจะเป็นอาการปวดท้องที่ลดลงโดยไม่ต้องใช้ยาแก้ปวดอีก ปัญหาขบวมจากลิมโedeดที่ไม่เป็นมากขึ้น จึงส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น โดยดูผลจากคะแนนอรรถประโยชน์ของสถานะสุขภาพที่สูงขึ้น

โดยมีรายงานพบว่า CA 125 มีความสัมพันธ์กับการดำเนินไปของโรคและการกระจายของโรค (Extent of disease) (70, 71) จากประวัติผู้ป่วยรายนี้พบว่าการดำเนินไปของโรคในท้องมีความสัมพันธ์กับค่ามะเร็งทั้งสองตัว (CA 125, CA 19-9) เช่นกัน คือ ถ้าโรคตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดหรือรอยโรคลดลง ค่ามะเร็งของผู้ป่วยจะลดลง แต่ถ้าไม่ตอบสนอง ค่ามะเร็งจะเพิ่มขึ้น จึงอนุมานได้ว่าการลดลงของค่ามะเร็งหลังให้ repurposing drugs แสดงถึงมีการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งการรักษาไม่ได้ให้ผลแค่เฉพาะช่วง 5 สัปดาห์แรกที่รักษาอยู่ที่คลินิกเท่านั้นแต่ยังสามารถส่งผลในการควบคุมโรคเมื่อผู้ป่วยกลับไปพักรักษาตัวที่บ้านได้ต่อเนื่องถึง 4 เดือนแสดงถึงประสิทธิผลของ repurposing drugs ในการควบคุมโรคนอกเหนือไปจากการให้การรักษาอื่นๆ เช่นการรักษาด้านกายภาพที่ได้ทำที่คลินิกในช่วงแรก

ถึงแม้ปัจจุบันการใช้ค่า CA 125 ที่ลดลงไม่สามารถนำมาประเมินการตอบสนองของโรคอย่างเป็นมาตรฐานได้ เพราะโดยทั่วไปต้องใช้เกณฑ์ RECIST ซึ่งวัดขนาด (Size) เป็นหลัก แต่ปัจจุบันกลุ่มแพทย์รีเวช GCIC (Gynecologic cancer intergroup) ได้ลงความเห็นไว้ในงานวิจัยกับผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำหรือคือยาแล้ว รวมถึงเคยผ่านการรักษามาหลายรูปแบบแล้ว อาจสามารถใช้เกณฑ์การวัดค่า CA 125 ที่ลดลงมาประเมินการตอบสนองได้ โดยวันที่ ค่า CA 125 ลดลงมาได้ 50% จากค่าตั้งต้น จะนับเป็นวันแรกที่มีการตอบสนองต่อการรักษา และจะต้องคงระดับการลดลงของค่า CA 125 ต่อไปได้นานอีก 4 สัปดาห์ ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ก็เข้าได้กับเกณฑ์ตอบสนองแบบการใช้ค่า CA 125 มาประเมิน โดยวันแรกที่ให้ยาคือ วันที่ 7 พฤศจิกายน 2563 วันที่ค่าลดลงมาได้ถึง 50% คือวันที่ 23 ธันวาคม 2563 และลดลงมาได้ต่อเนื่องอีก 1 เดือน จนถึงวันที่ 28 มกราคม 2564

ในส่วนของภาพซีทีสแกนช่องท้องหลังการรักษาไปแล้ว 2 เดือน ผู้วิจัยทำเพื่อประเมินผลการรักษาตามหลักของ RECIST พบว่ามีปริมาณต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องมากขึ้น แต่ไม่พบการกระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นเช่นตับหรือชายปอดทั้งสองข้าง โดยรังสีแพทย์ไม่ได้อ่านผลตามเกณฑ์ของ RECIST อย่างชัดเจน คือไม่ได้สรุปว่ารอยโรคที่เพิ่มขึ้นนั้นมีมากกว่าหรือเท่ากับ 20 % หรือไม่ จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าพยาธิสภาพของโรคเป็นมากขึ้น (Progression of disease)

อาจอธิบายความขัดแย้งของผลภาพรังสี CT ที่พบรอยโรคมมากขึ้นเปรียบเทียบกับผลค่า CA 125, CA 19-9 ที่ลดลงว่า กรณีแรกผู้ป่วยอาจมีการตอบสนองต่อ repurposing drugs บางส่วนจึงทำให้อาการดีขึ้นและค่ามะเร็งลดลง แต่บางส่วนอาจยังคงไม่ตอบสนอง จึงเห็นปริมาณต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องมากขึ้น กรณีที่สองคือด้วยการรักษาของ repurposing drugs ที่ออกฤทธิ์คล้ายกลุ่มการรักษาแบบ biological therapy เช่น Bevacizumab ซึ่งเป็นยายังยั้งการสร้างเส้นเลือด จึงอาจไม่เห็นผลการรักษาในลักษณะพบการลดลงของขนาดก้อนอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาด้วยเคมีบำบัดซึ่งเป็นวิธีการรักษาที่เน้นลดขนาดก้อนมะเร็งเป็นหลัก ดังนั้นการใช้ภาพรังสี CT จึง

อาจไม่เหมาะสมที่จะนำมาวัดการตอบสนองด้วยการรักษาแบบ repurposing drugs อาจต้องเลือกเป็นการประเมินผลการรักษาจากการวัดกิจกรรมของโรคมะเร็ง (Disease activity) เช่น การวัดจากค่ามะเร็งในเลือดที่ลดลง หรือวัดจากอาการของผู้ป่วยที่ดีขึ้น ดังนั้นในเมื่ออาการของผู้ป่วยรายนี้ยังคงดีขึ้น ค่ามะเร็งยังคงมีการตอบสนอง ทางผู้วิจัยจึงไม่ได้หยุดยา และเลือกให้การรักษาต่อไป

หากดูข้อมูลค่าการรอดชีวิต โดยโรคสงบ (Progression-free survival; PFS) ด้วยการให้ repurposing drugs โดยอาศัยตามเกณฑ์ค่ามะเร็ง CA125 ผู้ป่วยรายนี้มีค่า PFS ประมาณ 4 เดือน ใกล้เคียงกับข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ Platinum-resistant recurrent ovarian cancer ที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรอื่น ข้อดีของการให้การรักษาด้วย repurposing drugs เมื่อเปรียบเทียบกับยาเคมีคือ ผลข้างเคียงน้อยกว่ามากแม้จะใช้ยาหลายตัวร่วมกันอีกทั้งพบค่าการทำงานของตับและไตยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยสามารถไปทำงานได้ ช่วยเหลือตัวเองได้เหมือนเดิม และรับประทานอาหารได้เป็นปกติ สามารถรับประทานอาหารเองที่บ้าน ได้ซึ่งคุณภาพชีวิตที่ได้ย่อมต่างจากการได้รับเคมีบำบัด คือไม่ต้องไปรับเคมีในโรงพยาบาลนานหลายวัน ไม่มีผลข้างเคียงจากยาเคมีอื่นได้แก่ คลื่นไส้ เบื่ออาหาร หมดแรง อาเจียน ผมร่วง เม็ดเลือดต่ำ ดิเคซ็อง่าย ทานอาหารได้น้อย และอื่นๆอีกมากมาย ดังนั้นถ้าเปรียบเทียบในแง่คุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย การแพทย์ทางเลือกที่ใช้ repurposing drugs อาจเป็นทางเลือกใหม่ที่น่าสนใจให้ทำการวิจัยทางคลินิกต่อไป

ด้วยงานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยฉบับแรกในประเทศไทยที่ทำการศึกษารักษาใช้ repurposing drugs ในผู้ป่วยมะเร็งที่คือต่อยาเคมี ผลที่ได้จากการศึกษาจึงมีความน่าสนใจที่จะนำมารายงานเพื่อให้เกิดประโยชน์สำหรับผู้สนใจและต้องการขยายผลการรักษาต่อไปในระดับคลินิก อีกทั้งโรคมะเร็งยังคงเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของประเทศไทย แนวทางการรักษาหลังจากเกิดภาวะคือยาเคมีมีจำกัด ผู้ป่วยในประเทศไทยไม่สามารถรับการรักษาได้ทุกแนวทางตามที่ NCCN แนะนำ ด้วยคิดเรื่องสิทธิการรักษาและค่าใช้จ่าย เรื่องตัวยาที่ต้องนำเข้า ดังนั้นการรักษาด้วย repurposing drugs จึงอาจเป็นการเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษา และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย ลดความทรมานจากโรค อีกทั้งยังอาจนำไปสู่การวิจัยการใช้ repurposing drugs ร่วมกับยาเคมีเพื่อลดปัญหาการคือยาเคมีได้ด้วย (overcome drug resistant)

5.2 บทสรุป (Conclusion)

การรักษาด้วย Repurposing drugs ในผู้ป่วยมะเร็ง Platinum-resistant recurrent ovarian cancer สามารถช่วยควบคุมอาการจากโรคทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ช่วยให้โรคสงบได้นาน 4 เดือน และช่วยลดค่ามะเร็งในเลือด ทั้งนี้แนวทางการรักษาแบบใหม่ยังคงต้องการงานวิจัยระดับคลินิกเพื่อยืนยันผลการรักษาที่ชัดเจนต่อไป

5.3 ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษานี้เพื่อให้เห็นประสิทธิผลของการใช้ repurposing drugs ที่ชัดเจนแนะนำทำภาพรังสีซีทีสแกนก่อนการรักษาจริงไม่เกิน 2 สัปดาห์
2. การศึกษานี้มีข้อจำกัดเรื่องการดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เพราะหลังให้การรักษาไปแล้ว 5 สัปดาห์ ผู้ป่วยกลับทานยาเองและทำงานที่ภูมิลำเนาเดิม แพทย์ทำได้เพียงพูดคุยติดตามอาการและสั่งการรักษาผ่านทางโทรศัพท์ จึงอาจไม่ทราบอาการที่แท้จริง ซึ่งในผู้ป่วยมะเร็งหากเป็นไปได้แพทย์ควรได้พบผู้ป่วยจริงอย่างน้อยทุก 2 สัปดาห์เพื่อเป็นการติดตามดูแลผลการรักษาอย่างใกล้ชิด
3. แนะนำว่าสามารถเริ่มให้ repurposing drugs ในช่วงเวลาใกล้เคียงกันได้เช่น เริ่มยาให้ยาให้ครบทุกตัวภายในสองสัปดาห์ได้ เพราะเท่าที่ติดตามเรื่องผลข้างเคียงไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง
4. การศึกษาต่อไปควรเป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพื่อเป็นการพิสูจน์ประสิทธิผลที่แท้จริงของการรักษา

บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
3. เอกภพ แสงอริยานิช, รังสิยา บัวส้ม. รายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2562. กรุงเทพฯ: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2563.
4. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640-9.
5. Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther.* 2012;11(3):187-203.
6. Posadzki P, Watson LK, Alotaibi A, Ernst E. Prevalence of use of complementary and alternative medicine (CAM) by patients/consumers in the UK: systematic review of surveys. *Clin Med (Lond).* 2013;13(2):126-31.
7. Jones E, Nissen L, McCarthy A, Steadman K, Windsor C. Exploring the Use of Complementary and Alternative Medicine in Cancer Patients. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1534735419854134.
8. Verbaanderd C, Meheus L, Huys I, Pantziarka P. Repurposing Drugs in Oncology: Next Steps. *Trends Cancer.* 2017;3(8):543-6.
9. พิสมัย เจริญปัญญาวิชัย, ปฐมพร ศิริประภาศิริ, วีรวุฒิ อิมสำราญ, ปิยะวัฒน์ เลาวหุตานนท์. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งรังไข่. 1 ed. กรุงเทพฯ: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2559.
10. Rao G. Integrative Medicine: Global Perspective. *Int Journal of Homeopathy Ayurveda Medicine.* 2014.

11. Onopa J. Complementary and alternative medicine (CAM): a review for the primary care physician. *Hawaii Med J.* 1999;58(2):9-19.
12. Witt CM, Balneaves LG, Cardoso MJ, Cohen L, Greenlee H, Johnstone P, et al. A Comprehensive Definition for Integrative Oncology. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2017;2017(52).
13. Marchand L. Integrative and complementary therapies for patients with advanced cancer. *Ann Palliat Med.* 2014;3(3):160-71.
14. Galindez G, Matschinske J, Rose TD, Sadegh S, Salgado-Albarrán M, Späth J, et al. Lessons from the COVID-19 pandemic for advancing computational drug repurposing strategies. *Nature Computational Science.* 2021;1(1):33-41.
15. Sultana J, Crisafulli S, Gabbay F, Lynn E, Shakir S, Trifirò G. Challenges for Drug Repurposing in the COVID-19 Pandemic Era. *Front Pharmacol.* 2020;11:588654.
16. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(1):41-58.
17. Zhang Z, Zhou L, Xie N, Nice EC, Zhang T, Cui Y, et al. Overcoming cancer therapeutic bottleneck by drug repurposing. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):113.
18. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70.
19. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
20. Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular docking. *Methods Mol Biol.* 2008;443:365-82.
21. Turanli B, Grötli M, Boren J, Nielsen J, Uhlen M, Arga KY, et al. Drug Repositioning for Effective Prostate Cancer Treatment. *Front Physiol.* 2018;9:500
22. Sasaki J, Ramesh R, Chada S, Gomyo Y, Roth JA, Mukhopadhyay T. The anthelmintic drug mebendazole induces mitotic arrest and apoptosis by depolymerizing tubulin in non-small cell lung cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2002;1(13):1201-9.
23. Pinto LC, Soares BM, Pinheiro Jde J, Riggins GJ, Assumpção PP, Burbano RM, et al. The anthelmintic drug mebendazole inhibits growth, migration and invasion in gastric cancer cell model. *Toxicol In Vitro.* 2015;29(8):2038-44.

24. Bai RY, Staedtke V, Aprhys CM, Gallia GL, Riggins GJ. Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 2011;13(9):974-82.
25. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev.* 2015;95(3):727-48.
26. Pears KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh HC, Stein KB, Derr RL, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):40-6.
27. Senga SS, Grose RP. Hallmarks of cancer-the new testament. *Open Biol.* 2021;11(1):200358.
28. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
29. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician.* 2016;93(11):937-44.
30. Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer [Internet]. 2021. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.
31. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
32. Palliative care [Internet]. 2021. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_3
33. Banno K, Iida M, Yanokura M, Irie H, Masuda K, Kobayashi Y, et al. Drug repositioning for gynecologic tumors: a new therapeutic strategy for cancer. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:341362.
34. Nunes M, Henriques Abreu M, Bartosch C, Ricardo S. Recycling the Purpose of Old Drugs to Treat Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20).
35. DiFeo A. Repurposed Drugs Trials for Ovarian Cancer. *Cancer J.* 2019;25(2):149-52.
36. Li X, Zhou J. Impact of postdiagnostic statin use on ovarian cancer mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1109-20.

37. Jones HM, Fang Z, Sun W, Clark LH, Stine JE, Tran AQ, et al. Atorvastatin exhibits anti-tumorigenic and anti-metastatic effects in ovarian cancer in vitro. *Am J Cancer Res.* 2017;7(12):2478-90.
38. Rudin CM, Brahmer JR, Juergens RA, Hann CL, Ettinger DS, Sebree R, et al. Phase 2 study of pemetrexed and itraconazole as second-line therapy for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(5):619-23.
39. Briceño E, Reyes S, Sotelo J. Therapy of glioblastoma multiforme improved by the antimutagenic chloroquine. *Neurosurg Focus.* 2003;14(2):e3.
40. Goldberg SB, Supko JG, Neal JW, Muzikansky A, Digumarthy S, Fidias P, et al. A phase I study of erlotinib and hydroxychloroquine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(10):1602-8.
41. Wolpin BM, Rubinson DA, Wang X, Chan JA, Cleary JM, Enzinger PC, et al. Phase II and pharmacodynamic study of autophagy inhibition using hydroxychloroquine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist.* 2014;19(6):637-8.
42. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(8):733-42.
43. แบบสอบถาม EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย [Internet]. 2013. Available from: http://www.hitap.net/wpcontent/uploads/2014/11/Thai5L_brief_Aug2017.pdf.
44. ถาวรเจริญทรัพย์ ม. การวัดค่าอรรถประโยชน์ คู่มือการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย: โรงพิมพ์วัชรินทร์; 2013.
45. Belmonte R, Tejero M, Ferrer M, Muniesa JM, Duarte E, Cunillera O, et al. Efficacy of low-frequency low-intensity electrotherapy in the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a cross-over randomized trial. *Clin Rehabil.* 2012;26(7):607-18.
46. Clavo B, Pérez JL, López L, Suárez G, Lloret M, Rodríguez V, et al. Ozone Therapy for Tumor Oxygenation: a Pilot Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2004;1(1):93-8.

47. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res.* 2011;1:29.
48. Totolici IP PA, Poroch V, Mosoiu D. The Impact of Ozone Therapy on Antioxidant Status and Quality of Life in Palliative Care - Exploratory Study. *Rev Chim*[internet]. 2017;68(10):2416-21.
49. Dev R D-GM, De La Cruz M, Rhondali W, Hui D, et al. Feasibility of a Randomized Controlled Trial of Light Therapy in Cancer Patients with Insomnia. *J Palliat Care Med.* 2014;4:183.
50. Coevorden RSv. The low level laser in palliative care. *Advances in Palliative Medicine.* 2009;8(3):83-8.
51. Takahashi H, Mizuno H, Yanagisawa A. High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients. *Personalized Medicine Universe.* 2012;1(1):49-53.
52. Stephenson CM, Levin RD, Spector T, Lis CG. Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72(1):139-46.
53. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978;75(9):4538-42.
54. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, Schutt AJ, O'Connell MJ, Rubin J, et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med.* 1979;301(13):687-90.
55. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, Rubin J, O'Connell MJ, Ames MM. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med.* 1985;312(3):137-41.
56. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med.* 2004;140(7):533-7.
57. Levine M, Padayatty SJ, Espey MG. Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Adv Nutr.* 2011;2(2):78-88.

58. Gonzalez MJ BM, Cintrón AV. High Dose IV Vitamin C and Metastatic Breast Cancer: A Case Report. *J Orthomol Med.* 2017;32(6).
59. Drisko JA, Serrano OK, Spruce LR, Chen Q, Levine M. Treatment of pancreatic cancer with intravenous vitamin C: a case report. *Anticancer Drugs.* 2018;29(4):373-9.
60. Garcia KM JC, Berdiel MJ, Massari JRM, Duconge J, et al. Intravenous Vitamin C and Metabolic Correction as Adjuvant Therapy for prostate Cancer: a Case Report. *J Cancer Prev Curr Res.* 2016;5(3):00164.
61. Yuen R LS, Yuen T High-Dose Vitamin C Helps Prevent Recurrence of Stage IV Ovarian Cancer: A Case Report. *J Orthomol Med* 2018;33.
62. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci.* 2007;22(1):7-11.
63. Du J, Cullen JJ, Buettner GR. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1826(2):443-57.
64. Zasowska-Nowak A, Nowak PJ, Ciałkowska-Rysz A. High-Dose Vitamin C in Advanced-Stage Cancer Patients. *Nutrients.* 2021;13(3).
65. Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(38):13604-9.
66. Rees DC, Kelsey H, Richards JD. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ.* 1993;306(6881):841-2.
67. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S161-92.
68. Liu H, Xu Y, Ji J, Dong R, Qiu H, Dai X. Prognosis of ovarian clear cell cancer compared with other epithelial cancer types: A population-based analysis. *Oncol Lett.* 2020;19(3):1947-57.

69. Hess LM, Rong N, Monahan PO, Gupta P, Thomaskutty C, Matei D. Continued chemotherapy after complete response to primary therapy among women with advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer*. 2010;116(22):5251-60.
70. Emile G, Chauvenet L, Tigaud JM, Chidiac J, Pujade Lauraine E, Alexandre J. A clinical experience of single agent bevacizumab in relapsing ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;129(3):459-62.
71. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(3):183-203.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

วันที่ _____ เดือน _____ พ.ศ. _____

1. ข้อมูลพื้นฐาน

1.1 สัญชาติ _____

1.2 เพศ _____

1.3 อายุ _____ ปี

1.4 น้ำหนัก _____ กิโลกรัม ส่วนสูง _____ เซนติเมตร

1.5 ดัชนีมวลกาย Body Mass Index _____

1.5 สถานภาพ โสด สมรส หม้าย หย่า / แยก _____

1.6 ศาสนา พุทธ คริสต์ อิสลาม ฮินดู อื่นๆ _____

1.7 อาชีพ _____

1.8 ประวัติโรคมะเร็งในครอบครัว _____

1.9 ผู้ดูแลหลัก _____

2. ข้อมูลด้านสุขภาพ

2.1 สัญญาณชีพ (Vital sign)

O Blood pressuremmHg

O Temperature.....Celsius

O Heart rate.....beats/min

O Respiratory rate.....beats/min

2.2 โรคประจำตัว _____

2.3 ประวัติการเจ็บป่วยก่อนหน้านี้ _____

2.4 ยาที่ใช้เป็นประจำ _____


- 2.5 ประวัติแพ้ยา_____
- 2.6 ประวัติการใช้สารเสพติด บุหรี่ แอลกอฮอล์ สารเคมีต่างๆ_____
- 2.7 ประวัติการใช้ฮอร์โมนชนิดต่างๆ_____
- 2.8 อาการต่างๆ (Symptoms)_____
- 2.9 ECOG Performance status_____
- 2.10 อารมณ์ (Mood)_____
- 2.11 Social support_____

ภาคผนวก ข

เอกสารความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

Editt_011019

AF 05-04

	คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต
	เอกสารความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (Informed Consent Form)

โครงการวิจัยเรื่อง

.....

.....

วันที่คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....

และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย (และระบุด้วยว่าจะได้รับการชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัยหรือไม่.....)

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป


ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัย และต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

Edit1_011019

AF 05-04

	คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต
	เอกสารความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (Informed Consent Form)

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

..... ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

..... ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามความข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ


.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

Edit1_011019

AF 05-04

	คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต
	เอกสารความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (Informed Consent Form)

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

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

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-นามสกุล

พ.ญ. วรพร สิ้นสุวรรณ

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2555 วุฒิปัตร์ อายุรแพทย์โรคมะเร็ง
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
พ.ศ. 2547 แพทยศาสตรบัณฑิต
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ตำแหน่งงาน

อายุรแพทย์มะเร็ง Akesis Life Oncology clinic

ผลงานตีพิมพ์

Woraporn Sinsuwan, et al. A Randomized, Open-Label, Single Center Trial Comparing Toxicity of Cisplatin Plus Gemcitabine in Treatment of Unresectable Cholangiocarcinoma: Conventional Regimen Versus The UK ABC-02 Trial - Preliminary Report. *The Thai Cancer*, 2016, 31.55.012

Sinsuwan W1*, Pairojkul S1, Gomutbutra P2, Kongkum K1 and Kosuwon W3. A Retrospective, Single Center, Observational Study, Comparing the Direct Cost of End-Of-Life Care Patients with Advanced Cancer Care: Palliative Care versus Usual Care. *J Palliat Care Med* 2016;6:243.