

การศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะบริหารยาทางเส้นเลือด หลังการให้
ยาแอนตี้ฮิสตามีน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำ ด้วยยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาติน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Incidence of oxaliplatin hypersensitivity infusion reaction after premedication with Histamine 1 and 2 blockers in patients retreated with oxaliplatin, A prospective study



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2018

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน ขณะบริหารยาทางเส้นเลือด หลังการให้ยาแอนตี้ฮิสตามีน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำ ด้วยยาเคมีบำบัดอีกซาลิพลาติน
โดย	น.ส.ฐิชากาญจน์ จันทสิริยากร
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สีบพงศ์ ธนสารวิมล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของ
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สารัช สุขทรโยธิน)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สีบพงศ์ ธนสารวิมล)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงกฤติยา กอไพศาล)

ฐิติกาญจน์ จันทสิริยากร : การศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน
ขณะบริหารยาทางเส้นเลือด หลังการให้ยาแอนตี้ฮิสตามีน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา
ซ้ำ ด้วยยาเคมีบำบัดอ็อกซาลิพลาติน. (Incidence of oxaliplatin hypersensitivity
infusion reaction after premedication with Histamine 1 and 2 blockers in
patients retreated with oxaliplatin, A prospective study) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ.
นพ.สืบพงศ์ ธนสารวิมล

ความเป็นมา อ็อกซาลิพลาติน เป็นยาเคมีบำบัดหลักที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และ
ทวารหนัก ผลข้างเคียงที่มักพบบ่อย คือการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะได้รับอ็อกซาลิพ
ลาตินทางเส้นเลือด โดยมีแนวโน้มสูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีอ็อกซา
ลิพลาตินซ้ำ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะได้รับอ็อก
ซาลิพลาตินทางเส้นเลือด ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีอ็อกซาลิพลาตินซ้ำ ซึ่ง
จะได้รับยาป้องกันคือ ยากลุ่ม แอนติฮิสตามีน ก่อนการให้ยาอ็อกซาลิพลาติน

วิธีการศึกษา ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับยาคลอร์เฟนิรามีน 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ รา尼ที
ดิน 50 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด 30 นาที ในทุกรอบการ
รักษา จนกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรนี้จะยุติลง โดยจะรายงานอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยา
การแพ้แบบภูมิไวเกินขณะได้รับอ็อกซาลิพลาตินทางเส้นเลือด

ผลการวิจัย ตั้งแต่ 1 ก.พ.2561 ถึง 20 เม.ย. 2562 มีผู้เข้าร่วมในวิจัย 35 คน พบการ
เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะได้รับอ็อกซาลิพลาตินทางเส้นเลือด ทั้งหมด 5 คน โดยไม่มี
ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ต้องยุติการรักษาเนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ดังกล่าว

สรุปผลการวิจัย ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วยอ็อกซาลิพลาติน พบอุบัติการณ์การ
เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะได้รับอ็อกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดหลังให้การป้องกันด้วย
ยากกลุ่มแอนตี้ฮิสตามีน ร้อยละ 14.28

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6074093230 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Oxaliplatin retreatment, Hypersensitivity infusion reaction, Histamine 1 and 2 blockers

Thichakarn Jhunthasiriyakorn : Incidence of oxaliplatin hypersensitivity infusion reaction after premedication with Histamine 1 and 2 blockers in patients retreated with oxaliplatin, A prospective study. Advisor: Asst. Prof. SUEBPONG TANASANVIMON

Background: The incidence of oxaliplatin hypersensitivity infusion reaction was higher in patients who received retreated oxaliplatin-based chemotherapy. We investigated the incidence of hypersensitivity infusion reaction (HSR) in patients receiving additional histamine 1 and 2 blockers as premedication.

Methods: Patients receiving retreated oxaliplatin-based regimens were enrolled. Dexamethasone, histamine 1 (H1) and 2 (H2) blockers were given as premedication in every subjects 30-minute before every cycle. The incidence and grading of hypersensitivity infusion reaction were record.

Results: During February 01, 2018 to April 20, 2019, 35 patients receiving retreated oxaliplatin regimens were enrolled. There were five (14.28%) patients having HSR. The HSR severity was grade I in one patient, grade II in three patients and grade III in one patients. The HSR was resolved by steroid and additional H1 blocker. There was no patient discontinuing the treatment because of HSR.

Conclusion : The incidence of hypersensitivity infusion reaction from oxaliplatin was 14.28% after premedication with H1- and H2 blocker in patients who received retreated oxaliplatin-based chemotherapy.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2018

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สืบพงศ์ ธารสารวิมลภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขามะเร็งวิทยา อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์ ที่ให้ความรู้และคำแนะนำอันเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด รวมถึงเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์และเจ้าหน้าที่ภาควิชากายวิภาคศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่าน

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สารัช สุนทรโยธิน ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์, ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล และผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง กฤติยา กอไพศาล กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ให้ความรู้แนวทางการวิจัยและข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัย

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณเพื่อนแพทย์ประจำบ้านและแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขามะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้กำลังใจและความช่วยเหลือซ้ำเจ้ามาตลอด

ฐิติกาญจน์ จันทสิริยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ฌ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	1
บทที่ 1	2
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	2
1.2 คำถามของการวิจัย	4
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	4
1.4 สมมติฐาน	4
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	6
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	10
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษาวิจัยและมาตรการการแก้ไข	10
บทที่ 2	12
บทที่ 3	26
3.1 รูปแบบการวิจัย	26
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	26

3.3 ขนาดตัวอย่าง และ การคำนวณ.....	28
3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	28
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	30
3.6 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนผู้ป่วย	30
3.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	30
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล	31
บทที่ 4	33
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา	33
4.2 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย.....	33
4.3 ผลการศึกษาวิจัย.....	35
บทที่ 5	40
5.1 อภิปรายผล	40
ภาคผนวก.....	46
ตารางที่ 1 ข้อมูลย้อนหลัง พ.ศ. 2555 ถึง 2560 อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน จากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	46
ตารางที่ 2 ข้อมูลย้อนหลัง พ.ศ. 2555 ถึง 2560 ลักษณะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาออกซาลิ พลาตินในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	47
ตารางที่ 3 ข้อมูลย้อนหลัง พ.ศ. 2555 ถึง 2560 รายละเอียดผู้ป่วยที่รักษาซ้ำด้วยยาออกซาลิพ ลาติน และเกิดเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	48
แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	49
บรรณานุกรม.....	52
ประวัติผู้เขียน.....	58

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันโดยใช้เกณฑ์ ECOG performance status scale	8
ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงในการเกิดการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน ตาม CTCAE version 4	9
ตารางที่ 3 มะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต 5 อันดับแรกของประชากรโลก ดัดแปลงจากเอกสาร (1)	12
ตารางที่ 4 จำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักรายใหม่ จำแนกตามวิธีการรักษา พ.ศ. 2559 ดัดแปลงจาก (7)	16
ตารางที่ 5 แสดงประสิทธิภาพของยาออกซาลิพลาตินในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง	18
ตารางที่ 6 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินจากแต่ละการศึกษาที่อ้างอิง	20
ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย	34
ตารางที่ 8 รายละเอียดการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือด ในผู้เข้าร่วมวิจัย	36
ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลในการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวในผู้ป่วยรักษาซ้ำและการศึกษาที่ใช้ยาแอนตี้ฮิสตามีน	42

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย.....	5
รูปภาพที่ 2 อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในประเทศไทย ความชุก และ อัตราการเสียชีวิต ดัดแปลงจากเอกสาร (5).....	13
รูปภาพที่ 3 อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในประเทศไทยทั้งหมดพ.ศ.2559 ดัดแปลงจาก (7).....	14
รูปภาพที่ 4 อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในประเทศไทยแบ่งตามระยะในผู้ป่วยทั้งหมด พ.ศ.2559 ดัดแปลงจาก (7)	15
รูปภาพที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของยาอ็อกซาลิพลาติน (Oxaliplatin).....	17
รูปภาพที่ 6 การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน	23
รูปภาพที่ 7 แสดงแนวทางการวิจัย.....	32
รูปภาพที่ 8 แสดงอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาตินในขณะได้รับยาทางเส้นเลือด จำแนกตามระดับความรุนแรง.....	37
รูปภาพที่ 9 สาเหตุการยุติการรักษาด้วยเคมีบำบัด	38

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group performance status scale
HSR	Hypersensitive infusion reaction



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ปัจจุบันนี้ โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการชีวิตอันดับสองของประชากรทั่วโลก จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลกรายงานว่าในปี พ.ศ. 2561 มีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งประมาณ 9.6 ล้านคน โดยประมาณ 1 ใน 6 ของการเสียชีวิตทั่วโลกมี สาเหตุจากโรคมะเร็ง และหนึ่งในมะเร็งที่พบอุบัติการณ์การเกิดในอันดับต้นๆทั่วโลกคือ มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตในอันดับต้นๆเช่นเดียวกัน

เมื่อดูข้อมูลที่มีการเก็บรวบรวมและศึกษาในประเทศไทย มีการรายงานชนิดของมะเร็งที่พบบ่อยมากที่สุด 5 ลำดับแรก ได้แก่ มะเร็งเต้านม, มะเร็งปากมดลูก, มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง, มะเร็งปอด และ มะเร็งตับ โดยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงก็ยังพบอุบัติการณ์การเกิดในลำดับต้นของทั้งเพศชายและเพศหญิง

จากข้อมูลทะเบียนมะเร็งในประเทศไทย พ.ศ. 2559 พบว่า โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงพบเป็นอันดับ 3 จากมะเร็งทั้งหมด (รองจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งตับและทางเดินน้ำดี) และเป็นอันดับ 2 ในเพศชาย (รองจากมะเร็งตับและทางเดินน้ำดี) และอันดับ 3 ในเพศหญิง มี (รองจากมะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก) ซึ่งมีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่อเทียบกับอุบัติการณ์ปีก่อนหน้า อายุที่พบส่วนใหญ่มากกว่า 50 ปี อย่างไรก็ตามจากข้อมูลในหลายๆ โรงพยาบาลพบว่าแนวโน้มเริ่มมีอุบัติการณ์การเกิดแนวโน้มในคนอายุน้อยลง ซึ่งจะพบเมื่อเป็นระยะลุกลาม หรือระยะสุดท้ายแล้วมากที่สุด ซึ่งส่งผลกระทบต่อระยะเวลาที่จะสามารถควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตที่สั้นกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับระยะต้น (ระยะที่ 1-3)

ในปัจจุบัน การใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ ยังคงเป็นมาตรฐานในการรักษาโรค ถึงแม้จะมียานอกเหนือจากยาเคมีบำบัด ตัวอย่างเช่น ยาพุ่งเป้า (Targeted therapy) ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunotherapy) แต่ยาเคมีบำบัดก็ยังมีบทบาทสำคัญ ไม่ว่าจะเป็นการรักษา สูตรแรก หรือสูตรหลังจากมีการดำเนินโรคแล้ว หรือในการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (Adjuvant therapy)

หรือในการรักษาเพื่อเบาเทาอาการในระยะโรคลุกลาม (Palliative treatment) ซึ่งการให้ยาเคมีบำบัดจำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังผลข้างเคียงต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้ ซึ่งในกลุ่มต่าง ๆ ของยาเคมีบำบัดจะมีผลข้างเคียงและอาการที่ควรเฝ้าระวังที่แตกต่างกัน

ออกซาลิพลาทิน (Oxaliplatin) เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม แพลตินัม (Platinum agent) ซึ่งพัฒนามาเป็นลำดับที่สามในยาในกลุ่มนี้ ข้อบ่งชี้หลักในการใช้ออกซาลิพลาทิน คือผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ และทวารหนัก ส่วนในมะเร็งชนิดอื่นๆซึ่ง ได้แก่ มะเร็งรังไข่, มะเร็งกระเพาะอาหาร, มะเร็งตับอ่อน มะเร็งท่อน้ำดี เป็นต้น ซึ่งมีการศึกษาต่างๆ ก่อนหน้านั้นในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ระยะลุกลาม พบว่าการใช้ ออกซาลิพลาทิน ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่น ทำให้เพิ่มอัตราตอบสนอง ยืดระยะเวลาการดำเนินโรค และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ทำให้มีการใช้สูตรยาเคมีบำบัดที่มีออกซาลิพลาทินเป็นส่วนประกอบเพิ่มมากขึ้นอย่างแพร่หลาย

อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะได้รับยาทางเส้นเลือด (Hypersensitive infusion reaction) จากการใช้ออกซาลิพลาทินด้วย ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้ศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยง (Risk factor) ของการเกิดอาการแพ้ดังกล่าวในคนไข้ที่ได้รับ ยาออกซาลิพลาทิน พบว่า อุบัติการณ์ การแพ้ยาเพิ่มมากขึ้นในกลุ่ม ผู้หญิง, อายุน้อย หรือเคยมีประวัติได้รับการรักษาด้วย ยาออกซาลิพลาทินมาก่อน และเมื่อมีอาการแพ้จาก ออกซาลิพลาทินระดับรุนแรง จะทำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องเปลี่ยนยาเคมีบำบัดเป็นสูตรอื่น ซึ่งอาจจะมีผลตอบสนองในการรักษาที่ต่ำกว่า และขาดโอกาสการได้รับยาในกลุ่มนี้อีกต่อไป

จากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งมีออกซาลิพลาทินเป็นส่วนประกอบ สำหรับการรักษาซ้ำ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่ามีผู้ป่วยรายใหม่ได้รับยาออกซาลิพลาทินซ้ำ ในช่วง กันยายน 2559 ถึง สิงหาคม 2560 จำนวน 20 คน และมีอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากการได้รับออกซาลิพลาทินขณะได้รับยาทางเส้นเลือด จำนวน 6 คน ซึ่งคิดเป็น ร้อยละ 30 แต่ในปัจจุบันนี้ ยังไม่มีวิธีมาตรฐานในการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาทิน (Oxaliplatin hypersensitivity infusion reaction) ดังนั้น การให้การป้องกันจึงขึ้นกับการพิจารณาของแพทย์ผู้รักษาต่อผู้ป่วยแต่ละรายไป

ดังนั้นหากเราสามารถป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินดังกล่าว ต่อยาออกซาลิพลาติน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำได้ จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินลดลง หรือยืดระยะเวลาการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ดังกล่าวออกไปในรอบการรักษาหลังมากขึ้น ทำให้สามารถใช้ยาออกซาลิพลาตินในการรักษามะเร็งต่อไปได้จนครบกำหนดการรักษาที่วางแผนไว้ ซึ่งการเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยได้รับยามากขึ้นหรือนานขึ้น จะส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษាកควบคุมโรค เพิ่มระยะเวลาปลอดโรคคลุกคลามและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถาม(หลัก) การให้ยากลุ่มแอนตี้ฮิสตามีน (Antihistamine, Histamine Blocker) ได้แก่ คลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) ร่วมกับ รานิทิดีน (Ranitidine) เพิ่มเติมจากยาเดกซาเมทาโซน (Dexamethasone) ก่อนให้ยาออกซาลิพลาติน ในผู้ป่วยที่เคยได้รับออกซาลิพลาตินมาก่อน (Oxaliplatin retreatment) จะมีอุบัติการณ์ การเกิดการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะบริหารยาออกซาลิพลาตินทางหลอดเลือดดำ (Oxaliplatin hypersensitivity infusion reaction) เท่าไหร่

คำถาม(รอง) –

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์(หลัก) เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินขณะบริหารยาทางเส้นเลือด หลังการป้องกันโดยให้ยากลุ่ม ยาแอนตี้ฮิสตามีน (Antihistamine, Histamine Blocker) ได้แก่ คลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) ร่วมกับ รานิทิดีน (Ranitidine) เพิ่มเติมจากยาเดกซาเมทาโซน (Dexamethasone) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาติน (Oxaliplatin retreatment)

วัตถุประสงค์(รอง) –

1.4 สมมติฐาน

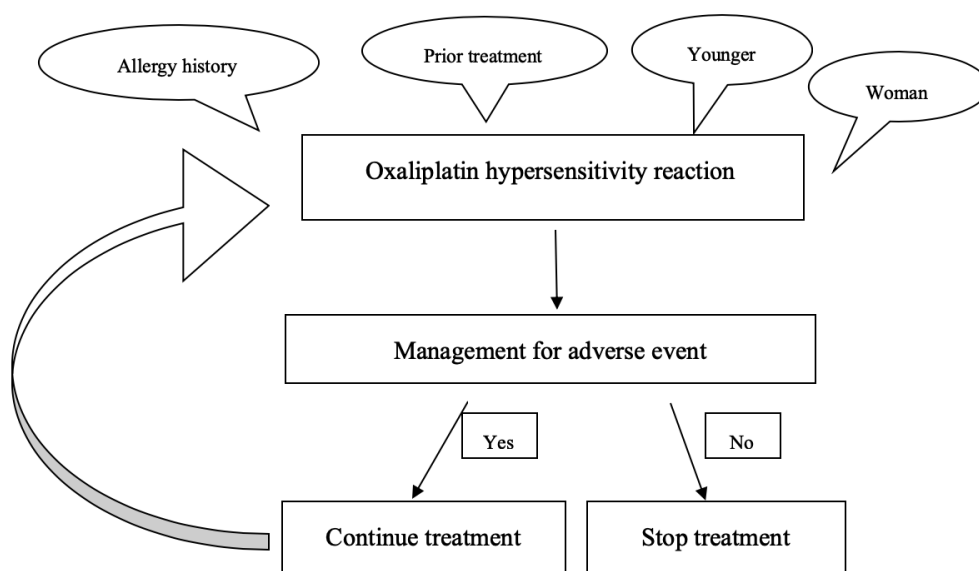
กลไกการเกิดอาการแพ้จากออกซาลิพลาติน เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกระบบไอจีอี (IgE-mediated hypersensitivity) การให้ยากลุ่มแอนตี้ฮิสตามีน (Antihistamine, Histamine

Blocker) ได้แก่ คลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) ร่วมกับ รานิทิดีน (Ranitidine) เพิ่มเติมจากยาเดกซาเมทาโซน (Dexamethasone) ก่อนการให้เคมีบำบัดในแต่ละรอบ จะสามารถลดการเกิดกลไกการเกิดอาการแพ้ผ่านทางกลไกระบบไอจีอี (IgE-mediated hypersensitivity) ได้

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องมีแผนรับยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาติน ซึ่งเป็นการนำมาใช้อีกครั้ง หลังจากที่เคยใช้ออกซาลิพลาติน มาก่อนหน้านี้ ในสูตรยาเคมีบำบัดที่ผ่านมา (Oxaliplatin retreatment) ผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องได้รับยาเคมีบำบัดตามสูตร ซึ่งมี ออกซาลิพลาติน ร่วมด้วยตามแผนการรักษาตามปกติ โดยตั้งแต่รอบการรักษาแรก ผู้เข้าร่วมจะได้รับยาคลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ รานิทิดีน (Ranitidine) 50 มิลลิกรัม เพิ่มเติมจากเดกซาเมทาโซน (Dexamethasone) 10 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด 30 นาที และทุกรอบการรักษา ผู้เข้าร่วมก็จะได้รับ คลอร์เฟนิรามีน ร่วมกับ รานิทิดีน ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ดังเช่นรอบการรักษาแรก และเป็นลักษณะนี้ในทุกๆรอบการรักษา จนกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรนี้จะยุติลง ด้วยเหตุผลต่างๆของแพทย์เจ้าของไข้

1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

- มะเร็ง คือ โรคที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ในอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย โดยมีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติเกิดเป็นก้อนเนื้อที่มีการลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง หรือกระจายไปยังส่วนอื่นๆ ของร่างกายได้ ผ่านทางระบบเลือด หรือระบบทางเดินน้ำเหลือง โรคมะเร็งมีหลากหลายชนิดขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่เป็นจุดกำเนิดของโรค และชนิดของเซลล์มะเร็ง
- การประเมินระยะโรคทางคลินิกโดยใช้เกณฑ์ของ American Joint Committee on Cancer classification, 8th edition ในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์หลักในการศึกษาผู้ป่วยในมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง, มะเร็งตับอ่อน, มะเร็งถุงน้ำดี หรือ มะเร็งชนิดอื่น ๆ ที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาติน โดยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยระยะที่ 4 โดยหมายรวมถึงมะเร็งดังกล่าวข้างต้น ระยะลุกลามแพร่กระจาย ได้แก่ กระจายไปปอด เยื่อหุ้มช่องโพรงปอด เยื่อหุ้มหัวใจ ตับ เยื่อหุ้มช่องท้อง กระดูก เยื่อหุ้มช่องโพรงปอด
- ยาที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย หมายถึง การใช้ยาหรือสารยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็ง ได้แก่ เคมีบำบัด ยาโมเลกุลเล็กที่ออกฤทธิ์มุ่งเป้า (small molecule targeted therapy) ยาปรับภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) รวมถึงยาในกลุ่ม immune-checkpoint inhibitor เช่น anti-CTLA4 (anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), anti-PD-1 (anti-programmed cell death protein 1), anti-PD-L1 (anti-programmed cell death-ligand 1) เป็นต้น
- การเกิดการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินขณะได้รับยาทางเส้นเลือด (Oxaliplatin hypersensitivity infusion reaction) คือการมีอาการแสดงทั้งทางด้านผิวหนัง ระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาท หรือเกิดภาวะการแพ้รุนแรงจนมีผลต่อความดันโลหิต (Anaphylaxis shock) อย่างใดอย่างหนึ่ง ในขณะที่ได้รับยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดดำ
- การได้รับได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาติน (Oxaliplatin retreatment) หมายถึง ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดซึ่งมีออกซาลิพลาตินเป็นส่วนประกอบมาก่อนในช่วงชีวิต ทั้งในเป้าหมายการรักษาเสริม หรือการรักษาประคับประคองใน

ระยะโรคลุกลาม และมีแผนการรักษาที่จะได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งมีออกซาลิพลาตินเป็นส่วนประกอบร่วมซ้ำ ซึ่งมากกว่าเท่ากับครั้งที่สองในช่วงชีวิตที่จะต้องสัมผัสยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาตินเพื่อการรักษา

- ยาเคมีบำบัดที่มีออกซาลิพลาตินเป็นส่วนประกอบได้แก่

1. สูตร โฟลฟอกซ์ (FOLFOX) คือสูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบไปด้วยตัวยาฟลูโอยูเรซิล (5-fluorouracil), ลิวโคโวริน (Leucovorin), และออกซาลิพลาติน (Oxaliplatin) ซึ่งบริหารยาแบบฉีดทั้งหมด โดยรอบการรักษาทุกสองสัปดาห์

2. สูตรฟลอกซ์ (FLOX) คือสูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบไปด้วยตัวยาฟลูโอยูเรซิล (5-fluorouracil), ลิวโคโวริน (Leucovorin), และออกซาลิพลาติน (Oxaliplatin) ซึ่งบริหารยาแบบฉีดทั้งหมด โดยให้ยาทุกหนึ่งสัปดาห์ โดยสัปดาห์ที่ 2 จะมียาออกซาลิพลาติน ส่วนสัปดาห์ที่ 3 จะเหลือยาเพียงสองตัวคือ ยาฟลูโอยูเรซิล และลิวโคโวริน โดยให้ติดต่อกันหกสัปดาห์ นับเป็นหนึ่งรอบการรักษา โดยรอบการรักษาคือทุกแปดสัปดาห์

3. สูตรซีลอกซ์ (XELOX) คือสูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบไปด้วยตัวยาฟลูโอยูเรซิล (5-fluorouracil) และออกซาลิพลาติน (Oxaliplatin) ซึ่งออกซาลิพลาตินซึ่งบริหารยาแบบฉีดทุกสามสัปดาห์ ส่วนฟลูโอยูเรซิลเป็นแบบเม็ดรับประทานสองครั้งต่อวัน ติดต่อกันสองสัปดาห์ โดยรอบการรักษาเป็นทุกสามสัปดาห์

- ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scale)

ระดับสมรรถภาพ	ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน
0	ความสามารถปกติ ออกแรงทำงานได้โดยไม่มีข้อจำกัด
1	ไม่สามารถทำกิจกรรมที่ออกแรงมากได้ แต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ปกติ
2	สามารถเคลื่อนไหวและช่วยเหลือตัวเองในกิจวัตรประจำวันได้ปกติ แต่ไม่สามารถทำงานได้ ต้องพักน้อยกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
3	สามารถช่วยเหลือตัวเองได้บางส่วน ไม่สามารถทำงานได้ ต้องพักบนเตียงหรือนั่งมากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น
4	ไร้สมรรถภาพ ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ ต้องนั่งหรือนอนบนเตียงตลอดเวลา
5	เสียชีวิต



ตารางที่ 1 แสดงความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันโดยใช้เกณฑ์ ECOG performance status scale

CHULALONGKORN UNIVERSITY

- ความรุนแรงในการเกิดการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน แบ่งตามระดับต่างๆ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0

อาการ	
ระดับที่ 1	อาการแสดงเพียงเล็กน้อย ได้แก่ หน้าแดงชั่วคราว หรือมีไข้จากยา (อุณหภูมิร่างกาย < 38 °C) ไม่จำเป็นต้องหยุดการให้ยาหรือให้การรักษาเพิ่มเติม
ระดับที่ 2	มีผื่น หน้าแดง ลมพิษ หายใจลำบาก หรือมีไข้จากยา (อุณหภูมิร่างกาย > 38°C) จำเป็นต้องหยุดการให้ยา และให้ยารักษาตามอาการ เช่น ยาค้านฮิสตามีน (Antihistamine) ยาค้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) ยาแก้ปวด (Opioids) การรักษาด้วยออกซิเจน และการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (Intravenous fluid) และเริ่มให้ยาก็ครั้งจนครบตามที่กำหนด โดยก่อนให้การรักษาทุกครั้งควรให้ยาเพื่อป้องกันการแพ้ด้วยทุกครั้ง
ระดับที่ 3	อาการที่เกิดในระดับที่ 2 ตอบสนองซึ่งต่อการรักษาตามอาการหรือการหยุดให้ยา อาการกลับมาเป็นซ้ำหลังจากที่มีอาการดีขึ้น หรือมีอาการหลอดลมเกร็ง บวมจากการแพ้ หรือความดันเลือดต่ำ จำเป็นต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากเกิดภาวะแทรกซ้อน
ระดับที่ 4	อาการรุนแรงที่คุกคามชีวิต (Life threatening) จำเป็นต้องได้รับยากระตุ้นความดันเลือด หรือต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ
ระดับที่ 5	เสียชีวิต

ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงในการเกิดอาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน ตาม CTCAE version 4

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

หากสามารถหาวิธีป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินขณะบริหารยาทางเส้นเลือด (Oxaliplatin hypersensitivity reaction) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วย ยาเคมีบำบัด อ็อกซาลิพลาติน (Oxaliplatin retreatment) จะทำให้สามารถลดการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากการรักษา ลดอันตรายจากการได้รับการรักษา เพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย รวมทั้งผู้ป่วยจะสามารถใช้สูตรยาเคมีบำบัดนี้ในการรักษาต่อไปได้จนครบกำหนดได้ เพื่อการควบคุมโรคในระยะลุกลามซึ่งนำไปสู่ระยะปลอดโรค และ/หรือการนำไปสู่การเพิ่มเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการการแก้ไข

ปัจจุบันการรักษามะเร็งมีหลายตัวเลือก เช่น ยาเคมีบำบัด ยามุ่งเป้า หรือยาวัคซีนภูมิคุ้มกัน ทำให้ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาเคมีบำบัดสูตรเดิมอาจจะมีน้อยลง และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลับเดิมซ้ำ อาจจะผ่านการรักษามาหลายสูตรยาเคมีบำบัดแล้ว ดังนั้นอาจทำให้มีโอกาสควบคุมโรคด้วยยาสูตรนี้สั้น หรือมีผลข้างเคียงจากการดำเนินของตัวโรคเดิม จนทำให้ได้รับยาน้อยรอบ อาจส่งผลให้ไม่สามารถศึกษาการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินหากเกิดขึ้นในรอบการรักษาหลัง เนื่องจากผู้ป่วยอาจต้องยุติการรักษาก่อนด้วยสาเหตุต่าง ๆ หรือต้องปรับขนาดยาให้ลดลง เนื่องจากการจำกัดในการฟื้นฟูของระบบการสร้างเม็ดเลือดจากการที่ได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนหน้าหลายสูตร ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินที่สนใจ จนอาจจะทำให้ผลการวิจัยเบี่ยงเบนได้ รวมทั้งอาจจะต้องใช้เวลานานเพื่อเก็บผู้เข้าร่วมวิจัยให้ได้ตามเป้าหมาย รวมทั้งเก็บข้อมูลสาเหตุที่ต้องยุติการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรนี้

มาตรฐานการแก้ไขของผู้วิจัยคือ ต้องเก็บรวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาตินในทุกชนิดของมะเร็ง ถึงแม้ว่ายาออกซาลิพลาตินจะถูกนำมาใช้บ่อยในมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง แต่ในมะเร็งชนิดอื่นก็มีการนำมาใช้เช่นเดียวกันเช่นมะเร็งตับอ่อนหรือทางเดินน้ำดี เป็นต้น รวมทั้งเก็บข้อมูลขนาดยาออกซาลิพลาตินเฉลี่ยในผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย เนื่องจากในแต่ละรอบการรักษาของผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละราย จะได้รับยาออกซาลิพลาตินไม่เท่ากัน แตกต่างกันไป

ในแต่ละราย โดยขึ้นกับน้ำหนัก ส่วนสูง สูตรยาที่ใช้ ผลข้างเคียงสะสมจากยาเคมีบำบัดออกซาลิพ
ลาติน และการฟื้นฟูระบบการสร้างเม็ดเลือดจากยาเคมีบำบัดในรอบก่อน



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ปัจจุบันนี้ โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการชีวิตอันดับสองของประชากรทั่วโลก จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลกรายงานว่าในปี พ.ศ. 2561 มีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งประมาณ 9.6 ล้านคน โดยประมาณ 1 ใน 6 ของการเสียชีวิตทั่วโลกมี สาเหตุจากโรคมะเร็ง และห้าอันดับแรกของชนิดมะเร็งที่นำไปสู่การเสียชีวิตดังแสดงในตารางที่ 1 โดยถ้าจำแนกตามเพศจะพบว่า โรคมะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต 5 อันดับแรกในเพศชาย ได้แก่ มะเร็งปอด มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งตับ มะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งหลอดอาหารตามลำดับ ส่วนในเพศหญิงได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งปากมดลูก ตามลำดับ และองค์การอนามัยโลกได้ประมาณการณ์ไว้ว่า ในปี 2563 จะมีประชากรโลกเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็ง มากกว่า 11.4 ล้านคน และอยู่ในประเทศกำลังพัฒนามากกว่า 7 ล้านคน (1)

อันดับที่	ชนิดมะเร็ง	อัตราการเสียชีวิต
1	มะเร็งปอด	1.3 ล้านคนต่อปี
2	มะเร็งกระเพาะอาหาร	1 ล้านคนต่อปี
3	มะเร็งตับ	662,000 คนต่อปี
4	มะเร็งลำไส้ใหญ่	655,000 คนต่อปี
5	มะเร็งเต้านม	502,000 คนต่อปี

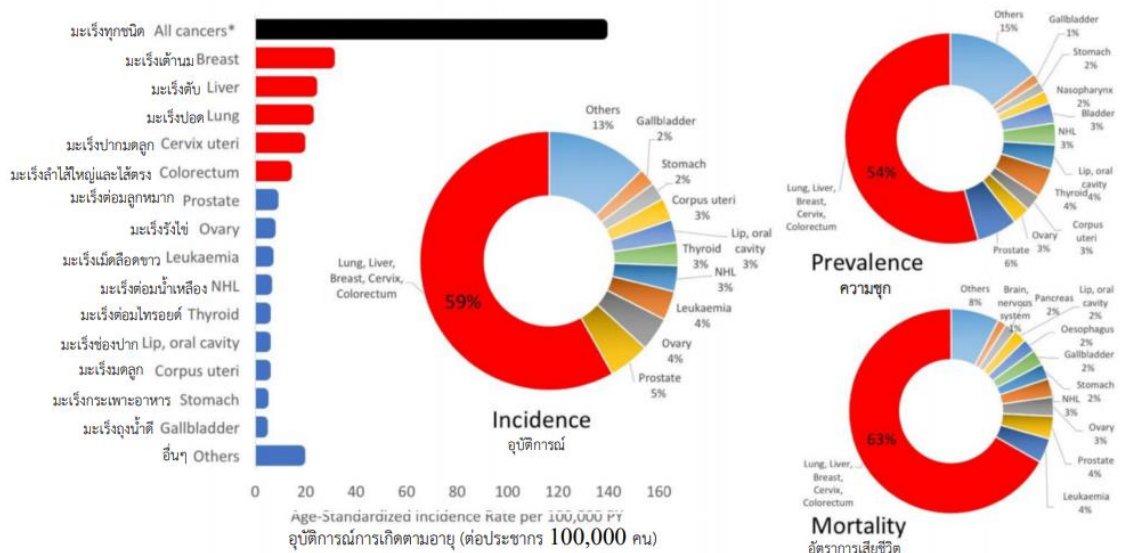
ตารางที่ 3 มะเร็งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต 5 อันดับแรกของประชากรโลก ดัดแปลงจากเอกสาร

(1)

ในช่วงเวลาที่ผ่านมาพบว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นมะเร็งซึ่งพบบ่อยในประเทศทางตะวันตกมากกว่า ประเทศในเอเชียและกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนา แต่ในปัจจุบันพบว่าแนวโน้มของมะเร็งลำไส้ใหญ่ในทวีป เอเชียมากขึ้น ซึ่งจากสถิติของ GLOBOCAN (2) พ.ศ. 2545 พบว่ามะเร็งลำไส้ใหญ่พบมากเป็นอันดับ 3 ของ มะเร็งทั้งหมดในทวีปเอเชีย และในปี พ.ศ. 2547 The Asia Pacific

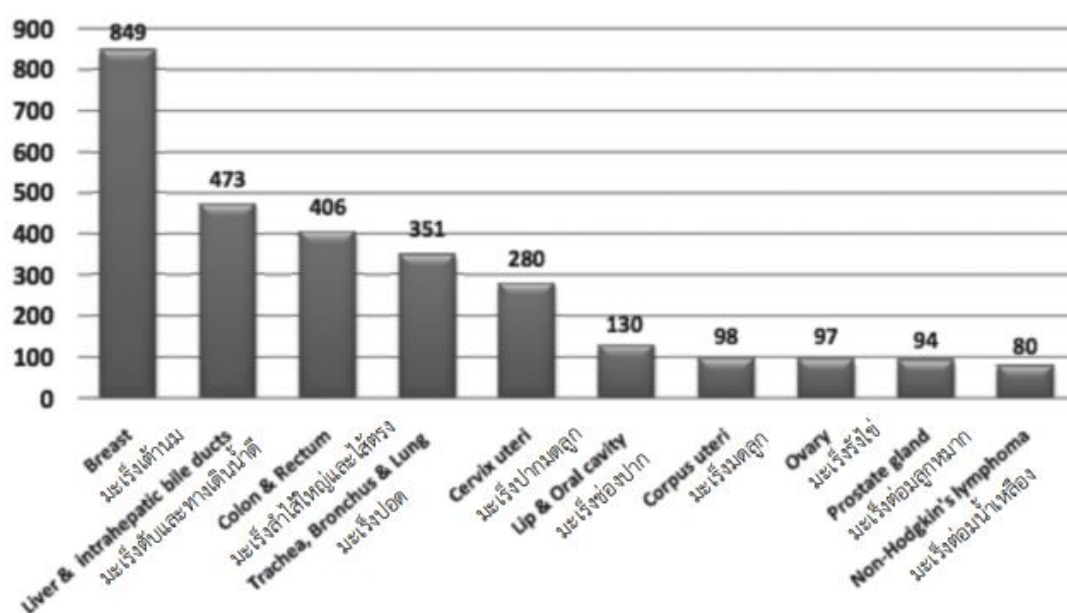
Working Group on Colorectal Cancer ได้ศึกษาอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ใน 10 ประเทศในเอเชีย ได้แก่ จีน อินเดีย อินโดนีเซีย ญี่ปุ่น เกาหลีใต้ มาเลเซีย ฟิลิปปินส์ สิงคโปร์ ไต้หวันและไทย และพบว่าแนวโน้มของมะเร็งลำไส้ใหญ่ในเอเชียมี แนวโน้มเพิ่มมากขึ้น รวมทั้งข้อมูลของ The International Agency for Research on Cancer (IARC) (3) พบว่าหลายประเทศในทวีปเอเชียพบอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ใกล้เคียงกับประเทศทางตะวันตกมากขึ้นดังเช่น ประเทศในโซนทวีปอเมริกาเหนือ และทวีปยุโรปตะวันตก ซึ่งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ในเพศชาย 44.4, และ 42.9 ต่อประชากร 100,000 คนตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับประเทศในโซนทวีปเอเชีย ญี่ปุ่น สิงคโปร์ และเกาหลีใต้ พบอุบัติการณ์ 49.3, 35.1 และ 24.7 ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ (4)

เมื่อดูข้อมูลที่มีการเก็บรวบรวมและศึกษาในประเทศไทย มีการรายงานชนิดของมะเร็งที่พบมากที่สุด 5 ลำดับแรก ได้แก่ มะเร็งเต้านม, มะเร็งปากมดลูก, มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง, มะเร็งปอด และ มะเร็งตับ ซึ่งมีความแตกต่างกันในลำดับหากแบ่งตามเพศ แต่ถึงอย่างไรก็ตาม มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงก็ยังพบในลำดับต้นของทั้งเพศชายและเพศหญิง (รูปภาพที่ 2) และมะเร็งที่มีอุบัติการณ์การเกิดมากเหล่านี้ ได้นำไปสู่อัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้นตามไปด้วย(1, 5, 6)



รูปภาพที่ 2 อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งในประเทศไทย ความชุก และ อัตราการเสียชีวิต ดัดแปลงจากเอกสาร (5)

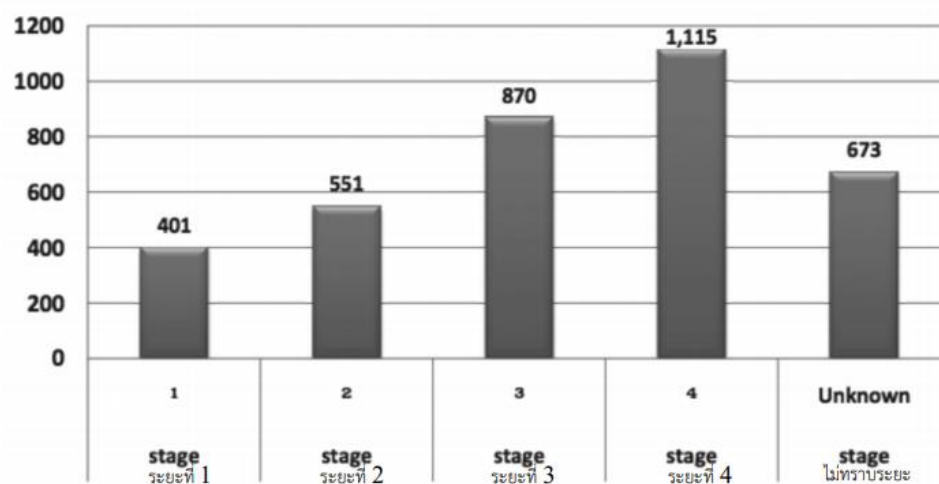
จากข้อมูลทะเบียนมะเร็งในประเทศไทย ในทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2559 (7) พบว่า โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง พบเป็นอันดับ 3 จากมะเร็งทั้งหมด (รองจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งตับและทางเดินน้ำดี) ดังแสดงในรูปภาพที่ 3 และเป็นอันดับ 2 ในเพศชาย (รองจากมะเร็งตับและทางเดินน้ำดี) และอันดับ 3 ในเพศหญิง มี (รองจากมะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก) ซึ่งมีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่อเทียบกับอุบัติการณ์ปีก่อนหน้า อายุที่พบส่วนใหญ่มากกว่า 50 ปี อย่างไรก็ตามจากข้อมูลในหลายๆ โรงพยาบาลพบว่าแนวโน้มเริ่มเป็นในคนอายุน้อยลง



CHULALONGKORN UNIVERSITY

รูปภาพที่ 3 อุตบัติการณ์การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในประเทศไทยทั้งหมดพ.ศ.2559 ดัดแปลงจาก (7)

ซึ่งจากข้อมูลข้างต้น ได้รวบรวมระยะของโรคที่วินิจฉัยเมื่อแรกเริ่ม ซึ่งจะพบเป็นระยะลุกลามหรือระยะสุดท้ายแล้วมากที่สุด (รูปภาพที่ 4) ซึ่งส่งผลต่อระยะเวลาที่จะสามารถควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตที่สั้นกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับระยะต้น (ระยะที่ 1-3)



รูปภาพที่ 4 อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในประเทศไทยแบ่งตามระยะในผู้ป่วยทั้งหมด พ.ศ.2559 ดัดแปลงจาก (7)

การวินิจฉัยได้เร็วและการได้รับการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรก ผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ถึงร้อยละ 90 แต่ถ้าเป็นระยะสุดท้ายซึ่งมีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ๆ อัตราการรอดชีวิตอาจลดลงเหลือเพียง ร้อยละ 10 (6)

ในปัจจุบัน การรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมีการพัฒนาเพื่อนำยากลุ่มอื่น ๆ มาใช้ในการรักษานอกจากเคมีบำบัด แต่ถึงอย่างไรก็ตามการใช้ยาเคมีบำบัดในยังคงเป็นหนึ่งในมาตรฐานในการรักษาโรคและเป็นวิธีการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุด (ตารางที่ 4) ถึงแม้จะมียานอกเหนือจากยาเคมีบำบัด ตัวอย่างเช่น ยาพุ่งเป้า (Targeted therapy) ยากระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunotherapy) แต่ยาเคมีบำบัดก็ยังมีบทบาทสำคัญ ไม่ว่าจะเป็นการรักษา สูตรแรก หรือสูตรหลังจากมีการดำเนินโรคแล้ว หรือในการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (Adjuvant therapy) หรือในการรักษาเพื่อบรรเทาอาการในระยะโรคลุกลาม (Palliative treatment) (7-9)

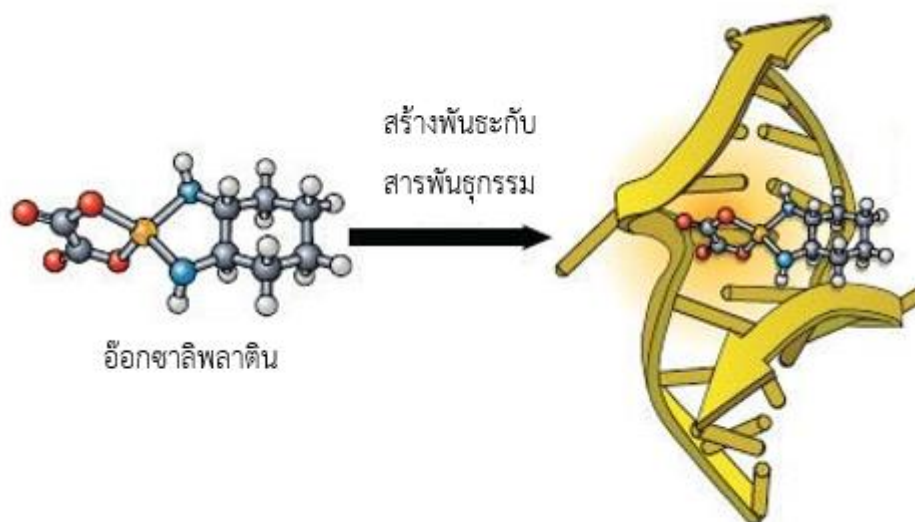
การรักษา	เพศชาย		เพศหญิง		ทั้งหมด	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
การผ่าตัด	27	6.65	32	7.88	59	14.53
การฉายแสง	12	2.96	5	1.23	17	4.19
เคมีบำบัด	43	10.59	41	10.10	84	20.69
อื่นๆ	1	0.25	1	0.25	2	0.49
ฉายแสงร่วมกับ เคมีบำบัด	8	1.97	3	0.74	11	2.71
ผ่าตัดและฉายแสง	6	1.48	2	0.49	8	1.97
ผ่าตัดและเคมี บำบัด	11	2.71	13	3.20	24	5.91
ผ่าตัดและฉายแสง ร่วมกับเคมีบำบัด	5	1.23	0	0	5	1.23
ฉายแสงและเคมี บำบัด	11	2.71	7	1.72	18	4.42
การรักษาหลาย แบบ และการ รักษา ประคับประคอง	6	1.48	1	0.25	7	1.72
การผ่าตัด, ฉาย แสง และเคมี บำบัด	3	0.74	6	1.48	9	2.22
ไม่มีบันทึก	86	21.18	76	18.72	162	39.9
ทั้งหมด	219	53.94	187	46.06	406	100

ตารางที่ 4 จำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักรายใหม่ จำแนกตามวิธีการรักษา พ.ศ. 2559

ดัดแปลงจาก (7)

การใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อรักษามะเร็งมีผลข้างเคียงและอาการพึงระวังที่แพทย์ผู้ดูแลรักษาต้องคอยเฝ้าระวัง ป้องกัน และติดตาม เพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ หนึ่งในเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่แพทย์และผู้ป่วยไม่ต้องการให้เกิดขึ้น คือการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากการได้รับยาเคมีบำบัดเป็น ซึ่งอาการดังกล่าวพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดตัวอย่างเช่นกลุ่มแท็กเซน (Taxane) สามารถพบได้ ร้อยละ 7.7 ถึง 15 (10, 11) และกลุ่มแพลตตินัม (Platinum) พบได้ร้อยละ 10 ถึง 27 (12-15)

ออกซาลิพลาติน (Oxaliplatin) เป็นยาเคมีบำบัดประเภทแอลคิลเลตติ้ง เอเจนท์ (Alkylating Agents) อยู่ในกลุ่ม แพลตตินัม (Platinum agent) ตัวยามีการออกฤทธิ์โดยสร้างพันธะกับสารพันธุกรรม (DNA) ส่งผลทำงานขัดขวางการสร้างสายพันธุกรรม ทำให้เซลล์ตายในที่สุด (รูปภาพที่ 5) แต่ยานี้ยานี้ไม่ใช่ยารักษาตรงเป้า จึงทำให้เซลล์ปกติของร่างกายได้รับผลกระทบและมีผลข้างเคียงตามไปด้วย รูปแบบเภสัชภัณฑ์ของยาออกซาลิพลาตินเป็นยาฉีดแบบสารละลายปราศจากเชื้อ ยาออกซาลิพลาตินมีระยะเวลาการเสื่อมสลายของตัวมันเองยาวนานประมาณ 391 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่ได้รับการให้ยานี้ทุก 2 สัปดาห์ต่อครั้งก็เพียงพอที่จะทำให้เกิดประสิทธิผลของการรักษา แพทย์มักใช้ยารักษาเคมีบำบัดตัวอื่นร่วมรักษาด้วย ตัวอย่างเช่น ยาฟลูออโรเรซิล (5-fluorouracil), ลิวโคโวลิน (Leucovorin) ร่วมในการรักษาพร้อมกับยาออกซาลิพลาติน



รูปภาพที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของยาออกซาลิพลาติน (Oxaliplatin)

ข้อบ่งชี้หลักในการใช้ออกซาลิฟลาติน คือผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ส่วนในมะเร็งชนิดอื่นๆ ที่มีข้อมูลในการรักษา ได้แก่ มะเร็งรังไข่, มะเร็งกระเพาะอาหาร, มะเร็งตับอ่อน มะเร็งท่อน้ำดี เป็นต้น ซึ่งมีการศึกษาต่างๆ ก่อนหน้านี้ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ระยะลุกลาม พบว่าการใช้ ออกซาลิฟลาติน ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่น ทำให้เพิ่มอัตราตอบสนอง ยืดระยะเวลาการดำเนินโรค และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (16, 17) ทำให้มีการใช้สูตรยาเคมีบำบัดที่มีออกซาลิฟลาตินเป็นส่วนประกอบเพิ่มมากขึ้นอย่างแพร่หลาย

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของออกซาลิฟลาติน ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ซึ่งเป็นการรวบรวมข้อมูลในการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมซึ่งมีออกซาลิฟลาตินเป็นส่วนประกอบในสูตรยาเคมีบำบัดสูตรแรกของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง(4, 17, 18) ซึ่งพบว่า อัตราการตอบสนอง (Response rate) อยู่ในช่วงร้อยละ 32-64 และอัตราการควบคุมโรค (Disease control rate) ได้ถึงร้อยละ 95.6 รวมทั้งหากเป็นการรักษาซ้ำในสูตรยาเคมีบำบัดที่สามหรือมากกว่า มีการศึกษาว่ายังมีอัตราการตอบสนอง (Response rate) อยู่ในช่วงร้อยละ 6-30 และอัตราการควบคุมโรค (Disease control rate) อยู่ในช่วงร้อยละ 39-73 (19-22) ดังแสดงในตารางที่ 5

การศึกษา	จำนวน ประชากร (คน)	อัตราการ ตอบสนอง (ร้อยละ)	อัตราการ ควบคุมโรค (ร้อยละ)	ลักษณะประชากรใน การศึกษา
Goldberg et al. (4)	267	45	-	ได้รับออกซาลิฟลาตินครั้งแรก
Comella et al. (17)	5305	32-54	-	การศึกษารวบรวมจากหลาย การวิจัยในผู้ป่วยที่ได้รับออก ซาลิฟลาตินครั้งแรก
AVOID trial (18)	45	64.4	95.6	ได้รับออกซาลิฟลาตินครั้งแรก
Yang et al. (19)	54	6.32	47.4	รักษาซ้ำด้วยออกซาลิฟลาติน
Maindrault et al. (20)	29	21	73	รักษาซ้ำด้วยออกซาลิฟลาติน
Suenaga et al. (21)	33	6.1	39.4	รักษาซ้ำด้วยออกซาลิฟลาติน
Kim et al. (22)	110	30	67	รักษาซ้ำด้วยออกซาลิฟลาติน

ตารางที่ 5 แสดงประสิทธิภาพของยาออกซาลิฟลาตินในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

ดังนั้นเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและความคุมโรคในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง การนำยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาตินมาใช้ ทั้งในการรักษาเป็นสูตรแรก หรือสูตรหลัง จะสามารถยืดระยะปลอดโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ (20) แต่เนื่องจากยาออกซาลิพลาตินมีผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ตัวอย่างเช่น ปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินขณะบริหารยาทางเส้นเลือด (Oxaliplatin hypersensitivity infusion reaction) หรืออาการชาสะสมที่ปลายประสาท ทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพนี้ถูกจำกัดมากขึ้น

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งมีออกซาลิพลาตินเป็นส่วนประกอบ จะเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะบริหารยาทางเส้นเลือด ได้ถึง ร้อยละ 1.4 – 28 ซึ่งแตกต่างกันตามสูตรยาเคมีบำบัดร่วมที่ได้รับและประวัติการได้รับยาออกซาลิพลาตินมาก่อนหรือไม่ โดยในผู้ที่ได้รับยาได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรกมีอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 1.4-15 แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำพบว่าอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 5-28 (14, 21-34) ดังแสดงในตารางที่ 6

การศึกษา	จำนวนประชากร (คน)	อุบัติการณ์การเกิด (ร้อยละ)	ลักษณะประชากรในการศึกษา
Brandi et al. (14)	124	13	ได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรก
Kim et al. (23)	247	11.7	ได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรก
Parel et al. (24)	191	8.9	ได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรก
Sui et al. (25)	180	15	ได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรก
Andre et al. (27)	2246	10.6	ได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรก
De Gramont et al. (28)	210	1.9	ได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรก
Colucci et al. (29)	182	3	ได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรก
Kalofonos et al. (30)	142	1.4	ได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรก
Rothenberg et al. (31)	152	11	ได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรก
Díaz-Rubio et al. (32)	342	9	ได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรก
Suenaga et al. (21)	33	28.1	ประชากรทั้งหมดได้รับการรักษาซ้ำด้วยออกซาลิพลาติน
Kim et al. (22)	110	9	ประชากรทั้งหมดได้รับการรักษา

			ซ้ำด้วยอีอกซาลิพลาทิน
Matsuda et al. (33)	45	24.4	ประชากรทั้งหมดได้รับการรักษาซ้ำด้วยอีอกซาลิพลาทิน
Townsend et al. (34)	20	5	ประชากรทั้งหมดได้รับการรักษาซ้ำด้วยอีอกซาลิพลาทิน
Kidera et al. (26)	181	7 และ 20	ได้รับอีอกซาลิพลาทินครั้งแรก ประชากรเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ไม่ได้ยาป้องกันหลังรอบการรักษาที่หก กับประชากรกลุ่มที่ได้รับยาป้องกัน

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอีอกซาลิพลาทินจากแต่ละการศึกษาที่อ้างอิง

กลไกการเกิดการแพ้และการตอบสนองของร่างกายเกิดขึ้นโดย เมื่อมีสิ่งแปลกปลอมหรือแอนติเจน (Antigen) เข้าสู่ร่างกาย ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะพยายามกำจัดสิ่งแปลกปลอมให้หมดไป โดยขั้นตอนแรกจะเป็นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (Non-specific immune response) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาแรกในการกำจัดเชื้อโรค โดยมีกลไกการกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกายแบบไม่จำเพาะเจาะจง มีความสามารถในการป้องกัน หรือทำลายเชื้อจุลินทรีย์ หรือสิ่งแปลกปลอมไม่สูงมากนัก ซึ่งอาจกำจัดเชื้อจุลินทรีย์ได้เพียงระดับหนึ่งเท่านั้น

ถ้าระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะกำจัดสิ่งแปลกปลอมได้ไม่หมด ร่างกายจะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (Specific immune response) ขึ้นมาต่อสู้กับสิ่งแปลกปลอมนั้นๆ ซึ่งเป็นกลไกการกำจัดสิ่งแปลกปลอมหรือแอนติเจนต่างๆ ในร่างกาย ซึ่งมีความจำเพาะต่อแอนติเจนแต่ละชนิด ได้แก่ จุลินทรีย์ สารพิษ และโมเลกุลของสารต่างๆ ภายนอกในร่างกาย รวมถึงเซลล์หรือสิ่งที่เกิดขึ้นจากความผิดปกติในร่างกายด้วย ซึ่งส่วนใหญ่แอนติเจนจะถูกกำจัดได้หมดและทำให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันโรค แต่ในกรณีที่แอนติเจนยังคงอยู่ ระบบภูมิคุ้มกันจะยังถูกกระตุ้นตลอดเวลา ก่อให้เกิด

อันตรายต่อเนื้อเยื่อและอวัยวะของร่างกาย ซึ่งการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มีผลเสียต่อร่างกายแบบนี้ เรียกว่า ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) หรือภูมิแพ้ (Allergy)

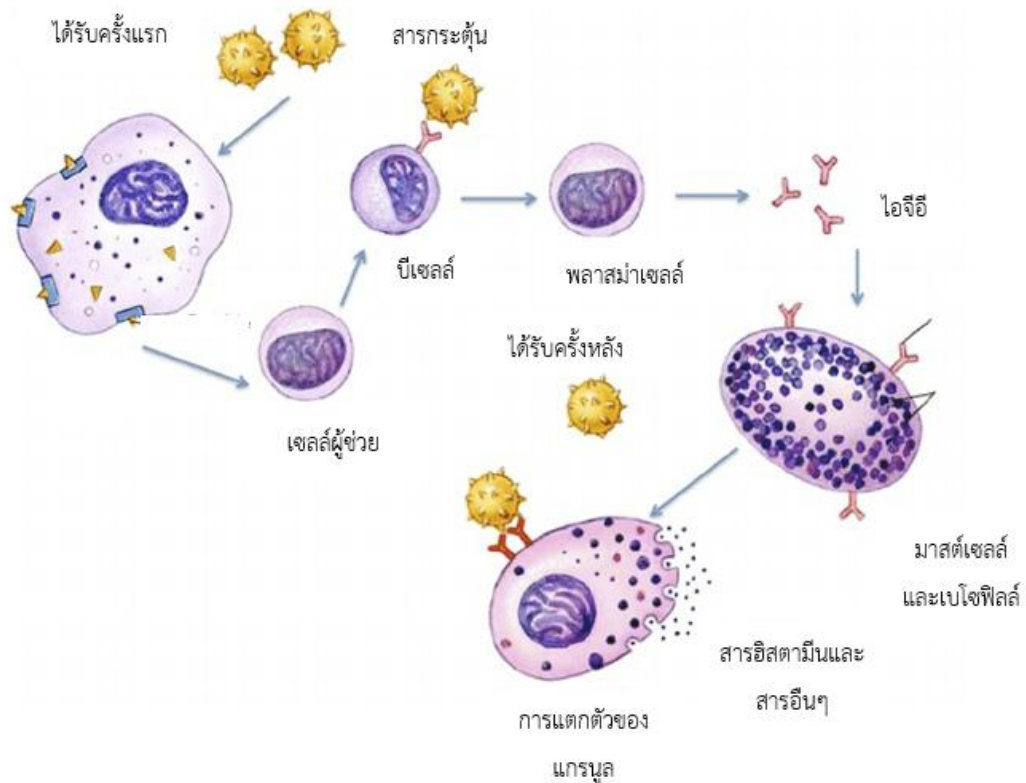
แอนติเจน(Antigen) คือ สิ่งแปลกปลอมหรือสารที่ไม่มีอยู่ในร่างกาย เมื่อเข้าสู่ร่างกายสามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน กระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดี (Antibody) แอนติเจนอาจเปรียบได้กับข้าศึกที่เข้ามาเพื่อมุ่งจะทำลายร่างกาย ส่วนแอนติบอดี(Antibody) คือ ภูมิคุ้มกันชนิดหนึ่งซึ่งเป็นกลุ่มของโปรตีนในน้ำเลือดและน้ำเหลือง ที่ถูกสร้างขึ้นมาต่อสู้และทำลายเชื้อโรคที่มีความจำเพาะต่อแอนติบอดีแต่ละชนิด เช่น แบคทีเรียและไวรัส เพื่อป้องกันไม่ให้ร่างกายติดเชื้อหรือป่วย แอนติบอดีอาจเปรียบได้กับทหารที่คอยปกป้องไม่ให้ร่างกายถูกข้าศึกทำลาย

ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) สามารถแบ่งหมวดหมู่ได้ 2 ประเภท

1. แบ่งตามระยะเวลาการเกิดปฏิกิริยาหลังได้รับแอนติเจน เป็น 2 ชนิด คือ ภาวะการแพ้แบบภูมิไวเกินที่เกิดขึ้นทันที (Immediate hypersensitivity) และภาวะการแพ้แบบภูมิไวเกินที่มีอาการภายในเวลาเป็นนาที-ชั่วโมง (Delayed hypersensitivity)
2. แบ่งตามกลไกการเกิดพยาธิสภาพต่อเนื้อเยื่อ เป็น 4 ชนิด
 - ภาวะการแพ้แบบภูมิไวเกินแบบที่หนึ่ง (Type I), (Anaphylactic hypersensitivity) เกิดเร็วภายในเวลาเป็นนาทีหรือชั่วโมง แอนติเจนที่เป็นสาเหตุคือ สารที่อยู่ทั่วไปในธรรมชาติ เช่น ฝุ่น ขนสัตว์, โปรตีนต่างๆ เช่น สารพิษจากผึ้ง ต่อ แตน, ยา เช่น เพนนิซิลลิน จำแนกอาการได้เป็น 2 ประเภท คือ อาการเกิดกับอวัยวะหลายระบบพร้อมๆ กัน อาการเกิดอย่างเฉียบพลันและรุนแรง เช่น มีผื่น อาเจียน ถ่ายเหลว ความดันต่ำ หายใจลำบาก มีภาวะช็อค และเสียชีวิตได้ ส่วนอีกประเภทคืออาการเกิดกับอวัยวะบางระบบเท่านั้น เช่น ลมพิษ โรคหืด ภูมิแพ้ทางอากาศ
 - ภาวะการแพ้แบบภูมิไวเกินแบบที่สอง (Type II), (Cytolytic (Cytotoxic) hypersensitivity) แอนติเจนที่กระตุ้นให้เกิดการแพ้ เป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ของร่างกาย ซึ่งชนิดของแอนติบอดีที่ถูกกระตุ้นขึ้นมา จะมีความจำเพาะต่อแอนติเจนของผนังเซลล์ ทำงานร่วมกับโปรตีนบางชนิด ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ของร่างกาย

- ภาวะการแพ้แบบภูมิไวเกินแบบที่สาม (Type III), (Arthus type and immune complex hypersensitivity) แอนติเจนเป็นสารที่อยู่ในกระแสเลือด หรือส่วนที่เป็นน้ำของร่างกาย แอนติบอดีที่ถูกกระตุ้นขึ้นมาเป็นชนิดที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนในกระแสเลือด ตัวทำลายจะละลายไปกับกระแสเลือด จะส่งผลต่ออวัยวะของร่างกาย เช่น ผนังเส้นเลือดของไต ผิวหนัง ปอด เป็นต้น
- ภาวะการแพ้แบบภูมิไวเกินแบบที่สี่ (Type IV), (Cell mediated (delayed) hypersensitivity) ปฏิกริยาที่ค่อยๆ เกิดขึ้นช้า และสูงสุดประมาณ 24-72 ชั่วโมง แอนติเจนได้แก่สารและสิ่งแปลกปลอมต่างๆไป

ซึ่งกลไกการเกิดอาการแพ้จากออลิโกสาคีโพลีเมอร์ มีจากหลายการศึกษา และมีหลายสมมติฐานที่คาดว่าเป็นไปได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันแน่ชัดถึงสาเหตุการเกิด แต่เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาออลิโกสาคีโพลีเมอร์ส่วนใหญ่จะเริ่มเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออลิโกสาคีโพลีเมอร์ขณะบริหารยาทางเส้นเลือดในรอบหลังๆของการรักษา โดยจะไม่เกิดในรอบการรักษาครั้งแรกที่ยาออลิโกสาคีโพลีเมอร์เข้าสู่ร่างกาย และส่วนมากผู้ป่วยจะมีอาการแสดงรวดเร็วและเกิดในระหว่างที่ได้รับเคมีบำบัดอยู่ ดังนั้นสมมติฐานที่เป็นไปได้จึงเชื่อว่าเข้าได้กับทฤษฎีของกลไกภาวะภูมิแพ้แบบที่หนึ่ง (Type 1 hypersensitivity reactions) ซึ่งเกิดผ่านกลไกระบบไอจีอี (IgE-mediated hypersensitivity) (35) เมื่อร่างกายได้รับแอนติเจน (Antigen) ทำให้เกิดการกระตุ้นไอจีอี (IgE) หลังจากนั้นไอจีอีจึงไปกระตุ้น แมสต์เซลล์ (Mast cell) และเม็ดเลือดขาวชนิดเบโซฟิล (Basophils) ทำให้เกิดการหลั่งแกรนูล (Granule) และไซโตไคน์ (Cytokine) ต่างๆ ออกมา นอกจากนั้นยังทำให้เกิดการรวมตัวของเม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิล (Neutrophils) อีโอซิโนฟิล (Eosinophils) และแมสต์เซลล์ ทำให้เกิดการขยายตัวของเส้นเลือด เพิ่มการซึมผ่านสารน้ำของผนังหลอดเลือด และการทำลายพื้นผิวผนังชั้นนอก จากกลไกดังกล่าว จึงทำให้เกิดเป็นปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากการได้รับแอนติเจนซึ่งในที่นี้คือยาออลิโกสาคีโพลีเมอร์ (รูปภาพที่ 6)



รูปภาพที่ 6 การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน

มีการศึกษาเพื่อแยกกลไกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาติน ซึ่งเป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่มีการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินดังกล่าวในประเทศฝรั่งเศส (36) พบว่ามีผู้ป่วย 42 ราย ในช่วงระยะเวลาห้าปีที่มีอาการแสดงการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาติน และผลการศึกษาเข้าได้กับแบบภาวะภูมิแพ้แบบที่หนึ่ง (Type 1 hypersensitivity reactions) จำนวน 39 ราย ซึ่งสามในสามสิบเก้ารายมีอาการปฏิกิริยาภูมิแพ้รุนแรงอย่างเฉียบพลัน (Anaphylaxis shock) ส่วนอีก 3 รายมีอาการแสดงเข้าได้กับภาวะภูมิแพ้แบบที่สอง (Type 2 hypersensitivity reactions)

ซึ่งการศึกษาก่อนหน้าพบว่า การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาติน พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย, ในสูตรการรักษาหลังมากกว่าสูตรแรก(23) รวมทั้งการที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มแพลตินั่มมาก่อน (24) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เคยสัมผัสต่อยาอ็อกซาลิพ

ลาตินมาในสูตรการรักษาก่อนหน้านี้ มีรายงานว่าอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินสูงขึ้นถึงร้อยละ 28.1 (21) ซึ่งในการศึกษาดังกล่าว มีปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินความรุนแรงระดับสามขึ้นไปถึงร้อยละ 3.1 และโอกาสในการเกิดอาการแพ้ดังกล่าวมีแนวโน้มสูงขึ้นตามจำนวนรอบของยาเคมีบำบัดที่มากขึ้นเช่นกัน (37)

โดยจำนวนรอบการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดดังกล่าว ขึ้นอยู่กับ ชนิดของมะเร็ง และ จำนวนสูตรการรักษาที่ได้มาก่อนหน้านี้ ซึ่งคนไข้ที่อยู่ในระยะลุกลามตามการศึกษาจะได้รับยาเคมีบำบัดนี้ตามรอบจนกระทั่ง มีการลุกลามของโรคในระหว่างได้รับเคมีบำบัดสูตรปัจจุบัน (16, 38, 39)

แต่เนื่องจากมีโอกาสที่จะเกิดอาการแพ้แบบรุนแรงได้ และมีรายงานผลข้างเคียงจากการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินนี้อันตรายถึงชีวิต ตัวอย่างเช่น ภาวะหมดสติ ภาวะความดันโลหิตสูงวิกฤติ ภาวะความดันตกและหมดสติ (40) จึงมีหลายการศึกษาที่พยายามทำเพื่อที่จะหาทางป้องกัน และวิธีการจัดการ รวมถึงการลดปฏิกิริยาการแพ้ชนิดทันที (Desensitization) (35, 41-44) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่หาปัจจัยเพื่อที่จะทำนายการเกิดกลไกการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาติน ตัวอย่างเช่น การใช้ค่าแอลดีเอช (Serum LDH) เป็นต้น (45)

มีการศึกษาในระยะที่สอง (Phase II) ในประเทศญี่ปุ่น ถึงการใช้ เดกซามเมทาโซน (Dexamethasone) เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาติน [aVOiD trial] (18) โดยเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าจากหลายสถาบันแบบไม่มีการเปรียบเทียบ (Prospective, multicenter, open-label, single arm) ศึกษาในช่วงมกราคมถึงกันยายน 2556 มีผู้ป่วย 73 คนเข้าร่วมการศึกษานี้ ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัด ซีลีอกซ์ หรือ ซีลีอกซ์ ร่วมกับ เบวาสูแมบ (XELOX or XELOX plus bevacizumab) โดยใช้ยาแก้อาเจียน พาโลโนซีตรอน และเดกซามเมทาโซน (Palonosetron 0.75 mg + dexamethasone 6.6 mg) ก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งผลการศึกษาพบว่า มีคนไข้จำนวน 3 คน (ร้อยละ 4.1) การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาตินระดับที่หนึ่ง (Grade 1) ในรอบ (cycle) ที่ 5,6 และ 7 ตามลำดับ ซึ่งพบว่าอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาตินลดลงเมื่อมีการให้เดกซามเมทาโซน โดยอ้างอิงจากอุบัติการณ์ในการศึกษาอื่นๆ

จากการตระหนักถึงอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน ที่พบได้บ่อย ในประเทศญี่ปุ่นได้มีการศึกษาย้อนหลังเปรียบเทียบ โดยแบ่งกลุ่มประชากรที่ได้รับยาออกซาลิพลาตินเป็นสองกลุ่ม โดยในกลุ่มแรก (Cohort 1) ผู้เข้าร่วมจะได้รับยาเดกซาเมทาโซน 8 มิลลิกรัม และกรานิซีตรอน 3 มิลลิกรัมเพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนตลอดทุกรอบการรักษา ส่วนกลุ่มที่สอง (Cohort 2) ในห้ารอบการรักษาแรก (Cycle 1-5) ของสูตรโฟลฟอกซ์ (FOLFOX) ผู้เข้าร่วมทุกรายจะได้รับยาป้องกันทางเส้นเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ได้แก่ เดกซาเมทาโซน 8 มิลลิกรัม และกรานิซีตรอน 3 มิลลิกรัม (Dexamethasone 8 mg + granisetron 3 mg) เพื่อป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนเช่นเดียวกัน แต่ในรอบการรักษาที่หกเป็นต้นไป ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มนี้ (Cohort 2) จะได้รับยากลับแอนตี้ฮิสตามีนเพิ่มเติม ได้แก่ ไดเฟนไฮดรามีน 50 มิลลิกรัม (รับประทาน) และฟาโมทีดีน 20 มิลลิกรัม (ทางเส้นเลือด) รวมทั้งเพิ่มขนาดเดกซาเมทาโซนเป็น 20 มิลลิกรัม (Dexamethasone 20 mg + granisetron 3 mg + famotidine 20 mg + diphenhydramine 50 mg) ในทุกรอบการรักษา โดยผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินลดลงจากร้อยละ 20 ในกลุ่มที่หนึ่ง เป็นร้อยละ 7 ในกลุ่มการศึกษาที่สอง (26)

ในแง่ของการรักษา ได้มีการศึกษาโดยนำยากลับ แอนตี้ฮิสตามีน ได้แก่ คลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) และ หรือ รานิทิดีน (Ranitidine) มาใช้ (29, 46) โดยใช้ในผู้ป่วยหลังจากมีปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน (Oxaliplatin hypersensitivity reaction) เพื่อที่จะให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดต่อด้วยสูตรเดิมในครั้งต่อไป ซึ่งทำให้สามารถลดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน (Oxaliplatin hypersensitivity reaction) ได้ในผู้ป่วยที่เคยมีอาการแพ้ได้ โดยเกิดการแพ้ซ้ำเพียง 30-60% (25, 47)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

Prospective cohort study เป็นการศึกษาไปข้างหน้า โดยเก็บรวบรวมข้อมูลในผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดซ้ำ (Retreatment) ด้วยยาเคมีบำบัดที่มี ออกซาลิพลาทิน (Oxaliplatin) เป็นส่วนประกอบ โดยการให้ยากลุ่ม แอนตี้ฮิสตามีนทางเส้นเลือด ได้แก่ คลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) ร่วมกับ รานิทิดีน (Ranitidine) เพิ่มเติมจากเดกซาเมทาโซน (Dexamethasone) ก่อนการให้ออกซาลิพลาทิน เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ การเกิดการแพ้แบบภูมิไวเกินจากบริหารยาออกซาลิพลาทินทางหลอดเลือดดำ

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

สถานที่ : โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

ประชากร (Population) ผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะลุกลาม ที่ได้รับการรักษาซ้ำ (Retreated) ด้วยยาออกซาลิพลาทิน

ประชากรเป้าหมาย (Target Population) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำ (Retreated) ด้วยออกซาลิพลาทิน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประชากรกลุ่มควบคุม (Control Population) ไม่มี

วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant) ผู้ป่วยในความดูแลของแพทย์ผู้วิจัย หรือติดต่อแพทย์เจ้าของผู้ป่วยในการแนะนำตัวผู้วิจัยให้แก่อาสาสมัครเพื่อให้ข้อมูลและซักถามข้อสงสัยก่อนตัดสินใจเข้าร่วมงานวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

- อายุ \geq 18 ปี
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scale 0, 1 or 2

- มีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยายืนยันการวินิจฉัยโรคมะเร็งชนิดก้อน (Solid tumor)
- เป็นมะเร็งในระยะลุกลาม (ระยะที่ 4)
- ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาเคมีบำบัดที่มีออกซาลิพลาติน เป็นส่วนประกอบ (เคยได้รับยาเคมีบำบัดที่มีออกซาลิพลาตินมาก่อนในช่วงชีวิต)
- มีสติสัมปชัญญะครบถ้วน
- สามารถลงนามให้ความยินยอมเพื่อเข้าร่วมงานวิจัย
- มีค่าการทำงานของเม็ดเลือด ตับ ไต ในเกณฑ์ปกติ

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

- มีประวัติการแพ้ ออกซาลิพลาติน มาก่อน
- มีประวัติมะเร็งชนิดอื่นร่วมด้วย
- มีการใช้ยาอื่นเพื่อการรักษามะเร็งนอกเหนือจากในงานวิจัย
- มีโรคปอดหรือโรคทางเดินหายใจระดับรุนแรง
- มีการทำงานของหัวใจล้มเหลว การบีบตัวของหัวใจน้อยกว่าร้อยละ 50 (EF<50%)
- จำเป็นต้องใช้ออกซิเจนในชีวิตประจำวัน
- มีประวัติโรคทางภูมิคุ้มกันบกพร่อง
- มีโรคประจำตัวทางเมตาบอลิกที่ไม่สามารถควบคุมได้ในความเห็นของแพทย์เจ้าของไข้
- มีโรคทางจิต หรือหลงลืมขั้นรุนแรง
- มีโรคทางสมองที่ควบคุมไม่ได้เช่น brain metastases หรือ seizure disorder
- อยู่ในระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร โดยหากอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ต้องไม่มีเพศสัมพันธ์ใน เดือนที่ผ่านมา หรือมีประจำเดือนตามรอบปกติ หรือมีผลการตรวจการตั้งครรภ์ในสองสัปดาห์ก่อนร่วมงานวิจัยเป็นลบ

ตัวชี้วัดการวิจัย (Research Outcomes)

- ตัวชี้วัดปฐมภูมิ (Primary outcome)

อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน
ในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือด ในทุกระดับอาการ

-ตัวชี้วัดทุติยภูมิ (Secondary outcomes)

1. การเกิดการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน แบ่งตามระดับต่างๆ
Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0

2. สาเหตุของการยุติการรักษาด้วยยาออกซาลิพลาติน

3.3 ขนาดตัวอย่าง และ การคำนวณ

ทางผู้วิจัยคาดการณ์ว่า อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาติน หลังการป้องกันโดยให้ยากลุ่มแอนตี้ฮิสตามีน ควรลดลงเหลืออุบัติการณ์ร้อยละ 15 โดยอ้างอิงจากข้อมูลที่เก็บมาในช่วง 1 ปี (พ.ศ. 2559-2560) ซึ่งพบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินร้อยละ 28.1 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาออกซาลิพลาติน ดังนั้นเมื่อคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยใช้สูตรดังนี้

$$n = \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 p(1-p)}{d^2}$$

p - the proportion of event in an outcome from previous or similar study

d - the maximum tolerated error determined by the investigator

Alpha (α) - a significance level (0.05)

ผลที่ได้คือ ต้องมีจำนวนประชากร 35 คนในการศึกษานี้

3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่มีออกซาลิพลาติน ร่วมด้วยตามแผนการรักษาตามปกติ จะได้รับเอกสารข้อมูลโครงการวิจัยเพื่อให้พิจารณาในการเข้าร่วมโครงการตามความสนใจ

3. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการซักถามข้อมูลส่วนตัวเบื้องต้นเพื่อบันทึกข้อมูล อันได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ชนิดของมะเร็งที่เป็นต้นกำเนิด ประวัติการผ่าตัด สูตริยาที่เคยได้รับการรักษามาก่อนหน้านี้ทั้งในเป้าหมายการรักษาเสริมหรือรักษาประคับประคองในระยะโรคลุกลาม รวมทั้งช่วงระยะเวลาที่ได้รับการรักษาเคมีบำบัดด้วยสูตรนั้นๆ

4. ทบทวนประวัติการรักษาจากฐานข้อมูลของ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อบันทึกข้อมูลพื้นฐานที่จำเป็นในการวิจัย ได้แก่ ขนาดยาออกซาลิฟลาติน และจำนวนรอบการรักษา รวมทั้งสูตรการรักษาอื่นๆที่เคยได้รับมาก่อนหน้านี้

5. เมื่อได้รับความยินยอมจากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้เข้าร่วมซึ่งจะต้องได้รับยาเคมีบำบัดตามสูตร ซึ่งมี ออกซาลิฟลาติน ร่วมด้วยตามแผนการรักษาตามปกติ ตั้งแต่รอบการรักษาแรก ผู้เข้าร่วมจะได้รับยาคลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ รานิทิดีน (Ranitidine) 50 มิลลิกรัม เพิ่มเติมจากยาอื่นๆ ได้แก่ เดกซาเมทาโซน ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด 30 นาที และทุกรอบการรักษา ผู้เข้าร่วมก็จะได้รับ คลอร์เฟนิรามีน ร่วมกับ รานิทิดีน ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ดังเช่นรอบการรักษาแรก และเป็นลักษณะนี้ในทุกๆรอบการรักษา จนกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรนี้จะยุติลง ด้วยเหตุผลต่างๆของแพทย์เจ้าของไข้

6. ปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิฟลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือด จะถูกสังเกตการณ์ ในทุกรอบการรักษาขณะที่ผู้เข้าร่วมวิจัยอยู่ในการวิจัย หากมีปฏิกิริยาการแพ้เกิดขึ้น จะถูกประเมินระดับความรุนแรง รวมทั้งการรักษาที่เกิดขึ้นจะถูกบันทึกข้อมูลไว้ และวิธีการรักษาต่อการเกิดปฏิกิริยานี้

7. ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคน จะถูกเข้าถึงข้อมูลในการรักษา ตั้งแต่ขนาดยาออกซาลิฟลาติน ที่ได้รับในแต่ละครั้ง จำนวนรอบที่ได้รับ รอบที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิฟลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือด การประเมินการตอบสนองด้วยการสแกนอุโมงค์ระหว่างและหลังการได้รับยาเคมีบำบัดที่มียาออกซาลิฟลาตินเป็นส่วนประกอบ รวมทั้งสาเหตุการยุติการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรนี้

3.5 การรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลพื้นฐาน และข้อมูลทางคลินิก ทั้งหมดของผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคน และบันทึกติดตามอาการแสดงหลังได้รับยาเคมีบำบัดทุกรอบ ได้แก่ การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะได้รับยาทางเส้นเลือดรวมทั้งระดับความรุนแรงและรอบที่เกิดอาการ การประเมน การตอบสนองด้วยการสแกนอุโมงค์ระหว่างและหลังการได้รับยาเคมีบำบัดที่มียาออกซาลิพลาตินเป็นส่วนประกอบ จนกว่าจะยุติการรับยาเคมีบำบัดสูตรดังกล่าว รวมทั้งข้อมูลการรักษาก่อนหน้านี้ที่ได้รับจากเวชระเบียนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.6 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ ทั้งประวัติการรักษา และข้อมูลส่วนตัวทั่วไป จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสตัวเลขแทนผู้ป่วยแต่ละราย ส่วนในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือการนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูล ที่เป็น ตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

3.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)

ผู้วิจัยได้ให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนแก่ผู้เข้าร่วมโครงการ และได้อธิบายให้ผู้เข้าร่วมเข้าใจเป็นอย่างดี รวมทั้งให้ผู้เข้าร่วมได้ใช้เวลาตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence)

ผู้วิจัยได้ชี้แจงถึงตัวยาที่ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องได้รับ รวมถึงอันตรายจากตัวยาผลข้างเคียง ที่สามารถจะเกิดขึ้นได้ รวมทั้งข้อดี ข้อเสียที่จะเกิดขึ้นเมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยได้เข้ามาอยู่ในโครงการศึกษาวิจัยนี้ และผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลดังกล่าวเป็นความลับ และไม่เปิดเผยข้อมูลที่จะสามารถระบุถึงตัวผู้ป่วยได้โดยไม่ได้รับอนุญาต สำหรับการวิเคราะห์และนำเสนอข้อมูล

จะใช้เป็นการแสดงออกแบบกลุ่ม หรือตัวเลขแทนผู้เข้าร่วมวิจัยแต่ละรายที่ไม่สามารถสื่อถึงผู้เข้าร่วมวิจัยรายนั้นๆได้

หลักความยุติธรรม (Justice)

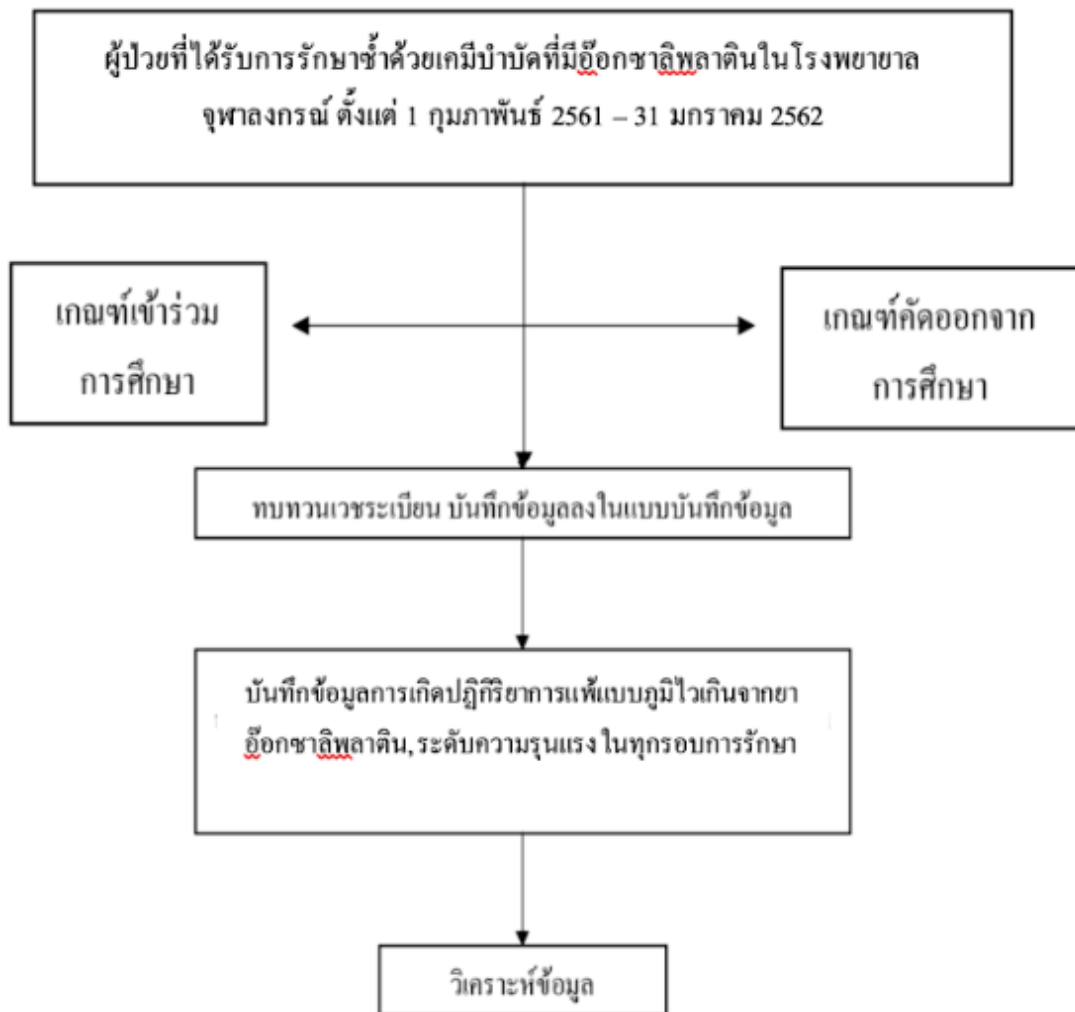
มีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน ในการเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย และผู้เข้าร่วมทุกคนในงานวิจัยนี้จะได้รับยาตัวเดียวกันและขนาดเท่ากันทุกคน

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

- ข้อมูลพื้นฐานและตัวแปรที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพเช่น ลักษณะทางประชากร (อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง เป็นต้น) จะนำเสนอในรูปแบบตาราง แผนภูมิ แท่งหรือแผนภูมิวงกลมโดยจะแสดงค่าเป็นจำนวนนับ ร้อยละหรือความถี่

-ข้อมูลเชิงปริมาณ

Primary endpoint รายงานอุบัติการณ์ การเกิดการแพ้แบบ ภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาทิน, secondary endpoint ระดับการเกิดการแพ้ และสาเหตุการหยุดยาเคมีบำบัด เป็นจำนวนและ เปอเซ็นต์ และตารางแผนภูมิ แท่งหรือแผนภูมิวงกลมโดยจะแสดงค่าเป็นจำนวนนับหรือร้อยละ



บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

ตั้งแต่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 ถึง 31 มกราคม พ.ศ. 2562 ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาซ้ำด้วยเคมีบำบัดที่มีออกซาลิพลาตินร่วมด้วยในสูตรการรักษา ที่เข้ารับการรักษาที่หน่วยมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมวิจัย จำนวนทั้งหมด 35 ราย โดยทั้งหมดอยู่ในระยะลุกลาม และเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรง จำนวน 31 ราย มะเร็งตับอ่อน 2 ราย และมะเร็งถุงน้ำดี 2 ราย และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจำเป็นต้องได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาเคมีบำบัดซึ่งมีออกซาลิพลาตินร่วมด้วยในสูตรการรักษา และไม่เคยมีประวัติการแพ้ออกซาลิพลาตินในการรักษาครั้งก่อนหน้า

4.2 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

ผู้เข้าร่วมในวิจัยทั้งหมด 35 ราย เป็นเพศชาย จำนวน 16 ราย และเพศหญิงจำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.7% และ 54.3% ตามลำดับ โดยอายุเฉลี่ยตั้งแต่ 36 ถึง 75 ปี คิดเป็น 60 ปีโดยเฉลี่ย โดยผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดเป็นมะเร็งที่อยู่ในระยะลุกลาม ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรง จำนวน 31 ราย มะเร็งตับอ่อน 2 ราย และมะเร็งถุงน้ำดี 2 ราย คำนวณเป็นร้อยละ 88.6, 6.7 และ 6.7 ตามลำดับ โดยพบว่า ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 35 รายนั้น มีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันอยู่ที่ระดับ 1 ส่วนระดับยาออกซาลิพลาตินสะสมโดยเฉลี่ยที่ได้รับมาก่อนอยู่ที่ 104 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนมากได้รับยาเคมีบำบัดสูตร XELOX มาก่อนจำนวน 25 ราย ส่วนสูตร FLOX และ FOLFOX มีจำนวนอย่างละ 5 ราย โดยจำนวนวันหลังจากรับยาเคมีบำบัดที่มีออกซาลิพลาตินเป็นส่วนประกอบจนถึงปัจจุบัน ก่อนเริ่มรับยาเคมีบำบัดที่มีออกซาลิพลาตินซ้ำ อยู่ที่ 792 วันโดยเฉลี่ย ดังแสดงในตารางที่ 7

	จำนวน (35 คน)	ร้อยละ
อายุ	60(36-75)	-
เพศ (ชาย/หญิง)	16/19	45.7/54.3
ระดับยาออกซาลิพลาตินสะสมโดยเฉลี่ยที่ได้รับมาก่อน (มิลลิกรัมต่อตารางเมตร)	104.32	
ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน		
- 0	35	100
- 1	0	-
- 2	0	-
สูตรเคมีบำบัดที่ได้รับมาก่อน		
- XELOX	25	71.4%
- FLOX	5	14.3%
- FOLFOX	5	14.3%
ชนิดของมะเร็งต้นกำเนิด		
- มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง	31	88.6%
- มะเร็งตับอ่อน	2	6.7%
- มะเร็งถุงน้ำดี	2	6.7%
จำนวนวันหลังจากรับยาเคมีบำบัดที่มีออกซาลิพลาตินเป็นส่วนประกอบจนถึงวันเริ่มการรักษาซ้ำ (วัน)	792	-

ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

4.3 ผลการศึกษาวิจัย

จากการศึกษาโดยการรวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัยตั้งแต่ ตั้งแต่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 ถึง 31 มกราคม พ.ศ. 2562 ทำให้ได้ผู้เข้าร่วมทั้งหมด 35 ราย และผลการศึกษาได้ทำการรวบรวมและวิเคราะห์จนถึง 20 เมษายน พ.ศ. 2562 ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 35 รายได้จบจากการศึกษาวิจัยนี้ โดยพบการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือด ในผู้เข้าร่วมวิจัยจำนวน 5 ราย จากทั้งหมด 35 ราย คิดเป็น 14.28 เปอร์เซ็นต์ โดยได้มีการบันทึกระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละราย ผู้เข้าร่วมวิจัยที่เกิดความรุนแรงระดับสาม มีทั้งหมด 1 ราย ความรุนแรงระดับสอง จำนวน 1 ราย และความรุนแรงระดับหนึ่ง จำนวน 3 ราย โดยในผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 5 รายนี้ ไม่มีรายใดที่ต้องยุติการรักษาด้วยยาเคมีที่มียาออกซาลิพลาตินจากสาเหตุการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะบริหารยาทางเส้นเลือด

โดยผู้ป่วยรายที่หนึ่งและสอง เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือด เกิดในรอบการรักษาที่สามจากสูตร XELOX ซึ่งบริหารยาทุก ๆ สามสัปดาห์ โดยระดับความรุนแรงอยู่ที่สามและหนึ่ง ตามลำดับ ในรายที่สาม เกิดต่อเนื่องที่ระดับความรุนแรงสอง ตั้งแต่รอบการรักษาที่ สองถึงห้า และลดลงเป็นระดับความรุนแรงหนึ่งในรอบการรักษาที่เจ็ดของสูตรยาเคมีบำบัด XELOX โดยสามารถบริหารยาในระหว่างการดูแลของทีมวิจัยได้อย่างปลอดภัย ส่วนในรายที่สี่ เกิดความรุนแรงระดับที่สอง ในรอบการรักษาที่เจ็ด ของสูตรยาเคมีบำบัด XELOX ในรายสุดท้ายนั้น ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัด FLOX ซึ่งบริหารยาทุก ๆ หนึ่งสัปดาห์ จำนวนหกครั้งติดต่อกันโดยรอบการรักษาทุก ๆ แปดสัปดาห์ ในรายนี้เกิดสัปดาห์ที่สามของรอบการรักษาแรก ในระดับความรุนแรงสอง รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 8

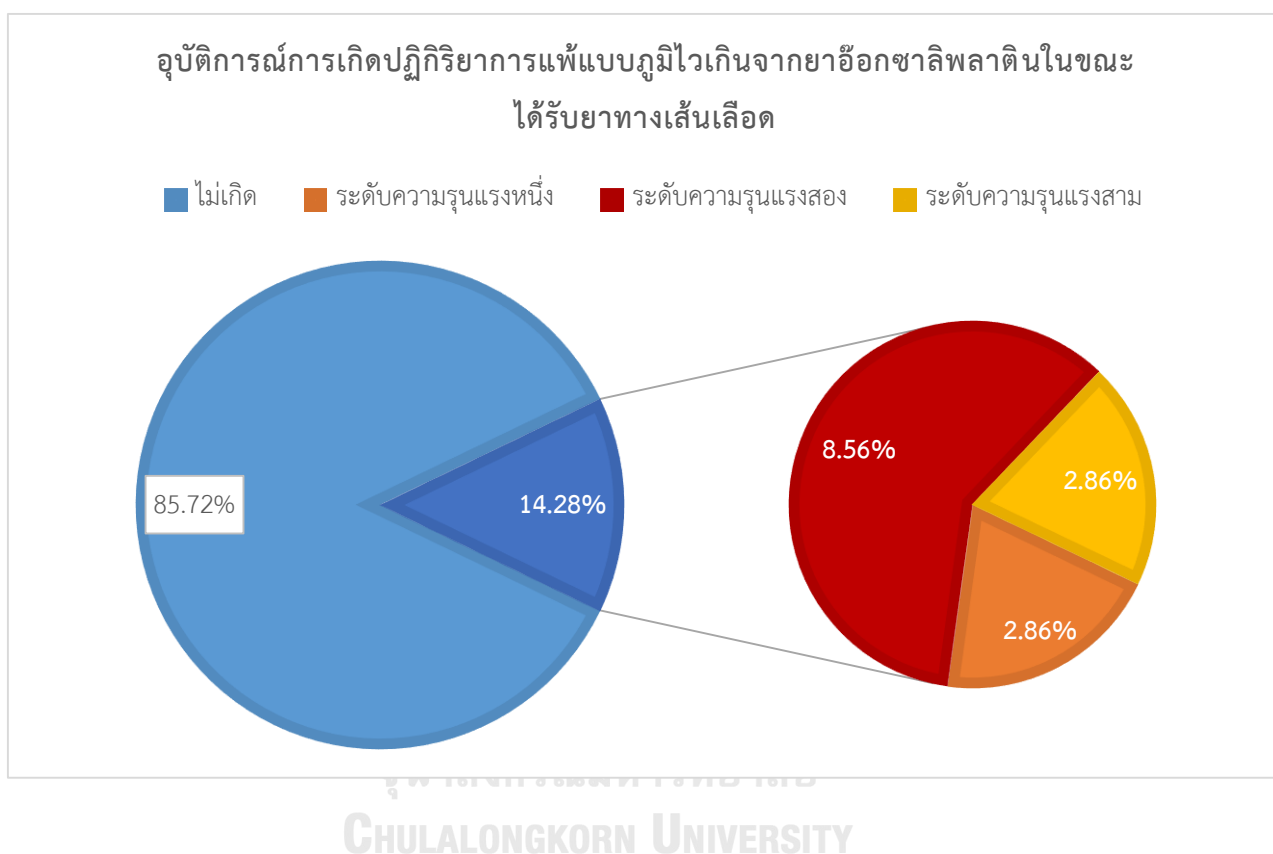
สูตรยา ตำแหน่งมะเร็ง รอบการรักษา ระดับ จำนวนรอบ สาเหตุที่ต้องยุติ
เคมีบำบัด ต้นกำเนิด ที่เกิด ความ การรักษาที่ การรักษา
รุนแรง ได้รับทั้งหมด

รายชื่อ 1	XELOX	ลำไส้ใหญ่และ ไส้ตรง	3	III	4	โรคลุกลามระหว่าง การรักษา
รายชื่อ 2	XELOX	ลำไส้ใหญ่และ ไส้ตรง	3	I	3	โรคลุกลามระหว่าง การรักษา
รายชื่อ 3	XELOX	ลำไส้ใหญ่และ ไส้ตรง	2-5 7	II I	8	จบการรักษา
รายชื่อ 4	XELOX	ลำไส้ใหญ่และ ไส้ตรง	7	II	8	จบการรักษา
รายชื่อ 5	FLOX	ลำไส้ใหญ่และ ไส้ตรง	สัปดาห์ที่สาม ของรอบการ รักษาแรก (C1W3)	II	1 (C1W6)	ความสามารถใน การใช้ ชีวิตประจำวันแย่งลง

ตารางที่ 8 รายละเอียดการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะได้รับยา

ทางเส้นเลือด ในผู้เข้าร่วมวิจัย

ดังนั้น อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะได้รับยาทางเส้นเลือด คิดเป็น 14.28 เปอร์เซ็นต์ โดยสามารถจำแนกตามระดับความรุนแรงของการเกิดเป็นระดับความรุนแรงหนึ่ง สอง และสาม 2.86 เปอร์เซ็นต์ 8.56 เปอร์เซ็นต์ และ 2.86 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ (รูปภาพที่ 8)



รูปภาพที่ 8 แสดงอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะได้รับยาทางเส้นเลือด จำแนกตามระดับความรุนแรง

ในผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 35 ราย มีผู้เข้าร่วมที่ไม่มารับการรักษาและขาดการติดต่อไปเป็นจำนวน 4 ราย โดยในทั้งสี่รายดังกล่าว ไม่มีรายใดเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะได้รับยาทางเส้นเลือด ขณะที่เก็บข้อมูลในการวิจัย สาเหตุส่วนใหญ่ที่ทำให้ต้องยุติการรักษาคือ มีการดำเนินของโรคมามากขึ้นในระหว่างการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดนี้ จำนวน 13 ราย คิดเป็น 37 เปอร์เซ็นต์ รองลงมาคือยุติการรักษาเนื่องจากครบรอบการรักษาตามที่วางแผนไว้ จำนวน

11 ราย คิดเป็น 31 เปอร์เซ็นต์ และยังมีอีกสี่รายที่ยังรับการรักษาอยู่หลังจากที่วิจัยสิ้นสุดในเดือนเมษายน พ.ศ. 2562 โดยทั้งสี่รายนั้นยังไม่มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือดจนถึงวันที่วิจัยสิ้นสุด และไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยรายใดต้องยุติการรักษาด้วยเหตุผลการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือดในวิจัยนี้ (รูปภาพที่ 9)



รูปภาพที่ 9 สาเหตุการยุติการรักษาด้วยเคมีบำบัด

ทางผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลการรักษาเมื่อเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือดในวิจัยนี้ ซึ่งผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจะได้รับการสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด และหยุดยาออกซาลิพลาตินทันที มีการให้ออกซิเจนเพิ่มเติมในรายที่มีการหายใจมีปัญหาหรือไม่สะดวก ยาแอนตี้ฮิสตามีน ได้แก่ คลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) ร่วมกับ รานิทิดีน (Ranitidine) จะถูกให้ซ้ำ และหรือเดกซาเมทาโซนเพิ่มเติม

ในบางราย และสังเกตอาการจนกว่าจะเข้าสู่ระยะปลอดภัยจึงเริ่มให้ยาออกซาลิพลาคตินซ้ำในระดับ
ความเร็วที่ลดลง

จากการศึกษาไม่พบว่ามีผู้เข้าวิจัยรายใดมีผลข้างเคียงหรือ ได้รับอันตรายจากยาแอนตี้ฮิสตา
มีน ทั้ง คลอร์เฟนิรามีน (Chlorpheniramine) ร่วมกับ รานิทิดีน (Ranitidine) จากการฉีดยาทางเส้น
เลือดดำก่อนการเริ่มยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมจากเดกซาเมทาโซน



บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

จากการศึกษาวิจัยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาอ็อกซาลิพลาตินในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2561 ถึง 31 มกราคม พ.ศ. 2562 มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 35 รายซึ่งเป็นมะเร็งในระยะลุกลามทั้งหมด และ 31 รายเป็นผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง เป็น การศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยา ทางเส้นเลือดหลังจากให้ยากลุ่ม แอนตี้ฮีสตามีน ได้แก่ คลอร์เฟนิรามีน ร่วมกับ รานิทิดีน เพิ่มเติมจาก เตกซาเททาโซน ทางเส้นเลือด ก่อนการให้ยาอ็อกซาลิพลาติน พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการ แพ้แบบภูมิไวเกินร้อยละ 14.28

การศึกษาก่อนหน้านี้พบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะบริหารยาทาง เส้นเลือด ได้ถึงร้อยละ 1.4 – 28 ซึ่งแตกต่างกันตามสูตรยาเคมีบำบัดร่วมที่ได้รับและประวัติการได้รับ ยาอ็อกซาลิพลาตินมาก่อนหรือไม่ โดยในผู้ที่ได้รับยาได้รับอ็อกซาลิพลาตินครั้งแรกมีอุบัติการณ์การ เกิดร้อยละ 1.4-15 แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำพบว่าอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 5-28 (14, 21- 34) ดังแสดงในตารางที่ 6 ซึ่งข้อมูลของอุบัติการณ์เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินขณะบริหารยา ทางเส้นเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาอ็อกซาลิพลาตินจากการศึกษาไปข้างหน้าและ ย้อนหลัง มีความแตกต่างในผลการศึกษา กล่าวคือ ในการศึกษาไปข้างหน้าพบว่ามีอุบัติการณ์การ เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวร้อยละ 24.4 และ 28.1 ส่วนในการศึกษาย้อนหลังพบร้อยละ 5 และ 9 (ตารางที่ 9) เนื่องจากวิธีการศึกษาที่แตกต่างกันทำให้มีข้อจำกัดในหลายปัจจัยเช่น วิธีการเก็บข้อมูล จำนวนประชากรที่รวบรวมได้ในแต่ละการศึกษา รวมทั้งการเบี่ยงเบนของข้อมูลจากปัจจัยต่างๆรอบ ด้าน ทำให้อุบัติการณ์มีความแตกต่างและหลากหลาย โดยข้อมูลในข้างต้นยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษา อุบัติการณ์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาอ็อกซาลิพลาตินครั้งแรกและในผู้ที่รักษาซ้ำในช่วงเวลา และสถานที่เดียวกัน ซึ่งนำไปสู่การเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้วิจัยเพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยา การแพ้แบบภูมิไวเกินที่ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 5 ปี (พ.ศ. 2555 - 2560) เพื่อลดปัจจัย รบกวนจากภายนอกตัวอย่างเช่น เชื้อชาติของประชากร มาตรฐานการรักษา วิธีบริหารยาที่แตกต่าง

กัน การบันทึกข้อมูลของการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกิน ของแต่ละสถานพยาบาลหรือในคนละช่วงเวลา เป็นต้น ผลพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำมีอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเพิ่มขึ้นถึงสามเท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยาออกซาลิพลาตินครั้งแรกในช่วงเวลาเดียวกัน จากร้อยละ 3.96 เป็น 21.27 (ภาคผนวก ตารางที่ 1) ซึ่งในกลุ่มนี้ได้ยาเตรียมตัวก่อนเริ่มเคมีบำบัดด้วยเดกซาเมทาโซน 10 มิลลิกรัมเท่านั้น แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาย้อนหลังยังมีข้อจำกัดอื่น ซึ่งอาจส่งผลให้ข้อมูลไม่ตรงกับความเป็นจริงจากปัจจัยรบกวนเช่น การบันทึกข้อมูลที่ตกหล่นในแฟ้มประวัติ ข้อมูลสูญหาย สถานที่ให้ยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีหลายตึกผู้ป่วยและทีมแพทย์ที่รักษา ทำให้ข้อมูลในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือดอาจไม่เป็นมาตรฐานเดียวกัน เป็นต้น

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นพบว่า อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นมีแนวโน้มสูงขึ้นในผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีออกซาลิพลาตินในรอบการศึกษาหลังมากกว่ารอบแรกในผู้ป่วยได้รับการรักษาครั้งแรกด้วยยาออกซาลิพลาติน (ภาคผนวกตารางที่ 3) หรือในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาออกซาลิพลาติน ดังนั้นการศึกษาเพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินโดยเฉพาะในผู้ที่มีโอกาสสูงในการเกิดอุบัติการณ์ดังกล่าว จึงได้ถูกดำเนินขึ้นในการวิจัยนี้

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาไปข้างหน้า (Prospective) หรือการศึกษาระยะสามไต (Phase III) ที่ทำการศึกษาเพื่อยืนยันประสิทธิภาพการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำ (ตารางที่ 9) ส่วนการศึกษาในญี่ปุ่นในผู้ที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาออกซาลิพลาตินที่ให้ยากุ่มแอนตี้ฮิสตามีน และเดกซาเมทาโซนนั้นเป็นเพียงการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับยาออกซาลิพลาตินครั้งแรกเท่านั้น (26) โดยผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินลดลงจากร้อยละ 20 ในกลุ่มที่หนึ่ง เป็นร้อยละ 7 ในกลุ่มการศึกษาที่สอง ซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพของยาแอนตี้ฮิสตามีนในการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือด ในผู้ที่ได้รับยาออกซาลิพลาตินครั้งแรก (ตารางที่ 9)

การศึกษา	วิธีการศึกษา	กลุ่มประชากร	การให้ยาแอนติฮิสตามีนก่อนให้ยาเคมีบำบัด	จำนวนประชากร	อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไว (ร้อยละ)	ทุกระดับความรุนแรง (All grade)	ระดับความรุนแรงสามขึ้นไป (\geq Grade 3)
Suenaga et al. (21)	การศึกษาไปข้างหน้า	รักษาด้วยออกซาลิพลาติน	ไม่มี	33	28.1	3.1	
Matsuda et al. (33)	การศึกษาไปข้างหน้า	รักษาด้วยออกซาลิพลาติน	ไม่มี	45	24.4	6.7	
Kim et al. (22)	การศึกษาย้อนหลัง	รักษาด้วยออกซาลิพลาติน	ไม่มี	110	9	1.8	
Townsend et al. (34)	การศึกษาย้อนหลัง	รักษาด้วยออกซาลิพลาติน	ไม่มี	20	5	ไม่มีข้อมูล	
ข้อมูลย้อนหลัง พ.ศ. 2555-2560 (ภาคผนวกตารางที่ 1 และ 3)	การศึกษาย้อนหลัง	รักษาด้วยออกซาลิพลาติน	ไม่มี	94	21.27	1.06	
Kidera et al. (26)	การศึกษาย้อนหลัง	ได้รับออกซาลิพลาตินครั้งแรก	ไม่มี	81	20	ไม่มีข้อมูล	
- กลุ่ม 1 (ไม่เดี่ยแอนติฮิสตามีน)	มีกลุ่มเปรียบเทียบ	ได้ตั้งแต่ออกซาลิพลาตินครั้งแรก	ได้ตั้งแต่ออกซาลิพลาติน	100	7	ไม่มีข้อมูล	
- กลุ่ม 2 (เดี่ยแอนติฮิสตามีนตั้งแต่ออกซาลิพลาติน)			ที่หก				
การศึกษานี้ (ได้รับยาแอนติฮิสตามีน)	การศึกษาไปข้างหน้า	รักษาด้วยออกซาลิพลาติน	ได้ตั้งแต่ออกซาลิพลาตินแรก	35	14.28	2.86	

ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลในการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวในผู้ป่วยรักษาและการศึกษาที่ใช้แอนติฮิสตามีน

จากผลการศึกษานี้มีอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินร้อยละ 14.28 หลังให้ยาป้องกันกลุ่มแอนตี้ฮิสตามีน ได้แก่ คลอร์เฟนิรามีน ร่วมกับ รานิทิดีน เพิ่มเติมจากเดกซาเมทาโซน ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอ็อกซาลิพลาติน แต่เนื่องจากการศึกษาไปข้างหน้าที่ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ ดังนั้นหากเปรียบเทียบโดยอ้อมกับการศึกษาต่างๆที่ผู้วิจัยได้ทบทวนมาที่มีกลุ่มประชากรเดียวกัน แต่ไม่ได้ยากกลุ่มแอนตี้ฮิสตามีน คือในการศึกษาไปข้างหน้า (21, 33) ซึ่งพบร้อยละ 24-28 และข้อมูลย้อนหลังที่เก็บเพิ่มเติมในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 5 ปี ซึ่งพบร้อยละ 21.27 (ตารางที่ 9) พบว่าการศึกษานี้พบอุบัติการณ์ดังกล่าวน้อยกว่า แต่อย่างที่กล่าวไปข้างต้น เนื่องจากแต่ละการศึกษามีข้อจำกัดที่แตกต่างกันอาจต้องระวังในการแปลผลเมื่อเปรียบเทียบผลข้ามการศึกษา รวมทั้งในการศึกษานี้มีการปรับเปลี่ยนการบริหารยาอ็อกซาลิพลาตินทางเส้นเลือดในผู้ห่อผู้ป่วยเคมีบำบัดนอก (Daycare OPD) ตั้งแต่ 20 พฤษภาคม 2561 โดยจะยืดเวลาการให้ยาอ็อกซาลิพลาติน จาก 2 เป็น 3 ชั่วโมง ตั้งแต่การรักษารอบแรกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยอ็อกซาลิพลาติน อาจมีผลทำให้อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินอาจลดลงหรือเกิดซ้ำมากขึ้นเมื่อเทียบกับวิธีบริหารยาเดิมในการศึกษาย้อนหลังซึ่งให้ในสองชั่วโมง แต่อย่างไรก็ตามเมื่อศึกษาในรอบการรักษาที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินพบว่าเกิดในรอบการรักษาหลังมากขึ้น กล่าวคือจากการวิจัยพบว่ามีผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินในรอบการรักษาที่สอง ส่วนในรายอื่นเกิดในรอบการรักษาที่สามหรือหลังจากนั้น หากเปรียบเทียบข้อมูลย้อนหลังพบการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินเกิดในรอบการรักษาหนึ่งถึงสองรอบแรกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำถึงร้อยละ 36.8 และมีสองรายจาก 20 รายที่เกิดในรอบการรักษาแรกนี้ (ภาคผนวก ตารางที่ 3)

ในส่วนของระดับความรุนแรงในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินที่ความรุนแรงสามขึ้นไป (\geq Grade 3) พบว่าไม่สามารถบอกถึงความแตกต่างได้เมื่อเทียบกับข้อมูลวิจัยอื่นทั้งในการศึกษาไปข้างหน้าหรือย้อนหลัง ทั้งนอกและในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งในการศึกษานี้พบเพียง 1 ราย แต่เนื่องด้วยประชากรในการศึกษามีเพียง 35 ราย เมื่อคำนวณเป็นร้อยละจึงได้เท่ากับ 2.86

ด้านความปลอดภัยจากการให้ยาแอนตี้ฮิสตามีนเพิ่มเติมจากเดกซาเมทาโซน จากการวิจัยนี้และการศึกษาย้อนหลังข้างต้น(26) ไม่พบผลข้างเคียงหรืออันตรายใดๆ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาติน หรือได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาเคมีบำบัดที่มีอ็อกซาลิพลาติน จึงควรพิจารณาในการให้ยากกลุ่มแอนตี้ฮิสตามีนเพิ่มเติมจากเดกซาเมทา

โชน เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือด นอกเหนือจากนี้การศึกษาในระยะที่ 3 อาจสามารถเห็นประสิทธิภาพและความแตกต่างได้มากยิ่งขึ้น

5.2 สรุปผลการวิจัย

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอ็อกซาลิพลาตินในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ กุมภาพันธ์ 2561 ถึง 20 เมษายน 2562 พบว่าการให้ยาป้องกันกลุ่มแอนตี้ฮิสตามีน ได้แก่ คลอร์เฟนิรามีน 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ รานิทิดีน 50 มิลลิกรัม ก่อนให้ยาเคมีบำบัด 30 นาทีในทุกรอบการรักษา พบว่า มีอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือดย้อยละ 14.28

5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

เป็นการศึกษาแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ทำการศึกษถึงอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือด ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอ็อกซาลิพลาติน ซึ่งจากข้อมูลที่เก็บย้อนหลังทำให้ทราบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้ มีอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาอ็อกซาลิพลาตินเป็นครั้งแรกถึง 7 เท่า (ภาคผนวก ตารางที่ 2) ซึ่งในหลักการการปฏิบัติทั่วไปในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ยังไม่มีมาตรฐานการป้องกันในกลุ่มผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินนี้ โดยทั่วไปแพทย์เจ้าของไข้จะพิจารณาเป็นราย ๆ ไป ขึ้นกับประสบการณ์และปัจจัยจากตัวผู้ป่วย ซึ่งถ้าหากมีเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาอ็อกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือดเกิดขึ้น การรักษาจะเป็นไปในทางเดียวกัน กล่าวคือ ให้การรักษาตามอาการและให้ยากกลุ่มแอนตี้ฮิสตามีนทั้งคลอร์เฟนิรามีน 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ รานิทิดีน 50 มิลลิกรัม และหรือเดกซาเมทาโซนเพิ่มเติม รวมทั้งสังเกตอาการต่อจนผู้ป่วยกลับสู่ภาวะปกติ ซึ่งผลสุดท้ายอาจนำไปสู่การยุติการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรนี้ ซึ่งมีผลต่อการควบคุมโรคและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

ยากกลุ่มแอนตี้ฮิสตามีนทั้งคลอร์เฟนิรามีน และ รานิทิดีน เป็นยาทั่วไปที่มีในทุกสถานพยาบาลเพื่อรักษาอาการแพ้ หรือ ลดการหลังกรดในกระเพาะอาหาร ซึ่งเป็นยาที่ผู้ป่วยอื่นๆ

ทั่วไปได้รับแล้วไม่มีผลข้างเคียง ถือเป็นยาที่ปลอดภัยและราคาไม่แพง หากมีการนำไปใช้เป็นมาตรฐานในการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินนี้ จะสามารถทำได้ง่าย ในทุกสถานพยาบาล

ดังนั้นจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกเพื่อดูประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือด ด้วยการให้ยากุ่มแอนตี้ฮิสตามีน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งจากผลการศึกษานี้สามารถนำไปพิจารณาในมาตรฐานการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินดังกล่าวในผู้ป่วยต่อไป

5.4 ข้อดีของการศึกษานี้

เนื่องจากเป็นการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบ และเป็นการศึกษาในสถาบันเดียว ทำให้มีข้อจำกัดหลายอย่าง ตัวอย่างเช่น กลุ่มประชากรที่ไม่หลากหลาย วิธีการป้องกันหรือสังเกตการณ์ระหว่างรับยาเคมีบำบัดและวิธีบริหารยา ซึ่งแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน ทำให้ความน่าเชื่อถือของข้อมูลอาจด้อยกว่าการศึกษาในหลายสถาบันหรือมีกลุ่ม และอาจไม่สามารถบอกประสิทธิภาพของการป้องกันนี้ได้อย่างชัดเจน รวมทั้งหากเปรียบเทียบผลการศึกษากับกลุ่มข้อมูลที่เก็บย้อนหลัง ซึ่งกลุ่มประชากรเป็นคนละช่วงเวลากัน อาจนำมาซึ่งความแปรปรวนจากปัจจัยต่าง ๆ ที่เปลี่ยนแปลงตามระยะเวลา รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงวิธีการบริหารยาเคมีบำบัดออกซาลิพลาตินในช่วงการดำเนินการวิจัยนี้ ซึ่งอาจส่งผลให้อุบัติการณ์ที่ได้น้อยกว่าความเป็นจริงหากใช้วิธีบริหารยาเดิมในช่วงเวลาที่เก็บข้อมูลย้อนหลัง 5 ปีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

5.5 ข้อเสนอแนะ

พิจารณาทำในกลุ่มประชากรที่หลากหลายมากขึ้น ตัวอย่างเช่นจากหลายสถาบันในประเทศเดียวกัน หรือจากหลากหลายประเทศ รวมทั้งประชากรที่กลุ่มขนาดใหญ่ขึ้น โดยวิธีการเป็นแบบสุ่มมีกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมพร้อมไปในช่วงระยะเวลาเดียวกัน โดยแต่ละสถานที่จำเป็นต้องใช้ยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนและยาอื่นก่อนให้ยาเคมีบำบัด ระยะเวลาให้ยาเคมีบำบัด ไปในทางเดียวกัน

ภาคผนวก

ตารางที่ 1 ข้อมูลย้อนหลัง พ.ศ. 2555 ถึง 2560 อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไว
เกินจากยาออกซาลิพลาตินในขณะที่ได้รับยาทางเส้นเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

	จำนวน (ทั้งหมด = 1230)	อุบัติการณ์ จำนวน (ร้อยละ)
ผู้ป่วยรักษาด้วยยาออกซาลิพลาตินครั้งแรก	1136	45 (3.96)
- การรักษาเสริม	594	17 (2.86)
- การรักษาในระยะโรคลุกลาม	542	28 (5.16)
ผู้ป่วยรักษาด้วยยาออกซาลิพลาตินซ้ำ	94	20 (21.27)



ตารางที่ 2 ข้อมูลย้อนหลัง พ.ศ. 2555 ถึง 2560 ลักษณะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยาออกซาลิพลาตินในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

	2555-2560	
	เกิดปฏิกิริยา การแพ้	ไม่เกิดปฏิกิริยา การแพ้
จำนวน	94	20
ชาย/หญิง	41/33	11/9
อายุ (ปี)	63	59
ระยะเวลาที่หยุดยาออกซาลิพลาติน จนถึงวันที่ได้รับซ้ำ (วัน)	755	994
ปริมาณยาออกซาลิพลาตินสะสมก่อน รับการรักษาซ้ำ (มิลลิกรัม)	1597.45	1627.20

ตารางที่ 3 ข้อมูลย้อนหลัง พ.ศ. 2555 ถึง 2560 รายละเอียดผู้ป่วยที่รักษาซ้ำด้วยยาอายุ้ออกซาลิพลาติน และเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบภูมิไวเกินในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

	จำนวน ทั้งหมด 20 ราย	ระดับความรุนแรง ตามจำนวน (CTCAE)
รอบการรักษาที่ 1	2	1,2
รอบการรักษาที่ 2	6	1,1,1,2,2,3 (Anaphylaxis)
รอบการรักษาที่ 3	3	1,2,2
รอบการรักษาที่ 4	4	1,1,2,2
รอบการรักษาที่ 5	0	-
รอบการรักษาที่ 6	2	1,2
รอบการรักษาที่ 7	1	2
รอบการรักษาที่ 8	2	1,2

แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

Incidence of oxaliplatin hypersensitivity infusion reaction after premedication with Histamine 1 and 2 blocker in patient who retreated with oxaliplatin, A prospective study

Code No. _____ No. of cycle _____

Date of Rx _____ DOB _____

Sex Female Male co-morbid: _____

BW(kg) _____ Ht (cm) _____

Oxaliplatin dose (mg) _____

Lab _____

ECOG PS 0 1 2 3 4

Regimen before this treatment _____

Alcohol use Never Former Current Amount __ drink/week

Smoking Never Former Current pack-year _____

Cancer information

Primary cancer Colorectal Biliary

Pancreas _____

HCC

CMT regimen before FOLFOX Total number of cycle _____

First-line XELOX Last date of this treatment _____

Date _____ GEMOX

Other _____

Adverse event No

Adverse event	1	2	3	4	5
Allergic reaction	Transient flushing or rash, drug fever <38°C (<100.4°F); intervention not indicated	Intervention or infusion interruption indicated; responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics); prophylactic medications indicated for ≤24 h	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 (e.g., renal impairment, pulmonary infiltrates)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Definition: A disorder characterized by an adverse local or general response from exposure to an allergen.

Anaphylaxis	-	-	Symptomatic bronchospasm, with or without urticaria; parenteral intervention indicated; allergy-related edema/angioedema; hypotension	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
-------------	---	---	---	--	-------

Definition: A disorder characterized by an acute inflammatory reaction resulting from the release of histamine and histamine-like substances from mast cells, causing a hypersensitivity immune response. Clinically, it presents with breathing difficulty, dizziness, hypotension, cyanosis and loss of consciousness and may lead to death.

Adverse event

No

Yes

Grading _____

Treatment _____

Cause of end of this treatment _____

บรรณานุกรม

1. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2198-204.
2. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(11):1465-71.
3. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2059-64.
4. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):23-30.
5. Virani S, Bilheem S, Chansaard W, Chitapanarux I, Daoprasert K, Khuanchana S, et al. National and Subnational Population-Based Incidence of Cancer in Thailand: Assessing Cancers with the Highest Burdens. *Cancers (Basel)*. 2017;9(8).
6. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet*. 1995;345(8955):939-44.
7. National Cancer Institute of Thailand. Hospital-Based cancer registry 2016. 2016.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Colon Cancer, Version 2.2019 -- May 15, 2019. .
9. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer, Version 2.2019 -- May 15, 2019.

10. Olson JK, Sood AK, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Taxol hypersensitivity: Rapid retreatment is safe and cost effective. *Gynecologic Oncology*. 1998;68(1):25-8.
11. Fumoleau P, Chevallier B, Kerbrat P, Dieras V, Azli N, Bayssas M, et al. Current Status of Taxotere(R) (Docetaxel) as a New Treatment in Breast-Cancer. *Breast Cancer Res Tr*. 1995;33(1):39-46.
12. Denis L. Anaphylactic reactions to repeated intravesical instillation with cisplatin. *Lancet*. 1983;1(8338):1378-9.
13. Blumenreich MS, Needles B, Yağoda A, Sogani P, Grabstald H, Whitmore WF, Jr. Intravesical cisplatin for superficial bladder tumors. *Cancer*. 1982;50(5):863-5.
14. Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, Falcone A, Antonuzzo A, Mordenti P, et al. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP). *Br J Cancer*. 2003;89(3):477-81.
15. Shukunami K, Kurokawa T, Kawakami Y, Kubo M, Kotsuji F. Hypersensitivity reactions to intraperitoneal administration of carboplatin in ovarian cancer: the first report of a case. *Gynecol Oncol*. 1999;72(3):431-2.
16. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J, Adler M, Seraphin J, Dorken B, et al. Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer*. 2011;47(11):1676-81.
17. Comella P, Casaretti R, Sandomenico C, Avallone A, Franco L. Role of oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(1):229-38.
18. Yoshida Y, Hirata K, Matsuoka H, Iwamoto S, Kotaka M, Fujita H, et al. A single-arm Phase II validation study of preventing oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions by dexamethasone: the AVOID trial. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6067-73.
19. Yang Q, Huang Y, Jiang Z, Wang H, Li W, Zhang B, et al. Rechallenge of oxaliplatin-containing regimens in the third- or later-line therapy for patients with heavily treated metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11:2467-73.
20. Maindrault-Goebel F, Tournigand C, Andre T, Carola E, Mabro M, Artru P, et al.

Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(8):1210-4.

21. Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S, Shinozaki E, Ozaka M, Ogura M, et al. Phase II study of reintroduction of oxaliplatin for advanced colorectal cancer in patients previously treated with oxaliplatin and irinotecan: RE-OPEN study. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3099-108.
22. Kim JJ, Kang J, Hong YS, Kim KP, Kim SY, Kim TW, et al. Oxaliplatin rechallenge in metastatic colorectal cancer patients after prior oxaliplatin treatment. *Med Oncol.* 2018;35(5):65.
23. Kim BH, Bradley T, Tai J, Budman DR. Hypersensitivity to oxaliplatin: an investigation of incidence and risk factors, and literature review. *Oncology.* 2009;76(4):231-8.
24. Parel M, Ranchon F, Nosbaum A, You B, Vantard N, Schwiertz V, et al. Hypersensitivity to oxaliplatin: clinical features and risk factors. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:1.
25. Siu SW, Chan RT, Au GK. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: experience in a single institute. *Ann Oncol.* 2006;17(2):259-61.
26. Kidera Y, Satoh T, Ueda S, Okamoto W, Okamoto I, Fumita S, et al. High-dose dexamethasone plus antihistamine prevents colorectal cancer patients treated with modified FOLFOX6 from hypersensitivity reactions induced by oxaliplatin. *Int J Clin Oncol.* 2011;16(3):244-9.
27. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *New Engl J Med.* 2004;350(23):2343-51.
28. De Gramont A1 FA, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000(

Aug;18(16):2938-47.).

29. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):4866-75.

30. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M, et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. *Ann Oncol*. 2005;16(6):869-77.

31. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2059-69.

32. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Chaves M, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(27):4224-30.

33. Matsuda C, Honda M, Tanaka C, Fukunaga M, Ishibashi K, Munemoto Y, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial of oxaliplatin reintroduction as a third- or later-line therapy for metastatic colorectal cancer-biweekly versus standard triweekly XELOX (The ORION Study). *Int J Clin Oncol*. 2016;21(3):566-72.

34. Townsend AR, Bishnoi S, Broadbridge V, Beeke C, Karapetis CS, Jain K, et al. Rechallenge with oxaliplatin and fluoropyrimidine for metastatic colorectal carcinoma after prior therapy. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(1):49-52.

35. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007;12(5):601-9.

36. Maindrault-Goebel F, Andre T, Tournigand C, Louvet C, Perez-Staub N, Zeghib N,

et al. Allergic-type reactions to oxaliplatin: retrospective analysis of 42 patients. *Eur J Cancer*. 2005;41(15):2262-7.

37. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, Souglakos J, Vambakas L, Vardakas N, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology*. 2009;76(1):36-41.

38. Venook AP, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). 2014.

39. Verderame F, Russo A, Di Leo R, Badalamenti G, Santangelo D, Cicero G, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy in advanced biliary tract cancers. *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 7:vii68-72.

40. Lee MY, Yang MH, Liu JH, Yen CC, Lin PC, Teng HW, et al. Severe anaphylactic reactions in patients receiving oxaliplatin therapy: a rare but potentially fatal complication. *Support Care Cancer*. 2007;15(1):89-93.

41. Pagani M, Bonadonna P, Senna GE, Antico A. Standardization of skin tests for diagnosis and prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;145(1):54-7.

42. Pagani M, Bonadonna P. Skin test protocol for the prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Anticancer Res*. 2014;34(1):537-40.

43. Gammon D, Bhargava P, McCormick MJ. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and the application of a desensitization protocol. *Oncologist*. 2004;9(5):546-9.

44. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):574-80.

45. Seki K, Tsuduki Y, Iroi T, Yamane M, Yamauchi H, Shiraishi Y, et al. Serum lactate dehydrogenase levels as a predictive marker of oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Int J*

Med Sci. 2014;11(6):641-5.

46. Thomas RR, Quinn MG, Schuler B, Grem JL. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. *Cancer*. 2003;97(9):2301-7.

47. Yanai T, Iwasa S, Hashimoto H, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, et al. Successful rechallenge for oxaliplatin hypersensitivity reactions in patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(12):5521-6.



ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ฐิษกาญจน์ จันทสิริยากร
วัน เดือน ปี เกิด	28 พฤศจิกายน 2531
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2556 แพทย์ศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล พ.ศ. 2560-2562 นิสิตปริญญาโท แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขามะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย ที่อยู่ปัจจุบัน
	หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ ตึก ภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 6 โซน C โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย 1873 ถ.พระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330