

การศึกษาเปรียบเทียบขนาดของวิตามินบี 6 ขนาด 400 มิลลิกรัม และ 200 มิลลิกรัมต่อวัน
เพื่อป้องกันกลุ่มอาการมือเท้าอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด



นายเทพ เฉลิมชัย

สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

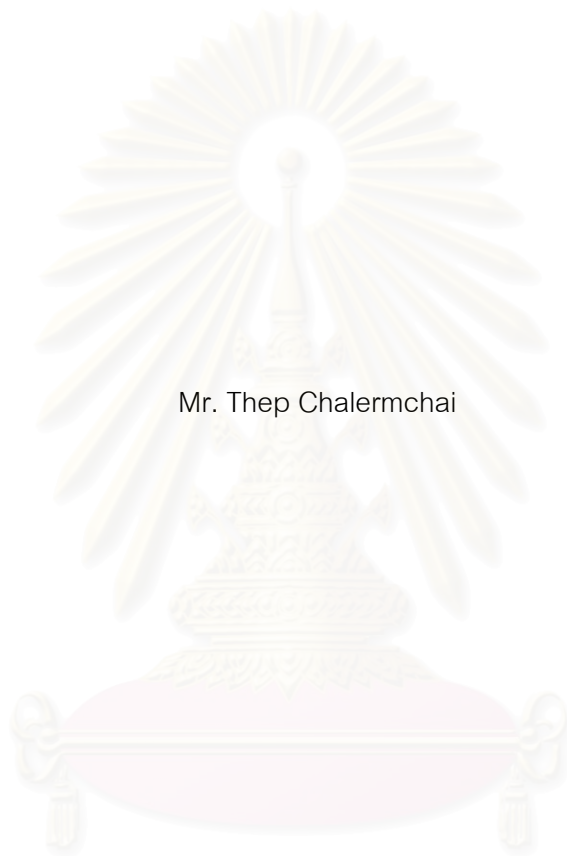
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2549

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A RANDOMIZED TRIAL OF TWO DIFFERENT DOSES OF PYRIDOXINE IN THE
PREVENTION OF CAPECITABINE ASSOCIATED PALMAR-PLANTAR
ERYTHRODYSESTHESIA



Mr. Thep Chalermchai

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2006

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาเปรียบเทียบขนาดของวิตามินบี 6 ขนาด 400 มิลลิกรัม และ 200 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันกลุ่มอาการมือเท้าอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด


โดย นาย เทพ เฉลิมชัย

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

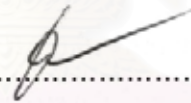
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นรินทร์ วรวิทย์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต


..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

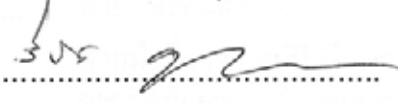
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธานินทร์ อินทรกำธรชัย)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นรินทร์ วรวิทย์)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สอนกระต่าย)


..... กรรมการ
(อาจารย์ วินัส อุดมประเสริฐกุล)

เทพ เฉลิมชัย : การศึกษาเปรียบเทียบขนาดของวิตามินบี 6 ขนาด 400 มิลลิกรัมและ 200 มิลลิกรัม ต่อวันเพื่อป้องกันกลุ่มอาการมือเท้าอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคปไซตาบีน (A RANDOMIZED TRIAL OF TWO DIFFERENT DOSES OF PYRIDOXINE IN THE PREVENTION OF CAPECITABINE ASSOCIATED PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA.) อ. ที่ปรึกษา: รศ.นพ.นรินทร์ วรวิทย์, อ.ที่ปรึกษาร่วม: ผศ.นพ. ดร.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์, 49 หน้า.

ที่มาของงานวิจัย: เคปไซตาบีนเป็นยาเคมีบำบัดที่เกิดโรคมือเท้าอักเสบได้บ่อย ปัจจุบัน ยังไม่มีการรักษาเฉพาะที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันอาการเหล่านี้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์เกิดโรคมือเท้าอักเสบของคนไข้ทั้งสองกลุ่มศึกษา วัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์เกิดโรคมือเท้าอักเสบความรุนแรงระดับสามและระยะเวลาจนเกิดอาการของโรคมือเท้าอักเสบของทั้งสองกลุ่มศึกษา

วิธีการดำเนินการ: ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งลำไส้ใหญ่จะได้รับยาเคปไซตาบีน ขนาด 2,000 – 2,500 มก./ม.² ต่อวัน โดยการได้รับยา 2 สัปดาห์สลับกับพัก 1 สัปดาห์ร่วมกับวิตามินบี 6 ขนาด 200 หรือ 400 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งคนไข้ตามวิธีสุ่มเลือก

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งสิ้น 56 ราย เข้าร่วมการศึกษา คนไข้ที่ได้รับวิตามินบี 6 ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน พบมือเท้าอักเสบ 11/28 ราย (39.3%) ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน พบ 20/28 ราย (71.4%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (relative risk 0.26,0.08-0.79,p=0.031) คนไข้กลุ่มที่ได้วิตามินบี 6 ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน พบอาการมือเท้าอักเสบความรุนแรงระดับสาม 3/28 ราย (10.7%) ในขณะที่กลุ่ม 400 มิลลิกรัมต่อวันไม่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการและนอกจากนี้ยังเกิดอาการของโรคช้ากว่า (87 ต่อ 62 วัน) คนไข้ที่ได้รับวิตามินบี 6 ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวันมีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าเมื่อเทียบกับขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน (57.9% ต่อ 20%)

สรุป: วิตามินบี 6 หรือ pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันมีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะมือเท้าอักเสบจากยาเคปไซตาบีนเมื่อเทียบกับขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน นอกจากนี้ยังสามารถลดความรุนแรงและย้ดระยะเวลาการเกิดอาการของโรคได้ อย่างไรก็ตามพบว่าผลการตอบสนองต่อการรักษาลดลงในกลุ่มคนไข้ที่ได้รับวิตามินบี 6 ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งผลดังกล่าวจำเป็นต้องมีศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา.....2549.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4774731030 : MAJOR MEDICINE (MEDICAL ONCOLOGY)

KEY WORDS: PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA / CAPECITABINE / PYRIDOXINE

THEP CHALERMCHAI: A RANDOMIZED TRIAL OF TWO DIFFERENT DOSES OF PYRIDOXINE IN THE PREVENTION OF CAPECITABINE ASSOCIATED PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA.

ASSOC.PROF.NARIN VORAVUD, M.D., ASST.PROF.VIROTE SRIURANPONG, M.D. 49 pp.

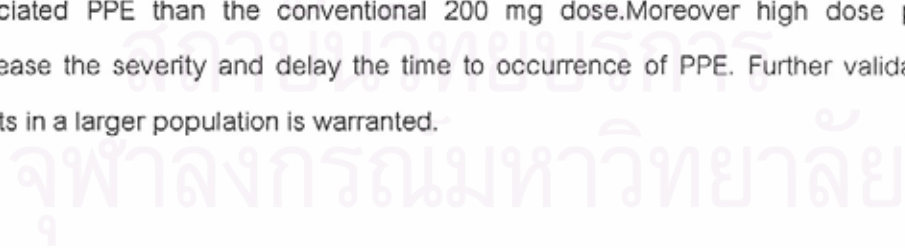
Background and aims: Administration of capecitabine for the treatment of colorectal and breast cancer frequently causes palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE).Currently, there is limited information available regarding the appropriate prophylaxis of PPE associated with capecitabine.

Objectives: To study the effectiveness of two different doses of pyridoxine in the prevention of PPE.

Materials and methods: Patients with histologically confirmed breast cancer or colorectal cancer receiving single agent in 3-week cycle of treatment were randomly assigned to receive 200 mg or 400 mg daily of pyridoxine for the PPE prophylaxis.

Results: There were 56 patients participating in this study. The baseline characteristics of patients were generally similar in both groups .PPE occurred in 11 of 28 (39.3%) patients in the high dose comparing to 20 of 28 (71.3%) in the low dose arm (relative risk 0.26 [0.08, 0.79], $p=0.031$). Severe PPE interfering with daily activities developed in 3 of 28 (10.7%) versus none in patients receiving 200 mg versus 400 mg pyridoxine respectively ($p=0.236$). High dose pyridoxine treatment appeared to have a longer time to the first event comparing to the low dose group, 87 days versus 62 days. Interestingly, Patients receiving higher dose pyridoxine achieved less tumor response than the lower dose group.

Conclusion: Pyridoxine at 400 mg is more effective in the prevention of capecitabine associated PPE than the conventional 200 mg dose.Moreover high dose pyridoxine may decrease the severity and delay the time to occurrence of PPE. Further validation the above results in a larger population is warranted.



DepartmentMedicine.....Student's signature.....*[Signature]*

Field of study.....Medicine.....Advisor's signature.....*[Signature]*

Academic year.....2006.....Co-advisor's.....*[Signature]*

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ดอกเตอร์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ รองศาสตราจารย์นายแพทย์นรินทร์ วรภูมิ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม วินัส อุดมประเสริฐกุล กรรมการสอบ ที่สละเวลาในการสอบ ให้คำแนะนำและแนวทางในการวิจัย ขอขอบพระคุณท่านอาจารย์หญิง สุวรรณศรี อาจารย์แพทย์หญิงกษยา ต้นติผลาซึ่งช่วยเหลือในการคัดเลือกและดูแลผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัย ขอขอบคุณท่านผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวิภากร โสภาวงศ์และคุณกิตติชัย ประเจ็ดชัยวงศ์ที่ ให้คำแนะนำและเป็นแรงผลักดันให้การดำเนินการวิจัยเป็นผลสำเร็จ

ขอขอบคุณพยาบาลวิจัย คุณลักษิกา คุณสกลวรรณ เจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งวิทยา คุณสมจิตร คุณชลเดช ที่ช่วยติดตามคนไข้ เก็บข้อมูล ขอขอบคุณเภสัชกรหญิงสิรินทร์ องคสิงห์ ที่กรุณาสืบค้นข้อมูลทางยาเพิ่มเติม ขอขอบพระคุณ บิดา มารดา และพี่น้องที่ให้กำลังใจจนศึกษาเป็นผลสำเร็จ และท้ายที่สุดขอขอบคุณผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัยทุกท่านที่สละเวลาเข้าร่วมศึกษาวิจัยทำให้งานทุกอย่างสำเร็จ ลุล่วงลงด้วยดีเพื่อจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมะเร็งและการวิจัยในภายหน้าต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

| | หน้า |
|--|------|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ง |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | จ |
| กิตติกรรมประกาศ..... | ฉ |
| สารบัญ..... | ช |
| สารบัญตาราง..... | ญ |
| สารบัญภาพ..... | ฎ |
| คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ..... | ฏ |
| บทที่ | |
| 1 บทนำ..... | 1 |
| 1.1. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย..... | 1 |
| 1.2. คำถามการวิจัย..... | 2 |
| 1.3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... | 2 |
| 1.4. สมมุติฐานของการวิจัย..... | 2 |
| 1.5. กรอบความคิดในการวิจัย..... | 3 |
| 1.6. ข้อตกลงเบื้องต้น..... | 3 |
| 1.7. ข้อจำกัดของการวิจัย..... | 3 |
| 1.8. คำสำคัญ..... | 4 |
| 1.9. คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย..... | 4 |
| 1.10. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... | 5 |
| 1.11. ปัญหาทางจริยธรรม..... | 5 |
| 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... | 6 |
| 2.1 ยา capecitabine..... | 6 |
| 2.1.1 ลักษณะและโครงสร้างทางเคมีของยา capecitabine..... | 6 |
| 2.1.2 ลักษณะทางเภสัชคดีนค..... | 6 |
| 2.1.3 กลไกออกฤทธิ์..... | 7 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.1.4 | ข้อมูลศึกษาวิจัยทางคลินิกของยา capecitabine..... | 8 |
| 2.1.5 | ผลข้างเคียงของยา capecitabine | 9 |
| 2.2 | Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE)..... | 10 |
| 2.2.1 | อุบัติการณ์ของPPE..... | 10 |
| 2.2.2 | อาการและอาการแสดงของ PPE..... | 10 |
| 2.2.3 | การแบ่งความรุนแรงของโรค PPE..... | 11 |
| 2.2.4 | กลไกการเกิดโรคและลักษณะเฉพาะทางพยาธิของโรค PPE..... | 12 |
| 2.2.5 | ยาที่พบโรค PPEได้บ่อย..... | 12 |
| 2.2.6 | การรักษาภาวะ PPE..... | 13 |
| 2.3 | Pyridoxine หรือวิตามินบี 6..... | 14 |
| 2.3.1 | ประวัติการค้นพบ..... | 14 |
| 2.3.2 | ลักษณะและโครงสร้างทางเคมี..... | 14 |
| 2.3.3 | การดูดซึมและการกระจาย..... | 14 |
| 2.3.4 | การเผาผลาญและการขับถ่ายยา..... | 14 |
| 2.3.5 | การศึกษาความปลอดภัยของวิตามินบี 6 | 15 |
| 2.3.6 | ข้อบ่งชี้ทางคลินิกของวิตามินบี 6 | 15 |
| 2.3.7 | ข้อมูลการศึกษาวิตามินบี6ในการป้องกันและรักษาภาวะPPE..... | 15 |
| 3 | วิธีดำเนินการวิจัย..... | 17 |
| 3.1 | รูปแบบการวิจัย..... | 17 |
| 3.2 | ระเบียบวิธีวิจัย..... | 17 |
| 3.2.1 | ประชากรที่ศึกษา..... | 17 |
| 3.2.2 | เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา..... | 17 |
| 3.2.3 | เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา..... | 17 |
| 3.2.4 | การคำนวณขนาดตัวอย่าง..... | 18 |
| 3.2.5 | วิธีการศึกษา..... | 19 |
| 3.2.6 | การเก็บรวบรวมข้อมูล..... | 20 |
| 3.2.7 | การวิเคราะห์ข้อมูล..... | 20 |

| บทที่ | หน้า |
|---|------|
| 3.3 ปัญหาทางจริยธรรม..... | 21 |
| 3.4 ข้อจำกัดในการวิจัย..... | 21 |
| 3.5 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย..... | 21 |
| 3.6 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข..... | 21 |
| 3.7 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน..... | 22 |
| 4 ผลการวิจัย..... | 23 |
| 4.1 ลักษณะจำเพาะขั้นพื้นฐานผู้เข้าร่วมการศึกษา..... | 23 |
| 4.2 การศึกษาเกี่ยวกับยา capecitabine ที่ผู้ป่วยได้รับ..... | 25 |
| 4.2.1 ข้อบ่งชี้ในการได้รับยา..... | 25 |
| 4.2.2 ขนาดของยา ที่ได้รับ..... | 25 |
| 4.2.3 ข้อมูลการปรับลดขนาดยาเนื่องจากผลข้างเคียง..... | 26 |
| 4.3 ผลของยา pyridoxine ต่ออุบัติการณ์เกิดโรค PPE..... | 26 |
| 4.3.1 ข้อมูลเปรียบเทียบอุบัติการณ์เกิด PPE ทั้งหมด..... | 26 |
| 4.3.2 ข้อมูลเปรียบเทียบความรุนแรงของโรค PPE..... | 27 |
| 4.3.3 ข้อมูลเปรียบเทียบความรุนแรงระดับ 3 ของโรค PPE..... | 27 |
| 4.4 ผลการศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาจนเกิดอาการของ PPE..... | 28 |
| 4.5 ผลการศึกษาการตอบสนองของโรคต่อยา capecitabine..... | 29 |
| 4.6 ผลการศึกษาในแง่ระยะเวลาของการกลับมาเป็นใหม่ของโรค หรือ โรคกำเริบ..... | 31 |
| 4.7 ผลการศึกษาเกี่ยวกับ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลา การมีชีวิต..... | 32 |
| 5 อภิปรายผลการวิจัย..... | 33 |
| 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ..... | 36 |
| รายการอ้างอิง..... | 37 |
| ภาคผนวก..... | 44 |
| ภาคผนวก ก. แบบฟอร์มยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย..... | 46 |
| ภาคผนวก ข. แบบฟอร์มที่ใช้ในการเก็บข้อมูล..... | 46 |
| ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... | 49 |

สารบัญญัตราสาร

| ตารางลำดับที่ | หน้า |
|---|------|
| 1 ผลข้างเคียงของยา Capecitabine จากการศึกษาวิจัย EXACT trial..... | 9 |
| 2 เปรียบเทียบการแบ่งความรุนแรงของ PPE ตาม WHO และ NCI criteria..... | 11 |
| 3 เปรียบเทียบลักษณะเฉพาะทางพยาธิกับลักษณะทางคลินิกตาม WHO criteria..... | 12 |
| 4 ยาที่พบกลุ่มอาการมือเท้าอักเสบได้บ่อย..... | 12 |
| 5 การปรับลดขนาดยาตามระดับความรุนแรงของโรค PPE..... | 13 |
| 6 การบริหารงานวิจัยและการปฏิบัติงาน..... | 22 |
| 7 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มศึกษา..... | 24 |
| 8 ข้อบ่งชี้และขนาดยาของผู้ป่วยกลุ่มศึกษา..... | 25 |
| 9 ข้อมูลการเกิดภาวะ PPE ของคนไข้ทั้งสองกลุ่มศึกษา..... | 26 |
| 10 การเปรียบเทียบผล Multivariate analysis อาการมือเท้าอักเสบ..... | 27 |
| 11 การตอบสนองต่อการรักษา..... | 29 |
| 12 การเปรียบเทียบผล Multivariate analysis การตอบสนองต่อการรักษา..... | 30 |

สารบัญภาพ

| ภาพลำดับที่ | หน้า |
|--|------|
| 1 กรอบความคิดในการวิจัย..... | 3 |
| 2 ลักษณะโครงสร้างทางเคมีของ ยา pectabine..... | 6 |
| 3 ขั้นตอนทางเภสัชคลินิกของยา Capecitabine..... | 7 |
| 4 แสดงลักษณะเฉพาะของโรค PPE, grade II..... | 11 |
| 5 ลักษณะโครงสร้างทางเคมีของ ยา Pyridoxine..... | 14 |
| 6 ระยะเวลาจนเกิดอาการของ PPE (Time-To-First Event, TTE)..... | 29 |
| 7 ระยะเวลาของการกลับมาเป็นใหม่ของโรค หรือ โรคกำเริบ (TTF)..... | 32 |
| 8 ค่าเฉลี่ย ของระยะเวลา การมีชีวิต หรือ Median overall survival (MOS)..... | 33 |



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์และคำย่อ

| | |
|---------|--|
| ALT | Alanine Transaminase |
| AST | Aspartate Transaminase |
| CTEP | Cancer Therapy Evaluation Program |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DFS | Disease-free survival |
| DMSO | Dimethyl-Sufoxide |
| DNA | Deoxyribo Nucleic Acid |
| ECOG | Eastern Collaborative Oncology Group |
| HR | Hazard Ratio |
| LV | Leucovorin |
| MOS | Median Overall Survival |
| NCI | National Cancer Institute |
| PPE | Palmar-Plantar Erythrodysesthesia |
| RR | Response Rate |
| TS | Thymidylate Synthase |
| TTE | Time To first Event |
| TTP | Time to Progression |
| WHO | World Health Organization |
| 5' DFUR | 5'-Deoxy-5-Fluoro Cytidine |
| 5' DFUR | 5'-Deoxy-5-Fluoro Uridine |
| 5-FU | 5- Fluorouracil |
| 95% CI | 95 percent Confidence Interval |

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย (background and rationale)

ภายหลังจากที่ ยา capecitabine ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ให้เป็นยาเคมีบำบัดชนิดรับประทาน สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม หรือมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะแพร่กระจาย (metastatic setting) หรือเพื่อเป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant setting) ทำให้มีการใช้ยาชนิดนี้กันอย่างแพร่หลายควบคู่ไปกับการพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะ Palmar-plantar erythrodysesthesia หรือ PPE ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากยาเคมีบำบัดก็มีอัตราเพิ่มมากขึ้นเช่นกัน ปัจจุบันความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรค การป้องกัน และการรักษาของภาวะ PPE ไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด สำหรับการรักษาที่ได้รับการยอมรับโดยทั่วไปเมื่อผู้ป่วยมีอาการ PPE เกิดขึ้น ส่วนใหญ่จำเป็นต้องหยุดยาชั่วคราวจนกว่าอาการดีขึ้น จึงค่อยปรับลดขนาดของยาในภายหลัง

สำหรับการรักษาเฉพาะหรือการป้องกันนั้น จากการสืบค้นข้อมูลย้อนหลังพบว่า pyridoxine หรือวิตามินบี 6 มีข้อมูลในการศึกษาที่พบว่าได้ผลดีทั้งในการรักษา และการป้องกัน โรค PPE แต่จำนวนคนไข้ที่ศึกษาปริมาณไม่มาก ส่วนใหญ่เป็นศึกษาระยะที่สองเท่านั้น นอกจากนี้ปริมาณยา pyridoxine ที่ได้รับต่อวันยังไม่มีการศึกษาแน่ชัดถึงขนาดที่เหมาะสม จนถึงปัจจุบันยังไม่พบว่ามีการศึกษาวิจัยเชิงก้าวหน้าถึงผลของ pyridoxine ในการป้องกัน โรค PPE จากยา capecitabine ดังนั้น การศึกษาวิจัยครั้งนี้ จึงมุ่งเน้นในเรื่องการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบแบบสุ่มเลือกเป็นครั้งแรกของยา pyridoxine ทั้งในขนาด 200 และ 400 มิลลิกรัมต่อวัน ในการป้องกันการเกิด PPE ในผู้ป่วยมะเร็งที่ ได้รับยา capecitabine

ถ้าการศึกษานี้เป็นผลสำเร็จ จะเป็นข้อมูลในการพิจารณาใช้ยาวิตามินบี 6 ขนาดที่เหมาะสม และเป็นมาตรฐานในการป้องกันภาวะ PPE ได้ โดยสามารถช่วยผู้ป่วยส่วนหนึ่งซึ่งเสี่ยงต่อการเกิด ผิวน้ำลอก เจ็บปวด เดินลำบาก บางครั้งไม่สามารถทำกิจวัตรได้ตามปกติหรือต้องนอนพักรักษาตัวที่โรงพยาบาลซึ่งเป็นการสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายโดยไม่จำเป็น ทำให้ผู้ป่วยปลอดภัยเหล่านี้ได้และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยเพิ่มค่าใช้จ่ายเพียงเล็กน้อยเนื่องจากวิตามินบี 6 ราคาไม่แพง

1.2 คำถามการวิจัย (research questions)

คำถามหลัก : (primary research question)

ยา pyridoxine หรือวิตามิน บี 6 ขนาดสูง 400 มิลลิกรัมต่อวันสามารถป้องกันการเกิด PPE ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา capecitabine ได้ดีกว่าขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวันหรือไม่

คำถามรอง : (secondary research questions)

ยา pyridoxine หรือวิตามิน บี 6 ขนาดสูง 400 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดความรุนแรงของภาวะ PPE ได้ดีกว่า และอาการของโรคเกิดช้ากว่า (time to first event, TTE) เมื่อเปรียบเทียบกับขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวันหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการลดอุบัติการณ์เกิด PPE ของ pyridoxine หรือวิตามิน บี 6 ขนาด 400 และ 200 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา capecitabine

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการลดอุบัติการณ์เกิด PPE ในความรุนแรงระดับ สามของ ยา pyridoxine หรือวิตามิน บี 6 ขนาด 400 และ ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน

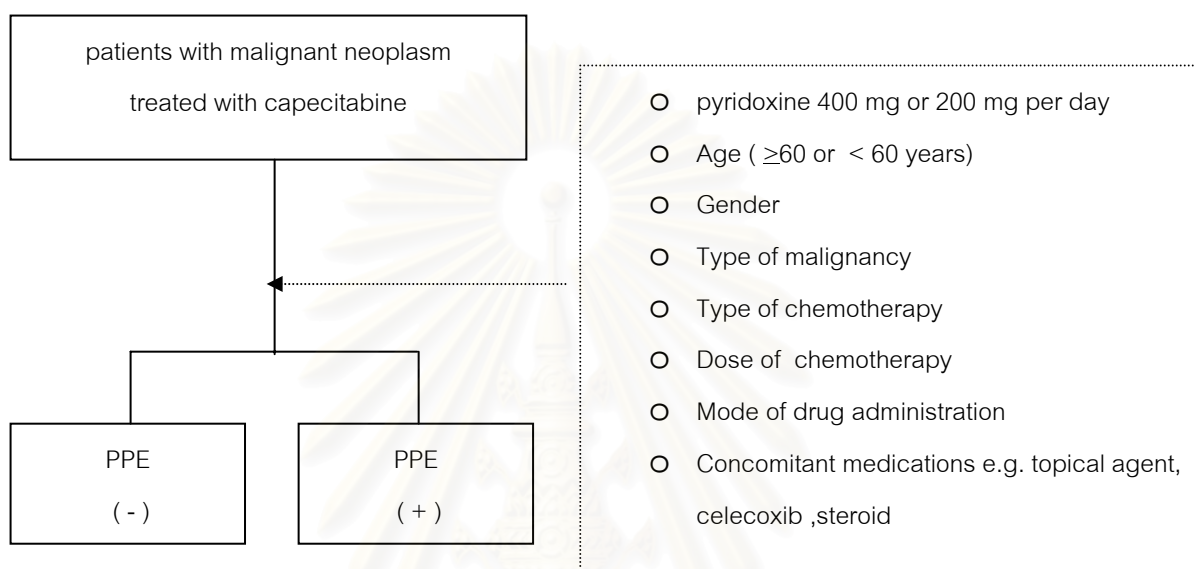
เพื่อศึกษาเปรียบเทียบ ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดอาการ PPE ครั้งแรกของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

1.4 สมมุติฐานของการวิจัย (hypothesis)

pyridoxine หรือวิตามิน บี 6 ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดอุบัติการณ์เกิด PPE ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา capecitabine ได้ดีกว่า pyridoxine หรือวิตามิน บี 6 ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน

1.5 กรอบความคิดในการวิจัย

แผนภาพที่ 1 กรอบความคิดในการวิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (assumption)

คนไข้ทุกคนที่เข้าร่วมโครงการต้องมีผลชิ้นเนื้อยืนยันว่าเป็นมะเร็งเต้านม หรือ ลำไส้ใหญ่
ขนาดของยา capecitabine ที่ได้ต้องมีขนาด 2000-2500 มก.ต่อ ม.² ต่อ วัน
คนไข้ลงรายชื่อให้ความยินยอมก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย (limitation)

ข้อจำกัดเกี่ยวกับจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาในระยะเวลาที่จำกัด วิธีการแก้ไขโดยการตรวจคัดเลือก
ผู้ป่วยทั้งที่แผนกอายุรกรรมและแผนกรังสีรักษา ทำให้สามารถมีจำนวนผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัยเพียงพอ
ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัยไม่สามารถมาตามเวลาที่นัดหรือเกิดอาการข้างเคียงตามหลัง
ทางผู้วิจัยจะให้เบอร์โทรศัพท์ติดต่อโดยตรงเพื่อสอบถามอาการ การดูแลอาการเบื้องต้น รวมถึงการนัด
หมายให้ผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัยมาติดตามอาการในภายหลัง

1.8 คำสำคัญ (key Words)

pyridoxine

capecitabine

palmar- plantar erythrodysesthesia

1.9 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

Palmar- plantar erythrodysesthesia (PPE)

ภาวะกลุ่มอาการมือเท้าอักเสบที่เกิดจากยาเคมีบำบัดแบ่งความรุนแรงตามเกณฑ์ของ CTCP
CTCAE Criteria 2003 [1] แบ่งความรุนแรงเป็น 3 ระดับ

ระดับที่ 1 เกิดการอักเสบของผิวหนังเล็กน้อย เช่น มีรอยผื่นแดงเกิดขึ้นแต่ไม่เจ็บ

ระดับที่ 2 อาการผิวหนังลอก ตุ่มน้ำ จุดเลือดออก บวม หรือเจ็บ แต่ยังไม่จำกัด กิจวัตร

ประจำวันของผู้ป่วย

ระดับที่ 3 อาการเจ็บจนไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ตามปกติ

ECOG, performance status

การประเมินสมรรถภาพทางร่างกายของผู้ป่วยโรคมะเร็ง โดยใช้เกณฑ์ตาม ECOG criteria
1982 [2]

ECOG 0-1 ผู้ป่วยไม่มีอาการ หรือมีอาการแต่น้อยมาก สามารถทำกิจวัตรได้ตามปกติ

ECOG 2 ผู้ป่วยมีอาการของโรค สามารถทำงานได้ แต่ต้องพักน้อยกว่า 50เปอร์เซ็นต์

ต่อวัน หรือน้อยกว่า 12 ชั่วโมงต่อวัน

Progressive disease

โดยใช้เกณฑ์ตาม WHO criteria 1979 [3] หมายถึง ตรวจพบรอยโรคใหม่ (new lesion) หรือ
รอยโรคเดิมโตขึ้นมากกว่า 25 เปอร์เซ็นต์

Indication for Chemotherapy

ข้อบ่งชี้ในการได้รับยาเคมีบำบัด

metastatic setting การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจาย จุดมุ่งเพื่อการ

รักษาแบบประคับประคอง

adjuvant setting การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเพื่อการรักษาเสริม จุดมุ่งหมาย

เพื่อการรักษาให้หายขาด

1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถช่วยเป็นข้อมูลเกี่ยวกับขนาดของยา pyridoxine หรือวิตามิน บี 6 ที่เหมาะสมในการป้องกัน โรค PPE ในผู้ป่วยที่ได้ยา capecitabine ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นจากการปลอดอาการของโรค PPE

1.11 ปัญหาทางจริยธรรม

เนื่องจากข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อวัน ยังไม่มากเพียงพอ ดังนั้นผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัยอาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย การศึกษาวิจัยนี้จึงมีการติดตามคนไข้อย่างต่อเนื่องโดยมีการตรวจสอบ อาการ อาการแสดง รวมถึงการติดตามผลการรักษา อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างถี่ถ้วนจนจบการศึกษา



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

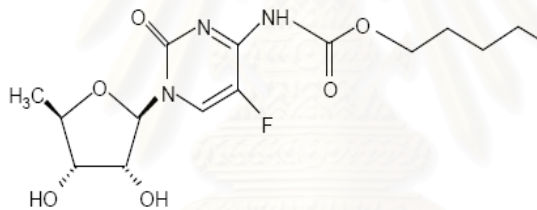
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ยา capecitabine

2.1.1 ลักษณะและโครงสร้างทางเคมียา capecitabine

เป็นยาเคมีบำบัดกลุ่ม Fluoropyrimidine carbamate ชนิดเม็ดรับประทาน (Tablet) เมื่อเข้าสู่ร่างกายโดยถูกดูดซึมผ่านลำไส้และเปลี่ยนเป็นสารตั้งต้น (prodrug) ชนิด 5'-Deoxy-5-Fluoro Uridine (5'-DFUR) หลังจากนั้น จึงเปลี่ยนเป็นยา 5-Fluorouracil (5-FU)

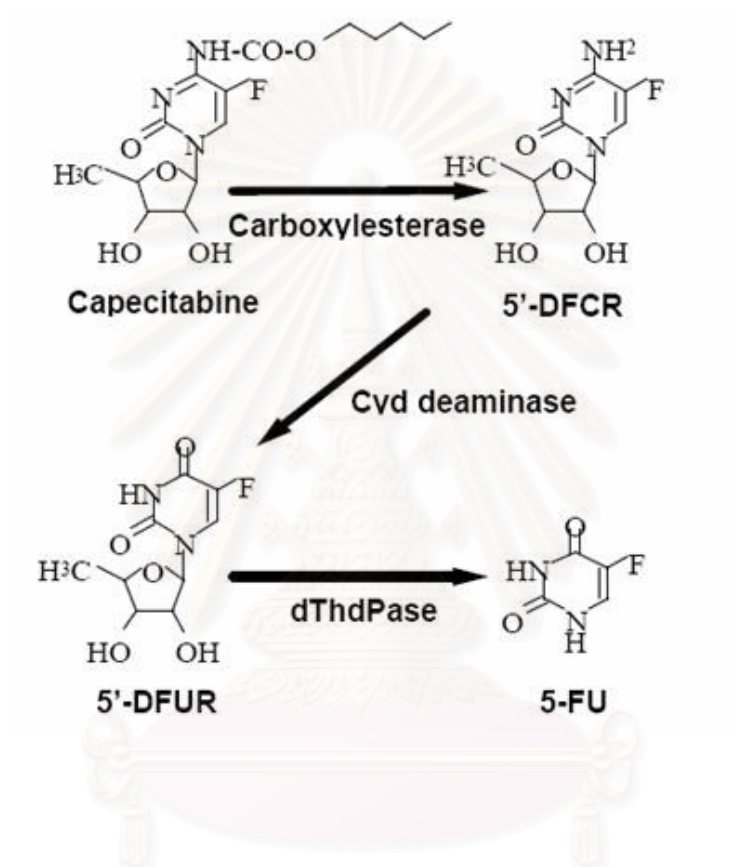
แผนภาพที่ 2 ลักษณะโครงสร้างทางเคมีของ ยา capecitabine



2.1.2 ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ (clinical pharmacology)

หลังจากที่ยา capecitabine ถูกดูดซึมผ่านลำไส้ ยาจะถูก enzyme ชนิด carboxyl esterase ที่ตับเปลี่ยนเป็น 5'-Deoxy-5-Fluoro cytidine (5'-DFCR) เมื่อ 5'-DFCR อยู่ในกระแสเลือดจะถูก cytidine deaminase enzyme ที่พบได้ในเนื้อเยื่อทั่วไป เปลี่ยนเป็น 5'-Deoxy-5-FluoroUridine (5'-DFUR) หลังจากนั้น enzyme ชนิด thymidine phosphorylase จะเปลี่ยน 5'-DFUR เป็น 5-Fluorouracil (5-FU) ในขั้นตอนสุดท้าย ซึ่งเป็น active form ตามแผนภาพที่ 3[4-7]

แผนภาพที่ 3 ขั้นตอนทางเภสัชคลินิกของยา capecitabine



2.1.3 กลไกออกฤทธิ์ (mechanism of action)

ยา 5-Fluorouracil จะจับกับเอนไซม์ชนิด thymidylate synthase (TS) ซึ่งมีผลทำให้เกิดการยับยั้งการสร้าง thymidylate ซึ่งจำเป็นต่อการสังเคราะห์ ดี เอ็น เอ (DNA Synthesis) ทำให้ยับยั้งการสร้างและการแบ่งตัวของเซลล์ในที่สุด

2.1.4 ข้อมูลศึกษาวิจัยทางคลินิกของยา capecitabine (clinical studies)

ก. ข้อมูลการรักษาเสริม (adjuvant treatment)

มะเร็งลำไส้ใหญ่ (adjuvant colon cancer)

จากข้อมูลการศึกษา EXACT trail [8] โดยเป็นการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบระยะที่ 3 ในคนไข้มะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับยา capecitabine ขนาด 2,500 มิลลิกรัม ต่อ ม.² ต่อวัน โดยรับยา 2 สัปดาห์พัก 1 สัปดาห์ เป็นการรักษาเสริม โดยวัตถุประสงค์เพื่อให้หายขาด เมื่อเทียบกับกลุ่มศึกษาที่ได้รับยาชนิดชนิด 5-FU ร่วมกับยา leucovorin จากการติดตามคนไข้ เฉลี่ย 53 เดือน พบว่าคนไข้ที่ได้รับยา capecitabine อัตราการปลอดจากโรคที่ 3 ปี (3 years – disease free survival 3 years, DFS) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาชนิด 5 FU/LV โดยมีค่า hazard ratio for DFS = 0.87 (95 % CI 0.76-1.00) อย่างไรก็ตาม อัตราการรอดชีวิตของทั้งสองกลุ่มศึกษาพบว่าไม่แตกต่างกัน ทำให้ยา capecitabine ถูกกำหนดเป็นยามาตรฐานการรักษาเสริม ในคนไข้มะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะสาม เทียบเท่ากับยา 5FU/LV ที่มีอยู่เดิม

ข. ข้อมูลการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ หรือทำให้โรคลุเลา (palliative treatment)

มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย (metastatic colorectal cancer)

จากข้อมูลการศึกษาวิจัยระยะสาม การศึกษาที่รายงานโดยรวบรวมคนไข้ทั้งสิ้น 1,207 ราย โดยศึกษาเปรียบเทียบยา capecitabine เปรียบเทียบกับยา 5FU ร่วมกับยา leucovorin ที่เป็นยาชนิดผลการศึกษาพบว่ายา capecitabine ได้ผลการตอบสนองดีกว่ายา 5-FU/LV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามระยะเวลาการควบคุมโรค (time to disease progression, TTP) และระยะเวลาเฉลี่ยการรอดชีวิต (median overall survival, MOS) ไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่มศึกษา [9-11]

มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (metastatic breast cancer)

จากการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายระยะสาม มีข้อมูลสนับสนุนการรักษาทั้งที่เป็นยาเดี่ยวและการใช้ยาควบคู่กับยาอื่น โดยยา capecitabine อย่างเดียว พิจารณาใช้在人ไข้ที่ติดต่อกับกลุ่ม anthracycline และกลุ่ม taxane มาก่อน พบว่าผลการตอบสนองเฉลี่ย 25.6 เปอร์เซ็นต์ (13.5 – 46.2 %) โดยระยะเวลาการตอบสนองต่อยาประมาณ 5 เดือน [12-15]

สำหรับข้อมูลการรักษาควบคู่กับยาเคมีบำบัดอื่น (combination therapy) มีข้อมูลการศึกษาวิจัยสนับสนุนการใช้ยา capecitabine ร่วมกับยา docetaxel [16] หรือควบคู่กับยา gemcitabine [17] ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย พบว่าผลการตอบสนอง ระยะเวลาควบคุมโรค รวมถึงระยะเฉลี่ยการมีชีวิตรอด ดีกว่าการใช้ยา docetaxel หรือ ยา gemcitabine เพียงอย่างเดียว

2.1.5 ผลข้างเคียงของยา capecitabine (adverse reaction)

รายงานผลข้างเคียงของยา capecitabine จากการศึกษาวิจัย EXACT Trial [8] ที่ศึกษาในคนไข้มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะสามที่ได้รับการรักษาเสริมพบว่า อาการข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ใจค PPE ท้องเสีย แผลในปาก คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ผม่วง และ เม็ดเลือดขาวต่ำ ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลข้างเคียงของยา capecitabine จากการศึกษาวิจัย EXACT Trial [8]

| adverse effects | 5-FU (Mayo) | | P value |
|-------------------|--------------------------|--------------|---------|
| | capecitabine(n=996) % | (n=973) % | |
| diarrhea | 46 | 64 | <0.001 |
| nausia/vomiting | 36 | 51 | <0.001 |
| stomatitis | 22 | 61 | <0.001 |
| neutropenia | 32 | 63 | <0.001 |
| fatigue/ esthenia | 23 | 23 | <0.001 |
| alopecia | 6 | 22 | 0.98 |
| PPE * | 81 | 10 | <0.001 |

2.2 Palmar plantar erythrodysesthesia หรือ PPE

2.2.1 อุบัติการณ์ของ PPE (Incidence)

มีรายงาน PPE ครั้งแรกโดย Zuehlke [18] ในปี 1974 โดยพบว่าคนไข้มะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วย mitotane เกิดผื่นแดงอักเสบที่ฝ่ามือ ฝ่าเท้า หลังจากนั้น ภาวะ PPE มีรายงานมาอย่างต่อเนื่อง เรียกชื่อแตกต่างกันได้แก่ acral Erythema [19-20] , Hand-foot syndrome [21-22] , Palmar-plantar erythema [23] , Burgdorf's reaction [24] , toxic erythema of The palms and soles [25-26]

จากรายงานที่ผ่านมา พบว่ายาเคมีบำบัดหลายชนิดทำให้เกิดภาวะ PPE ตัวอย่างเช่น cytarabine, doxorubicin, 5-Fluorouracil สำหรับอุบัติการณ์เกิด PPE ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาย้อนหลัง ซึ่งมีความแตกต่างกันตามชนิดของยาเคมีบำบัด อุบัติการณ์เกิด PPE ที่พบจากการได้รับยา capecitabine มีรายงานการศึกษาย้อนหลังแบบ meta-analysis โดย Blum และคณะ [27] โดยทำการรวบรวมข้อมูลการศึกษาระยะที่สองและสาม พบว่าอุบัติการณ์เกิด PPE นั้น อยู่ระหว่าง 41- 71 เปอร์เซ็นต์ และความรุนแรงระดับสาม, สี่ อยู่ระหว่าง 10-24 เปอร์เซ็นต์

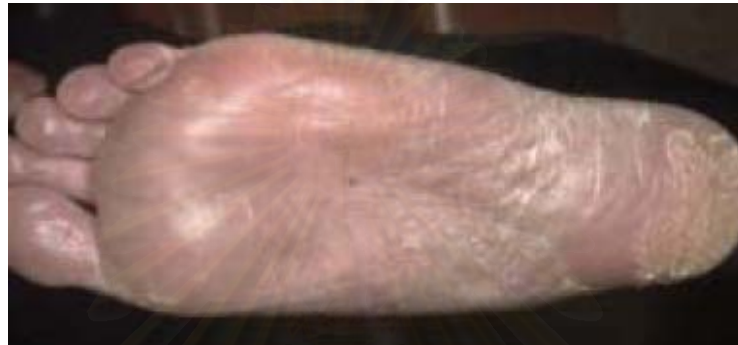
2.2.2 อาการและอาการแสดงของ PPE (clinical presentation)

อาการของ PPE มีลักษณะเฉพาะ คนไข้ส่วนใหญ่อาการแรกเริ่มจะรู้สึก เจ็บ เหมือนของมีคมทิ่มตามฝ่ามือ,ฝ่าเท้า (tingling sensation) หรือ ความรู้สึกที่ผิดปกติไป (dysesthesia) หลังจากนั้น 2-3 วัน จะเริ่มรู้สึกแสบร้อน ปวด ร่วมกับมีอาการ บวม แดง ร้อน เป็นทั้งสองข้าง (symmetrical) มักเริ่มจากปลายนิ้วมือ นิ้วเท้า และลามมาที่ฝ่ามือ ฝ่าเท้า บางครั้งจะมีการลอกของผิวหนัง (desquamation) แดงเป็นตุ่มน้ำ (bullous-like) ถ้ารุนแรงมากขึ้นจะแตกเป็นแผลและติดเชือดีได้ง่าย เจ็บมาก จนไม่สามารถทำงานหรือใช้ชีวิตตามปกติได้ ส่วนใหญ่ถ้าเป็นรุนแรงมากจำเป็นต้องหยุดยา ซึ่งอาการส่วนใหญ่จะดีขึ้นภายใน 1-2 วัน หลังหยุดยา และมักสู่ภาวะปกติใน 2 สัปดาห์

ความรุนแรงของ PPE ส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับปริมาณของยาที่ได้รับ (dose dependent) ระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาและปริมาณยาสะสมทั้งหมด (total cumulative dose) [28-31] ข้อมูลยืนยันทางการศึกษาที่ผ่านมา ถ้าบริหารยาโดยวิธีฉีดแบบ bolus โดยฉีดช่วงสั้นในปริมาณมากหรือการให้ยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน จะเกิดอาการของโรคได้บ่อย โดยทั่วไปอาการของ PPE เกิดขึ้นได้ตั้งแต่ 24 ชั่วโมงแรกจนถึง 2-3 สัปดาห์หลังจากรับยา

2.2.3 การแบ่งความรุนแรงของโรค PPE

ปัจจุบันนิยมแบ่งความรุนแรงของภาวะ PPE ได้ 2 แบบ โดยแบ่งแบบ WHO Criteria [32] และแบบ NCI CTC Criteria [33] ตามตารางที่ 2



แผนภาพที่ 4 ลักษณะ Palmar- Plantar Erythrodysesthesia (PPE), grade II

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบการแบ่งความรุนแรงของ PPE ตาม WHO และ NCI criteria

| WHO [32] | | NCI [33] | |
|----------|--|----------|--|
| Grade | Definition | Grade | Definition |
| I | dysesthesia/paresthesia tingling, in the hand and feet | I | skin changes or dermatitis without pain (e.g., erythema peeling) |
| II | discomfort in holding objects and upon walking, painless swelling or erythema | II | skin changes with pain, not interfering with function |
| III | painful erythema and swelling of palms and soles, periungual erythema and swelling | III | skin changes with pain interfering with function |
| IV | desquamation, ulceration, blistering, Severe pain | | |

2.2.4 กลไกการเกิดโรคและลักษณะเฉพาะทางพยาธิของโรค PPE (pathogenesis and pathologic finding)

ปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรค จากรายงานการวิจัยส่วนใหญ่พบความผิดปกติโดยตรงต่อ keratinocyte (direct cytotoxic effect) คล้ายกับลักษณะทางพยาธิของ toxic epidermal necrolysis นอกจากนี้ยังพบว่ามีอาการอักเสบและทำลายหลอดเลือด (perivascular lympho-histiocytic infiltration) ร่วมกับพบมีการอักเสบบริเวณต่อมเหงื่อมากผิดปกติ (sweat gland) [34] ตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบลักษณะเฉพาะทางพยาธิกับลักษณะทางคลินิกตาม WHO criteria

| Grade | Clinical lesion | Histologic findings |
|-------|-------------------|---|
| I | Erythema | - |
| II | Edema | Dilated blood vessels of the Superficial dermal plexus |
| III | Fissuration | Isolated necrotic Keratinocyte in higher layer of the epidermis |
| IV | Blister formation | Complete epidermal necrosis |

2.2.5 ยาที่พบกลุ่มอาการมือเท้าอักเสบหรือ PPE ได้บ่อย

ยาที่มีรายงานการพบได้บ่อย ได้แก่ ยาในกลุ่ม Fluoropyrimidine เช่น fluorouracil, capecitabine, tegafur, ยาในกลุ่ม anthracycline เช่น doxorubicin, liposomal doxorubicin และยาในกลุ่ม taxane เช่น docetaxel, paclitaxel ตามตารางที่ 4 [35-49]

ตาราง 4 ยาที่พบกลุ่มอาการมือเท้าอักเสบได้บ่อย [35-49]

| ยาที่พบกลุ่มอาการมือเท้าอักเสบได้บ่อย | |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| Cytarabine | Etoposide |
| Docetaxel | Floxuridine |
| Doxorubicin | Hydroxyurea (hydroxycarbamide) |
| Fluorouracil | Mercaptopurine |
| Capecitabine | Methotrexate |
| Cisplatin | Mitotane |
| Cyclophosphamide | Paclitaxel |
| Liposome-encapsulated doxorubicin | Tegafur |

2.2.6 การรักษาภาวะ PPE

กรณีมีอาการไม่มาก แนะนำรักษาตามอาการ เช่น การใช้ยาทาเพิ่มความชุ่มชื้นต่อผิว (emollient) ยกแขน ขา สูง เพื่อลดบวมประคบน้ำแข็งที่มือ เท้า หลีกเลี่ยงการจับของร้อน เพื่อลดปริมาณเลือดมาที่ปลายมือเท้า [50] มีการศึกษาวิจัยใช้ยาทาเฉพาะที่เพื่อลดอาการอักเสบของผิวหนัง เช่น topical steroid cream [51] topical Dimethyl-Sulfoxide (DMSO) [52-54] hydroxy quinidine sulphate หรือ bag balm [55] amifostine หรือ ethylol [56] biafine [57] nicotine patch [58] รวมถึงการใช้สารเพื่อความชุ่มชื้นต่อผิว (emollients) ซึ่งได้ผลดีแต่ผลตอบสนองไม่แน่นอน

กรณีที่ลักษณะทางผิวหนังรุนแรง มีผลต่อคนไข้มาก ส่วนใหญ่แนะนำให้หยุดยาชั่วคราวแล้วจึงเริ่มยาอีกครั้งเมื่ออาการดีขึ้น [59] โดยใช้ปริมาณยาขนาดเท่าเดิมหรือลดขนาดยาขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของโรค PPE ตามตารางการปรับลดขนาดยา ดังตารางที่ 5 [60]

การใช้ยาชนิดรับประทาน (systemic treatment) เพื่อการรักษาหรือป้องกัน โดยส่วนใหญ่ถ้าผู้ป่วยมีอาการปวดแนะนำให้ใช้ยาแก้ปวด, ยากลุ่มลดอาการอักเสบ มีการศึกษาวิจัยระยะที่สอง โดยการใช้ยากลุ่ม steroid เช่น oral dexamethasone [61-62] thalidomide [63] COX-2 inhibitor เช่น celecoxib [64] พบว่าได้ผลลดการอักเสบทางผิวหนังได้ แต่ได้ผลไม่แน่นอนเช่นกัน

ตารางที่ 5 การปรับลดขนาดยาตามระดับความรุนแรงของโรค PPE [60]

| NCIC Toxicity grading | during therapy | dose adjustment for next cycle (% of starting dose) |
|-----------------------|---------------------------------------|--|
| grade I | maintain dose level | 100 |
| grade II | | |
| 1st appearance | interrupt until resolved to grade 0-1 | 100 |
| 2st appearance | interrupt until resolved to grade 0-1 | 75 |
| 3st appearance | interrupt until resolved to grade 0-1 | 50 |
| 4st appearance | discontinue permanently | - |
| grade III | | |
| 1st appearance | interrupt until resolved to grade 0-1 | 75 |
| 2st appearance | interrupt until resolved to grade 0-1 | 50 |
| 3st appearance | discontinue permanently | - |

2.3 pyridoxine หรือวิตามินบี 6

2.3.1 ประวัติการค้นพบ pyridoxine

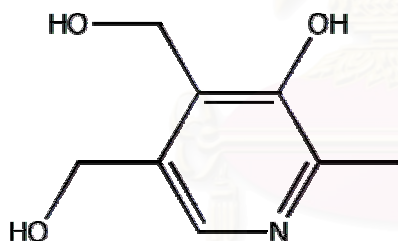
ค.ศ. 1934 Gyorgy [65] ได้รายงานการใช้วิตามินบีชนิดหนึ่งในการรักษาอาการผิวหนังอักเสบและพบว่าดีขึ้นหลังใช้ยา โดยตั้งชื่อว่า pyridoxine หลังจากนั้น ค.ศ. 1936 มีการรวบรวมวิตามินเป็นหมวดหมู่ และได้จัดลำดับของ pyridoxine เป็นลำดับที่หก หรือวิตามินบี 6 โดยเป็นสารชนิด crystalline form ที่มีชื่อทางเคมีว่า “2-methyl-3-hydroxy-5-hydroxymethylpyridine” [66-67]

ยาในกลุ่มวิตามิน B6 มีสารทางธรรมชาติ 3 ชนิด ได้แก่ pyridoxine (PN), pyridoxamine (PM) และ pyridoxal (PL)

ค.ศ. 1966 Goldberger รายงานโรคผิวหนังอักเสบในหนูทดลองที่ขาดวิตามินบี 6 ที่เรียกว่า โรค Acrodyndia และเมื่อได้รับวิตามินบี 6 ทดแทน พบว่าอาการดีขึ้น

2.3.2 ลักษณะและโครงสร้างทางเคมีของ pyridoxine

แผนภาพที่ 5 ลักษณะโครงสร้างทางเคมีของ pyridoxine



2.3.3 การดูดซึมและการกระจายของยา pyridoxine หรือวิตามินบี 6 (absorption)

วิตามินบี 6 จะถูกดูดซึมผ่านลำไส้เล็กส่วน jejunum โดยพบว่า pyridoxine ขนาด 100 มิลลิกรัม ขนาดรับประทาน จะถูกดูดซึมได้ระดับยาสูงสุดที่ 2 ชั่วโมง และพบระยะเวลาครึ่งชีวิต (half-life) เท่ากับ 8 ชั่วโมง

2.3.4 การเผาผลาญและการขับถ่ายยา (metabolism and excretion)

หลังจากยาถูกดูดซึม ยาจะถูกกระบวนการ phosphorylation เปลี่ยนเป็น pyridoxyl-5-phosphate (PLP) แล้วจึงถูกทำลายที่ตับในที่สุด [68]

2.3.5 การศึกษาความปลอดภัยของวิตามินบี 6

จากการศึกษาวิจัยพบว่า วิตามินบี 6 ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวันที่ใช้กันทั่วไปเป็นขนาดที่เหมาะสม ผลข้างเคียงที่เกิดจากวิตามินบี 6 ส่วนใหญ่นั้นพบในผู้ป่วยที่ได้รับประทานยามากกว่า 1000 มิลลิกรัมต่อวัน โดยอาจทำให้เกิดอาการของ sensory neuropathy โดยผู้ป่วยอาจมีอาการปวดชาที่ปลายมือปลายเท้า มีอาการเดินเซ ได้

2.3.6 ข้อบ่งชี้ทางคลินิกของวิตามินบี 6

วิตามินบี 6 มีรายงานการใช้ได้ในหลายโรค เช่น ใช้ในเด็กที่เป็นโรค autism หรือมีอาการ behavioral change คนไข้ที่มีอาการมีนเมาเนื่องจากการดื่มสุรา รักษาอาการวิงเวียนศีรษะจากภาวะตั้งครรรค์ หรือ โรคปลายมือปลายเท้าอักเสบ (peripheral neuropathy)

2.3.7 ข้อมูลการศึกษา pyridoxine หรือวิตามินบี 6 ในการป้องกันและรักษาภาวะ PPE

สำหรับงานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ยา pyridoxine หรือ วิตามินบี 6 ในการป้องกันและรักษาภาวะ PPE นั้น ในปี ค.ศ. 1990 โดย Fabian และคณะ [69] ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดซิด fluorouracil พบว่าผู้ป่วย 4 ใน 5 ราย หรือ 80 เปอร์เซ็นต์ ที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 50-150 มิลลิกรัมต่อวันหลังเกิดภาวะ PPE มีอาการดีขึ้นเมื่อได้รับยา

ในปี ค.ศ. 1998 Vail และคณะ [70] ได้รายงานการศึกษาผลของ pyridoxine ในสุนัขที่ได้รับยา pegylated liposomal doxorubicin โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยา pyridoxine และไม่ได้ยา ในการป้องกัน PPE พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยานั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสูงกว่า 4.2 เท่า (relative risk=4.2) และ กลุ่มที่ได้รับยา เกิดอาการของโรคช้ากว่าและหายเร็วกว่า

ปี ค.ศ. 2003 Lauman และคณะ [71] ได้ศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) โดยวิธีสืบค้นประวัติการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ได้รับยา capecitabine โดยแบ่งกลุ่มศึกษาเป็น 2 กลุ่ม เป็นกลุ่มคนไข้ที่ได้รับยา pyridoxine และ กลุ่มที่ไม่ได้รับยา โดยรวบรวมผู้ป่วยทั้งหมด 198 ราย แบ่งเป็นกลุ่มละ 99 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับยา pyridoxine เพื่อการป้องกัน PPE ทั้งหมด 68 ราย และเพื่อการรักษา 31 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ขนาดยา pyridoxine เฉลี่ยที่ได้รับต่อวันเท่ากับ 235 มิลลิกรัม (50-800 มิลลิกรัมต่อวัน) อุบัติการณ์เกิด

PPE ในกลุ่มที่ได้รับยา pyridoxine เพื่อการป้องกันต่ำกว่า กลุ่มที่ไม่ได้รับยา คือ 52 เปอร์เซ็นต์ ต่อ 68 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวันสามารถป้องกันเกิด PPE ได้ดีกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 100-200 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มที่ได้รับยาขนาดน้อยกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน (54%:42%:33%)

จากการศึกษาทั้งหมดเชื่อว่ายา pyridoxine หรือวิตามินบี 6 น่าจะมีประโยชน์ในการช่วยในการป้องกันและรักษาภาวะ PPE และคาดว่าขนาดของยา pyridoxine มีส่วนเกี่ยวข้องกับผลการรักษาโดยตรงและจนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาวิจัยเชิงก้าวหน้า (prospective study) เพื่อยืนยันผลของยา pyridoxine รวมถึงขนาดของยาที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะ PPE ในคนไข้ที่ได้รับยา capecitabine



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (research design)

เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบศึกษาไปข้างหน้า (experimental, prospective study)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (research methodology)

3.2.1 ประชากรที่ศึกษา (population)

ประชากรเป้าหมาย (target population)

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับยา capecitabine

ประชากรตัวอย่าง (sample population)

ผู้ป่วยอายุ 18-75 ปี ไม่จำกัดเพศ ที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุศาสตร์, หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาและหน่วยศัลยกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ยินดีเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับคำอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว ตั้งแต่ เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2547 ถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2549

3.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

อายุระหว่าง 18-75 ปี

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งลำไส้ใหญ่

ได้รับการยืนยันจากผลชิ้นเนื้อว่าเป็นมะเร็ง

สมรรถภาพทางร่างกายอยู่ในเกณฑ์ดี (ECOG, performance status = 0-2)

ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมศึกษาวิจัย

มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาเคมีบำบัดชนิด capecitabine ทั้งใน metastatic และ adjuvant setting

3.2.3 เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

ภาวะตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

เคยมีประวัติแพ้ต่อยาเคมีบำบัด fluorouracil มาก่อน

ประวัติโรคประจำตัวรุนแรง และไม่สามารถควบคุมผลการรักษาได้ซึ่งผู้วิจัยประเมินว่าอาจเป็นเหตุให้ผู้ป่วยไม่สามารถติดตามการรักษาได้

เคยมีประวัติเกิดอาการโรค PPE มาก่อน

อาการของโรคปลายประสาทอักเสบ(peripheral neuropathy) ตั้งแต่ grade II ขึ้นไปจนถึงวันตรวจคัดเลือก

ผลเลือดผิดปกติในวันที่ตรวจคัดเลือกเข้าร่วมศึกษาวิจัย

ผลรวมเม็ดเลือดขาวชนิดneutrophilน้อยกว่า1, 500เซลล์ต่อลบ.ดล.

เกร็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์ต่อลบ.ดล.

ผลเลือดระดับ creatinine มากกว่า 1.5 เท่าจากค่าปกติ

ผลการทำงานของตับชนิด ALT, AST มากกว่า 2.5 เท่าจากค่าปกติ

คาดว่าระยะเวลาการมีชีวิตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน

3.2.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size)

จากการศึกษาในอดีตที่ผ่านมาพบอุบัติการณ์เกิด PPE หลังจากได้ยา capecitabine ร่วมกับ pyridoxine ขนาดมาตรฐานเฉลี่ยประมาณร้อยละ 50

$$n / \text{group} = (Z_{\alpha/2} \sqrt{2P_c Q_c} + Z_{\beta} \sqrt{P_t Q_t + P_c Q_c})^2 / (P_t - P_c)^2$$

P_c = สัดส่วนของอุบัติการณ์เกิด PPE หลังจากได้ยา capecitabine ร่วมกับได้รับยาวิตามินบี 6 ขนาด 200 มิลลิกรัม ~ 0.60

คาดว่ากลุ่มขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน ดีกว่า 200 มิลลิกรัมต่อวัน ~2 เท่า หรือลดลงเท่ากับร้อยละ 50

P_t = สัดส่วนของอุบัติการณ์เกิด PPE หลังจากได้ยา capecitabine ร่วมกับได้รับยาวิตามินบี 6 ขนาด 400 มิลลิกรัม ~ 0.30

$$Q = 1-P; Q_c = 0.40, Q_t = 0.70$$

$Z_{\alpha/2}$ = ค่า Z จากตารางแจกแจงปกติมาตรฐานเมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่นเท่ากับ 95% มีค่าเท่ากับ 1.96 (Two-tailed)

$$Z_{\beta}=0.84 \text{ (type II error = 20\%)}$$

$$n / \text{group} = 40$$

ตัวอย่างที่ต้องนำมาศึกษา มีจำนวน เท่ากับ 40 ต่อ กลุ่ม
 ดังนั้นประชากรตัวอย่างที่ต้องนำมาศึกษาทั้งหมดเท่ากับ 80 คน

3.2.5 วิธีการศึกษา (method and measurement)

วิธีการ (method)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งลำไส้ใหญ่ และมีข้อบ่งชี้ทางคลินิกว่ามีความจำเป็นต้องได้รับยา capecitabine หลังจากผู้ป่วยผ่านเกณฑ์คัดกรองการตรวจคัดเลือกรีบร้อยแล้ว ผู้ป่วยจะถูกสุ่มเลือกเป็น 2 กลุ่ม โดยให้ได้รับยา วิตามินบี 6 ในขนาด 400 มิลลิกรัม หรือ 200 มิลลิกรัม ต่อวัน ร่วมกับยาเคมีบำบัด capecitabine โดยการให้ยา capecitabine นั้นจะให้ตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก หลังจากนั้นจะติดตามอาการผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัยเมื่อได้รับยาครบ 1 สัปดาห์ ในทุก 3 อาทิตย์ บันทึกอาการ PPE ความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้น การปรับลดขนาดของยา capecitabine อาการที่โรคกำเริบ (progressive disease) การเสียชีวิต หรือจนกว่าจะมีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในการหยุดยาเคมีบำบัด

การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

เพศ

อายุ

สมรรถภาพทางร่างกาย (ECOG performance score)

ชนิดของมะเร็ง (type of malignancy)

ตำแหน่งที่โรคแพร่กระจาย (metastatic site)

ข้อมูลที่ศึกษา

อุบัติการณ์เกิดโรค PPE ของยา Pyridoxine หรือวิตามินบี 6 ขนาด 400 มิลลิกรัม และ 200 มิลลิกรัมต่อวัน

อุบัติการณ์เกิดโรค PPE ความรุนแรงระดับ 3 ของยา Pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัมและขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน

ระยะเวลาของการเกิดอาการโรค PPE ครั้งแรกของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยนับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเริ่มยา capecitabine จนถึงวันที่เกิดอาการของโรค PPE

ข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็งของผู้ป่วย

การตอบสนองต่อการรักษา

ระยะเวลาการกลับมาเป็นใหม่ของโรค

ระยะเวลาการมีชีวิตรอด

3.2.6 การเก็บรวบรวมข้อมูล (data collection)

จากแบบสอบถามร่วมกับการดูแลรักษาผู้ป่วยตามมาตรฐานการรักษาทั้งก่อนการรักษา ระหว่างที่ได้รับยา จนถึงสิ้นสุดการรักษาโดยแพทย์ผู้วิจัย รวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและจากการตรวจทางรังสีวิทยา โดยมีรูปแบบตามภาคผนวก โดยข้อมูลที่เก็บรวบรวมแบ่งเป็นข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกและข้อมูลศึกษาวิจัย

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ ตรวจร่างกาย ผลเลือด ต่างๆ จะได้รับการบันทึกลงในระบบเก็บข้อมูลคอมพิวเตอร์ (data access program) โดยผู้ทำการวิจัยเป็นผู้รวบรวม

3.2.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) เปรียบเทียบข้อมูลที่ได้ระหว่างกลุ่ม โดยใช้ Chi-square test และ Fisher's exact test ในการศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์เกิด PPE ของทั้งสองกลุ่ม

การศึกษาระยะเวลาของการเกิดอาการ PPE ครั้งแรก (Time to event) ใช้สถิติ survival analysis ด้วยวิธี Kaplan-Meier method และ Log-rank test ร่วมกับการใช้ค่ามัถยฐาน (median)

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดอาศัยโปรแกรมทางคอมพิวเตอร์ SPSS software version 11.5

เกณฑ์นัยสำคัญทางสถิติใช้ค่า P น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05

3.3 ปัญหาทางจริยธรรม (ethical considerations)

เนื่องจากข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อวัน ยังไม่มากเพียงพอ ดังนั้น ผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัยอาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย การศึกษาวิจัยนี้จึงมีการติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องโดยมีการตรวจสอบ อาการ อาการแสดง รวมถึงการติดตามผลการรักษา อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างถี่ถ้วนจนจบการศึกษา การวิจัยนี้ได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent form) จากผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาคือการวิจัย และได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเรียบร้อยแล้ว

3.4 ข้อจำกัดในการวิจัย (limitation)

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเฉพาะโรค มะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีข้อบ่งชี้เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา capecitabine เพียงอย่างเดียวทำให้มีจำนวนผู้ป่วยจำกัด การวิจัยอาจมีความล่าช้ากว่ากำหนด

การศึกษาคือแบบ unblind , randomized study ทำให้เกิดความลำเอียงได้ง่าย

3.5 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (expected benefit and application)

สามารถช่วยเป็นข้อมูลเกี่ยวกับขนาดของยา pyridoxine หรือวิตามินบี 6 ที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะ PPE ในผู้ป่วยที่ได้ยา capecitabine ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นจากการลดภาวะของโรค PPE ได้

3.6 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (obstacles and problem solving strategies)

ข้อจำกัดเกี่ยวกับจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาในระยะเวลาที่จำกัด วิธีการแก้ไขโดยการตรวจคัดเลือกผู้ป่วยทั้งที่แผนกอายุรกรรมรังสีรักษาและศัลยกรรมทำให้สามารถมีจำนวนผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัยเพียงพอ ร่วมกับการประชาสัมพันธ์งานวิจัยที่ตีพิมพ์ผู้ป่วยนอก

กรณีที่ผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัยไม่สามารถมาตามเวลาที่นัดหรือเกิดอาการข้างเคียงตามหลังทางผู้วิจัยจะให้เบอร์โทรศัพท์ติดต่อโดยตรงเพื่อสอบถามอาการ รวมถึงการนัดหมายให้มาติดตามต่อไป

3.7 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (administration & time schedule)

ตารางที่ 6 แสดงการบริหารงานวิจัยและการปฏิบัติงาน

| | 2547 | | | | | | | | | | | | 2548 | | | |
|------------------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|------|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| การศึกษาเตรียมงาน | | | | | | | | X | X | X | | | | | | |
| ดำเนินการวิจัยและรวบรวมข้อมูล | | | | | | | | | | | | X | X | X | X | X |
| วิเคราะห์ข้อมูล | | | | | | | | | | | | | | X | X | X |
| เขียนรายงานและรายงาน ผลการวิจัย | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | 2548 | | | | 2549 | | | | | | | | 2549 | | | |
|------------------------------------|------|---|---|---|------|----|----|----|---|---|---|---|------|---|---|---|
| | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| การศึกษาเตรียมงาน | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ดำเนินการวิจัยและรวบรวมข้อมูล | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | |
| วิเคราะห์ข้อมูล | | | | | | | | | | | | | X | X | X | X |
| เขียนรายงานและรายงาน ผลการวิจัย | | | | | | | | | | | | | | X | X | X |

บทที่ 4

ผลการศึกษา

การศึกษาวิจัยครั้งนี้เริ่มดำเนินการตั้งแต่ สิงหาคม 2547 ถึง สิงหาคม 2549 พบว่าผู้ป่วยที่มาตรวจคัดกรองทั้งสิ้น 65 ราย ไม่สามารถเข้าร่วมศึกษาวิจัย 6 ราย ขอดอกจากการวิจัยตั้งแต่ต้น 2 ราย และได้รับยา capecitabine ทั้งหมดเพียง 2 วันแล้วขอยุติยาและออกจากการศึกษาวิจัย 1 ราย ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ผ่านตามเกณฑ์และได้รับยาตามโครงการศึกษาวิจัยทั้งสิ้น 56 ราย หรือเท่ากับ 80 เปอร์เซ็นต์จากที่กำหนดไว้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดได้ถูกแบ่งแบบสุ่มเลือกเป็น 2 กลุ่ม โดยผู้เข้าร่วมการศึกษากลุ่มที่ 1 ที่ได้รับยาศึกษาวิจัย pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน รวม 28 ราย และกลุ่มที่ 2 ได้รับยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน รวม 28 ราย ทั้งนี้ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้จัดแบ่งกลุ่มให้เท่าเทียมกันแบ่งตามอายุของคนไข้โดยแบ่งเป็น อายุมากกว่า หรือ เท่ากับ 60 ปี หรือน้อยกว่า 60 ปี (stratification by age) พบว่าจนถึงวันที่วิเคราะห์ผลการศึกษามีผู้ป่วยที่มีโรคกำเริบแล้ว 19 ราย หรือ เท่ากับ 33.9 เปอร์เซ็นต์ และเสียชีวิต 12 ราย หรือ เท่ากับ 21.4 เปอร์เซ็นต์

4.1 ลักษณะจำเพาะขั้นพื้นฐานผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด (baseline characteristics)

พบค่าเฉลี่ยอายุผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดเท่ากับ 56.7 ปี และ อายุเฉลี่ยระหว่าง 26-81 ปี โดยพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา pyridoxine 200 มิลลิกรัม มีอายุเฉลี่ยที่ 54.7 ปี โดยอายุระหว่าง 26-81 ปี ส่วนกลุ่มที่ได้รับ pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัม มีอายุเฉลี่ย 58.7 ปี โดยอายุระหว่าง 35-78 ปี ซึ่งอายุเฉลี่ยทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่างทางสถิติโดยมีค่า P เท่ากับ 0.206 ตามตารางที่ 7

ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด แบ่งเป็น เพศชาย ต่อ เพศหญิง เท่ากับ 42.9 ต่อ 57.1 เปอร์เซ็นต์ โดยทั้งสองกลุ่มศึกษา พบว่า ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน โดยมีค่า P เท่ากับ 0.787 ตามข้อมูลในตารางที่ 7

จากการศึกษา ค่าสถานะความสมบูรณ์ของร่างกาย หรือ ECOG performance status พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีความแข็งแรงสมบูรณ์อยู่ในเกณฑ์ดี โดยค่า ECOG performance status ที่ 0-1 เท่ากับ 96.4 เปอร์เซ็นต์ และค่าสถานะความสมบูรณ์ของร่างกายของทั้งสองกลุ่มที่ศึกษาไม่แตกต่างกัน โดย ค่า P เท่ากับ 0.491 ตามข้อมูลในตารางที่ 7

จากการศึกษา ชนิดของโรคมะเร็ง พบว่า ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer) พบรวมทั้งหมด 39 ราย หรือ เท่ากับ 69.6 เปอร์เซ็นต์ และมะเร็งเต้านม (breast cancer) รวม 17 ราย หรือเท่ากับ 30.4 เปอร์เซ็นต์ โดยทั้งสองกลุ่มศึกษาไม่แตกต่างกัน โดยมีค่า *P* เท่ากับ 1.00 ตามข้อมูลในตารางที่ 7

การศึกษาถึง ระยะการกระจายของโรคมะเร็ง (clinical staging) นั้น พบว่า ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด แบ่งเป็น ผู้ป่วยระยะที่สองและสาม รวม 51.8 เปอร์เซ็นต์ และระยะที่สี่ 48.2 เปอร์เซ็นต์ โดยพบว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม พบว่า ผู้ป่วยศึกษาทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยมีค่า *P* เท่ากับ 1.00 ตามข้อมูลในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มศึกษา

| ลักษณะเฉพาะทางคลินิก | ทั้งหมด (%) | 200 mg (%) | 400 mg (%) | <i>P</i> value |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| ทั้งหมด | 56(100) | 28(50) | 28(50) | 1.00 |
| อายุ | | | | |
| ค่าเฉลี่ย,ปี | 56.7 (26-81) | 54.7 (26-81) | 58.7 (35-78) | 0.206 |
| เพศ | | | | |
| หญิง | 32(57.1) | 17(60.7) | 15(53.6) | |
| ชาย | 24(42.9) | 11(39.3) | 13(46.4) | 0.787 |
| ECOG PS | | | | |
| 0-1 | 54(96.4) | 28(100) | 26(92.9) | |
| 2 | 2(3.6) | 0 | 2(7.1) | 0.491 |
| ชนิดของมะเร็ง | | | | |
| เต้านม | 17(30.4) | 9(32.1) | 8(28.6) | 1.00 |
| ลำไส้ใหญ่ | 39(69.6) | 19(67.9) | 20(71.4) | |
| ระยะของโรค | | | | |
| 2-3 | 29(51.8) | 14(50) | 15(53.6) | 1.00 |
| 4 | 27(48.2) | 14(50) | 13(46.4) | |

4.2 การศึกษาเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดชนิด capecitabine ที่ผู้ป่วยได้รับ

4.2.1 ข้อบ่งชี้ในการได้รับยาเคมีบำบัดชนิด capecitabine (indication)

พบว่า มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อการรักษาเสริม หรือ adjuvant treatment ทั้งสิ้น 22 ราย หรือ 39.3 เปอร์เซ็นต์ และผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อการรักษาแบบประคับประคอง หรือ palliative treatment ทั้งสิ้น 34 คน หรือ 60.7 เปอร์เซ็นต์ โดยพบว่าทั้งสองกลุ่มศึกษานั้นไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ อย่างไรก็ตาม พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน ได้รับการรักษาเสริมสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวันเล็กน้อย (46.4 % : 32.1 %) ตามข้อมูลในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ข้อบ่งชี้และขนาดยาของผู้ป่วยกลุ่มศึกษา

| ข้อบ่งชี้ | ทั้งหมด (%) | 200 mg (%) | 400 mg (%) | P value |
|--|-------------|------------|------------|---------|
| รักษาเสริม | 22(39.3) | 9(32.1) | 13(46.4) | 0.412 |
| รักษาประคับประคอง | 34(60.7) | 19(67.9) | 15(53.6) | |
| ขนาดยา(มก./ม.²/ วัน) | | | | |
| 2000 | 8(14.3) | 4(14.3) | 4(14.3) | 1 |
| 2500 | 48(85.7) | 24(85.7) | 24(85.7) | |
| การปรับขนาดยา | | | | |
| ปรับ | 12(21.4) | 6(21.4) | 6(21.4) | 1 |
| ไม่ปรับ | 44(78.6) | 22(78.6) | 22(78.6) | |

4.2.2 ข้อมูลขนาดของยาเคมีบำบัด capecitabine ที่ได้รับ (initial dosage)

พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาตามขนาดมาตรฐานที่กำหนดโดยได้รับยาขนาด 2,500 มิลลิกรัม ต่อ ม.² ต่อวันตั้งแต่ต้น เท่ากับ 85.7 เปอร์เซ็นต์ เท่ากันทั้งสองกลุ่มศึกษา ตามตารางที่ 8

4.2.3 ข้อมูลการปรับลดขนาดยาเนื่องจาก ผลข้างเคียง (dose modification)

พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ต้องปรับลดขนาดยาตามเกณฑ์การปรับลดขนาดยาทั้งสิ้นรวม 12 ราย คิดเป็น 21.4 เปอร์เซ็นต์ โดยทั้ง 2 กลุ่มศึกษามีการปรับลดขนาดยาเท่ากัน ตามตารางที่ 8

นอกจากนี้พบผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ต้องหยุดยาดาวรรโดยมีสาเหตุของผลข้างเคียงของยา (treatment toxicity) ทั้งหมด 4 ราย หรือคิดเป็น 7.14 เปอร์เซ็นต์ และพบว่า ทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันโดยพบกลุ่มละ 2 ราย สาเหตุเนื่องจาก อาการไข้ ท้องเสีย อ่อนเพลีย และไม่พบผู้ป่วยรายใดเลยที่หยุดยาเนื่องจากโรค PPE

4.3 ผลของยา pyridoxine ต่ออุบัติการณ์เกิดโรค PPE จากยาเคมีบำบัด capecitabine

4.3.1 ข้อมูลเปรียบเทียบอุบัติการณ์เกิด PPE ทั้งหมดของคนไข้ทั้งสองกลุ่มศึกษา

จากผู้เข้าร่วมการศึกษา 56 ราย พบโรค PPE ทั้งหมด 31 ราย หรือคิดเป็น 55.4 เปอร์เซ็นต์ โดยพบว่า กลุ่มศึกษา ยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัม ต่อวัน พบโรค PPE ทั้งหมด 20 ราย หรือคิดเป็น 71.4 เปอร์เซ็นต์ และกลุ่มศึกษา ยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อวัน พบโรค PPE 11 ราย หรือคิดเป็น 39.3 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงของอุบัติการณ์เกิดโรค PPE ที่เกิดขึ้นของทั้งสองกลุ่มการศึกษา พบว่ายา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดอุบัติการณ์เกิด PPE ได้ถึง 74 เปอร์เซ็นต์ หรือค่า relative risk (RR) เท่ากับ 0.26 (0.08 – 0.79) เมื่อเปรียบเทียบกับยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัม ต่อวัน และพบความแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ ของทั้งสองกลุ่ม โดยมีค่า *P* เท่ากับ 0.031 ตามข้อมูลในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ข้อมูลการเกิดภาวะ PPE ของคนไข้ทั้งสองกลุ่มศึกษา

| PPE | ทั้งกลุ่ม | 200 mg B6 (%) | 400 mg B6 (%) | P Value | RR (95 % CI) |
|-----------|-----------|---------------|---------------|---------|--------------------|
| all grade | 31 (55.4) | 20 (71.4) | 11 (39.3) | 0.031 | 0.26 (0.08 - 0.79) |
| grade 1-2 | 28 (50) | 17 (60.7) | 11 (39.3) | | |
| grade 3 | 3 (5.4) | 3 (10.7) | 0 (0) | 0.236 | - |

4.3.2 ข้อมูลเปรียบเทียบความรุนแรงของโรค PPE ของคนไข้ทั้งสองกลุ่มศึกษา

จากการศึกษาผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดเกี่ยวกับความรุนแรงของโรค PPE พบว่าจากข้อมูลผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 31 รายที่เกิดโรค PPE พบผู้ป่วยที่มีอาการของ PPE ความรุนแรงระดับหนึ่งและสองรวม 28 ราย หรือ คิดเป็น 50 เปอร์เซ็นต์ และความรุนแรงระดับสาม (grade 3) คิดเป็น 5.4 เปอร์เซ็นต์ พบว่ากลุ่ม pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อวันนั้นพบความรุนแรงของ PPE ทุกระดับน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่ม pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัม ต่อวัน ตามข้อมูลในตารางที่ 9

4.3.3 ข้อมูลเปรียบเทียบความรุนแรงระดับ 3 ของโรค PPE (grade 3) ของคนไข้ทั้งสองกลุ่มศึกษา

จากการศึกษาความรุนแรงระดับ 3 ของโรค PPE grade 3 พบว่า จากการศึกษาคั้งนี้พบผู้เข้าร่วมศึกษา ทั้งสิ้น 3 คน หรือเท่ากับ 10.8 เปอร์เซ็นต์ ของคนไข้ในกลุ่มที่ได้วิตามินบี 6 ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวันที่เกิดโรค PPE grade 3 โดยในขณะที่กลุ่ม 400 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการ อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างทางสถิติของทั้งสองกลุ่มการศึกษา โดยมีค่า *P* เท่ากับ 0.236 ตามตารางที่ 9

จากการทำ multivariate analysis โดยวิธี logistic regression analysis ถึงปัจจัยที่มีผลต่อ PPE พบว่ายา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อเทียบกับยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเพียงปัจจัยอิสระเพียงปัจจัยเดียว (independent factors) ที่มีผลการเกิด PPE โดยมีค่า *P* เท่ากับ 0.027 และ relative risk เท่ากับ 0.25 (0.08-0.85) โดยไม่พบว่า อายุ, เพศ, ECOG performance status, ชนิดของมะเร็งและ ระยะของโรคมีผลการเกิด PPE ตามตารางที่ 10

ตารางที่ 10 การเปรียบเทียบผล multivariate analysis โดยวิธี logistic regression

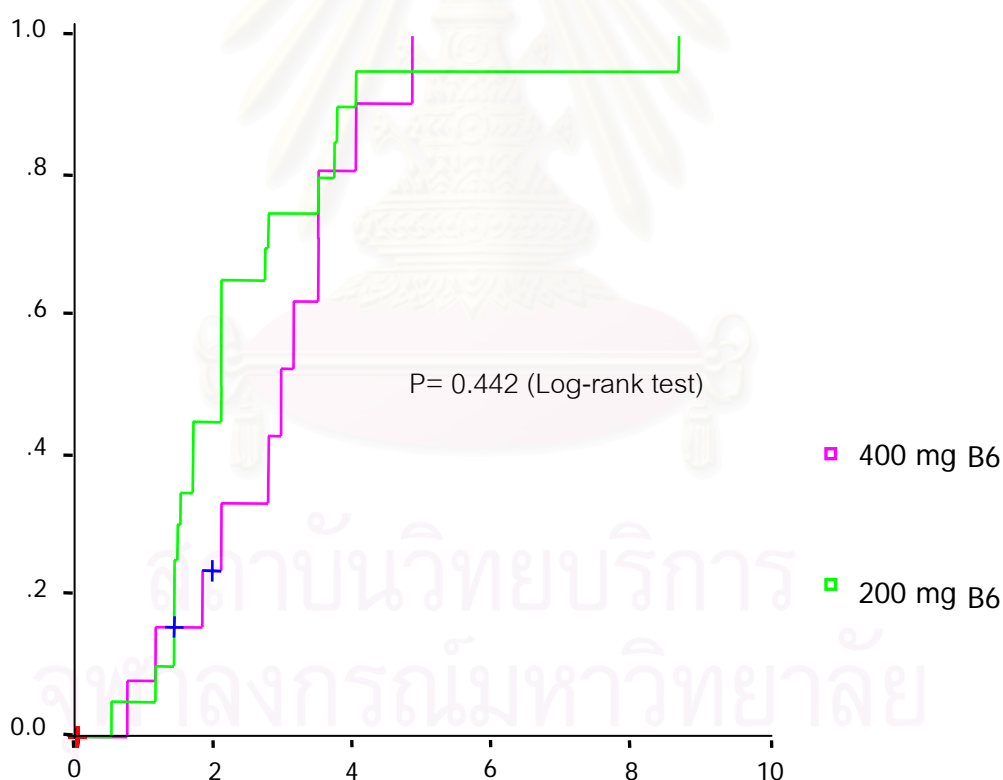
| ลักษณะเฉพาะทางคลินิก | <i>P</i> value | Relative risk | Lower range | Upper range |
|---------------------------|----------------|---------------|-------------|-------------|
| Pyridoxine(200 ,400 mg) | 0.027 | 0.25 | 0.08 | 0.85 |
| ช่วงอายุ (< 60ปี, ≥ 60ปี) | 0.645 | 0.737 | 0.201 | 2.7 |
| เพศ | 0.575 | 1.587 | 0.34 | 7.36 |
| ECOG PS | 0.999 | 0.011 | 0 | 0 |
| ชนิดของมะเร็ง | 0.204 | 0.327 | 0.058 | 1.837 |
| ระยะของโรค | 0.901 | 1.08 | 0.305 | 3.85 |

4.4 ผลการศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาจนเกิดอาการของ PPE (Time-to-first event, TTE)

จากการศึกษา ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยา จนเกิดโรค PPE หรือ Time-to-first event (TTE) พบว่า ค่ามัธยฐาน (median) ของ Time-to-first event กลุ่มที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัม มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 61 วัน (48-74 วัน) หรือ ประมาณ 2.1 เดือน ขณะที่ กลุ่มที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัม เกิดอาการของโรคช้ากว่า โดยค่า Time-to-first-event เท่ากับ 87 วัน (71-103 วัน) หรือ ประมาณ 2.9 เดือน อย่างไรก็ตาม พบว่า ทั้งสองกลุ่มศึกษาไม่พบว่ามี ความแตกต่างทางสถิติ โดยค่า P เท่ากับ 0.442 (Log-rank test) ตามข้อมูลดังแผนภาพที่ 6

แผนภาพที่ 6 ระยะเวลาจนเกิดอาการของ PPE (Time-to-first event, TTE)

Time-to-first event, TTE



4.5 ผลการศึกษาการตอบสนองต่อยา Capecitabine

จากการศึกษาผลการรักษาเฉพาะกลุ่มคนไข้ที่รักษาเพื่อบรรเทาอาการทั้งสิ้น 34 คน และพบว่ากลุ่มคนไข้ที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัม ต่อวันมีผลการตอบสนองของมะเร็งมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ หรือ partial response (PR) ถึง 57.9 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อวันซึ่งตอบสนอง เพียง 20 เปอร์เซ็นต์ และพบความแตกต่างทางสถิติของทั้งสองกลุ่มการศึกษาโดยมีค่า $P=0.038$, Relative Risk = 5.5 (1.56 -26.14) ตามตารางที่ 11

จากการศึกษาตามชนิดมะเร็งและการตอบสนองต่อยา พบว่า คนไข้มะเร็งลำไส้ใหญ่มีการตอบสนองของมะเร็งมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ หรือ partial response เท่ากับ 47.1 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับคนไข้มะเร็งเต้านม ซึ่งตอบสนอง 35.3 เปอร์เซ็นต์ อย่างไรก็ตามพบว่าการตอบสนองต่อยาของมะเร็งทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกันโดยมีค่า P เท่ากับ 0.725 ตามตารางที่ 11

ตารางที่ 11 การตอบสนองต่อการรักษา

| Tumor Response | ทั้งกลุ่ม | B6 200 mg | B6 400 mg | P Value | RR, 95%CI |
|----------------------|-----------|-----------|-----------|---------|------------------|
| Partial response(PR) | 14(41.2) | 11(57.9) | 3(20) | 0.038 | 5.5(1.56 -26.14) |
| Colorectal cancer | 8(47.1) | 7(70) | 1(14.3) | 0.051 | |
| Breast cancer | 6(35.3) | 4(44.4) | 2(25) | 0.620 | |
| Stable response(SD) | 20(58.8) | 8(42.1) | 12(80) | | |

จากการทำ multivariate analysis โดยวิธี logistic regression เมื่อศึกษาปัจจัยอิสระที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อยา capecitabine สรุปได้ว่า ไม่พบข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยอิสระใด (independent factors) ที่มีผลต่อการตอบสนองของยา capecitabine ทั้งขนาดของยา pyridoxine อายุ เพศ ชนิดของมะเร็ง ระยะของโรค และ ค่าสมรรถนะความแข็งแรง หรือ ECOG performance status ตามตารางที่ 12

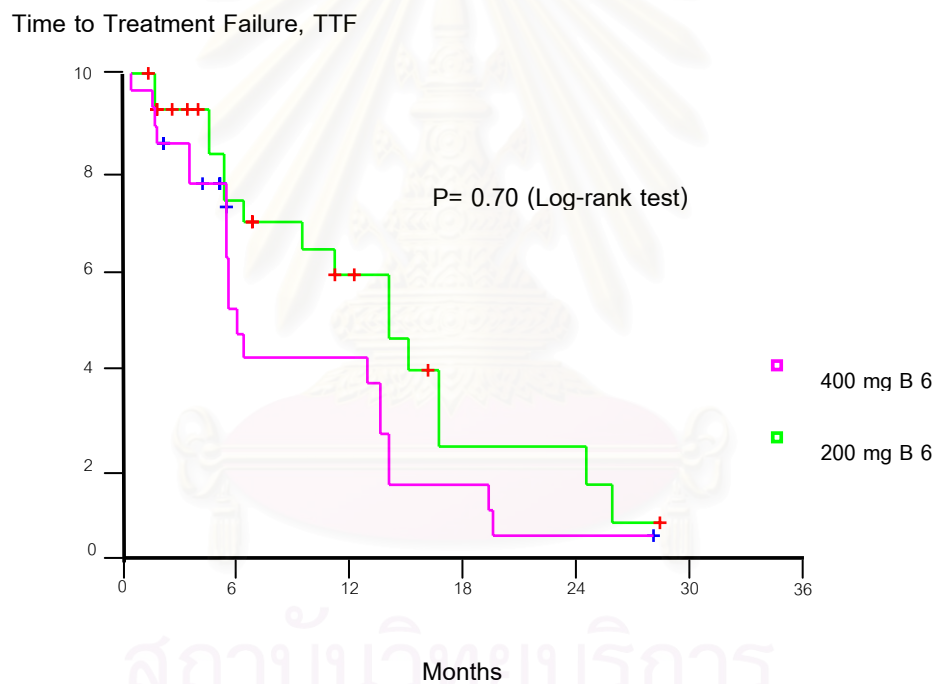
ตารางที่ 12 การเปรียบเทียบผลการรักษาแบบ multivariate analysis โดยวิธี logistic regression

| ลักษณะเฉพาะทางคลินิก | P value | Relative risk | Lower range | Upper range |
|---------------------------|---------|---------------|-------------|-------------|
| Pyridoxine (200 ,400 mg) | 0.143 | 0.282 | 0.052 | 1.531 |
| ช่วงอายุ (< 60ปี, ≥ 60ปี) | 0.152 | 0.225 | 0.029 | 1.730 |
| เพศ | 0.473 | 0.399 | 0.032 | 4.912 |
| ECOG PS | 0.999 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| ชนิดของมะเร็ง | 0.215 | 4.005 | 0.447 | 35.844 |
| ระยะของโรค | 0.688 | 1.512 | 0.201 | 11.395 |
| ขนาดยา capecitabine | 0.999 | 1.953 | 0.240 | 15.872 |

4.6 ผลการศึกษาในแง่ระยะเวลาของการกลับมาเป็นใหม่ของโรค หรือ โรคกำเริบ (time to treatment failure, TTF)

ค่ามัธยฐานของระยะเวลาของการกลับมาเป็นใหม่ของโรค หรือ โรคกำเริบ (median TTF) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัม ต่อวันมีค่ามัธยฐานนานกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อวัน (27.5 ต่อ 15.8 เดือน) แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ โดยมีค่า P เท่ากับ 0.70 (Log-rank test) ตามแผนภาพที่ 7

แผนภาพที่ 7 ระยะเวลาของการกลับมาเป็นใหม่ของโรค หรือ โรคกำเริบ (TTF)

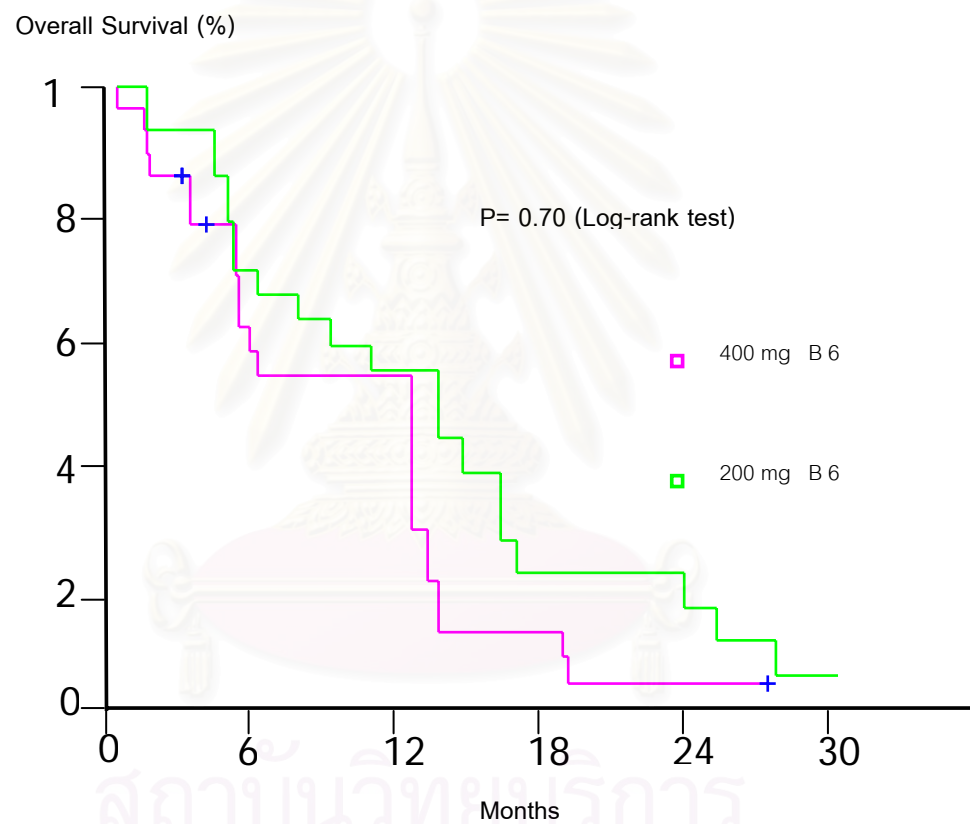


สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.7 ผลการศึกษาเกี่ยวกับ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิต หรือ Median overall survival (MOS)

ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิต พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัม ต่อวันมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการมีชีวิตนานกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อวัน วัน (30.4 ต่อ 27.5 เดือน) แต่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติ โดยมีค่า P เท่ากับ 0.70 (Log-rank test) ตามแผนภาพที่ 8

แผนภาพที่ 8 ค่าเฉลี่ย ของระยะเวลา การมีชีวิต หรือ Median overall survival (MOS)



อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้ได้รวบรวมผู้เข้าร่วมศึกษาทั้งสิ้น 56 ราย ซึ่งน้อยกว่าที่วางแผนไว้ถึง 20 เปอร์เซ็นต์ และดำเนินการวิจัยนานกว่าที่วางแผนไว้ ทั้งนี้เนื่องจากมีจำนวนคนไข้ไม่มาก ที่ได้รับยา capecitabine เพียงอย่างเดียว ข้อจำกัดในการเลือกคนไข้ อาจเนื่องจาก ศึกษาวิจัยเพียงแห่งเดียว คนไข้บางรายไม่แข็งแรงเพียงพอที่จะได้รับยาเคมีบำบัด บางรายมีอาการโรครุนแรงทำให้ต้องใช้ยาชนิดที่เป็นชนิด combination treatment ทำให้ผู้เข้าร่วมศึกษาน้อยกว่าที่คาด อย่างไรก็ตาม เมื่อรวบรวมข้อมูลคนไข้ทั้งหมดแล้วนำมาวิเคราะห์ผล ได้ผลสรุปดังนี้

จากการวิจัยพบว่าลักษณะจำเพาะพื้นฐานทางคลินิกของคนไข้โดยรวมไม่แตกต่างกัน ทั้งด้าน อายุ เพศ ชนิดของมะเร็ง ค่าสมรรถนะความสมบูรณ์ของร่างกาย ระยะการกระจายของโรค คนไข้ส่วนใหญ่ที่ได้รับยา capecitabine สามารถรับยาได้ตามขนาดมาตรฐานที่ได้รับ โดยมีขนาดยา capecitabine 2,000 – 2,500 มิลลิกรัม ต่อ ม² ต่อ วัน ซึ่งไม่ต่างจากที่เคยที่รายงานมาก่อนว่ายา capecitabine มีผลข้างเคียงน้อย คนไข้มักได้รับยาตามขนาดที่เหมาะสม จากการวิจัยพบคนไข้เพียง 21.4 เปอร์เซ็นต์ที่ต้องปรับลดขนาดยา และไม่พบผู้ป่วยรายใดที่หยุดยาเนื่องจากโรค PPE

สำหรับการศึกษาถึง primary outcome พบว่าการศึกษาครั้งนี้ รายงานการเกิดภาวะมือเท้า อักเสบหรือ PPE ทั้งสิ้น 51.4 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งใกล้เคียงที่เคยมีรายงานมาก่อนหน้านี้โดยพบ 41-47 เปอร์เซ็นต์ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายา pyridoxine หรือวิตามินบี 6 ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน ได้ผลดีกว่าชัดเจน ในแง่การป้องกันภาวะมือเท้าอักเสบหรือ PPE โดยสามารถลดได้ถึง 74 เปอร์เซ็นต์ หรือ hazard ratio (HR) = 0.26 (0.08 – 0.79) เมื่อเทียบกับยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งแสดงให้เห็นว่าผลการป้องกันมือเท้าอักเสบด้วย pyridoxine ขึ้นอยู่กับปริมาณยา Pyridoxine ที่ผู้ป่วยจะได้รับ นอกจากนี้การยืนยันผลของยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน ว่ามีผลโดยตรงต่อการลดอุบัติการณ์เกิด PPE โดยการทำการ multivariate analysis ด้วยวิธี Logistic regression analysis ก็ช่วยยืนยันว่าเป็นผลโดยตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับปัจจัยอื่นใด (independent factor)

การเปรียบเทียบผลของการลดความรุนแรงของโรคมือเท้าอักเสบระยะสามและการชะลอการเกิดอาการของโรคนั้น พบว่าคนไข้ที่ได้รับยา pyridoxine 400 มิลลิกรัมต่อวัน ก็ได้ผลดีกว่าเช่นกันในแง่ลดอุบัติการณ์เกิดความรุนแรงของโรคมือเท้าอักเสบระยะสามและชะลอการเกิดได้ แต่ไม่มีนัยสำคัญ

ทางสถิติ อย่างไรก็ตามอาจเนื่องมาจากอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นพบได้น้อย จำนวนคนไข้ไม่มากพอที่จะพบความแตกต่างที่เกิดขึ้น นอกจากนี้ การศึกษาครั้งนี้ได้เก็บรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการกลับมาของโรค (Time to treatment failure, TTF) และระยะเวลาการมีชีวิตรอด (overall survival) ซึ่งก็พบว่าไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่มศึกษา

จากการศึกษาพบข้อมูลที่น่าสนใจ โดยพบว่ากลุ่มคนไข้ที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัม ต่อวัน มีผลการตอบสนองมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ หรือ partial response (PR) ถึง 57.9 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อวัน ตอบสนองเพียง 20 เปอร์เซ็นต์ และพบความแตกต่างทางสถิติของทั้งสองกลุ่มการศึกษาโดยมีค่า *P* เท่ากับ 0.038

เมื่อวิเคราะห์แยกตามชนิดของมะเร็ง พบว่าคนไข้มะเร็งลำไส้ใหญ่มีการตอบสนองต่อยา 47.1 เปอร์เซ็นต์ซึ่งดีกว่าเมื่อเทียบกับคนไข้มะเร็งเต้านมตอบสนองต่อยา 35.3 เปอร์เซ็นต์ ทั้งคนไข้มะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งเต้านมมีการตอบสนองต่อยาดีกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งมีรายงานการตอบสนองเพียง 26 และ 24.4 เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ [9-11] เหตุผลอาจเนื่องมาจากการศึกษาครั้งนี้ใช้เกณฑ์ตาม WHO criteria ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาวิจัยอื่นที่ใช้เกณฑ์ตาม RECIST criteria และการศึกษานี้ไม่ได้กำหนดระยะเวลาที่แน่ชัดในการประเมินผลการตอบสนองของโรคมะเร็งระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยาทำให้ผลการตอบสนองสูงกว่าความเป็นจริง จากการวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่ากลุ่มคนไข้ที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัม ต่อวัน มีผลการตอบสนองดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อวันทั้งในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและลำไส้ใหญ่ อย่างไรก็ตามการตอบสนองต่อยาตามชนิดของมะเร็งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้ได้ทำ Multivariate analysis โดยวิธี logistics regression เพื่อยืนยันผลของปัจจัยอิสระที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อยา capecitabine จากข้อมูลข้างต้นไม่พบปัจจัยอิสระที่มีผลต่อการตอบสนองของยา capecitabine ทั้ง ขนาดของยา pyridoxine อายุ เพศ ชนิดของมะเร็ง ระยะของโรค และ ECOG performance status

จากการสืบค้นงานวิจัยที่ผ่านมาเคยมีรายงานวิจัยที่รายงานถึงผลของ pyridoxine ต่อ ยา เคมีบำบัด รายงานโดย Wiernik et al [72] โดยการใช้ยา Hexamethylmelanine ร่วมกับยาเคมีบำบัด cisplatin ขนาดน้อยและปานกลาง ร่วมกับยา pyridoxine ขนาด 300 มิลลิกรัม ต่อ ม² ต่อ วัน ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะแพร่กระจาย ทำการศึกษาโดยกลุ่มวิจัย Eastern Cooperative Oncology Group ในปี 1992 พบว่ายา pyridoxine เป็นปัจจัยอิสระที่มีผลให้ระยะเวลาของการตอบสนองของ

โรค (response duration) ต่อยา cisplatin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยวิธีการ multivariate analysis โดยเทียบกลุ่มที่ไม่ได้รับยา pyridoxine ตั้งแต่ต้น อย่างไรก็ตาม พบว่ายา pyridoxine สามารถลดอาการของ neuropathy ได้ในกลุ่มที่ได้รับยา

ผลการศึกษานี้ขึ้นกับการศึกษาของ Weirnik et.al มีส่วนคล้ายคลึงกัน โดยพบว่าศึกษา ยา pyridoxine ในขนาดที่สูงกว่าปกติ โดยมีขนาดของยาโดยเฉลี่ยมากกว่า 400 มิลลิกรัมต่อวัน

อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลข้างต้นยังสรุปไม่ได้ว่ายา pyridoxine หรือวิตามิน บี 6 มีผลต่อประสิทธิภาพของยา capecitabine หรือยาเคมีบำบัดชนิดอื่นหรือไม่ และกลไกการเกิดเป็นอย่างไร จึงจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมถึงกลไกทางเคมีระหว่างยาทั้งสองชนิด ศึกษาเพิ่มเติมถึงปริมาณของยา pyridoxine ที่เหมาะสมในกรณีที่จะใช้ควบคู่กับยาเคมีบำบัด ซึ่งผู้วิจัยเชื่อว่าขนาดยา 400 มิลลิกรัมต่อวันอาจเป็นปริมาณที่สูงเกินไป

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ จำนวนคนไข้ที่น้อยเกินไปที่จะสรุปผลได้ทั้งหมด การศึกษาที่เป็นแบบ unblind ซึ่งทำให้เกิดความลำเอียงในการศึกษาวิเคราะห์ผลได้ แต่การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่เป็นการศึกษาแบบ prospective randomized study ที่ศึกษา ยา pyridoxine หรือวิตามิน บี 6 ในการป้องกัน โรค PPE ในผู้ป่วยมะเร็งที่รับประทาน capecitabine ทำให้มีประโยชน์ในการนำไปเป็นข้อมูลเพื่อการศึกษา ค้นคว้าวิจัยในภายหน้าต่อไป

การศึกษานี้สรุปได้ว่ายา pyridoxine หรือวิตามิน บี 6 ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดอุบัติการณ์เกิดโรคมือเท้าอักเสบ ลดความรุนแรงของโรคและลดระยะเวลาการเกิดได้ เมื่อเทียบกับยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวันในคนไข้มะเร็งที่รับประทาน capecitabine อย่างไรก็ตามพบว่าคนไข้ที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันมีผลการตอบสนองที่ลดลงซึ่งจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมโดยศึกษาในกลุ่มศึกษาที่เพิ่มขึ้น

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่ายา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดอุบัติการณ์เกิดโรคมือเท้าอักเสบ ลดความรุนแรงของโรคและชลดระยะเวลาการเกิดได้ เมื่อเทียบกับยา pyridoxine ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวันในคนไข้มะเร็งที่ได้รับยา capecitabine อย่างไรก็ตามพบว่า คนไข้ที่ได้รับยา pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันมีการผลตอบสนองที่ลดลง

ข้อเสนอแนะ

จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องศึกษาเพิ่มมากขึ้นโดยต้องศึกษาในกลุ่มศึกษาที่เพิ่มขึ้น การรวบรวม การศึกษาย้อนหลังที่ผ่านมาแล้วทำการวิเคราะห์ผล รวมถึงการศึกษาในแง่ของกลไกความสัมพันธ์ของ ยา pyridoxine กับ ยา capecitabine ในด้านการออกฤทธิ์ของยาต่อไป

รายการอ้างอิง

- [1] Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria CTC Version 2.0.1 www.ctep.cancer.gov/forms/CTCv20,1999;4:30-992
- [2] Oken MM, Creech RH, Tormey DC. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology group. *Am J Clin Oncol (CCT)*,1982; 5:649-55
- [3] Therasse, P., Arbuuck, S. G., Eisenhauer, E. A., Wanders, J., Kaplan,R. S., Rubinstein, L., Verweij, J., Van Glabbeke, M., van Oosterom, A. T., Christian, M. C., and Gwyther, S. G. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda)* ,2000;92: 205–216
- [4] Budman DR, Meropol NJ, Reigner B. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: Capecitabine. *J Clin Oncol* 1998; 16 (5):1795-1802
- [5] Bunnell CA, Winer EP. Oral 5-FU analogues in the treatment of Breast Cancer.*Oncology (Huntingt)* 1998;12 (10 Suppl. 7): 39-43
- [6] Rose, P.G., Maxson, J.H., Fusco, N., Mossbrugger, K., & Rodriguez, M. Roche Pharmaceuticals. (2001). *Xeloda (Capecitabine) tablets [Package insert]*. Nutley, NJ: 2001
- [7] Miwa M, Ura M, Nishida M.: Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, Capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; 34:1274-81
- [8] Twelves C., Wong A., Nowacki M. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* ,2005;352:2696-2704
- [9] Hoff PM, Ansari R, Batist G. Comparison of oral Capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2282-92
- [10] Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J. Oral Capecitabine compared with intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4097-4106

- [11] Hoff PM. Capecitabine as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (CRC): Integrated results of 1201 patients (pts) from 2 randomized, phase III studies. On behalf of the Capecitabine CRC Study Group (abstract 263). *Ann Oncol* 2000; 11(suppl 4):60
- [12] Blum JL, Jones SE, Buzdar AU. Multicenter phase II study of Capecitabine in Paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:485-93
- [13] Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM. Multicenter, phase II study of Capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast cancer patients. *Cancer* 2001;92:1759-68
- [14] Fumoleau P, Largillier P, Clippe C. Multicentre, phase II study evaluating Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline - and taxane - pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:536-42
- [15] Reichardt P, von Minckwitz G, Thuss-Patience PC. Multicenter phase II study of oral Capecitabine (Xeloda) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol* 2003; 14:1227-33
- [16] O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S. Superior survival with Capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20:2812-23
- [17] Andres R, Mayordomo JI, Lara R. Gemcitabine/Capecitabine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *Clin Breast Cancer*. 2005; 6(2):158-62
- [18] Zuehlke RK. Erythematous eruption of the palms and soles associated with Mitotane therapy. *Dermatologica* 1974; 148 (2): 90-92
- [19] Komamura H, Higashiyama M, Hashimoto K. Three cases of chemotherapy-induced acral erythema. *J Dermatol* 1995 Feb; 22 (2): 116-21
- [20] Azurdia RM, Clark RE, Friedmann PS. Chemotherapy-induced acral erythema (CIAE) with bullous reaction. *Clin Exp Dermatol* 1999 Mar; 24 (2): 64-66
- [21] Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:225-34
- [22] Scheithauer W, Blum J. Coming to grips with Hand-Foot Syndrome. *Oncology* 2004; 1161-8

- [23] Lokich JJ, Moore C. Chemotherapy-associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. **Ann Intern Med** 1984; 101: 798-800
- [24] Burgdorf WH, Gilmore WA, Ganick RG. Peculiar acral erythema secondary to high-dose chemotherapy for acute myelogenous leukemia. **Ann Intern Med** 1982 Jul; 97 (1): 61-2
- [25] Calista D, Landi C. Cytarabine-induced acral erythema: a localized form of toxic epidermal necrolysis? **J Eur Acad Dermatol Venereol** 1998 May; 10 (3): 274-5
- [26] Cox GJ, Robertson DB. Toxic erythema of palms and soles associated with high dose mercaptopurine chemotherapy. **Arch Dermatol** 1986; 122: 1413-4
- [27] Scheithauer W, Blum J. Coming to grips with hand-foot syndrome: insights from clinical trials evaluating capecitabine. **Oncology** 2004; 18: 1161-68
- [28] Leichman CG, Leichman L, Spears CP. Prolonged continuous infusion of fluorouracil with weekly bolus leucovorin: a phase II study in patients with disseminated colorectal cancer. **J Natl Cancer Inst** 1993; 85: 41-4
- [29] Amantea M, Newman MS, Sullivan TM. Relationship of dose intensity to the induction of palmar-plantar erythrodysesthesia by pegylated Liposomal doxorubicin in dogs. **Hum Exp Toxicol** 1999 Jan; 18 (1): 17-26
- [30] Chiara S, Nobile MT, Barzacchi C. Hand-foot syndrome induced by high-dose, short-term, continuous 5-fluorouracil infusion. **Eur J Cancer** 1997; 33 (6): 967-9
- [31] Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program study. **J Clin Oncol** 1989; 7: 425-32
- [32] Roche Laboratories. Xeloda® product information. Retrieved from <http://www.rocheusa.com/products/xeloda/pi.pdf>. April 2006
- [33] Roche Laboratories. Cancer chemotherapy and hand-foot syndrome: guidelines for coping with skin problems during cancer chemotherapy. Nutley, 2004
- [34] Fitzpatrick JE. The cutaneous histopathology of chemotherapeutic reactions. **J Cutan Pathol**. 1993 Feb; 20 (1): 1-14
- [35] Ellerhorst JA, Bedikian A, Ring S. Phase II trial of doxil for patients with metastatic melanoma refractory to frontline therapy. **Oncol Rep** 1999 Sep-Oct; 6 (5): 1097-9

- [36] Baer MR, King LE, Wolff SN. Palmar-plantar erythrodysesthesia and cytarabine. **Ann Intern Med** 1985 Apr; 102 (4): 556
- [37] Banfield GK, Crate ID, Griffiths CL. Long-term sequelae of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome secondary to 5-fluorouracil therapy. **J R Soc Med** 1995 Jun; 88 (6): 356-7
- [38] Bastida J, Diaz-Cascajo C, Borghi S. Chemotherapy-induced acral erythema due to Tegafur. **Acta Derm Venereol** 1997 Jan; 77 (1): 72-3
- [39] Gordon KB, Tajuddin A, Guitart J. Hand-foot syndrome associated with liposome-encapsulated doxorubicin therapy. **Cancer** 1995; 75: 2169-73
- [40] Hoff PM, Valero V, Ibrahim N. Hand-foot syndrome following prolonged infusion of high doses of vinorelbine. **Cancer** 1998 Mar; 82 (5): 965-9
- [41] Jucglà A, Sais G, Navarro M. Palmoplantar keratoderma secondary to chronic acral erythema due to tegafur. **Arch Dermatol** 1995 Mar; 131 (3): 364-5
- [42] Kampmann KK, Graves T, Rogers SD. Acral erythema secondary to high-dose cytosine arabinoside with pain worsened by cyclosporine infusions. **Cancer** 1989 Jun 15; 63 (12): 2482-5
- [43] Matsuyama JR, Kwok KK. A variant of the chemotherapy-associated erythrodysesthesia syndrome related to high-dose cyclophosphamide. **DICP** 1989 Oct; 23 (10): 776,778-9
- [44] Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. **J Clin Oncol** 1997 Mar; 15 (3): 987-93
- [45] Murphy CP, Harden EA, Herzig RH. Dose-related cutaneous toxicities with etoposide. **Cancer** 1993 May 15; 71 (10): 3153-5
- [46] Samuels BL, Vogelzang NJ, Ruane M. Continuous venous infusion of doxorubicin in advanced sarcomas. **Cancer Treat Rep** 1987 Oct; 71 (10): 971-2
- [47] Silver FS, Espinoza LR, Hartmann RC. Acral erythema and hydroxyurea. **Ann Intern Med** 1983 May; 98 (5 Pt 1): 675
- [48] Vakalis D, Ioannides D, Lazaridou E. Acral erythema induced by chemotherapy with cisplatin. **Br J Dermatol** 1998 Oct ;139 (4): 750-1

- [49] Zimmerman GC, Keeling JH, Burris HA. Acute cutaneous reactions to Docetaxel, a new chemotherapeutic agent. **Arch Dermatol** 1995 Feb; 131 (2):202-6
- [50] Zimmerman GC, Keeling JH, Lowry M. Prevention of docetaxel-induced erythrodysesthesia with local hypothermia. **J Natl Cancer Inst** 1994; 86: 557
- [51] Brown J, Burck K, Black D, et al. Treatment of cytarabine acral erythema with corticosteroids. **J Am Acad Dermatol** 1991 Jun; 24 (6 Pt 1): 1023-5
- [52] Lopez AM, Wallace L, Dorr RT. Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. **Cancer Chemother Pharmacol** 1999; 44 (4): 303-6
- [53] Bertelli G, Gozza A, Forno GB. Topical dimethyl sulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. **J Clin Oncol** 1995 Nov; 13 (11): 2851-5
- [54] Olver IN, Aisner J, Hament A. A prospective study of topical dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation. **J Clin Oncol** 1988;6 :1732-35
- [55] Chin, S.F., Tchen, N., Oza, A.M., Moore, M.J., Warr, D., & Siu, L.L. (2001). Use of "Bag Balm" as topical treatment of palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES) in patients receiving selected chemotherapeutic agents [Abstract 1632]. **Proceedings of the American Society of Clinical Oncology**, 20, 409a
- [56] Lyass O, Lotem M, Edelmann D: Protective effect of amifostine (AMF) on Doxil/Caelyx-induced Palmar--plantar erythrodysesthesia (PPE) in patients (pts) with advanced cancer (abstract 2148). **Proc Am Soc Clin Oncol** 2001; 20: 99
- [57] Szumacher E, Wighton A, Franssen E. Phase II study assessing the effectiveness of Biafine cream as a prophylactic agent for radiation-induced acute skin toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant CMF chemotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001;51:81-6
- [58] Kingsley, E.C. (1994). 5-fl uorouracil dermatitis prophylaxis with a nicotine patch [Letter to the editor]. **Annals of Internal Medicine** 1994 ;120: 813
- [59] O'Shaughnessy, J., & Blum, J.A. (2000). A retrospective evaluation of the impact of dose reduction in patients treated with Xeloda (Capecitabine) [Abstract 400]. **Proceedings of the American Society of Clinical Oncology**, 19, 250a

- [60] Marse H, Van Cutsem E, Grothey A. Management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xeloda[†]). *Eur J Oncol Nursing* 2004; 8: 16-30
- [61] Titgan MA. Prevention of palmar-plantar erythrodysesthesia associated with liposome- encapsulated doxorubicin (Doxil[®]) by oral dexamethasone [abstract 288]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16: 82A
- [62] Kollmannsberger, C., Mayer, F., Harstrick, A., Honecker, F., Vanhofer, U., Oberhoff, C. Reduction of skin toxicity of Pegylated liposomal doxorubicin by concomitant administration of dexamethasone and pyridoxine in patients with anthracycline-sensitive malignancies: A phase I/II trial [Abstract 623F]. *Annals of Oncology* 2000; 11(Suppl. 4):136
- [63] Peuckmann V, Fisch M, Bruera E. Potential novel uses of thalidomide: Focus on palliative care. *Drugs* 2000; 60:273-92
- [64] Lin E, Morris JS, Ayers GD: Effect of celecoxib on Capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. *Oncology* 2002;16(12 suppl 14):31-7
- [65] Leklem JE. Vitamin B-6. In: Machlin L, ed. **Handbook of Vitamins**. New York: Marcel Decker Inc. 1991:341-78
- [66] Leklem JE. Vitamin B-6. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. **Nutrition in Health and Disease**. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1999:413-22
- [67] Bender DA. Non-nutritional uses of vitamin B6. *Br J Nutr*. 1999;81(1):7-20
- [68] Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. **National Academy Press**. Washington, DC, 1998
- [69] Fabian CJ, Molina R, Slavik M. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs* 1990; 8: 57-63
- [70] Vail DM, Chun R, Thamm DH, Garrett LD, Cooley AJ, Obradovich JE. Efficacy of Pyridoxine to ameliorate the cutaneous toxicity associated with doxorubicin containing pygylated (Stealth) liposomes: A randomized, double-blind clinical trial using a canine model. *Clin Cancer Res* 1998; 4:1567-71

- [71] Lauman MK, Mortimer J: Effect of pyridoxine on the incidence of palmar plantar erythroderma (PPE) in patients receiving Capecitabine (abstract 1565). **Proc Am Soc Clin Oncol** 2001;20:392a
- [72] Wiernik PH, Yeap B, Vogl SE. Hexamethylmelamine and low or moderate dose cisplatin with or without pyridoxine for treatment of advanced ovarian carcinoma: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Cancer Invest** 1992;10:1-9



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ข้อมูลและคำชี้แจง สำหรับผู้ป่วย และหนังสือยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูลและคำชี้แจง สำหรับผู้ป่วย

ชื่อ การศึกษาเปรียบเทียบผลของวิตามินบี 6 ขนาด 400 มิลลิกรัม และ 200 มิลลิกรัม ในการป้องกันกลุ่มอาการมือเท้าอักเสบในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา capecitabine

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการลดอุบัติการณ์เกิด Palmar- plantar erythrodysesthesia หรือ PPE ของยา pyridoxine หรือวิตามิน บี 6 ขนาด 400 มิลลิกรัม และ 200 มิลลิกรัมในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา capecitabine

ประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับยา capecitabine

ขั้นตอนและวิธีการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมหรือมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังจากที่ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์คัดกรองการตรวจคัดเลือกรีบร้อยแล้ว ผู้ป่วยจะถูกสุ่มเลือกเป็น 2 กลุ่ม โดยให้ได้รับยาวิตามินบี 6 ในขนาด 400 มิลลิกรัม หรือ 200 มิลลิกรัม ร่วมกับยาเคมีบำบัด capecitabine โดยการให้ยา capecitabine นั้นจะให้ตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก หลังจากนั้นจะติดตามอาการผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัยเมื่อได้รับยาครบ 1 สัปดาห์ ในทุก 3 อาทิตย์ บันทึก Palmar- plantar erythrodysesthesia หรือ PPE ความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้น การปรับลดขนาดของยา capecitabine อาการที่โรคกำเริบ (progressive disease) การเสียชีวิต หรือจนกว่าจะมีข้อบ่งชี้ทางคลินิกในการหยุดยาเคมีบำบัด

ประโยชน์และผลข้างเคียง

สามารถช่วยเป็นข้อมูลเกี่ยวกับขนาดของยา Pyridoxine หรือวิตามิน บี 6 ที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะ Palmar- plantar erythrodysesthesia หรือ PPE ในผู้ป่วยที่ได้ยา capecitabine ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นจากการปลดดอกอาการของโรค Palmar-plantar erythrodysesthesia หรือ PPE

การวิจัยนี้จะไม่ก่อให้เกิดโทษแต่อย่างใดต่อผู้เข้าร่วมในการศึกษา และผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับยาวิตามินบี 6 ซึ่งเป็นยาที่ปลอดภัยและปริมาณยาที่ได้รับอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม ปลอดภัย โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายแต่อย่างใด

หนังสือยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

ลงชื่อ(ผู้ป่วย)

(.....)

ลงชื่อ(ผู้วิจัย)

(.....)

ลงชื่อ(พยาน)

(.....)

วันที่.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข
แบบสอบถาม

การศึกษาผลของยาวิตามินบี 6 หรือ pyridoxine ขนาด 400 มิลลิกรัม และ 200 มิลลิกรัม ในการป้องกันภาวะโรค Palmar- plantar erythrodysesthesia หรือ PPE ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยา capecitabine

| | เลขที่ ... | ID |
|---|------------------|-------|
| | 1 | 2 |
| 1. ข้อมูลส่วนตัว | เฉพาะเจ้าหน้าที่ | |
| 1. เลขที่บัตรประจำตัวผู้ป่วย..... | | HN |
| 2. อายุ.....ปี | 3 | 10 |
| 3. เพศ1. ชาย2. หญิง |AGE | 11 12 |
| 4. วินิจฉัยโรค1. เนื้องอกของลำไส้ใหญ่ 2. เนื้องอกเต้านม | ...SEX | 13 |
| 5. ได้รับการยืนยันจากผลชิ้นเนื้อว่าเป็นมะเร็ง | ...DX | 14 |
| 6. ไม่เคยได้รับยา Capecitabine มาก่อน | ...HISTO | 15 |
| 7. สมรรถภาพทางร่างกายอยู่ในเกณฑ์ดี | ...CAPE | 16 |
| 8. ผู้ป่วยยินยอมให้ความร่วมมือในการศึกษา | ...PS | 17 |
| 9. ภาวะหรืออาการของโรคที่เป็นข้อห้ามการในการทดสอบ | ...ACCEPT | 18 |
| 9.1 ไม่มีภาวะตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร | ...PREG | 19 |
| 9.2 ไม่มีประวัติแพ้ต่อยา 5-FU | ...ALLERGY | |

| | |
|--|----------|
| 9.3 ไม่มีโรคประจำตัวที่รุนแรงหรือควบคุมผลการรักษาไม่ดี | 20 |
| | ...COMOR |
| 10. ผลเลือดมีอยู่ในเกณฑ์ปกติในวันที่ตรวจคัดเลือกเข้าร่วมศึกษาวิจัย | |
| 10.1...ผลรวมเม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil มากกว่า1,500 | 21 |
| | ...NEU |
| 10.2...เกร็ดเลือด มากกว่า100,000 | 22 |
| | ...PLT |
| 10.3 ...ผลการทำงานของตับชนิด ALT น้อยกว่า 2.5 เท่า | 23 |
| | ...ALT |
| 10.4..ผลเลือดระดับ Creatinineน้อยกว่า 1.5 เท่าจากค่าปกติ | 24 |
| | ...CR |

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นาย เทพ เฉลิมชัย เกิดวันที่ 8 เมษายน 2512 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์ พระมงกุฎเกล้า ในปีการศึกษา 2537 วุฒิบัตรผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ หน่วยอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์ในปีการศึกษา 2542 และ เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (สาขาอายุรศาสตร์) ภาควิชา อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อพ.ศ. 2547 ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย