



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาประถมศึกษาของน้ำว่านาแห่งประเทศไทย
ต่อเยื่อนุช่องปาก อักษรแบบลายเส้นในผู้ป่วยมะเร็ง
บริเวณศีรษะและลำคอ : การศึกษาแบบสุ่มและปกปิด

โดย นางสาว พุฒิพร ณ พัทธิพงศ์ และคณะ

กรกฎาคม 2552

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การศึกษาประสิทธิผลของน้าว่า่นทางระบบที่
ต่อเนื่องปัก อักเสบขยะแสงในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ[†]
: การศึกษาแบบสุ่มและปักปิด

คณะผู้วิจัย	สังกัด
1. นางสาวพุฒิพรรดา พัวทวีวงศ์	ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
2. นางมัณฑนา ธนະไชย	ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
3. นางสาวลดาวัลย์ นาควงษ์	ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
4. นางสาวชนพร สีตตะนานี	ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
5. นางสาวกรณ์ พุทธิการันต์	ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ตนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกอ.)
(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

1. บทสรุปย่อสำหรับผู้บริหาร (Executive Summary)

โครงการการศึกษาประสิทธิผลของน้ำว่านหางจรเข้ในผู้ป่วยภาวะเยื่อบุช่องปากอักเสบขนะชายแสงเพื่อรักษาภาวะเรื้องบริเวณศีรษะและลำคอ เป็นงานวิจัยชนิด Randomized controlled trial เพื่อศึกษาประสิทธิผลของน้ำว่านหางจรเข้ในการป้องกันลดความรุนแรง รวมทั้งรักษาภาวะเยื่อบุช่องปากอักเสบจากการน้ำรังสีในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก ดำเนินการวิจัยที่หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลรามาธิบดี โดยใช้จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ 80 คน โดยขั้นตอนการศึกษามีดังนี้:

1. ผู้ป่วยจะได้รับยาหลอกหรือน้ำว่านหางจรเข้ โดยการสูม
2. ภาชนะที่บรรจุเป็นขวดพลาสติกขนาด 450 c.c. ใช้ทานวันละ 15 cc. วันละ 3 เวลาหลังอาหารติดต่อ กันทุกวันขณะชายรังสี และ เมื่อชายรังสีครบให้ใช้ต่ออีก 1 เดือน
3. ยา 1 ขวด ใช้ได้ 10 วัน โดยผู้ป่วยจะได้รับการดับบันทึกปริมาณการใช้ยา โดยให้กรอกรายละเอียดของปริมาณยาที่ใช้ในแต่ละอาทิตย์ ๆ ละ 1 ครั้ง เมื่อครบ 1 อาทิตย์ ผู้ป่วยจะนำการดับบันทึกการใช้ยาพบแพทย์เพื่อตรวจร่างกายและปริมาณน้ำยาที่ใช้

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทุกท่านจะได้รับการตรวจร่างกาย และประเมินสภาพช่องปาก สัปดาห์ ละ 2 ครั้งระหว่างการน้ำรังสี และ ได้รับการนัดหมายให้มาตรวจที่ 1 เดือนหลังชายรังสีครบ หลังจากนั้นข้อมูลที่ได้จะถูกรวบรวมและวิเคราะห์ พร้อมรายงานผลต่อไป

2. Abstract

การศึกษาประสิทธิภาพของน้ำว่านหางจรเข้ในผู้ป่วยภาวะเยื่อบุช่องปากอักเสบขณะฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอเปรียบเทียบกับยาหลอก: การศึกษาแบบสุ่มและปกปิด

(The efficacy of oral aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: A double-blind placebo controlled study)

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของน้ำว่านหางจรเข้ในการบรรเทาภาวะเยื่อบุช่องปากอักเสบขณะฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ

ระเบียบวิธีวิจัย : ผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอ ที่มารับการรักษาโดยการฉายรังสีที่หน่าวรังสีรักษา โรงพยาบาลรามาธิบดีและเข้าเกณฑ์การคัดกรองจำนวน 80 ราย ได้รับการสุ่มเข้ากลุ่มการศึกษา 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับน้ำว่านหางจรเข้จำนวน 40 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 40 ราย และประเมินภาวะช่องปากอักเสบโดยใช้เกณฑ์การประเมินตามระบบ RTOG

ผลการศึกษา ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ใกล้เคียงกัน ยกเว้น เพศชายอยู่ในกลุ่มที่ได้รับน้ำว่านหางจรเข้จำนวนมากกว่า ($p = 0.03$) และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมาก่อนอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมากกว่า ($p = 0.04$) จากการวิเคราะห์พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับน้ำว่านหางจรเข้ มีอัตราการเกิดการอักเสบในช่องปากขั้นรุนแรง ต่ำกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 53 และ ร้อยละ 87, $p = 0.004$) แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างในเรื่องของเวลาการเกิดการอักเสบ และ ไม่พบว่ามีการเกิดผลข้างเคียงจากการศึกษารั้งนี้

สรุป น้ำว่านหางจรเข้มีประสิทธิภาพที่ดีในการบรรเทาความรุนแรงของการเกิดการอักเสบในช่องปากจากรังสีโดยไม่มีผลข้างเคียง เนื่องจากว่านหางจรเข้สามารถหาได้จ่ายในประเทศไทยและมีราคาถูกเมื่อเทียบกับยาชนิดอื่น ดังนั้นน้ำว่านหางจรเข่น่าจะได้รับการพิจารณาให้เป็นทางเลือกที่ดีในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อบุช่องปากอักเสบจากการรังสี

The efficacy of oral aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: A double-blind placebo controlled study.

Objective: To evaluate the efficacy of oral aloe vera juice in the alleviation of radiation induced mucositis in head and neck cancer patients.

Method: 80 eligible head and neck cancer patients who received conventional radiation therapy were randomized to received oral aloe vera juice(N=40) or placebo (N=40). Mucosal reaction was assessed during the course of radiation using RTOG grading system.

Results: Patient baseline characteristics were identical in both arm except gender, which was more male patient in the aloe vera group ($p=0.03$) and previous surgery, which was higher in the placebo group ($p=0.04$). The incidence of the severe mucositis was statistically significant lower in the aloe vera group compared with the placebo (53% vs 87% , $p =0.004$). However, there was no statistically significant difference in the time to severe mucositis development. No adverse effects related to the drug were reported in this study.

Conclusions: Oral aloe vera juice had some benefits in alleviating the severity of radiation-induced mucositis without any side effects. Because it is easy accessible in Thailand with a relatively low cost, the aloe vera juice should be considered as a good alternative agent for the radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancers.

3. เนื้อหางานวิจัย

Introduction

In recent years, more head and neck cancer patients have been treated with radiotherapy (RT). Radiation-induced mucositis is a common and dose-limiting toxicity of RT among patients with head and neck cancers. The rate of mucositis is approximately 60% among patients receiving standard RT of the head and neck and will increase up to 90 % when chemotherapy is concurrently given ⁽¹⁾. A number of new agents applied locally or systemically to prevent or treat radiation-induced mucositis have been investigated. Unfortunately, at present, there is no widely accepted prophylactic or effective treatment for mucositis.

Since aloe vera can be found easily and has a low cost in Thailand, it has been widely used to treat many conditions. For example, topical aloe vera gel is frequently used to prevent sun burn or radiation-related dermatitis, and oral aloe vera is used to soothe mucositis or esophagitis. Our patients with head and neck cancers often self-medicated with oral aloe vera during radiation therapy and reported to us that this seemed beneficial. Therefore, we initiated this double-blinded, randomized trial to determine whether oral aloe vera can significantly reduce the incidence, severity and duration of radiation-induced mucositis.

Material and Method

Patient eligibility

Eligible patients had histological confirmed stage II-IVM0 malignancies of head and neck and received conventional radiation in adjuvant or definitive settings. Patients were required to have Karnofsky performance status of more than 70. The patients who had prior irradiation of the head and neck, history of allergy to aloe vera, underlying DM and HIV positive were excluded from this study.

Study design

The study was designed as a double-blind randomized, placebo controlled trial. Our ethics committee approved the protocol, and all patients gave informed consent before randomization. The randomization was performed by using stratified block randomization and patients were stratified on the basis of concurrent chemotherapy because concurrent chemotherapy was known to worsen the degree of radiation-induced mucositis. The allocation was concealed and blinded to physician, patients and personnel involved in the study. After randomization, the patients were assigned to two groups: aloe vera juice and placebo group, the physicians instructed patients to take a 15 mL of the solution three times daily, beginning on the first day and continuing throughout the 3-4 weeks of the radiation course and also continuing to the end of the 8th week follow up. Aloe vera juice and placebo was provided by the Aloe vera research group, Faculty of pharmacy, Mahidol University and provided to patients free of charge. Aloe vera juice consisted of 80 % aloe juice, 0.2% preservative, 0.001 % lemon-lime flavor, and sweetening with sorbitol, the placebo solution was taste-matched, with identical astringency, consistency, and ingredients, except that the aloe vera juice was replaced with water. Conditioning therapy and supportive care were administered according to standard institutional practice such as to alleviate oral discomfort by rinsing daily with water, normal saline and viscous lidocaine, analgesic drugs and antibiotics were allowed. Feeding tubes were used if patients could not eat.

Radiation therapy

Standard radiation technique with cobalt-60, 6 or 10 MV x-rays or any combination of these megavoltage beams were acceptable. The treatment fields must include > 50% of the oral cavity, oropharynx or both. The radiation dose was planned to a total dose of 50-70 Gy, using standard fractionation of 1.8-2 Gy once a day.

Study endpoints and patient evaluation

The primary end point was the onset of severe mucositis and the incidence of the severe mucositis. Severe mucositis was defined as the Radiation Therapy Oncology Group mucositis grade 2, 3 and 4. The onset of severe mucositis was defined as the time from the first day of radiation to the day that the observer recorded the most severe mucositis. The secondary data collected for the study were the percentage of weight loss, the number of the patients and duration of radiation break due to mucositis, analgesic, antibiotics and antifungal drug requirement for mucositis treatment and adverse events.

Baseline mucosa status was performed within 10 days prior to the first day of radiation therapy. During radiation treatment, visual signs of mucositis was assessed 2 times per week by two radiation oncologists. After the complete course of radiation, the patients were assessed at the last radiation day and were asked to come for OPD visits for mucosal assessment at 2 and 4 week post radiation. The mucositis grading was followed using the RTOG grading system (table 1). At completion of radiation, patients were requested to return all bottles so that compliance with the study could be assessed.

Table 1. Acute mucositis scoring : RTOG grading

Grade	Description
0	no change over baseline
1	injection, might experience mild pain not required analgesic
2	patchy mucositis that produces an inflammatory serosanguinous discharge, might experience moderate pain requiring analgesic
3	confluent fibrinous mucositis; might include severe pain requiring narcotic
4	ulceration, hemorrhage, necrosis

Statistical considerations

Sample size was calculated by using a log rank test ⁽²⁾ an overall sample size of 79 patients was planned to obtain 80% power achievement at a 0.05 significance level and to detect a difference of 30 % between the median onset of severe mucositis development in groups 1 and 2, respectively. Efficacy analysis was based on the intention-to-treat basis. Demographic and baseline characteristics of the patients in each treatment group was presented by using descriptive statistics and compared by using chi-square or t-test according to type of the data. Logistic regression analysis was performed to evaluate predictive factors for mucositis outcome. The time to severe mucositis development was analysed by Kaplan-Meier test. The log-rank test was used to compare the outcome between both groups. Multivariate analysis was performed by using the Cox proportional hazard model. Data analysis was performed with commercial statistical software (SPSS for windows version 13.0).

Results

Between July 2008 to January 2009,80 patients with head and neck cancers were enrolled into the study at the Radiotherapy and Oncology unit, Ramathibodi hospital. There were 40 patients in the aloe vera group and 40 patients in the placebo group. The baseline characteristics of patients, natured of tumors, and treatments (table2,3 and 4) did not differ significantly between the two group but there were more male patients in the aloe vera group ($p=0.03$) and more previous surgery cases in the placebo group. ($p=0.04$).

One patient in the placebo arm discontinued the test solution due to unfavorable taste and was reported as a non compliance. No patients reported adverse effect or withdrew from the study.

Table 2 Patient characteristics

Characteristics	Aloe vera (n=40)	Placebo (n=40)	p-value
Gender			0.03
Male	32(90)	24(65)	
Female	8(10)	16(35)	
Age (y)	60(38-91)	54(31-84)	0.18
Previous smoking	24(80)	17(55)	0.056
Duration of smoking (y)	30(4-70)	28(6-51)	0.47
Alcohol consuming	20(74)	16(57)	0.26
Duration of consuming(y)	27(4-40)	25(4-45)	0.5
Previous surgery	4(13)	12(38)	0.04
Chemotherapy			
No	18(43)	18(42)	0.35
Yes	22(57)	22(58)	
Weight before RT (kg)	51(38-74)	55(39-82)	0.3
KPS	90(70-100)	90(70-100)	0.35

Table 3 Tumor characteristics

Characteristics	Aloe vera (n=40)	Placebo (n=40)	<i>p</i> - value
Primary tumor site			
Nasopharynx	9(23)	8(19)	0.11
Oropharynx	10(27)	8(19)	
Hypopharynx	7(17)	3(7)	
Oral cavity	4(10)	14(39)	
Larynx	7(20)	3(7)	
Nasal cavity/paranasal sinus	2(3)	3(7)	
Unknown primary	1	2(3)	
T staging			
T1	6(10)	7(16)	0.83
T2	11(28)	10(26)	
T3	9(21)	8(19)	
T4	14(41)	13(36)	
Unknown	0	2(3)	
N staging			
N0	11(28)	16(42)	0.22
N1	10(24)	4(7)	
N2	12(31)	14(39)	
N3	7(17)	6(13)	

Table 4 Treatment characteristics

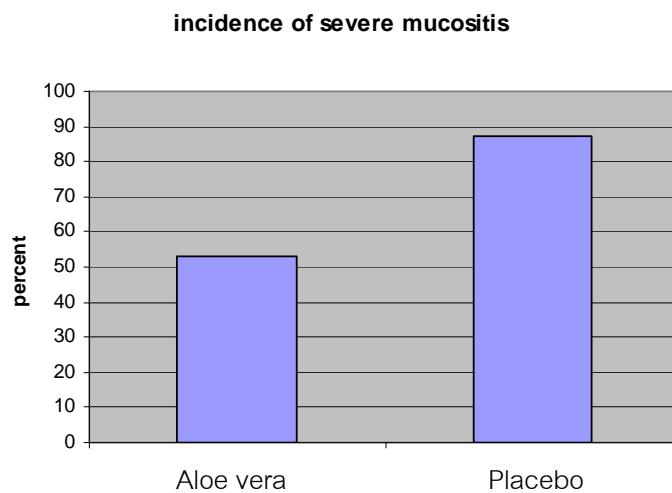
Characteristics	Aloe vera (n=40)	Placebo (n=40)	p-value
Previous surgery	4(13)	12(38)	0.04
Chemotherapy			
No	18(42)	18(42)	0.35
Yes	22(58)	22(58)	
RT dose (cGy)	7000(5940-7200)	7000(5600-7200)	0.31
Total treatment time (days)	52(37-67)	51(38-82)	0.7

Result of the primary outcome

1. The incidence of severe mucositis

The patients in the placebo group developed more severe mucositis than the patients in the aloe vera group with statistically significant difference. The incidence of severe mucositis in the placebo group was 87 % and 53% in the aloe vera group ($p=0.004$) (Figure 1).

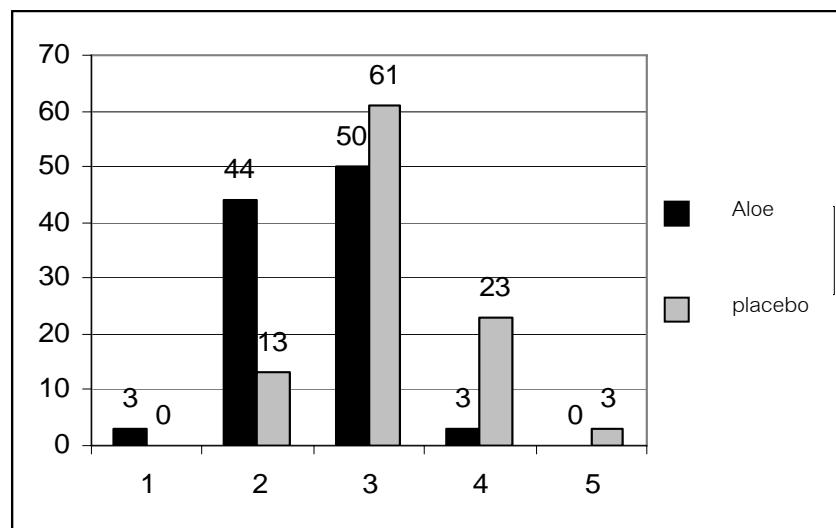
Figure 1. The incidence of severe mucositis between treatment groups



The inter-observer variation in RTOG mucositis grading between 2 clinicians was analyzed using simple kappa . The kappa of 0.88 (95% CI:0.71,1.00) revealed very good agreement between 2 observers.

The distribution of RTOG grading between 2 groups was shown in figure 5. One patient in the placebo group had developed grade 4 mucositis, which was the most severe mucositis finding in this study.

Figure 2. Distribution of RTOG mucositis grading between treatment group



The univariable analysis showed variable significantly correlated with severe mucositis was the treatment group (p value =0.004) (table 5)

Table 5. Comparison of patients with severe mucositis and no severe mucositis

Clinical variables	Mucositis : number (%)		Crude OR (95% CI)	<i>p</i> -value
	Not severe	Severe		
	18(29%)	43 (71%)		
Treatment group				
Placebo	4(13)	27(87)	5.90 (1.66,21.07)	0.004
Aloe vera	14(47)	16(53)	1	
Gender				
Male	17(36)	30(64)	1	
Female	1(7)	13(93)	7.37 (0.88,61.32)	0.047
Previous surgery				
No	16(36)	29(64)	1	
Yes	2(13)	14(87)	3.86(0.78,19.17)	0.07
Previous smoking				
No	4(20)	16(80)	1	
Yes	14(34)	27(66)	0.48(0.13,17.20)	0.25

After adjusting the factors that might be associated with the incidence of severe mucositis including treatment group, sex, previous surgery and previous smoking (Table 6). Aloe vera was only significant predictor correlated with lower incidence of severe mucositis with odds ratio of 5.91 (95% CI, 1.66-21.07; *p*=0.006)

Table 6. Multiple logistic regression of predictive factors associated with the development of severe mucositis

	b	SE(b)	p-value	Adjusted odds Ratio	95% CI
Treatment group : placebo	1.542	0.683	0.006	5.91	1.66,21.07
Sex : female	2.059	1.373	0.141	4.23	0.46,39.06
Surgery: yes	0.769	0.888	0.399	2.12	0.37,12.45
Smoke : yes	0.744	0.935	0.75	1.79	0.16,3.25

2. The onset of severe mucositis

The median onset of severe mucositis for patients taking aloe vera was 32 days (95% CI, 15-49) and 33 days (95%CI,26-39) for patients in the placebo group with no statistically significant difference ($P=0.609$). (Figure 3)

The results of multivariate analysis using the cox proportional model to analyze the effects of several factors simultaneously (i.e., gender, previous surgery and previous smoking) confirmed the lack of difference in these outcome between placebo and aloe vera group (Table 7)

Figure 3. The Kaplan-Meier curve of the onset of severe mucositis

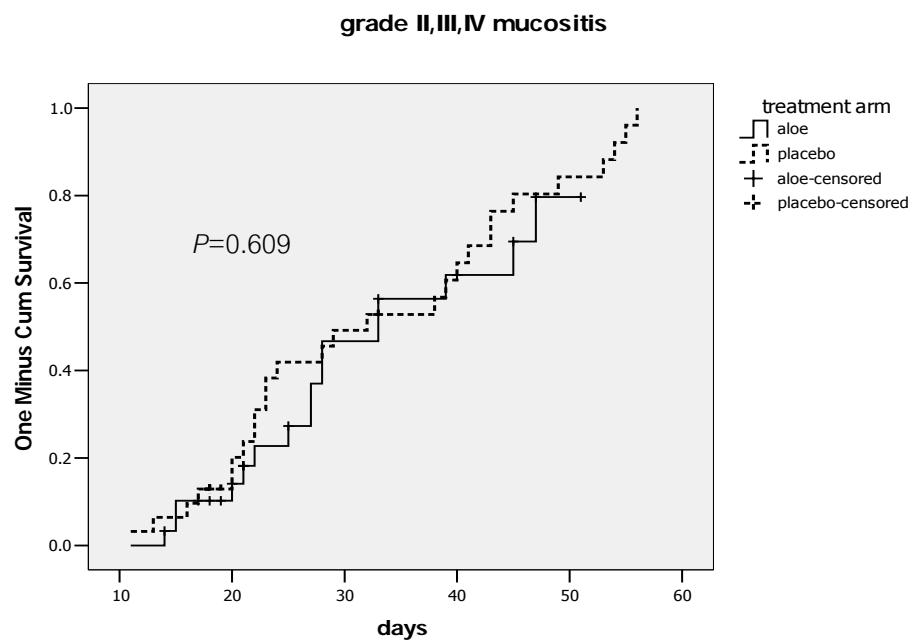


Table 7. Results of the Cox model (univariate and multivariate analysis) for onset of severe mucositis

	Univariate		Multivariate	
	HR(95% CI)	<i>p</i> -value	HR(95% CI)	<i>p</i> -value
Treatment group : placebo	1.18(0.62,2.24)	0.616	1.20(0.60,2.44)	0.605
Sex : female	1.28(0.65,2.50)	0.480	2.55(0.78,8.39)	0.123
Surgery: yes	1.04(0.54,2.01)	0.914	1.23(0.59,2.54)	0.582
Smoke : yes	1.19(0.61,2.33)	0.618	2.75(0.80,9.54)	0.110

3. The objective outcome between 2 treatment group

Table 8 shows that patients in the two groups had similar outcomes among a variety of other objectives. The patients in the aloe vera group had a lower percentage of weight loss and radiation breaks due to mucositis than patients in the placebo arm but the difference was not statistically significant.

Table 8. Objective outcome of the treatment

Characteristics	Aloe vera (n=40)	Placebo (n=40)	p-value
% Weight loss	-5 ± 6.2	-6.9 ± 6.7	0.26
RT break due to mucositis	1(3)	4(13)	0.35
Duration of RT break(days)	7	12 ± 6.7	0.53
Analgesic requirement	20(49)	23(58)	0.44
Antibiotic requirement	7(17)	4(10)	0.41
Antifungal requirement	5(13)	4(10)	0.9

Discussion

Radiation-induced mucositis is a common and dose-limiting toxicity of RT among patients with head and neck cancers. A number of agents with different activation mechanisms have been used in the prevention and treatment of this condition.⁽³⁾ Unfortunately, at present, there is no widely accepted prophylaxis or effective treatment available for this type of mucositis.

In Thailand, aloe vera is used widely such as for protection and treatment of burns from sun. The aloe plant contains multiple pharmacologically active compounds which have healing and anti-inflammatory effects. Clinical studies have reported the beneficial effects of aloe gel in wound healing⁽⁴⁻⁵⁾, treatment of oral ulcers⁽⁶⁻⁸⁾. Several animal studies and clinical trials have

assessed the effectiveness of aloe gel in the treatment of skin burns ⁽⁹⁻¹⁰⁾, skin exposure to UV and Gamma radiation ⁽¹¹⁻¹²⁾, frostbite and psoriasis ⁽¹³⁻¹⁵⁾, anti-inflammatory effect ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾, immune-stimulating effect ⁽²⁸⁻²²⁾, antiviral and antitumor activity ⁽²³⁻²⁴⁾.

Our result showed that aloe vera did not delay the onset of severe mucositis when compared with the placebo. Patients who received aloe vera developed less mucositis with statistically significant difference from the placebo group. Our findings also confirmed using logistic regression analysis, that there was a significant association between aloe vera treatment and lower mucositis grading. Our results showed that aloe vera could only reduced the incidence of severe mucositis but could not delay the onset of severe mucositis. We suggested that the discordant outcome might mean that the aloe vera effect is not strong enough for mucositis prevention but adequate for alleviating and slowing down the progression of mucositis.

To our knowledge, this is only the second study that reported the use of oral aloe vera for reduction of radiation induced mucositis. In the first study by Su et al ⁽²⁵⁾, results showed that oral aloe vera was not a beneficial adjunct to head and neck radiotherapy compared with placebo. With respect to the onset of mucositis, percentages of weight loss, the incidence of radiation break due to mucositis, and the use of medications to relief symptoms, our findings are in agreement with those of Su et al. However, our finding reports showed that the incidence of severe mucositis was lower and there was a statistically significant clinical benefit with aloe vera use. These findings might be explained by a difference in the preparation of our solution which was done by the aloe vera research group, Faculty of Pharmacy, Mahidol University. In this study, we used a fresh aloe vera gel under well-controlled technique of enzyme deactivation. Thus, our solution could preserve more essential active compounds such as glycoproteins which are powerful substances to promote healing and anti-inflammatory effects. In addition, the study of Danhof et al ⁽²⁶⁾ also confirmed that fresh aloe gel promotes dermal wound healing better than existing commercial products.

Limitations of our study were (1) a baseline characteristic imbalance, (2) the possibility of insensitive outcome measurement, and (3) the difficulty to control patients' compliance. From our study, a baseline characteristic imbalance was found, a disproportional by higher number of male patients in the aloe vera group and in more patients who had previous surgery in the placebo group. We were concerned about bias due to the patients' heterogeneity and therefore tried to minimize this by using a stratified randomization method. With chemotherapy use, we still could not avoid some inadvertent bias. Regarding limitation of outcome measurement, we tried to prevent bias by masking the clinicians, the patients, and our colleagues and used RTOG mucositis grading system which is a validated objective and commonly used method of evaluation, we still could not solve some aspects particularly on the timing for outcome evaluation. In survival analysis, it is an ideal that the patients should be evaluated everyday to record the exact time of outcome development which is more accurate. However, we found that it may be not practical to the situation in our hospital and therefore, we decided to evaluate the patients only 2 times a week. Finally, like several researches, we found that we could not totally monitor the patients' compliance, even though, we reminded all patients to strictly follow with the protocol.

Conclusion

Our study showed that oral aloe vera juice had some benefits in alleviating the severity of radiation-induced mucositis without any side effects. Because it is easy accessible in Thailand with a relatively low cost, the aloe vera juice should be considered as a good alternative agent for the radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancers.

References

1. Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: A proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49 : 917–930.
2. Freedman LS. Tables of the number of patients required in clinical trials using the logrank test. *Statistics in Medicine* 1982;1:121-129.
3. Demorasi F, Bez C, Carrassi A. Prevention and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis. *Minerva Stomatol* 2002; 51: 173–186.
4. Hunter D, Frumkin A. Adverse reactions to vitamin E and aloe vera preparations after dermabrasion and chemical peel. *Cutis*. 1991; 47:193-196.
5. Rodriguez-Bigas M, Cruz N. Comparative evaluation of aloe vera in the management of burn wounds in guinea pigs. *Plast Reconstr Surg*. 1988; 81:386-389.
6. Barrantes E, Guinea M. Inhibition of collagenase and metalloproteinases by aloins and aloe gel. *Life Sci* .2003;72: 843–850.
7. Maze G, Terpolilli RN, Lee M. Aloe vera extract prevents aspirin-induced acute gastric mucosal injury in rats. *Med Sci Res* 1997; 25: 765–766.
8. Rodriguez-Bigas M, Cruz NI, Suarez A. Comparative evaluation of aloe vera in the management of burn wounds in guinea pigs. *Plast Reconstr Surg*. 1988;81:386-389.
9. Visuthikosol V, Chowchuen B. Effect of aloe vera gel to healing of burn wound a clinical and historic study. *J Med Assoc Thai*. 1995;78:403-409.
10. Roberts DB, Travis EL. Acemannan-containing wound dressing gel reduces radiation-induced skin reactions in C3H mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:1047-1052.

11. Lee CK, Han SS, Shin YK, Chung MH, Park YI, Lee SK, et al. Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact hypersensitivity by Aloe vera gel components. *Int J Immunopharmacol.* 1999; 21:303-310.
12. Byeon SW, Pelley RP, Ullrich SE, Waller TA, Bucana CD, Strickland FM. Aloe barbadensis extracts reduce the production of interleukin-10 after exposure to ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol.* 1988;110:811-817.
13. Strickland FM, Pelley RP, Kripke ML. Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of contact and delayed hypersensitivity by Aloe barbadensis gel extract. *J Invest Dermatol.* 1994;102:197-204.
14. Heggers JP, Robson MC, Manavalen K, Weingarten MD, Carethers JM, Boertman JA, et al. Experimental and clinical observations on frostbite. *Ann Emerg Med.* 1987;16:1056-1062.
15. Miller MB, Koltai PJ. Treatment of experimental frostbite with pentoxifylline and aloe vera cream. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:678-680.
16. Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, Ahmad SA, Afzal M. Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. *Trop Med Int Health.* 1996. 1:505-509.
17. Davis RH, Rosenthal KY, Cesario LR, Rouw GA. Processed aloe vera administered topically inhibits inflammation. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1989;79:395-397.
18. Davis RH, Stewart GJ, Bregman PJ. Aloe vera and the inflamed synovial pouch model. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1992;82:140-148.
19. Brossat JY, Ledeaut JY, Ralamboranto L, Rakotovao LH, Solar S, Guequen A , et al. Immunostimulating properties of an extract isolated from Aloe vahombe. 2. Protection in

mice by fraction F1 against infections by *Listeria monocytogenes*, *Yersinia pestis*, *Candida albicans* and *Plasmodium berghei*. *Arch Inst Pasteur Madagascar*. 1981;48:11-34.

20. Womble D, Helderman JH. Enhancement of allo-responsiveness of human lymphocytes by acemannan (Carrisyn). *Int J Immunopharmacol*. 1988;10:967-974.

21. Peng SY, Norman J, Curtin G, Corrier D, McDaniel HR, Busbee D. Decreased mortality of Norman murine sarcoma in mice treated with the immunomodulator, acemannan. *Mol Biother*. 1991;3:79-87.

22. Karaca K, Sharma JM, Nordgren R. Nitric oxide production by chicken macrophages activated by acemannan, a complex carbohydrate extracted from *Aloe vera*. *Int J Immunopharmacol*. 1995;17:183-188.

23. Hart LA, Nibbering PH, Barselaar MT, Dijk H, Berq AJ, Labadie RP. Effects of low molecular constituents from aloe vera gel on oxidative metabolism and cytotoxic and bactericidal activities of human neutrophils. *Int J Immunopharmacol*. 1990;12:427-434.

24. Kim H, Lee B. Inhibition of benzo[a]pyrene-DNA adduct formation by aloe barbadensis Miller. *Carcinogenesis*. 1997;18(4):771-776.

25. Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, et al. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:171.

26. Danhof IE, McAnalley BH. Stabilized aloe vera: effects on human skin cells. *Drug Cosmetic Industry*, 1983;133:53-54.

ภาคผนวก

บทความสำหรับเผยแพร่

1. The efficacy of oral aloe vera for radiation induced mucositis in head and neck cancer patient: A double blind placebo-controlled study ได้รับการตอบรับการลงตีพิมพ์ใน วารสารทางการแพทย์ “Asian Biomedicine” Vol.3, No.4 ซึ่งจะได้รับการตีพิมพ์ในเดือน สิงหาคม 2552 (แนบจดหมายตอบรับการลงตีพิมพ์มาด้วย)
2. Abstract ได้รับการตีพิมพ์ ในวารสารสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย ปี ที่ 15 ฉบับที่ 1 มกราคม-มิถุนายน 2552

กิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการนำเสนอจากโครงการไปใช้ประโยชน์

1. นำเสนอผลงานการวิจัย ในการประชุมใหญ่ประจำปี ของสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย ในวันที่ 21 มีนาคม 2552 ที่ จ.ชลบุรี
2. นำเสนอว่าด้วยทางมะเร็งที่ผู้ป่วยที่ได้รับรังสีต่อเนื่องหลังจากนับโครงการวิจัย

ตารางเปรียบเทียบวัตถุประสงค์ กิจกรรมที่วางแผนไว้ และกิจกรรมที่ดำเนินการมา และผลที่ได้รับ ตลอดโครงการ

วัตถุประสงค์	กิจกรรมหลัก	กิจกรรมรอง	กิจกรรมที่ดำเนินการ	ผลที่ได้รับ
1.เพื่อศึกษา เปรียบเทียบ ประสิทธิผล ของน้ำว่านหาง จะระเจี้ย 2.เพื่อศึกษา ผลข้างเคียงของ น้ำว่านหาง จะระเจี้ย	1.1ขั้นทำแผน โครงการการวิจัย	1.1.1รวมรวม ข้อมูลต่างๆที่ จำเป็น 1.1.2ระดม ความคิดเห็น ของกลุ่มน นักวิจัย	รวมรวมข้อมูล ต่างๆที่จำเป็น จากการ review literature และ จัดเตรียมข้อมูล เพื่อเริ่มงานวิจัย และจัดประชุม ปรึกษาหารือ กับกลุ่มเพื่อ เตรียมความ พร้อม	ได้ข้อมูล ครบถ้วน
	1.2เริ่ม ทำการศึกษาและ เก็บข้อมูลใน ผู้ป่วย	1.2.1 ประสานงาน กับผู้เกี่ยวข้อง ในการวิจัย อย่างต่อเนื่อง เพื่อให้การทำ วิจัยมีนัย อย่างราบรื่น	ได้เริ่ม ทำการศึกษา และเก็บข้อมูล ในผู้ป่วย	ได้ข้อมูลนำมา วิเคราะห์ผล

	1.3 วิเคราะห์ ข้อมูล	1.3.1 ปรึกษา นักสถิติเพื่อทำ การวิเคราะห์ ข้อมูลทางสถิติ	นำข้อมูลที่ได้ ปรึกษานักสถิติ เพื่อทำการ วิเคราะห์ข้อมูล ทางสถิติ	ได้ผลการศึกษา ^{เพื่อนำมา} วิเคราะห์และ สรุปผลงาน
	1.4 ประเมินและ สรุปผลการวิจัย		เขียนรายงาน ฉบับสมบูรณ์ ตามรูปแบบ ของวารสารที่ จะส่งตีพิมพ์	ได้รับการเผยแพร่ ผลงานในวารสาร ทางการแพทย์ และนำเสนอ ผลงานต่อ สาธารณะ เช่น ^{การประชุมใหญ่ ประจำปีของ สมาคมรังสีรักษา^{และการเริ่มวิทยา}}