Intravenous versus oral regimens of dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer patients: a double-blind randomized controlled trial

Mr. Marut Yanaranop

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย
The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Health Development
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการใช้ยาเดกซาเมธาโซนโดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือดกับวิธีรับประทานเพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกินในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ท่อนำไข่ และเยื่อบุช่องท้อง

นายมรุต ญาณารณพ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2558
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title	Intravenous versus oral regimens of dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer patients: a double-blind randomized controlled trial
By	Mr. Marut Yanaranop
Field of Study	Health Development
Thesis Advisor	Associate Professor Surasith Chaithongwongwatthana, M.D.

Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

.....Dean of the Faculty of Medicine

(Professor Suttipong Wacharasindhu)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

THESIS COMMITTEE

.....Chairman

(Professor Pichet Sampatanukul, M.D.)

.....Thesis Advisor

(Associate Professor Surasith Chaithongwongwatthana, M.D.)

.....Examiner

(Assistant Professor Chulalak Komoltri, Ph.D.)

.....External Examiner

(Sumonmal Manusirivithaya, M.D.)

มรุต ญาณารณพ : การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการใช้ยาเดกซาเมธาโซนโดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือดกับวิธีรับประทานเพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกินในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ท่อนำไข่ และเยื่อบุช่องท้อง (Intravenous versus oral regimens of dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer patients: a double-blind randomized controlled trial) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ. สุรสิทธิ์ ชัยทองวงศ์วัฒนา, 84 หน้า.

ภูมิหลัง: ปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกินจากยา paclitaxel (P-HSR) เป็นผลข้างเคียงที่สำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด paclitaxel การป้องกันผลข้างเคียงนี้มีความจำเป็น

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและผลข้างเคียงระหว่างสูตรยาเดกซาเมธาโซนโดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือด (IV-D) กับวิธีรับประทาน (PO-D) เพื่อป้องกัน P-HSR ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ท่อนำไข่ และเยื่อบุช่องท้อง ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรรวม paclitaxel และ carboplatin (TC) รอบแรก

วิธีดำเนินการทำวิจัย: การวิจัยทดลองแบบสุ่มเปรียบเทียบในผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ ท่อนำไข่ และเยื่อบุช่องท้อง อายุ 18-70 ปี ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร TC รอบแรก แบ่งกลุ่มแบบสุ่มในอัตรา 1:1 เพื่อรับสูตรยา IV-D หรือ PO-D เพื่อป้องกัน P-HSR และตรวจติดตาม 28 วันหลังจากนั้น หมายเลขสุ่มสร้างโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์และแบ่งชั้นโดยอายุและดัชนีมวลกาย ผู้ร่วมวิจัยและผู้ประเมินผลการวิจัยถูกปกปิดจากการแบ่งกลุ่ม ผลการวิจัยหลักคือ อุบัติการณ์ของ P-HSR โดยรวม และ P-HSR แบบรุนแรง ในขณะที่ผลการวิจัยรองคือ อุบัติการณ์ของผลข้างเคียงจากยาเดกซาเมธาโซน ผลข้างเคียงอื่นจากยาเคมีบำบัด และคุณภาพชีวิต และวิเคราะห์แบบ intention-to-treat การศึกษานี้ลงทะเบียนใน ClinicalTrials.gov หมายเลข NCT02349763

ผลการวิจัย: ระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2558 ผู้ป่วย 288 รายเข้าร่วมการวิจัย 7 รายถูกคัดออก และ 281 รายเข้ารับการวิเคราะห์ แบ่งสตรี 140 ราย รับสูตร IV-D และสตรี 141 ราย รับสูตร PO-D อัตราของ P-HSR โดยรวมในสูตร IV-D ไม่แตกต่างจากสูตร PO-D (ร้อยละ 17.9 และ 19.1, p = 0.780) P-HSR แบบรุนแรงพบในสตรีหนึ่งรายที่ได้รับสูตร IV-D (ร้อยละ 0.7 และ 0.0, p = 0.498) ผลข้างเคียงอื่นจากยาเคมีบำบัดและคะแนนคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างระหว่างสองสูตรยา อย่างไรก็ตามสตรีที่รับสูตร PO-D พบผลข้างเคียงจากการใช้ยาเดกซาเมธาโซนระยะสั้นมากกว่าสูตร IV-D โดยเฉพาะปัญหาสิว (ร้อยละ 10.6 และ 2.1, p = 0.004)

สรุป: ประสิทธิผลระหว่างสูตรยา IV-D และ PO-D ในการป้องกัน P-HSR ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงของการใช้ยาเดกซาเมธาโซนระยะสั้นในสูตร IV-D พบน้อยกว่าสูตร PO-D ดังนั้นสูตร IV-D เหมาะสมสำหรับการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกินจากยา paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ท่อนำไข่ และเยื่อบุช่องท้อง ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร paclitaxel และ carboplatin

สาขาวิชา การพัฒนาสุขภาพ ลายมือชื่อนิสิต .....

ปีการศึกษา 2558 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

5674655230 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT
KEYWORDS: DEXAMATHASONE / HYPERSENSITIVITY REACTION / PACLITAXEL / OVARIAN CANCER / FALLOPIAN TUBE CANCER / PERITONEAL CANCER

MARUT YANARANOP: Intravenous versus oral regimens of dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer patients: a double-blind randomized controlled trial. ADVISOR: ASSOC. PROF. SURASITH CHAITHONGWONGWATTHANA, M.D., 84 pp.

Background: Paclitaxel-associated hypersensitivity reaction (P-HSR) is the important adverse event (AE) of patients received paclitaxel infusion. Prophylaxis of this AE is thus necessary.

Objective: To compare the efficacy and side effects between intravenous and oral dexamethasone regimens (IV-D and PO-D) for P-HSR prophylaxis in primary ovarian, fallopian tube and peritoneal carcinoma (POC/PTC/PPC) patients receiving first cycle of combined paclitaxel plus carboplatin (TC).

Methods: This was a double-blind randomized controlled trial conducted in POC/PTC/PPC patients aged 18-70 years received first cycle of TC. Those were randomly allocated in a 1:1 ratio to receive OV-D or PO-D regimens and were followed at 28 days thereafter. Randomization list was done by computer-generated random sequence, stratified by age and body mass index (BMI). Participants and outcome assessors were blinded to group assignment. Primary outcomes were incidence of overall and severe P-HSRs, while secondary outcomes were incidence of dexamethasone side effects, other AEs to chemotherapy, and quality-of-life (QoL), and analysis was done by intention-to-treat fashion. This study was registered with ClinicalTrials.gov Identifier NCT02349763.

Results: Of 288 patients enrolled during February and July 2015, 7 were excluded and 281 were eligible for analysis, 140 allocated to IV-D and 141 allocated to PO-D regimen. Overall P-HSR rate in IV-D was not different from PO-D (17.9% versus 19.1%, $p = 0.780$). Severe P-HSR occurred in one woman of IV-D (0.7% versus 0%, $p = 0.498$). Other AEs to chemotherapy and QoL scores were not different. However, women in PO-D had more side effects of short-term corticosteroid use than those in IV-D, especially acne (10.6% versus 2.1%, $p = 0.004$).

Conclusions: Efficacies of the IV-D and PO-D for P-HSR prophylaxis were not different. However, side effect of short-term dexamethasone use in IV-D was less prominent than in PO-D. The IV-D regimen is proper for P-HSR prophylaxis in POC/PTC/PPC patients received TC.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Field of Study: Health Development Student's Signature .....

Academic Year: 2015 Advisor's Signature .....

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the research nurse, gynecologic nurse and chemotherapeutic-specialist nurse teams, and gynecologic oncologist staff team of Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Rajavithi Hospital for participation in this trial and Ms. Kanya Boonthongtho from the Clinical Research Center, Rajavithi Hospital for her contribution on the statistical analysis of this trial.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

CONTENTS

Page

THAI ABSTRACT iv

ENGLISH ABSTRACT v

ACKNOWLEDGEMENTS vi

CONTENTS vii

REFERENCES 48

VITA 84

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Background and Rationale

Ovarian cancer is the third most common gynaecologic malignancy worldwide (1), which epithelial carcinoma is the major histologic type (90%). Based on genetic alteration, histopathology, and clinical behaviour, ovarian carcinoma is regarded as the close relation to fallopian tube and peritoneal carcinoma especially serous histologic type. Some experts have proposed that these carcinomas all originate in the fallopian tubes (2-4). Standard initial therapy for advanced ovarian cancer is generally considered to include 6-8 courses of a combined paclitaxel plus carboplatin administrated every 3-4 weeks. The consensus statements on the management of ovarian cancer at the 3rd International Gynaecologic Cancer Consensus Conference in 2004 recommended intravenous paclitaxel (175 mg/m^2 over 3 h) plus intravenous carboplatin (area under the curve [AUC] 5.0–7.5 mg/ml per min) given every 3-4 weeks for six cycles for first-line chemotherapy (5). Therapy guidelines of primary fallopian tube and peritoneal carcinoma should be essentially the same as those for ovarian carcinoma.

Paclitaxel is a tubulin-stabilizing chemotherapeutic agent commonly used in the treatment of several solid cancers. A major limitation during the preclinical development of paclitaxel was its poor water solubility, which led to the use of polyoxyethylated castor oil vehicle or Cremophor® EL as diluents. There are several adverse events (AEs) from paclitaxel administration including alopecia, myalgia, hematotoxicity, peripheral neuropathy and cardiotoxicity; however, hypersensitivity reactions (HSRs) or infusion reaction is an important AEs.

The overall incidence of paclitaxel-associated HSRs (P-HSRs) has been reported in up to 40% with 10.6% of severe P-HSRs in phase I study (6). Initial P-HSRs generally occur within 10 minutes of the start of paclitaxel infusion and most occur with the first or second infusion. Majority of patients manifest as minor symptoms characterized by flushing, chest pain, back pain, hypertension and tachycardia, but sometime life-threatening characterized by generalized urticarial rash, angioedema, bronchospasm

and hypotension or until fatal may occur (7). The reaction is likely due to the release of histamine and other vasoactive substances in response to Cremophor EL. This does not involve immunoglobulin E (IgE) but develops as a consequence of activation of the complement system. These anaphylactic reactions can be distinguished within the Type I category of HSRs as "Complement activation-related pseudo-allergy (CARPA)" (8). Cremophor EL activates the complement system via both of the classical and the alternative pathways providing increased C3a and C5a anaphylatoxins that activate mast cells and basophils for secretory response that underlies P-HSRs. Risk factors associate with P-HSRs depend on the rate of exposure to the Cremophor vehicle. Data from pharmacokinetic study suggests an association between high infusion rate and dose of paclitaxel with increased frequency of P-HSRs (9). Moreover, women with presence of respiratory dysfunction, obesity (body mass index > 25) and postmenopausal status at the time of oophorectomy are reported as risk factors for P-HSRs (10).

Wiernik et al (11) was the first to propose that use of corticosteroids and histamine antagonists could decrease the incidence of P-HSRs. Originally, the prophylactic regimen composed of an oral corticosteroid administered in two doses at 12 and 6 h prior to paclitaxel infusion accompanied with histamine receptor H1 and H2 antagonists administered intravenously 30 min prior to paclitaxel infusion was found to successfully limit P-HSRs (6, 9) denoted as "conventional oral prophylactic regimen".

While this three-drug prophylactic regimen has been shown to be effective, it can be incompliance and inconvenient for patients because the oral corticosteroid must be taken 12 and 6 h before chemotherapy administration. If the patient forgets to take one or both pre-treatment steroid doses, it is not clear whether the patient can be safely treated. This led to the experimental prophylactic regimen of one dose of intravenous dexamethasone accompanied with the H1 and H2 antagonists administered 30 min prior to paclitaxel infusion was subsequently reported to be

equivalent to the regimen of oral dexamethasone (12) denoted as “modified intravenous prophylactic regimen”. This intravenous regimen results in lower total steroid doses and precludes the issues of compliance.

Literature Review

Searching MEDLINE, SCOPUS and CENTRAL for all articles on P-HSRs using the following keywords: paclitaxel, dexamethasone, hypersensitivity, administration, oral and intravenous were undergone. Data from relevant articles on absolute numbers of P-HSRs and patients treated by premedication regimen were extracted.

Bookman et al (13) reported a phase I study of carboplatin plus paclitaxel regimen for the treatment of 35 ovarian cancer patients. All women were received either oral or intravenous premedication regimen of dexamethasone for prophylaxis of P-HSRs. No HSRs were recorded.

Markman et al (14) conducted oral dexamethasone regimen for the first cycle of paclitaxel-based chemotherapy and intravenous dexamethasone regimen for the next cycle for prophylaxis of P-HSRs in 157 patients. There were 5% of P-HSRs in first cycles and 3% in next cycles. However, no severe HSRs were reported.

Bookman et al (12) identified 13 of 283 lung, ovarian and breast cancer patients experiencing P-HSRs (4.6%) and 2 patients developed severe P-HSRs (0.7%) following pre-treatment with single doses of intravenous dexamethasone 10 or 20 mg, diphenhydramine 50 mg, and cimetidine 300 mg or ranitidine 50 mg administrated 30 min before each paclitaxel infusion.

Gennari et al (15) retrospectively reviewed efficacy of oral steroid regimen (prednisone 125 mg, 12 and 6 h before paclitaxel infusion) compared with intravenous steroid regimen (dexamethasone 20 mg bolus immediately before paclitaxel infusion). All of the patients were also received with intramuscular orphenadrine 50 mg plus

intravenous cimetidine 300 mg one h before start of treatment. Ninety patients received oral premedication (469 courses), while 47 patients were intravenous premedication (151 courses). P-HSRs were seen in 10 of 620 courses; 7 episodes occurred with the oral premedication (1.5% of the courses) in 7 different patients (7.7% of patients) and 3 with the intravenous premedication (2% of the courses) in 3 different patients (6.4% of patients). Only 2 patients, 1 with each regimen, were severe P-HSRs.

Micha et al (16) reported P-HSRs in four of 183 patients (2.2%) receiving various paclitaxel doses in the treatment of gynaecologic cancers. All patients received premedication with intravenous dexamethasone 20 mg, diphenhydramine 50 mg and cimetidine 300 mg before each paclitaxel infusion. Two of the patients experiencing P-HSRs were successfully re-challenged with paclitaxel after increased dexamethasone premedication, whereas the other two patients did not receive subsequent doses of paclitaxel.

Markman et al (17) reported a 9% incidence of P-HSRs in more than 200 gynaecologic cancer patients following pre-treatment with single dose of intravenous dexamethasone 20 mg, diphenhydramine 50 mg and famotidine 20 mg. Specific paclitaxel doses and infusion rates were not stated. However, severe P-HSRs occurred less than 1%.

Markman et al (18) included both two-dose oral steroid and one-dose intravenous steroid prophylaxis in 450 patients with gynaecologic cancers in the Cleveland Clinic Cancer Centre from January 1995 through December 1998. Forty-four patients (9%) developed at least one episode of P-HSRs. Majority of those was retreated with paclitaxel were ultimately able to receive the agent and 5 patients required treatment with a standardized desensitization regimen to successfully receive paclitaxel.

Kwon et al (19) retrospectively compared the rates of P-HSRs to paclitaxel between the oral and intravenous corticosteroid prophylactic regimens in patients

Chulalongkorn University

receiving paclitaxel for primary ovarian or peritoneal carcinoma at the Hamilton Regional Cancer Centre from 1996 to 2000. Of the 107 patients in the oral corticosteroid prophylaxis group, 8 had P-HSRs (7.5%), and only 1 of these was severe (0.9%). In contrast, of the 110 patients in the intravenous corticosteroid group, 19 had P-HSRs (17.3%), and 8 of these were severe (7.3%). There was significant difference in P-HSRs rates (p = 0.047).

Tsavaris et al (20) conducted paclitaxel-based chemotherapy in 52 patients including non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, breast cancer, head and neck cancer, and ovarian cancer. Twelve patients received paclitaxel 175 mg/m^2, and the remaining 40 patients received paclitaxel 225 mg/m^2. All patients received short premedication schedule of intravenous dexamethasone. P-HSRs were recorded in 4 patients (7.7%) and were not influenced by age, gender, disease, dose schedule, or number of cycles of therapy. No serious P-HSRs were observed.

Kosmas et al (21) conducted 100 patients including non-small cell lung cancer, small cell lung cancer, breast cancer, head and neck cancer and ovarian cancer. Sixty patients received paclitaxel at 175 mg/m^2 and the remaining 40 at 225 mg/m^2. The premedication regimen consisted of a single dose of intravenous dexamethasone 20 mg, dimethindene maleate (Fenistil) 4 mg, and ranitidine (Zantac) 50 mg. P-HSRs were noted in 7 patients (7.0%) and were not influenced by age, gender, disease, dose schedule, or cycles of therapy. No serious P-HSRs were identified.

Zidan et al (22) prospectively assessed the efficacy of oral dexamethasone in the premedication of P-HSRs in 180 cancer patients, 100 patients received paclitaxel weekly and 80 patients every 3 weeks. Patients received premedication with promethazine 25 mg orally, dexamethasone 2-20 mg orally and cimetidine 300 mg intravenously. P-HSRs occurred in one (1%) patient of the weekly paclitaxel group and 3 (3.8%) patients in the 3-weekly paclitaxel group.

O'Cathail et al (23) retrospectively compared the rates of P-HSRs between the oral dexamethasone (20 mg, 12 and 6 h before paclitaxel) and intravenous dexamethasone (20 mg, 30 min before paclitaxel) regimens in patients with gynaecologic malignancies receiving paclitaxel 175 mg/m^2 at Imperial College Healthcare Trust from May 2011 to February 2012. There were 93 and 55 patients who received oral and intravenous regimens, respectively. HSR rates for oral versus intravenous regimens were 5.4% (5/93) and 14.5% (8/55) (p = 0.07), and grade 3 HSRs were 0% (0/93) and 5.4% (3/55) (p = 0.049), respectively.

The efficacy of the oral and intravenous corticosteroid regimens are summarized in Table 1. Several studies suggested that the overall rate of P-HSRs associated with a single dose of intravenous steroid in modified prophylactic regimen prior to paclitaxel infusion were comparable to rates reported in the literature for conventional prophylactic regimen that included two doses of oral steroids administered 12 and 6 h prior to treatment (Overall P-HSRs, 0-9% and severe P-HSRs < 1%). However, there were two retrospective cohort studies of directed comparison reported superior efficacy of the conventional oral regimen over the modified intravenous regimen (19, 23). Currently, the comparison of the efficacy between both premedication regimens is still inconclusive. Nevertheless, the modified intravenous prophylactic regimen is the commonly used premedication regimen in Thailand. At Rajavithi Hospital, both conventional and modified dexamethasone regimens are used in Gynaecologic Oncology and Medical Oncology units. The strongest study design to determine whether there truly is a difference in incidence of P-HSR between the single-dose intravenous prophylactic regimen to the conventional two-dose oral regimen is a prospective randomized controlled trial.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Table 1 Studies with efficacy of oral and intravenous dexamethasone regimens for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reactions

Author, year	*n*	Regimen	Overall P-HSRs (%)	Severe P-HSRs (%)
Both PO-D and IV-D studies				
Bookman et al (13), 1996	35	IV+PO-D	0.0	NR
Markman et al (14), 1997	157	IV+PO-D	3.0	NR
Markman et al (18), 2000	450	IV+PO-D	9.0	< 1
Single-arm PO-D study				
Zidan et al (22), 2008	180	PO-D	2.2	NR
Single-arm IV-D studies				
Bookman et al (12), 1997	283	IV-D	4.6	0.7
Micha et al (16), 1998	183	IV-D	2.2	0.0
Markman et al, 1999	200+	IV-D	9	< 1%
Tsavaris et al (20), 2005	52	IV-D	7.7	0.0
Kosmas et al (21), 2006	100	IV-D	7.0	0.0
Comparing PO-D vs. IV-D studies				
Gennari et al (15), 1996	90	PO-D	7.7	1.1
	47	IV-D	6.4	2.1
Kwon et al (19), 2002	107	PO-D	7.5	0.9
	110	IV-D	17.3*	7.3*
O'Cathail et al (23), 2013	93	PO-D	5.4	0.0
	55	IV-D	14.5	5.4*

Abbreviations: PO-D = oral dexamethasone regimen, IV-D = intravenous dexamethasone regimen. *Significant at $p < 0.05$.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Research Questions

1) **Primary Research Question**
   - Is there difference between the efficacies of intravenous and oral dexamethasone regimens of for P-HSR prophylaxis in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers receiving first cycle of combined paclitaxel and carboplatin?
2) **Secondary Research Questions**
   - Is there difference of the side effects of dexamethasone between intravenous and oral regimens in first seven days of first cycle of combination paclitaxel and carboplatin in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers?
   - Is there difference of other adverse events to chemotherapy in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers receiving intravenous and oral dexamethasone regimens?
   - Is there difference of quality-of-life of patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers receiving intravenous and oral dexamethasone regimens?
   - What are the risk factors of P-HSRs in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers?

Research Objectives

1) **Primary Objective**
   - To compare the efficacies of intravenous and oral dexamethasone regimens for P-HSR prophylaxis in first cycle of combination paclitaxel and carboplatin in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers.

2) **Secondary Objectives**

- To compare the side effects of dexamethasone between intravenous and oral regimens in first seven days of first cycle of combined paclitaxel and carboplatin in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers.
- To compare other adverse events to chemotherapy between intravenous and oral dexamethasone regimens in first cycle of combined paclitaxel and carboplatin in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers.
- To compare quality-of-life in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers receiving intravenous and oral dexamethasone regimens during the first month of combined paclitaxel and carboplatin.
- To determine risk factors associated with P-HSRs in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers receiving combined paclitaxel and carboplatin.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Hypothesis

1) **Research Hypothesis**

- There is difference of the efficacies between intravenous and oral dexamethasone regimens in P-HSR prophylaxis in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers receiving combined paclitaxel and carboplatin.

2) **Statistical Hypothesis**

- **Null Hypothesis "H0: $\pi_1 = \pi_2$"**

There are no significant differences in incidence rate of the overall P-HSRs between intravenous and oral dexamethasone regimens in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers receiving combined paclitaxel and carboplatin.

- **Alternative Hypothesis "H1: $\pi_1 \neq \pi_2$"**

  There are significant differences in incidence rate of the overall P-HSRs between intravenous and oral dexamethasone regimens in patients with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers receiving combined paclitaxel and carboplatin.

  - π_1 = Rate of the overall P-HSRs in intravenous dexamethasone regimen (IV-D) group
  - π_2 = Rate of the overall P-HSRs in oral dexamethasone regimen (PO-D) group

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Conceptual Framework

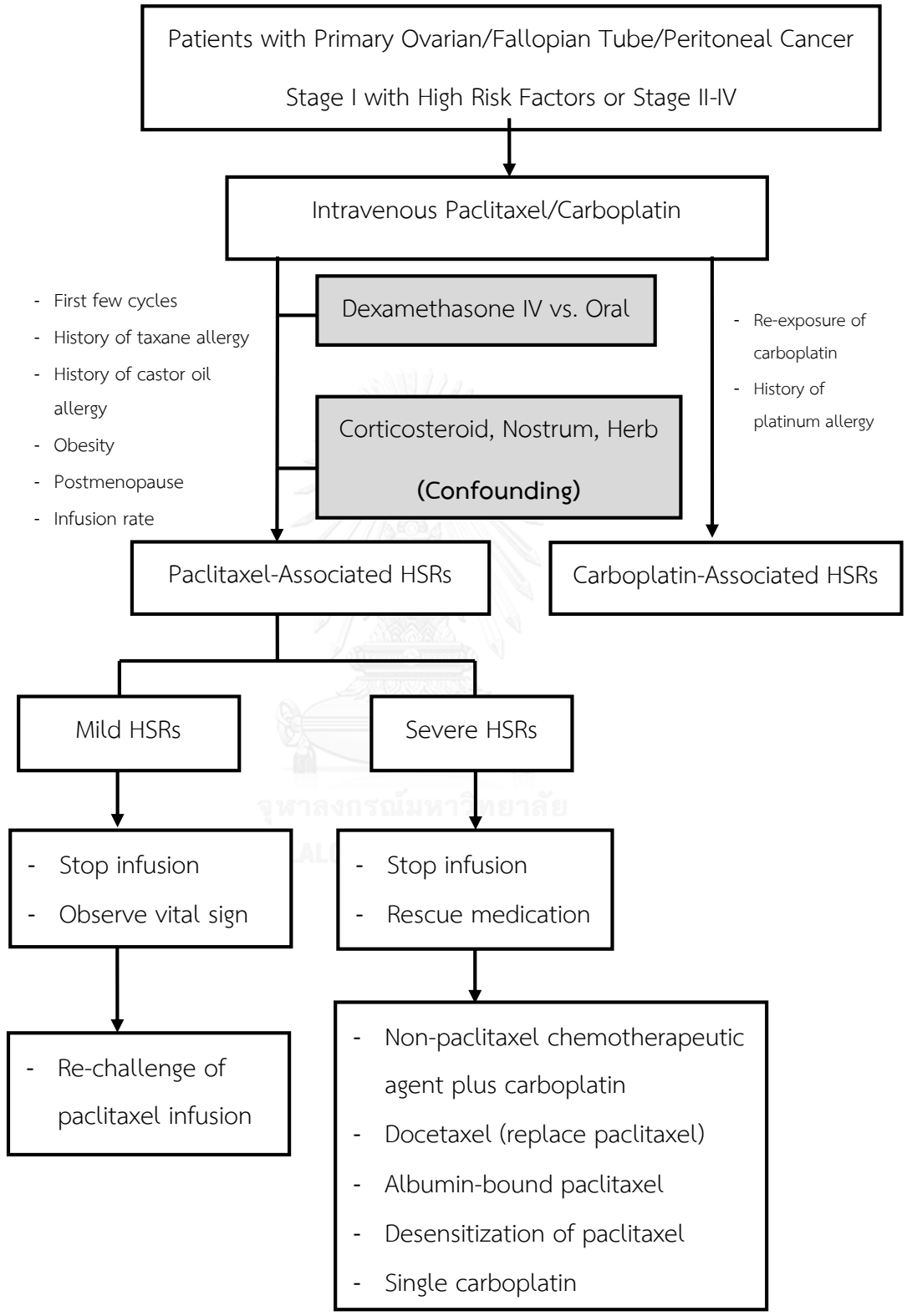


Figure 1 Conceptual framework

Keywords

Dexamethasone

Hypersensitivity reaction

Paclitaxel

Ovarian cancer

Fallopian tube cancer

Peritoneal cancer

Operational Definition

1) **Patients with Primary Ovarian, Fallopian Tube and Peritoneal Cancers** are defined as women who have a histologically or cytologically proven diagnosis of primary epithelial ovarian, fallopian tube or peritoneal carcinoma including serous, mucinous, endometrioid, clear cell, transitional cell, malignant Brenner, mixed epithelial and undifferentiated carcinoma.

   If only the results of cytological examinations were available, patients needed to have the following criteria:

   - A cytological diagnosis of adenocarcinoma;
   - An abdominal mass more than 2 cm in diameter on abdominal images;
   - A cancer antigen 125 (CA125)/carcinoembryonic antigen (CEA) ratio of more than 25 (24), or no evidence of gastrointestinal cancer if CA125/CEA ratio was less than or equal to 25.

2) **Combined Paclitaxel and Carboplatin** is a combination chemotherapy regimen composing of paclitaxel 175 mg/m^2 intravenous infusion over 3 h then

carboplatin AUC 5 mg/ml per min intravenous infusion over 30 min every 4 weeks per cycle.

3) **Paclitaxel-Associated Hypersensitivity Reaction (P-HSR)** is defined as the hypersensitivity reaction or infusion reaction occurred soon after the infusion of paclitaxel, generally within the first hour of infusion.

Serious and potentially life-threatening HSRs are designated as major or severe; whereas reactions of less severity are designated as minor or mild HSRs. Major or severe HSRs include one or more of the following manifestations: generalized urticaria, angioedema, bronchospasm and hypotension (9). Rarely, major P-HSRs can be fatal. Minor HSRs include facial flushing, pruritus, hypertension, tachycardia, bradycardia, diaphoresis, abdominal pain, extremity pain, back pain, chest pain, chest tightness and anxiety (9).

Severity of HSRs are graded as allergic reaction and anaphylaxis, and infusion reaction according to National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 for adverse reactions to chemotherapy (25). In this study, a severe HSRs is defined as a CTCAE grade $\geq$ 3 [one or more of the following: angioedema, hypotension (SBP < 80 mmHg) requiring vasopressor, bronchospasm requiring bronchodilators or generalized urticaria]. All HSRs with a score $\leq$ 2 are defined as mild reactions. Other symptoms of HSRs are also graded. These criteria are outlined in detail in Table 2.

4) **Prophylaxis of Paclitaxel-Associated HSRs**

There are two regimens for prophylaxis of P-HSRs composed of

- Conventional oral dexamethasone regimen (PO-D): dexamethasone 20 mg given orally 12 and 6 h before paclitaxel infusion (total 40 mg) or

- Modified intravenous dexamethasone regimen (IV-D): dexamethasone 20 mg given intravenously 30 min before paclitaxel infusion

Both regimens are given accompanied with diphenhydramine 50 mg and ranitidine 150 mg intravenously 30 min prior to paclitaxel infusion.

5) **Side Effects of Dexamethasone** are defined as the side effects from short-term corticosteroid use (26), including stomach irritation, metallic taste in the mouth, increased appetite, salt and water retention, hyperglycemia, high blood pressure, tachycardia, increased risk of pneumonia, thrush, and other infections, acne, stretch marks on the skin, increased fat on the face (rounded face), upper back, and belly, insomnia, and mood swing.
6) **ECOG Performance Status** is the scale index defined by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) allowing patients to be classified as to their functional impairment (27). The definition of scores in relation to the performance status is displayed in Table 3.
7) **Chemotherapy-related adverse Events (AEs)** are defined as any unfavorable or unintended sign, symptom or disease temporally associated with the use of chemotherapy, whether or not considered related to this medication. Severity of adverse events is evaluated according to NCI – CTCAE Version 4.03.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Table 2 Grading of HSRs according to the NCI CTCAE Version 4.03

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Allergic reaction / Anaphylaxis	Transient flushing or rash, drug fever < 38°; intervention not indicated	Intervention or infusion promptly to symptomatic treatment (e.g. antihistamines, NSAIDS, narcotics); prophylactic medications indicated for ≤ 24 hours	Symptomatic bronchospasm, with or without urticaria; parenteral intervention indicated; allergy-related edema or angioedema; hypotension	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Infusion related reaction	Mild transient reaction; infusion interruption not indicated; intervention not indicated	Therapy or infusion interruption indicated but responds promptly to symptomatic treatment (e.g. antihistamines, NSAIDS, narcotics, IV fluids); prophylactic medication indicated for ≤ 24 hours	Prolonged (e.g. not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Flushing	Asymptomatic, clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Symptomatic, associated with hypotension and/or tachycardia; limiting self-care ADL	-	-
Urticaria	Urticarial lesions covering < 10% BSA; topical intervention indicated	Urticarial lesions covering 10-30% BSA; oral intervention indicated	Urticarial lesions covering > 30% BSA; IV intervention indicated	-	-
Chest pain	Mild pain	Moderate pain, limiting instrumental ADL	Sever pain, limiting self-care ADL	-	-

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Back pain	Mild pain	Moderate pain, limiting instrumental ADL	Sever pain, limiting self-care ADL	-	-
Tachycardia (Heart rate > 100 beats per minute)	Asymptomatic, intervention not indicated	Symptomatic, non-urgent medical intervention indicated	Urgent medical intervention indicated	-	-
Bradycardia (Heart rate < 60 beats per minute)	Asymptomatic, intervention not indicated	Symptomatic, non-urgent medical intervention indicated	Severe, medically significant medical intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hypertension	Prehypertension (systolic BP 120-139 mm Hg or diastolic BP 80-89 mm Hg)	Stage 1 hypertension (systolic BP 140-159 mm Hg or diastolic BP 90-99 mm Hg); medical intervention indicated; recurrent or persistent (≥ 24 h); symptomatic increase be > 20 mm Hg (diastolic) or to > 140/90 mm Hg if previously WNL; monotherapy indicated	Stage 2 hypertension (systolic BP ≥ 160 mm Hg or diastolic BP ≥ 100 mm Hg); medical intervention indicated; more than one drug or more intensive therapy than previously used indicated	Life-threatening consequences (e.g. malignant hypertension, transient or permanent neurologic deficit, hypertensive crisis); urgent intervention indicated	Death
Hypotension	Asymptomatic, intervention not indicated	Non-urgent medical intervention indicated	Medical intervention or hospitalization indicated	Life-threatening and urgent intervention indicated	Death
Bronchospasm	Mild symptoms, intervention no indicated	Symptomatic, medical intervention indicated, limited instrumental ADL	Limiting self-care ADL, oxygen saturation decreased	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise, intubation or urgent intervention indicated	Death

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Table 3 ECOG Performance Status

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature
2	Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited self-care, confined to bed or more than 50% of waking hours
4	Complete disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair
5	Dead

8) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 (25)

The NCI-CTCAE is a descriptive terminology which can be utilized for adverse event reporting. The CTCAE terms are grouped by system organ class and grading (severity) scale is provided for each adverse event term, ranging grade 1 through 5:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self-care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to adverse event.

Activities of Daily Living (ADL)

* Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

** Self-care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

9) Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer (FACT-O) Thai version 4.0

FACT-O is health-related quality-of-life (QoL) questionnaires from the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System targeted to the management of ovarian cancer, composing of a generic core questionnaire called FACT-General or FACT-G and Ovarian Cancer Subscale (OCS). The FACT-G is a 27-item compilation of general questions divided into 4 primary QoL domains: Physical Well-Being (PWB), Social/Family Well-Being (SWB), Emotional Well-Being (EWB), and Functional Well-Being (FWB) (28). The OCS has 12-item of specific questions in ovarian cancer patients. Trial outcome index (TOI) score is calculated by adding together the scores from PWB, FWB and OCS.

The response scales are likert type, with scores ranging from 0 (not at all) to 4 (extremely). There are items constructed as negative phrases and the scores should be reversed. Subscale scores are obtained by summing the scores of their items and the higher scores indicated better QoL.

FACIT questionnaires can be administered by self-report (paper or computer) or interview (face-to-face or telephone). The participants are asked to rate how they felt on that day and the past seven days. The answered questionnaires are then reviewed and verified with the participants. Unanswered questions are repeated verbally, and if the participants are unwilling to answer those questions then interviewers would probe for their reasons. Moreover, the FACT-O provides a reliable and valid assessment of the QoL of women with ovarian cancer, and is appropriate as a brief quality of life

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

assessment in clinical trials and descriptive studies (29), and have been translated into Thai version.

Research design

The study design is a two-paralleled arm, double blinded, randomized controlled trial. This study is registered in the Clinical Trials Protocol Registration and Result System (ClinicalTrials.gov PRS) before the subject recruitment. The trial registration number is NCT #02349763.

Research Methodology

1) **Study Sample**
   - **Population and Sample**
     - **Target Population:** Women with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer receiving first cycle of combination of paclitaxel and carboplatin
     - **Study Population:** Women with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer aged 18-70 years receiving first cycle of combination paclitaxel and carboplatin at Rajavithi Hospital between February 1, 2015 and July 31, 2015
   - **Patient Selection Criteria**
     - **Inclusion Criteria:** eligible participants must meet all of the following criteria
       - Patient pathologically diagnosed with primary ovarian or fallopian tube or peritoneal cancer

- ☐ Patient starting a first cycle of combination paclitaxel and carboplatin at Rajavithi Hospital between February 1, 2015 and July 31, 2015
- ☐ Patient aged 18-70 years
- ☐ Patient with ECOG performance status 0-2 and stable baseline vital sign (body temperature 36.5-37.5°C, blood pressure 90/60-140/90 mm Hg, pulse rate 60-100/min, and respiratory rate 12-20/min)
- ☐ Patient with the following laboratory values obtained:
  - ☐ Hemoglobin $\geq$ 10 g/dL
  - ☐ White blood cell count $\geq$ 3000/mm^3
  - ☐ Absolute neutrophil count $\geq$ 1500 /mm^3
  - ☐ Platelet count $\geq$ 100,000/mm^3
  - ☐ Serum creatinine $\leq$ 2.0 mg/dL
  - ☐ Bilirubin $\leq$ 1.5 x ULN, alkaline phosphatase, SGPT and SGOT $\leq$ 3 x ULN (ULN = upper limit of normal)
- ☐ Patient able to give free and informed consent and who agrees to participate by signing the consent form
- ☐ Patient able to speak and understand Thai
- ☐ Patient able to complete the quality-of-life questionnaire on Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer (FACT-O) Thai version 4.0 and the personal logbook

- **Exclusion Criteria:** if meet one of the following criteria
  - ☐ Patient who had previously received paclitaxel or carboplatin
  - ☐ Patient receiving an albumin-bound paclitaxel

- ☐ Patient who had a history of an allergic reaction to taxanes or platinum analogues
- ☐ Patient was under treatment with systemic corticosteroids or has received systemic corticosteroids during the last week
- ☐ Patient who had a history of an allergic reaction to corticosteroid or diphenhydramine or ranitidine
- ☐ Patient with severe intolerance to lactose
- ☐ Patient who had a history of an allergy or a severe intolerance to products containing castor oil e.g. cyclosporine, teniposide, diazepam, propofol

- **Sample Size Calculation**

Using PS Power and Sample Size Calculations Version 3.0.43, the sample size estimation is based on formula for comparing two proportions in independent groups with 1:1 ratio.

$$\text{N/group} = \frac{\left[Z_{\frac{\alpha}{2}}\sqrt{2p(1-p)}+Z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)}\right]^2}{d^2}$$

Prior data indicate that the pooled incidence of P-HSRs for experimental participants (IV-D group) from review of literature was 0.1416 (15, 19, 23). From the expected difference of incidence of P-HSRs between two groups at 0.10, the probability of the incidence of P-HSRs for controlled participants (PO-D group) is 0.0416. So, the study participants per each group are 130 to be able to reject the null hypothesis that the incidence rates of HSRs for experimental and control subjects are equal with probability (power) 0.8. The Type I error probability associated with this test of this null hypothesis

is 0.05. For the expected drop-out rate of 10%, the estimated sample size per group should be 144 and finally the total sample size is 288.

2) Allocation and treatment assignment

The participants who meet the eligible criteria would be randomized in a 1:1 ratio in stratified allocation by age (18-50 years and 51-70 years) and body mass index (BMI $\leq$ 25 and > 25 kg/m^2) to one of two intervention groups of dexamethasone regimens. The randomization list is generated by computer-generated random sequence using STATA 14 (StataCorp, College Station, TX).

After confirmation that a patient fulfills all the eligibility criteria, research nurses send data of name, hospital number, age (years), body weight (kg) and height (cm) to biostatistician that assign an allocation code of the patient and randomize for treatment arm from the randomization list. The allocation code will be used to link the patient to one of two treatment arms.

3) Treatment blinding

Participants and outcome assessors are blinded to the identity of the treatment from the time of randomization until database lock, using the following methods: (1) randomization data are kept strictly confidential until the time of unblinding, and do not be accessible by anyone else involved in the treatment study, and (2) the identity of the treatments is concealed by the use of study drugs that are all identical in packaging, labeling, schedule of administration and in appearance.

4) Intervention

- **Details of intervention**

This is a study of compare two interventions that compose of

- Oral dexamethasone regimen group (PO-D group) received: Dexamethasone 20 mg (4 mg/tablet) or 5 tablets given orally at 12 and 6 h before paclitaxel infusion and 0.9% normal saline solution

(placebo) 4 ml given intravenously at 30 min before paclitaxel infusion

- Intravenous dexamethasone regimen group (IV-D group) received: lactose (placebo) 5 tablets given orally at 12 and 6 h before paclitaxel infusion and dexamethasone 20 mg (5 mg/ml) given intravenously at 30 min before paclitaxel infusion

- **Preparation of the interventions**
  - Oral dexamethasone and placebo

    Dexamethasone tablet used in this study is a 4 mg tablet (Atlantic Laboratories, Inc., Thailand). Placebo or lactose tablets, produced by Faculty of Pharmacy, Silapakorn University. Research assistants prepare five-tablet package and labeled the codes. Each package contains either dexamethasone or placebo depending on the codes from random numbers.
  - Intravenous dexamethasone and placebo

    Dexamethasone injection used in this study has concentration of 5 mg/ml (Atlantic Laboratories, Inc., Thailand). Normal saline is used as placebo. Research assistants prepare a syringe and label the number on 5-ml syringes. Each syringe contains either dexamethasone or placebo depending on the codes from random numbers.

- **Compliance**

Taking oral dexamethasone or placebo on time is the major problem of compliance and inconvenient for patients. All participants are admitted in gynecologic wards and controlled this step orderly by gynecologic nurses.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- **Contamination**

  Nostrum or herb may have a problem of contamination since some composes of corticosteroid ingredient. Investigators must inquire about history of taking the nostrum or herb at inclusion visit and ask the participants to avoid them during treatment period.

- **Co-intervention**

  Systemic corticosteroid administration for other treatments is co-intervention in this study due to its efficacy can prevent the outcome of interest in both intervention groups. Patients who take systemic corticosteroid are excluded from this study.

5) Collaboration

- Pharmacists:
  - Producing of lactose tablets
  - Preparing dexamethasone and lactose tablets in the opaque packing.
- Research nurses:
  - Allocation the participants who meet the eligible criteria in inclusion visit.
  - Explaining the protocol and asking the participants to give the written consent.
  - Sending of participants' data to biostatistician for randomization.
  - Preparing injected dexamethasone and 0.9% NSS with labeling the syringes.
  - Describing details for FACT-O questionnaire and personal logbook.
  - Reviewing and verifying the answered questionnaires of FACT-O with participants in inclusion visit.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- Reviewing and verifying the answered questionnaires of FACT-O and personal logbook with participants in follow-up visit.

- Gynecologic nurses:
  - Giving the dexamethasone or lactose tablets to the participants at 10.00 pm and 04.00 am.
  - Giving the appointment of follow up visit to participants.
- Chemotherapy nurses:
  - Giving combination paclitaxel and carboplatin regimen according the protocol.
  - Recording vital sign and hypersensitivity reactions as paclitaxel infusion.
  - Notifying gynecologic oncologists if P-HSRs occur and stopping paclitaxel infusion.
- Gynecologic oncologists:
  - Taking the physical examination of the participants in inclusion visit
  - Data entry of clinical information in inclusion visit
  - Evaluation AEs of the participants after completeness of combination paclitaxel and carboplatin
  - Treatment of P-HSRs if they occur and recording detail of treatment in the case report form.
  - Taking physical examination and evaluation of adverse events with data entry in the case report form as follow up visit.
- Biostatisticians:
  - Construction the randomization list
  - Registration of participants' data in the registration form and giving the allocation code.
  - Randomization of the intervention groups from randomization list.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

- Data analysis

6) Research Protocol

The study is conducted during 4 week-period and three visits were planned:

Day 0 (D0): Inclusion visit

Participants who meet the eligible criteria are admitted at gynecologic wards and asked to give written consent to participate in the study after having received an explanation of the protocol. The investigators collect the clinical data, evaluate ECOG performance status and laboratory results of complete blood count, serum creatinine, liver function test, chest x-ray. Self-administered FACT-O Thai version 4.0 are completed by the participants. After stratified randomization, the participants are received either oral dexamethasone or placebo (lactose tablets) at 10.00 pm and 04.00 am.

Day 1 (D1): Chemotherapeutic treatment visit

The participants are received either intravenous dexamethasone or placebo (0.9% normal saline solution) at 09.30 am (30 min before paclitaxel infusion) depend on intervention groups. Intravenous ranitidine 50 mg and diphenhydramine 50 mg are also given all participants. Paclitaxel is started at 10.00 am by the calculated dose is diluted in 500 ml of saline and administered by intravenous infusion over 3 h. Only glass containers and polyethylene-lined tubing are used for drug delivery and in-line filtration of the prepared solution during paclitaxel infusion using cellulose acetate filters of 0.22 microns pore size was performed. Then carboplatin AUC 5 mg/ml per min is given intravenously over 30 min sequentially. During paclitaxel administration, blood pressure, pulse rate and respiratory rate are recorded every 15 min in first h then every 30 min until complete 3 h. P-HSRs are observed and recorded especially in first h. Other adverse events (AEs) to chemotherapy are also

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

observed and recorded. These AEs are graded according to NCI CTCAE version 4.03.

If any sign or symptoms of HSRs occur as paclitaxel infusion (e.g. chest tightness, back pain, flushing, dyspnea, tachycardia, hypertension, hypotension, and sensation of extreme anxiety), immediate discontinuation of the paclitaxel infusion is performed and evaluated the severity of P-HSRs. In case of mild P-HSRs (CTCAE grade 1-2), rapid intravenous administration of chlorphenamine (10 mg) and hydrocortisone (100 mg) must be considered and re-challenge of paclitaxel infusion in slower rate approximately 30 min after initially stopping its administration (allowing for complete disappearance of signs and symptoms of the previous reaction). In severe or life-threatening P-HSRs (CTCAE grade 3-4), rescue medications e.g. vasopressor and bronchodilator, and sometime endotracheal intubation and resuscitation are used. Further management after severe P-HSRs, there are many strategies e.g. replacement paclitaxel with non-taxane chemotherapeutic agents, albumin-bound paclitaxel or docetaxel; desensitization of paclitaxel; or discontinue paclitaxel and continue on single-agent carboplatin. All participants receive the personal logbook for self-administration of side effects from dexamethasone in day 1-7.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Day 28 (D28): Follow up visit

This visit took place 28 days (± 3 days) after the chemotherapeutic visit and is the first day of second cycle of chemotherapy. All participants are evaluated the ECOG performance status, taken physical examination, recorded laboratory results of complete blood count, serum creatinine and liver function test, and self-administrated FACT-O Thai version 4.0. The adverse events are collected according to NCI-CTCAE version 4.03. In addition, they must send the personal logbook to investigators.

Table 4 Study Schedule

	Day 0	Day 1	Day 1-7	Day 28
Informed consent	×			
Demographic and clinical data	×			
Physical examination	×			×
Vital sign	×	×		×
ECOG performance status	×			×
CBC, Cr, LFT, CXR	×			×
FACT-O	×			×
P-HSRs		×		
Other AEs		×		×
Side effects of dexamethasone			×	

Outcome measures

1) Primary outcome

- Incidence of overall and severe P-HSRs (safety endpoint)

2) Secondary outcomes

- Incidence of side effects of dexamethasone
- Incidence of other AEs
- Quality of life assessed by FACT-O score
- Risk factors associated with P-HSRs

Data collection

- Clinical data: age, body weight and height, pathologic diagnosis, tumor staging, operation, ECOG performance status and laboratory results of complete blood count, serum creatinine, liver function test and chest radiography.
- P-HSRs and severity (grade) at Day 1

- Side effects of dexamethasone during Day 1 and 7
- Other AEs to chemotherapy and severity (grade) at Day 1 and Day 28
- FACT-O score at Day 0 and Day 28

Safety monitoring

After administration of paclitaxel infusion, all participants are closely observed for vital sign and adverse events by chemotherapeutic nurses and gynaecologic oncologists. In chemotherapeutic administration unit, there are emergency set with hypersensitivity kits, oxygen and suction pipe line preparing for emergency situation.

1) Serious adverse event reporting

To ensure patient safety, every serious AEs, regardless of suspected causality, occurring after the patient has provided informed consent and until 4 weeks after patient received chemotherapeutic agents must be reported to IRBs and Independent Data Monitoring Committee (IDMC) immediately or within 24 hours of its occurrence.

2) Independent Data Monitoring Committee (IDMC)

The IDMC is an independent group consisting of 2 clinicians and 1 biostatistician. The IDMC was constituted prior to the randomization of the first patient, which composed of Dr. Suphet Tuipae, Dr. Jitima Tiyayon, and Ms. Manussanun Tanavikrankoon. The IDMC was perform ongoing reviews of safety data with regular meetings. The meeting take place to review the early safety analysis based on the safety data on the first 144 patients and to review the results at interim analysis. The IDMC has the responsibilities to minimize the exposure of patients to an unsafe therapy and to make recommendations for changes in study process where appropriate.

3) Interim analysis

A planned interim analysis is conducted on completion of 50% of the participants. The plan is to stop the trial if there was a significant difference between groups in the primary outcome (the incidence of overall and severe P-HSRs) with a

nominal alpha of 0.025 based on the alpha spending function approach (30), or there is a safety signal that suggested an increased risk of P-HSRs in the IV-D group over the PO-D group more than 10%.

An interim analysis was conducted on April 24, 2015 after enrolment of 144 participants, but the stopping rules for the trial were not met (P-HSRs; IV-D 17.1% versus PO-D 20.0%, p = 0.664) and no severe P-HSRs were identified.

Data analysis

All data is analysed as intention-to-treat basis composed with all included participants who had at least one study drug intake after randomization. Statistical analysis was undertaken using STATA 14 (StataCorp, College Station, TX).

The baseline characteristics of participants describe using frequency and percentage for categorical data and mean, standard deviation, median and interquatile range for continuous data. Comparisons of baseline characteristics between the groups were made using Student's *t*- and Mann-Whitney U tests for continuous variables, and χ^2 or Fisher's exact test for categorical variables, as appropriate. For comparison of P-HSRs, side effects of dexamethasone and other AEs, Chi-square test or Fisher's exact test is used to analysis as appropriate. Quality-of-life assessed by FACT-O score compared between and within groups is carried out by Repeated-measures ANOVA test. Logistic regression test for multivariable analysis of significant risk factor associated with P-HSRs is done. Multiple imputation analysis is planned if missing values are more than 20 percent. A probability value of less than 0.05 is considered statistically significant.

Ethical Considerations

The research proposal was approved by Institutional Review Boards (IRBs) of Rajavithi Hospital and Chulalongkorn University before the study begin. During the trial, any amendments or modifications to the protocol should be sent to the IRBs. It

should also be informed of any event to affect the safety of participants or compromise the continuation of the trial.

This trial conducts in accordance with ICH guidelines for Good Clinical Practice. All eligible participants received details of the study protocol from research nurses. Consent form must be obtained from each participant before intervention assignment. Study codes are used to keep the participant's confidentiality and keep the document that links the study code to subject's information separately, assign security codes to access records, and limit access to identifiable information.

Limitation

The participants in this study do not represent all women with primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer receiving combination paclitaxel and carboplatin because the study was focused in patients with good performance status. Because dosage and infusion rate of paclitaxel were limited in only one regimen, the association of these factors with hypersensitivity reaction cannot be evaluated.

Expected Benefit and Application

The results obtained from this study would be considered for the appropriate regimen of prophylaxis of P-HSRs in primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer patients receiving combination paclitaxel and carboplatin or other patients who receive paclitaxel. Safety of patients is the most important consideration.

Obstacles

Sample size and time period might be the problem of this study. Total number of enrolled participants is 288 participants but there are only 40-50 primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer patients per one month receiving the first cycle of combination paclitaxel and carboplatin in Rajavithi Hospital. Therefore, time period for data collection is about six months. Multicenter research cooperation might be conducted.

Administration & Time Schedule

1) Time table

Table 5 Time table

Year	2013	2014								2015											
Month	10-12	1	2	3	4-8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Protocol development																					
IRB submission																					
Team preparation																					
Data collection																					
Data analysis																					
Manuscript preparation & submission																					

2) Budgets

Table 6 Budgets

Details	Costs (Baht)
Dexamethasone tablets (4 mg), 2 bath/tab, 10 tab/1 participant, 144 participants	2,880
Dexamethasone ampoules (5 mg/ml), 7.25 bath/ampoule, 4 ampoules/1 participant, 144 participants	4,176
Placebo (Lactose tablets), 10 tab/1 participant, 144 participants	5,000
Assistants	5,000
Stationary	2,500
Miscellaneous	2,500
Total	22,056

3) Funding and conflicts of interest

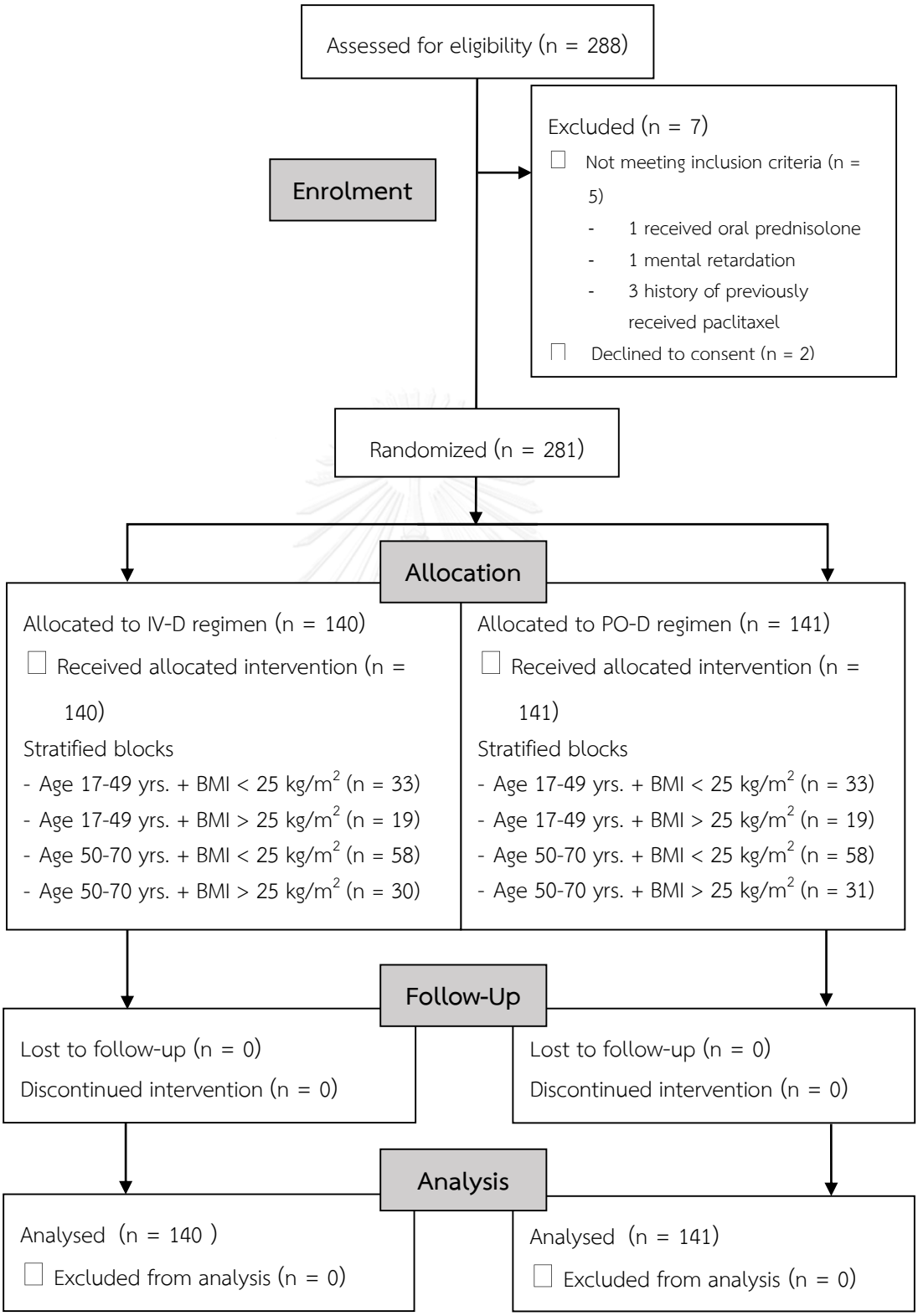
This research is financially supported by Rajavithi Hospital and the researchers indicate no potential conflicts of interest.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Results

Between February 1, 2015, and July 31, 2015, a total of 288 patients were enrolled. The trial flow diagram is presented in **Figure 2**. Seven patients were excluded from analysis because one patient received oral prednisolone for treatment of systemic lupus erythematosus, 1 patient was mental retardation and could not to complete FACT-O questionnaire and personal logbook, 3 patients had a history of previously received paclitaxel, and two patients declined to consent. Finally, 281 participants were eligible for analysis, of whom 141 were allocated IV-D regimen and 141 women were allocated PO-D regimen. No participant with lost to follow up or discontinued intervention was found.

Figure 2 Flow diagram for the trial



Baseline characteristics of participants are summarized in **Table 7**. The IV-D and PO-D groups had balanced baseline characteristics. The IV-D participants were mean age of 54.3 years, mean BMI of 23.9 kg/m^2, 43.6% of underlying diseases; whereas, the PO-D participants were mean age of 53.8 years, mean BMI of 23.6 kg/m^2, 37.6% of underlying diseases. The majority of participants were ovarian cancer (95%) with advanced stage of diseases (54.4%). Two hundred and forty-nine women had a histological diagnosis of primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer, and 32 women had a cytological diagnosis. Serous carcinoma was the most common histologic type (28.1%). Most participants underwent operation and 65.5% received optimal surgery. Majority of participants received adjuvant chemotherapy (82.6%). There were no significant differences between the groups in demographics, clinico-pathologic data and treatment modalities.

Primary outcome analysis of P-HSRs is presented in **Table 8**. The P-HSRs did not significantly different between the IV-D and PO-D groups (17.9% versus 19.1%, p = 0.780). Hypertension was the most common P-HSRs of both groups (14.2%), which transiently manifested as infusion reaction and occurred mostly within 15 min after paclitaxel infusion. The majority of participants with transient hypertension (38/40, 95%) were grade 2 (systolic blood pressure 140-159 mm Hg and diastolic blood pressure 90-99 mm Hg). When excluded the isolated transient hypertension CTCAE grade < 3 from the overall P-HSRs, the P-HSRs did not significantly different between the IV-D and PO-D groups (9.3% versus 10.6%, p = 0.705). Severe P-HSR occurred in one participant of the IV-D group but not identified in all participants of the PO-D group (0.7% versus 0.0%, p = 0.498). This patient was a 62-year-old woman with advanced stage of ovarian cancer (serous carcinoma) and optimal surgical staging. She presented markedly facial flushing, severe chest pain and bronchospasm. Intravenous chlorphenamine and hydrocortisone, and inhale bronchodilator were administrated. She recovered and was switched adjuvant chemotherapy from paclitaxel plus carboplatin to gemcitabine plus carboplatin. All participants with mild P-HSRs were success to re-challenge of paclitaxel infusion after complete disappearance of these reactions.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Table 7 Baseline characteristics of participants

Characteristics	IV-D (n = 140)	PO-D (n = 141)	p
Age (years), mean (SD)	54.3 (9.4)	53.8 (9.0)	0.631
18-49	52 (37.1)	52 (36.9)	0.964
50-70	88 (62.9)	89 (63.1)	
BW (kg), mean (SD)	56.4 (12.9)	55.8 (11.1)	0.667
≤ 25	91 (65.0)	91 (64.5)	0.963
> 25	49 (35.0)	50 (35.5)	
Height (cm), mean (SD)	153.6 (5.6)	153.8 (6.2)	0.704
BMI (kg/m^2), mean (SD)	23.9 (5.3)	23.6 (4.6)	0.587
Parity, median (range)	1 (0-5)	1 (0-6)	0.596
Underlying diseases (%)	61 (43.6)	53 (37.6)	0.307
Hypertension	39 (27.9)	34 (24.1)	0.474
Diabetic mellitus	20 (14.3)	25 (17.7)	0.431
Thyroid diseases	5 (3.6)	8 (5.7)	0.402
Others	12 (8.6)	15 (10.6)	0.557
Cancer (%)			0.763
Ovarian cancer	132 (94.3)	135 (95.7)	
Fallopian tube cancer	3 (2.1)	2 (1.4)	
Peritoneal cancer	5 (3.6)	4 (2.8)	
Histologic type (%)			0.850
Serous carcinoma	36 (25.7)	34 (24.1)	
Mucinous carcinoma	10 (7.1)	14 (9.9)	
Endometrioid carcinoma	30 (21.4)	36 (25.5)	
Clear cell carcinoma	29 (20.7)	29 (20.6)	
Transitional cell carcinoma	1 (0.7)	1 (0.7)	
Adenocarcinoma, NOS	10 (7.1)	11 (7.8)	
Mixed epithelial carcinoma	4 (2.9)	4 (2.8)	
Cytologic adenocarcinoma	20 (14.3)	12 (8.5)	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Characteristics	IV-D (n = 140)	PO-D (n = 141)	p
Histologic grading (%) (n = 249)			0.960
Well differentiated	23 (19.2)	23 (17.8)	
Moderately differentiated	16 (13.3)	18 (14.0)	
Poorly differentiated	81 (67.5)	88 (68.2)	
FIGO stage (%)			0.569
Early (stage I-II)	61 (43.6)	56 (39.7)	
Advanced (stage III-IV)	75 (53.6)	78 (55.3)	
Recurrent	4 (2.9)	7 (5.0)	
ECOG performance status (%)			0.649
0	85 (60.7)	83 (58.9)	
1	51 (36.4)	56 (39.7)	
2	4 (2.9)	2 (1.4)	
Abnormal chest radiography	13 (9.3)	12 (8.5)	0.820
Ascites	26 (18.6)	19 (13.5)	0.244
Surgery (%)			0.407
Cytology	20 (14.3)	12 (8.5)	
Tissue biopsy	2 (1.4)	4 (2.8)	
Suboptimal surgery	28 (20.0)	31 (22.0)	
Optimal surgery	90 (64.3)	94 (66.7)	
Role of chemotherapy (%)			0.522
Neoadjuvant chemotherapy	22 (15.7)	16 (11.3)	
Adjuvant chemotherapy	111 (79.3)	119 (84.4)	
Palliative chemotherapy	7 (5.0)	6 (3.5)	

Abbreviations: IV-D = intravenous dexamethasone group, PO-D = oral dexamethasone group, SD = standard deviation, BW = body weight, BMI = body mass index, FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics, NOS = not otherwise specified, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Table 8 Comparison of paclitaxel-associated hypersensitivity reactions and treatments between intravenous and oral dexamethasone groups

P-HSRs and treatments	IV-D (n = 140)		PO-D (n = 141)		RD (%)	(95%CI)	p
P-HSRs (%)	25	(17.9)	27	(19.1)	-1.3	(-11.4, 8.8)	0.780
CTCAE grade 1	16	(11.4)	19	(13.5)			0.943
CTCAE grade 2	8	(5.7)	8	(5.7)			
CTCAE grade 3	1	(0.7)	0	(0.0)			
CTCAE grade 4-5	0	(0.0)	0	(0.0)			
Severe P-HSRs (%)	1	(0.7)	0	(0.0)	0.7	(-0.7, 2.1)	0.498
Sign and symptom of P-HSRs (%)							
Flushing	5	(3.6)	5	(3.5)	0.0	(-4.4, 4.4)	0.991
Pruritus	1	(0.7)	2	(1.4)	-0.7	(-3.1, 1.7)	1.000
Chest pain	9	(6.4)	8	(5.7)	0.8	(-5.0, 6.5)	0.791
Tachycardia	5	(3.6)	7	(5.0)	-1.4	(-6.2, 3.4)	0.564
Hypertension	20	(14.3)	20	(14.2)	0.1	(-8.7, 8.9)	0.981
Urticaria	1	(0.7)	2	(1.4)	-0.7	(-3.1, 1.7)	1.000
Bronchospasm	1	(0.7)	1	(0.7)	0.0	(-2.0, 2.0)	1.000
Hypotension	1	(0.7)	0	(0.0)	0.7	(-0.7, 2.1)	0.498
Use of medication (%)							
Chlorphenamine IV	9	(6.4)	8	(5.7)			0.791
Hydrocortisone IV	9	(6.4)	8	(5.7)			0.791
Bronchodilator	1	(0.7)	0	(0.0)			0.498
Treatment after HSRs (%)							0.757
Re-challenge of paclitaxel infusion	24	(17.1)	27	(19.1)			0.663
Combined carboplatin and non-paclitaxel	1	(0.7)	0	(0.0)			0.498

Abbreviation: P-HSRs = Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions, IV-D = Intravenous dexamethasone group, PO-D = Oral dexamethasone group, RD = Risk

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

difference, CI = Confidence interval, CTCAE = common terminology criteria for adverse events, version 4.03.

Other AEs to chemotherapy are summarized in **Table 9**. Hair loss was the most common AEs to combined paclitaxel plus carboplatin. In addition, mild sensory neuropathy, myalgia, fatigue, nausea and anaemia were also the common AEs. There were no significant different between both groups in these AEs. No CTCAE grade 4-5 was identified.

Table 9 Comparison of adverse events between intravenous and oral dexamethasone groups

Adverse events	IV-D (n = 140)		PO-D (n = 141)		p‡	p§
	Mild (%)*	Severe (%)†	Mild (%)*	Severe (%)†		
Anemia	59 (42.1)	0 (0.0)	53 (37.6)	0 (0.0)	0.436	-
Leucopenia	10 (7.1)	1 (0.7)	10 (7.1)	2 (1.4)	0.842	1.000
Neutropenia	6 (4.3)	1 (0.7)	7 (5.0)	2 (1.4)	0.617	1.000
FN	NA	1 (0.7)	NA	2 (1.4)	1.000	1.000
ThrombC	5 (3.6)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)	0.501	-
Kidney	6 (4.3)	0 (0.0)	4 (2.8)	0 (0.0)	0.541	-
Liver	22 (15.7)	1 (0.7)	29 (20.6)	0 (0.0)	0.372	0.498
Fatigue	79 (56.4)	1 (0.7)	81 (57.4)	1 (0.7)	0.864	1.000
Nausea	69 (49.3)	1 (0.7)	75 (53.2)	1 (0.7)	0.513	1.000
Vomiting	17 (12.1)	1 (0.7)	13 (9.2)	0 (0.0)	0.331	0.498
Anorexia	15 (10.7)	0 (0.0)	12 (8.5)	0 (0.0)	0.531	-
Myalgia	91 (65.0)	0 (0.0)	98 (69.5)	1 (0.7)	0.350	1.000
S. Neurop	91 (65.0)	2 (1.4)	96 (68.1)	1 (0.7)	0.672	0.622
Hair loss	71 (50.7)	68 (48.6)	74 (52.5)	64 (45.4)	0.317	0.593

Abbreviations: IV-D = Intravenous dexamethasone group, PO-D = Oral dexamethasone group, FN = febrile neutropenia, NA = not applicable, ThrombC = thrombocytopenia, S. Neurop = sensory neuropathy. * Mild adverse events = common terminology criteria for adverse events (CTCAE) grade 1 hair loss, grade 1 neuropathy and grade 1-2 any other adverse events; † Severe adverse events = CTCAE grade 2 hair loss, grade ≥ 2 neuropathy and grade ≥ 3 any other adverse events; ‡ Comparison of any grade; § Comparison of severe adverse events.

The side effects of short-term corticosteroid use are showed in **Table 10**, which all participants recorded these side effected occurred in the first seven days of chemotherapy cycle in the personal log book. These side effects of short-term corticosteroid use were not similar between both groups. Acne occurred in women of the PO-D group significantly more than of the IV-D group (10.6% versus 2.1%, p = 0.004). Although there was a trend toward more other side effects including stomach irritation, increased appetite, stretch marks on the skin and insomnia in the PO-D group, this did not reach statistical significance.

Table 10 Comparison of side effects of short-term dexamethasone between intravenous and oral dexamethasone groups

Side effects (%)	IV-D (n = 140)		PO-D (n = 141)		p
Stomach irritation	29	(20.7)	36	(25.5)	0.338
Metallic taste in the mouth	24	(17.1)	28	(19.9)	0.558
Increased appetite	15	(10.7)	25	(17.7)	0.092
Acne	3	(2.1)	15	(10.6)	0.004*
Stretch marks on the skin	31	(22.1)	44	(31.2)	0.086
Increased fat on the face, upper back, and belly	14	(10.0)	18	(12.8)	0.466
Insomnia	69	(49.3)	79	(56.0)	0.258
Mood swing	52	(37.1)	58	(41.1)	0.493

Abbreviations: IV-D = Intravenous dexamethasone group, PO-D = Oral dexamethasone group.
*Significant at p < 0.05.

Quality-of-life analyses are presented in **Table 11** and **Figure 3**. All participants completed both baseline and 28-day FACT-O questionnaire. Baseline FACT-O/FACT-G/TOI scores were similar between the IV-D and PO-D groups. After the first cycle of chemotherapy, QoL scores significantly worsen for all domains of FACT-O (p < 0.001). Comparison between regimens and regimen-by-time interaction, QoL scores were not significantly different between the IV-D and PO-D groups.

Table 11 Comparison of Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary score between intravenous and oral dexamethasone groups

Domain	IV-D (n = 140)				PO-D (n = 141)				p*	p†	p‡
	Day 0		Day 28		Day 0		Day 28				
	Mean (SD)		Mean (SD)		Mean (SD)		Mean (SD)				
PWB	23.7	(3.1)	20.5	(4.2)	24.1	(3.2)	20.6	(4.7)	<0.001	0.497	0.570
SWB	20.2	(3.3)	19.6	(3.2)	21.0	(3.0)	20.1	(3.5)	<0.001	0.159	0.066
EWB	19.8	(3.3)	18.9	(3.5)	20.4	(3.0)	19.5	(3.4)	<0.001	0.954	0.114
FWB	17.1	(3.6)	15.5	(3.8)	17.6	(3.4)	15.8	(4.3)	<0.001	0.503	0.355
OCS	32.0	(4.2)	29.1	(4.7)	32.3	(3.8)	29.9	(4.0)	<0.001	0.217	0.261
TOI	72.8	(9.1)	65.1	(10.8)	73.9	(7.8)	66.3	(10.1)	<0.001	0.981	0.280
FACT-G	80.8	(10.2)	74.6	(11.6)	83.1	(8.6)	76.1	(11.4)	<0.001	0.324	0.111
FACT-O	112.8	(13.5)	103.7	(15.3)	115.4	(11.3)	106.0	(14.1)	<0.001	0.777	0.116

Abbreviations: IV-D = Intravenous dexamethasone group, PO-D = Oral dexamethasone group, PWB = Physical well-being, SWB = Social well-being, EWB = Emotional well-being, FWB = Functional well-being, OCS = Ovarian cancer subscales, TOI = Trial outcome index, FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-O = Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary.

Repeated-measures ANOVA test, *compare between time; †compare between regimens interaction with time; ‡compare between regimens.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

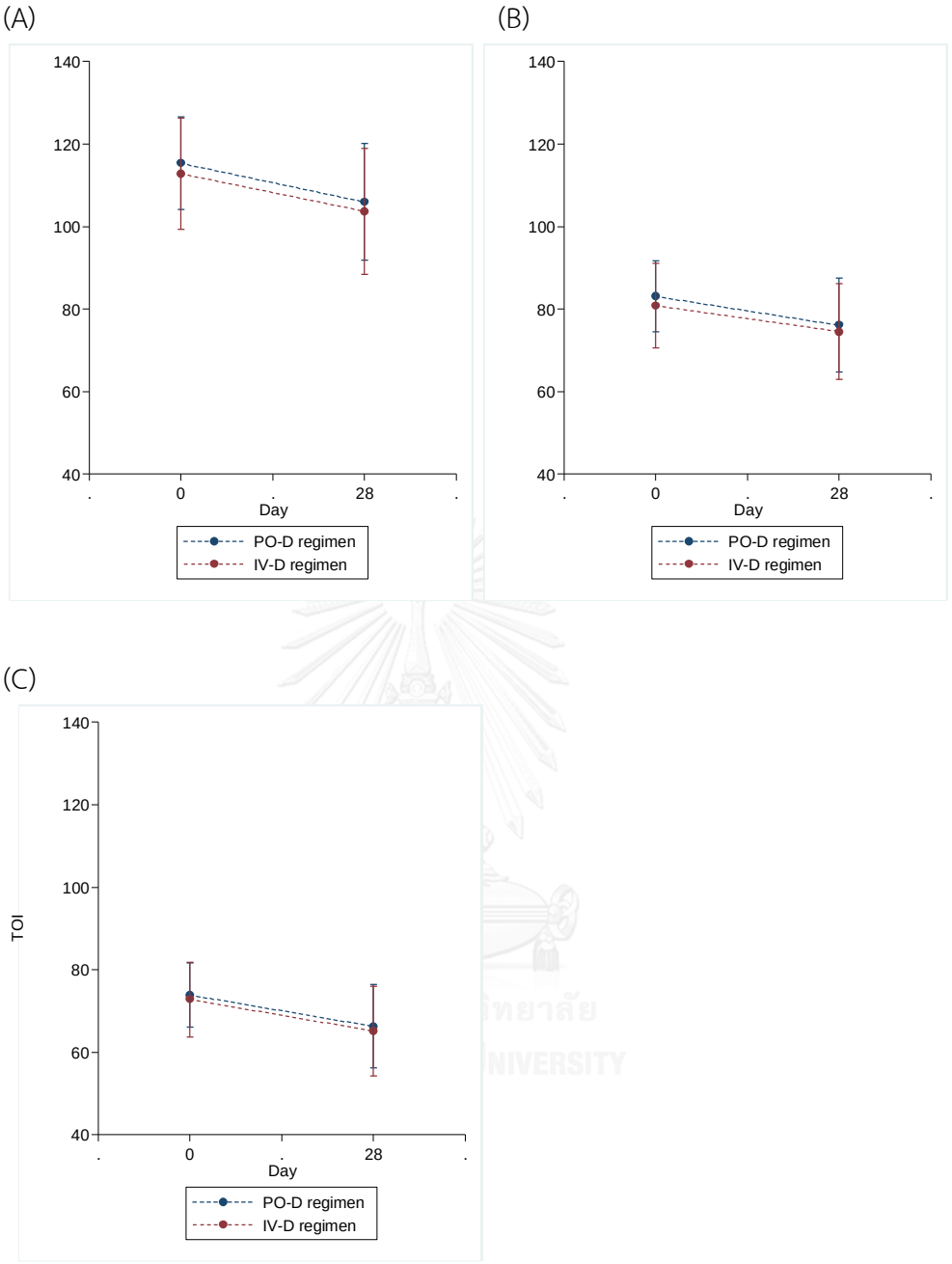


Figure 3 Quality-of-life analysis for the first 28 days of the first chemotherapy cycle (A) Analysis of FACT-O score. (B) Analysis of FACT-G score. (C) Analysis of TOI score. Abbreviations: IV-D = Intravenous dexamethasone group, PO-D = Oral dexamethasone group, FACT-O = functional assessment of cancer therapy for ovarian cancer, FACT-G = functional assessment of cancer therapy for general, TOI = trial outcome index.

Risk factors associated with P-HSRs were analyses. Univariate analysis is showed in **Table 12**. From univariate analysis, the demographic, clinico-pathologic and treatment variables were not significantly associated with P-HSRs. However, women with BMI more than 25 kg/m^2, presence of abnormal chest radiography and ascites had a tend toward more incidence of P-HSRs. Multivariate analysis using binary logistic regression analysis was carried out. Variables with p-value less than 0.25 including age, BMI, ECOG performance status, ascites and chest radiography accompanied with dexamethasone regimens were chosen into the initial logistic model and fitted model by the backward elimination approach. However, no significant variable was identified.

Table 12 Univariable analysis for risk factors associated paclitaxel-associated hypersensitivity reaction

Variables	Total	P-HSRs			
		%	OR	(95%CI)	p
Dexamethasone regimen					
IV-D	140	17.9			
PO-D	141	19.1	0.92	(0.50, 1.68)	0.780
Age (years)					
18-49	104	23.1			
50-70	177	15.8	0.63	(0.34, 1.15)	0.130
BMI (kg/m^2)					
≤ 25	182	15.4			
> 25	99	24.2	1.76	(0.96, 3.24)	0.068
Underlying HT					
No	208	18.8			
Yes	73	17.8	0.94	(0.47, 1.88)	0.859
Underlying DM					
No	236	18.2			
Yes	45	20.0	1.12	(0.50, 2.50)	0.778

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Variables	Total	P-HSRs			
		%	OR	(95%CI)	p
Cancer					
POC	267	18.4			
PTC/PPC	14	21.4	1.21	(0.33, 4.51)	0.773
Staging					
Early stage	117	17.1			
Advanced stage/recurrent	164	19.5	1.18	(0.63, 2.18)	0.607
Histologic grade					
Well differentiated	46	15.2			
Moderately differentiated	34	23.5	1.71	(0.55, 5.30)	0.346
Poorly differentiated	169	17.2	1.15	(0.47, 2.83)	0.754
ECOG performance status					
0	168	16.1			
1-2	113	22.1	1.48	(0.81, 2.72)	0.200
Ascites					
No	236	16.9			
Yes	45	26.7	1.78	(0.85, 3.75)	0.124
Chest radiography					
Normal	256	17.6			
Abnormal	25	28.0	1.82	(0.72, 4.62)	0.200
Surgery					
Optimal surgery	184	17.4			
Suboptimal surgery/tissue biopsy/cytology	97	20.6	1.23	(0.66, 2.30)	0.508
Chemotherapy					
Adjuvant therapy	232	18.1			
Neoadjuvant therapy	38	21.1	1.21	(0.52, 2.82)	0.664
Palliative therapy	11	18.2	1.01	(0.21, 4.82)	0.995

Abbreviation: P-HSR = paclitaxel-associated hypersensitivity reaction, OR = odds ratio, CI = confident interval, IV-D = Intravenous dexamethasone group, PO-D = Oral

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

dexamethasone group, BMI = body mass index, HT = Hypertension, DM = Diabetic mellitus, POC = Primary ovarian cancer, PTC = Primary fallopian tube cancer, PPC = Primary peritoneal cancer, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

Discussion

When directly compared between the IV-D and PO-D regimens in the present study, the incidence rates of P-HSRs and other AEs to chemotherapy, and QoL scores during the first cycle of combined intravenous paclitaxel (3-h infusion) plus carboplatin (AUC = 5) were not different between the IV-D and PO-D regimens (P-HSRs; 17.9% versus 19.1%, p = 0.780). The efficacies of IV-D regimen compared with PO-D regimen was controversial from the literature review. The overall rate of P-HSRs in the IV-D regimen of the previous studies without directly compared with PO-D regimen (12, 16, 17, 20, 21) was 2.2-9% and severe reaction was less than 1%. These data supported the widespread use of IV-D regimen worldwide. However, there were three retrospective studies that directly compared IV-D and PO-D regimen (15, 19, 23). Gennari et al (15) found that there were similar rates of P-HSRs in the IV-D and PO-D regimens (6.4% versus 7.7%, p = 0.766) and severe P-HSRs developed in only 2 patients of each regimen. In contrast, studies of Kwon et al (19) and O'Cathail et al (23) reported superior efficacy of the conventional PO-D regimen over the modified IV-D regimen. Kwon et al (19) compared the efficacy of both regimens in POC and PPC patients and there were significant difference in P-HSR rate (IV-D 17.3% versus PO-D 7.5%, p = 0.047) and in severe P-HSR rate (IV-D 7.3% versus PO-D 0.9%, p = 0.019). O'Cathail et al (23) compared the efficacy of both regimens in gynecologic cancer patients, which P-HSR rates for IV-D versus PO-D regimens were 14.5% and 5.4% (p = 0.07), and severe P-HSRs were 5.4% and 0% (p = 0.049), respectively.

The overall P-HSR and mild P-HSR rates in this RCT study were higher than the previous studies but were comparable with a study of Rosenberg et al (31). This was the bifactorial randomized trial in recurrent ovarian cancer patients randomized to receive a weekly or 3-week infusion of single agent paclitaxel and to received IV-D or PO-D regimen. There were not significant differences between the two group, either overall P-HSRs (24.2% and 22.6%, p = 0.787) and severe P-HSRs (5.0% versus 4.6%, p

= 0.912), and skin hypersensitivity reaction was the most common HSRs (17.1%). However, the present study found hypertension after paclitaxel infusion was the most common P-HSRs, and was transiently mild manifestation. Underlying hypertension disease was not associated with HSRs from univariate analysis and the baseline vital sign of all participants before chemotherapeutic administration was stable.

Dexamethasone shows the highest anti-inflammation among glucosteroids and is used systemically to treat acute and severe inflammatory, immunological and allergic disorders. Although the PO-D regimen has higher steroid dose and longer time interval between premedication than the IV-D regimen contribute to more effective immune suppression (9), the efficacy of the IV-D regimen in this study was not differ from the PO-D regimen. From the study of pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexamethasone, the injectable form of dexamethasone phosphate after intravenous administration has been shown to be immediate activated to dexamethasone in vivo with short half-life of 4.3 h, and reflects in the pronounced systemic effect on lymphocytes (32).

Higher dexamethasone dose and prolong half-life of oral dexamethasone caused to higher sides effects than the IV-D regimen. In this study, patients in PO-D complained about more stomach irritation, metallic taste in the mouth, increased appetite, acnes, stretch marks on the skin, increased fat on the face (rounded face), upper back, and belly, insomnia, and mood swing. Acnes were recorded in PO-D significantly more than in IV-D (10.6% versus 2.1%, p = 0.004). Nevertheless, the quality-of-life of both groups were not different during the first cycle of chemotherapy.

Sendo et al (10) evaluated risk factors associated with P-HSRs in ovarian cancer patients received combined paclitaxel plus carboplatin and found that presence of respiratory dysfunction, obesity and postmenopausal status at the time of oophorectomy were reported as risk factors for P-HSRs. Patients who was obesity, abnormal chest radiography and presence of ascites had more P-HSR rate than others in the present study; however, the significant risk factors associated with P-HSRs were not identified by univariate analysis

The present study is the first randomized controlled trial study for direct comparison of the efficacy of IV-D and PO-D regimens for P-HSR prophylaxis in

POC/PTC/PPC patients received the first cycle of combined intravenous paclitaxel plus carboplatin. The efficacy and safety of IV-D regimen can confirm for application in clinical practice. In addition, compliance is an important factor to P-HSR prophylaxis. The PO-D regimen may be inconvenient for patients because oral corticosteroid must be taken 12 and 6 h before chemotherapy administration. If patients forget to take one or both pre-treatment steroid doses, they would encounter to danger to life. The IV-D regimen results in lower total steroid doses and precludes the issues of compliance. Although the severe P-HSR was found only in 1 case of the IV-D regimen (< 1%) and no fatal outcome was detected, patients who treated with paclitaxel should be actively and continuous monitored regardless of premedication type. This study has some limitations. The participants do not represent all women with POC/PTC/PPC received combined paclitaxel plus carboplatin due to this study was focused in patients with good performance status and limited dose and infusion rate of paclitaxel in only one regimen. Further study in different regimens of paclitaxel and in different chemotherapeutic cycles is interest.

Summary

Efficacy of the IV-D regimen in prophylaxis of P-HSRs was not different from the PO-D regimen. In addition, side effect of short-term dexamethasone use in IV-D regimen was less than PO-D regimen. The modified IV-D regimen is proper for prophylaxis of P-HSRs in POC, PTC, or PPC patients received combined paclitaxel plus carboplatin.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

REFERENCES

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127:2893-917.

2. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol 2007;31:161-9.

3. Kurman RJ, Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. Hum Pathol 2011;42:918-31.

4. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. Ann Oncol 2012;23 Suppl 10:x111-7.

5. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). Ann Oncol 2005;16 Suppl 8:viii7-viii12.

6. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. J Clin Oncol 1990;8:1263-8.

7. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). N Engl J Med 1995;332:1004-14.

8. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. Toxicology 2005;216:106-21.

9. Kintzel PE. Prophylaxis for paclitaxel hypersensitivity reactions. Ann Pharmacother 2001;35:1114-7.

10. Sendo T, Sakai N, Itoh Y, Ikesue H, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 2005;56:91-6.

11. Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paietta E. Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. Cancer Res 1987;47:2486-93.

12. Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. Ann Oncol 1997;8:611-4.

13. Bookman MA, McGuire WP, 3rd, Kilpatrick D, Keenan E, Hogan WM, Johnson SW, et al. Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma: a phase I study of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 1996;14:1895-902.

14. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Simplified regimen for the prevention of paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. J Clin Oncol 1997;15:3517.

15. Gennari A, Salvadori B, Tognoni A, Conte PF. Rapid intravenous premedication with dexamethasone prevents hypersensitivity reactions to paclitaxel. Ann Oncol 1996;7:978-9.

16. Micha JP, Rettenmaier MA, Dillman R, Fraser P, Birk C, Brown JV. Single-dose dexamethasone paclitaxel premedication. Gynecol Oncol 1998;69:122-4.

17. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. An effective and more convenient drug regimen for prophylaxis against paclitaxel-associated hypersensitivity reactions. J Cancer Res Clin Oncol 1999;125:427-9.

18. Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. J Clin Oncol 2000;18:102-5.

19. Kwon JS, Elit L, Finn M, Hirte H, Mazurka J, Moens F, et al. A comparison of two prophylactic regimens for hypersensitivity reactions to paclitaxel. Gynecol Oncol 2002;84:420-5.

20. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M. A simplified premedication schedule for 1-hour paclitaxel administration. J Support Oncol 2005;3:77-81.

21. Kosmas C, Tsavaris N. A simplified premedication protocol for one-hour paclitaxel infusion in various combinations. Med Sci Monit 2006;12:CR462-6.

22. Zidan J, Hussein O, Abzah A, Tamam S, Farraj Z, Friedman E. Oral premedication for the prevention of hypersensitivity reactions to paclitaxel. Med Oncol 2008;25:274-8.

23. O'Cathail SM, Shaboodien R, Mahmoud S, Carty K, O'Sullivan P, Blagden S, et al. Intravenous versus oral dexamethasone premedication in preventing Paclitaxel infusion hypersensitivity reactions in gynecological malignancies. Int J Gynecol Cancer 2013;23:1318-25.

24. Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, Thomas CM, Bon GG, Mulder C, et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. Tumour Biol 1992;13:18-26.

25. Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.03 (CTCAE) 2010 August 6, 2010.

26. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. J Clin Gastroenterol 2001;33:289-94.

27. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-55.

28. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes 2003;1:79.

29. Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. J Clin Oncol 2001;19:1809-17.

30. DeMets DL, Lan KK. Interim analysis: the alpha spending function approach. Stat Med 1994;13:1341-52; discussion 53-6.

31. Rosenberg P, Andersson H, Boman K, Ridderheim M, Sorbe B, Puistola U, et al. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. Acta Oncol 2002;41:418-24.

32. Hochhaus G, Barth J, al-Fayoumi S, Suarez S, Derendorf H, Hochhaus R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexamethasone sodium-m-sulfobenzoate (DS) after intravenous and intramuscular administration: a comparison with dexamethasone phosphate (DP). J Clin Pharmacol 2001;41:425-34.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

APPENDIX

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Appendix 1: Combination paclitaxel/carboplatin regimen

Protocol	Visit Day 1	Allocation code ☐☐☐

Date: __ __ /__ __/25 __ __

Day Month Year

Paclitaxel/Carboplatin AUC = ___ Regimen, Cycle 1

Diagnosis ☐ Ovarian cancer ☐ Fallopian tube cancer ☐ Peritoneal cancer

FIGO Stage (2009) _____

BW _____ kg, Ht _____ cm → BSA _____ m^2, Cr _____ mg/dL

(ถ้า BMI > 30 kg/m^2 ให้ใช้ Ideal BW หรือ Adjusted BW)

GFR = [0.85 x (140-age) x BW in kg]/(72 x Cr) = _____ ml/min

Carboplatin dose = AUC __ x [GFR + 25] = ____ mg

- Activity: as tolerance
- Diet: Regular
- Record V/S, I/O
- Premedication
  1) Drug A 5 tabs oral at 10.00 pm, 04.00 am.
  2) 30 min before Paclitaxel (10.00 am)
     - Drug B 4 ml IV
     - Odansetron 8 mg IV then prn for N/V q 8 hr
     - Diphenhydramine 50 mg + Ranitidine 50 mg IV
- Chemotherapy
  1) Paclitaxel (175 mg/m^2) ____ mg + NSS 500 ml IV drip in 3 hr (Non-PVC set)
     - Record V/S every 15 min x 4 then every 30 min x 4 as infusion of paclitaxel
     - Observation for sign of anaphylaxis in first 30 min (pruritus, rash, chest pain, back pain, urticaria, facial swelling, wheezing, tachycardia, hypotension)
  2) Carboplatin ____ mg + 5% D/W 100 ml IV drip in 30 min

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

- H/M

1) Ondansetron (8 mg) 1 tab oral every 8 hr. # 10

2) Metoclopramide (10 mg) 1-2 tab oral prn for N/V q 6 hr. # 15

3) Ferrous sulphate 1 tab oral bid # 60

4) Dexamethasone (4 mg) 5 tab oral at 23.00 น. คืนก่อนวันนัด และ 06.00 น. เช้าวันนัด #10

- D/C หลังรับยาครบและ V/S ปกติ

- F/U 2 wk พร้อม CBC ที่ ร.พ.ใกล้บ้าน (for Cycle 1 only)

- F/U 4 wk พบ อ. _____ พร้อม CBC, BUN/Cr, DB/TB, SGOT, SGPT, CA125

ลงนามแพทย์ _____ รหัส _____ อาจารย์ _____

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Appendix 2: Case record form

แบบบันทึกข้อมูล

Study: Intravenous versus oral regimens of dexamethasone for prophylaxis of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction in primary ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer patients: a double-blind randomized controlled trial

Checklist

1.	ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น primary ovarian หรือ fallopian tube หรือ peritoneal cancer	☐ Yes	☐ No
2.	ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดสูตร paclitaxel/carboplatin รอบแรกในโรงพยาบาลราชวิถีตั้งแต่ 1 ก.พ. 2558 ถึง 31 ก.ค. 2558	☐ Yes	☐ No
3.	ผู้ป่วยอายุ 18 - 70 ปี	☐ Yes	☐ No
4.	ECOG performance status เท่ากับ 0-2	☐ Yes	☐ No
5.	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ - Hemoglobin $\geq$ 10 g/dL - Absolute neutrophil count $\geq$ 1500 /mm^3 - Platelet count $\geq$ 100,000/mm^3 - Serum creatinine $\leq$ 2.0 mg/dL - Bilirubin $\leq$ 1.5 x ULN, alkaline phosphatase and SGOT $\leq$ 3 x ULN.	☐ Yes	☐ No
6.	ผู้ป่วยสามารถเข้าใจและสื่อสารภาษาไทยได้	☐ Yes	☐ No
7.	ผู้ป่วยไม่เคยได้รับ paclitaxel หรือ carboplatin มาก่อน	☐ Yes	☐ No
8.	ผู้ป่วยไม่มีประวัติแพ้ taxanes หรือ platinum analogues	☐ Yes	☐ No
9.	ผู้ป่วยไม่เคยได้รับยากลุ่ม corticosteroid ในช่วงหนึ่งอาทิตย์ที่ผ่านมา	☐ Yes	☐ No
10.	ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ corticosteroid หรือ diphenhydramine หรือ ranitidine	☐ Yes	☐ No
11.	ผู้ป่วยสามารถรับประทานน้ำตาล lactose ได้	☐ Yes	☐ No
12.	ผู้ป่วยมีประวัติแพ้น้ำมันละหุ่ง	☐ Yes	☐ No

Protocol	Visit Day 0	Allocation code ☐☐☐

Date: __ __ /__ __/25 __ __

Day Month Year

Part 1: Clinical data

1) Age ____ years

2) Body weight _____ kg

3) Height _____ cm

4) Number of pregnancies _____

5) History of underlying disease

No ☐1

Yes ☐2 (describe)_____

6) History of tobacco smoking

No ☐1

Yes ☐2 duration _____,

amount _____cigarette(s)/day

7) History of alcoholic drinking

No ☐1

Yes ☐2 duration _____,

amount _____glass(es)/day

8) Cancer diagnosis

Ovarian cancer ☐1

Fallopian tube cancer ☐2

Peritoneal cancer ☐3

9) Histologic type

Serous carcinoma ☐1

Mucinous carcinoma ☐2

Endometrioid carcinoma ☐3

Clear cell carcinoma ☐4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Transitional cell carcinoma ☐5

Adenocarcinoma, NOS ☐6

Other ☐7(describe) _____

10) Histologic grade

Well differentiated ☐1

Moderately differentiated ☐2

Poorly differentiated ☐3

Undifferentiated ☐4

11) Surgical treatment

Cytologic only ☐1

Suboptimal surgery ☐2

Optimal surgery ☐3

12) FIGO Stage (2009) _____

13) Role of chemotherapy

Adjuvant chemotherapy ☐1

Neoadjuvant chemotherapy ☐2

Palliative chemotherapy ☐3

14) ECOG performance status _____

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Part 2: Physical examination

15) Vital sign

Temp _____ °C PR_____/min RR_____/min BP _____/_____

16) General Normal ☐1 Abnormal ☐2 Not done ☐3

Described abnormalities

17) HEENT Normal ☐[1] Abnormal ☐[2] Not done ☐[3]

Described abnormalities

18) Heart Normal ☐[1] Abnormal ☐[2] Not done ☐[3]

Described abnormalities

19) Lung Normal ☐[1] Abnormal ☐[2] Not done ☐[3]

Described abnormalities

20) Abdomen Normal ☐[1] Abnormal ☐[2] Not done ☐[3]

Described abnormalities

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

21) Extremities Normal ☐[1] Abnormal ☐[2] Not done ☐[3]

Described abnormalities

22) Skin Normal ☐[1] Abnormal ☐[2] Not done ☐[3]

Described abnormalities

23) Nervous Normal ☐[1] Abnormal ☐[2] Not done ☐[3]

Described abnormalities

Part 3: Laboratory investigation

24) Hemoglobin _____ g/dl

25) WBC _____/mm^3

26) Absolute neutrophil count _____ /mm^3

27) Platelet count _____ /mm^3

28) Serum creatinine _____ mg/dl

29) Total bilirubin _____ mg/dl

30) Direct bilirubin _____ mg/dl

31) SGOT _____ U/l

32) SGPT _____ U/l

33) Alkaline phosphatase _____ U/l

34) Chest x-ray

Normal ☐[1]

Abnormal ☐[2] (describe)_____

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Protocol	Visit Day 1	Allocation code ☐☐☐

Date: __ __ /__ __/25 __ __

Day Month Year

Part 1: Vital sign as paclitaxel infusion	**BP**	**PR**	**RR**
35) 15 min	_____/_____	_____/min	_____/min
36) 30 min	_____/_____	_____/min	_____/min
37) 45 min	_____/_____	_____/min	_____/min
38) 60 min	_____/_____	_____/min	_____/min
39) 90 min	_____/_____	_____/min	_____/min
40) 120 min	_____/_____	_____/min	_____/min
41) 150 min	_____/_____	_____/min	_____/min
42) 180 min	_____/_____	_____/min	_____/min

Part 2: Hypersensitivity reaction (HSRs) as paclitaxel infusion

43) Flushing	No ☐[1]	Yes ☐[2] , CTCAE v.4.03 grade _____
44) Pruritus	No ☐[1]	Yes ☐[2] , CTCAE v.4.03 grade _____
45) Chest pain	No ☐[1]	Yes ☐[2] , CTCAE v.4.03 grade _____
46) Back pain	No ☐[1]	Yes ☐[2] , CTCAE v.4.03 grade _____
47) Tachycardia	No ☐[1]	Yes ☐[2] , CTCAE v.4.03 grade _____
48) Bradycardia	No ☐[1]	Yes ☐[2] , CTCAE v.4.03 grade _____
49) Hypertension	No ☐[1]	Yes ☐[2] , CTCAE v.4.03 grade _____
50) Hypotension	No ☐[1]	Yes ☐[2] , CTCAE v.4.03 grade _____
51) Urticaria	No ☐[1]	Yes ☐[2] , CTCAE v.4.03 grade _____
52) Angioedema	No ☐[1]	Yes ☐[2] , CTCAE v.4.03 grade _____
53) Bronchospasm	No ☐[1]	Yes ☐[2] , CTCAE v.4.03 grade _____

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

54) Other HSRs No ☐1 Yes ☐2 , CTCAE v.4.03 grade _____

Specify

55) HSRs CTCAE v.4.03 grade _____

56) If HSRs occurs, please indicate medication and treatment

Chlorphenhydramine IV ☐1 Dose_____

Diphenhydramine IV ☐2 Dose_____

Dexamethasone IV ☐3 Dose_____

Hydrocortisone IV ☐4 Dose_____

Epinephrine IV ☐5 Dose_____

Bronchodilator ☐6 Dose_____

Other treatments ☐7 Specify_____

57) If HSRs occurs, please indicate treatment after HSRs

Re-challenge of paclitaxel infusion ☐1

Single carboplatin ☐2

Albumin-bound paclitaxel ☐3

Docetaxel ☐4

Desensitization of paclitaxel ☐5

Part 3: Adverse events

58) Fatigue

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

59) Nausea

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

60) Vomiting

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

61) Diarrhea

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

62) Arthalgia

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

63) Myalgia

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

64) _____

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

65) _____

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

66) _____

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

67) _____

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

68) _____

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Protocol	Visit Day 28	Allocation code ☐☐☐

Date: __ __ /__ __/25 __ __

Day Month Year

Part 1: ECOG and Physical Examination

69) ECOG performance status _____

70) Vital sign

Temp _____ °C PR_____/min RR_____/min BP _____/_____

71) General Normal ☐1 Abnormal ☐2 Not done ☐3

Described abnormalities

72) HEENT Normal ☐1 Abnormal ☐2 Not done ☐3

Described abnormalities

73) Heart Normal ☐1 Abnormal ☐2 Not done ☐3

Described abnormalities

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

74) Lung Normal ☐1 Abnormal ☐2 Not done ☐3

Described abnormalities

75) Abdomen Normal ☐1 Abnormal ☐2 Not done ☐3

Described abnormalities

76) Extremities Normal ☐1 Abnormal ☐2 Not done ☐3

Described abnormalities

77) Skin Normal ☐1 Abnormal ☐2 Not done ☐3

Described abnormalities

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

78) Nervous Normal ☐1 Abnormal ☐2 Not done ☐3

Described abnormalities

Part 2: Laboratory investigation

79) Hemoglobin _____ g/dL

80) WBC _____ /mm^3

81) Absolute neutrophil count _____ /mm^3

82) Platelet count _____ /mm^3

83) Serum creatinine _____ mg/dL

84) Total bilirubin _____ mg/dL

85) Direct bilirubin _____ mg/dL

86) SGOT _____ U/L

87) SGPT _____ U/L

88) Alkaline phosphatase _____ U/L

Part 3: Adverse events

89) Anemia

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.0.3 grade _____

90) Neutropenia

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

91) Febrile neutropenia

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

92) Thrombocytopenia

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

93) Fatigue

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

94) Nausea

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

95) Vomiting

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

96) Diarrhea

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

97) Arthalgia

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

98) Myalgia

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

99) Sensory neuropathy

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

100) Motor neuropathy

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

101) Alopecia

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

102) _____

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

103) _____

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

104) _____

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

105)_____

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

106)_____

No ☐1

Yes ☐2 CTCAE v.4.03 grade _____

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Appendix 3: Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary (FACT-O) and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) licensing agreement

Protocol	Visit Day 0	Allocation code ☐☐☐

Date: __ __ /__ __/25 __ __

Day Month Year

FACT-O (Thai Version 4)

ข้อความต่างๆ ด้านล่างนี้คือสิ่งที่ผู้ป่วยโรคเดียวกับท่านกล่าวว่ามีความสำคัญ ขอให้ท่านพิจารณาว่าข้อความแต่ละข้อตรงกับสถานการณ์ของท่านในช่วง 7 วันที่ผ่านมาหรือไม่ อย่างไร จากนั้น วงกลมหรือทำเครื่องหมายที่ตัวเลขเพียงตัวเดียวต่อหนึ่งบรรทัด เพื่อระบุคำตอบของท่าน

	ความผาสุกด้านร่างกาย	ไม่เลย	เล็กน้อย	ปานกลาง	ค่อนข้างมาก	มากที่สุด
GP1	ข้าพเจ้ารู้สึกหมดเรี่ยวแรง	0	1	2	3	4
GP2	ข้าพเจ้ามีอาการคลื่นไส้	0	1	2	3	4
GP3	เนื่องจากสภาพร่างกายที่เป็นอยู่ขณะนี้ ทำให้ข้าพเจ้ามีปัญหาในการดูแลรับภาระต่าง ๆในครอบครัว	0	1	2	3	4
GP4	ข้าพเจ้ามีอาการปวด	0	1	2	3	4
GP5	ข้าพเจ้ารำคาญต่อผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา	0	1	2	3	4
GP6	ข้าพเจ้ารู้สึกไม่สบาย	0	1	2	3	4
GP7	ข้าพเจ้าจำต้องใช้เวลาส่วนใหญ่นอนอยู่บนเตียง	0	1	2	3	4

	ความผาสุกด้านสังคม/ครอบครัว	ไม่เลย	เล็กน้อย	ปานกลาง	ค่อนข้างมาก	มากที่สุด

GS1	ข้าพเจ้ารู้สึกใกล้ชิดสนิทสนมกับเพื่อนๆ	0	1	2	3	4
GS2	ข้าพเจ้าได้รับกำลังใจจากครอบครัว	0	1	2	3	4
GS3	ข้าพเจ้าได้รับการดูแลช่วยเหลือจากเพื่อนๆ	0	1	2	3	4
GS4	คนในครอบครัวยอมรับการเจ็บป่วยของข้าพเจ้า	0	1	2	3	4
GS5	ข้าพเจ้าพอใจกับการสื่อสารภายในครอบครัวเช่นการพูดคุยการแสดงความเห็นอกเห็นใจเกี่ยวกับการเจ็บป่วยของข้าพเจ้า	0	1	2	3	4
GS6	ข้าพเจ้ารู้สึกใกล้ชิดกับคู่ครอง (หรือคนสำคัญที่คอยให้กำลังใจ)	0	1	2	3	4
Q1	*ไม่ว่าในปัจจุบันท่านจะมีเพศสัมพันธ์มากน้อยเพียงใดก็ตาม กรุณาตอบคำถามต่อไปนี้ หากท่านไม่ต้องการตอบคำถามในส่วนนี้กรุณากาเครื่องหมาย X ลงในช่องนี้ แล้วข้ามไปทำข้อต่อไป*					
GS7	ข้าพเจ้าพึงพอใจกับชีวิตทางเพศของตนเอง (ไม่ว่าขณะนี้จะมีเพศสัมพันธ์หรือไม่ก็ตาม)	0	1	2	3	4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

	<u>ความผาสุกด้านอารมณ์จิตใจ</u>	ไม่เลย	เล็กน้อย	ปานกลาง	ค่อนข้างมาก	มากที่สุด
GE1	ข้าพเจ้ารู้สึกเศร้าใจ	0	1	2	3	4
GE2	ข้าพเจ้ารู้สึกพอใจกับวิธีที่ข้าพเจ้าปรับตัวกับการเจ็บป่วยของตนเอง	0	1	2	3	4
GE3	ข้าพเจ้ารู้สึกหมดหวังในการต่อสู้กับการเจ็บป่วย	0	1	2	3	4
GE4	ข้าพเจ้ารู้สึกกระวนกระวายใจ	0	1	2	3	4
GE5	ข้าพเจ้ากังวลเกี่ยวกับความตาย	0	1	2	3	4

GE6	ข้าพเจ้ากังวลว่าอาการจะแย่ลง	0	1	2	3	4
	<u>ความผาสุกด้านการปฏิบัติกิจกรรม</u>	ไม่เลย	เล็กน้อย	ปานกลาง	ค่อนข้างมาก	มากที่สุด
GF1	ข้าพเจ้าสามารถทำงานทั่วไปได้ (รวมถึงงานบ้าน)	0	1	2	3	4
GF2	ข้าพเจ้าพึงพอใจในผลสำเร็จของงาน (รวมถึงงานบ้าน)	0	1	2	3	4
GF3	ข้าพเจ้ายังมีชีวิตที่สนุกสนานได้	0	1	2	3	4
GF4	ข้าพเจ้ายอมรับการเจ็บป่วยที่เป็นอยู่ได้	0	1	2	3	4
GF5	ข้าพเจ้านอนหลับสนิทดี	0	1	2	3	4
GF6	ข้าพเจ้ายังคงสนุกสนานเหมือนเดิมกับสิ่งที่เคยทำเพื่อความสำราญ	0	1	2	3	4
GF7	ข้าพเจ้าพึงพอใจกับคุณภาพชีวิตของตนเองในขณะนี้	0	1	2	3	4
	<u>ด้านอื่น ๆเพิ่มเติม</u>	ไม่เลย	เล็กน้อย	ปานกลาง	ค่อนข้างมาก	มากที่สุด
O1	บริเวณท้องของข้าพเจ้าบวม	0	1	2	3	4
C2	ข้าพเจ้ามีน้ำหนักลดลง	0	1	2	3	4
C3	ข้าพเจ้าควบคุมการขับถ่ายอุจจาระได้	0	1	2	3	4
O2	ข้าพเจ้ามีอาการอาเจียน	0	1	2	3	4
B5	ข้าพเจ้าไม่สบายใจเรื่องผมร่วง	0	1	2	3	4
C6	ความรู้สึกอยากรับประทานอาหารของข้าพเจ้าเป็นปกติดี	0	1	2	3	4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

C7	ข้าพเจ้าพอใจกับรูปลักษณ์ทางกาย (รูปร่างหน้าตา) ของข้าพเจ้า	0	1	2	3	4
BMT5	ข้าพเจ้าสามารถไปไหนมาไหนเองได้	0	1	2	3	4
B9	ข้าพเจ้ารู้สึกว่ายังเป็นผู้หญิงเหมือนกับหญิงอื่นโดยทั่วไป	0	1	2	3	4
O3	ข้าพเจ้ารู้สึกปวดเสียดที่บริเวณหน้าท้อง	0	1	2	3	4
BL4	ข้าพเจ้ายังมีความต้องการทางเพศอยู่	0	1	2	3	4
BMT7	ข้าพเจ้ากังวลเรื่องความสามารถที่จะมีบุตรได้	0	1	2	3	4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Protocol	Visit Day 28	Allocation code ☐☐☐

Date: __ __ /__ __/25 __ __

Day Month Year

FACT-O (Thai Version 4)

ข้อความต่างๆ ด้านล่างนี้คือสิ่งที่ผู้ป่วยโรคเดียวกับท่านกล่าวว่ามีความสำคัญ ขอให้ท่านพิจารณาว่าข้อความแต่ละข้อตรงกับสถานการณ์ของท่านในช่วง 7 วันที่ผ่านมาหรือไม่ อย่างไร จากนั้น วงกลมหรือทำเครื่องหมายที่ตัวเลขเพียงตัวเดียวต่อหนึ่งบรรทัด เพื่อระบุคำตอบของท่าน

	ความผาสุกด้านร่างกาย	ไม่เลย	เล็กน้อย	ปานกลาง	ค่อนข้างมาก	มากที่สุด
GP1	ข้าพเจ้ารู้สึกหมดเรี่ยวแรง	0	1	2	3	4
GP2	ข้าพเจ้ามีอาการคลื่นไส้	0	1	2	3	4
GP3	เนื่องจากสภาพร่างกายที่เป็นอยู่ขณะนี้ ทำให้ข้าพเจ้ามีปัญหาในการดูแลรับภาระต่าง ๆในครอบครัว	0	1	2	3	4
GP4	ข้าพเจ้ามีอาการปวด	0	1	2	3	4
GP5	ข้าพเจ้ารำคาญต่อผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา	0	1	2	3	4
GP6	ข้าพเจ้ารู้สึกไม่สบาย	0	1	2	3	4
GP7	ข้าพเจ้าจำต้องใช้เวลาส่วนใหญ่นอนอยู่บนเตียง	0	1	2	3	4

	ความผาสุกด้านสังคม/ครอบครัว	ไม่เลย	เล็กน้อย	ปานกลาง	ค่อนข้างมาก	มากที่สุด

GS1	ข้าพเจ้ารู้สึกใกล้ชิดสนิทสนมกับเพื่อนๆ	0	1	2	3	4
GS2	ข้าพเจ้าได้รับกำลังใจจากครอบครัว	0	1	2	3	4
GS3	ข้าพเจ้าได้รับการดูแลช่วยเหลือจากเพื่อนๆ	0	1	2	3	4
GS4	คนในครอบครัวยอมรับการเจ็บป่วยของข้าพเจ้า	0	1	2	3	4
GS5	ข้าพเจ้าพอใจกับการสื่อสารภายในครอบครัวเช่นการพูดคุยการแสดงความเห็นอกเห็นใจเกี่ยวกับการเจ็บป่วยของข้าพเจ้า	0	1	2	3	4
GS6	ข้าพเจ้ารู้สึกใกล้ชิดกับคู่ครอง (หรือคนสำคัญที่คอยให้กำลังใจ)	0	1	2	3	4
Q1	*ไม่ว่าในปัจจุบันท่านจะมีเพศสัมพันธ์มากน้อยเพียงใดก็ตาม กรุณาตอบคำถามต่อไปนี้ หากท่านไม่ต้องการตอบคำถามในส่วนนี้กรุณากาเครื่องหมาย X ลงในช่องนี้ แล้วข้ามไปทำข้อต่อไป*					
GS7	ข้าพเจ้าพึงพอใจกับชีวิตทางเพศของตนเอง (ไม่ว่าขณะนี้จะมีเพศสัมพันธ์หรือไม่ก็ตาม)	0	1	2	3	4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

	<u>ความผาสุกด้านอารมณ์จิตใจ</u>	ไม่เลย	เล็กน้อย	ปานกลาง	ค่อนข้างมาก	มากที่สุด
GE1	ข้าพเจ้ารู้สึกเศร้าใจ	0	1	2	3	4
GE2	ข้าพเจ้ารู้สึกพอใจกับวิธีที่ข้าพเจ้าปรับตัวกับการเจ็บป่วยของตนเอง	0	1	2	3	4
GE3	ข้าพเจ้ารู้สึกหมดหวังในการต่อสู้กับการเจ็บป่วย	0	1	2	3	4
GE4	ข้าพเจ้ารู้สึกกระวนกระวายใจ	0	1	2	3	4
GE5	ข้าพเจ้ากังวลเกี่ยวกับความตาย	0	1	2	3	4

GE6	ข้าพเจ้ากังวลว่าอาการจะแย่ลง	0	1	2	3	4
	<u>ความผาสุกด้านการปฏิบัติกิจกรรม</u>	ไม่เลย	เล็กน้อย	ปานกลาง	ค่อนข้างมาก	มากที่สุด
GF1	ข้าพเจ้าสามารถทำงานทั่วไปได้ (รวมถึงงานบ้าน)	0	1	2	3	4
GF2	ข้าพเจ้าพึงพอใจในผลสำเร็จของงาน (รวมถึงงานบ้าน)	0	1	2	3	4
GF3	ข้าพเจ้ายังมีชีวิตที่สนุกสนานได้	0	1	2	3	4
GF4	ข้าพเจ้ายอมรับการเจ็บป่วยที่เป็นอยู่ได้	0	1	2	3	4
GF5	ข้าพเจ้านอนหลับสนิทดี	0	1	2	3	4
GF6	ข้าพเจ้ายังคงสนุกสนานเหมือนเดิมกับสิ่งที่เคยทำเพื่อความสำราญ	0	1	2	3	4
GF7	ข้าพเจ้าพึงพอใจกับคุณภาพชีวิตของตนเองในขณะนี้	0	1	2	3	4
	<u>ด้านอื่น ๆเพิ่มเติม</u>	ไม่เลย	เล็กน้อย	ปานกลาง	ค่อนข้างมาก	มากที่สุด
O1	บริเวณท้องของข้าพเจ้าบวม	0	1	2	3	4
C2	ข้าพเจ้ามีน้ำหนักลดลง	0	1	2	3	4
C3	ข้าพเจ้าควบคุมการขับถ่ายอุจจาระได้	0	1	2	3	4
O2	ข้าพเจ้ามีอาการอาเจียน	0	1	2	3	4
B5	ข้าพเจ้าไม่สบายใจเรื่องผมร่วง	0	1	2	3	4
C6	ความรู้สึกอยากรับประทานอาหารของข้าพเจ้าเป็นปกติดี	0	1	2	3	4
C7	ข้าพเจ้าพอใจกับรูปลักษณ์ทางกาย (รูปร่างหน้าตา) ของข้าพเจ้า	0	1	2	3	4
BMT5	ข้าพเจ้าสามารถไปไหนมาไหนเองได้	0	1	2	3	4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

B9	ข้าพเจ้ารู้สึกว่ายังเป็นผู้หญิงเหมือนกับหญิงอื่นโดยทั่วไป	0	1	2	3	4
O3	ข้าพเจ้ารู้สึกปวดเสียดที่บริเวณหน้าท้อง	0	1	2	3	4
BL4	ข้าพเจ้ายังมีความต้องการทางเพศอยู่	0	1	2	3	4
BMT7	ข้าพเจ้ากังวลเรื่องความสามารถที่จะมีบุตรได้	0	1	2	3	4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Appendix 4: Personal Logbook for Side Effects of Dexamethasone

Protocol	Visit Day 1	Allocation code ☐☐☐

การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการใช้ยาเดกซาเมธาโซนโดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือด กับวิธีรับประทานเพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันไวเกิน ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ ท่อนำไข่ และเยื่อบุช่องท้อง

ใบบันทึกอาการข้างเคียงจากยาเดกซาเมธาโซนหลังจากรับยาเคมีบำบัด

เฉพาะผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เท่านั้นจะเป็นผู้กรอกข้อมูลลงในใบบันทึกนี้ การแก้ไขข้อความใดๆในใบบันทึกโดยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยควรมีการลงวันที่และลงชื่อย่อโดยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย เจ้าหน้าที่โครงการวิจัยจะลงวันที่หากจำเป็น

กรอกข้อมูลลงในใบบันทึกนี้ให้เสร็จใน 7 วันหลังรับยาเคมีบำบัด (จนถึง _____)
วัน เดือน ปี
และส่งคืนใบบันทึกเมื่อท่านกลับมาตรวจติดตามในครั้งต่อไป

กรุณาระบุหากคุณมีอาการที่แสดงไว้ในหน้านี้โดยทำเครื่องหมายกากบาก (X) ในระหว่าง 7 วันหลังได้รับยาเคมีบำบัด ให้อธิบายความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้น โดยทำเครื่องหมายกากบาท (X) ลงในช่องหน้าคำนิยามต่อไปนี้

เล็กน้อย หมายถึง รู้สึกถึงอาการแต่สามารถทนต่ออาการได้ง่าย

ปานกลาง หมายถึง รู้สึกถึงอาการจนรบกวนการทำกิจกรรมตามปกติ

รุนแรง หมายถึง ไม่สามารถทำกิจกรรมตามปกติได้

หมายเลขโทรศัพท์ของเจ้าหน้าที่โครงการวิจัย __ __ __ __ __ __ __ __ __ __

อาการข้างเคียงจากยาเดกซาเมธาโซน ในวันที่ 1 ของการได้รับยาเคมีบำบัด วันที่ __ __/__ __/__ __ __ __

อาการ	ความรุนแรง	จำเป็นต้องได้รับการดูแลทางการแพทย์อย่างเร่งด่วน
จุกเสียดแน่นบริเวณลิ้นปี่	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รสโลหะที่ลิ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
ทานอาหารได้มากกว่าปกติ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
สิวขึ้นตามส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รอยแตกตามผิวหนัง	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
หน้า หรือหลัง หรือท้องใหญ่ขึ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
นอนไม่หลับ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
อารมณ์หงุดหงิดง่าย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

อาการข้างเคียงจากยาเดกซาเมธาโซน ในวันที่ 2 ของการได้รับยาเคมีบำบัด วันที่ __ __/__ __/__ __ __ __

อาการ	ความรุนแรง	จำเป็นต้องได้รับการดูแลทางการแพทย์อย่างเร่งด่วน
จุกเสียดแน่นบริเวณลิ้นปี่	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รสโลหะที่ลิ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
ทานอาหารได้มากกว่าปกติ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
สิวขึ้นตามส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รอยแตกตามผิวหนัง	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
หน้า หรือหลัง หรือท้องใหญ่ขึ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
นอนไม่หลับ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
อารมณ์หงุดหงิดง่าย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

อาการข้างเคียงจากยาเดกซาเมธาโซน ในวันที่ 3 ของการได้รับยาเคมีบำบัด วันที่ __ __/__ __/__ __ __ __

อาการ	ความรุนแรง	จำเป็นต้องได้รับการดูแลทางการแพทย์อย่างเร่งด่วน
จุกเสียดแน่นบริเวณลิ้นปี่	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รสโลหะที่ลิ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
ทานอาหารได้มากกว่าปกติ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
สิวขึ้นตามส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รอยแตกตามผิวหนัง	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
หน้า หรือหลัง หรือท้องใหญ่ขึ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
นอนไม่หลับ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
อารมณ์หงุดหงิดง่าย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

อาการข้างเคียงจากยาเดกซาเมธาโซน ในวันที่ 4 ของการได้รับยาเคมีบำบัด วันที่ __ __/__ __/__ __ __ __

อาการ	ความรุนแรง	จำเป็นต้องได้รับการดูแลทางการแพทย์อย่างเร่งด่วน
จุกเสียดแน่นบริเวณลิ้นปี่	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รสโลหะที่ลิ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
ทานอาหารได้มากกว่าปกติ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
สิวขึ้นตามส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รอยแตกตามผิวหนัง	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
หน้า หรือหลัง หรือท้องใหญ่ขึ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
นอนไม่หลับ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
อารมณ์หงุดหงิดง่าย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

อาการข้างเคียงจากยาเดกซาเมธาโซน ในวันที่ 5 ของการได้รับยาเคมีบำบัด วันที่ __ __/__ __/__ __ __ __

อาการ	ความรุนแรง	จำเป็นต้องได้รับการดูแลทางการแพทย์อย่างเร่งด่วน
จุกเสียดแน่นบริเวณลิ้นปี่	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รสโลหะที่ลิ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
ทานอาหารได้มากกว่าปกติ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
สิวขึ้นตามส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รอยแตกตามผิวหนัง	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
หน้า หรือหลัง หรือท้องใหญ่ขึ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
นอนไม่หลับ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
อารมณ์หงุดหงิดง่าย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

อาการข้างเคียงจากยาเดกซาเมธาโซน ในวันที่ 6 ของการได้รับยาเคมีบำบัด วันที่ __ __/__ __/__ __ __ __

อาการ	ความรุนแรง	จำเป็นต้องได้รับการดูแลทางการแพทย์อย่างเร่งด่วน
จุกเสียดแน่นบริเวณลิ้นปี่	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รสโลหะที่ลิ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
ทานอาหารได้มากกว่าปกติ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
สิวขึ้นตามส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รอยแตกตามผิวหนัง	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
หน้า หรือหลัง หรือท้องใหญ่ขึ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
นอนไม่หลับ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
อารมณ์หงุดหงิดง่าย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

อาการข้างเคียงจากยาเดกซาเมธาโซน ในวันที่ 7 ของการได้รับยาเคมีบำบัด วันที่ __ __/__ __/__ __ __ __

อาการ	ความรุนแรง	จำเป็นต้องได้รับการดูแลทางการแพทย์อย่างเร่งด่วน
จุกเสียดแน่นบริเวณลิ้นปี่	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รสโลหะที่ลิ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
ทานอาหารได้มากกว่าปกติ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
สิวขึ้นตามส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
รอยแตกตามผิวหนัง	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
หน้า หรือหลัง หรือท้องใหญ่ขึ้น	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
นอนไม่หลับ	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
อารมณ์หงุดหงิดง่าย	☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

อาการหรือความเจ็บป่วยอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นในเจ็ดวันแรกของการได้รับยาเคมีบำบัด

อาการหรือความเจ็บป่วยอื่น ๆ	วันที่ (วัน/เดือน/ปี)		ความรุนแรง	จำเป็นต้องได้รับการดูแลทางการแพทย์อย่างเร่งด่วน
	เริ่ม	วันสุดท้ายที่มีอาการ		
			☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
			☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
			☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
			☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล
			☐ เล็กน้อย ☐ ปานกลาง ☐ รุนแรง	☐ ไม่มี ☐ ห้องฉุกเฉิน รวมถึงศูนย์บริการทางสุขภาพกรณีเร่งด่วน ☐ การเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

VITA

Marut Yanaranop was born on September 26th, 1973 in Trang, Thailand. He graduated with M.D. degree from the Faculty of Medicine, Chiang Mai University in year 1997. He underwent an anatomical pathology training program at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Chiang Mai University from 1997 to 2001 and obtained a Thai Board of Anatomical Pathology from Medical Council of Thailand in 2001. He went to attend an obstetrics and gynecology residency training and gynecologic oncology fellowship training at Rajavithi Hospital, Department of Medical Service, Ministry of Public Health in 2005 and received a Thai Board of Obstetrics and Gynecology in 2008 and a Thai Board of Gynecologic Oncology in 2010.

Since year 2013, He had admitted in the Master Degree in Health Development Program at the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. His principle research is in the field of prophylaxis of hypersensitivity reaction from chemotherapy administration. During the course, he has conducted a randomized controlled trial on the patients with primary ovarian, fallopian tube or peritoneal carcinoma who received the first cycle of combination paclitaxel and carboplatin.

Presently, he has been working as an instructor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Rajavithi Hospital and College of Medicine, Rangsit University since year 2010.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University