

## ผลของเมลาโทนินต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ผ่าตัดไม่ได้

วรยา มั่นประเสริฐ<sup>1</sup>, นุจรี ประทีปะวณิช จอห์นส<sup>2\*</sup>, เอี่ยมแข สุขประเสริฐ<sup>3</sup>, จตุรัตน์ กันต์พิทยา<sup>3</sup>, ธิติ วีระปรียากร<sup>4</sup>,  
ปาริชาติ พงษ์ไทย<sup>4</sup>, เจฟฟรีย์ จอห์นส<sup>2</sup>, สุพัตรา ประสุพัฒนา<sup>2</sup>, จุลรัตน์ คนศิลป์<sup>2</sup>, วรรณวิไล เลาลักหนา<sup>2</sup>

<sup>1</sup> นักศึกษาระดับปริญญาโท หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์

<sup>2</sup> คณะเภสัชศาสตร์, <sup>3</sup> คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, <sup>4</sup> โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น

## Effects of Melatonin on Quality of Life of Non-resectable Cholangiocarcinoma Patients

Woraya Manprasert<sup>1</sup>, Nutjaree Pratheepawanit Johns<sup>2\*</sup>, Auemkhae Sukprasert<sup>3</sup>, Jaturat Kantapittaya<sup>3</sup>,  
Thiti Weerapreeyakul<sup>4</sup>, Parichat Pongthai<sup>4</sup>, Jeffrey Johns<sup>2</sup>, Suphatra Porasutpathana<sup>2</sup>, Julrhat Konsil<sup>2</sup>,  
Wanwilai Laolukana<sup>2</sup>

<sup>1</sup> M.Sc. student (Clinical Pharmacy), <sup>2</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences,

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, Khon Kaen University, <sup>4</sup> Khon Kaen Hospital, Khon Kaen.

**หลักการและวัตถุประสงค์:** การรักษาด้วยเคมีบำบัดและการรักษาแบบประคับประคอง เป็นการรักษาทางเลือกในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ผ่าตัดไม่ได้ ทั้งนี้ พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากภาวะโรคและการรักษา ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การศึกษามีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาผลของเมลาโทนินเปรียบเทียบกับยาหลอกต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ผ่าตัดไม่ได้

**วิธีการศึกษา:** การศึกษาเป็น Randomized, double-blind, placebo, controlled trial สุ่มผู้ป่วยโดยวิธี mixed-block randomization แยกตามรพ. และชนิดการรักษา กลุ่มศึกษาได้เมลาโทนิน 20 มก./วัน กลุ่มควบคุมได้ยาหลอกตั้งแต่วันแรกและต่อเนื่อง 3 เดือน ประเมินคุณภาพชีวิตโดย Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary (FACT-Hep) ฉบับภาษาไทย และประเมินอาการไม่พึงประสงค์โดย Common Toxicity Criteria Adverse Event (CTCAE)

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี 30 คน กลุ่มละ 15 คน พบว่ากลุ่มเมลาโทนินมีแนวโน้มคะแนนคุณภาพชีวิตลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญที่เวลา 1 เดือนหลังรับการรักษา ในขณะที่

**Background and Objective:** Chemotherapy and supportive care are alternative treatments in non-resectable cholangiocarcinoma patients. The adverse events from disease and treatments have been reported which affect quality of life (QOL) of the patients. The primary objective of this study was to evaluate the effect of melatonin on QOL of non-resectable cholangiocarcinoma patients.

**Methods:** The study was a randomized, double-blind, placebo, controlled trial. Non-resectable cholangiocarcinoma patients were randomized by mixed-block randomization stratified by hospital and type of treatment. The treatment group received melatonin (20 mg/day); the control group received placebo. The patients started taking the study drug on the first day of the treatment and continued for three months. The QOL was assessed using Thai Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary (FACT-HEP) and adverse events were assessed using Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE).

\*Corresponding author: Nutjaree Pratheepawanit Johns, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002 Tel +66 4320 2878 Fax +66 4320 2379 E-mail: pnutja@kku.ac.th

กลุ่มควบคุมมีคุณภาพชีวิตลดลงในหลายด้านอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้พบว่ากลุ่มเมลาโทนิมีจำนวนร้อยละของกลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนนคุณภาพชีวิตรวมมะเร็งท่อน้ำดี (FACT-Hep) ดีขึ้นสูงกว่ากลุ่มควบคุมทั้งที่ 1 เดือน (ร้อยละ 20 กับ 6.7) และ 2 เดือน (ร้อยละ 20 กับ 6.7) หลังการรักษา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการอยู่รอดในกลุ่มเมลาโทนิมีนานกว่ากลุ่มควบคุม คิดเป็น 160 และ 130 วันตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ พบอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก (ระดับ 3-5) ในกลุ่มเมลาโทนิมีน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่ 2 เดือนในเรื่องเบื่ออาหาร (1 และ 5 คน) ภาวะเหนื่อยล้า (1 และ 5 คน) คลื่นไส้/อาเจียน (0 และ 1 คน) น้ำหนักลด (2 และ 9 คน) และภาวะน้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 5 (1 และ 6 คน)

**สรุป:** การใช้เมลาโทนิร่วมกับการรักษามาตรฐานแม้จะไม่เพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิต แต่สามารถลดอาการไม่พึงประสงค์และยืดระยะเวลาคุณภาพชีวิตที่ดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้นานขึ้น อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ใหญ่ขึ้นเพื่อยืนยันผลดังกล่าวต่อไป

**คำสำคัญ:** เมลาโทนิ มะเร็งท่อน้ำดี คุณภาพชีวิต

**Result:** There were 30 patients recruited in the study, divided into 15 patients in each group. After 1 month of treatment, QOL of patients in the melatonin group decreased but not significantly while those in the control group showed significantly worse in many domains. Melatonin group had higher percentage of improvement in FACT-Hep scores than the control in both the first (20% vs 6.7%) and the second (20% vs 6.7%) month, but not significant. The median survival was longer in the melatonin group (160 vs. 130 days), but it is not significantly different. In addition, there were fewer reports of moderate to severe adverse events (Grade 3-5) in the melatonin group than placebo at two months in terms of anorexia (1 vs. 5), fatigue (1 vs. 5), nausea/vomiting (0 vs. 1), weight loss (2 vs. 9) and weight loss was greater than 5% from baseline (1 vs. 6).

**Conclusion:** The combination of melatonin with standard treatment did not prolong overall survival period. The melatonin treatment, however, decreased adverse events and maintained QOL of non-resectable cholangiocarcinoma patients. Further studies with larger samples are needed.

**Key words:** Melatonin, Cholangiocarcinoma, Quality of Life

ศรีนครินทร์เวชสาร 2553; 25(1): 14-23 • Srinagarind Med J 2010; 25(1): 14-23.

## บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นเนื้องอก ซึ่งเกิดได้ทั้งบริเวณท่อน้ำดีภายในตับและท่อน้ำดีใหญ่ ส่งผลให้ท่อน้ำดีอุดตัน และมีอาการเหลือง พบอุบัติการณ์สูงทั้งในเพศชายและหญิง และเป็นสาเหตุการตายอันดับที่ 2 ของมะเร็งทั้งหมดในประเทศไทย<sup>1</sup> สาเหตุหลักของมะเร็งท่อน้ำดีโดยเฉพาะในประเทศไทยเกิดจากพยาธิใบไม้ในตับ *Opisthorchis viverrini* ที่อยู่ในปลาน้ำจืดมีเกล็ดที่ไม่ได้ปรุงให้สุก<sup>2</sup> นอกจากนี้ยังมีสาเหตุร่วมจากปัจจัยอื่นๆ เช่น สารพิษจากเชื้อรา การสูบบุหรี่<sup>4,6</sup>

การผ่าตัดเป็นวิธีการรักษาที่ดีที่สุดพบอัตราการรอดชีวิต 36 เดือนในผู้ป่วยที่ผ่าตัด เปรียบเทียบกับ 9 เดือนในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด<sup>7,8</sup> แต่ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่มาพบแพทย์ในระยะที่มะเร็งลุกลาม และมีเพียง ร้อยละ 26 ที่สามารถผ่าตัดได้<sup>7</sup> การรักษาส่วนใหญ่จึงเป็นการรักษาทางเลือกอื่นๆ เช่น การใช้เคมีบำบัด การฉายแสง และการรักษาแบบประคับประคอง

การรักษาด้วยเคมีบำบัดปัจจุบันยังมีอัตราการตอบสนองไม่สูงนัก และระยะเวลาการรอดชีวิตยังคงสั้น<sup>9,10</sup> และปัจจุบันยังไม่มีสูตรเคมีบำบัดมาตรฐานที่ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามการใช้เคมีบำบัดยังคงเป็นทางเลือกหนึ่งที่สำคัญในการรักษามะเร็งท่อน้ำดี จากการทบทวนวรรณกรรมใน 72 การศึกษา พบว่าเคมีบำบัดหลักที่ใช้ คือ สูตรผสม 5-Fluorouracil (5-FU) และ สูตรผสม Gemcitabine<sup>10-14</sup> เนื่องจากมีอัตราการตอบสนอง และระยะเวลาการรอดชีวิตสูงกว่าเคมีบำบัดชนิดอื่นๆ สำหรับประเทศไทย มีการใช้เคมีบำบัดทั้งสองสูตรหลัก โดยการเลือกใช้สูตรขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์และสิทธิการรักษาของผู้ป่วย

แม้ว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัดเพิ่มอัตราการตอบสนอง และระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วย แต่ก็พบอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา เช่น ภาวะน้ำหนักลด เหนื่อยเพลีย เป็นต้น ปัจจัยเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้น การรักษาแบบประคับประคองจึงเป็นการรักษาทางเลือกในผู้ป่วยส่วนใหญ่ และเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยที่รับเคมีบำบัดไม่ได้

เมลาโทนิน หรือ N-acetyl 5-methoxytryptamine เป็นฮอร์โมนหลักที่สร้างและหลั่งจากต่อมไพเนียลในสมองของคนและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม มีหน้าที่ควบคุมระบบการทำงานและวัฏจักรของร่างกาย การสร้างเมลาโทนินถูกกระตุ้นโดยความมืด และหลั่งสูงสุดช่วงเวลาที่ 2 ถึง 4 จากนั้นค่อยๆ ลดลง และถูกยับยั้งโดยแสงสว่างในเวลากลางวัน ระดับเมลาโทนินเฉลี่ยในวัยหนุ่มสาวตอนกลางวันและกลางคืนประมาณ 10 และ 60 pg/ml (40 และ 260 pmol/Liter) ตามลำดับ ทั้งนี้พบว่าเมลาโทนินมีระดับลดลงเมื่ออายุมากขึ้น และในภาวะโรคต่างๆ เช่น ผู้ป่วยมะเร็งมีระดับเมลาโทนินต่ำกว่าคนปกติ และต่ำมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็งใหญ่<sup>15</sup>

มีการศึกษาและยืนยันผลของเมลาโทนินในการลดการเกิด jet lag<sup>16</sup> รวมทั้งยังมีการศึกษาการใช้เมลาโทนินในโรคต่างๆ เช่น โรคซึมเศร้า โรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงโรคมะเร็ง จากวิจัยที่ผ่านมา พบว่าเมลาโทนินป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัดและภาวะของโรค โดยผ่านกลไกการต้านอนุมูลอิสระ ต้านออกซิเดชัน และกลไกอื่นๆ<sup>15</sup> รวมทั้งเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อมะเร็งในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจาย<sup>17-19</sup> และลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตที่เวลา 1 ปี (RR= 0.66, 95%CI 0.59-0.73)<sup>20</sup>

งานศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อประเมินผลของเมลาโทนินเปรียบเทียบกับยาหลอกต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ผ่าตัดไม่ได้ และได้รับการรักษาแบบประคับประคองและ/หรือเคมีบำบัด วัตถุประสงค์รองของการศึกษา คือ ศึกษาผลกระทบของเมลาโทนินเปรียบเทียบกับยาหลอกต่ออาการไม่พึงประสงค์จากโรคและการรักษา อัตราการตอบสนองของมะเร็ง และอัตราการรอดชีวิต

## วิธีการศึกษา

การวิจัยเป็นแบบ Randomized, double-blind, placebo, controlled study ทำการศึกษาที่โรงพยาบาลขอนแก่น และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2551 - ตุลาคม พ.ศ. 2552 โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีจากผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา หรือจากการตรวจจากภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์อย่างใดอย่างหนึ่ง เป็นผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดมาก่อน มีสมรรถภาพร่างกายค่อนข้างดี (ECOG score  $\leq$  2) และมีการทำงานของระบบเลือดปกติ (Hb  $\geq$  10 g/dL, PLT  $\geq$  100,000 cells/mm<sup>3</sup>, WBC  $\geq$  3,000 cells/mm<sup>3</sup>) และมีการทำงานของตับปกติ (billirubin  $\leq$  2 mg/dL และ AST  $\leq$  2.5 เท่าของค่าปกติ) สำหรับผู้ป่วยที่มีมะเร็งมากกว่า 1 ชนิด มีการกระจาย

ของมะเร็งไปยังสมอง มีภาวะแทรกซ้อนที่ควบคุมไม่ได้ หรือมีภาวะติดเชื้อมาร่วมด้วยจะถูกคัดออกจากการศึกษา

การศึกษาได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากโรงพยาบาลที่ร่วมการวิจัย และผู้ป่วยลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมการศึกษาก่อนถูกสุ่มให้เข้าสู่กลุ่มควบคุมหรือกลุ่มศึกษา โดยใช้วิธี mixed-box randomization และ stratify ตามสถานที่ที่รักษา และชนิดของการรักษาที่ได้รับ

ผู้ป่วยได้รับการรักษามะเร็งท่อน้ำดีตามเกณฑ์มาตรฐานการรักษาของโรงพยาบาล ซึ่งมีทั้งแบบใช้เคมีบำบัดและแบบประคับประคอง โดยชนิดของการรักษาขึ้นกับความพร้อมของร่างกายผู้ป่วย ทั้งนี้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ที่รักษา นอกจากนี้ ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาได้รับประทานเมลาโทนิน ขนาด 20 มิลลิกรัม ส่วนกลุ่มควบคุมรับประทานยาหลอก โดยรับประทานยาก่อนนอนวันละ 1 ครั้ง ตั้งแต่วันแรกที่รับการรักษา และรับประทานติดต่อกันทุกวัน เป็นเวลา 3 เดือน จากนั้นทำการประเมินคุณภาพชีวิต อาการไม่พึงประสงค์ และอัตราการตอบสนองต่อมะเร็งโดยประเมินทุกเดือนของการรักษา จากการคำนวณขนาดตัวอย่างพบว่าต้องการตัวอย่างกลุ่มละ 44 คน สำหรับวัดความแตกต่างของคะแนน FACT-Hep จำนวน 8 คะแนน (beta = 80%, alpha = 0.05, SD = 15)

## เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบเก็บข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ ระดับการศึกษา สถานภาพ อาชีพ สิทธิการรักษา รวมทั้งข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับโรคและการรักษาที่ได้รับ ความสามารถในการทำกิจกรรมต่างๆ หรือสมรรถภาพร่างกาย (ECOG) เป็นต้น

2. แบบประเมินคุณภาพชีวิต Functional Assessment of Cancer Therapy - Hepatobiliary (FACT-Hep) version 4 (Thai version) ประกอบด้วย แบบประเมินคุณภาพชีวิตทั่วไป 27 ข้อ (FACT-G) ร่วมกับคำถามเฉพาะเกี่ยวกับโรคมะเร็งท่อน้ำดี 18 ข้อ (Hepatobiliary Cancer Subscale) โดย FACT-G จำนวน 27 ข้อคำถาม ประกอบด้วย 4 มิติ คือ มิติด้านร่างกาย (Physical Well-being; PWB) 7 ข้อ ด้านสังคม (Social/Family Well-being; SWB) 7 ข้อ ด้านอารมณ์ (Emotional Well-being; EWB) 6 ข้อ และด้านการปฏิบัติกิจกรรม (Functional Well-being; FWB) 7 ข้อ ส่วน Hepatobiliary Cancer Subscale จำนวน 18 ข้อคำถามนั้น เป็นคำถามด้านอาการที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี<sup>21</sup>

การให้คะแนนคำตอบแต่ละข้อคำถาม เป็นแบบ Likert scale โดยแบ่งเป็นคะแนนตั้งแต่ 0 จนถึง 4 ซึ่ง 0 หมายถึง ไม่มีปัญหาเลย และ 4 หมายถึง มีปัญหาหนักที่สุด ใช้การ

คำนวณคะแนนแต่ละมิติตามหลักเกณฑ์ที่กำหนด ทั้งนี้ คะแนนคุณภาพชีวิตที่สูงแสดงถึงคุณภาพชีวิตที่ดี และคะแนนต่ำแสดงถึงคุณภาพชีวิตที่ไม่ดี

แบบประเมินคุณภาพชีวิต FACT-G ได้ผ่านการตรวจสอบด้านความตรง (validity) ความเที่ยงของเครื่องมือ (reliability) และมีรายงานความเที่ยงของการวัดซ้ำ และความเที่ยงของข้อคำถามแต่ละมิติ ทั้งในแบบสอบถามต้นฉบับภาษาอังกฤษ<sup>22</sup> และฉบับภาษาไทย<sup>24</sup> รวมทั้งได้ผ่านการทดสอบการใช้โดยวิธีสัมภาษณ์ในผู้ป่วยมะเร็งในโรงพยาบาลขอนแก่น และโรงพยาบาลศรีนครินทร์กว่า 200 คน<sup>23</sup>

FACT-Hep มีความจำเพาะต่อมะเร็งตับ การใช้ร่วมกับ FACT-G จึงช่วยเพิ่มความไวในการประเมินผลการรักษา ทั้งนี้ มีข้อมูลความตรงและความเที่ยง<sup>21</sup> และฉบับภาษาไทยได้ผ่านการทดสอบในโรงพยาบาลที่ศึกษาทั้งสองแห่งก่อนใช้ (Pratheepawanit, personal communication) นอกจากนี้ FACT-Hep ยังมีการศึกษาระดับคะแนนขั้นต่ำที่มีนัยสำคัญทางคลินิก หรือ “minimal important difference” (MID) ซึ่งช่วยในการแปลผลคะแนนคุณภาพชีวิต<sup>21</sup>

**3. แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์** ใช้เกณฑ์ Common Toxicity Criteria Adverse Event (CTCAE) version 3<sup>25</sup> สามารถแบ่งตามระดับความรุนแรงได้ 5 ระดับ ดังนี้ ระดับ 1 หมายถึง มีอาการไม่พึงประสงค์เล็กน้อย จนถึงระดับ 5 หมายถึง เสียชีวิตจากอาการไม่พึงประสงค์

**4. แบบประเมินการตอบสนองของมะเร็งต่อการรักษา** ใช้เกณฑ์ Recist criteria<sup>26</sup> โดยแพทย์ประเมินการตอบสนอง เป็น complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) และ progressive disease (PD) โดย CR หมายถึง รอยโรคหายหมด และไม่มีรอยโรคใหม่เกิดขึ้นในระหว่างการรักษา PR หมายถึง ขนาดของรอยโรคที่วัดตามแนวยาวที่สุดลดลงร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับก่อนทำการรักษา และไม่มีรอยโรคใหม่เกิดขึ้น SD หมายถึง ไม่มีรอยโรคที่หายมากกว่าร้อยละ 30 รวมถึงไม่มีรอยโรคที่มีขนาดเพิ่มขึ้นร้อยละ 20 PD หมายถึง ก่อนเดิมมีขนาดใหญ่ขึ้นมากกว่าร้อยละ 20 หรือมีรอยโรคใหม่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา ซึ่งการตอบสนองที่มีผลทางคลินิก ได้แก่ CR และ PR

### การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS for windows version 17.0 โดยวิเคราะห์แบบ intent to treat สำหรับผู้ป่วยที่เสียชีวิตจะถูกแทนที่คะแนนคุณภาพชีวิตด้วย 0 และผู้ป่วยที่ไม่สามารถตอบแบบประเมินได้ จะถูกแทนที่คะแนนด้วยค่าคะแนนคุณภาพชีวิตที่ต่ำที่สุดที่ผู้ป่วยในการศึกษาสามารถ

ตอบได้ในทุกด้าน การเปรียบเทียบคะแนนคุณภาพชีวิตก่อนและหลังรับการรักษา ใช้ Friedman test และ Wilcoxon Signed rank test ส่วนการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาใช้ Mann Whitney U test

อุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แสดงข้อมูลเป็นร้อยละ สำหรับระยะเวลาการรอดชีวิตเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม ใช้วิธี Kaplan-Meier และ log-rank test การแปลผลระดับคะแนนคุณภาพชีวิตที่มีนัยสำคัญทางคลินิกใช้เกณฑ์ MID ของแบบสอบถาม โดยคะแนนคุณภาพชีวิตแสดงเป็นค่าเฉลี่ยหรือมัธยฐานของแต่ละมิติ และกำหนดให้มิติด้านคุณภาพชีวิตทั้งหมดของมะเร็งท่อน้ำดี (FACT-Hep) เป็นผลลัพธ์หลัก ทั้งนี้ยึดตามเกณฑ์แบบสอบถามซึ่งค่าความแตกต่างน้อยที่สุดที่มีนัยสำคัญทางคลินิกคือ 8 คะแนน<sup>21</sup> โดยวิเคราะห์เปรียบเทียบกับก่อนการรักษา แบ่งกลุ่มคะแนนเป็นดีขึ้น (เพิ่มขึ้น >8 คะแนน) แยก (ลดลง >8 คะแนน) คงที่ (ต่างกันไม่เกิน 8 คะแนน)

### ผลการศึกษา

ผลการเก็บข้อมูลในช่วงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2551 - ตุลาคม พ.ศ. 2552 มีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีจำนวน 30 คน ที่เข้าร่วมการศึกษา โดยมีข้อมูลผู้ป่วยที่ครบทั้งก่อนการรักษา หลังการรักษา 1 เดือน จำนวน 24 คนและ 2 เดือนจำนวน 19 คน เนื่องจากผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนครบการรักษา 5 คน โดยเสียชีวิตที่เวลา 1 เดือนจำนวน 2 คน ในกลุ่มควบคุมและที่ 2 เดือนจำนวน 4 คน ซึ่ง 3 คนอยู่กลุ่มเมลาโทนิ และอีก 1 คนในกลุ่มควบคุม ส่วนที่เหลืออีก 5 คนเป็นผู้ป่วยในกลุ่มเมลาโทนิ 3 คนและกลุ่มควบคุม 2 คนมีอาการรุนแรงจึงไม่สามารถให้ข้อมูลได้ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับเมลาโทนิ และกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกันทั้งอายุ เพศ สมรรถภาพร่างกาย คุณภาพชีวิต และอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ (ตารางที่ 1)

หลังการรักษาพบว่าค่าเฉลี่ยคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มลดลงเกือบทุกมิติ และพบนัยสำคัญในด้านร่างกาย (PWB) ด้านอารมณ์/จิตใจ (EWB) ด้านการปฏิบัติกิจกรรม (FWB) ด้านอาการที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งท่อน้ำดี (HepCS) ด้านผลลัพธ์การรักษา (TOI) คุณภาพชีวิตรวมทั่วไป (FACT-G) และคุณภาพชีวิตรวมมะเร็งท่อน้ำดี (FACT-Hep) (รูปที่ 1)

ผู้ป่วยกลุ่มเมลาโทนิมีแนวโน้มคุณภาพชีวิตที่ลดลงที่เวลา 1 เดือนอย่างไม่นัยสำคัญ ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีคะแนนคุณภาพชีวิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะด้านอาการที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งท่อน้ำดี (HepCS; P = 0.02) ด้านผลลัพธ์การรักษา (TOI; P = 0.01) คุณภาพชีวิตรวมทั่วไป

(FACT-G;  $P = 0.05$ ) และคุณภาพชีวิตรวมมะเร็งท่อน้ำดี (FACT-Hep;  $P = 0.01$ ) และที่เวลา 2 เดือนหลังการรักษา ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีแนวโน้มคะแนนคุณภาพชีวิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 2) อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบคะแนนคุณภาพชีวิตรวมมะเร็งท่อน้ำดี (FACT-Hep) ของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนและหลังการรักษาตามเกณฑ์ MID พบว่าผู้ป่วยกลุ่มเมลาโทนินมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมทั้งที่เวลา 1 เดือน (ร้อยละ 20 และ 6.7) และ 2 เดือน (ร้อยละ 20 และ 6.7) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 2)

หลังการรักษาไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดที่มีการตอบสนองแบบ Complete และ Partial สำหรับระยะเวลาการรอดชีวิต (Overall survival) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับเมลาโทนินมีระยะเวลาการรอดชีวิตนานกว่ากลุ่มควบคุม โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการอยู่รอด (median survival) เป็น 160 และ 130 วัน ตามลำดับ แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 3)

กลุ่มเมลาโทนินมีอาการไม่พึงประสงค์ระดับความรุนแรงปานกลางถึงมากหลังรับการรักษาที่ 1 เดือนน้อยกว่ากลุ่มควบคุมด้านเบื่ออาหาร (2 และ 6 คน) เหนื่อยล้า (1 และ 2 คน) คลื่นไส้/อาเจียน (0 และ 2 คน) น้ำหนักลด (3 และ 9 คน) และภาวะน้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 5 (2 และ 4 คน) สำหรับที่ 2 เดือนน้อยกว่ากลุ่มควบคุมด้านเบื่ออาหาร (1 และ 5 คน) เหนื่อยล้า (1 และ 5 คน) คลื่นไส้/อาเจียน (0 และ 1 คน) น้ำหนักลด (2 และ 9 คน) และภาวะน้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 5 (1 และ 6 คน) แต่พบรายงานภาวะเยื่อช่องปากอักเสบในกลุ่มเมลาโทนินมากกว่ากลุ่มควบคุมที่ 2 เดือน (1 และ 0 คน) (ตารางที่ 3)

## วิจารณ์

การศึกษาแสดงให้เห็นว่าเมลาโทนินมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี การศึกษานี้ยังเป็นการศึกษาแรกที่ประเมินผลของเมลาโทนินต่อคุณภาพชีวิตโดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และใช้แบบประเมินคุณภาพชีวิตที่เฉพาะสำหรับกลุ่มมะเร็งตับ ทำการรวบรวมข้อมูลการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะโรครุนแรงโดยร้อยละ 17 มี ECOG = 2 ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่คล้ายกับการศึกษาก่อนหน้านี้

การศึกษามะลาโทนินที่ผ่านมา เป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายหลายชนิด โดยพบว่าหลังการรักษา 2 เดือน ผู้ป่วยที่ได้รับเมลาโทนินร่วมกับเคมีบำบัด มีอัตราการตอบสนองดีกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 33 และ 20) พบระยะเวลาการรอดชีวิตสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (10 vs 6 เดือน;  $P < 0.005$ ) และพบอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าในเรื่องภาวะอ่อนแรง ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ อาการ

เบื่ออาหาร<sup>18-20</sup> ซึ่งการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแรกในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ผ่าตัดไม่ได้ และพบผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามีผู้ป่วยที่มีอัตราการตอบสนองดีขึ้น ทั้งนี้ส่วนหนึ่งอาจเนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีมีพยากรณ์ของโรคที่แย่กว่าผู้ป่วยมะเร็งที่เคยศึกษามาก่อนหน้านี้ รวมถึงผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการตอบสนองต่อเคมีบำบัดได้ไม่ดี อีกทั้งการตอบสนองยังแตกต่างกันระหว่างเคมีบำบัดต่างชนิดอีกด้วย อย่างไรก็ตาม Lissoni และคณะพบรายงานอาการเยื่อช่องปากอักเสบลดลงในกลุ่มที่รับเมลาโทนิน (ร้อยละ 15 และ 35)<sup>18</sup> ซึ่งต่างจากการศึกษานี้ อาจเป็นเพราะกลุ่มตัวอย่างยังน้อย และใช้เคมีบำบัดแตกต่างกัน จึงควรมีการศึกษาเพื่อยืนยันผลต่อไป

การศึกษานี้ยังเป็นการศึกษานำร่อง และมีจำนวนตัวอย่างน้อย จากการคำนวณพบว่าต้องการตัวอย่างกลุ่มละ 44 คน สำหรับวัดความแตกต่างของคะแนน FACT-Hep แต่ในการศึกษาจริงพบปัญหา คือผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่กลับมาพบแพทย์ นอกจากนี้ระยะเวลาในการส่งต่อผู้ป่วยค่อนข้างนาน ผู้ป่วยบางรายจึงมีอาการของโรคมากขึ้น และไม่เข้าเกณฑ์การตัดเข้าของการศึกษา ดังนั้น การศึกษาต่อไปจึงควรวางแผนการคัดเลือกผู้ป่วยให้เร็วขึ้น เพื่อให้ได้กลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นสำหรับยืนยันผลดังกล่าว นอกจากนี้ ควรวิเคราะห์เปรียบเทียบผลระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง และเคมีบำบัด พร้อมทั้งติดตามผลของการรักษาต่อคุณภาพชีวิต อาการไม่พึงประสงค์ และอัตราการตอบสนองการรักษาในระยะยาว เพื่อใช้แสดงประสิทธิผลของการรักษาได้ดียิ่งขึ้น

## สรุป

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีเป็นเป้าหมายหลักของการรักษาในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาพบแพทย์เมื่ออาการลุกลามไปมากและผ่าตัดไม่ได้ การรักษาทางเลือกทั้งแบบประคับประคองและการใช้เคมีบำบัดเป็นเพียงการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ แต่ก็ยังก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งจากภาวะโรคและจากการรักษา ดังนั้นการนำเมลาโทนินมาใช้ร่วมกับการรักษาดังกล่าว แม้จะไม่เพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิต อย่างไรก็ตามสามารถยืดระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีให้อยู่ได้นานขึ้น และยังคงอาจมีผลลดอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยอีกด้วย

ทั้งนี้ ยังต้องมีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นเพื่อใช้ยืนยันผลการศึกษาดังกล่าว พร้อมทั้งเปรียบเทียบผลของเมลาโทนินในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาต่างกัน เพื่อใช้เป็นแนวทางการรักษาใช้เมลาโทนินในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีต่อไป

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ตัวแปร	กลุ่มการรักษา		
	จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (ร้อยละ)		
	เมลาโทนิน (N = 15)	ควบคุม (N = 15)	P-value
อายุ (Mean $\pm$ SD) †	62.5 $\pm$ 5.9	58.5 $\pm$ 8.2	0.21
เพศชาย ‡	11 (73.3)	9 (60)	0.70
สถานภาพสมรส ‡	15 (100)	12 (80)	0.22
การศึกษาในระดับประถม ‡	14 (93.3)	13 (86.7)	1.00
อาชีพเกษตรกร ‡	13 (86.7)	12 (80)	1.00
สิทธิการรักษาบัตรทอง ‡	12 (80)	11 (73.3)	1.00
รับการรักษาแบบประคับประคอง ‡ รับเคมีบำบัด	3 (20)	4 (26.7)	0.91
- 5FU+Leucovorin	5 (33.3)	3 (20)	
- 5FU+Leucovorin+Cisplatin	-	1 (6.7)	
- UFUR+Leucovorin	6 (40)	5 (33.3)	
- Gemcitabine+carboplatin	1 (6.7)	1 (6.7)	
- Capecitabine	-	1 (6.7)	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนรักษา †			
Billirubin (mg/dL)			
Median (Range)	0.4 (0.1-1.6)	0.3 (0-1.3)	0.39
Alanine transaminase (U/L)			
Median (Range)	30.0 (7-150)	26.0 (13-87)	0.74
Alkaline phosphatase (U/L)			
Median (Range)	192.0 (54-1238)	177.0 (64-690)	0.53
ECOG (Performance status) $\leq$ 1 ‡	12 (80)	13 (86.7)	1.00
อาการไม่พึงประสงค์ก่อนรักษา ‡			
โลหิตจาง	1 (6.7)	0	1.00
เบื่ออาหาร	9 (60)	8 (53.3)	1.00
เหนื่อยล้า	5 (33.3)	10 (66.7)	0.14
ท้องเสีย	1 (6.7)	3 (20)	0.60
คลื่นไส้/อาเจียน	4 (26.7)	4 (26.7)	1.00
เยื่อช่องปากอักเสบ	1 (6.7)	1 (6.7)	1.00
น้ำหนักลด	4 (26.7)	9 (60.0)	0.14

\* ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

† Mann Whitney U test, ‡ Fisher's Exact test

ตารางที่ 2 คะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับเมลาโทนิน และกลุ่มควบคุมก่อนรับการรักษา หลังการรักษา 1 เดือนและ 2 เดือน\*

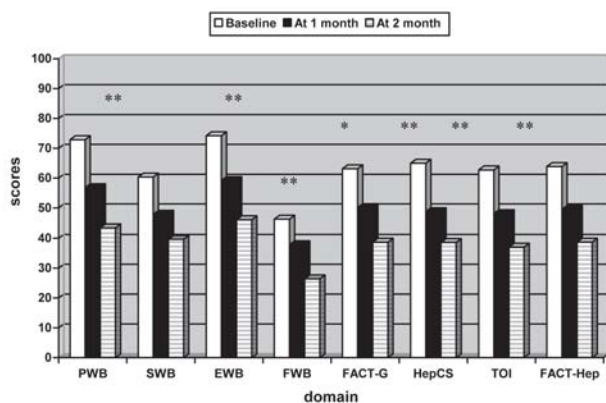
Domains (Score range)	Melatonin				Control							
	Baseline		At 1 month		At 2 month		Baseline		At 1 month		At 2 month	
	Mean ± SD	Median (IQR)	Mean ± SD	Median (IQR)	Mean ± SD	Median (IQR)	Mean ± SD	Median (IQR)	Mean ± SD	Median (IQR)	Mean ± SD	Median (IQR)
<b>PWB</b> (0-28)	20.3 ± 1.9		17.3 ± 6.2	19.0 (10.0-23.0)	13.2 ± 9.6 ‡		17.6 ± 7.2	18.0 (8.0-25.0)	13.9 ± 8.3 ‡		14.0 (8.0-19.0)	
<b>SWB</b> (0-28)	15.2 ± 5.9		13.5 ± 6.2	12.0 (10.0-19.0)	10.5 ± 8.6		18.7 ± 5.3	15.0 ± 7.4	13.5 ± 9.0		14.0 (5.0-22.2)	
<b>EWB</b> (0-24)	17.7 ± 3.8		14.9 ± 6.2	16.0 (13.0-20.0)	11.0 ± 8.5 ‡		17.8 ± 5.2	20.0 (5.0-21.0)	12.5 ± 8.9 ‡		17.0 (4.0-20.0)	
<b>FWB</b> (0-28)	12.1 ± 3.8		10.7 ± 4.3	11.0 (7.0-13.0)	7.7 ± 6.0 ‡		13.9 ± 6.2	12.0 (5.0-18.0)	9.1 ± 6.2 ‡		8.0 (5.0-15.0)	
<b>FACT-G</b> (0-108)	65.3 ± 8.9		58.1 ± 16.6	63.0 (49.0-69.0)	43.4 ± 30.3 ‡		71.1 ± 17.0	60.1 ± 27.0 †	50.3 ± 29.6 ‡		56.0 (30-73.0)	
<b>HepCS</b> (0-72)	47.4 ± 6.3		39.7 ± 13.1	42.0 (26.0-50.0)	30.3 ± 22.2 ‡		46.3 ± 12.9	37.0 (25.0-51.0)	32.0 ± 18.4 ‡		35.0 (20-45.0)	
<b>TOI</b> (0-128)	79.8 ± 7.5		68.2 ± 20.9	75.0 (44.0-85.0)	51.5 ± 36.8 ‡		80.8 ± 20.5	66.5 ± 30.4 †	55.1 ± 32.1 ‡		58.0 (35.0-79.0)	
<b>FACT-Hep</b> (0-180)	112.7 ± 11.2		98.9 ± 26.0	106.0 (75.0-119.0)	74.4 ± 51.6 ‡		117.3 ± 27.1	97.8 ± 42.2 †	83.3 ± 46.5 ‡		95.0 (55.0-116.0)	

หมายเหตุ : PWB = Physical Well-Being, SWB = Social Well-Being, EWB = Emotional Well-Being, FWB = Functional Well-Being, FACT-G = Functional Assessment Cancer Therapy - General, HepCS = Hepatobiliary Cancer Subscale, TOI = Trial Outcome Index, FACT-Hep = Functional Assessment Cancer Therapy - Hepatobiliary

\* คะแนนคุณภาพชีวิตที่มากกว่า แสดงถึงคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า

‡ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบคะแนนคุณภาพชีวิตระหว่างก่อนการรักษากับเป็นเวลา 1 เดือนหลังการรักษาโดยใช้ Wilcoxon Sign Rank test ; P<0.05

† เป็นการศึกษาเปรียบเทียบคะแนนคุณภาพชีวิตระหว่างก่อนการรักษากับเป็นเวลา 2 เดือนหลังการรักษาโดยใช้ Wilcoxon Sign Rank test ; P<0.05



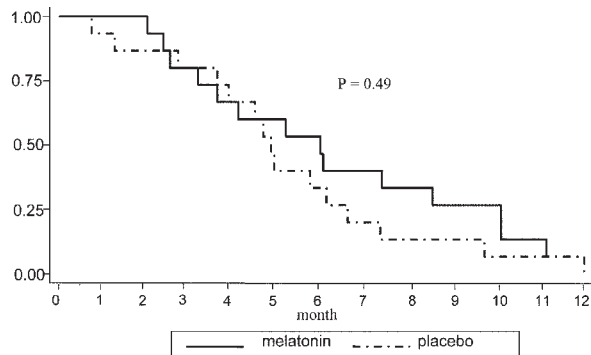
**รูปที่ 1** ค่าเฉลี่ยคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ทั้ง 2 กลุ่มในแต่ละด้านที่ก่อนการรักษา หลังการรักษาที่ 1 เดือนและ 2 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินครบ 3 ครั้ง (ปรับให้คะแนนเป็น 100)

PWB = Physical Well-Being, SWB = Social Well-Being, EWB = Emotional Well-Being, FFWB = Functional Well-Being, FACT-G = Functional Assessment Cancer Therapy - General, HepCS = Hepatobiliary Cancer Subscale, TOI = Trial Outcome Index, FACT-Hep = Functional Assessment Cancer Therapy - Hepatobiliary

\*  $P < 0.05$  เมื่อเปรียบเทียบคะแนนคุณภาพชีวิตก่อนการรักษา และหลังการรักษา 1 และ 2 เดือน (Friedman test)

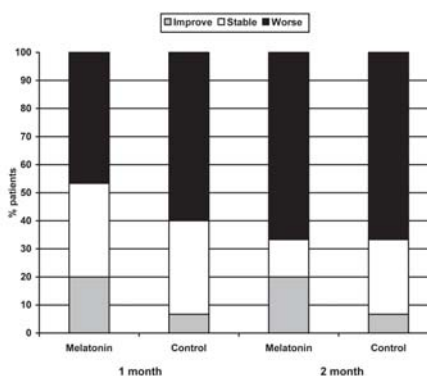
\*\*  $P < 0.01$  เมื่อเปรียบเทียบคะแนนคุณภาพชีวิตก่อนการรักษา และหลังการรักษา 1 และ 2 เดือน (Friedman test)

\*\*\* คะแนนคุณภาพชีวิตที่มากกว่า แสดงถึงคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า



เดือนที่	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
เมลาโทนิ	15	15	15	12	10	9	7	6	5	5	2	2	2
ควบคุม	15	15	13	12	9	6	3	2	2	1	1		

**รูปที่ 3** ระยะเวลาการรอดชีวิต (Overall survival) ระหว่างกลุ่มเมลาโทนิ และกลุ่มควบคุม



**รูปที่ 2** ร้อยละของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่มีคะแนนคุณภาพชีวิตรวมมะเร็งท่อน้ำดี (FACT-Hep) ดีขึ้น แย่ลง หรือคงที่ที่เวลาต่างๆ กัน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มเมลาโทนิและกลุ่มควบคุม

**ตารางที่ 3** อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังรับการรักษา ที่ 1 และ 2 เดือนในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีทั้งสองกลุ่ม

อาการไม่พึงประสงค์	กลุ่มการรักษา			
	At 1 month		At 2 month	
	Melatonin N = 12	Control N = 12	Melatonin N = 9	Control N = 10
ภาวะเบื่ออาหาร*	2	6	1	5
ภาวะเหนื่อยล้า*	1	2	1	5
ภาวะเยื่อช่องปากอักเสบ*	0	0	1	0
ภาวะคลื่นไส้/อาเจียน*	0	2	0	1
ภาวะน้ำหนักลด*	3	9	2	9
น้ำหนักลดมากกว่า 5%†	2	4	1	6

หมายเหตุ : \* รายงานอาการไม่พึงประสงค์ใน Common Toxicity Criteria Adverse Event version 3 มากกว่าหรือเท่ากับเกรด 3  
† คำนวณจากน้ำหนักจริงของผู้ป่วย



### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยทุนวิจัยมหาบัณฑิต สกว. สาขาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ภายใต้โครงการสร้างกำลังคนเพื่อพัฒนาอุตสาหกรรมระดับปริญญาโท (สกว.-สสว.) ประจำปี 2550 กลุ่มวิจัยเมลาโทนิน มหาวิทยาลัยขอนแก่น บัณฑิตศึกษา ที่ให้การสนับสนุนทุนวิจัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และผู้ป่วยและเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์และโรงพยาบาลขอนแก่นที่ให้ความร่วมมือในการศึกษา

### เอกสารอ้างอิง

1. วัชรพงศ์ พุทธิสวัสดิ์. แนวทางการรักษา และตรวจติดตามมะเร็งท่อน้ำดี. ใน: อาคม ชัยวีระวัฒนา, บรรณานิการ. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดี. กรุงเทพฯ: ชุมชมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2549. 45-53
2. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. สถิติโรคมะเร็งท่อน้ำดี ปี ค.ศ. 2008 [Online]. 2551 [สืบค้น 11 ก.ค. 2552]. ได้จาก [http://www.nci.go.th/cancer\\_record/cancer\\_rec1.html](http://www.nci.go.th/cancer_record/cancer_rec1.html).
3. Sripa B, Kaewkes S, Sithithaworn P, Mairiang E, Laha T, Smout M, et al. Liver fluke induces Cholangiocarcinoma. *PLoS Med* 2007; 4: e201.
4. Bridgewater J, Imber C. New advances in the management of biliary tract cancer. *HPB* 2007; 9:104-11.
5. Miyazaki M, Takada T, Miyazawa S, Tsukada K, Nagino M, Kondo S, et al. Risk factors for biliary tract and ampullary carcinomas and prophylactic surgery for these factors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15:15-24.
6. Welzel TM, Graubard BI, EL-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United states: a population - based case - control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1221-8.
7. Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma Rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008; 248:84-96.
8. Hasegawa S, Ikai I, Fujii H, Hatano E, Shimahara Y. Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications. *World J Surg* 2007; 31:1256-63.
9. Dobrila-Dintinjana R, Kovac D, Depola A, Urvic M, Dintinjana M. Gemcitabine in patients with nonresectable cancer of the biliary system or advanced gallbladder cancer. *AJG* 2000; 95: 2476 (Abs)
10. Lee MA, Woo IS, Kang JH, Hong YS, Lee KS. Gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy in intrahepatic cholangiocarcinoma as second-line treatment: report of four cases. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34:547-50.
11. Choi CW, Choi KI, Seo JH, Kim BS, Kim JS, Kim CD, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Can Clin Trials* 2000; 23:425-8.
12. Kobayashi K, Tsuji A, Morita S, Horimi T, Shirasaka T, Kanematsu T. A phase II study of LFP therapy (5-FU (5-fluorouracil) continuous infusion (CVI) and low-dose consecutive (Cisplatin) CDDP) in advanced biliary tract carcinoma. *BMC Cancer* 2006; 6:121.
13. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:2332-8.
14. Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, Hill ME, Smith D, Dariel F, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *BJC* 2005; 92:1650-4.
15. Vijayalaxmi, Thomas CR JR, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol* 2002; 20:2575-601.
16. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2002; Issue 2.
17. Lissoni P, Tancini G, Barni S, Paolorossi F, Ardizzoia A, Conti A, et al. Treatment of cancer chemotherapy-induced toxicity with the pineal hormone melatonin. *Support Care Cancer* 1997; 5:126-9.
18. Lissoni P, Barni S, Mandala M, Ardizzoia A, Paolorossi F, Vaghi M, et al. Decreased Toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumour patients with poor clinical status. *Eur J Cancer* 1999; 35:1688-92.
19. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care?. *Support Care Cancer* 2002; 10:110-6.
20. Mills E, Wu P, Seely D, Guvatt G. Melatonin in the treatment of cancer: a systemic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J Pineal Res* 2005; 39:360-6.

21. Steel JL, Eton DT, Cella D, Olek MC, Carr BI. Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17:304-12.
22. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11:570-9.
23. Pratheepawanit N, Lerkiatbundit S, Thienthong S, Krisanaparakornkit W, Limwattananon C, Pakkhem A. Validation of FACT-G (Thai version) in low literate patients. *Patient Report Outcome* 2005; 34:9-10.
24. Ratanatharathorn V, Sirilertrakul S, Jirajarus M, Silpakit C, Maneechavakajorn J, Sailimai P, et al. Quality of life, functional assessment of cancer therapy-general. *J Med Assoc Thai* 2001; 84:1430-42.
25. Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events [online] 2006 [cited 2009 July 11]. Available from: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcaev3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf)
26. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-216.

