

# ภาวะการรู้คิดบกพร่องในผู้ป่วยมะเร็ง (Cognitive impairment in cancer patient)

มานิตย์ แซ่เตียว<sup>1\*</sup>, พิษญจิรา สงวนบุญญพงษ์<sup>2</sup>, ภาณุมาศ เยาวศรี<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ผู้ช่วยศาสตราจารย์, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

<sup>2</sup>อาจารย์, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

<sup>3</sup>เภสัชกร, กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

\*ติดต่อผู้พิมพ์: เตนพงศ์ พัฒนเศรษฐานนท์<sup>1</sup> คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 123 หมู่ที่ 16 ต.ในเมือง อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

อีเมล denpat@kku.ac.th

## บทนำ

โรคมะเร็งเป็นหนึ่งในปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ เนื่องจากเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของโลก International Agency for Research on cancer (IARC) ได้ทำการศึกษาชื่อ GLOBOCAN ใน ค.ศ. 2020 พบว่ามีผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งมีจำนวน 19,292,789 ราย จากประชากรโลกทั้งหมด 7,794,798,844 ราย โดยโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุด 5 อันดับคือ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ มะเร็งต่อมลูกหมากและมะเร็งกระเพาะอาหารตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีรายงานการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งมีจำนวน 9,958,133 ราย (IARC, 2020) สำหรับประเทศไทย จากการรายงานของกองยุทธศาสตร์และแผนงานกระทรวงสาธารณสุข ข้อมูลอัตราการเสียชีวิตของประเทศไทย ค.ศ. 2019 พบว่าโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับ 1 ของประชากรไทย มีรายงานการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งจำนวน 84,073 ราย (กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข, 2562)

การรักษาโรคมะเร็งนั้น ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ เป้าหมายในการรักษา ชนิดของมะเร็ง ระยะของโรค และสภาพของผู้ป่วยในขณะที่ทำการรักษา และในบางโรคอาจไม่ได้ใช้วิธีเดียวในการรักษา ต้องใช้การรักษาหลายวิธีร่วมกันเพื่อให้ได้ผลของการรักษาที่ดีที่สุด (Devita VT, 2019) จากวิธีการรักษาที่มีการพัฒนาไปอย่างรวดเร็วทำให้ผู้ป่วยมะเร็งมีอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น

## ผู้รอดชีวิตจากมะเร็ง (cancer survivors)

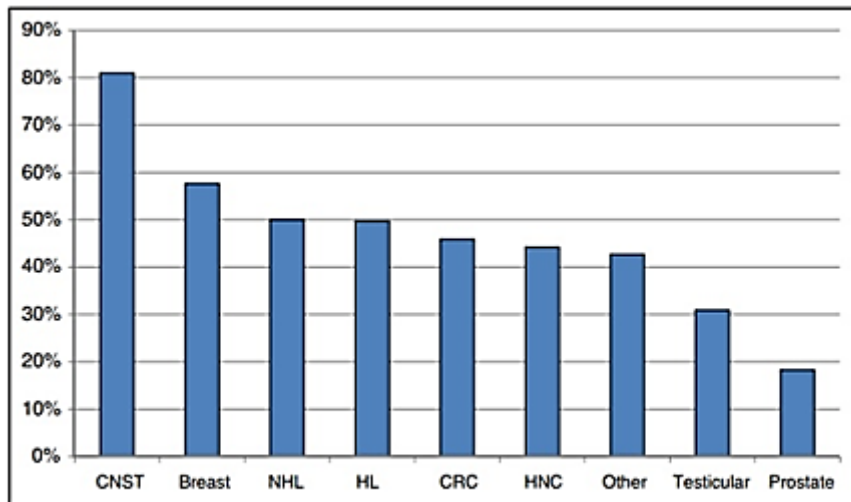
National Coalition for Cancer Survivorship ได้ให้คำนิยามผู้รอดชีวิตจากมะเร็ง (cancer survivors) คือผู้รอดชีวิตนับตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย (Diagnosis) โรคมะเร็งและยังคงมีชีวิตอยู่ซึ่งรวมทั้งผู้ที่ยังคงเป็นโรคมะเร็งและผู้ที่ยาหายจากโรคมะเร็งแล้ว (National Coalition for Cancer Survivorship, 2014) American Cancer Society คาดการณ์ผู้รอดชีวิตจากการรักษามะเร็งในระยะเวลาอีก 10 ปี นับจาก ค.ศ. 2019 จะเพิ่มขึ้น 31% เป็นจำนวน 22.2 ล้านราย ใน ค.ศ. 2030 และเพิ่มขึ้นเป็น 26.1 ล้านรายใน ค.ศ. 2040 (American Cancer Society, 2019)

กลุ่มผู้รอดชีวิตจากการรักษามะเร็งอาจพบปัญหาทางสุขภาพทั้งทางกายและทางจิตใจจากโรคมะเร็งหรือการรักษาโรคมะเร็ง เช่น พิษต่อหัวใจ เหนื่อยเพลีย ภาวะเครียด วิตกกังวล หรือภาวะการรู้คิดบกพร่อง (cognitive impairment) (NCCN, 2023) ผู้ป่วยบางรายอาจไม่กล้าแจ้งอาการดังกล่าวเนื่องจากออกจากสถานพยาบาลที่ดูแลหลักแล้ว จึงทำให้ผู้ป่วยบางกลุ่มไม่ได้รับการดูแล เกิดภาวะทุกข์ทรมานในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

## ภาวะการรู้คิดบกพร่อง (Cognitive Impairment)

ภาวะการรู้คิดบกพร่อง หรือภาวะปริซานบกพร่อง (cognitive impairment) อาจเรียกว่า Chemobrain หรือ Chemo fog ซึ่งเป็นสภาวะที่แสดงอาการของการทำหน้าที่ด้าน การรู้คิดลดลงในผู้ป่วยมะเร็ง อาการที่พบบ่อยได้แก่หลงลืม คิดช้า ไม่สามารถจดจำกับสิ่งใดสิ่งหนึ่งได้ และ ขาดทักษะในการแก้ไขจัดการ ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตที่ลดลง รวมไปถึงส่งผลกระทบต่อ การกลับไปทำงาน (Horowitz TS, 2016)

อุบัติการณ์การเกิดภาวะการรู้คิดบกพร่องในผู้ป่วยมะเร็งเกิดได้ตั้งแต่ร้อยละ 19-78 การศึกษาของ LIVESTRONG survey (Schmidt JE, 2016) ได้ทำการสำรวจผู้ป่วยจำนวน 3,108 รายที่รอดชีวิตจากการรักษา ในโรคมะเร็งหลายชนิดพบภาวะการรู้คิดบกพร่องร้อยละ 45.7 โดยพบมากที่สุด chez ผู้ป่วย central nervous system tumor ซึ่งมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับลักษณะของโรค (รูปที่ 1) การศึกษาของ Cheung, YT และคณะใน ค.ศ. 2014 พบการลดลงของคะแนนรวมแบบประเมิน Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function (FACT-Cog) ตั้งแต่ 10.6 คะแนนขึ้นไป สามารถบ่งบอกถึงภาวะภาวะการรู้คิดบกพร่องที่แยลงอย่างมีนัยสำคัญ (Cheung YT, 2014)



Abbreviations: CNS T, central nervous system tumor; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; HL, Hodgkin's lymphoma; CRC, colorectal cancer; HNC, head and neck cancer.

รูปที่ 1 โรคมะเร็งที่พบภาวะ cognitive impairment (Schmidt JE, 2016)

ภาวะการรู้คิดบกพร่องในผู้ป่วยมะเร็งส่วนมากเกี่ยวเนื่องกับการได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งอาการทั้งในระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดและภายหลังเสร็จสิ้นการรักษาซึ่งมักมีอาการดังนี้ (Schmidt JE, 2016)

- ไม่สามารถจดจำเหตุการณ์ที่ซับซ้อนบางอย่างได้
- ไม่มีสมาธิหรือไม่สามารถจดจ่อต่อสิ่งใดสิ่งหนึ่งได้นานๆ
- ไม่สามารถคิดค่าบางค่าได้อย่างทันท่วงที
- ไม่สามารถจัดการ แก้ว ไช หรือตัดสินใจ
- การพูดซ้ำลง

การศึกษาของ Cheung, YT และคณะ ในปี ค.ศ. 2015 (Cheung YT, 2015) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 99 ราย พบผู้ป่วยที่มีภาวะการรู้คิดบกพร่องภายหลังรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งหมด 29 ราย (ร้อยละ 29.3) เช่นเดียวกับการศึกษาของ NG T และคณะในปี ค.ศ. 2018 (NG T, 2018) พบจำนวนผู้ป่วยแสดงถึงภาวะการรู้คิดบกพร่องภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ทั้งหมด 41 ราย (ร้อยละ 28.3) การศึกษาของ Janelsins MC และคณะในปี ค.ศ. 2017 (Janelsins MC, 2017) ทำการศึกษาแบบ prospective study ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมภายหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดพบภาวะการรู้คิดบกพร่องที่ 6 เดือน ร้อยละ 45 มากกว่ากลุ่มควบคุมที่พบร้อยละ 10 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### สาเหตุของภาวะการรู้คิดบกพร่องในผู้ป่วยมะเร็ง

สาเหตุในการเกิดความบกพร่องของสมรรถนะทางสมองจากยาเคมีบำบัดในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ปัจจัยมากมายที่ส่งผลต่อสมรรถนะทางสมองของผู้ป่วยโรคมะเร็ง ได้แก่ ปัจจัยทางประชากรศาสตร์ ปัจจัยทางร่างกาย ปัจจัยทางจิตวิทยา ปัจจัยทางพยาธิสภาพของโรคมะเร็ง และปัจจัยด้านการรักษา การศึกษาของ Cheung YT และคณะ (Cheung, 2015) ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม 99 คน พบว่า proinflammatory cytokine บางชนิด โดยเฉพาะ interleukin (IL)-

6 และ IL-1 $\beta$  เป็นสารตัวกลาง (mediator) ที่เกี่ยวข้องกับความบกพร่องของสมรรถนะทางสมองในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของ proinflammatory cytokine ยังสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง เช่น ความล้า (fatigue) ภาวะซึมเศร้า (depression) และความเครียด (stress) ซึ่งอาการเหล่านี้ล้วนเกี่ยวข้องกับความบกพร่องของสมรรถนะทางสมองเช่นกัน (Cheung YT, 2013)

## **การประเมินภาวะการรู้คิดบกพร่อง (Cognitive Impairment) ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง**

การประเมินภาวะการรู้คิดบกพร่อง (Evaluation Cognitive Impairment Tools) ประกอบไปด้วย Neuropsychological assessment (NPA) เป็นชุดการทดสอบ (Battery of tests) ในแต่ละ cognitive domain ที่เฉพาะเจาะจงของการทำหน้าที่ cognitive นอกจากนี้ยังมี เครื่องมือประเมินภาวะ Cognitive impairment ต่าง ๆ เช่น การทำ Neuroimaging ได้แก่ MRI, Positron emission tomography, Electroencephalogram เป็นต้น การใช้ Cognitive screening tools เช่น Mini-Mental State Examination (MMSE) และการใช้ Self-report measures of perceived cognitive impairment ได้แก่ แบบ EORTC QLQ-C30 แบบประเมิน FACT-Cog แบบประเมิน Cognitive Failure Questionnaire (CFQ) แบบประเมิน Multiple Ability Self-report Questionnaire (MASQ) และแบบประเมิน The Patient's Assessment of Own Functioning Inventory (PAOFI)

### **1) Neuropsychologic assessment (NPA) overview**

Neuropsychological assessment (NPA) อาจพิจารณาใช้เป็นเครื่องมือมาตรฐาน ในการตรวจหาภาวะการรู้คิดบกพร่องในผู้ป่วยมะเร็ง (Cancer-related cognitive impairment) โดย Neuropsychological assessment (NPA) สามารถทดสอบเป็นชุดการทดสอบ (Battery of tests) ในแต่ละ cognitive domain ที่เฉพาะเจาะจงของการทำหน้าที่ cognitive ประกอบไปด้วย attention, memory, language, executive, visuospatial และอาจรวมไปถึงการทดสอบ depression, anxiety และ motor function ด้วย แต่อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของการใช้ Neuropsychological assessment (NPA) ในการตรวจหาภาวะการรู้คิดบกพร่องในผู้ป่วย มะเร็ง (Cancer-related cognitive impairment) ได้แก่ การใช้เวลาในการประเมินที่ยาวนาน และไม่สามารถตรวจหาในผู้ป่วยที่มีอาการน้อยได้ ต้องใช้ความเชี่ยวชาญโดยการอบรมและยังมีค่าใช้จ่าย สูงในการใช้ทดสอบ และแปลผล นอกจากนี้ผล objective NPA อาจไม่สัมพันธ์กับผลการประเมิน cognitive dysfunction แบบ self-reported subjective measures ที่รายงานด้วยตัวผู้ป่วยเอง (Isenberg-Grzeda E, 2017)

### **2) Neuroimaging**

Neuroimaging ได้แก่ MRI, Positron emission tomography, Electroencephalogram เป็นต้น ถูกนำมาใช้เพื่อศึกษา neural and electrophysiologic markers ที่สัมพันธ์กับ cognitive impairment โดยในทางปฏิบัติไม่พิจารณาใช้ในการประเมินทางคลินิก (Clinical evaluation) และจะใช้ Neuroimaging เพื่อประเมินความผิดปกติของ structural ในผู้ป่วยกลุ่ม high risk ที่มี focal neurologic deficits เท่านั้น (Allen DH, 2018)

### **3) Cognitive Screening tools**

Mini-Mental State Examination (MMSE) เป็นเครื่องมือที่เหมาะสมต่อการใช้ในการประเมินภาวะ dementia แต่ไม่เหมาะสมต่อการใช้ประเมิน cognitive impairment การศึกษาของ Meyers CA และคณะ ในปี ค.ศ. 2003 (Meyers CA, 2003) ทดสอบการใช้ MMSE เปรียบเทียบกับ neuropsychological battery ในผู้ป่วย brain tumor 67 ราย พบว่า 52 ราย มีความผิดปกติในเรื่อง cognitive impairment เมื่อประเมินด้วย neuropsychological battery ในขณะที่ประเมินจาก MMSE พบความผิดปกติเพียง 26 ราย คิดเป็น Sensitivity 0.50 (95% CI, 0.36 to 0.64) แสดงถึง sensitivity ไม่เพียงพอที่จะตรวจสอบหาภาวะดังกล่าวได้ และการศึกษาของ Brown PD และคณะ ในปี ค.ศ. 2003 (Brown PD, 2003) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย low-grade glioma ซึ่งพบว่าภาวะ Cognitive status คงที่หลังได้ focal radiotherapy เมื่อประเมินด้วย MMSE และผู้ป่วยที่มีค่าคะแนน MMSE ที่ผิดปกติกลับมี cognitive abilities ที่มีแนวโน้มดีขึ้นมากกว่าจะแย่ลงหลังได้รับ radiotherapy มีเพียงจำนวนเล็กน้อยเท่านั้นที่พบการเปลี่ยนแปลง Cognitive ที่แย่ลงเมื่อได้รับ radiotherapy ดังนั้น MMSE จึงยังมีข้อจำกัดในการนำมาใช้ประเมิน เครื่องมือนี้จึงไม่ควรพิจารณานำมาใช้ในการประเมินภาวะการรู้คิดบกพร่องในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

#### 4) Self-report measures of perceived cognitive impairment

ปัจจุบันมีเครื่องมือ self-reported cognitive function มากมายแต่ยังไม่มีเครื่องมือใดที่ถูกกำหนดเป็นมาตรฐานในการประเมินภาวะการรู้คิดบกพร่องในผู้ป่วยโรคมะเร็ง เครื่องมือแบบสอบถามที่นิยมใช้มากที่สุด 3 เครื่องมือ ประกอบด้วย

##### 4.1) EORTC QLQ-C30

ลักษณะแบบสอบถามมีทั้งหมด 2 ส่วน ส่วนแรกมี 28 คำถาม ประเมินคะแนนด้วย Likert scale ตั้งแต่ 1 ถึง 4 โดยที่ 1 คะแนนคือไม่เคยเกิดขึ้นเลย (never/not at all) จนถึง 4 คะแนนคือเกิดขึ้นบ่อยครั้ง (very much) ในส่วนที่ 2 มี 2 คำถามเป็นการประเมินแบบ visual analogue scale ตั้งแต่ 1 จนถึง 7 โดยที่ 1 คือมีอาการแบบแย่มาก (very poor) จนถึง 7 คือมีอาการดีเยี่ยม (excellent) การประเมินถ้าได้คะแนนที่สูงจะบ่งบอกถึงการทำหน้าที่การรู้คิดที่ดีกว่า (better cognitive functioning) แบบสอบถามนี้สามารถประเมิน Cognitive domain ได้ 2 ส่วนคือ Memory และ Concentration ข้อดีของแบบประเมินคือใช้งานง่าย แต่ข้อเสียคือ การประเมิน cognition (EORTC-CF) มีเพียง 2 คำถามโดยการถามในช่วงระยะ 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา ด้วยคำถาม “คุณมีความยากลำบากในการจำสิ่งต่างๆหรือไม่” และ “คุณมีความยากลำบากในการให้ความสนใจจดจ่อกับสิ่งต่างๆหรือไม่” จึงทำให้ขาดข้อมูลที่เพียงพอที่จะบ่งบอกถึงภาวะ cognitive dysfunction

##### 4.2) FACT-Cog

ลักษณะแบบสอบถามมีทั้งหมด 37 คำถาม ประเมินคะแนนด้วย Likert scale 5 คะแนน ตั้งแต่ 0 ถึง 4 โดยที่ 0 หมายถึง ไม่เคยเกิดขึ้นเลย (Never/not at all) จนถึง 4 หมายถึงเกิดขึ้นหลายครั้งต่อวัน/เกิดบ่อย (Several times a day/very much) การประเมินถ้าได้คะแนนที่สูงจะบ่งบอกถึงการทำหน้าที่การรู้คิดที่ดีกว่า (Better cognitive functioning) แบบสอบถามใช้งานง่ายและครอบคลุม Cognitive domain ทั้ง 4 ด้าน ได้แก่ Perceived cognitive impairment, Impact of Perceived cognitive impairments on quality of life, Comments from others และ Perceived cognitive ability ข้อดีของแบบประเมินคือใช้งานง่าย มีคำถามหลากหลายมิติ (Multi-dimensional questionnaires)

##### 4.3) Cognitive Failure Questionnaire (CFQ)

ลักษณะแบบสอบถามมีทั้งหมด 25 คำถาม ประเมินคะแนนด้วย Likert scale 5 คะแนน ตั้งแต่ 0 ถึง 4 โดยที่ 0 หมายถึง ไม่เคยเกิดขึ้นเลย (Never/not at all) จนถึง 4 หมายถึงเกิดขึ้นบ่อยครั้ง (Very often) การประเมินถ้าได้คะแนนที่สูงจะบ่งบอกถึงการทำหน้าที่การรู้คิดที่ดีกว่า (Better cognitive functioning) แบบสอบถามใช้งานง่ายและครอบคลุม Cognitive domain ในด้าน Forgetfulness, Distractibility และ False triggering ข้อดีของแบบประเมินคือใช้งานง่าย

#### การจัดการภาวะการรู้คิดบกพร่อง (Cognitive Impairment)

แนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) แนะนำให้ใช้การรักษาโดยไม่ใช้ยา (Nonpharmacologic interventions) เป็นลำดับแรกเนื่องจากเป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัย ส่วนการรักษาด้วยยา (Pharmacologic interventions) เป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเนื่องจากข้อมูลการศึกษาที่มีจำกัด

#### การรักษาโดยไม่ใช้ยา (Nonpharmacologic interventions)

การรักษาโดยไม่ใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการรู้คิดบกพร่องเริ่มจากวิธีการจัดการกับอาการเบื้องต้นด้วยตัวเองก่อน (Self-management and coping strategies) เช่นการใช้ แพลนเนอร์ (Planners), การใช้บันทึกเตือนความจำ (reminder notes), การใช้เทคโนโลยีของสมาร์ทโฟน (Smart phone technology), การวางสิ่งของต่าง ๆ ไว้ในที่เดิม เป็นต้น ซึ่งเชื่อว่าสามารถช่วยเหลือผู้ป่วยที่มีอาการได้ นอกจากนี้ควรหยุดยาหรือจำกัดการใช้ยาที่เป็นสาเหตุการเกิดภาวะการรู้คิดบกพร่อง (Cognitive impairment) เช่น ยากลุ่ม benzodiazepines หรือยากลุ่ม corticosteroid เป็นต้น รวมไปถึงการจัดการกับอาการที่เป็นปัจจัยที่ทำให้ภาวะการรู้คิดบกพร่องแย่ลง ได้แก่ ภาวะซึมเศร้า (Depression/emotional distress), อาการปวด (Pain), อาการนอนไม่หลับ (Sleep disturbances) และความเหนื่อยล้า (Fatigue) (NCCN, 2023)

การรักษาโดยไม่ใช้ยา (Nonpharmacologic interventions) อื่นๆ ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะการรู้คิดบกพร่องประกอบไปด้วย

### 1) Cognitive Behavioral Therapy (CBT)

CBT เป็นการบำบัดเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงความคิด ความเชื่อ หรือการรับรู้ของตนเองที่สามารถจัดการกระบวนการคิดที่เป็นปัญหา ซึ่งจะนำไปสู่การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของผู้ป่วยให้กลับมาเป็นปกติ CBT เป็นวิธีการที่ใช้ในการรักษาโรคทางจิตเวชหลายรูปแบบ เช่น โรคซึมเศร้า (Depression) โรควิตกกังวล (Anxiety disorders) โรคเครียดหลังผ่านเหตุการณ์ร้ายแรง (PTSD) เป็นต้น การศึกษาของ Goedendorp MM และคณะ ในปี ค.ศ. 2014 (Goedendorp MM, 2014) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งที่รอดชีวิตจากมะเร็งที่มีอาการเหนื่อยล้ารุนแรง (Severe fatigue) จำนวน 98 ราย ทำการศึกษาเป็นรูปแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบ กลุ่มที่ได้รับ CBT จำนวน 50 ราย กับกลุ่ม 48 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ CBT เกิดภาวะการรู้คิดบกพร่องที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.012$ ) นอกจากนี้การได้รับ CBT ยังมีความสำคัญในการลดปัญหาด้านการขาดสมาธิจดจ่อ ได้ร้อยละ 32 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่สามารถลดเพียงได้ร้อยละ 2

### 2) Cognitive Rehabilitation Therapy (CRT)

CRT เป็นการฟื้นฟูในผู้ป่วยที่มีภาวะการรู้คิดบกพร่อง ซึ่งการฟื้นฟูการรู้คิดจะสามารถช่วยให้ผู้ป่วยที่มีปัญหาดังกล่าวเกิดการเรียนรู้สามารถเข้าใจปัญหาพร้อมกับมีแนวทางการแก้ไขปัญหาได้เป็นลำดับขั้นตอน ช่วยให้สามารถตัดสินใจเลือกวิธีการแก้ไขปัญหาอย่างเหมาะสมและดียิ่งขึ้น การศึกษาของ Bray VJ และคณะ (Bray VJ, 2017) ทำการศึกษาเกี่ยวกับ Cognitive Rehabilitation Program ในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากมะเร็งที่มีการรายงานอาการภาวะการรู้คิดบกพร่องในระยะเวลา 6-60 เดือน โดยคัดผู้ป่วยที่เป็น central nervous system malignancies ออกจากการศึกษา มีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 243 ราย ทำการสุ่มเป็นกลุ่มที่ได้รับ Cognitive Rehabilitation Program จำนวน 122 ราย กับกลุ่มควบคุม 121 ราย โดยกลุ่มที่ได้รับ Cognitive Rehabilitation Program จะได้ intervention เป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์เรียนรู้เกี่ยวกับระบบประสาทการนึกคิด (Computerized neurocognitive learning program) เพื่อพัฒนาเกี่ยวกับระบบการรู้คิดใช้เวลา 40 นาที/สัปดาห์ เป็นเวลา 15 สัปดาห์ รวมทั้งหมด 40 ชั่วโมง ส่วนในกลุ่มควบคุมจะได้รับการรักษาตามความเห็นของแพทย์แต่ละราย จากนั้นทำการทดสอบในแต่ละกลุ่มหลังได้ intervention (T2) และหลังจากนั้นอีก 6 เดือน (T3) โดยการประเมินประเมิน Functional Assessment of Cancer Therapy Cognitive Function (FACT-Cog) ด้วยตัวเอง ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CRT มีภาวะการรู้คิดบกพร่องที่ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งการประเมินเมื่อสิ้นสุดการรักษาระยะที่ 6 เดือน ภายหลังการรักษา ( $P<0.001$ )

### 3) กิจกรรมทางกาย (Physical Activity)

กิจกรรมทางกายในชีวิตประจำวันพบว่าสามารถช่วยเพิ่มการทำงานด้านการรู้คิด (cognitive function) ได้ทั้งในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยทั่วไป ถึงแม้ในปัจจุบันจะมีการศึกษาที่ศึกษากิจกรรมทางกายเฉพาะเจาะจงต่อผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งที่รอดชีวิตจากการรักษาในจำนวนที่น้อย จากการศึกษาของ Hartman SJ และคณะ (Hartman SJ, 2018) ทำการศึกษาร่วมกิจกรรมทางกายในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รอดชีวิตจากการรักษา 87 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มที่ได้รับ exercise intervention จำนวน 43 ราย โดยเป้าหมายของการศึกษาคือ 150 นาทีต่อสัปดาห์ และกลุ่มควบคุม 44 ราย ทำการประเมินด้วยแบบสอบถามจนครบ 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ exercise intervention ช่วยพัฒนาเรื่อง oral symbol Digit (Processing speed) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P<0.049$ ) นอกจากการเพิ่มกิจกรรมทางกายในรูปแบบการออกกำลังกาย กิจกรรมทางกายยังสามารถทำในรูปแบบ การพักผ่อน (Relaxation), การจัดการความเครียด (Stress management) การทำสมาธิ (Meditation) และการทำโยคะ (Yoga) ซึ่งสามารถลดปัญหาภาวะการรู้คิดบกพร่องของผู้ป่วยมะเร็งได้ (NCCN, 2023)

### การรักษาด้วยยา (Pharmacologic interventions)

การรักษาด้วยยาจะใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบไม่ใช้ยา ยามีการศึกษาในการใช้ในภาวะการรู้คิดบกพร่อง (Cognitive impairment) ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาท (psychostimulant) ได้แก่ Methylphenidate, Modafinil และ Donepezil ซึ่งมีข้อมูลการศึกษายังไม่มากเพียงพอ จึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกแรกในการจัดการกับภาวะการรู้คิดบกพร่องในผู้ป่วยมะเร็ง

## 1) Methylphenidate

Methylphenidate เป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์คือกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางโดยยับยั้งการดูดกลับ (reuptake) ของ norepinephrine และ dopamine ไปยัง presynaptic neurons มีฤทธิ์กระตุ้นสมองส่วน cerebral cortex และ subcortical structures เหมือนกับ amphetamines

การศึกษาของ Conklin HM และคณะ ในปี ค.ศ 2007 (Conklin HM, 2007) ในผู้ป่วยมะเร็งเรื้อรังเด็ก acute lymphoblastic leukemia (ALL) หรือ brain tumor (BT) ที่เกิดภาวะการรู้คิดบกพร่อง 122 ราย ทำการศึกษาแบบ Randomized, Double-Blind, Cross-Over Trial เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา methylphenidate 0.6 mg/kg และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ methylphenidate มีภาวะการรู้คิดบกพร่องจากการประเมินด้วย Stroop Word-Color Association Test ในเรื่อง attention, cognitive flexibility, และ processing speed ที่ดีขึ้นแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.047$ ) โดยไม่พบความแตกต่างในเรื่องอาการไม่พึงประสงค์จากยา

การศึกษาของ Mar Fan HG และคณะ ในปี ค.ศ. 2008 (Mar Fan HG, 2008) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหญิงระยะต้นที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดเสริม (Adjuvant chemotherapy) ทั้งหมด 57 ราย โดยการศึกษาเป็นแบบ randomized, placebo-controlled, double-blind trial เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Methylphenidate ในขนาด 5 mg วันละ 2 ครั้ง หากสามารถทนต่อยาได้จะเพิ่มขนาดยาเป็น 10 mg วันละ 2 ครั้ง ในอีก 1 สัปดาห์ต่อมา และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างในด้านประสิทธิภาพทั้งเรื่องความเหนื่อยล้า (Fatigue) และภาวะการรู้คิด (Cognitive function) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Methylphenidate หรือยาหลอก

## 2) Modafinil

Modafinil เป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ในการเพิ่ม dopamine ในสมอง โดยการยับยั้ง dopamine transporters เพิ่ม high-frequency alpha waves ลด GABA-mediated neurotransmission ผ่านการเพิ่ม turnover ของ serotonin และเพิ่ม activity ของ 5-HT<sub>2</sub> receptors และ central alpha-adrenergic system

การศึกษาของ Kohli S และคณะ ในปี ค.ศ. 2009 (Kohli S, 2009) ทำการศึกษาแบบ randomized clinical trial โดยการคัดผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีคะแนน Brief Fatigue Inventory (BFI)  $\geq 2$  เข้าการศึกษา โดยมีวิธีการศึกษาแบ่งเป็น 2 ระยะดังนี้

ระยะที่ 1 ผู้ป่วยจะได้รับยา Modafinil 200 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์

ระยะที่ 2 ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ Modafinil ในระยะที่ 1 จะถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 จะรับ Modafinil ต่ออีก 4 สัปดาห์ และกลุ่มที่ 2 ได้รับยาหลอก (placebo)

ผู้เข้าการศึกษาจะได้รับการทดสอบ ความจำ (Memory) และความสนใจ (Attention) ซึ่งประเมินจาก cognitive drug research (CDR) computerized cognitive assessment โดยจะประเมินที่ baseline (ก่อนได้ Modafinil) และประเมินหลังจากได้รับการรักษาในระยะที่ 1 และ 2 มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนครบในระยะที่ 1 จำนวน 76 ราย และกลุ่มที่ได้รับการรักษาจนเสร็จสิ้นระยะที่ 2 จำนวน 68 ราย ผลการรักษาในระยะที่ 1 พบว่าการใช้ modafinil มีผลต่อ speed of memory ( $p=0.0073$ ) และ Quality of Episodic Memory ( $p < 0.0001$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาในระยะที่ 2 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ modafinil ต่อไปให้ผลการตอบสนองในด้าน speed of memory ( $p=0.029$ ), Quality of Episodic Memory ( $p=0.0151$ ) และมี mean Continuity of Attention ( $p=0.0101$ ) ที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Lunderoff LE และคณะ (Lunderoff LE, 2009) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม 28 คน เปรียบเทียบการรักษาด้วยยา modafinil 200 มิลลิกรัม หรือการใช้ยาหลอก (placebo) เพียงครั้งเดียวและประเมินผลที่ 4.5 ชั่วโมง หลังการใช้ยา พบว่าการใช้ยา modafinil สามารถเพิ่มสมรรถนะทางสมองเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกที่ประเมินด้วยวิธี Finger Tapping Test (FTT) และ Trail Making Test (TMT) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## 3) Donepezil

Donepezil เป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase ที่จะทำให้เกิด hydrolysis ของ acetylcholine ส่งผลให้เกิดการเพิ่มความเข้มข้นของ acetylcholine ของ synaptic transmission ในสมอง

การศึกษาของ Lawrence JA และคณะ (Lawrence JA, 2016) ทำการศึกษา randomized, placebo-controlled, pilot study ในผู้ป่วยหญิงที่เป็นมะเร็งเต้านม ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดชนิดเสริม (Adjuvant chemotherapy) 1-5 ปี ที่มีภาวะการรู้คิดบกพร่อง (Cognitive dysfunction) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ donepezil 5 mg/day เป็นเวลา 6 สัปดาห์ หากสามารถทนต่อยาได้จะปรับขนาดยาเป็น 10 mg/day เป็นเวลา 18 สัปดาห์ กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) ผลการศึกษาที่มีผู้เข้าการศึกษาทั้งหมด 62 ราย ผลจากการประเมินด้วย the Hopkins Verbal Learning Test -Revised (HVLt-R) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา donepezil มีผลการรักษาภาวะการรู้คิดบกพร่อง ในด้าน memory ประกอบไปด้วย recall ( $p=0.033$ ) และ Discrimination ( $p=0.036$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในตัวแปร cognitive อื่น ๆ รวมไปถึง subject cognitive function หรือ quality of life

#### 4) สารสกัดจากแปะก๊วย (Ginkgo Biloba)

นอกจากการใช้ยา Methylphenidate, Modafinil และ Donepezil ยังพบว่ามีการศึกษาผลของการใช้ Ginkgo Biloba ในการจัดการภาวะการรู้คิดบกพร่องอีกด้วย จากการศึกษาของ Barton DL และคณะ ในปี ค.ศ. 2013 (Barton DL, 2013) ทำการศึกษา randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III clinical trial เปรียบเทียบการใช้ Ginkgo biloba (EGB 761) เพื่อป้องกันภาวะการรู้คิดบกพร่อง ที่เกิดจากยาเคมีบำบัด (Chemotherapy-related cognitive dysfunction) จากผู้เข้าการศึกษา 66 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมและได้รับยาเคมีบำบัดชนิดเสริม (Adjuvant chemotherapy) แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ Ginkgo biloba 60 mg วันละ 2 ครั้ง กับ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) โดยเริ่มให้ก่อนที่จะได้รับยาเคมีบำบัดในรอบที่ 2 และให้ไปจนได้รับยาเคมีบำบัดครบ 1 เดือน ผลการศึกษาพบว่าการใช้ Ginkgo biloba ไม่แตกต่างกับยาหลอกในการป้องกันภาวะการรู้คิดบกพร่องจากการประเมินด้วย High Sensitivity Cognitive Screen (HSCS)

#### บทสรุป

ความบกพร่องของสมรรถนะทางสมองเป็นภาวะที่เกิดขึ้นได้แม้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ไม่ได้มีพยาธิสภาพในสมอง โดยมีการแสดงได้หลากหลายลักษณะ กลไกในการเกิดความผิดปกติยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดในปัจจุบัน การรักษาประกอบด้วย การประเมินปัจจัยเสี่ยงและการประเมินสมรรถนะทางสมอง และเริ่มต้นให้การรักษาโดยไม่ใช้ยาทั้งการแก้ไขปัจจัยเสี่ยงและการให้การรักษาตามหลักจิตวิทยา เช่น ความคิดและพฤติกรรมบำบัด (CBT) และ การฟื้นฟูสมรรถนะของสมอง (cognitive rehabilitation therapy) เป็นต้น ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองจากการรักษาจึงพิจารณาให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม psychostimulant เช่น methylphenidate และ modafinil ซึ่งผลการศึกษายังไม่ชัดเจน ส่วนการใช้สารสกัดจากสมุนไพร ได้แก่ สารสกัดจากแปะก๊วย (*Ginkgo biloba*) พบว่าประสิทธิภาพไม่มีความแตกต่างของจากยาหลอก

#### เอกสารอ้างอิง

- กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2562 [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [เข้าถึงเมื่อ 20 ธันวาคม 2566]. เข้าถึงได้จาก: [https://bps.moph.go.th/new\\_bps/sites/default/files/statistic62.pdf](https://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/statistic62.pdf).
- Allen DH, Myers JS, Jansen CE, Merriman JD, Von Ah D. Assessment and Management of Cancer- and Cancer Treatment-Related Cognitive Impairment. *J Nurse Pract.* 2018;14(4):217-224.e5.
- American Cancer Society. Cancer treatment & Survivorship Facts & Figures 2019-2021. Atlanta: American Cancer Society, 2019.
- Barton DL, Burger K, Novotny PJ, Fitch TR, Kohli S, Soori G, et al. The use of Ginkgo biloba for the prevention of chemotherapy-related cognitive dysfunction in women receiving adjuvant treatment for breast cancer, N00C9. *Support Care Cancer.* 2013;21(4):1185-92.
- Bray VJ, Dhillon HM, Bell ML, Kabourakis M, Fiero MH, Yip D, et al. Evaluation of a Web-Based Cognitive Rehabilitation Program in Cancer Survivors Reporting Cognitive Symptoms After Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(2):217-225.

- Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, Brown CA, O'Neill BP, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-mental state examination. *J Clin Oncol.* 2003;21(13):2519-24.
- Cheung YT, Foo YL, Shwe M, Tan YP, Fan G, Yong WS, et al. Minimal clinically important difference (MCID) for the functional assessment of cancer therapy: cognitive function (FACT-Cog) in breast cancer patients. *J Clin Epidemiol.* 2014;67:811-20.
- Cheung YT, Lim SR, Ho HK, Chan A. Cytokines as mediators of chemotherapy-associated cognitive changes: current evidence, limitations and directions for future research. *PLoS One.* 2013;8(12):e81234.
- Cheung YT, Ng T, Shwe M, Ho HK, Foo KM, Cham MT, et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1446-51.
- Conklin HM, Khan RB, Reddick WE, Helton S, Brown R, Howard SC, et al. Acute neurocognitive response to methylphenidate among survivors of childhood cancer: a randomized, double-blind, cross-over trial. *J Pediatr Psychol.* 2007;32(9):1127-39.
- Devita VT, Lawrence TS and Rosenberg SA, editors. *Cancer: principle and practice oncology 11<sup>th</sup> ed.* Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAM & WILKINS, a WOLTER KLUWER business; 2019.
- Goedendorp MM, Knoop H, Gielissen MF, Verhagen CA, Bleijenberg G. The effects of cognitive behavioral therapy for postcancer fatigue on perceived cognitive disabilities and neuropsychological test performance. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47(1):35-44.
- Hartman SJ, Nelson SH, Myers E, Natarajan L, Sears DD, Palmer BW, et al. Randomized controlled trial of increasing physical activity on objectively measured and self-reported cognitive functioning among breast cancer survivors: The memory & motion study. *Cancer.* 2018;124(1):192-202.
- Horowitz, TS, Suls J, Treviño M. A Call for a Neuroscience Approach to Cancer-Related Cognitive Impairment. *Trends in Neurosciences* 2018;41:493-496.
- International agency for Research on Cancer (IARC). *Global Cancer Observatory (GCO)* [internet]. 2020 [cited 2023 Dec 20]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>.
- Isenberg-Grzeda E, Huband H, Lam H. A review of cognitive screening tools in cancer. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2017;11(1):24-31.
- Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Kamen C, Mustian KM, Mohile SG, et al. Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(5):506-514.
- Kohli S, Fisher SG, Tra Y, Adams MJ, Mapstone ME, Wesnes KA, et al. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer.* 2009;115(12):2605-16.
- Lawrence JA, Griffin L, Balcueva EP, Groteluschen DL, Samuel TA, Lesser GJ, et al. A study of donepezil in female breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1 to 5 years following adjuvant chemotherapy. *J Cancer Surviv.* 2016;10(1):176-84.
- Lundorff LE, Jønsson BH, Sjøgren P. nil for attentional and psychomotor dysfunction in advanced cancer: a double-blind, randomised, cross-over trial. *Palliat Med.* 2009;23(8):731-8.
- Mar Fan HG, Clemons M, Xu W, Chemerynsky I, Breunis H, Braganza S, Tannock IF. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer.* 2008;16(6):577-83.



- Meyers CA, Wefel JS. The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, buts, or sensitivity. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3557-8.
- National Coalition for Cancer Survivorship (NCCS). Defining Cancer Survivorship, 2014 [cited 2023 Dec 20]. Available from: [https://canceradvocacy.org/defining-cancer-survivorship\\_](https://canceradvocacy.org/defining-cancer-survivorship_) April 14, 2021.
- National comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines®) Survivorship [internet]. 2023 [cited 2023 Dec 20]. Available from: <http://www.nccn.org>
- Ng T, Phey XY, Yeo HL, Shwe M, Gan YX, Ng R, et al. Impact of Adjuvant Anthracycline-Based and Taxane-Based Chemotherapy on Plasma VEGF Levels and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: A Longitudinal Study. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):e927-e937.
- Schmidt JE, Beckjord E, Bovbjerg DH, Low CA, Posluszny DM, Lowery AE, et al. Prevalence of perceived cognitive dysfunction in survivors of a wide range of cancers: results from the 2010 LIVESTRONG survey. *J Cancer Surviv* 2016;10:302-311.