

อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ระหว่างกลุ่มที่ลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิล
ชนิดโบลัส เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ลดขนาดยาเฉพาะออกซาลิพลาตินในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และ
ลำไส้ตรง, การศึกษาทดลองแบบไขว้กันแบบมีการสุ่ม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Rate of recurrent neutropenia between omitted bolus fluorouracil group compared with oxaliplatin dose reduction group in colorectal cancer patients, a randomized cross-over trial



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

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

วิญญู แก้วตัน : อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ระหว่างกลุ่มที่ลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิดโบลัส เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ลดขนาดยาเฉพาะออกซาลิพลาตินในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง, การศึกษาทดลองแบบไขว้กันแบบมีการสุ่ม. (Rate of recurrent neutropenia between omitted bolus fluorouracil group compared with oxaliplatin dose reduction group in colorectal cancer patients, a randomized cross-over trial) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ดร. นพ. วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

ความเป็นมา: ยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินเป็นส่วนประกอบ เป็นยาเคมีบำบัดสูตรหลักที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ผลข้างเคียงสำคัญภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตรดังกล่าวคือภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งภาวะดังกล่าวนำไปสู่การลดปริมาณเคมีบำบัดหรือการเลื่อนรอบการรักษา อย่างไรก็ตามการปรับลดปริมาณยาภายหลังเกิดผลข้างเคียงดังกล่าวยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน

วิธีการศึกษา: การศึกษาทดลองแบบไขว้กันแบบมีการสุ่ม, รวบรวมผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือลำไส้ตรงระยะสามหรือสี่ที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ต่ำกว่า $1,500 / \text{mm}^3$ ภายหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX มาทำการศึกษาเปรียบเทียบการปรับสูตรเคมีบำบัดระหว่างกลุ่มระหว่างกลุ่มที่ลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลแบบ bolus dose เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ลดขนาดยาเฉพาะออกซาลิพลาติน,

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคืออัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ, วัตถุประสงค์รองคือการเปลี่ยนแปลงปริมาณเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล การเลื่อนรอบการให้เคมีบำบัด และผลข้างเคียงภายหลังให้ยาเคมีบำบัด

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 32 รายถูกนำเข้าสู่การศึกษา ในระหว่างวันที่ 1 ก.ค. 2562 ถึง 30 เม.ย. 2563, ผู้ป่วย 28 รายได้ถูกสุ่มเข้าสู่การให้เคมีบำบัดทั้งสองรูปแบบ, อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำพบร้อยละ 10.71 เทียบกับร้อยละ 17.86 ในกลุ่มที่ลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลแบบ bolus dose เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ลดขนาดยาเฉพาะออกซาลิพลาตินตามลำดับ (P = 0.727), อัตราการเกิดเกล็ดเลือดต่ำและอัตราการเลื่อนรอบของการให้เคมีบำบัด เกิดขึ้นมากกว่าในกลุ่มที่ลดขนาดยาเฉพาะออกซาลิพลาติน

สรุปผล: กลุ่มที่ลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลแบบ bolus dose มีแนวโน้มในการพบอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ รวมถึงการเกิดผลข้างเคียงภายหลังให้ยาเคมีบำบัด ในอัตราที่น้อยกว่ากลุ่มที่ลดขนาดยาเฉพาะออกซาลิพลาติน โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2562

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6174074430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: oxaliplatin fluorouracil dose modification neutropenia colon cancer

Winat Kaeotan : Rate of recurrent neutropenia between omitted bolus fluorouracil group compared with oxaliplatin dose reduction group in colorectal cancer patients, a randomized cross-over trial . Advisor: Assoc. Prof. VIROTE SRIURANPONG, M.D., Ph.D.

Background: The oxaliplatin is widely used as a component of standard adjuvant or palliative chemotherapy for stage III or metastatic colorectal cancer. A common adverse event is the hematologic toxicities, especially neutropenia frequently leading to dose modification or the delay treatment. However optimal dose modification scheme for the infusional oxaliplatin based regimen remains unsettled.

Methods: In this a randomized, open label, single center, crossover trial, we randomly assigned stage III or metastatic stage colorectal cancer patients, who exposed to FOLFOX type regimen and experienced chemotherapy induced neutropenia (absolute neutrophil count $< 1,500 /\text{mm}^3$), to receive different dose modification schemes of the mFOLFOX6, either omitting bolus fluorouracil or decreasing oxaliplatin dose. All randomized subjects were crossed over to the other dose modification scheme in subsequent cycle. The primary endpoint was rate of recurrent neutropenia and the secondary endpoints were time to next chemotherapy cycle, changed of absolute neutrophil count, other hematologic and non-hematologic toxicities.

Results: There were 32 patients enrolled during July 1, 2019 to April 30, 2020. 28 patients were allocated to both study treatment. The rate of recurrent neutropenia in the omitting bolus fluorouracil group was 10.71% compared with 17.86% in the oxaliplatin dose reduction group ($P = 0.727$). In addition, the rate of thrombocytopenia and time to next chemotherapy cycle were more pronounced in the oxaliplatin-dose reduction group.

Conclusion: The results from limited population show a trend of a lower rate of recurrent neutropenia and more favorable outcomes in omitting fluorouracil group than the oxaliplatin dose reduction group.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2019

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

รองศาสตราจารย์ดอกเตอร์นายแพทย์วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่คอยให้คำแนะนำและให้คำปรึกษาที่ดีแก่ผู้วิจัยเสมอมา

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตตะนง แก้วสงคราม ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์, อาจารย์ นายแพทย์ไอยวุฒิ ไทยพิสุทธิกุล และผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงจารุวรรณ เอกวัลลภ กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ให้ความรู้แนวทางการวิจัยและข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัย

ขอขอบพระคุณคณาจารย์หน่วยโรคมะเร็งวิทยาทุกท่าน รวมถึงแพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคมะเร็งวิทยาทุกท่าน ที่ได้ให้โอกาสและสนับสนุนในการทำวิจัยมาโดยตลอด

ขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่ หน่วยโรคมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล เก็บตัวอย่างเลือดและขอบพระคุณผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้

วิมล แก้วตัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ก
สารบัญภาพ.....	ข
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ค
บทที่ 1.....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญแลที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1. ยาเคมีบำบัดชนิด FOLFOX4 regimen) FOLFOX4).....	1
2. เคมีบำบัดชนิด Modified FOLFOX6 regimen (mFOLFOX6).....	2
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.3 สมมุติฐาน.....	4
1.4 ข้อยกเว้นเบื้องต้น.....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	5
1.7 รูปแบบการวิจัย.....	6
1.8 ปัญหาทางจริยธรรม.....	6
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	7
1.10 ข้อจำกัดทางการวิจัย.....	7

1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	7
บทที่ 2.....	9
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	9
2.1) อัตราการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในเคมีบำบัดแต่ละสูตร.....	9
2.2) การปรับสูตรยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX regimen ภายหลังการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ	9
2.3 ความสำคัญของสัดส่วนความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด (relative dose intensity, RDI).....	10
2.4) ความสำคัญของขนาดยาออกซาลิพลาติน (oxaliplatin dose intensity) และขนาดยาฟลูโอโรยูราซิล (5-FU dose intensity)	11
บทที่ 3	13
วิธีการดำเนินการวิจัย	13
รูปแบบการวิจัย	13
ระเบียบวิธีวิจัย	14
ประชากรและประชากรเป้าหมาย.....	14
เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)	14
เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)	15
3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	15
3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	18
3.4.1 การสุ่มตัวอย่างประชากร (randomization).....	18
3.4.2 การดำเนินการวิจัย (study procedure).....	18
1) การประเมินก่อนการศึกษา (pre-study phase).....	18
2) กระบวนการระหว่างศึกษา (study phase)	19
3) เกณฑ์ก่อนการเริ่มให้ยาเคมีบำบัดในแต่ละรอบ (criteria for starting the next cycle chemotherapy)	19
4) ขนาดของยาเคมีบำบัด.....	20

3.4.3) การเฝ้าระวังด้านความปลอดภัย (safety monitoring).....	21
3.4.4) เกณฑ์ในการยุติการศึกษา (withdrawal criteria).....	22
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	22
3.5.1) การสังเกตและการวัด (OBSERVATION AND MEASUREMENT).....	22
3.5.2) การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION).....	22
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	24
3.7 ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัยตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดโครงการ.....	25
3.8 สถานที่ทำวิจัย.....	25
3.9 งบประมาณ.....	25
บทที่ 4.....	27
ผลการวิจัย.....	27
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา.....	27
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	31
4.3 ผลการศึกษา.....	33
4.3.1) อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ.....	33
4.3.2) การเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาภายหลังได้รับเคมีบำบัดในแต่ละสูตร.....	34
4.3.3) การเลื้อนรอบของเคมีบำบัด.....	37
4.3.4) ผลข้างเคียงอื่นๆ ภายหลังให้เคมีบำบัด.....	37
บทที่ 5.....	39
อภิปราย สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	39
5.1 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย.....	39
5.2 สรุปผลการวิจัย.....	42
5.3 ข้อเด่นของการศึกษา.....	42
5.4 ข้อด้อยของการศึกษา.....	42

5.5 ข้อเสนอแนะ	43
บรรณานุกรม.....	44
ภาคผนวก.....	48
เอกสาร 1S แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย	54
เอกสาร 2S ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย	59
ประวัติผู้เขียน.....	61



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ขนาดยาเคมีบำบัด	21
ตารางที่ 2 แผนการจัดเก็บข้อมูล.....	24
ตารางที่ 3 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน	25
ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาขณะสุมเข้าสู่กลุ่มการรักษา	29
ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยก่อนให้เคมีบำบัดในแต่ละรอบ	32
ตารางที่ 6 อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทฟิลต่ำ	35
ตารางที่ 7 การเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาภายหลังได้รับเคมีบำบัดในแต่ละสูตร	36
ตารางที่ 8 การเลื่อนรอบของเคมีบำบัด	37
ตารางที่ 9 ผลข้างเคียงด้านอื่นๆภายหลังรับยาเคมีบำบัด	38
ตารางที่ 10 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาขณะสุมเข้าสู่กลุ่มการรักษา.....	48
ตารางที่ 11 secondary endpoint of hematologic outcomes , low platelet count .51	51
ตารางที่ 12 secondary endpoint of hematologic outcomes , Anemia	51
ตารางที่ 13 secondary endpoint of hematologic outcomes, Neutropenia (grade)52	52
ตารางที่ 14 secondary endpoints, adverse events, diarrhea (grade)	52
ตารางที่ 15 secondary endpoints, adverse events, nausea/vomiting (grade)	53
ตารางที่ 16 secondary endpoints, adverse events, neuropathy (grade).....	53

สารบัญภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 FOLFOX4 regimen	2
รูปภาพที่ 2 mFOLFOX6 regimen	2
รูปภาพที่ 3 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (conceptual framework)	5
รูปภาพที่ 4 สมมติฐานการคำนวณตัวอย่างประชากร	16
รูปภาพที่ 5 สมการที่ใช้ในการคำนวณตัวอย่างประชากร	17
รูปภาพที่ 6 study schema.....	20
รูปภาพที่ 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ถูกสุ่มเข้าการศึกษา.....	28



คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

5-FU	Fluorouracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AST	Aspartate Aminotransferase
ALT	Alanine Aminotransferase
ALP	Alkaline Phosphatase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease Free Survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
LV	Leucovorin
RDI	Relative dose intensity
UICC	Union for International Cancer Control

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญแลที่มาของปัญหาการวิจัย

ในปัจจุบันโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง (colorectal cancer) นับเป็นปัญหาสำคัญในทางสาธารณสุขทั่วโลก โดยพบว่าโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง มีอัตราการตาย (mortality rate) และ อุบัติการณ์การเกิดโรค (incidence rate) ทั่วโลก ในปี พ.ศ.2561 เป็นอันดับที่สอง และ อันดับ ที่สาม ตามลำดับ (1) ส่วนการรักษา มะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ในปัจจุบันนั้นมีความหลากหลาย ทั้งนี้ขึ้นกับระยะของโรคเป็นปัจจัยหลัก

การรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon cancer) ระยะไม่แพร่กระจาย การรักษาหลักยังเป็นการผ่าตัด อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมีเทคนิคการผ่าตัดที่ทันสมัยมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียวยังพบว่าอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรครยังคงสูง โดยเฉพาะมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะสาม พบว่าอัตราการรอดโดยไม่มีพบโรคที่ 5 ปี (5 years disease free survival : 5 years DFS) ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะสองที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียวคือ 81.4% ในขณะที่ 5 years DFS ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะสามที่ได้รับการผ่าตัดอย่างเดียวคือ 49% เท่านั้น (2) ปัจจุบันมีการให้เคมีบำบัดเพื่อการรักษาเสริมหลังจากการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) พบว่าการให้ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะสามทำให้อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคน้อยลง พบค่า 5 years DFS ในกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นเป็น 63.6% (2)

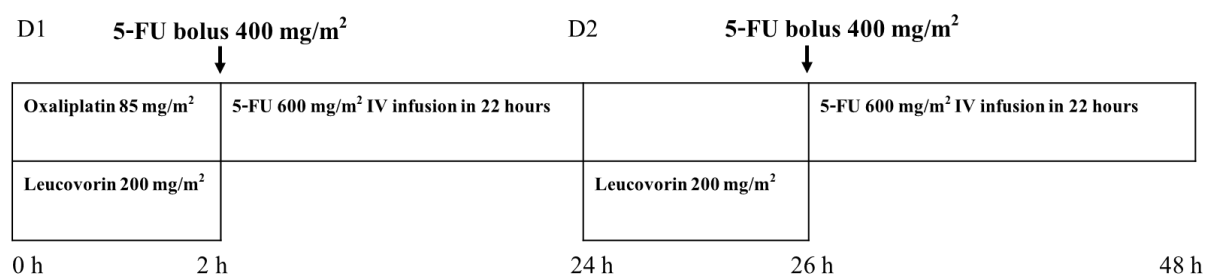
การให้ adjuvant chemotherapy ก่อนปี พ.ศ.2547 ยาเคมีบำบัดที่เป็นมาตรฐานคือ Fluoropyrimidine based therapy ซึ่งประกอบด้วย Fluorouracil (5-FU) และ Leucovorin (LV) เป็นหลัก (5-3) ปัจจุบันนับจากปี พ.ศ.2547 ยาเคมีบำบัดแบบ adjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะสองความเสี่ยงสูงและมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สามคือยาเคมีบำบัด Oxaliplatin-based therapy(13-6) ประกอบด้วยสูตรยาเคมีบำบัดหลายชื่อเรียกที่แตกต่างกันออกไปขึ้นกับวิธีการบริหารยา สูตรที่ได้รับการใช้อย่างแพร่หลายคือ

1. ยาเคมีบำบัดชนิด FOLFOX4 regimen) FOLFOX4) (รูปภาพที่ 1) คือ สูตรยาเคมีบำบัดประกอบด้วย ยาออกซาลิพลาติน (oxaliplatin) ขนาด 85 mg/m^2 ในวันที่ 1 ร่วมกับยาลิวโคโวริน (Leucovorin: LV) ขนาด 200 mg/m^2 . ตามด้วย ยาฟลูโอโรยูราซิลแบบ bolus 5-FU ขนาด 400 mg/m^2 , ตามด้วยยาฟลูโอโรยูราซิลแบบให้ทางหลอดเลือดต่อเนื่องเป็นเวลา 22 ชั่วโมง (a 22-hour infusion of 5-FU 600 mg/m^2) ในวันที่ 1 และ 2 โดยให้ทุกๆ 2 สัปดาห์ จำนวน 12 รอบ หรือจนกว่าไม่สามารถทนผลข้างเคียงได้ หรือมีหลักฐานว่าโรคกำเริบ (6, 7)

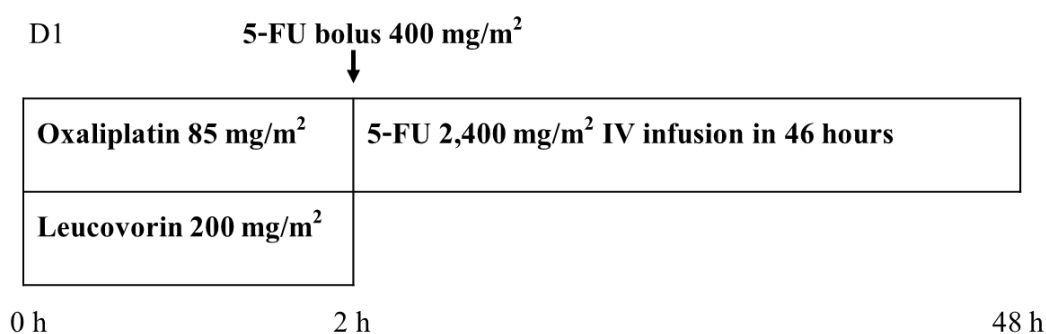
2. เคมีบำบัดชนิด Modified FOLFOX6 regimen (mFOLFOX6) (รูปภาพที่2) คือ สูตรยาเคมีบำบัดประกอบด้วย ยาออกซาลิพลาติน (oxaliplatin) ขนาด 85 mg/m^2 ในวันที่ 1 ร่วมกับยา ليفโคโอริน (leucovorin: LV) ขนาด 200 mg/m^2 ในวันที่ 1, ตามด้วย ยาฟลูโอโรยูราซิลแบบ bolus 5-FU ขนาด 400 mg/m^2 วันที่ 1, ตามด้วยยาฟลูโอโรยูราซิลแบบให้ทางหลอดเลือดต่อเนื่องเป็นเวลา 46 ชั่วโมง (46-hour continuous infusion of a total 5-FU of $2,400 \text{ mg/m}^2$) โดยให้ทุกๆ 2 สัปดาห์ จำนวน 12 รอบ หรือจนกว่าไม่สามารถทนผลข้างเคียงได้ หรือมีหลักฐานว่าโรคกำเริบ (10-16)

ส่วนมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจาย การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด Oxaliplatin based therapy (17), (18 หรือ Irinotecan base therapy (19, 20) เป็นสูตรแรกในการรักษาที่ถือว่าการรักษามาตรฐาน

รูปภาพที่ 1 FOLFOX4 regimen



รูปภาพที่ 2 mFOLFOX6 regimen



ปัญหาสำคัญของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ไม่ว่าเพื่อเป็นการรักษาเสริม (adjuvant chemotherapy) หรือการรักษาแบบประคับประคอง (palliative chemotherapy) ก็คือ ผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด โดยผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่ม

oxaliplatin-base therapy ประกอบด้วย hematologic adverse effects Peripheral neuropathy and diarrhea โดย ,hematologic adverse effects ที่พบบ่อยคือภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia)

ภายหลังการเกิด hematologic adverse effects การรักษาตามมาตรฐานคือการลดขนาดของยาเคมีบำบัดและการเลื่อนวันให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งในปัจจุบันมีความหลากหลายในวิธีการปฏิบัติ โดยเฉพาะวิธีปรับเปลี่ยนขนาดยาเคมีบำบัด ด้วยเหตุดังกล่าวจึงเป็นเหตุที่นำมาสู่การศึกษานี้ ซึ่งมีวัตถุประสงค์ที่จะเปรียบเทียบการปรับขนาดยาเคมีบำบัดที่ต่างสูตรกันว่ามีผลต่ออัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหรือไม่อย่างไร

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย



วัตถุประสงค์(หลัก): เพื่อศึกษาอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (rate of recurrent neutropenia) ภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด ระหว่างกลุ่มที่ใช้การลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิดโบลัส (an omitted of bolus dose of 5-FU group) เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่มีการลดขนาดยาเฉพาะยาออกซาลิพลาติน (an oxaliplatin reduction group)

วัตถุประสงค์ : (รอง)1) เพื่อศึกษาจำนวนสัปดาห์ที่ต้องเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดในวงรอบถัดไป (delay time for next chemotherapy cycle (week) ระหว่างกลุ่มที่ใช้การลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิดโบลัส (an omitted of bolus dose of 5-FU group) เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่มีการลดขนาดยาเฉพาะยาออกซาลิพลาติน (an oxaliplatin reduction group)

2) เพื่อศึกษาปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลรวม (absolute neutrophil count) ระหว่างกลุ่มที่มีการลดขนาดยาเฉพาะยาออกซาลิพลาติน (an oxaliplatin reduction group) ก่อนในวงรอบเคมีบำบัดรอบที่หนึ่ง ตามด้วยการเปลี่ยนเป็นการลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิดโบลัส (an omitted of bolus dose of 5-FU) ในวงรอบเคมีบำบัดรอบที่สอง เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ใช้การลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิดโบลัส (an omitted of bolus dose of 5-FU group) ก่อนในวงรอบเคมีบำบัดรอบที่หนึ่ง ตามด้วยการเปลี่ยนเป็นการลดขนาดยาเฉพาะยาออกซาลิพลาติน (an oxaliplatin reduction) ในวงรอบเคมีบำบัดรอบที่สอง

3) เพื่อศึกษาจำนวนสัปดาห์ที่ต้องเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดในวงรอบถัดไป (delay time for next chemotherapy cycle (week) ระหว่างกลุ่มที่มีการลดขนาดยาเฉพาะยาออกซาลิพลาติน (an oxaliplatin reduction group) ก่อนในวงรอบเคมีบำบัดรอบที่หนึ่ง ตามด้วยการเปลี่ยนเป็นการลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิดโบลัส (an omitted of bolus dose of 5-FU) ในวงรอบเคมีบำบัดรอบที่สอง เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ใช้การลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิดโบลัส (an omitted of bolus dose of 5-FU group) ก่อนในวงรอบเคมีบำบัดรอบที่หนึ่ง ตามด้วยการ

เปลี่ยนเป็นการลดขนาดยาเฉพาะยาออกซาลิพลาติน)an oxaliplatin reduction) ในวงรอบเคมีบำบัดรอบที่สอง

4) เพื่อศึกษาอัตราของผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป)rate of grade 3-5 adverse events from chemotherapy) ระหว่างกลุ่มที่ใช้การลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิดโบลัส)an omitted of bolus dose of 5-FU group) เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่มีการลดขนาดยาเฉพาะยาออกซาลิพลาติน)an oxaliplatin reduction group)

1.3 สมมุติฐาน

H0: ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ)rate of recurrent neutropenia) ในกลุ่มที่ใช้การลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิดโบลัส)an omitted of bolus dose of 5-FU group) จะมีอัตราไม่ต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่มที่มีการลดขนาดยาเฉพาะยาออกซาลิพลาติน)an oxaliplatin reduction group)

H1: ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ)rate of recurrent neutropenia) ในกลุ่มที่ใช้การลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิดโบลัส)an omitted of bolus dose of 5-FU group) จะมีอัตราน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ กลุ่มที่มีการลดขนาดยาเฉพาะยาออกซาลิพลาติน)an oxaliplatin reduction group)

1.4 ข้อตกลงเบื้องต้น

1) **มะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colon cancer)** คือ โรคที่ใช้การวินิจฉัย มะเร็งลำไส้ใหญ่:

malignant neoplasm of colon and rectosigmoid junction, (ICD10: C18.0-C19), ผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาเป็นเซลล์ชนิดติโนคาซิโนมา (adenocarcinoma NOS) การวินิจฉัยอาศัยผลจากทางพยาธิวิทยาโดยพยาธิแพทย์เท่านั้นและไม่นับรวมผลทางพยาธิวิทยาเซลล์ชนิดอื่น

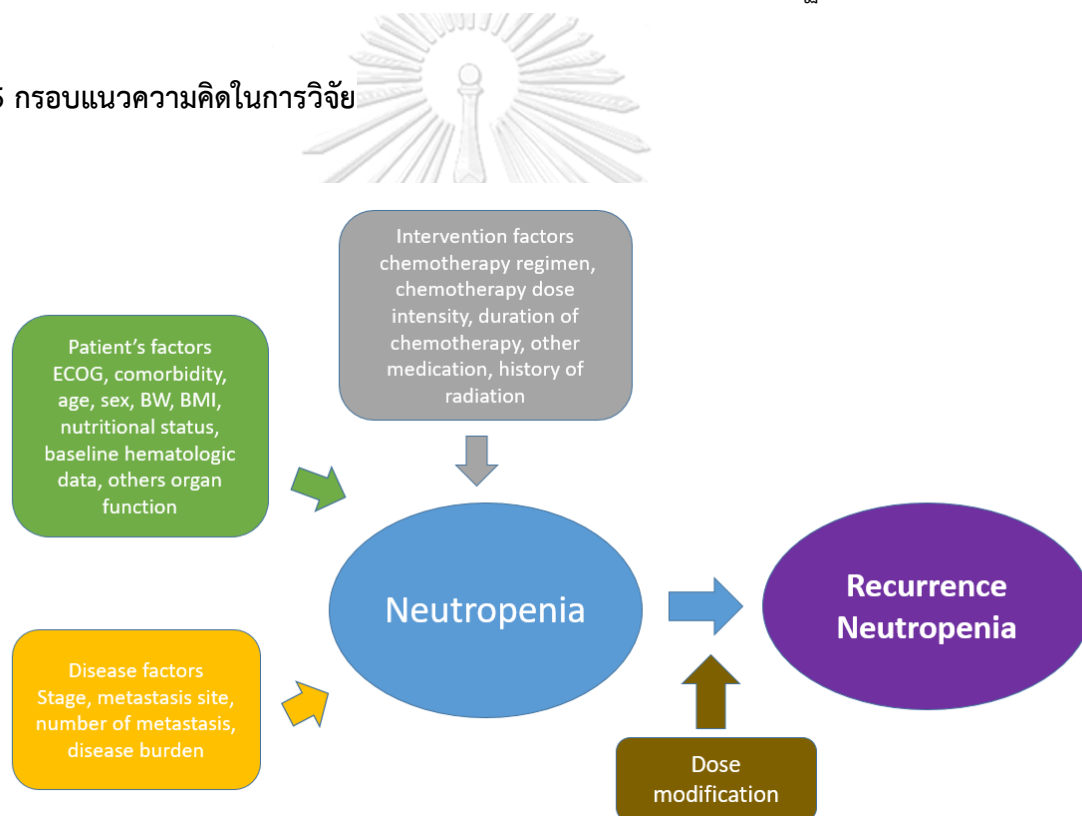
2) **มะเร็งลำไส้ตรง (Rectal cancer)** คือ โรคที่ใช้การวินิจฉัย มะเร็งลำไส้ตรง: malignant neoplasm of rectum (ICD10: C20), ผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาเป็นเซลล์ชนิดติโนคาซิโนมา (adenocarcinoma NOS) การวินิจฉัยอาศัยผลจากทางพยาธิวิทยาโดยพยาธิแพทย์เท่านั้นและไม่นับรวมผลทางพยาธิวิทยาเซลล์ชนิดอื่น

3) **เคมีบำบัดชนิด FOLFOX4 regimen (FOLFOX4)** คือ สูตรยาเคมีบำบัดประกอบด้วย ยาออกซาลิพลาติน (oxaliplatin) ขนาด 85 mg/m² ในวันที่ 1 ร่วมกับยาเลิวโคโวริน (leucovorin: LV) ขนาด 200 mg/m² ตามด้วย ยาฟลูโอโรยูราซิลแบบ bolus 5-FU ขนาด 400 mg/m², ตาม

ด้วยยาฟลูโอโรยูราซิลแบบให้ทางหลอดเลือดต่อเนื่องเป็นเวลา 22 ชั่วโมง (a 22-hour infusion of 5-FU 600 mg/m²) ในวันที่ 1 และ 2 โดยให้ทุกๆ 2 สัปดาห์ จำนวน 12 รอบ หรือจนกว่าไม่สามารถทนผลข้างเคียงได้ หรือมีหลักฐานว่าโรคกำเริบ

4) เคมีบำบัดชนิด Modified FOLFOX6 regimen (mFOLFOX6) คือ สูตรยาเคมีบำบัด ประกอบด้วย ยาออกซาลิพลาติน (oxaliplatin) ขนาด (85 mg/m² ในวันที่ 1 ร่วมกับยาเลิวโคโวริน (leucovorin: LV) ขนาด 200 mg/m² ในวันที่ 1, ตามด้วย ยาฟลูโอโรยูราซิลแบบ bolus 5-FU ขนาด 400 mg/m² วันที่ 1, ตามด้วยยาฟลูโอโรยูราซิลแบบให้ทางหลอดเลือดต่อเนื่องเป็นเวลา 46 ชั่วโมง (46-hour continuous infusion of a total 5-FU of 2,400 mg/m²) โดยให้ทุกๆ 2 สัปดาห์ จำนวน 12 รอบ หรือจนกว่าไม่สามารถทนผลข้างเคียงได้ หรือมีหลักฐานว่าโรคกำเริบ

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



รูปภาพที่ 3 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (conceptual framework)

1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

1.6.1 การเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทฟิลต่ำ (Recurrent Neutropenia) คือ ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทฟิลต่ำภายหลังการให้ยาเคมีบำบัด โดยกำหนดระดับความรุนแรงตั้งแต่ระดับสามขึ้นไป นิยามตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE version 4.03 (21) โดยวัดจากการเจาะเลือด การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count) ใน

วันที่ 14 นับจากการให้ ยาเคมีบำบัดตามแบบที่มีการปรับลดขนาดตาม study protocol ของวงรอบก่อนหน้า

1.6.2 สัดส่วนความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด (Relative dose intensity: RDI)

$$RDI = \frac{\text{ขนาดยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ (mg หรือ mg/m}^2\text{) / ระยะเวลาการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ (สัปดาห์)}}{\text{ขนาดยาตามมาตรฐานการรักษา (mg หรือ mg/m}^2\text{) / ระยะเวลาตามมาตรฐานการรักษา (สัปดาห์)}} \times 100\%$$

1.6.3 อาการไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse effects from chemotherapy) คือผลข้างเคียงที่เกิดภายหลังการให้ยาเคมีบำบัด โดยแบ่งตามระบบ ตามคำนิยาม Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE version 4.03 (21)

1.7 รูปแบบการวิจัย

การศึกษาทดลองแบบไขว้กันแบบมีการสุ่ม (open label, single center, crossover, randomized clinical trial)

1.8 ปัญหาทางจริยธรรม

1.8.1 การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมในการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยแห่งคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เห็นชอบและอนุมัติให้ทำการวิจัยก่อน (IRB No. 371/62).

1.8.2 ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทั้งหมดจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ ไม่มีการเผยแพร่อัตลักษณ์ของอาสาสมัคร

1.8.3 การรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดในการศึกษานี้ ยาที่ใช้เป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไป ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยา รวมถึงเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงจากการใช้ยาเคมีบำบัดในการศึกษานี้ไม่แตกต่างจากการใช้ยาในเวชปฏิบัติทั่วไป

1.8.4 การวัดผลเลือดในการศึกษานี้ ไม่มีผลกระทบต่อการรักษา หรือการเปลี่ยนแปลงการรักษาของผู้ป่วย

1.8.5 การตรวจวัดผลเลือดในการศึกษา มีผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากความไม่สบายในการถูกเจาะเลือด ไม่ได้ก่อให้เกิดอันตรายรุนแรงต่อผู้ป่วย

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

1.9.1 ได้วิธีการปรับขนาดเคมีบำบัดชนิด FOLFOX4 หรือ ชนิด mFOLFOX6 แบบใหม่ที่ช่วยลดการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และสามารถคงปริมาณสัดส่วนความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด (Relative dose intensity: RDI) ของยาออกซาลิพลาติน (oxaliplatin) ให้อยู่ในระดับสูงได้

1.9.2 สามารถใช้การปรับขนาดยาเคมีบำบัดตามการศึกษานี้ เพื่อเป็นแนวทางในการทำแบบมาตรฐานการปรับขนาดยาเคมีบำบัดชนิด FOLFOX หรือ ชนิด 4mFOLFOX จุฬาลงกรณ์. ของ รพ 6 ได้

1.10 ข้อจำกัดทางการวิจัย

1.10.1 การวิจัยนี้มุ่งเน้นการหาอัตราการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระหว่างสองกลุ่มการรักษาเป็นหลัก

1.10.2 อัตราการรอดชีวิตโดยไม่พบการกลับมาของโรคที่ 3 ปี (3 years disease free survival) ซึ่งเป็นตัวแทนของอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) ในมะเร็งลำไส้ระยะที่สาม จะไม่ได้ทำการรายงานผลรอบในการศึกษานี้

1.10.3 อัตราการรอดชีวิตโดยไม่มีการกำเริบของโรค (progression free survival) ไม่ได้ทำการศึกษาในการศึกษานี้เนื่องจากข้อจำกัดด้านระยะเวลาในการตรวจวัดผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

1.11.1 วันที่วัด และ ห้องปฏิบัติการที่ใช้วัด การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count) ไม่ตรงกัน

มาตรการแก้ไขคือ กำหนดให้ผู้ป่วยในการศึกษาเจาะการตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count) ที่แผนกผู้ป่วยในสำหรับให้ยาเคมีบำบัด (ชั้น 20A อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์เวลา (เข้า(8.00-10.00 น.) ในวันที่ 1 ของการเริ่มรอบการให้ยาเคมีบำบัดทุกรอบ โดยวงรอบของการให้ยาเคมีบำบัดในการศึกษาคือ 14 วัน ในกรณีที่มีการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัด ได้กำหนดให้มีการเลื่อนรอบการให้ยาเคมีบำบัดได้ทุก 7 วัน และกรณีผู้ป่วยได้เจาะการตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count) มาจากสถานพยาบาลอื่น ผู้วิจัยจะขอความยินยอมผู้ป่วยเพื่อเจาะการตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (complete blood count) ใหม่ก่อนเริ่มให้ยาทุกครั้ง และยึดผลการตรวจวัดจากห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นหลัก

1.11.2 การเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดโดยเหตุผลอื่นที่ไม่ใช่ ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ กรณีที่มีการเลื่อนรอบการให้เคมีบำบัดจากผลข้างเคียงอื่นภายหลังการรับเคมีบำบัดในโครงการวิจัย มาตรการการแก้ไขคือ กำหนดระยะเวลาในการเลื่อนรอบการให้ยาเคมีบำบัดเท่ากับการเลื่อนรอบการ

ให้ยาเคมีบำบัดที่มาจากภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ อย่างไรก็ตามผู้วิจัยจะต้องบันทึกข้อมูลเพิ่มเติมระบุสาเหตุที่มีการเลื่อนรอบการให้ยาเคมีบำบัดจากสาเหตุดังกล่าวด้วยกรณีที่มีการเลื่อนรอบการให้ยาเคมีบำบัดที่ไม่ได้มาจากผลข้างเคียงภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดในโครงการวิจัย ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการศึกษา

1.11.3 การรายงานผลอาการไม่พึงประสงค์จากยา (event of adverse effect) ไม่ตรงตามความเป็นจริงในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้เข้ามาให้ยาเคมีบำบัดตามนัดหรือไม่ได้นอนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มาตรการการแก้ไขคือ ผู้วิจัยจะใช้ข้อมูลจากการโทรสอบถามข้อมูลจากผู้ป่วย

1.11.4 การให้ยาเคมีบำบัดในบริเวณที่ไม่ใช่ติ๊กเคมีบำบัด

มาตรการการแก้ไขคือ ผู้วิจัยได้ประสานงานฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และขอความร่วมมือการดำเนินการวิจัยให้เป็นไปตาม study protocol



บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (REVIEW OF RELATED LITERATURES)

Search database PubMed and Scopus ด้วย keywords “dose reduction or dose modification or dose adjustment and neutropenia and colon cancer and FOLFOX” พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง 110 บทความ

Search database PubMed and Scopus ด้วย keywords “relative dose intensity and colon cancer and FOLFOX” จะพบบทความที่เกี่ยวข้อง 18 บทความ

2.1) อัตราการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในเคมีบำบัดแต่ละสูตร

ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ 2-3 ที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 เทียบกับสูตร 5-FU/LV พบอัตราการเกิด ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3-4 (grade 3-4 neutropenia) พบ 41.1% เทียบกับ 4.7% ($P < 0.001$), febrile neutropenia พบ 1.8% เทียบกับ 0.2% ($P < 0.001$), grade 3-4 thrombocytopenia พบ 1.7% เทียบกับ 0.4% ($P < 0.001$) (6) ส่วนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะ 2-3 ที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตร mFOLFOX6 ปัญหา hematologic adverse effects มีแนวโน้มน้อยกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 โดย grade 3-4 neutropenia พบ 9.9% - 32.6% และ febrile neutropenia พบ 1.2%-1.7% (13, 16) อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาแบบ phase III randomized clinical trial ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพโดยตรงระหว่าง adjuvant chemotherapy ด้วย FOLFOX4 regimen เทียบกับ mFOLFOX6 regimen ดังนั้นในปัจจุบัน chemotherapy ทั้งสอง regimen ก็ยังเป็นสูตรมาตรฐานที่ใช้ทดแทนกันได้ในเวชปฏิบัติทั่วไป

2.2) การปรับสูตรยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX regimen ภายหลังการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

โดยในสูตร FOLFOX4 เมื่อมีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 หรือ 4 (neutropenia grade 3-4) จะมีการลดขนาดยาเคมีบำบัดตาม MOSAIC trial protocol คือการลดขนาดยาทั้ง oxaliplatin และ 5-FU โดยลด dose oxaliplatin จาก 85 mg/m^2 เป็น 75 mg/m^2 , ลด bolus dose of 5-FU จาก 400 mg/m^2 เป็น 300 mg/m^2 และลด infusion dose of 5-FU จาก 600 mg/m^2 เป็น 500 mg/m^2 (6)

ส่วนการลดขนาดของยาเคมีบำบัดชนิด mFOLFOX6 มีความหลากหลาย เช่น การลดขนาด oxaliplatin dose จาก 85 mg/m^2 เป็น 75 mg/m^2 ร่วมกับ ลดขนาดของ infusion dose of 5-FU จาก $2,400 \text{ mg/m}^2$ เป็น $2,000 \text{ mg/m}^2$ โดยไม่ลดขนาดของ bolus dose of 5-FU เป็นต้น (22) นอกจากนี้ยังมีการลดขนาดยาแบบ stepwise ภายหลังจากเกิด hematologic adverse effect กล่าวคือ รอบแรกยกเลิก bolus dose of 5-FU อย่างเดียว หากยังมี hematologic adverse effect อีกครั้ง รอบที่สองจะเป็นการลดขนาดของ infusion of 5-FU จาก 2400 mg/m^2 เป็น 2000 mg/m^2 หากยังมี hematologic adverse effect อีกครั้งจะลดขนาด oxaliplatin dose จาก 85 mg/m^2 เป็น 75 mg/m^2 (22, 23)

พบว่า การลด dose mFOLFOX6 ตามแบบดังกล่าว มีค่า median relative dose intensity (RDI) of oxaliplatin เท่ากับ 83% , median RDI of infusion 5-FU เท่ากับ 83% และ ค่า median RDI of bolus 5-FU เท่ากับ 50%, มี median PFS เท่ากับ เดือน 8.2, neutropenia grade 3-4 เท่ากับ 36% และ febrile neutropenia 5%(22) นอกจากนี้การลดขนาดของยาเคมีบำบัดและการเลื่อนวันให้ยาเคมีบำบัด ย่อมส่งผลต่อประสิทธิภาพ และ อัตราการอยู่รอดรวมของผู้ป่วยร่วมด้วย ในผู้ป่วยที่ใช้ยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ถึงแม้ว่าการลดขนาดยาเคมีบำบัดตาม MOSAIC trial protocol จะเป็นที่ยอมรับ (6) แต่การลดขนาดยา แบบ stepwise ในผู้ป่วย FOLFOX4 ก็ยังไม่มีข้อมูลในปัจจุบัน

จากข้อมูลดังกล่าวมาข้างต้น แสดงให้เห็นถึงความหลากหลายในการลดขนาดยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX regimen ซึ่งยังเป็นที่ยกเถียงกันว่า การลดอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ เป็นผลมาจากการลดขนาดยา oxaliplatin หรือ 5-FU หรือเป็นผลมาจากการลดขนาดยาทั้งสองชนิดร่วมกัน รวมถึงยังไม่มีข้อมูลที่จะเปรียบเทียบได้ว่าการลดขนาดยาเคมีบำบัดแบบใด ที่จะมีประสิทธิภาพลดอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำได้ดีที่สุด รวมถึงเมื่อลดขนาดยาเคมีบำบัดแล้ว ยังสามารถมี relative dose intensity ได้ดีที่สุด ที่จะสามารถคงประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดสูตรดังกล่าวได้ด้วย

2.3 ความสำคัญของสัดส่วนความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด (relative dose intensity, RDI)

จากการศึกษาแบบ retrospective study พบว่าค่า RDI สัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอดโดยรวมที่ 5 ปี (5 years overall survival: OS) และ อัตราการอยู่รอดโดยไม่พบโรคที่ 3 ปี (3 years disease free survival: DFS) พบว่ากลุ่มที่ RDI มากกว่า 70% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ RDI น้อยกว่าหรือเท่ากับ 70% พบว่า, 5 years OS เท่ากับ 66.3% เทียบกับ 50.5% ($P < 0.001$) และ 3 years DFS เท่ากับ %66.1 เทียบกับ %52.7 ($P = 0.009$) ตามลำดับ และเมื่อทำการวิเคราะห์แบบ multivariable analysis ของ 5 years OS พบว่าค่า RDI $> 70\%$ ในช่วงปีแรกสัมพันธ์กับการลด

อัตราการตาย)HR = 0.58; %95CI = (0.89-0.37(24) ค่ามัธยฐานของ RDI ในแต่ละสูตรยาเคมีบำบัด ,5-FU/LV เท่ากับ 96.7%)IQR 52.0, (100และ Oxaliplatin and 5-FU/LV เท่ากับ 86.1%)IQR 70.9, (96.3 (24) อัตราการรับยาเคมีบำบัดจนครบในแต่ละสูตรยาเคมีบำบัด 5-FU/LV, Oxaliplatin and 5-FU/LV, Oxaliplatin plus capecitabine คือ 73.8%, 58.2%, 30% ตามลำดับ(24)

ส่วนในมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย พบว่าค่า RDI อาจจะไม่สัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอดโดยรวม โดยมีการศึกษาแบบ retrospective study เทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดชนิด 5-FU , oxaliplatin หรือ Irinotecan ที่ได้ RDI 100% กับกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดชนิด 5-FU ,oxaliplatin หรือ Irinotecan ที่ได้ RDI < 80% พบว่า ค่ามัธยฐานของอัตราการอยู่รอดโดยรวม (median survival) เท่ากับ 13.0 เดือน กับ 14.9 เดือน ตามลำดับ แต่ค่า 3-year OS ในกลุ่ม RDI 100% มีแนวโน้มสูงกว่า ในกลุ่ม RDI < 80% คือ 19.5% และ 9.1% ตามลำดับ(25) อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวมีการใช้ค่า RDI ที่ cutoff สูงกว่า การศึกษาก่อนหน้าซึ่งอาจจะทำให้ผลการศึกษาคคลาดเคลื่อนได้

2.4) ความสำคัญของขนาดยาออกซาลิพลาติน (oxaliplatin dose intensity) และขนาดยาฟลูโรอูราซิล (5-FU dose intensity)

ปัจจัย oxaliplatin dose intensity นั้นพบว่ามีผลต่อ PFS จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจายก่อนหน้านี้ ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดแบบ high dose oxaliplatin (oxaliplatin > 85 mg/m²) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ low dose oxaliplatin (oxaliplatin < 85 mg/m²) พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาแบบ high dose oxaliplatin มีค่า Objective responses rate (ORR) (39% เทียบกับ 19%, P=0.03) และ 6 months PFS (52% เทียบกับ 36%, P=0.002) ที่ดีกว่า (26)

อย่างไรก็ตามบางการศึกษารายงานผลที่ต่างออกไป พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่สองหรือสาม ที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดสูตร oxaliplatin-base regimen ที่มีค่า relative dose intensity มากกว่าค่าเฉลี่ย นั้นสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตโดยไม่มีการกลับมาเป็นซ้ำของโรค (relapse free survival) ที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อวัดเฉพาะ oxaliplatin relative dose intensity หรือ 5-FU relative dose intensity ที่มากกว่าค่าเฉลี่ยกลับพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตโดยไม่มีการกลับมาเป็นซ้ำของโรค)relapse free survival) ที่สูงขึ้น (27)

ดังนั้นถึงแม้จะมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการให้ยาเคมีบำบัด การลดขนาดของยาเคมีบำบัดควรทำให้การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำซ้ำซ้อนลดลง และสามารถคงขนาด

FOLFOX regimen dose intensity หรือ dose of oxaliplatin ให้ได้ขนาดมากที่สุดโดยไม่เกิดผลข้างเคียงที่เพิ่มขึ้น อาจจะทำให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่



บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษาทดลองแบบไขว้กันแบบมีการสุ่ม (open label, single center, crossover, randomized clinical trial) การศึกษานี้แบ่งกลุ่มการศึกษาออกเป็น 2 กลุ่ม เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของการลดขนาดยาเคมีบำบัดที่แตกต่างกัน 2 แบบ คือแบบ protocol A คือกลุ่มที่ได้ การปรับ dose ยาเคมีบำบัดโดย ปรับลดเฉพาะ bolus dose of 5FU และแบบ protocol B กลุ่มที่มีการปรับ dose ยาเคมีบำบัดแบบ ลดเฉพาะยา oxaliplatin

Protocol A: ยกเลิกการให้ bolus dose of 5 FU, ดังนั้นยาเคมีบำบัดในกลุ่มนี้คือ oxaliplatin $85\text{mg}/\text{m}^2$ on day 1 and LV $200\text{mg}/\text{m}^2$ on day 1 then a continuous -5FU $1,200\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$, on day 1 and 2 or -46hour continuous infusion of a total -5FU of $2,400\text{mg}/\text{m}^2$

Protocol B: ลด dose oxaliplatin จาก $85\text{mg}/\text{m}^2$ เป็น $65\text{mg}/\text{m}^2$, ดังนั้นสูตรยาเคมีบำบัดในกลุ่มนี้คือ oxaliplatin $65\text{mg}/\text{m}^2$ on day 1 and LV $200\text{mg}/\text{m}^2$ on day 1, followed by a bolus -5FU $400\text{mg}/\text{m}^2$ on day 1 and a continuous -5FU $1,200\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$, on day 1 and 2 or -46hour continuous infusion of a total -5FU of $2,400\text{mg}/\text{m}^2$

โดยผู้รับการวิจัย กลุ่มที่ 1 จะเริ่มต้นที่ protocol A ใน study chemotherapy cycle 1st แล้วสลับ เป็น protocol B ใน study chemotherapy cycles 2nd, ส่วนผู้รับการวิจัย กลุ่มที่ 2 จะเริ่มต้นที่ protocol B ใน study chemotherapy cycle 1st แล้วสลับ เป็น protocol A ใน study chemotherapy cycles 2nd ตาม **รูปภาพ ที่ 2**

ระเบียบวิธีวิจัย

ประชากรและประชากรเป้าหมาย

ประชากร: ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะสามหรือสี่ หรือผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ตรงระยะสี่

ประชากรเป้าหมาย: ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะสามที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดมาตรฐานมาแล้วและต้องมารับการให้ยาเคมีบำบัดแบบเสริม (adjuvant chemotherapy) หรือผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะสี่ โดยผู้ป่วยดังกล่าวได้รับยาเคมีบำบัดสูตรโฟฟอก (FOLFOX4 หรือ mFOLFOX6) แล้วมีภาวะ neutropenia โดยค่า absolute neutrophil count น้อยกว่า $1,500 /\text{mm}^3$ ภายใน 8 วงรอบของการให้ยาเคมีบำบัด และผู้ป่วยต้องทำการรักษาต่อเนื่องในแผนกผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1. อายุ มากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. มะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะ 3 (histologically confirmed AJCC/UICC stage III adenocarcinoma colon cancer) ที่ผ่าตัดมาแล้วไม่เกินกว่า 8 สัปดาห์ (curative surgery and no more than 8 weeks prior to randomization) ต้องไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน ผู้ป่วยดังกล่าวกำลังรับการให้ยาเคมีบำบัดแบบเสริม (adjuvant chemotherapy)
3. มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะสี่ (histologically confirmed AJCC/UICC stage IV adenocarcinoma colon cancer) ที่ยังไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดชนิด palliative chemotherapy มาก่อน (de novo cases)
4. มะเร็งลำไส้ใหญ่แพร่กระจาย (metastatic adenocarcinoma colon cancer) ซึ่งเคยได้รับเคมีบำบัดแบบเสริม (adjuvant therapy) นานมากกว่า 3 ปี
5. มะเร็งลำไส้ตรงระยะสี่ (histologically confirmed AJCC/UICC stage IV adenocarcinoma rectum cancer) ยังไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดชนิด palliative chemotherapy มาก่อน (de novo cases)
6. มะเร็งลำไส้ตรงแพร่กระจาย (metastatic adenocarcinoma rectum cancer) ซึ่งเคยได้รับเคมีบำบัดแบบเสริม (adjuvant therapy) นานมากกว่า 3 ปี
7. มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) ภายหลังการรับยาเคมีบำบัด โดยค่า absolute neutrophil count น้อยกว่า $1,500 /\text{mm}^3$ ซึ่งภาวะดังกล่าวต้องเกิดขึ้นภายใน 8 วงรอบแรกของการให้ยาเคมีบำบัดสูตรโฟฟอก (FOLFOX4 หรือ mFOLFOX6)
8. ECOG performance Status (ECOG-PS) < 2

9. ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษามาก่อน หรือ ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษานานมากกว่า 6 เดือน
10. ผู้ป่วยต้องไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยามุ่งเป้า (targeted therapy) หรือ ภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) มาก่อน
11. ปริมาณความเข้มข้นเม็ดเลือดแดง (hemoglobin) ก่อนรับยาเคมีบำบัดรอบแรก มากกว่าหรือเท่ากับ 10 กรัมต่อเดซิลิตร (g/dL)
12. ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลรวม (absolute neutrophil count) ก่อนรับยาเคมีบำบัดรอบแรกมากกว่าหรือเท่ากับ 1,500 ต่อคิวบิกมิลลิเมตร ($/\text{mm}^3$)
13. ปริมาณเกล็ดเลือด (platelet count) ก่อนรับยาเคมีบำบัดรอบแรก มากกว่าหรือเท่ากับ 100,000 ต่อคิวบิกมิลลิเมตร ($/\text{mm}^3$)
14. ผู้ป่วยได้เข้าสู่กระบวนการขอความยินยอม (Informed consent process) ก่อนเข้ารับการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

1. มีภาวะไตวาย โดยอัตราการกรองของไต $\text{GFR} < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
2. มีค่าการทำงานของตับผิดปกติ ($\text{TB} > 3.0$ เท่าของค่า upper normal limited , AST or $\text{ALT} > 3.0$ เท่าของค่า upper normal limited, $\text{INR} > 1.5$ เท่าของค่า upper normal limited)
3. Life expectancy น้อยกว่า 3 เดือน
4. ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป จากการให้ยาเคมีบำบัดก่อนหน้านี้
5. โรคแพร่กระจายไปที่สมองที่ไม่สามารถควบคุมโรคได้
6. มะเร็งชนิดอื่นภายในระยะเวลา 5 ปี
7. หญิงตั้งครรภ์ หรือ หญิงให้นมบุตร
8. โรคจิตเภท

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การเกิดภาวะ neutropenia จากการใช้ FOLFOX4 จากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบอัตราการเกิด grade 3-4 neutropenia โดยรวมประมาณ 40% (6) การเกิดภาวะ neutropenia จากการใช้ mFOLFOX6 จากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบอัตราการเกิด grade 3-4 neutropenia โดยรวมประมาณ 30 % (13) เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ไม่มีการรายงานข้อมูลของ rate of recurrent neutropenia อย่างไรก็ตามจากข้อมูลของ Goldstein et al. (22) ซึ่งมีการใช้เคมีบำบัดสูตร

mFOLFOX6 และมีการปรับขนาดยาเคมีบำบัดแบบเป็นขั้นเป็นตอนเมื่อเกิดภาวะ neutropenia โดยจะลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิดโบลัสก่อน จากการศึกษาดังกล่าวพบว่าอัตราการเกิด grade 3-4 neutropenia โดยรวม 36% และผู้ป่วยต้องยุติการให้ยาเนื่องจากผลข้างเคียงด้านโลหิต (hematologic toxicity) ประมาณ 10% จากตัวเลขดังกล่าวจึงประมาณการจำนวนของ rate of recurrent neutropenia ในกลุ่มที่ใช้การลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิดโบลัสไว้ที่ 10% และประมาณการว่าความแตกต่างของ rate of recurrent neutropenia ระหว่างกลุ่มที่ใช้การลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิดโบลัส (an omitted of bolus dose of 5-FU group) กับกลุ่มที่มีการลดขนาดยาเฉพาะยาออกซาลิพลาทิน (an oxaliplatin reduction group) มีความแตกต่างประมาณ 10%

จากการการคำนวณเพื่อหาความต่างของสัดส่วน ด้วยวิธีการ McNemar's Z-test, -2Sided Equality ตามรูปภาพที่ 4 และ รูปภาพที่ 5

รูปภาพที่ 4 สมมติฐานการคำนวณตัวอย่างประชากร

		Group 'B'	
		Success	Failure
Group 'A'	Success	p11	p10
	Failure	p01	p00

H0: Both groups have the same success probability

H1: The success probability is not equal between the Groups

$p_{disc} = p_{10} + p_{01}$, $p_{diff} = p_{10} - p_{01}$

H0: $p_{10} = p_{01}$, H1: $p_{10} \neq p_{01}$

$$n = \left(\frac{z_{1-\alpha/2} \sqrt{p_{disc}} + z_{1-\beta} \sqrt{p_{disc} - p_{diff}^2}}{p_{diff}} \right)^2$$

$$1 - \beta = \Phi \left(\frac{p_{diff} \sqrt{n} - z_{1-\alpha/2} \sqrt{p_{disc}}}{\sqrt{p_{disc} - p_{diff}^2}} \right)$$

รูปภาพที่ 5 สมการที่ใช้ในการคำนวณตัวอย่างประชากร

กำหนด two-sided significance level of 0.05 , กำหนด Power at least 80%,

กำหนด $\alpha = 0.05$, กำหนด $\beta = 0.2$

ประมาณการผู้ป่วยไม่เกิดภาวะ neutropenia ใน study cycle แรก แต่เกิดภาวะ neutropenia ใน study cycle ที่สอง ประมาณ 5%, ดังนั้นจึงกำหนด p01 (no event to event) = 0.05

ประมาณการผู้ป่วยเกิดภาวะ neutropenia ใน study cycle แรก แต่ไม่เกิดภาวะ neutropenia ใน study cycle ที่สองประมาณ 30%, ดังนั้นจึงกำหนด p 10(event to no event) = 0.30

ดังนั้น $n = 42$

จำนวนประชากรทั้งหมดที่คำนวณได้คือ 42 ราย

3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

3.4.1 การสุ่มตัวอย่างประชากร (randomization)

ดำเนินการคัดเลือกผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะสามและได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดมาตรฐานมาแล้ว หรือผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะสี่หรือแพร่กระจาย โดยผู้ป่วยดังกล่าวกำลังได้รับยาเคมีบำบัดชนิด FOLFOX4 หรือ mFOLFOX6 ในแผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งผู้ป่วยดังกล่าวมีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) ภายหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด โดยวัดจากค่า complete blood count (CBC) ในวันที่ 14 ภายหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดครบล่าสุด โดยกำหนดภาวะ neutropenia ดังกล่าวจากค่า absolute neutrophil count ที่น้อยกว่า $1,500 \text{ cell/mm}^3$ และภาวะ neutropenia ต้องเกิดภายในวงรอบใดวงรอบหนึ่งจาก 8 วงรอบของการให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ของ inclusion and exclusion criteria ดังกล่าวข้างต้น

หลังจากที่ผู้ป่วยได้เข้าสู่กระบวนการขอความยินยอม (Informed consent process) แล้วนั้น (ผู้ป่วยได้ที่เข้าทำการศึกษาจะถูก randomization เข้าสู่การรักษาในสองกลุ่มการรักษา คือกลุ่ม 1 และ กลุ่ม 2 ในอัตราส่วน 1:1 การสุ่มโดยวิธี 1 in 1 block of four randomization ร่วมกับใช้ stratification factors คือ stage III colon cancer or stage IV colon cancer ร่วมในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยด้วย

3.4.2 การดำเนินการวิจัย (study procedure)

1) การประเมินก่อนการศึกษา (pre-study phase)

มีกระบวนการขอความยินยอม (informed consent process) และ randomization ก่อนการเข้าสู่การศึกษา ภายหลังจาก randomization ผู้รับการวิจัยจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย เจาะเลือดเพื่อประเมินผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ประกอบด้วย CBC, BUN, Cr., LFT) โดยกระบวนการดังกล่าวทั้งหมดจะกระทำในวันแรกของผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาลเพื่อรับยาเคมีบำบัดตามนัด และกระทำก่อนการเริ่มให้ยาเคมีบำบัด (กระบวนการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และเจาะเลือดเพื่อประเมินค่าทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวเป็นกระบวนการประเมินผู้ป่วยตามเวชปฏิบัติปกติก่อนที่จะมีการให้เคมีบำบัดของแผนกผู้ป่วยในในกรณีที่ผู้ป่วยมีผลทางห้องปฏิบัติการเดิมอยู่แล้วซึ่งทำการประเมินภายใน 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยสามารถใช้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเดิมได้โดยไม่ต้องเจาะเลือดเพิ่มเติมเมื่อผู้รับการวิจัยผ่านการประเมินและไม่มีข้อห้ามในการให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยจึงจะสามารถเริ่มรับยาเคมีบำบัดในการศึกษานี้ได้

2) กระบวนการระหว่างศึกษา (study phase)

การศึกษานี้แบ่งกลุ่มการศึกษาออกเป็น 2 กลุ่ม เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของการลดขนาดยาเคมีบำบัดที่ต่างกัน 2 แบบ คือแบบ protocol A คือกลุ่มที่มีการปรับ dose ยาเคมีบำบัดโดย ปรับลดเฉพาะ bolus dose of 5FU และแบบ protocol B คือกลุ่มที่ได้ การปรับ dose ยาเคมีบำบัดแบบ ลดเฉพาะยา oxaliplatin โดยผู้รับการวิจัย กลุ่มที่ จะเริ่มต้นที่ 1 protocol A ใน วงรอบเคมีบำบัดที่หนึ่ง (study chemotherapy cycle 1st) แล้วสลับ เป็น protocol B ในวงรอบ เคมีบำบัดที่สอง (study chemotherapy cycles 2nd), ส่วนผู้รับการวิจัย กลุ่มที่ จะเริ่มต้นที่ 2 protocol B ในวงรอบเคมีบำบัดที่หนึ่ง (study chemotherapy cycle 1st) แล้วสลับ เป็น protocol A ในวงรอบเคมีบำบัดที่สอง (study chemotherapy cycles 2nd) ตามแบบแผนการ ทำการศึกษาเบื้องต้น **รูปภาพที่ 6**

โดยระยะห่างระหว่าง study chemotherapy cycle 1st กับ study chemotherapy cycle 2nd คือ 14 วัน และหลังจากครบ 2 วงรอบของการให้ยาเคมีบำบัด ตาม study protocol ดังกล่าวผู้ป่วยจะเข้าสู่การให้ยาเคมีบำบัดตามวงรอบมาตรฐาน(standard protocol) ต่อไป โดย ขนาดของยาเคมีบำบัดตาม standard protocol ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์เจ้าของไข้

การบันทึกอัตราการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำซ้ำ และ จำนวนสัปดาห์ที่ต้องเลื่อนการให้ยา เคมีบำบัดในวงรอบถัดไป จะบันทึกเฉพาะในวงรอบเคมีบำบัดที่หนึ่งและวงรอบเคมีบำบัดที่สอง เท่านั้น ส่วนข้อมูลอื่นๆจะทำการศึกษาไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษา รวมระยะเวลาในการศึกษาทั้งหมด ประมาณ 12 เดือน

3) เกณฑ์ก่อนการเริ่มให้ยาเคมีบำบัดในแต่ละรอบ (criteria for starting the next cycle chemotherapy)

ก่อนการให้ยาเคมีบำบัดทุกครั้งผู้ป่วยจะต้องมีอาการทางคลินิกและผลตรวจทาง ห้องปฏิบัติการที่เหมาะสม สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ ประกอบด้วย

- (1) ปริมาณความเข้มข้นเม็ดเลือดแดง (hemoglobin) มากกว่าหรือเท่ากับ) กรัมต่อเดซิลิตร 9g/dL
- (2) ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลรวม (absolute neutrophil count) มากกว่าหรือเท่ากับ /) ต่อคิวบิกมิลลิเมตร 1,500mm³
- (3) ปริมาณเกล็ดเลือด (platelet count) มากกว่าหรือเท่ากับ /) ต่อคิวบิกมิลลิเมตร 75,000mm³
- 4) ค่าการทำงานของไตไม่ผิดปกติไปจากค่าเดิม (creatinine > 2 time from baseline)
- (4) ค่าการทำงานของตับปกติ total bilirubin < 3.0mg/dL, AST (SGOT) < 100IU/L, ALT (SGPT) < 100IU/L

5) แพทย์เจ้าของไข้ประเมินพบว่า ผู้ป่วยอาการทางคลินิกที่ไม่เหมาะสมในการให้ยาเคมีบำบัดในขณะนั้น โดยประเมินตามมาตรฐานเวชปฏิบัติทั่วไป (12)

หากผู้ป่วยไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดตาม cycle schedule ได้ ให้เลื่อนการรับยาเคมีบำบัด ออกไป 7 วัน และต้องทำการประเมินอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการใหม่อีกครั้ง

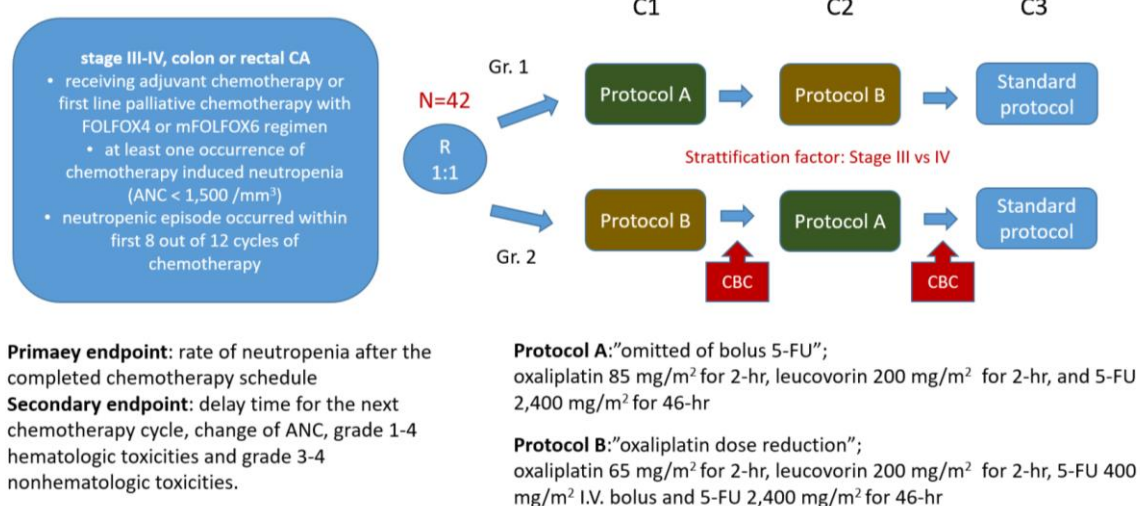
4) ขนาดของยาเคมีบำบัด

ขนาดยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้เป็นขนาดยาเคมีบำบัดที่ทำการลดปริมาณลง 1 ระดับ (1 level) จาก dose จาก dose ปกติของ mFOLFOX6

รูปภาพที่ 6 study schema



Single center, crossover, randomized clinical trial



4.1) mFOLFOX6 regimen ประกอบด้วย oxaliplatin (85 mg/m²) day 1 concurrent with modified de Gramont regimen (LV 200 mg/m², given as a 2-hour intravenous infusion on day 1, followed by a bolus 5-FU, 400 mg/m², on day 1 and a continuous 5-FU, 1,200 mg/m²/day, on day 1 and 2 or 46-hour continuous infusion of a total 5-FU of 2,400 mg/m²) (10, 12, 22, 23, 28) โดยให้ทุกๆ 2 weeks จำนวน 12 cycles หรือหรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงได้ หรือมีหลักฐานว่าโรคกำเริบ

4.2) Protocol A: ยกเลิกการให้ bolus dose of 5 FU, ดังนั้นยาเคมีบำบัดในกลุ่มนี้คือ

oxaliplatin 85 mg/m^2 on day 1 and LV 200 mg/m^2 on day 1 then a continuous -5FU $1,200 \text{ mg/m}^2/\text{day}$, on day 1 and 2 or -46hour continuous infusion of a total -5FU of $2,400 \text{ mg/m}^2$

4.3) Protocol B: ลด dose oxaliplatin จาก 85 mg/m^2 เป็น 65 mg/m^2 (ทำการลด dose oxaliplatin 25%)ตั้งนั้นสูตรยาเคมีบำบัดในกลุ่มนี้คือ oxaliplatin 65 mg/m^2 on day 1 and LV 200 mg/m^2 on day 1, followed by a bolus -5FU 400 mg/m^2 on day 1 and a continuous -5FU $1,200 \text{ mg/m}^2/\text{day}$, on day 1 and 2 or -46hour continuous infusion of a total -5FU of $2,400 \text{ mg/m}^2$

ตารางที่ 1 ขนาดยาเคมีบำบัด

	Oxaliplatin day 1 (mg/m^2)	Leucovorin day 1 (mg/m^2)	Bolus 5-FU day 1 (mg/m^2)	Infusion 5-FU day 1 and day 2 (mg/m^2)
mFOLFOX6	85	200	400	1,200
Protocol A	85	200	-	1,200
Protocol B	65	200	400	1,200

3.4.3) การเฝ้าระวังด้านความปลอดภัย (safety monitoring)

1. ซักประวัติ ตรวจร่างกาย โดยเฉพาะ vital signs, BMI, BSA and general physical examination ทุกครั้งก่อนเริ่มให้เคมีบำบัด
2. ประเมินค่า CBC, Creatinine, Liver function test ทุกครั้งก่อนเริ่มให้เคมีบำบัด ผู้รับการวิจัยจะต้องมีปริมาณความเข้มข้นเม็ดเลือดแดง (hemoglobin) มากกว่าหรือเท่ากับ 9 กรัมต่อเดซิลิตร (g/dL) ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลรวม (absolute neutrophil count) มากกว่าหรือเท่ากับ $1,500/\text{mm}^3$ ปริมาณเกล็ดเลือด (platelet count) มากกว่าหรือเท่ากับ $75,000/\text{mm}^3$ ไม่พบการทำงานของไตที่ผิดปกติ (creatinine > 2 time from baseline) และไม่พบค่าการทำงานของตับผิดปกติ (total bilirubin $< 3.0 \text{ mg/dL}$, AST (SGOT) $< 100 \text{ IU/L}$, ALT (SGPT) $< 100 \text{ IU/L}$) หากพบค่าที่ผิดปกติดังกล่าวให้แจ้งผู้ทำวิจัยหลักและแพทย์เจ้าของไข้ ,เลื่อนการให้ยาเคมีบำบัด และประเมินค่า laboratory data ดังกล่าวใหม่อีก 7 วัน

3. การเกิดผลข้างเคียงใดๆจากการศึกษา (event of any adverse effects) ต้องแจ้งผู้วิจัยหลักทุกครั้ง

3.4.4) เกณฑ์ในการยุติการศึกษา (withdrawal criteria)

1. พบการกลับเป็นซ้ำของโรค (recurrence of disease) หรือ โรคมมีการกำเริบ (progression of disease)
2. มีภาวะ febrile neutropenia ระหว่างการศึกษา
3. พบผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดด้านอื่นๆระหว่างการศึกษา (ยกเว้นภาวะ anemia, neutropenia, thrombocytopenia) ความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป
4. มีการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดจากวงรอบปกติที่ควรได้มากกว่า 28 วันไม่สามารถรับเคมีบำบัดได้ภายใน 6 สัปดาห์นับจากวันที่รับยาเคมีบำบัดรอบล่าสุด
5. ผู้ป่วยเสียชีวิต
6. ผู้รับการวิจัยปฏิเสธที่จะเข้ารับการศึกษาต่อ หรือ แพทย์เจ้าของไข้พิจารณาให้ยุติการศึกษา

3.5 การรวบรวมข้อมูล

3.5.1) การสังเกตและการวัด (OBSERVATION AND MEASUREMENT)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย)Baseline characteristic เก็บโดยใช้ (case record form (CRF) ดังเอกสาร 1S (ภาคผนวก(

Rate of recurrent neutropenia: นับเหตุการณ์ที่มี Grade 3-4 neutropenia ในวันก่อนให้ยาเคมีบำบัดรอบถัดไป โดยจะมีการเจาะ complete blood count (CBC) ทุก 2 อาทิตย์ก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัด , ระดับ grade of neutropenia อ้างอิงตาม CTCAE version 4.03(21)

Adverse effect อื่นๆ: บันทึกทุกครั้งใน case record form ก่อนให้ยาเคมีบำบัด หรือเมื่อผู้ป่วยได้รับการนอนโรงพยาบาล, อ้างอิงตาม CTCAE version 4.03(21)

จำนวนสัปดาห์ที่ต้องเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดในวงรอบถัดไป จะมีการนับเป็นจำนวนสัปดาห์ที่ต้องเลื่อนรอบวงการให้ยาเคมีบำบัด โดยเหตุผลของการเลื่อนมาจากค่า absolute neutrophil ที่น้อยกว่า $1,500 \text{ cell/mm}^3$ หรือ platelet count น้อยกว่า $100,000 \text{ cell/mm}^3$

3.5.2) การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย)Baseline characteristic(เก็บโดยใช้ case record form (CRF) ประกอบด้วย อายุ, เพศ, โรคร่วม, ยาที่ใช้ในปัจจุบัน, performance-status score, clinical stage AJCC/UICC stage, histologic appearance, history of bowel obstruction , site of cancer,

site of metastasis, history of previous chemotherapy, history of previous radiotherapy , number of chemotherapy cycles before enrollment and any adverse events from previous chemotherapy

Physical examination: performance status, vital signs, BMI, BSA and general physical examination โดยประเมินที่ baseline และทุกครั้งก่อนเริ่มให้เคมีบำบัด

Laboratory data: CBC, Renal function test (Cr.), Liver function test โดยประเมินที่ baseline และทุกครั้งก่อนเริ่มให้เคมีบำบัด, ECG and CEA โดยประเมินที่ baseline

Event of adverse effect: hematologic complication, GI complication, neurologic complication ตามคำนิยาม Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE version 4.03(21) โดยวัดทุกครั้งก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด

Relative dose intensity (RDI) of oxaliplatin and 5-FU วัดเมื่อสิ้นสุดการให้เคมีบำบัดครบทั้งหมด

Rate of delay chemotherapy session, rate of discontinuous chemotherapy session and reasons of discontinuous chemotherapy session

Number of completed chemotherapy session

ตารางที่ 2 แผนการจัดเก็บข้อมูล

	Pre	Treatment phase		Follow-up phase*										End			
		1	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		11	12	
Study months		1	2														
Study cycles (biweekly)		1	2														
Informed consent	x																
Demo data/ Med history	x	x	x	x													x
Vital signs	x	x	x	x													x
Physical examinations	x	x	x	x													x
Adverse Event	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Lab. Assessment (CBC, Cr, LFT)	x	x	x	x													x
ECG	x																
CEA	x																
Imaging assessment	**																

* Follow-up phase เป็นไปตาม standard protocol ของสถาบัน, ระยะเวลาในการติดตามคือ จนกว่าผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดครบ 12 cycles หรือ สิ้นสุดการรักษาตามแผนเดิมของแพทย์เจ้าของไข้ และระยะเวลาโดยรวมไม่เกิน 6 เดือน

** เป็นไปตาม standard protocol ของสถาบัน

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

- 1) ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงปกติรายงานเป็น Mean (SD)
- 2) ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงไม่ปกติรายงานเป็น Median (IQR)
- 3) ข้อมูลเชิงคุณภาพรายงานเป็นร้อยละหรือความถี่
- 4) ความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงระหว่าง กลุ่มใช้ 2paired t-test
- 5) ความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงภายในกลุ่มใช้ pair t-test.
- 6) ผลลัพธ์ของความแตกต่างของข้อมูลเชิงคุณภาพใช้ McNemar's Z-test

- 7) การมีนัยสำคัญทางสถิติใช้ค่า P value < 0.05
 8) ใช้โปรแกรม SPSS version ในการประมวลผลข้อมูล 22

3.7 ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัยตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดโครงการ

ระยะเวลา 1 ปี ดังแสดงใน ตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน

กิจกรรม	พ .ศ.2561				พศ. 2562									พศ. 2563						
	9	1	1	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	1	1	2	3	4
1.ศึกษาเตรียมงาน		0	1	2																
2.รวบรวมข้อมูล					x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
3.วิเคราะห์ข้อมูล																	x	x	x	
4.รายงาน ผลการวิจัย																				x

3.8 สถานที่ทำวิจัย

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เลขที่ 1873 ถนน
 พระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

3.9 งบประมาณ

ค่าเอกสาร 5,000 บาท

ดำเนินการขอทุนจาก หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
 มหาวิทยาลัย

หมายเหตุ ค่ายาเคมีบำบัด ค่าสารน้ำทางหลอดเลือด ค่าอุปกรณ์ทางการแพทย์ ค่าผลเลือดทาง
 ห้องปฏิบัติการ ค่ารังสีวินิจฉัย และค่ารักษาพยาบาลอื่นๆของผู้เข้าร่วมวิจัย ใช้ตามสิทธิการรักษาปกติ
 เนื่องจากการให้ยาเคมีบำบัดดังกล่าวเป็นการรักษาตามมาตรฐานที่ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องได้รับอยู่แล้วตาม
 วงรอบของการให้ยาเคมีบำบัดปกติ

ค่าเดินทาง และค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาล ใช้ตามสิทธิการรักษาปกติ เนื่องจากการให้ยาเคมีบำบัดดังกล่าวผู้เข้าร่วมวิจัยต้องนอนโรงพยาบาลได้รับอยู่แล้วตามวงรอบของการให้ยาเคมีบำบัดปกติ การทำวิจัยครั้งนี้ไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยเสียประโยชน์จากเดิมที่ผู้ป่วยต้องรับการรักษาตามปกติที่ผู้ป่วยได้รับอยู่แล้ว



บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

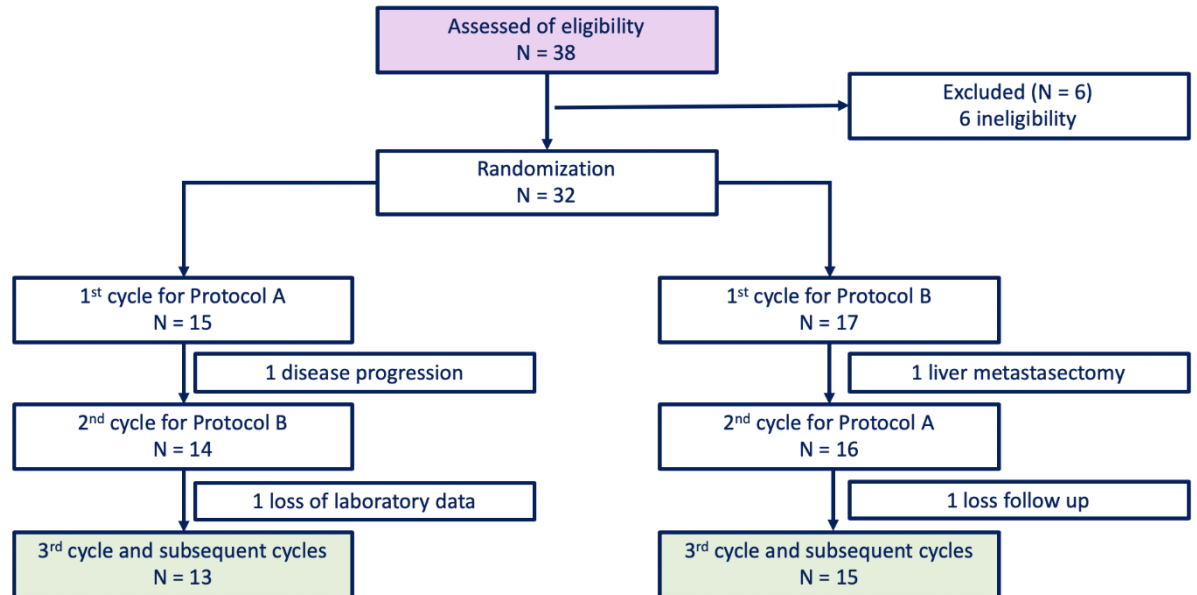
ตั้งแต่เดือน สิงหาคม พ .ศ.2562 ถึงเดือน เมษายน พ .ศ.2563 มีผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือลำไส้ตรงระยะที่สามหรือสี่ และได้เข้ารับการรักษาที่หน่วยมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผู้ป่วยที่เขยอยู่ในเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษาและได้เข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ จำนวน 38 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 32 รายที่ถูกสุ่มเข้าสู่การศึกษา โดยแบ่งเป็น 15 รายที่ถูกสุ่มเข้าสู่กลุ่มการศึกษาที่ 1 และ 17 ราย ถูกสุ่มเข้าสู่กลุ่มการรักษาที่ 2 ดังแสดงใน **รูปที่ 7**

ในผู้ป่วย 15 รายที่ถูกสุ่มเข้าสู่การรักษาในกลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยทุกรายได้รับเคมีบำบัดสูตร “Protocol A” ในรอบการรักษาแรก มีผู้ป่วย 14 รายได้รับเคมีบำบัดสูตร “Protocol B” ในรอบการรักษาที่สอง และมีผู้ป่วย 13 รายที่เข้าการรักษาที่สามหรือรอบถัดไป, มีผู้ป่วยในกลุ่มการรักษาที่ 1 จำนวน 2 รายถูกออกจากการศึกษาโดยมีผู้ป่วยผู้ป่วย 1 ราย ตรวจพบว่ามีการกำเริบของโรคก่อนการเริ่มยาเคมีบำบัดรอบที่สอง และผู้ป่วย 1 รายมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ครบถ้วนก่อนเริ่มการรักษาที่สาม

ในผู้ป่วย 17 รายที่ถูกสุ่มเข้าสู่การรักษาในกลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยทุกรายได้รับเคมีบำบัดสูตร “Protocol B” ในรอบการรักษาแรก มีผู้ป่วย 16 รายได้รับเคมีบำบัดสูตร “Protocol A” ในรอบการรักษาที่สอง และมีผู้ป่วย 15 รายที่เข้าการรักษาที่สามหรือรอบถัดไป, มีผู้ป่วยในกลุ่มการรักษาที่ 2 จำนวน 2 รายถูกออกจากการศึกษาโดยมีผู้ป่วยผู้ป่วย 1 ราย ได้ยุติการรักษาเพื่อไปทำการผ่าตัดตัดก่อนการเริ่มยาเคมีบำบัดรอบที่สอง และผู้ป่วย 1 รายไม่ได้มาตรวจรักษาตามนัดก่อนเริ่มการรักษาที่สาม ดังแสดงใน **รูปที่ 7**

จากที่กล่าวมาข้างต้น จึงมีผู้ป่วยจำนวน 28 ราย จากจำนวน 32 ราย ร้อยละ)87.5(ที่ได้รับเคมีบำบัดครบรอบ ของการศึกษา โดยผู้ป่วยทั้ง 28 รายดังกล่าว จะถูกนำข้อมูลมาวิเคราะห์ตาม การวิเคราะห์แบบตามแผนการทดลอง)per protocol analysis ดังแสดงใน (**รูปที่ 7**

รูปภาพที่ 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ถูกสุ่มเข้าการศึกษา



ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาขณะสู่มเข้าสู่กลุ่มการรักษา

*SD, **IQR

Table 4. Baseline characteristics				
Population	Group 1 (percentage or SD) N=15 (46.9%)	Group 2 (percentage or SD) N=17 (53.1%)	total (percentage) N=32 (100%)	P value
Type				0.529
Colon cancer	9 (60%)	12 (70.6%)	21 (65.6%)	
Rectal cancer	6 (40%)	5 (29.4%)	11 (34.4%)	
stage				0.982
3	8(53.3%)	9(52.9%)	17 (53.1%)	
sex				0.688
female	9 (60%)	9 (52.9%)	18 (56.3%)	
ECOG				0.471
1	13 (86.7%)	16 (94.1%)	29 (90.6%)	
underlying disease				0.755
Yes	8 (53.3%)	10 (58.8%)	18 (56.3%)	
Age	61.60 (14.85)*	63.47 (8.41)*		0.659
Number of previous chemotherapy	4 (2, 4)**	2 (1, 5.5)**		0.309
T stage				0.194
pT3	8 (53.3%)	9 (52.9%)	17 (53.1%)	
pT4	7 (46.7%)	5 (29.4%)	12 (37.5%)	
N stage				0.738
pN1	7 (46.7%)	10 (58.8%)	17 (53.1%)	
pN2	5 (33.3%)	5 (29.4%)	19 (31.3%)	
M stage				0.982
M1	7 (46.7%)	8 (47.15)	15 (46.9%)	
site of metastasis				0.765
Liver metastasis	4 (26.7%)	6 (53.3%)	10 (31.3%)	
history of bowel obstruction				0.461
Yes	2 (13.3%)	4 (23.5%)	6 (18.8%)	
Type of				0.539

chemotherapy				
mFOLFOX6	12 (80%)	12 (70.6%)	24 (75%)	
Number of FOLFOX cycles	4 (2,4)**	2 (1,5.5)**		0.309
BW	54.89 (11.09)*	52.91 (9.33)*		0.588
BMI	21.49 (3.68)*	20.36 (2.88)*		0.339
BSA	1.58 (1.41, 1.72)**	1.53 (1.43, 1.62)**		0.45
Previous AEs	6 (40%)	5 (29.4%)	11 (34.4%)	0.529
Hb (g/dL)	11.49 (1.93)*	11.17 (1.25)*		0.575
Hb Grade				0.384
1	7 (46.7%)	12 (70.6%)	19 (59.4%)	
WBC	3100 (2400, 3970)**	2990 (2575, 3800)**		0.91
Leukopenia, grade				0.276
2	6 (40%)	8 (47.1%)	14 (43.8%)	
Absolute neutrophil count	1,100 (590, 1272)**	1,176 (994, 1350)**		0.335
Neutropenia, grade				0.811
2	10 (66.7%)	12 (70.6%)	22 (68.8%)	
3	5 (33.3%)	5 (29.4%)	10 (31.3%)	
Platelet count	184,000 (69,081.94)*	175,529.41 (115,932.69)*		0.789
Low platelet count, grade 1	3 (20%)	6 (35.3%)	9 (28.1%)	0.345
Both neutropenia and thrombocytopenia	3 (20%)	7 (41.2%)	10 (31.3%)	0.197

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยจำนวน 32 รายที่ถูกสุ่มเข้าสู่การศึกษา ไม่พบความแตกต่างในแง่ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเมื่อนำมาเปรียบเทียบกัน ดังแสดงในตารางที่ 4 และตารางที่ 10(ภาคผนวก(โดยพบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 61.6 ปีในกลุ่มที่ 1 และ 63.47 ปีในกลุ่มที่ 2, เป็นเพศหญิงร้อยละ 60 ในกลุ่มที่ 1 และร้อยละ 52.9 ในกลุ่มที่ 2, ผู้ป่วยในการศึกษานี้ถูกวินิจฉัยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่เป็นส่วนใหญ่เป็นส่วนมาก ร้อยละ)65.6) , ระยะที่วินิจฉัยมักเป็นระยะที่สาม ร้อยละ)53.1), ผู้ป่วยทั้งหมดมีเกณฑ์สมรรถภาพร่างกายดีถึงดีมาก (ECOG 0-1), ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับก่อนเข้าการศึกษาคือสูตร mFOLFOX6 โดยเป็นสัดส่วนร้อยละ 80 และร้อยละ 70.6 ในกลุ่มที่หนึ่งและกลุ่มที่สองตามลำดับ อย่างไรก็ตามพบว่าจำนวนรอบของการได้รับเคมีบำบัดก่อนเข้ารับการศึกษาพบในกลุ่มที่ 1 มีจำนวนรอบของการได้รับเคมีบำบัดมากกว่ากลุ่มที่ 2 โดยมีค่ามัธยฐานจำนวนรอบเคมีบำบัดที่ 4 รอบในกลุ่มที่ 1 และ 2 รอบในกลุ่มที่ 2 แต่ค่าดังกล่าวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระยะ ,) ของก้อนมะเร็งระดับสี่(pT4) พบร้อยละ 37.5 ของประชากรรวม โดยพบระยะของก้อนมะเร็งระดับสี่(pT4) ในอัตราที่มากกว่าในกลุ่มที่ 1 เทียบกับกลุ่มที่ 2 โดยแบ่งเป็นในกลุ่มที่ 1 ร้อยละ 46.7 และกลุ่มที่ 2 ร้อยละ 29.4 อย่างไรก็ตามค่าดังกล่าวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, ระยะของต่อมน้ำเหลือง (N stage) ของประชากรรวม ส่วนมากเป็นระยะที่หนึ่ง ร้อยละ)53.1), พบโรคระยะแพร่กระจาย (M1) ร้อยละ 46.9 ของประชากรรวม โดยพบระยะแพร่กระจาย(M1) ร้อยละ 46.7 ในกลุ่มที่ 1 และร้อยละ 47.2 ในกลุ่มที่ 2, พบการแพร่กระจายของโรคไปที่ตับร้อยละ 31.3 ของประชากรรวม โดยพบในกลุ่มที่ 2 มากกว่ากลุ่มที่ 1 คือร้อยละ 53.3 และ 26.7 ในกลุ่มที่สองและกลุ่มที่หนึ่งตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างในแง่ของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อแรกวินิจฉัยว่ามีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำกว่าก่อนเข้าวิจัย ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่หนึ่งและกลุ่มที่สอง โดยพบระดับความเข้มข้นเม็ดเลือดแดงทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน โดยค่าเฉลี่ยในกลุ่มที่หนึ่งคือ 11.49 g/dL และค่าเฉลี่ยในกลุ่มที่สองคือ 11.17 g/dL, ไม่พบความแตกต่างกันของระดับเม็ดเลือดขาวรวมของทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่หนึ่งมีค่ามัธยฐานที่ 3,100 /mm³ และกลุ่มที่สองมีค่ามัธยฐานที่ 2,990 /mm³, ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่หนึ่งมีค่ามัธยฐานที่ 1,100 /mm³ และกลุ่มที่สองมีค่ามัธยฐานที่ 1,176 /mm³, ค่าเฉลี่ยจำนวนเกล็ดเลือดในกลุ่มที่หนึ่งคือ 184,000 /mm³ และในกลุ่มที่สองคือ 175,529.41 /mm³ และ ,หากแบ่งตามระดับความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ พบว่าความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำส่วนมากอยู่ที่ระดับสอง ร้อยละ)68.8) โดยพบในกลุ่มที่หนึ่ง ร้อยละ 66.7 และในกลุ่มที่สองร้อยละ 70.6 , ความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับสามพบร้อยละ 31.3 แบ่งเป็นร้อยละ 33.3 และ 29.4 ในกลุ่มที่หนึ่งและกลุ่มที่สองตามลำดับ, ภาวะเกล็ดเลือดต่ำความรุนแรงระดับหนึ่ง พบว่าในกลุ่มที่ 2 มีภาวะ

เกล็ดเลือดต่ำความรุนแรงระดับหนึ่ง พบในอัตราที่สูงกว่ากลุ่มที่ 1 คือ ร้อยละ 35.3 เทียบกับร้อยละ 20 ตามลำดับนอกจากนี้,ยังพบผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 31.3) โดยพบในกลุ่มที่หนึ่ง 3 ราย (ร้อยละ 20) และกลุ่มที่สอง 7 ราย (ร้อยละ 41.2) ถึงแม้ว่าอัตราการพบภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำดังกล่าว ในกลุ่มที่สองจะมากกว่ากลุ่มที่หนึ่ง อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รายละเอียดจากที่กล่าวมาข้างต้นแสดงใน ตารางที่ 4 และตารางที่ 10 (ภาคผนวก(

Table 5 Baseline Characteristics between treatment group			
	Protocol A (n=28)	Protocol B (n=28)	P value
Body weight (kg.)	55.14 (11.53)	54.76 (10.92)	0.23
Body mass index (kg/m ²)	21.56 (3.63)	21.37 (3.37)	0.149
Body surface area (m ²)	1.56 (0.19)	1.55 (0.18)	0.534
Hemoglobin (g/dL)	11.19 (1.9)	11.11 (1.85)	0.534
White blood cell count (/ μL^3)	4385 (3045)*	4560 (1637.5)*	0.741
Absolute neutrophil count (/ μL^3)	2300 (1963)*	2282.5 (1567.5)*	0.716
Platelet count (/ μL^3)	212,500 (97,250)*	210,500 (87,250)*	0.82
Creatinine (mg/dL)	0.75 (0.26)	0.79 (0.25)	0.179
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73m ²)	88.38 (21.17)	85.23 (21.28)	0.098
Total bilirubin(mg/dL)	0.39 (0.26)*	0.48 (0.26)*	0.161
Direct bilirubin(mg/dL)	0.18 (0.14)*	0.2 (0.12)*	0.491
Albumin(g/dL)	3.9 (0.4)*	3.9 (0.6)*	0.988
AST(U/L)	28.5 (26.75)*	27.5 (21.5)*	0.879
ALT(U/L)	25.5 (28.5)*	21.5 (21)*	0.696
ALP(U/L)	73 (39.25)*	74 (42.75)*	0.909

ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยก่อนให้เคมีบำบัดในแต่ละรอบ

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแบ่งตามชนิดของสูตรเคมีบำบัด พบว่าข้อมูลน้ำหนักดัชนีมวลกาย (BMI) พื้นที่ผิวกาย (BSA) ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hemoglobin) เม็ดเลือดขาวรวม (white blood cell count) เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลรวม (absolute neutrophil count) เกล็ดเลือด (platelet) ค่าครีเอทีนีน (creatinine) ค่าการกรองของไต (glomerular filtration rate) ค่าบิลิรูบินรวม (total bilirubin) ค่าไตรกรีบิลิรูบิน (direct bilirubin) ค่าโปรตีนอัลบูมิน (albumin) ค่าเอนไซม์ตับทั้ง aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) และ alkaline phosphatase (ALP) ของกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร “Protocol A” หรือ “Protocol B” ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังรายละเอียดที่แสดงในตารางที่ 5

4.3 ผลการศึกษา

4.3.1) อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

จากประชากรทั้งหมด 28 รายที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตร Protocol A และสูตร Protocol B ครบทั้ง 2 สูตรนั้น พบว่าอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด Protocol A พบจำนวน 6 รายใน 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.4 ส่วนอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด Protocol B พบจำนวน 8 รายใน 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 28.6%

โดยหากพิจารณาแยกเฉพาะสูตรเคมีบำบัดแล้ว พบว่าผู้ป่วยจำนวน 17 รายใน 28 ราย (ร้อยละ 60.71) พบอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเฉพาะรอบที่ให้ยาเคมีบำบัดสูตร Protocol A โดยไม่เกิดในรอบที่ให้ยาเคมีบำบัดสูตร Protocol B พบ 3 ราย (ร้อยละ 10.71) ในขณะที่อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเฉพาะรอบที่ให้ยาเคมีบำบัดสูตร Protocol B โดยไม่เกิดในรอบที่ให้ยาเคมีบำบัดสูตร Protocol A พบ 5 ราย (ร้อยละ 17.86) และพบว่าผู้ป่วย 3 รายใน 28 ราย (ร้อยละ 10.71) พบอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำทั้งในรอบที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร Protocol A และ Protocol B รายละเอียดดังแสดงใน ตารางที่ 6

จากที่กล่าวมาข้างต้นจึงพบว่าอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ จะพบการเกิดที่ต่ำกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการปรับสูตรเคมีบำบัดแบบยกเลิกการให้โบลัสโดสของฟลูโอโรราซิล (omitted bolus fluorouracil group or Protocol A) เมื่อเทียบกับการปรับสูตรเคมีบำบัดแบบลดขนาดออกซาลิพลาติน (oxaliplatin dose reduction group or Protocol B) คือร้อยละ 10.71 เทียบกับ 17.86 ตามลำดับ และเมื่อคำนวณ การลดความเสี่ยงสัมบูรณ์ (absolute risk reduction, ARR) ระหว่างสูตรเคมีทั้งสองสูตร จะพบค่าการลดความเสี่ยงสัมบูรณ์เท่ากับร้อยละ 7.15 ซึ่งอัตรา

การเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่พบน้อยกว่าในการปรับสูตรเคมีบำบัดแบบยกเลิกการให้โบลัสโดสของฟลูโอโรยูราซิลนั้น ตรงตามสมมติฐานที่ตั้งไว้ อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.727$)

4.3.2) การเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาภายหลังได้รับเคมีบำบัดในแต่ละสูตร

พบว่าอัตราการเกิดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3-4) neutropenia grade 3-4 มีแนวโน้ม (พบในประชากรที่ได้รับสูตร Protocol A น้อยกว่า Protocol B กล่าวคือพบ (3.57 ร้อยละ) ราย 1 เทียบกับ (14.29 ร้อยละ) ราย 4 ใน Protocol A เทียบกับ Protocol B ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม อัตราดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) $P = (0.375$

ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดเม็ดเลือดขาวรวมต่ำระดับ 1-3 (leukopenia grade 1-3)) ระหว่างประชากรที่ได้รับสูตร Protocol A กับ Protocol B กล่าวคือพบ 19 ราย (ร้อยละ)67.9%) เทียบกับ 21 ราย (ร้อยละ)75%) ใน Protocol A เทียบกับ Protocol B ตามลำดับ) $P = 0.754$)

ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดเกล็ดเลือดต่ำหลังจากได้รับเคมีบำบัด ระหว่างประชากรที่ได้รับสูตร Protocol A กับ Protocol B โดยพบอัตราการเกิดเกล็ดเลือดต่ำระดับ 1-2 (thrombocytopenia, grade 1-2) 9 ราย (ร้อยละ 32.14) ในกลุ่ม Protocol A และอัตราการเกิดเกล็ดเลือดต่ำระดับ 1-2 (thrombocytopenia, grade 1-2) 11 ราย (ร้อยละ 39.28) ในกลุ่ม Protocol B และพบว่ามีผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 10.71) ที่เกิดเกล็ดเลือดต่ำระดับ 1 (thrombocytopenia, grade 1) เฉพาะช่วงที่ได้รับเคมีบำบัด Protocol B (0% vs 10.71% , protocol A vs protocol B, respectively) ดังแสดงในตารางที่ 7 และตารางที่ 11 ตามลำดับ) $P = 0.625$)

ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางหลังจากให้เคมีบำบัด ระหว่างประชากรที่ได้รับเคมีบำบัดสูตร Protocol A กับ Protocol B โดยพบอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางระดับ 1-3 จำนวน 21 ราย (ร้อยละ)75) ในกลุ่ม Protocol A ซึ่งภาวะโลหิตจางที่พบบ่อยมากเป็นภาวะโลหิตจางระดับ 1-2 โดยพบภาวะโลหิตจางระดับ 3 ในกลุ่มนี้เพียง 1 ราย (ร้อยละ)3.57) ส่วนในกลุ่ม Protocol B พบอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางระดับ 1-3 จำนวน 20 ราย (ร้อยละ)71.43) ซึ่งภาวะโลหิตจางที่พบบ่อยมากเป็นภาวะโลหิตจางระดับ 1-2 โดยพบภาวะโลหิตจางระดับ 3 ในกลุ่มนี้เพียง 1 ราย (ร้อยละ) 3.57) ดังแสดงในตารางที่ 7 และตารางที่ 12 ตามลำดับ,) $P = 1.000$) ส่วนค่ามัธยฐานเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (ANC), ค่าเฉลี่ยเม็ดเลือดขาวรวม (WBC), ค่าเฉลี่ยเกล็ดเลือด (platelet count) และค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบิน (Hb) ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 6 อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทฟิลต่ำ

Rate of recurrent neutropenia				
		Recurrence neutropenia in Protocol B		Total
		No recurrence neutropenia	Recurrence neutropenia	
Recurrence neutropenia in protocol A	No recurrence neutropenia	17 (60.71%)	5 (17.86%)	22
	Recurrence neutropenia	3 (10.71%)	3 (10.71%)	6
Total		20	8	28
P value		0.727		

ตารางที่ 7 การเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาภายหลังได้รับเคมีบำบัดในแต่ละสูตร

	Protocol A (N=28)	Protocol B (N=28)	P value
Neutropenia, grade			0.611
0	13	13	
1	9	7	
2	5	4	
3	1	4	
ANC (/mL ³)	1,750 (1,516.5, 2,286.3)**	1,790 (1,230, 2,189.3)**	0.300
Leukopenia, grade			0.754
0	9	7	
1	14	15	
2	5	5	
3	0	1	
WBC (/mL ³)	4,142.5 (1,241.48)*	3,932.86 (1,579.48)*	0.527
Thrombocytopenia, grade			0.625
0	19	17	
1	7	9	
2	2	2	
Platelet count (/mL ³)	193,107.14 (88,647.59)*	171,214.29 (63,019.90)*	0.064
Hb grade			1.000
0	7	8	
1	13	13	
2	7	6	
3	1	1	
Hb (g/dL)	11.05 (1.79)*	11.08 (1.79)*	0.792

(Mean(SD)*, Median(IQR)**)

4.3.3) การเลื่อนรอบของเคมีบำบัด

พบว่าในประชากรที่ได้รับเคมีบำบัดสูตร Protocol A มีการเลื่อนรอบของเคมีบำบัด น้อยกว่า Protocol B อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P value = 0.002) ดังแสดงในตารางที่ 8, โดยพบว่า ภายหลังจากได้รับเคมีบำบัดสูตร Protocol A ต้องเลื่อนรอบการให้เคมีบำบัดจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 21.42) โดย 3 รายมีการเลื่อนเคมีบำบัด 1 อาทิตย์และ 3 รายมีการเลื่อนเคมีบำบัดจำนวน 2 อาทิตย์, ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร Protocol B ต้องเลื่อนรอบการให้เคมีบำบัดจำนวน 9 ราย ร้อยละ 32.14 (โดย 5 รายมีการเลื่อนเคมีบำบัด 1 อาทิตย์และ 3 รายมีการเลื่อนเคมีบำบัดจำนวน 2 อาทิตย์ และ 1 รายมีการเลื่อนเคมีบำบัดจำนวน 3 อาทิตย์

ตารางที่ 8 การเลื่อนรอบของเคมีบำบัด

	Protocol A (N=28)	Protocol B (N=28)	P value
delay next chemotherapy cycle	21.42%	32.14%	0.002

4.3.4) ผลข้างเคียงอื่นๆ ภายหลังจากให้เคมีบำบัด

ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดท้องเสียถ่ายเหลวภายหลังจากให้เคมีบำบัด ระหว่างเคมีบำบัดสูตร Protocol A กับเคมีบำบัดสูตร Protocol B โดยพบท้องเสียถ่ายเหลวระดับ 1-2 จำนวน 8 ราย ร้อยละ 28.57 ในกลุ่ม (Protocol A เทียบกับ ท้องเสียถ่ายเหลวระดับ 1-2 จำนวน 6 ราย ร้อยละ 21.43) ในกลุ่ม Protocol B, (P = 0.500) ดังแสดงในตารางที่ 9 และ 14

ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดคลื่นไส้อาเจียนภายหลังจากให้เคมีบำบัด ระหว่างเคมีบำบัดสูตร Protocol A กับเคมีบำบัดสูตร Protocol B โดยพบคลื่นไส้อาเจียนระดับ 1-3 จำนวน 3 ราย ร้อยละ 10.71 ในกลุ่ม (Protocol A เทียบกับ คลื่นไส้อาเจียนระดับ 1-3 จำนวน 2 ราย ยลร้อยละ 7.14) ในกลุ่ม Protocol B, (P = 1.000) ดังแสดงในตารางที่ 9 และ 15

และไม่พบความแตกต่างของอัตราการเกิดปลายประสาทอักเสบภายหลังจากให้เคมีบำบัด (peripheral neuropathy ระหว่างเคมีบำบัดสูตร Protocol A กับเคมีบำบัดสูตร Protocol B โดยพบปลายประสาทอักเสบระดับ 1-2 จำนวน 11 ราย ร้อยละ 39.29) ในกลุ่ม Protocol A เทียบกับ ปลายประสาทอักเสบระดับ 1-2 จำนวน 10 ราย ร้อยละ 35.71) ในกลุ่ม Protocol B,)P = 1.000) ดังแสดงในตารางที่ 9 และ 16

ตารางที่ 9 ผลข้างเคียงด้านอื่นๆภายหลังรับยาเคมีบำบัด

	Protocol A (N=28)	Protocol B (N=28)	P value
diarrhea, (any grade)	28.57%	21.43%	0.500
nausea and vomiting, (any grade)	10.71%	7.14%	1.000
peripheral neuropathy, (any grade)	39.29%	35.71%	1.000



บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้ได้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่เกิดซ้ำภายหลังได้รับเคมีบำบัดสูตร FOLFOX regimen ซึ่งการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่มีการศึกษาแบบทดลอง (randomised control trial) โดยรูปแบบวิธีวิจัยนี้เป็นแบบการศึกษาทดลองแบบไขว้กันแบบมีการสุ่ม (open label, single center, crossover, randomized clinical trial) โดยเปรียบเทียบระหว่างการปรับสูตรเคมีบำบัดโฟฟอกสองแบบ คือชนิดคง bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิลหรือในการศึกษานี้แทนด้วย Protocol A เทียบกับแบบลดปริมาณออกซาลิพลาตินหรือในการศึกษานี้แทนด้วย Protocol B จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เข้ามาในการศึกษานี้ มีข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มการศึกษาทั้งตอนเริ่มสุ่มเข้าการศึกษา และข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรับเคมีบำบัดในแต่ละกลุ่มการรักษา มีความใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่มและพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ อย่างไรก็ตามจะพบว่ามีการกระจายของโรคมะเร็งระดับสูง (pT4), จำนวนรอบของเคมีบำบัดก่อนเข้าสู่การศึกษา และอัตราผลข้างเคียงจากเคมีบำบัดก่อนเข้าสู่การศึกษา ที่มีแนวโน้มสูงกว่าเมื่อเทียบกับประชากรกลุ่มที่ 2 ในขณะที่อัตราการเกิดเลือดต่ำระดับหนึ่ง และอัตราการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำ กลับมีแนวโน้มมากกว่าในประชากรกลุ่มที่ 2 ซึ่งสาเหตุที่ทำให้ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยดังกล่าวมีแนวโน้มที่จะไม่เท่ากันในประชากรทั้งสองกลุ่มสามารถอธิบายได้จากมาจากจำนวนประชากรที่น้อยเกินกว่าที่ตั้งไว้ก่อนเริ่มการศึกษา

อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้ พบว่ามีอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในกลุ่มที่รับเคมีบำบัดชนิดคง bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิล ในอัตราน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดแบบลดปริมาณออกซาลิพลาติน กล่าวคือ อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำพบร้อยละ 10.71 เทียบกับ ร้อยละ 17.86 ในผู้ป่วยที่รับเคมีบำบัดชนิดคง bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิลเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดแบบลดปริมาณออกซาลิพลาตินตามลำดับ ซึ่งจากผลของการศึกษาดังกล่าวเป็นไปตามสมมติฐานของการศึกษานี้ที่ตั้งไว้ อย่างไรก็ตามอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่เกิดขึ้นในสองกลุ่มดังกล่าวนั้น กลับไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.727$) ซึ่งอธิบายได้จากจำนวนประชากรที่เข้ามาในการศึกษานี้มีจำนวนเพียง 32 ราย และประชากรที่สามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติได้มีจำนวนเพียง 28 ราย ซึ่งจำนวนดังกล่าวน้อยกว่าจำนวนประชากร

เดิมที่วางแผนไว้ที่ 42 ราย ทำให้จำนวนประชากรในการศึกษานี้ไม่มีจำนวนมากพอที่จะแสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้

อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้ เมื่อแบ่งอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำตามระดับความรุนแรง พบว่าการเกิดอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ พบในระดับ 2) neutropenia grade 2 มากที่สุดโดยพบร้อยละ (17.86 ในกลุ่มที่รับเคมีบำบัดชนิดด bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิล และพบร้อยละ 14.29 ในกลุ่มที่รับเคมีบำบัดแบบลดเฉพาะปริมาณออกซาลิพลาติน ในขณะที่อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ พบในระดับ 3 (neutropenia grade 3) นั้นพบอัตราการเกิดซ้ำน้อยกว่าภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 2 กล่าวคือพบอัตราดังกล่าวร้อยละ 3.57 ในกลุ่มที่รับเคมีบำบัดชนิดด bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิล และพบร้อยละ 14.29 ในกลุ่มที่รับเคมีบำบัดแบบลดเฉพาะปริมาณออกซาลิพลาตินซึ่งจะเห็นได้ว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่รับเคมีบำบัดชนิดด bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิล มีอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ น้อยกว่ากลุ่มที่รับเคมีบำบัดแบบลดเฉพาะปริมาณออกซาลิพลาตินอย่างชัดเจน

และหากพิจารณาจากข้อมูลของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำภายหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตรฟอปกจากการศึกษาแบบทดลองหลายๆการศึกษาก่อนหน้านี้ 6), 10, (13 จะพบว่าอัตราการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3-4 อยู่ในช่วงร้อยละ 28.7 ถึงร้อยละ 41.1 ตามแต่การศึกษา ซึ่งหากเปรียบเทียบกับอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในระดับที่พบในกลุ่มที่รับเคมีบำบัดชนิดด bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิลร้อยละ 3.57 นั้น จะเห็นได้ว่าการปรับลดปริมาณเคมีบำบัดสูตร FOLFOX regimen แบบด bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิลนั้น เป็นวิธีการที่มีประโยชน์ในทางคลินิกอย่างชัดเจน และเมื่อคิดค่าการลดความเสี่ยงสัมบูรณ์ (absolute risk reduction, ARR) ระหว่างการปรับลดปริมาณเคมีบำบัดทั้งสองแบบในการศึกษานี้ จะพบค่าการลดความเสี่ยงสัมบูรณ์เท่ากับ ร้อยละ 7.15 ซึ่งอัตราดังกล่าวมีอัตราที่มากพอที่จะแสดงประโยชน์ในทางคลินิก

ด้วยเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้นแสดงการปรับลดปริมาณเคมีบำบัดสูตร FOLFOX regimen แบบด bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิล อาจจะเป็นทางเลือกหนึ่งของการปรับลดขนาดเคมีบำบัดของสูตร FOLFOX regimen เมื่อเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำได้

นอกจากการอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำจะพบได้น้อยกว่าในกลุ่มที่รับเคมีบำบัดชนิดด bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิลแล้ว จากผลของการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าอัตราการเลื้อนรอบของการให้เคมีบำบัดในรอบถัดไปก็พบน้อยกว่าในกลุ่มที่รับเคมีบำบัดชนิดด bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิลด้วย กล่าวคือ ร้อยละ 21.42 เทียบกับ ร้อยละ 32.14 ในกลุ่มที่รับเคมีบำบัดชนิดด bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิลเทียบกับในกลุ่มที่รับเคมีบำบัดแบบลดเฉพาะ

ปริมาณออกซาลิฟลาตินตามลำดับ ซึ่งอัตราดังกล่าวพบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่มที่รับเคมีบำบัดชนิดคงที่ bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิลมีจำนวนสัปดาห์ในการเล็กรอบเคมีบำบัดส่วนมากอยู่ในช่วง 1-2 สัปดาห์ ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่รับเคมีบำบัดแบบลดเฉพาะปริมาณออกซาลิฟลาตินมีบางส่วนที่ต้องเล็กรอบการให้เคมีบำบัดนานถึง 3 สัปดาห์

ในเวชปฏิบัติที่มีความประสงค์จะให้ผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัดให้ตรงกับรอบการให้เคมีบำบัดให้มากที่สุด การเล็กรอบของการให้เคมีบำบัดที่ใช้ระยะเวลาสั้นเกินไปนั้นย่อมส่งผลต่อสัดส่วนความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด (Relative dose intensity: RDI) ส่วนความเข้มข้นกล่าวคือจะทำให้ค่า (ของยาเคมีบำบัดลดลง ซึ่งหากเปรียบเทียบจากข้อมูลที่ผ่านมาที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดกับอัตราการรอดชีวิตโดยรวม) (overall survival) และอัตราการรอดชีวิตโดยไม่พบโรคที่ 3 ปี (3-year disease free survival) ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะสามที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรฟ็อก พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าสัดส่วนความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดน้อยกว่าร้อยละ 70 จะส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตโดยรวมและอัตราการรอดชีวิตโดยไม่พบโรคที่สามปี มีอัตราน้อยกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าสัดส่วนความเข้มข้นของยาเคมีบำบัดมากกว่าร้อยละ 70 พบอัตราการรอดชีวิตรวมอยู่ที่ร้อยละ 66.3 เทียบกับ ร้อยละ 50.5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า RDI มากกว่าร้อยละ 70 เทียบกับ RDI น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 70 ตามลำดับและอัตราการรอดชีวิตโดยไม่พบโรคที่ 3 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 66.1 เทียบกับร้อยละ 52.7 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า RDI มากกว่าร้อยละ 70 เทียบกับ RDI น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 70 ตามลำดับ (24) ด้วยเหตุนี้กลุ่มที่รับเคมีบำบัดแบบลดโบลัสโดสฟลูโอโรยูราซิลที่พบอัตราการเล็กรอบของเคมีบำบัดน้อยกว่า ย่อมจะส่งผลให้กระทบต่อ RDI น้อยกว่าเช่นเดียวกัน ซึ่งย่อมจะส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ดีกว่าได้

เมื่อพิจารณาถึงผลข้างเคียงภายหลังจากการได้รับเคมีบำบัดในแต่ละสูตร พบว่าในแง่ผลข้างเคียงด้านโลหิตวิทยาได้แก่ การเกิดภาวะโลหิตจางภาวะเม็ดเลือดขาวรวมต่ำ และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ พบว่าผลข้างเคียงทางโลหิตวิทยาดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างกลุ่มที่รับเคมีบำบัดชนิดคงที่ bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิล กับกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดแบบลดเฉพาะปริมาณออกซาลิฟลาติน ในขณะที่ผลข้างเคียงอื่นๆ ภายหลังจากการให้เคมีบำบัด จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้จะพบว่า ภาวะท้องเสียถ่ายเหลว และภาวะปลายประสาทอักเสบระดับ ,ภาวะคลื่นไส้อาเจียน ,1-2 มีแนวโน้มพบในอัตราที่มากกว่าในกลุ่มที่รับเคมีบำบัดชนิดคงที่ bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิลเมื่อเทียบกับกลุ่มที่รับเคมีบำบัดแบบลดเฉพาะปริมาณออกซาลิฟลาติน แต่อัตราดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลข้างเคียงดังกล่าว อาจอธิบายจากการที่มีปริมาณออกซาลิฟลาตินที่สูงและหากอ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าปริมาณยาเคมีบำบัดมีผลต่ออาการข้างเคียงโดยตรง หากมีการให้ยาในปริมาณมากย่อมมีผลข้างเคียงที่มากขึ้นตาม เช่นในการศึกษา

IDEA study ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด oxaliplatin-base regimen ที่มีการให้ยานาน 6 เดือน จะมีผลข้างเคียงทั้งทางโลหิตวิทยาและด้านอื่นมากกว่าเมื่อเทียบกับให้ยานาน 3 เดือน เป็นต้น (28)

5.2 สรุปผลการวิจัย

การลดปริมาณเคมีบำบัดสูตร FOLFOX regimen แบบชนิดคง bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิลอาจจะมีแนวโน้มช่วยในการลดอัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และพบอัตราการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับรุนแรง (ระดับ 3-4) ที่น้อยกว่า รวมถึงระยะเวลาที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่สั้นกว่า การปรับเคมีบำบัดสูตร FOLFOX regimen โดยลดเฉพาะปริมาณออกซาลิพลาติน ในขณะที่ผลข้างเคียงอื่นๆภายหลังการรับเคมีบำบัดทั้งผลข้างเคียงด้านโลหิตวิทยาและผลข้างเคียงที่นอกเหนือด้านโลหิตวิทยากลับพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน

5.3 ข้อเด่นของการศึกษา

ข้อเด่นของการศึกษานี้คือ เป็นการศึกษาแรกเกี่ยวกับการปรับลดเคมีบำบัดสูตร FOLFOX regimen ที่มีการออกแบบการศึกษาเป็นแบบการทดลอง นอกจากนี้กระบวนการสุ่มการผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา ผู้ทำการศึกษาได้วางแผนในการสุ่มผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาย่างรอบคอบ โดยใช้ระยะของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือลำไส้ตรงระยะที่ 3 และระยะที่ 4 เป็นปัจจัยหลักในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยด้วยเหตุนี้จึงพบว่าผู้ป่วยที่เข้ามาสู่การศึกษานี้มีข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มการรักษาไม่ต่างกัน นอกจากนี้ผลการศึกษาที่ได้อีกแสดงให้เห็นถึงผลดีและผลเสียของการลดปริมาณเคมีบำบัดแบบคงเฉพาะ bolus dose ของฟลูโอโรยูราซิล ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้อาจจะเป็นหนึ่งทางเลือกในการปรับปริมาณเคมีบำบัดสูตร FOLFOX regimen ในเวชปฏิบัติได้

5.4 ข้อด้อยของการศึกษา

การศึกษานี้มีข้อด้อยบางประการได้แก่

1. จำนวนผู้ป่วยที่เข้ามาในการศึกษานี้มีจำนวน 28 ราย ซึ่งจำนวนดังกล่าวน้อยกว่าที่ตั้งไว้ ที่ 42 ราย ซึ่งข้อด้อยดังกล่าวทำให้การศึกษานี้ไม่มีปริมาณประชากรที่มากพอที่จะแสดงความแตกต่างทางสถิติ
2. เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่มีการศึกษาความแตกต่างระหว่างการปรับปริมาณเคมีบำบัดสูตร FOLFOX regimen การคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้ามาสู่การศึกษามีการคัดเลือกทั้งผู้ที่ได้รับเคมีบำบัดทั้งสูตร FOLFOX4 และ mFOLFOX6 ซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้มีการวางแผนที่จะสุ่มให้ผู้ป่วยที่รับเคมีบำบัดดังกล่าวให้เท่ากันทั้งสองกลุ่ม

3. ผลการศึกษาหลักในการศึกษานี้มุ่งเน้นที่อัตราการเกิดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่เกิดเฉพาะภายหลังการให้เคมีบำบัดเพียง 2 รอบการศึกษาเท่านั้น การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหลังจากการได้เคมีบำบัดรอบถัดไปไม่ได้มีการศึกษา
4. ผลการศึกษาในการศึกษานี้ไม่ได้วัดปริมาณสัดส่วนความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด (Relative dose intensity: RDI)
5. ผลการศึกษานี้ไม่ได้ติดตามอัตราการรอดชีวิตโดยไม่พบโรคที่ ซึ่งเป็น ปี 3 surrogate marker หลักของอัตราการรอดชีวิตรวม เนื่องจากข้อจำกัดด้านเวลา

5.5 ข้อเสนอแนะ

พิจารณาการคำนวณจำนวนประชากรที่เหมาะสมใหม่สำหรับการศึกษาและค่าประมาณการความแตกต่างระหว่างประชากรทั้งสองกลุ่มควรมีน้อยกว่าร้อยละ 25 ร่วมกับการประมาณการผู้ป่วยที่ต้องออกจากการศึกษาเผื่อด้วย เพื่อจะได้ปริมาณประชากรที่มีปริมาณมากพอที่จะแสดงความแตกต่างทางสถิติได้

นอกจากนี้กระบวนการสุ่มผู้ป่วยก่อนเข้าสู่การศึกษาควรใช้ประชากรที่ผ่านสูตรเคมีบำบัด FOLFOX4 หรือ mFOLFOX6 สูตรใดสูตรหนึ่งเพื่อที่จะได้ประชากรในการศึกษาที่มีข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกันมากเกินไป สุดท้ายการวัดผลภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำควรติดตามผลที่นานมากขึ้นเพื่อติดตามภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่อาจมีการเกิดซ้ำได้อีกด้วย

บรรณานุกรม

1. International agency for research on cancer. World Health Organization. cancer today 2019, March 1 [Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1].
2. Bockelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol.* 2015;54(1):5-16.
3. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, Redmond C, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(1):30-6.
4. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med.* 1990;322(6):352-8.
5. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):246-50.
6. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2343-51.
7. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109-16.
8. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2198-204.

9. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3768-74.
10. Kotaka M, Yoshino T, Oba K, Shinozaki K, Touyama T, Manaka D, et al. Initial safety report on the tolerability of modified FOLFOX6 as adjuvant therapy in patients with curatively resected stage II or III colon cancer (JFMC41-1001-C2: JOIN trial). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(1):75-84.
11. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, Gourgioti G, Makatsoris T, Raptou G, et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2015;15:384.
12. Kosugi C, Koda K, Ishibashi K, Yoshimatsu K, Tanaka S, Kato R, et al. Safety of mFOLFOX6/XELOX as adjuvant chemotherapy after curative resection of stage III colon cancer: phase II clinical study (The FACOS study). *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(6):809-17.
13. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Colangelo LH, Lopa SH, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(20):3385-90.
14. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, Wilson G, Dent JT, Richards FJ, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2002;87(4):393-9.
15. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Lopa SH, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):359-64.
16. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *Jama.* 2012;307(13):1383-93.
17. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in

advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2938-47.

18. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):136-47.

19. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* (London, England). 2000;355(9209):1041-7.

20. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343(13):905-14.

21. National Cancer Institute. US Department of Health Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03, 2010 [Available from: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm].

22. Goldstein D, Mitchell P, Michael M, Beale P, Friedlander M, Zalcborg J, et al. Australian experience of a modified schedule of FOLFOX with high activity and tolerability and improved convenience in untreated metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2005;92(5):832-7.

23. Clarke S, Goldstein D, Mitchell P, Michael M, Beale P, Friedlander M, et al. Modification of leucovorin dose within a simplified FOLFOX regimen improves tolerability without compromising efficacy. *Clin Colorectal Cancer*. 2007;6(8):578-82.

24. Aspinall SL, Good CB, Zhao X, Cunningham FE, Heron BB, Geraci M, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: relative dose intensity and survival among veterans. *BMC Cancer*. 2015;15:62.

25. Munker S, Gerken M, Fest P, Ott C, Schnoy E, Fichtner-Feigl S, et al. Chemotherapy for metastatic colon cancer: No effect on survival when the dose is reduced due to side effects. *BMC Cancer*. 2018;18(1).

26. Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, Andre T, Carola E, Gilles V, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal

cancer. Oncology Multidisciplinary Research Group (GERCOR). *Ann Oncol.* 2000;11(11):1477-83.

27. van Eeghen EE, Bakker SD, van Bochove A, Loffeld RJ. High Risk Stage 2 and Stage 3 Colon Cancer, Predictors of Recurrence and Effect of Adjuvant Therapy in a Nonselected Population. *Int Sch Res Notices.* 2015;2015:790186.

28. Andre T, Vernerey D, Mineur L, Bennouna J, Desrame J, Faroux R, et al. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1469-77.



ภาคผนวก

ตารางที่ 10 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาขณะสู่มเข้าสู่กลุ่มการรักษา

Baseline characteristics table				
	Group A percentage or SD	Group B percentage or SD	total percentage	P value
Population	N=15 (46.9%)	N=17 (53.1%)	32 (100%)	
Type				0.529
Colon cancer	9 (60%)	12 (70.6%)	21 (65.6%)	
Rectal cancer	6 (40%)	5 (29.4%)	11 (34.4%)	
stage				0.982
3	8(53.3%)	9(52.9%)	17 (53.1%)	
4	7(46.7%)	8(47.1%)	15 (46.9%)	
sex				0.688
male	6 (40%)	8 (47.1%)	14 (43.8%)	
female	9 (60%)	9 (52.9%)	18 (56.3%)	
ECOG				0.471
0	2 (13.3%)	1 (5.9%)	3 (9.4%)	
1	13 (86.7%)	16 (94.1%)	29 (90.6%)	
underlying disease				0.755
No	7 (46.7%)	7 (41.2%)	14 (43.8%)	
Yes	8 (53.3%)	10 (58.8%)	18 (56.3%)	
Age	61.6 (14.85)*	63.47 (8.41)*		0.659
Number of previous chemotherapy	4 (2, 4)**	2 (1, 5.5)**		0.309
T stage				0.194
pT2	0	3 (17.6%)	3 (9.4%)	
pT3	8 (53.3%)	9 (52.9%)	17 (53.1%)	
pT4	7 (46.7%)	5 (29.4%)	12 (37.5%)	
N stage				0.738
pN0	3 (20%)	2 (11.8%)	5 (15.6%)	

pN1	7 (46.7%)	10 (58.8%)	17 (53.1%)	
pN2	5 (33.3%)	5 (29.4%)	19 (31.3%)	
M stage				0.982
Mo	8 (53.3%)	9 (52.9%)	17 (53.15)	
M1	7 (46.7%)	8 (47.15)	15 (46.9%)	
site of metastasis				0.765
No metastasis	8 (53.3%)	9 (52.9%)	17 (53.15)	
Liver metastasis	4 (26.7%)	6 (53.3%)	10 (31.3%)	
Non liver metastasis	3 (20%)	2 (11.8%)	5 (15.6%)	
history of bowel obstruction				0.461
No	13 (86.7%)	13 (76.5%)	26 (81.3%)	
Yes	2 (13.3%)	4 (23.5%)	6 (18.8%)	
Type of chemotherapy				0.539
FOLFOX4	3 (20%)	5 (29.4%)	8 (25%)	
mFOLFOX6	12 (80%)	12 (70.6%)	24 (75%)	
Number of FOLFOX cycles	4 (2.4)**	2 (1.5.5)**		0.309
BW	54.89 (11.09)*	52.91 (9.33)*		0.588
BMI	21.49 (3.68)*	20.36 (2.88)*		0.339
BSA	1.58 (1.41, 1.72)**	1.53 (1.43, 1.62)**		0.45
Previous AEs				0.529
No	9 (60%)	12 (70.6%)	21 (65.5%)	
Yes	6 (40%)	5 (29.4%)	11 (34.4%)	
Hb	11.49 (1.93)*	11.17 (1.25)*		0.575
Hb Grade				0.384
0	5 (33.3%)	3 (17.6%)	8 (25%)	
1	7 (46.7%)	12 (70.6%)	19 (59.4%)	

2	3 (20%)	2 (11.8%)	5 (15.6%)	
WBC	3100 (2400, 3970)**	2990 (2575, 3800)**		0.91
Leukopenia, grade				0.276
0	3 (20%)	0	3 (9.4%)	
1	5 (33.3%)	8 (47.1%)	13 (40.6%)	
2	6 (40%)	8 (47.1%)	14 (43.8%)	
3	1 (6.7%)	1 (5.9%)	2 (6.3%)	
Absolute neutrophil count	1100 (590, 1272)**	1176 (994, 1350)**		0.335
Neutropenia, grade				0.811
2	10 (66.7%)	12 (70.6%)	22 (68.8%)	
3	5 (33.3%)	5 (29.4%)	10 (31.3%)	
Platelet count	184000 (69081.94)*	175529.41 (115932.69)*		0.789
Low platelet count, grade				0.345
0	12 (80%)	9 (52.9%)	21 (65.6%)	
1	3 (20%)	6 (35.3%)	9 (28.1%)	
2	0	1 (5.9%)	1 (3.1%)	
3	0	1 (5.9%)	1 (3.1%)	
Both neutropenia and thrombocytopenia				0.197
No	12 (80%)	10 (58.8%)	22 (68.8%)	
Yes	3 (20%)	7 (41.2%)	10 (31.3%)	

*SD, **IQR

ตารางที่ 11 secondary endpoint of hematologic outcomes , low platelet count

		Thrombocytopenia, grade (Protocol B)			Total
		N=28			
		0	1	2	
Thrombocytopenia, grade (Protocol A) N=28	0	16	3	0	19
	1	1	6	0	7
	2	0	0	2	2
Total		17	9	2	28

ตารางที่ 12 secondary endpoint of hematologic outcomes , Anemia

		Anemia, grade (Protocol B)				Total
		N=28				
		0	1	2	3	
Anemia, grade (Protocol A) N=28	0	6	1	0	0	7
	1	2	10	1	0	13
	2	0	1	5	1	7
Total		8	13	6	1	28

ตารางที่ 13 secondary endpoint of hematologic outcomes, Neutropenia (grade)

	Protocol B		Total	P value
Protocol A		Grade 0-2	Grade 3	0.375
	Grade 0-2	23	4	
	Grade 3	1	0	
Total		24	4	28

ตารางที่ 14 secondary endpoints, adverse events, diarrhea (grade)

		Diarrhea, grade Protocol B		Total
		0	2	
Diarrhea, grade Protocol A	0	20	0	20
	1	1	0	1
	2	1	6	7
Total		22	6	28

ตารางที่ 15 secondary endpoints, adverse events, nausea/vomiting (grade)

		Nausea/vomiting, grade, Protocol B			Total
		0	2	3	
Nausea/vomiting, grade, Protocol A	0	25	0	0	25
	2	1	1	0	2
	3	0	0	1	1
Total		26	1	1	28

ตารางที่ 16 secondary endpoints, adverse events, neuropathy (grade)

		Neuropathy, grade, Protocol B			Total
		0	1	2	
Neuropathy, grade, Protocol A	0	17	0	0	17
	1	1	9	0	10
	2	0	0	1	1
Total		18	9	1	28

เอกสาร 1S แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

Case record form

“Rate of recurrent neutropenia between the omitted of bolus dose of fluorouracil group compare with the oxaliplatin dose reduction group in colorectal cancer patients, a randomized cross-over trial”

1. Inclusion and exclusion criteria

Data	Yes	No
1. Inclusion criteria		
a. Age > 18 years old		
b. Stage III CA colon		
c. Stage IV colorectal cancer or metastatic colorectal cancer		
d. ANC < 1,500 /mm ³ from previous chemotherapy		
e. ECOG-PS < 2		
f. No previous radiotherapy or received radiotherapy > 6 months		
g. No previous to received targeted therapy or immunotherapy		
h. Hb ≥ 10.0 g/dL, ANC ≥ 1,500 /mm ³ and platelet count ≥ 100,000 /mm ³		
i. Informed consent process		
2. Exclusion criteria		
a. GFR < 15 ml/min/1.73 m ²		
b. TB > 3.0 UNL, AST or ALT > 3.0 UNL or INR > 1.5 UNL		
c. Life expectancy < 3 months		
d. Any adverse effects ≥ grade 3 from previous chemotherapy		
e. Uncontrolled brain metastasis		
f. Previous history of other cancer within 5 years		
g. Pregnancy or lactation		
h. Psychosis		

2. Demographic Data

a. Ageyear

b. Sex Male Female

c. Underlining disease no kwon underlining disease

T2DM Hypertension cardiovascular disease Liver disease & Cirrhosis

CKD stage

Malignancy

d. Current medication

E. Malignant neoplasm of T.....N.....M..... stage

PathologyICD-10.....

Site of metastases

Number of metastases

History of bowel obstruction YES NO

History of previous chemotherapy..... since

History of previous radiotherapysince.....

Number of cycles of FOLFOX4/mFOLFOX6 before enrollment

Any AEs from previous FOLFOX4/mFOLFOX6

3. Physical examination

a. Body weight kg BMIkg/m² BSA

b. Blood pressuremmHg HRbpm.

RR/min BT °C.

c: performance status: ECOG:

d: General physical examination

GA:

HEENT:

Heart:

Lungs:

Abdomen:

NS:

4. Laboratory finding

Parameters	Baseline	Before study	study cycle 1 st D1	study cycle 2 nd D1
Date				
Hb				
WBC				
ANC				
Platelet				
Creatinine				
eGFR				
TB				
DB				
Albumin				
AST				
ALT				
ALP				
INR				
CEA				

ECG date

Chemotherapy study cycle 1st**Protocol of chemotherapy**

	oxaliplatin	LV	bolus 5-FU	Infusion 5-FU
Dose				

Physical examinationa. Body weight kg BMIkg/m² BSA

b. Blood pressuremmHg HRbpm.

RR/min BT °C.

c: performance status: ECOG:

d: General physical examination

GA: HEENT:

Heart: Lungs:

Abdomen: NS:

Events

	D15 after C1 CMT	D22 after C1 CMT	D29 after C1 CMT	D36 after C1 CMT	D43 after C1 CMT
ANC					
WBC					
Platelet count					
Hb					
	NO	Week 1	Week 2	Week 3	Week4
Time to delay chemotherapy					
	hematology	GI	neurology	others	others
Adverse events					
Grade					
Detail					

Chemotherapy study cycle 2nd

Protocol of chemotherapy.....

	oxaliplatin	LV	bolus 5-FU	Infusion 5-FU
Dose				

Physical examination

a. Body weight kg BMIkg/m² BSA

b. Blood pressuremmHg HRbpm.

RR/min BT °C.

c: performance status: ECOG:

d: General physical examination

GA: HEENT:

Heart: Lungs:

Abdomen: NS:

Events

	D15 after C2 CMT	D22 after C2 CMT	D29 after C2 CMT	D36 after C2 CMT	D43 after C2 CMT
ANC					
WBC					
Platelet count					
Hb					
	NO	Week 1	Week 2	Week 3	Week4
Time to delay chemotherapy					
	hematology	GI	neurology	others	others
Adverse events					
Grade					
Detail					

เอกสาร 2S ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง: อัตราการเกิดซ้ำของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ระหว่างกลุ่มที่ลดขนาดเฉพาะยาฟลูโอโรยูราซิลชนิด โบลัส เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ลดขนาดยาเฉพาะออกซาลิพลาติน ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ และลำไส้ตรง, การศึกษาทดลองแบบไขว้กันแบบมีการสุ่ม

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว

ที่อยู่ ได้อ่านรายละเอียดจาก

เอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วม โครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้า
ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษา โดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและ โอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายและสามารถติดต่อสอบถามอาการได้ตลอด 24 ชั่วโมงระหว่างอยู่ในงานวิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของ คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีเปิดเผยชื่อ

จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	วินัฐ แก้วตัน
วัน เดือน ปี เกิด	21 พฤษภาคม พ.ศ. 2529
สถานที่เกิด	เพชรบูรณ์
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2554 แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร พ.ศ. 2561 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขา อายุรศาสตร์ พ.ศ. 2562 แพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคมะเร็งวิทยา ภาควิชา อายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	68 หมู่ 6 ตำบลนาซ่า อำเภอหล่มเก่า จังหวัดเพชรบูรณ์

