

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรที่มี

ออกซาลิพลาติน

ปัทิตตา ลิมสกุล¹

สุญาณี พงษ์ธนากร²

ณัฐธาดา อารีเปี่ยม^{1*}

บทคัดย่อ ออกซาลิพลาตินเป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่มแพลตินัมที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษามะเร็งระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ที่มีแนวโน้มพบมากขึ้นและเป็นสาเหตุหลักของการตายอันดับต้น ๆ ของผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย ปัจจุบันเริ่มมีรายงานพิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินมากขึ้น แต่ยังไม่พบการศึกษาไม่มากนัก การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับออกซาลิพลาติน โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการรักษาด้วยออกซาลิพลาตินตั้งแต่รอบการรักษาที่ 1 ถึงรอบสุดท้าย ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร ในปี พ.ศ. 2561 ผลการศึกษาพบว่าจากกลุ่มตัวอย่าง 64 คน เป็นเพศหญิงร้อยละ 60.9 อายุเฉลี่ย 57.8 ± 12.4 ปี เกือบทั้งหมด ร้อยละ 95.3 เป็นมะเร็งระบบทางเดินอาหาร ส่วนใหญ่มะเร็งอยู่ในระยะแพร่กระจาย ร้อยละ 68.8 พบพิษต่อไตโดยประเมินจากการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินอย่างน้อยร้อยละ 25 ในผู้ป่วยจำนวน 9 คน คิดเป็นร้อยละ 14.1 โดยพบว่าผู้ป่วย 4 คนหรือร้อยละ 44.4 เกิดพิษต่อไตตั้งแต่ได้รับยาในรอบที่ 1 ในการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 0 มีอัตราการเกิดพิษต่อไตสูงกว่ากลุ่มอื่น ร้อยละ 36.4 ($P = 0.031$) ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเดิมเป็นโรคไต มีอัตราการเกิดพิษต่อไตสูงกว่า ร้อยละ 75 ($P = 0.007$) เมื่อพิจารณาจำนวนรอบทั้งหมดที่ได้รับยาพบว่า ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตได้รับยามากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต โดยมีค่ามัธยฐานจำนวนรอบทั้งหมดที่ได้รับยา 9 รอบ ($P = 0.015$) นอกจากนี้ยังพบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตซ้ำทั้งหมด 3 จาก 9 คน หรือคิดเป็นร้อยละ 33.3 สรุปได้ว่า แม้ว่าออกซาลิพลาตินจะมีรายงานการเกิดพิษต่อไตไม่มาก แต่จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ประมาณทุก 1 ใน 7 คน ของผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยที่ได้รับออกซาลิพลาตินเกิดพิษต่อไต ดังนั้นในทางปฏิบัติจึงควรมีการติดตามระดับซีรัมครีเอตินินอย่างสม่ำเสมอ เพื่อที่จะตรวจพบและจัดการพิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินได้ในระยะเริ่มต้น (วารสาร โรคมะเร็ง 2564;41:120-133)

คำสำคัญ: ออกซาลิพลาติน ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม พิษต่อไต ปัจจัยเสี่ยง

¹ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

²ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ

วันที่รับบทความ 23/8/2564, วันที่แก้ไข 18/10/2564, วันที่ตอบรับบทความ 4/11/2564

Risk factors Associated with nephrotoxicity in cancer patients treated with oxaliplatin based chemotherapy

by Pathitta Limsakul¹, Suyanee Pongthananikorn², Nutthada Areepium^{1*}

¹Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, Bangkok

²Department of Food and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, Bangkok

Abstract Oxaliplatin, one of the platinum drugs, is an effective agent for treating gastrointestinal cancers, especially colorectal cancer, increasing incidence and one of the major causes of cancer patient deaths in Thailand. Nowadays, there are a few reports of the incidence of oxaliplatin nephrotoxicity. This study aimed to assess the incidence and risk factors associated with nephrotoxicity in cancer patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy. All data were extracted from electronic medical records of patients aged 18 years who received oxaliplatin-containing regimens from the first until the last cycle at a medical school hospital in Bangkok in 2018. Results: A total of 64 patients were female (60.9%). The mean age was 57.8 ± 12.4 years. Most of the patients had gastrointestinal cancers (95.3%), and 68.8% had metastatic cancer. Nephrotoxicity was defined as an increase of Scr $\geq 25\%$ from baseline. There were nine patients with nephrotoxicity (14.1%). Nephrotoxicity was reported in 4 patients (44.4%) in the first cycle. Nephrotoxicity was found in the patients with an ECOG PS status of 0 more than the other groups, about 36.4% ($P = 0.031$). Patients with kidney disease were more prominent in the nephrotoxicity group (75% VS 10%, $P = 0.007$). The total number of cycles administered was significantly associated with oxaliplatin nephrotoxicity ($P = 0.015$). The nephrotoxicity group received more cycles of chemotherapy (a median process was 9). In addition, three from nine patients had more than one episode of nephrotoxicity (33.3%). Conclusion: Although oxaliplatin nephrotoxicity has rarely been reported. This study found that one in seven of Thai cancer patients who underwent oxaliplatin-based chemotherapy had developed nephrotoxicity. Thus in practice, frequent monitoring of Scr should be done to detect and treat oxaliplatin nephrotoxicity early. (*Thai Cancer J 2021;41:121-133*)

Keywords: oxaliplatin, platinum-based chemotherapy, nephrotoxicity

บทนำ

สถานการณ์โรคมะเร็งทั่วโลกและประเทศไทย มีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่จำนวนมากในแต่ละปี และมะเร็งเป็นสาเหตุหลักการตายที่พบมากขึ้น^{1,2} มะเร็งระบบทางเดินอาหารเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงและพบการตายจำนวนมาก จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลกปี ค.ศ. 2020 พบว่ามีผู้ป่วยตายจากมะเร็งลำไส้และทวารหนัก และมะเร็งกระเพาะอาหาร มากเป็นอันดับ 2 และ 5 ของมะเร็งที่เป็นสาเหตุการตายทั่วโลกตามลำดับ¹ สำหรับในประเทศไทยจากข้อมูลสถิติโรคมะเร็งปี พ.ศ. 2557 ของ

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบว่าอัตราการเกิดโรคมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยพบรายงานมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักในเพศหญิง 5,501 คน และเพศชาย 6,734 คน นอกจากนี้ยังเป็นมะเร็งที่เป็นสาเหตุการตายที่พบมาก 5 อันดับแรก ในประชากรไทย²

ออกซาลิพลาติน (oxaliplatin) เป็นยาเคมีบำบัดที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษามะเร็งระบบทางเดินอาหาร เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็ง

กระเพาะอาหาร สูตรยาเคมีบำบัดที่ถูกใช้บ่อย ได้แก่ สูตร FOLFOX ที่มีการใช้ออกซาลิฟลาตินขนาด 85 mg/m^2 ทุก 2 สัปดาห์ ร่วมกับฟลูออโรยูราซิล (fluorouracil) และลิวโคโวลิน (leucovorin) และสูตร XELOX ที่ใช้ออกซาลิฟลาตินขนาด 130 mg/m^2 ทุก 3 สัปดาห์ ร่วมกับแคปไซทาบิน (capecitabine)³ แม้ว่าออกซาลิฟลาตินเป็นยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมที่มีความเป็นพิษต่อไตน้อยกว่ายาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมชนิดอื่น แต่ก็มีการรายงานพิษต่อไตอยู่บ้าง

พิษต่อไตที่เกิดจากออกซาลิฟลาติน มักพบพิษต่อไตแบบเฉียบพลันที่มีพยาธิสภาพเซลล์ท่อไต ถูกทำลาย (acute tubular necrosis; ATN)^{4,5,6} หรือมีการอักเสบของเนื้อเยื่อไตบริเวณอินเตอร์สตีเชียลและท่อไต (acute tubulointerstitial nephritis; ATIN หรือ acute interstitial nephritis; AIN)^{7,8} หรืออาจพบการมี vacuoles อยู่ในไซโทพลาซึมของเซลล์เยื่อหุ้มท่อไต (renal tubular vacuolization)⁷ ซึ่งในทางปฏิบัตินิยมประเมินพิษต่อไตที่เกิดแบบเฉียบพลันจากค่าซีรัมครีเอตินีน (serum creatinine; Scr)

จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกก่อนหน้าด้านความปลอดภัย (safety study) ส่วนใหญ่ไม่พบรายงานความเป็นพิษต่อไตจากออกซาลิฟลาติน แต่มีบางการศึกษาที่รายงานถึงพิษต่อไต เช่น การศึกษาระยะที่ 2 ของ Luo และคณะ⁹ พบว่าผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะลุกลามที่รักษาด้วยสูตร XELOX จำนวน 50 คน เกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ NCI-CTC 2.0 ร้อยละ 2 (1 คน) และการศึกษาระยะที่ 2 (The FACOS study) ของ Kosugi และคณะ¹⁰ ที่ศึกษาด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาสูตร

mFOLFOX6 (73 คน) และสูตร XELOX (57 คน) เป็นการรักษาเสริมหลังจากผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับสูตร mFOLFOX เกิดพิษต่อไต ตามเกณฑ์ CTCAE 4.0.2 ร้อยละ 1.4 (1 คน) แต่ไม่พบรายงานพิษต่อไตจากสูตร XELOX และในปีเดียวกันการศึกษาของ Abdelsalam และคณะ¹¹ ได้มีการรายงานพิษต่อไตจากออกซาลิฟลาตินขนาด 85 mg/m^2 ตามเกณฑ์ KDIGO 2012 ร้อยละ 22.6 (12 คน)

ปัจจุบันมีการศึกษาที่รายงานอุบัติการณ์พิษต่อไตจากออกซาลิฟลาตินไม่มากนัก ส่วนใหญ่ที่พบจะเป็นรายงานของผู้ป่วยเฉพาะราย (case reports)^{4,5,6,7,8} ผู้วิจัยจึงสนใจที่ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย ซึ่งจะเป็นการศึกษาครั้งแรกที่เก็บข้อมูลในประเทศไทย โดยที่มีลักษณะของประชากรและปัจจัยแวดล้อมต่าง ๆ รวมถึงวิธีการประเมินพิษต่อไตในทางปฏิบัติที่แตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้า

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยที่ได้รับออกซาลิฟลาติน

วัตถุประสงค์และวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิฟลาติน ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่งในจังหวัดกรุงเทพมหานคร โดยมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา คือ มีคะแนนสมรรถภาพ

ร่างกาย (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) 0 ถึง 2 ได้รับออกซาลิพลาตินรอบแรก ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 มีการติดตามการรักษาต่อเนื่องที่โรงพยาบาล มีระดับซีรัมครีเอตินินเริ่มต้นก่อนให้ยา และมีการติดตามระดับซีรัมครีเอตินินหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง ส่วนผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งไต หรือมีมะเร็งลุกลามไปที่ไตจะถูกคัดออกจากการศึกษา

สำหรับการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา (n) กรณีไม่ทราบจำนวนประชากร ใช้สูตรของ Cochran¹² ดังนี้

$$n = \frac{P(1-P)Z^2}{d^2}$$

โดยมีสัดส่วนประชากรที่สนใจ ($P = 0.23$) อ้างอิงจากการศึกษาของ Abdelsalam และคณะ⁶ ที่พบอุบัติการณ์พิษต่อไตมากที่สุดร้อยละ 22.6 ระดับความเชื่อมั่นที่กำหนดร้อยละ 90 ($z = 1.65$) และความคลาดเคลื่อนร้อยละ 10 ($d = 0.10$) ดังนั้นจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณได้เท่ากับ 49 คน ซึ่งจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ผู้วิจัยเก็บได้ครั้งนี้มีทั้งหมด 64 คน

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยที่ทำการศึกษา (IRB No. 831/63)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและคัดออก ตามแบบเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้อง 3 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 ข้อมูลลักษณะทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ดัชนีมวลกาย คะแนนสมรรถภาพร่างกาย การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ โรคประจำตัวร่วม ยาที่ใช้ร่วม ส่วนที่ 2 ผลตรวจทาง

ห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ค่าการทำงานของไต และระดับอัลบูมินในเลือด ส่วนที่ 3 ข้อมูลโรคมะเร็งและการรักษา ได้แก่ ชนิดและระยะของโรคมะเร็ง สูตรยาเคมีบำบัด ขนาดยามาตรฐาน ขนาดยาสะสม จำนวนรอบที่ได้รับยา และประวัติการได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ส่วนการเกิดพิษต่อไต ประเมินจากระดับซีรัมครีเอตินินเพิ่มขึ้นอย่างน้อย ร้อยละ 25 ขึ้นไป จากค่าเริ่มต้นหลังจากได้รับยาครั้งแรก^{11,13}

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปใช้สถิติเชิงพรรณนา ข้อมูลเชิงคุณภาพใช้ความถี่และร้อยละ ข้อมูลเชิงปริมาณใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ ส่วนการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดพิษต่อไต ใช้สถิติ Pearson chi-square test หรือ Fisher's exact test และกรณีเป็นค่าต่อเนื่องใช้ Independent samples T-test ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.05$ โดยใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok Thailand)

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

จากกลุ่มตัวอย่าง 64 คน มีเพศหญิง 39 คน (ร้อยละ 60.9) อายุเฉลี่ย 57.8 ± 12.4 ปี มีน้ำหนักเฉลี่ย 58.9 ± 11.1 กิโลกรัม มีดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.5 ± 4.0 kg/m^2 คะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 1 ร้อยละ 78.1 ไม่สูบบุหรี่และไม่ดื่มแอลกอฮอล์ 42 คน (ร้อยละ 65.6) และ 37 คน (ร้อยละ 57.8) ตามลำดับ มีโรคประจำตัว 42 คน (ร้อยละ 65.6)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n = 64)

ลักษณะทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		P
		ไม่เกิด (n = 55)	เกิด (n = 9)	
เพศ				
หญิง	39 (60.9)	34 (87.2)	5 (12.8)	0.728
ชาย	25 (39.1)	21 (84.0)	4 (16.0)	
อายุ (ปี)				
18-64	42 (65.6)	35 (83.3)	7 (16.7)	0.707
≥ 65	22 (34.4)	20 (90.9)	2 (9.1)	
น้ำหนัก (กิโลกรัม)				
< 60	41 (64.1)	38 (92.7)	3 (7.3)	0.060
≥ 60	23 (35.9)	17 (73.9)	6 (26.1)	
คะแนนสมรรถภาพร่างกาย (ECOG)				
ECOG 0	11 (17.2)	7 (63.6)	4 (36.4)	0.031
ECOG 1	50 (78.1)	46 (92.0)	4 (8.0)	
ECOG 2	3 (4.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	
การสูบบุหรี่				
ไม่สูบ	42 (65.6)	37 (88.1)	5 (11.9)	0.453
เคยสูบ/ยังสูบ	20 (31.3)	16 (80.0)	4 (20.0)	
ไม่ระบุ	2 (3.1)			
การดื่มแอลกอฮอล์				
ไม่ดื่ม	37 (57.8)	32 (86.5)	5 (13.5)	1.000
เคยดื่ม/ยังดื่ม	16 (25.0)	14 (87.5)	2 (12.5)	
ไม่ระบุ	11 (17.2)			
มีโรคประจำตัว				
ไม่มี	22 (34.4)	21 (95.5)	1 (4.5)	0.147
มี	42 (65.6)	34 (81.0)	8 (19.0)	
ชนิดโรคประจำตัว				
โรคความดัน	30 (46.9)	24 (80.0)	6 (20.0)	0.285
โรคไขมัน	17 (26.6)	14 (82.4)	3 (17.6)	0.689
โรคเบาหวาน	12 (18.8)	10 (83.3)	2 (16.7)	0.672
โรคหัวใจ	5 (7.8)	4 (80.0)	1 (20.0)	0.544
โรคหลอดเลือดอุดตัน	5 (7.8)	3 (60.0)	2 (40.0)	0.141
โรคไต	4 (6.3)	1 (25.0)	3 (75.0)	0.007
โรคตับแข็ง	3 (4.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	0.370

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n = 64) (ต่อ)

ลักษณะทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		P
		ไม่เกิด (n = 55)	เกิด (n = 9)	
กลุ่มยาที่ใช้ร่วม				
ยาแก้ปวด	30 (46.9)	26 (86.7)	4 (13.3)	1.000
ยาโรคความดัน	24 (37.5)	19 (79.2)	5 (20.8)	0.277
ยาด้านจุลชีพ	13 (20.3)	9 (69.2)	4 (30.8)	0.074
ยาโรคไขมัน	12 (18.8)	11 (91.7)	1 (8.3)	1.000
ยาโรคเบาหวาน	11 (17.2)	10 (90.9)	1 (9.1)	1.000
ยาละลายลิ่มเลือด	3 (4.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	0.370
ได้รับสารทึบรังสี				
ไม่ได้รับ	26 (40.6)	20 (76.9)	6 (23.1)	0.142
ได้รับ	38 (59.4)	35 (92.1)	3 (7.9)	

^a สถิติที่ใช้ Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test ที่นัยสำคัญ $P < 0.05$

หมายเหตุ ผู้ป่วยบางรายอาจมีโรคประจำตัวเดิมมากกว่า 1 โรค และอาจมียาที่ใช้ร่วมมากกว่า 1 กลุ่ม

จำนวนโรคประจำตัวเฉลี่ย 1.5 ± 1.5 โรค (พิสัย 0-6 โรค) โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก คือ ความดันโลหิตสูง 30 คน (ร้อยละ 46.9) ไขมันในเลือดสูง 17 คน (ร้อยละ 26.6) และเบาหวาน 12 คน (ร้อยละ 18.8) (ตารางที่ 1)

สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้นพบว่าระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin; Hb) และเม็ดเลือดขาว (white blood cells; WBC) มีค่าเฉลี่ยอยู่ในช่วงปกติ (11.2 ± 1.7 g/dl และ $7.8 \pm 2.6 \times 10^3$ /ul ตามลำดับ) มีระดับซีรัมครีเอทีนินเฉลี่ย 0.8 ± 0.7 mg/dl (พิสัย 0.3-5.9 mg/dl) มีอัตราการกรองของไตเฉลี่ย (estimated glomerular filtration rate; eGFR) 95.3 ± 22.9 ml/min/1.73 m² โดยมีอัตราการกรองของไตเฉลี่ยน้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m² ร้อยละ 7.8 และระดับซีรัมอัลบูมิน (serum albumin) เฉลี่ย 3.5 ± 0.6 g/dl (ค่าปกติ 3.5-5.0 g/dl) (ตารางที่ 2)

ข้อมูลโรคมะเร็งและการรักษา

มะเร็งที่พบส่วนใหญ่เป็นมะเร็งระบบทางเดินอาหารจำนวน 61 คน (ร้อยละ 95.3) เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งท่อน้ำดีในตับ มะเร็งตับอ่อน เป็นต้น ส่วนใหญ่มะเร็งอยู่ในระยะแพร่กระจาย 44 คน (ร้อยละ 68.8) สำหรับสูตรยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาติน มี 2 สูตร ได้แก่ สูตร XELOX (130 mg/m² ทุก 3 สัปดาห์) จำนวน 39 คน (ร้อยละ 60.9) และสูตร FLOX หรือ FOLFOX (85 mg/m² ทุก 2 สัปดาห์) จำนวน 25 คน (ร้อยละ 39.1) ค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด 8 รอบ (พิสัย 1-13 รอบ) และขนาดยาสะสมเฉลี่ย $1,189.1 \pm 458.4$ mg (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้น (n = 64)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การเกิดพิษต่อไต		P ^a
	ไม่เกิด (n = 55)	เกิด (n = 9)	
Hb (g/dl)	11.3 ± 1.8	10.9 ± 1.7	0.557 ^b
WBC (x10 ³ /ul)	7.6 ± 2.5	8.6 ± 3.5	0.299 ^b
Scr (mg/dl)	0.7 ± 0.3	1.5 ± 1.7	0.218 ^b
eGFR (สูตร CKD-EPI)			
< 60 ml/min/1.73 m ²	3 (60.0)	2 (40.0)	0.141
≥ 60 ml/min/1.73 m ²	52 (88.1)	7 (11.9)	
Serum albumin	n = 31	n = 5	
< 3.5 g/dl	14 (87.5)	2 (12.5)	1.000
≥ 3.5 g/dl	17 (85.0)	3 (15.0)	
ไม่ระบุ (28 คน)			

a : eGFR คำนวณจากสูตร CKD-EPI, b : ค่าปกติของซีรัมอัลบูมิน 3.5-5.0 g/dl, ns : no significant difference, p > 0.05; P < 0.05

ตารางที่ 3 ข้อมูลโรคมะเร็งและการรักษา (n = 64)

โรคมะเร็ง และการรักษา	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		P ^a
		ไม่เกิด (n = 55)	เกิด (n = 9)	
ชนิดโรคมะเร็ง				
ทางเดินอาหาร	61 (95.3)	52 (85.2)	9 (14.8)	0.773
สืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ	2 (3.1)	2 (100)	0	
มะเร็งชนิดอื่น ^d	1 (1.6)	1 (100)	0	
ระยะของโรค				
ไม่แพร่กระจาย	20 (31.3)	16 (80.0)	4 (20.0)	0.443
แพร่กระจาย	44 (68.8)	39 (88.6)	5 (11.4)	
สูตรยาเคมีบำบัด				
FLOX / FOLFOX	25 (39.1)	20 (80.0)	5 (20.0)	0.296
XELOX	39 (60.9)	35 (89.7)	4 (10.3)	
จำนวนรอบที่ได้รับยา				
Median (IQR)	8 (2.75)	8 (4)	9 (4)	0.015 ^b
ขนาดยาสะสม (mg), Mean ± S.D.	1,189.1 ± 458.4	1,153.6 ± 469.6	1,406.1 ± 323.4	0.126 ^c

^a สถิติที่ใช้ Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test ที่นัยสำคัญ P < 0.05

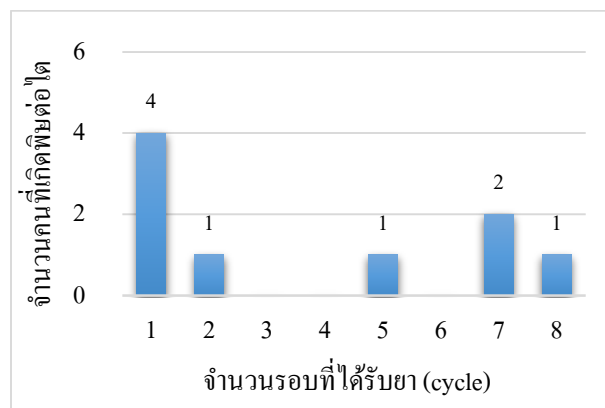
^b Mann-Whitney U test ที่นัยสำคัญ p < 0.05, ^c Independent samples T-test ที่นัยสำคัญ P < 0.05

^d มะเร็งระบบประสาทและต่อมไร้ท่อที่หลังช่องท้อง (retroperitoneal neuroendocrine tumor; NET)

อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไต

การศึกษาครั้งนี้ มีผู้ป่วยเกิดพิษต่อไต 9 คน (ร้อยละ 14.1) มีระดับซีรัมครีเอตินินเพิ่มขึ้นเฉลี่ย ร้อยละ 81.7 ± 88.6 ผู้ป่วยร้อยละ 66.7 (6 คน) เกิดพิษต่อไตเพียงครั้งเดียว และเกิดพิษต่อไตซ้ำ 2 ครั้ง ร้อยละ 33.3 (3 คน) ส่วนใหญ่เกิดพิษต่อไตครั้งแรกหลังได้รับยาครั้งที่ 1-5 ร้อยละ 66.7 (6 คน) และหลังได้รับยามากกว่า 5 รอบ ร้อยละ 33.3 (3 คน) มีค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่พบพิษต่อไต คือ รอบที่ 2 (ค่าพิสัยรอบที่ 1-8) (ตารางที่ 4) ทั้งนี้พบพิษต่อไตหลังจากได้รับยาครั้งแรกมากที่สุด 4 คน (ร้อยละ 44.4) ดังภาพที่ 1

สำหรับการจัดการหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรก พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อการรักษาเดิมร้อยละ 66.7 (6 คน) ส่วนอีกร้อยละ 33.3 (3 คน) มีการปรับลดขนาดยา เลื่อนการให้ยา และหยุดยา วิธีการละ 1 คน เท่ากัน โดยกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตซ้ำ 2 ครั้ง พบว่า 2 ใน 3 ได้รับยาต่อการรักษาเดิม และมีเพียง 1 คน เท่านั้นที่มีการเลื่อนให้ยา (ตารางที่ 4)



ภาพที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตในแต่ละรอบ หลังการให้ยา (n = 9)

ตารางที่ 4 การเกิดพิษต่อไตและการจัดการ (n = 9)

ข้อมูลการเกิดพิษต่อไต	จำนวน (ร้อยละ)
การเกิดพิษต่อไต	9 (14.1)
ร้อยละ Scr ที่เพิ่มขึ้น	81.7 ± 88.6
Mean \pm S.D. (Min-Max)	(30-301)
จำนวนครั้งที่เกิดพิษต่อไต	
1 ครั้ง	6 (66.7)
2 ครั้ง	3 (33.3)
Cycle ที่เกิดพิษต่อไต	
Cycle 1-5	6 (66.7)
Cycle > 5	3 (33.3)
ขนาดยาสะสมจนเกิดพิษต่อไต (mg), Mean \pm S.D. (Min-Max)	592.2 ± 481.1 (65-1,170)
การจัดการพิษต่อไต	
ให้ยาต่อเนื่อง	6 (66.7)
ปรับลดขนาดยา	1 (11.1)
เลื่อนการให้ยา	1 (11.1)
หยุดยา	1 (11.1)

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดพิษต่อไต พบว่า คะแนนสมรรถภาพร่างกาย มีโรคประจำตัวเดิมเป็นโรคไต และจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด สัมพันธ์กับพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ส่วนปัจจัยอื่นยังไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต (ตารางที่ 1-3)

ด้านคุณลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดพิษต่อไต พบว่าเป็นเพศชาย 4 คน (ร้อยละ 16) เพศหญิง 5 คน (ร้อยละ 12.8) อายุ 18 ถึง 64 ปี (ร้อยละ 16.7) น้ำหนักตัวเฉลี่ยมากกว่า 60 กิโลกรัม (ร้อยละ 26.1) มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 0 (ร้อยละ 36.4) ส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 19

(8 คน) พบโรคประจำตัวเดิมเป็นโรคไต ร้อยละ 75 (3 คน) มีการใช้ยาอื่นร่วมขณะรักษา ร้อยละ 15.4 (8 คน) และได้รับรังสีร่วมรักษา ร้อยละ 7.9 (3 คน)

ส่วนผลทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้นของกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตพบว่าไม่แตกต่างกัน โดยมีระดับซีรัมครีเอตินินเฉลี่ยเริ่มต้น 1.5 ± 1.7 และ 0.7 ± 0.3 mg/dl ตามลำดับ ($P = 0.218$) และมีอัตราการกรองของไตเฉลี่ยเริ่มต้นน้อยกว่า 60 ml/min/ 1.73 m² ร้อยละ 40 และ 11.9 ตามลำดับ ($P = 0.141$) (ตารางที่ 2)

ข้อมูลด้านโรคมะเร็ง พบการเกิดพิษต่อไตในกลุ่มมะเร็งระบบทางเดินอาหารเท่านั้น โดยกลุ่มที่เป็นมะเร็งในระยะแพร่กระจายเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็ง (ร้อยละ 11.4 และ 20.0 ตามลำดับ, $P = 0.443$) และขนาดยาสะสมของกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน $1,406.1 \pm 323.4$ และ $1,153.6 \pm 469.6$ mg ตามลำดับ ($P = 0.126$) อีกทั้งการได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FLOX หรือ FOLFOX พบว่าเกิดพิษต่อไตไม่

ตารางที่ 5 ข้อมูลการเกิดพิษต่อไต จำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัด (n = 64)

แตกต่างกับสูตร XELOX ($P = 0.296$) (ตารางที่ 3) แต่พบว่ากลุ่มที่เกิดพิษต่อไตมีค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9 และ 8 รอบ, $P = 0.015$)

เมื่อจำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัด พบว่าสูตร FLOX หรือ FOLFOX เกิดพิษต่อไต 5 คน (ร้อยละ 20) และสูตร XELOX 4 คน (ร้อยละ 10.3) โดยสูตร FLOX หรือ FOLFOX มีการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินิน ร้อยละ 32.0 ± 62.7 มากกว่าสูตร XELOX ที่เพิ่มขึ้น ร้อยละ 11.0 ± 12.2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.045$) และพบการเกิดพิษต่อไตซ้ำ 2 ครั้ง ในกลุ่มที่ใช้ FLOX หรือ FOLFOX จำนวน 3 คน (ร้อยละ 12) (ตารางที่ 5) การเกิดพิษต่อไตส่วนใหญ่เกิดหลังได้รับยารอบที่ 1-5 โดยพบในกลุ่ม FLOX หรือ FOLFOX ร้อยละ 33.3 (3 คน) ซึ่งทุกรายเกิดพิษต่อไตหลังได้รับยารอบแรก ส่วนกลุ่ม XELOX พบร้อยละ 33.3 (3 คน) โดยมีผู้ป่วยร้อยละ 11.1 (1 คน) เกิดพิษต่อไตหลังได้รับยารอบแรก (ภาพที่ 2)

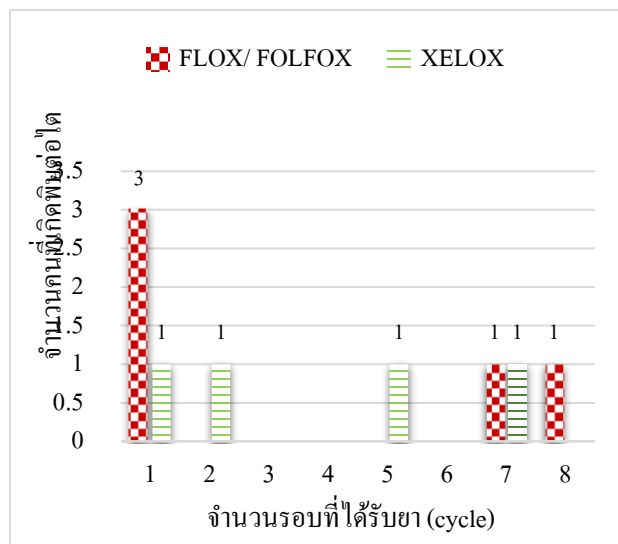
ปัจจัย	จำนวน (ร้อยละ)	FLOX or FOLFOX	XELOX	P
		Oxaliplatin 85 mg/m ² ทุก 2 สัปดาห์	Oxaliplatin 130 mg/m ² ทุก 3 สัปดาห์	
จำนวนผู้ป่วย	64	25 (39.1)	39 (60.9)	-
การเกิดพิษต่อไต	9 (14.1)	5 (20.0)	4 (10.3)	0.296
จำนวนครั้งที่เกิดพิษต่อไต				
1 ครั้ง	6 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	0.167
2 ครั้ง	3 (33.3)	3 (100)	0	
ร้อยละของ SCr ที่เพิ่มขึ้น	19.2 ± 41.2	32.0 ± 62.7	11.0 ± 12.2	0.045 ^b

ตารางที่ 5 ข้อมูลการเกิดพิษต่อไต จำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัด (n = 64) (ต่อ)

ปัจจัย	จำนวน (ร้อยละ)	FLOX or FOLFOX Oxaliplatin 85 mg/m ² ทุก 2 สัปดาห์	XELOX Oxaliplatin 130 mg/m ² ทุก 3 สัปดาห์	P
จำนวนรอบที่ได้รับยา Median (IQR)	8.0 (4)	10.0 (6)	7.0 (3)	0.003 ^c
ขนาดยาสะสมทั้งหมด (mg)	1,189.1 ± 458.4	1,074.1 ± 499.6	1,262.7 ± 420.0	0.109 ^b
SCr เริ่มต้น (mg/dl)	0.8 ± 0.7	0.9 ± 1.1	0.8 ± 0.3	0.471 ^b
eGFR เริ่มต้น (ml/min/1.73 m ²)	95.3 ± 22.9	91.6 ± 24.5	97.7 ± 21.8	0.305 ^b
ร้อยละของการติดตาม SCr	56.3 ± 26.8	67.4 ± 27.2	49.1 ± 24.2	0.007 ^b

^a สถิติที่ใช้ Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test ที่นัยสำคัญ p < 0.05

^b Independent samples T-test ที่นัยสำคัญ p < 0.05, ^c Mann-Whitney U test ที่นัยสำคัญ p < 0.05



ภาพที่ 2 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตในแต่ละรอบ หลังการให้ยาจำแนกตามสูตรยา (n = 9)

นอกจากนี้ในการรักษา พบว่ากลุ่มที่ใช้สูตร FLOX หรือ FOLFOX มีค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด 10 รอบ (พิสัย 1-12 รอบ) มากกว่าสูตร XELOX ที่มีค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด 7 รอบ (พิสัย 2-8 รอบ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.003$) แต่สูตร FLOX หรือ FOLFO

ขนาดยาสะสมเฉลี่ย $1,074.1 \pm 499.6$ mg ไม่ต่างกับสูตร XELOX ที่มีขนาดยาสะสมเฉลี่ย $1,262.7 \pm 420$ mg ($P = 0.109$) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับออกซาลิพลาตินทั้งสองสูตร มีการทำงานของไตเริ่มต้นไม่แตกต่างกัน โดยมีอัตราการกรองของไตเฉลี่ยเริ่มต้นในกลุ่ม FLOX หรือ FOLFOX และกลุ่ม XELOX มากกว่า 90 ml/min/1.73 m² ($P = 0.305$) และมีระดับซีรัมครีเอตินินเฉลี่ย 0.9 ± 1.1 และ 0.8 ± 0.3 mg/dl ตามลำดับ ($P = 0.471$) (ตารางที่ 5)

วิจารณ์และสรุป

ผลการศึกษานี้เป็นการรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยครั้งแรก ซึ่งการศึกษาในอดีตของต่างประเทศมีการรายงานอุบัติการณ์พิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินที่แตกต่างกัน ทั้งนี้เพราะแต่ละการศึกษาผู้ป่วยเป็นมะเร็งต่างชนิดกัน รวมถึง

เกณฑ์การประเมินพิษต่อไตที่ต่างกัน โดยการศึกษาครั้งนี้เนื่องจากการเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง จึงเลือกประเมินจากการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินิน จากค่าเริ่มต้นอย่างน้อยร้อยละ 25 ขึ้นไป โดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินเพียงร้อยละ 25 สัมพันธ์กับการเกิดไตวายเรื้อรังในระยะยาว¹³

การศึกษาค้นคว้าพบอุบัติการณ์พิษต่อไต ร้อยละ 14.1 ซึ่งมากกว่าการศึกษาระยะที่ 2 (The FACOS study) ของ Kosugi และคณะ¹⁰ ที่พบพิษต่อไตตามเกณฑ์ CTCAE 4.0.2 ร้อยละ 0.8 ทั้งนี้อาจเพราะในการศึกษาของผู้วิจัยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจาย ร้อยละ 68.8 ในขณะที่การศึกษาของ Kosugi และคณะ ที่มีกลุ่มตัวอย่างทุกรายเป็นมะเร็งลำไส้ระยะที่ 3 และอุบัติการณ์พิษต่อไตครั้งนี้ น้อยกว่าการศึกษาของ Inadomi และคณะ¹⁴ ที่กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะลุกลามที่มีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ๆ มากกว่า ร้อยละ 98 โดยเกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ CTCAE 4.0 ร้อยละ 30.9 ทั้งนี้กลุ่มตัวอย่างของทั้ง 3 การศึกษาเกือบทั้งหมดมีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 0-1 เหมือนกัน

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ครั้งนี้ พบว่าคะแนนสมรรถภาพร่างกายมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.031$) โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 0 เกิดพิษต่อไตมากที่สุด ร้อยละ 36.4 รองลงมาคือ ผู้ป่วยที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 2 ร้อยละ 33.3 แต่ทั้งนี้ในการศึกษาค้นคว้านี้มีผู้ป่วยที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 2 เพียง

3 คน ดังนั้น จึงเป็นไปได้ว่าผู้ที่มีสมรรถภาพร่างกายที่ดีกว่าแต่เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจายมีโอกาสเกิดพิษต่อไตได้มากกว่า แต่ผลการศึกษายังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเป็นมะเร็งระยะแพร่กระจายกับการเกิดพิษต่อไต ($P = 0.443$) ทั้งนี้ อาจเพราะมีผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 3 เกิดพิษต่อไตมากที่สุดจำนวน 4 คน (ร้อยละ 23.5)

นอกจากนี้ ผลการศึกษายังพบว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเริ่มต้นไม่ดี มีแนวโน้มที่จะเกิดพิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินมากกว่า โดยพบความสัมพันธ์ของการมีโรคประจำตัวเดิมเป็นโรคไตกับการเกิดพิษต่อไต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.007$) ซึ่งการศึกษาของ Inadomi และคณะ¹⁴ พบว่ามีผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตไม่ดีตั้งแต่เริ่มต้น (creatinine clearance; CrCl < 50 ml/min) ร้อยละ 18 ซึ่งมากกว่าในการศึกษาค้นคว้าที่พบผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตเฉลี่ยเริ่มต้นน้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m² ร้อยละ 7.8 รวมถึงกลุ่มตัวอย่างมีค่ากลางอายุมากกว่าการศึกษาค้นคว้า (67 และ 58 ปี ตามลำดับ) จึงอาจทำให้พบพิษต่อไตสูงกว่าการศึกษาค้นคว้า

ส่วนปัจจัยด้านการรักษา พบว่าจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.015$) โดยพบว่าจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดของกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต (ค่ามัธยฐาน 9 และ 8 รอบ ตามลำดับ, $P = 0.015$) ทั้งนี้ อาจเพราะหลังจากเกิดพิษต่อไตครั้งแรก พบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต 2 ใน 3 (6 คน) ที่ได้รับยาต่อเนื่องตามการ

รักษาเดิม โดยไม่มีการลดขนาดยา เลื่อนการให้ยา หรือหยุดออกซาลิพลาติน โดยที่ผู้ป่วยได้รับยาเดิม ต่อตามการรักษาเดิม แพทย์อาจได้ประเมินคุณลักษณะ การที่ผู้ป่วยได้รับยาต่อตามการรักษาเดิมอาจจะ ได้รับประโยชน์จากการรักษามากกว่า เนื่องจากพิษ ต่อไตที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่ไม่ค่อยรุนแรง และมักจะ เกิดขึ้นเพียงชั่วคราว^{9,10,14,15}

อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาที่ประเมินการ เกิดพิษต่อไตแบบเฉียบพลัน โดยติดตามผู้ป่วยจน สิ้นสุดการรักษาเท่านั้น ไม่ได้มีการติดตามผลของ การเกิดพิษต่อไตที่เกิดขึ้นว่าเป็นแบบชั่วคราว (reversible) หรือถาวร (irreversible) แต่ทั้งนี้ไม่พบ ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินจนต้องเข้า รับการบำบัดทดแทนไต แต่มีผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต 1 ราย ที่มีประวัติเดิมเป็น โรคไตวายเรื้อรังระยะ สุดท้ายที่ต้องได้รับการฟอกไตอยู่ประจำ

การศึกษาก่อนหน้ามีรายงานว่าผู้ป่วยที่ใช้ สูตร FOLFOX เกิดพิษต่อไตมากกว่าสูตร XELOX แต่ยังไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ^{10,15} เช่นเดียวกับผล การศึกษารุ่นนี้ ที่มีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจาก สูตร FLOX หรือ FOLFOX มากกว่าสูตร XELOX แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 20.0 และ 10.3 ตามลำดับ, $P = 0.296$) ทั้งนี้พบว่าสูตร FLOX หรือ FOLFOX มีจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดมากกว่า สูตร XELOX อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า มัชฐาน 10 และ 7 รอบ ตามลำดับ, $P = 0.003$) ซึ่ง อาจเพราะในการรักษาปกติ สูตร FLOX หรือ FOLFOX จะมีการให้ยาทั้งหมด 12 รอบ มากกว่า

สูตร XELOX ที่มีการให้ยา 8 รอบ จึงอาจทำให้ จำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดสูงกว่าได้

ดังนั้น จึงเป็นไปได้ว่าการเกิดพิษต่อไตของ ทั้ง 2 สูตรอาจไม่แตกต่างกัน และส่วนใหญ่เกิดพิษ ต่อไตในช่วงแรกของการรักษา (รอบที่ 1-5) และมี แนวโน้มว่าสูตร FLOX หรือ FOLFOX เกิดพิษต่อ ไตหลังจากได้รับยาหลายครั้งมากกว่าสูตร XELOX ทั้งนี้อาจเพราะมีขนาดยามาตรฐานต่ำกว่าแต่มี ความถี่ในการให้ยาบ่อยกว่า จึงอาจทำให้เกิดการ สะสมของพิษต่อไตในแต่ละรอบ จนเกิดพิษต่อไต ในการให้ยารอบท้าย ๆ แต่ในการศึกษาก็พบผู้ป่วย ที่ได้รับสูตร FLOX หรือ FOLFOX เกิดพิษต่อไต หลังจากได้รับยารอบแรกมากถึง 3 คน (ร้อยละ 60) ทั้งนี้เนื่องจากมีผู้ป่วย 2 คน ที่มีค่าการทำงานของไต เริ่มต้นผิดปกติ โดยเป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะ สุดท้าย และมี eGFR เริ่มต้น < 60 ml/min/1.73 m²

อุบัติการณ์ที่พบในการศึกษารุ่นนี้ค่อนข้าง แตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้า เนื่องจากเป็น การศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ซึ่งอุบัติการณ์ อาจจะน้อยกว่าความเป็นจริง เพราะไม่ได้ติดตาม ระดับซีรัมครีเอตินินในแต่ละรอบหลังได้รับยาใน ผู้ป่วยทุกราย หรืออาจจะมากกว่าความเป็นจริง เพราะไม่ได้ติดตามระดับซีรัมครีเอตินินหลังได้รับ ยาทุกรอบ จึงทำให้ได้รับยาต่อเนื่องจนเกิดการ สะสมของพิษต่อไต อีกทั้งลักษณะทั่วไปของกลุ่ม ตัวอย่างที่ต่างกับการศึกษาก่อนหน้าในต่างประเทศ รวมถึงเกณฑ์ที่ใช้ประเมินพิษต่อไตแตกต่างกัน ทั้งนี้ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์และแนวทางในการ ประเมินพิษต่อไตที่ชัดเจน ดังนั้น ควรเริ่มติดตาม

ระดับซีรัมครีเอทีนตั้งแต่หลังได้รับยาในรอบแรก ๆ และมีการประเมินเป็นระยะ ๆ เนื่องจากมักพบการเกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาครั้งที่ 1-5 เพื่อที่จะได้ปรับการรักษาให้เหมาะสมกับสภาวะร่างกายของผู้ป่วยในแต่ละรอบการรักษา

งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดเรื่องขนาดตัวอย่างที่ค่อนข้างน้อย เนื่องจากเป็นการศึกษารูปแบบย้อนหลัง ทำให้มีกลุ่มตัวอย่างบางส่วนไม่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าของการศึกษา อาทิเช่น ไม่มีระดับซีรัมครีเอทีนเริ่มต้น หรือไม่มีการตรวจระดับซีรัมครีเอทีนหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้ง ดังนั้น ข้อมูลที่ได้ในการศึกษาจึงอาจยังไม่สามารถนำไปใช้อ้างอิงในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยที่ได้ออกซาลิพลาตินทั้งหมดได้

จากการศึกษาครั้งนี้ แสดงให้เห็นว่าออกซาลิพลาตินมีความเป็นพิษต่อไต โดยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 14.1 และผลการศึกษายังพบว่า ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต 1 ใน 3 เกิดพิษต่อไตซ้ำ 2 ครั้ง โดยส่วนใหญ่พิษต่อไตเกิดช่วงหลังจากได้รับยาครั้งที่ 1-5 และมีโอกาสพบพิษต่อไตได้ตั้งแต่หลังได้รับยาครั้งแรก โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต มีทั้งปัจจัยด้านคุณลักษณะของผู้ป่วย ได้แก่ มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG 0 การมีโรคประจำตัวเดิมเป็นโรคไต รวมถึงปัจจัยด้านการรักษา ได้แก่ จำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด ดังนั้น การประเมินค่าการทำงานของไตตั้งแต่ระยะเริ่มต้น และมีการติดตามเป็นระยะ ๆ รวมถึงมีการจัดการพิษต่อไตเฉพาะรายที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญ โดยมีส่วนช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไต

และป้องกันการเกิดพิษต่อไตซ้ำ รวมถึงลดโอกาสในการเกิดไตวายเรื้อรังตามมา

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์พิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินเบื้องต้นในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย เนื่องจากมีขนาดกลุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอที่จะทำการวิเคราะห์ปัจจัยทำนายการเกิดพิษต่อไตได้ ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีข้อเสนอแนะให้มีการทำการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มตัวอย่างจำนวนมากขึ้น เพื่อให้มีกลุ่มตัวอย่างมากพอที่จะศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อพิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย และควรทำการศึกษารูปแบบไปข้างหน้า เพื่อที่จะได้ติดตามระดับซีรัมครีเอทีนและประเมินการเกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาในทุกรอบการรักษา รวมถึงควรศึกษาผลลัพธ์ในระยะยาวของพิษต่อไตต่อประสิทธิผลในการรักษา และการเกิดไตวายเรื้อรังในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cancer key facts. Available at:<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Accessed May 22, 2021
2. คณะกรรมการจัดทำแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ. แผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ. 2561-2565. เข้าถึงได้จาก : http://www.nci.go.th/th/File_download/D_index/เล่มแผนการป้องกันและควบคุม

- โรคมะเร็ง.pdf. สืบค้นเมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2564
3. จักรพันธ์ อยู่ดี, นิรชร กุศลธารา, พิชญ์จิรา สงวนบุญญพงษ์, วรณพร วัฒนะวงษ์, สุภัตร์ สุปงกช, บรรณาธิการ. คู่มือมาตรฐานการทำงานเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดและการดูแลผู้ป่วยหลังได้รับยา. กรุงเทพฯ: นวัตกรรมและการพิมพ์; 2560
 4. Labaye J, Sarret D, Duvic C, et al. Renal toxicity of oxaliplatin. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;20:1275-6
 5. inotti G, Martinelli B. A case of acute tubular necrosis due to oxaliplatin. *Annals of oncology* 2002;13:1951.
 6. Jain A, Dubashi B, Parameswaran S, Ganesh R. Oxaliplatin induced acute tubular necrosis. *Indian journal of cancer* 2015;52:363-4
 7. Yaghobi Joybari A, Sarbaz S, Azadeh P, et al. Oxaliplatin-induced renal tubular vacuolization. *Annals of Pharmacotherapy* 2014; 48:796-800.
 8. Yamada S, Yazawa M, Yamamoto M, et al. A case of biopsy-proven oxaliplatin-induced acute tubulointerstitial nephritis with thrombocytopenia and anemia. *CEN Case Rep* 2019;8:188-93.
 9. Luo HY, Xu RH, Wang F, et al. Phase II trial of XELOX as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer. *Chemotherapy* 2010;56:94-100.
 10. Kosugi C, Koda K, Ishibashi K, et al. Safety of mFOLFOX6 / XELOX as adjuvant chemotherapy after curative resection of stage III colon cancer: phase II clinical study (The FACOS study). *Int J Colorectal Dis* 2018;33:809-17.
 12. Cochran WG. *Sampling Techniques* . 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1963.
 13. Latcha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-Term Renal Outcomes after Cisplatin Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1173-9.
 14. Inadomi K, Kusaba H, Matsushita Y, et al. Efficacy and Safety Analysis of Oxaliplatin-based Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res* 2017;37:2663-71.
 15. Chen S, Feng X, Li Y, Yuan X, Zhou Z, Chen Y. Efficacy and safety of XELOX and FOLFOX6 adjuvant chemotherapy following radical total gastrectomy. *Oncol Lett* 2012;3:781-6.