

การศึกษาอาการข้างเคียงของผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาตินในการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก โดยแบ่งตามกลุ่มอายุ

รัชดาพันธ์ ชัยโตชะ¹, วรธิดา มาศเกษม¹

¹ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ ประเทศไทย

บทนำ: ซิสพลาติน (Cisplatin) เป็นตัวเลือกหนึ่งของยาเคมีบำบัดที่ถูกนำมาใช้รักษามะเร็งปากมดลูก และพบอาการข้างเคียงจากยาได้บ่อยโดยมีหลายปัจจัยเป็นตัวกระตุ้น รวมถึงอายุของผู้ป่วย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอาการข้างเคียงของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดซิสพลาตินร่วมกับรังสีรักษา จำนวน 2 รอบ ระหว่างผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี และอายุมากกว่า 60 ปี

วิธีการศึกษา: การศึกษาย้อนหลังของอาการข้างเคียงในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก จำนวน 70 คน ที่ได้รับยาซิสพลาตินร่วมกับการฉายรังสี ณ โรงพยาบาลรามาธิบดี โดยให้แบบสอบถามเกี่ยวกับอาการข้างเคียงกับผู้ป่วย นำกลับไปทำที่บ้าน 7 วัน หลังได้รับการรักษารอบที่ 1 และรอบที่ 2 จากนั้นวิเคราะห์เปรียบเทียบอาการข้างเคียงของผู้ป่วย

ผลการศึกษา: กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย จำนวนทั้งหมด 70 คน แบ่งเป็น ผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จำนวน 47 คน และผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 23 คน โดยพบว่า หลังการรักษารอบที่ 1 พบอาการข้างเคียงระดับระดับรุนแรงมากที่สุด ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จำนวน 9 คน แต่ไม่พบในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี รวมทั้งพบความแตกต่างของอาการคลื่นไส้ในผู้ป่วยอายุน้อยมากกว่าผู้ป่วยอายุมากอย่างมีนัยสำคัญ ($P < .05$) และหลังการรักษารอบที่ 2 พบความแตกต่างของอาการอาเจียนในผู้ป่วยอายุน้อยมากกว่าผู้ป่วยอายุมากอย่างมีนัยสำคัญ ($P < .05$) โดยอาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดของทั้ง 2 กลุ่มอายุ คือ อาการอ่อนเพลีย รองลงมาคือ อาการเบื่ออาหาร

สรุป: ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จะพบอาการคลื่นไส้และอาเจียนมากขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดซิสพลาตินร่วมกับรังสีรักษาทั้งรอบที่ 1 และรอบที่ 2

คำสำคัญ: ซิสพลาติน อาการข้างเคียง มะเร็งปากมดลูก อายุ

Rama Med J: doi:10.33165/rmj.2020.43.4.200444

Received: July 19, 2019 Revised: January 16, 2020 Accepted: October 30, 2020

Corresponding Author:

รัชดาพันธ์ ชัยโตชะ

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์

โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

270 ถนนพระรามที่ 6

แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี

กรุงเทพฯ 10400 ประเทศไทย

โทรศัพท์ +668 9886 8999

แฟกซ์ +66 2201 1416

อีเมล chaitosa_pum@hotmail.com





บทนำ

การให้รังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด (Concurrent chemoradiotherapy, CCRT) หมายถึง การให้ยาเคมีบำบัด ร่วมกับการได้รับการฉายแสงบริเวณอวัยวะเชิงกรานและ การใส่แร่ ปัจจุบันเป็นวิธีมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วย มะเร็งปากมดลูกในระยะที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ เนื่องจาก การให้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียวไม่สามารถกำจัด เซลล์มะเร็งที่อยู่นอกบริเวณฉายรังสี และบางตำแหน่ง ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีขนาดสูงได้ เพราะจะเกิดผล แทรกซ้อนต่อเนื่องอุปกติที่อยู่ข้างเคียง ยาเคมีบำบัด จึงเป็นตัวเสริมฤทธิ์การทำงานของรังสี เนื่องจาก ยาเคมีบำบัดมีหน้าที่ทำลายสารพันธุกรรมหรือดีเอ็นเอ (Deoxyribonucleic acid; DNA) โดยออกฤทธิ์ยับยั้งกลไก การซ่อมแซมของเซลล์มะเร็ง การฉายรังสีกระตุ้นให้เกิด การทำลายสารพันธุกรรม และการทำลายดังกล่าว ยังกระตุ้นให้เซลล์ซ่อมแซมตัวเอง หากซ่อมแซมไม่ได้ ย่อมทำให้เซลล์ตายในที่สุด^{1,2}

ยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ที่ใช้เป็นยาช่วยเพิ่ม ประสิทธิภาพของรังสีในการทำลายเซลล์มะเร็ง (Radiosensitizer) คือ ยาในกลุ่ม Platinum-base เช่น ยา Cis-diammine-dichloroplatinum (CDDP) หรือเรียกว่า ซิสพลาติน (Cisplatin) ซึ่งเป็นการสังเคราะห์สารประกอบ เจริญซ้อนที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ไม่ให้แพร่กระจายไปยังเนื้อเยื่อและอวัยวะอื่นๆ และ เป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย มีผลยับยั้ง หรือฆ่าเซลล์มะเร็ง โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ สารพันธุกรรม (DNA synthesis) ทำให้สารพันธุกรรม สูญเสียสภาพในการทำหน้าที่เป็นแม่พิมพ์ที่ใช้สังเคราะห์ อาร์เอ็นเอ (Ribonucleic acid, RNA) และอาจทำให้สาย สารพันธุกรรมแตก (DNA strand breakage) แยกออกจากกัน ส่งผลให้เซลล์ทำงานไม่ได้และตายในที่สุด สารกลุ่มนี้เป็น Cell cycle non-specific drug หมายถึง ยาออกฤทธิ์ทำลาย เซลล์ทุกระยะ ไม่ว่าเซลล์จะอยู่หรือไม่อยู่ในวัฏจักร ของเซลล์³⁻⁹ เนื่องจากยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์ทำลายเซลล์ ที่มีการแบ่งตัวโดยไม่สามารถแยกความแตกต่างระหว่าง

เซลล์ปกติที่กำลังแบ่งตัวหรือเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวได้ ส่งผลให้เกิดอาการข้างเคียงในผู้ป่วย ซึ่งอาการข้างเคียง ที่พบได้บ่อยจากการได้รับยาซิสพลาติน ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน พบในช่วง 2-3 ชั่วโมง หลังได้รับยาและอาจต่อเนื่อง ไปอีก 2-3 วัน ผลกระทบต่อไตเนื่องจากยาขับออกทางไต เป็นส่วนใหญ่ ภูมิคุ้มกันต้านทานลดลง (เม็ดเลือดขาวต่ำ) พบในช่วง 10 - 14 วัน รู้สึกชาหรือเสียวแปลบที่มือหรือเท้า การรับรสเปลี่ยนไป เบื่ออาหาร ท้องเสีย อาการแพ้ยาอาจมี ผื่นแดง คัน ตัวร้อน หวานสั่น หน้าแดง มึนศีรษะ ปวดศีรษะ หายใจขัด และกระวนกระวาย¹⁰

ยาซิสพลาติน เป็นยาที่มีพิษต่อไตและถูกขับออก ทางไตเป็นหลัก การใช้ยาในกลุ่มนี้หากไม่ระมัดระวัง อาจส่งผลต่อหน้าที่ของไต ดังนั้น เพื่อลดพิษของยาต่อไต ก่อนให้ยาจึงต้องให้สารน้ำและอิเล็กโทรไลต์อย่างเพียงพอ โดยให้สารน้ำในรูปของน้ำเกลือชนิดนอนอร์มัลซาลิน (Normal saline solution, NSS) ผสมโพแทสเซียม (Potassium) และแมกนีเซียม (Magnesium) ในปริมาณ 2 ลิตร ก่อนให้ยา ซิสพลาติน และให้ 20% แมนนิทอล (Mannitol) ปริมาณ 100 มิลลิลิตร พร้อมกับยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียน เพื่อให้ผู้ป่วยขับยาออกทางไตได้ดียิ่งขึ้น และไม่มียาตกค้าง ที่จะทำอันตรายต่อไต¹¹

พระราชบัญญัติผู้สูงอายุฉบับปัจจุบัน พ.ศ. 2546¹² ได้นิยามความหมายของคำว่า “ผู้สูงอายุ” คือ บุคคลซึ่งมี อายุเกิน 60 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป และมีสัญชาติไทย ซึ่งเป็นเกณฑ์ อายุเริ่มต้นเช่นเดียวกับคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ที่ใช้ในการกำหนด ช่วงอายุของผู้สูงอายุ โดยอยู่ภายใต้แนวคิดที่ว่าผู้สูงอายุ เป็นวัยที่ประปราย ควรได้รับสวัสดิการและการดูแล หลังจากการทำงาน จึงมักเป็นอายุเดียวกันกับอายุเกษียณ คณะผู้วิจัยจึงใช้เกณฑ์การแบ่งผู้ป่วยตามช่วงอายุน้อยกว่า หรือเท่ากับ 60 ปี และมากกว่า 60 ปี ในการศึกษา ผลข้างเคียงจากยาซิสพลาตินที่พบได้บ่อย

จากรายงานการศึกษาของ Yuen และคณะ¹³ และ การศึกษาของ Langer และคณะ¹⁴ ที่ศึกษาผลข้างเคียงจาก การรับยาซิสพลาตินในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่มีอายุน้อยกว่า หรือเท่ากับ 70 ปี และมากกว่า 70 ปี มาแล้วก็ตาม แต่ยังไม่

การศึกษารูปแบบและชุดของอาการความรุนแรงของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี และมากกว่า 60 ปี

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอาการข้างเคียงของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับยาซิฟลาตินร่วมกับรังสีรักษาจำนวน 2 รอบ ระหว่างผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี และมากกว่า 60 ปี

3 = อาการความรุนแรงมาก; และ 4 = อาการความรุนแรงมากที่สุด) โดยให้ผู้ป่วยนำแบบสอบถามกลับไปทำที่บ้านเป็นระยะเวลา 7 วัน หลังได้รับการรักษาครั้งที่ 1 และ 2 และนำเอกสารกลับมาคืนในการนัดหมายครั้งต่อไป

เครื่องมือวิจัยดังกล่าวได้ผ่านการตรวจสอบเนื้อหาจากผู้ทรงคุณวุฒิ จำนวน 3 ท่าน และได้ค่าดัชนีความเที่ยงตรงเชิงเนื้อหา (Content validity index, CVI) เท่ากับ 1

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาและกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษาเชิงบรรยายแบบการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) จากข้อมูลการศึกษาเรื่อง การศึกษาติดตามประสิทธิภาพของอาการในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก โรงพยาบาลรามธิบดีที่ได้รับยาเคมีบำบัดซิฟลาติน (ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ 2560/525 เมื่อวันที่ 30 สิงหาคม พ.ศ. 2560) กลุ่มผู้ป่วยคือ ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลรามธิบดี ระหว่างวันที่ 30 สิงหาคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 30 เมษายน พ.ศ. 2561 จำนวน 70 คน ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดซิฟลาตินขนาด 75 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร จำนวน 2 รอบ มีระยะเวลาห่างกันตั้งแต่ 3 - 6 สัปดาห์ ร่วมกับการฉายรังสีบริเวณอุ้งเชิงกรานจำนวน 25 รอบ และใส่แร่ จำนวน 4 รอบ

วิธีดำเนินการวิจัย

การเก็บรวบรวมข้อมูลใช้แบบสอบถามข้อมูลส่วนบุคคล มีข้อความจำนวน 17 ข้อ และแบบประเมินระดับความรุนแรงของอาการข้างเคียงหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดโดยอ้างอิงจาก Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0¹⁵ มีข้อความจำนวน 9 ข้อ ที่เกี่ยวกับอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยหลังจากได้รับยาซิฟลาติน และสามารถประเมินระดับความรุนแรงของอาการข้างเคียงได้โดยผู้ป่วยหรือผู้ดูแล แบ่งระดับความรุนแรงออกเป็น 4 ช่วงคะแนน (1 = อาการความรุนแรงน้อย; 2 = อาการความรุนแรงปานกลาง;

การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติดำเนินการวิจัยโดยการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ 2561/437 เมื่อวันที่ 23 กรกฎาคม พ.ศ. 2561

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเพื่อหาความแตกต่างของอาการข้างเคียงจากยาซิฟลาตินระหว่างผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี และอายุมากกว่า 60 ปี แสดงเป็นจำนวนและร้อยละ ทดสอบความสัมพันธ์ด้วยสถิติ Fisher exact test โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS รุ่นที่ 15.0 (SPSS Statistics for Windows, Version 15.0. Chicago: SPSS Inc; 2006) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ .05 ($P < .05$)

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลรามธิบดี จำนวนทั้งหมด 70 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จำนวน 47 คน คิดเป็นร้อยละ 67 และผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 23 คน คิดเป็นร้อยละ 33 โดยกลุ่มตัวอย่างได้รับการรักษาด้วยยาซิฟลาติน จำนวน 2 รอบ ร่วมกับการฉายรังสีเป็นเวลา 4 สัปดาห์ โดยจะให้ยาซิฟลาตินในวันที่ 1 และวันที่ 28 ของการรักษา และให้การฉายรังสีตั้งแต่วันที่ 1 ถึงวันที่ 28 ของการรักษา กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ได้รับการศึกษาระดับประถมศึกษา คิดเป็นร้อยละ 24.3 อาชีพแม่บ้าน คิดเป็น



ร้อยละ 32.9 รายได้ต่อเดือนมากกว่า 20,000 บาท คิดเป็น ร้อยละ 68.6 เป็นผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะที่ 2 คิดเป็น ร้อยละ 40.0 สภาพร่างกายปกติไม่มีอาการแสดงของโรค คิดเป็นร้อยละ 85.7 และระยะห่างของการรับยารอบที่ 1 และ รอบที่ 2 เท่ากับ 4 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 41.4 (ตารางที่ 1)

อาการข้างเคียงภายหลังได้รับยาซิฟลาตินร่วมกับการฉายรังสีในระยะเวลา 7 วัน พบว่า อุบัติการณ์การเกิดมากที่สุด 5 อันดับแรกในการรับยารอบที่ 1 และรอบที่ 2 ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย คิดเป็นร้อยละ 84.3 และร้อยละ 88.6 อาการเบื่ออาหาร คิดเป็นร้อยละ 80.0 และร้อยละ 84.3 อาการคลื่นไส้ คิดเป็นร้อยละ 75.7 และร้อยละ 77.1 อาการท้องผูก คิดเป็นร้อยละ 70.0 และร้อยละ 65.7 และอาการนอนไม่หลับ คิดเป็นร้อยละ 62.8 และร้อยละ 60.0 ตามลำดับ และพบอาการที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จำนวน 2 อาการ คือ อาการคลื่นไส้ ในการรับยาซิฟลาติน รอบที่ 1 ($P = .04$) และอาการอาเจียนในการรับยาซิฟลาติน รอบที่ 2 ($P = 0.2$) (ตารางที่ 2) พบอาการข้างเคียงระดับรุนแรง

(คะแนน 3 - 4) ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จำนวน 27 คน คิดเป็นร้อยละ 57 และในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 9 คน คิดเป็นร้อยละ 39 และระดับความรุนแรงของอาการข้างเคียงหลังได้รับยาซิฟลาตินในผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ในรอบที่ 1 ที่พบบ่อย 3 อันดับแรก คือ อาการอ่อนเพลีย อาการท้องผูก และอาการท้องเสีย ส่วนที่พบบ่อยหลังการรับยารอบที่ 2 คือ อาการท้องผูก อาการอ่อนเพลีย และอาการอาเจียน ส่วนอาการข้างเคียงระดับรุนแรงในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ที่พบได้บ่อย 3 อันดับแรก หลังการรับยารอบที่ 1 คือ อาการท้องผูก อาการอ่อนเพลีย และอาการนอนไม่หลับ ส่วนอาการข้างเคียงระดับรุนแรงหลังการรับยารอบที่ 2 ที่พบได้บ่อย 3 อันดับแรก คือ อาการอ่อนเพลีย อาการท้องผูก และอาการท้องเสีย (ตารางที่ 3) ผู้ป่วยทุกคนได้รับยา จำนวน 2 รอบ ตามแนวทางการรักษาที่กำหนด แต่มีผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงระดับรุนแรงต้องเลื่อนการรับยาออกไปจำนวน 5 คน แต่ยังคงอยู่ในระยะเวลาที่แพทย์ยอมรับได้

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยยาซิฟลาติน

รายการ	จำนวน (%)			P Value*
	รวม (N = 70)	อายุ ≤ 60 ปี (n = 47)	อายุ > 60 ปี (n = 23)	
ระดับการศึกษา				
ไม่ได้รับการศึกษา	2 (2.9)	-	2 (100.0)	.12
ประถมศึกษา	17 (24.3)	10 (58.8)	7 (41.2)	
มัธยมศึกษา	15 (21.4)	10 (66.7)	5 (33.3)	
อาชีวศึกษา	16 (22.9)	12 (75.0)	4 (25.0)	
ปริญญาตรี	15 (21.4)	12 (80.0)	3 (20.0)	
สูงกว่าปริญญาตรี	5 (7.1)	3 (60.0)	2 (40.0)	
อาชีพ				
เกษตรกร	1 (1.4)	1 (100.0)	-	.13
รับราชการ	8 (11.4)	5 (62.5)	3 (37.5)	
ค้าขาย	9 (12.9)	8 (88.9)	1 (11.1)	
รัฐวิสาหกิจ	4 (5.7)	3 (75.0)	1 (25.0)	
รับจ้าง	5 (7.1)	5 (100.0)	-	
แม่บ้าน	23 (32.9)	14 (60.9)	9 (39.1)	
อื่นๆ	20 (28.6)	11 (55.0)	9 (45.0)	



ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่ได้รับการรักษาด้วยยาซิฟลาติน (ต่อ)

รายการ	จำนวน (%)			P Value*
	รวม (N = 70)	อายุ ≤ 60 ปี (n = 47)	อายุ > 60 ปี (n = 23)	
รายได้ต่อเดือน, บาท				
5,000 - 10,000	2 (2.8)	2 (100.0)	-	.41
10,001 - 15,000	6 (8.6)	4 (66.7)	2 (33.3)	
15,001 - 20,000	14 (20.0)	10 (71.4)	4 (28.6)	
> 20,000	48 (68.6)	31 (64.6)	17 (35.4)	
ระยะของโรค				
ระยะที่ 1	16 (22.9)	11 (68.8)	5 (31.2)	.35
ระยะที่ 2	28 (40.0)	20 (71.4)	8 (28.6)	
ระยะที่ 3	19 (27.1)	13 (68.4)	6 (31.6)	
ระยะที่ 4	7 (10.0)	3 (42.9)	4 (57.1)	
สภาพร่างกาย				
ไม่มีอาการ ทำกิจกรรมได้ปกติ	60 (85.7)	44 (73.3)	16 (26.7)	.02
มีอาการเล็กน้อย ทำกิจกรรมได้ปกติ	10 (14.3)	3 (30.0)	7 (70.0)	
ระยะห่างของการรับยาครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2, สัปดาห์				
3	15 (21.4)	14 (93.3)	1 (6.7)	.56
4	29 (41.4)	14 (48.3)	15 (51.7)	
5	21 (30.0)	15 (71.4)	6 (28.6)	
6	5 (7.2)	4 (80.0)	1 (20.0)	

* ทดสอบความสัมพันธ์โดยใช้สถิติ Fisher exact test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ .05

ตารางที่ 2. อาการข้างเคียงของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังรับยาซิฟลาตินร่วมกับการฉายรังสีที่สัมพันธ์กันตามกลุ่มอายุในการรับยาซิฟลาตินรอบที่ 1 และรอบที่ 2

อาการข้างเคียง*	จำนวน (%)			P Value**
	รวม (N = 70)	อายุ ≤ 60 ปี (n = 47)	อายุ > 60 ปี (n = 23)	
การรับยาครั้งที่ 1				
อ่อนเพลีย	59 (84.3)	42 (71.2)	17 (28.8)	.14
เบื่ออาหาร	56 (80.0)	39 (69.6)	17 (30.4)	.14
คลื่นไส้	53 (75.7)	38 (71.7)	15 (28.3)	< .05
ท้องผูก	49 (70.0)	33 (67.3)	16 (32.7)	.89
นอนไม่หลับ	44 (62.8)	31 (75.6)	13 (24.4)	.76
ปวดเมื่อยตามตัวหรือข้อ	35 (50.0)	25 (71.4)	10 (28.6)	.55
ท้องเสีย	29 (41.4)	20 (68.9)	9 (31.1)	.59
ชาปลายมือ เท้า	28 (40.0)	19 (67.8)	9 (32.2)	.61
อาเจียน	22 (31.4)	19 (86.4)	3 (13.6)	.16



ตารางที่ 2. อาการข้างเคียงของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังรับยาซิฟลาตินร่วมกับการฉายรังสีที่สัมพันธ์กันตามกลุ่มอายุในการรับยาซิฟลาตินรอบที่ 1 และรอบที่ 2 (ต่อ)

อาการข้างเคียง*	จำนวน (%)			P Value**
	รวม (N = 70)	อายุ ≤ 60 ปี (n = 47)	อายุ > 60 ปี (n = 23)	
การรับยารอบที่ 2				
อ่อนเพลีย	62 (88.6)	44 (71.0)	18 (29.0)	.09
เบื่ออาหาร	59 (84.3)	39 (66.1)	20 (33.9)	.84
คลื่นไส้	54 (77.1)	39 (72.2)	15 (27.8)	.12
ท้องผูก	46 (65.7)	33 (71.7)	13 (28.3)	.29
นอนไม่หลับ	42 (60.0)	31 (73.8)	11 (26.2)	.41
ปวดเมื่อยตามตัวหรือข้อ	39 (55.7)	27 (69.2)	12 (30.8)	.66
ท้องเสีย	33 (47.1)	21 (63.6)	12 (36.4)	.39
ชาปลายมือ เท้า	31 (44.3)	22 (71.0)	9 (29.0)	.88
อาเจียน	26 (37.1)	21 (80.8)	5 (19.2)	< .02

* ผู้ป่วย 1 คน อาจมีอาการข้างเคียงมากกว่า 1 อาการ

** ทดสอบความสัมพันธ์ โดยใช้สถิติ Fisher exact test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ .05

ตารางที่ 3. อาการข้างเคียงของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังรับยาซิฟลาตินแบ่งตามระดับความรุนแรงตามกลุ่มอายุในการรับยาซิฟลาตินรอบที่ 1 และรอบที่ 2

อาการข้างเคียง*	จำนวน, คน								P Value ***
	ระดับความรุนแรง**								
	อายุ ≤ 60 ปี				อายุ > 60 ปี				
	1	2	3	4	1	2	3	4	
การรับยารอบที่ 1									
อ่อนเพลีย	19	14	5	4	9	5	3	-	.31
เบื่ออาหาร	12	24	2	1	6	11	-	-	.71
คลื่นไส้	12	22	4	-	8	7	-	-	.17
ท้องผูก	19	7	3	4	6	7	3	-	.24
นอนไม่หลับ	20	10	1	-	7	4	2	-	.45
ปวดเมื่อยตามตัวหรือข้อ	16	8	-	1	5	5	-	-	.63
ท้องเสีย	12	4	3	1	5	3	1	-	.90
ชาปลายมือ, เท้า	18	1	-	-	8	1	-	-	.85
อาเจียน	8	7	4	-	2	1	-	-	.12

ตารางที่ 3. อาการข้างเคียงของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังรับยาซิฟลาตินแบ่งตามระดับความรุนแรงตามกลุ่มอายุในการรับยาซิฟลาตินรอบที่ 1 และรอบที่ 2 (ต่อ)

อาการข้างเคียง*	จำนวน, คน								P Value ***
	ระดับความรุนแรง**								
	อายุ ≤ 60 ปี				อายุ > 60 ปี				
	1	2	3	4	1	2	3	4	
การรับยารอบที่ 2									
อ่อนเพลีย	19	15	8	2	11	4	2	1	.25
เบื่ออาหาร	14	23	1	1	10	9	1	-	.72
คลื่นไส้	14	22	3	-	9	5	1	-	.16
ท้องผูก	19	8	1	5	5	6	1	1	.40
นอนไม่หลับ	16	14	1	-	6	3	2	-	.18
ปวดเมื่อยตามตัวหรือข้อ	21	4	2	-	10	1	1	-	.92
ท้องเสีย	12	8	1	-	7	3	1	1	.59
ชาปลายมือ, เท้า	20	1	1	-	6	2	1	-	.37
อาเจียน	12	6	2	1	5	-	-	-	.21

*ผู้ป่วย 1 คน อาจมีอาการข้างเคียงมากกว่า 1 อาการ

** ระดับความรุนแรงของอาการ แบ่งเป็น 4 ช่วงคะแนน คือ 1 หมายถึง อาการความรุนแรงน้อย 2 หมายถึง อาการความรุนแรงปานกลาง 3 หมายถึง อาการความรุนแรงมาก และ 4 หมายถึง อาการความรุนแรงมากที่สุด

*** ทดสอบความสัมพันธ์โดยใช้สถิติ Fisher exact test กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ .05

อภิปรายผล

จากการศึกษานี้เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี และผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี พบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันด้านสภาพร่างกายเมื่อมารับการรักษา กล่าวคือ ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีสภาพร่างกายอยู่ในระดับที่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ปกติ ทำงานหนักได้ และไม่มีอาการแสดงของโรคจำนวน 44 คน และผู้ป่วยมีสภาพร่างกายอยู่ในระดับที่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ปกติ แต่มีอาการแสดงของโรคเล็กน้อย จำนวน 3 คน ขณะที่ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี มีสภาพร่างกายอยู่ในระดับที่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ปกติ ทำงานหนักได้ และไม่มีอาการแสดง

ของโรค จำนวน 16 คน และผู้ป่วยมีสภาพร่างกายอยู่ในระดับที่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ปกติ แต่มีอาการแสดงของโรคเล็กน้อย จำนวน 7 คน แสดงให้เห็นว่าปัจจัยด้านสภาพร่างกายมีผลต่ออาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้นำตัวแปรกวน (Confounding factors) อื่นๆ มาใช้วิเคราะห์ร่วมด้วย เช่น โรคประจำตัว อาชีพ ระดับการศึกษา เป็นต้น

อุบัติการณ์อาการข้างเคียงของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกหลังการรับยาซิฟลาตินรอบที่ 1 และรอบที่ 2 ที่พบมากที่สุด 5 อันดับแรกคือ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ ท้องผูก และนอนไม่หลับ ตามลำดับ จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า เมื่อแบ่งตามกลุ่มอายุ อาการข้างเคียงบางกลุ่มอาการหลังรับยาซิฟลาติน มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งไม่สอดคล้องกับรายงานการศึกษา

ของ Alan และคณะ¹³ และการศึกษาของ Corey และคณะ¹⁴ ที่ศึกษาผลข้างเคียงจากการรับยาซิสพลาตินในผู้ป่วย มะเร็งปอด โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 70 ปี และกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี พบว่า อาการข้างเคียงหลังรับยาซิสพลาตินไม่มีความแตกต่างกัน ระหว่าง 2 กลุ่ม แต่จากการศึกษานี้พบว่า หลังการรับยาซิสพลาตินในรอบที่ 1 พบอาการคลื่นไส้ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P = .04$) และหลังการรับยาซิสพลาตินในรอบที่ 2 พบอาการอาเจียน มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P = .02$) ซึ่งอายุอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้¹⁶⁻¹⁷

เมื่อพิจารณาตามระดับความรุนแรงของอาการข้างเคียงที่อ้างอิงจาก Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 5.0¹⁵ พบอาการท้องผูก มีความรุนแรงมากที่สุดในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี รองลงมาคือ อาการอ่อนเพลีย โดยจะพบหลังการรับยาทั้ง 2 รอบ แต่ไม่พบความรุนแรงของอาการอ่อนเพลียหลังการรับยารอบที่ 1 ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี แต่จะพบอาการข้างเคียงระดับรุนแรงหลังการรับยารอบที่ 2 จำนวน 3 อาการคือ ท้องผูก ท้องเสีย และอ่อนเพลีย ในผู้ป่วย จำนวน 2 คน โดยผู้ป่วยคนที่ 1 พบอาการท้องเสียและอ่อนเพลียหลังการรับยาซิสพลาตินในวันที่ 5 - 7 ซึ่งปัจจัยที่ทำให้เกิดอาการดังกล่าวอาจมาจากการฉายแสงที่ไปกระทบลำไส้ใหญ่ส่วนปลายจึงทำให้ท้องเสีย¹⁸ ส่วนผู้ป่วยคนที่ 2 พบอาการท้องผูกหลังการรับยาซิสพลาตินในวันที่ 2 - 7 ซึ่งเป็นอาการที่เกิดที่ต่ำมาก โดยปัจจัยการเกิดอาจเป็นผลมาจากยาป้องกันอาเจียนหรือจากยาซิสพลาตินที่มีผลต่อเส้นประสาทบริเวณลำไส้ ทำให้ลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ โดยอาการดังกล่าวจะเกิดขึ้นชั่วคราวและดีขึ้นภายหลังได้รับการรักษาไปแล้ว 1 สัปดาห์¹⁹

การศึกษานี้จะช่วยให้ง่ายขึ้นที่ทีมสุขภาพโดยเฉพาะ พยาบาลหรือแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ทราบถึงชุดของอาการและรูปแบบการเปลี่ยนแปลงการเกิดอาการข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดซิสพลาตินที่ใช้ในผู้ป่วย

มะเร็งปากมดลูก ซึ่งจะช่วยให้เจ้าหน้าที่ทีมสุขภาพสามารถนำไปประยุกต์ใช้เป็นแนวทางในการส่งเสริมการดูแลตนเองของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดซิสพลาติน เพื่อลดความรุนแรงของอาการข้างเคียงสามารถปรับตัวและจิตใจในการดำเนินชีวิตระหว่างการรับยาเคมีบำบัด และสามารถรับยาเคมีบำบัดได้ตรงตามรอบของแผนการรักษา รวมทั้งเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเผชิญกับอาการข้างเคียงได้อย่างเหมาะสมและได้รับการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

สรุปผล

อาการข้างเคียงที่พบภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดชนิดซิสพลาตินในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกแต่ละช่วงอายุไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีความแตกต่างกันในบางกลุ่มอาการของแต่ละกลุ่มอายุและรอบของการรับยาซิสพลาติน จึงสามารถนำผลที่ได้ไปใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการจัดการกับอาการข้างเคียงหลังรับยาซิสพลาตินในแต่ละกลุ่มอายุได้ เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยสามารถผ่านความทุกข์ทรมานจากการรักษาและสามารถเข้ารับการรักษาดังตรงรอบเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาได้ดีขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้นำเสนอผลงานในการประชุม MASCC/ISOO 2019 Annual Meeting on Supportive Care in Cancer ระหว่างวันที่ 21 - 23 มิถุนายน พ.ศ. 2562 ณ เมืองซานฟรานซิสโก รัฐแคลิฟอร์เนีย สหรัฐอเมริกา โดยได้รับการสนับสนุนงบประมาณจากคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอาบอรุณ เลิศจรสุข และ อาจารย์ นายแพทย์ กฤษดา ไพรวฒนาพันธุ์ ที่ปรึกษาโครงการ ตลอดจนผู้เข้าร่วมวิจัยและทีมงานทุกท่านที่ให้ความร่วมมือและช่วยสนับสนุนให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี



References

- Petusiri J, Kakanaporn C. Basic Principles of Radiation Oncology in Gynecologic Cancer. In: Srisomboon J, Kietpeerakool C, eds. *Gynecologic Oncology*. Bangkok: The Royal Thai College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011:355-375.
- Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Chula Cancer. Education and research: Radiotherapy for cervical carcinoma. <https://www.chulacancer.net/education-inner.php?id=388>. Accessed January 14, 2020.
- Warwick GP. The Mechanism of action of alkylating agents. *Cancer Res*. 1963;23:1315-1333. https://cancerres.aacrjournals.org/content/23/8_Part_1/1315.full-text.pdf. Accessed January 14, 2020.
- Fuertes MA, Castilla J, Alonso C, Pérez JM. Cisplatin biochemical mechanism of action: from cytotoxicity to induction of cell death through interconnections between apoptotic and necrotic pathways. *Curr Med Chem*. 2003;10(3):257-266. doi:10.2174/0929867033368484.
- Kartalou M, Essigmann JM. Mechanisms of resistance to cisplatin. *Mutat Res*. 2001; 478(1-2):23-43. doi:10.1016/s0027-5107(01)00141-5.
- Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(4):307-320. doi:10.1038/nrd1691.
- Johnstone TC, Park GY, Lippard SJ. Understanding and improving platinum anticancer drugs--phenanthriplatin. *Anticancer Res*. 2014;34(1):471-476.
- Petrović M, Todorović D. Biochemical and molecular mechanisms of action of cisplatin in cancer cells. *FU Med Bio*. 2016;18(1):12-18.
- Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014;740: 364-378. doi:10.1016/j.ejphar.2014.07.025.
- Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Chula Cancer. Services: Knowledge of chemotherapy and the side effects of drugs. <http://www.chulacancer.net/services-list-page.php?id=352#5>. Accessed January 14, 2020.
- Sookpresert A. A step by step practical guide before giving chemotherapy. Presented as part of Workshop and Traineeship for Oncology Pharmacy Practitioners; 2011:40-56. <http://thaihp.org/index2.php?option=showfile&tbl=home&id=972>. Accessed January 14, 2020.
- Department of Older Persons, Ministry of Social Development and Human Security. *The Act on the Elderly, B.E. 2546 (2003 A.D.)*. Bangkok: Ministry of Social Development and Human Security; 2010. http://www.dop.go.th/download/laws/regulation_th_20160807155130_1.pdf. Accessed January 14, 2020.
- Yuen AR, Zou G, Turrisi AT, et al. Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma. *Cancer*. 2000;89(9):1953-1960. doi:10.1002/1097-0142(20001101)89:9<1953::aid-cncl11>3.3.co;2-y.
- Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(3): 173-181. doi:10.1093/jnci/94.3.173.
- US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_QuickReference_8.5x11.pdf. Published November 27, 2017. Accessed January 14, 2020.
- Molassiotis A, Saunders MP, Valle J, et al. A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre.



- Support Care Cancer*. 2008; 16(2):201-208. doi:10.1007/s00520-007-0343-7.
17. Pirri C, Katris P, Trotter J, Bayliss E, Bennett R, Drummond P. Risk factors at pretreatment predicting treatment-induced nausea and vomiting in Australian cancer patients: a prospective, longitudinal, observational study. *Support Care Cancer*. 2011;19(10): 1549-1563. doi:10.1007/s00520-010-0982-y.
18. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341-1346. doi:10.1016/0360-3016(95)00060-C.
19. Gibson RJ, Keefe DM. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies. *Support Care Cancer*. 2006;14(9):890-900. doi:10.1007/s00520-006-0040-y.

Study of Side Effects of Patients Receiving Cisplatin in the Treatment of Cervical Cancer by Age Group

Rachadapan Chaitosa¹, Worathida Maskasame¹

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Background: Cisplatin is one of the options of chemotherapy used to treat cervical cancer. Patient can experience side effects from drugs frequently with many factors as a catalyst including the age of the patient.

Objective: To compare the side effects of cervical cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy (Cisplatin) 2 rounds between patients ≤ 60 years and > 60 years.

Methods: A retrospective study, 70 cervical cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy at Ramathibodi Hospital were investigated. Questionnaires about adverse effects were completed by patients at home 7 days after 1st and 2nd courses of combined therapy. The side effects of cervical cancer patients between groups was analyzed.

Results: Of 70 patients, there were 47 patients ≤ 60 years and 23 patients > 60 years. After the 1st course, life-threatening side effects occurred in 9 patient's ≤ 60 years but none occurred in patients > 60 years. Younger patients also had significant more nausea than older patients ($P < .05$). After the 2nd course, younger patients also had significant more vomiting than older patients ($P < .05$). The most common side effects for both age groups were fatigue and anorexia respectively.

Conclusions: Patients younger than 60 year would experience significantly more symptoms of nausea and vomiting after the 1st and 2nd courses of concurrent chemoradiotherapy.

Keywords: Cisplatin, Side effects, Cervical cancer, Age

Rama Med J: doi:10.33165/rmj.2020.43.4.200444

Received: July 19, 2019 **Revised:** January 16, 2020 **Accepted:** October 30, 2020

Corresponding Author:

Rachadapan Chaitosa
Department of Obstetrics
and Gynaecology
Faculty of Medicine
Ramathibodi Hospital,
Mahidol University,
270 Rama VI Road, Ratchathewi,
Bangkok 10400, Thailand.
Telephone: +668 9886 8999
Fax: +66 2201 1416
E-mail: chaitosa_pum@hotmail.com

