

การเลื่อนการให้ยาหรือลดขนาดยาเคมีบำบัดสูตรแพลตินัม เป็นหลักส่งผลต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อぶผิว ระยะลุกลาม

ศลิษา ลิบลับ

ณัฐตา อารีเปี่ยม

บทคัดย่อ ยาเคมีบำบัดสูตรที่มีแพลตินัมเป็นหลัก เป็นมาตรฐานสำหรับรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อぶผิวทั้งในระยะเริ่มต้น และเมื่อโรคเกิดการกลับเป็นซ้ำหรือมีภาวะลุกลาม แม้ว่ายาสูตรนี้จะเป็นตัวเลือกแรกเนื่องจากมีประสิทธิภาพดี แต่ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะกดไขกระดูก ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับยาได้ตาม แผนการรักษาหรือต้องเลื่อนการให้ยาออกไป ซึ่งอาจมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลของการเลื่อนการให้ยาหรือลดขนาดยาเคมีบำบัดที่มีต่อการรักษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อぶผิวระยะ ลุกลามที่มารับยาเคมีบำบัดสูตรที่มีแพลตินัมเป็นหลัก โดยเก็บข้อมูลระหว่างเดือนพฤษภาคม ถึง กันยายน พ.ศ.2561 ณ ศูนย์ให้ยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 52 ราย อายุตั้งแต่ 35 ถึง 85 ปี (เฉลี่ย 55.7 ± 10.5 ปี) ได้รับยาเคมีบำบัด 310 รอบ ผู้ป่วย 31 ราย (ร้อยละ 59.6) ต้องเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัด 51 ครั้ง (ร้อยละ 16.4) สาเหตุของการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดที่พบบ่อยที่สุดเกิดจากภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ พบใน ผู้ป่วย 28 ราย (ร้อยละ 90.4) และพบการลดขนาดยาในผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 21.1) สาเหตุที่ทำให้ต้องลดขนาดยา มากที่สุดคือภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำโดยพบร้อยละ 72.7 จากการวิเคราะห์พบว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี มีแนวโน้มที่ต้องเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดมากกว่า (ร้อยละ 69.7 vs 42.1, $P=0.078$) แต่ไม่มีปัจจัยใดสัมพันธ์กับการ ลดขนาดยา การศึกษาพบว่าผลการเลื่อนหรือลดขนาดยาเคมีบำบัดไม่มีผลต่ออัตราการตอบสนองต่อการรักษาใน ระยะสั้น มีเพียงสถานะหลังการผ่าตัด (debulking status) เท่านั้นที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา โดยพบว่า กลุ่มที่สามารถผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้หมดหรือผ่าตัดได้อย่างเหมาะสม (complete or optimal) เท่านั้นที่มีการ ตอบสนองที่ดีต่อการรักษา เทียบกับกลุ่มที่มีผลการผ่าตัดไม่ดีหรือไม่ได้รับการผ่าตัด (ร้อยละ 100 vs 77.8 และ 50.0 ตามลำดับ, $P=0.003$) ผลจากการศึกษาสรุปได้ว่ามากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อぶผิวระยะลุกลาม ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มีแพลตินัมเป็นหลักต้องเลื่อนการให้ยา สาเหตุหลักคือภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ อย่างไรก็ตาม การเลื่อนการให้ยาลดขนาดยาไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาในระยะสั้น ควรติดตามระยะ เวลาการรอดชีพของผู้ป่วยต่อไปเพื่อประเมินว่าการลดขนาดยาหรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกไปมีผลกระทบใน ระยะยาวหรือไม่ (วารสารโรคมะเร็ง 2563;40:28-40)

คำสำคัญ: มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อぶผิว ยาเคมีบำบัด แพลตินัม

Impact of Delays or Dose Reduction of Platinum-based Chemotherapy on Patients with Advanced Epithelial Ovarian Cancer

by Salisa Liblab, Nutthada Areepium

Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok

Abstract Platinum-based chemotherapy is the standard treatment for epithelial ovarian cancer patients, either in early stage or in recurrent and advanced diseases. Although it is highly effective, adverse effects, especially bone marrow suppression lead to delays or dose reduction of chemotherapy which might impact on the treatment outcomes. This study aimed to discover the impacts of platinum-base chemotherapy delay or dose reduction on treatment outcomes of patients with advanced epithelial ovarian cancer. We did the prospective study at the outpatient's day care during May to September 2018. Fifty-two patients with age range from 35 to 85 years old (average 55.7 ± 10.5), were given 310 cycles of chemotherapy. There were 31 patients (59.6%) with delay of 51 doses (16.4%) of their chemotherapy. The most frequent cause of chemotherapy delay was neutropenia which found in 28 (90.4%) of patients. Eleven patients (21.1%) needed for the chemotherapy dose reduction. Neutropenia was also the most frequent cause of the dose reduction found at 72.7%. Patients under the age of 60 had trend of higher rate of delay chemotherapy (69.7% vs 42.1%, $P=0.078$), while no other factors associated with the chemotherapy dose reduction. In short term assessment, delay or dose reduction of chemotherapy were not associated with the treatment responses. Only the debulking status was associated with the treatment responses. Only patients with complete or optimal debulking status were found response to the treatment compare with the groups with suboptimal or inoperable diseases (100 vs 77.8 and 50.0% respectively, $P=0.003$). In conclusions, delay or dose reduction of platinum-based chemotherapy were found in more than half of the patients. The Major cause was neutropenia. However, delays or dose reduction of the chemotherapy were not associated with the short-term treatment responses. Patients' survival should be monitor to evaluate the impacts on delays or dose reduction of the chemotherapy. (*Thai Cancer J* 2020;40:28-40)

Keywords: epithelial ovarian cancer, chemotherapy, platinumums

บทนำ

มะเร็งรังไข่เป็นมะเร็งระบบสืบพันธุ์สตรีที่มีอัตราการตายสูงที่สุด อัตราตายจากมะเร็งชนิดนี้สูงกว่ามะเร็งปากมดลูกที่พบได้บ่อยกว่า¹ อาจเกิดจากอาการและอาการแสดงของโรคที่ไม่จำเพาะ ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงการรักษาได้เมื่อโรคอยู่ในระยะลุกลามแล้ว ในปี พ.ศ. 2561 ทั่วโลกพบผู้ป่วยมะเร็งรังไข่เกือบ 300,000 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.4 ของโรคมะเร็งที่พบในสตรี และในปีเดียวกันนี้มีผู้เสียชีวิตจากโรค

มะเร็งชนิดนี้ 184,799 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.4 ของการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งในสตรี สำหรับประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2561 มีรายงานผู้ป่วยมะเร็งรังไข่รายใหม่ประมาณ 3200 ราย และมีผู้เสียชีวิตจากมะเร็งรังไข่เกือบ 2000 ราย² ซึ่งแม้ว่าอัตราการป่วยและเสียชีวิตจากโรคมะเร็งชนิดนี้จะไม่สูงมากเท่ากับมะเร็งเต้านม แต่เมื่อเปรียบเทียบอัตราการตายต่ออัตราการป่วยแล้วมะเร็งรังไข่มีอัตราการตายที่สูงกว่าโรคมะเร็งในสตรีชนิดอื่น ประกอบกับอัตราการพบโรคที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น

เนื่องจากปัจจุบันสตรีมีแนวโน้มตั้งครรภ์และให้นมบุตรซึ่งช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคน้อยลง

ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ส่วนใหญ่มาพบแพทย์เมื่อโรคอยู่ในระยะลุกลามแล้ว ร้อยละ 90 ของผลตรวจทางพยาธิวิทยาของมะเร็งรังไข่มักเป็นชนิดเยื่อบุผิว³ การรักษามะเร็งรังไข่ประกอบไปด้วยหลายวิธี ได้แก่ การผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด หรือเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี เพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งและยืดระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วย ยาเคมีบำบัดที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรกคือยาากลุ่มแพลตินัม (ซิสพลาติน หรือ คาร์โบพลาติน) และ/หรือยาากลุ่มแท็กเซน (แพคลิแทกเซล) ซึ่งเพิ่มระยะเวลาการปลอดโรค (disease-free survival; DFS) ได้โดยรวมประมาณ 6 เดือน⁴

อย่างไรก็ตามยาเคมีบำบัดสูตรนี้มีอาการไม่พึงประสงค์ที่หลากหลาย เช่น ผมร่วง เยื่อบุช่องปาก และทางเดินอาหารอักเสบ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อาการชาจากปลายประสาทอักเสบ อาการดังกล่าวข้างต้นมักมีความรุนแรงไม่มากและ/หรือจัดการได้โดยการให้ยาบรรเทาอาการ แต่อาการที่เป็นปัญหาทางคลินิกมากที่สุดและส่งผลให้เกิดการลดขนาดยาหรือเลื่อนการรักษาออกไปมากที่สุดคือภาวะกดไขกระดูกซึ่งทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำ นิวโทรฟิลต่ำ เกิดเลือดต่ำ และโลหิตจาง ซึ่งในโรคมะเร็งหลายชนิด อาทิ มะเร็งเต้านม⁵ มะเร็งปอด⁶ มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง⁷ การลดขนาดยาหรือเลื่อนการให้ยาออกไปส่งผลให้เกิดผลลัพธ์ในการรักษาที่ไม่ดี สำหรับมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว ผลของการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดหรือลดขนาดยาต่อผลลัพธ์ในการรักษายังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกัน คือ ความเข้มของขนาดยาที่ได้รับ

ในผู้ป่วยที่มีภาวะอ่อนแอด้วย มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเข้มของขนาดยาน้อยกว่าร้อยละ 85 มีการรอดชีวิตต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁸ ขณะที่ในผู้ป่วยสูงอายุ การเลื่อนการให้ยาหรือลดขนาดยาเคมีบำบัดไม่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วย⁹

ข้อมูลเกี่ยวกับการลดขนาดยาและเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกไปในผู้ป่วยชาวไทยยังมีน้อยโดยเฉพาะข้อมูลในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว อีกทั้งยังไม่มีข้อมูลด้านผลกระทบของการเลื่อนการให้ยาหรือลดขนาดยาเคมีบำบัดต่อผลการรักษาโรคมะเร็งของผู้ป่วย การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการเลื่อนการให้หรือการลดขนาดยาเคมีบำบัดสูตรแพลตินัมเป็นหลักที่มีต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะลุกลาม รวมถึงศึกษาปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อขนาดยาและเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกไป เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการวางแผนการบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปในอนาคต

วัสดุและวิธีการศึกษา

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะลุกลามที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีแพลตินัมเป็นหลักที่หน่วยให้ยาเคมีบำบัดแบบผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการ เป็นผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวระยะลุกลาม สามารถสื่อสารให้ข้อมูลกับผู้ป่วยได้ และลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ส่วนผู้ป่วยที่ไม่

มาตรวจตามนัดหรือติดตามข้อมูลไม่ได้ จะถูกคัดออกจากการวิจัย งานวิจัยนี้เริ่มดำเนินการคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยตั้งแต่เดือนพฤษภาคมถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2561 เป็นระยะเวลา 5 เดือน โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (เลขที่โครงการ 162/61)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย ประกอบด้วยข้อมูลผู้ป่วย (อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคร่วม ยาที่ใช้อยู่ ประวัติความเจ็บป่วย ประวัติแพ้ยา) ข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็งและการรักษา ข้อมูลวันที่มาให้ยาเคมีบำบัด ขนาดยาเคมีบำบัดที่ได้รับในแต่ละครั้ง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง เช่น ผลตรวจการนับเม็ดเลือดสมบูรณ์ ผลตรวจภาพถ่ายทางรังสีเพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาต่างๆ และผลการสัมภาษณ์ผู้ป่วยโดยเภสัชกรเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างรับการรักษา

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยทำการติดตามข้อมูลที่เกี่ยวข้องทุกครั้ง queผู้ป่วยมารับยาเคมีบำบัดตั้งแต่วันที่ 1 จนถึงสิ้นสุดการรักษา เมื่อพบการเลื่อนการให้ยาหรือการลดขนาดยา ผู้วิจัยจะสืบค้นในเวชระเบียนรวมถึงสอบถามผู้ป่วยเพื่อระบุเหตุผล ข้อมูลที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ข้อมูลผู้ป่วย ข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็ง ข้อมูลยาเคมีบำบัด ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะถูกบันทึกใน

แบบเก็บข้อมูล รวมถึงข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลจากทั้งเวชระเบียนและสัมภาษณ์ผู้ป่วยเพิ่มเติม โดยระบุว่าผู้ป่วยมีการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดเมื่อมีการให้ยาช้ากว่าวันที่กำหนดไว้แต่แรกอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ซึ่งเชื่อมโยงกับข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหรือมีคำสั่งให้งดยาที่สั่งไว้ก่อนหน้านี้อย่างชัดเจน และระบุว่าผู้ป่วยมีการลดขนาดยาเมื่อได้ขนาดยาน้อยกว่าเดิมอย่างน้อยร้อยละ 10 ข้อมูลการตอบสนองต่อการรักษาได้จากการประเมินผลตรวจภาพถ่ายรังสีวิทยา เช่น CT scan หรือ MRI ร่วมกับบันทึกของแพทย์ในเวชระเบียน ซึ่งสามารถระบุผลการรักษาเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาดี (good response) หมายถึงผู้ป่วยที่ไม่มีหลักฐานบ่งชี้ว่าโรคมีการลุกลามออกไป (progressive disease) ส่วนผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่มตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี (poor response) หมายถึงผู้ป่วยที่มีหลักฐานภาพถ่ายทางรังสีวิทยาว่าโรคมีการลุกลามไปหรืออาการเลวลงจนต้องเปลี่ยนไปใช้ยาอื่นหรือสิ้นสุดการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรที่มีแพลตินัมเป็นหลัก

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาเก็บข้อมูลไปข้างหน้า และวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok, Thailand) ข้อมูลพื้นฐานแสดงผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาได้แก่ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเลื่อนและลดขนาดยาเคมีบำบัดรวมทั้งปัจจัย

ต่าง ๆ กับผลการรักษาโดยใช้สถิติ chi-square test และกำหนดระดับนัยสำคัญเมื่อ $P < 0.05$

ผลการศึกษา

ในช่วงเวลาที่ทำกรวิจัย มีผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 52 ราย อายุเฉลี่ย 55.7 ± 10.5 ปี ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อปนุผิวในระยะที่ III ตามเกณฑ์ FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d' Obstétrique or International Federation of Gynecology and Obstetrics) พบร้อยละ 94.3 มีสถานะทางกาย (performance status) ตามเกณฑ์ ECOG (Eastern Co-operation Oncology Group) อยู่ในเกณฑ์ดี คือ 0-1 ผลตรวจทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยส่วนใหญ่

ร้อยละ 25 ระบุเป็นชนิด serous หรือ endometroid adenocarcinoma และร้อยละ 70 ได้รับการผ่าตัด โดยมีผลการผ่าตัดเป็น complete หรือ optimal debulking ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคที่ดีสำหรับสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้ ร้อยละ 94.5 ได้รับยาเคมีบำบัด 2 ชนิดร่วมกันคือคาร์โบพลาตินและแพคลิแทกเซล มีเพียง 3 รายเท่านั้นที่ได้รับยาคาร์โบพลาตินเพียงชนิดเดียว และพบว่าการเลือนการให้หรือลดขนาดยาเคมีบำบัดไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยต่าง ๆ ที่ศึกษา ได้แก่ อายุ ระยะโรค สถานะผู้ป่วย (performance status) ผลจุลพยาธิวิทยา ความรุนแรงของโรค (tumor grade) สถานะหลังการผ่าตัด (debulking status) และสูตรยาเคมีที่ให้ (ตารางที่ 1 และ 2)

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่มีผลต่อการเลือนการให้ยาเคมีบำบัด

ปัจจัย	เลือนการให้ยาเคมีบำบัด		P
	เลือน จำนวน (ร้อยละ)	ไม่เลือน จำนวน (ร้อยละ)	
อายุ (ปี)			0.078
< 60 years	23 (69.7)	10 (30.3)	
≤ 60 years	8 (42.1)	11 (57.9)	
FIGO stage			0.109
Stage III	16 (53.3)	14 (46.7)	
Stage IV	11 (78.6)	3 (21.4)	
Performance status			0.454
ECOG score=0	17 (56.7)	13 (43.3)	
ECOG score=1	13 (68.4)	6 (31.6)	
ECOG score=2	1 (33.3)	2 (66.7)	

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่มีผลต่อการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัด (ต่อ)

ปัจจัย	เลื่อนการให้ยาเคมีบำบัด		P
	เลื่อน จำนวน (ร้อยละ)	ไม่เลื่อน จำนวน (ร้อยละ)	
Histological type			0.566
Serous adenocarcinoma	18 (64.3)	10 (35.7)	
Endometrioid adenocarcinoma	5 (62.5)	3 (37.5)	
Clear cell carcinoma	3 (60.0)	2 (40.0)	
Mucinous adenocarcinoma	1 (100.0)	0 (0.0)	
Mixed	1 (25.0)	3 (75.0)	
Tumor grade			0.298
Well differentiated	3 (60.0)	2 (40.0)	
Moderate differentiated	2 (40.0)	3 (60.0)	
Poorly differentiated	20 (76.9)	6 (23.1)	
Unidentified	3 (50.0)	3 (50.0)	
Debulking status			0.494
Complete	13 (72.2)	5 (27.8)	
Optimal	11 (57.9)	8 (42.1)	
Suboptimal	4 (44.4)	5 (55.6)	
No surgery	3 (75.0)	(25.0)	
Chemotherapy regimen			0.558
Single carboplatin	1 (33.3)	2 (66.7)	
Carboplatin + Paclitaxel	30 (61.2)	19 (38.8)	

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการลดขนาดยาเคมีบำบัด

ปัจจัย	การลดขนาดยาเคมีบำบัด		P
	ลดขนาดยา จำนวน (ร้อยละ)	ไม่ลดขนาดยา จำนวน (ร้อยละ)	
อายุ (ปี)			0.726
< 60 years	8 (24.2)	25 (75.8)	
≥ 60 years	3 (15.8)	16 (84.2)	
FIGO stage			1.000
Stage III	8 (26.7)	22 (73.3)	
Stage IV	3 (21.4)	11 (78.6)	
Performance status			0.641
ECOG score=0	7 (23.3)	23 (76.7)	
ECOG score=1	4 (21.1)	15 (78.9)	
ECOG score=2	0 (0.0)	3 (100.0)	
Histological type			0.751
Serous adenocarcinoma	7 (25.0)	21 (75.0)	
Endometrioid adenocarcinoma	2 (25.0)	6 (75.0)	
Clear cell carcinoma	0 (0.0)	5 (100.0)	
Mucinous adenocarcinoma	0 (0.0)	1 (100.0)	
Mixed	1 (25.0)	3 (75.0)	
Tumor grade			0.161
Well differentiated	0 (0.0)	5 (100.0)	
Moderate differentiated	1 (20.0)	4 (80.0)	
Poorly differentiated	9 (34.6)	17 (65.4)	
Unidentified	0 (0.0)	6 (100.0)	
Debulking status			0.999
Complete	4 (22.2)	14 (77.8)	
Optimal	4 (21.1)	15 (78.9)	
Suboptimal	2 (22.2)	7 (77.8)	
No surgery	1 (25.0)	3 (75.0)	
Chemotherapy regimen			0.518
Single carboplatin	1 (33.3)	2 (66.7)	
Carboplatin + Paclitaxel	10 (20.4)	39 (79.6)	

ตารางที่ 3 สาเหตุการเลื่อนหรือลดขนาดยาเคมีบำบัด

สาเหตุ	เลื่อนการให้ยาเคมีบำบัด	ลดขนาดยาเคมีบำบัด
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
Total	31 (59.6)	11 (21.2)
Neutropenia	28	8
Anemia	1	1
Thrombocytopenia	1	1
Gut obstruction	1	-
Weight loss	-	1

ในการศึกษานี้พบการให้ยาเคมีบำบัดจำนวน 310 รอบการรักษา พบอุบัติการณ์การเลื่อนการให้ยาจำนวน 51 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 16.9 โดยการเลื่อนการให้ยานี้พบในผู้ป่วย 31 รายจาก 52 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 59.6 สำหรับสาเหตุที่ทำให้ต้องเลื่อนการให้ยาที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ พบเป็นสาเหตุการเลื่อนการให้ยาทั้งหมด 28 จาก 31 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 90.4 ขณะที่ผลผิดปกติทางห้องปฏิบัติการในระบบเลือดอื่นๆ ได้แก่ ภาวะโลหิตจางหรือเกล็ดเลือดต่ำ เป็นสาเหตุของการเลื่อนการให้ยาในผู้ป่วยอย่างละ 1 รายเท่านั้น ส่วนการเลื่อนการให้ยาเนื่องจากสภาวะของผู้ป่วยไม่เกี่ยวกับผลเลือดที่ผิดปกติพบ 1 ครั้ง โดยสาเหตุของการเลื่อนการให้ยาระบุว่าเกิดจากภาวะ gut obstruction ส่วนการลดขนาดยาเคมีบำบัดพบในผู้ป่วย 11 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 21.2 เท่านั้น และสาเหตุของการลดขนาดยาส่วนใหญ่คือสาเหตุของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเช่นเดียวกัน พบถึง 8 จาก 11

รายหรือร้อยละ 72.7 ส่วนสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้ต้องลดขนาดยาลงได้แก่ โลหิตจาง เกล็ดเลือดต่ำ พบกรณีละ 1 ราย สาเหตุที่ไม่เกี่ยวกับความผิดปกติของผลเลือดได้แก่ การมีน้ำหนักตัวลดลง พบ 1 ราย ดังรายละเอียดในตารางที่ 3

ด้านผลการรักษาในการศึกษานี้พบว่า มีเพียงปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี คือ สภาวะหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสมบูรณ์หรือเหมาะสมทุกราย (ร้อยละ 100) มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี ขณะที่กลุ่มที่มีผลการผ่าตัดไม่เหมาะสมหรือไม่ได้รับการผ่าตัด พบร้อยละ 20-50 มีการตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี ($P=0.002$) ดังแสดงในตารางที่ 4 ส่วนการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกไปหรือลดขนาดยาเคมีบำบัดไม่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลการรักษา

ปัจจัย	ผลการรักษา		P
	Good response จำนวน (ร้อยละ)	Poor response จำนวน (ร้อยละ)	
Total	48 (92.3)	4 (7.7)	
Age			0.132
< 60 years	32 (97.0)	1 (3.0)	
≥ 60 years	16 (84.2)	3 (15.8)	
FIGO stage			1.000
Stage III	28 (93.3)	2 (6.7)	
Stage IV	13 (92.9)	1 (7.1)	
Performance status			0.775
ECOG score=0	28 (93.9)	2 (6.7)	
ECOG score=1	17 (89.5)	2 (10.5)	
ECOG score=2	3 (100.0)	0 (0.0)	
Histological type			0.724
Serous adenocarcinoma	2 (89.3)	3 (10.7)	
Endometrioid adenocarcinoma	8 (100.0)	0 (0.0)	
Clear cell carcinoma	5 (100.0)	0 (0.0)	
Mucinous adenocarcinoma	1 (100.0)	0 (0.0)	
Mixed	4 (100.0)	(0.0)	
Tumor grading			0.551
1	5 (100.0)	0 (0.0)	
2	4 (80.0)	1 (20.0)	
3	24 (92.3)	2 (7.7)	
Unidentified	6 (100.0)	0 (0.0)	
Debulking status			0.002
Complete	18 (100.0)	0 (0.0)	
Optimal	19 (100.0)	0 (0.0)	
Suboptimal	7 (77.8)	2 (22.2)	
No surgery	2 (50.0)	2 (50.0)	

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลการรักษา (ต่อ)

ปัจจัย	ผลการรักษา		P
	Good response จำนวน (ร้อยละ)	Poor response จำนวน (ร้อยละ)	
Chemotherapy regimen			0.606
Single carboplatin	3 (100.0)	0 (0.0)	
Carboplatin + Paclitaxel	45 (91.8)	4 (8.2)	

ตารางที่ 5 ความสัมพันธ์ระหว่างการเลื่อนการให้หรือลดขนาดยาเคมีบำบัดกับผลการรักษา

การให้ยาเคมีบำบัด	ผลการรักษา		P
	Good response จำนวน (ร้อยละ)	Poor response จำนวน (ร้อยละ)	
ไม่เลื่อนไม่ลดขนาดยา	17 (89.5)	2 (10.5)	0.877
เลื่อนการให้ยาอย่างเดียว	20 (90.9)	2 (9.2)	
ลดขนาดยาอย่างเดียว	2 (100.0)	0 (0.0)	
ทั้งเลื่อนและลดขนาดยา	9 (100.0)	0 (0.0)	

วิจารณ์

แม้ว่าการจัดการเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาโดยการลดขนาดยาเคมีบำบัดหรือการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดจะพบได้บ่อยในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง แต่กลับมีการรายงานอุบัติการณ์และการศึกษาถึงสาเหตุของการจัดการดังกล่าวรวมถึงผลกระทบต่อการรักษาค่อนข้างน้อย การศึกษาในประเทศไทยพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปอด ลำไส้ใหญ่และได้ตรงทั้งที่ใช้และไม่ใช้การแพทย์ทางเลือก

ร่วมกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมีอัตราการลดขนาดยาหรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดเท่า ๆ กันคือประมาณร้อยละ 50¹⁰ ขณะที่การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม พบว่าอัตราการเลื่อนการให้ยาประมาณร้อยละ 29 มากกว่าอัตราการลดขนาดยาที่พบประมาณร้อยละ 17¹¹ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่รายงานอุบัติการณ์การเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดหรือลดขนาดยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิว โดยพบวาร้อยละ 60 และ 20 ตามลำดับ ซึ่งค่อนข้าง

สูงกว่าที่เคยรายงานในผู้ป่วยชาวไทยที่เป็นโรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ ในการศึกษาที่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรงในระดับที่ทำให้ต้องเลื่อนการให้ยาถึงร้อยละ 54 ซึ่งสูงกว่าที่เคยมีการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุ้งเชิงกรานชาวไทยที่ได้รับเคมีบำบัดแพคลิแทกเซลร่วมกับคาร์โบพลาตินที่รายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำไว้ประมาณร้อยละ 40¹² สำหรับสาเหตุที่อุบัติการณ์การเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดและลดขนาดยาเคมีบำบัดรวมถึงอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในการศึกษานี้สูงกว่าการศึกษาในอดีตอาจเนื่องมาจาก 2 สาเหตุหลัก ๆ ได้แก่ กลุ่มโรคมะเร็งที่แตกต่างกัน ส่งผลให้การให้ยาเคมีบำบัดและพิษจากยาเคมีบำบัดแตกต่างกัน และรูปแบบการศึกษาที่การศึกษาที่ผ่านมาเป็นการศึกษาที่เก็บข้อมูลย้อนหลัง ขณะที่การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า

ด้านประสิทธิภาพในการรักษา จากการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดสูตรแพคลิแทกเซลและคาร์โบพลาตินทั้งในผู้ป่วยระยะลุกลามและทุกระยะ พบว่ามีประสิทธิภาพในการควบคุมการลุกลามของโรคร้อยละ 86-89^{13,14} ใกล้เคียงกับที่พบในการศึกษานี้ที่ผู้ป่วยมีการตอบสนองที่ดีคือควบคุมการดำเนินไปของโรคได้ร้อยละ 92 อย่างไรก็ตามข้อจำกัดในการศึกษานี้คือไม่ได้ทำการเก็บข้อมูลระยะเวลาปลอดโรคของผู้ป่วยหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดครบตามแผนการรักษา จึงไม่สามารถรายงานข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาปลอดโรคและการรอดชีพของผู้ป่วยได้ รวมถึงผลการประเมิน

ประสิทธิภาพในการรักษาเป็นเพียงผลการประเมินระยะสั้นหลังจากได้รับยาครบตามแผนการรักษาเท่านั้น สำหรับปัจจัยที่ส่งผลต่อผลลัพธ์ที่ดีจากการรักษาพบเพียง 1 ปัจจัยคือสถานะของการผ่าตัด ซึ่งผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือสถานะหลังผ่าตัดไม่เหมาะสมจะมีผลลัพธ์ในการรักษาที่ไม่ดีคือมีการลุกลามของโรคมะเร็งระหว่างการรักษาให้ยาเคมีบำบัดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดอย่างสมบูรณ์หรือเหมาะสม สอดคล้องกับผลการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานที่พบว่า การผ่าตัดกำจัดก้อนมะเร็งออกให้ได้มากที่สุดเป็นปัจจัยสำคัญต่อการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุ้งเชิงกรานระยะลุกลาม¹⁵

ปัจจัยที่มีแนวโน้มสัมพันธ์กับการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดที่พบในการศึกษานี้คืออายุ พบว่าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี เกือบร้อยละ 70 ต้องเลื่อนการให้ยา ขณะที่ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปเพียงร้อยละ 42 เท่านั้นที่ต้องเลื่อนการให้ยา และไม่พบว่าปัจจัยใดสัมพันธ์กับการลดขนาดยา เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีน้ำหนักและส่วนสูงอยู่ในเกณฑ์เฉลี่ย (ไม่ได้แสดงข้อมูล) จึงไม่ได้ทำการวิเคราะห์ผลของดัชนีมวลกายต่อการเลื่อนการให้ยาหรือลดขนาดยาเคมีบำบัด ขณะที่การศึกษาในต่างประเทศพบว่าดัชนีมวลกายนี้มักเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อความเข้มข้นสัมพัทธ์ของขนาดยา (relative dose intensity, RDI) ที่ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ได้รับ¹⁶ และ RDI มีความสัมพันธ์กับระยะปลอดโรคของผู้ป่วยโดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่าร้อยละ 10 ของ RDI มีค่ามัธยฐานของระยะปลอดโรคสั้นกว่า (20 vs 32 เดือน, $P=0.046$) อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่สามารถวิเคราะห์ค่า

ดังกล่าวได้เนื่องจากข้อจำกัดที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ นอกจากขนาดตัวอย่างค่อนข้างน้อยและระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยค่อนข้างสั้นและยังขาดข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว เนื่องจากสูตรยาที่ผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับไม่มีข้อบ่งชี้ของการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวซึ่งเป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ แต่เมื่อเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ผู้ป่วยบางรายอาจได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวเพื่อเพิ่มโอกาสในการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดเดิม ซึ่งผู้วิจัยไม่ได้บันทึกข้อมูลนี้ไว้ จึงไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวกับการเลื่อนการให้ยาหรือลดขนาดยาเคมีบำบัดได้ และในการศึกษานี้ไม่ได้คำนวณ %RDI ที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับอีกด้วย จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อวิเคราะห์ผลกระทบของการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว รวมถึงผลของ %RDI กับผลลัพธ์ในการรักษาโดยควรติดตามในระยะเวลาที่นานขึ้นอย่างน้อยจนกว่าผู้ป่วยจะเกิดการลุกลามของโรค

สรุป

การเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดหรือการลดขนาดยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือกชาวไทยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มีแพลตินัมเป็นหลักพบได้บ่อย สาเหตุหลักเนื่องจากภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ อย่างไรก็ตาม ในระยะสั้นพบว่า การเลื่อนการให้ยาหรือการลดขนาดยาเคมีบำบัดไม่มีผลต่ออัตราการควบคุมโรค ควรมีการศึกษาต่อไปถึงผลกระทบของการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดและ

การลดขนาดยาเคมีบำบัดโดยคำนวณ %RDI และติดตามผู้ป่วยจนกว่าจะมีการลุกลามของโรคเพื่อประเมินผลของการลดหรือเลื่อนการให้ยานี้ต่อระยะปลอดโรคและการรอดชีพของผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Coburn SB, Bray F, Sherman ME, Trabert B. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. *Int J Cancer* 2017;140:2451-60.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
3. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 suppl 6:vi24-32.
4. Shimokawa M, Kogawa T, Shimada T, Saito T, Kumagai H, Ohki M, Kaku T. Overall survival and post-progression survival are potent endpoint in phase III trials of second/third-line chemotherapy for advanced or recurrent epithelial ovarian cancer. *J Cancer* 2018;9:872-9.
5. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Perez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S, et al. Impact of chemotherapy dose-related factors on survival in breast cancer patients treated with adjuvant anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24(18_suppl):668.
6. Crawford J, Denduluri N, Patt D, Jiao X, Morrow PK, Garcia J, et al. Relative dose intensity of first-line chemotherapy and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Supportive Care Cancer* 2020;28:925-32.
7. Aspinall SL, Good CB, Zhao X, Cunningham FE, Heron BB, Geraci M, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: relative dose intensity and survival among veterans. *BMC Cancer* 2015;15:62.
8. Bandera EV, Lee VS, Rodriguez-Rodriguez L, Powell CB, Kushi LH. Impact of Chemotherapy Dosing on Ovarian Cancer Survival According to Body Mass Index. *JAMA Oncol* 2015;1:737-45.

9. Joseph N, Clark RM, Dizon DS, Lee MS, Goodman A, Boruta D Jr, et al. Delay in chemotherapy administration impacts survival in elderly patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:401-5.
10. ชวัญญา ระบิลทศพร. ผลของการรักษาแพทย์ทางเลือกที่มีต่อการเลื่อนและ/หรือการลดขนาดยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมและมะเร็งปอดและมะเร็งลำไส้ใหญ่ของรพ.จุฬาลงกรณ์ (วิทยานิพนธ์ปริญญาโท). จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2557.
11. อภิษฐา ลือพีช, ชวัญจิต ด่านวิไล. คุณบัติการณและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ณโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. *วารสารเภสัชกรรมไทย* 2560;9:180-91.
12. นัตยา บัวทุม, สุทธิดา อินทรนุหั่น. ความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหลังให้ยาเคมีบำบัดแพ็คลิแทกเซลร่วมกับคาร์โบพลาตินในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อเมือกในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. *เวชสารแพทย์ทหารบก* 2558;68:11-6.
13. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-91.
14. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1320-9.
15. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2013;130:493-8.
16. Hanna RK, Poniewierski MS, Laskey RA, Lopez MA, Shafer A, Van Le L, et al. Predictors of reduced relative dose intensity and its relationship to mortality in women receiving multi-agent chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:74-80.