TJPP Thai Journal of Pharmacy Practice

บทความวิจัย

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา docetaxel ในการรักษาอันดับรอง ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย

ขวัญจิต ด่านวิไล[1], อารียา มาคุณ[2], วิทวัส จิตต์ผิวงาม[3], สาลินี ชัยวีระไทย[4]

[1]ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
[2]นิสิตปริญญาตรี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
[3]ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร
[4]โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา docetaxel ในการรักษาอันดับรองสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer หรือ NSCLC) ระยะแพร่กระจาย ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร **วิธีการ:** การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงสำรวจโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NSCLC ระยะแพร่กระจายที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอันดับแรกมาก่อน และได้รับยา docetaxel เป็นการรักษาอันดับรอง ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2559 การวิจัยวิเคราะห์ประสิทธิภาพโดยวัดค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอด (median-overall survival) ระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง (progression-free survival) อัตราการตอบสนอง (response rate) และผลข้างเคียงจากยา **ผลการวิจัย:** จากตัวอย่าง 34 ราย สามารถวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยา docetaxel ได้ในผู้ป่วยจำนวน 27 ราย median-overall survival หลังได้รับยา docetaxel เท่ากับ 10.13 เดือน (95%CI 7.71-12.55) progression-free survival เท่ากับ 3.47 เดือน (95%CI 2.13-4.81) ผู้ป่วยมี overall response จำนวน 2 ราย รวมทั้งยังพบการตอบสนองแบบ stable disease จำนวน 10 ราย และ progressive disease จำนวน 12 ราย การวิเคราะห์ความปลอดภัยของยา docetaxel ในผู้ป่วยทุกราย พบว่า เกิดผลข้างเคียงทางโลหิตวิทยา ได้แก่ โลหิตจางในผู้ป่วย 31 ราย พบเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำในผู้ป่วย 20 ราย และเกิดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ จำนวน 2 ราย โดยมีผู้ป่วย 1 ราย เสียชีวิตจากภาวะดังกล่าว และเกล็ดเลือดต่ำ จำนวน 1 ราย ผลข้างเคียงที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อย เช่น อ่อนล้า (17 ราย) เยื่อบุช่องปากอักเสบ (12 ราย) คลื่นไส้ (10 ราย) และอาเจียน (7 ราย) **สรุป:** ผู้ป่วยที่ใช้ยา docetaxel ในการรักษาอันดับรองสำหรับ NSCLC ระยะแพร่กระจาย มี median-overall survival, progression-free survival และ response rate ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า ผลข้างเคียงจากยา docetaxel ในการศึกษานี้มีอุบัติการณ์การเกิดสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าทั้งผลทางโลหิตวิทยาและไม่ใช่ทางโลหิตวิทยา

คำสำคัญ: ประสิทธิภาพของโดซีแทกเซล ความปลอดภัยของโดซีแทกเซล มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย

รับต้นฉบับ: 1 ก.ย. 2560, รับลงตีพิมพ์: 2 มี.ค. 2561

ผู้ประสานงานบทความ: ขวัญจิต ด่านวิไล ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร 99 หมู่ 9 ตำบลท่าโพธิ์ อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000 E-mail: kwanjit_03@hotmail.com :

T JPP วารสารเภสัชกรรมไทย ปีที่ 10
เล่มที่ 2 ก.ค.-ธ.ค. 2561
tjpp.pharmacy.psu.ac.th

T JPP Thai Journal of Pharmacy Practice

RESEARCH ARTICLE

Efficacy and Safety of Docetaxel as a Second–Line Treatment of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Kwanjit Danwilai[1], Areeya makoon[2], Wittawat Jitpewngarm[3], Salinee chaiveerathai[4]

[1]Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University
[2]Undergraduate Student, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University
[3]Department of Medicine, Faculty of Medicine, Naresuan University
[4]Naresuan University Hospital, Faculty of Medicine, Naresuan University

Abstract

Objective: To evaluate efficacy and safety of docetaxel as a second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) at Naresuan University Hospital. **Methods:** The study was a survey study with retrospective data collection from medical records and electronic databases in patients with advanced NSCLC treated with first-line chemotherapy and receiving docetaxel as a second-line treatment during October 1, 2010 to June 30, 2016. Treatment outcomes were median–overall survival, progression–free survival, response rate and any grade toxicity. **Results:** From the total of 34 patients, efficacy was derived from that data of 27 patients. Median-overall survival after treatment with docetaxel was 10.13 months (95% CI 7.71-12.55). Progression-free survival was 3.47 months (95% CI 2.13-4.81). Two patients showed overall response, 10 with stable disease and 12 with progressive disease. Analysis of docetaxel safety in all patients revealed hematologic toxicities i.e., anemia in 31 patients, neutropenia in 20 patients, febrile neutropenia in 2 patients with one patient dead from this condition and thrombocytopenia in 1 patient. Common non-hematologic toxicities included fatigue (17 patients), mucositis (12 patients), nausea (10 patients) and vomiting (7 patients). **Conclusion:** Patients with advanced NSCLC and receiving docetaxel as a second line treatment had a comparable median-overall survival, progression-free survival and response rate to those reported in previous studies. Incidences of docetaxel toxicities, both hematologic and non–hematologic, were higher than those reported in previous studies.

Keywords: docetaxel efficacy, docetaxel safety, advanced non-small-cell lung cancer

บทนำ

มะเร็งปอดเป็นโรคมะเร็งที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย (1-2) ในทุก ๆ ปีมีผู้ที่เสียชีวิตจากมะเร็งปอดประมาณ 1.59 ล้านคน หรือคิดเป็นร้อยละ 19.4 ของผู้ป่วยมะเร็งทั่วโลก และมีผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดเพิ่มขึ้นประมาณ 1.8 ล้านคน หรือร้อยละ 12.9 ของผู้ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งทั่วโลก (3) ในประเทศไทยมะเร็งปอดพบมากเป็นลำดับสี่ของโรคมะเร็งทั้งหมดและมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นในทุก ๆ ปี พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมะเร็งปอดในประเทศไทยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer หรือ NSCLC) และมากกว่าครึ่งหนึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย (1,4)

docetaxel เป็นหนึ่งในสูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐานสำหรับรักษา NSCLC ในระยะแพร่กระจายหลังจากล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอันดับแรกตามแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network 2017 ขนาดยาที่แนะนำคือ 75 mg/m^2 (5-7) อัตราการตอบสนอง (response rates) ของยาอยู่ระหว่างร้อยละ 10–20 ระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง (progression free survival) ประมาณ 2–4 เดือน และค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอด (median overall survival) ประมาณ 8-10 เดือน ผลข้างเคียงที่สำคัญจากยา เช่น ผลทางโลหิตวิทยา ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำ (neutropenia) ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำร่วมกับมีไข้ (febrile neutropenia) โลหิตจาง (anemia) และผลข้างเคียงที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยา ได้แก่ อ่อนล้า ภาวะคั่งของน้ำ คลื่นไส้ เบื่ออาหาร ท้องเสีย และ ผมร่วง เป็นต้น (8-11) ผลข้างเคียงดังกล่าวส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เพิ่มโอกาสในการกลับมารักษาตัวในโรงพยาบาล และเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต

การศึกษาความปลอดภัยของการใช้ยา docetaxel ในการรักษาอันดับรองสำหรับผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจายในชาวเอเชีย พบการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำมากกว่าคนเชื้อชาติอื่น และพบรายงานการเกิดความเป็นพิษต่อระบบเลือดอย่างรุนแรง (12) การเริ่มต้นรักษาด้วยยา docetaxel ในขนาด 60 mg/m^2 ในตัวอย่างชาวเอเชียพบว่ายังคงมีประสิทธิภาพการรักษาและสามารถลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากยาได้อีกด้วย (13-14)

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรมีการใช้ยา docetaxel ในการรักษาผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจายที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอันดับแรกมาก่อน ขนาดยาที่ใช้แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายตั้งแต่ 60 mg/m^2 จนถึง 75 mg/m^2 ทุก 3 สัปดาห์ จากการทบทวนวรรณกรรมขนาดยามีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพและความปลอดภัย ดังนั้นการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา docetaxel ในการรักษาผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงสำรวจที่เก็บข้อมูลย้อนหลัง โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยนเรศวร วันที่ 4 มกราคม พ.ศ. 2560 (IRB No. 986/59)

ตัวอย่าง

เกณฑ์คัดเข้า คือ ผู้ป่วยอายุ 18 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NSCLC ระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยา docetaxel เป็นยาเคมีบำบัดอันดับรองหลังจากล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอันดับแรก ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ในช่วงเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2559 ร่วมกับมีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (Eastern Cooperative Oncology Group Performance status; ECOG) 0–2 เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ไม่มีผลการประเมินโดยแพทย์ หรือไม่มีผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ใช้ติดตามผลการตอบสนองต่อการรักษาหลังให้ยาเคมีบำบัดและไม่มีการประเมินโดยแพทย์ หรือไม่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับการวิเคราะห์ผลข้างเคียงของยา docetaxel

ผลลัพธ์

ผลลัพธ์ของงานวิจัยแบ่งออกเป็น 2 ด้าน ได้แก่ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย ด้านประสิทธิภาพประกอบด้วยค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง อัตราการตอบสนอง โดยใช้เกณฑ์ Response Criteria in Solid Tumours (RECIST) เวอร์ชั่น 1.1 จากการประเมินจากภาพถ่ายรังสีหรือการตรวจร่างกาย หรือแพทย์บันทึกผล

การตอบสนองนี้ไว้ในเวชระเบียน ผลการประเมินแบ่งเป็น complete response, partial response, stable disease, progressive disease และ overall response โดยประเมินอัตราการตอบสนองรวมของ complete response และ partial response

ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย ได้แก่ ผลข้างเคียงจากยา docetaxel ทั้งทางโลหิตวิทยาและที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยา ผลข้างเคียงทางโลหิตวิทยาใช้แนวทางของ CTCAE v. 4.03 ประกอบด้วย ภาวะโลหิตจาง แบ่งเป็นความรุนแรง 5 ระดับ ได้แก่ ความรุนแรงระดับ 1 คือ Hb 10–12 g/dl ความรุนแรงระดับ 2 คือ Hb 8– <10 g/dl ความรุนแรงระดับ 3 คือ Hb < 8 g/dl ความรุนแรงระดับ 4 คือ มีอันตรายต่อชีวิต และจำเป็นต้องช่วยชีวิตผู้ป่วย และความรุนแรงระดับ 5 คือ เสียชีวิต ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำแบ่งเป็นความรุนแรง 4 ระดับ ได้แก่ ความรุนแรงระดับ 1 คือ ระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ (absolute neutrophil count; ANC) ลดลงน้อยกว่าค่าต่ำสุดถึง 1,500/mm^3 ความรุนแรงระดับ 2 คือ ระดับ ANC 1,000 - <1,500/mm^3 ความรุนแรงระดับ 3 คือ ระดับ ANC 500 - <1,000/mm^3 ความรุนแรงระดับ 4 คือ ระดับ ANC < 500/mm^3 เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ แบ่งความรุนแรงเป็น 3 ระดับ ได้แก่ ความรุนแรงระดับ 3 คือ ANC < 1000/mm^3 ร่วมกับอุณหภูมิร่างกาย > 38.3 °C 1 ครั้ง หรืออุณหภูมิร่างกาย > 38 °C นานต่อเนื่องมากกว่า 1 ชั่วโมง ความรุนแรงระดับ 4 คือ มีอันตรายต่อชีวิตจำเป็นต้องช่วยชีวิตผู้ป่วย และความรุนแรงระดับ 5 คือ เสียชีวิต

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ แบ่งความรุนแรงเป็น 4 ระดับ ได้แก่ ความรุนแรงระดับ 1 คือ เกล็ดเลือดลดลงน้อยกว่าค่าต่ำสุด ถึง 75,000 /mm^3 ความรุนแรงระดับ 2 คือ เกล็ดเลือด 50,000 - <75,000/mm^3 ความรุนแรงระดับ 3 คือ เกล็ดเลือด 25,000 - <50,000/mm^3 และความรุนแรงระดับ 4 คือ เกล็ดเลือด น้อยกว่า 25,000/mm^3 ผลข้างเคียงที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยาประเมินจากการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนของแพทย์

การเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลโดยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและประวัติจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจายที่มารับการรักษา ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2559 และติดตามต่อเนื่องจนกระทั่งสิ้นสุดระยะเวลาเก็บข้อมูล คือ วันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2559

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยใช้สถิติเชิงพรรณนาวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและอัตราการตอบสนองต่อการรักษา การวิเคราะห์ความปลอดภัยของยา docetaxel ทำในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้อย่างน้อย 1 รอบ สำหรับประสิทธิภาพของยา docetaxel จะวิเคราะห์ผลในผู้ป่วยที่ได้รับยาต่อเนื่องอย่างน้อย 2 รอบ การวิเคราะห์ค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดใช้ Kaplan-Meier method จุดเริ่มต้น (time origin) หมายถึง วันที่ผู้ป่วยเริ่มรับยา docetaxel ครั้งแรก เหตุการณ์ที่ศึกษา (event) หมายถึง การเสียชีวิตไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตาม ระยะปลอดเหตุการณ์ (censors) หมายถึง ระยะเวลานับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเริ่มรับยา docetaxel ครั้งแรกจนกระทั่งผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาเก็บข้อมูล สำหรับการวิเคราะห์ระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง ใช้สถิติ Kaplan-Meier โดย time origin หมายถึง วันที่ผู้ป่วยเริ่มรับยา docetaxel ครั้งแรก event หมายถึง การแพร่กระจายหรือเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง รวมถึงการเสียชีวิตไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตาม censors หมายถึง ระยะเวลานับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเริ่มรับยา docetaxel ครั้งแรก จนกระทั่งผู้ป่วยยังไม่มีการแพร่กระจายหรือเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง รวมถึงยังมีชีวิตอยู่เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาเก็บข้อมูล

ผลการวิจัย

จากการทบทวนเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล พบว่ามีผู้ป่วย 44 รายที่ได้รับยา docetaxel ในช่วงเวลาตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ.2559 ผู้ป่วย 6 รายไม่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าเนื่องจากไม่ได้รับยา docetaxel ในการรักษาอันดับรอง ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยผ่านเกณฑ์คัดเข้า 38 ราย ผู้ป่วยอีก 4 ราย ตรงกับเกณฑ์คัดออก กล่าวคือไม่มีข้อมูลสำหรับประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัย จำนวน 4 ราย ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 34 ราย

ข้อมูลทั่วไป

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย 34 คน แสดงอยู่ในตารางที่ 1 พบว่ามีอัตราส่วนของเพศชายต่อเพศหญิงเป็น 1:1

ค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 60 ปี (พิสัย 45–80 ปี) ค่ามัธยฐานของพื้นที่ผิวร่างกายเท่ากับ 1.57 m^2 (พิสัย 1.31-1.82 m^2) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสิทธิการรักษาพยาบาลของข้าราชการ (13 ราย) ผู้ป่วยทุกรายมี ECOG ระดับ 1 ผู้ป่วย 14 ราย เคยสูบบุหรี่มาก่อน การจำแนกชนิดของเซลล์มะเร็งตามพยาธิวิทยาพบว่า ผู้ป่วยมี histologic subtype เป็น adenocarcinoma จำนวน 14 ราย ยาเคมีบำบัดอันดับแรกที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อนส่วนใหญ่คือสูตร carboplatin ร่วมกับ paclitaxel จำนวน 22 ราย ผลการตอบสนองหลังได้รับยาเคมีบำบัดอันดับแรก คือ ผู้ป่วยมีการดำเนินไปของโรคเป็น progressive disease จำนวน 13 ราย ระยะเวลาหลังจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอันดับแรกจนถึงการดำเนินไปของโรคเป็น progressive disease มีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 2.20 เดือน (95%CI 1.88-2.52) พบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่น 1 ตำแหน่ง ก่อนการได้รับยา docetaxel ในผู้ป่วย 20 ราย

ข้อมูลการบริหารยา docetaxel

ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของจำนวนรอบการให้ยาเท่ากับ 4 รอบ (พิสัย 1–7 รอบ) ค่ามัธยฐานขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมด (cumulative dose) เท่ากับ 251 mg/m^2 (พิสัย 59–430 mg/m^2) สำหรับ relative dose-intensity หรือสัดส่วนระหว่างขนาดยาที่ให้แก่ผู้ป่วยจริง (delivered dose intensity) กับขนาดยาที่เป็นมาตรฐาน (standard dose intensity) มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 0.89 (พิสัย 0.8–1) คิดเป็น 66.75 mg/m^2 ผู้ป่วยได้รับการลดขนาดยา docetaxel เนื่องจากผลข้างเคียงจากยา ได้แก่ neutropenia ความรุนแรงระดับ 3 จำนวน 3 ราย และ neutropenia ความรุนแรงระดับ 4 จำนวน 2 ราย

ประสิทธิภาพของยา docetaxel

การศึกษาสามารถวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยา docetaxel ได้ในผู้ป่วยจำนวน 27 ราย หลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยา docetaxel ผู้ป่วย 2 ราย มีการดำเนินไปของโรคเป็น overall response ส่วนใหญ่มีการตอบสนองต่อการรักษาเป็น progressive disease (12 ราย) ทั้งนี้มีผู้ป่วยจำนวน 3 ราย ไม่ได้รับการประเมินอัตราการตอบสนองเนื่องจากผู้ป่วยไม่มาติดตามนัดจำนวน 2 ราย และเกิด anaphylactic shock ก่อนได้รับการประเมินจำนวน 1 ราย ผู้ป่วยมีระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่าง (n=34)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ราย)
เพศ	
ชาย	17
หญิง	17
สิทธิการรักษา	
ข้าราชการ	13
ชำระเงินเอง	9
ประกันสังคม	8
บัตรทอง	1
ไม่มีข้อมูล	3
ประวัติการสูบบุหรี่	
เคย	14
ไม่เคย	8
ไม่มีข้อมูล	12
ชนิดของเซลล์มะเร็งปอดตามพยาธิวิทยา	
adenocarcinoma	24
squamous cell carcinoma	6
large cell carcinoma	1
non–specific subtype	3
ยาเคมีบำบัดอันดับแรกที่เคยได้รับมาก่อน	
carboplatin + paclitaxel	22
carboplatin + gemcitabine	9
single agent carboplatin	1
cisplatin + gemcitabine	1
cisplatin + etoposide	1
การตอบสนองหลังได้รับยาเคมีบำบัดอันดับแรก	
partial response	9
stable disease	11
progressive disease	13
ไม่มีข้อมูล	1
จำนวนอวัยวะที่แพร่กระจายก่อนเริ่มยา docetaxel	
1	20
≥ 2	14
อวัยวะที่เซลล์มะเร็งแพร่กระจายไปก่อนได้ docetaxel	
ปอด	29
กระดูก	9
ตับ	6
สมอง	5
อื่นๆ	4

ตารางที่ 2. ประสิทธิภาพของยา docetaxel (n=27)

ผลลัพธ์	จำนวน (ราย)
อัตราการตอบสนอง	
overall response	2
complete response	0
partial response	2
stable disease	10
progressive disease	12
ไม่มีข้อมูล	3
ระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง มัธยฐาน (95% CI) (เดือน)	3.47 (2.13-4.81)
ค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอด มัธยฐาน (95% CI) (เดือน)	10.13 (7.71-12.55)

ของมะเร็งเท่ากับ 3.47 เดือน (95% CI 2.13-4.81) และค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดเท่ากับ 10.13 เดือน (95% CI 7.71-12.55) รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 2

ความปลอดภัยของยา docetaxel

ผู้ป่วยทุกรายที่ได้ยา docetaxel เกิดผลข้างเคียงทางโลหิตวิทยา (ตารางที่ 3) ได้แก่ โลหิตจาง 31 ราย เกิดความรุนแรงระดับ 3 และ 4 จำนวน 2 ราย เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ 20 ราย เกิดความรุนแรงระดับ 3 และ 4 จำนวน 11 ราย เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ เกิดความรุนแรงระดับ 3 และ 4 จำนวน 1 รายซึ่งมีความรุนแรงระดับ 5 นอกจากนี้ยังพบภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ความรุนแรงระดับ 1 และ 2 จำนวน 1 ราย ผู้ป่วยรายนี้มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มยาว่าเป็นเกล็ดเลือดต่ำความรุนแรงระดับ 1 ผลข้างเคียงที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยา แสดงอยู่ในตารางที่ 4 เช่น อ่อนล้า เยื่อบุในช่องปากอักเสบ คลื่นไส้ อาเจียน

การอภิปรายผล

การศึกษาย้อนหลังนี้เป็นการวิจัยเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา docetaxel ในการรักษาอันดับรองสำหรับผู้ป่วย NSCLC ระยะแพร่กระจาย relative dose-intensity ในการศึกษานี้เท่ากับ 0.89 (0.8 – 1) หรือ 66.75 mg/m^2 พบว่าค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดเท่ากับ 10.13 เดือน (95%CI 7.7-12.5) ซึ่งมีแนวโน้มใกล้เคียงกับการศึกษา phase 3 แบบทดลองเชิงสุ่มที่ปกปิดสองด้านในหลายศูนย์ ของ Garon และคณะ (8) ในผู้ป่วย 625 รายที่ได้รับยา docetaxel ขนาด 75 mg/m^2 มีค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอด เท่ากับ 9.1 เดือน (95%CI 8.4–10.0) และการศึกษาในหลายประเทศที่เป็น phase 3 แบบทดลองเชิงสุ่มที่ไม่ปกปิดยาที่ได้รับ โดย Borghaei และคณะ (9) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา docetaxel ขนาด 75 mg/m^2 จำนวน 290 ราย มีค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอด เท่ากับ 9.4 เดือน (95%CI 8.1–10.7)

ระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็งในการศึกษานี้ เท่ากับ 3.47 เดือน (95%CI 2.13-4.81) มีแนวโน้มใกล้เคียงกับการศึกษา Garon และคณะ (8) และ Borghaei และคณะ (9) ที่พบว่าระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง เท่ากับ 3 เดือน (95%CI 1.4–6.9) และ 4.2 เดือน (95%CI 3.5–4.9) ตามลำดับ

สำหรับ response rate หลังได้รับยา docetaxel ในการศึกษานี้ พบ overall response ร้อยละ 7.41 (2 ราย จาก 27 ราย) และส่วนใหญ่พบเป็น progressive disease ร้อยละ 44.44 (12 ราย จาก 27 ราย) ซึ่งผลด้อยกว่าที่พบในการศึกษาของ Borghaei และคณะ (9) ซึ่งพบ overall response ร้อยละ 12 (36 จาก 290 ราย) และ progressive disease ร้อยละ 29 (85 จาก 290 ราย) การที่ response rate ในการศึกษานี้ด้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้า เนื่องจาก

ตารางที่ 3. ผลข้างเคียงทางโลหิตวิทยา (n=37)

ผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตวิทยา	ระดับความรุนแรง (จำนวนราย)			
	รวมทุกระดับ (1–5)	ระดับที่ 1 และ 2	ระดับที่ 3 และ 4	ระดับที่ 5
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำ	20	9	11	0
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้	2	0	1	1
โลหิตจาง	31	29	2	0
เกล็ดเลือดต่ำ	1	1	0	0

ตารางที่ 4. ผลข้างเคียงที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยา (n=34)

ผลข้างเคียง	จำนวน (ราย)
อ่อนล้า	17
เยื่อบุในช่องปากอักเสบ	12
คลื่นไส้	10
อาเจียน	7
ท้องเสีย	6
ท้องผูก	6
ค่าครีอะทีนีนสูงขึ้น	6
เบื่ออาหาร	4
ผมร่วง	4
ชา	3
ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction)	3
ผื่นบริเวณผิวหนัง	3
น้ำหนักลด	2
นอนไม่หลับ	2
เส้นเลือดดำอักเสบ	1
ค่า AST สูงขึ้น	1

ขนาดยาเฉลี่ย docetaxel ในการศึกษานี้เท่ากับ 66.75 mg/m^2 ซึ่งน้อยกว่าขนาดยามาตรฐานที่แนะนำ (75 mg/m^2) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Nakamura และคณะ (15) ที่เก็บข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วย NSCLC ที่ได้รับยานี้ในขนาดต่ำ (60 mg/m^2) เพื่อเป็นยาเคมีบำบัดอันดับรอง พบว่าค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอด ที่ 1 ปี เท่ากับ 9.4 เดือน ระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง 1.9 เดือน และอัตราการตอบสนอง พบว่า overall response ร้อยละ 18.5 (5 จาก 27 ราย) และ progressive disease ร้อยละ 51.9 (14 จาก 27 ราย) ซึ่งมีแนวโน้มด้านประสิทธิภาพใกล้เคียงกับผลการศึกษานี้ และสอดคล้องกับการศึกษาของ Mukohara และคณะ (16) ที่พบว่า ผู้ป่วยโรคนี้หลังจากได้รับยา docetaxel ขนาดยา 60 mg/m^2 มีค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอด เท่ากับ 7.8 เดือน ระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง เท่ากับ 3.4 เดือน และอัตราการตอบสนอง เป็นแบบ overall response เท่ากับร้อยละ 18.2 (4 จาก 22 ราย) และ progressive disease ร้อยละ 22.7 (5 จาก 22 ราย) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาครั้งนี้มีการดำเนินไปของโรคหลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยานี้เป็นแบบ progressive disease จำนวน 12 ราย ผลการดำเนินไปของโรคดังกล่าวสอดคล้องกับผลการดำเนินไปของโรคหลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอันดับแรก ซึ่งมีผลการตอบสนองเป็น progressive disease จำนวน 13 ราย กล่าวได้ว่า ผู้ป่วยที่มีการดำเนินไปของโรคหลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยาอันดับแรกเป็น progressive disease จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอันดับรอง

ในด้านผลข้างเคียงของ docetaxel การวิจัยนี้พบผลทางโลหิตวิทยาทุกระดับความรุนแรงและพบภาวะโลหิตจางมากกว่าการศึกษาก่อนหน้า กล่าวคือพบภาวะโลหิตจางร้อยละ 91.17 (31 จาก 34 ราย) ซึ่งอาจเนื่องมาจากผู้ป่วยร้อยละ 73.53 (25 จาก 34 ราย) มีภาวะโลหิตจางระดับความรุนแรงอย่างน้อยระดับ 1 ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา docetaxel แต่สำหรับภาวะการเกิดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ และเกล็ดเลือดต่ำ มีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า ผลข้างเคียงทางโลหิตวิทยาที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป ได้แก่ โลหิตจาง และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งมีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า แต่ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้พบอัตราการเกิดน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้า (8,9) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยในการวิจัยนี้ได้รับขนาดยา docetaxel เฉลี่ย 66.75 mg/m^2 ซึ่งต่ำกว่าขนาดยาในการศึกษาก่อนหน้า (75 mg/m^2)

สำหรับผลข้างเคียงของยา docetaxel ที่ไม่ใช่ผลทางโลหิตวิทยานั้น ไม่สามารถประเมินความรุนแรงตามเกณฑ์ CTCAE ได้ เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน ผลการศึกษานี้เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้ามีแนวโน้มสูงกว่า (8,9) เช่น อ่อนล้า เยื่อบุในช่องปากอักเสบ คลื่นไส้ ทั้งนี้พบว่า ชาวเอเชียเกิดผลข้างเคียงทั้งทางโลหิตวิทยาและไม่ใช่ผลทางโลหิตวิทยามากกว่าคนเชื้อชาติอื่น การศึกษาเภสัชวิทยาของยา docetaxel ในชาวเอเชียพบอัตราการกำจัดยาช้ากว่าคนเชื้อชาติอื่น จึงอาจส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงสูงกว่าทั้ง ๆ ที่ใช้ขนาดยาเท่ากัน ทำให้มีการศึกษาที่ลดขนาดยา docetaxel ในชาวเอเชียลงจากขนาดมาตรฐาน 75 mg/m^2 เป็น 60 mg/m^2 พบว่า ผลข้างเคียงจากยาลดลงและลดอุบัติการณ์เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำและภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำร่วมกับมีไข้ (13,15-16)

งานวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้มีข้อจำกัดเกี่ยวกับความครบถ้วนของข้อมูล

ที่บันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วย กรณีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอันดับแรกจากโรงพยาบาลอื่น และไม่มีการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนของโรงพยาบาล ผู้ป่วยไม่มาติดตามตามนัดโดยไม่ทราบสาเหตุ หรือไม่สามารถสืบค้นเวชระเบียนของผู้ป่วยได้เนื่องจากเป็นเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เสียชีวิตระยะเวลามากกว่า 5 ปี ทำให้มีผลต่อการวิเคราะห์ด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา docetaxel นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดอื่น ๆ ในงานวิจัย ได้แก่ ขนาดตัวอย่างมีจำนวนน้อย การไม่สามารถประเมินผลข้างเคียงที่ไม่ใช่ผลทางโลหิตวิทยาตามเกณฑ์ CTCAE และเป็นการศึกษาในสถานที่เดียว ดังนั้นในอนาคตควรทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า และเพิ่มสถานที่วิจัย นอกจากนี้อาจเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเพิ่มเติม เช่น โรคประจำตัวและยาที่ใช้ประจำ ที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา และอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการเช่นเดียวกับผลข้างเคียงจากยา docetaxel เพื่อกำจัดปัจจัยกวนที่อาจส่งผลต่อการวิเคราะห์ผลการศึกษา

สรุปผล

จากการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของยา docetaxel ในผู้ป่วยจำนวน 27 ราย พบว่า ค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอดเท่ากับ 10.13 เดือน (95% CI 7.71-12.55) ระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง เท่ากับ 3.47 เดือน (95% CI 2.13-4.81) และอัตราการตอบสนองเป็น overall response 2 ราย จาก 27 ราย และเป็น progressive disease 12 ราย จาก 27 ราย ผู้ใช้ยา docetaxel มีอุบัติการณ์เกิดภาวะโลหิตจางสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้า แต่ผลข้างเคียงทางโลหิตวิทยาความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป โดยเฉพาะภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำร่วมกับมีไข้ พบน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น การเกิดผลข้างเคียงต่อระบบอื่นที่ไม่ใช่โลหิตวิทยาพบว่าสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้า

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความอนุเคราะห์จากหัวหน้าหน่วยและเจ้าหน้าที่เวชระเบียน รวมถึงเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ช่วยอำนวยความสะดวกด้านสถานที่เก็บข้อมูลและสืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, Youlden DR, Nwogu C, Reid ME. The international epidemiology of Lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics. J Thorac Oncol 2016;11:1653-71.
2. Islami F, Torre LA, Jema A. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. Transl Lung Cancer Res 2015;4:327-38.
3. International agency for research on cancer. Lung cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [online]. 2017 [cited Jul 9, 2017]. Available from: globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
4. National Cancer Institute. Hospital based cancer registry 2015. Bangkok: Pornsup Printing; 2017.
5. NCCN clinical practice guideline in oncology (NCCN guidelines). Non-small cell lung cancer v.7.2017 [online]. 2017 [cited Jul 9, 2017]. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
6. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum- containing chemotherapy regimens. The TAX 320 non-small-cell lung cancer study group. J Clin Oncol 2000;18:2354-62.
7. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Water house DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front -line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27:591-8.
8. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 2014; 384: 665-73.

9. Borghaei H[1], Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373:1627-39.
10. Gridelli C, Ardizzoni A, Ciardiello F, Hanna N, Heymach J, Perrone F, et al. Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2008;3:430–40.
11. Jänne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F, Cobo M, Mazieres J, Crinò L, et al. Selumetinib plus docetaxel compared with docetaxel alone and progression-free survival in patients with KRAS-mutant advanced non-small cell lung cancer: The SELECT-1 randomized clinical trial. JAMA 2017; 317:1844-53.
12. Kenmotsu H, Tanigawara Y. Pharmacokinetics, dynamics and toxicity of docetaxel: Why the Japanese dose differs from the Western dose. Cancer Sci 2015;106:497–504.
13. Park K, Kim JH, Cho EK, Kang JH, Shih JY, Zim mermann AH, et al. East Asian subgroup analysis of a randomized, double-blind, phase 3 study of docetaxel and ramucirumab versus docetaxel and placebo in the treatment of stage IV non-small cell lung cancer following disease progression after one prior platinum-based therapy (REVEL). Cancer Res Treat 2016;48:1177-86.
14. Yoh K, Hosomi Y, Kasahara K, Yamada K, Takahashi T, Yamamoto N, et al. A randomized, double-blind, phase II study of ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel in Japanese patients with stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. Lung Cancer 2016; 99: 186–93.
15. Nakamura Y, Kunitoh H, Kubota K, Sekine I, Yamamoto N, Tamura T, et al. Retrospective analysis of safety and efficacy of low-dose docetaxel 60 mg/m^2 in advanced non–small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy. Am J Clin Oncol 2003; 26: 459–64.
16. Mukohara T, Takeda K, Miyazaki M, Takifuji N, Terakawa K, Negoro S. Japanese experience with second-line chemotherapy with low-dose (60 mg/m^2) docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 48: 356-60.