



นางสาววลัยลักษณ์ ตันพิพัฒน์กุล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

INCIDENCE OF INFUSION HYPERSENSITIVITY REACTION AFTER WITHHOLDING
DEXAMETHASONE PREMEDICATION IN EARLY BREAST CANCER PATIENTS NOT
EXPERIENCING TWO PREVIOUS CYCLES INFUSION HYPERSENSITIVITY REACTION FOR
WEEKLY PACLITAXEL CHEMOTHERAPY

Miss Walailuk Tanpipattanakul



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 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

อุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้ยาแพ้คลีแท็กเซนหลังหยุดการ
ใช้ยาป้องกันด้วยสเตียรอยด์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น
ที่ไม่เกิดการแพ้ภายในสองรอบแรกของการได้รับยาแพ้คลี
แท็กเซนแบบรายสัปดาห์

โดย

นางสาววลัยลักษณ์ ตันพิพัฒน์กุล

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

อาจารย์ แพทย์หญิง นภา ปริญญาติกุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(อาจารย์ แพทย์หญิง นภา ปริญญาติกุล)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธัญญพงษ์ ณ นคร)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ แพทย์หญิง หทัยวรรณ รัตนบรรเจิดกุล)

วลัยลักษณ์ ดันพิพัฒนกุล : อุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้ยาแพ้คลิแท็กเซนหลังหยุดการให้ยาป้องกันด้วยสเตียรอยด์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ไม่เกิดการแพ้ภายในสองรอบแรกของการได้รับยาแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ (INCIDENCE OF INFUSION HYPERSENSITIVITY REACTION AFTER WITHHOLDING DEXAMETHASONE PREMEDICATION IN EARLY BREAST CANCER PATIENTS NOT EXPERIENCING TWO PREVIOUS CYCLES INFUSION HYPERSENSITIVITY REACTION FOR WEEKLY PACLITAXEL CHEMOTHERAPY) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. พญ. นภา ปริญญาณีติกุล, 64 หน้า.

ความเป็นมา การให้ยาป้องกันด้วยยาสเตียรอยด์ เป็นส่วนสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยเรื่องของการป้องกันปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซน อย่างไรก็ตามการหยุดหรือลดปริมาณสเตียรอยด์มีรายงานจากการศึกษาก่อนหน้านี้เพื่อจุดประสงค์จะลดผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์ ซึ่งรูปแบบการให้สเตียรอยด์ตามรายงานที่หลากหลายและผลการศึกษาที่มีอยู่ไม่มากนัก การศึกษานี้จึงมีจุดมุ่งหมายที่ต้องการทราบถึงอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากการได้รับแพ้คลิแท็กเซนหลังจากการหยุดสเตียรอยด์ภายหลังจากที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ภายในสองรอบแรกขึ้น

รูปแบบและวิธีการศึกษาวิจัย ทำการศึกษาในประชากรมะเร็งเต้านมระยะต้นซึ่งได้รับการรักษาเสริมด้วยแพ้คลิแท็กเซนรายสัปดาห์ รูปแบบเป็นการศึกษาไปข้างหน้าร่วมกับย้อนหลังในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ.2555 ถึง พ.ศ. 2559 หน่วยมะเร็งและเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาป้องกันปฏิกิริยาแพ้ภายในสองรอบแรกของการให้แพ้คลิแท็กเซน หลังจากนั้นหากไม่มีปฏิกิริยาแพ้เกิดขึ้นจะระงับการให้สเตียรอยด์ในรอบต่อไปจนจบการรักษา ศึกษาถึงอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนที่เกิดขึ้นและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งผลข้างเคียงจากแพ้คลิแท็กเซนและสเตียรอยด์ที่เกิดขึ้น

ผลการวิจัย ประชากรทั้งหมด 81 รายที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ภายในสองรอบแรกของการให้สเตียรอยด์ พบว่า เมื่อติดตามจนจบการรักษาด้วยแพ้คลิแท็กเซน พบปฏิกิริยาแพ้ 5 รายจาก81รายคิดเป็น 6.2% ซึ่งส่วนใหญ่พบในรอบแรกๆของการรักษา (4 ใน5, 80%) หลังจากที่ได้รับสเตียรอยด์ต่อจนจบการรักษา ในกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ มี การดูแลรักษาโดยการหยุดยาแพ้คลิแท็กเซนทันทีชั่วคราวทุกรายและสามารถให้ยาแพ้คลิแท็กเซนต่อได้อีกจนครบ อย่างไรก็ตามยังไม่พบปัจจัยที่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ ไม่ว่าจะเป็น อายุ สถานะการมีประจำเดือน น้ำหนักตัว โรคประจำตัวเป็นต้น รายงานผลข้างเคียงของแพ้คลิแท็กเซนนั้นพบอาการชาปลายมือและเท้ามากที่สุด พบเป็นระดับสอง 13.5% และระดับสาม 2.4% อาการบวมพบเพียง 9.8% ผื่นตามผิวหนังพบ8.6% ในขณะที่ผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์นั้นได้แก่อาการนอนไม่หลับ ปวดหรือแน่นท้องพบซึ่งน้อย

สรุป การบริหารยาสเตียรอยด์เพื่อป้องกันปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ โดยการระงับสเตียรอยด์ในรายที่ไม่พบปฏิกิริยาแพ้หลังจากสองรอบแรกนั้นเป็นสิ่งที่ทำได้สะดวก และพบว่าอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้ก็ไม่เพิ่มขึ้น ดังนั้นการระงับสเตียรอยด์นั้นจึงเป็นสิ่งพึงพิจารณาโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีอาจมีความเสี่ยงสูงเกี่ยวกับผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาหลัก

ปีการศึกษา 2558

5774084030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: DEXAMETHASONE PREMEDICATION / PACLITAXEL / INFUSION HYPERSENSITIVITY REACTION

WALAILUK TANPIPATTANAKUL: INCIDENCE OF INFUSION HYPERSENSITIVITY REACTION AFTER WITHHOLDING DEXAMETHASONE PREMEDICATION IN EARLY BREAST CANCER PATIENTS NOT EXPERIENCING TWO PREVIOUS CYCLES INFUSION HYPERSENSITIVITY REACTION FOR WEEKLY PACLITAXEL CHEMOTHERAPY. ADVISOR: NAPA PARINYANITIKUL, M.D., 64 pp.

Background Premedication with dexamethasone is an essential part in prevention of hypersensitivity reaction (HSR) associated with taxane administration. However, the possibility of stopping dexamethasone premedication has been investigated in previous studies with the purpose of reducing steroid's adverse events, either result and particular protocol was limited. So, our study aims to evaluate the incidence of infusion HSR after discontinuing dexamethasone premedication in patients who did not have experiencing two previous cycles of weekly paclitaxel associated infusion HSR

Method Early breast cancer patients who received adjuvant weekly paclitaxel in a retrospective cohort from January 2012 through April 2016 at the King Chulalongkorn Memorial Hospital were reviewed. All patients received a standard premedication protocol prior to the first and second paclitaxel infusion. Dexamethasone was omitted in later cycles in all patients who did not have experiencing infusion HSR. Patients who developed HSR during first or second cycles of paclitaxel infusion were excluded. The incidence of HSR during later cycle of paclitaxel administration and factors associated with this adverse reaction were collected.

Results Eighty-one out of eighty-five patients who did not experience infusion HSR after two cycles of weekly paclitaxel administration were identified. five out of Eighty-one patients reported grade I-II HSR (6.2%), which occurred mostly during the first six cycles (80%).Temporary discontinued paclitaxel infusion was observed in all HSR patients. No differences regarding age, BMI, menopausal status and underlying disease between HSR and non-HSR group were found. About safety profile, peripheral neuropathy (gr II 13.5% gr III 2.4%), edema (9.8%) and skin rash (8.6%) were commonly reported whereas insomnia and dyspepsia were rarely described in withholding patients.

Conclusion Withholding dexamethasone premedication in non-experiencing HSR patients after two previous cycles of weekly paclitaxel administration was safe and did not impact on higher incidence of HSR. Discontinuing dexamethasone protocol should be recommended generally in these patients especially with high risk for steroid-induced side effects.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2015

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้มีรายนามดังต่อไปนี้ที่ได้ช่วยเหลือให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

อาจารย์แพทย์หญิงนภา ปริญญานิติกุล ภาควิชาอายุรศาสตร์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้ความรู้ ข้อคิด และข้อเสนอแนะเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยมาตลอด

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์ และ

นายแพทย์ สืบพงศ์ ธารสารวิมล หัวหน้าหน่วยมะเร็งวิทยา และ

อาจารย์แพทย์หญิงณัฐยา ภู่วรรณ และ

ที่ให้ความรู้ข้อคิด และข้อเสนอแนะเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยมาตลอด

อาจารย์นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน และ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นพ.ธัญพงษ์ ณ นคร

อาจารย์ แพทย์หญิง หทัยวรรณ รัตนบรรเจิดกุล คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ให้ข้อเสนอแนะเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัย

อาจารย์ธนะภูมิ รัตนานุพงษ์ ที่ให้ข้อเสนอแนะและข้อคิดเป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยเป็นอย่างยิ่ง

นาง พลอยดวงพร วงศ์ชนะภัย และ

นางสาว เพ็ญพิชชา วงศ์ชนะภัย

นาง ศิริพรรณ โฉมใส และ

นาง บังอร สถานะ เจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งวิทยา ผู้ดูแลเวชระเบียนของผู้ป่วยในแผนก

นางสาว ศกลวรรณ พรทิพย์ปฏิมา พยาบาลงานวิจัย

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยาทุกท่าน

ผู้ป่วยทุกท่านที่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษา

หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่มอบเงินทุนสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์ให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ	ญ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามงานวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	3
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	3
1.5 กรอบความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
1.8 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย	4
1.9 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	4
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	4
บทที่ 2 การปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	24
1.รูปแบบการวิจัย	24
2.ระเบียบวิธีการวิจัย	24
3.ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	26

3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล	28
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล	28
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	29
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ	38
5.1 อภิปรายผลการวิจัย	38
5.2 สรุปผลการวิจัย.....	45
5.3 ข้อเสนอแนะ	45
รายการอ้างอิง.....	47
ภาคผนวก.....	50
รายการอ้างอิง.....	62
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	64



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ระดับความรุนแรงของปฏิกิริยาแพ้(hypersensitivity reaction)ตาม NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0.....	8
ตารางที่ 2 การให้ยาป้องกันแบบมาตรฐาน(standard prophylaxis regimen)และการรักษาปฏิกิริยาแพ้จากยากลุ่มแท็กเซน.....	10
ตารางที่ 3 <u>อุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนรายสามสัปดาห์</u>	12
ตารางที่ 4 รายงานที่ตีพิมพ์การศึกษาอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนและอัตราการประสบความสำเร็จในการให้แพ้คลิแท็กเซนกลับเข้าไปอีกครั้ง.....	17
ตารางที่ 5 ลักษณะประชากรทั่วไปในการศึกษาแบบย้อนหลังถึงอุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้จากแพ้คลิแท็กเซน 83ราย ในหน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงเวลา มกราคม 2555- ธันวาคม 2558	19
ตารางที่ 6 การเปรียบเทียบปัจจัยระหว่างกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้..	20
ตารางที่ 7 แสดงลักษณะพื้นฐานทั่วไปของประชากรที่เข้ารับการศึกษานในงานวิจัย.....	33
ตารางที่ 8 แสดงรายละเอียดของผู้ป่วยรายที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้หลังจากได้รับแพ้คลิแท็กเซนในสองรอบแรกแล้วไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้	34
ตารางที่ 9 แสดงรายละเอียดของผู้ป่วยรายที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ตั้งแต่สองรอบแรกของแพ้คลิแท็กเซน.....	35
ตารางที่ 10 การเปรียบเทียบปัจจัยระหว่างกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ในผู้ป่วยรายที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้หลังจากได้รับแพ้คลิแท็กเซนในสองรอบแรก	36
ตารางที่ 11 แสดงผลข้างเคียงจากแพ้คลิแท็กเซนเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้หลังจากที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้หลังจากให้สเตียรอยด์สองรอบแรก	37
ตารางที่ 12 แสดงผลข้างเคียงของสเตียรอยด์ระหว่างสองกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้หลังจากที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้หลังจากให้สเตียรอยด์สองรอบแรก	37

สารบัญภาพ

ภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดในการวิจัย	3
ภาพที่ 2 เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้าการศึกษา	25
ภาพที่ 3 การบริหารยาโดยใช้เครื่องหยดทางเส้นเลือดดำ ในการควบคุมอัตราการไหล ให้เริ่มด้วยการให้หยดช้าๆ ดังนี้	26
ภาพที่ 4 ประชากรที่เข้าเกณฑ์การศึกษาและไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ภายในสองรอบแรกของการได้รับแพ็คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์	29



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

แพ็คลิแท็กเซน (Paclitaxel) เป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งหลายชนิดอย่างแพร่หลาย ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ข้อบ่งชี้เป็นยาอันดับแรก (first line drug) และใช้ในการรักษากรณีที่กลับเป็นซ้ำ เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก เป็นต้น มีรายงานถึงผลข้างเคียงต่อระบบต่างๆในร่างกายจากการใช้แพ็คลิแท็กเซนหลายประการ เช่น ระบบหลอดเลือดและหัวใจ ระบบประสาท การกดไขกระดูก ผอมร่วง ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือ การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ (hypersensitivity reaction, HSR) มีโอกาสพบได้ตั้งแต่อาการไม่รุนแรง เช่น หน้าแดง คันตามตัว ผื่น จนถึงอาการรุนแรงมาก เช่น หลอดลมหดเกร็งรุนแรง ความดันโลหิตตกรุนแรง (severe anaphylaxis) จนกระทั่งเสียชีวิตได้ มีรายงานการเกิดภาวะนี้ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวใดมาก่อนหรือแข็งแรงดี ดังนั้นการให้ยาป้องกันปฏิกิริยาการแพ้จากแพ็คลิแท็กเซน จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งเพื่อลดผลข้างเคียงดังกล่าว

การให้ยาป้องกันปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คลิแท็กเซนในปัจจุบัน ประกอบด้วยการให้ยากลุ่มต้านฮิสตามีน (H1, H2 blocker) และ สเตียรอยด์ (corticosteroid) ในการบริหารยาป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้จากแพ็คลิแท็กเซนรายสัปดาห์นั้นมิได้หลายวิธีขึ้นกับตามแต่ละสถาบันและประเทศ แนวทางปฏิบัติในปัจจุบันที่เป็นมาตรฐานทั่วโลกเป็นการให้เพื่อป้องกันปฏิกิริยาการแพ้จากแพ็คลิแท็กเซนแบบรายสามสัปดาห์ จึงได้นำไปใช้ปฏิบัติในการบริหารยาแพ็คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ด้วย โดยจากการศึกษาที่พบว่า อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ลดลงหลังจากที่เริ่มใช้ยาป้องกันดังกล่าว ตามรายงานพบอุบัติการณ์การปฏิกิริยาการแพ้ยาแบบรุนแรง 1% แบบไม่รุนแรงพบน้อยกว่า 10%^(1,2) ซึ่งปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาได้ เช่น ภาวะอ้วน , ภาวะภูมิแพ้ , ภาวะทางเดินหายใจเรื้อรังมาก่อนหน้านี้ (3) แต่ก็ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน

ในอดีตการให้การรักษาสตรีด้วยยาแพ็คลิแท็กเซนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นมีวิธีบริหารยาแบบรายสามสัปดาห์ ทั้งหมด 4 ครั้ง แต่ปัจจุบันพบว่า การบริหารยาแพ็คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ ทั้งหมด 12 ครั้ง มีประสิทธิผลที่ดีกว่าและพบผลข้างเคียงที่น้อยกว่าแบบรายสามสัปดาห์(20) ดังนั้นเมื่อมีการให้ยาแบบรายสัปดาห์มากขึ้น ปริมาณการให้ยาป้องกันด้วยยาสเตียรอยด์จึงมากขึ้นตามไปด้วย ทำให้พบผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการได้รับสเตียรอยด์มากขึ้น

ในขณะที่มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ลดลงหลังจากการใช้ยาป้องกัน แต่สิ่งที่เกิดขึ้นอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้หากมีการใช้สเตียรอยด์อย่างต่อเนื่องคือ ผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากสเตียรอยด์ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้น, ภาวะเสี่ยงติดเชื้อ, นอนไม่หลับ ภาวะบวม เป็นต้น ดังนั้นการบริหารยาสเตียรอยด์ในการป้องกันภาวะปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์นั้น ควรให้ตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีข้อแนะนำอย่างมาตรฐานในการให้สเตียรอยด์ที่ชัดเจนในผู้ป่วยที่ได้รับแพ้คลีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์

ในทางปฏิบัติที่หน่วยมะเร็งและเคมีบำบัดโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้ให้ยาป้องกันปฏิกิริยาการแพ้ตามมาตรฐานสำหรับในรายสามสัปดาห์ตามมาตรฐานสากล สำหรับในส่วนของรายสัปดาห์นั้น เมื่อพบว่าไม่มีปฏิกิริยาการแพ้เกิดขึ้นภายในสองรอบแรก จะลดหรือหยุดการใช้สเตียรอยด์เพื่อลดการเกิดผลข้างเคียงของสเตียรอยด์ ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับยาแพ้คลีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างปี 2555-2558 พบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แพ้คลีแท็กเซนแบบไม่รุนแรงทั้งหมด 6 รายจากทั้งหมด 83 ราย คิดเป็น 7.2% ซึ่ง 5 ใน 6 ราย เกิดปฏิกิริยาการแพ้ภายในหกรอบแรกของการให้แพ้คลีแท็กเซน สำหรับกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ทั้งหมด 63 รายซึ่งพบว่ามี 39 ราย ที่ได้รับสเตียรอยด์เพียง 5 มิลลิกรัมเพื่อป้องกันปฏิกิริยาการแพ้ซึ่งน้อยกว่าปริมาณสเตียรอยด์ตามรายงานที่ผ่านมาซึ่งใช้สเตียรอยด์ 10-20 มิลลิกรัม

จากผลการศึกษาพบอุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้แบบไม่รุนแรงมักเกิดขึ้นภายในสองรอบแรกของการให้แพ้คลีแท็กเซน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาเช่นกัน

ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้ เพื่อต้องการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาแพ้คลีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์หลังหยุดการใช้สเตียรอยด์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ไม่เกิดการแพ้ภายในสองรอบแรกของการให้แพ้คลีแท็กเซนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.2 คำถามงานวิจัย

คำถามหลัก

อุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้ยาแพ้คลีแท็กเซนหลังหยุดการใช้สเตียรอยด์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ไม่เกิดการแพ้ภายในสองรอบแรกของการรักษา

คำถามรอง

1. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับปฏิกิริยาการแพ้ (hypersensitivity reaction) จากแพ้คลีแท็กเซน
2. ผลข้างเคียงจากแพ้คลีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์
3. ผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์ในการป้องกันปฏิกิริยาการแพ้

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

1. ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ (hypersensitivity reaction) จากแพ้คลิแท็กเซนหลังหยุดการใช้สเตียรอยด์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ไม่เกิดการแพ้ภายในสองรอบแรกของการรักษา
2. ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับปฏิกิริยาการแพ้ (hypersensitivity reaction) จากแพ้คลิแท็กเซน
3. ศึกษาผลข้างเคียงจากแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์และสเตียรอยด์ในการป้องกันปฏิกิริยาการแพ้

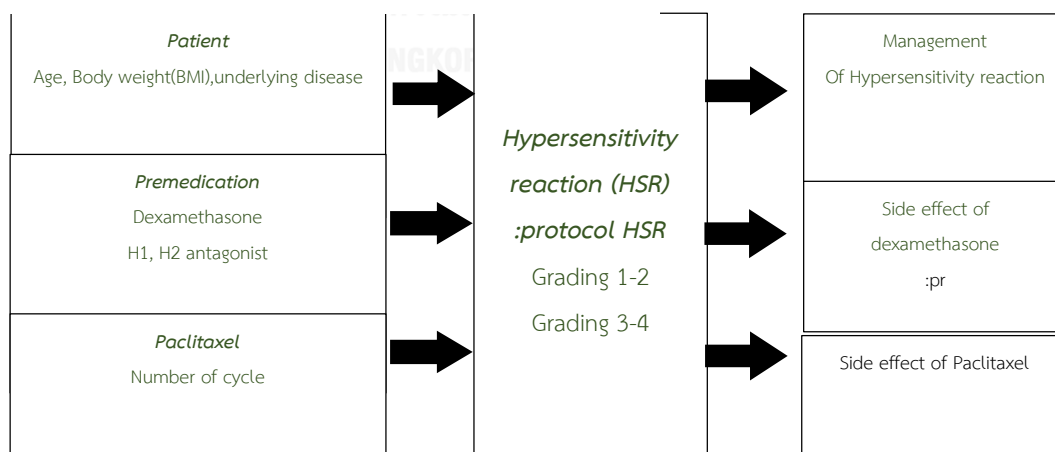
1.4 สมมติฐานของการวิจัย

H0: อุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้แพ้คลิแท็กเซนในผู้ป่วยที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ในสองรอบแรกแล้วหยุดสเตียรอยด์เพื่อป้องกันการแพ้ในรอบต่อไปมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 7.2

Ha: อุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้แพ้คลิแท็กเซนในผู้ป่วยที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ในสองรอบแรกแล้วหยุดสเตียรอยด์เพื่อป้องกันการแพ้ในรอบต่อไปน้อยกว่าร้อยละ 7.2

1.5 กรอบความคิดในการวิจัย

ภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดในการวิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่มีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยายืนยัน และได้รับการรักษาเสริมด้วย แพ้คลีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ในหน่วยอายุศาสตร์มะเร็งวิทยา อาคารว่องวานิช ชั้น 4

1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย

เป็นการศึกษาไปข้างหน้าภายใน 1 ปี จึงอาจทำให้รวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัยได้จำนวนหนึ่ง แต่ อาจไม่มากพอเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น

1.8 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. Hypersensitivity reaction หมายถึง ปฏิกริยาการแพ้จากแพ้คลีแท็กเซนได้แก่ อาการ หน้าแดง วูบวาบ แน่นหน้าอก หายใจไม่อิ่ม ผื่นขึ้น ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลง มีอุณหภูมิกายสูงขึ้น จากเดิม โดยแบ่งความรุนแรงตั้งแต่ระดับเล็กน้อยจนกระทั่งถึงรุนแรง หรือ เสียชีวิต ทั้งหมด 5 ระดับ
2. Paclitaxel หมายถึง ยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซน
3. Early breast cancer หมายถึง มะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดแล้ว ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด หรือได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนจึงไปผ่าตัดใน ภายหลัง โดยมะเร็งเต้านมระยะต้นประกอบด้วยระยะที่ 1,2 และ 3 ตาม AJCC TNM staging 7th (22)
4. Dexamethaxone หมายถึง ยากลุ่มสเตียรอยด์ที่ให้เพื่อช่วยป้องกันปฏิกริยาแพ้จาก ยาแพ้คลีแท็กเซน ลดปฏิกริยาการอักเสบและผลข้างเคียงจากเคมีบำบัด

1.9 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ทราบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกริยาการแพ้จากแพ้คลีแท็กเซนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเมื่อมี การหยุดสเตียรอยด์ภายหลังสองรอบแรก
2. ได้ทราบถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดปฏิกริยาการแพ้จากแพ้คลีแท็กเซน

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

ครอบคลุมหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อ ได้แก่

หลักความเคารพในบุคคล คือ ไม่มีการเปิดเผยชื่อหรือเลขที่โรงพยาบาลของผู้ป่วย รวมถึง รักษาความลับของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ข้อมูลทั้งหมดในการศึกษาไม่สามารถย้อนกลับไปสู่การระบุตัว ผู้ป่วยได้

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย ผู้เข้าร่วมวิจัยจักได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแพ็คเกจที่กึ่งตามมาตรฐานการรักษาและ การได้รับยาป้องกันปฏิกิริยาการแพ้ เป็นการกำหนดโดยความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นหลัก ซึ่งมีการให้สแตียรอยด์ทุกรายในสองรอบแรกของการให้เคมีบำบัด และเฝ้าสังเกต ทั้งขณะให้ยาและหลังได้รับยาเคมีบำบัด อีกทั้งมีการสอบถามอาการก่อนให้ยาในรอบต่อไปโดยอายุรแพทย์สาขามะเร็งวิทยา

หลักความยุติธรรม คือมีการดูแลและจัดการปฏิกิริยาการแพ้จากแพ็คเกจที่กึ่งชัดเจน ในงานวิจัยนี้มีการทำรูปแบบการดูแลผู้ป่วยที่อาจเกิดปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คเกจที่กึ่งชัดเจนในหน่วยเคมีบำบัด (protocol HSR) ชัดเจน โดยผู้สังเกตปฏิกิริยาการแพ้ และผู้บันทึกเป็นบุคคลเดียวกัน และปฏิบัติตามอย่างเคร่งครัด



บทที่ 2

การปรีทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

แพ็คลิแท็กเซนเป็นยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กซอล (Taxol) นอกจากแพ็คลิแท็กเซนแล้ว ยังมียาในกลุ่มนี้ได้แก่ โดซีแท็กเซน(docetaxel)เป็นยาที่ใช้อย่างแพร่หลายในมะเร็งหลายชนิด และเน็บแพ็คลิแท็กเซน(Nab-paclitaxel)เป็นยาที่กำลังพัฒนามาใช้ในปัจจุบัน สำหรับโดซีแท็กเซนเป็นยาที่มีคุณสมบัติต่างจากแพ็คลิแท็กเซนใช้อย่างแพร่หลายในมะเร็งเต้านม มะเร็งปอดชนิดไม่เล็ก มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งศีรษะและลำคอ มะเร็งรังไข่ เป็นต้นมีประสิทธิผลเทียบเคียงกับแพ็คลิแท็กเซน มีความแตกต่างกันในเรื่องของผลข้างเคียง ได้แก่ กดไขกระดูกมากกว่า ผมหงอก อูจจาระร่วงมากกว่า มีผลต่อระบบประสาทได้ และเกิดปฏิกิริยาแพ้ได้เช่นเดียวกัน ด้วยการกระตุ้นมาสเซลล์ (mast cell) จากส่วนประกอบในตัวทำละลายได้แก่ โพลีซอร์เบท 80 (Polysobet 80) การบริหารยาในปัจจุบันนิยมแบบทุกสามสัปดาห์เนื่องจากประสิทธิผลที่ดีกว่ารายสัปดาห์ สำหรับเน็บแพ็คลิแท็กเซน มีความแตกต่างจากยาอื่นๆเนื่องจากองค์ประกอบยามี อัลบูมินเป็นตัวทำละลายที่ผสมมาในตัวยาเคมีสำหรับพร้อมฉีดเข้าเส้นเลือดดำ (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) เป็นยาใช้ในมะเร็งตับอ่อน มะเร็งเต้านมระยะลุกลาม มะเร็งปอดชนิดไม่เล็ก มีคุณสมบัติเด่นในเรื่องของลดปฏิกิริยาแพ้

สำหรับแพ็คลิแท็กเซนเป็นยาเคมีบำบัดที่สกัดมาจากเปลือกของต้น Taxus brevifolia เป็นยาที่ไม่ละลายน้ำ แต่สามารถละลายใน polyoxyethylated castor oil (cremophor EL, CrEL) เอทานอล(ethanol) เมทานอล (methanol) อะซีโตน (acetone) และอีเธอร์ (ether) ในทางคลินิกปัจจุบันจะละลายใน 50% CrELและ 50% cehydrated ethanol (Taxol ; Bristol-Mayers Squibb) เป็นยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำเท่านั้น ในปัจจุบันเชื่อว่าการเกิดปฏิกิริยาการแพ้เป็นผลมาจากการใช้ CrEL เนื่องจากยากลุ่มอื่น ๆที่มีการใช้ CrELเป็นตัวทำละลายได้แก่ cyclosporine A, teniposide, diazepam และ propofol ก็มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ เช่นเดียวกัน โดยเฉพาะตัวยาแพ็คลิแท็กเซนมีคุณสมบัติละลายยากจึงทำให้ต้องใช้ตัวทำละลายในปริมาณที่สูงเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่นๆ ทำให้สามารถพบการเกิดปฏิกิริยาแพ้จากการใช้แพ็คลิแท็กเซนได้บ่อยกว่า ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ชาปลายมือปลายเท้า ผมหงอก กดไขกระดูก อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว พบในรูปแบบการบริหารยารายสามสัปดาห์มากกว่ารายสัปดาห์

ปฏิกิริยาการแพ้จากแพ็คลิแท็กเซนมีอาการตั้งแต่เล็กน้อยไปจนถึงรุนแรง การควบคุมหรือการป้องกันปฏิกิริยาการแพ้นี้จึงมีความสำคัญทางคลินิก นอกจากอาการนี้ส่งผลต่อผู้ป่วยแล้วทำให้ต้องระงับการให้ยาแพ็คลิแท็กเซนหรือหยุดการให้ยา ซึ่งส่งผลต่อประสิทธิผลในการรักษามะเร็ง

จากการศึกษา Phase I โดยไวซ์ (Weiss) ในค.ศ.1990 ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มแท็กเซนแล้วเกิดปฏิกิริยาการแพ้ 32ราย แบ่งเป็นเกิดปฏิกิริยาการแพ้ที่ชัดเจน 27ราย และมีอาการที่เข้าได้กับปฏิกิริยาการแพ้ 5 รายดังตารางด้านล่าง

1	Erythema , flushing , hypertension (Blood pressure increased to 170/130 mmHg)
2	Dyspnea (without bronchospasm) ,hypertension
3	Generalized pruritus without rash
4	Hypotension (blood pressure decreased to 80/60 mmHg)
5	Hypotension (blood pressure decreased to 60/20 mmHg)

ที่มาตาราง จาก Hypersensitivity Reactions From Taxol By Raymond B. Weiss, Ross, Journal of Clinical Oncology, Vol 8, No 7 (July), 1990: pp 1263-1268

ซึ่งมีการรวบรวมรายงานก่อนหน้านี้ในเรื่องของการบริหารยาแท็กเซนกับปฏิกิริยาการแพ้ดังแสดงในตารางด้านล่าง พบว่าแม้ว่าจะให้แท็กเซนเข้าทางหลอดเลือดดำในระยะเวลาที่สั้นหรือนานขึ้น ปฏิกิริยาแพ้ที่เกิดขึ้นก็ไม่ต่างกันในกลุ่มที่มีการให้ยาป้องกันการแพ้

Taxol Infusion Duration	No. of Patients Treated*	No. of Patients Premedicated†	No. of Patients With HSR‡	95% Confidence Limits
≤ 3 hours	62	0	10 (16.1%)	8%-28%
6 hours	86	51 (59%)	8 (9.3%)	4%-17%
24 hours	153	107 (70%)	14 (9.1%)	5%-16%
Total	301	158 (52%)	32 (10.6%)	7%-15%

*Figures derived from references 4-10, 21-23, and unpublished studies of the authors.
†Using antihistamine, corticosteroid, and H-2 receptor blocker.
‡Patients with definite or possible HSRs.

ที่มาภาพตาราง จาก Hypersensitivity Reactions From Taxol By Raymond B. Weiss, Ross, Journal of Clinical Oncology, Vol 8, No 7 (July), 1990: pp 1263-1268

ได้อธิบายกลไกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ ที่น่าจะเป็นไปได้ไว้ 3 กลไก คือ

1. IgE-mediated mast cell degranulation/type I hypersensitivity (4) เป็นกลไกที่เกิดจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันจากการเกิดปฏิกิริยาของ IgEที่อยู่บนผิวของ mast cell กับสิ่งกระตุ้นทำให้เกิดการสร้างและหลั่งสารเคมีออกฤทธิ์ (mediator) หลายชนิด ที่สำคัญได้แก่ histamine ที่จะไปกระตุ้น histamine receptor ในบริเวณต่างๆ โดยถ้ากระตุ้น H1 receptor จะทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดและทางเดินอาหาร กระตุ้นให้ permeability ของหลอดเลือด

เพิ่มขึ้นโดยจะออกฤทธิ์สูงสุดภายในเวลา 2-3 นาที ส่วนการกระตุ้น H2 receptor ทำให้เกิดการหลั่งกรดจาก gastric parietal cell การเกิด type I hypersensitivity นั้น ร่างกายจะต้องเคยได้รับสิ่งกระตุ้นมาแล้วก่อนหน้า จึงจะทำให้ร่างกายมีการสร้าง IgE ไปเกาะที่ผิวของ mast cell เมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นอีกครั้ง ก็จะเกิดการตอบสนองดังที่กล่าวข้างต้น

2. Non IgE-mediated idiosyncratic mast cell degranulation (5)

3. Complement activation(6,7) : ปฏิกริยาแพ้จากแท็กเซนพบว่ามีความสัมพันธ์กับ

ระดับความเข้มข้นของครีโมเฟอร์(CrEL) ในเลือดและระดับต่ำสุดที่กระตุ้นปฏิกริยาแพ้คือ 2 microlite/ml

การเกิดปฏิกริยาการแพ้ ที่รุนแรง เช่นหลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm), ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลง (blood pressure change), เกิดภาวะหอบเหนื่อย (dyspnea) จนถึงการเกิดภาวะแอนาไฟแล็กซิส(anaphylaxis) มักเกิดขึ้นในเวลาประมาณ 10-15 นาที ภายหลังจากที่เริ่มให้ยาทางหลอดเลือดดำและมักเกิดในการรับยาครั้งที่หนึ่งหรือสองได้บ่อยกว่าการรับยาในครั้งหลังๆ ส่วนอาการที่เกิดภายหลังจากที่เริ่มให้ยาทางหลอดเลือดดำที่นานกว่านี้ มักจะมีอาการเพียงเล็กน้อยและไม่จำเป็นต้องให้การรักษาที่จำเพาะ

ปัจจุบันการแสดงระดับความรุนแรงของปฏิกริยาแพ้ (Hypersensitivity reaction) ตาม NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 ใช้อย่างแพร่หลายและเป็นมาตรฐาน

ตารางที่ 1 ระดับความรุนแรงของปฏิกริยาแพ้(hypersensitivity reaction)ตาม NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0

Grading	1	2	3	4	5
Hypersensitivity reaction	Transient flushing or rash ,drug fever <38°C (<100.4°F)	Rash,flushing,urticaria,dyspnea,drug fever≥38°C (≥100.4°F)	Symptomatic bronchospasm with or without urticaria:parenteral medication(s)indicated:allergy-related edema/angioedema :hypotension	Anaphylax is	death

ที่มาจาก The Oncologist 2007;12:601–609 Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions,HEINZ-JOSEF LENZ

แนวทางการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้จากแท็กเซน ดังนี้

1. การให้ยาเข้าทางหลอดเลือดดำให้นานขึ้น (Prolongation of infusion time) การศึกษาใน phase I (wises) พบว่า การเพิ่มเวลาในการให้แพ็คลิแท็กเซนทางหลอดเลือดดำจะสามารถลดอุบัติการณ์และความรุนแรงได้ แต่ในขณะเดียวกันมีรายงานว่า การให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลานานจะมีการกีดการทำงานของไขกระดูกมากขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ จึงไม่นิยมให้แพ็คลิแท็กเซนทางหลอดเลือดเป็นเวลานานๆ เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าว⁽⁸⁾

2. การให้ยาป้องกันการแพ้ก่อนให้ยาเคมีบำบัด (Premedication combination drugs) เพื่อที่จะลดอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ จึงได้มีการนำสเตียรอยด์ (corticosteroid) และ H1, H2 antagonist มาใช้ก่อนการให้แพ็คลิแท็กเซน

โดยวิธีบริหารยาแบบมาตรฐาน (standard prophylaxis regimen)(9) ประกอบด้วย

1. ยาต้านฮีสตามีน (diphenhydramine ,H1 antagonist) 50 มิลลิกรัมฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนให้แพ็คลิแท็กเซน 30 นาที
2. ยาต้านฮีสตามีน (famotidine ,H2 antagonist) 20 มิลลิกรัมฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนให้แพ็คลิแท็กเซน 30 นาที
3. ยาสเตียรอยด์ (dexamethasone) 20 มิลลิกรัม รับประทานที่เวลา 12 และ 6 ชั่วโมง ก่อนให้แพ็คลิแท็กเซน

H1 และ H2 antagonist เป็นยาที่ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ยาจะออกฤทธิ์ภายในเวลาประมาณ 15-30 นาทีภายหลังจากรับประทาน ส่วน dexamethasone นั้นเป็น long acting steroid ที่มี biologic half- life ประมาณ 48 ชั่วโมงดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร และออกฤทธิ์ภายในเวลาประมาณ 6-10 ชั่วโมง หลังจากรับประทานอาหาร สเตียรอยด์ (dexamethasone) จะยับยั้งกระบวนการอักเสบ ยับยั้งการสร้างและหลั่งสารเคมีออกฤทธิ์ ช่วยลด vascular permeability และช่วยรักษาภาวะการตอบสนองของหลอดเลือดต่อ circulatory vasoconstrict factor ให้อยู่ในภาวะสมดุล ภายหลังจากการที่มีการนำ standard prophylaxis regimen มาใช้ พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้จากร้อยละ 40 เหลือเพียงร้อยละ 1-2⁽¹⁰⁾ ผลการศึกษาของ The National Cancer Institute of Canada Trial Group ที่รายงานการใช้แพ็คลิแท็กเซนหยดเข้าทางเส้นเลือดดำในเวลา 3 ชั่วโมง และ พบ ร้อยละ 1.0 ในผู้ป่วยที่ได้รับในเวลา 6 ชั่วโมง⁽⁸⁾

ดังนั้นการให้ยาป้องกันปฏิกิริยาการแพ้จากแพ้คลิแท็กเซน ได้แก่ ยาต้านฮีสตามีน (H1 , H2 antagonist) , ยาสเตียรอยด์(dexamethasone) สำหรับการบริหารยาแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสาม สัปดาห์จึงเป็นข้อแนะนำอย่างมาตรฐานสากล และได้นำไปใช้สำหรับการให้แพ้คลิแท็กเซนแบบราย สัปดาห์เช่นกัน

ตารางที่ 2 การให้ยาป้องกันแบบมาตรฐาน(standard prophylaxis regimen)และการรักษา ปฏิกิริยาแพ้จากยากลุ่มแท็กเซน

<p>Premedication 20 mg dexamethaxone orally 12 hours and 6 hours before taxol and 20 mg IV just before treatment 50 mg diphenhydramine orally and IV in same schedule as dexamethasone Consider 25 mg ephedrine sulfate orally 1 hour before taxol unless unstable angina or hypertension necessitates withholding it Slowly withdraw the patient (if possible) from any beta blocker medication that could potentiate a reaction²⁴ or make it harder to treat</p> <p>Treatment set-up IV access must be established Blood pressure monitoring must be available</p> <p>Treatment of reactions Discontinue taxol Administer epinephrine 0.35-0.5 cc IV every 15-20 minutes until the reaction subsides or a total of six doses are given If hypotension is present that does not respond to epinephrine, administer IV fluids If wheezing is present that is not responsive to epinephrine, administer 0.35 cc of nebulized albuterol solution Administer diphenhydramine 50 mg IV Although corticosteroids have no effect on the initial reaction, they have been shown to block "late" allergic reactions to a variety of substances.²⁵ Thus, methylprednisolone 125 mg IV (or its equivalent) may be administered to prevent recurrent or ongoing allergy manifestations</p> <p>Abbreviation: IV, intravenously.</p>
--

ที่มาจาก Hypersensitivity Reactions From Taxol By Raymond B. Weiss, Ross, Journal of Clinical Oncology, Vol 8, No 7 (July), 1990: pp 1263-1268

รายงานการศึกษาของด็อกเตอร์มาร์คแมนและคณะใน ค.ศ.1997 (11) ซึ่งปรับการให้ยาป้องกัน (premedication) ในผู้ป่วยบางรายเนื่องจากที่ Cleveland Clinic Cancer Center ให้ยาสเตียรอยด์(dexamethasone) แก่ผู้ป่วยไปรับประทานก่อนที่จะมารับยาเคมีบำบัด โดยรับประทาน 20 มิลลิกรัม ก่อนนอน และรับประทานอีก 20 มิลลิกรัมในตอนเช้าก่อนที่จะมารับยาเคมีบำบัดในวันนั้น ผู้ป่วยที่ลืมรับประทานยาไม่ว่าเวลาใดเวลาหนึ่งหรือทั้งสองเวลา จะได้รับยาป้องกัน (premedication) แบบใหม่ที่เรียกว่า modified prophylaxis regimen ซึ่งประกอบด้วย

1. ยาต้านฮีสตามีน (H1 , H2 antagonist) เช่นเดียวกับ standard prophylaxis regimen
2. สเตียรอยด์ (Dexamethasone) 20 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำก่อนให้แพ้คลิแท็กเซน30 นาที

จากการสังเกตพบว่า การให้ยาป้องกันด้วยวิธีนี้ ไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้มากขึ้น จึงได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 157 รายที่ได้รับการรักษาด้วยการให้แพ็คลิแท็กเซนบริหารยาแบบรายสามสัปดาห์ โดยในการรับยาครั้งแรก ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาป้องกันแบบ standard prophylaxis regimen ส่วนการรับยาในครั้งต่อไปผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาป้องกันแบบ modified prophylaxis regimen จากการศึกษพบว่ามีการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ในกลุ่มที่ได้รับ standard prophylaxis regimen ร้อยละ 5 และ เกิดร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ได้รับแบบ modified prophylaxis regimen โดยวิธีการบริหารยาแบบ modified prophylaxis regimen สะดวกกว่าและไม่ทำให้เกิดการได้รับยาเคมีบำบัดล่าช้า ทำให้มีการนำ premedication แบบ modified prophylaxis regimen ไปใช้กันอย่างแพร่หลายและมีรายงานการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการให้ยาป้องกันแบบดังกล่าวออกมาอีกหลายการศึกษาโดยทั้งหมดเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังและมีการใช้ dexamethasone ในขนาดตั้งแต่ 5-20 มิลลิกรัม ร่วมกับการให้ H1, H2 antagonist พบการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ประมาณร้อยละ 1-9% โดยที่พบการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ชนิดรุนแรงน้อยกว่าร้อยละ 1 ซึ่งไม่ได้แตกต่างจากที่เคยมีรายงานจากการใช้แบบ standard prophylaxis regimen ⁽¹²⁻¹⁴⁾

อย่างไรก็ตามก็มีการศึกษาของควอน และคณะ ปี ค.ศ.2002 (15) รายงานการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งรังไข่และมะเร็งเยื่อบุช่องท้องจำนวน 217 ราย เพื่อเปรียบเทียบการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ ในการได้รับเคมีบำบัดชนิดแพ็คลิแท็กเซนบริหารแบบรายสามสัปดาห์ โดยมีการให้ยาป้องกันสองวิธีพบว่า ผู้ป่วยจำนวน 107 รายที่ได้รับยาป้องกันแบบ standard prophylaxis regimen เกิดปฏิกิริยาการแพ้ร้อยละ 7.5 และเป็นชนิดรุนแรง ร้อยละ 0.9

ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันแบบ modification prophylaxis regimen เกิดปฏิกิริยาการแพ้สูงถึงร้อยละ 17.3 อีกทั้งยังพบชนิดรุนแรงถึงร้อยละ 7.3 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษานี้ ผู้ทำการศึกษาสรุพบว่า การให้ยาป้องกันด้วยสเตียรอยด์ฉีดเข้าเส้นเลือด (single dose intravenous dexamethasone) ตามแบบ modified prophylaxis regimen จะพบการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการให้สเตียรอยด์แบบ standard regimen ในรายงานพบอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้สูงอาจเนื่องจากใช้แพ็คลิแท็กเซนรูปแบบสามสัปดาห์ที่มีปริมาณยาสูงขึ้น โดยเปรียบเทียบสองรูปแบบนั้น วิธีรับประทานที่ตรงตามเวลาจริงอาจมีการออกฤทธิ์และระดับยาสเตียรอยด์ที่แน่นอนกว่าการให้สเตียรอยด์โดยรูปแบบฉีดเข้าเส้นเลือดซึ่งอาจจะออกฤทธิ์ได้ไม่ทันต่อการให้ยาแพ็คลิแท็กเซนได้ แต่อย่างไรก็ตามก็เป็นเพียงการศึกษาเดียวเท่านั้น

จากตารางที่ 3 ข้างล่าง ได้สรุป อุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้จากแพ็คลิแท็กเซนซึ่งเป็นรายสามสัปดาห์ทั้งหมด เนื่องจากการศึกษาทั้งหมดเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้มีข้อจำกัดในการนำมา

เปรียบเทียบและสรุปผล การที่จะสามารถทำให้เกิดข้อสรุปที่ถูกต้องจะต้องอาศัยการศึกษาชนิด randomized trials ที่มีผู้ป่วยจำนวนมาก

ตารางที่ 3 อุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลีแท็กเซนรายสามสัปดาห์

	No.Pt.	HSRs (%)	Severe HSRs (%)	Dose paclitaxel (mg)	Duration(hr)	Regimen
Bookman et al. (1996) ¹³	35	0	NR	135, 175, 225	3, 24	Include Standard* Modified**
Markman et al. (1997) ¹²	157	3.0	NR	NR	NR	5% in Standard* 3 % in Modified**
Micha et al. (1998) ¹⁴	183	2.0	NR	175	1	Modified**
Markman et al. (2000) ¹⁵	450	9.8	< 1.0	NR	3	Include Standard* and Modified**
Kwon et al. (2002) ¹⁶	107	7.5	0.9	135-175	3	Standard*
	110	17.3	7.3	135-175	3	Modified**

HSRs: Hypersensitivity reactions

NR: Not report

No. Pt: Number of patients

Standard*: Standard prophylaxis regimen

Modified**: Modified prophylaxis regimen

ที่มาจาก Paclitaxel Hypersensitivity Reactions Induced by Paclitaxel ,Srinagarind Med J 2005; 20(2) Chumnan Kietpeerakool

ดังนั้นการให้ในรูปแบบ modified prophylaxis regimen จึงสะดวกและสามารถป้องกันปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลีแท็กเซนรายสามสัปดาห์และรายสัปดาห์ได้ กลายมาเป็นวิธีที่นิยมและปฏิบัติในประเทศไทย รวมทั้งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ในการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลีแท็กเซนมีการศึกษาของเซนโตและคณะ ใน ค.ศ.2005(1) ศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดการแพ้จากแพ้คลีแท็กเซนในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ จำนวน 105ราย ที่ได้รับการตัดรังไข่และการรักษาเสริมด้วยคาร์โบพลาติน (carboplatin) และ แพ้คลีแท็กเซน โดยบริหารยาแบบรายสามสัปดาห์พบว่าอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้จากแพ้คลีแท็กเซนแบบปานกลางและรุนแรงถึงร้อยละ 13.3 พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ เคยมีผื่นขณะได้แพ้คลีแท็กเซนมาก่อน ,มีภาวะการหายใจผิดปกติอยู่ก่อนหน้าที่ได้รับการรักษา , ภาวะอ้วน (Body mass index> 25 kg/m²), ภาวะหมดประจำเดือนก่อนที่จะได้รับการตัดรังไข่และอัตราการการแพ้จะแปรผันตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงเป็นความสัมพันธ์เชิงเส้นตรง ซึ่งผลการศึกษา การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ อาจมีความสัมพันธ์กับการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน แต่จากรายงานนี้ไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนเนื่องจากเป็นรูปแบบการศึกษาย้อนหลังไม่ได้ออกแบบเพื่อศึกษาหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับปฏิกิริยาแพ้โดยตรง อาจมีข้อมูลเพียงด้านปัจจัยต่างๆบางส่วนหรือไม่ครบถ้วน

สำหรับการประมวลผล และในการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับอุบัติการณ์นั้นคาดว่าประชากรควรมีปริมาณมากกว่านี้เนื่องจากโอกาสเกิดปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลีแท็กเซนเพียง 13.3 เปอร์เซ็นต์ และในการศึกษานี้เป็นเพียงตัวอย่างของการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับปฏิกิริยาแพ้ในมะเร็งรังไข่เท่านั้น ภายหลังมีการศึกษาของพิโอวาโน และคณะ⁽¹⁷⁾ ใน ค.ศ. 2012 ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ 157 คน เช่นเดียวกันที่ได้รับการรักษาด้วยยากุ่มแพลทินัมและแพ้คลีแท็กเซนบริหารยาแบบรายสามสัปดาห์ พบว่ามีอัตราการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาจากแพ้คลีแท็กเซนทุกระดับความรุนแรงร้อยละ 10 โดยจะมีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคมะเร็งมาก่อนแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 3.42 , CI 0.94-12.45 , p=0.06) สำหรับปัจจัยอื่นๆเช่น น้ำหนักตัว ,อายุที่เข้ารับการรักษา ,การให้ยาป้องกันปฏิกิริยาแพ้ ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา เป็นการศึกษาย้อนหลังของมะเร็งทางรังไข่และรูปแบบสามสัปดาห์ ได้รับยาที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาแพ้ได้ถึงสองตัว แต่รายงานอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้ที่พบก็ไม่ต่างจากรายงานของเซนโดนิก จำนวนประชากรพอๆกัน การรายงานปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับปฏิกิริยาแพ้จึงทำได้อย่างจำกัดทั้งสองรายงาน

จากรายงานข้างต้นปัจจุบันจึงยังไม่มีคำตอบชัดเจนในเรื่องของปัจจัยดังกล่าว ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจในเรื่องของปัจจัยที่ส่งผลหรือมีความสัมพันธ์กับปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลีแท็กเซน การที่เข้าใจและทราบถึงปัจจัยดังกล่าว นำไปสู่การวางแผนป้องกันในประชากรกลุ่มนี้เพื่อลดโอกาสเกิดปฏิกิริยาแพ้ต่อไป

การศึกษาของสปาราโนใน ค.ศ. 2008 พบว่าการรักษามะเร็งเต้านมระยะต้นด้วยแพ้คลีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์นั้นมีประสิทธิผลในอัตราการรอดชีวิตและอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ดีกว่าแบบรายสามสัปดาห์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น ซึ่งพบปฏิกิริยาการแพ้ยาแพ้คลีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ระดับ 2,3 เพียง 2% สำหรับแบบรายสามสัปดาห์พบ 3% (20) ทำให้แนวทางปฏิบัติรักษามะเร็งเต้านมระยะต้นใช้แบบรายสัปดาห์กันอย่างแพร่หลาย รวมทั้งการใช้ป้องกันปฏิกิริยาการแพ้ด้วยสเตียรอยด์จึงมีการใช้ในทุกรอบของการให้แพ้คลีแท็กเซนเองด้วย แต่ในทางปฏิบัติเป็นที่ทราบกันดีเนื่องจากมีผลข้างเคียงของการใช้ยาป้องกันการแพ้ด้วยสเตียรอยด์ ทำให้มีผู้วิจัยที่สนใจและต้องการศึกษาถึงความเป็นไปได้ที่จะลดปริมาณหรือระงับการใช้สเตียรอยด์เพื่อป้องกันปฏิกิริยาการแพ้จากแพ้คลีแท็กเซน เมื่อให้บริหารแบบรายสัปดาห์

หน่วยอายุรศาสตร์สาขามะเร็งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบปฏิกิริยาแพ้จากยากุ่มแท็กเซนระดับ 3 และ 4 ระหว่างยาต้นแบบและยาสามัญ ช่วงเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม 2556 เป็นการศึกษาไปข้างหน้าในกลุ่มประชากรมะเร็งที่รักษาด้วยยากุ่มแท็กเซนประกอบด้วยโดซีแท็กเซนและแพ้คลีแท็กเซนรูปแบบรายสัปดาห์และทุกสามสัปดาห์ ทั้งหมด 258 ราย พบอุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้จากแพ้คลีแท็กเซนร้อยละ 10 ในการศึกษาครั้งนี้มีการให้ยาป้องกันการแพ้ได้แก่

สเตียรอยด์ H1 และ H2 antagonist ฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างน้อย 30 นาที ก่อนให้แท็กเซน โดยที่ ปริมาณและวิธีการให้สเตียรอยด์นั้นมีความหลากหลาย ผลการวิจัยพบว่ากลุ่มที่ได้รับแพ็คลิแท็กเซน ทั้งสิ้น 128 ราย เกิดปฏิกิริยาแพ้ 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 12.5 กลุ่มที่ได้รับโดซีแท็กเซนทั้งสิ้น 130 ราย เกิดปฏิกิริยาแพ้ 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.6 สำหรับอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาแพ้ยากลุ่มแท็กเซน ระดับ 3 พบเพียงร้อยละ 0.8 ในการศึกษาไม่มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดใช้ยาอย่างถาวร สามารถกลับไปให้ยา ต่อได้จนครบและต่อเนื่อง

จากการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับแพ็คลิแท็กเซนรายสัปดาห์ 65 ราย เกิดปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คลิแท็กเซนทั้งหมด 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.7 โดยพบรายที่เป็นมะเร็งเต้านม ระยะต้น 3 ราย เป็นระดับ 2 ทั้งหมด รายที่หนึ่งอายุ 44 ปี เกิดอาการหน้าแดง แ่นหน้าอก ในรอบที่ 5 และ 6 ของให้ยาแพ็คลิแท็กเซน โดยได้รับสเตียรอยด์เพื่อป้องกันปฏิกิริยาแพ้ที่ 10 และ 20 มิลลิกรัม ตามลำดับ รายที่สอง อายุ 56 ปี เกิดอาการหายใจไม่สะดวกในรอบที่ 4 และ 6 ทั้งสองรอบนี้ไม่ได้ รับสเตียรอยด์ก่อนให้แพ็คลิแท็กเซน รายที่สาม อายุ 33 ปี เกิดอาการหายใจไม่สะดวกชั่วครู่ตั้งแต่นับ รอบที่ 1 มีการให้สเตียรอยด์ 10 มิลลิกรัมก่อนให้แพ็คลิแท็กเซน แต่ทั้งสามรายนี้สามารถให้ยาแพ็คลิแท็ก เซนต่อไปได้เมื่อหยุดยาแล้วอาการดีขึ้น และสามารถให้ยาในรอบต่อไปจนครบการรักษา ในส่วนของ มะเร็งเต้านมระยะสี่หรือกลับเป็นซ้ำที่ได้รับแพ็คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์และเกิดปฏิกิริยาแพ้นั้นมี 2 ราย เป็นระดับ 2 ทั้งหมดเช่นกัน ในการศึกษาไม่ได้รายงานในเรื่องของปัจจัยที่สัมพันธ์กับปฏิกิริยา แพ้และผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์

จากการศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาแพ้จากยากลุ่มแท็กเซนไม่แตกต่างจากราย ก่อนหน้านี้ อีกทั้งปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คลิแท็กเซนก็ไม่แตกต่างเช่นกัน โดยที่มีรูปแบบการให้สเตียรอยด์ หลากหลายและในปริมาณที่สูง จึงเป็นที่มาของการลดปริมาณการใช้สเตียรอยด์ลงเนื่องจาก อุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้ไม่เพิ่มขึ้นและสามารถหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์ได้มากขึ้น

โดยมีรายงานการทบทวนวรรณกรรมแบบศึกษาไปข้างหน้าที่สำคัญของโจแอนนา อาร์ชวอร์ช ใน ค.ศ. 2011 ได้รวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับปฏิกิริยาแพ้จาก 5 งานวิจัย นั้นพบว่าการศึกษาแรกจาก โควกใน ค.ศ. 2002 ในเรื่องของแนวทางการให้ยาป้องกันสำหรับแพ็คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ (premedication strategy for weekly paclitaxel) ได้กำหนดให้สเตียรอยด์ก่อนให้ยาแท็กเซนแบบ รายสัปดาห์มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น 30 ราย มีจำนวนรอบการได้รับแท็กเซน 205 ครั้ง (paclitaxel 50-90 mg/m² infusional 1 hour) ผู้ป่วยจะได้รับสเตียรอยด์ 10 มิลลิกรัม (dexamethasone) ฉีดเข้าเส้นเลือดก่อนให้ยาแพ็คลิแท็กเซน 30 นาที และยาด้านฮีสตามีน (H1 และ H2 antagonist) ร่วมด้วย ถ้าหากไม่เกิดภาวะปฏิกิริยาแพ้ในครั้งแรก ครั้งต่อไปจะไม่ได้รับยาป้องกัน ทั้งสามตัว ผลการศึกษานี้พบว่า ไม่พบปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คลิแท็กเซนเลย ทำให้ทราบว่าสามารถหยุด

ยาป้องกันได้ในรอบถัดไปหากไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ขึ้น ซึ่งเป็นการศึกษาในประชากรที่จำนวนไม่มาก และใช้ปริมาณสเตียรอยด์ถึง 10 มิลลิกรัม อีกทั้งไม่ได้รายงานผลข้างเคียงเกี่ยวกับสเตียรอยด์และปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับปฏิกิริยาแพ้ จึงอาจจะยังต้องศึกษาต่อไป

รายงานที่สองจากซีดานใน ค.ศ. 2008 เรื่องของการให้ยาป้องกันชนิดรับประทานเพื่อป้องกันปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คลิแท็กเซน (oral premedication for prevent HSR to Paclitaxel) โดยการลดปริมาณสเตียรอยด์ในรูปแบบรับประทานลง สำหรับยาต้านฮีสตามีน (H1 H2 antagonist) ให้แบบรายสัปดาห์คงเดิม ประชากรมะเร็งทั้งหมด 100 ราย ได้รับทั้งหมด 940 รอบด้วยปริมาณแพ็คลิแท็กเซน 80 mg/m² ได้รับสเตียรอยด์ 10 มิลลิกรัมรับประทานก่อนได้ยาแพ็คลิแท็กเซน 12 ชั่วโมง และ 6 ชั่วโมง ถ้าไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ จะลดปริมาณสเตียรอยด์เป็น 6 มิลลิกรัมในรอบที่สอง และลดปริมาณเป็น 4 มิลลิกรัมในรอบที่สาม และ 2 มิลลิกรัมในรอบที่สี่จนถึงรอบสุดท้าย ผลการศึกษานี้พบว่า มีเพียงหนึ่งรายที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ แต่ไม่ได้รับระดับความรุนแรงตามเกณฑ์ของ National Cancer International ซึ่งเป็นการศึกษาที่ยืนยันเรื่องของการลดและหยุดสเตียรอยด์ในรอบถัดไป เป็นแนวทางที่สามารถปฏิบัติได้โดยไม่ส่งผลเพิ่มอุบัติการณ์หรือความรุนแรงของปฏิกิริยาแพ้ ซึ่งประชากรที่ศึกษาเพิ่มขึ้นมาเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ และมีการใช้สเตียรอยด์ในปริมาณคงที่จนจบการรักษา

สำหรับการศึกษาที่สามของเบเวอร์แมน (25) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นและระยะลุกลาม 122 คน ที่ได้รับแพ็คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ต้องการศึกษาการให้สเตียรอยด์แบบค่อยๆลดปริมาณในแต่ละรอบของแพ็คลิแท็กเซนมีประชากรมะเร็งเต้านมระยะต้น 61 ราย (15 courses และ median cycle of paclitaxel 6) มะเร็งเต้านมระยะกระจาย 61 ราย (50 courses, median cycle of paclitaxel 10) จากประชากรทั้งหมด 122 รายที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้มาก่อน พบว่ามี 100 รายได้รับแพ็คลิแท็กเซน ทั้งหมด 940 รอบพบว่าได้รับสเตียรอยด์ 20 มิลลิกรัมแบบรับประทานก่อนได้รับยาแพ็คลิแท็กเซน 12 ชั่วโมง และ 6 ชั่วโมงในรอบแรกนั้นหลังจากนั้นลดปริมาณสเตียรอยด์ลงทีละ 2 มิลลิกรัมจนกระทั่งเหลือศูนย์ และรอบที่ห้าจะปรับวิธีการให้โดเฟนฮัยดรามิเนทเป็นรูปแบบรับประทาน พบว่ามีเจ็ดรายที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ แต่ทั้งหมดได้รับยามุ่งเป้า Trastuzumab ทุกราย และเกิดในรอบที่หนึ่ง 4 ราย รอบที่สอง 2 ราย และรอบที่สี่ เพียง 1 ราย ซึ่งห้าราย สามารถให้แพ็คลิแท็กเซนได้โดยไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ และสามารถลดปริมาณสเตียรอยด์ในรอบหลังจนกระทั่งต่ำที่สุดคือ หกมิลลิกรัม

ตารางลักษณะอาการปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนจากการศึกษาของเบเวอร์แมนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นและระยะลุกลาม ทั้งหมด 122 ราย

Age Year	Paclitaxel course	Dexamethasone dose,mg	Reaction
30	1	20	Erythema ,chest tightness ,dyspnea
42	1	20	Chest tightness ,dyspnea
47	2	20	Erythema ,tachycardia
48	1	20	Bradycardia ,dyspnea
56	4	10	Erythema ,chest tightness
60	2	20	Chest tightness
64	1	20	Erythema ,chest tightness

ผลการศึกษา ทำให้ทราบว่า สามารถลดปริมาณสเตียรอยด์ได้ โดยไม่ทำให้ปฏิกิริยาการแพ้เพิ่มขึ้นเช่นกัน แต่อย่างไรก็ตามก็เป็นประชากรมะเร็งเต้านมทั้งระยะต้นและปลาย และได้รับ สเตียรอยด์ในปริมาณสูง(standard prophylaxis and tapering and reduce dose regimen)

สำหรับการศึกษาที่สี่ของโคเบลอร์ใน ค.ศ.2001 จากวารสาร Oncology มีประชากรทั้งหมด 132 รายประกอบด้วยมะเร็งเต้านมเพียง 26% ในการศึกษานี้ให้สเตียรอยด์สามขนาดได้แก่ 40 , 20 และ 10 มิลลิกรัม และให้รานิทิดีน ,คลีมาสทิน ทางเส้นเลือดดำก่อนให้แพ้คลิแท็กเซนทุกรอบ พบว่ากลุ่มที่ได้สเตียรอยด์ 10 มิลลิกรัมเพียงกลุ่มเดียวที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ แต่เกิดเพียงหนึ่งรายจากจำนวน 52 ราย เป็นผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดไม่เล็กมีอาการหลอดลมตีบรุนแรง ความดันโลหิตตกชั่วคราวหลังจากได้รับแพ้คลิแท็กเซนปริมาณ100 mg/m²ในรอบแรกซึ่งหลังจากหยุดยาแพ้คลิแท็กเซน ได้รับยาสเตียรอยด์ 40 มิลลิกรัม หลังจากนั้น 60 นาทีอาการจึงทุเลา สามารถให้แพ้คลิแท็กเซนต่อไปแต่ต่อมาพบว่า ความดันโลหิตตก อัตราการเต้นหัวใจเพิ่มขึ้นเป็นลักษณะ supraventricular tachycardia(SVT) จึงต้องหยุดการให้แพ้คลิแท็กเซนในรอบนั้น กล่าวได้ว่าเป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบสเตียรอยด์ปริมาณสูงกับปริมาณต่ำ ศึกษาจำนวนประชากรที่เพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ดีเป็นประชากรมะเร็งเต้านมเพียงหนึ่งในสี่ของประชากรทั้งหมดเท่านั้น พบปฏิกิริยาแพ้เพียงหนึ่งรายเท่านั้น นั่นคือการให้ปริมาณที่ลดลงปฏิกิริยาการแพ้ก้เกิดได้แต่พบน้อยมากเช่นกัน แต่พึงระวังจากการศึกษานี้คือผู้ป่วยยังคงได้รับสเตียรอยด์ทุกรอบของการรักษา ซึ่งอาจจะส่งผลในเรื่องของผลข้างเคียงได้ โดยไม่พบการรายงานผลข้างเคียงในการศึกษาดังกล่าว

สำหรับการศึกษาสุดท้ายของกรีนพบว่า ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ 12ครั้งทั้งหมด 302 ราย พบว่าการให้สเตียรอยด์10มิลลิกรัมในรอบ1ถึง 3 และลดปริมาณเป็น 4 มิลลิกรัม ในรอบที่ 4 ถึง 12 พบว่าเกิดปฏิกิริยาการแพ้ระดับ1-3 เพียง 2.3% ขณะที่

ระดับ 4 เกิดเพียง 0.3% ช่วยยืนยันการลดปริมาณและหยุดการให้สเตรอยด์นั้น ไม่ทำให้ปฏิกิริยาการแพ้เพิ่มขึ้นซึ่งเป็นการศึกษาที่ค่อยๆลดปริมาณการสเตรอยด์ในมะเร็งเต้านมระยะต้น

รายงานการศึกษาล่าสุดจากไมเคิล เจ เบอร์เกอร์ ในค.ศ.2015⁽¹⁹⁾ ในการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 1 ถึง 4 รูปแบบการศึกษาย้อนหลัง ประชากรทั้งหมด 449 ราย พบว่า 85% ได้รับแพ็คลิแท็กเซนรูปแบบรายสัปดาห์โดยให้สามครั้งแล้วหยุดให้หนึ่งสัปดาห์ มีการให้ยาป้องกันได้แก่ สเตียรอยด์ 20 มิลลิกรัม ไดเฟนฮัยดรามิเนท 50 มิลลิกรัม และ ฟาโมทีดีน 20 มิลลิกรัมภายในสองรอบแรกของการให้แพ็คลิแท็กเซน หลังจากนั้นถ้าไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้จะหยุดยาป้องกันทุกตัว ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับสเตียรอยด์ไปสองรอบแรกแล้วหยุดมี 234 ราย พบว่า เกิดปฏิกิริยาการแพ้ระดับ 2 และ 3 เพียง 2 ราย (HR 0.85, 95% CI 0.1-3.05%) รายที่หนึ่งเกิดในรอบที่ 5 มีอาการหน้าแดง, แน่นในลำคอ, คลื่นไส้ ต้องหยุดยาแพ็คลิแท็กเซน โดยให้ไฮโดรคอร์ติโซน 50 มิลลิกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำทันที หลังจากนั้นหนึ่งชั่วโมงอาการดีขึ้น สามารถให้แพ็คลิแท็กเซนได้ต่อในรอบนั้น โดยที่รอบต่อไปได้รับยาป้องกันทุกตัวและไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ซึ่งให้แพ็คลิแท็กเซนในอัตราปกติ 1 ชั่วโมง สำหรับรายที่สองเกิดอาการในรอบที่สาม ได้แก่ หน้าแดง ปวดหลัง ไอ และแน่นหน้าอก ประมาณ 6 นาที ได้รับการหยุดยาทันทีและให้ hydrocortisone 50 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ ไดเฟนฮัยดรามิเนท 25 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ, ความดันโลหิตสูงขึ้นระดับ 1 หลังจากนั้น 45 นาที อาการกลับมาปกติ สามารถให้แพ็คลิแท็กเซนต่อได้จากการค่อยๆปรับปริมาณยาขึ้นไป (resumed at 50% rate for 15 min, re-escalated to goal rate for the remainder of infusion) จากการศึกษาจึงทำให้ทราบว่า ปฏิกิริยาการแพ้มักเกิดภายในสองรอบแรก และภายในช่วง 5-10 นาทีแรกของการเริ่มต้นให้ยานั้นเอง เป็นการศึกษาที่ทำการหยุดสเตียรอยด์ในรอบที่สามหากไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้โดยมีประชากรมะเร็งเต้านมจำนวนมาก แต่ก็พบว่ายังเป็นประชากรที่มีทั้งระยะต้นรวมกับระยะอื่นๆด้วย

ตารางที่ 4 รายงานที่ตีพิมพ์การศึกษาอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คลิแท็กเซนและอัตราการประสบความสำเร็จในการให้แพ็คลิแท็กเซนกลับเข้าไปอีกครั้ง

Summary of Published Studies on Incidence of Hypersensitivity Reactions to Paclitaxel and Success Rate of Re-treatment

Investigators (References)	Total Number of Patient	Number of Patients with HSRs	Success Rate of Retreatment	Overall Rate of Paclitaxel Treatment
Weiss et al. (12)	301	27 (9%)	16/27 (59%)	290/301 (97%)
Olson et al. (13)	91	7 (8%)	6/6 (100%)	90/91 (99%)
Bookman et al. (14)	283	13 (5%)	10/13 (77%)	280/283 (99%)
Peeneboom et al. (17)	659+	N/P ^a	8/8 (100%)	N/P ^a
Markman et al. (18)	450	44 (9%)	43/44 (98%)	449/450 (99%)
Quock et al. (19) (this study)	358	14 (4%)	11/13 (85%)	355/358 (99%)
Average		7%	85%	99%

^a N/P: Data not provided.

ที่มาจาก Justin Quock, M.D., Premedication Strategy for Weekly Paclitaxel* Cancer Investigation, 20(5&6), 666-672 (2002)

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมาและดังแสดงในตารางที่ 4 เป็นข้อมูลที่ทำให้ทราบว่าอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาจากแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ 3-10% โดยปฏิกิริยาการแพ้แบบรุนแรงประมาณ 1-2% และมีการใช้สเตียรอยด์ 10-20 มิลลิกรัมภายในสองรอบแรกเพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ขึ้น โดยทุกการศึกษาผู้ป่วยจะได้รับสเตียรอยด์ในรอบแรกทุกราย

แต่หลังจากนั้นอาจมีการให้สเตียรอยด์หลายรูปแบบ อาจให้ต่อเนื่องไปจนครบทุกรอบของการให้เคมีบำบัด หรือลดปริมาณลงในรอบหลังๆจนครบทุกรอบ หรือหยุดให้สเตียรอยด์ในรอบหลังหากไม่พบปฏิกิริยาการแพ้อีกเลย นอกจากอุบัติการณ์การแพ้จะไม่เพิ่มขึ้นแล้ว ดูเหมือนว่าแพทย์ผู้รักษาจะสามารถลดปริมาณการใช้สเตียรอยด์ และลดค่าใช้จ่ายลงอีกด้วย โดยที่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้รับการรักษาเป็นไปอย่างมาตรฐาน

สำหรับการใช้สเตียรอยด์เพื่อป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนนั้น แพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์เป็นเคมีบำบัดที่มีผลต่ออาการคลื่นไส้อาเจียนในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง เมื่อบริหารในรูปแบบรายสัปดาห์การให้ปริมาณยาจึงลดลงจากรายสามสัปดาห์อย่างมาก ทำให้โอกาสจะมีผลข้างเคียงคลื่นไส้อาเจียนจึงพบน้อยมาก (20)

จากข้อมูลการรักษาด้วยแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่รพ. จุฬาลงกรณ์ พบว่าการลดหรือหยุดให้ยาสเตียรอยด์ ในรายที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้หลังจากได้แพ้คลิแท็กเซนภายใน 2-3 รอบแรกนั้น พบปฏิกิริยาการแพ้ที่หลังหยุดการให้ยาสเตียรอยด์นั้นไม่มากนัก และระดับที่ไม่รุนแรง ทั้งนี้ในเรื่องของแนวทางการปฏิบัตินั้นยังไม่ได้กำหนดรูปแบบหรือ protocol ที่ชัดเจน หากเกิดปฏิกิริยาแพ้ขึ้น หลังจากที่พักยาและหยุดยาทันที จะให้การดูแลเบื้องต้นพร้อมกับแจ้งแพทย์ให้ทราบและให้การรักษาทันที การรายงานอาการแพ้ในระดับเล็กน้อยนั้นอาจไม่เกิดขึ้น หรือพยาบาลไม่ทราบเป็นได้ จึงไม่อาจทราบถึงอุบัติการณ์แพ้ที่แท้จริง

จากข้อมูลการศึกษาเหล่านี้จึงเป็นที่มาของวัตถุประสงค์หลักในการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2555- มีนาคม พ.ศ. 2558 จำนวนทั้งหมด 83 ราย จากข้อมูลประชากรทั่วไป ดังตารางที่ 5 พบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย คือ 52 ปี ไม่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับภาวะภูมิแพ้ดังในรายงานก่อนหน้านี้ น้ำหนักเฉลี่ยประชากร 58 กิโลกรัม ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24 kg/m² ได้รับการรักษาเสริมด้วยแพ้คลิแท็กเซน 64 ราย คิดเป็นร้อยละ 88 ได้รับการรักษาเสริมทั้งแพ้คลิแท็กเซนและยามุ่งเป้า trastuzumab 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 22 จาก 83 รายนี้ได้รับแพ้คลิแท็กเซนครบ 12 รอบ 72 ราย คิดเป็นร้อยละ 86 ส่วนที่เหลือ 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 12 ได้รับมากกว่า 6 รอบแต่ยังไม่ครบ 12 รอบของการรักษา

ผลการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แพ้คลีแท็กเซนทั้งหมด(ทุกระดับความรุนแรง) 6รายคิดเป็นร้อยละ 7.2โดยเกิดขึ้นเกือบทั้งหมดพบภายในหกรอบแรกของการให้แพ้คลีแท็กเซน (5ใน6ราย,83.3%) โดย ใน 6รายนี้ผู้ป่วยที่ได้รับสเตียรอยด์ทุกรอบแล้วเกิดปฏิกิริยาการแพ้ระดับ 2มี 2ราย ไม่มีปฏิกิริยาการแพ้ระดับ3 หรือ4 เกิดขึ้นเลย มีผู้ป่วยเพียงหนึ่งราย (17%)ที่ได้รับสเตียรอยด์รอบแรกแต่รอบที่2ไม่ได้รับและ เกิดปฏิกิริยาการแพ้ในรอบที่2ของแพ้คลีแท็กเซน (ต่อมาได้รับสเตียรอยด์ในรอบ3ถึง5 ในปริมาณ10 มิลลิกรัม แล้วหยุดให้ ก็ไม่พบปฏิกิริยาการแพ้) มีผู้ป่วย 2 ใน 6 ราย (34%) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับสเตียรอยด์ทุกรอบและเกิดปฏิกิริยาการแพ้ระดับ 2 มีผู้ป่วย 2 ใน 6 ราย (34%) ที่ไม่ได้รับสเตียรอยด์ทุกรอบและเกิดปฏิกิริยาการแพ้ระดับ 2 ในรายงานนี้จากทั้งหมด 950 รอบของแพ้คลีแท็กเซนนั้น พบว่า อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ในกลุ่มที่ไม่ได้รับสเตียรอยด์ คิดเป็นร้อยละ 0.79 (5 รอบจาก 635 รอบ) และได้รับสเตียรอยด์นั้นคิดเป็นร้อยละ 0.95 (3 รอบจาก 315 รอบ, $p=0.58$) ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเมื่อใช้สถิติโคสแควร์ สำหรับกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้พบว่ามีการบริหารยาสเตียรอยด์แบบลดปริมาณเหลือเพียง 5 มิลลิกรัมนั้นมีถึง 39 ใน 63 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 62 ผลการศึกษาเปรียบเทียบปัจจัยระหว่างสองกลุ่ม ได้แก่กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้นั้นพบว่า ไม่ว่าจะเป็ปัจจัย อายุ น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย สถานะการมีประจำเดือน และโรคประจำตัว ไม่มีความแตกต่างทางสถิติเมื่อใช้สถิติโคสแควร์ระหว่างสองกลุ่มนี้ ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 5 ลักษณะประชากรทั่วไปในการศึกษาแบบย้อนหลังถึงอุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้จากแพ้คลีแท็กเซน 83ราย ในหน่วยมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงเวลา มกราคม 2555-ธันวาคม 2558

ลักษณะประชากร	จำนวน(%)
อายุ (ปี) (mean;SD)	52.60 (9.89) (range33-79)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)(mean;SD)	58.02 (9.57)
ดัชนีมวลกาย (kg/m^2)(mean;SD)	24.03 (3.90)
การรักษาเสริมหลังจากผ่าตัด (จำนวน;%)	
แพ้คลีแท็กเซนรายสัปดาห์	64 (88%)
แพ้คลีแท็กเซนรายสัปดาห์ร่วมกับยามุ่งเป้า trastuzumab	19 (22%)

ตารางที่ 6 การเปรียบเทียบปัจจัยระหว่างกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้

ปัจจัย	จำนวน ประชากร(คน) N=83	กลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ (คน) N=77	กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ (คน) N= 6	P value
อายุ (ปี; mean)	52.69	53	47	0.112
น้ำหนัก (กิโลกรัม)(mean)	58.02	58	56	0.088
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)(mean)	24.03	24	23	0.428
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)(mean)				0.662
<25 (kg/m ² ;mean)	54	50(64.9%)	4(66.7%)	
25-30(kg/m ² ;mean)	22	20(26%)	2(33.3%)	
>30(kg/m ² ;mean)	7	7(9.1%)	0(0%)	
สถานะการมีประจำเดือน				
ภาวะก่อนหมด	20	17 (22.1%)	3 (50%)	2.373
ประจำเดือน	63	60 (77.9%)	3 (50%)	
ภาวะหลังหมด				
ประจำเดือน				

ดังนั้นการลดปริมาณสเตียรอยด์ในการป้องกันปฏิกิริยาการแพ้จึงไม่เพิ่มอุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้ และสามารถให้ปริมาณสเตียรอยด์ที่ลดลงเพียง 5 มิลลิกรัมเท่านั้น นอกจากนี้ยังสามารถช่วยลดผลข้างเคียงที่เกิดจากสเตียรอยด์ได้เพิ่มมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังทำให้ข้อมูลอาจไม่ครบถ้วน หรือการบันทึกข้อมูลปฏิกิริยาการแพ้อาจไม่ชัดเจน จึงเป็นที่มาของการทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของปฏิกิริยาการแพ้แพ้คลีแท็กเซนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นเมื่อมีการหยุดสเตียรอยด์หลังสองรอบแรกที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้

หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้สร้างแนวทางปฏิบัติเพื่อการดูแลและรักษาปฏิกิริยาแพ้ (protocol treatment) ตั้งแต่ปี พ.ศ.2557 และนำไปปฏิบัติตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา

แบบบันทึกข้อมูลการเกิดภาวะ Hypersensitivity reaction from chemotherapy

Diagnosis.....

Chemotherapy

regimen:.....Cycle:.....

ชื่อยา.....

rate.....volume.....

อาการและอาการแสดงภาวะ Hypersensitivity

reaction

อาการ	อาการแสดง	ระดับความรุนแรง
<input type="checkbox"/> รู้สึกร้อนวูบวาบขึ้น	<input type="checkbox"/> Tachycardia	<input type="checkbox"/> grade I
<input type="checkbox"/> เจ็บหน้าอก แน่นหน้าอก	<input type="checkbox"/> Hypertension	<input type="checkbox"/> grade II
<input type="checkbox"/> ปวดท้อง	<input type="checkbox"/> Hypotension	<input type="checkbox"/> grade III
<input type="checkbox"/> ปวดหลัง	<input type="checkbox"/> Shock	<input type="checkbox"/> grade IV
<input type="checkbox"/> ไอหอบ ,	<input type="checkbox"/> Hypoxemia	<input type="checkbox"/> grade V
<input type="checkbox"/> คลื่นไส้ อาเจียน	<input type="checkbox"/> Sweating	
<input type="checkbox"/> ผื่นแดงบริเวณ.....	<input type="checkbox"/> Pallor	
<input type="checkbox"/> ผื่นลมพิษบริเวณ.....	<input type="checkbox"/> Angioedema	
<input type="checkbox"/> คันตามตัว	<input type="checkbox"/> Wheezing	
<input type="checkbox"/> ตาแดง	<input type="checkbox"/> Bronchospasm	
<input type="checkbox"/> อื่น.....	<input type="checkbox"/> Laryngospasm	
<input type="checkbox"/> อื่น.....	<input type="checkbox"/> อื่น	ผู้ประเมิน.....
ผู้ประเมิน	<input type="checkbox"/> อื่น.....	Dr.
.....RN		

Management : Record in case grade II, III, IV and V

Vital signs ขณะเกิดHSRBT..... C BP.....mmHg HR...../min RR/min

Stop chemotherapy at.....

continue same rate infusion at..... continue slow rate infusion at.....

stop infusion at.....

Medications

- Chlorpheniramine 10 mg iv at..... Ranitidine 50 mg iv at.....
- Dexamethasonemg iv at..... Metoclopramide 10 mg iv at.....
- Tramadol 50 mg iv at..... Morphine 3 mg iv at.....

Results

Vital signs นานี้หลังเกิด 15 HSR BT.....C BP.....mmHg HR...../min RR/min

Vital signs ก่อนเริ่มreinfusion BT..... C BP.....mmHg HR...../min RR/min

- reinfusion assessment No hypersensitivity
- yes signs & symptoms

- Severity** grade I grade II grade III grade IV grade V

Other management

.....

.....

.....

.....

ผู้ประเมิน.....

Grading of hypersensitivity reaction

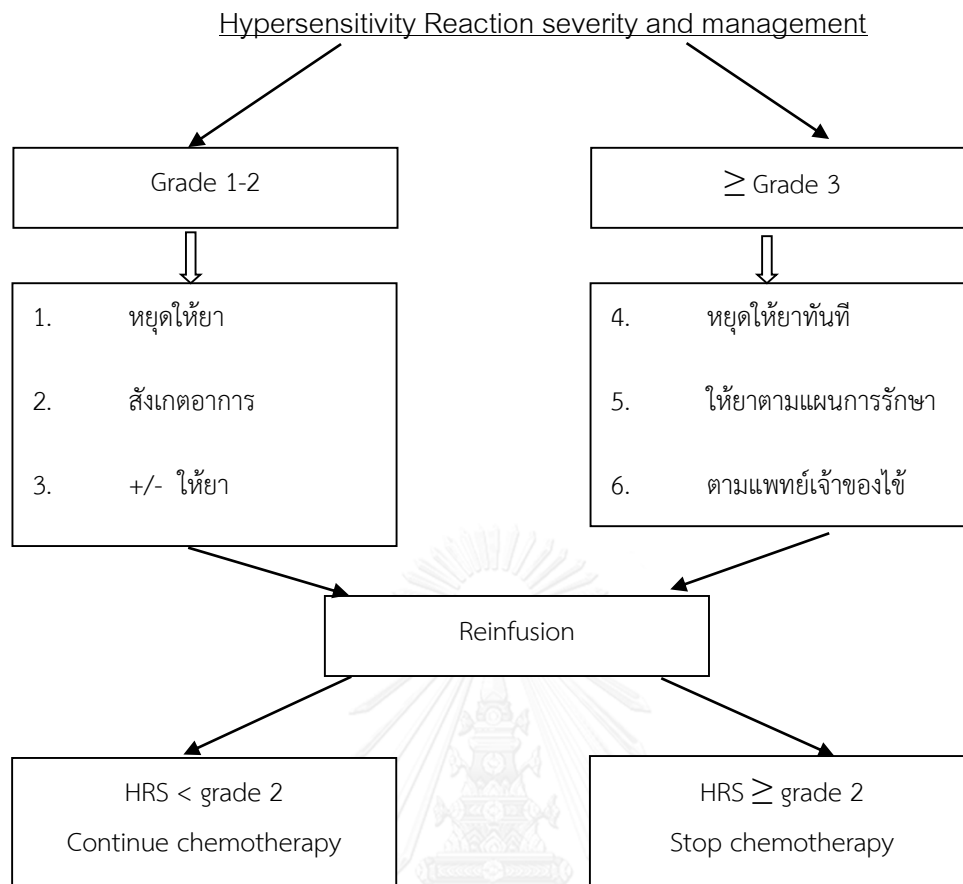
Grade I : มีอาการดังก้าวข้างต้นแต่ไม่มาก เป็นชั่วคราว ไม่ต้องหยุดหรือรับการรักษาอะไรเพิ่มเติม

Grade II : มีอาการดังก้าวมากขึ้น ตลอดเวลา แต่ยังไม่มีอาการหอบเหนื่อย หลอดลมตีบหรือความดันต่ำ ต้องรีบหยุดยาทันที และให้การรักษาตามอาการด้วยยา antihistamine, NSAIDs, Narcotic หรือ IV fluid รวมทั้งตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาที่ใช้ข้างต้น

Grade III: เริ่มมีอาการหอบเหนื่อย หลอดลมตีบหรือความดันต่ำ ต้องรีบหยุดยาทันที และให้การรักษาตามอาการด้วยยา antihistamine, NSAIDs, Narcotic หรือ IV fluid แต่ตอบสนองไม่ค่อยดีต่อการรักษาด้วยยาข้างต้นอาการแพ้ เป็นนานขึ้นและดีขึ้นช้าหลังจากที่ได้ยาดังกล่าว หรือมีอาการแพ้กลับเป็นซ้ำหลังจากที่มีการตอบสนองที่ดีในช่วงแรก อาจต้องนอนรักษาตัวที่โรงพยาบาล

Grade IV: มีอาการและอาการแสดงที่รุนแรงมาก (anaphylaxis) ต้องรีบหยุดยาและรักษาประคับประคองโดยเร่งด่วน

Grade V: มีอาการและอาการแสดงที่รุนแรงมากจนเสียชีวิต



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

1.รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าร่วมกับย้อนหลัง (Retrospective-Prospective Observational study) ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2555 ถึง 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2559

2.ระเบียบวิธีการวิจัย

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปทั้งชายและหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมระยะต้นจาก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปีพ.ศ.2555-2559 โดยได้รับการรักษาด้วยแพ็คเกจที่กึ่งแบบรายสัปดาห์ ที่หน่วยเคมีบำบัดติกว่องวานิช ผู้เข้าร่วมวิจัยจะต้องยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย (inform consent)

2. บันทึกข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและที่เกี่ยวข้องกับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านม จากการบันทึกในเวชระเบียนของผู้ป่วย

3. การบันทึกปฏิบัติการการแพ้แพ็คเกจที่กึ่งและบันทึกปริมาณยาสเตียรอยด์และยาป้องกันที่ได้รับในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยมารับแพ็คเกจที่กึ่งแบบรายสัปดาห์และผลข้างเคียงที่ได้รับจากสเตียรอยด์และแพ็คเกจที่กึ่ง

3.1 ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาแพ็คเกจที่กึ่งตามแนวทางปฏิบัติเพื่อการดูแลและรักษาปฏิบัติการแพ้ (protocol treatment) และได้รับยาป้องกัน (premedication treatment) ตาม protocol ซึ่งในรอบแรกต้องได้รับยาสเตียรอยด์ (dexamethasone) 5 มิลลิกรัม และ ranitidine 50 มิลลิกรัมทางเส้นเลือดดำ , Benadryl 25 มิลลิกรัมรูปแบบรับประทาน

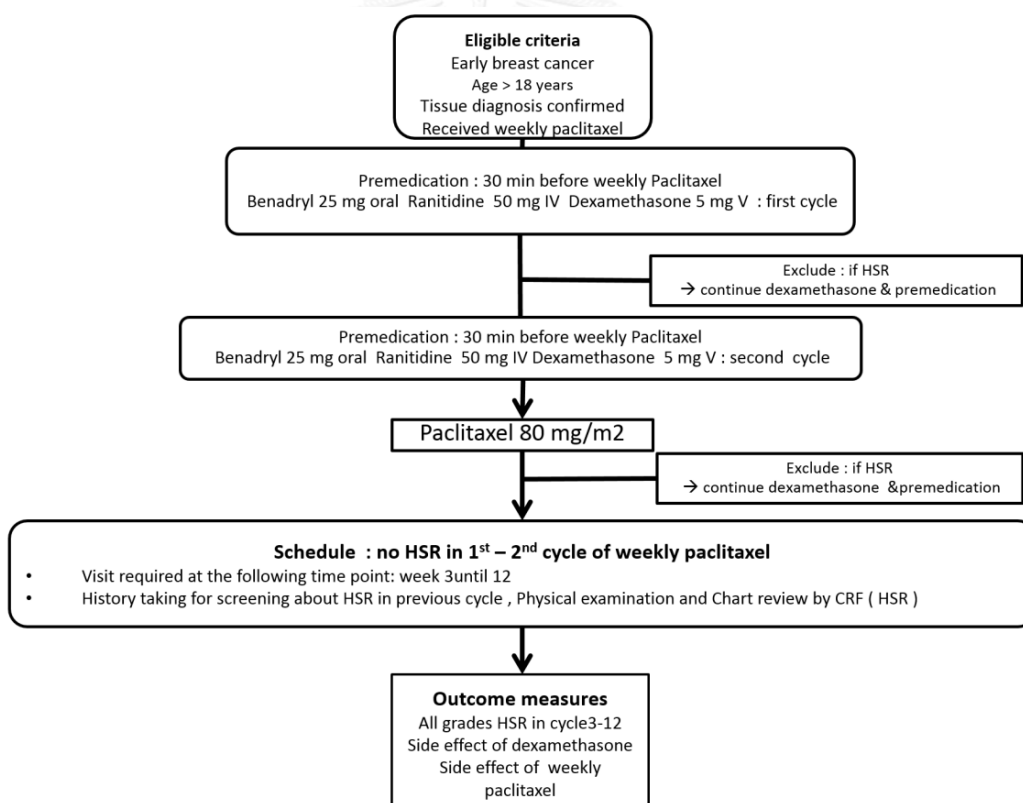
3.2 ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับอาการผลข้างเคียงจากยาแพ็คเกจที่กึ่งขณะได้รับยาและหลังจากได้รับยาแล้วและผลข้างเคียงของสเตียรอยด์

3.3 ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการสอบถามสำหรับอาการปฏิบัติการแพ้แพ็คเกจที่กึ่งทุกครั้งของการได้รับยาแพ็คเกจที่กึ่ง เช่น แน่นหน้าอก เหนื่อย หายใจไม่สะดวก ผื่นขึ้น หน้าแดง วูบวาบ ในแต่ละครั้งที่ได้รับยาสำหรับครั้งที่แล้ว เพื่อประเมินการได้รับสเตียรอยด์ในครั้งต่อไป

3.4 เมื่อเกิดปฏิกิริยาการแพ้ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการดูแลและรักษาตาม protocol HSR ที่ถูกออกแบบไว้ในการศึกษา (เพื่อบันทึกอาการเกี่ยวกับปฏิกิริยาแพ้ที่เกิดขึ้น พร้อมทั้งการดูแลหรือบริหารยาหลังเกิดปฏิกิริยาการแพ้แล้ว โดยพยาบาลและแพทย์ ที่ดูแลผู้ป่วยที่หน่วยเคมีบำบัด)

4. วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับปฏิกิริยาการแพ้จากแพ้คลิแท็กเซน
5. บันทึกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาและวิเคราะห์อุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์
6. สอบถามและบันทึกผลข้างเคียงที่ได้รับจากสเตียรอยด์และแพ้คลิแท็กเซน หลังจากนั้น วิเคราะห์ผลข้างเคียงจากการได้รับสเตียรอยด์ และผลข้างเคียงที่ได้รับจากแพ้คลิแท็กเซน

ภาพที่ 2 เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้าการศึกษา



การรักษาหรือยาเคมีบำบัดที่ได้รับ

ยาป้องกันให้ก่อนแพ้คลิแท็กเซน 30 นาที ในรอบที่ 1 และ 2 ทุกราย

1. Dexamethasone 5 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ
2. Benadryl 25 mg รับประทาน

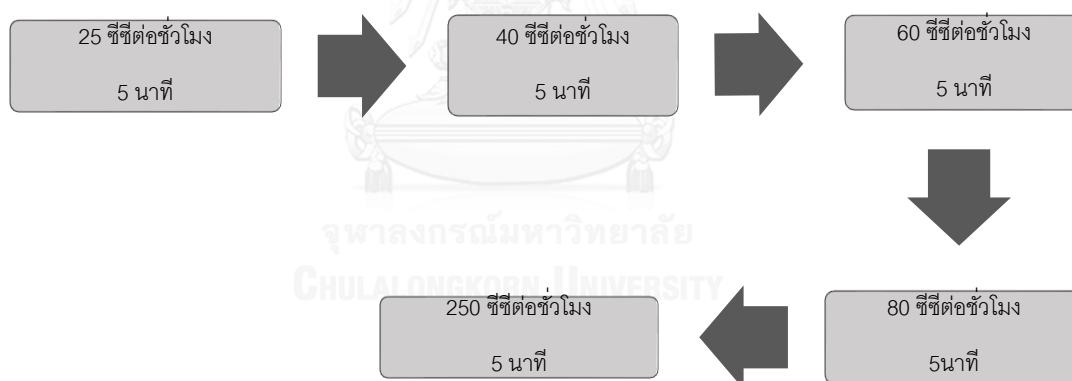
3. Ranitidine 50 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ

ยาป้องกันที่ให้อ่อนแพ้คลิแท็กเซน 30 นาทีในรอบที่ 3 ถึง 12 ได้แก่ Benadryl 25 mg รับประทาน และ ranitidine 50 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดดำเท่านั้น

ยาเคมีบำบัด คือ ยาแพ็คลิแท็กเซน ปริมาณ 80 mg/m^2 ให้ทางเส้นเลือดดำนาน 60 นาที ทุกราย

หน่วยมะเร็งโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีแนวทางการให้ยาแพ็คลิแท็กเซนหลังจากเกิดปฏิกิริยาแพ้ ตามแสดงแผนภาพที่ 3 และตรวจสอบสัญญาณชีพก่อนให้ยาเคมีบำบัดขณะให้ยาแพ็คลิแท็กเซน ทุก 5 นาที 4 ครั้ง ทุก 15 นาที 2 ครั้ง ทุก 30 นาที 2 ครั้ง และทุก 1 ชั่วโมงจนกว่ายาหมดและหลังให้ยาครบ

ภาพที่ 3 การบริหารยาโดยใช้เครื่องหยุดทางเส้นเลือดดำ ในการควบคุมอัตราการไหล ให้เริ่มด้วยการให้หยุดช้าๆ ดังนี้



3. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

3.1 หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากร และตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับการวินิจฉัยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และมีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเรียบร้อยแล้ว

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแพ็คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ทั้งชายและหญิง
2. ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมระยะต้นโดยมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยายืนยัน
3. ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแพ็คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ ที่หน่วยอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4. ประชากรที่ไม่ได้รับสเตียรอยด์ในรอบที่ 3 ของการรักษาด้วยแพ็คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์

3.3 เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์เนื่องจากโรคร่วมอื่นๆ ระหว่างการได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด
2. ผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเปลี่ยนแปลงก่อนได้รับยาเคมีบำบัดแพ็คลิแท็กเซน
3. ผู้ป่วยที่ได้รับแพ็คลิแท็กเซนจากโรงพยาบาลหรือหน่วยเคมีบำบัดหรือแผนกอื่นก่อนเข้ารับการการศึกษา
4. ผู้ป่วยที่มีอาการแพ้เกิดขึ้นในรอบที่ 1 และ 2 ของการรักษาด้วยแพ็คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากสูตรการคำนวณ

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}{d^2}$$

กำหนดให้

ขนาดตัวอย่าง

P = ค่าความชุก(prevalence)ของสิ่งสนใจศึกษา

จากการศึกษาอุบัติการณ์ปฏิบัติการแพ็คเกจลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น ปี2555-2558 ที่ผ่านมาพบร้อยละ 7.7%

ดังนั้น P เท่ากับ = 0.0779

d = ค่าความผิดพลาดให้ไม่เกิน 5% จากค่าที่แท้จริงในประชากร ดังนั้น เท่ากับ 0.05

$\alpha = 0.05$ เนื่องจากเป็นการทดสอบสองทาง (two-sided test) ดังนั้น $Z_{\alpha/2} = 1.96$

$$\begin{aligned} \text{ดังนั้น} \quad n &= \frac{Z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}{d^2} \\ &= \frac{(1.96)^2 0.0779(1-0.0779)}{(0.05)^2} \\ &= 100.04 \end{aligned}$$

นั่นคือจะต้องใช้จำนวนขนาดตัวอย่าง น้อยที่สุด 100 ราย ในการศึกษาครั้งนี้

3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ากับ เกณฑ์ในงานวิจัย โดยทำการทบทวนประวัติพื้นฐานของ ผู้ป่วย อาการและอาการแสดง ประวัติการรักษา ในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย โดยผู้วิจัยเป็นผู้รวบรวม

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐานและตัวแปรที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพเช่น ลักษณะทางประชากร ปริมาณและ จำนวนครั้งที่ได้รับการรักษา จะนำเสนอในรูปตาราง แผนภูมิแท่งหรือแผนภูมิวงกลมโดยจะแสดงค่า เป็นร้อยละหรือความถี่

2. ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้โดยคำนวณเป็นเปอร์เซ็นต์ และอธิบาย เป็น event person-day โดยการนับเหตุการณ์ปฏิกิริยาการแพ้ที่เกิดขึ้นทั้งหมดหารด้วยจำนวนวันที่ ประชากรได้รับแพ้คลีแท็กเซนตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดการรักษา

3. การหาความสัมพันธ์ของข้อมูลเชิงปริมาณ จะใช้สหสัมพันธ์เพียร์สัน หรือสหสัมพันธ์ลำดับ ที่สเปียร์แมน

4. ศึกษาปฏิกิริยาการแพ้ยาในแต่ละรอบของกลุ่มที่ได้รับหรือไม่ได้รับสเตียรอยด์โดย เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้ทั้งสองกลุ่มด้วย Chi's square test

5. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อปฏิกิริยาการแพ้ (hypersensitivity reaction) โดยการใช้ multivariate analysis

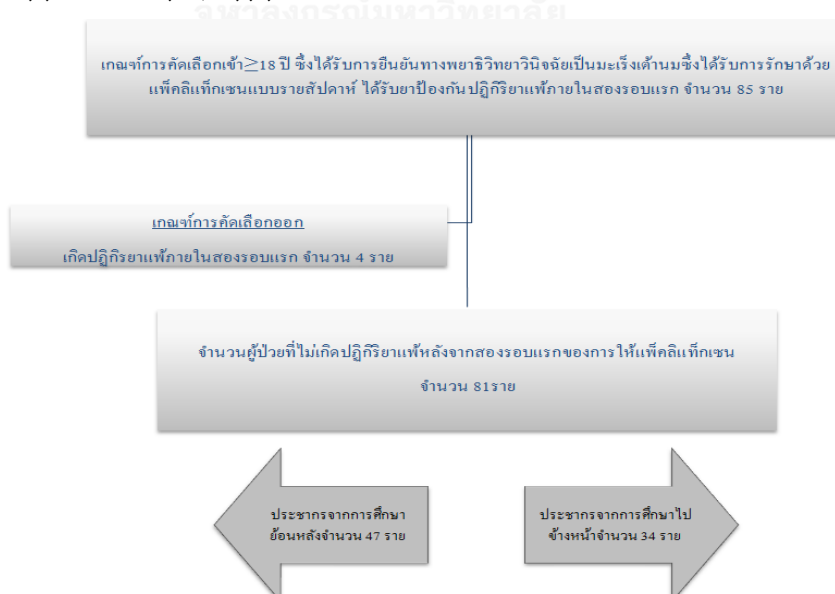
โดยใช้ระบบ SPSS version 22.0 ของ window ในการวิเคราะห์ข้อมูล และในการวิเคราะห์ทั้งหมด นัยสำคัญของความแตกต่างคิดที่ค่า $p < 0.05$

บทที่ 4

ผลการศึกษา

ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าโดยเริ่มต้นงานวิจัยตั้งแต่เดือนสิงหาคม 2558 หลังจากได้อนุมัติจริยธรรมการวิจัย ในเบื้องต้น มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้าเกณฑ์จำนวนไม่มากนัก ผู้วิจัยจึงเห็นถึงการที่อาจจะไม่สามารถเก็บผู้เข้าร่วมวิจัยได้ครบตามที่ตั้งใจไว้ จึงขอปรับรูปแบบวิจัยโดยขอศึกษาแบบย้อนหลังร่วมด้วยตั้งแต่ มกราคม พ.ศ.2555 จนถึงปัจจุบันคือ พ.ศ. 2559 รวมทั้งสิ้น 85 รายที่ได้รับการรักษาในแผนกมะเร็งและให้เคมีบำบัดที่หน่วยเคมีบำบัด 5 ปีนี้ จากการเก็บแบบไปข้างหน้า มีผู้ป่วย 34 ราย แบบย้อนหลัง 47 ราย รวมทั้งสิ้น 81 ราย ถึงแม้จะไม่ครบ 100 รายแต่คิดเป็น 81% จากที่คาดไว้ เป็นไปตามแผนภูมิด้านล่างนี้ มีอยู่ 4 รายที่ถูกคัดออกเนื่องจากเกิดปฏิกิริยาแพ้ภายในสองรอบแรก ดังนั้นเหลือ 81 รายที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ภายในสองรอบแรก ดังนั้นจากทั้งหมดนี้ จะได้รับการหยุดสแตยรอยด์ตั้งแต่รอบที่สามจนถึงรอบที่สิบสองของการให้แพ็คลิแท็กเซนหากไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้เกิดขึ้นเลย ซึ่งในขณะเดียวกันหากพบมีปฏิกิริยาแพ้จะได้รับสแตยรอยด์เป็นยาป้องกันในรอบต่อไป สำหรับการศึกษาย้อนหลังผู้วิจัยได้สืบค้นจากผู้ป่วยที่มารับแพ็คลิแท็กเซนที่หน่วยเคมีบำบัดโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียน

ภาพที่ 4 ประชากรที่เข้าเกณฑ์การศึกษาและไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ภายในสองรอบแรกของการได้รับแพ็คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์



1.ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในงานวิจัย

การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์คือ เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น ทั้งหมด 81 รายที่นำเข้าสู่การวิเคราะห์ ซึ่งไม่มีปฏิกิริยาแพ้แพ้คลีแท็กเซนภายในสองรอบแรก พบว่า 92.5% ของผู้ป่วย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับแพ้คลีแท็กเซนครบ 12 รอบ และมีเพียง 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.5 ที่ได้รับไม่ครบ 12 รอบ แต่ได้แพ้คลีแท็กเซนมากกว่า 6 รอบ มีเพียงสองรายที่ได้ยาไม่ครบ 12 รอบต้องหยุดก่อนเนื่องจากผลข้างเคียงของแพ้คลีแท็กเซน (จากอาการชาปลายมือปลายเท้าระดับสาม และอีกรายหนึ่งมีอาการปวดเมื่อยตามตัวมาก) นอกจากนี้ มีเพียงหนึ่งรายที่โรคมะเร็งกำเริบระหว่างได้รับยาแพ้คลีแท็กเซนจึงต้องมีการให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่สองเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาคือ คาร์โบพลาติน (carboplatin) และมีหนึ่งรายที่หยุดแพ้คลีแท็กเซนรอบที่สิบสองเนื่องจากมีแผนการรักษาผ่าตัด หนึ่งรายมีโรคหัวใจกำเริบลักษณะเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation) จำเป็นต้องได้รับการรักษาต่อกับแพทย์เฉพาะทางด้านหัวใจจึงหยุดการรักษาเสริมด้วยแพ้คลีแท็กเซนในรอบที่เจ็ดและได้รับการติดตามโรคมะเร็งเต้านมต่อเนื่อง สุดท้ายมีสองรายที่อยู่ในระหว่างให้ยาแพ้คลีแท็กเซนแต่ได้รับมากกว่าหกรอบของการรักษา

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ 81 รายซึ่งไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ในสองรอบแรกนั้น มีลักษณะทางประชากรทั่วไป ดังนี้ อายุเฉลี่ย คือ 51 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 58.7 กิโลกรัม ดัชนีมวลกาย 24.52 kg/m^2 ได้รับการรักษาเสริมด้วยแพ้คลีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ 53 ราย (65.4%) แพ้คลีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ร่วมกับยามุ่งเป้า trastuzumab 28 ราย (34.6%) สถานะก่อนหมดประจำเดือน 46 ราย (57.8%) วัยหลังหมดประจำเดือน 35 ราย (42.2%) ผลพยาธิวิทยาชนิด Invasive ductal carcinoma 79 ราย (97.5%) โดยเป็นมะเร็งเต้านมระยะที่ 1 สองราย (2.6%) ระยะที่สอง 16 ราย (19.7%) ระยะที่สาม 63 ราย (77.7%) ข้อมูลลักษณะพื้นฐานอื่นๆของประชากรในการศึกษานี้ แสดงดังตารางที่ 7 มีโรคประจำตัว 26 ราย (32.1%) โดยส่วนใหญ่เป็นโรคระดับไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง พบเป็นเบาหวานเพียง 6 ราย มีภาวะพร่องการควบคุมระดับน้ำตาลเพียงสองราย มีโรคประจำตัวอัยโรคสองราย มีโรคประจำตัวภูมิคุ้มกันบกพร่องเอชไอวี หนึ่งราย เป็นประวัติเคยเป็นมะเร็งเต้านมมาก่อนหนึ่งราย ในการศึกษานี้ไม่มีประชากรที่มีประวัติภูมิแพ้หรือหอบหืด กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้นั้นได้รับปริมาณสเตียรอยด์เฉลี่ย 26 มิลลิกรัมต่อราย และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้นั้นได้รับปริมาณสเตียรอยด์เฉลี่ย 11 มิลลิกรัมต่อราย

พบว่ามีสองรายได้รับสเตียรอยด์โดยที่ไม่ได้เกิดจากปฏิกิริยาแพ้ โดยรายแรก เกิดอาการคันที่มือสองข้างหลังจากได้ยาแล้วในรอบที่ 9 โดยไม่พบปฏิกิริยาแพ้ขณะให้ยาแพ้คลีแท็กเซน แพทย์จึงให้ยาสเตียรอยด์ตั้งแต่วรอบที่ 9 ถึง 12 สำหรับรายที่สองหลังการให้ยาสเตียรอยด์อาการคันทุเลาลงหลังครบการรักษา รายที่สองมีอาการคัน ผื่น ตามตัว โดยมีอาการหลังจากรอบที่สาม โดยไม่พบปฏิกิริยา

แพทย์จะให้ยาแก้คลีแท็กเซนเช่นกัน แพทย์จึงให้ยาสเตียรอยด์ตั้งแต่รอบที่ 4 ถึง 12 อาการผื่นคัน
ทุเลาลงหลังให้ยาสเตียรอยด์

2. วัตถุประสงค์หลักในการศึกษา

การศึกษานี้พบมีผู้ที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้จากแก้คลีแท็กเซนหลังจากหยุดสเตียรอยด์รอบที่
สามนั้น มีเพียง 5 รายจากทั้งหมด 81 ราย (6.2% ,เกิดทั้งหมด 5 ครั้ง จาก 6,555 วัน คิดเป็นการ
เกิดปฏิกิริยาแพ้ 7.63 ต่อ 100 คนใน 100 วัน) ดังแสดงในตารางที่ 8 โดยพบว่าเกิดปฏิกิริยาการแพ้
จากแก้คลีแท็กเซนระดับหนึ่ง 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.2 ระดับสอง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.5 ไม่มี
อาการรุนแรงระดับสามขึ้นไปในการศึกษานี้ ลักษณะของประชากรคือ อายุเฉลี่ย 44.8 ปี สถานะวัย
ก่อนหมดประจำเดือนมีสามราย สถานะวัยหมดประจำเดือนมีสองราย มีโรคประจำตัวเพียงหนึ่งรายได้
แก่ ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง สำหรับปฏิกิริยาแพ้นั้นเกิดในครั้งแรกของการรักษา 4 ราย และ
เกิดในรอบครึ่งหลัง 1 ราย ระดับความรุนแรงระดับสองมีสองราย ระดับความรุนแรงระดับหนึ่งมีสาม
ราย ดังตารางที่ 9 จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาแพ้หลังจากที่หยุดสเตียรอยด์หลังจาก
รอบที่สองนั้น เมื่อเกิดปฏิกิริยาการแพ้ขึ้นในรอบต่อไป ก็ยังสามารถให้ยาแก้คลีแท็กเซนตามปริมาณ
อัตราการให้ยาทางเส้นเลือดดำภายในหนึ่งชั่วโมง (ดังแสดงตามแผนภาพที่ 4) และตามรอบที่กำหนด
ไว้ ไม่เกิดการเลื่อนรอบของการรักษา และสามารถให้การรักษาได้ตามแผนที่กำหนดไว้ได้ทุกราย
เนื่องจากปฏิกิริยาแพ้ที่เกิดขึ้นนั้นเป็นเพียงระดับหนึ่งและสองเท่านั้น

จากการศึกษาพบว่ามีเพียง 4 รายที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ภายในสองรอบแรก โดยมีความรุนแรง
ระดับสองและสามเท่านั้น ดังแสดงในตารางที่ 9 มีอายุเฉลี่ย 46 ปี เป็นสถานะยังมีประจำเดือนสอง
ราย และสถานะหมดประจำเดือน 2 ราย มีเพียงหนึ่งรายที่มีโรคประจำตัวความดันโลหิตสูงและไชมัน
ในเลือดสูง ทั้งหมด 4 รายนี้พบว่า มีเพียงหนึ่งรายที่ได้รับสเตียรอยด์ต่อเนื่องและพบว่าเกิดปฏิกิริยา
แพ้ซ้ำในรอบที่ห้า ในส่วนของความรุนแรงนั้นพบว่า 3 รายเป็นปฏิกิริยาระดับสองทั้งหมด โดยได้รับ
การหยุดยาแก้คลีแท็กเซนชั่วคราวและสามารถให้ยาต่อได้ มีเพียงหนึ่งรายเท่านั้นที่เป็นปฏิกิริยาระดับ
สามซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้รับยาพาราเซตามอล 500 มิลลิกรัมหนึ่งเม็ด และคลอเฟนิรามีน 4 มิลลิกรัม เข้า
หลอดเลือดดำหลังจากนั้น 30 นาทีสามารถให้ยาแก้คลีแท็กเซนกลับเข้าไปได้ในอัตราที่ช้าลงจนกระทั่ง
ให้ในอัตราเท่าเดิมจนครบ 1 ชั่วโมง และให้สเตียรอยด์ก่อนให้แก้คลีแท็กเซนในรอบต่อไปจนสิ้นสุด
การรักษา

3. วัตถุประสงค์รองในการศึกษา

เมื่อติดตามประชากรที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ภายในสองรอบแรกของการให้แพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ พบว่า มีกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ทั้งหมด 5 ราย และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้เลยจนครบการรักษา 76 ราย เมื่อเปรียบเทียบปัจจัยต่างๆ ได้แก่ อายุ น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย การมีโรคประจำตัว สถานะการมีประจำเดือน พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 10 และประชากรทั้งสองกลุ่มนี้ไม่เคยมีประวัติภูมิแพ้มาก่อน

ผลข้างเคียงจากแพ้คลิแท็กเซนและสเตียรอยด์ซึ่งเก็บรวบรวมจากเวชระเบียนทั้งหมด 100% และจากการซักประวัติย้อนหลัง 64% พบว่ามีอาการชาปลายมือปลายเท้าเกิดขึ้นมากที่สุด เกิดในกลุ่มไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ ได้แก่ระดับหนึ่ง สอง และสาม ดังนี้ 60.5% ,13.2% และ 2.6% ตามลำดับ สำหรับกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ เกิดอาการชาปลายมือปลายเท้าดังนี้ 80%, 20% และ 0% ซึ่งพบว่าการเกิดขึ้นนั้นใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม อาการปวดเมื่อยตามตัว เกิดขึ้นในกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ 43.4% และในกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้มีอาการปวดเมื่อยตามตัว 60% อาการผื่น เกิดในกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ คือ 20% และ 7.9% ตามลำดับ อาการคันและอาการบวม เกิดขึ้นในกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้กลุ่มเดียว คือ 7.9% และ 10.5% ตามลำดับ จากรายงานผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น พบว่า อาการคันและอาการบวมในกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ เกิดขึ้นเป็นสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ อาจเป็นจากการหยุดสเตียรอยด์ในกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้นั้น ส่งผลให้อาการเหล่านี้เพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีการได้รับสเตียรอยด์มากกว่า ดังตารางที่ 11

ผลการศึกษาในเรื่องของผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์ พบว่า ในกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ พบอาการปวดหรือแน่นท้อง เพียงเล็กน้อย 5.3% อาการนอนไม่หลับ 14.5% ไม่พบเรื่องของอารมณ์เปลี่ยนแปลงรุนแรงหรือน้ำหนักตัวขึ้น และพบอาการนอนไม่หลับเกิดขึ้นในกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ (60%) เมื่อเทียบสัดส่วนที่เกิดขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ (14.5%) ดังตารางที่ 12 อย่างไรก็ตามเนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังร่วมด้วย เมื่อซักถามอาการจึงได้ประวัติที่ไม่ครบถ้วน และไม่สามารถติดตามถามอาการย้อนหลังได้ครบทุกราย

ตารางที่ 7 แสดงลักษณะพื้นฐานทั่วไปของประชากรที่เข้ารับการศึกษานในงานวิจัย

ลักษณะพื้นฐานทั่วไปของประชากร	จำนวนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น (N=81)
อายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	51.0 \pm 11 (range 27-74)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)(ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	59.7 \pm 11.4
ดัชนีมวลกาย(กิโลกรัมต่อตารางเมตร)(ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	24.5 \pm 4.78
การรักษาเสริมจากการผ่าตัด (จำนวน;%)	
ยาแพ้คลีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์	53 (65.4%)
ยาแพ้คลีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ร่วมกับยามุ่งเป้า trastuzumab	28 (34.6%)
สถานะของประจำเดือน	
วัยก่อนหมดประจำเดือน	46 (57.8%)
วัยหลังหมดประจำเดือน	35 (42.2%)
ชนิดของมะเร็งเต้านมทางพยาธิวิทยา (จำนวน;%)	
Invasive ductal carcinoma (IDC)	79 (97.5%)
Non-invasive ductal carcinoma	2 (2.5%)
การจัดลำดับ IDC (จำนวน;%)	
ระดับหนึ่ง	4 (4.9%)
ระดับสอง	46 (56.7%)
ระดับสาม	31 (38.4%)
ระยะโรคมะเร็ง (จำนวน;%)	
ระยะที่หนึ่ง	2 (2.6%)
ระยะที่สอง	16 (19.7%)
ระยะที่สาม	63 (77.7%)
โรคร่วมหรือโรคประจำตัว	
ไม่มี	55 (67.9%)
มีโรคประจำตัว	26 (32.1%)
โรคประจำตัวภูมิแพ้ หรือ หอบหืด	0 (0%)

ตารางที่ 8 แสดงรายละเอียดของผู้ป่วยรายที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้หลังจากได้รับแพ็คลิแท็กเซนในสองรอบแรกแล้วไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้

อายุ (ปี)	สถานะของประจำเดือน	โรคประจำตัว	ปริมาณสเตรอยด์ที่ได้รับ (มิลลิกรัม)	รอบที่เกิดปฏิกิริยาแพ้	ระดับความรุนแรงของปฏิกิริยาแพ้ตาม NCICTC	อาการและอาการแสดง	การดูแลผู้ป่วยที่หน่วยมะเร็งวิทยาขณะได้รับแพ็คลิแท็กเซน
46	วัยก่อนหมดประจำเดือน	ไม่มี	55	3 ได้รับยามุ่งเป้า trastuzumab ตั้งแต่รอบที่สองเป็นต้นไป	2	หายใจไม่สะดวก	สำหรับรอบที่สามผู้ป่วยไม่ได้แจ้งอาการกับพยาบาล แต่อาการเป็นชั่วคราวเพียงสองสามนาที อาการทุเลาได้เอง เป็นปกติ เมื่อได้ทราบอาการจึงได้ให้สเตียรอยด์ในรอบถัดไปทันที ตั้งแต่รอบที่ 4 จนถึงรอบที่ 12 ซึ่งไม่มีอาการใดๆเกิดขึ้นอีก
45	วัยก่อนหมดประจำเดือน	ไม่มี	10	8	2	หน้าแดง หายใจไม่สะดวก	หยุดยาแพ็คลิแท็กเซนชั่วคราว 30 นาที หลังจากนั้นสามารถให้ยาได้จนครบไม่มีอาการอีก ในรอบต่อไปได้ให้ยาสเตียรอยด์จนกระทั่งรอบสุดท้าย
52	วัยหลังหมดประจำเดือน	ไม่มี	60	4	1	หน้าแดง	หยุดยาแพ็คลิแท็กเซนชั่วคราว 30 นาที หลังจากนั้นสามารถให้ยาได้จนครบไม่มีอาการอีก ในรอบต่อไปได้ให้ยาสเตียรอยด์จนกระทั่งรอบสุดท้าย
65	วัยหลังหมดประจำเดือน	ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง ภาวะมดลูกขึ้น	25	9 ได้รับยามุ่งเป้า trastuzumab ตั้งแต่รอบที่สามเป็นต้นไป	1	หน้าแดง	หยุดยาแพ็คลิแท็กเซนชั่วคราว 30 นาที หลังจากนั้นสามารถให้ยาได้จนครบไม่มีอาการอีก ในรอบต่อไปได้ให้ยาสเตียรอยด์จนกระทั่งรอบสุดท้าย
36	วัยก่อนหมดประจำเดือน	ไม่มี	30	5	1	หน้าแดง	หยุดยาแพ็คลิแท็กเซนชั่วคราว 30 นาที หลังจากนั้นสามารถให้ยาได้จนครบไม่มีอาการอีก ในรอบต่อไปได้ให้ยาสเตียรอยด์ตั้งแต่รอบที่ 6-9จนกระทั่งรอบสุดท้าย

ตารางที่ 9 แสดงรายละเอียดของผู้ป่วยรายที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ตั้งแต่สองรอบแรกของแพ้คลิแท็กเซน

อายุ (ปี)	สถานะการมีประจำเดือน	โรคประจำตัว	ปริมาณสเตียรอยด์ที่ได้รับ (dexamethasone,mg)	รอบของให้แพ้คลิแท็กเซนที่เกิดปฏิกิริยาแพ้	ระดับความรุนแรงของปฏิกิริยาแพ้ตาม NCICTC	อาการและอาการแสดง	การดูแลผู้ป่วยที่หน่วยมะเร็งวิทยาขณะได้รับแพ้คลิแท็กเซน
57	วัยหลังหมดประจำเดือน	ไม่มี	30	2	3	หนาวสั่น	ได้ยาพาราเซตามอล 500 มิลลิกรัม 2 เม็ด หลังจากนั้นให้ยาต่อได้ไม่มีอาการอีก ผู้ป่วยได้รับสเตียรอยด์ 5 มิลลิกรัมจนถึงรอบที่ 6 พบว่าไม่มีอาการใดๆเกิดขึ้นอีก
43	วัยหลังหมดประจำเดือน	ไม่มี	60	1 5	2	หายใจไม่เอี้ยง สองรอบ	ได้รับสเตียรอยด์ 5 มิลลิกรัม ทั้ง 12 รอบ
36	วัยก่อนหมดประจำเดือน	ไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง	25	1	2	หน้าแดง หายใจไม่เอี้ยง	หยุดยาแพ้คลิแท็กเซนชั่วคราว 30 นาทีหลังจากนั้นให้ยาอีกครั้ง ไม่มีอาการอีก. และรอบต่อไปได้สเตียรอยด์ 5 มิลลิกรัม จนกระทั่งรอบที่ 6 หลังจากนั้นหยุดให้สเตียรอยด์จนครบ 12 รอบก็ไม่มีอาการเกิดขึ้นอีก
50	วัยก่อนหมดประจำเดือน	ไม่มี	35	1	1	หน้าแดง	หยุดยาแพ้คลิแท็กเซนชั่วคราว 30 นาทีหลังจากนั้นให้ยาอีกครั้ง ไม่มีอาการอีก. และรอบต่อไปได้สเตียรอยด์ 5 มิลลิกรัม จนกระทั่งรอบที่ 7 หลังจากนั้นหยุดให้สเตียรอยด์จนครบ 12 รอบก็ไม่มีอาการเกิดขึ้นอีก

ตารางที่ 10 การเปรียบเทียบปัจจัยระหว่างกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ในผู้ป่วยรายที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้หลังจากได้รับแพ็คเกจลิแกทิกเซนในสองรอบแรก

ลักษณะประชากร	จำนวนประชากรทั้งหมด (N=81)	กลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ (N=76)	กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ (N=5)	P value (95%CI)
อายุ (ปี;ค่าเฉลี่ย)	51.0±11 (range 27-74)	50.7±10.6 (range 27-74)	48.8 ±10.7 (range 36-65)	0.64 (-7.8 ถึง -11)
น้ำหนักตัว กิโลกรัม); ค่าเฉลี่ย)	58.7±11 (range 36.3-88)	58.5±11 (range 36.3-87.9)	61.2 ±16 (range 46.2-88)	0.36 (-13 ถึง 7.7)
ดัชนีมวลการ กิโลกรัม ต่อตารางเมตร; ค่าเฉลี่ย)	24.5±11 (range 16.3-37)	24.4±4.7 (range 16.3-37)	25.0 ±6.15 (range 19.7-35)	0.85 (-5.0 ถึง 3.8)
ระดับของดัชนีมวลกาย				0.49 (0.64-0.66)
<25 (kg/m ² ;ค่าเฉลี่ย)	51	47 (61.8%)	4 (80%)	
25-30(kg/m ² ;ค่าเฉลี่ย)	17	17 (22.4%)	0 (0%)	
>30(kg/m ² ;ค่าเฉลี่ย)	13	12 (15.8%)	1 (20%)	
สถานะของประจำเดือน				0.88
ประจำเดือน	46	43 (56%)	3 (60%)	
วัยก่อนหมดประจำเดือน	35	33 (44%)	2 (40%)	
ประจำเดือน				
วัยหลังหมดประจำเดือน				
ประจำเดือน				
การรักษาเสริมจากการผ่าตัด				0.79
(จำนวน;%)	53	50 (61.7%)	3(60%)	
ยาแพ็คเกจลิแกทิกเซนแบบรายสัปดาห์	28	26 (38.3%)	2(40%)	
ยาแพ็คเกจลิแกทิกเซนแบบรายสัปดาห์ร่วมกับยา มุ่งเป้า trastuzumab				
โรควัฒนหรือโรคประจำตัว				0.55
ไม่มี	56	51(63%)	4(80%)	
มีโรคประจำตัว	26	25(37%)	1(20%)	

ตารางที่ 11 แสดงผลข้างเคียงจากแพ้คลิแท็กเซนเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้หลังจากที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้หลังจากให้สเตียรอยด์สองรอบแรก

ผลข้างเคียงจากแพ้คลิแท็กเซนแบบ รายสัปดาห์	กลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ (N=76)	กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ (N=5)	P value
อาการชา			
ไม่มีอาการ	18 (23.7%)	0(0%)	0.62
ระดับหนึ่ง			
ระดับสอง	40(60.5%)	4(80%)	
ระดับสาม	10(13.2%)	1(20%)	
	2(2.6%)	0(0%)	
อาการปวดเมื่อยตามตัว			0.47
ไม่มีอาการ	43(56.6%)	2(40%)	
มีอาการ	33(43.4%)	3(60%)	
อาการผื่น			0.51
ไม่มีอาการ	70(92.1%)	4(80%)	
มีอาการ	6(7.9%)	1(20%)	
อาการคัน			0.35
ไม่มีอาการ	70(92.1%)	5(100%)	
มีอาการคัน	6(7.9%)	0(0%)	
อาการบวม			0.44
ไม่มีอาการ	68(89.5%)	5(100%)	
มีอาการบวมเล็กน้อย	8(10.5%)	0(0%)	

ตารางที่ 12 แสดงผลข้างเคียงของสเตียรอยด์ระหว่างสองกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้หลังจากที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้หลังจากให้สเตียรอยด์สองรอบแรก

อาการข้างเคียง	กลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ (N=76)	กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ (N=5)	P value
ปวดหรือแน่นท้อง	4 (5.3%)	ไม่พบรายงาน	0.59
นอนไม่หลับ	11 (14.5%)	3 (60%)	0.009
น้ำหนักขึ้น	ไม่พบรายงาน	ไม่พบรายงาน	-
อารมณ์เปลี่ยนแปลง	ไม่พบรายงาน	ไม่พบรายงาน	-

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าและย้อนหลังในประชากรมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับการรักษาด้วยแพ็คเกจที่กึ่งแบบรายสัปดาห์ที่หน่วยเคมีบำบัดโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงเวลาดังตั้งแต่มกราคม 2555 ถึง มีนาคม 2559 พบอุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้แพ็คเกจที่กึ่งแบบรายสัปดาห์ซึ่งได้รับสเตียรอยด์เพียงสองรอบแรกนั้นหลังจากที่ไม่มีปฏิกิริยาการแพ้เกิดขึ้น คือ 6.2% (5 รายจาก 81 ราย) ส่วนใหญ่เป็นความรุนแรงระดับสอง และไม่มีความรุนแรงระดับสามและสี่เกิดขึ้น

จากการศึกษานี้ไม่พบปัจจัยที่ส่งผลหรือมีความสัมพันธ์กับปฏิกิริยาการแพ้ ไม่ว่าจะเป็น อายุ สถานะการมีประจำเดือน น้ำหนัก ภาวะอ้วน โรคภูมิแพ้หรือโรคประจำตัว ในระหว่างกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ในผู้ป่วยรายที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้หลังจากได้รับแพ็คเกจที่กึ่งแบบรายสัปดาห์

พบรายงานผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์ เล็กน้อย ไม่พบรายงานความรุนแรงจากการได้รับสเตียรอยด์ เช่น ภาวะน้ำตาลสูง ภาวะติดเชื้อ เป็นต้น และผลข้างเคียงจากแพ็คเกจที่กึ่งแบบรายสัปดาห์ ได้แก่ อาการชาปลายมือปลายเท้า พบถึง 77% อาการปวดเมื่อยตามตัว 44% ผื่น 8% คันตามตัว 7.4% มีอาการบวมได้ 9.8%

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาย้อนหลัง ผู้วิจัยและคณะ ศึกษาเรื่องอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คเกจที่กึ่งแบบรายสัปดาห์ในมะเร็งเต้านมระยะต้นในโรงพยาบาลจุฬาฯ วัตถุประสงค์คือเพื่อทราบถึงอุบัติการณ์ของปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คเกจที่กึ่งแบบรายสัปดาห์ โดยศึกษารวบรวมข้อมูลย้อนหลัง ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2558 จำนวน 83 ราย เป็นประชากรมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับการรักษาด้วยแพ็คเกจที่กึ่งแบบรายสัปดาห์ แต่อาจต่างกันในรูปแบบการให้สเตียรอยด์ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ ที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 5 มิลลิกรัม และมีการให้สเตียรอยด์ต่อเนื่อง เช่น สเตียรอยด์ 10-20 มิลลิกรัม ต่อเนื่องทุกรอบการรักษา หรือ สเตียรอยด์ 5 มิลลิกรัมในสองถึงสามรอบแรกหากไม่เกิดอาการแพ้ก็ทำการหยุดสเตียรอยด์ เป็นต้น พบอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้อยู่ที่ 7.2 (6 ใน 83 ราย) ซึ่งน้อยกว่าผลการศึกษาของผู้วิจัยและคณะฉบับนี้ เล็กน้อย เมื่อพิจารณาที่รูปแบบการศึกษาเป็นแบบย้อนหลังทั้งหมด รวบรวมจากเวชระเบียนเพียงอย่างเดียว มิได้สอบถามย้อนกลับไปยังกลุ่มประชากรที่สนใจนี้จึงอาจขาดข้อมูลหลายด้านเพื่อประกอบการวิเคราะห์ได้ และวิธีการให้สเตียรอยด์ที่หลากหลาย จึงเป็นจุดแตกต่างจากการศึกษาปัจจุบันนี้ที่มีการศึกษาไปข้างหน้าร่วมกับย้อนหลัง มีการกำหนดรูปแบบการให้สเตียรอยด์ที่ชัดเจน กล่าวคือ หากไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้จะ

หยุดให้สเตียรอยด์ในรอบต่อไป พบอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้ ร้อยละ 7.2 นั้นหมายถึง การให้สเตียรอยด์ในรูปแบบที่หยุดหรือลดปริมาณในรอบถัดไป ก็ไม่ทำให้ปฏิกิริยาแพ้เกิดขึ้นอย่างเห็นได้ชัดเจนนั่นเอง

ในการศึกษาของไมเคิล เจ เบอร์เกอร์ ศึกษาประชากร 449 รายซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่หนึ่งถึงสี่ ในกลุ่มนี้มีระยะที่สี่ 28 ราย (12%) ได้รับแพ็คเกจกึ่งเซนรายสัปดาห์ หากไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ในสองรอบแรกจะหยุดยาป้องกันทุกตัวในรอบถัดไป พบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 234 รายที่ไม่เกิดอาการแพ้ภายในสองรอบแรก ผลการศึกษาพบว่าเกิดปฏิกิริยาการแพ้ขึ้นหลังจากนั้นเพียงสองรายที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาทันที สรุปคืออุบัติการณ์เกิดปฏิกิริยาการแพ้ในรายงานนี้เท่ากับ 0.8% สองรายนี้ได้รับยาเพื่อรักษาอาการระหว่างการให้แพ็คเกจกึ่งเซน รอบที่ 3 และ 6 หลังจากที่หยุดให้ยาป้องกันในรอบที่สามและรอบที่สี่นั้นไม่พบอาการใดๆ แต่พบว่า ระหว่างรอบที่ห้าหลังจากได้รับยาแพ็คเกจกึ่งเซนไป 60 นาที ผู้ป่วยแจ้งอาการหน้าแดง แน่นในลำคอ คลื่นไส้ไม่อาเจียน จึงหยุดการให้แพ็คเกจกึ่งเซน และได้รับ ไฮโดรคอร์ติโซน 50 มิลลิกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำทันที อาการทุเลาหลังจากนั้นภายใน 1 ชั่วโมง สัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ ในรอบถัดไปนั้นมีการให้ยาป้องกันทั้งหมดก่อนให้แพ็คเกจกึ่งเซนและให้แพ็คเกจกึ่งเซนทางหลอดเลือดดำในอัตราปกติโดยไม่พบปฏิกิริยาแพ้เกิดขึ้นอีก ซึ่งลักษณะอาการนี้เกิดขึ้นค่อนข้างล่าช้ากว่าที่จะสรุปได้แน่ชัดเนื่องจากหากเป็นปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คเกจกึ่งเซนมีลักษณะที่ควรเกิดขึ้นตั้งแต่เริ่มต้นของการให้ยา สำหรับลักษณะอาการของรายที่สอง หลังจากหยุดยาป้องกันในรอบที่สองนั้น พบว่าผู้ป่วยมีอาการในรอบที่สาม ได้แก่ หน้าแดง ปวดบริเวณหลังส่วนล่าง ไอ แน่นหน้าอก มีอาการตั้งแต่ประมาณ 6 นาทีแรกของการให้ยาแพ็คเกจกึ่งเซน ผู้ป่วยรายนี้ตรวจพบความดันโลหิตสูงชั่วคราวระดับหนึ่งและกลับสู่ปกติภายใน 45 นาที สามารถกลับมาให้แพ็คเกจกึ่งเซนต่อได้และไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้อีก แต่สำหรับรายนี้พบการเปลี่ยนแปลงของโรคและไม่ได้รับแพ็คเกจกึ่งเซนอีกต่อไป สำหรับลักษณะประชากรในรายงานของไมเคิล เจ เบอร์เกอร์ คือ อายุเฉลี่ย 54 ปี เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด และมีเพียง 12% ที่เป็นระยะสี่ น้ำหนักตัวเฉลี่ย 78 กิโลกรัม ได้รับแพ็คเกจกึ่งเซนรายสัปดาห์ 80 mg/m² เพียง 48.7% จากการศึกษาที่พบอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้น้อยกว่ามาก อย่างไรก็ตามมีความแตกต่างกันของทั้งสองการศึกษา ตั้งแต่วัตถุประสงค์ของงานวิจัยที่ต้องการทราบถึงอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้ที่มีการได้รับยารักษาทันทีซึ่งหมายถึงปฏิกิริยาแพ้ระดับที่สาม แต่งานวิจัยของผู้วิจัยและคณะมีวัตถุประสงค์ต้องการทราบอุบัติการณ์ทั้งหมดทุกระดับความรุนแรงและพบอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คเกจกึ่งเซนแบบรายสัปดาห์ ร้อยละ 6.2 นั้นเป็นระดับความรุนแรงหนึ่งและสองเท่านั้น ไม่พบความรุนแรงระดับสามแตกต่างจากงานวิจัยของดีออกเตอร์ไมเคิล เจ เบอร์เกอร์ ที่พบอุบัติการณ์ระดับสามร้อยละ 0.8

อีกทั้งความแตกต่างในเรื่องของวิธีการให้ยาแพ็คลิแท็กเซน โดยที่รูปแบบการให้แพ็คลิแท็กเซนของผู้วิจัยและคณะเป็นแบบรายสัปดาห์ทั้งหมด รูปแบบการให้แพ็คลิแท็กเซนรายสัปดาห์ของดีออกเตอร์ไมเคิล เจ เบอร์กอร์ มีอยู่เพียง 48.7% สิ่งสุดท้าย คือ งานวิจัยของดีออกเตอร์ไมเคิล เจ เบอร์กอร์ ใช้ปริมาณสเตียรอยด์ที่มากกว่า คือ 20 มิลลิกรัม ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยของผู้วิจัยและคณะที่ใช้สเตียรอยด์เพียง 5 มิลลิกรัมเท่านั้น รวมทั้งการให้การรักษาเสริมในการศึกษาของผู้วิจัยนั้นประกอบด้วย การได้รับแพ็คลิแท็กเซนร่วมกับยามุ่งเป้า trastuzumab 34.5% พบว่าในกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาแพ้มีถึงสองรายจากห้ารายที่ได้รับยามุ่งเป้า trastuzumab เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของไมเคิล เจ เบอร์กอร์ อาจเป็นเหตุให้มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาแพ้ได้มากกว่านั่นเอง ทั้งนี้เนื่องมาจากยามุ่งเป้า trastuzumab มีโครงสร้างยา monoclonal antibody อาจมีผลข้างเคียงในเรื่องของปฏิกิริยาแพ้ขณะให้ยาทางเส้นเลือดดำได้เช่นกัน

รายงานอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คลิแท็กเซนก่อนหน้านี้ มีรายงานหลากหลายทั้งรูปแบบและปริมาณของสเตียรอยด์. ดังเช่น รายงานของ โจแอนนา อาร์ ซอร์ซ ใน ค.ศ. 2014 จะสามารถลดปริมาณของสเตียรอยด์จากการให้แพ็คลิแท็กเซนและโดซีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ได้หรือไม่ ในรายงานนี้พบว่า การศึกษาของดีออกเตอร์โควก รายงานในปี ค.ศ. 2002 พบว่าไม่มีปฏิกิริยาแพ้เกิดขึ้นเลยจากประชากรมะเร็งเต้านมที่ได้รับแพ็คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ ออกแบบให้ได้ยาป้องกันรวมทั้งสเตียรอยด์ในรอบที่หนึ่งและหยุดในรอบหลังหากไม่มีปฏิกิริยาการแพ้ ลักษณะของผู้ป่วย ได้แก่ อายุเฉลี่ย 55 ปี (26-79 ปี) ปริมาณแพ็คลิแท็กเซน 50-90 mg/m² จำนวนรอบแพ็คลิแท็กเซนเฉลี่ย 6 (2-22 รอบ) เป็นการศึกษาย้อนหลังและประชากรไม่มากนักมีเพียง 30 รายทำให้ไม่พบปฏิกิริยาการแพ้ดังเช่นในงานวิจัยนี้ รายงานที่สองของกรีน ประชากรมะเร็งเต้านมได้รับแพ็คลิแท็กเซนรายสัปดาห์ มีประชากรมากขึ้น 302 ราย เป็นการศึกษาไปข้างหน้า ในรายงานได้ใช้สเตียรอยด์เริ่มที่ 10 มิลลิกรัมในรอบที่หนึ่งถึงสาม ต่อมาลดเป็น 4 มิลลิกรัมในรอบที่สี่จนถึงรอบสุดท้ายรอบที่ 12 ไม่มีการหยุดยาใช้สเตียรอยด์ รายงานนี้พบอุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้ระดับที่ 1-3 คือ 2.3% และระดับความรุนแรงมากมีเพียง 0.3% ถึงแม้รายงานของผู้วิจัยพบอุบัติการณ์สูงกว่างานวิจัยนี้ก็ตาม รายงานนี้อาจจะไม่สามารถนำผลวิจัยในเรื่องของอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้มาเปรียบเทียบกับงานวิจัยนี้ได้ เนื่องจากวัตถุประสงค์หลักงานวิจัยไม่ใช่เรื่องของอุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้จากแพ็คลิแท็กเซน อีกทั้งจำนวนสเตียรอยด์ที่ใช้และรอบการได้รับสูงกว่า รายงานที่สามจากซีดาน รายงานนี้มีประชากรใกล้เคียงกับการศึกษานี้คือ 100 ราย ซึ่งเป็นมะเร็งเต้านมระยะต้นได้รับแพ็คลิแท็กเซนรายสัปดาห์ ออกแบบการให้สเตียรอยด์รูปแบบรับประทาน 10 มิลลิกรัม ก่อนให้ยาแพ็คลิแท็กเซน 12 ชั่วโมงและ 6 ชั่วโมง ไม่มีการหยุดยาใช้สเตียรอยด์ มีเพียงหนึ่งรายที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ระดับสามแต่อย่างไรก็ตามไม่ได้ให้คำจำกัดความตาม NCI และเป็นการศึกษาย้อนหลัง อาจทำให้รายงานมีข้อจำกัดอยู่บ้าง ทำ

ให้อุบัติการณ์อาจน้อยกว่าการศึกษานี้เป็นได้ อีกทั้งมีการใช้ปริมาณและรูปแบบสเตียรอยด์ที่ต่างกัน การศึกษาที่สี่ โดยโคปเลอร์ใน ค.ศ. 2001 ศึกษาประชากรโรคมะเร็งทั่วไป ซึ่งประกอบด้วยมะเร็งเต้านมระยะต้นเพียง 26% ในการศึกษาที่แบ่งเป็นสามกลุ่มในการให้สเตียรอยด์โดยเริ่มด้วย 40 มิลลิกรัม, 20 มิลลิกรัมและ 10 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำก่อนให้ยาแพ็คลิตแท็กเซน 30 นาที ไม่มีการหยุดยาใช้สเตียรอยด์ ผลการศึกษาพบว่า มีเพียงหนึ่งรายจาก 52 รายที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ เป็นผู้ป่วยอายุ 43 ปีวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กได้แพ็คลิตแท็กเซนขนาด 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ได้รับสเตียรอยด์ 10 มิลลิกรัม มีอาการหลอดลมหดรัดเกร็งรุนแรง ความดันต่ำชั่วคราว หลังจากนั้นหยุดยาแพ็คลิตแท็กเซนชั่วคราว และได้รับสเตียรอยด์ 40 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันที อาการของผู้ป่วยทุกเลาลงทันที แต่เมื่อให้ยาแพ็คลิตแท็กเซนต่อไป ผู้ป่วยเกิดอาการรุนแรงอีกครั้งคือ ความดันตกรุนแรงและหัวใจเต้นเร็วขึ้น จึงหยุดแพ็คลิตแท็กเซนทันทีและระงับการให้ยาถาวร รายงานนี้มีประชากรอายุเฉลี่ยพื้นฐานคือ 60 ปี (ช่วงอายุ 20-82 ปี) เพศหญิง 66%, มีผู้ที่ได้รับแพ็คลิตแท็กเซน 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ให้ทางหลอดเลือดดำใน 1 ชั่วโมง ทั้งหมด 70 ราย อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ประกอบด้วยกลุ่มประชากรที่วินิจฉัยโรคมะเร็งหลากหลายชนิด ได้ปริมาณแพ็คลิตแท็กเซนที่สูงกว่าการศึกษานี้ อาจมีปัจจัยที่ส่งผลต่อปฏิกิริยาแพ้ได้

จึงสรุปได้ว่า อุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้แพ็คลิตแท็กเซนภายหลังสองรอบแรกที่ไม่เกิดอาการแพ้ และได้รับการหยุดสเตียรอยด์ในรอบต่อมานั้น ในการศึกษาของผู้วิจัย พบ 6.2% ซึ่งเป็นระดับหนึ่งและสองเท่านั้น ไม่พบระดับรุนแรงเลย เมื่อพิจารณาแล้วพบว่ามีอุบัติการณ์ที่รายงานมากกว่าการศึกษาอื่นๆที่กล่าวมา อาจเป็นได้จากสามปัจจัยสำคัญ ได้แก่ งานวิจัยที่ออกแบบไปข้างหน้าทำให้ผู้วิจัยทราบถึงอุบัติการณ์ที่แท้จริงรวมทั้งอาการที่เกิดเพียงเล็กน้อยก็สามารถรายงานและรวมเป็นผลการศึกษาได้ ปัจจัยที่สองคือ การได้รับยามุ่งเป้า trastuzumab ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดอาการแพ้ได้มากขึ้น ขณะให้ยาและเกิดการรายงานอาการแพ้ได้ ปัจจัยสุดท้ายคือปริมาณยาสเตียรอยด์ในรูปแบบฉีดเข้าเส้นเลือดที่ให้เพียง 5 มิลลิกรัม อาจมีผลต่ออุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้ ทำให้พบปฏิกิริยาแพ้เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้เป็นได้ ซึ่งเป็นข้อแตกต่างจากการศึกษาอื่นที่ผ่านมาที่สำคัญ

ณ ปัจจุบัน เราทราบถึงการดูแลผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คลิตแท็กเซนเป็นอย่างดี แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด เมื่อเราศึกษาเปรียบเทียบความเป็นมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990 จนถึงปัจจุบันรายงานอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้ที่ศึกษาในกลุ่มประชากรมะเร็งเต้านมมีถึง 10% ซึ่งรายงานรวมทั้งระดับเล็กน้อยจนถึงระดับรุนแรง และ 1-2% ระดับรุนแรงมาก ซึ่งเป็นการให้แพ็คลิตแท็กเซนทั้งแบบรายสามสัปดาห์และรายสัปดาห์รวมทั้งยาเคมีชนิดโตซิแท็กเซนด้วย รายงานหลังๆทำให้ทราบว่าอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ็คลิตแท็กเซนแบบรายสัปดาห์น้อยกว่ารายสามสัปดาห์จาก 40% เหลือเพียง 10% สำหรับทุกระดับความรุนแรง ในส่วนของระดับความรุนแรงมากพบไม่เกิน

3% อุบัติการณ์เกิดปฏิกิริยาแพ้ไม่ต่างกันแม้ว่าการให้ยาแพ้คลิแท็กเซนที่นานหรือสั้นก็ตามรวมทั้งจากการศึกษานี้เองที่ให้แพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ให้ทางหลอดเลือดดำภายใน 1 ชั่วโมง พบปฏิกิริยาการแพ้ภายใน 10-15 นาทีแรก และพบว่าผู้ป่วยสองรายเกิดปฏิกิริยาแพ้ระดับหนึ่ง มีผู้ป่วยสามรายเกิดระดับสอง ซึ่งผลการศึกษานี้เกิดจากการซักประวัติสอบถามย้อนกลับในรอบก่อนหน้านั้นด้วยซึ่งทำให้ผู้วิจัยทราบว่ามีอาการเกิดขึ้น ซึ่งหากผู้ป่วยไม่ได้แจ้งต่อทีมแพทย์พยาบาลเนื่องจากอาการเกิดขึ้นชั่วคราวและมีอาการไม่มากบางครั้ง เมื่อได้รับการตรวจครั้งต่อมาจึงทำให้ผู้วิจัยทราบและให้ยาสเตียรอยด์เพื่อป้องกันในรอบต่อไปได้ สิ่งที่สำคัญจากการศึกษา คือ ทำให้ผู้วิจัยทราบถึงการดูแลรักษาอาการที่เกิดขึ้นแก่ผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เข้าใจถึงอาการที่เกิดขึ้น และเมื่อเกิดปฏิกิริยาแพ้ในระหว่างที่ให้ยาจำเป็นต้องหยุดยาแพ้คลิแท็กเซนอย่างชั่วคราว เมื่อรักษานอนอาการดีขึ้นแล้วก็สามารถให้ยาต่อกลับไปได้อีกจนจบการรักษาในรอบนั้น และรอบถัดไปได้ประสบความสำเร็จ

รายงานต่างๆก่อนหน้า มีรายงานที่ศึกษาปัจจัยหรือวิเคราะห์ปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนมาก่อน มีเพียงสองรายงานคือ รายงานของคุณเซนโดและควอนเป็นการศึกษาในมะเร็งรังไข่ และทางนรีเวช ไม่มีประชากรมะเร็งเต้านม การศึกษาของคุณควอนนั้น เป็นการเปรียบเทียบรูปแบบการให้ยาป้องกันสองแบบ ได้แก่แบบมาตรฐาน (Standard prophylaxis regimen) และ แบบ modified prophylaxis regimen เพื่อป้องกันปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนในประชากรมะเร็งรังไข่ รายงานนี้พบอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้ในการให้ยาป้องกันแบบ modified 17.3% และแบบมาตรฐาน 7.5% โดยปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับปฏิกิริยาแพ้ ได้แก่ ภาวะขาดเอสโตรเจน

จากรายงานของคุณเซนโด ศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนในการรักษามะเร็งรังไข่ มีประชากรทั้งหมด 105 ราย ได้รับเคมีบำบัดเป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัด ได้แก่ คาร์โบพลาตินและแพ้คลิแท็กเซนร่วมกัน โดยให้ยาเคมีทุกสี่สัปดาห์ ทั้งหมดหกรอบ พบมีประชากรทั้งหมด 14 รายที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ และพบว่าปัจจัยดังต่อไปนี้ อาจมีความสัมพันธ์กับปฏิกิริยาแพ้ (multivariate stepwise logistic regression analysis) ได้แก่ ภาวะหมดประจำเดือน โดยนับหลังจากการผ่าตัดรังไข่ออก ประวัติการเกิดปฏิกิริยาแพ้ในรอบที่หนึ่งแบบระดับเล็กน้อย ภาวะหายใจผิดปกติ ภาวะอ้วน ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) แต่เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเหล่านี้ในแง่ความสัมพันธ์กับปฏิกิริยาแพ้นั้น พบว่ามีความสัมพันธ์กันในเชิงเส้นตรง (Linear logistic regression $r=0.992$, $p=0.008$) จากผลการวิจัยทั้งของเซนโดและควอนนี้ พบว่าภาวะขาดเอสโตรเจนทำให้เกิดปฏิกิริยาแพ้ได้มากกว่าคนที่ยังมีเอสโตรเจน ซึ่งอาจมีผลต่อการทำงานของผนังด้านในหลอดเลือดโดยมีการลดลงของการสังเคราะห์โพสตาไซคลิน และไนตริกออกไซด์ ซึ่งอาจส่งผลทำให้เกิดปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนมากขึ้น

จากวัตถุประสงค์รองซึ่งผู้วิจัยต้องการดูปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลีแท็กเซนเช่นกันแต่ผลที่ได้ออกมาไม่พบความแตกต่างในเรื่องของความเสียหายระหว่างกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ ได้แก่ อายุ สถานการณ์มีประจำเดือน โรคประจำตัว ภาวะอ้วน

สำหรับรายงานทั้งหมดที่ผ่านมาไม่มีรายงานของผลข้างเคียงสเตียรอยด์ รายงานนี้เป็นรายงานแรกที่ยพยายามเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนทุกราย และจากการซักประวัติจากผู้ป่วยย้อนหลัง 64% พบว่าไม่มีผลข้างเคียงรุนแรงเกิดขึ้น การใช้สเตียรอยด์อย่างต่อเนื่องนั้นอาจมีผลต่อประสิทธิผลและประสิทธิภาพของแพ้คลีแท็กเซนได้ และมีผลข้างเคียง ได้แก่ cushing syndrome น้ำหนักขึ้น ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะความดันโลหิตสูง สิวขึ้น อาการปวดท้อง ภาวะบวม อาการวิตกกังวล ภาวะนอนไม่หลับ และ ภาวะติดเชื้อ ดังนั้นการลดหรือการหยุดสเตียรอยด์ก่อนให้แพ้คลีแท็กเซนนั้น อาจจะช่วยลดผลข้างเคียงนี้ได้ การศึกษานี้พบว่าภาวะนอนไม่หลับ และอาการปวดท้องพบน้อยมาก ยิ่งไปกว่านั้น ในการศึกษาาระยะต้น (preclinical studies)(23) มีรายงานว่า สเตียรอยด์ส่งผลต่อการเกิดภาวะติดเชื้อแพ้คลีแท็กเซน ดังนั้นการหยุดสเตียรอยด์หลังจากสองรอบของแพ้คลีแท็กเซน จึงเป็นการบริหารยาที่สามารถนำไปใช้ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ต้องการผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพจากยาเสริมเคมีบำบัด

การให้ยาป้องกันปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลีแท็กเซน ได้แก่ สเตียรอยด์ (dexamethasone) 5 มิลลิกรัม ภายในสองรอบแรก ร่วมกับ anti-histamine H1 antagonist และ H2 antagonist นั้นอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้ไม่เพิ่มขึ้น และช่วยลดผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์ได้ ดังนั้น จึงเหมาะกับผู้ป่วยที่ต้องการหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่รุนแรงจากสเตียรอยด์ เช่น มีโรคประจำตัวเบาหวาน หรือจำเป็นต้องได้รับยากลุ่มสเตียรอยด์อย่างต่อเนื่อง เป็นต้น เพราะการใช้ยาสเตียรอยด์อย่างต่อเนื่องนั้นทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะติดเชื้อเพิ่มขึ้น ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเพิ่มขึ้น และภาวะบวมหรือน้ำคั่งในร่างกายเพิ่มมากขึ้น

สำหรับผลข้างเคียงจากแพ้คลีแท็กเซนนั้น ได้แก่ ภาวะชาปลายมือปลายเท้า ภาวะปวดเมื่อยตัว อาการคัน หรือผื่นตามตัว เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า มีความแตกต่างตามรายงานแต่ละฉบับ ได้แก่ รายงานของสปาราโน ซึ่งมีการให้ยาสเตียรอยด์เพื่อป้องกันปฏิกิริยาแพ้ทุกรอบของการให้แพ้คลีแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ พบว่าปลายมือเท้าชาระดับที่สองถึงสี่ 27% อาการปวดเมื่อยตัว 2% ปวดตามข้อ 2% สำหรับรายงานของกรีน พบว่าปลายมือเท้าชาระดับที่สองถึงสี่ 75% มีอาการปวดเมื่อยตัว 58% ซึ่งงานวิจัยฉบับนี้พบอาการปลายมือเท้าชา 75% ซึ่งมีความคล้ายคลึงกัน แต่อาการปวดเมื่อยตัวพบถึง 35% อาจเป็นจากการที่กลุ่มนี้ไม่ได้รับสเตียรอยด์อย่างต่อเนื่องก็เป็นได้

จากการศึกษาที่ผ่านมามีการป้องกันปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนมีการใช้สเตียรอยด์ในปริมาณสูง 10-20 มิลลิกรัมก่อนให้แพ้คลิแท็กเซนภายในสองรอบแรก ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาข้อมูลย้อนหลังของผู้วิจัยก่อนหน้านี้พบอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ 7% โดยมีรูปแบบการได้รับสเตียรอยด์แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้นั้นซึ่งได้รับสเตียรอยด์เพียง 5 มิลลิกรัมคิดเป็น 50% ของประชากรที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ แสดงถึงอุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้ที่ไม่เพิ่มขึ้นหลังจากให้สเตียรอยด์เพียงสองรอบแรก โดยมีการใช้สเตียรอยด์ในปริมาณที่ลดลง หน่วยมะเร็งและเคมีบำบัดโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้พัฒนารูปแบบการดูแลผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาแพ้จากแพ้ชอลและแพลทินัม ซึ่งในการศึกษานี้ได้นำแนวทางนี้มาใช้เพื่อดูแลผู้ป่วยอย่างแท้จริง

การศึกษานี้มีข้อดี ได้แก่ เป็นประชากรกลุ่มเฉพาะกลุ่มเดียว คือ มะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีการรายงานอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซน พบว่าประชากรส่วนใหญ่มีความหลากหลายทั้งมะเร็งปอด มะเร็งเต้านม เป็นต้น ซึ่งงานวิจัยนี้มีประชากรกลุ่มเฉพาะกลุ่มเดียว คือ มะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ รวมทั้งมีการให้ยาป้องกันแบบเดียวกันทุกราย คือ ในสองรอบแรกที่ไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ ได้แก่ สเตียรอยด์ (dexamethasone) 5 มิลลิกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำ ,H1 และ H2 antagonist ก่อนให้แพ้คลิแท็กเซนอย่างน้อย 30 นาที และผู้ป่วยทุกรายได้รับแพ้คลิแท็กเซนเหมือนกันในปริมาณ 80 mg/m² แบบรายสัปดาห์ โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่รอบที่ 1 จนครบ 12 รอบ ปริมาณสเตียรอยด์ที่ใช้ ก็มีความแตกต่าง จากการศึกษาอื่น คือ 5 มิลลิกรัม ซึ่งการให้ยาปริมาณที่น้อย น่าจะทำให้การเกิดผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์ น้อยลง และเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าและย้อนหลังแรกในไทยและเอเชียที่รายงานอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนและผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์

ข้อจำกัดการศึกษานี้ที่สำคัญ คือ เป็นการศึกษาย้อนหลังร่วมด้วย ข้อมูลอาการต่างๆ ปัจจัยที่อาจส่งผลกับปฏิกิริยาแพ้ อาจเก็บได้ไม่ครบถ้วนได้ และจำนวนประชากรซึ่งน้อยกว่าการศึกษานอื่น การพบปฏิกิริยาการแพ้อาจไม่มาก ทำให้ศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาแพ้ได้จำกัด แต่อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษานี้ถึงแม้จะทำเพียงมะเร็งเต้านมระยะต้น แต่สามารถนำไปประยุกต์ปรับใช้กับมะเร็งเต้านมในระยะแพร่กระจายได้เช่นเดียวกัน หากต้องปรับใช้หรือพิจารณาในผู้ป่วยแต่ละรายในทางปฏิบัติเพื่อประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยต่อไป

การนำผลการศึกษางานวิจัยไปใช้นั้น มีจุดเด่นในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่มีการบริหารยาแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์ อาจนำไปใช้ในมะเร็งเต้านมระยะปลายได้ด้วยเนื่องจากรูปแบบการให้ที่คล้ายคลึงอีกทั้งกลุ่มประชากรเป็นมะเร็งเต้านมแบบเดียวกัน แต่หากจะนำไปใช้ใน

กลุ่มมะเร็งอื่นๆ อาจจำเป็นต้องพึงสังเกตหรือระวัง เนื่องจากมะเร็งกลุ่มอื่นอาจมีปัจจัยหลายอย่างได้ที่อาจจะมีเกิดการเกิดปฏิกิริยาแพ้แตกต่างจากมะเร็งเต้านมได้ เช่นการเคยได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซนมาก่อนหน้านี้ รวมทั้งยาเคมีกลุ่มแพลทินัมที่มีผลข้างเคียงเรื่องปฏิกิริยาแพ้ได้เช่นเดียวกัน ประวัติอื่นๆ ที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะภูมิแพ้ ภาวะการมีประจำเดือน ผู้ป่วยกลุ่มที่เคยได้รับการตัดรังไข่ทั้งสองข้างมาก่อน เนื่องจากถึงแม้งานวิจัยนี้ยังไม่พบปัจจัยเหล่านี้ว่ามีความสัมพันธ์กับปฏิกิริยาแพ้หรือไม่ แต่อาจพบปัจจัยเหล่านี้ในประชากรกลุ่มมะเร็งชนิดอื่นได้

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นซึ่งได้รับการบริหารยาแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์นั้น การให้สเตียรอยด์ในปริมาณ 5 มิลลิกรัม เพียงสองรอบแรกหากไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ นั้น เป็นสิ่งที่สามารถทำได้ อุบัติการณ์การแพ้ไม่เพิ่มขึ้นและเป็นปฏิกิริยาที่ไม่รุนแรงสามารถจัดการดูแลได้ด้วยทีมแพทย์และพยาบาลที่หน่วยเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อีกทั้งผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์ก็พบลดลงอีกด้วย

5.2 สรุปผลการวิจัย

อุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนหลังจากได้ยาสเตียรอยด์เพียงสองรอบแรกนั้นมีเพียง 6.2% (เกิดปฏิกิริยาแพ้ 7.63 ต่อ 100 คนใน 100 วัน) เป็นระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง การลดปริมาณสเตียรอยด์และให้เพียงสองรอบแรกนั้นเพื่อป้องกันปฏิกิริยาการแพ้จากการบริหารยาแพ้คลิแท็กเซนรายสัปดาห์สามารถทำได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีข้อพึงระวังการใช้สเตียรอยด์สามารถใช้รูปแบบนี้ได้

5.3 ข้อเสนอแนะ

การบริหารยาแพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์เป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน ปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนอาจเกิดไม่มากนัก แต่อย่างไรก็ตามก็เป็นอาการที่ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่สุขสบายระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดได้ การดูแลเฝ้าระวังด้วยทีมแพทย์และพยาบาลผู้เชี่ยวชาญและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังอาการจะเป็นแนวทางป้องกันการเกิดปฏิกิริยาแพ้ที่รุนแรงและให้การดูแลอย่างทันที่ที่ได้เป็นอย่างดี

การให้สเตียรอยด์เพียงสองรอบแรกของการให้แพ้คลิแท็กเซนแบบรายสัปดาห์นั้นพบว่าอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้ไม่เพิ่มขึ้น ดังนั้นการศึกษานี้จึงยืนยันผลดังกล่าว แต่อย่างไรก็ดีควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่มากกว่านี้เป็นไปอย่างสุ่ม(Randomized control study)เปรียบเทียบอุบัติการณ์ปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซนในกลุ่มที่ได้รับสเตียรอยด์ในรูปแบบลดปริมาณหรือค่อยๆหยุดสเตียรอยด์พร้อมทั้งศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อปฏิกิริยาแพ้จากแพ้คลิแท็กเซน

สำหรับรูปแบบการให้สเต็มเซลล์นี้ผู้วิจัยคาดว่าสามารถนำไปใช้ในมะเร็งเต้านมระยะปลายได้เช่นเดียวกันเนื่องประชากรใกล้เคียงกัน แต่สำหรับโรคมะเร็งชนิดอื่นอาจจะพิจารณาเป็นรายๆไปเนื่องจาก ขณะนี้ยังไม่ทราบถึงกลไกที่แน่ชัด อีกทั้งยังไม่ทราบปัจจัยที่มีผลต่อปฏิกิริยาแพ้ ประชากรมีความแตกต่างกัน ดังนั้นอาจจะต้องพิจารณาอย่างระมัดระวัง



รายการอ้างอิง

1. sendo T ,Sakai N,ItohY,kesueH,KobashiH,HirakawaT,etal.Incidence and risk factors for paclitaxel hypersensitivity during ovarian cancer chemotherapy.Cancer chemotherapy and pharmacology.2005;56(1):91-6
- 2.Trudeau ME,EisenhauerEA,HigginsBP,LetedreF,Lofters WS ,Norris BD,et.Docetaxel in patients with metastatic breast cancer:a phase II study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group.Journal of clinical oncology : official journal of the American of Clinical Oncology.1996;14(2)422-8.Epub 1996/02/01.
- 3.Lal LS Gerber DL,LauJ,DanaW.Retrospective evaluation of weekly paclitaxel hypersensitivity reactions reported utilizing an electronic medical record system at a tertiary cancer center.Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.2009;17(10):1311-5.Epub 2009/02/03
- 4.Weiss RB,DonehwerRC,WiemikePH,OhnumaT,GrallaRJ,TrumpDL,etal.Hypersensitivity reactions form Taxol.JClinOncol 1990;8:1263-8
- 5.LassusM,SottD,LeylondJB.Allergic reaction associatied with cremophor E containing antineoplastic .Proc Am ClinOncol 1985;4:268
- 6.Van ZuylenL,GianniL,VerweijJ,MrossK,BrouweE,LoosWJ,etal.Inter-relationships of paclitaxel disposition,infusion duration and Cremophor EL kinetics in cancer patients.Anticancer Drugs 2000;11:331-7
- 7.SzebeniJ,AlivingCR.Formation of Complement activating particle in aqueous solution of Taxol : possible role in hypersensitivity reaction .IntImmunopharmacol 2001;1:712-35
- 8.EisenhauerEA,TenBakkelHuininkWW,SwenertonKD,GianniL,MylesJ,vanDeburgMEL,etal;European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer;high dose versus low dose and long versus short infusion: J ClinOncol 1994;12: 2654-66
- 9.McGuire WP, Hoskin WT,BradyMF,KuceraPR,PatridgeEE,LookKY,etal,Cyclophosphamide and Cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patient with stage III and IV ovarian cancer:NEng J Med 1996;344:1-6.

10. Kosmidis

P, Milonakis N, Nicolaidis G, Kalophonos CH, Samantas E, Boukovinas J, et al; Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in non small cell lung cancer; A phase III randomized trial, *J Clin Oncol* 2002;20:3578-85

11. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J, Simplified regimen for the prevention of paclitaxel-associated hypersensitivity reaction, *J Clin Oncol* 1997;15:3517

12. Bookman MA, McGuire WP, Kilpatrick D, Carboplatin and paclitaxel in ovarian cancer, A phase I study of Gynecologic Oncology Group, *J Clin Oncol*;14:1895-902

13. Micha JP, Rettenmaier MA, Dillman R, Fraser P, Birk C, Brown JV. Single-dose dexamethasone paclitaxel premedication. *Gynecol Oncol* 1998;69:122-4

14. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reaction: Experience of the Gynecologic Oncology Program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000;18:102-5

15. Kwon JS, Elit L, Finn M, Hirte H, Mazurka J, Moen F, et al. A comparison of two prophylactic regimens for hypersensitivity reaction to paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2002;84:420-5

16. Van Zuylen L, Verweij J, Sparreboom A. Role of formulation vehicles in taxane pharmacology. *Invest N Drugs* 2001;19:125-41

17. Piovano E, Pivetta E, Modaffari P, Martra F, Baima Poma C, Perotto S, et al. A search for predictive factors for hypersensitivity reactions to paclitaxel and platinum salts in chemotherapy for gynecologic pelvic neoplasm. *Gynecologic and obstetric investigation* 2012;74(1):21-7. Epub 2012/06/02

18. Joanna R S. Dexamethasone premedication for prophylaxis of taxane toxicities : Can he does be reduced when paclitaxel or docetaxel are given weekly? . *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2011 ;18(2):250-256

19. Micheal J Berger , Criag Vargo , Mary Vincent , Katy Shaver , Garry Phillips , Rachel Rayman . Stop paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction . *Support Care Cancer* 2014

20. Joseph A. Sparano ,Molin Wang ,Silvana Martino et al. Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer .New England Journal of Medicine 2008;16:1663-1667
21. Michael J ,Berger ,Leslie J ,Dunlea ,Amy E et al. Feasibility of stopping paclitaxel premedication after two dose in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction. Supportive Care Cancer 2012;20:1991-1997
22. NCCN guideline. Breast cancer version 2.0 2015
23. Meihua Sui, Feng Chen, Zhi Chen and Weimin Fan. Glucocorticoids interfere with therapeutic efficacy of paclitaxel against human breast and ovarian xenograft tumors. Int. J. Cancer 2006;119,712-717



ภาคผนวก

แบบบันทึกข้อมูลการเกิดภาวะ Hypersensitivity reaction from chemotherapy

Diagnosis.....

Chemotherapy

regimen:.....Cycle:.....

ชื่อยา.....

rate.....volume.....

อาการและอาการแสดงภาวะ Hypersensitivity

reaction

อาการ	อาการแสดง	ระดับความรุนแรง
<input type="checkbox"/> รู้สึกร้อนวูบวาบขึ้น	<input type="checkbox"/> Tachycardia	<input type="checkbox"/> grade I
<input type="checkbox"/> เจ็บหน้าอก แน่นหน้าอก	<input type="checkbox"/> Hypertension	<input type="checkbox"/> grade II
<input type="checkbox"/> ปวดท้อง	<input type="checkbox"/> Hypotension	<input type="checkbox"/> grade III
<input type="checkbox"/> ปวดหลัง	<input type="checkbox"/> Shock	<input type="checkbox"/> grade IV
<input type="checkbox"/> ไอหอบ ,	<input type="checkbox"/> Hypoxemia	<input type="checkbox"/> grade V
<input type="checkbox"/> คลื่นไส้ อาเจียน	<input type="checkbox"/> Sweating	
<input type="checkbox"/> ผื่นแดงบริเวณ.....	<input type="checkbox"/> Pallor	
<input type="checkbox"/> ผื่นลมพิษบริเวณ.....	<input type="checkbox"/> Angioedema	
<input type="checkbox"/> คั้นตามตัว	<input type="checkbox"/> Wheezing	
<input type="checkbox"/> ตาแดง	<input type="checkbox"/> Bronchospasm	
<input type="checkbox"/> อื่น.....	<input type="checkbox"/> Laryngospasm	
<input type="checkbox"/> อื่น.....	<input type="checkbox"/> อื่น	ผู้ประเมิน.....
ผู้ประเมิน	<input type="checkbox"/> อื่น.....	Dr.
.....RN		

Management : Record in case grade II, III, IV and V

Vital signs ขณะเกิดHSRBT..... C BP.....mmHg HR...../min RR/min

 Stop chemotherapy at.....

- continue same rate infusion at..... continue slow rate infusion at.....
 stop infusion at.....

Medications

- Chlorpheniramine 10 mg ivat..... Ranitidine 50 mg iv at.....
 Dexamethasonemg iv at..... Metoclopramide 10 mg iv at.....
 Tramadol 50 mg iv at..... Morphine 3 mg iv at.....

Results

Vital signs นาทึหลังเกิด 15 HSR BT.....C BP.....mmHg HR...../min RR/min

Vital signs ก่อนเริ่มreinfusion BT..... C BP.....mmHg HR...../min RR/min

- reinfusion assessment No hypersensitivity
 yes signs & symptoms

- Severity grade I grade II grade III grade IV grade V

Other management

.....

ผู้ประเมิน.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 CHULALONGKORN UNIVERSITY

Grading of hypersensitivity reaction

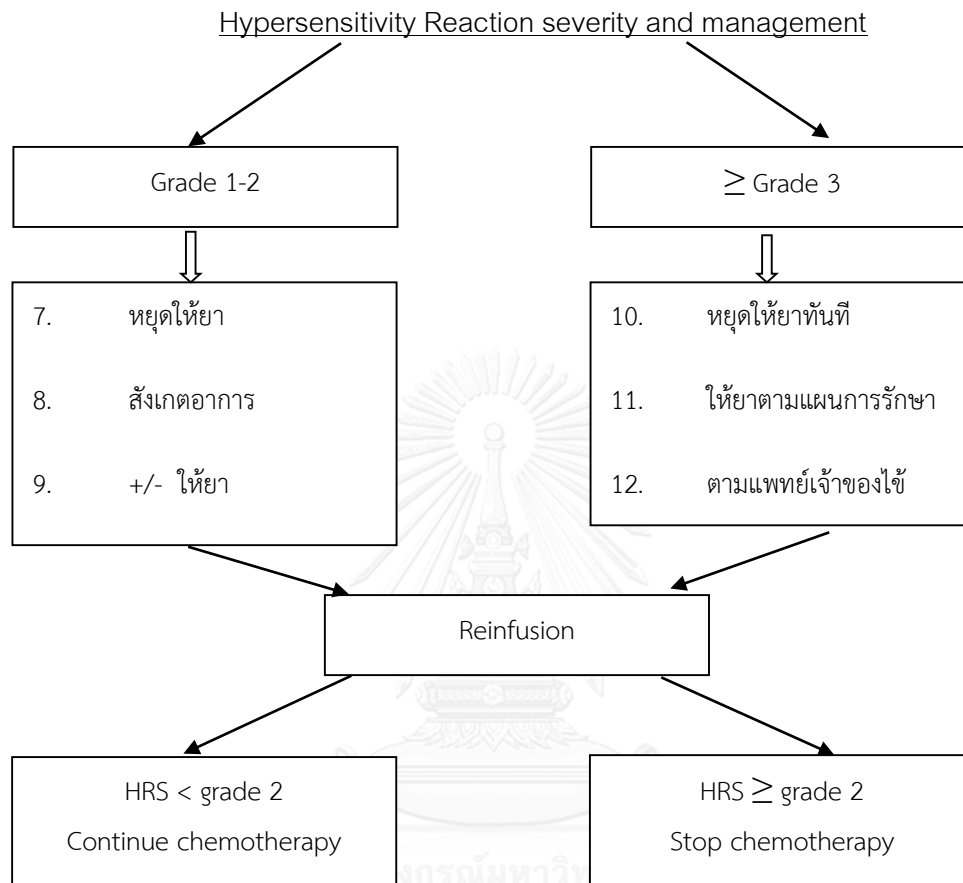
Grade I : มีอาการดังก้าวข้างต้นแต่ไม่มาก เป็นชั่วคราว ไม่ต้องหยุดหรือรับการรักษาอะไรเพิ่มเติม

Grade II : มีอาการดังก้าวมากขึ้น ตลอดเวลา แต่ยังไม่มีอาการหอบเหนื่อย หลอดลมตีบหรือความดันต่ำ ต้องรีบหยุดยาทันที และให้การรักษาตามอาการด้วยยา antihistamine, NSAIDs, Narcotic หรือ IV fluid รวมทั้งตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาที่ใช้ข้างต้น

Grade III: เริ่มมีอาการหอบเหนื่อย หลอดลมตีบหรือความดันต่ำ ต้องรีบหยุดยาทันที และให้การรักษาตามอาการด้วยยา antihistamine, NSAIDs, Narcotic หรือ IV fluid แต่ตอบสนองไม่ค่อยดีต่อการรักษาด้วยยาข้างต้นอาการแพ้ เป็นนานขึ้นและดีขึ้นช้าหลังจากที่ได้ยาดังกล่าว หรือมีอาการแพ้กลับเป็นซ้ำหลังจากที่มีการตอบสนองที่ดีในช่วงแรก อาจต้องนอนรักษาที่โรงพยาบาล

Grade IV: มีอาการและอาการแสดงที่รุนแรงมาก (anaphylaxis) ต้องรีบหยุดยาและรักษา
 ระดับประคองโดยเร่งด่วน

Grade V: มีอาการและอาการแสดงที่รุนแรงมากจนเสียชีวิต



HSR in Weekly Paclitaxel

- Cycle
- Dose (mg/m²)
- HSR
- Gr I : transient, no treatment
- Gr II : stop paclitaxel, need rescue medication
- Gr III : mark dyspnea, bronchospasm, immediately stop paclitaxel & rescue medication
- Gr IV : anaphylaxis, resuscitation
- No HSR

Side effect of dexamethasone

- Weight gain
- Insomnia
- Increasing of blood sugar
- Fatigue
- Acne mood change HTN ,

Side effect of weekly paclitaxel

- Neuropathy
- Rash
- Peripheral edema
- Fatigue
- Nausea and/or vomiting
- neutropenic fever

ลงชื่อผู้บันทึก.....



Case record form IRB No 327/58

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (CASE RECORD FORM)



คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Case Record Form

1. Code No
2. อายุ(ปี) น้ำหนักตัว(กิโลกรัม) ส่วนสูง (เซนติเมตร)
ค่าดัชนีมวลกาย.....(kg/m²)
4. โรคประจำตัว ไม่มี มี
 1.เบาหวาน(DM) 2. ความดันโลหิตสูง(HT) 3.โรคไตวายเรื้อรัง (CKD) 4. อื่นๆ
(Other)ระบุ.....
- 4.1 ยาที่ได้รับประจำ ไม่มี มี
 prednisolone ,or dexamethasone duration of treatment
 other medication ได้แก่.....
5. วันที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม
Date of diagnosis : datemonth.....year.....
- 5.1 ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิ
.....
- 5.2 ระยะโรคมะเร็งเต้านม (TNM stage)
- 5.3 สถานภาพการมีประจำเดือน prmenopausal status postmenopausal status
- 5.4 สูตรเคมีบำบัดที่ได้รับก่อนเข้ารับการศึกษา
- 5.5. adjuvant weekly Paclitaxel : dose(80mg/m²)
- 6.สมรรถภาพร่างกายของผู้ป่วย (ECOG performance status,0-4).....
 0 1 2 3 4

ECOG	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work.
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
4	Completely disabled. Cannot carry on selfcare. Totally confined to bed or chair

7. สัญญาณชีพ (Vital sign) :

ความดันโลหิต(BP) mmHg , ชีพจร(PR).../min , อุณหภูมิกาย (BT) C, อัตราการหายใจ (RR)...../min

8. ประวัติการแพ้อาหารและยา (Food or drug allergy) : Yes(ได้แก่.....). No

อาการแพ้ ผื่นคัน แน่นหน้าอก หายใจไม่สะดวก คลื่นไส้อาเจียน ถ่ายอุจจาระเหลว หหมดสติ ความดันต่ำ

9. ประวัติการได้รับการรักษาโรคมะเร็งมาก่อนหน้านี้ (Cancer treatment) :

วินิจฉัยโรคเมื่อปีพ .ศ.....

สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ (regimen).....

ครั้งสุดท้ายที่ได้รับยาเคมีบำบัด

ประวัติเคยเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา (previous Hx of HRS).....

ลงชื่อผู้บันทึกข้อมูล.....

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย เรื่องการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อศึกษาอุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้ยาแพ้คลิแท็กเซน
ในมะเร็งเต้านมระยะต้นซึ่งได้รับสเตียรอยด์ในสองรอบแรก

ผู้สนับสนุนการวิจัย ไม่มี

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ พ.ญ.วลัยลักษณ์ ตันพิพัฒน์กุล

ที่อยู่ 171 หมู่ 9 ตำบลสำโรงเหนือ อำเภอเมือง จังหวัดสมุทรปราการ 10270

เบอร์โทรศัพท์ 081-668-5878

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแท็กเซน ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้ออย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆเพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

เนื่องจากยาเคมีบำบัดแพ้คลิแท็กเซน เป็นยาที่นิยมให้อย่างแพร่หลายและมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมในปัจจุบัน ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ปฏิกิริยาการแพ้ (hypersensitivity reaction) ซึ่งพบได้ร้อยละ 2-4 แม้จะได้รับยาป้องกันการแพ้ก่อนได้รับยา (Premedication) อย่างเต็มที่ก็ตาม มักเกิดขึ้นใน 1-2 ครั้งแรก โดยอาการมักไม่รุนแรง ในปัจจุบันมีการให้สเตียรอยด์เป็นยาหลักในการป้องกันปฏิกิริยาการแพ้ซึ่งมักจะได้รับใน 2 รอบแรกของการรักษา หลังจากนั้นอาจมีการหยุดหรือให้สเตียรอยด์ต่อเนื่อง ขึ้นกับแพทย์ผู้รักษาและการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ในสองรอบแรกว่าเกิดขึ้นหรือไม่ จากการให้สเตียรอยด์ต่อเนื่องนั้นส่งผลเรื่องจางผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์ได้ จึงเป็นที่มาในการพยายามลดปริมาณการใช้สเตียรอยด์ในผู้ป่วยที่ได้รับแพ้คลิแท็กเซน การศึกษานี้จึงจัดทำเพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาการแพ้แพ้คลิแท็กเซนหลังได้รับสเตียรอยด์ภายในสองรอบแรกแล้วหยุดสเตียรอยด์หากไม่พบการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ขึ้น

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

อุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้ยาแพ้คลีแท็กเซนในผู้ป่วยที่ได้รับสเตียรอยด์ภายในสองรอบแรก แล้วหยุดสเตียรอยด์ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอซักประวัติเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรักษา ก่อนเข้ารับการรักษาด้วยยาแพ้คลีแท็กเซนทุกครั้ง ผู้เข้าวิจัยจะได้รับการซักถามเกี่ยวกับอาการปฏิกิริยาการแพ้แพ้คลีแท็กเซน อาการข้างเคียงจากแพ้คลีแท็กเซน อาการข้างเคียงจากสเตียรอยด์ อาการปฏิกิริยาการแพ้ขณะได้รับยาแพ้คลีแท็กเซนเพื่อบันทึกในแบบบันทึก (case record form , hypersensitivity reaction record) และให้การรักษามลข้างเคียงนั้นตามมาตรฐานการรักษา

ในกรณีที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ (hypersensitivity reaction) ขณะเกิดอาการทีมแพทย์ผู้วิจัยจะดำเนินการให้การรักษาอย่างทันท่วงที (hypersensitivity reaction protocol)

ในรอบต่อไปหลังจากปฏิกิริยาแพ้แล้ว ผู้เข้าวิจัยจะได้รับสเตียรอยด์เพื่อป้องกันปฏิกิริยานี้ทุกรอบ จนถึงรอบสุดท้ายของการให้ยาแพ้คลีแท็กเซน

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใครขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้วิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆที่เกิดขึ้นท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

เนื่องจากการวิจัยนี้ เป็นการวิจัยแบบไปข้างหน้า ศึกษาอุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้จากแพ้คลีแท็กเซนหลังได้รับสเตียรอยด์ไปสองรอบแล้วหยุด หากไม่เกิดปฏิกิริยาการแพ้ภายในสองรอบแรก หลังจากนั้นผู้เข้าวิจัยจะไม่ได้รับสเตียรอยด์อีกจนครบการรอบของแพ้คลีแท็กเซน แต่หากมีปฏิกิริยาการแพ้เกิดขึ้นหลังจากนี้ ผู้เข้าวิจัยจะได้รับสเตียรอยด์ต่อไปจนครบการรักษา ดังนั้น อาจมีความไม่สบายตัวพบได้จากผลข้างเคียงสเตียรอยด์หากได้รับในปริมาณและรอบการรักษาจำนวนมาก หรือจากผลข้างเคียงของแพ้คลีแท็กเซน ได้แก่ การทำงานของไขกระดูกลดลง ภาวะบวม น้ำ ปวดเมื่อยตัว เป็นต้น ดังนั้นในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่นๆที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ทำรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใดๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ประโยชน์ที่ท่านจะได้รับจากการเข้าร่วมโครงการนี้ คือ เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการแพ้ยาดังนั้นผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับการเฝ้าระวังเรื่องการแพ้ยาดังกล่าวอย่างใกล้ชิด และมีการเตรียมความพร้อมสำหรับการแก้ไขภาวะแพ้ยาดังกล่าวอย่างทันท่วงที แต่อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดแพ้คลื่นเต้านมทุกราย ต้องมีการเฝ้าระวังและมาตรการรักษาภาวะแพ้อย่างรัดกุมอยู่อย่างใกล้ชิด

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติตามดังนี้

ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง

ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านงดการใช้อาหารอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่นๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร รักษายา ซึ่งเป็นไปตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำการรักษาอย่างเคร่งครัด

ในกรณีที่ท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัย พ.ญ.วลัยลักษณ์ ตันพิพัฒน์กุล โทร 081-668-5878 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจให้ทางผู้วิจัยเก็บข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดการแพ้ยาดังกล่าว ท่านสามารถถอนตัวได้ โดยการขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกให้คำยินยอม โดยส่งไปที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัย

แล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำการวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีของการวิจัยทางการแพทย์
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
6. ท่านจะมีโอกาสซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมหรือเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 โทร 0-2256-4493 ต่อ 14,15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง อุบัติการณ์ปฏิกิริยาการแพ้แพ้คลิแท็กเซนหลังจากได้รับสเตียรอยด์ภายในสองรอบ
แรกแล้วหยุดยาสเตียรอยด์ในมะเร็งเต้านมระยะต้น

วันที่ทำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ที่

อยู่.....ได้อ่านรายละเอียด

จากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม
และวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบ
ยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย
ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยา
ที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด
ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้
ตอบคำถามต่างๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ
รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย แต่ไม่ได้รับการชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล
และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆที่ข้าพเจ้าจะพึง
ได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ
ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้า
มาตรวจและประมวลผลข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอม
ที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆเพิ่มเติม หลังจากนี้ที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วม
โครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถ
สืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ
สามารถยกเลิกการให้สิทธิ์ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในรูปแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

.....ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียดให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นให้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

.....ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

.....ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

รายการอ้างอิง





ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ : วลัยลักษณ์ ตันพิพัฒน์กุล

E-mail: giftwalailuk@gmail.com

วัน เดือน ปีเกิด: 21 ธันวาคม พ.ศ. 2524

สถานที่เกิด จังหวัดจันทบุรี

ที่อยู่ปัจจุบัน 171 หมู่ 9 ตำบลสำโรงเหนือ อำเภอเมือง จังหวัดสมุทรปราการ 10270

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ. 2549	แพทยศาสตร์บัณฑิต มหาวิทยาลัยนเรศวร
พ.ศ.2549	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลสมุทรปราการ
พ.ศ.2551-2552	แพทย์ใช้ทุนปีที่1และ2 โรงพยาบาลบางบ่อ จังหวัดสมุทรปราการ
พ.ศ.2552-2555	แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
พ.ศ.2555-2557	แพทย์อายุรศาสตร์ทั่วไป โรงพยาบาลสมุทรปราการ
พ.ศ.2557- ปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา โรงพยาบาล

จุฬาลงกรณ์

ประกาศนียบัตร หรือ วุฒิบัตร

พ.ศ.2549	แพทย์ทั่วไปสมาชิกแพทยสภา
พ.ศ.2555	สมาชิกอายุรแพทย์ ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

