

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชที่คลินิกผู้ป่วยนอก

Common Adverse Events from Chemotherapy in Ambulatory Gynecologic Cancer Care

หนึ่งฤทัย แซ่เอียบ, พ.บ.¹, ธรรมสินธุ์ อังวียะ, พ.บ., ปร.ด.², ดีหรรหิยะ ดนรหะมาน, วท.ม.³
Nungrutai Saeai, M.D.¹, Thammasin Ingviya, M.D., Ph.D.², Teerohah Donraman, M.Sc.³

¹สาขาวิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110 ประเทศไทย

²สาขาวิชาเวชศาสตร์ครอบครัวและเวชศาสตร์ป้องกัน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110 ประเทศไทย

³ฝ่ายวิเคราะห์ข้อมูลและนวัตกรรมดิจิทัล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา 90110 ประเทศไทย

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand.

²Department of Family and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand.

³Division of Digital Innovation and Data Analytics, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand.

บทคัดย่อ

การใช้ยาเคมีบำบัดหรือใช้ร่วมกับการผ่าตัดหรือการฉายแสงในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช มีร้อยละ 70 และส่วนใหญ่จะสามารถส่งยาและรับยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยนอกได้ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย แบ่งเป็น 2 ระบบ คือ ระบบเม็ดเลือด และระบบที่ไม่ใช่เม็ดเลือด ในระบบเม็ดเลือดแดง คือพบภาวะซีดหรือเกร็ดเลือดต่ำ จะให้การรักษาด้วยการให้ส่วนประกอบของเลือดทดแทน ส่วนภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่รุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ สามารถป้องกันการเกิดภาวะนี้ได้โดยการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว โดยพิจารณาจากความเสี่ยงในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำของยาเคมีบำบัดและปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย ส่วนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ระบบเม็ดเลือด คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ผื่นร่วง

Corresponding author: Nungrutai Saeai, M.D.
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University,
Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand.
E-mail: snungrut@medicine.psu.ac.th, snungrut@gmail.com
doi: 10.31584/psumj.2024269902
<https://he01.tci-thaijo.org/index.php/PSUMJ/>

PSU Med J 2024;4(2):99-108
Received 21 March 2024
Revised 11 April 2024
Accepted 11 April 2024
Published online 23 August 2024

ผื่นที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า hypersensitivity และอาการชาที่ปลายมือและปลายเท้า ในปัจจุบันการให้ยาป้องกันก่อนการให้ยาเคมีบำบัด ทำให้ลดการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียน และลดการเกิด hypersensitivity ซึ่งเป็นภาวะที่เสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้ ส่วนอาการอ่อนเพลีย ผื่นที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า และอาการชาที่ปลายมือและปลายเท้า จะรักษาตามอาการที่ตรวจพบ

คำสำคัญ: ผู้ป่วยนอก; มะเร็งรังไข่; ยาเคมีบำบัด; เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ABSTRACT

Chemotherapy alone or as an additive treatment with surgery or radiation is the most common treatment in 70% of gynecologic cancers and the majority of patients in the ambulatory unit. The most common chemotherapy adverse events are divided into those occurring in the hematologic and non-hematologic systems. In the hematologic system, anemia and thrombocytopenia are treated with blood component transfusions, packed red cells and platelets, respectively. Neutropenia, especially febrile neutropenia, is the major cause of severe infection in patients, and may lead to death, Granulocyte colony-stimulating factor is used for primary or secondary prophylaxis depending on the febrile neutropenia risk of chemotherapy and patients' risk. In the non-hematologic system, nausea, vomiting, fatigue, alopecia, hand-foot syndrome, hypersensitivity and peripheral neuropathy are the main adverse events. Premedication before chemotherapy administration is an effective method for preventing nausea and vomiting and decreased the incidence of hypersensitivity, which can be a life-threatening event, while other symptoms such as fatigue, alopecia, hand-foot syndrome and peripheral neuropathy require only symptomatic treatments.

Keywords: adverse events; ambulatory; chemotherapy; gynecologic cancer

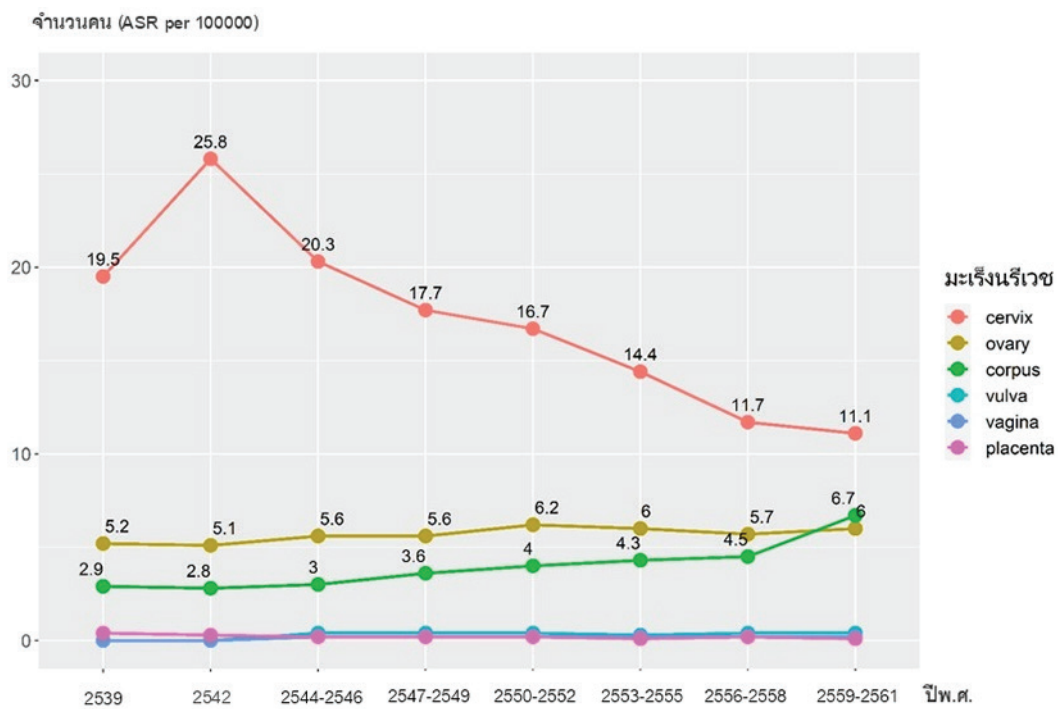
บทนำ

ในประเทศไทยตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2542-2561 จำนวนผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ คือ มะเร็งรังไข่และมะเร็งมดลูก ส่วนมะเร็งปากมดลูกมีแนวโน้มลดลงอย่างต่อเนื่อง ในขณะที่มะเร็งปากช่องคลอด มะเร็งช่องคลอด และมะเร็งเนื้อรกยังคงพบอุบัติการณ์ต่ำ¹ (รูปที่ 1) จากข้อมูลสถิติในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่ปี 2556-2565 ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่รายใหม่ที่มีวินิจฉัยเป็นมะเร็งปากมดลูกมากที่สุดคือ 2,799 ราย รองลงมา คือ มะเร็งมดลูก 1,840 ราย มะเร็งรังไข่ 1,645 ราย มะเร็งปากช่องคลอด 86 ราย มะเร็งช่องคลอด 37 ราย และ มะเร็งเนื้อรก 37 ราย (รูปที่ 2) โดยวิธีการรักษาที่ใช้มากที่สุด ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก คือ การให้ยาเคมีบำบัด ร่วมกับการฉายแสง (ร้อยละ 70.6) ในมะเร็งรังไข่ คือการผ่าตัด และการให้ยาเคมีบำบัด (ร้อยละ 60.1) และในมะเร็งมดลูก คือ การผ่าตัด (ร้อยละ 33.5) (รูปที่ 3) มีจำนวนผู้ป่วยที่รักษาด้วย

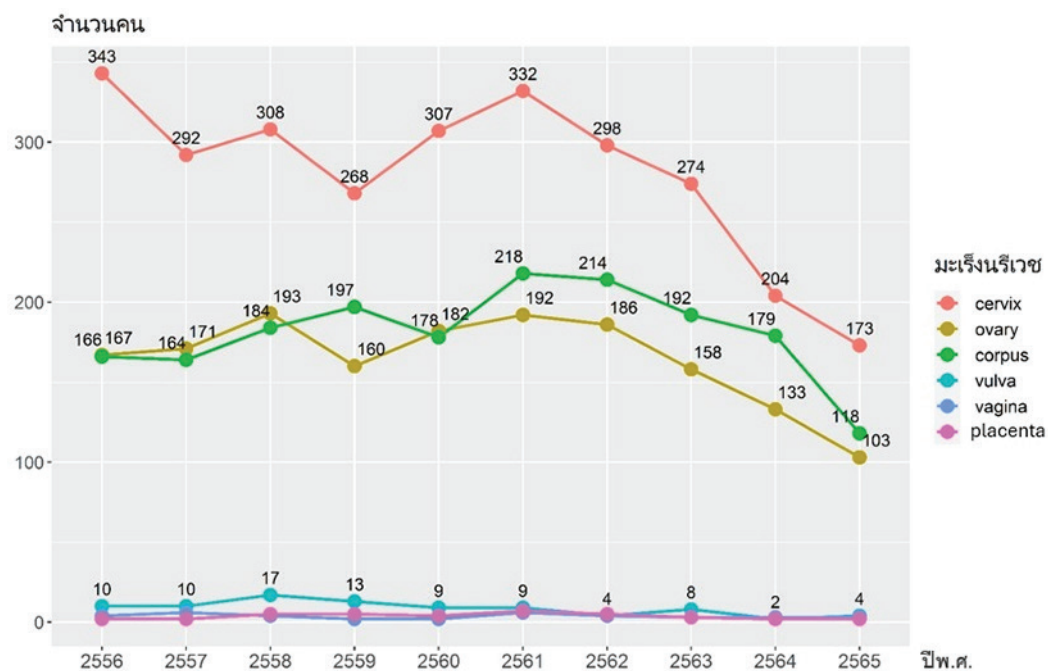
การผ่าตัดเท่านั้น เพียงร้อยละ 15 ผู้ป่วยที่ผ่าตัดและได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นหลังจากการผ่าตัด ร้อยละ 24.5 ผู้ป่วยที่รักษาด้วยรังสีรักษาหรือร่วมกับวิธีอื่น ร้อยละ 51.4 และผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือร่วมกับวิธีอื่น ร้อยละ 70.3 ซึ่งการรักษาด้วยรังสีรักษาและยาเคมีบำบัดจะทำให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกเป็นส่วนใหญ่ ส่วนการผ่าตัดที่จะต้องให้การดูแลแบบผู้ป่วยในจะมีจำนวนผู้ป่วยเป็นส่วนน้อย

ยาเคมีบำบัด

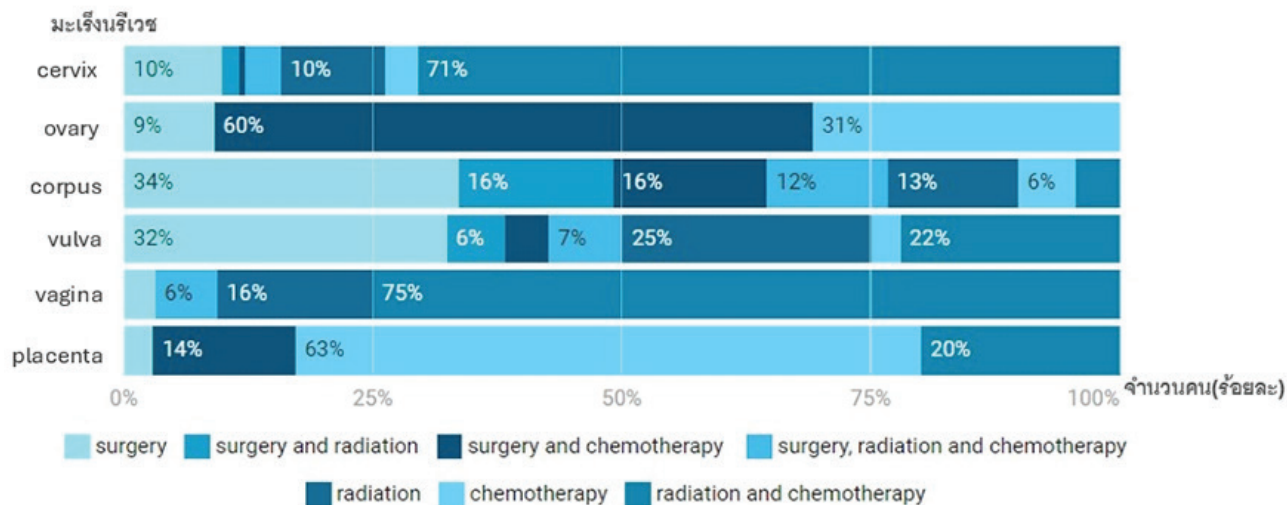
การใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อรักษาโรคมะเร็งมีมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1940 โดยยาตัวแรก คือ การใช้ฮอร์โมน estrogen ในการรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก และ Nitrogen mustard ในการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และ solid tumors ในช่วงปี ค.ศ. 1945-1965 มีการใช้ยาเคมีบำบัดเพิ่มขึ้น เช่น actinomycin D cyclophosphamide vinca alkaloids



รูปที่ 1 จำนวนผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชรายใหม่ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2539-2561 แยกตามอวัยวะ (Age-standardized rates per 100,000)¹



รูปที่ 2 จำนวนผู้ป่วยมะเร็งนรีเวชรายใหม่ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ตั้งแต่ ปี พ.ศ.2556-2565 แยกตามอวัยวะ



รูปที่ 3 ร้อยละของผู้ป่วยมะเร็งในรีเวชรายใหม่ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2556-2565 แยกตามวิธีการรักษา

ตารางที่ 1 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษาโรคมะเร็งในระบบต่างๆ ตามระดับความรุนแรง⁴

อาการ	เกรด 1	เกรด 2	เกรด 3	เกรด 4	เกรด 5
ซีด	Hb <10 g/dL	Hb 8-10 g/dL	Hb <8 g/dL ต้องได้รับเลือดทดแทน	เสี่ยงต่อการเสียชีวิต	เสียชีวิต
เม็ดเลือดขาวต่ำ คลิ่นไส้	- เบื่ออาหาร	- ทานได้ลดลง	ANC <1000/ μ L+BT >38 °C พลังงานไม่เพียงพอ ต้องให้อาหารทดแทนทางปาก	เสี่ยงต่อการเสียชีวิต	เสียชีวิต
อาเจียน	-	ใช้ยาบรรเทาอาการ แต่รักษาที่ผู้ป่วยนอกได้	ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล	เสี่ยงต่อการเสียชีวิต	เสียชีวิต
อ่อนเพลีย ผมร่วง	พักแล้วดีขึ้น น้อยกว่าร้อยละ 50	กระทบกับการใช้ชีวิตประจำวันมากกว่าร้อยละ 50 ต้องใส่หมวกคลุม	กระทบกับการดูแลตนเอง	-	-
ผื่นที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า	มีปริมาณไม่ มากและไม่ เจ็บ	ผิวลอก บวม น้ำ แดง บวม นูนหนา มีเลือดออกและเจ็บ	กระทบกับการดูแลตนเอง	-	-
Allergic reaction	มีอาการเล็กน้อย ไม่ ต้องการ การรักษา	ต้องใช้ยากินในการบรรเทา อาการ	มีหลอดลมตีบ ต้องใช้ยาฉีดใน การรักษา	เสี่ยงต่อการเสียชีวิต	เสียชีวิต
Hypersensitivity	-	-	หลอดลมตีบ ผื่นขึ้น ความดัน โลหิตต่ำ ต้องใช้ยาฉีดในการ รักษา	เสี่ยงต่อการเสียชีวิต	เสียชีวิต
การเคลื่อนไหว การรับรู้ความรู้สึก	ไม่มีอาการ	กระทบกับการใช้ชีวิตประจำวัน	กระทบกับการดูแลตนเอง	เสี่ยงต่อการเสียชีวิต	เสียชีวิต
	ไม่มีอาการ	กระทบกับการใช้ชีวิตประจำวัน	กระทบกับการดูแลตนเอง	เสี่ยงต่อการเสียชีวิต	-

Hb=Hemoglobin; ANC=absolute neutrophil count; BT=body temperature

5-fluorouracil (5-FU) และ progesterone ในปี ค.ศ. 1970 มีการใช้ cisplatin ในการรักษามะเร็งรังไข่และมะเร็งอวัยวะและยาฮอร์โมน tamoxifen ในการรักษามะเร็งเต้านม รวมถึงยาเคมีบำบัดอื่นๆ เช่น bleomycin etoposide doxorubicin carboplatin vinorelbine idarubicin ในช่วงปี ค.ศ. 1980-1990 มีการใช้ยากกลุ่ม taxanes (paclitaxel และ docetaxel) ifosfamide topoisomerase inhibitors (topotecan และ irinotecan) และ nucleotide analog (gemcitabine และ capecitabine)² ต่อมาในปี ค.ศ. 2003 มีการใช้ยาเคมีบำบัดสูตร paclitaxel-carboplatin เป็นยาเคมีบำบัดสูตรแรก ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งในหลายๆ อวัยวะ เช่น มะเร็งรังไข่ และใช้กันอย่างแพร่หลายและต่อเนื่องมาจนถึงปัจจุบัน ในปี ค.ศ. 2010 เริ่มมีการใช้ยาพุ่งเป้าร่วมกับยาเคมีบำบัดมากขึ้น เช่น imatinib bevacizumab olaparib lenvatinib เพื่อเพิ่มผลการรักษาที่ดีให้กับผู้ป่วยมะเร็ง³

อย่างไรก็ตามการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็ง นอกจากผลการรักษาที่ดี ผู้ป่วยหายจากโรคมะเร็ง มีระยะเวลาปลอดโรคและมีอัตราการรอดชีพที่นานขึ้น ผู้ป่วยอาจเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ขึ้นกับชนิดและการออกฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดนั้นๆ โดยอวัยวะที่ได้รับผลกระทบมากที่สุด คือกลุ่มเซลล์ที่มีการผลัดเปลี่ยนเซลล์ใหม่อยู่ตลอด เช่น ไขกระดูก เยื่อบุลำไส้ รังไข่และอวัยวะ เส้นผม

อวัยวะที่ได้รับผลกระทบรองลงมา คือ กลุ่มเซลล์ที่จะเกิดการสร้างเซลล์ทดแทนเมื่อเซลล์ได้รับบาดเจ็บ เช่น ปอด ตับ ไต ต่อมไร้ท่อ หลอดเลือด และกลุ่มเซลล์ที่ไม่เกิดการสร้างเซลล์ใหม่ เซลล์กลุ่มนี้จะไม่ได้รับผลกระทบจากยาเคมีบำบัด เช่น กล้ามเนื้อ กระดูก กระดูกอ่อน และเส้นประสาท²

การประเมินความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษาโรคมะเร็งในระบบต่างๆ จะประเมินตาม Common terminology criteria for adverse events (CTCAE)⁴ (ตารางที่ 1) โดยแบ่งระดับความรุนแรงเป็น 5 ระดับ คือ

เกรด 1 ไม่มีอาการหรือมีอาการเล็กน้อย

เกรด 2 มีอาการปานกลางที่ส่งผลกระทบต่อกิจวัตรประจำวัน

เกรด 3 มีอาการรุนแรงที่มีส่งผลให้อาจจะต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และช่วยเหลือตนเองไม่ได้

เกรด 4 มีอาการรุนแรงจนเสี่ยงต่อการเสียชีวิต จำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน

เกรด 5 เสียชีวิต

ในปัจจุบันผู้ป่วยสามารถประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วยตนเองตามแบบประเมินของ Patient-reported outcomes Version of the Common terminology Criteria for adverse events (Pro-CTCAE) ซึ่งยึดตามระดับความรุนแรงของ CACTE โดยจะมี 5 หัวข้อ

ตารางที่ 2 ข้อบ่งชี้ในการให้ G-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด^{13,18}

การให้ยาแบบ primary prophylaxis
ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด febrile neutropenia สูง ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด febrile neutropenia ปานกลางและมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ข้อ อายุมากกว่า 65 ปี เพิ่งได้รับการผ่าตัด รักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำคงอยู่นาน หรือเกิดภาวะ febrile neutropenia จากการให้ยาเคมีบำบัดในครั้งก่อน มะเร็งอยู่ในระยะแพร่กระจายหรือกระจายไปยังไขกระดูก ภาวะซีด (hemoglobin <12 g/dL) ค่าการทำงานของตับบกพร่อง (bilirubin >2 U/L) ค่าการทำงานของไตลดลง (creatinine clearance <50 mL/min/1.73m²)
การให้ยาแบบ secondary prophylaxis
เกิดภาวะ febrile neutropenia หลังได้รับยาเคมีบำบัด เกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ลดขนาดการใช้ยาเคมีบำบัดในครั้งก่อน เลื่อนระยะเวลาการรับยาเคมีบำบัดในครั้งถัดไป

คือ ความถี่ ความรุนแรง ผลกระทบ ปริมาณ และมีการเกิดเหตุการณ์หรือไม่⁵ โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย จะแบ่งเป็น 2 ระบบ คือ ระบบเม็ดเลือด ได้แก่ ภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ และระบบที่ไม่ใช่เม็ดเลือด คือ คลื่นไส้ อาเจียน อาการชาที่ปลายมือและปลายเท้า ไตอักเสบ ผمร่วง ปอดอักเสบ อ่อนเพลีย และพื้นที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า วิตกกังวล ปวดตามข้อ^{6,7} ส่วนการรักษาด้วยยาฆ่ามะเร็ง จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ อ่อนเพลีย ปวด นอนไม่หลับ วิตกกังวลหรือความจำสั้นลง⁸ ยา bevacizumab เป็นยาในกลุ่ม angiogenesis inhibitors ที่มีการใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่มากขึ้น จะพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ คือ ความดันโลหิตสูง หลอดเลือดแดงและดำอุดตัน พบโปรตีนในปัสสาวะ แผลผ่าตัดหายช้า และลำไส้ทะลุ^{9,10}

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในระบบเม็ดเลือด ภาวะซีด

ภาวะซีดในผู้ป่วยมะเร็งเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น มะเร็งแพร่กระจายไปที่ไขกระดูกทำให้ลดการสร้างเม็ดเลือดแดง ภาวะการขาดธาตุเหล็ก มีสารการสร้างเม็ดเลือดแดงต่ำ ยาเคมีบำบัดที่กระทบกับการสร้างเม็ดเลือดแดงที่พบบ่อยคือ cisplatin etoposide และสูตรยา paclitaxel-carboplatin โดยจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย หายใจเหนื่อย ใจสั่น เป็นลม สมารถสั้น ทำงานได้ลดลง^{11,12} ตามแนวทางการรักษา National Comprehensive Cancer Network (NCCN) จะให้การรักษานในผู้ป่วยที่มีอาการจากภาวะซีด หรือมีโรคประจำตัวที่มีความเสี่ยง คือ โรคหัวใจ โรคปอดเรื้อรังและโรคหลอดเลือดสมอง หรือผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดแดงลดลงระหว่างการรักษารักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา โดยการรักษาคือ การให้เลือด โดยที่เลือด 1 ถุงจะเพิ่มระดับ Hemoglobin (Hb) 1 g/dL หรือ Hematocrit (Hct) ร้อยละ 3 ทำให้ลดอาการที่เกิดจากภาวะซีดได้เร็ว แต่ผู้ป่วยจะได้รับความเสี่ยงในการเกิด transfusion-related reactions เช่น เม็ดเลือดแดงแตก ไข้ เนื้อเยื่อปอดถูกทำลาย transfusion associated circulatory overload (TACO) และการติดเชื้อโรคต่างๆ ในปัจจุบันมีการใช้สารกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง Erythropoiesis-stimulating agents (ESA) ในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดในขณะได้รับการรักษารักษาด้วยยาเคมีบำบัด ทำให้ค่อยๆ ลดอาการที่เกิดจากภาวะซีด และไม่ต้องรับเลือดของผู้อื่น แต่จะพบภาวะ

แทรกซ้อนจากการให้ ESA เช่น ความดันโลหิตสูง เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดอุดตัน ภาวะไม่เกิดการสร้างเม็ดเลือดแดง กระตุ้นให้มะเร็งกลับเป็นซ้ำและอัตราการรอดชีวิตลดลง ดังนั้น จากข้อมูลในปัจจุบัน ยา ESA ยังไม่เหมาะในการนำมาใช้รักษาภาวะซีดในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด¹³

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จะมีพบเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยเพศหญิง อายุมากกว่า 65 ปี มีภาวะขาดสารอาหาร พื้นที่ผิวของร่างกายต่ำ และมะเร็งแพร่กระจายไปยังไขกระดูก นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีโอกาสติดเชื้อ febrile neutropenia คือระดับเม็ดเลือดขาว absolute neutrophil count (ANC) ต่ำกว่า 1,000/ μ L และมีใช้สูงกว่า 38.3 องศาเซลเซียส ซึ่งจะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และมีโอกาสเสียชีวิตสูงขึ้น^{14,15} การเกิด febrile neutropenia จะสูงขึ้นตามจำนวนครั้งของการให้ยาเคมีบำบัด^{16,17} ในปัจจุบันจึงมีการใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว Granulocyte colony - stimulating factors (G-CSF) เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยจะพิจารณาเลือกการใช้ยาจากความเสี่ยงในการเกิด febrile neutropenia ของยาเคมีบำบัดและปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยกลุ่มยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงสูง (มากกว่าร้อยละ 20) เช่น docetaxel topotecan กลุ่มยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงสูงปานกลาง (ร้อยละ 10-20) เช่น paclitaxel carboplatin-docetaxel และกลุ่มยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 10) เช่น Paclitaxel-carboplatin Gemcitabine-cisplatin^{13,18} การใช้ยา G-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งในวิธีที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัด มีการใช้ยา 2 แบบ คือ ให้ยา G-CSF ตั้งแต่ออกันเริ่มให้ยาเคมีบำบัดครั้งแรก (primary prophylaxis) และการให้ G-CSF หลังได้รับยาเคมีบำบัดไปแล้ว (secondary prophylaxis) โดยมีข้อบ่งชี้ตามตารางที่ 2

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ febrile neutropenia จากการรักษารักษาด้วยยาเคมีบำบัด จะมีอาการรุนแรงและเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง คือ อายุมากกว่า 65 ปี เม็ดเลือดขาวต่ำนานเกิน 10 วัน ระดับเม็ดเลือดขาว ANC ต่ำกว่า 100/ μ L ติดเชื้อในกระแสเลือด ปอดอักเสบ และติดเชื้อรา ควรได้รับยา G-CSF ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะในขณะ

ตารางที่ 3 ชนิดและขนาดยาของยาเคมีบำบัดที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณ แบ่งตามความเสี่ยงของการเกิดคลื่นไส้และอาเจียน และตัวอย่างยาที่ใช้ในการป้องกันการเกิดคลื่นไส้และอาเจียน²¹

ความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียน	การให้ยาป้องกันการเกิดคลื่นไส้และอาเจียน		
	ตัวอย่างยา	วันที่ 1	วันที่ 2 เป็นต้นไป
ความเสี่ยงสูง (มากกว่าร้อยละ 90)			
Cisplatin	Olanzapine	5-10 mg	5-10 mg วันที่ 2-4
Carboplatin AUC ≥ 4	Aprepitant	125 mg	80 mg วันที่ 2-3
Cyclophosphamide $>1,500$ mg/m ²	Dexamethasone	12 mg	8 mg วันที่ 2-4
Doxorubicin ≥ 60 mg/m ²	Ondansetron	16-24 mg	-
ความเสี่ยงปานกลาง (ร้อยละ 30-90)			
Dactinomycin	Dexamethasone	12 mg	8 mg วันที่ 2-3
Carboplatin AUC <4	Ondansetron	16-24 mg	16 mg วันที่ 2-3
Cyclophosphamide ≤ 1500 mg/m ²			(อย่างใดอย่างหนึ่ง)
Doxorubicin <60 mg/m ²			
ความเสี่ยงต่ำ (ร้อยละ 10-30)			
Ifosfamide <2 g/m ²	Ondansetron	8-16 mg	-
Methotrexate 50-250 mg/m ²	Dexamethasone	8-12 mg	
Liposomal doxorubicin	Metoclopramide	10-20 mg	
Gemcitabine		(อย่างใดอย่างหนึ่ง)	
Paclitaxel			
Mitomycin			
Topotecan			
ความเสี่ยงเล็กน้อย (น้อยกว่าร้อยละ 10)			
Bleomycin	-	-	-
Vinblastine			
Vincristine			

AUC=area under the curve

ผู้ป่วยกำลังเกิด febrile neutropenia จะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้¹⁹ ยา G-CSF ที่ใช้ในปัจจุบัน คือ filgrastim 5 mcg/kg/day จะให้ภายใน 1-3 วันหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ให้ยาทุกวันจนกว่าจะพ้นระยะที่เม็ดเลือดขาวต่ำสุด และ pegfilgrastim 6 mg จะให้ภายใน 1-3 วันหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด และให้ห่างจากครั้งแรก อย่างน้อย 12 วัน¹⁹ ส่วนการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อราและเชื้อไวรัสในระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณเนื่องจากมีความเสี่ยงในการติดเชื้อเหล่านั้นต่ำ²⁰

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำจะพบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา carboplatin topotecan และ gemcitabine⁶ ในผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10,000/ μ L หรือ 50,000/ μ L และจำเป็นต้องทำหัตถการ ควรได้รับ platelet transfusion ส่วนการใช้ยา thrombopoietin receptor agonis (TPO-RA) ยังมีข้อจำกัดทั้งในด้านประสิทธิภาพและผลข้างเคียงโดยเฉพาะการเพิ่มการเกิดเส้นเลือดอุดตัน¹³

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระบบที่ไม่ใช่เม็ดเลือดคลื่นไส้และอาเจียน

ในช่วงแรกของการนำยาเคมีบำบัดมาใช้ในการรักษา มะเร็ง อาการคลื่นไส้และอาเจียน พบร้อยละ 9-33⁶ โดยพบเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง คือ อายุน้อย เพศหญิง มีประวัติแพ้ท้องในขณะตั้งครรภ์ มีประวัติเมาเรือหรือเมาเรือ ไม่เคยดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ มีความกังวลสูงหรือความกลัวต่อการให้ยาเคมีบำบัด²¹ โดยอาการคลื่นไส้และอาเจียนจะแบ่งเป็น 3 ช่วง คือ

Acute จะเกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งเกิดจากการหลั่งสาร serotonin จาก enterochromaffin cells ในลำไส้

Delay จะเกิดหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด 24 ชั่วโมง จนถึง 5 วัน ซึ่งอาจเกิดจากการหลั่งสารในระบบประสาทส่วนกลาง adrenal hormone หรือ gastrointestinal motility

Anticipatory จะเกิดหลังจากได้ยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 ครั้ง โดยจะเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียน ก่อนที่จะได้รับยาเคมีบำบัดในครั้งถัดไป

ในปัจจุบันมีการให้ยาป้องกันการเกิดคลื่นไส้อาเจียนก่อนการให้ยาเคมีบำบัด พบอาการคลื่นไส้และอาเจียนในระดับรุนแรงลดลง น้อยกว่าร้อยละ 10⁷ การเลือกการให้ยาป้องกันจะพิจารณาจากความเสี่ยงในการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนตามกลุ่มของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ โดยแบ่งเป็นกลุ่มความเสี่ยงสูง (โอกาสเกิดอาการมากกว่าร้อยละ 90) ควรได้รับยาป้องกัน 3-4 กลุ่ม โดยจะครอบคลุมทั้ง ระยะ acute และระยะ delay 3-4 วัน กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง (โอกาสเกิดอาการร้อยละ 30-90) ควรได้รับยา 2-3 กลุ่ม ในระยะ acute และได้รับยาอย่างน้อย 1 กลุ่ม ในระยะ delay 2-3 วัน กลุ่มความเสี่ยงต่ำ (โอกาสเกิดอาการร้อยละ 10-30) ควรได้รับยา 1 กลุ่มเฉพาะในระยะ acute และกลุ่มความเสี่ยงเล็กน้อย (โอกาสเกิดอาการน้อยกว่าร้อยละ 10) ไม่จำเป็นต้องได้รับยาป้องกัน (ตารางที่ 3) นอกจากนี้ควรแนะนำให้ผู้ป่วยปรับพฤติกรรมกรรมการกินอาหารซึ่งจะช่วยลดการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ เช่น การทานครั้งละไม่มาก แต่เพิ่มจำนวนครั้ง การหลีกเลี่ยงอาหารมัน²¹

อ่อนเพลีย

อาการอ่อนเพลียเป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจเกิดจากสาเหตุอื่นร่วมด้วย เช่น ภาวะซีด การนอนไม่หลับ ภาวะขาดสารอาหาร การรักษาอาการอ่อนเพลีย คือ การรักษาสาเหตุอื่นที่พบร่วม การออกกำลังกาย การให้ยาคลายความกังวล ยาช่วยในการนอนหลับ หากผู้ป่วยยังคงมีอาการอ่อนเพลีย อาจจำเป็นต้องเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดในครั้งถัดไป รวมถึงการพิจารณาการลดขนาดยาเคมีบำบัดหรือเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัด¹¹

ผื่นร่วง

ผื่นร่วงเป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด paclitaxel doxorubicin cyclophosphamide carboplatin และ topotecan^{6,22} ส่งผลต่อภาพลักษณ์ภายนอกของผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษาด้วยวิธีนี้ การประคบเย็นที่บริเวณหนังศีรษะอาจช่วยป้องกันการเกิดผื่นร่วงได้ ดังนั้นแพทย์ที่ให้การรักษาน่าควรได้แจ้งให้ผู้ป่วยรับทราบถึงภาวะนี้ เพื่อให้ผู้ป่วยมีเวลาเตรียมใจในการเกิด และอาจจัดเตรียมหาหมวกคลุมไว้ตั้งแต่ต้น²² อย่างไรก็ตามเมื่อหยุดการให้ยาเคมีบำบัด เส้นผมจะสามารถกลับงอกใหม่ได้ภายใน 10-20 วัน²

ผื่นที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า

ผื่นบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า จะพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา 5-FU liposomal doxorubicin docetaxel จะเกิดภายใน 1-21 วัน หลังได้รับยาเคมีบำบัดที่ใช้ในขนาดสูง หรือหลายเดือนหลังได้รับยาเคมีบำบัดที่ใช้ในขนาดต่ำ โดยฝ่ามือและฝ่าเท้าจะบวม บวมน้ำ แดง เจ็บและผิวแห้งลอกได้ อาจพบอาการนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับมู่งเป้ากลุ่ม multikinase inhibitors เช่น sorafenib sunitinib แต่ผื่นจะมีลักษณะที่แตกต่างกัน คือ ผื่นจะนูนหนา วงขอบมีสีแดง และพบเฉพาะบริเวณที่ถูกกดทับบ่อยๆ การทาครีมบำรุงที่มีส่วนผสมของ urea ร้อยละ 5-10 อย่างน้อย วันละ 2 ครั้ง และการหลีกเลี่ยงการสัมผัสความร้อน การกดทับ การเสียดสี และสารเคมีรวมถึงการประคบเย็นที่ฝ่ามือและฝ่าเท้าขณะได้รับยาเคมีบำบัด เพื่อลดการไหลเวียนของเลือดอาจช่วยป้องกันการเกิดภาวะนี้ได้ เมื่อเกิดภาวะนี้ขึ้นสามารถรักษาด้วย การทายา steroid เพื่อบรรเทาอาการ แต่หากอาการรุนแรงขึ้นควรหยุดการให้ยาเคมีบำบัดไปก่อนจนกว่าอาการจะดีขึ้น การลดขนาดยาเคมีบำบัดหรือการเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัด²²

ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity)

ภาวะภูมิไวเกิน hypersensitivity พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel และ carboplatin ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะนี้ คือ อายุน้อยกว่า 55 ปี ระยะของโรคมะเร็ง ตั้งแต่ ระยะ 2 ขึ้นไป และระดับเม็ดเลือดขาว ต่ำกว่า 7735/ μL ²³ อาการของ hypersensitivity ได้แก่ หอบหืดเฉียบพลัน ผื่นแดง ความดันโลหิตลดลง หัวใจหยุดเต้นและเสียชีวิตได้⁴ ดังนั้น การให้ยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้ ควรให้ยาป้องกันการเกิดภาวะ hypersensitivity ตั้งแต่ก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัด เช่น ยากลุ่ม corticosteroid และ antihistamine H2 antagonist รวมถึงการให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ หากผู้ป่วยเกิดภาวะ hypersensitivity ในขณะที่ให้ยาเคมีบำบัด ควรหยุดให้ยาทันที ให้ออกซิเจน ยา antihistamine ทั้ง H1 และ H2 blocker ยา corticosteroid และเตรียม epinephrine ไว้ หากอาการรุนแรงมากขึ้น หลังจากนั้นอาจเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดหรือการทำ desensitization ในการให้ยาเคมีบำบัดในครั้งถัดไป^{24,25}

อาการชาที่ปลายมือและปลายเท้า

อาการชาที่ปลายมือและปลายเท้าพบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยา paclitaxel โดยอาการจะรุนแรงขึ้นตามจำนวนครั้งของการได้รับยาเคมีบำบัด แต่จะค่อย ๆ ดีขึ้นหลังสิ้นสุดการให้ยาเคมีบำบัดภายใน 6 เดือน แต่อย่างไรก็ตามจะพบผู้ป่วยร้อยละ 30 ที่ยังคงมีอาการชา โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี²⁶ ในปัจจุบันยังไม่พบวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพ เช่น การให้ยาวิตามิน การฝังเข็ม การให้ยากลุ่ม tricyclic antidepressants²³ หากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงจนกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน อาจจะต้องพิจารณาการลดขนาดยาหรือการเปลี่ยนสูตรยา²⁷

สรุป

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการให้ยาเคมีบำบัด คือ ระบบเม็ดเลือด คือ ภาวะซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ และเกล็ดเลือดต่ำ และที่ไม่ใช่ระบบเม็ดเลือด คือ อาการคลื่นไส้และอาเจียน อ่อนเพลีย ผื่นที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า hypersensitivity และอาการชาที่ปลายมือและปลายเท้า การป้องกันหรือการรักษาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้อย่างทันท่วงทีและมีประสิทธิภาพ จะช่วยลดการลดขนาดยาหรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกไป ทำให้ผลการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดีขึ้น หรือการดื้อยาเคมีบำบัดลดลง รวมถึงการเพิ่มอัตราการหายของโรคและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วยหลังจากสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

เอกสารอ้างอิง

- Rojanamat J, Ukranun W, Supaattagorn P, Chiawiriyabunya I, Wongsena M, Chaiwerawattana A, et al. Cancer in Thailand Vol.X, 2016-2018. Bangkok: National Cancer Institute; 2021.
- Chu. CS, Rubin SC. Basic Principles of Chemotherapy. In: Disaia PJ, Creasman WT, Mannel RS, Mcmeekin DS, Mutch DG, editors. Clinical Gynecologic Oncology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018;p.449-69
- Konecny. GE, Friedlander ML. Chemotherapy. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021;p. 60-84.
- Cancer.gov [homepage on the Internet]. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. National Cancer Institute: Division of Cancer Treatment & Diagnosis [cited 2024 Mar 1]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- Cancer.gov [homepage on the Internet]. Patient Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). National Cancer institute: Division of Cancer Control & Population Sciences [cited 2024 Mar 1]. Available from: <https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/>
- Dunton CJ. Management of treatment-related toxicity in advanced ovarian cancer. *Oncologist* 2002;7 Suppl 5:11-9.
- Webster EM, Burke WM, Ware HM, Jones BA, Vattakalam R, Tergas AI, et al. Patient reported outcomes in evaluation of chemotherapy toxicity in women with gynecologic malignancies: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2018;150:487-93.
- Collomb B, Dubromel A, Caffin AG, Herledan C, Larbre V, Baudouin A, et al. Assessment of patient reported outcomes (PROs) in outpatients taking oral anticancer drugs included in the real-life oncoral program. *Cancers (Basel)* 2022;14.
- Saint-Ghislain M, Levenbruck C, Bellesoeur A. Adverse events of targeted therapies approved for women's cancers. *Int J Womens Dermatol* 2021;7:552-9.
- Randall LM, Monk BJ. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;117:497-504.
- Kayl AE, Meyers CA. Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian and breast cancer patients. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:24-8.
- Cybulska P, Goss C, Tew WP, Parameswaran R, Sonoda Y. Indications for and complications of transfusion and the management of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2017;146:416-26.
- NCCN.org [homepage on the Internet]. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines): Hematopoietic Growth Factors. National Comprehensive Cancer Network [cited 2024 Mar 1]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_3
- Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005;10:427-37.
- Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 2010;116:5555-63.
- Yoo J, Jung Y, Ahn JH, Choi YJ, Lee KH, Hur S. Incidence and clinical course of septic shock in neutropenic patients during chemotherapy for gynecological cancers. *J Gynecol Oncol* 2020;31:e62.
- Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer medicine* 2014;3:434-4.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for

- the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47:8-32.
19. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015;33:3199-212.
 20. NCCN.org [homepage on the Internet]. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines): Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. National Comprehensive Cancer Network [cited 2024 Mar 1]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_3
 21. NCCN.org [homepage on the Internet]. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines): Antiemesis. National Comprehensive Cancer Network [cited 2024 Mar 1]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_3
 22. Salzmann M, Marmé F, Hassel JC. Prophylaxis and Management of Skin Toxicities. *Breast care (Basel, Switzerland)* 2019;14:72-7.
 23. Thangwonglers T, Santimaleeworagun W, Therasakvichya S, Saengsukkasemsak N, Pimsi P. Characteristics of immediate hypersensitivity reaction to paclitaxel-based chemotherapy in gynecologic cancer patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2023;41:340-6.
 24. Van Gerpen R. Chemotherapy and biotherapy-induced hypersensitivity reactions. *J Infus Nurs* 2009;32:157-65.
 25. NCCN.org [homepage on the Internet]. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines): Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. National Comprehensive Cancer Network [cited 2024 Mar 1]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
 26. Bulls HW, Hoogland AI, Kennedy B, James BW, Arboleda BL, Apte S, et al. A longitudinal examination of associations between age and chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with gynecologic cancer. *Gynecol Oncol* 2019;152:310-5.
 27. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:3325-48.