



ศาสตราจารย์ ดร.สมเด็จพระเจ้าน้องนางเธอ เจ้าฟ้าจุฬาภรณวลัยลักษณ์ อัครราชกุมารี
กรมพระศรีสวางควัฒน วรขัตติยราชนารี
องค์ประธานราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ และองค์นายกสภาราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

เอกอัครราชทูตปรีชานาก
ราชวิทยาลัยนำความรู้วิทยาการ
งานวิจัยค้นคว้าศาสตร์ประยุกต์
เพื่อทุกคนทุกภาคต่างสุขใจ

วิทยาศาสตร์สานศิลปร่วมผสาน
ร่วมสืบสานน้อมนำพระหัตถ์
ร่วมสร้างสุขสร้างชาติราษฎร์ผ่องใส
ปวงข้าไท้ขอเจริญเนื่องเบื้องบาทบงสุ์

ควรมีควรแล้วแต่จะโปรดเกล้าโปรดกระหม่อม
ข้าพระพุทธเจ้าคณะผู้บริหารและบุคลากรราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

(นายชลัช สุภาพกุล ผู้ประพันธ์)

วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

ปีที่ 1 ฉบับที่ ๑ เดือน กันยายน – ตุลาคม ๒๕๖๒

Vol.1, No.1, September - October, 2019

ISSN : 2697-5203 (Online)



บทความรับเชิญ/Invited article

- Review of Polynomial Learning Time for Concept-Drift Data in Streaming Environment Based on Discard-After-learn Concept

บทความวิชาการ/Academic article

- The Role of Radiation Therapy in Oligometastasis to Lung and Liver Metastasis
- กัญชาทางการแพทย์สำหรับมะเร็ง
Medicinal Cannabis for Cancer

บทความวิจัย/Research article

- Unusual presentation of papillary thyroid carcinoma nasopharyngeal metastasis: case report
- Effects of Taichi and Cardiac Health, Ejection Fraction among Cancer Patients: A Pilot Study (TICHEFCAP)



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬารามณ์

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

สำนักงาน: ราชวิทยาลัยจุฬารามณ์ ฝ่ายการศึกษาและการเรียนรู้ ราชวิทยาลัยจุฬารามณ์

เลขที่ 906 ถนนกำแพงเพชร 6 แขวงตลาดบางเขน เขตหลักสี่ กรุงเทพมหานคร 10210

โทรศัพท์: +66 2105 4669 ต่อ 8148 **email:** journal.cra@cra.ac.th

website: <https://www.tci-thaijo.org/index.php/jcra>

ISSN: 2697-5203 (online)

วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬารามณ์

ราชวิทยาลัยจุฬารามณ์ มีปณิธานและความมุ่งมั่นที่จะเป็นศูนย์กลางการศึกษาและวิจัยสู่ความเป็นเลิศด้านวิชาการและวิชาชีพ เพื่อส่งเสริมและพัฒนาศักยภาพทางการวิจัย อาจารย์ นักวิจัย นักศึกษา บุคลากรของราชวิทยาลัยจุฬารามณ์และของประเทศ วารสารวิชาการจึงเป็นสื่อกลางในการเผยแพร่องค์ความรู้จากการศึกษาค้นคว้าและการวิจัยตลอดจนความเคลื่อนไหวในแง่มุมต่าง ๆ ทางวิชาการ และเป็นเวทีสำหรับการแนะนำและนำเสนอผลงานค้นคว้าวิจัยใหม่หรือความเห็นทางวิชาการใหม่ ๆ ฝ่ายการศึกษาและการเรียนรู้ ราชวิทยาลัยจุฬารามณ์ จึงได้มีการริเริ่มโครงการจัดทำวารสาร โดยมีเป้าหมายสู่การเป็นวารสารที่มีคุณภาพระดับชาติและนานาชาติต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์ (Focus)

1. เพื่อเป็นแหล่งเผยแพร่ผลงานวิจัยและผลงานทางวิชาการด้านวิทยาศาสตร์ วิทยาศาสตร์สุขภาพ วิทยาศาสตร์เทคโนโลยีการแพทย์ การพยาบาล การสาธารณสุข สิ่งแวดล้อม และนวัตกรรม ให้กับนักศึกษา อาจารย์ นักวิชาการ นักวิจัย ทั้งในประเทศและต่างประเทศ
2. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลความรู้ทางวิชาการ และนวัตกรรมด้านสุขภาพ วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีการแพทย์ การสาธารณสุข การพยาบาล และสิ่งแวดล้อม ที่สามารถนำไปปฏิบัติได้จริง สามารถชี้แนะและขับเคลื่อนการพัฒนาประเทศและสังคมนวัตกรรม
3. เพื่อเป็นการสร้างเสริมเครือข่ายความร่วมมือทางวิชาการระหว่างนักศึกษา อาจารย์ นักวิจัย นักวิชาการ นักนวัตกรรม ทั้งในประเทศและต่างประเทศ



ขอบเขตสาขาวิชา (Scope)

สาขาวิชาที่รับตีพิมพ์ ได้แก่ แพทยศาสตร์ พยาบาลศาสตร์ วิทยาศาสตร์สุขภาพ สัตวแพทยศาสตร์ สิ่งแวดล้อม วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี การสาธารณสุขศาสตร์ และสาขาที่เกี่ยวข้อง

ประเภทบทความที่รับตีพิมพ์ (Type of Article)

วารสารของราชวิทยาลัย รับตีพิมพ์บทความ 2 ประเภท ดังนี้

1. **บทความวิจัย (Research article)** หมายถึง บทความที่เขียนจากงานวิจัย รายงานผลการศึกษา ค้นคว้า วิจัย หรือวิทยานิพนธ์ จากข้อมูลเชิงประจักษ์ของผู้วิจัย โดยสรุปย่อกระบวนการวิจัยของงานวิจัยนั้น ๆ ให้มีความกระชับ และสั้น อยู่ในรูปแบบของบทความตามโครงสร้าง องค์ประกอบของบทความวิจัย โดยมีความยาวบทความ 10-15 หน้า กระดาษ A4

2. **บทความวิชาการ (Academic article)** หมายถึง บทความที่เขียนจากการรวบรวมความรู้ ทบทวนวรรณกรรมในเรื่องใดเรื่องหนึ่งหรือหลายเรื่อง ในสาขาที่รับตีพิมพ์ เรียบเรียงเนื้อหาขึ้นใหม่ เพื่ออธิบาย วิเคราะห์ ข้อมูลจากเนื้อหา หรือเสนอแนะองค์ความรู้ทางวิชาการ นวัตกรรม ผลงานที่เป็นประโยชน์ต่อสังคมโดยมีความยาวบทความ 10-15 หน้ากระดาษ A4

กำหนดการตีพิมพ์เผยแพร่วารสารฯ (Publication Frequency)

วารสารมีกำหนดออก ตามเวลาที่กำหนด ปีละ 4 ฉบับ (ราย 3 เดือน)

ฉบับที่ 1 เดือน มกราคม – มีนาคม

ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน – มิถุนายน

ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม – กันยายน

ฉบับที่ 4 เดือน ตุลาคม - ธันวาคม

วารสารฯ รับตีพิมพ์ บทความภาษาไทย และ บทความภาษาอังกฤษ

จำนวนบทความที่ตีพิมพ์ ใน จำนวน 5-6 เรื่อง ต่อ ฉบับ



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

กองบรรณาธิการ วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรีมีคำสั่งแต่งตั้ง ที่ ๑๔๖๖/๒๕๖๒ สั่ง ณ วันที่ ๑๙ สิงหาคม ๒๕๖๒ เรื่อง แต่งตั้งบรรณาธิการ
รองบรรณาธิการ กองบรรณาธิการ และฝ่ายจัดการ ดังมีรายชื่อต่อไปนี้

บรรณาธิการ

ศาสตราจารย์ นายแพทย์นิธิ มหานนท์ ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

รองบรรณาธิการ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นิมนวล ศรีจาด ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

กองบรรณาธิการ

- | | | |
|--|-----------------|-------------------------|
| ๑. ศาสตราจารย์ ดร.วีระพงศ์ | ปรัชญาลิทธิกุล | มหาวิทยาลัยมหิดล |
| ๒. ศาสตราจารย์ ดร.ชิดชนก | เหลื่อสินทรัพย์ | จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| ๓. ศาสตราจารย์ นาวาอากาศตรี แพทย์หญิงสุภนัวรรณ | เชาว์วิศิษฐ์ | มหาวิทยาลัยมหิดล |
| ๔. ศาสตราจารย์ ดร.วิภาดา | คุณาวิกติกุล | มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ |
| ๕. รองศาสตราจารย์ ดร.ประสาธ | กิตตะคุปต์ | ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี |
| ๖. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อรรวิชัย | อิงคเดชะ | ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี |

ฝ่ายการจัดการวารสาร

- | | |
|-------------------|----------|
| ๑. นายชาติรี | วงศ์แก้ว |
| ๒. นางลัดดา | มากเพชร |
| ๓. นายชนัญชิตา | ขวัญถาวร |
| ๔. นางสาวศรีบุญญา | จันทร์คง |
| ๕. นายสุรัชพงศ์ | อินทร |



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

บทบรรณาธิการ

ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี มีความมุ่งมั่นที่จะเป็นสถาบันการศึกษาที่มีส่วนร่วมในการผลิตบัณฑิต ผลิตผลงานวิจัย นวัตกรรม ผลงานวิชาการที่จะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อสังคมอย่างแท้จริง วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี เป็นอีกช่องทางหนึ่งของเวทีวิชาการ ด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ วิทยาศาสตร์เทคโนโลยี ที่อยากจะเชิญชวนนักวิชาการ นักวิทยาศาสตร์ แพทย์ พยาบาล และศาสตร์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ ได้ร่วมกันใช้เวทีนี้ ให้เป็นประโยชน์ต่อไป เนื้อหาในเล่มประกอบด้วย บทความ ผลงานวิชาการที่ร้อยเรียง เริ่มตั้งแต่บทความที่เป็นศาสตร์เกี่ยวกับข้อมูล (Data Science) บทความที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งวิทยา โรคหัวใจ และกัญชา ที่เป็นที่น่าสนใจอย่างกว้างขวาง รวมถึงเป็นเวทีสำหรับ บุคคลากรที่ดำรงตำแหน่งทางวิชาการของราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรีใช้เป็นช่องทางการนำเสนอบทความ เพื่อขอขึ้นรับ การรักษาสถานภาพการดำรงตำแหน่งทางวิชาการของตนเองได้อีกช่องทางหนึ่ง

กองบรรณาธิการ ขอขอบคุณ ผู้ทรงคุณวุฒิ ผู้เขียนบทความทุกท่านที่มีส่วนสนับสนุน ให้วารสารวิชาการ ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี ฉบับปฐมฤกษ์ ออกสู่สายตาของประชาคมนักวิชาการเป็นครั้งแรก

ผอ. มานะ

ศาสตราจารย์ นายแพทย์นิธิ มหานนท์

บรรณาธิการวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

ราชวิทยาลัยจุฬาราชมนตรี

906 ถนนกำแพงเพชร 6 แขวงตลาดบางเขน เขตหลักสี่

กรุงเทพมหานคร 10210

<https://www.cra.ac.th/>

CONTENTS



วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬารักษ์

The Journal of Chulabhorn Royal Academy

ปีที่ 1 ฉบับที่ 1 กันยายน – ตุลาคม 2562

Vol.1 No.1 September – October 2019

หน้าบรรณาธิการ/Editorial

- บทบรรณาธิการ Editorial

บทความรับเชิญ/Invited article

- Review of Polynomial Learning Time for Concept-Drift Data in Streaming Environment Based on Discard-After-learn Concept 1-6
Prof.Chidchanok Lursinsap

บทความวิชาการ/Academic article

- The Role of Radiation Therapy in Oligometastasis to Lung and Liver Metastasis 7-15
Sasikarn Chamchod
- กัญชาทางการแพทย์สำหรับมะเร็ง 16-29
Medicinal Cannabis for Cancer
นริศ คำแก่น, เจริญ ตริศศักดิ์
Narisa Kamkaen, Charoen Treesak

บทความวิจัย/Research article

- Unusual presentation of papillary thyroid carcinoma nasopharyngeal metastasis: case report 30-36
Piyarat Limpawittayakul, Numfon Sinchai
- Effects of Taichi and Cardiac Health, Ejection Fraction among Cancer Patients: A Pilot Study (TICHEFCAP) 37-44
Chonthicha Tankin, Tanyarat Aramsareewong, Ratana Narapanyakul, Sirilak Sriwiset

Review of Polynomial Learning Time for Concept-Drift Data in Streaming Environment Based on Discard-After-learn Concept

Prof. Chidchanok Lursinsap

Abstract—Concept drift or class drift is the situation where some whole learning data chunk occasionally change their classes at different times based the known conditional probability between the data and their classes. Some applications concerning the class drift are cybersecurity, surgery prediction, weather prediction. The class drift usually occurs in a data streaming environment. Learning, classifying, identifying classes of class-drift data in this environment are challenging problems in machine intelligence. Several methods were proposed to detect the occurrence of drift rather than to learning class-drifted data as well as querying their classes. Furthermore, the computational time complexity in those studies and memory overflow due to streaming scenario are not seriously focused. This paper reviews the series of polynomial space and time complexities of learning algorithms to handle class-drifted data in streaming environment based on the concept of discard-after-learn. A new neural network structure and the theorems of recurrence functions to compute the center, eigenvectors, and eigenvalues of the structure are summarized.

Index Terms—discard-after-learn, streaming data classification, concept drift, non-stationary environments, hyper-ellipsoid function.

I INTRODUCTION

In this paper, we review the concept of *discard-after-learn* introduced in our previous studies [6], [7], [8], [9], [10] and its application to learning class-drift data in a streaming environment. Generally, class drift or concept drift means a datum changes its class based on a known conditional probability of feature vector and its class [1], [2], [3]. The situation of class drift occurs in various applications such as weather prediction, surgery prediction, cybersecurity [20], [10]. There are several types of class drift. The problem of learning class-drift data is transformed into the problem of classification. If the data set is fixed and only temporal class drift occurs, then learning class-drift data or detecting the occurrence of class drift is not so difficult. However, the advancement of new generation of cellular network tremendously increases the amount of data beyond the capacity of processing memory technology. These data flow into a learning process as a continuous stream. This makes the classical learning of class-drift data more complex but challenging due to the memory overflow problem.

Most studies of class drift problem concerns the problem of detecting whether any class drift occurs in the flow of data set [21], [1], [2], [3]. In a streaming environment, various

learning methods were proposed [4], [5], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19]. Most of them are based on incremental learning concept. These approaches do not focus on the issues of memory overflow and polynomial learning time complexity. Unlike the others' studies, both issues were seriously studied in [6], [7], [8], [9], [10] in order to eliminate the limitation and constraint of memory overflow and to achieve a polynomial time complexity of learning step with high classification accuracy. A set of new data capturing functions and recurrence functions for updating parameters of data capturing functions were introduced.

The rest of the paper is organized as follows. Section 2 discusses the constraints of concept drift imposed in [6], [7], [8], [9], [10]. Section 3 introduces the concept of discard-after-learn for classification. Section 4 extends the concept in Section 3 to cope with concept drift. Section 5 concludes the review.

II CONSTRAINTS OF CONCEPT DRIFT

The streaming environment in discard-after-learn approach [6], [7], [8], [9], [10] focuses on the following conditions. Let M be the memory size for buffering each incoming data chunk. The size of learning data T is assumed to be unknown in advance but $T \gg M$. At time any t , the learning data enters the learning process as a data chunk of size $s(t) \leq M$. These imposed conditions actually occur in several real applications such as analysis of cybersecurity, weather prediction. At time t , each learning datum $X_i(t)$ is a 2-tuple of (\mathbf{x}_i, τ) where $\mathbf{x}_i \in R^d$ is a feature vector in d dimensions and τ is a scalar denoting the class of pattern \mathbf{x}_i . Class τ may be the types of banking account, gender, levels of weather severity, types of cyber attack.

The class τ of each $X_i(t)$ can be temporally or arbitrarily changed due to some reasons which will not be concentrated in this paper. But the feature vector \mathbf{x}_i is still the same. This scenario is called *concept drift* or *class drift*. In fact, there are two main types of concept drift [1] depending on the probability of class distribution $p(\tau)$ and probability of learning pattern $p(X_i)$. The first type is called *real concept drift* where $p(d_i|X_i)$ at time t is not equal to $p(\tau|X_i(t+1))$ at time $t+1$. The second type is called *virtual concept drift* where $p(X_i)$ at time t is not equal to $p(X_i)$ at time $t+1$ and also $p(\tau|X_i(t))$ at time t is not equal to $p(\tau|X_i(t+1))$ at time $t+1$. Generally, the problem of concept drift has been studied in three main issues which are

Chidchanok Lursinsap is with Department of Mathematics and Computer Science, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok Thailand and also with The Royal Institute of Thailand

- 1) When does the concept drift occur?
- 2) How much different between the new concept and old concept after the occurrence of drift?
- 3) Where is the drift region in the feature space?

In this paper, the words *class drift* is used instead of *concept drift* to make it compatible with the discussion of learning algorithm and relevant mathematical equations.

Thakong, phimolthares, and Lursinsap [9] generalized the problems of concept drift and studied a new aspect of class drift focusing on the expiration of data. Once a datum is expired, its class drifts from any live class to the expired class. Any datum in the expired class may be reactivated or may be no longer live. The constraints imposed in [9] are the followings. Suppose there are m classes. To focus the class of a datum at different times, the class at time t is denoted by $\tau(t)$.

- 1) $\tau(1) \in \{1, 2, \dots, m\}$.
- 2) If $\tau(t) \in \{0, 1, \dots, m\}$ for $t > 1$, then $\tau(t+1) \in \{0, 1, \dots, m\}$.
- 3) At time t , probability $p(\tau(t+1)|X_i(t))$ is unknown a priori.
- 4) For any $X_i(t)$ and $X_i(t+1)$, the feature vector $\mathbf{x}_i \in X_i(t) = \mathbf{x}_i \in X_i(t+1)$.

From the constraints, any datum $X_i(t)$ can reenter the learning process with a new class. Furthermore, the actual and recent class of any already learned $X_i(t)$ when its class is queried must be correctly identified. The neural learning network including the querying step proposed in [9] is based on the concept of discard-after-learn and the new structure of dynamic multi-stratum network.

III DISCARD-AFTER-LEARN FOR CLASSIFICATION

Since the amount of incoming data of all classes can overflow the memory size, it would better to discard any learned data forever from the memory and represent them in a form of the following hyper-ellipsoid function. Suppose the data are in class τ . Let $h_a^{(\tau)}(\mathbf{x}_k)$ be the a^{th} hyper-ellipsoid function with vector variable \mathbf{x}_k .

$$h_a^{(\tau)}(\mathbf{x}_k) = \sum_{j=1}^d \frac{((\mathbf{x}_k - \mathbf{c})^T \mathbf{v}_j)^2}{\lambda_j^2} - k \quad (1)$$

\mathbf{x}_k is the feature vector. \mathbf{c} is the center of hyper-ellipsoid. \mathbf{v}_j is the j^{th} eigenvector. λ_j is the eigenvalue of \mathbf{v}_j . Eigenvector \mathbf{v}_j denotes the distribution of data in the j^{th} dimension and its eigenvalue λ_j denotes the variance of data distribution along the eigenvector. To generalize the hyper-ellipsoid function a constant k is used instead of a constant 1.

The hyper-ellipsoid can be transposed and rotated according to the center and the eigenvectors. One of the merits of hyper-ellipsoid is its capability to define the exact region of data distribution. Thus, this capability is most suitable for replacing the discarded data and their distribution shape as well as the directions as shown in Figure 1. By using the merit of hyper-ellipsoid, the steps of discard-after-learn for classification are realized by Algorithm 1. Let $H_i^{(\tau)}$ be the i^{th} hyper-ellipsoid of class τ .

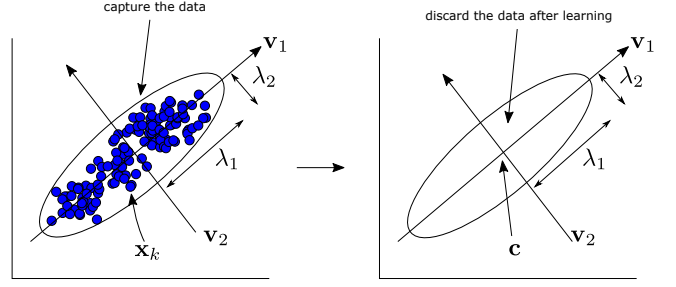


Fig. 1: Capturing data by using a hyper-ellipsoid to represent the data distribution.

Algorithm 1: Discard-after-learn for classification

1. **While** \exists new incoming $\{\mathbf{x}_k, \dots, \mathbf{x}_m\}$ of class τ **do**
2. **If** $\{\mathbf{x}_k, \dots, \mathbf{x}_m\}$ is near existing $H_i^{(\tau)}$ **then**
3. Expand $H_i^{(\tau)}$ to capture $\{\mathbf{x}_k, \dots, \mathbf{x}_m\}$.
4. Update all \mathbf{v}_j and λ_j of $H_i^{(\tau)}$.
5. Discard all $\{\mathbf{x}_k, \dots, \mathbf{x}_m\}$.
6. **else**
7. Create a new $H_j^{(\tau)}$ to capture $\{\mathbf{x}_k, \dots, \mathbf{x}_m\}$.
8. Discard all $\{\mathbf{x}_k, \dots, \mathbf{x}_m\}$.
9. **EndIf**
10. **If** \exists two $H_a^{(\tau)}$ and $H_b^{(\tau)}$ **then**
11. Merge $H_a^{(\tau)}$ and $H_b^{(\tau)}$ as one.
12. **EndIf**
13. **EndWhile**

Figure 2 illustrates an example of how Algorithm 1 works. Suppose there are two classes, *circle* and *square*. At time t_1 , there are two vectors in class *circle* entering the learning process. Both of them are captured by an ellipse and discarded afterwards. Next, a vector of class *square* enters the learning process. Since the class of this vector is different from the class of existing ellipse, so a new ellipse is introduced to capture the incoming vector of class *square*. At time t_3 , another vector of class *square* enters the learning process and it is near the existing ellipse of the same class. Thus, the shape of this ellipse is expanded to capture the new incoming vector. The same steps are executed for times t_4 and t_5 .

The concept of discard-after-learn induces several challenging problems. The first problem is how to update the center, eigenvectors, and eigenvalues of each hyper-ellipsoid. The second problem is how to merge two hyper-ellipsoids. The last problem is how to identify the class of a queried vector. Typically, computing and updating the center, eigenvectors, and eigenvalues require the existence of all feature vectors. But after being captured by a hyper-ellipsoid, they are completely discarded. Hence, a new computational method must be introduced to solve these problems.

III-A Updating Parameters of Hyper-Ellipsoid

The eigenvectors and eigenvalues of $H_a^{(\tau)}$ are computed from the covariance matrix of all data captured by $H_a^{(\tau)}$. The first incoming data chunk can be used to compute the

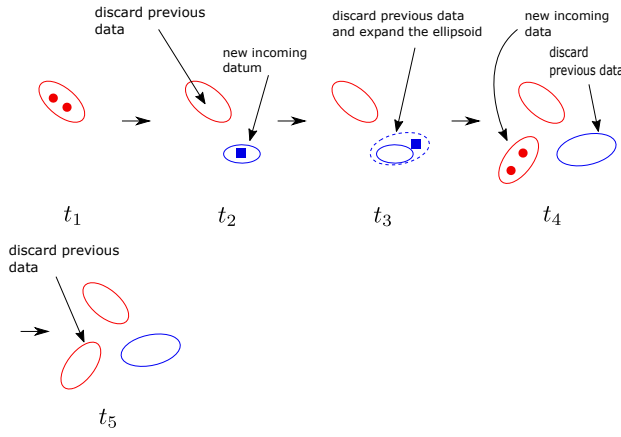


Fig. 2: Concept of discard-after-learn.

first covariance matrix. But after constructing $H_a^{(\tau)}$, all data are completely discarded. When another chunk of data enters the learning process, the new eigenvectors and eigenvalues of $H_a^{(\tau)}$ must be updated. However, the previous set of data is nonexistent. Only the recently incoming data exist. Thus, the problem is how to update the eigenvectors and eigenvalues of $H_a^{(\tau)}$ by using only the new incoming data and the covariance matrix of the previous data set.

Jaiyen, Phimoltare, Lursinsap [6] studied the problem of updating the eigenvectors and eigenvalues of $H_a^{(\tau)}$ when there is only a single incoming feature vector. They introduced the concept of recurrence equations to solve this problem. Let $\{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_m\}$ be the first incoming set of feature vectors and \mathbf{x}_{m+1} be a new incoming feature vector. The following Theorems summarize the recurrence equations to compute the new center, eigenvectors, and eigenvalues.

Theorem 1: The new center of $H_a^{(\tau)}$ can be computed by the following recurrence equation.

$$\mathbf{c}^{(new)} = \frac{m}{m+1} \mathbf{c}^{(old)} + \frac{\mathbf{x}_{m+1}}{m+1} \quad (2)$$

where $\mathbf{c}^{(old)} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \mathbf{x}_i$.

Proof:

$$\begin{aligned} \mathbf{c}^{(new)} &= \frac{1}{m+1} \sum_{i=1}^{m+1} \mathbf{x}_i \\ &= \frac{1}{m+1} \left(\sum_{i=1}^m \mathbf{x}_i + \mathbf{x}_{m+1} \right) \\ &= \frac{m}{m+1} \left(\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \mathbf{x}_i + \frac{1}{m} \mathbf{x}_{m+1} \right) \\ &= \frac{m}{m+1} \mathbf{c}^{(old)} + \frac{\mathbf{x}_{m+1}}{m+1} \quad \blacksquare \end{aligned} \quad (3)$$

It is obvious that there is no need to store all the incoming data in order to update the center. Only $\mathbf{c}^{(old)}$, m , and \mathbf{x}_{m+1} are enough to compute $\mathbf{c}^{(new)}$. Once the first center is computed, the next updated center can be computed in $\Theta(1)$ time complexity. If there are n incoming feature vectors, then the time complexity is $O(n)$. By using the concept of

recurrence equation, the new covariance matrix can be easily computed in terms of old covariance and a new incoming feature vector as stated in Theorem 2.

Theorem 2: [6] The new covariance matrix of $H_a^{(\tau)}$ can be computed by the following recurrence equation. Let $\mathbf{M}^{(old)}$ and $\mathbf{M}^{(new)}$ be the current covariance matrix and new covariance matrix, respectively. \mathbf{x}_{m+1} is a new incoming feature vector.

$$\begin{aligned} \mathbf{M}^{(new)} &= \frac{m}{m+1} \mathbf{M}^{(old)} \frac{\mathbf{x}_{m+1} \mathbf{x}_{m+1}^T}{m+1} - \mathbf{c}^{(new)} (\mathbf{c}^{(new)})^T + \\ &\quad \mathbf{c}^{(old)} (\mathbf{c}^{(old)})^T - \frac{\mathbf{c}^{(old)} (\mathbf{c}^{(old)})^T}{m+1} \end{aligned}$$

where $\mathbf{M}^{(old)} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (\mathbf{x}_i - \mathbf{c}^{(old)}) (\mathbf{x}_i - \mathbf{c}^{(old)})^T$.

Since computing a covariance matrix can be written in a form of summation, the similar proof of Theorem 1 can be applied to Theorem 2. The time complexity of computing $\mathbf{M}^{(new)}$ is $O(d^3)$, where d is the dimensions of feature vector. If there are n incoming feature vectors, the time complexity is $O(nd^2) = O(n)$ (d is a constant).

Junsawang, Phimoltare, and Lursinsap [7] extended the method in [6] to cope with a chunk of incoming data instead of only a single datum. The recurrence equations to update the center, eigenvectors, eigenvalues are modified as stated in the following Theorems. Let $A = \{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_m\}$ and $B = \{\mathbf{x}_{m+1}, \mathbf{x}_{m+2}, \dots, \mathbf{x}_n\}$ be the current data set and new incoming data set, respectively.

Theorem 3: [7] The new center of $A \cup B$, $\mathbf{c}_{A \cup B}$, is equal to

$$\mathbf{c}_{A \cup B} = \frac{1}{m+n} (m\mathbf{c}_A + n\mathbf{c}_B)$$

where \mathbf{c}_A is the center of A and \mathbf{c}_B is the center of B .

Proof:

$$\begin{aligned} \mathbf{c}_{A \cup B} &= \frac{\sum_{i=1}^m \mathbf{x}_i + \sum_{j=m+1}^n \mathbf{x}_j}{m+n} \\ &= \frac{\sum_{i=1}^m \mathbf{x}_i}{m+n} + \frac{\sum_{j=m+1}^n \mathbf{x}_j}{m+n} \\ &= \frac{m}{m+n} \frac{\sum_{i=1}^m \mathbf{x}_i}{m} + \frac{n}{m+n} \frac{\sum_{j=m+1}^n \mathbf{x}_j}{n} \\ &= \frac{m\mathbf{c}_A}{m+n} + \frac{n\mathbf{c}_B}{m+n} \\ &= \frac{1}{m+n} (m\mathbf{c}_A + n\mathbf{c}_B) \quad \blacksquare \end{aligned} \quad (4)$$

Only \mathbf{c}_A , \mathbf{c}_B , m , n are required to compute $\mathbf{c}_{A \cup B}$. The time complexity to update the center of the first incoming chunk is $O(m)$. Each incoming chunk takes $O(n)$ to compute the center. Thus, the total time complexity is $O(\max(m, n))$. The new covariance matrix can be updated by the equation stated in Theorem 4.

Theorem 4: [7] Let \mathbf{M}_A and $\mathbf{M}_{A \cup B}$ be the covariance matrices of sets A and $A \cup B$, respectively.

$$\begin{aligned} \mathbf{M}_{A \cup B} &= \frac{m}{m+n} (\mathbf{M}_A + \mathbf{c}_A \mathbf{c}_A^T) + \frac{1}{(m+n)} \sum_{j=1}^n \mathbf{x}_{m+j} \mathbf{x}_{m+j}^T \\ &\quad - \mathbf{c}_{A \cup B} \mathbf{c}_{A \cup B}^T \end{aligned} \quad (5)$$

Proof:

$$\begin{aligned}
\mathbf{M}_{A \cup B} &= \frac{1}{m+n} \left(\sum_{i=1}^m \mathbf{x}_i \mathbf{x}_i^T + \sum_{j=1}^n \mathbf{x}_{m+j} \mathbf{x}_{m+j}^T \right) \\
&\quad - \mathbf{c}_{A \cup B} \mathbf{c}_{A \cup B}^T \\
&= \frac{1}{m+n} \sum_{i=1}^m \mathbf{x}_i \mathbf{x}_i^T + \frac{1}{m+n} \sum_{j=1}^n \mathbf{x}_{m+j} \mathbf{x}_{m+j}^T \\
&\quad - \mathbf{c}_{A \cup B} \mathbf{c}_{A \cup B}^T \\
&= \frac{m}{m+n} \left(\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \mathbf{x}_i \mathbf{x}_i^T - \mathbf{c}_A \mathbf{c}_A^T \right) + \frac{m}{m+n} \mathbf{c}_A \mathbf{c}_A^T + \\
&\quad \frac{1}{m+n} \sum_{j=1}^n \mathbf{x}_{m+j} \mathbf{x}_{m+j}^T - \mathbf{c}_{A \cup B} \mathbf{c}_{A \cup B}^T \\
&= \frac{m}{m+n} \mathbf{M}_A + \frac{m}{m+n} \mathbf{c}_A \mathbf{c}_A^T + \frac{1}{m+n} \sum_{j=1}^n \mathbf{x}_{m+j} \mathbf{x}_{m+j}^T \\
&\quad - \mathbf{c}_{A \cup B} \mathbf{c}_{A \cup B}^T \\
&= \frac{m}{m+n} (\mathbf{M}_A + \mathbf{c}_A \mathbf{c}_A^T) + \frac{1}{m+n} \sum_{j=1}^n \mathbf{x}_{m+j} \mathbf{x}_{m+j}^T \\
&\quad - \mathbf{c}_{A \cup B} \mathbf{c}_{A \cup B}^T \blacksquare
\end{aligned}$$

Computing \mathbf{M}_A takes $O(md^2)$ and computing the covariance matrix \mathbf{M}_B of set B takes $O(nd^2)$. The time complexity to compute both $\mathbf{c}_{A \cup B} \mathbf{c}_{A \cup B}^T$ and $\mathbf{c}_A \mathbf{c}_A^T$ takes $O(d^2)$. Thus, updating the covariance matrix stated in Theorem 4 is $O(md^2) + O(d^2) + O(nd^2) + O(d^2) = O(\max(m, n)d^2)$.

III-B Merging Two Hyper-Ellipsoids

To speed up the learning process and to avoid the over fitting problem, some near hyper-ellipsoids must be merged into one hyper-ellipsoid. However, arbitrarily merging two hyper-ellipsoids and replacing them by a larger one may induce too much some wasted space which can lead to a misclassification. Suppose $H_1^{(\tau)}$ and $H_2^{(\tau)}$ are two hyper-ellipsoids of class τ with \mathbf{c}_1 and \mathbf{c}_2 as their centers, respectively. The following conditions must be satisfactory prior to merging two hyper-ellipsoids [8].

- 1) $h_1^{(\tau)}(\mathbf{c}_2) \leq 0$ or
- 2) $h_2^{(\tau)}(\mathbf{c}_1) \leq 0$.

These two conditions imply that either the center \mathbf{c}_2 lies inside $H_1^{(\tau)}$ or the center \mathbf{c}_1 lies inside $H_2^{(\tau)}$. After merging two hyper-ellipsoids, a new larger hyper-ellipsoid $H_3^{(\tau)}$ is created to replace two previous ones. The center and covariance matrix of $H_3^{(\tau)}$ can be computed by the equations stated in Theorem 5.

Theorem 5: [8] Let m and n be the amount of feature vectors captured by $H_1^{(\tau)}$ and $H_2^{(\tau)}$, respectively. Then, the center and covariance of $H_3^{(\tau)}$ are the followings.

$$\begin{aligned}
\mathbf{c}_3 &= \frac{1}{m+n} (m\mathbf{c}_1 + n\mathbf{c}_2) \\
\mathbf{M}_3 &= \frac{m}{m+n} \mathbf{M}_1 + \frac{n}{m+n} \mathbf{M}_2 + \frac{mn}{m+n} (\mathbf{c}_1 - \mathbf{c}_2)(\mathbf{c}_1 - \mathbf{c}_2)^T
\end{aligned}$$

Computing \mathbf{c}_3 takes $O(d)$ and \mathbf{M}_3 takes $O(\max(m, n)d^2) + O(d^2) = O(\max(m, n)d^2)$.

IV DISCARD-AFTER-LEARN FOR CONCEPT-DRIFT

The concept drift studied in [9] focuses on the case of class change only in a streaming environment. This implies that the stream of incoming data can overflow the memory. Therefore, the concept of discard-after-learn is adapted to handle this situation. The features of each datum do not change. The problem based on the constraint of only class change but fixed features is how to identify the recent class of a queried datum after several changes or drifts. To capture a datum having class change and lying in the hyper-ellipsoid of the old class, a new hyper-ellipsoid must be introduced to capture this datum. By doing this, two hyper-ellipsoids obviously overlap each other which makes it difficult to identify the recent class of this datum.

Figure 3 illustrates an example of how to learn class drift. There are three classes which are red, green, blue. At time t_1 , four blue data are captured by a blue ellipse and all data are discarded. At time t_2 , datum X_1 of class blue datum changes its class to class red and one new incoming red datum enters the learning space. A new ellipse of class red is introduced to capture these two red data. After capturing them, these red data are discarded. At time t_3 , X_1 reenters with class green. A new ellipse of class green is introduced to capture X_1 and datum X_1 is discarded afterwards. Note that three ellipses overlap and superimpose one another. If the class of X_1 is queried, then which ellipse should be considered as the recent one.

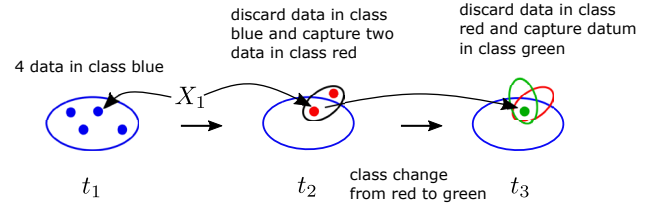


Fig. 3: An example of class drift handled by discard-after-learn concept. There are three classes which are red, green, blue.

Thakong, Phimoltares, Jaiyen, and Lursinsap [9] proposed a new neural network structure to learn class-drift data called *dynamic stratum network* (D-stratum network). The network has two strata, i.e. the lower and upper strata. The first stratum keeps track of the current classes of data. If any datum changes its class, then the datum is moved from the lower strata to the upper stratum. When the class of a datum \mathbf{x}_a is queried, the class of \mathbf{x}_a is identified by computing the hyper-ellipsoid function $h_i^j(\mathbf{x}_a)$ in Eq. 1, for $1 \leq i \leq k$ and $j \in \{1, 2, \dots, q\}$ in the upper stratum first. If $\exists h_i^j(\mathbf{x}_a) \leq 0$, then assign class j to \mathbf{x}_a . But if none of them exists, then the hyper-ellipsoids in the lower stratum are tested.

Figure 4 shows an example of how a D-stratum network works. There are four events. In event 1, there are class 1 with data A and B and class 2 with data C and D . Since this is the first set of incoming data. So all of them are assigned to the upper stratum. In event 2, datum B changes its class from class 1 to class 2 and the other data do not change their classes. Thus all data without class change are assigned to lower stratum. Only datum B whose new class is 1 is assigned to the upper

stratum. In event 3, datum changes its class from class 2 to class 0 and datum D changes its class from class 2 to class 0. In [9], class 0 is the expired class. Therefore, Data B and D are assigned to the upper stratum while data A and C are still in the lower stratum. The ellipsoid capturing datum B in event 2 is discarded since datum B is no longer in class 2. In event 4, datum A changes its class from class 1 to class 0 and datum C changes its class from class 2 to class 1. Furthermore, there is a new incoming datum E entering the learning process. Hence, data A , C , and E are assigned to the upper stratum but the other data are still in the lower stratum. The ellipsoids of classes 1 and 2 in the lower stratum are discarded since the data in these ellipsoids have class changes.

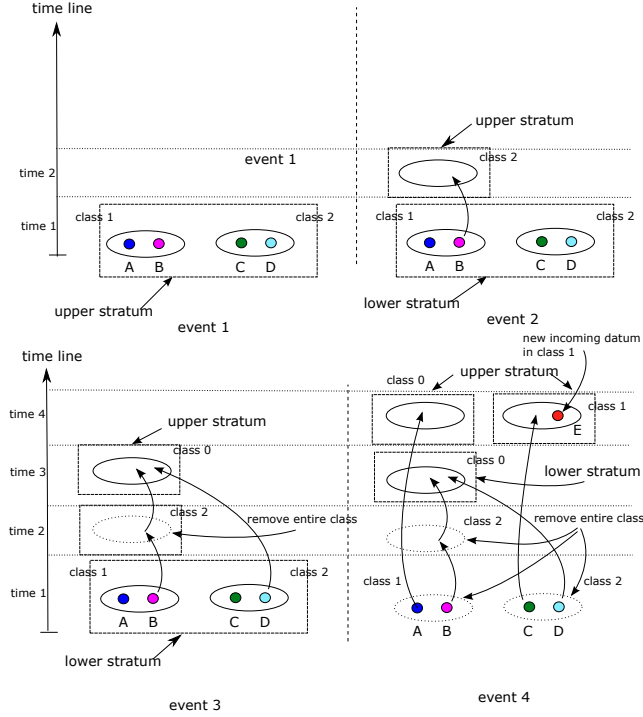


Fig. 4: An example of how dynamic stratum network works [9]. There are four events.

IV-A Updating Parameters of Hyper-Ellipsoid in D-Stratum Network

When a datum of any $H_a^{(\tau)}$ changes its class, it must be virtually discarded and two parameters, the center and covariance matrix, of $H_a^{(\tau)}$ must be updated. There are two cases to be considered. The first case is when only a single datum changes its class. The second case is when there is a chunk of data changes its class. The following Theorems stated the recurrence equations to updates the parameters.

Theorem 6: [9] If only datum $\mathbf{x}_j \in H_a^{(\tau)}$ changes its class and $H_a^{(\tau)}$ has m data before the class change, then the new center of $H_a^{(\tau)}$ is

$$\mathbf{c}^{(new)} = \frac{m}{m-1} \mathbf{c}^{(old)} - \frac{\mathbf{x}_j}{m-1}$$

where $\mathbf{c}^{(old)}$ is the center before class change.

The time complexity of $\mathbf{c}^{(old)}$ from the first incoming data set is $O(m)$. Then each new incoming datum takes $O(1)$.

Theorem 7: [9] If only datum $\mathbf{x}_j \in H_a^{(\tau)}$ changes its class and $H_a^{(\tau)}$ has n data before the class change, then the new covariance matrix of $H_a^{(\tau)}$ is

$$\mathbf{M}^{(new)} = \frac{m}{m-1} \mathbf{M}^{(old)} + \frac{1}{m} (-\mathbf{c}^{(new)} + \mathbf{x}_j)(\mathbf{c}^{(new)} - \mathbf{x}_j)^T$$

where $\mathbf{M}^{(old)}$ is the covariance matrix before class change.

$\mathbf{M}^{(new)}$ is computed from $\mathbf{M}^{(new)}$ of size d^2 and the matrix of size d^2 computed from center $\mathbf{c}^{(new)}$ and its transpose. Thus, the time complexity of $\mathbf{M}^{(new)}$ is $O(d^2)$.

Theorem 8: [9] If a chunk of n data changes its class and the center of this chunk is $\mathbf{c}^{(chunk)}$, then the new center of $H_a^{(\tau)}$ is

$$\mathbf{c}^{(new)} = \frac{m}{m-n} (m\mathbf{c}^{(old)} - n\mathbf{c}^{(chunk)})$$

where $\mathbf{c}^{(old)}$ is the center before class change.

The time complexity of $\mathbf{c}^{(old)}$ from the first incoming data set is $O(m)$. Then each discarded chunk takes $O(n)$. So the total time complexity is $O(m) + O(n) = O(\max(mn, n))$.

Theorem 9: [9] If a chunk of n data changes its class and the covariance matrix of this chunk is $\mathbf{M}^{(chunk)}$, then the new covariance matrix of $H_a^{(\tau)}$ is

$$\mathbf{M}^{(new)} = \frac{m}{m-n} \mathbf{M}^{(old)} - \frac{n}{m-n} \mathbf{M}^{(chunk)} - \frac{mn}{m-n} (\mathbf{c}^{(old)} - \mathbf{c}^{(chunk)})(\mathbf{c}^{(old)} - \mathbf{c}^{(chunk)})^T$$

where $\mathbf{M}^{(old)}$ is the covariance matrix and $\mathbf{c}^{(old)}$ is the center before class change.

The time complexity of each term is $O(d^2)$. So the total time complexity of $\mathbf{M}^{(new)}$ is $O(d^2)$.

V CONCLUSION

The difficulties of learning class drift data and identifying the classes of queried data in a data streaming environment are the state of memory overflow and pursuing the recent class of datum whose class is drifted. A new neural network structure based on an arbitrarily rotatable and transposable hyper-ellipsoid function and dynamic stratum network was summarized along with the concept of discard-after-learn. To achieve polynomial learning time complexity, a set of recurrence functions to compute the center, eigenvectors, and eigenvalues of hyper-ellipsoids were examined. Furthermore, the method to pursue the recent class of any class-drifted data based on the dynamic stratum network was also discussed. Although, these studies can efficiently handle the class drift problem, the structure of hyper-ellipsoid is not easy to decompose into two smaller hyper-ellipsoids when most data lying in at the end or in the middle region of hyper-ellipsoid. A new mathematical structure should be investigated to solve this difficulty.

REFERENCES

- [1] J. Gama, I. Zliobaite, A. Bifet, M. Pechenizkiy, A. Bouchachia, A Survey on Concept Drift", *ACM Computing Survey*, Vol. 1, No. 1, Article 1, January 2012.
- [2] T.R. Hoens, R. Polikar, and N.V. Chawla, "Learning from Streaming Data with Concept Drift and Imbalance: An Overview," *Prog. Artif. Intell.*, vol. 1, no. 1, pp. 89-101, Apr. 2012.
- [3] D. Brzezinski and J. Stefanowski, "Reacting to Different Types of Concept Drift: The Accuracy Updated Ensemble Algorithm," *IEEE Trans. Neural Netw. Learn. Syst.*, vol. 25, no. 1, pp. 81-94, Jan. 2014.
- [4] S. Ozava, S. Pang, and N. Kasabov, "Incremental learning of chunk data for online pattern classification systems," *IEEE Trans. Neural Netw.*, vol. 19, no. 6, pp. 1061-1074, June 2008.
- [5] S. Furao and O. Hasegawa, "A fast nearest neighbor classifier based on self-organizing incremental neural network," *Neural Netw.*, vol. 21, no. 10, pp. 1537-1547, Dec. 2008.
- [6] S. Jaiyen, C. Lursinsap, and S. Phimoltare, "A very fast neural learning for classification using only new incoming datum," *IEEE Trans Neural Netw.*, vol. 21, no. 3, pp. 381-392, Mar. 2010.
- [7] P. Junsawang, S. Phimoltare, and C. Lursinsap, "A fast learning method for streaming and randomly ordered multi-class data chunks by using one-pass-throw-away class-wise learning concept", *Expert Systems with Applications* 63 (2016) 249-266.
- [8] P. Junsawang, S. Phimoltare, and C. Lursinsap, "Streaming chunk incremental learning for class-wise data stream classification with fast learning speed and low structure complexity", *learning speed and low structural complexity. PLoS ONE* 14(9): e0220624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220624>
- [9] M. Thakong, S. Phimoltare, S. Jaiyen, and C.Lursinsap, "Fast Learning and Testing for Imbalanced Multi-Class Changes in Streaming Data by Dynamic Multi-Stratum Network", *IEEE Access*, Volume 5, 2017, 10633-10648.
- [10] M. Thakong, S. Phimoltare, S. Jaiyen, and C.Lursinsap, "One-pass-throw-away learning for cybersecurity in streaming non-stationary environments by dynamic stratum networks", *PLoS ONE* 13(9): e0202937.
- [11] J. Zheng, H. Yu, F. Shen, and J. Zhao, "An online incremental learning support vector machine for large-scale data," *Neural Comput. Appl.*, vol. 22, no. 5, pp. 1023-1035, 2013.
- [12] H. Abdulsalam, D.B. Skillicorn, and P. Martin, "Classification using streaming random forests," *IEEE Trans. Knowl. Data Eng.*, vol. 23, no. 1, pp. 22-36, Jan. 2011.
- [13] H. He, S. Chen, K. Li, and X. Xu, "Incremental learning from stream data," *IEEE Trans. Neural Netw.*, vol. 22, no. 12, pp. 1901-1914, Dec. 2011.
- [14] X. Wu, P. Li, and X. Hu, "Learning from concept drifting data streams with unlabeled data," *Neurocomputing*, vol. 92, pp. 145-155, Sep. 2012.
- [15] I. Žliobaitė, A. Bifet, J. Read, B. Pfahringer, and G. Holmes, "Evaluation methods and decision theory for classification of streaming data with temporal dependence," *Mach. Learn.*, vol. 98, no. 3, pp. 455-482, Mar. 2015.
- [16] T. Tokumoto and S. Ozawa, "A fast incremental kernel principal component analysis for learning stream of data chunks," in *Proc. IEEE Int. Joint Conf. Neural Netw.*, 2011, pp. 2881-2888.
- [17] R. Elwell and R. Polikar, "Incremental learning of concept drift in nonstationary environments," *IEEE Trans. Neural Netw.*, vol. 22, no. 10, pp. 1517-1531, Oct. 2011.
- [18] D. Martinex-Rego, B. Pérez-Sánchez, O. Fontenla-Romero, and A. Alonso-Betanzos, "A robust incremental learning method for non-stationary environments," *Neurocomputing*, vol. 74, no. 11, pp. 1800-1808, May. 2011.
- [19] H. Wang, W. Fan, P.S. Yu, and J. Han, "Mining concept-drifting data streams using ensemble classifiers," in *Proc. the ninth ACM SIGKDD*, 2003, pp. 226-235.
- [20] A.A. Beyene, T. Welemariam, M. Persson, and N. Lavesson, "Improved concept drift handling in surgery prediction and other applications," *Knowl. Inf. Syst.*, vol. 44, no. 1, pp. 177-196, Jul. 2015.
- [21] A. Dries and U. Ruckert, "Adaptive concept drift detection," *J. Stat. Anal. Data Min.*, vol. 2, no. 5-6, pp. 311-327, 2009.

Academic article

The Role of Radiation Therapy in Oligometastasis to Lung and Liver Metastasis

Sasikarn Chamchod

*Faculty of Medicine and Public Health, Radiation Oncology Department, Chulabhorn Hospital,
HRH Princess Chulabhorn College of Medical Science, Chulabhorn Royal Academy
sasikarn.cha@pccms.ac.th*

Received: 15 September 2019; Revised: 3 October 2019; Accepted: 10 October 2019

Abstract

Some 60%–70% of cancer patients suffer metastasis. Oligometastasis refers to metastatic disease with limited volume usually five or fewer metastatic lesions. Curative use of surgical metastasectomy has been based on non-randomized evidence, especially for isolated lung and liver metastases, with phase III randomized control trials limited to select sites, such as surgical resection plus radiotherapy (RT) for solitary brain metastases compared with RT alone. Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) is a highly conformal RT modality delivered at high doses per fraction; it has been shown to be safe in treating oligometastases. Although randomized studies for SBRT in oligometastases are limited, a recently published phase II study showed significant improvement in progression-free survival with local consolidative therapy after initial systemic therapy in patients with colorectal carcinoma and non-small cell lung carcinoma. Several ongoing randomized phase III studies are evaluating the use of SBRT in oligometastatic disease. Early detection and aggressive local treatment, such as surgery or RT, can improve progression-free and overall survival without increased complications for cancer patients with oligometastases are summarized.

Keywords: radiation therapy, stereotactic body radiation therapy, oligometastasis

Introduction

In 2008, the World Health Organization reported 12.7 million new cancer diagnoses and 7.6 million cancer deaths. An estimated 18 million new cancer diagnoses and 9.6 million cancer deaths occurred in 2018, with more than 50% occurring in Asia^{1–3}. Most cancer mortality is associated with disseminated disease rather than primary tumors. Metastasis is a factor in cancer treatment and survival. Most patients with localized cancers have significantly better prognosis than those with disseminated

tumors. Metastasis can occur in early-stage disease; 60%–70% of patients have initiated the metastatic process at the time of their diagnosis⁴.

Mechanism of metastasis

Metastasis has a complex mechanism. Cancer cells usually colonize secondary sites through sequential steps, to produce clinically detectable lesions; starting with separation from the primary tumor, followed by breaking through basement membranes, invading surrounding tissues, and entering

circulation and lymphatic drainage to distant organs⁴.

The concept of metastasis in stage IV cancer patients was changed in 1995. Hellman and Weischelbaum described this condition as “oligometastasis,” which is a potentially curable intermediate stage between localized and metastasized disease^{5,6}. Although the definition of oligometastatic disease is somewhat controversial, most clinical trials and oncologists accept a definition of 1–3 or 1–5 metastatic lesions^{7,8}. Local control in patients with oligometastatic cancer reportedly improves systemic control and prolongs disease-free survival and overall survival(OS)^{6,7}.

Oligometastasis is based on a model in which cancer is composed of heterogeneous potential tumor cells. Many different clones are generated, and subclones that can best adapt to the new microenvironment will metastasize. When cells with low metastatic potential happen to metastasize, it may lead to an oligometastatic state⁵.

Other characterizations include oligo-recurrence, by which limited metastases are found in the presence of a treated (controlled) primary lesion^{9,10}; and oligo-progression, which refers to malignancy that has progressed to a limited number of distant sites^{8,10}.

Treatment of Oligometastasis

Systemic therapy is the standard treatment for metastatic disease. However, as oligometastasis, is limited in extent and number of metastatic sites, local therapies, such as surgery, radiation therapy (RT) or radiofrequency ablation (RFA), may be efficacious. Patients with oligometastatic disease are a very heterogeneous group, and few clinical trials have long-term follow up. However, a multidisciplinary approach seems likely to benefit these patients. Oligometastasis treatments with proven results include resection of liver metastases from colon cancer, resection or SBRT for lung metastases from multiple primaries, surgery or radiosurgery for brain metastases, and SBRT of solitary bone metastases¹¹.

Strong clinical evidence of oligometastasis

Local therapy modalities for oligometastasis are widely available, including surgery, RT, RFA and cryotherapy, but demonstrations of their benefits ideally require phase III randomized controlled trials (RCT). Although many trials are ongoing, phase III trials are rare. Figures 1 and 2 show designs for RCTs of oligometastasis treatments.

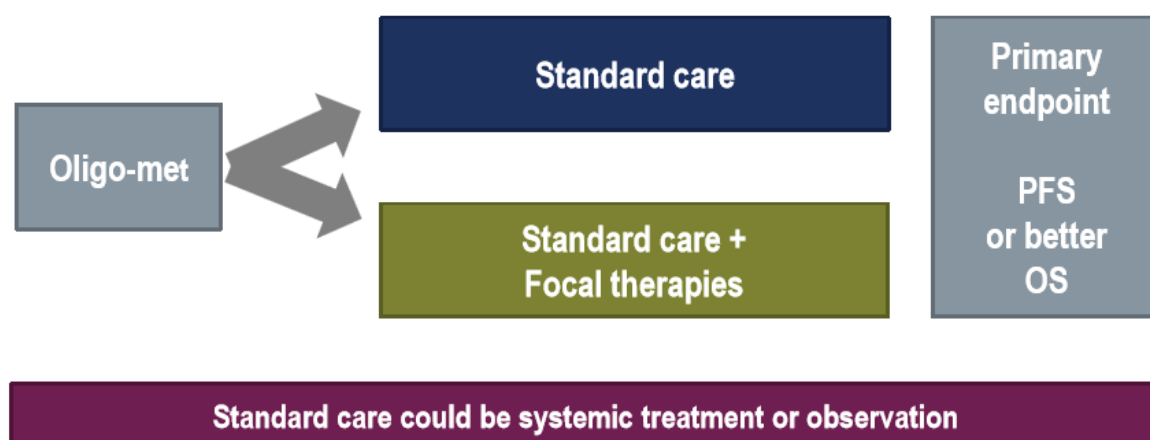


Figure 1: The design of ideal randomized is straightforward PFS: Progression free survival, OS: Overall survival



Figure 2: Design assessing the added value of systemic treatment to focal therapies
PFS: Progression free survival, OS: Overall survival

In 2004, a phase III RCT (RTOG9508) showed benefits from local treatment of limited brain metastasis. Andrews et al. found that adding a Stereotactic Radiosurgery (SRS) boost to whole brain radiotherapy improved median OS from 4.9 to 6.5 months and increased median OS by 1.6 months in patients with single unresected brain metastases. However, OS was detected only in subgroup analysis; it did not indicate survival benefits for those with 2 or 3 brain metastases¹².

In 2012, the EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004) first showed survival advantages from RFA. This RCT studied 119 patients with colorectal cancers (CRC) that had metastasized to the liver without extrahepatic disease, and who had received either systemic treatment alone or systemic treatment plus local RFA. This result showed RFA plus systemic treatment led to significantly longer progression-free survival (PFS), from 40.5 to 45.3 months¹³; and in 2017, a 10-year follow-up study showed significantly better 8-year OS benefit for the intervention group (combined therapy arm: 35.9%, systemic treatment arm: 8.9%; hazard ratio: 0.58; $P = 0.01$)¹⁴.

In 2016, Gomez et al. compared systemic maintenance therapy alone with maintenance

plus aggressive local consolidative therapy (LCT; surgery or RT) in a phase II RCT of patients with stage IV non-small cell lung carcinoma (NSCLC) with ≤ 3 metastatic lesions after 1st-line systemic therapy. The study was terminated early after a median follow-up time for PFS of 18.7 months; median PFS was LCT ($n=25$): 11.9 months, maintenance ($n=24$): 3.9 months ($P=0.005$). Toxicity was similar in both groups, with no grade 4–5 events¹⁵. Recently, this clinical trial was published with an updated median follow up time of 38.8 months. The data showed benefit in overall survival in the LCT arm (41.2 months with LCT vs 17 months with MT; $p = 0.017$). Moreover, there was longer survival after progression in the LCT group (37.6 months with LCT v 9.4 months with MT; $p = .034$). In conclusion, the oligometastatic NSCLC patients did not have progression disease after front-line systemic therapy, LCT prolonged PFS and OS relative to MT¹⁶.

In 2018, a single-institution, phase II RCT by Iyengar et al. of maintenance chemotherapy alone ($n=15$) versus SBRT followed by maintenance chemotherapy ($n=14$) for patients with limited metastatic NSCLC (primary plus ≤ 5 metastatic sites) was stopped early because the SBRT with maintenance therapy arm had significantly

longer PFS (9.7 months) than did the control arm (3.5 months; $P = 0.01$). Toxic effects were similar in both arms¹⁷.

The goals of RT for oligometastasis are increased local control, and decreased distant metastasis and RT side effects. Although accumulating evidence indicates that localized therapies, especially SBRT, have advantages for extracranial oligometastases, reports from RCTs are only starting to appear. Evidence-based recommendations for patient selection and optimal combinations of local and systemic treatments are anticipated⁵.

In 2019, Palma et al showed the result of the randomized, open-label phase 2 study in the controlled primary tumor with one to five metastatic lesions. The patients were randomized to receive either palliative standard of care treatments alone (control group), or standard of care plus SBRT to all metastatic lesions (SBRT group). In this study there were 33 patients in the control group and 66 patients in the SBRT group. Median overall survival was 28 months in the control group versus 41 months in the SBRT group (hazard ratio 0.57, 95% CI 0.30 – 1.10; $p=0.090$). Adverse events of grade 2 or worse occurred in three (9%) of 33 controls and 19 (29%) of 66 patients in the SBRT group ($p=0.026$). Treatment-related deaths occurred in three (4.5%) of 66 patients after SBRT. In conclusion, the controlled primary tumor with one to five oligometastasis patients had benefit in overall survival and progression free survival in SBRT group. But three (4.5%) of 66 patients in the SBRT group had treatment-related death. Further phase 3 studies are needed to conclusively show an overall survival benefit in the future¹⁸.

The role of SBRT in oligometastases

SBRT is a specialized RT technique, characterized by high doses of radiation per fraction (5–34 Gy) to small-volume targets. The treatment requires few overall treatment fractions, but needs an accurate tumor-

targeting system. The advantages of SBRT are non-invasive treatment, high local control (70%–100%), few toxicities and low treatment mortality. So far, no RCTs have compared SBRT with surgery in treating oligometastasis. Historically, the role of RT in treating oligometastasis has been limited because of the lack of effective systemic therapy and inferiority of RT techniques compared with current standards. However, high-dose RT can be safely delivered to patients with few and small identified metastatic lesions. Many patients with oligometastasis receive systemic therapy; this may impair their physical strength, but doesn't always achieve long-term survival. Less invasive local therapy might allow them to live their remaining lives with better quality of life⁵.

Local treatment in oligometastasis to liver and lung metastasis

Liver metastasis

Combined systemic therapy and resection of liver metastases has been used to manage patients with confined liver metastasis from colorectal cancer (CRC). According to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline, surgery is the standard of treatment for CRC with liver metastases only¹⁹. However, hepatic metastases are resectable in only about 20% of patients²⁰. Resectability is often limited by unfavorable metastatic site, poor liver function, and/or poor performance status.

Table 1 shows outcomes of SBRT for hard-to-resect liver metastases from CRC and other origins. Two-year OS rates varied from 30%–83%^{21–23}. Two-year local control rates were over 80% and were higher for patients treated with high-dose regimens in two studies^{24,25}. Little toxicity was observed²⁶. However, these outcomes may depend on biased patient selection.

Table 1: Studies of stereotactic body radiotherapy for liver metastasis Lung Metastasis

Study	Type	N/Lesions	Dose	Outcomes
VanDerPool et al ²¹ (2010)	Retrospective	20/31	12.5–15 Gy x 3 F	2-yr OS 83%
Rusthoven et al ²² (2009)	Prospective	47/63	12–20 Gy x 3 F	2-yr OS 30%
Rule et al ²³ (2011)	Prospective	27/37	10 Gy x 3-5F or 12 Gy x 5 F	2-yr LC 56% (50 Gy) 89% (60 Gy)

Systemic therapy led to improved outcomes in patients with stage IV CRC who underwent resection of pulmonary oligometastasis with curative intent. In the NCCN Clinical Practice Guidelines, pulmonary or hepatic resections (respectively) are recommended for oligometastases¹⁹. However, no prospective RCTs have studied the efficacy of resection in this setting. Local recurrence rates after resection of oligometastases from CRC are reportedly 19.5%–28%^{27–29}. For inoperable patients with limited pulmonary metastases from CRC, SBRT may be

administered. Table 2 shows outcomes of SBRT for pulmonary metastases^{30–33}. SBRT was prescribed at various doses. Two-year local control and OS rates were 80%–95% and 39%–86%, respectively. Grade ≥ 3 radiation pneumonitis was observed in only 0%–8%. No other toxicities were observed. Widder et al compared outcomes after SBRT with pulmonary metastasectomy among patients who were offered pulmonary metastasectomy as their first choice and SBRT for less suitable surgical candidates.

Table 2: Studies of stereotactic body radiotherapy for lung metastasis

Study	Type	N/Lesions	Dose	Outcomes
Norihisa et al ³⁰ (2008)	Retrospective	34/43	12 Gy x 4-5 F	2-yr OS 84.3%
Guckkenberger et al ³¹ (2009)	Retrospective	84/118	6-7 Gy x 4-8 F 10-12.5 Gy x 3 F	2-yr OS 81%
Ernst-Stecken et al ³² (2006)	Prospective (I – II)	18/36	7-8 Gy x 5 F	CR rate 51% PR rate 33%
Widder et al ³³ (2013)	Retrospective	110 pts.	7.5-20 Gy x 3-8 F	2-yr LC 90-94%

Patients who were treated with SBRT had less favorable prognostic factors, such as older age, shorter metastasis-free intervals, and a different distribution of primary tumors, and were therefore considered to have worse prognoses. Despite this bias in selection, their survival after SBRT was significantly the same as for patients who underwent pulmonary metastasectomy. Prospective studies are needed to verify the roles of both SBRT and pulmonary metastasectomy in oligometastatic disease³³.

Many retrospective studies indicate that metastasectomy is the first choice in liver and lung oligometastasis from CRC. Although SBRT seems to be appropriate for patients who are unsuitable candidates for surgery, prospective studies are needed.

Ongoing trial

There are the several ongoing clinical trials in using SBRT for oligometastases (Table 3). Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for the Treatment of OligoMetastasis in Breast Cancer Patients: A Prospective Feasibility Trial is evaluating the use of systemic therapy with radiation therapy for oligometastasis up to 5 sites (NCT03295916). The Local Treatment in ER-positive/HER2-negative Oligo-metastatic Breast Cancer (CLEAR) is a multicentre, single-Arm, Phase 2 Trial in Korea including metastasis breast cancer or recurrent breast cancer patients with local treatment included surgical resection, stereotactic body radiotherapy, and radiofrequency ablation in oligometastases: ≤ 2 lesions in single organ or site (lung, bone, liver, adrenal glands, distant LNs) (NCT03750396).

Table 3: Selected clinical trials of SBRT for oligometastasis

Trial	Phase	Cancer	SBRT dose	OM site	Primary outcome
NCT03295916 (STOMP trial)	I	Breast	1-6 F of 5-20 Gy /F	≤ 5 sites	Technical feasibility of SBRT to multiple sites PFS
NCT03750396 (CLEAR trial)	II	Breast	57 - 97.5 Gy in 6-10 F	≤ 2 lesions in single organ or site	3-year OS
NCT03457467	II	Breast	12 Gy \times 4 F or 8 Gy \times 7 F	≤ 5 sites	3-year PFS
NCT03965468 (CHESS trial)	II	NSCLC	max of 10 F over 2 wks	≤ 5 sites	1-year PFS
NCT03927898	II	Metastatic Colorectal Cancer	SBRT (BED >80 Gy)	≤ 5 sites	1-year OS
NCT03070366 (OMET trial)	II	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	10 – 20 Gy in 3 F or 7 – 10 Gy in 5 F	≤ 3 sites	Time to progression
NCT02680587 (ORIOLE trial)	II	Prostate	1 – 5 F	≤ 3 sites	

In China, Clinical Study of Apatinib Combined with SBRT in the Treatment of Oligometastasis of Breast Cancer is evaluating the use of targeted therapy with radical radiotherapy for primary breast cancer and up to 5 metastasis lesions (NCT03457467). A Single-Armed Phase II Study of Radiation and Bevacizumab Maintenance Therapy for Oligometastasis of Lung Adenocarcinoma with Negative Driver Gene is currently ongoing.

This study is determined to explore the efficacy and safety of radiotherapy and bevacizumab maintenance therapy for oligometastatic lung adenocarcinoma with negative driver genes (NCT03905317). Phase II Study of Toripalimab Plus Stereotactic Body Radiotherapy in Colorectal Cancer Patients with Oligometastasis is exploring the use of SBRT in combination with immunotherapy in colorectal cancer patients with oligometastasis, in order to get better local and systemic tumor control and improve progress-free survival. In head and neck cancer, there is Randomized Phase II Trial Comparing Chemotherapy Combined with Stereotactic Radiotherapy and Stereotactic Radiotherapy Alone, for Treatment of Oligometastases in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. The aim of this study is to evaluate the rate of 1-year overall survival without definitive deterioration of quality of life (NCT03070366). Phase II Randomized Observation Versus Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate CancEr (ORIOLE) Trial is phase 2 trial in the United States. This study is being done to determine the outcome of prostate cancer patients who have failed primary treatment and have 3 or fewer bone metastases (NCT02680587).

Future Directions

The role of SBRT in managing oligometastatic disease has several indefinite aspects, such as how to select suitable patients for

local control with curative intent, and whether or not SBRT should replace resection. Developing new biomarkers or other means of predicting treatment response are needed for applying this treatment strategy in clinical practice. Randomized studies that compare SBRT and surgery or other local treatments are necessary to optimize treatment for oligometastatic disease.

Conclusions

Clinical and biological evidence indicates that oligometastasis is a genuine disease state, and can be locally controlled by SBRT. However, we must establish better means of identifying patients with oligometastases; use of local consolidation therapy might therefore be helpful. Prospective, randomized trials to evaluate the efficacy and validity of SBRT are also needed to guide the treatment of oligometastatic disease.

References

1. Department of Medical Services. *Cancer; Thailand Medical Services Profile 2011-2014 First Edition*. Ministry of Public Health: Department of Medical Services; 2014.
https://www.hiso.or.th/hiso/picture/reportHealth/report/report8_6.pdf.
2. National Cancer Institute. *Cancer Registry Unit NCIT, Cancer in Thailand 2018*.; 2018.
3. National Cancer Institute, Department of Medical Services. *National cancer control programmes (พ.ศ. 2556-2560)*. Nonthaburi: National Cancer Institute, Department of Medical Services; 2013.
4. Hunter KW, Crawford NP, Alsarraj J. Mechanisms of metastasis. *Breast Cancer Res*. 2008;10(1):S2. doi:10.1186/bcr1988
5. Otake S, Goto T. Stereotactic Radiotherapy for Oligometastasis. *Cancers*. 2019;11(2). doi:10.3390/cancers11020133
6. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10. doi:10.1200/JCO.1995.13.1.8

7. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):878-886. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.08.036
8. Palma DA, Salama JK, Lo SS, et al. The oligometastatic state - separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(9):549-557. doi:10.1038/nrclinonc.2014.96
9. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and Oligo-recurrence: The New Era of Cancer Therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(2):107-111. doi:10.1093/jjco/hyp167
10. Ning MS, Gomez DR, Heymach JV, Swisher SG. Stereotactic ablative body radiation for oligometastatic and oligoprogressive disease. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(1):97-106. doi:10.21037/tlcr.2018.09.21
11. Rabassa L, Maria L. Oligometastatic cancer: A curable disease stage. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013;18:S25-S26. doi:10.1016/j.rpor.2013.04.011
12. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *The Lancet*. 2004;363(9422):1665-1672. doi:10.1016/S0140-6736(04)16250-8
13. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol*. 2012;23(10):2619-2626. doi:10.1093/annonc/mds053
14. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9). doi:10.1093/jnci/djx015
15. Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1672-1682. doi:10.1016/S1470-2045(16)30532-0
16. Gomez D, Tang C, Zhang J, et al. Local consolidative therapy vs. Maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: Long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol*. 2019;37(18):1558-1565. doi:10.1200/JCO.19.00201
17. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(1):e173501-e173501. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3501
18. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet*. 2019;393(10185):2051-2058. doi:10.1016/S0140-6736(18)32487-5
19. Benson AB III, VAA-HM. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 3.2019. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Published 2019.
20. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab H-R, Köhne C-H. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2005;16(8):1311-1319. doi:10.1093/annonc/mdt246
21. van der Pool AEM, Méndez Romero A, Wunderink W, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2010;97(3):377-382. doi:10.1002/bjs.6895
22. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(10):1572-1578. doi:10.1200/JCO.2008.19.6329
23. Rule W, Timmerman R, Tong L, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):1081-1087. doi:10.1245/s10434-010-1405-5
24. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2006;45(7):838-847. doi:10.1080/02841860600904821

25. Vautravers-Dewas C, Dewas S, Bonodeau F, et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(3):e39-47. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.047
26. Takeda A, Sanuki N, Kunieda E. Role of stereotactic body radiotherapy for oligometastasis from colorectal cancer. *World J Gastroenterol WJG.* 2014;20(15):4220-4229. doi:10.3748/wjg.v20.i15.4220
27. Welter S, Jacobs J, Krbek T, Krebs B, Stamatis G. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(1):203-210. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.03.028
28. De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, Ciccone AM, Coloni GF. Thoracoscopic resection of solitary lung metastases from colorectal cancer is a viable therapeutic option. *Chest.* 1999;115(5):1441-1443. doi:10.1378/chest.115.5.1441
29. Welter S, Theegarten D, Trarbach T, Maletzki F, Stamatis G, Tötsch M. Safety distance in the resection of colorectal lung metastases: a prospective evaluation of satellite tumor cells with immunohistochemistry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(5):1218-1222. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.08.089
30. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72(2):398-403. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.01.002
31. Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(1):47-54. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.06.1939
32. Ernst-Stecken A, Lambrecht U, Mueller R, Sauer R, Grabenbauer G. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for primary and secondary intrapulmonary tumors: first results of a phase I/II study. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* 2006;182(12):696-702. doi:10.1007/s00066-006-1577-x
33. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJM, Langendijk JA. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2013;107(3):409-413. doi:10.1016/j.radonc.2013.05.024

License, Supplementary Material and Copyright

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY NC ND 4.0) License. You may share the material, but must give appropriate credit to the source, provide a link to the license and indicate if changes were made. You may not use the material for commercial purposes. If you remix, transform, or build upon the material, you may not distribute the modified material

Any supplementary material referenced in the article can be found in the online version.

This article is copyright of the Chulabhorn Royal Academy, 2019.

Citation

Chamchod S. The Role of Radiation Therapy in Oligometastasis to Lung and Liver Metastasis. *J Chulabhorn Royal Acad.* 2019;1(1):7-15. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/216394>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/216394>



Academic article

กัญชาทางการแพทย์สำหรับมะเร็ง Medicinal Cannabis for Cancer

นริศา คำแก่น^{1,*}, เจริญ ตรีศักดิ์²

Narisa Kamkaen^{1,*}, Charoen Treesak²

¹วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

¹College of Pharmacy, Rangsit University

²คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

²Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University

*Corresponding author: Narisa Kamkaen (narisa.k@rsu.ac.th)

Received: 16 September 2019; Revised: 2 October 2019; Accepted: 10 October 2019

บทคัดย่อ

ปัจจุบันมีความเข้าใจที่คลาดเคลื่อนเกี่ยวกับการใช้กัญชาเพื่อรักษาโรคมะเร็ง อาการที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง และผลข้างเคียงจากเคมีบำบัด ดังนั้น เพื่อให้เกิดความเข้าใจในใช้ประโยชน์ทางการแพทย์อย่างสมเหตุผล บทความนี้ได้ทบทวนองค์ความรู้ที่เกี่ยวข้องกัญชาและโรคมะเร็ง โดยเน้นที่เภสัชวิทยาทางการแพทย์ เวชศาสตร์เชิงประจักษ์ ข้อจำกัดของการทดลองในสัตว์ทดลองและทางคลินิก ผลข้างเคียงและอาการถอนยา รวมถึงแนวทางการใช้สารสกัดจากกัญชาในผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย โดยพบว่าไม่มีสารใดในกัญชามีประสิทธิภาพยับยั้งมะเร็งในการศึกษาในมนุษย์ สำหรับอาการปวดจากมะเร็ง และภาวะผอมแห้งเหี่ยวกระดูกนั้น สารสกัดจากกัญชาให้ผลลัพธ์ที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ พบว่าสารเดี่ยว คือ dronabinol และ nabilone ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์เลียนแบบสารธรรมชาติ delta-9-THC นั้น มีประสิทธิภาพในการลดอาการคลื่นไส้จากการใช้ยาเคมีบำบัด กัญชาสามารถเสริมฤทธิ์ยาเคมีบำบัด เพิ่มประสิทธิภาพการต้านมะเร็งของ paclitaxel และ 5-fluorouracil ช่วยทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้ายดีขึ้น แต่ต้องใช้ให้ถูกโรค ถูกวิธี ถูกขนาด โดยอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์และเภสัชกรผู้ที่ได้รับการอบรมมาแล้ว กัญชามีผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ หัวใจเต้นช้า ความดันโลหิตต่ำ เวียนศีรษะ เสียความสมดุล กล้ามเนื้ออ่อนล้า อารมณ์เปลี่ยนแปลง และบางรายอาจมีอาการซึมเศร้า หวาดระแวง หรือประสาทหลอนมากขึ้นกว่าเดิม โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งจะมีอาการซึมเศร้าท้อแท้อยู่แล้ว

คำสำคัญ: กัญชา โรคมะเร็ง อาการปวด คลื่นไส้ อาเจียน เคมีบำบัด

Abstract

There has been a misunderstanding about the use of cannabis for the treatment of cancer, cancer-related symptoms and chemotherapy-induced adverse effects. To encourage the rational medical use of cannabis, this article aimed to provide information regarding cannabis and cancer emphasizing on medical pharmacology, evidence-based medicine, limitations in animal studies and clinical trials, side effects and withdrawal syndromes, and recommendations on its uses in end-state cancer patients. It was found that no cannabis compounds were effective in cancer inhibition in human studies. No statistical significances on the benefits for pain and appetite have been found in cancer patients. Dronabinol and nabilone, the two single synthetic compounds of the natural delta-9-THC, were effective in and thus indicated for alleviating nausea and vomiting induced by chemotherapy. Cannabis and cannabinoids showed synergistic effects with chemotherapeutic agents such as paclitaxel and 5-fluorouracil. They could help improve the quality of life for advanced-stage cancer patients. Consequently, they should be delivered correctly with the right dose, strength, and dosage form under the supervision of trained medical practitioners and pharmacists. Frequent side effects of cannabis included bradycardia, hypotension, dizziness, loss of coordination, muscle weakness, and mood swing. In some cases, more depression, paranoid, and hallucination could be found especially in cancer patients in whom depression co-existed.

Keywords: cannabis, cancer, pain, nausea, vomiting, chemotherapy

บทนำ (Introduction)

กัญชา (cannabis) มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Cannabis sativa* L. เป็นพืชในวงศ์ Cannabaceae ไม้ล้มลุก ใบรูปฝ่ามือ หยักลึกเป็นแฉกแหลม 5-7 แฉก ดอกแยกเพศต่างต้น ออกรวมเป็นช่อกระจุกตามง่ามใบและปลายกิ่ง สีเขียวอ่อน ไม่มีกลิ่นดอก ผลแบบผลแห้ง เมล็ดล่อน ยังคงมีกลิ่นเหม็น¹ จัดเป็นยาเสพติดตามพระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ. 2562² และตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภท 5 (ฉบับที่ 2)

พ.ศ. 2562³ ที่ให้หมายรวมถึงทุกส่วนของพืช กัญชา เช่น ใบ ดอก ยอด ผล ลำต้น รวมทั้งวัตถุดิบหรือสารต่าง ๆ ที่มีอยู่ในพืชกัญชา เช่น ยาง น้ำมัน ทั้งนี้ ในกระแสสังคมมีความเข้าใจว่ากัญชาในฐานะพืช กัญชานั้นไม่ใช่ยาเสพติดแล้ว ซึ่งแท้จริงแล้ว สิ่งที่เกี่ยวข้องกับกัญชาที่ได้รับการยกเว้นจากการเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 5 นั้น ได้แก่ (1) สารแคนนาบิไดออล (cannabidiol หรือ CBD) ที่สกัดจากกัญชาซึ่งมีความบริสุทธิ์ตั้งแต่ร้อยละ 99 โดยมีปริมาณสารเตตราไฮโดรแคนนาบินอล

(tetrahydrocannabinol หรือ THC) ไม่เกินร้อยละ 0.01 โดยน้ำหนัก และ (2) สารสกัดหรือผลิตภัณฑ์จากสารสกัดที่มีสาร CBD เป็นส่วนประกอบหลักและมีสาร THC ไม่เกิน ร้อยละ 0.2 โดยน้ำหนัก ซึ่งเป็นยาหรือผลิตภัณฑ์สมุนไพร ตามกฎหมายว่าด้วยยาหรือผลิตภัณฑ์สมุนไพร และต้องใช้ตามวัตถุประสงค์ทางยาหรือผลิตภัณฑ์สมุนไพรเท่านั้น² อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีกฎหมายฉบับใดระบุว่าสารในข้อ (1) และ (2) ที่กล่าวข้างต้นเป็นยาประเภทใดตามกฎหมาย เพียงแต่ได้รับการยกเว้นไม่ต้องเป็นยาเสพติดให้โทษในประเภทที่ 5 ทั้งนี้ อาจมีแนวคิดใหม่ ๆ ในการลดระดับการควบคุมทางกฎหมายสำหรับสารทั้งสองนี้ เพื่อให้ประชาชนเข้าถึงได้สะดวกขึ้น เช่น ในอนาคตอาจจัดเป็น “ผลิตภัณฑ์สมุนไพร” เป็นต้น ซึ่งการกำหนดนโยบายตามแนวคิดใหม่ ๆ ที่หลากหลายเป็นสิ่งที่ควรติดตามต่อไป

สารสำคัญที่พบในกัญชามีหลายร้อยชนิด สามารถแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ตามโครงสร้างทางเคมี คือ 1) แคนนาบินอยด์ (cannabinoids) 2) เทอร์พีนอยด์ (terpenoids) และ 3) ฟลาโวนอยด์ (flavonoids) โดยสารที่พบกลุ่มใหญ่ คือ cannabinoids มีสารออกฤทธิ์ที่มีการศึกษาไว้มากมาย คือ delta-9-THC ซึ่งปัจจุบันมีสารสังเคราะห์ชื่อ dronabinol โดยเป็นไอโซเมอร์ของ delta-9-THC แบบ (-) *trans*-isomer ซึ่งทั้ง delta-9-THC และ dronabinol มีฤทธิ์ต่อจิตและประสาท ส่วนสารธรรมชาติอีกชนิดหนึ่ง คือ CBD ไม่ออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท³ ทั้งนี้ ด้วยคุณสมบัติของสารสำคัญกลุ่มแคนนาบินอยด์ที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย จึงนำมาใช้ประโยชน์ทางการรักษาโรคและบรรเทาอาการของโรคหลายชนิดในหลายประเทศ โดยเฉพาะความคาดหวังในการใช้กัญชาเพื่อรักษาโรคมะเร็ง

อาการที่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง และผลข้างเคียงจากการใช้เคมีบำบัด⁴

เพื่อให้เกิดความเข้าใจในเชิงวิชาการของการนำกัญชามาใช้ทางการแพทย์อย่างสมเหตุผล บทความนี้ได้ทบทวนองค์ความรู้และรวบรวมผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับของกัญชากับโรคมะเร็ง โดยเน้นที่เนื้อหาสำคัญ ได้แก่ เกสซ์วิทยาทางการแพทย์ เวชศาสตร์เชิงประจักษ์ ข้อจำกัดของการทดลองทางคลินิก ผลข้างเคียงและอาการถอนยา รวมถึงแนวทางและข้อควรพิจารณาการใช้ในผู้ป่วยมะเร็ง

วิธีการศึกษา (Methods)

การศึกษานี้ สืบค้นข้อมูลจากเอกสารที่เกี่ยวข้องกับการใช้กัญชาทางการแพทย์ ทั้งภาษาอังกฤษและภาษาไทย จากฐานข้อมูลทางการแพทย์ ได้แก่ 1. SCOPUS 2. PubMed 3. Clinicaltrial.gov 4. TCI-thaijo.org โดยใช้คำสำคัญ (keywords) ได้แก่ cancer, cannabis, marijuana, cannabinoid, clinical trial, meta-analysis, systematic review โดยได้วิจารณ์ข้อเด่นและข้อด้อยของหลักฐานวิชาการตามจำเป็น

ผลการศึกษา (Results)

ผลการศึกษานี้ ได้มีการทบทวนองค์ความรู้รวบรวมเอกสารที่เกี่ยวข้อง และเรียบเรียงเนื้อหาสำคัญ โดยแบ่งเนื้อหาเป็น 5 ประเด็น ได้แก่ 1. เกสซ์วิทยาทางการแพทย์ 2. เวชศาสตร์เชิงประจักษ์ 3. ข้อจำกัดของการทดลองทางคลินิก 4. ผลข้างเคียงและอาการถอนยา 5. แนวทางการใช้สารสกัดจากกัญชาในผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย ดังต่อไปนี้

1. เภสัชวิทยาทางการแพทย์ (Medical pharmacology)

เมื่อพิจารณาเภสัชวิทยาของกัญชา เกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์และเภสัชจลนศาสตร์ ตามวิธีการบริหารยาและรูปแบบของผลิตภัณฑ์ พบว่าแตกต่างกันดังนี้

1.1 วิธีการบริหารยา (Drug administration)

1.1.1 การรับประทาน (Oral administration)

ภายหลังรับประทาน สาร delta-9-THC จากกัญชาจะถูกดูดซึมในเลือดต่ำ (6 - 20%) ระดับสารในเลือดจะสูงสุดในเวลา 1 - 6 ชั่วโมง และคงอยู่ในร่างกายนาน โดยมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 20 - 30 ชั่วโมง สาร delta-9-THC จะจับกับตัวรับแคนนาบินอยด์ในร่างกาย ได้แก่ CB1 receptor ที่มีอยู่จำนวนมากในสมอง แต่สาร delta-9-THC ที่ได้รับจากการรับประทานจะถูกดัดแปลงเมแทบอลิซึม (metabolism) เป็นสารเมตาบอไลต์ (metabolite) อีกชนิด คือ 11-OH-THC ซึ่งมีฤทธิ์ต่อสมอง จากนั้นจะถูกออกซิเดชันเป็น THC-COOH ซึ่งไม่มีฤทธิ์ต่อสมอง⁵ ดังนั้นเมื่อพิจารณาจากค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ดังกล่าว การรับประทานกัญชาจะทำให้การคาดคะเนระดับสาร delta-9-THC และสาร 11-OH-THC มีความแม่นยำต่ำ ซึ่งอาจทำให้การสรุปผลการวิจัยมีความเชื่อมั่นต่ำตามไปด้วย มีการวิจัยเพียงหนึ่งงานในผู้ป่วยมะเร็ง ที่ทดลองการดื่มชากร่วมกับการได้รับยาเคมีบำบัด irinotecan และ docetaxel พบว่าไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของการได้รับ (exposure) และการกำจัดออก (clearance) ของยาเคมีบำบัดในพลาสมาของผู้ป่วย โดยไม่ต้องปรับขนาดของยาเคมีบำบัด⁶

1.1.2 การสูด (Inhalation)

การสูดจะทำให้ร่างกายได้รับสาร delta-9-THC ที่รวดเร็วกว่ารับประทาน ระดับยาในเลือดสูงสุดภายในเวลา 3 - 10 นาที และลดลงจากร่างกายรวดเร็วกว่า (ประมาณ 30 นาที) และที่สำคัญร่างกายจะเมแทบอลิซึม สาร 11-OH-THC ในระดับต่ำ⁵ ทั้งนี้ ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) จะขึ้นกับความลึกของการสูด ระยะห่างระหว่างการสูด และการกลั้นหายใจ (breath holding) รวมทั้งการใช้อุปกรณ์ในการสูดอีกด้วย

1.2 รูปแบบผลิตภัณฑ์ (Dosage form)

1.2.1 สารสกัดกัญชา

การสกัดสมุนไพรสามารถทำได้หลายวิธีขึ้นกับตัวทำละลาย เช่น น้ำ น้ำมัน แอลกอฮอล์ เป็นต้น สำหรับกัญชานิยมสกัดด้วยน้ำมันพืช เช่น น้ำมันงา น้ำมันมะกอก เป็นต้น ได้เป็นน้ำมันกัญชา ซึ่งสารสกัดจะมี สารสำคัญ 2 ชนิด คือ delta-9-THC และ CBD ในสัดส่วนที่แตกต่างกันขึ้นกับสายพันธุ์กัญชา สารสกัดที่ได้จากวิธีสกัดจากช่อดอกและใบกัญชาที่ได้มาตรฐานในท้องตลาด คือ nabiximols (Sativex®) ซึ่งมีสัดส่วน THC:CBD เท่ากับ 1:1 มีจำหน่ายในประเทศแคนาดา นิวซีแลนด์และบางประเทศในยุโรป กล่าวว่าสามารถลดอาการปวดจากมะเร็งและโรค multiple sclerosis (MS) ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากการอักเสบของปลอกประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง⁶ สารสกัด nabiximols นี้ บริหารโดยการพ่นเข้าปาก เพราะสารเคมีที่ดูดซึมจากเยื่อในช่องปากจะเข้าสู่กระแสเลือดได้รวดเร็วและออกฤทธิ์ที่เป้าหมาย ก่อนที่จะไปที่ตับแล้วทำให้เกิดการเมแทบอลิซึม⁴ ส่วนน้ำมันกัญชานั้น ยังไม่มีงานศึกษาวิจัยใดที่รับรองผลการรักษาในแง่ใดทั้งสิ้น นอกจากนั้น ยังมี

หนึ่งเรื่องที่ต้องคำนึงถึงในการใช้เกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) ถ้าผู้ใช้สารสกัดกัญชาพร้อมกับยาแผนปัจจุบันที่ถูกเอนไซม์ของตับ cytochrome P450 ที่ตับ อาจทำให้เกิดความเป็นพิษหรืออาการไม่พึงประสงค์มากขึ้นเนื่องจากระดับของยาในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น เช่น ยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์ ยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepines ยาฆ่าเชื้อกลุ่ม macrolides ยาลดไขมันในเลือด กลุ่ม statin เป็นต้น

1.2.2 สารสังเคราะห์เดี่ยวที่เลียนแบบสารธรรมชาติ

มีสารสังเคราะห์สองชนิด คือ dronabinol และ nabilone ซึ่งถูกทดสอบในการทดลองทางห้องปฏิบัติการ ในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ โดยในสหรัฐอเมริกา สาร dronabinol ถูกผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ยาชื่อการค้า Marinol® (Solvay Pharmaceuticals, Inc) ส่วน nabilone ผลิตในชื่อการค้า Cesamet™ (Valeant Pharmaceuticals North America) ซึ่งทั้งสองผลิตภัณฑ์มีข้อบ่งใช้ คือ ลดอาการคลื่นไส้จากการใช้ยาเคมีบำบัด และเพิ่มความอยากอาหารในผู้ป่วยเอชไอวี⁷

1.2.3 สารสกัดจากธรรมชาติแบบเดี่ยว

ในสหรัฐอเมริกา มีการนำสารสกัด CBD ตามธรรมชาติ ไปผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ยาชื่อ Epidiolex® ซึ่งเป็นรูปแบบยาน้ำ โดยสำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา อนุญาตให้ใช้เป็นยากำพรัว (orphan drug) เพื่อรักษาโรคลมชักในเด็กอันเนื่องจาก Lennox-Gastaut syndrome หรือ Dravet syndrome ในเด็กอายุ 2 ปีขึ้นไป ช่วยเสริมฤทธิ์ของยามาตรฐาน⁸

2. เวชศาสตร์เชิงประจักษ์ (Evidence-based medicine)

2.1 ยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็ง (anti-cancer effect)

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับผลของกัญชาต่อการเติบโตของเซลล์มะเร็งยังจำกัดอยู่เฉพาะงานวิจัยในสัตว์ทดลอง ในปี ค.ศ. 1975 (พ.ศ. 2518) Munson และคณะ⁹ เป็นนักวิจัยกลุ่มแรกที่รายงานว่าการ THC สามารถยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งปอดและยับยั้งการเติบโตของเนื้องอกมะเร็งในหนูทดลองได้ หลังจากนั้นได้มีการวิจัยเพิ่มขึ้นในเรื่องดังกล่าว และพบว่าสารหลายชนิดในกลุ่ม cannabinoids (THC, CBD) และ endocannabinoids (methanandamide, JWH-133; HU-210; WIN55, 212-2)¹⁰⁻¹² สามารถต้านการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ ได้โดยการยับยั้ง angiogenesis และลด metastasis ในมะเร็งหลายชนิด โดยการกระตุ้นให้เกิด program cell death และยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งกลไกอื่น ๆ ที่อาจเป็นไปได้คือ การกระตุ้นให้เกิด cell-cycle arrest และ antiangiogenic effect¹³

ปัจจุบันสารดังกล่าวอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิก จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การให้สาร cannabinoids ร่วมกับ การให้ยาเคมีบำบัด temozolomide สามารถยับยั้งการเติบโตของเนื้องอกสมอง (glioma xenograft) ได้อย่างดี¹⁴ และมีการรายงานจากงานวิจัยในลักษณะคล้ายกันพบว่าการให้ HU-210 สามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการต้านมะเร็งของยา paclitaxel และ ยา 5-fluorouracil ได้ดีอีกด้วย^{15,16} นอกจากนี้ มีการศึกษาที่ทำในมนุษย์โดยตรง โดย Guzman และคณะ

(2549)¹⁷ แต่ยังเป็นงานวิจัยทางคลินิก Phase I เพื่อศึกษาความปลอดภัย ของ THC โดยฉีดเข้าไปที่เซลล์มะเร็งโดยตรง ในผู้ป่วยมะเร็งสมองชนิดกลัยโอบลาสโตมาที่กลับเป็นซ้ำ (recurrent glioblastoma multiforme) จำนวน 9 คน พบว่า THC ค่อนข้างปลอดภัยในการใช้กับผู้ป่วย แต่ก็ไม่ได้มีผลเพิ่มอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย

2.2 ลดอาการคลื่นไส้อาเจียน (antiemetic effect)

สาร THC กระตุ้นตัวรับ CB1 receptor ที่ศูนย์อาเจียน (vomiting center) ในสมองส่วน medulla ทำให้สามารถลดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ สาร nabilone และ dronabinol ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ที่เป็นอนุพันธ์ของสาร THC ซึ่งมีผลการวิจัยทางคลินิกยืนยันว่า nabilone มีประสิทธิภาพในการลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดได้ดีกว่ายา prochlorperazine, domperidone และ alizapride ที่ใช้อยู่ในขณะนั้น¹⁹ และได้รับการอนุมัติให้ใช้ในประเทศแคนาดาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1982 (พ.ศ. 2525) เป็นต้นมา ขณะที่ผลการวิจัยทางคลินิกของ dronabinol นั้น พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ดีกว่ายา chlorpromazine และมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยา metoclopramide และยา thiethylperazine¹⁸ ดังนั้นทั้ง nabilone และ dronabinol จึงได้รับการอนุมัติให้จำหน่ายในประเทศอเมริกา (ค.ศ. 1985, พ.ศ. 2528) และแคนาดา (ค.ศ. 1995, พ.ศ. 2538) ตามลำดับ¹⁸⁻²¹

นอกจากนี้ Whiting และคณะ (2558)⁷ ได้รวบรวมงานวิจัย 28 ชิ้นที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารสกัดจาก

กัญชาในการลดอาการอาเจียนในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด โดยเปรียบเทียบกับยามาตรฐานที่ใช้ลดอาการอาเจียน ได้แก่ prochlorperazine (15 การศึกษา) chlorpromazine (2 การศึกษา) domperidone (2 การศึกษา) ส่วนการศึกษาที่เหลือเป็นยาอื่น ๆ ได้แก่ alizapride, hydroxyzine, metoclopramide และ ondansetron โดยพบว่า มีงานวิจัยถึง 23 การศึกษาจาก 28 การศึกษาที่มีความเสี่ยงต่ออคติ (risk of bias) ค่อนข้างสูง และ 5 การศึกษาที่มีความเสี่ยงไม่ชัดเจน Whiting และคณะได้สรุปว่า ทุกการศึกษาให้ผลลัพธ์ในทิศทางที่สารสกัดกัญชาดีกว่ายามาตรฐานหรือยาหลอก แต่ไม่มีการศึกษาใดมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม พบว่าเมื่อพิจารณาผลลัพธ์เป็นจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาอาการคลื่นไส้อาเจียนอย่างสมบูรณ์ (complete response to nausea and vomiting) พบว่ามี 3 การศึกษา (dronabinols 2 การศึกษา และ nabiximols 1 การศึกษา) ที่ยาที่ทดสอบให้ผลที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 3.82; 95% CI = 1.55-9.42)⁷

2.3 เพิ่มความอยากอาหาร (appetite)

สำหรับการเพิ่มความอยากอาหารนั้น เกี่ยวเนื่องมาจากอาการไม่อยากอาหาร (anorexia) ที่พบได้ในโรคเรื้อรังหลายชนิด ซึ่งอาการที่รุนแรงที่สุดที่เกี่ยวข้องกับการไม่อยากอาหาร คือ ภาวะผอมแห้ง หุ้มกระดูก (cachexia) ซึ่งเป็นภาวะที่ร่างกายสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ กระดูก และไขมัน จนส่งผลให้น้ำหนักตัวลดลงอย่างมาก ซึ่งอาจเกิดในผู้ป่วยโรคเรื้อรังระยะสุดท้าย เช่น เอ็ดส์ มะเร็ง โรคไต หัวใจวาย ภาวะหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง เป็นต้น ผลของกัญชาต่อการ

อยากอาหารนั้นได้รับการรับรองสำหรับผู้ป่วยเอดส์ ส่วนในการผู้ป่วยมะเร็งนั้นยังไม่ได้ได้รับการรับรอง การศึกษาของ Haney และคณะ (2005)²² ระบุว่า กัญชาและสารที่สกัดได้จากกัญชา (ในที่นี้ คือ dronabinol) ช่วยเพิ่มความอยากอาหารในผู้ป่วย เอดส์ที่มีการสูญเสียมวลกล้ามเนื้ออย่าง มาก (significant muscle loss) ได้อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดตรงที่ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้สูบกัญชาที่บ้านได้ จึงทำให้การควบคุมขนาดการใช้กัญชา เป็นไปได้ยาก การศึกษาเพิ่มเติมโดยนักวิจัยชุดเดิม คือ Haney และคณะ (2007)²³ รายงานว่า การใช้ กัญชาด้วยการสูบมีผลของการเพิ่มความอยากอาหาร ไม่ต่างจาก dronabinol แต่การศึกษานี้ก็มีข้อจำกัดที่ ผู้เข้าร่วมการศึกษาล้วนมีประวัติการสูบกัญชามาก่อน อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับอาการเบื่อ อาหารและน้ำหนักลดลงที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง

ต่อมา มีการทบทวนวรรณกรรมของ Badowski และคณะ (2018)²⁴ ได้นำเสนอข้อมูลที่มี อยู่เกี่ยวกับการให้ รับประทาน dronabinol เพื่อ บรรเทาอาการเบื่ออาหารและการลดน้ำหนักในผู้ป่วย โรคมะเร็งที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก ซึ่งเป็นอาการ ทางคลินิกที่แสดงถึงน้ำหนักที่ลดลง ด้วยอาการเบื่อ อาหาร เช่นเดียวกับ อาการอ่อนเพลีย อาการอักเสบ ความทนต่ออินซูลิน รวมทั้งการสูญเสียไขมันและ กล้ามเนื้อ นอกจากนี้ รายงานของ Cannabis-In-Cachexia-Study-Group (2006)²⁵ ได้นำเสนอข้อมูล เปรียบเทียบการใช้สารสกัดกัญชา และ delta-9-THC บริหารทางปากเทียบกับยาหลอก ในการทดลอง คลินิก phase III สำหรับรักษาอาการ anorexia-cachexia ที่เกี่ยวข้องกัโรคมะเร็งในผู้ป่วยจำนวน

289 คน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติที่เกี่ยวกับการเพิ่มความอยากอาหารหรือคุณภาพ ชีวิตของผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม

2.4 ลดอาการปวด (Analgesic effect)

สารในกลุ่มแคนนาบินอยด์ส่วนใหญ่ โดยเฉพาะ THC สามารถใช้ลดอาการปวด ทั้งแบบ ฉับพลัน และแบบเรื้อรัง โดยเฉพาะการใช้เพื่อระงับ การปวดแบบเรื้อรังนั้น นับเป็นสาเหตุหลักของการใช้ สารสกัดกัญชาในการลดอาการปวด ในการทดลอง ทางคลินิกแบบสุ่มที่เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วย มะเร็งที่มีอาการปวดรุนแรงที่ใช้ยาแก้ปวดกลุ่มโอปิ ออยด์ แล้วไม่ได้ผลเต็มที่ ในผู้ป่วย 263 คน พบว่าการ ใช้สเปรย์ฉีดพ่นในช่องปากที่ประกอบด้วย nabiximols (THC และ CBD ปริมาณ 2.7 และ 2.5 มิลลิกรัม ในสารละลาย 100 ไมโครลิตร) เป็นเวลา 35 วัน สามารถช่วยลดอาการปวดเรื้อรังได้และช่วยให้ ผู้ป่วยสามารถนอนหลับได้เพิ่มขึ้น²⁶ และพบว่า สามารถใช้ตำรับยาสเปรย์ในช่องปากอย่างต่อเนื่องใน ผู้ป่วยจำนวน 43 คน โดยไม่มีความต้องการเพิ่มขนาด การใช้สเปรย์หรือยาแก้ปวดชนิดอื่น²⁷

นอกจากนี้ มีการทดสอบผลบรรเทาอาการปวด ของสเปรย์ฉีดพ่นในช่องปากที่ประกอบด้วย nabiximols เป็นยาแก้ปวดเสริมในผู้ป่วยมะเร็งระยะ สุดท้ายที่ควบคุมอาการปวดไม่ได้ (n = 199) เทียบกับ ยาหลอก (n = 198) โดยให้ผู้ป่วยปรับขนาดยาเอง ในช่วง 2 สัปดาห์แรก แล้วให้ใช้ขนาดยาที่ปรับแล้วนั้น ไปอีก 3 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบคะแนนการปวด แบบ numerical rating scale เมื่อเริ่มต้นการศึกษา พบว่าในกลุ่มที่ใช้ nabiximols มีค่าลดลงมากกว่ากลุ่ม ยาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ²⁸

สำหรับ การรักษาอาการปวดเรื้อรังที่ไม่ใช่ มะเร็ง (Chronic non-cancer pain) นั้น สารสกัด จาก กัญชา สามารถ ช่วย ลด อาการ ปวด ประสาท (neuropathic pain) กลุ่มอาการปวด กล้ามเนื้อ (fibromyalgia) ข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) และอาการปวดเรื้อรังแบบ ผสม (mixed chronic pain) โดยผลการวิเคราะห์จาก การศึกษาทางคลินิก 29 การศึกษา (ผู้ป่วย 2,000 คน) พบว่าผลสรุปรวมจาก 22 การศึกษาแสดงให้เห็นว่า สามารถลดอาการปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและ พัฒนาผลลัพธ์อย่างอื่นเช่น การนอนหลับที่ยาวนานขึ้น และบรรเทาอาการเกร็งของกล้ามเนื้อ เป็นต้น^{29,30}

3. ข้อจำกัดของการทดลองในสัตว์ทดลองและทาง คลินิก (Limitations in animal studies and clinical trials)

การศึกษาเกือบทั้งหมดยังอยู่ในระดับหลอดทดลอง และสัตว์ทดลอง โดยผลลัพธ์ในภาพรวมออกมาในเชิง บวกคือ สาร THC และ CBD สามารถทำลาย เซลล์มะเร็งหลายชนิดในห้องปฏิบัติการได้ โดยไม่ กระทบต่อเซลล์ปกติ ในการทดลองในสัตว์ทดลอง พบว่า สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ลดการแพร่กระจาย¹⁶ รวมทั้งลดอุบัติการณ์การเกิด มะเร็งตับในหนู³¹ และอาจลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็ง ลำไส้ใหญ่ในหนู³² รวมทั้งอาจใช้ในการรักษามะเร็ง ชนิดดังกล่าวได้ ซึ่งข้อมูลศึกษาวิจัยด้านมะเร็งชนิดอื่น ระดับสัตว์ทดลองยังต้องพัฒนาต่อไป

แต่อย่างไรก็ตาม มีหนึ่งการศึกษาที่เกิดผลตรงกัน ข้ามคือ ผู้วิจัยฝั่งเซลล์มะเร็งปอดชนิด human non-small cell lung carcinoma cell line ในหนูชนิด ไม่มีภูมิคุ้มกัน (immunodeficient mice) พบว่า

หนูที่ได้รับ สาร delta-9-THC ด้วยการฉีดใต้ ผิวหนัง จะลดขนาดมะเร็งได้ถึง 60% เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ไม่ใช้³³ แต่เมื่อทดลองในหนูที่มีภูมิคุ้มกันปกติ (immunocompetent murine) กลับเกิดผลตรงกัน ข้ามคือ ก้อนมะเร็งกลับมีขนาดขยายโตขึ้น³⁴ นอกจากนี้ มีการทดลองคลินิก phase I ทดลอง ใช้ delta-9-THC ฉีดเข้าเซลล์เนื้องอก (intratumoral injection) ใน ผู้ป่วย มะเร็ง ชนิด recurrent glioblastoma multiforme จำนวน 9 คน เป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่า สามารถลดการเจริญเติบโตของ เซลล์เนื้องอกในผู้ป่วย จำนวน 2 คน เท่านั้น¹⁷

ในด้านการศึกษาแงอื่น พบว่าสาร delta-9-THC ให้ผลการรักษาที่ดี เช่น ลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจเป็นการเสริมฤทธิ์ยาแก้อาเจียนที่ใช้อยู่ได้ ในด้านการเพิ่มความ ยากอาหารได้ พบว่าได้ผลดี แต่ยังได้ผลต่ำกว่า ยา megestrol ที่แพทย์ด้านมะเร็งให้แก่ผู้ป่วยใน ปัจจุบัน³⁵ นอกจากนั้นยังลดอาการปวดจากมะเร็ง ทำ ให้สามารถลดขนาดยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์ลงได้ รวมทั้งลดความเครียดวิตกกังวลใจ และช่วยให้นอนหลับดีขึ้น

4. ผลข้างเคียงและอาการถอนยา (Adverse effect and Withdrawal syndrome)

ผลข้างเคียงของกัญชาที่พบบ่อย คือ หัวใจเต้นช้า ความดันโลหิตต่ำ เวียนศีรษะ เสียความสมดุล กล้ามเนื้ออ่อนล้า อารมณ์เปลี่ยนแปลง รวมทั้งในทาง กลับกันผู้รับกัญชาบางรายกลับมีอาการซึมเศร้า หวาดระแวง หรือประสาทหลอนมากขึ้นกว่าเดิม ซึ่ง แพทย์ต้องระวังอย่างมาก เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งจะมี อาการซึมเศร้าท้อแท้อยู่แล้ว แม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะ

ได้ผลดีในการลดความเครียด อาการซึมเศร้า แต่ถ้าผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงที่ตรงกันข้ามคือ ยิ่งซึมเศร้ามากกว่าเดิม หรือมีประสาทหลอน อาจนำไปสู่เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของแพทย์ผู้รักษาและญาติได้³⁶

ข้อดีอย่างหนึ่งของกัญชาเมื่อเทียบกับยากลุ่มโอปิออยด์ที่แพทย์ใช้กันในปัจจุบัน คือ กัญชาไม่กดระบบการหายใจ เนื่องจากไม่มี CB1 receptor ที่ศูนย์ควบคุมการหายใจบริเวณก้านสมองและระบบทางเดินหายใจ จึงไม่สามารถหวังผลลดอาการหอบเหนื่อยในระยะท้าย ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการหายใจช้าลงเมื่อให้ร่วมกับยากลุ่มโอปิออยด์ ทั้งนี้ จากข้อมูลเภสัชวิทยาคลินิก เภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัยของกัญชาทางการแพทย์ อาจมีความเป็นไปได้ในการใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ โดยนำกัญชามาใช้เป็นยาแก้ปวดทดแทนยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์³⁷

นอกจากนั้นอาการถอนพิษกัญชานั้น มีเพียงกระสับกระส่าย นอนไม่หลับ ร้อนวูบวาบตามตัว อาจพบอาการคลื่นไส้อาเจียน ซึ่งรุนแรงน้อยกว่ายากลุ่มโอปิออยด์ สารเสพติดเฮโรอีน หรือยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepines และอาการดังกล่าวจะหายภายในไม่กี่วัน ที่เป็นเช่นนั้นเนื่องจากสารออกฤทธิ์จากกัญชาจะสะสมในไขมันในร่างกาย และขับออกมาช้าๆ เมื่อผู้เสพกัญชาหยุดเสพทันที ร่างกายจะยังมีการขับสารดังกล่าวออกมาจากไขมันในร่างกายสักระยะหนึ่ง ส่งผลให้ระดับสารออกฤทธิ์จากกัญชาในเลือดไม่ลดลงทันที ทำให้อาการถอนพิษไม่รุนแรง และเลิกกัญชาได้ง่ายกว่าสารเสพติดประเภทอื่น³⁸

สำหรับสถานการณ์ในประเทศไทย ในวันที่ 15 กันยายน 2562 กระทรวงสาธารณสุขได้แสดงตัวเลขผู้ป่วยจากการใช้ผลิตภัณฑ์กัญชาประเทศไทยตามรายงานจากศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี ในช่วงมกราคม

2561 ถึงพฤษภาคม 2562 มีจำนวนทั้งสิ้น 302 ราย โดยเป็นอาการใจเต้นเร็ว 133 ราย ใจสั่น 110 ราย ความดันโลหิตสูง 110 ราย มึนศีรษะ 106 ราย และคลื่นไส้ 76 ราย (จาก FDA Thai Narcotics ที่ <https://www.facebook.com/fdathainarcotic/posts/2549324571773647>)

5. แนวทางการใช้สารสกัดจากกัญชาในผู้ป่วยระยะท้าย (Palliative care)³⁹

5.1 อาการรบกวนที่การใช้สารสกัดกัญชาน่าจะได้ประโยชน์ในผู้ป่วยระยะท้าย³⁹

- อาการปวดจากมะเร็ง พิจารณาเป็นการรักษาเสริมกับยาแก้ปวดแผนปัจจุบัน เมื่อได้รับยา กลุ่มโอปิออยด์ในขนาดสูงแล้วยังควบคุมอาการปวดไม่ได้ (การรักษาอาการปวดจากมะเร็งควรอ้างอิงแนวทางการดูแลผู้ป่วยของสมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย)⁴⁰
- อาการคลื่นไส้อาเจียน เมื่อได้รับยาแผนปัจจุบันชนิดอื่นแล้วยังควบคุมอาการคลื่นไส้อาเจียน ไม่ได้
- อาการเบื่ออาหาร เมื่อได้รับยาแผนปัจจุบันชนิดอื่นแล้วยังควบคุมอาการเบื่ออาหาร ไม่ได้
- อาการนอนไม่หลับ ซึ่งมักเกิดขึ้นร่วมกับอาการปวด เบื่ออาหาร และชิวบวม หากผู้ป่วยระยะท้ายมีอาการนอนไม่หลับเพียงอย่างเดียว ควรพิจารณาใช้ยาแผนปัจจุบันที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเป็นลำดับแรก

5.2 อาการบวกรอื่น ๆ ที่การใช้สารสกัดกัญชาอาจได้ผลในผู้ป่วยระยะท้าย³⁹

- อาการซึมเศร้า วิดกกังวล ช่วยให้ผู้ป่วยระยะท้าย สามารถมีความสุข เช่น เสียงเพลง กลิ่นหอม รสอาหาร ความสวยงามของสิ่งแวดล้อมที่อยู่รอบตัว
- การสูญเสียความสบายดีพร้อมจะมีชีวิตอยู่ สิ้นหวัง ไม่สามารถทำใจยอมรับการจากไปของตนเองได้
- ทั้งนี้ มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย⁴¹ มีความกังวลในการนำสารสกัดจากกัญชา ไปใช้ ผิดข้อบ่งชี้ (drug abuse) เนื่องจากยากต่อการควบคุมในการใช้

บทสรุป (Conclusion)

เนื่องจากในประเทศไทย กัญชายังจัดเป็นยาเสพติดให้โทษ แม้เพิ่งอนุญาตให้สามารถนำมาทำการศึกษาวิจัยทางการแพทย์ได้ การทำการวิจัยจึงไม่แพร่หลายมากนัก กลไกการออกฤทธิ์ของสารกลุ่มนี้ในการรักษาโรคบางชนิดที่กล่าวมาแล้วนั้นถึงแม้จะมีความชัดเจนมากขึ้นแต่ยังไม่มีครอบคลุมสำหรับทุก ๆ โรค และยังคงต้องรอผลการวิจัยเพิ่มเติมทางคลินิกให้มากกว่านี้ นอกจากนี้ข้อมูลจากการสำรวจความพร้อมของแพทย์ในการตอบปัญหาเกี่ยวกับการใช้สารสกัดกัญชาในการรักษาความผิดปกติต่าง ๆ ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่ามีแพทย์ (residents และ fellows) จำนวน 89% ที่บอกว่าตนไม่พร้อมที่จะให้คำปรึกษา และเมื่อสำรวจโรงเรียนแพทย์ทั้งหมดในสหรัฐอเมริกา พบว่ามีเพียง 9% ของโรงเรียนผลิตแพทย์ในสหรัฐอเมริกาเท่านั้นที่ได้บรรจุเรื่องการนำสารสกัดกัญชาในการรักษาทางคลินิกไว้ในหลักสูตรเพื่อสอนนักศึกษาแพทย์ ซึ่งน่าจะเป็นสถานการณ์

เดียวกันกับที่พบในประเทศไทยในขณะนี้ แต่สำหรับทางด้านงานศึกษาวิจัยนั้นจะพบว่ามีจำนวนงานวิจัยเพิ่มขึ้นที่ทำการวิจัยโดยใช้สารกลุ่ม cannabinoids และ endocannabinoids ในการรักษาโรคชนิดอื่น ๆ ที่ไม่ได้รวบรวมมาข้างต้น เช่น เบาหวาน (diabetic) ความดันโลหิตสูง (hypertension) จิตเภท (schizophrenia) และ โรคย้ำคิดย้ำทำ (obsessive compulsive disorder) ซึ่งผลการวิจัยทางคลินิกของโรคต่าง ๆ เหล่านี้ยังไม่ชัดเจน แต่จะช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์เข้าใจกลไกการทำงานของสารในกลุ่ม cannabinoids และ endocannabinoids ได้อย่างชัดเจนยิ่งขึ้น รวมถึงอาจใช้ประโยชน์ทางการรักษาได้จริงในอนาคต นอกจากนี้ ในเชิงนโยบายของประเทศไทย อาจเป็นไปได้ว่า การใช้กัญชาทางการแพทย์จะถูกผลักดันให้เป็นหนึ่งในแผนพัฒนาระบบบริการ หรือ service plan ลำดับที่ 20 ของกระทรวงสาธารณสุข โดยมีแผนงานวิจัยและพัฒนาอย่างครบวงจร ในการนำกัญชามาใช้ทางการแพทย์อย่างเป็นระบบ เพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วย เริ่มจาก การปลูกกัญชาเมล็ดคัดเกรด การผลิตสารสกัดกัญชา การตรวจวิเคราะห์คุณภาพและความปลอดภัย การจัดอบรมบุคลากรทางการแพทย์ การเปิดคลินิกกัญชาทางการแพทย์ การให้คำปรึกษาและการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์

เอกสารอ้างอิง

1. ราชบัณฑิตยสถาน. หนังสืออนุกรมวิธานพืช อักษร ก. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: ราชบัณฑิตยสถาน; 2547.
<http://www.royin.go.th/?ebook=อนุกรมวิธานพืชอักษร ก.>

2. กระทรวงสาธารณสุข. พระราชบัญญัติยาเสพติดให้โทษ (ฉบับที่ 7) พ.ศ. 2562. ราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 136 ตอนที่ 19 ก.; 2562:1-16.
http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2562/A/019/T_0001.PDF.
3. กระทรวงสาธารณสุข. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง ระบุชื่อยาเสพติดให้โทษในประเภท 5 (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2562. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 136 ตอนพิเศษ 218 ง 30 สิงหาคม พ.ศ. 2562; 2562:1-3.
http://www.ratchakitcha.soc.go.th/DATA/PDF/2562/E/218/T_0001.PDF.
4. Guzmán M. Cannabis for the Management of Cancer Symptoms: THC Version 2.0? *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3(1):117-119.
doi:10.1089/can.2018.0009
5. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-360.
doi:10.2165/00003088-200342040-00003
6. Engels FK, de Jong FA, Sparreboom A, et al. Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. *The Oncologist.* 2007;12(3):291-300.
doi:10.1634/theoncologist.12-3-291
7. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(24):2456-2473.
doi:10.1001/jama.2015.6358
8. Chen JW, Borgelt LM, Blackmer AB. Cannabidiol: A New Hope for Patients With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. *Ann Pharmacother.* 2019;53(6):603-611.
doi:10.1177/1060028018822124
9. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst.* 1975;55(3):597-602. doi:10.1093/jnci/55.3.597
10. Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *Br J Pharmacol.* 2011;163(7):1447-1463.
doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01327.x
11. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(6):436-444.
doi:10.1038/nrc3247
12. Khan MI, Sobocińska AA, Czarnecka AM, Król M, Botta B, Szczylik C. The Therapeutic Aspects of the Endocannabinoid System (ECS) for Cancer and their Development: From Nature to Laboratory. *Curr Pharm Des.* 2016;22(12):1756-1766.
doi:10.2174/1381612822666151211094901
13. Hermanson DJ, Marnett LJ. Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(3-4):599-612.
doi:10.1007/s10555-011-9318-8
14. López-Valero I, Torres S, Salazar-Roa M, et al. Optimization of a preclinical therapy of cannabinoids in combination with temozolomide against glioma. *Biochem Pharmacol.* 2018;157:275-284.
doi:10.1016/j.bcp.2018.08.023
15. Liu H, Chen X, Sun J, et al. The Efficacy and Toxicity of Paclitaxel Plus S-1 Compared With Paclitaxel Plus 5-Fu for Advanced Gastric Cancer: A PRISMA Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(25):e164.
doi:10.1097/MD.0000000000000164

16. Śledziński P, Zeyland J, Słomski R, Nowak A. The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology. *Cancer Med.* 2018;7(3):765-775. doi:10.1002/cam4.1312
17. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, et al. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer.* 2006;95(2):197-203. doi:10.1038/sj.bjc.6603236
18. Ware1 MA, Daeninck P, Maida V. A review of nabilone in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):99-107.
19. Tramer MR. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic. *BMJ.* 2001;323(7303):16-16. doi:10.1136/bmj.323.7303.16
20. Davis MP. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17(1):85-95. doi:10.1517/13543784.17.1.85
21. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* November 2015. doi:10.1002/14651858.CD009464.pub2
22. Haney M, Rabkin J, Gunderson E, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;181(1):170-178. doi:10.1007/s00213-005-2242-2
23. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, et al. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2007;45(5):545-554. doi:10.1097/QAI.0b013e31811ed205
24. Badowski M, Yanful PK. Dronabinol oral solution in the management of anorexia and weight loss in AIDS and cancer. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;Volume 14:643-651. doi:10.2147/TCRM.S126849
25. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006;24(21):3394-3400. doi:10.1200/JCO.2005.05.1847
26. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2012;13(5):438-449. doi:10.1016/j.jpain.2012.01.003
27. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46(2):207-218. doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.07.014

28. Lichtman AH, Lux EA, McQuade R, et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(2):179-188.e1. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001
29. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(5):735-744. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03970.x
30. Lynch ME, Ware MA. Cannabinoids for the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10(2):293-301. doi:10.1007/s11481-015-9600-6
31. Vara D, Salazar M, Olea-Herrero N, Guzmán M, Velasco G, Diaz-Laviada I. Anti-tumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy. *Cell Death Differ*. 2011;18(7):1099-1111. doi:10.1038/cdd.2011.32
32. Aviello G, Romano B, Borrelli F, et al. Chemopreventive effect of the non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol on experimental colon cancer. *J Mol Med Berl Ger*. 2012;90(8):925-934. doi:10.1007/s00109-011-0856-x
33. Preet A, Ganju RK, Groopman JE. Delta9-Tetrahydrocannabinol inhibits epithelial growth factor-induced lung cancer cell migration in vitro as well as its growth and metastasis in vivo. *Oncogene*. 2008;27(3):339-346. doi:10.1038/sj.onc.1210641
34. Zhu LX, Sharma S, Stolina M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2000;165(1):373-380. doi:10.4049/jimmunol.165.1.373
35. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(2):567-573. doi:10.1200/JCO.2002.20.2.567
36. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2219-2227. doi:10.1056/NEJMr1402309
37. Khan SP, Pickens TA, Berlau DJ. Perspectives on cannabis as a substitute for opioid analgesics. *Pain Manag*. 2019;9(2):191-203. doi:10.2217/pmt-2018-0051
38. Bonnet U, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil*. 2017;8:9-37. doi:10.2147/SAR.S109576
39. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. รูปแบบคลินิกให้คำปรึกษาการใช้สารเสพติดกัญชาทางการแพทย์. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก; 2562.

40. สมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย.
แนวทางเวชปฏิบัติความปวดจากมะเร็ง (Clinical
practice guideline for cancer pain) ฉบับที่ 1.
นันทบุรี: สมาคมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย;
2556.
41. มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย. ข้อคิดเห็นและ
คำแนะนำการใช้สารสกัดจากกัญชาในผู้ป่วยมะเร็ง โดย
มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย. มะเร็งวิทยาสมาคม
แห่งประเทศไทย.
<http://www.thethaicancer.com/Webpage/Treatment.html>.

สัญญาอนุญาต ไลเซนส์ข้อมูลเสริม และ ลิขสิทธิ์

บทความนี้เผยแพร่ในรูปแบบของบทความแบบเปิดและสามารถเข้าถึงได้อย่างเสรี (open-access) ภายใต้เงื่อนไขของสัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอนส์สากล ในรูปแบบที่ ต้องอ้างอิงแหล่งที่มา ห้ามใช้เพื่อการค้า และห้ามแก้ไขดัดแปลง เวอร์ชัน 4.0 (CC BY NC ND 4.0) ท่านสามารถแจกจ่ายและนำบทความไปใช้ประโยชน์เพื่อการศึกษาได้ แต่ต้องระบุการอ้างอิงถึงบทความนี้จากเว็บไซต์วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ โดยการระบุข้อมูลบทความและลิงก์ URL บนเอกสารอ้างอิงของท่าน ท่านไม่สามารถนำบทความไปใช้เพื่อการพาณิชย์ใด ๆ ได้เว้นแต่ได้รับอนุญาตจากบรรณาธิการวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ และกรณีมีการนำบทความไปเรียบเรียงใหม่ เปลี่ยนแปลงเนื้อหา หรือเสริมเติมแต่งเนื้อหาของบทความนี้ ท่านไม่สามารถนำบทความที่ปรับแต่งไปเผยแพร่ได้ในทุกกรณี

หากมีวัสดุเอกสารข้อมูลวิจัยเสริมเพิ่มเติมใด ๆ ที่ใช้อ้างอิงในบทความ ท่านสามารถเข้าถึงได้บนหน้าเว็บไซต์ของวารสาร

บทความนี้เป็นลิขสิทธิ์ของราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ (Chulabhorn Royal Academy) พ.ศ.2562

การอ้างอิง

Kamkaen N, Treesak C. Medicinal Cannabis for Cancer. *J Chulabhorn Royal Acad.* 2019;1(1):16-29. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/216400>

นริศ คำแก่น, เจริญ ตริศศักดิ์. กัญชาทางการแพทย์สำหรับโรคมะเร็ง.
วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ 2563;2(1):16-29.
<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/216400>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/216400>



Research article

Unusual presentation of papillary thyroid carcinoma nasopharyngeal metastasis: case report

Piyarat Limpawittayakul^{1,*} Numfon Sinchai²

¹Department of Medical Oncology, Chulabhorn Hospital, Bangkok

²Radiological Technology School, Faculty of Health Science Technology, Chulabhorn Hospital, Bangkok

*Corresponding author: Piyarat Limpawittayakul (piyarat.lim@pccms.ac.th)

Received: 8 September 2019; Revised: 2 October 2019; Accepted: 10 October 2019

Abstract

Background: Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common thyroid carcinoma, at 80% of diagnoses. As it is characterized by gradual, indolent growth, its prognosis is generally good. Metastases are mainly limited to regional lymph nodes, and rarely reach other head and neck structures. **Case report:** A 65-year-old Burmese woman, who had been diagnosed with PTC of the left thyroid lobe in 1997 and underwent a left thyroidectomy in Myanmar, presented with a right nasopharyngeal mass. A biopsy indicated papillary adenocarcinoma, and was strongly positive for CK7, TTF1 and thyroglobulin stain. Her serum thyroglobulin and anti-thyroglobulin levels were also elevated. **Conclusion:** A few patients with PTC suffer hematogenous metastasis to lung, bone, liver, or brain. However, metastases to head and neck structures are very rare, and are proposed to occur through lymphatic spreading.

Keywords: Nasopharyngeal metastasis, Papillary thyroid carcinoma

Introduction

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common subtype of all thyroid carcinomas, followed by follicular, poorly differentiated and Hürthle cell subtypes¹⁻⁴. It is an indolent tumor characterized by gradual growth and therefore has a favorable prognosis^{5,6}. Although PTC metastases are mainly limited to regional lymph nodes (LNs), 10%–15% of patients eventually present with distant metastasis via hematogenous spreading, of which 65–70% settle in the lungs, bone, brain, or liver⁷.

Apart from the cervical LNs, few cases of regional head and neck PTC metastasis have been reported; but some have been found at

the parapharyngeal space (PPS)⁸⁻¹¹, paranasal sinus¹², nasal cavity⁷, hypopharynx, or larynx¹³⁻¹⁵. Rouviere described upward lymphatic spread of this tumor via the lateral retropharyngeal nodes¹¹. However, to our knowledge, no case of metastatic PTC presenting with a nasopharyngeal mass had been reported. Here, we reported a rare case of metastatic PTC presented as a nasopharyngeal mass, which was difficult to distinguish from primary nasopharyngeal carcinoma.

The patient also had synchronous bilateral lung and pleural metastases. Her cancer was successfully diagnosed using immunohistochemistry (IHC). We also addressed the

radiologic characteristics of metastatic nasopharyngeal masses and the impact of this clinical manifestation on the management of PTC.

Case Report

In July 2018, a 65-year-old Burmese woman presented with epistaxis and stuffed nose in the right nasal cavity of 3 months' duration at the otolaryngology department of a hospital in Thailand. Her underlying diseases were hypertension and ischemic heart disease. She had a history of PTC in her left thyroid lobe, which was diagnosed in 1997, and treated with a left thyroidectomy in Myanmar. She received no further treatment and was followed up in a hospital in Myanmar.

Physical examination and nasal endoscope showed a large exophytic mass obstructing the right side of her nasopharynx. The cervical LNs were not enlarged. The rest of physical examination was unremarkable. Post-contrast-enhanced CT scan of the neck revealed a 3.0×4.3×4.8-cm mass at the right side of nasopharynx with irregular nasopharyngeal mucosa extending into the right

PPS, and involving her prevertebral space, right paravertebral space, right pterygoid muscle and right parotid space (Figure 1). Her right internal carotid artery was partially encased by the mass. An enlarged right lateral retropharyngeal node with central necrosis and extracapsular extension was adjacent to and blended with the mass, which made ascertaining whether the mass was a distant metastasis, or a direct extension of the enlarged LN difficult.

A few enlarged level-II LNs were seen on both sides of the neck, with the largest one (1.2 cm in longest axial dimension) on right. The left level-VI LN, as the first sentinel node for thyroid carcinoma metastasis before spreading to lateral level-II–V compartments, was about 1 cm in size. A thyroid gland ultrasound showed an irregular hypoechoic nodule at inferior-most area of the left thyroid bed, measuring about 0.8×0.9×0.7-cm; it was suspected to be a recurrent tumor (Figure 2). A bone scan revealed only increased tracer uptake at the lower right lateral skull, possible mastoiditis. Contrast-enhanced chest CT showed suspicious lung lesions and pleural metastasis (Figure 3).

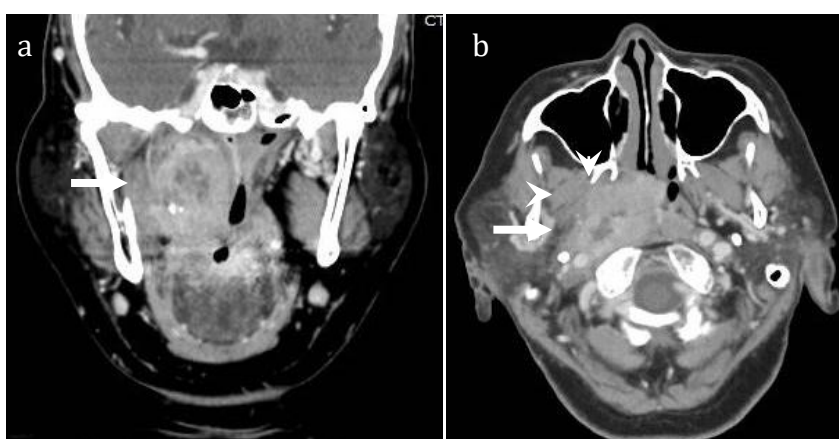


Figure: 1 Coronal (a) and axial view (b) of contrast-enhanced neck CT scan showed a large right lateral retropharyngeal lymph node with central necrosis (arrow) blended with right nasopharyngeal mass (arrowhead)

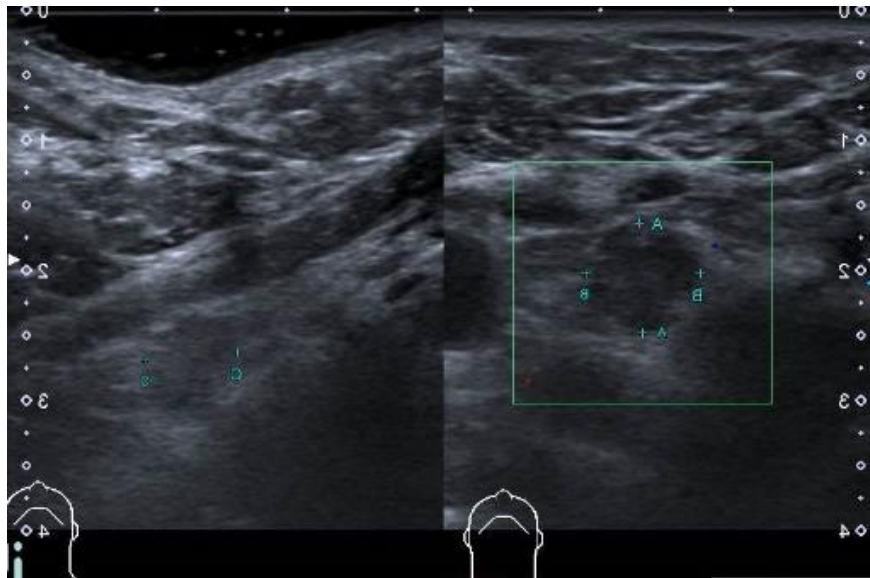


Figure: 2 Ultrasound shows an irregular hypoechoic nodule (lymph node) at the inferior most area of the left thyroid bed, about 0.8×0.9×0.7 cm, which was suspected to be a recurrent tumor

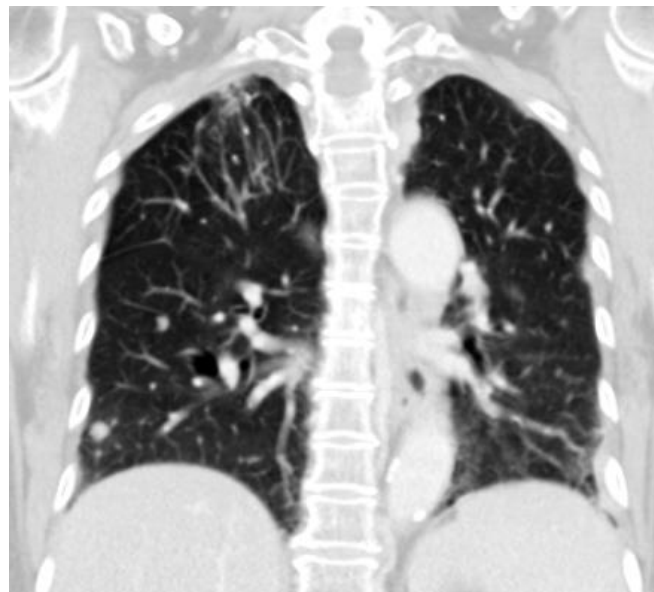


Figure: 3 Multiple lung and pleural metastasis seen on contrast-enhanced CT chest scan

A biopsy of the nasopharyngeal mass indicated papillary adenocarcinoma. The specimen's mitotic count was 6/10 high power field (HPF). IHC testing showed strong CK7, TTF1, and thyroglobulin stains (Figure 4) but the specimen was negative for CK20, CDX2, villin and mucin. The left level-VI LN

was also biopsied because of high suspicion of recurrent thyroid carcinoma; it revealed papillary adenocarcinoma as well.

Serum thyroglobulin and anti-thyroglobulin levels were both elevated at 180 ng/mL (normal: <70 ng/mL) and 297 ng/mL (normal: < 115 ng/mL), respectively.

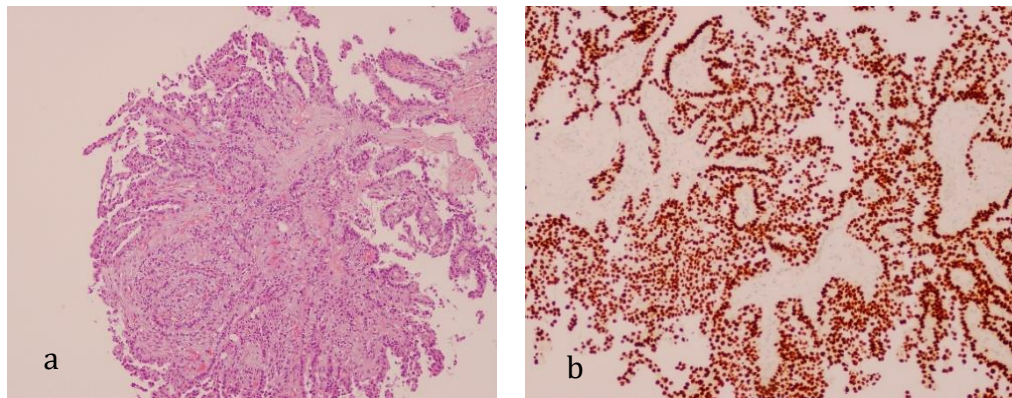


Figure: 4 (a) Papillary configuration of tumor cells (H&E stain). (b) Strong immunohistochemical stain for thyroglobulin.

The patient underwent a complete thyroidectomy and LN dissection in April 2019. Pathological examination of the left level-VI LN specimen showed papillary adenocarcinoma. A postoperative total body iodine-131 (^{131}I) scan showed radiotracer uptake at the middle and right of the thyroid bed, which was the thyroid remnant. Faint radiotracer uptake was also seen at the large nasopharyngeal mass, but not at the multiple nodules scattered in both lungs (up to 1.3 cm; Figure 5).

Nuclear radiologist was consulted about the finding of total body iodine-131.

Hypothesis to explain about faint radiotracer uptake at large nasopharyngeal mass and no uptake at multiple pulmonary nodule may be the remnant of normal thyroid tissue that totally uptake I-131 or dedifferentiation of metastatic papillary thyroid cancer.

Whether the total body ^{131}I had shown thyroid remnant or residual de-differentiated PTC was unclear. Systemic treatment, such as tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy, was planned as the next step of treatment. Unfortunately, the patient was lost to follow-up.

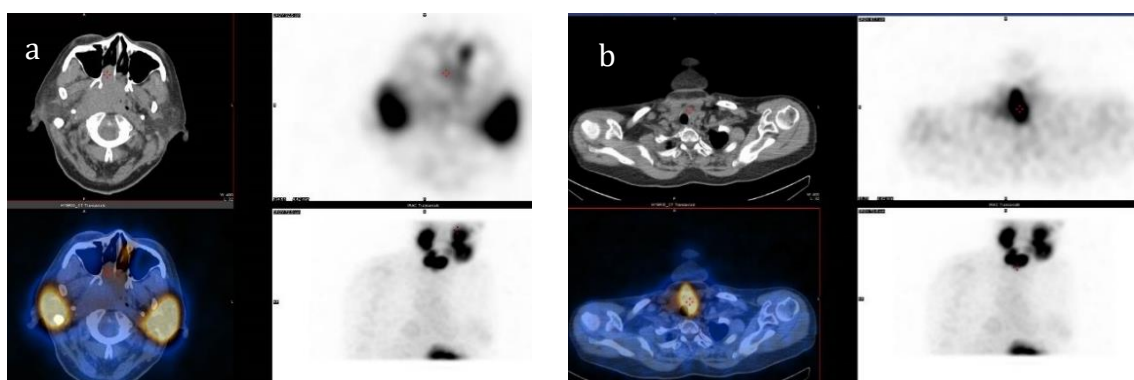


Figure: 5 (a) Postoperative total body ^{131}I scan shows faint radiotracer uptake at the large nasopharyngeal mass. (b) Stronger uptake at the middle and right thyroid bed, which was the thyroid remnant.

Discussion

Although lymphatic spreading occurs in PTC, metastases to head and neck structures and outer cervical LNs, such as the PPS⁸⁻¹¹, paranasal sinus¹², nasal cavity⁷, hypopharynx, and larynx^{13,14} are rare. Parapharyngeal LN metastasis is apparently reported more frequently than others. According to the Sueyoshi Moritani study, 22 out of 433 surgical patients with PTC treated from 2006 to 2013 at Kusatsu General Hospital had LN metastasis in the PPS¹¹. All patients had involved jugular nodes before or at the time of PPS metastasis was detected. Parapharyngeal metastasis may extend to nearby submucosal structures which appearing to have intact mucosa, such as in one report on parapharyngeal and hypopharyngeal metastasis¹⁵; whereas metastases directly to the paranasal sinus, nasal cavity, hypopharynx, larynx or nasopharynx with broken mucosal lining are very rarely reported. The mechanism of metastasis was described by Rouviere, who showed that one-fifth of patients had lymphatic pathways that directly related the posterior part of the thyroid lobe which drained into the parapharyngeal and retropharyngeal spaces. An anatomical dehiscence behind the fascia of the superior constrictor muscle allows the parapharyngeal and retropharyngeal spaces to communicate freely with each other, so the retropharyngeal nodes might involve the jugular node before or at the time of PPS metastasis¹¹. As another proposed mechanism, Nakamura et al. suggested that that nitric oxide (NO) might affect metastasis of PTC via VEGF-D induction, which has been associated with tumor lymphangiogenesis¹⁶. The exact mechanism of rare-site PTC metastasis of PTC is unknown, despite many hypotheses. In this patient, the right nasopharyngeal mass blended with the large necrotic right lateral retropharyngeal LN, and discerning whether its origin was a distant metastasis or a local invasion from the

pathologic right lateral retropharyngeal LN was difficult.

This patient presented with epistaxis and stuffed nose in her right nasal cavity. Nasal endoscopy showed a large exophytic mass obstructing the right nasopharynx. At first, we assumed that the mass was a primary nasopharyngeal carcinoma, which is the most common diagnosis among Southeastern Asian patients who present with nasopharyngeal masses. The pathology report showed papillary adenocarcinoma. The differential diagnosis was thyroid like low-grade primary nasopharyngeal papillary adenocarcinoma (TL-LGNPPA), which constitutes <5% of all nasopharyngeal carcinoma cases¹⁷, or metastatic PTC, which is extremely rare. Morphologically distinguishing these tumors is difficult because they both have papillary architecture, ground-glass nuclei, and nuclear grooves with invasive growth pattern. However, IHC analysis yields different results. Reportedly, TL-LGNPPA are TTF-1-positive and thyroglobulin-negative^{17,18}, whereas metastatic PTC is positive for both TTF-1, and thyroglobulin. Because of the positive thyroglobulin expression, and elevated serum thyroglobulin and anti-thyroglobulin levels, we diagnosed metastatic PTC.

Effective treatment of metastatic PTC is surgical total thyroidectomy followed by ¹³¹I ablation. The patient underwent a complete thyroidectomy. Post-operative radioactive ¹³¹I ablation was performed, but we saw no uptake at metastatic sites in this patient. Systemic therapy, such as TKI, was planned in case of ineffective conventional treatment.

In conclusion, although a few patients with PTC suffer hematogenous metastasis to lungs, bone, liver, or brain, metastases to the head and neck structures are very rare. Lymphatic spreading is a proposed mechanism.

Conclusion

Hematogenous metastasis to lungs, bone, liver, and brain of papillary thyroid carcinoma is found in minority of patients. Head and neck structures metastasis represents a very rare condition. The proposed mechanism could be due to lymphatic spreading. In our case, nasopharyngeal metastasis represents a very rare condition.

Acknowledgment

We thank Marla Bruncker, from Edanz Group (<http://www.edanzediting.com/ac>), for editing a draft of this manuscript.

References

1. Schneider DF, Chen H. New developments in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(6):374-394. doi:10.3322/caac.21195
2. Kumar A, Nadig M, Patra V, Srivastava DN, Verma K, Bal CS. Adrenal and renal metastases from follicular thyroid cancer. *Br J Radiol*. 2005;78(935):1038-1041. doi:10.1259/bjr/24024066
3. Haraldsdottir S, Shah MH. New era for treatment in differentiated thyroid cancer. *Lancet Lond Engl*. 2014;384(9940):286-288. doi:10.1016/S0140-6736(14)60663-2
4. Chrisoulidou A, Boudina M, Tzemailas A, et al. Histological subtype is the most important determinant of survival in metastatic papillary thyroid cancer. *Thyroid Res*. 2011;4:12. doi:10.1186/1756-6614-4-12
5. Song H-J, Xue Y-L, Qiu Z-L, Luo Q-Y. Uncommon metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med*. 2012;15(3):233-240. doi:10.1967/s002449910059
6. von Falck C, Beer G, Gratz KF, Galanski M. Renal metastases from follicular thyroid cancer on SPECT/CT. *Clin Nucl Med*. 2007;32(9):751-752. doi:10.1097/RLU.0b013e318125032e
7. Pourseirafi S, Shishehgar M, Ashraf MJ, Faramarzi M. Papillary Carcinoma of Thyroid with Nasal Cavity Metastases: A Case Report. *Iran J Med Sci*. 2018;43(1):90-93.
8. Thomas G, Pandey M, Jayasree K, et al. Parapharyngeal metastasis from papillary microcarcinoma of thyroid: report of a case diagnosed by peroral fine needle aspiration. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2002;40(3):229-231. doi:10.1054/bjom.2001.0754
9. Chen-Ku CH, Roldán B. Unusual Papillary Thyroid Cancer Metastases to Kidney and Pharynx: A Case Report. *AACE Clin Case Rep*. 2015;2(2):e86-e90. doi:10.4158/EP15683.CR
10. Lombardi D, Nicolai P, Antonelli AR, Maroldi R, Farina D, Shaha AR. Parapharyngeal lymph node metastasis: an unusual presentation of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2004;26(2):190-196. doi:10.1002/hed.10341
11. Moritani S. Parapharyngeal Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg*. 2016;40(2):350-355. doi:10.1007/s00268-015-3321-0
12. Argibay Vázquez S, Lancha Hernández C, Martínez Muñiz A. Metastases in the sphenoidal sinus in a patient with papillary thyroid cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2005;7(7):324-327.
13. Hakeem AH, Pradhan SA, Bhele S, Tubachi J. Metastasis of papillary thyroid cancer to the larynx and pharynx: unusual case report. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2012;269(12):2585-2587. doi:10.1007/s00405-012-2149-6
14. Varghese BT, Mathews A, Pandey M, Pradeep VM. Unusual metastasis of papillary thyroid carcinoma to larynx and hypopharynx a case report. *World J Surg Oncol*. 2003;1(1):7. doi:10.1186/1477-7819-1-7
15. Batioğlu-Karaaltın A, Azizli E, Ersözlü İ, Yiğit Ö, Cansız H. Hypopharyngeal and Parapharyngeal Space Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma: A Case Report. *Balk Med J*. 2014;31(2):177-179. doi:10.5152/balkanmedj.2014.13003
16. Nakamura Y, Yasuoka H, Zuo H, et al. Nitric oxide in papillary thyroid carcinoma: induction of vascular endothelial growth factor D and correlation with lymph node metastasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1582-1585. doi:10.1210/jc.2005-1790
17. Wang X, Yan H, Luo Y, Fan T. Low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *Oncotargets Ther*. 2016;9:2955-2959. doi:10.2147/OTT.S100447
18. Zhang W-L, Ma S, Havrilla L, et al. Primary thyroid-like low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8851. doi:10.1097/MD.0000000000008851

License, Supplementary Material and Copyright

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY NC ND 4.0) License. You may share the material, but must give appropriate credit to the source, provide a link to the license and indicate if changes were made. You may not use the material for commercial purposes. If you remix, transform, or build upon the material, you may not distribute the modified material

Any supplementary material referenced in the article can be found in the online version.

This article is copyright of the Chulabhorn Royal Academy, 2019.

Citation

Limpawittayakul P, Sinchai N. Unusual presentation of papillary thyroid carcinoma nasopharyngeal metastasis: case report. *J Chulabhorn Royal Acad.* 2019;1(1):30-6. <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/215240>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/215240>



Research article

Effects of Taichi and Cardiac Health, Ejection Fraction among Cancer Patients: A Pilot Study (TICHEFCAP)

Chonthicha Tanking*, Tanyarat Aramsareewong, Ratana Narapanyakul, Sirilak Sriwiset

Cardiovascular unit, Chulabhorn hospital

*Corresponding author: Chonthicha Tanking (chonthicha.t@gmail.com)

Received: 5 September 2019; Revised: 6 October 2019; Accepted: 10 October 2019

Abstract

Background: A particular chemotherapy, such as Adriamycin or Trastuzumab, has been reported to cause worsening cardiac functions. Previous studies showed that Tai chi may enhance some favorable cardiovascular effects with a better quality of life. Nonetheless, there is inadequate evidence to prove Tai chi as a standard of care for cardiac health, and ejection fraction, especially in cancer patients. **Objective:** To investigate the effects of Tai chi for cardiac health and ejection fraction in cancer patients. **Methods:** A single-blinded, non-randomized controlled trial was conducted in 30 cancer patients who were sent for echocardiogram before receiving either Adriamycin or Trastuzumab and allocated into either Tai chi or control group. Primary outcomes were LV systolic function and global longitudinal strain (GLS) measured by one blinded cardiologist. Whilst, secondary outcomes included the quality of life measurement by FACT-G score and distress thermometer scale. **Results:** Data of 18 cancer patients were analyzed (9 patients in each group). For primary outcomes, LV systolic function was increased by 1.44 ± 1.74 % in Tai chi group and decreased by 1.11 ± 4.91 % in control group (p -value = 0.161). When adjusted for confounding factor, the Tai chi group had 4.37% improvement in LV systolic function when compared with the control group ($p=0.087$). Whereas, GLS was improved by 0.56 ± 1.51 in the Tai chi group and worsened by 0.67 ± 3.46 in the control group (p -value = 0.301). Tai chi also yielded a better quality of life demonstrated by higher post treatment FACT G score (5.25 ± 16.21 in the Tai chi group and 2.56 ± 5.85 in the control group, p -value = 0.647). Nonetheless, distress thermometer scale was lower in the Tai chi group, with the difference of 0.56 ± 2.79 in the tai chi group and -0.11 ± 1.54 in the control group (p -value = 0.538). **Conclusion:** Tai chi demonstrates favorable outcomes in the improvement of cardiac function (LV systolic function and GLS), with trend of higher quality of life among cancer patients receiving cardiotoxic chemotherapy agents.

Keywords: Tai chi, GLS, LV systolic function, Chemotherapy, Cancer patients

Introduction

Cancer has been a leading cause of death worldwide for decades. In 2012, there were 14.1 million patients diagnosed with cancer globally, with a trend to be 23.5 million individuals in 2030, similar to Thailand.

Whilst, the beneficial mainstay of cancer treatment is chemotherapy despite inevitable side effects physically and spiritually. One of the most concerning chemotherapy's complications is myocardial dysfunction and heart failure¹. One of the current criteria for

diagnosis of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction (CTRCD) according to ESC guideline is a decrease >10 % of LVEF to below normal limit or reduction of global longitudinal strain (GLS) >15% from baseline. GLS is an established echocardiographic modality used in tracking of myocardial deformation¹. Peak GLS appears to be the most consistent parameter for assessing early reduction in subclinical myocardial dysfunction², especially in CTRCD.

Particular chemotherapy agents, such as anthracyclines and HER2 receptor antagonist, are highly associated with cardiotoxicity from earlier reports³. A study showed that heart failure usually occurs within 5-72 weeks after HER2 receptor antagonist. Also, asymptomatic LV dysfunction can occur within 6-132 weeks and might return to baseline within 191 days or around 6-7 months after drug discontinuation. In anthracycline group, the risk of symptoms and LV dysfunction depends on accumulated doses. For example, doxorubicin 400 mg/M² has 3-5% chance of LV dysfunction, while a dose of 550 mg/M² has 7-26% chance of LV dysfunction³. At present, there are still no effective interventions confirmed to prevent CTRCD. Nonetheless, previous studies proposed that aerobic exercise can prevent the deterioration of heart function. In 2011, Haddadzadeh MH performed a RCT in patients with coronary artery disease to compare between exercise and control groups. After 12 weeks, the exercise group significantly had an increase in LV systolic function compared to the control group (46.9 %± 5.9 to 61.5 % ± 5.3 in the exercise group and 47.9% ± 7.0 to 47.6 % ± 6.9 in the control group, P=0.001)⁴. Aerobic exercise is recommended as a method for cardio protection and health-promotion in cancer patients following the guideline¹. However, practicing aerobic exercise requires a combination of physical and mental fitness. During chemotherapy

session, most patients suffer from the deterioration of physical and mental health, resulting in reluctant to exercise. Thus, an exercising alternatively with lower intensity may be more suitable and persuasive for patients. Since 18th century AD, Tai chi has been proved for its benefits and safety among millions of Chinese people practicing this meditative exercise, with flowing and low intensity movements to help maintain their well-being. Additionally, Tai chi has recently been introduced to other parts of the world and virally gained popularity. Not only in healthy people, the benefits in various diseases have but also been reported in previous study for those with cancer, osteoarthritis, heart failure and chronic obstructive pulmonary diseases⁵⁻⁹. In cancer patients, a number of studies have suggested that Tai Chi can improve aerobic capacity, muscle strength, QOL, etc^{3,10}.

In 2014, a review by Hartley L from 13 studies on Tai chi in preventing cardiovascular disease showed inconclusive results on isometric exercise's effectiveness¹¹. In 2017 Shirley S M Fong¹² conducted RCT in 54 breast cancer survivors, with an improvement in blood oxygenation and quality of life observed after 3 months of Tai chi. Meanwhile, the efficacy of Tai chi on cardiovascular prevention was noted in previous studies, most of which were done in those with other diseases or post chemotherapy. To date, there have been few studies on Tai chi among cancer patients in Thailand. Hence, this pilot study was designed and conducted to investigate Tai chi's effectiveness and its application in Thai cancer patients during CMT

Objectives

Primary outcome: To study the effects of Tai chi for the improvement of LV systolic function and global longitudinal strain (GLS).

Secondary outcomes: To measure the spiritual and physical effectiveness of Tai chi, such as quality of life by FACT-G score and distress thermometer scale described in supplement data, as well as BW, BMI, and vital sign.

Materials and methods

Subjects

Patients at Chulabhorn Hospital who were sent from oncologists before receiving either Adriamycin or Trastuzumab between October 2018 and January 2020 were recruited. The participants would be enrolled according to the inclusion criteria and the signed written informed consent. The Inclusion criteria were 1) Diagnosed with breast cancer or lymphoma, 2) Planning to receive or now receiving either Adriamycin or

Trastuzumab during follow-up period, 3) Aged 18-80 years, 4) No physical limitation prohibiting the exercise, as well as able to balance and poise without equipment, 5) Agreeing to communicate routinely by phone and message, 6) Willing to engage in the exercise as planned, and 7) Having no clinical diagnoses of mental disorders.

Exclusion criteria included 1) Distance metastasis in crucial organ such as brain, 2) Diagnosed with DVT or PE or on current anticoagulant 3) Baseline LV dysfunction (defined as LVEF <53 %) or severe structural heart disease such as valve pathology, 4) Low quality echocardiogram image such as poor window, frequent arrhythmia, 5) Difficulty in communication or self-practice such as no cell phone, no internet, no VDO player, and 6) High risk of bleeding or coagulopathy.

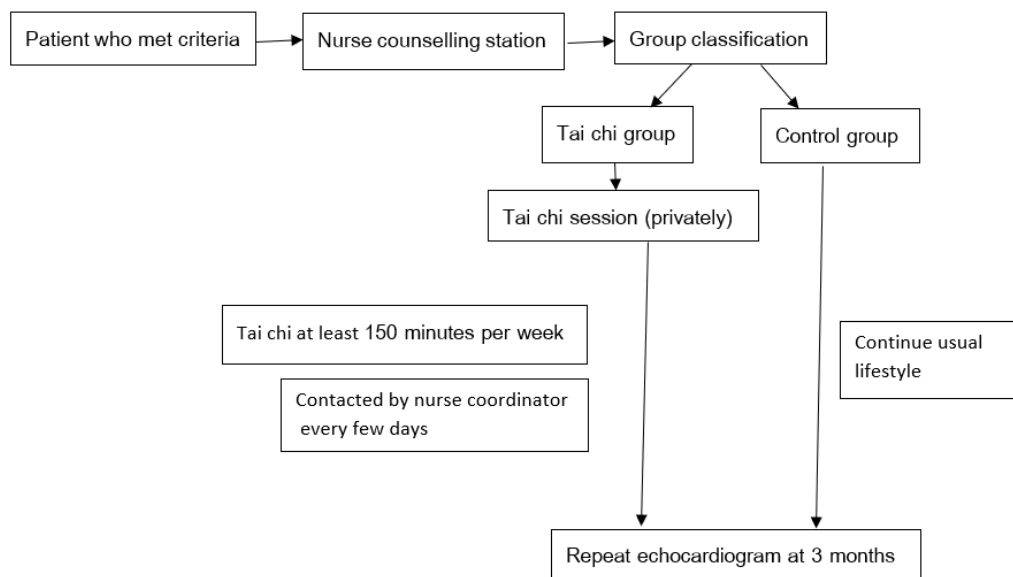


Figure 1: Protocol flow diagram

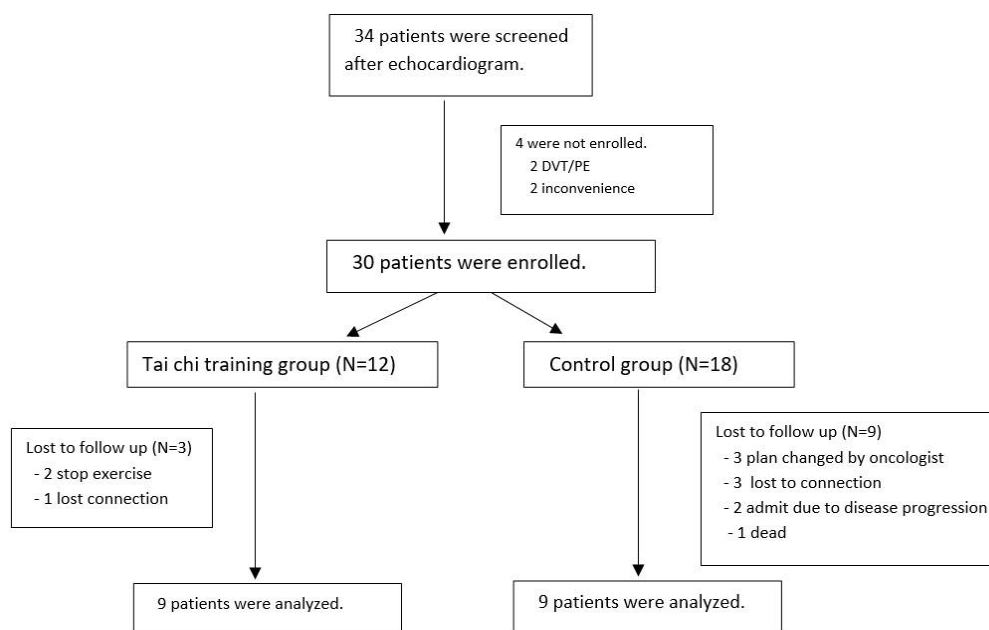


Figure 2: Flow diagram

Protocol

The protocol was reviewed and approved by Human Research Ethics Committee of Chulabhorn Research Institute (Project code: 035/2561). The protocol team of study comprised of 12 Counselling nurses who passed Tai chi workshop training with postures proved by Tai chi master, and 3) Nurse coordinators who communicated with patients by telephone and message to ensure that Tai chi should be done as planned.

After the echocardiogram, all parameters were measured. The patients were sent to see the counselling nurses for data collection, with a short course about Tai chi and how to practice. With the filled out FACT-G and distress thermometer form, the patients then independently decided whether they would participate and which group they wanted to join in. Next, a team of nurses arranged one practice session demonstrating and correcting the postures for patients in Tai chi group individually. The Tai chi group was sent home with CD and youtube link of the practice media. They were contacted every few days to assure the Tai chi practice approximately

150 minutes per week. All the participants should record their exercise by phone and send to the nurse coordinators for verification. The control group was also contacted every week asking about their well-beings. Every patient continued treatment according to the oncologist's plan without any interruption. After 3 months, all patients were called back for echocardiogram.

Intervention

There were 18 forms of Tai Chi postures as in the supplement.

Statistical analysis

Demographic data or category data were presented in frequency and percentage. Whilst, continuous data were described in mean \pm SD. Normality of distribution was tested by Shapiro-Wilk normality test. Pre and post treatment was compared by paired t-test. Group comparison was done by independent t-test for continuous data and fisher's exact test for category data. Regression analysis was used to control confounding factors.

Results

A total of 30 patients were enrolled and 18 of them were analyzed at second visit (9 patients in each group). Baseline characteristics were shown in Table 1. Most subjects were female with breast cancer, while only few were lymphoma receiving Adriamycin. Participants who chose Tai chi tended to be with more cardiovascular risk (DM, HT, DLP), higher BMI, and totally unemployed. Baseline LV function and GLS was similar in both

groups. Tai chi group was noted with lower quality of life according to higher distress thermometer and lower FACT-G. After intervention, the Tai Chi group was likely to have 1.44% higher LV function by compared to 1.11% lower in the control group, with no statistical significance as shown in figure 2. Furthermore, after the adjusted baseline confounding factor, there was a percentage change in the Tai chi group with improvement of 4.37% in LVEF (p-value = 0.087).

Table 1: Baseline characteristics

Baseline	Total patients (N=30)	Tai chi group (N=9)	Control group (N=9)	p-value**
Age (years)	54.23 ± 11.90	56.67 ± 7.86	52.00 ± 10.70	0.307
Female	24 (80.0)	7 (77.8)	8 (88.9)	1.000
Employed	11 (36.7)	0 (0.0)	5 (55.56)	0.029
Breast cancer	22 (73.3)	7 (77.8)	8 (88.9)	1.000
Cancer stage				0.603
1	8 (26.7)	2 (22.2)	3 (33.3)	
2	7 (23.3)	2 (22.2)	1 (11.1)	
3	10 (33.3)	3 (33.3)	5 (55.6)	
4	5 (16.7)	2 (22.2)	0 (0.0)	
Hypertension	1 (26.7)	4 (44.4)	1 (11.1)	0.294
Diabetes	4 (13.3)	2 (22.2)	0 (0.0)	0.471
Dyslipidemia	6 (20.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0.471
Trastuzumab	11 (36.7)	5 (55.6)	6 (66.7)	1.000
Herb	7 (23.3)	1 (11.1)	4 (44.4)	0.294
Smoke	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Alcohol	7 (23.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Body weight (Kg)	66.31 ± 16.32	69.31 ± 21.19	60.13 ± 9.19	0.251
BMI (kg/m ²)	26.19 ± 6.00	27.88 ± 8.08	24.24 ± 2.90	0.221
SBP (mmHg)	120.10 ± 15.63	119.44 ± 13.60	119.00 ± 15.07	0.948
DBP (mmHg)	70.13 ± 12.85	69.22 ± 15.23	71.00 ± 8.83	0.766
Pulse (/min)	82.53 ± 12.99	77.00 ± 9.97	77.44 ± 7.16	0.915
Baseline LVEF (%)	64.30 ± 3.94	64.67 ± 4.15	63.33 ± 3.93	0.495
Baseline GLS	-17.17 ± 8.06	-20.11 ± 2.76	-20.33 ± 2.83	0.868
Follow up time (days)	159.50 ± 55.23	117.67 ± 37.55	183.33 ± 51.44	
FACT-G score	81.79 ± 14.59	76.63 ± 19.06	82.56 ± 12.72	0.457
Distress thermometer scale	2.31 ± 2.28	3.44 ± 2.35	1.33 ± 1.41	0.035

*GLS = Global longitudinal strain, SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure

** p-value comparing Tai chi group and control group

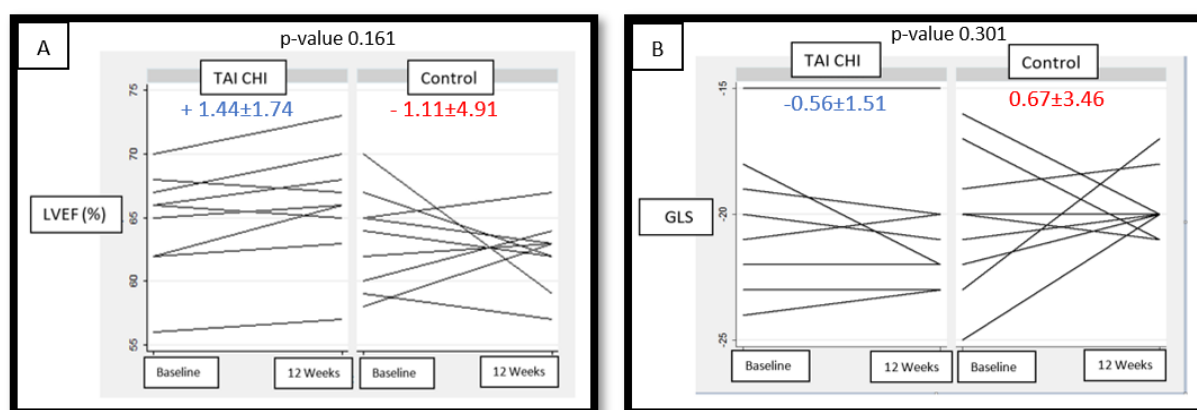


Figure 3: Primary outcomes. (A) Change in LV systolic function baseline to 12 weeks, (B) Change in GLS from baseline to 12 weeks

Table 2: Secondary outcome

Outcome	Tai chi group(N=9)	Control group (N=9)	p-value
Difference in FACT-G score	5.25±16.21	2.56±5.85	0.647
Difference in distress thermometer scale	0.56±2.79	-0.11±1.54	0.538
Difference in BMI*	-0.51±1.46	0.11±1.45	0.382

*Difference defined as second time value minus first time value

For secondary outcome, the Tai chi group tended to have better quality of life after intervention following the higher difference in FACT-G score of 5.25 ± 16.21 compared to 2.56 ± 5.85 in the control group (p-value = 0.647). When look into each part of the questionnaire, the difference was driven by the emotional well-being and function well-being part. On the contrary, difference in distress thermometer scale was better in the control group (increase by 0.56 ± 2.79 in the Tai chi group and decrease by -0.11 ± 1.54 , p-value = 0.538) as shown in Table 2. Tai chi also yielded the benefit in losing weight, illustrated by a decrease in BMI of 0.51 ± 1.46 in the Tai chi group, but an increase in BMI of 0.11 ± 1.45 in the control group (p-value = 0.382).

Discussion

Despite no statistical significance, our pilot study showed that Tai chi could be effective in cancer patients who received high risk cardiotoxic chemotherapy towards the enhancement of their cardiac health by increasing LV systolic function and improving GLS. Our finding supported prior studies in which Tai chi exhibits the improvement in cardiac capacity among cancer patients^{12–15}. All participants in the Tai chi group satisfied with the outcome of Tai chi exercise to make them feel stronger. They would want to continue practicing Tai chi even after completing chemotherapy. The intervention required high cooperation and willingness, thus this controlled the participants' allocation and force to do Tai chi, resulting in low compliance. Nonetheless, it was still

necessary in a large amount of patients, which should be feasible in further non pilot study. Main reasons that some participants participated were that they were overweight and wanted to lose weight, which was obviously noted in baseline characteristics of higher BMI in the Tai chi group. Whilst, those in the control group refused Tai chi exercise due to: 1) Time, which was explainable by the higher employment rate in the control group at baseline, 2) Being afraid of trying new things due to negative attitudes. A few patients, though having cancer, they didn't want to do anything, which was compatible to baseline of higher FACT-G and distress thermometer scale.

The variability between FACT-G score and distress thermometer score, despite non-significant, could be caused by the difference in specifications. Both questionnaires, as in the detailed supplement, were created and widely used for the evaluation of cancer patients, especially when involving each patient's mental problems. FACT-G score has become a more descriptive questionnaire with Cronbach's coefficient alpha of 0.89¹⁶ and 0.83 in Thai version¹⁷. Distress thermometer scale implemented by NCCN also has been a screening tool with a scale of 0-10. Thus, we believed that Tai chi could improve the quality of life.

Tai chi is a safe exercise training since no adverse events reported previously by Wayne PM in 2014¹⁴. The study reviewed 153 Tai chi studies, with 50 studies reported on Tai chi's non-vital, no additional treatment side effects. In the meantime, there was no side effect reported in our study.

In conclusion, the result of our pilot study suggested that Tai chi could have a positive influence on cardiac health and functions, as well as the quality of life among cancer patients receiving adriamycin or trastuzumab. Giving this favorable finding in our small pilot study, further research should be

warranted to confirm its significance and future implementation of this practice in routine protocols. Moreover, additional larger sample size RCT to monitor the practice within the hospital should be applied for practice guideline development.

Whereas, our study has several limitations. As a pilot study, a small group of patients should be expected. A multicenter study or longer period of enrollment is also needed for further future study if a larger number of patients is required. Additionally, the non-randomization method of our study has to be adjusted for the confounding factors during analysis. Importantly, the inability to blind patients could not be done because our assignment needed participants' acknowledgment; however, we did blind the interpreter. Since most of the participants were inconvenience to come for practicing at the hospital, the evaluation for compliance was implemented by narrative from the participants. For more accuracy, the in-hospital exercise monitoring is recommended for future study.

References

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211
2. Singh A, Voss WB, Lentz RW, Thomas JD, Akhter N. The Diagnostic and Prognostic Value of Echocardiographic Strain. *JAMA Cardiol*. 2019;4(6):580-588. doi:10.1001/jamacardio.2019.1152
3. Lenneman Carrie G., Sawyer Douglas B. Cardio-Oncology. *Circ Res*. 2016;118(6):1008-1020. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.303633

4. Haddadzadeh MH, Maiya AG, Padmakumar R, Shad B, Mirbolouk F. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on ejection fraction in coronary artery disease patients: A randomized controlled trial. *Heart Views*. 2011;12(2):51. doi:10.4103/1995-705X.86013
5. Chen Y-W, Hunt MA, Campbell KL, Peill K, Reid WD. The effect of Tai Chi on four chronic conditions—cancer, osteoarthritis, heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analyses. *Br J Sports Med*. 2016;50(7):397-407. doi:10.1136/bjsports-2014-094388
6. Fong SSM, Wong JYH, Chung LMY, et al. Changes in heart-rate variability of survivors of nasopharyngeal cancer during Tai Chi Qigong practice. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(5):1577-1579. doi:10.1589/jpts.27.1577
7. Huston P, McFarlane B. Health benefits of tai chi: What is the evidence? *Can Fam Physician*. 2016;62(11):881-890.
8. Yeh GY, Wood MJ, Lorell BH, et al. Effects of tai chi mind-body movement therapy on functional status and exercise capacity in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2004;117(8):541-548. doi:10.1016/j.amjmed.2004.04.016
9. Lan C, Chen S-Y, Wong M-K, Lai JS. Tai Chi Chuan Exercise for Patients with Cardiovascular Disease. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/983208
10. Klein P. Qigong in Cancer Care: Theory, Evidence-Base, and Practice. *Med Basel Switz*. 2017;4(1). doi:10.3390/medicines4010002
11. Hartley L, Flowers N, Lee MS, Ernst E, Rees K. Tai chi for primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4). doi:10.1002/14651858.CD010366.pub2
12. Fong SSM, Liu KPY, Luk WS, Leung JCY, Chung JWY. Tai Chi Qigong for survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;390:S32. doi:10.1016/S0140-6736(17)33170-7
13. Carlson LE, Zelinski EL, Specia M, et al. Protocol for the MATCH study (Mindfulness and Tai Chi for cancer health): A preference-based multi-site randomized comparative effectiveness trial (CET) of Mindfulness-Based Cancer Recovery (MBCR) vs. Tai Chi/Qigong (TCQ) for cancer survivors. *Contemp Clin Trials*. 2017;59:64-76. doi:10.1016/j.cct.2017.05.015
14. Mustian KM, Palesh OG, Flecksteiner SA. Tai Chi Chuan for Breast Cancer Survivors. *Tai Chi Chuan*. 2008;52:209-217. doi:10.1159/000134301
15. Smith L, Gordon D, Scruton A, Yang L. The potential yield of Tai Chi in cancer survivorship. *Future Sci OA*. 2016;2(4):FSO152. doi:10.4155/fsoa-2016-0049
16. Broom R, Du H, Clemons M, et al. Switching Breast Cancer Patients with Progressive Bone Metastases to Third-Generation Bisphosphonates: Measuring Impact Using the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(2):244-257. doi:10.1016/j.jpainsymman.2008.08.005
17. Ratanatharathorn V, Sirilerttrakul S, Jirajarus M, et al. Quality of life, Functional Assessment of Cancer Therapy-General. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 2001;84(10):1430-1442.

License, Supplementary Material and Copyright

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY NC ND 4.0) License. You may share the material, but must give appropriate credit to the source, provide a link to the license and indicate if changes were made. You may not use the material for commercial purposes. If you remix, transform, or build upon the material, you may not distribute the modified material

Any supplementary material referenced in the article can be found in the online version.

This article is copyright of the Chulabhorn Royal Academy, 2019.

Citation

Tanking C, Aramsareewong T, Narapanyakul R, Sriwiset S. Effects of Taichi and Cardiac Health, Ejection Fraction among Cancer Patients: A Pilot Study (TICHEFCAP). *J Chulabhorn Royal Acad*. 2019;1(1):42-: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/214941>

Online Access

<https://he02.tci-thaijo.org/index.php/jcra/article/view/214941>



คำแนะนำสำหรับผู้เขียน

การประเมินบทความ (Peer Review Process)

บทความที่ลงตีพิมพ์ในวารสารฯ จะต้องผ่านการพิจารณาให้ความเห็น ทบทวน และตรวจสอบ วิพากษ์ วิจัย วิจารณ์ ความถูกต้อง เหมาะสมทางวิชาการ จากผู้ทรงคุณวุฒิในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้อง จำนวนอย่างน้อย 2 ท่าน ต่อบทความ ในรูปแบบพิชยพิจารณา (Peer-Reviewed) ก่อนลงตีพิมพ์ และเป็นการประเมินแบบการปกปิดสองทาง (Double blinded)

ขั้นตอนการส่งบทความและการประเมินบทความมีดังต่อไปนี้

1. ผู้เขียนส่งไฟล์บทความไปยังระบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ของราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์
<https://www.tci-thaijo.org/index.php/jcra>
2. กองบรรณาธิการดำเนินการแจ้งให้ผู้เขียนทราบ เมื่อกองบรรณาธิการได้รับไฟล์บทความเรียบร้อยแล้ว
3. กองบรรณาธิการดำเนินการตรวจสอบหัวข้อ บทความย่อ และเนื้อหาของบทความ รูปแบบการจัดพิมพ์บทความ ประเด็นทางจริยธรรม ตรวจสอบการคัดลอกบทความ (Plagiarism Checker) และความเหมาะสมและสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ของวารสาร รวมถึงประโยชน์ในเชิงทฤษฎีและเชิงปฏิบัติ ในเบื้องต้น
4. ในกรณีที่กองบรรณาธิการพิจารณาเห็นควรรับไว้พิจารณาตีพิมพ์ กองบรรณาธิการจะดำเนินการจัดส่งบทความเพื่อทำการกลั่นกรองต่อไปโดย ส่งให้ผู้ทรงคุณวุฒิในสาขาที่เกี่ยวข้อง เพื่อตรวจสอบคุณภาพของบทความว่าอยู่ในระดับที่เหมาะสมที่จะลงตีพิมพ์หรือไม่ กระบวนการพิจารณาการกลั่นกรองนี้เป็นการประเมินแบบปกปิดสองทาง (Double blind review) กล่าวคือ จะไม่เปิดเผยชื่อผู้ส่งบทความให้ผู้ทรงคุณวุฒิทราบ และจะไม่เปิดเผยชื่อผู้ทรงคุณวุฒิให้ผู้เขียนทราบ และกองบรรณาธิการจะไม่เปิดเผยทั้งชื่อผู้เขียนและชื่อผู้ทรงคุณวุฒิให้บุคคลอื่น ทราบด้วยเช่นกัน
5. เมื่อบทความได้รับการทบทวน ประเมิน วิจัย วิจารณ์ จากผู้ทรงคุณวุฒิ และมีความเห็นอย่างไร กองบรรณาธิการจะ ดำเนินการดังต่อไปนี้
 - กรณีมีความเห็นให้ ผู้เขียนแก้ไขบทความ (Revision Require) กองบรรณาธิการ จะจัดส่งผลการประเมิน รวมถึงคำแนะนำจากบรรณาธิการให้ผู้เขียน แก้ไขบทความ และเมื่อแก้ไขเสร็จแล้วให้ ส่งกลับคืนมายังบรรณาธิการ และพิจารณาใหม่อีกครั้งโดยอาจส่งให้ ผู้ทรงคุณวุฒิตรวจสอบผลการแก้ไข หรือ บรรณาธิการตรวจสอบ ด้วยตนเอง ซึ่งหากต้องมีการแก้ไขในรอบที่ สอง (round 2) ก็จะดำเนินการส่งกลับไปยังผู้เขียนให้แก้ไข และตรวจสอบผลการแก้ไข จนกว่าจะมีเนื้อหาบทความสมบูรณ์
 - กรณีมีความเห็นให้ ปฏิเสธการรับตีพิมพ์ (Decline Submission) กองบรรณาธิการ จะส่งจดหมายแจ้งผลดังกล่าวให้ผู้เขียนรับทราบ พร้อมทั้งเหตุผลของการปฏิเสธการรับ
 - กรณีมีความเห็นให้ ตอบรับการตีพิมพ์ (Accept Submission) กองบรรณาธิการ จะแจ้งผู้เขียนให้ทราบ และดำเนินการส่งไฟล์บทความเข้าสู่ขั้นตอนการปรับแก้ต้นฉบับ การพิสูจน์อักษร และการจัดรูปแบบเอกสารตามเทมเพลตบทความของวารสาร ก่อนนำไปเผยแพร่ โดยทีม ผู้ช่วยบรรณาธิการวารสาร

หลังจากบรรณาธิการได้ส่งข้อมูลการแก้ไขจากผลการประเมินของผู้ทรงคุณวุฒิให้กับผู้เขียน ให้ผู้เขียนแก้ไขเอกสาร และ จัดทำตารางสรุปผลการแก้ไขส่งกลับบรรณาธิการดังนี้

ตารางที่ 1 การแก้ไขบทความตามคำแนะนำของผู้ทรงคุณวุฒิ

คำแนะนำของ ผู้ทรงฯ	รายละเอียดการแก้ไข	หลักฐานการแก้ไข	ไม่แก้ไข
คนที่ 1 ระบุข้อเสนอแนะของผู้ประเมิน คนที่ 1 ทุกข้อ	แก้ไขจากเดิม เป็น	ปรากฏในหน้าที่	ระบุเหตุผลและหลักฐานทาง วิชาการ
คนที่ 2 ระบุข้อเสนอแนะของผู้ประเมิน คนที่ 2 ทุกข้อ	แก้ไขจากเดิม เป็น	ปรากฏในหน้าที่	ระบุเหตุผลและหลักฐานทาง วิชาการ

ทั้งนี้ กิจกรรมการพิจารณาบทความทั้งหมด ต้องดำเนินการผ่านทางระบบวารสารอิเล็กทรอนิกส์ของวารสารภายในเว็บไซต์ Thai Journal Online (ThaiJO) URL : <https://www.tci-thaijo.org> ซึ่งรับผิดชอบดูแลระบบโดยศูนย์ TCI และ ศูนย์เทคโนโลยีอิเล็กทรอนิกส์และคอมพิวเตอร์แห่งชาติ (National Electronics and Computer Technology Center ; NECTEC) เพื่อให้การทำงานเป็นระบบวารสารของราชวิทยาลัยฯ เป็นไปตามมาตรฐานสากล

ลิขสิทธิ์และสิทธิให้ใช้บทความ (Copyright and Right)

วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ เป็นวารสารในรูปแบบเปิด (Open Access) ผู้ใช้ทั่วไปหรือระบบสารสนเทศของหน่วยงาน ฐานข้อมูลอัตโนมัติ ระบบห้องสมุดอัตโนมัติ สามารถเข้าถึง ดาวน์โหลด เอกสารไฟล์บทความบนเว็บไซต์วารสาร โดยไม่มีค่าใช้จ่ายแต่อย่างใด

ข้อความภายในบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ทั้งหมด รวมถึงรูปภาพประกอบ ตารางเป็นลิขสิทธิ์ของราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ การนำเนื้อหา ข้อความหรือข้อคิดเห็น รูปภาพ ตาราง ของบทความไปจัดพิมพ์เผยแพร่ในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อใช้ประโยชน์ในเชิงพาณิชย์ ต้องได้รับอนุญาตจากกองบรรณาธิการวารสารอย่างเป็นทางการ

ราชวิทยาลัยฯ อนุญาตให้สามารถนำไฟล์บทความไปใช้ประโยชน์และเผยแพร่ต่อได้ โดยอยู่ภายใต้เงื่อนไขสัญญาอนุญาตครีเอทีฟคอมมอน (Creative Commons License : CC) โดย ต้องแสดงที่มาจากวารสาร – ไม่ใช่เพื่อการค้า – ห้ามแก้ไขดัดแปลง, Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) ข้อความที่ปรากฏในบทความในวารสารเป็นความคิดเห็นส่วนตัวของผู้เขียนแต่ละท่านไม่เกี่ยวข้องกับราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์และบุคลากร คณาจารย์ท่านอื่น ๆ ในราชวิทยาลัยฯแต่อย่างใด ความรับผิดชอบองค์ประกอบทั้งหมดของบทความแต่ละเรื่องเป็นของผู้เขียนแต่ละท่าน หากมีความผิดพลาดใด ๆ ผู้เขียนแต่ละท่านจะรับผิดชอบบทความของตนเองตลอดจนความรับผิดชอบด้านเนื้อหาและการตรวจร่างบทความของผู้เขียน ไม่เกี่ยวข้องกับกองบรรณาธิการ

นโยบายการจัดเก็บข้อมูลระยะยาว (Archiving)

วารสารมีการจัดเก็บข้อมูลในระยะยาวโดยเข้าสู่ระบบฐานข้อมูล Thai Journal Online ซึ่งเป็นฐานข้อมูลวารสารวิชาการอิเล็กทรอนิกส์ของประเทศไทย

นโยบายจริยธรรมการทดลอง (Research Integrity Policy)

บทความจากงานวิจัยที่ส่งเข้ามารับการตีพิมพ์และเกี่ยวข้องกับการทำวิจัยในมนุษย์ ต้องได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนจากสถาบันที่ผ่านการรับรองจากสำนักงานมาตรฐานการวิจัยในคนสำนักงานการวิจัยแห่งชาติ และเป็นไปตามมาตรฐานจริยธรรมและกฎหมายสากล สำหรับการทดลองในสัตว์ทดลองต้อง

ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการใช้สัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ เช่นกัน และอยู่ภายใต้หลักพระราชบัญญัติสัตว์เพื่องานทางวิทยาศาสตร์ พ.ศ. 2558

นอกจากนี้วารสารคาดหวังให้ผู้เขียนเคารพสิทธิความเป็นส่วนตัว (privacy) ของผู้เข้าร่วมการวิจัย และได้รับความยินยอมที่จะนำข้อมูลมาเผยแพร่ก่อนที่จะส่งบทความมายังวารสาร สำหรับข้อมูลและเอกสารต่าง ๆ ผู้เขียนจะต้องส่งหลักฐาน แนบมาพร้อมกับบทความ หรือส่งมาภายหลังเมื่อบทความได้รับการรับพิจารณาตีพิมพ์และกองบรรณาธิการร้องขอไป โดยจัดส่งเป็นไฟล์หลักฐานผ่านระบบวารสารออนไลน์

นโยบายการจัดการผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of Interest/Competing Interest Policy)

วารสารมีนโยบายที่จะหลีกเลี่ยงต่อการขัดกันของผลประโยชน์ ในกลุ่มกองบรรณาธิการ ผู้ทรงคุณวุฒิพิจารณาบทความ ผู้เขียนทุกท่าน เพื่อให้การตีพิมพ์บทความมีความโปร่งใสทางวิชาการ ดังนั้นในกรณีที่ ฝ่ายใดฝ่ายหนึ่งมีความเกี่ยวข้องกับทั้งทางตรงและทางอ้อมต่อบทความ ผู้เขียนหลัก (Corresponding Author) ต้องแจ้งให้กับบรรณาธิการทราบถึงเหตุความสัมพันธ์ดังกล่าว อย่างเป็นลายลักษณ์อักษร หรือผ่านทาง การส่งข้อความผ่านระบบเว็บไซต์วารสาร

สำหรับผู้เขียน ต้องมีการใช้ข้อมูลในการเขียนงานวิจัยโดยไม่มีส่วนเกี่ยวข้องที่อาจทำให้เกิดความโน้มเอียงในงานวิจัย ในผลการศึกษา สรุปผล หรือ การอภิปรายผล โดยเฉพาะผลประโยชน์ทางตรงหรือทางอ้อมต่อการทำงานวิจัย อาทิเช่น การรับการสนับสนุนงบประมาณ ค่าเดินทาง ค่าใช้จ่าย ค่าตอบแทน ค่าทำวิจัยจากบริษัทเอกชน รวมถึงการได้ผลประโยชน์อย่างใดอย่างหนึ่งต่อการทำงานวิจัยจากบริษัทเอกชนหรือหน่วยงาน หรือผู้เขียนเป็นสมาชิกขององค์กรเอกชนหรือหน่วยงาน ที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยนี้

สำหรับผู้ทรงคุณวุฒิประเมินบทความ ควรให้ข้อมูลต่อบรรณาธิการผู้รับผิดชอบบทความ หากคาดว่าจะมีผลประโยชน์เกี่ยวข้องกับงานวิจัย ให้แจ้งต่อบรรณาธิการ เพื่อยืนยันความโปร่งใสต่อการประเมินบทความ ทั้งนี้ การเกี่ยวข้องย่อมมีโอกาสเกิดขึ้นได้เสมอ บรรณาธิการจะเป็นผู้พิจารณาให้ความเห็นในการยอมรับต่อการประเมินบทความอีกครั้ง

การจัดเตรียมต้นฉบับ

ต้นฉบับที่ส่งมาเพื่อลงตีพิมพ์ในวารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ ผู้เขียนสามารถจัดเตรียมต้นฉบับได้ทั้งในรูปแบบภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ได้ตามข้อกำหนดของวารสารฯ ดังต่อไปนี้

1. บทความจัดพิมพ์ลงบนขนาดกระดาษ A4 (21×29.7 ซม.) และมีความยาวอยู่ระหว่าง 10 - 15 หน้า ให้ตั้งค่าหน้ากระดาษโดยเว้นระยะขอบบน 3.81 ซม. ขอบขวา 2.54 ซม. ขอบซ้าย 3.81 ซม. และ ขอบขวา 2.54 ซม.
2. การพิมพ์ด้วยโปรแกรมไมโครซอฟท์เวิร์ด (Microsoft Word) พิมพ์หน้าเดียว 1 คอลัมน์ ระยะห่างบรรทัด 1 เท่า (single space) ด้วยรูปแบบอักษร (font) TH Sarabun New ขนาด 16 ตัวอักษรต่อนิ้ว ทั้งอักษรภาษาไทยและภาษาอังกฤษ
3. การใช้ภาษาไทยให้ยึดคำสะกดและคำแปลความหมายตามหลักราชบัณฑิตยสถานโดยใช้ภาษาไทยเป็นหลัก และใช้ภาษาอังกฤษในกรณีที่ไม่มีคำสะกดในภาษาไทยหรือมีความจำเป็น การใช้ อักษรย่อ ต้องเขียนคำเต็มไว้ในการเขียนในครั้งแรกก่อน และไม่ใช่คำย่อที่ไม่เป็นมาตรฐานยกเว้นการย่อเพื่อเขียนเนื้อหาให้กระชับขึ้น การแปลศัพท์อังกฤษเป็นไทย หรือการเขียนทับศัพท์ให้ยึดตามหลักราชบัณฑิตยสถาน
4. รูปแบบการเขียนแต่ละเนื้อหาต้องมีรายละเอียดแนวทางการปฏิบัติดังนี้

หน้าแรก (สำหรับ บทความวิจัย และ บทความวิชาการ)

- **ชื่อเรื่อง (Title)** ชื่อเรื่องควรสั้นกะทัดรัดและสื่อถึงเป้าหมายหลักของบทความ ความยาวไม่ควรเกิน 120 ตัวอักษร ชื่อเรื่องสำหรับบทความภาษาไทย ต้องมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ

- **ชื่อผู้เขียน (Author name)** เขียนต่อจากชื่อเรื่องต้องมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษพร้อม ไม่ใส่ยศหรือตำแหน่งวิชาการ ในกรณีที่ผู้เขียนมากกว่า 1 คนให้เรียงชื่อตามลำดับตามการมีส่วนร่วมเชิงปัญญา เริ่มจากชื่อแรกมากที่สุดถึงชื่อสุดท้ายน้อยที่สุด **พร้อมทั้งแสดงสังกัดหน่วยงานของผู้เขียนทุกคน** ณะทำการวิจัย และ e-mail เฉพาะของผู้รับผิดชอบหลักบทความ (Corresponding author) แทรกเป็นตัวเลขเชิงอรรถตามลำดับด้านท้ายหน้าแรก
- **บทคัดย่อ (Abstract)** เขียนเนื้อความย่อตามลำดับโครงสร้างของบทความ ได้แก่ ความสำคัญ วัตถุประสงค์ (Background and Purpose) วิธีการศึกษา (Methods) ผลการศึกษา (Results) และ บทสรุป (Conclusions) โดยใช้ภาษาเหมาะสมไม่ฟุ่มเฟือยคำ เป็นประโยคสมบูรณ์และสื่อความหมายได้ชัดเจนอย่างกระชับ อ่านเข้าใจง่ายไม่ซับซ้อน เขียนแยกสองภาษาในภาษาไทยและภาษาอังกฤษ เริ่มบทคัดย่อภาษาไทยก่อนบทคัดย่อภาษาอังกฤษ โดยบทคัดย่อภาษาไทยไม่ควรเกิน 300 คำ และบทคัดย่อภาษาอังกฤษไม่ควรเกิน 250 คำ
- **คำสำคัญ (Keywords)** ระบุคำสำคัญในแต่ละภาษา เขียนด้านท้ายบทคัดย่อ ให้ใช้คำที่สื่อความหมายกับเนื้อหาของงานวิจัย จำนวน 3-5 คำ เรียงลำดับตามตัวอักษร

ส่วนเนื้อหาของบทความ (สำหรับ บทความวิจัย)

- **บทนำ (Introduction)** เขียนแสดงที่มาและความสำคัญของปัญหา แนวคิดและทฤษฎี วัตถุประสงค์ เหตุผล ความจำเป็นของการศึกษา มีการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับบทความและตรงกับวัตถุประสงค์ โดยให้ข้อมูลและอ้างอิงงานทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง ควรอ้างอิงเอกสารจากบทความทางวิชาการเป็นหลัก ไม่ควรอ้างอิงข้อมูลบนหน้าเว็บไซต์ทั่วไป (ที่ไม่ใช่ eJournal) ไม่ควรคัดลอกข้อความเนื้อหาของเอกสารอื่นมาอ้างทั้งข้อความ และไม่ควรรู้ใช้เอกสารที่เก่าเกินกว่า 10 ปี นำมาอ้างอิง (ยกเว้นเป็นทฤษฎี ระเบียบข้อกฎหมาย หรือเนื้อหาสำคัญ)
- **วิธีการศึกษา (Methods)** ให้ระบุระเบียบวิธีการวิจัยหรือการศึกษา เครื่องมือวิจัย (ถ้ามี) ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง (ถ้ามี) วิธีเก็บรวบรวมข้อมูล วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล เครื่องมือทางสถิติที่ใช้ การจัดทำเนื้อหา อาจแยกหัวข้อย่อยหรือแบ่งย่อหน้าตามหัวข้อย่อยได้
กรณีการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์หรือสัตว์ทดลอง ผู้เขียนต้องมีเอกสารระบุว่าโครงการวิจัยผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์หรือสัตว์ทดลอง พร้อมทั้งระบุเลขอนุมัติโครงการ และส่งหลักฐานมาเพื่อประกอบการพิจารณา และต้องระมัดระวังต่อการแสดงเนื้อหาที่ขัดต่อจริยธรรมการวิจัยและจริยธรรมการตีพิมพ์บทความ (ตามนโยบายของ CI Policy)
- **ผลการศึกษา (Results)** ให้เขียนรายงานผลการศึกษาหรือผลการทดลอง โดยเป็นการบรรยายเนื้อหาจากข้อมูลทางสถิติที่ค้นพบจากงานวิจัย และ/หรือ ผ่านทางตาราง หรือ รูปภาพ หรือ แผนภูมิ
- **อภิปรายผล (Discussion)** ส่วนนี้ควรวิเคราะห์สังเคราะห์อภิปรายข้อมูลที่ได้มาจากผลการวิจัยข้างต้น ร่วมกับมีการอ้างอิงงานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องอื่น ไม่ใช้การอธิบายโดยไม่มีหลักการ งานวิจัยอ้างใด ๆ
- **บทสรุป (Conclusions)** เขียนสรุปสิ่งที่ได้ดำเนินการและแสดงให้เห็นความสอดคล้องกับวัตถุประสงค์การวิจัย จากข้อมูลของผลการศึกษาและการอภิปราย ผู้วิจัยสามารถแสดงทัศนะ ผู้เขียนได้แสดงทัศนะทางวิชาการของตนได้ไว้ มีลำดับของเนื้อหาทั้งส่วนนำเนื้อหาและบทสรุปที่เหมาะสมและอ่านเข้าใจได้ง่าย พร้อมทั้งประโยชน์ที่ได้จากงานวิจัย และให้ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยต่อไปในอนาคต

ส่วนเนื้อหาของบทความ (สำหรับ บทความวิชาการ)

- **บทนำ (Introduction)** เขียนแสดงที่มา ที่ไป ภูมิหลัง ความสำคัญ ขอบเขตของเรื่องที่ต้องการอธิบาย แสดงวัตถุประสงค์ และอาจให้ข้อมูลถึงประโยชน์ที่จะได้รับจากบทความ โดยสามารถอ้างอิงเอกสารร่วมด้วยเพื่อเน้นย้ำในประเด็นของหัวข้อดังกล่าว ความยาวของบทนำควรอยู่ระหว่าง 5-10% ของส่วนเนื้อหา
- **เนื้อหา** ผู้เขียนสามารถเขียนอธิบาย วิธีการ หลักการทฤษฎี วิธีการรวบรวมข้อมูล ข้อมูล และให้เหตุผลของประเด็นที่เขียน โดยอาศัยตาราง รูปภาพ แผนภูมิ เพื่อประกอบคำอธิบายและอ้างอิงเอกสารร่วมด้วย โครงสร้างการเขียนสามารถเรียงลำดับหัวข้อตามความเหมาะสมของผู้เขียนอย่างเป็นลำดับ แต่ละหัวข้อมีความสมบูรณ์ในตนเอง ไม่ยาวไปหรือมากจนเกินไปจากสัดส่วนของบทความทั้งหมด
- **บทสรุป (Conclusions)** เขียนสรุปสิ่งที่ได้อธิบายความ ข้อดีข้อเสีย หรือเสริมส่วนที่ไม่ปรากฏในเนื้อหา หรือย้ำในสิ่งสำคัญของเรื่อง และ แนวทางการนำไปใช้ประโยชน์ต่อ หรือ ตัดสินความในประเด็นที่ปรากฏในงานเขียน อย่างไรก็ตามไม่ควรเขียนนอกเรื่องที่ไม่ปรากฏในบทความ

การอ้างในเนื้อหาและเอกสารอ้างอิง (Cite and References)

- วารสารวิชาการราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ใช้การอ้างอิงและเอกสารอ้างอิงแบบ **AMA (American Medical Association)** โดยมีรายละเอียดดังนี้
- เอกสารอ้างอิงไม่ควรเกิน 30 รายการ
- ควรให้ความสำคัญกับอ้าง บทความที่ได้รับการตีพิมพ์ (Peer Review Article) แล้วในวารสารวิชาการ (Scholarly Journal) หรือ บทในหนังสือที่ผ่านการประเมิน (Peer-reviewed books) และไม่ควรย้อนหลังเกิน 10 ปีจากวันที่เขียน กรณีอ้างอิงเอกสารจากการประชุมวิชาการ ไม่ควรเกิน 2 ปี หลังการประชุม และควรระบุแหล่งข้อมูลถาวรที่เข้าถึงได้จาก DOI (ถ้ามี)
- การอ้างวิทยานิพนธ์ ควรค้นหาเอกสารเพิ่มเติมว่า วิทยานิพนธ์ดังกล่าวได้รับการตีพิมพ์เป็นบทความในวารสารวิชาการ/การประชุมวิชาการ หรือไม่ และให้อ้างจากแหล่งข้อมูลนั้น ยกเว้นค้นหาไม่พบ
- ไม่ควรอ้างบทความหรือเนื้อหาเว็บไซต์ส่วนบุคคลบนอินเทอร์เน็ต รวมถึงเว็บ Wikipedia และหากเป็นการอ้างเว็บไซต์หน่วยงาน ให้ระบุ URL และวันที่เข้าถึง
- การอ้างอิงในเนื้อหา เป็นระบบตัวเลข (numbering system)
 - การอ้างอิงระบุตามลำดับที่อ้างอิงในเนื้อหาบทความ ไม่ใช้การเรียงตามตัวอักษรของชื่อผู้เขียน โดยใช้ใส่ตัวเลขไว้ยกขึ้นท้ายข้อความที่ต้องการอ้าง เช่น ข้อความอ้าง³
 - การอ้างอิงในเนื้อหา หลายรายการที่ตำแหน่งเดียวกันให้ใช้เครื่องหมาย comma คั่นระหว่างตัวเลข เช่น ข้อความอ้าง^{1,5,6,9}
- การเขียนเลขหน้าในเอกสารอ้างอิง
 - ใช้ตัวเลขฮินดูอารบิก เท่านั้น ยกเว้นเลขหน้ากรณีวารสารมีเลขหน้าเป็นภาษาโรมันให้ใส่ตามที่ปรากฏ เช่น viii-x.
 - การเขียนเลขหน้าให้ใช้ตัวเลขเต็มช่วง ยกเว้นเลขหน้าที่มีตัวอักษรท้ายต้องใส่ทั้งหมด 124A-126A หรือกรณีที่เลขหน้าเป็น รหัสเอกสารดิจิทัล ให้ใช้ รหัสเอกสารแทนเลขหน้า เช่น e100285 หรือ PMID :
- การเขียนชื่อย่อวารสาร (abbreviation name) ในเอกสารอ้างอิง

- กรณีวารสารต่างประเทศใช้ตาม National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed) ค้นหาได้จาก <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=currentlyindexed>
หรือ Web of Science
https://images.webofknowledge.com/images/help/WOS/A_abrvjt.html
หรือ Elsevier
<https://www.elsevier.com/solutions/sciencedirect/content/journal-title-lists>
- กรณีวารสารในประเทศและเป็นภาษาไทย ใช้ชื่อเต็มในภาษาไทยของวารสารได้

ข้อกำหนดและตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

ผู้เขียนสามารถศึกษารายละเอียดตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิงตามแต่ละประเภทเอกสาร ได้ที่หน้าเว็บไซต์ การส่งบทความของวารสาร

<https://www.tci-thaijo.org/index.php/jcra/about/submissions>

ผู้เขียนที่ประสงค์จะขอข้อมูลหรือรายละเอียดเพิ่มเติมโปรดติดต่อกองบรรณาธิการ ได้ที่

สำนักงานวารสาร (Publisher)

ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

ฝ่ายการศึกษาและการเรียนรู้ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์

เลขที่ 906 ถนนกำแพงเพชร 6 แขวงตลาดบางเขน เขตหลักสี่ กรุงเทพมหานคร 10210

โทรศัพท์: +66 2105 4669 ต่อ 8148 อีเมล journal.cra@cra.ac.th