

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาบีวาซิซูแมบในการรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจาย

ลลิตตา ปินทิโย¹, วิทวัส จิตต์ผิงงาม², ยศพนธ์ ช่วยเพ็ญชัยภัทร³, ขวัญจิต ด่านวิไล^{4*}

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

²ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขาวิชาโรคมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

³โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

⁴ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

Efficacy and Safety of Bevacizumab Plus Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Lalitta Pintiy¹, Wittawat jitpewngarm², Yossapon Chuaypenchaipat³, Kwanjit Danwilai⁴

¹Faculty of Pharmaceutical sciences, Naresuan University

²Department of medicine, Faculty of Medicine, Naresuan University

³Naresuan university hospital, Faculty of Medicine, Naresuan University

⁴Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาบีวาซิซูแมบในการรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจาย

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาบีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัด ในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2553 ถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2560 ผลลัพธ์การศึกษาได้แก่ 1. ด้านประสิทธิภาพ วัดค่ามัธยฐานการมีชีวิตรอด (median-overall survival; OS) ระยะเวลาการรอดชีวิตแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง (progression-free survival; PFS) และอัตราการตอบสนอง (response rate; RR) 2. ด้านความปลอดภัย

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างจำนวน 37 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับการวิเคราะห์ประสิทธิภาพ จำนวน 35 ราย พบว่า OS เท่ากับ 18.26 เดือน (95%CI 14.25-22.27) PFS เท่ากับ 10.17 เดือน (95%CI 8.23-12.10) และ RR พบว่าผู้ป่วยมี partial response ร้อยละ 54.28 และ progressive disease ร้อยละ 34.29 วิเคราะห์ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยในผู้ป่วยทุกราย พบว่าผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตวิทยาที่ระดับความรุนแรงใด ๆ ได้แก่ โลหิตจาง ร้อยละ 81.08, เกิดเลือดต่ำ ร้อยละ 40.54 และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิวต่ำ ร้อยละ 32.43 ผลข้างเคียงต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยาที่พบบ่อย เช่น ปลายประสาทอักเสบ ร้อยละ 70.27 เยื่อช่องปากอักเสบ ร้อยละ 48.65 และ

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer

Methods: In the single-center, retrospective observational study. We collected data from medical records and electronic databases in patients with metastatic colorectal cancer who received bevacizumab plus chemotherapy during 1 October 2010 to 31 March 2017. Outcome analyses were 1) median-overall survival (OS), progression-free survival (PFS), response rate (RR) and 2) toxicity.

Results: From a total of 37 patients. Thirty-five patients are retrieved for efficacy analysis and found that bevacizumab plus chemotherapy showed OS 18.26 months (95%CI 14.25-22.27), PFS 10.17 months (95%CI 8.23-10) and RR: partial response 54.28% and progressive disease 34.29%. All patients are retrieved for safety analysis. Hematologic toxicities were anemia 81.08%, thrombocytopenia 40.54% and neutropenia 32.43%. Non-hematologic toxicities were peripheral neuropathy 70.27%, oral mucositis 48.65% and fatigue 43.24%. Common toxicities associated with bevacizumab were proteinuria (21.62%) and 1 patient discontinued bevacizumab because she had a stroke.

* Corresponding author. Kwanjit Danwilai, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University. E-mail: kwanjit_03@hotmail.com

อ่อนล้า ร้อยละ 43.24 เป็นต้น สำหรับผลข้างเคียงที่พบบ่อยและสัมพันธ์กับการใช้ยาปีวาซิซูแมบ พบโปรตีนในปัสสาวะ ร้อยละ 21.62 และพบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย 1 ราย หลังได้รับยาสูตรยาปีวาซิซูแมบร่วมกับเคมีบำบัด เป็นเหตุต้องหยุดการรักษาด้วยยาปีวาซิซูแมบ

สรุป: ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาปีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัด พบว่า OS เท่ากับ 18.26 เดือน PFS เท่ากับ 10.17 เดือน และ overall response rate เท่ากับ ร้อยละ 54.28 ผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตวิทยาที่พบบ่อย ได้แก่ โลหิตจาง เกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และผลต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ต่อระบบโลหิตวิทยาที่พบบ่อย ได้แก่ ปลายประสาทอักเสบ เยื่อช่องปากอักเสบและอ่อนล้า เป็นต้น

คำสำคัญ : ปีวาซิซูแมบ; ประสิทธิภาพ; ความปลอดภัย; มะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย

ศรีนครินทร์เวชสาร 2562; 34(2): 139-144. • Srinagarind Med J 2019; 34(2): 139-144.

บทนำ

จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงสูงเป็นอันดับ 3 ของผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ทั้งหมด และร้อยละ 40 ของผู้ป่วยรายใหม่มีภาวะแพร่กระจาย¹ ตามมาตรฐานการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้ แนะนำการรักษามาตรฐานด้วยสูตรยาเคมีบำบัดอันดับแรกสำหรับผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายที่แข็งแรง และอาจพิจารณาการใช้ยามุ่งเป้าร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษาด้วย²⁻⁴ ยาปีวาซิซูแมบ (bevacizumab) เป็นหนึ่งในยามุ่งเป้าที่ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษาอันดับแรกในผู้ป่วยมะเร็งดังกล่าว โดยยาปีวาซิซูแมบเป็น humanized monoclonal antibody จัดอยู่ในกลุ่ม anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) ที่ไปยับยั้งการทำงานของ VEGF ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างหลอดเลือดของเซลล์มะเร็ง²⁻⁵

จากการทบทวนวรรณกรรมมีหลายการศึกษาที่เปรียบเทียบการใช้ยาปีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจาย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาปีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดเพิ่มมีอัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) และเพิ่มระยะเวลาการรอดชีพแบบปลอดการลุกลามเพิ่มขึ้นของมะเร็ง (progression-free survival; PFS) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาปีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดมีอัตราการตอบสนองรวม (overall response rate; ORR) สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁶ อย่างไรก็ตามการใช้ยาปีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว^{7,8} ในประเทศไทยยังมีข้อมูลจำกัดทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาปีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจ

Conclusions: From this study, bevacizumab plus chemotherapy showed efficacy including OS 18.26 months, PFS 10.17 months and overall response rate 54.28%. The common hematologic toxicity of bevacizumab plus chemotherapy were anemia, thrombocytopenia and neutropenia and non-hematologic toxicity were neuropathy, oral mucositis and fatigue.

Keywords: bevacizumab; efficacy; safety; metastatic colorectal cancer

ที่จะศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาปีวาซิซูแมบในการรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจาย

วิธีการศึกษา

เป็นการวิจัยเชิงสำรวจแบบศึกษาข้อมูลย้อนหลัง โดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ และผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร วันที่ 10 พฤศจิกายน 2560 (IRB No. 0916/60)

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาปีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2553 ถึงวันที่ 31 มีนาคม 2560 กำหนดเกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ ผู้ป่วยอายุ ≥ 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจาย และได้รับการรักษาด้วยยาปีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นสูตรยาเคมีบำบัดอันดับแรก ร่วมกับมี Performance status (ECOG) 0 – 2 ผลตรวจปัสสาวะก่อนการรักษา พบโปรตีนน้อยกว่า +2 หากผู้ป่วยมีประวัติการผ่าตัดจะต้องเริ่มยาปีวาซิซูแมบหลังผ่าตัดอย่างน้อย 28 วัน กำหนดเกณฑ์คัดออก ได้แก่ ไม่มีประวัติการประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษาและ/หรือการประเมินผลข้างเคียงหลังจากได้รับยาปีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยแพทย์หรือผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

ผลลัพธ์ที่ต้องการวัด

ผลลัพธ์ของงานวิจัยแบ่งออกเป็น 2 ด้าน ได้แก่ 1. ด้านประสิทธิภาพ ประกอบด้วย OS, PFS, อัตราการตอบสนอง

(response rate; RR) และ 2. ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย ได้แก่ ผลข้างเคียงจากยาบีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดต่อระบบโลหิตวิทยาและระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่โลหิตวิทยา

การเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาบีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัด ในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2553 ถึงวันที่ 31 มีนาคม 2560 โดยมีการกำหนดรหัสผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อป้องกันการเปิดเผยข้อมูลของผู้ป่วย และบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกที่ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาใช้สถิติเชิงพรรณนาวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป การวิเคราะห์ผลด้านประสิทธิภาพจะกระทำในผู้ป่วยที่ได้รับยาบีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 2 รอบ โดย OS, PFS ใช้สถิติ Kaplan-Meier method การวิเคราะห์ RR ใช้เกณฑ์ Response Criteria in Solid Tumours (RECIST) เวอร์ชัน 1.¹⁹ จากผลภาพถ่ายรังสีหรือการตรวจร่างกาย หรือแพทย์บันทึกผลการตอบสนองนี้ไว้ในเวชระเบียน ผลการประเมินแบ่งเป็น complete response, partial response, stable disease, progressive disease และ ORR วิเคราะห์อัตราการตอบสนองรวมของ complete response และ partial response การวิเคราะห์ความปลอดภัยของยาบีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัด กระทำในผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 รอบ แบ่งเป็นผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตวิทยาใช้แนวทางของ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0¹⁰ และผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยาประเมินจากการบันทึกข้อมูลในเวชระเบียนของแพทย์

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนและฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล พบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาบีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัด ในช่วงตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2553 ถึง วันที่ 31 มีนาคม 2560 มีจำนวน 41 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 4 ราย ไม่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า เนื่องจากผู้ป่วย 3 ราย ไม่มีข้อมูลประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัย และ 1 ราย ไม่ได้รับยาบีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นสูตรยาอันดับแรก ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมดจำนวน 37 ราย

ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

จากกลุ่มตัวอย่างจำนวนจำนวน 37 ราย มีค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 61.97 ปี อวัยวะเริ่มต้นก่อนการแพร่กระจายของมะเร็งพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 78.38 ส่วนใหญ่แพร่กระจาย 1 ตำแหน่ง ร้อยละ 64.86 และพบการแพร่กระจายที่ตับร้อยละ 49.12 (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (n= 37)

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มตัวอย่าง จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	21 (56.76)
หญิง	16 (43.24)
อายุ; ปี (พิสัย)	61.97 (40 - 80)
พื้นที่ผิวร่างกายเท่ากับ; ตารางเมตร (พิสัย)	1.63 (1.26 - 2.03)
ECOG performance status	
0	5 (13.51)
1	32 (86.49)
การรักษาก่อนหน้าที่จะได้รับยาเคมีร่วมกับยาบีวาซิซูแมบ	
ผ่าตัด	13 (35.14)
ยาเคมีบำบัด	1 (2.70)
ผ่าตัดและยาเคมีบำบัด	7 (18.92)
อวัยวะเริ่มต้นที่เป็นมะเร็ง	
ลำไส้ใหญ่	29 (78.38)
ลำไส้ตรง	8 (21.62)
จำนวนอวัยวะที่แพร่กระจาย	
1	24 (64.86)
2	6 (16.22)
3	7 (18.92)
อวัยวะที่แพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง	
ตับ	28 (49.12)
ปอด	12 (21.05)
อื่นๆ	17 (29.83)

ข้อมูลการบริหารยาบีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัด

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX หรือ CapeOX ร่วมกับยาบีวาซิซูแมบ คิดเป็นร้อยละ 89.19 ค่ามัธยฐานระยะเวลาได้รับยาเคมีบำบัดเท่ากับ 4.85 เดือน (0.90-6.77 เดือน) และยาบีวาซิซูแมบเท่ากับ 4.01 (0.90-6.77 เดือน) (ตารางที่ 2)

ด้านประสิทธิภาพของยาบีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัด

จากผู้ป่วยจำนวน 37 ราย มีผู้ป่วย 2 ราย ไม่สามารถวิเคราะห์ด้านประสิทธิภาพได้ เนื่องจากผู้ป่วย 1 ราย ได้รับยาเคมีบำบัดเพียง 1 รอบและ 1 ราย เสียชีวิต ผลการศึกษาพบว่า OS เท่ากับ 18.26 เดือน (95% CI 14.25-22.27) PFS เท่ากับ 10.17 เดือน (95% CI 8.23-12.10) และ RR พบ partial response 19 ราย (ร้อยละ 54.28) stable disease จำนวน

ตารางที่ 2 ข้อมูลการบริการยาเคมีบำบัดร่วมกับยาชีวชีวมบ (n=37)

การบริหารยาเคมีบำบัดร่วมกับยาชีวชีวมบ	กลุ่มตัวอย่าง จำนวน (ร้อยละ)
การบริหารยาเคมีบำบัด	
สูตรยาเคมีบำบัด	
FOLFOX	24 (64.87)
CapeOX	9 (24.32)
FOLFIRI	4 (10.81)
ระยะเวลาที่ได้รับยาเคมีบำบัด; เดือน (พิสัย)	
ยาเคมีบำบัด	4.85 (0.90 - 6.77)
ยาชีวชีวมบ	4.01 (0.90 - 6.77)
การเปลี่ยนแปลงระหว่างการรักษา	
การเปลี่ยนสูตรเคมีบำบัด	8 (21.62)
การลดขนาดยาเคมีบำบัด	21 (56.75)
การเลื่อนการรักษา	23 (62.16)

สูตรยาเคมีบำบัด FOLFOX ประกอบด้วย infusional 5-Fluorouracil/Leucovorin และ oxaliplatin, CapeOX ประกอบด้วย capecitabine และ oxaliplatin, FOLFIRI ประกอบด้วย infusional 5-Fluorouracil/Leucovorin และ irinotecan

4 ราย (ร้อยละ 11.43) progressive disease 12 ราย (ร้อยละ 34.29) และ ORR 19 ราย (ร้อยละ 52.28) เนื่องจากไม่พบ complete response

ด้านความปลอดภัยของยาชีวชีวมบร่วมกับยาเคมีบำบัด

ผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตวิทยา และผลข้างเคียงต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยาที่พบบ่อย (ตารางที่ 3 และ 4)

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาชีวชีวมบร่วมกับยาเคมี

ตารางที่ 4 ผลข้างเคียงต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยาหลังได้รับยาชีวชีวมบร่วมกับยาเคมีบำบัด (n=37)

ผลข้างเคียงต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยา	กลุ่มตัวอย่าง จำนวน (ร้อยละ)
ปลายประสาทอักเสบ	26 (70.27)
เยื่อช่องปากอักเสบ	18 (48.65)
อ่อนล้า	16 (43.24)
ท้องเสีย	15 (40.54)
เบื่ออาหาร	8 (21.62)
โปรตีนในปัสสาวะ	8 (21.62)
น้ำหนักลด	6 (16.21)
เส้นเลือดดำอักเสบ	6 (16.21)
ความดันโลหิตสูง	2 (5.40)
โรคหลอดเลือดสมอง	1 (2.70)

บำบัด พบว่าผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพของการศึกษานี้ OS สั้นกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ (18.26 เทียบกับ 23.3-25.3 เดือน)¹¹⁻¹³ ซึ่งอาจเป็นผลจากกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยนี้มีปัจจัยที่ส่งผลต่อ OS อาทิ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มียา irinotecan ร่วมในแผนการรักษาส่งผลเพิ่ม OS^{7,14} ซึ่งในงานวิจัยนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าว เพียงร้อยละ 10 รวมถึงระยะเวลาการได้รับเคมีบำบัดร่วมกับยาชีวชีวมบพบความสัมพันธ์แปรผกผันตรงกับ OS¹⁵ พบว่าการศึกษานี้ค่ามัธยฐานระยะเวลาได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับยาชีวชีวมบประมาณ 4 เดือน แต่การศึกษาก่อนหน้าค่าเฉลี่ยประมาณ 5.5-12 เดือน^{7,12,13} ประวัติการผ่าตัดลำไส้ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดส่งผลต่อ OS ที่ยาวนานกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ผ่าตัดลำไส้¹² ซึ่งในงานวิจัยนี้มีผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัดลำไส้ร้อยละ 60 เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Bennouna และคณะ¹² ที่มีผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดลำไส้ก่อนที่จะเริ่มยาเคมีบำบัดร้อยละ 75 สำหรับ PFS มีแนวโน้มใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า (10.17 เทียบกับ 9.1-10.4 เดือน)^{7,11-13} และ ORR มีแนวโน้มใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า (ร้อยละ 54.28 เทียบกับ ร้อยละ 53.4-59)^{11,13} ซึ่งไม่เป็นทิศทางเดียวกับ OS ที่สั้นกว่าการ

ตารางที่ 3 ผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตวิทยาหลังได้รับยาชีวชีวมบร่วมกับยาเคมีบำบัด (n=37)

ผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตวิทยา	ระดับความรุนแรง		
	รวมทุกระดับ จำนวน (ร้อยละ)	ระดับ 1 - 2 จำนวน (ร้อยละ)	ระดับ 3 - 4 จำนวน (ร้อยละ)
โลหิตจาง	30 (81.09)	28 (75.68)	2 (5.41)
เกล็ดเลือดต่ำ	15 (40.54)	15 (40.54)	0 (0)
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ	12 (32.44)	6 (16.221)	6 (16.22)
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้	2 (5.41)	0 (0)	2 (5.41)

ศึกษาที่เปรียบเทียบ ทั้งนี้อาจเกิดจากการวัดอัตราการตอบสนองไม่สามารถประเมินตามมาตรฐานในการศึกษาได้ทุก 2 เดือน หรือหลังได้รับเคมีบำบัดครบภายใน 2 เดือนซึ่งอาจเป็นอคติต่อการวัดผลลัพธ์ทำให้ผลลัพธ์ PFS และ ORR ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า ทั้ง ๆ ที่ OS สั้นกว่าการศึกษาก่อนหน้า

ด้านความปลอดภัยพบว่าผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตวิทยาที่เกิดบ่อยใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า¹⁶ คือ โลหิตจางพบมากที่สุดผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจาย ส่วนผลข้างเคียงต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยาที่พบบ่อย เช่น ปลายประสาทอักเสบ เยื่อช่องปากอักเสบ อ่อนล้า เป็นต้น และเมื่อพิจารณาถึงผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากยาบีวาซิซูแมบ ได้แก่ โปรตีนในปัสสาวะ ความดันโลหิตสูงและโรคหลอดเลือดสมอง เกิดน้อยกว่าการศึกษาก่อนหน้า เนื่องจากรูปแบบการศึกษาเป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังทำให้ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วนและอาจไม่มีการบันทึกผลข้างเคียงในเวชระเบียนทุกครั้งซึ่งผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด นอกจากนี้การประเมินความรุนแรงสามารถประเมินระดับความรุนแรงได้เพียงผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตวิทยาเท่านั้น และข้อจำกัดอื่นในการศึกษานี้ อาทิ จำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย ไม่ได้เก็บข้อมูลที่อาจเป็นปัจจัยกวน เช่น ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย ยาต้านเกล็ดเลือด ซึ่งอาจมีผลทำให้เกิดเลือดออกง่ายจากยาบีวาซิซูแมบเพิ่มขึ้น เป็นต้น

จากการศึกษาครั้งนี้ ด้านประสิทธิภาพมีแนวโน้มผลลัพธ์ทางคลินิกดีกว่าการศึกษาก่อนหน้าอาจนำไปใช้ประโยชน์ในการเลือกแผนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจายที่จะใช้ยาบีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นสูตรยาเคมีบำบัดอันดับแรกควรพิจารณาปัจจัยที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษา อาทิ สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ร่วมกับยาบีวาซิซูแมบ ระยะเวลาการได้รับเคมีบำบัดร่วมกับยาบีวาซิซูแมบ การรักษาผ่าตัดลำไส้ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด เป็นต้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพผลลัพธ์ทางคลินิก

สรุป

การศึกษานี้เป็นรูปแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง โดยศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาบีวาซิซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงระยะแพร่กระจาย พบว่าผู้ป่วยมี OS เท่ากับ 18.26 เดือน (95% CI 14.25 - 22.27) PFS เท่ากับ 10.17 เดือน (95% CI 8.23 - 12.10) และ ORR เท่ากับ 54.28% ผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตวิทยาที่พบบ่อยคือ โลหิตจาง เกล็ดเลือดต่ำและเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ เป็นต้น ผลข้างเคียงต่อระบบอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ระบบโลหิตวิทยาที่พบบ่อยคือ ปลายประสาทอักเสบ อ่อนล้าและท้องเสีย เป็นต้น และผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับยาบีวาซิซูแมบ พบการเกิดโปรตีนในปัสสาวะ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ทำการวิจัยขอขอบคุณหัวหน้าหน่วยและเจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียน รวมถึงเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งวิทยาโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ให้ความอนุเคราะห์ช่วยอำนวยความสะดวก

สะดวกในการเข้าถึงข้อมูลและสืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วย และขอขอบคุณคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวรที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ.2559. กรุงเทพฯ: บริษัท พรทรัพย์การพิมพ์ จำกัด; 2561.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline) Colon Cancer version 2.2018. [Internet]. 2018 [cited Mar 20, 2018] Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline) Rectal Cancer version 1.2018. [Internet]. 2018 [cited Mar 20, 2018] Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
4. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการตรวจคัดกรอง วินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง. กรุงเทพฯ: บริษัท ไชยศิริการพิมพ์ จำกัด; 2558.
5. U.S. Food and Drug Administration. Avastin (Bevacizumab). [Internet]. (n.d.) [cited Mar 20, 2018] Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125085s312lbl.pdf.
6. Zhang G, Zhou X, Lin C. Efficacy of chemotherapy plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis and up-date. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 1434-45.
7. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, Giantonio BJ, Guan ZZ, Mitchell L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013; 18: 1004-12.
8. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012; 12: 89.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47.
10. The National Cancer Institute (NCI) of the National Institutes of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. [Internet]. 2010 [cited Mar 20, 2018] Available from <https://www.hrc.govt.nz/sites/default/files/CTCAE%20manual%20-%20DMCC.pdf>.

11. Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, Hurwitz HI, Kozloff M, Tezcan H, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX–bevacizumab or FOLFIRI–bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist* 2012; 17: 1486–95.
12. Bennouna J, Phelip JM, André T, Asselain B, Sébastien Koné, Ducreux M. Observational cohort study of patients with metastatic colorectal cancer initiating chemotherapy in combination with bevacizumab (CONCERT). *Clin Colorectal Cancer* 2016; 16: 129-40.
13. Fourrier-Réglat A, Smith D, Rouyer M, Bénichou J, Guimbaud R, Bécouarn Y. Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort. *Target Oncol* 2014; 9: 311-19.
14. Botrel TEA, Clark LGO, Paladini L, Clark OAC. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2016; 16: 677.
15. Zhu LM, Zhao YZ, Ju HX, Liu LY, Chen L, Liu BX, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in chinese patients with metastatic colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15 :6559-64.
16. Akun E, Okutur K, Seber S, Korkmaz T, Aydin K, Bozkurt M. Safety and tolerability of first-line bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J BOUN* 2012; 17: 669-76.

