



การศึกษาภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยสูงอายุโรคมะเร็งหลังได้รับยาเคมีบำบัด

A study of oral mucositis in elderly cancer patients after receiving chemotherapy

กิตติยา พงษ์สุพต¹ จุฑารัตน์ ฉิมเรือง² ชายแดน อินตีปะ³ ทิพย์ฤทัย ประยูรวงศ์⁴ วังดา สว่างอรุณ⁵

¹นิสิตปริญญาโทสาขาทันตกรรมผู้สูงอายุ ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน

คณะทันตแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยนเรศวร

²ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยนเรศวร

³ภาควิชาทันตกรรมวินิจฉัย คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

⁴ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

⁵ภาควิชาทันตกรรมวินิจฉัย คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

Kitiya Phongsuphot¹ Jutharat Chimruang² Chaidan Intapa³ Tipruthai Prayoonwong⁴ Wanlada Sawangarun⁵

¹Graduate Student of Master of Sciences in Dentistry (Geriatric Dentistry), Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Naresuan University

² Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Naresuan University.

³ Department of Oral Diagnosis, Faculty of Dentistry, Naresuan University

⁴ Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Naresuan University.

⁵ Department of Oral Diagnosis, Faculty of Dentistry, Naresuan University

Received: 22 May 2020
Revised: 13 November 2020
Accepted: 23 December 2020

บทคัดย่อ

ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบเป็นภาวะแทรกซ้อนในช่องปากที่สำคัญหลังรับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ทำให้เกิดแผลและอาการเจ็บในช่องปาก ส่งผลให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้น้อยลง เกิดภาวะทุโภชนาการจนผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำลงนำไปสู่การกลับมาอนโรงพยาบาลซ้ำ ภาวะแทรกซ้อนนี้หากเกิดในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุโรคมะเร็งที่มักเป็นกลุ่มที่มีร่างกายอ่อนแอ จะมีแนวโน้มการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในระดับรุนแรง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปัจจัยเสี่ยงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยทั่วไป การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยสูงอายุโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์จำนวน 33 คนซึ่งมีผู้เก็บข้อมูลจำนวน 1 คน เก็บข้อมูลด้วยแบบบันทึกส่วนบุคคล แบบประเมินภาวะโภชนาการ (MNA) และแบบประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก (WHO 1979) ติดตามเป็นระยะเวลา 3 รอบการรักษา โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ผลการศึกษาพบอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ 30 คน (ร้อยละ 90.9) ลักษณะที่พบในกลุ่มตัวอย่างดังกล่าวได้แก่ เพศหญิง 18 คน (ร้อยละ 60) มีโรคมะเร็งทางเดินอาหาร 9 คน (ร้อยละ 30) มีคะแนน MNA 8-11 คะแนน 16 คน (ร้อยละ 53.3) เป็นโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด 9 คน (ร้อยละ 30) และได้รับยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบหลักเป็น 5-Fluorouracil 12 คน (ร้อยละ 40) และไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านอายุ โภชนาการ และกลุ่มยาเคมีบำบัดกับระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ โดยสรุป ผู้ป่วยสูงอายุโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดควรมีการติดตามและป้องกันภาวะเยื่อช่องปากอักเสบอย่างใกล้ชิด การตรวจช่องปากผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอในทุกรอบของการรักษาเป็นสิ่งสำคัญ และทันตแพทย์สาขาทันตกรรมผู้สูงอายุ

ผู้รับผิดชอบบทความ

ทพญ. กิตติยา พงษ์สุพต

ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยนเรศวร

คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ตำบลท่าโพธิ์

อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000

อีเมล: ampooki@gmail.com

Corresponding author

Kitiya Phongsuphot

Department of Preventive Dentistry,

Faculty of Dentistry, Naresuan University

Faculty of Dentistry, Naresuan University, Phitsanulok 65000

Email: ampooki@gmail.com

ควรเป็นหนึ่งในทีมดูแลผู้ป่วยมะเร็งเพื่อให้การรักษาโรคมะเร็งประสบผลสำเร็จและเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

คำสำคัญ: ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ, ยาเคมีบำบัด, ผู้สูงอายุ, ผู้ป่วยมะเร็ง

Abstract

Oral mucositis is one of the common complications in the cancer patients who are undergone the chemotherapy. The complication can cause oral ulceration and burning sensation leading to decreased appetite, malnutrition, immunocompromisation and rehospitalization. Complication that occurred in special group of patients, especially in the elderly cancer patient which usually found weak and living with multiple risk factors in their daily life, may often be prone to a high severity of oral mucositis. The purpose of this study was to investigate the incidence of oral mucositis in 33 elderly cancer patients who have received chemotherapy at the Uttaradit hospital. Data were collected using demographic questionnaire, MNA malnutrition questionnaire, and World Health Organization (WHO 1979) mucositis scale by only one investigator. Three cycles of chemotherapy had been followed and then analyzed by descriptive statistics. The incidence of oral mucositis was found in 30 patients (90.9%) involved by major factors including gender (female) (18 patients (60%)), gastrointestinal cancer (9 patients (30%)), MNA scores (score 8-11) (16 patient (53.3%)), cardiovascular disease (9 patients (30%)), and 5-Fluorouracil based chemotherapy (12 patients (40%)). There was no correlation between the occurrence of oral mucositis severity and the patient's age, nutrition (MNA score) and chemotherapy-based regimens. In conclusion, the elderly group of cancer patients who have received chemotherapy must be closely monitored and be insured for oral mucositis. Regular oral check-up should be done for those patients in every cycle of chemotherapy. Geriatric dentists should include in the hospital oncology team for the successful cancer treatments and improving the quality of life of the patients.

บทนำ

สถานการณ์ปัจจุบันผู้สูงอายุทั่วโลกมีมากกว่าร้อยละ 50 ที่ป่วยและเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็ง ทั้งนี้อุบัติการณ์เกิดโรคมะเร็งในผู้สูงอายุสูงมากในประเทศที่พัฒนาแล้ว และพบว่ามีผู้ป่วยรายใหม่รวมถึงการเสียชีวิตที่มากขึ้นในประเทศกำลังพัฒนา¹ โดยมะเร็งที่พบบ่อยในผู้สูงอายุเพศชายคือมะเร็งต่อมลูกหมากและเพศหญิงคือมะเร็งเต้านม² เช่นเดียวกับประเทศไทย โรคมะเร็งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตระดับต้นๆ ของประชากรไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 เป็นต้นมาจนถึงปัจจุบัน³ สำหรับประเทศไทยมะเร็งที่พบบ่อยของผู้สูงอายุคือ มะเร็งตับและท่อน้ำดี และมะเร็งเต้านม⁴ ทั้งนี้ยาเคมีบำบัดเป็นหนึ่งในวิธีการรักษาหลักของโรคมะเร็ง จะออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัว

ของเซลล์มะเร็งหลายรูปแบบ ทำให้เซลล์ไม่สามารถแบ่งตัวต่อไปและตายในที่สุด ดังนั้นจึงส่งผลต่อเซลล์ของร่างกายบางชนิดที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว เช่น เซลล์เยื่อต่างๆ เส้นผม ขน เล็บ เป็นต้น⁵ และผลกระทบในช่องปากที่สำคัญคือภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ โดยเฉพาะเยื่อผิวชนิด Non-keratinized เช่น ริมฝีปากด้านใน กระพุ้งแก้ม ลิ้น เพดานอ่อนและพื้นปาก มักพบช่วง 5 ถึง 14 วันหลังจากที่ได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งภาวะนี้ก่อให้เกิดความเจ็บปวด ส่งผลต่อการรับประทานอาหาร การกลืนและการพูดคุย นอกจากนี้การรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดมักจะมีผลต่อการกดไขกระดูก (bone marrow suppression) ทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำ (immunocompromised host) สัมพันธ์กับการ

ติดเชื้ในกระแสเลือดจากเชื้อจุลชีพในช่องปาก ยิ่งส่งผลให้ มีการใช้ยาปฏิชีวนะที่มากขึ้นและการนอนโรงพยาบาลที่ ยาวนาน⁶ ในการศึกษาต่างประเทศพบอุบัติการณ์เกิดภาวะ เยื่อช่องปากอักเสบในผู้สูงอายุหลังรับยาเคมีบำบัดร้อยละ 22.3 ถึงร้อยละ 58.7^{7,8} จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า กลุ่มผู้สูงอายุที่มีภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) และโรค ร่วม (comorbid condition) มีโอกาสเกิดความเป็นพิษจาก ยาเคมีบำบัดได้สูง^{9,10}

ศูนย์เคมีบำบัดโรงพยาบาลอุดรดิติให้การดูแล รักษาผู้ป่วยมะเร็งในเขตภาคเหนือตอนล่าง จากสถิติผู้ป่วย มะเร็ง ปี ค.ศ. 2015-2017 มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา เคมีบำบัดเพิ่มขึ้นทุกปี¹¹ จากการทบทวนแนวปฏิบัติ การป้องกันและการติดตามภาวะเยื่อช่องปากอักเสบพบว่ายัง ไม่มีแนวปฏิบัติที่ชัดเจน เมื่อสอบถามอาการผู้ป่วยพบว่ามี อาการเจ็บหรือแสบในช่องปากหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด เนื่องด้วยจำนวนผู้ป่วยมะเร็งที่เพิ่มขึ้นจึงทำให้ผู้วิจัยเห็น ประโยชน์ของการศึกษาภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในกลุ่ม ผู้ป่วยมะเร็ง ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา อุบัติการณ์เกิดของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วย โรคมะเร็งวัยสูงอายุหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ผล การศึกษามุ่งหวังจะได้ฐานข้อมูลและลักษณะผู้ป่วยที่พบ ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบให้ทางศูนย์เคมีบำบัดโรงพยาบาล อุดรดิติใช้ดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งในวัยสูงอายุที่ได้รับยาเคมี บำบัดต่อไป

วิธีการดำเนินการวิจัย

การศึกษาเชิงสำรวจแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยมะเร็ง รายใหม่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 ถึง 3 ณ ศูนย์เคมีบำบัด โรงพยาบาลอุดรดิติ วันที่ 23 สิงหาคม 2562 ถึง 5 ธันวาคม 2562 โดยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างด้วยวิธีการสุ่มตามความ สะดวก (convenience sampling) ตามเกณฑ์คัดเข้าและ เกณฑ์คัดออก คุณสมบัติดังนี้ (1) อายุ 60 ปีขึ้นไป (2) สภาพ ร่างกายดีคือมี Eastern Co-operation Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ตั้งแต่ 0 ถึง 2 (3) ได้รับยา เคมีบำบัดเดิมตลอดการรักษา (4) ไม่พบรอยแผลในช่องปาก

ก่อนรับยาเคมีบำบัด (5) ไม่เป็นผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ ที่ได้รับการฉายรังสี (6) ไม่เป็นผู้ป่วยในระยะสุดท้าย (patient in the last stage) (7) เข้าใจและสามารถสื่อสารภาษาไทยได้ ดี (8) ยินดีที่จะลงนามเข้าร่วมวิจัย ในการศึกษาที่มีผู้ป่วย มะเร็งวัยสูงอายุนิยมเข้าร่วมการวิจัยจำนวน 36 คน และ คัดออกตามเกณฑ์ถอดถอนเนื่องจากไม่สะดวกในการ เดินทางจำนวน 3 คนจึงเหลือกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้ จำนวน 33 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา แบ่งเป็น 3 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปจากเวชระเบียนผู้ป่วย ประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว การ วินิจฉัยโรค สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับและจำนวนนับของเม็ด เลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือด

หมายเหตุ: มะเร็งระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ มะเร็งตับและ ท่อน้ำดี, มะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง, มะเร็งกระเพาะ อาหาร

มะเร็งระบบสืบพันธุ์ ได้แก่ มะเร็งปากมดลูก, มะเร็ง มดลูก, มะเร็งรังไข่, มะเร็งต่อมลูกหมาก

โรคประจำตัว: โรคระบบหลอดเลือดและหัวใจ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง, ไขมันในเลือดผิดปกติ, โรคหัวใจ

โรคระบบต่อมไร้ท่อ ได้แก่ โรคเบาหวาน, โรคไทรอยด์

ส่วนที่ 2 แบบประเมินภาวะโภชนาการอย่างย่อ ฉบับภาษาไทย (Mini Nutritional Assessment Short-Form Thai version; MNA®-SF) ของเนสท์เล่ (Nestle) ปี 2006 มี เกณฑ์การประเมินดังนี้

คะแนน = 12 - 14 หมายถึง ภาวะโภชนาการปกติ

คะแนน = 8 - 11 หมายถึง มีความเสี่ยงภาวะทุพ โภชนาการ

คะแนน = 0 - 7 หมายถึง มีภาวะทุพโภชนาการ

ส่วนที่ 3 แบบประเมินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ตรวจโดยทันตแพทย์ผู้วิจัยเป็นผู้ตรวจภาวะเยื่อช่องปาก อักเสบ 1 คน โดยผ่านการปรับมาตรฐานจากทันตแพทย์ ผู้เชี่ยวชาญ 1 ท่านด้วยรูปภาพรอยโรคในช่องปาก อภิปราย และทำแบบทดสอบ 15 ข้อ ประเมินความแม่นยำ ถูกต้อง และเชื่อถือได้ก่อนวิจัยจากค่าสัมประสิทธิ์แอลฟา

(Cronbach's alpha coefficient) โดยการเปรียบเทียบผลการตรวจความสอดคล้องกันได้ค่าสถิติที่ 0.706 จัดอยู่ในระดับดี ผู้วิจัยทำการอธิบายหาข้อสรุปส่วนที่ผิดพลาดที่มองเห็นได้ยากเช่น บริเวณพื้นที่ช่องปากร่วมกันระหว่างผู้วิจัยกับทันตแพทย์ผู้เชี่ยวชาญอีกครั้งและฝึกปฏิบัติซ้ำใหม่จนกว่าจะได้รับความสอดคล้องกันที่ค่าสถิติ 1.00 จัดอยู่ในระดับดีมาก¹² ทำการตรวจบันทึกภาวะเยื่อช่องปากอักเสบใน 5 บริเวณ ได้แก่ ลิ้น (lips), เพดานอ่อน (soft palate), พื้นปาก (floor of mouth), ลิ้น (tongue) และกระพุ้งแก้ม (buccal mucosa) ตามเกณฑ์ประเมินระดับความเป็นพิษในช่องปากขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization's Oral Toxicity Scale) ปี ค.ศ. 1979¹³ แบ่งอาการแสดงทางคลินิกของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบเป็น 5 ระดับดังนี้

- 0 คือ เยื่อช่องปากปกติ
- 1 คือ เยื่อช่องปากมีรอยแดงหรือมีอาการเจ็บในช่องปาก
- 2 คือ เยื่อช่องปากมีรอยแดง มีแผลและสามารถกลืนอาหารปกติได้
- 3 คือ เยื่อช่องปากมีแผลและมีรอยแดงขนาดใหญ่สามารถกลืนอาหารเหลวได้เท่านั้น
- 4 คือ เยื่อช่องปากอักเสบรุนแรงและไม่สามารถรับประทานอาหารได้

การรวบรวมข้อมูลและการวิเคราะห์ข้อมูล การศึกษานี้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์เลขที่ IRB No.291/62 วันที่รับรอง 4 กรกฎาคม 2562 ถึงวันที่ 4 กรกฎาคม 2563 ผู้วิจัยชี้แจงวัตถุประสงค์และขอความร่วมมือในการเก็บรวบรวมข้อมูลแก่ผู้ป่วยและญาติ หากพบภาวะฉุกเฉินหรือความผิดปกติใดจะทำการแจ้งให้กับแพทย์ผู้ดูแลรับทราบเพื่อพิจารณาให้การรักษาที่เหมาะสม โดยขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยแสดงใน Figure 1

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปเอสพีเอสเอสรุ่นที่ 23.0 (SPSS version 23.0) โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาอธิบายข้อมูลอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบโดยใช้สถิติพื้นฐาน ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และสถิติวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านอายุ โภชนาการ กลุ่มของยาเคมีบำบัด และภาวะเยื่อช่องปากอักเสบด้วย Spearman correlation coefficients และ Pearson correlation Coefficient โดยนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยโรคมะเร็งวัยสูงอายุที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 33 คน ที่มารับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 ถึง 3 ณ ศูนย์เคมีบำบัดโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ มีอายุเฉลี่ย 68.36 ปี ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 5.857 ปี พบอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจำนวน 30 คน (ร้อยละ 90.9) โดยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 18 คน (ร้อยละ 54.5) เป็นมะเร็งระบบทางเดินอาหาร 12 คน (ร้อยละ 26.4) และมีคะแนน MNA 8-11 จำนวน 17 คน (ร้อยละ 51.5) สำหรับลักษณะผู้ป่วยโรคมะเร็งวัยสูงอายุที่เกิดและไม่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบแสดงใน Table 1

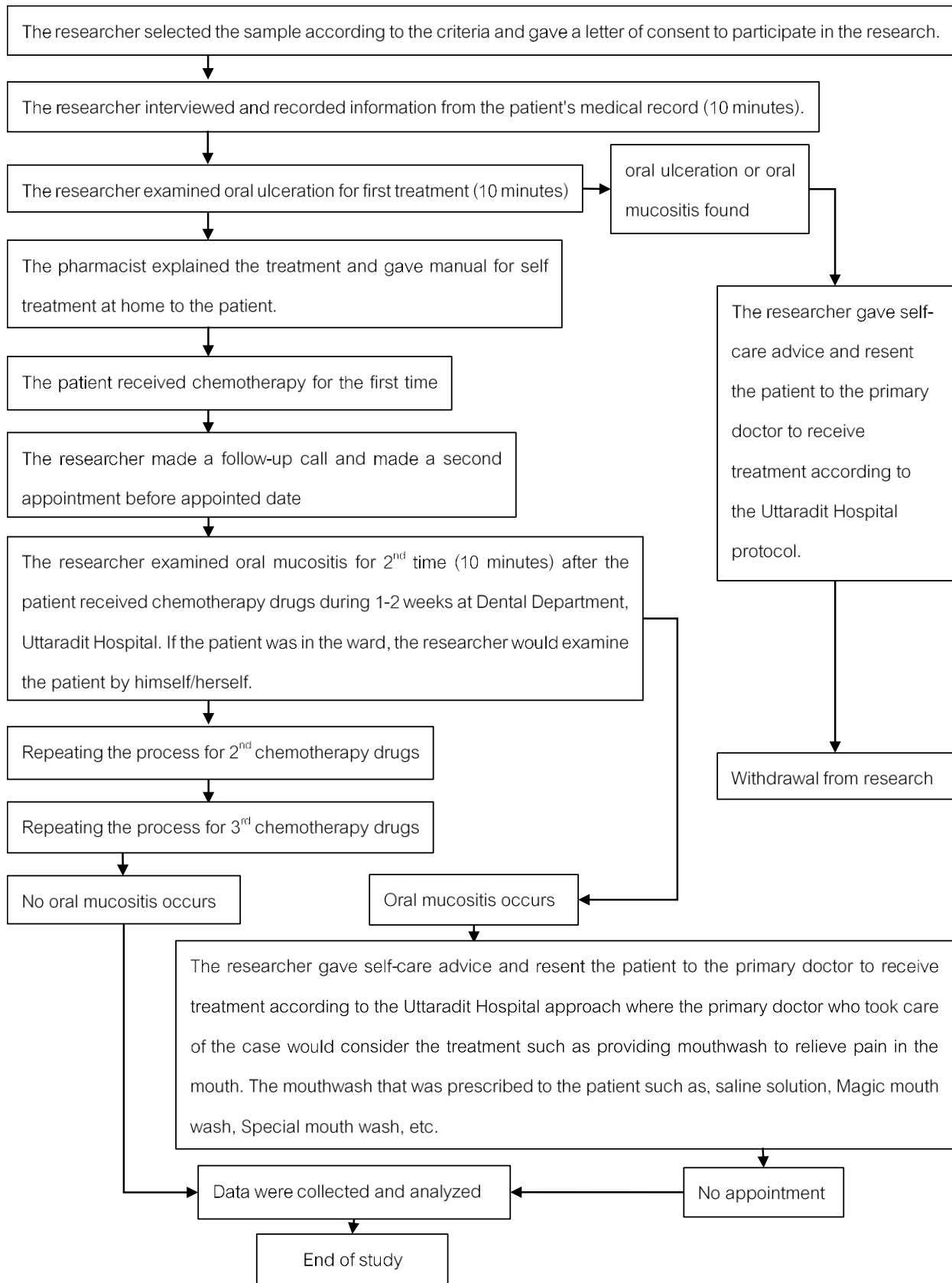


Figure 1: Flow diagram of the study



Table 1 Characteristics of elderly cancer patient with present and absent oral mucositis post chemotherapy (N = 33)

Characteristics of subjects	No. of patients (%)		
	Grade 0	Grade 1-3	Total
	Absence OM N=3	Presence OM N=30	N=33
Gender			
Male	3 (100%)	12 (40%)	15 (45.5%)
Female	0	18 (60%)	18 (54.5%)
Age (years)			68.36 ± 5.857
60-69	2 (66.7%)	17 (56.7%)	19 (57.6%)
≥ 70	1 (33.3%)	13 (43.3%)	14 (42.4%)
Type of cancer			
Gastrointestinal cancers	3 (100%)	9 (30%)	12 (36.4%)
Reproductive cancers	0	6 (20%)	6 (18.2%)
Lung Cancer	0	5 (16.7%)	5 (15.2%)
Breast cancer	0	8 (26.7%)	8 (24.2%)
Hematological malignancy & lymphoma cancer	0	2 (6.7%)	2 (6.1%)
Nutrition			
MNA score = 12-14	1 (33.3%)	1 (3.3%)	2 (6.1%)
MNA score = 8-11	1 (33.3%)	16 (53.3%)	17 (51.5%)
MNA score = 0-7	1 (33.3%)	13 (43.3%)	14 (42.4%)
Absolute Neutrophil Count (ANC)			
< 2000 cell/mm ³	1 (33.3%)	1 (3.3%)	2 (6.1%)
2000-4000 cell/mm ³	2 (66.7%)	12 (40%)	14 (42.4%)
> 4000 cell/mm ³	0	17 (56.7%)	17 (51.5%)
Comorbid			
Cardiovascular disease	2 (66.7%)	9 (30%)	11 (33.3%)
Endocrine disease	0	3 (10%)	3 (9.1%)
Cardiovascular + endocrine disease	0	2 (6.7%)	2 (6.1%)
Other	0	4 (13.3%)	4 (12.1%)
No	1 (33.3%)	12 (40%)	13 (39.4%)
Chemotherapy base			
5-FU base	3 (100%)	12 (40%)	15 (45.5%)
Taxane base	0	9 (30%)	9 (27.3%)
Other base	0	9 (30%)	9 (27.3%)



ตรวจพบบริเวณกระพุ้งแก้มมากที่สุดจำนวน 21 คน (ร้อยละ 63.6) รองลงมาคือบริเวณริมฝีปาก 17 คน (ร้อยละ 51.5) และลิ้น 13 คน (ร้อยละ 39.4) ทั้งนี้ในการศึกษานี้ไม่พบการเกิดในบริเวณพื้นปาก สำหรับระยะเวลาเฉลี่ยที่ตรวจพบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในช่องปากคือ วันที่ 8.33 หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ทั้งนี้ตำแหน่งและระยะเวลาที่พบการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบแสดงใน Table 2 โดยภาวะเยื่อช่องปากอักเสบบริเวณกระพุ้งแก้ม ริมฝีปาก ลิ้น และเพดานอ่อน ที่พบในการศึกษานี้ แสดงใน Figure 2

เปลี่ยนไปหรือมีอาการแสบเวลารับประทานอาหาร จำนวน 10 คน (ร้อยละ 66.7) โดยพบผู้ที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ grade 2 และ 3 รู้สึกปากแห้งและรับรสอาหารเปลี่ยนไปหรือมีอาการแสบเวลารับประทานอาหารทุกคน ส่วนในรอบที่ 2 พบผู้ที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ grade 1 รู้สึกปากแห้งทุกคน และพบการรับรสอาหารเปลี่ยนไปหรือมีอาการแสบเวลารับประทานอาหาร จำนวน 2 คน (ร้อยละ 66.7) โดยพบผู้ที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ grade 2 รู้สึกปากแห้งและรู้สึกน้ำลายเหนียว ในรอบที่ 3 พบผู้ที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ

Table 2 Position and duration of oral mucositis in oral cavity of elderly cancer patient post chemotherapy

Position of OM	Presence OM (N=33)	Presence OM in each position
Day mean ± SD		8.33 ± 2.146
Lips	17	51.5%
Buccal mucosa	21	63.6%
Tongue	13	39.4%
Floor of mouth	0	0
Soft palate	8	24.2%

ในการศึกษานี้พบการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มากที่สุดตั้งแต่รอบที่ 1 จำนวน 20 คน (ร้อยละ 66.7) เมื่อติดตามต่อไปในผู้ที่ไม่เกิดในครั้งแรก พบว่าสามารถเกิดในรอบที่ 2 และ รอบที่ 3 โดยอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบแต่ละรอบการรักษาแสดงใน Table 3 ทั้งนี้ในรอบที่ 1 พบผู้ที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ grade 1 รู้สึกปากแห้งจำนวน 12 คน (ร้อยละ 80) พบว่ารู้สึกน้ำลายเหนียวจำนวน 5 คน (ร้อยละ 33.3) และพบว่าการรับรสอาหาร

grade 1 รู้สึกปากแห้งจำนวน 4 คน (ร้อยละ 80) โดยพบผู้ที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ grade 2 รู้สึกปากแห้งและรู้สึกน้ำลายเหนียว นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบร่วมกับมุมปากอักเสบ(Angular cheilitis) และพบภาวะปากอักเสบเหตุฟันเทียม(Denture stomatitis) ในรอบที่ 1 และรอบที่ 3 โดยได้ส่งต่อให้ทันตแพทย์เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์ช่องปากวินิจฉัยและให้การรักษาต่อไป

Table 3 Incidence of oral mucositis in each cycle of elderly cancer patient post chemotherapy

Incidence of oral mucositis	No. of patients (%)					incidence in each cycle
	Absence OM		Presence OM			
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3		
Cycle 1 (N=33)	13 (39.4)	15 (75)	3 (15)	2 (10)	20 (66.7)	
Cycle 2 (N=13)	9 (69.2)	3 (75)	1 (25)	0	4 (13.3)	
Cycle 3 (N=9)	3 (33.3)	5 (83.3)	1 (16.7)	0	6 (20)	

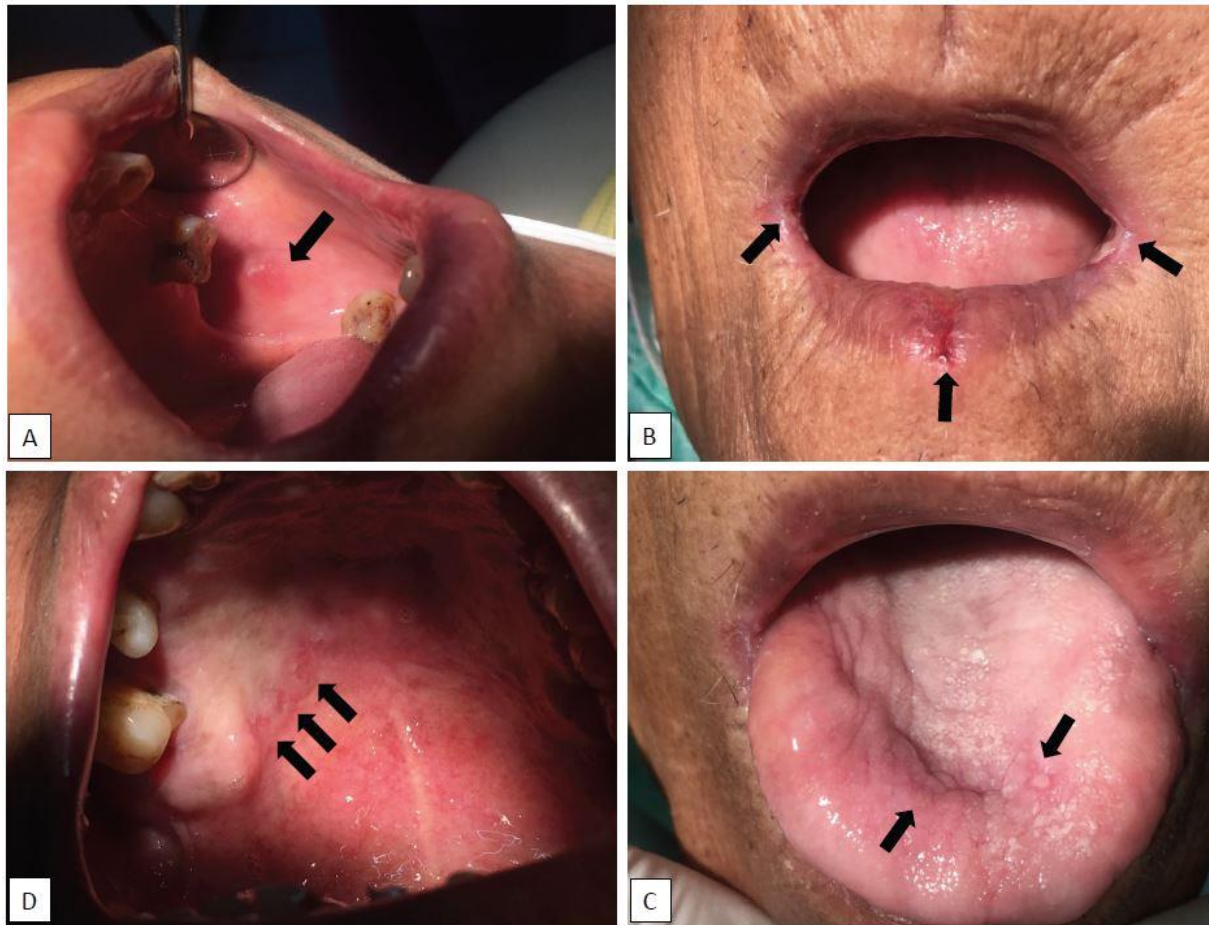


Figure 2: The extra and intraoral appearances A) The oral mucositis at buccal mucosa area,
B) The oral mucositis at lower lip area, C) The oral mucositis at tongue area,
D) The oral mucositis at soft palate area

Table 4 Correlations between factors and oral mucositis severity (N=33)

Factors	n (%)	Oral mucositis severity	95% CI	P-value
Age (year)	33 (100)	^a 0.108	-0.262, 0.552	0.549
Nutrition (MNA Score)	33 (100)	^a 0.141	-0.353, 0.638	0.433
Chemotherapy base				
-5FU Base	14 (42.4)	^b -0.080	-0.598, 0.571	0.786
-Taxane Base	9 (27.3)	^b 0.245	0.125, 0.625	0.524
-Other Base	10 (30.3)	^b 0.509	0.316, 1.000	0.133

a; Pearson's correlation coefficients

b; Spearman correlation coefficients

*P-value<0.05

Remarks : 5-Fluorouracil base; 5-FU+Leucovorin, Folfox4, FAC, CM, 5-FU+Cisplatin

Taxane base; Paclitaxel+Carboplatin, Paclitaxel, Docetaxel

Other base; AC, Carboplatin+Etoposide, CHOP

เมื่อพิจารณาถึงปัจจัยด้านอายุ โภชนาการ และ กลุ่มยาเคมีบำบัดไม่พบความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ดังแสดงใน Table 4

ทั้งนี้ระดับความรุนแรงภาวะเยื่อช่องปากอักเสบแต่ละรอบของการรับยาเคมีบำบัดโดยแบ่งตามเกณฑ์ WHO1979 แสดงใน Figure 3

จะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบความรุนแรงระดับ 1 จำนวน 23 คน (ร้อยละ 69.7) โดยการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งวัยสูงอายุหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดในรอบที่ 1 ถึง 3 ที่มีภาวะเยื่อช่องปากอักเสบเกิดความรุนแรงระดับ 1 จะมีอาการปากแห้งร่วมด้วยถึง 19 คน (ร้อยละ 82.6) มีการรับรสเปลี่ยนไปและอาการเจ็บในช่องปาก 12 คน (ร้อยละ 52.2)

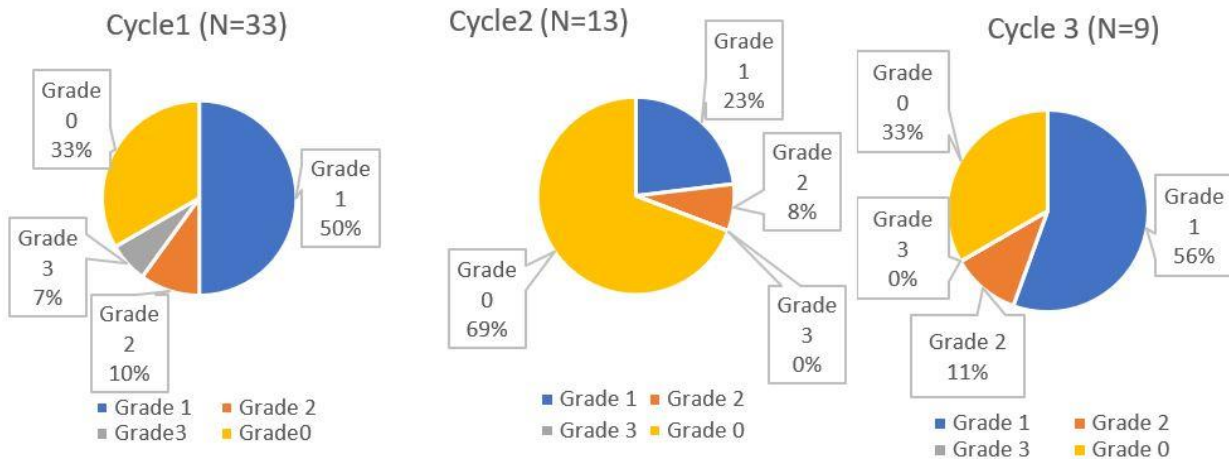


Figure 3: Percentage of oral mucositis severity, based on WHO grading 1979

บทวิจารณ์

ผลการศึกษาคู่ปฏิบัติการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยโรคมะเร็งวัยสูงอายุหลังได้รับยาเคมีบำบัด ณ ศูนย์เคมีบำบัดโรงพยาบาลอุดรดิตถ์พบการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบสูงถึง 30 คน (ร้อยละ 90.16) มากกว่าการศึกษาของ Sebastiano Mercadante และคณะ ที่พบคู่ปฏิบัติการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบร้อยละ 22.77 การศึกษาของ Nada El Osta และคณะ พบคู่ปฏิบัติการเกิดร้อยละ 58.38 และการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งวัยผู้ใหญ่ของ Yeon-Hee Lee และคณะ ที่พบร้อยละ 21.614 อาจเกิดจากความแตกต่างของรูปแบบการรักษาโรคมะเร็ง โดยการศึกษาที่ผ่านมามีการรักษาผู้ป่วยมะเร็งวัยสูงอายุที่หลากหลายวิธี ทั้งการให้ยาเคมีบำบัดแบบมุ่งเป้า การผ่าตัด หรือการฉายรังสีที่เป็นรูปแบบการรักษาโรคมะเร็งที่จำเพาะเจาะจงทำให้ได้รับผลกระทบจากยาเคมีบำบัดน้อยกว่า 15

ในการศึกษากลุ่มผู้สูงอายุโรคมะเร็งของ Sebastiano Mercadante และคณะ ส่วนใหญ่จะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบความรุนแรงระดับ 1 จำนวน 94 คน (ร้อยละ 63.1)7 และการศึกษาของ Nada El Osta และคณะ เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบความรุนแรงระดับ 1 และ 2 ร้อยละ 58.78 เช่นเดียวกับการศึกษานี้ที่พบผู้ป่วยส่วนใหญ่

ซึ่งส่งผลต่อการรับประทานอาหารได้ลดลง และมักมีอาการเบื่ออาหารมากขึ้น ในขณะที่ผู้ที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบความรุนแรงระดับ 2 และ 3 จะมีข้อจำกัดในการรับประทานอาหารมากยิ่งขึ้น ผลของการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้สูงอายุเป็นกลุ่มเสี่ยงที่จะได้รับผลกระทบจากยาเคมีบำบัดได้มาก ซึ่งภาวะเยื่อช่องปากอักเสบจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย 6

ทั้งนี้การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งวัยสูงอายุที่ได้รับยากลับ 5-Fluorouracil เป็นส่วนใหญ่ เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบถึงร้อยละ 40 สอดคล้องกับการศึกษาของ Secher Çakmak และคณะ 16 และการศึกษาของ Marina Curra และคณะ ที่พบว่ายาเคมีบำบัดที่มีส่วนผสมของ 5-Fluorouracil มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มากถึง 17, 18, 19 สิ่งที่น่าสนใจของการศึกษานี้คือสูตรยาเคมีบำบัดที่มีส่วนผสมของ 5-Fluorouracil ที่ให้การรักษาโรคมะเร็งตามมาตรฐานโรงพยาบาลอุดรดิตถ์มักจะเป็นการให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น โดยผลการศึกษานี้พบแนวโน้มผู้สูงอายุมีความเสี่ยงได้รับผลกระทบจากการได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่า 1 ชนิด สอดคล้องกับการศึกษาต่างประเทศที่ได้ทำการสังเคราะห์เอกสาร พบว่าผู้สูงอายุโรคมะเร็งที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่

ประกอบด้วยตัวยาหลายชนิดเป็นปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษจากยาเคมีบำบัดมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียว 9

หากพิจารณาถึงผู้ป่วยมะเร็งวัยสูงอายุ ใน การศึกษานี้พบว่าเพศหญิงมีอุบัติการณ์เกิดมากกว่าเพศชาย สอดคล้องกับการศึกษาของ Secher Çakmak และคณะ16 ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Ramón G. Carreón-Burciaga และคณะ ที่พบการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ในเพศชายมากกว่า20 ทั้งนี้ น่าจะมีสาเหตุมาจากการศึกษาที่ ผ่านมาทำการศึกษาในเด็กเล็กช่วงอายุ 6-12 ปี อาจมี พันธุกรรมบางอย่างของวัยเด็กและวัยสูงอายุที่ต่างกัน โดย พันธุกรรมเหล่านั้นน่าจะมีผลต่อกระบวนการอักเสบ21,22 และมีการศึกษาในต่างประเทศที่พบระดับยีนบางชนิดในเพศ ชายและหญิงต่างกันโดยจะพบในเพศชายมากกว่าทำให้การ ชีบยาเคมีบำบัดออกจากร่างกายได้ดีกว่าเพศหญิง เพศหญิง จึงอาจเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ง่ายและรุนแรงกว่า เพศชาย23

ในขณะที่ผู้ป่วยมะเร็งวัยสูงอายุส่วนใหญ่ของ การศึกษานี้มีคะแนน MNA เท่ากับ 8 -11 ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม เสี่ยงทุพโภชนาการและมีอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปาก อักเสบสูง ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Ahmed A. Al Ibraheemi และคณะการศึกษาของ Secher Çakmak และ คณะ ที่พบแนวโน้มการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากใน กลุ่มอ่อน16,24 อาจเป็นไปได้ว่าการศึกษานี้มีการใช้แบบ ประเมินโภชนาการ (MNA) ซึ่งมีการใช้อย่างแพร่หลาย สำหรับการประเมินภาวะโภชนาการในผู้สูงอายุและมีความ เทียบตรงต่อการวัดโภชนาการในผู้สูงอายุกว่าการวัดด้วยดัชนี มวลกาย (Body Mass Index : BMI)25 ในขณะที่การศึกษา ของต่างประเทศประเมินภาวะโภชนาการด้วยดัชนีมวลกาย ซึ่งอาจจะทำให้มีการประเมินผิดพลาดได้หากใช้ในผู้สูงอายุ เนื่องจากเบี่ยงวัยที่มีกล้ามเนื้อน้อย ข้อกระดูกเสื่อมทำให้ รูปร่างเปลี่ยนแปลง26 สิ่งที่น่าสนใจของการศึกษานี้พบว่า ผู้สูงอายุส่วนใหญ่ประเมินคะแนน MNA ได้ 0-11 จัดเป็นกลุ่ม เสี่ยงที่จะขาดภาวะโภชนาการและขาดภาวะโภชนาการและ พบการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มากสอดคล้องกับ การศึกษาของ Nada El Osta และคณะที่พบรอยโรคในช่อง ปากจะเกิดมากในกลุ่มผู้ที่มีคะแนน MNA น้อยกว่า 24 จัดเป็นกลุ่มเสี่ยงที่จะขาดภาวะโภชนาการและขาดภาวะ โภชนาการ8 อาจเป็นไปได้ว่าการนำเครื่องมือประเมินภาวะ โภชนาการ (MNA) มาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งสามารถช่วยในการ

ติดตามผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ หลังรับยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งวัยผู้สูงอายุที่เสี่ยง ได้รับผลกระทบจากยาเคมีบำบัดมากกว่าวัยอื่น

นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการ วินิจฉัยโรคมะเร็งปฐมภูมิ (primary cancer) ในระยะของ โรคมะเร็ง(stage of cancer) ที่ได้รับยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ที่ เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบของการศึกษานี้จะเป็นผู้ป่วย มะเร็งระบบทางเดินอาหารและเกิดภาวะเยื่อช่องปาก อักเสบความรุนแรงระดับ 1 สอดคล้องกับการทบทวน วารณกรรมของ Abhishek Shankar และคณะ ที่กล่าวว่า ผู้ป่วยบางรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งลำไส้ มักจะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่ไม่รุนแรงมาก27 สาเหตุที่พบอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่มาก ในการศึกษานี้ อาจเนื่องมาจากเซลล์เยื่อผิวช่องปากมี ลักษณะคล้ายเซลล์เยื่อผิวระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะ เยื่อผิวช่องปากชนิด Non-keratinized เช่น ริมฝีปากด้านใน กระพุ้งแก้ม ลิ้น เพดานอ่อนและพื้นปาก เมื่อได้รับยาเคมี บำบัดทำลายมะเร็งบริเวณระบบทางเดินอาหารจึงส่งผลให้ เกิดการทำลายเซลล์เยื่อผิวช่องปากโดยตรงไปพร้อมกับ เซลล์มะเร็ง อีกทั้งโรงพยาบาลอุดรดิตถ์มีแนวปฏิบัติการให้ premedication ด้วย Dexamethasone 12 มิลลิกรัมร่วมกับ ยา ondansetron 8 มิลลิกรัม ในน้ำเกลือ 50 มิลลิลิตร หยด ทางหลอดเลือดดำ 30 นาทีก่อนรับยาเคมีบำบัด แก่ผู้ป่วย ก่อนรับยาเคมีบำบัด อาจเป็นไปได้ว่ากลุ่มยา premedication ที่ผู้ป่วยได้รับมีฤทธิ์ต้านการอักเสบทำให้กระบวนการอักเสบ ลดลงภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งทางเดิน อาหารและผู้ป่วยมะเร็งกลุ่มอื่นๆในการศึกษานี้มีแนวโน้มที่ จะเกิดความรุนแรงระดับ 1 เป็นส่วนใหญ่

ทั้งนี้บริเวณที่พบอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปาก อักเสบมากที่สุดคือ กระพุ้งแก้ม ร้อยละ 63.6 และไม่พบการ เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบที่บริเวณพื้นปาก ไม่สอดคล้อง กับการศึกษาของ Yeon-Hee Lee และคณะ ที่พบการเกิด ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบมากที่สุดที่บริเวณลิ้นและไม่พบที่ บริเวณริมฝีปาก14 ทั้งนี้อุบัติการณ์เกิดในบริเวณที่ต่างกันนี้ อาจเป็นผลจากการศึกษาที่ผ่านมาทำการศึกษาในกลุ่ม ตัวอย่างกลุ่มวัยผู้ใหญ่เฉพาะผู้ป่วยมะเร็งโรคเลือด ขณะที่ การศึกษานี้กลุ่มตัวอย่างมะเร็งโรคเลือดมีจำนวน 2 คน เท่านั้น สิ่งที่น่าสนใจการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งวัยสูงอายุ จะรู้สึกไม่สบายในช่องปากจากยาเคมีบำบัดได้มากกว่าภาวะ เยื่อช่องปากอักเสบที่บริเวณกระพุ้งแก้ม ริมฝีปากและลิ้น

ทั้งนี้บริเวณดังกล่าวเป็นบริเวณที่ต้องใช้แคลอรีอาหาร และรับสารอาหารเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงน่าจะทำให้รับสารอาหารไม่ได้และเบื่ออาหารเพิ่มมากขึ้น

ประเด็นที่น่าสนใจอีกเรื่องคือ โรคประจำตัวของ ผู้สูงอายุที่เป็นร่วมกับโรคมะเร็ง ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย โรคมะเร็งวัยสูงอายุเป็นโรคประจำตัวในกลุ่มโรคระบบหัวใจ และหลอดเลือดเป็นส่วนใหญ่และพบภาวะเยื่อช่องปาก อักเสบได้มาก สอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็น ระบบ Doris L. van Abbema ที่พบว่ากลุ่มผู้ที่มีโรคประจำตัว เป็นปัจจัยทำนายความเป็นพิษจากการรับยาเคมีบำบัดและ จะยิ่งเสี่ยงมากขึ้นหากมีโรคร่วมที่มีความรุนแรง (severe comorbid condition) เช่น โรคตับ โรคมะเร็ง โรคภูมิคุ้มกัน บกพร่อง9เช่นเดียวกับการศึกษาของ Secher Çakmak และ คณะ ที่พบว่าผู้ที่มีโรคประจำตัวมีอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อ ช่องปากอักเสบมากกว่าผู้ที่ไม่ใช่โรคประจำตัว 16 ทั้งนี้ อาจ เป็นเพราะผู้ที่มีโรคประจำตัวในกลุ่มโรคระบบหัวใจและ หลอดเลือด เช่น ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง หรือ ใน กลุ่มกลุ่มโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดร่วมกับโรคระบบ ต่อมไร้ท่อ เช่น เบาหวาน ไทรอยด์ มักจะได้รับยารักษาโรค มากกว่า 1 ชนิดส่งผลทำให้มีความซับซ้อนในการปรับเพิ่ม หรือลดขนาดของยาเคมีบำบัด ซึ่งการปรับขนาดของยาเคมี บำบัดอาจทำให้เกิดความเป็นพิษของยาเคมีบำบัดใน ผู้สูงอายุได้ นอกจากนี้ผู้สูงอายุที่ได้รับยารักษาโรคหลายชนิด มักจะมีปัญหาของไต ทำให้การทำงานของไตลดลงเป็นเหตุ ให้ไตขับยาเคมีบำบัดออกได้ช้า ผู้ป่วยมะเร็งวัยสูงอายุ อาจจะได้รับความเป็นพิษจากยาเคมีบำบัดได้สูงทำให้ ผู้สูงอายุเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ง่ายและรุนแรงกว่า ผู้ใหญ่วัยอื่น28,29,30

ในการศึกษานี้อธิบายได้เพียงลักษณะผู้ป่วยที่มี แนวโน้มจะเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้มากเท่านั้น แต่ ไม่สามารถบอกได้ว่าลักษณะใดเป็นกลุ่มที่เป็นปัจจัยเสี่ยง หรือปัจจัยทำนายการเกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ เนื่องจากเป็นงานวิจัยเชิงสำรวจ อีกทั้งกลุ่มตัวอย่างใน การศึกษานี้มีจำนวนน้อย ซึ่งหากมีการเพิ่มจำนวนกลุ่ม ตัวอย่างและเลือกใช้สถิติที่สูงขึ้นอาจจะทำให้เห็นลักษณะ ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ชัดเจนขึ้น รวมถึง งานวิจัยนี้ไม่ได้ติดตามการดำเนินของรอยโรคของภาวะเยื่อ ช่องปากอักเสบต่อในผู้ป่วยที่พบภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ ซึ่งได้รับยาเคมีบำบัดจนครบ 3 รอบ ทำให้ไม่สามารถบอก การดำเนินภาวะเยื่อช่องปากอักเสบได้ว่ามีการดำเนินของ

รอยโรคที่รุนแรงมากขึ้นหรือไม่

บทสรุป

การศึกษาภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในผู้ป่วย โรคมะเร็งวัยสูงอายุหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดด้วยวิธีการ ติดตามไปข้างหน้า พบอุบัติการณ์เกิดภาวะเยื่อช่องปาก อักเสบหลังได้รับยาเคมีบำบัดตามสูตรมาตรฐานของ โรงพยาบาลอุตรดิตถ์ โดยลักษณะของผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบ ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในการศึกษานี้ คือ เป็นเพศหญิง อายุ 60-69 ปี เป็นผู้ป่วยมะเร็งระบบทางเดินอาหาร มีคะแนน MNA 0-11 คะแนน และมีโรคประจำตัวระบบหลอดเลือดและ หัวใจ

เอกสารอ้างอิง

1. Soto-Perez-de-Celis E, de Glas NA, Hsu T, et al. Global geriatric oncology: achievements and challenges. J Geriatr Oncol. 2017;8(5):374-386.
2. Pilleron S, Sarfati D, Janssen-Heijnen M, et al. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study. Int J Cancer 2019;144(1):49-58.
3. ศรีเพ็ญ สวัสดิมงคล, บรรณานิการ. รายงานประจำปี 2558. กลุ่มยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักโรคไม่ติดต่อ, กรุงเทพฯ:สำนักงานกิจการโรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์; 2559.
4. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2560. กรุงเทพฯ, กรมการแพทย์กระทรวง สาธารณสุข2561.
5. คณินิจ พงศ์ถาวรมล.แนวคิดเกี่ยวกับโรคมะเร็งและการ ป้องกันโรคมะเร็ง. ใน: วันดี ไตสุขศรี, บรรณานิการ. การ พยาบาลอายุรศาสตร์ 1. กรุงเทพฯ: เอ็นพีเพลส; 2561. หน้า142-168
6. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. Oral Dis. 2006;12(3):229-241.
7. Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al. Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. Support Care Cancer 2015;23(11):3249-3255.



8. El Osta N, El Osta L, Lassauzay C, Ghosn M, Tubert-Jeannin S, Hennequin M. Oral health and chemotherapy act as cofactors in malnutrition in the elderly with other cancers than head and neck malignancies. *Clin Oral Invest* 2019; 23(1): 235-243.
9. van Abbema DL, van den Akker M, Janssen-Heijnen ML, et al. Patient- and tumor-related predictors of chemotherapy intolerance in older patients with cancer: A systematic review. *J Geriatric Oncol* 2019;10(1): 31-41.
10. Ito S, Ito H, Sato N, et al. Clinical factors associated with the therapeutic outcome of chemotherapy in very elderly cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2019; 24(5): 596-601.
11. โรงพยาบาลอุตรดิตถ์. รายงานประจำปี 2560
โรงพยาบาลอุตรดิตถ์. อุตรดิตถ์, โรงพยาบาลอุตรดิตถ์ 2560.
12. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33(1):159-174.
13. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva : WHO; 1979
14. Lee YH, Hong J, Kim I, Choi Y, Park HK. Prospective evaluation of clinical symptoms of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with acute leukemia: A preliminary study. *Clin Exp Dent Res.* 2020;6:90-99.
15. Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer* 2017;25(5):1713-1739.
16. Çakmak S, Nural N. Incidence of and risk factors for development of oral mucositis in outpatients undergoing cancer chemotherapy. *Int J Nurs Pract* 2019;25(1):e12710.
17. Wasil T, Lichtman SM. Clinical pharmacology issues relevant to the dosing and toxicity of chemotherapy drugs in the elderly. *Oncologist* 2005;10(8):602-612.
18. Nishimura N, Nakano K, Ueda K, et al. Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas. *Support Care Cancer* 2012;20(9):2053-2059.
19. Curra M, Junior S, Valente LA, Martins MD, Santos PSDS. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein (Sao Paulo).* 2018;16(1):1-9.
20. Carreón-Burciaga RG, Castañeda-Castaneira E, González-González R, Molina-Frechero N, Gaona E, Bologna-Molina R. Severity of oral mucositis in children following chemotherapy and radiotherapy and its implications at a single oncology centre in Durango state, Mexico. *Int J Pediatr* 2018;2018:3252765. doi: 10.1155/2018/3252765
21. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003; 39(2): 91-100.
22. Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009; 45(12):1015-1020.
23. Schwab M, Zanger UM, Marx C, et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2131-2138.
24. Al Ibraheemi AA, Shamoun S. Incidence and risk factors of oral mucositis in patients with breast cancer



who receiving chemotherapy in Al-Bashir hospital.
Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2016;10(4):217-223.

25. Nestlé Nutrition Institute. MNA Mini Nutrition Assessment [online]. 2006 [cited 2020 April 20]: Available from: https://www.mna-elderly.com/forms/mini/mna_mini_thai.pdf
26. Lamster IB, Asadourian L, Del Carmen T, Friedman PK. The aging mouth: differentiating normal aging from disease. *Periodontology 2000*. 2016;72(1):96-107.
27. Shankar A, Roy S, Bhandari M, et al. Current Trends in Management of Oral Mucositis in Cancer Treatment. *Asian Pac. J. Cancer Prev.: APJCP* 2017;18(8);2019.
28. Given B, Given CW. Older adults and cancer treatment. *Cancer* 2008;113(S12):3505-3511.
29. Eilers J, Million R. Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2011;27(4):e1-e16.
30. Lichtman SM. Guidelines for the treatment of elderly cancer patients. *Cancer Control*. 2003;10(6):445-453.