

การศึกษาวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มถึงผลของการให้ยา indomethacin ทางทวารหนักเพื่อลดอุบัติการณ์
การเกิดภาวะ post-embolization syndrome ในคนไข้มะเร็งตับ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2564
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A randomized double-blinded placebo-controlled trial of prophylactic rectal Indomethacin for prevention of post-embolization syndrome in patients with hepatocellular carcinoma



Miss Krittaya Mekritthikrai

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 2021

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มถึงผลของการให้ยา indomethacin ทางทวารหนักเพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะ post-embolization syndrome ในคนไข้มะเร็งตับ
โดย	น.ส.กฤตยา เมฆฤทธิ์ไกร
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ปิยะพันธ์ พุกกะพานิช
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	แพทย์หญิงเกศรินทร์ ถานะภิรมย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนฤชา จิรกาลวสาน)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ปิยะพันธ์ พุกกะพานิช)

..... CHULALONGKORN UNIVERSITY อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(แพทย์หญิงเกศรินทร์ ถานะภิรมย์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ยังเกษม วรเศรษฐการกิจ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์กิตติยศ ภู่วรรณ)

กฤตยา เมฆฤทธิ์ไกร : การศึกษาวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มถึงผลของการให้ยา indomethacin ทางทวารหนักเพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะ post-embolization syndrome ในคนไข้มะเร็งตับ. (A randomized double-blinded placebo-controlled trial of prophylactic rectal Indomethacin for prevention of post-embolization syndrome in patients with hepatocellular carcinoma) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. นพ.ปิยะพันธ์ พฤกษพานิช, อ.ที่ปรึกษาร่วม : พญ.เกศรินทร์ ถานะภิรมย์

ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย : ภาวะ post-embolization syndrome เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยครั้งตามหลังการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะ intermediate ด้วยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการอุดหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง (transarterial chemoembolization; TACE) ยาอินโดเมทาซินชนิดเหน็บทางทวารหนักซึ่งมีศักยภาพในการลดการอักเสบอาจมีบทบาทในการป้องกันการเกิดภาวะ post-embolization syndrome

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาอินโดเมทาซินชนิดเหน็บทางทวารหนักในการป้องกันการเกิดภาวะ post-embolization syndrome ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาโดยการทำ TACE

ระเบียบการวิจัย: การศึกษาทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ตั้งแต่เดือนกันยายน 2564 ถึง กุมภาพันธ์ 2565 โดยผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะ intermediate ที่เข้ารับการรักษาดังกล่าว TACE และผ่านเกณฑ์การรับเข้าจะถูกแบ่งชั้นภูมิ (stratification) ตามขนาดก้อนมะเร็งที่ใหญ่ที่สุด หลังจากนั้นจะได้รับการสุ่ม (randomization) เข้าสู่กลุ่มทดลอง และกลุ่มยาหลอก ผู้ป่วยจะได้รับยา indomethacin 100 มิลลิกรัม หรือยาหลอกเหน็บทางทวารหนักครั้งแรก 2-4 ชั่วโมงก่อนการทำ TACE และครั้งที่ 2 6-8 ชั่วโมงหลังทำ TACE โดยมีผลลัพธ์งานวิจัยหลักคืออัตราการเกิดภาวะ post-embolization syndrome ตามนิยามของ Southwest Oncology Group Coding (SWOG) และผลลัพธ์รองคือ การเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ตับและระดับสารสื่อการอักเสบในเลือด (serum cytokines) และจำนวนวันนอนโรงพยาบาล

ผลการวิจัย: สืบเนื่องจากสถานการณ์การระบาดของไวรัส COVID-19 ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยไม่เป็นไปตามขนาดตัวอย่างที่ได้คำนวณไว้ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำนวน 40 รายเข้าร่วมงานวิจัย ผู้ป่วย 19 รายได้รับยาอินโดเมทาซินเหน็บทางทวารหนักและ 21 รายได้รับยาหลอก ผลการวิจัยพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะ post-embolization syndrome ในกลุ่มที่ได้รับยาอินโดเมทาซินต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 57.9 เทียบกับร้อยละ 71.2, $p=0.18$) นอกจากนี้ผู้ป่วยในกลุ่มยาอินโดเมทาซินยังมีคะแนน SWOG ในแง่ความเจ็บปวดต่ำกว่าผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (0.37 เทียบกับ 1.05, $p=0.004$) รวมทั้งมีอัตราส่วนร้อยละที่เพิ่มขึ้นของระดับ IL-6 ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 30.2 เทียบกับร้อยละ 125.9, $p=0.06$) ผลการวิจัยไม่พบความแตกต่างของจำนวนวันนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม รวมทั้งจากการวิเคราะห์ไม่พบปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ post-embolization syndrome เมื่อพิจารณาอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน

สรุป: การใช้ยาอินโดเมทาซินชนิดเหน็บทางทวารหนักอาจสามารถป้องกันการเกิดภาวะ post-embolization syndrome ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ intermediate ที่ได้รับการรักษาโดยการทำ TACE ได้ ทั้งนี้จำเป็นต้องทำการศึกษามีจำนวนอาสาสมัครมากขึ้นต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อนิติذ
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6370068030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Rectal indomethacin, Post-embolization syndrome, Hepatocellular carcinoma, Transarterial chemoembolization
 Krittaya Mekritthikrai : A randomized double-blinded placebo-controlled trial of prophylactic rectal Indomethacin for prevention of post-embolization syndrome in patients with hepatocellular carcinoma. Advisor: Asst. Prof. Piyapan Prueksapanich, M.D. Co-advisor: Kessarin Thanapirom, M.D.

Background: Post-embolization syndrome (PES) is one of the most common complications following transarterial chemoembolization (TACE) for patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC). Rectal indomethacin potentially has a prophylactic role for prevention of PES.

Aim: To determine the efficacy of prophylactic rectal indomethacin for prevention of PES in patients receiving TACE for HCC.

Methods: This prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial was conducted in a tertiary care hospital in Bangkok, Thailand during September 2021 to February 2022. Patients with intermediate-stage HCC were prospectively enrolled and randomized to rectal indomethacin and placebo group with a stratification according to the largest tumor size. Rectal indomethacin 100 mg or placebo were administered twice at 2-4 hours before and 6-8 hours after TACE. The primary outcome was an incidence rate of PES which was defined by Southwest Oncology Group (SWOG) toxicity coding criteria. The secondary outcomes were changes of liver enzymes and a length of hospital stay (LOS).

Results: Due to pandemic situation of Coronavirus, we could not enroll the expected number of participants. Forty patients with HCC were enrolled; 19 patients were randomly assigned to rectal indomethacin group and the other 21 patients to placebo group. Baseline characteristics of both groups were similar. The incidence of PES was lower in rectal indomethacin group compared to placebo group (57.9% vs 71.2%, $p=0.18$). Indomethacin appeared to significantly reduce the mean SWOG score of pain (0.37 vs 1.05, $p=0.004$). The percent increase of serum IL-6 in the indomethacin group was lower than that in the placebo group (30.2% vs 125.9%, $p=0.06$). There was no difference in LOS. From regression analysis, there was no factors which significantly associated with developing of PES. The rates of adverse events in both groups were not different ($p=0.06$).

Conclusion: Prophylactic rectal indomethacin might effective for prevention of post-embolization syndrome in patients receiving chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Further study with a larger sample size is required.

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2021

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีด้วยความช่วยเหลือของผศ.นพ.ปิยะพันธ์ พฤกษพานิชอาจารย์ที่ปรึกษาผู้ให้ความช่วยเหลือและให้คำแนะนำตลอดการทำวิจัย

ขอกราบขอบพระคุณศ.พญ.ดวงพร วีระวัฒนากานนท์สำหรับความกรุณาให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการทำวิจัยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

กราบขอบพระคุณผศ.พญ.ณัชชา ปิ่นเจริญและคณาจารย์หน่วยรังสีร่วมรักษา ภาควิชารังสีวิทยาทุกท่าน

ขอบพระคุณ คุณกนกวรรณ ศรีศิริ เจ้าหน้าที่สาขาวิชาโรกระบบทางเดินอาหาร ผู้ช่วยวิจัย คุณวรลักษณ์ มุกคัมณีและทีมพยาบาลหอผู้ป่วย 25C2 สำหรับความช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างและดูแลผู้ป่วย

ขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เข้าร่วมการวิจัยและให้ความร่วมมืออย่างดี

ขอบพระคุณบิดา มารดาสำหรับกำลังใจและคำแนะนำเสมอมา

กฤตยา เมฆฤทธิไกร

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง	8
บทที่ 1 บทนำ	10
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย (Background and rationale)	10
1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)	11
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย (Objective).....	11
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)	11
1.5 กรอบความคิดงานวิจัย (Conceptual framework)	12
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ	12
1.7 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัย (Expected Benefits and Application)	13
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	14
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการ	21
รูปแบบการวิจัย (Research design)	21
ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology).....	21
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติในงานวิจัย (Operational definition)	21
เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)	22
เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)	22
การกำหนดขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)	22

การดำเนินการวิจัย (Intervention)	23
การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)	25
ข้อพิจารณาทางจริยธรรม.....	26
ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากงานวิจัย (Expected Benefits and Application)	26
อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัยและมาตรการแก้ไข (Obstacle).....	27
การบริหารการวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule)	27
งบประมาณ (Budget).....	27
บทที่ 4 ผลการวิจัย	28
อุบัติการณ์การเกิดภาวะ post-embolization syndrome.....	30
การเปลี่ยนแปลงของระดับ TNF- α , IL-6 และจำนวนวันนอนโรงพยาบาล	31
การวิเคราะห์กลุ่มย่อย	34
ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ post-embolization syndrome.....	35
ความปลอดภัยและการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์.....	36
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ	37
บรรณานุกรม	38
ประวัติผู้เขียน	43

สารบัญตาราง

Table 1. การประเมินอาการตามคะแนน SWOG.....	25
Table 2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ.....	29
Table 3. คะแนน SWOG	31
Table 4. มัชยฐาน ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ IL-6 และ TNF- α จากการวิเคราะห์ Mann-Whitney test	33
Table 5. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและจำนวนวันนอนโรงพยาบาล.....	34
Table 6. อุบัติการณ์การเกิดภาวะ post-embolization syndrome ตามการวิเคราะห์กลุ่มย่อย.....	34
Table 7. การวิเคราะห์ univariate regression และ multivariate regression.....	36

สารบัญรูปร่างภาพ

Figure 1. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับตาม EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2018	14
Figure 2. การรักษามะเร็งตับด้วยการอุดหลอดเลือดแดงแบบต่างๆ (ดัดแปลงจาก Salem R. , et al. Chemoembolization and radioembolization for hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(6):604-11; quiz e43-4.)	16
Figure 3. เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ post-embolization syndrome ตาม Southwest Oncology Group Toxicity Coding	17
Figure 4. เกณฑ์จลนศาสตร์ของการบริหารยาอินโดเมทาซินรูปแบบต่างๆ (ดัดแปลงจาก Kwan KC, et al. Kinetics of indomethacin absorption, elimination, and enterohepatic circulation in man. J Pharmacokinet Biopharm. 1976;4(3):255-80.)	19
Figure 5. วิธีการศึกษา	24
Figure 6. อุบัติการณ์การเกิดภาวะ post-embolization syndrome	30
Figure 7. การเปลี่ยนแปลงระดับ TNF- α ของผู้ป่วยแต่ละราย	32
Figure 8. การเปลี่ยนแปลงระดับ IL-6 ของผู้ป่วยแต่ละราย	32
Figure 9. ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ IL-6 และ TNF- α	33
Figure 10. ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ IL-6 และ TNF- α ในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งตั้งแต่ 2 ก้อนขึ้นไป	35

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย (Background and rationale)

มะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma; HCC) เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 6 และเป็นสาเหตุการตายจากโรคมะเร็งอันดับ 4 ทั่วโลก ในประเทศไทยโรคมะเร็งตับเป็นสาเหตุการตายจากโรคมะเร็งอันดับที่ 1 (1)

ตามแนวทางการรักษาโรคมะเร็งตับในปัจจุบัน Transarterial chemoembolization (TACE) ถือเป็นวิธีการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ intermediate (Intermediate stage HCC; BCLC B) (2) โดยมีข้อมูลรองรับในแง่การเพิ่มอัตราการรอดชีวิตเมื่อเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง (3, 4) อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย TACE ยังมีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือภาวะ post-embolization syndrome ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่เกิดหลังการรักษา ประกอบด้วยอาการ ไข้ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน โดยมีอุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 30-90 (5) มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและเพิ่มระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง

ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษามาตรฐานเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ post-embolization syndrome มีข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่ม (randomized-controlled trial) พบว่า dexamethasone และ N-acetylcysteine สามารถป้องกันการเกิด post-embolization syndrome ได้ อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดในการใช้ยาทั้ง 2 ชนิด (6, 7)

ยาอินโดเมทาซินชนิดเหน็บทางทวารหนักเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องงดน้ำและอาหารทางปากก่อนการทำหัตถการ มีการศึกษาที่ยืนยันผลของการให้ยาอินโดเมทาซินชนิดเหน็บทางทวารหนักในการป้องกันการเกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันรุนแรงที่เกิดหลังการส่องกล้องฉีดสีทางเดินน้ำดี (Post-endoscopic retrograde cholangiography pancreatitis; PEP) (8) เป็นข้อสนับสนุนว่าการบริหารยาผ่านการเหน็บทางทวารหนักน่าจะมีประสิทธิภาพเพียงพอในการยับยั้งกระบวนการอักเสบ

งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการใช้ยา indomethacin ทางทวารหนัก เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ post-embolization syndrome ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาโดยการทํา TACE

1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

อุบัติการณ์การเกิดภาวะ post-embolization syndrome ในผู้ป่วยมะเร็งระดับที่ได้รับยาอินโดเมทาซินทางทวารหนักก่อนการทำ TACE แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกหรือไม่

คำถามรอง (Secondary research questions)

ระดับการเปลี่ยนแปลงของค่า cytokine (interleukin-6; IL-6 และ tumor necrosis factor-alpha; TNF-alpha) และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (liver enzymes, CBC, INR) ก่อนและหลังการทำ TACE รวมทั้งจำนวนวันนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยที่ได้รับยาอินโดเมทาซินทางทวารหนักก่อนการทำ TACE แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกหรือไม่

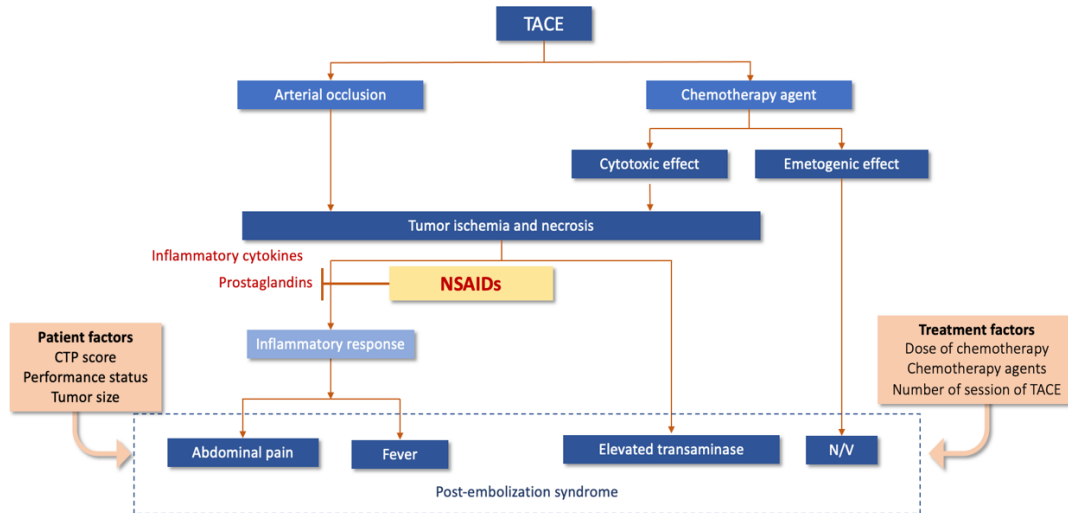
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย (Objective)

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิด post-embolization syndrome ในผู้ป่วยที่ได้รับยาอินโดเมทาซินทางทวารหนักก่อนการทำ TACE เปรียบเทียบกับยาหลอก
2. เพื่อศึกษาระดับการเปลี่ยนแปลงของ IL-6 และ TNF-alpha ก่อนและหลังการทำ TACE ในผู้ป่วยที่ได้รับยาอินโดเมทาซินทางทวารหนักก่อนการทำ TACE เปรียบเทียบกับยาหลอก
3. เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (liver enzymes, CBC, INR) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาอินโดเมทาซินทางทวารหนักก่อนการทำ TACE เปรียบเทียบกับยาหลอก
4. เพื่อเปรียบเทียบจำนวนวันนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาอินโดเมทาซินเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

การให้ยาอินโดเมทาซินเหน็บทางทวารหนักก่อนและหลังการทำ TACE สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะ post-embolization syndrome ในผู้ป่วยมะเร็งระดับได้อย่างมีนัยสำคัญ

1.5 กรอบความคิดงานวิจัย (Conceptual framework)



1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่นอนโรงพยาบาลเพื่อทำ TACE ทุกคนที่ไม่เข้ากับเกณฑ์การคัดออกจะได้รับการชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และขอความยินยอมเพื่อเข้าร่วมการวิจัย
2. ผู้ป่วยจะได้รับการแบ่งชั้นภูมิ (stratification) ตามขนาดก้อนมะเร็งที่ใหญ่ที่สุด หลังจากนั้นจะได้รับการสุ่ม (randomization) เข้าสู่กลุ่มทดลอง และกลุ่มยาหลอก
3. ผู้ป่วยจะถูกเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันแรกที่นอนโรงพยาบาล และ 24 ชั่วโมงหลังทำ TACE
4. ผู้ป่วยจะได้รับการให้ยาอินโดเมทาซินหรือยาหลอกเหน็บทางทวารหนักครั้งแรก 2-4 ชั่วโมงก่อนการทำ TACE และครั้งที่ 2 6-8 ชั่วโมงหลังทำ TACE
5. หลังทำ TACE สังเกตอาการ post-embolization syndrome ในโรงพยาบาล 24-48 ชั่วโมง
6. ก่อนการจำหน่ายจากโรงพยาบาลผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำถึงการสังเกตอาการและได้รับพรอทิวด์ใช้ หลังออกจากโรงพยาบาลจะมีการติดตามอาการทางโทรศัพท์ที่ 7 วันหลัง TACE

1.7 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัย (Expected Benefits and Application)

- 1) ประสิทธิภาพของยาอินโดเมทาซินชนิดเหน็บทางทวารหนักในการป้องกันภาวะ post-embolization syndrome ซึ่งอาจนำไปสู่แนวทางการปฏิบัติใหม่ในการดูแลผู้ป่วย
- 2) ผลของยาอินโดเมทาซินชนิดเหน็บทางทวารหนักต่อระดับ cytokines ซึ่งอาจทำให้สามารถอธิบายกลไกการเกิดภาวะ post-embolization syndrome ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

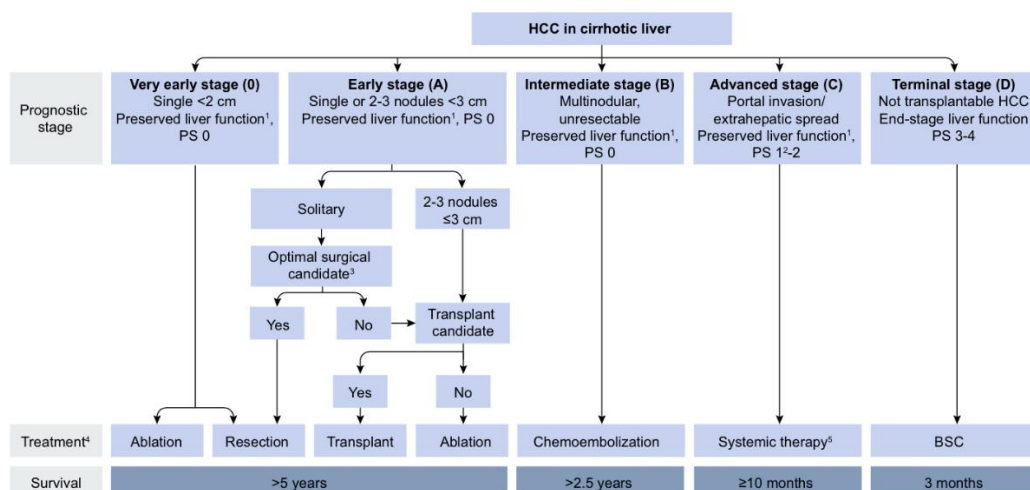


บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคมะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่ 6 ทั่วโลก และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งอันดับที่ 4 (1) การแบ่งระยะของโรคมะเร็งตับเพื่อนำไปสู่แนวทางการรักษาในปัจจุบันยึดตาม Modified Barcelona staging system and treatment strategy โดยแบ่งออกเป็น 5 ระยะตามจำนวนก้อนมะเร็ง ค่าการทำงานของตับ สภาพาร่างกายของผู้ป่วย (performance status) และภาวะแทรกซ้อนจากก้อนมะเร็ง มะเร็งตับระยะ intermediate คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกก้อนเดียว ขนาดใหญ่กว่า 5 เซนติเมตรหรือพบเนื้องอกจำนวนมากกว่า 3 ก้อน และยังไม่มีการลุกลามเข้าสู่หลอดเลือด portal vein หลักหรือแพร่กระจายออกนอกตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับอยู่ใน Child-Pugh A หรือ B และผู้ป่วยอยู่ในสภาพช่วยเหลือตัวเองได้ โดยอาจต้องมีการพักระหว่างวันแต่น้อยกว่าร้อยละ 50 (performance status 0) การรักษาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการทำ transarterial chemoembolization (TACE) (2) เนื่องจากมีการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มรองรับในแง่การเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะ intermediate เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง (4)

Figure 1. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับตาม EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma 2018



Transarterial chemoembolization (TACE) คือการให้ยาเคมีบำบัดผ่านหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงก้อนมะเร็งร่วมกับการใช้สาร iodized oil อุดหลอดเลือดแดง (9) โดยมีหลักการคือก้อนมะเร็ง

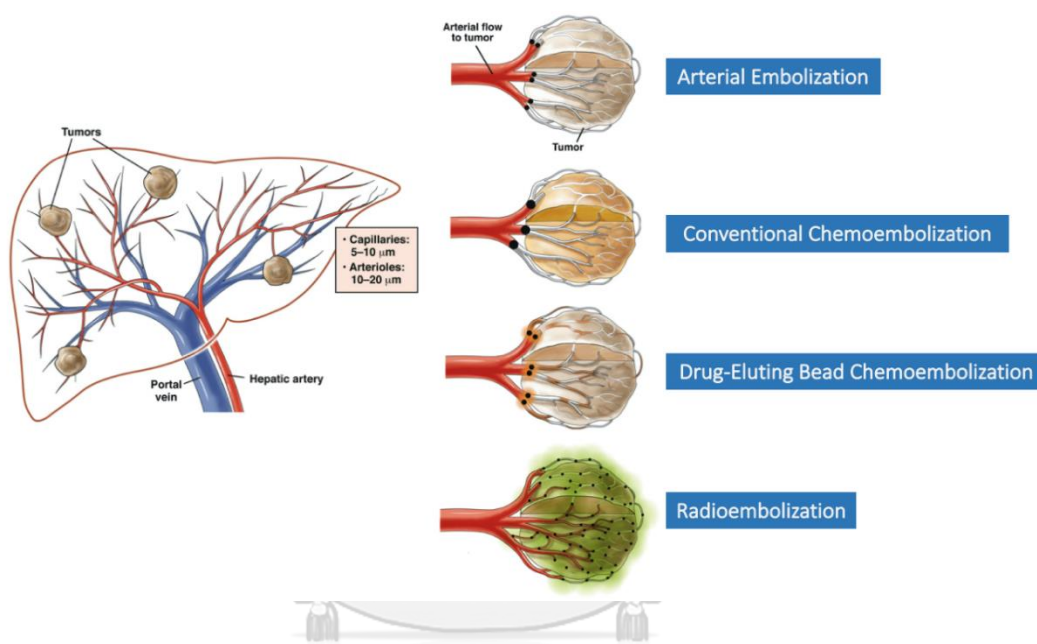
ตับจะได้รับเลือดจากด้วยหลอดเลือดแดงเฮปาทิก (hepatic artery) ในขณะที่เนื้อตับปกติจะได้รับเลือดจากระบบหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein) รวมทั้งหลอดเลือดที่นำเลือดเข้าสู่ก้อนมะเร็งตับ มักมีการขยายตัว (hypertrophied vessel) และมะเร็งตับเป็นก้อนมะเร็งที่ชนิดที่มีเลือดมาเลี้ยงมาก ดังนั้นการใส่สายสวนทางหลอดเลือดแดงเฮปาทิกเพื่อใส่สารบางชนิด เช่น ยาเคมีบำบัดหรือสารรังสี ทำให้สารดังกล่าวสามารถเข้าสู่ก้อนมะเร็งโดยตรงและออกฤทธิ์ทำลายก้อนมะเร็งได้ (10)

ในปัจจุบันมีรูปแบบของการรักษาด้วยการอุดหลอดเลือดแดงที่หลากหลายเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการทำลายก้อนมะเร็งและลดอันตรายต่อเนื้อเยื่อตับข้างเคียงโดยพยายามจำกัดการให้ยาเข้าสู่ก้อนมะเร็งโดยตรง รูปแบบต่างๆของการรักษาด้วยการอุดหลอดเลือดแดง ได้แก่

- 1) *Arterial embolization* เป็นการใส่สารอุดหลอดเลือดแดง เช่น gel foam เพื่อลดเลือดที่เข้าสู่ก้อนมะเร็ง ทำให้เกิดการขาดเลือดและการตายของเซลล์มะเร็ง โดยไม่มีการใส่ยาเคมีบำบัดเข้าสู่ก้อน
- 2) *Conventional TACE (cTACE)* เป็นการทำ TACE โดยใช้ lipiodol เป็นตัวพา ยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 ชนิด เช่น doxorubicin, cisplatin หรือ mitomycin เข้าสู่ก้อนมะเร็งทางสายสวนหลอดเลือดแดง ตามด้วยการใส่สารอุดหลอดเลือดแดง เพื่อให้ยาเคมีบำบัดค้างอยู่ในบริเวณก้อนมะเร็ง ข้อเสียของ cTACE คือหลังฉีดยาเคมีบำบัด จะมีช่วงที่ระดับยาในเลือดขึ้นสูง (peak plasma concentration) แต่ลดลงอย่างรวดเร็ว การทำ TACE ผ่านหลอดเลือดแดง hepatic โดยใช้ยาเคมีบำบัด doxorubicin เป็นวิธีที่ใช้อย่างแพร่หลาย และได้รับการยืนยันว่ามีประโยชน์ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย cTACE มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 26 (11)
- 3) *Drug-eluting bead TACE (DEB-TACE)* ใช้เทคโนโลยีเพื่อให้สารตัวพาขนาดเล็ก (microspheres) คุมชะยาเคมีบำบัด โดยยาเคมีบำบัดจะถูกปล่อยออกจากสารตัวพาอย่างต่อเนื่องช้าๆ ทำให้ก้อนมะเร็งได้รับยาในระดับคงที่และระยะเวลาที่ยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์ต่อก้อนมะเร็งนานขึ้น ทดแทนข้อจำกัดจากการทำ cTACE มีรายงานอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย DEB เท่ากับร้อยละ 22.5 และค่าเฉลี่ยการรอดชีวิตอยู่ที่ 43.8 เดือน (12) และพบภาวะ post-embolization syndrome น้อยกว่าการทำ cTACE (10)

- 4) *Radioembolization* เป็นการใส่สารรังสีบนตัวพาขนาดเล็กเข้าสู่ก้อนมะเร็งเพื่อให้เกิดการทำลายก้อนมะเร็งโดยสารรังสีขนาดสูงเฉพาะที่

Figure 2. การรักษามะเร็งตับด้วยการอุดหลอดเลือดแดงแบบต่างๆ (ดัดแปลงจาก Salem R., et al. Chemoembolization and radioembolization for hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(6):604-11; quiz e43-4.)



การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาโดยดูขนาดของก้อนมะเร็งร่วมกับบริเวณเนื้อเยื่อที่ยังมีชีวิต (viable tumor) จากการตรวจทางภาพรังสีวิทยา ตามเกณฑ์ Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Modified RECIST criteria) โดยหากยังมีส่วนของเนื้อเยื่อที่ยังมีชีวิตสามารถให้การรักษาซ้ำทุก 4-6 สัปดาห์ (10)

ข้อห้ามโดยทั่วไปของการรักษาด้วย TACE ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะ intermediate ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ยังไม่สามารถควบคุมได้ เม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรง ($WBC < 1,000/mm^3$) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (serum creatinine > 2.0 mg/dL) หรือมีการอุดตันของท่อน้ำดี (biliary obstruction) (13) ภาวะแทรกซ้อนที่มีโอกาสเกิดขึ้นจากการรักษาด้วย TACE ได้แก่ อันตรายเป็นต่อท่อน้ำดี (อุบัติการณ์การเกิดร้อยละ 5.3) ฝืนตับ อันตรายเป็นต่อหลอดเลือด และการแตกของก้อนมะเร็ง (อุบัติการณ์การเกิดน้อยกว่าร้อยละ 1) (14)

ภาวะข้างเคียงจากการทำ TACE ที่สำคัญและพบได้ถึงร้อยละ 90 คือ post-embolization syndrome (5) โดยกลไกการเกิดภาวะนี้ยังไม่มีข้อมูลที่อธิบายอย่างชัดเจน แต่มีสมมติฐานว่าเป็น

กระบวนการที่เกิดขึ้นจากการสลายของก้อนมะเร็ง (tumor necrosis) และเนื้อเยื่อตับข้างเคียงจากการขาดเลือดและผลจากยาเคมีบำบัด ร่วมกับการกระตุ้นกระบวนการอักเสบ มีการสร้าง inflammatory mediators และ cytokines เพิ่มมากขึ้น ผ่านการสลายของเซลล์มะเร็งและเนื้อเยื่อตับข้างเคียง โดย phospholipid จากผนังเซลล์ที่ได้รับอันตราย จะกระตุ้นเอนไซม์ phospholipase A₂ เพื่อเปลี่ยน phospholipid เป็น arachidonic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในกระบวนการ cyclooxygenase นำไปสู่การสร้าง prostaglandins ซึ่งเป็น inflammatory mediator ที่สำคัญ ทำให้เกิดการไข้ ปวดท้อง และอาการคลื่นไส้อาเจียน (15)

นิยามของ post-embolization syndrome มีความแตกต่างกันตามวัตถุประสงค์ในแต่ละการศึกษา หลักการให้การวินิจฉัยที่มีการอ้างอิงถึงมากคือการให้คะแนนความรุนแรงของอาการแต่ละอาการตาม Southwest Oncology Group Toxicity Coding โดยถือว่าผู้ป่วยมีภาวะ post-embolization syndrome เมื่อมีคะแนนรวมตั้งแต่ 2 ขึ้นไป เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลที่มากกว่า 1 วัน (5)

Figure 3. เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ post-embolization syndrome ตาม Southwest Oncology Group Toxicity Coding

Category	Grade				
	0	1	2	3	4
Pain	None	Requiring nonnarcotics	Requiring oral narcotics	Requiring parenteral narcotics	Uncontrollable
Nausea	None	Able to eat reasonable intake	Intake significantly decreased but can eat	No significant intake	-
Vomiting	None	One episode in 24 hours	2-5 episodes in 24 hours	6-10 episodes in 24 hours	>10 episodes in 24 hours or requiring parenteral support
Fever with absence of Infection	None	37.1-38.0°C	38.1-40.0°C	>40.0°C	>104.0°F for more than 24 hours or accompanied by hypotension

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ post-embolization syndrome ที่สำคัญ เกิดได้ทั้งปัจจัยจากผู้ป่วยได้แก่ จำนวนและขนาดของก้อนมะเร็ง ระดับการทำงานของตับตาม Child-Pugh score รวมทั้งสภาวะความช่วยเหลือตนเองได้ (performance status) ร่วมกับปัจจัยจากการรักษา ได้แก่ ขนาดและชนิดของยาเคมีบำบัดที่ใช้ หรือจำนวนครั้งของการทำ TACE (16) โดยขนาดก้อนมะเร็งที่ใหญ่กว่า 3-5 เซนติเมตร (16, 17) หรือจำนวนก้อนที่มากกว่า 1 ก้อน ซึ่งมักสัมพันธ์กับปริมาณการใช้ยาเคมีบำบัดที่มากขึ้น เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด post-embolization syndrome นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เคยทำ TACE โดยไม่เกิด post-embolization syndrome ในครั้งแรกมักไม่เกิดภาวะข้างเคียงในการทำ TACE ครั้งถัดไป (16)

มีการศึกษาถึงการให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ post-embolization syndrome โดยยาที่มีการศึกษาแบบสุ่มรองรับถึงประโยชน์ในการป้องกันภาวะนี้คือ dexamethasone และ N-acetylcysteine จากการศึกษาของ Yang และคณะในปี 2017 ถึงการให้ dexamethasone 12 มิลลิกรัม ร่วมกับ ramosetron 0.3 มิลลิกรัม 30 นาทีก่อนการทำ TACE เทียบกับการให้ ramosetron เพียงอย่างเดียว พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ dexamethasone มีอุบัติการณ์การเกิด post-embolization syndrome น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 78 และร้อยละ 95; $p < 0.008$) (18) หลังจากนั้นในปี 2018 Ogasawara และคณะทำการศึกษาโดยให้ dexamethasone 20 มิลลิกรัมร่วมกับ granisetron 3 มิลลิกรัม เทียบกับการให้ granisetron เพียงอย่างเดียว และเทียบกับการให้ยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dexamethasone มีอัตราการปลอดอาการ (complete response) ร้อยละ 47.5 เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้ยาหลอกซึ่งอัตราการปลอดอาการร้อยละ 10.2 ($p < 0.001$) (6) อย่างไรก็ตาม dexamethasone เป็นยาในกลุ่ม corticosteroids ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ และมีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด จึงต้องระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน

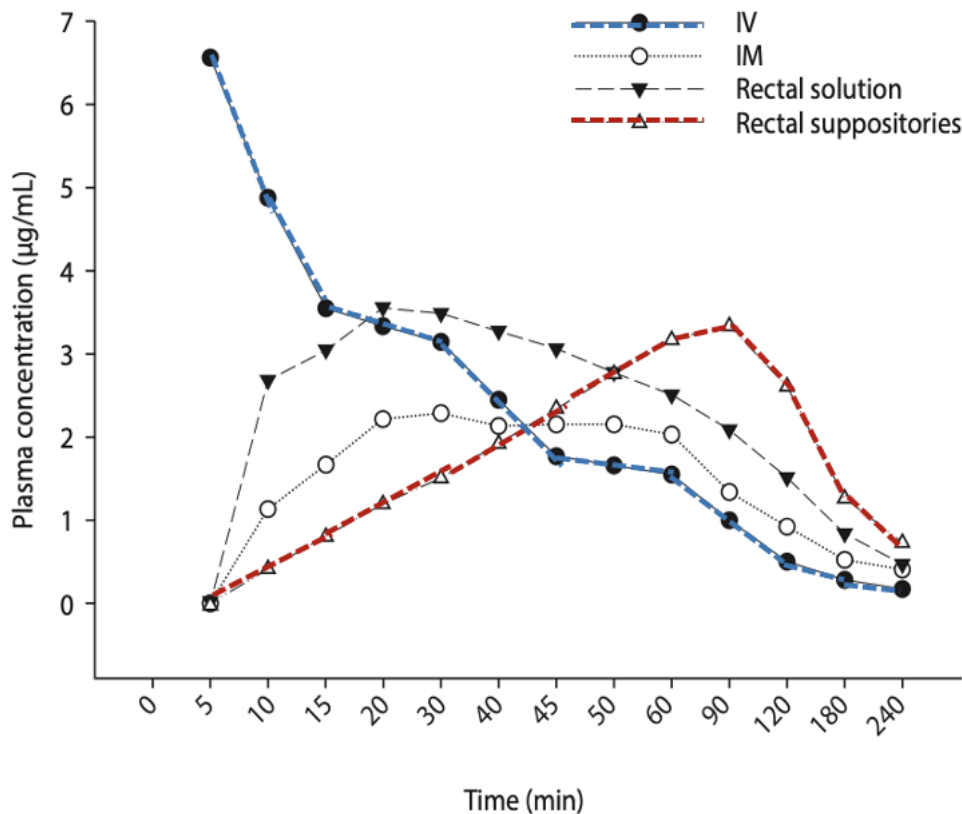
ส่วนการใช้ยา N-acetylcysteine ตามการศึกษาของ Siramolpiwat และคณะในปี 2019 ให้ยา N-acetylcysteine ในรูปสารละลายทางหลอดเลือดดำ 5 ชั่วโมงก่อน และ 48 ชั่วโมงหลังการทำ TACE เทียบกับการให้สารละลายกลูโคส พบว่าอุบัติการณ์การเกิด post-embolization syndrome ในกลุ่มที่ได้ N-acetylcysteine ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (7) อย่างไรก็ตามตามการศึกษาต้องให้ยาต่ออีก 48 ชั่วโมงหลังการทำ TACE จึงเป็นการเพิ่มจำนวนวันในการนอนโรงพยาบาล

อินโดเมทาซิน (indomethacin) เป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ steroid (nonsteroidal anti-inflammatory drug; NSAID) ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสาร prostaglandins ซึ่งเป็น inflammatory mediator ที่สำคัญ นอกเหนือจากการออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้งเอนไซม์ cyclo-oxygenase มีการศึกษาว่ายาอินโดเมทาซินมีผลต่อการสร้าง inflammatory cytokines บางชนิด เช่น interleukin-6 (IL-6), TNF-alpha จากการกระตุ้น mononuclear cell ในหลอดทดลอง พบว่าอินโดเมทาซินมีฤทธิ์เพิ่มการสร้าง cytokine จากเม็ดเลือดขาวชนิด T helper 1 และลดการสร้าง cytokine จากเม็ดเลือดขาวชนิด T helper 2 (19) โดยการแสดงออกของ IL-6 mRNA และระดับ IL-6 ต่ำลงในเซลล์ที่ได้รับผลจากยาอินโดเมทาซิน (20) มีสมมติฐานว่าการออกฤทธิ์ต่อ cytokine อาจเป็นผลทางอ้อมจากการยับยั้ง prostaglandin E2 (PGE₂) (21)

การบริหารยาอินโดเมทาซินสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่ การให้ยาทางปาก ทางหลอดเลือดดำ การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือการให้ยาทางทวารหนัก ยาที่ให้ทางทวารหนักประมาณร้อยละ 50 จะถูกดูดซึมผ่าน superior rectal vein และเข้าสู่ portal system ผ่านทาง inferior mesenteric vein ส่วนอีกร้อยละ 50 ถูกดูดซึมเข้าสู่ inferior vena cava ผ่าน middle และ inferior rectal vein เข้าสู่ systemic

circulation โดยตรงโดยไม่ผ่าน first pass metabolism ในตับ (22) เมื่อพิจารณาเภสัชจลนศาสตร์ของการบริหารยาอินโดเมทาซินรูปแบบต่างๆ พบว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำมีระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาในเลือดขึ้นสู่ระดับสูงสุด (time to maximal concentration) ต่ำที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยารูปแบบอื่นๆ อย่างไรก็ตามระดับยาในเลือดก็ลดลงเร็วที่สุดเช่นกัน ทำให้ระยะเวลาที่ระดับยาอยู่ใกล้กับระดับความเข้มข้นสูงสุดในเลือด (peak plasma concentration) ค่อนข้างสั้น ส่วนการบริหารยาโดยการเหน็บทางทวารหนัก ยาค่อยๆ ถูกดูดซึม รวมทั้งระดับยาค่อยๆ ลดลงช้าๆ ทำให้มีระยะเวลาที่ระดับยาอยู่ใกล้กับระดับความเข้มข้นสูงสุดในเลือดนานกว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำหรือการฉีดเข้า (23) และเมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยาทางปาก พบว่าระยะเวลาที่ยาขึ้นสู่ระดับสูงสุดเร็วกว่าการให้ยาทางปาก (22)

Figure 4. เภสัชจลนศาสตร์ของการบริหารยาอินโดเมทาซินรูปแบบต่างๆ (ดัดแปลงจาก Kwan KC, et al. Kinetics of indomethacin absorption, elimination, and enterohepatic circulation in man. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 1976;4(3):255-80.)



มีการศึกษาใช้ยา NSAIDs รูปแบบเหน็บทางทวารหนักชนิดต่างๆ ได้แก่ ไดโคลฟีแนค (diclofenac) ขนาดตั้งแต่ 25-100 มิลลิกรัม (24, 25) หรืออินโดเมทาซิน 100 มิลลิกรัม เพื่อป้องกันการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันรุนแรงหลังการส่องกล้องฉีดสีทางเดินน้ำดี (post-endoscopic retrograde cholangiography pancreatitis; PEP) พบว่ายานินโดเมทาซินชนิดเหน็บทางทวารหนักสามารถป้องกันการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันรุนแรงหลังการส่องกล้องฉีดสีทางเดินน้ำดีได้ โดยการศึกษาทดลองแบบสุ่มขนาดใหญ่ที่มีการอ้างอิงถึงมากที่สุด คือการศึกษาของ Elmunzer และคณะ ทำการศึกษา ในผู้ป่วยความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันรุนแรงหลังการส่องกล้องฉีดสีทางเดินน้ำดี 602 ราย เปรียบเทียบการให้ยานินโดเมทาซินชนิดเหน็บทางทวารหนัก ขนาด 100 มิลลิกรัมกับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยานินโดเมทาซินชนิดเหน็บทางทวารหนัก มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันรุนแรงหลังการส่องกล้องฉีดสีทางเดินน้ำดี ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 9.2 เทียบกับร้อยละ 16.9) โดยมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (8)

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่เข้ารับการรักษาด้วย TACE ที่แผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงทดลองไปข้างหน้าแบบสุ่ม (prospective, experimental study, randomized-controlled double-blinded trial)

ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากรเป้าหมาย (target population)

ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ intermediate ตาม EASL Clinical Practice Guideline in Management of Hepatocellular Carcinoma 2018

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (study population)

ผู้ป่วยมะเร็งตับที่นอนโรงพยาบาลเพื่อรับการรักษาด้วยการทำ TACE และยินยอมเข้าร่วมโครงการ

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติในงานวิจัย (Operational definition)

มะเร็งตับระยะ intermediate (Intermediate HCC) คือ มะเร็งตับที่พบเนื้องอกก้อนเดียวขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. หรือพบเนื้องอกจำนวนมากกว่า 3 ก้อน และยังไม่มีการลุกลามเข้าสู่หลอดเลือด main portal vein หรือแพร่กระจายออกนอกตับ ในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพการทำงานของตับอยู่ใน Child-Pugh A และ B และผู้ป่วยอยู่ในสภาพช่วยเหลือตัวเองได้ โดยอาจต้องมีการพักระหว่างวันแต่น้อยกว่าร้อยละ 50 (performance status 0)

Post-embolization syndrome คือ กลุ่มอาการไข้ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน หลังการทำ TACE โดยมีคะแนนรวมความรุนแรงของอาการมากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน ตาม Southwest Oncology Group (SWOG) toxicity coding

เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ intermediate ตาม EASL Clinical Practice Guideline in Management of Hepatocellular Carcinoma 2018 อายุ 18 ปีขึ้นไป ที่นอนโรงพยาบาลเพื่อรับการรักษาด้วยการทำ TACE

เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ค่า creatinine ในเลือดมากกว่า 1.4 mg/dL
2. มีประวัติเลือดออกทางเดินอาหารในช่วงเวลา 4 สัปดาห์
3. แพ้ยา NSAIDs หรือ aspirin
4. ไข้ยา NSAIDs หรือ steroid ในช่วงเวลา 1 สัปดาห์

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

อ้างอิงจากการศึกษาของ Siramolpiwat และคณะ พบว่าอุบัติการณ์การเกิด post-embolization syndrome ในกลุ่มยาหลอกคิดเป็นร้อยละ 48 โดยมีสมมติฐานว่ายาอินโดเมทาซินเหน็บทางทวารหนักสามารถลดอัตราการเกิด post-embolization syndrome ได้ร้อยละ 50 ใช้สูตรการคำนวณกลุ่มตัวอย่าง

$$n_{trt} = \left[\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\bar{p}\bar{q}(1+\frac{1}{r})} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

$$p_1 = P(\text{outcome}|\text{treatment}), q_1 = 1 - p_1$$

$$p_2 = P(\text{outcome}|\text{control}), q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}, r = \frac{n_{con}}{n_{trt}}$$

$$P(\text{outcome}|\text{treatment}) = 0.48$$

$$P(\text{outcome}|\text{control}) = 0.24$$

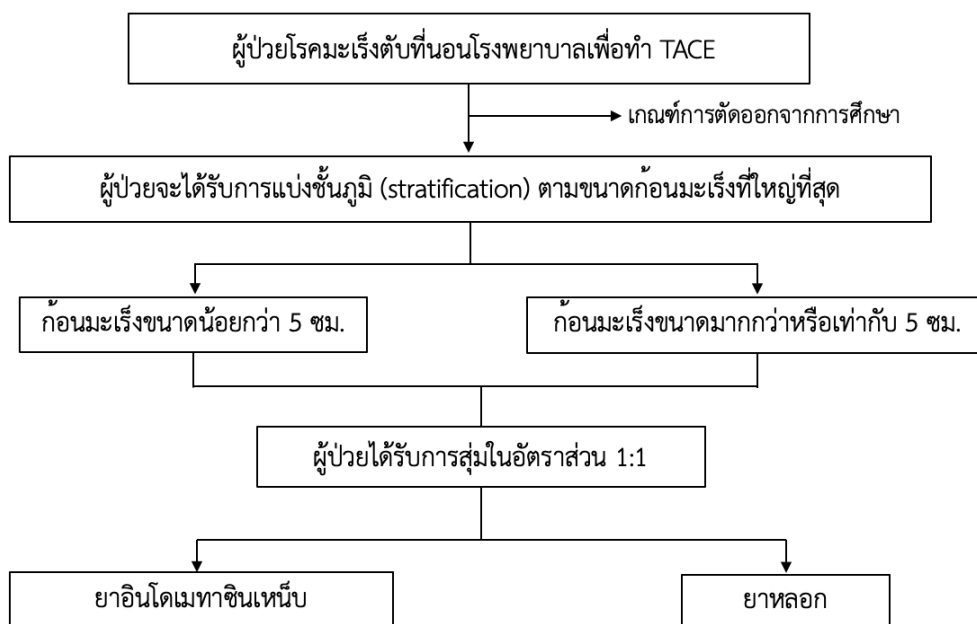
P value < 0.05, 20% beta error, 5% alpha error

คำนวณขนาดตัวอย่างได้ 120 คน แบ่งเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มยาหลอก กลุ่มละ 60 คน

การดำเนินการวิจัย (Intervention)

1. ผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับที่นอนโรงพยาบาลเพื่อทำ TACE ทุกคนที่ไม่เข้ากับเกณฑ์การคัดออกจะได้รับการชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และขอความยินยอมเพื่อเข้าร่วมการวิจัย
2. ผู้ป่วยจะได้รับการแบ่งชั้นภูมิ (stratification) ตามขนาดก้อนมะเร็งที่ใหญ่ที่สุด หลังจากนั้นจะได้รับการสุ่ม (randomization) เข้าสู่กลุ่มทดลอง และกลุ่มยาหลอก
3. ผู้ป่วยจะถูกเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันแรกที่นอนโรงพยาบาล โดยประกอบด้วย การตรวจค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) ค่าการทำงานของตับ (liver function test) ค่าการแข็งตัวของเลือด (International normalized ratio; INR) ค่าการทำงานของไต (serum creatinine) และระดับ cytokines เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระหว่างก่อนและหลังการทำ TACE
4. ในวันทำ TACE ผู้ป่วยจะได้รับการให้ยาอินโดเมทาซินขนาด 100 มิลลิกรัม หรือยาหลอกเหน็บทางทวารหนักครั้งแรก 2-4 ชั่วโมงก่อนการทำ TACE และครั้งที่ 2 6-8 ชั่วโมงหลังทำ TACE โดยการบริภารยา 2 ครั้ง คือ ก่อนและหลังทำ TACE เพื่อรักษาระดับยาในเลือดตามเภสัชจลนศาสตร์ของยาให้ใกล้เคียงระดับความเข้มข้นสูงสุดในเลือด ในช่วงระยะแรกของพยาธิสรีรวิทยาการเกิด post-embolization syndrome ที่มีการกระตุ้นสารสื่อการอักเสบ เพื่อมุ่งหวังในการป้องกันการเกิดภาวะ post-embolization syndrome หลังการเหน็บยาทางทวารหนักผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำและขอความร่วมมือให้งดการถ่ายอุจจาระในช่วง 1-2 ชั่วโมง ทั้งนี้ หากผู้ป่วยขับถ่ายเม็ดยาออกมาในช่วงเวลา 1-2 ชั่วโมงหลังการเหน็บยา ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการศึกษา
5. หลังทำ TACE สังเกตอาการ post-embolization syndrome ในโรงพยาบาล 24-48 ชั่วโมง
6. ก่อนการจำหน่ายจากโรงพยาบาลผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำถึงการสังเกตอาการและได้รับพรอทักไซ์ หลังออกจากโรงพยาบาลจะมีการติดตามอาการทางโทรศัพท์ที่ 7 วันหลัง TACE

Figure 5. วิธีการศึกษา



การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

1. ข้อมูลพื้นฐาน (อายุ เพศ โรคร่วม)
2. ข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็งตับ
 - สาเหตุของโรคมะเร็งตับ
 - Child-Pugh score
 - จำนวน ขนาด และตำแหน่งของก้อนมะเร็ง
3. ข้อมูลการทำ TACE
 - จำนวนครั้งที่ทำ TACE
 - การเกิด post-embolization syndrome ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตามคะแนน SWOG

Table 1. การประเมินอาการตามคะแนน SWOG

	0	1	2	3	4
ปวดท้อง	ไม่มีอาการ	ได้รับยาแก้ปวด paracetamol ชนิดรับประทาน	ได้รับยาแก้ปวด tramadol ชนิดรับประทาน	ได้รับยาแก้ปวด morphine ชนิดฉีด	ไม่สามารถควบคุมได้โดยใช้ยาแก้ปวด
คลื่นไส้	ไม่มีอาการ	รับประทานอาหารได้มากกว่า 50% ต่อมื้อ	รับประทานอาหารพอได้ แต่น้อยกว่า 50% ต่อมื้อ	รับประทานอาหารได้น้อยมากหรือไม่ได้เลย	-
อาเจียน	ไม่มีอาการ	1 ครั้งใน 24 ชั่วโมง ยังไม่ต้องได้รับยาแก้อาเจียน	2-5 ครั้งใน 24 ชั่วโมง ใช้ยาแก้อาเจียน domperidone ชนิดรับประทาน	6-10 ครั้งใน 24 ชั่วโมง ใช้ยาแก้อาเจียน metoclopramide ชนิดฉีด	> 10 ครั้งใน 24 ชั่วโมง หรือได้รับการรักษาโดยการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ
ไข้	ไม่มีอาการ	37.1-38	38.1-40	> 40	> 40 เกิน 24 ชั่วโมงหรือมีภาวะความดันต่ำ

4. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- CBC, BUN, Cr, PT, PTT, INR
- Liver function test (bilirubin level, SGOT, SGPT, ALP, albumin)
- Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha)

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

- ข้อมูลพื้นฐานเชิงกลุ่ม (categorical data) แสดงในรูปร้อยละ (%)
- ข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous data) แสดงเป็นค่าเฉลี่ย
- เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิด post-embolization syndrome ระหว่างกลุ่มโดยใช้ Chi-square test

- ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด post-embolization syndrome โดยใช้ multivariate regression analysis

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

หลักการเคารพในบุคคล

ก่อนที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับเอกสารชี้แจงรายละเอียดของงานวิจัยอย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ผู้เข้าร่วมวิจัยได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีข้อสงสัยเพิ่มเติม สามารถซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ ผู้เข้าร่วมวิจัยมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัย หากผู้เข้าร่วมวิจัยตัดสินใจจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้

หลักผลประโยชน์

ผู้เข้าร่วมวิจัยอาจได้รับประโยชน์จากการเข้าร่วมการวิจัย เนื่องจากยาที่ใช้ในการวิจัยอาจมีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดภาวะ post-embolization syndrome ได้ ตลอดการวิจัยจะมีการรักษาความลับของผู้ป่วย โดยในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยจะไม่มีการระบุชื่อของผู้ป่วย แต่บันทึกเป็นรหัสที่เข้าร่วมการวิจัย

หลักยุติธรรม

ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการให้ข้อมูล การเตรียมตัวก่อนและหลังการทำ TACE อย่างเหมาะสมเท่าเทียมกัน การวิจัยนี้มีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกอย่างชัดเจน ผู้ป่วยที่ตัดสินใจเข้าร่วมหรือไม่เข้าร่วมการศึกษาจะไม่กระทบต่อการรักษามาตรฐานอื่นที่ควรได้รับ

ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากงานวิจัย (Expected Benefits and Application)

- ทำให้ทราบผลของการใช้ยาอินโดเมทาซินเหน็บทางทวารหนักในการป้องกันภาวะ post-embolization syndrome ซึ่งอาจนำไปสู่แนวทางการปฏิบัติใหม่ในการดูแลผู้ป่วย
- ทำให้ทราบผลของยาอินโดเมทาซินเหน็บทางทวารหนักต่อระดับ cytokines ซึ่งอาจทำให้สามารถอธิบายกลไกการเกิดภาวะ post-embolization syndrome ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัยและมาตรการแก้ไข (Obstacle)

- เนื่องจากการบริหารยาโดยวิธีการเหน็บทางทวารหนัก อาจทำให้ผู้ป่วยบางรายไม่สมัครใจเข้าร่วมการวิจัย โดยแนวทางแก้ไขคือการอธิบายวัตถุประสงค์ของการวิจัย ความปลอดภัยและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการให้ยา และประโยชน์ที่ได้จากงานวิจัย

การบริหารการวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule)

เดือนที่	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
การดำเนินการ																			
การศึกษาเตรียมงาน	←→																		
ดำเนินงานวิจัยและรวบรวมข้อมูล				←→															
การวิเคราะห์ข้อมูล												←→							
การเขียนรายงานและรายงานผล																←→			

งบประมาณ (Budget)

ค่ายาอินโดเมทาซิน	7,980	บาท
ค่าผลิตยาหลอก	5,000	บาท
ค่าน้ำยาตรวจ cytokines	300,000	บาท
ค่าตอบแทนผู้ช่วยวิจัย	10,000	บาท
รวม	<u>312,980</u>	บาท

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ด้วยข้อจำกัดเนื่องจากสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรคโควิด 19 ทำให้จำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมงานวิจัยมีทั้งสิ้น 40 รายจากที่คาดการณ์ไว้ 120 ราย โดยจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับระยะ intermediate ที่เข้ารับการรักษาด้วย TACE ที่แผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงเวลาดังแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2564 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2565 จากผู้ป่วย 42 ราย พบผู้ป่วย 2 รายที่ถูกคัดออกจากการศึกษา เนื่องจากมีค่า creatinine ในเลือดมากกว่า 1.4 mg/dL ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 40 รายได้รับการสุ่มเข้าสู่กลุ่มยาอินโดเมทาซิน 19 ราย และกลุ่มยาหลอก 21 ราย อาสาสมัครทุกรายไม่มีการขับถ่ายเม็ดคายออกมาในช่วง 1-2 ชั่วโมงหลังเหน็บยา ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 65.5 ± 12.1 ปี ร้อยละ 52.5 เป็นผู้ป่วยเพศหญิง ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคตับแข็ง Child-Pugh class A cirrhosis (ร้อยละ 68.3) สาเหตุของโรคตับส่วนใหญ่เกิดจากไวรัสตับอักเสบบี (ร้อยละ 43.9) ขนาดก้อนมะเร็งตับที่ใหญ่ที่สุดเฉลี่ย 4.8 ± 4.8 ซม. เมื่อพิจารณาการกระจายของก้อนมะเร็ง พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 58.6 มีก้อนมะเร็งเฉพาะในกลีบตับฝั่งซ้ายหรือขวาเพียงฝั่งเดียว และร้อยละ 41.6 มีก้อนมะเร็งกระจายในกลีบตับทั้งสองฝั่ง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 37.1) ได้รับการรักษาด้วย TACE เป็นครั้งที่ 2 และผู้ป่วยร้อยละ 29.3 เคยได้รับการวินิจฉัยภาวะ post-embolization syndrome ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างของอายุเฉลี่ย เพศ จำนวน ขนาด และการกระจายของก้อนมะเร็ง อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยภาวะ post-embolization syndrome ในกลุ่มยาหลอกสูงกว่าในกลุ่มยาอินโดเมทาซิน

ผู้ป่วย 35 ราย (ร้อยละ 87.5) ได้รับการรักษาด้วยการทำ conventional TACE โดยได้รับยาเคมีบำบัด mitomycin-c 20 มิลลิกรัม ร่วมกับยา fluorouracil 500 มิลลิกรัม ผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 12.5) ที่ได้รับการรักษาด้วย drug-eluting bead TACE (DEB-TACE) จะได้รับยาเคมีบำบัด doxorubicin 50 มิลลิกรัม โดยชนิดและขนาดของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน

Table 2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ

	Rectal indomethacin (n=19)	Placebo (n=21)
Age (mean \pm SD) (years)	67.0 \pm 12.0	64.1 \pm 12.4
Male gender (no.,%)	9 (47.4%)	12 (57.1%)
Underlying diseases (no.,%)		
- Type 2 diabetes mellitus	6 (31.6%)	5 (22.7%)
- Hypertension	9 (47.4%)	5 (22.7%)
- Dyslipidemia	4 (21.1%)	3 (13.6%)
- Baseline liver status (no.,%)		
- Non-cirrhosis	3 (15.8%)	3 (14.3%)
- Child-Pugh A	12 (63.2%)	15 (71.4%)
- Child-Pugh B	4 (21.1%)	3 (14.3%)
Tumor characteristics		
- Number of tumors (mean \pm SD)	2.2 \pm 1.6	2.6 \pm 1.3
1 (no.,%)	9 (47.4%)	5 (23.8%)
2 (no.,%)	5 (26.3%)	8 (38.1%)
3 (no.,%)	1 (5.3%)	4 (19.0%)
>3 (no.,%)	4 (21.1%)	4 (19.0%)
- Largest diameter (mean \pm SD)	4.7 \pm 4.3	5.2 \pm 5.2
Size < 5 cm	14 (73.7%)	15 (71.4%)
Size \geq 5 cm	5 (26.3%)	6 (28.6%)
- Distribution		
only in right hepatic lobe	11 (57.9%)	8 (38.1%)
only in left hepatic lobe	2 (10.5%)	2 (9.5%)
Both lobes	6 (31.6%)	11 (52.4%)
Number of previous TACE sessions (mean \pm SD)	1.6 \pm 1.6	1.7 \pm 1.9
- 0 (no.,%)	6 (31.6%)	5 (23.8%)
- 1 (no.,%)	3 (15.8%)	9 (42.9%)
- 2 (no.,%)	6 (31.6%)	1 (4.8%)
- 3 or more (no.,%)	4 (21.1%)	6 (28.6%)
History of post-embolization syndrome (no.,%)	4 (21.0%)	8 (36.4%)

อุบัติการณ์การเกิดภาวะ post-embolization syndrome

ผู้ป่วยร้อยละ 68.2 ได้รับการวินิจฉัยภาวะ post-embolization syndrome ตามคะแนน SWOG ตั้งแต่ 2 ขึ้นไป โดยผู้ป่วย 11 รายอยู่ในกลุ่มยาอินโดเมทาซินและ 17 รายอยู่ในกลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 57.9 ต่อ ร้อยละ 77.3; $p=0.18$) คิดเป็น absolute risk reduction ร้อยละ 19.4, number needed to treat (NNT) 5.2 ราย และ relative risk reduction ร้อยละ 25 คะแนน SWOG เฉลี่ยในกลุ่มยาอินโดเมทาซิน 3.0 ± 3.1 คะแนนและในกลุ่มยาหลอก 4.0 ± 3.0 คะแนน ($p=0.88$) ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาอินโดเมทาซินมีคะแนน SWOG ในแง่ความเจ็บปวดต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (0.37 เทียบกับ 1.05 , $p=0.004$) เมื่อติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย post-embolization syndrome 28 รายหลังจากออกจากโรงพยาบาล 4-6 สัปดาห์ ไม่พบการเกิดภาวะ decompensation และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีค่าการทำงานของตับกลับเข้าสู่ระดับก่อนการทำหัตถการ

Figure 6. อุบัติการณ์การเกิดภาวะ post-embolization syndrome

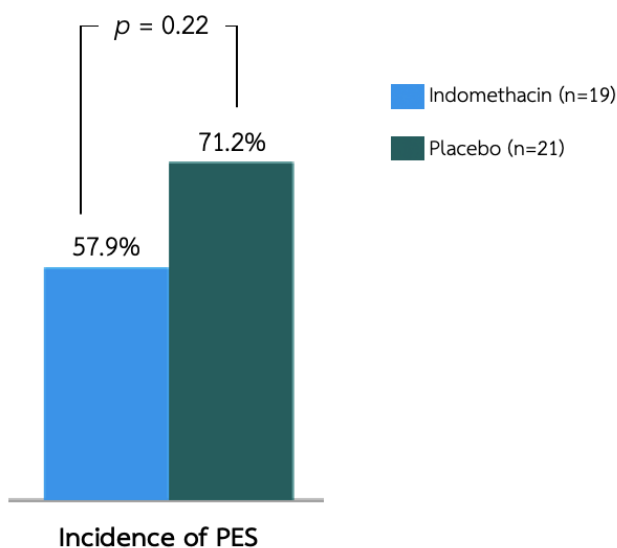


Table 3. คะแนน SWOG

	Rectal indomethacin (n=19)	Placebo (n=21)	P value
SWOG toxicity coding criteria (mean score, SD)	3 ± 3.13	4.05 ± 3.09	0.88
- Pain (mean score, SD)	0.37 ± 0.76	1.05 ± 1.21	0.004
- Fever (mean score, SD)	0.95 ± 0.85	1.14 ± 0.94	0.18
- Nausea (mean score, SD)	0.74 ± 1.05	0.82 ± 1.01	0.80
- Vomiting (mean score, SD)	0.89 ± 1.23	0.95 ± 1.24	0.65

การเปลี่ยนแปลงของระดับ TNF- α , IL-6 และจำนวนวันนอนโรงพยาบาล

เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของระดับ TNF- α และ IL-6 ในเลือด พบว่าระดับ TNF- α มีการเปลี่ยนแปลงลดลง และ IL-6 มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นหลังการทำ TACE ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาอินโดเมทาซินมีอัตราส่วนร้อยละที่เพิ่มขึ้นของระดับ IL-6 ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (ร้อยละ 30.2 เทียบกับร้อยละ 125.9, $p=0.06$) ค่ามัธยฐานของร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับ TNF- α และ IL-6 ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 4)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแสดงการเพิ่มขึ้นของระดับ SGOT, SGPT, total bilirubin, WBC และ INR ในทางกลับกันพบการลดลงของระดับ albumin หลังการทำ TACE โดยพบนัยสำคัญเฉพาะการเปลี่ยนแปลง total bilirubin เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($p=0.03$) ค่ามัธยฐานของจำนวนวันนอนโรงพยาบาลในกลุ่มที่ได้รับยาอินโดเมทาซิน 4.1 วันละในกลุ่มที่ได้ยาหลอก 4.2 วัน ($p=0.78$)

Figure 7. การเปลี่ยนแปลงระดับ TNF- α ของผู้ป่วยแต่ละราย

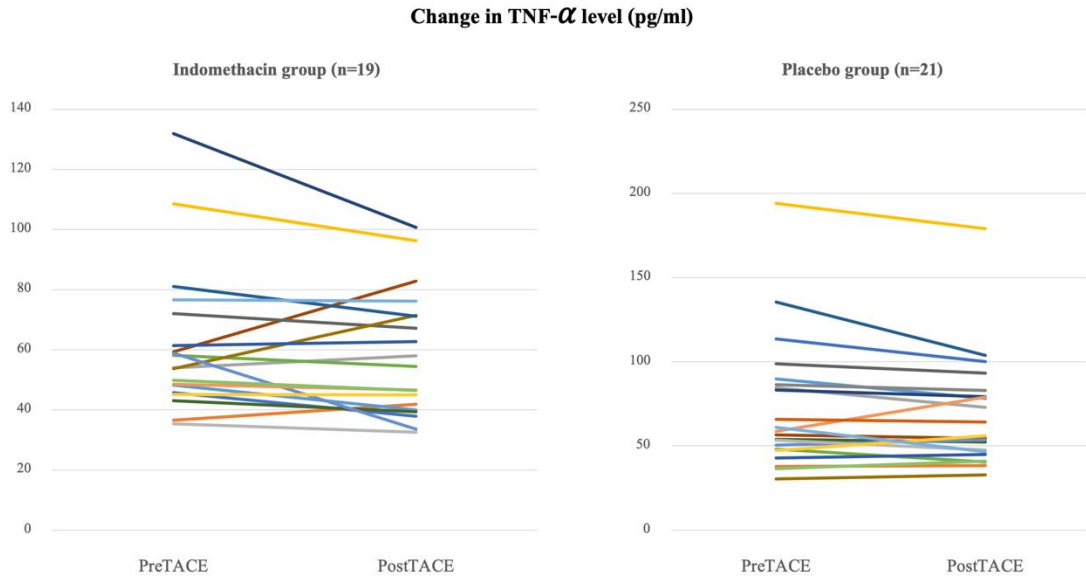


Figure 8. การเปลี่ยนแปลงระดับ IL-6 ของผู้ป่วยแต่ละราย

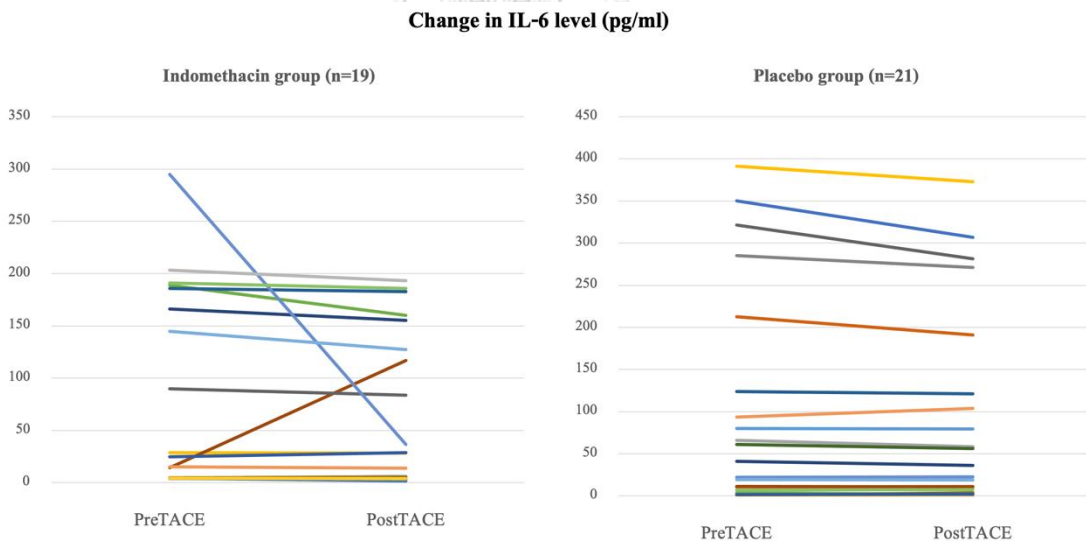
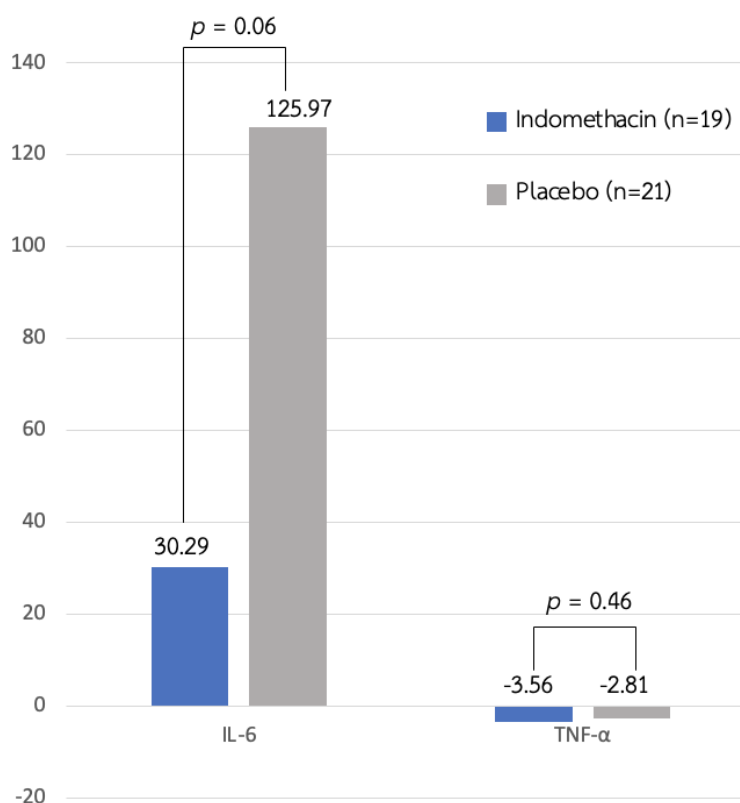


Figure 9. ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ IL-6 และ TNF- α Table 4. มัชยฐาน ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ IL-6 และ TNF- α จากการวิเคราะห์ Mann-Whitney test

	Rectal indomethacin (n=19)	Placebo (n=21)	z value
Percentage of change in serum cytokines level (median, IQR)			
- IL-6	- 6.79 (20.58)	- 4.7 (14.94)	0.52
- TNF- α	-6.68 (8.12)	-3.86 (9.22)	0.69

ผลการวิจัยไม่พบความแตกต่างของจำนวนวันนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะ post-embolization syndrome จากการรักษาครั้งก่อน มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ post-embolization syndrome ในการรักษาครั้งถัดไป ($p=0.04$) อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

Table 5. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและจำนวนวันนอนโรงพยาบาล

	Rectal indomethacin (n=19)	Placebo (n=21)	P value
A mean difference between pre- and post-TACE values of			
- Albumin (g/L)	- 0.37	- 0.18	0.73
- Total bilirubin (mg/dL)	0.66	0.33	0.03
- SGOT (IU/L)	174.11	124.76	0.19
- SGPT (IU/L)	48.11	59.33	0.81
- WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4.56	4.41	0.90
- Platelet ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	- 33.11	- 28.14	0.17
- INR	0.09	0.11	0.32
Length of stay (days) (mean, SD)	4.11 \pm 2.38	4.18 \pm 2.63	0.78

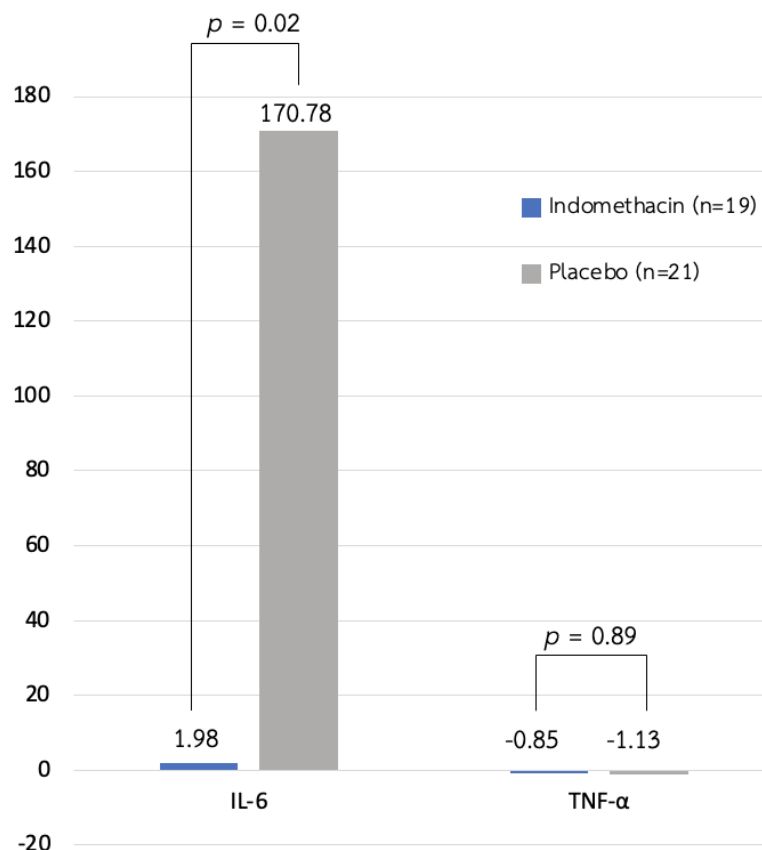
การวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อย

ผลการวิจัยยังคงแสดงประสิทธิภาพของยาอินโดเมทาซินในการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยตามขนาดก้อนมะเร็งที่ใหญ่กว่า 5 ซม. จำนวนก้อนมะเร็งตั้งแต่ 2 ก้อนขึ้นไป ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยภาวะ post-embolization syndrome และผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานของตับอยู่ใน Child-Pugh score B (ตารางที่ 6) การวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งตั้งแต่ 2 ก้อนขึ้นไปพบความแตกต่างของร้อยละที่เพิ่มขึ้นของระดับ IL-6 อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาอินโดเมทาซินและกลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 1.98 เทียบกับร้อยละ 170.79, $p=0.02$) (แผนภูมิที่ 4)

Table 6. อุบัติการณ์การเกิดภาวะ post-embolization syndrome ตามการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อย

	Rectal indomethacin (n=19)	Placebo (n=21)	P value
Tumor size \geq 5 cm	4/5 (80%)	6/6 (100%)	0.25
Multiple tumors (>1)	6/10 (60%)	14/17 (82%)	0.20
Previous history of PES	3/4 (75%)	8/8 (100%)	0.14
Child-Pugh score B	2/4 (50%)	3/3 (100%)	0.15

Figure 10. ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ IL-6 และ TNF- α ในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งตั้งแต่ 2 ก้อนขึ้นไป



ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ post-embolization syndrome

จากการวิเคราะห์ univariate regression ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ post-embolization syndrome เพียงอย่างเดียวคือประวัติเคยได้รับการวินิจฉัยภาวะดังกล่าวในการทำ TACE ครั้งที่ผ่าน มา (OR 8.25, 95%CI 1.03 – 72.96; $p=0.04$) แต่เมื่อทำการวิเคราะห์แบบ multivariate regression ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 6.02, 95%CI 0.64 – 56.68; $p=0.12$) ผลของการใช้ยา อินโดเมทาซินเหนือทางทวารหนักมีแนวโน้มจะสามารถป้องกันการเกิดภาวะ post-embolization syndrome ได้ (OR 0.40, 95%CI 0.11 – 1.56; $p=0.19$) ไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านเพศชาย ($p=0.99$) ขนาดก้อนมะเร็งที่ใหญ่กว่า 5 ซม. ($p=0.09$) หรือการทำงานของตับใน Child-Pugh score B ($p=0.85$) เมื่อทำการวิเคราะห์ multivariate regression ไม่พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ post-embolization syndrome (ตารางที่ 7)

Table 7. การวิเคราะห์ univariate regression และ multivariate regression

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Male gender	0.99	0.26 - 3.70	0.99	-	-	-
Tumor size \geq 5 cm	6.67	0.79 - 59.07	0.09	4.48	0.45 - 44.27	0.19
Child-Pugh B	1.19	0.20 - 7.16	0.85	-	-	-
History of previous PES	8.25	1.03 - 72.96	0.04	6.02	0.64 - 56.68	0.12
Rectal indomethacin	0.40	0.11 - 1.56	0.19	0.42	0.09 - 1.86	0.26

ความปลอดภัยและการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์

ระหว่างการวิจัยพบภาวะไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 17.1) โดยเป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาอินโดเมทาซิน 4 ราย (ร้อยละ 21.0) และกลุ่มยาหลอก 3 ราย (ร้อยละ 13.6) อัตราการเกิดภาวะไม่พึงประสงค์ไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ($p=0.06$) ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 7.3) (2 รายในกลุ่มยาอินโดเมทาซินและ 1 รายในกลุ่มยาหลอก) ได้รับการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 1 หลังทำ TACE ตาม KDIGO guideline 2012 ระดับการทำงานของไตกลับสู่ภาวะปกติหลังได้รับการรักษามาตรฐานโดยการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มยาอินโดเมทาซินมีภาวะน้ำเกินจากการให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันจากการได้รับสารทึบรังสี ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการให้ยาขับปัสสาวะ

ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 7.3) มีภาวะเลือดออก ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีผู้ที่ต้องได้รับเลือด รับการผ่าตัด หรือทำหัตถการเพื่อหยุดเลือด ผู้ป่วย 2 รายมีเลือดออกใต้ผิวหนังบริเวณที่ได้รับการทำหัตถการ โดยสามารถรักษาโดยการกดห้ามเลือด (1 รายในกลุ่มยาอินโดเมทาซินและ 1 รายในกลุ่มยาหลอก) ผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มยาอินโดเมทาซินมีเลือดออกจากริดสีดวงทวารหนักและสามารถหยุดได้เอง

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

จากการวิจัยเชิงทดลองไปข้างหน้าแบบสุ่มพบว่า ถึงแม้ยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ยาอินโดเมทาซินเหนือทางทวารหนัก 2-4 ชั่วโมงก่อนและ 6-8 ชั่วโมงหลังการรักษาโดยการทำให้ TACE มีแนวโน้มในการลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะ post-embolization syndrome ได้ รวมทั้งการวิเคราะห์กลุ่มย่อยตามขนาดก้อนมะเร็งที่ใหญ่กว่า 5 ซม. จำนวนก้อนมะเร็งตั้งแต่ 2 ก้อนขึ้นไป ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยภาวะ post-embolization syndrome และผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานของตับอยู่ใน Child-Pugh score B แสดงผลในลักษณะเดียวกัน

กลไกการเกิดภาวะ post-embolization syndrome มีสมมติฐานจากการขาดเลือดของก้อนมะเร็งจากการอุดหลอดเลือดแดง ร่วมกับผลจากยาเคมีบำบัด กระตุ้น inflammatory mediators และ cytokines (26) การใช้ยาอินโดเมทาซินซึ่งเป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ steroid เพื่อออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง prostaglandins ผ่านการยับยั้งเอนไซม์ cyclo-oxygenase จึงทำให้เกิดการลดลงของคะแนน SWOG ในแง่ความเจ็บปวดอย่างมีนัยสำคัญ ผลการตรวจระดับ cytokines ในเลือดหลังการทำ TACE มีการเพิ่มของระดับ IL-6 ซึ่งเป็น inflammatory mediators ในกลไกการเกิดภาวะ post-embolization syndrome สอดคล้องกับผลการศึกษานในงานวิจัยที่ผ่านมา (27) นอกจากนั้นผลการวิจัยแสดงให้เห็นอัตราส่วนร้อยละที่เพิ่มขึ้นของระดับ IL-6 และอุบัติการณ์การเกิด post-embolization syndrome ในกลุ่มที่ได้รับยาอินโดเมทาซินต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกเนื่องจากอินโดเมทาซินสามารถลดการสร้าง IL-6 จากเซลล์เม็ดเลือดขาวได้ โดยไม่มีผลในการลดระดับ TNF- α อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูลว่าผลจากการลดการอักเสบของยาอินโดเมทาซินจะมีผลลดการตอบสนองของก้อนมะเร็งต่อการรักษาด้วย TACE หรือไม่ จึงต้องการงานวิจัยเพื่อติดตามผลลัพธ์ทางมะเร็งวิทยาในระยะยาวต่อไป

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่ใช้ยาอินโดเมทาซินชนิดเหนือทางทวารหนักเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ post-embolization syndrome ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ยาอินโดเมทาซินชนิดเหนือทางทวารหนักมีข้อดีเหนือกว่า dexamethasone ซึ่งมีข้อจำกัดจากการเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด และการบริหารยาเหนือทางทวารหนัก 2-4 ชั่วโมงก่อนและ 6-8 ชั่วโมงหลังการทำ TACE มีข้อดีเหนือกว่าการให้ยา N-acetylcysteine ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงของการภาวะน้ำเกินและเพิ่มจำนวนวันนอนโรงพยาบาล

อุบัติการณ์การเกิดภาวะ post-embolization syndrome ในการวิจัยคิดเป็นร้อยละ 67.5 เทียบเท่ากับอุบัติการณ์ร้อยละ 30-90 ในการศึกษาก่อนหน้านี้ (5) อย่างไรก็ตามเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ post-embolization มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา การศึกษาการใช้ N-acetylcysteine ในการ

ป้องกันภาวะ post-embolization syndrome ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยที่ขึ้นกับอุณหภูมิร่างกายและระดับเอนไซม์ SGPT ในเลือด (7) งานวิจัยนี้เลือกใช้การวินิจฉัยตามคะแนน SWOG ครอบคลุมทั้งข้อมูลที่ได้จากการวัด (อุณหภูมิร่างกาย) และข้อมูลอาการทางคลินิก (อาการปวด อาการคลื่นไส้ อาเจียน) และเป็นเกณฑ์ที่ใช้อย่างแพร่หลายในการศึกษาที่ผ่านมา

ผลการวิจัยไม่พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ post-embolization syndrome ว่าจะจะเป็นประวัตินี้ได้รับการวินิจฉัยภาวะดังกล่าวในการทำ TACE ครั้งที่ผ่านมา โดยผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยภาวะ post-embolization syndrome ในการทำ TACE ครั้งก่อนหน้ามักไม่เกิดภาวะ post-embolization syndrome ในการทำ TACE ครั้งถัดไป (16) และไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะ post-embolization syndrome กับผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็งที่ใหญ่กว่า 3-5 ซม. จำนวนก้อนมะเร็งที่มากกว่า 1 ก้อนซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาที่ผ่านมา

การศึกษาวินิจฉัยแบบสุ่มขนาดใหญ่เพื่อศึกษาผลของยาอินโดเมทาซินรูปแบบเหน็บทางทวารหนักในการป้องกันการเกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันรุนแรงหลังการส่องกล้องฉีดสีทางเดินน้ำดีในผู้ป่วย 602 คน มีรายงานการเกิดเลือดออกที่ต้องได้รับการรักษาในผู้ป่วยเพียง 4 ราย (ร้อยละ 1.3) และไม่มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (8) สอดคล้องกับผลการวิจัยที่เกิดภาวะไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยส่วนน้อย และผู้ป่วยส่วนใหญ่ยอมรับการบริหารยาในรูปแบบเหน็บทางทวารหนักได้

ข้อจำกัดของงานวิจัย ได้แก่ 1) จำนวนอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัยน้อยกว่าขนาดตัวอย่างที่คำนวณไว้ เนื่องจากสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรคโควิด 19 แม้ว่าผู้วิจัยได้ใช้ความพยายามอย่างสูงสุดในการรวบรวมอาสาสมัครแล้วก็ตาม ซึ่งส่งผลต่อ power ในการสรุปความแตกต่างของกลุ่มยาอินโดเมทาซินและกลุ่มยาหลอกโดยทำให้ค่า type II error เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 20 เป็น ร้อยละ 65 แนวทางแก้ไขโดยการรวบรวมอาสาสมัครเพิ่มขึ้นและการทำการศึกษาแบบพหุสถาบัน 2) ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันในบางจุด เช่น จำนวนครั้งที่เคยได้รับการทำ TACE การศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นร่วมกับการแบ่งชั้นภูมิอาจช่วยแก้ไขข้อจำกัดเหล่านี้ 3) ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการศึกษานี้ mitomycin-C ร่วมกับ fluorouracil และ DEB-TACE ที่ใช้ doxorubicin จึงมีข้อจำกัดในการนำผลการศึกษาไปใช้ในสถาบันที่มีการใช้ยาเคมีบำบัดที่มีขนาดและชนิดของยาเคมีบำบัดแตกต่างออกไป

โดยสรุปการใช้ยาอินโดเมทาซินชนิดเหน็บทางทวารหนักอาจสามารถป้องกันการเกิดภาวะ post-embolization syndrome ในผู้ป่วยมะเร็งตับระยะ intermediate ที่ได้รับการรักษาโดยการทำ TACE การศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นและติดตามในระยะยาวอาจให้ข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อสรุปผลที่แน่ชัดต่อไป

บรรณานุกรม

1. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553-68.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
3. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9319):1734-9.
4. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;35(5):1164-71.
5. Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ, Soulen MC. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12(3):321-6.
6. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Kanogawa N, Motoyama T, Suzuki E, et al. A randomized placebo-controlled trial of prophylactic dexamethasone for transcatheter arterial chemoembolization. *Hepatology.* 2018;67(2):575-85.
7. Siramolpiwat S, Punjachaipornpon T, Pornthisarn B, Vilaichone RK, Chonprasertsuk S, Tangaroonsanti A, et al. N-Acetylcysteine Prevents Post-embolization Syndrome in Patients with Hepatocellular Carcinoma Following Transarterial Chemoembolization. *Dig Dis Sci.* 2019;64(11):3337-45.
8. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PD, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1414-22.
9. Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SF, et al. Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20(7 Suppl):S425-34.
10. Salem R, Lewandowski RJ. Chemoembolization and radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(6):604-11; quiz e43-4.
11. Takayasu K, Arai S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology.* 2006;131(2):461-9.
12. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(5):1119-28.

13. Brown DB, Nikolic B, Covey AM, Nutting CW, Saad WE, Salem R, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(3):287-94.
14. Xia J, Ren Z, Ye S, Sharma D, Lin Z, Gan Y, et al. Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. *Eur J Radiol*. 2006;59(3):407-12.
15. Huang ZF, Massey JB, Via DP. Differential regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA stability by interleukin-1 beta (IL-1 beta) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in human in vitro differentiated macrophages. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(2):187-94.
16. Li CP, Chao Y, Chen LT, Lee RC, Lee WP, Yuan JN, et al. Fever after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: incidence and risk factor analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(8):992-9.
17. Jun CH, Ki HS, Lee HK, Park KJ, Park SY, Cho SB, et al. Clinical significance and risk factors of postembolization fever in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2013;19(2):284-9.
18. Yang H, Seon J, Sung PS, Oh JS, Lee HL, Jang B, et al. Dexamethasone Prophylaxis to Alleviate Postembolization Syndrome after Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(11):1503-11 e2.
19. Kang BS, Chung EY, Yun YP, Lee MK, Lee YR, Lee KS, et al. Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs on interleukin-6 bioactivity. *Biol Pharm Bull*. 2001;24(6):701-3.
20. Komatsu H, Yaju H, Chiba K, Okumoto T. Inhibition by cyclo-oxygenase inhibitors of interleukin-6 production by human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol*. 1991;13(8):1137-46.
21. Kunkel SL, Spengler M, May MA, Spengler R, Larrick J, Remick D. Prostaglandin E2 regulates macrophage-derived tumor necrosis factor gene expression. *J Biol Chem*. 1988;263(11):5380-4.
22. de Boer AG, Moolenaar F, de Leede LG, Breimer DD. Rectal drug administration: clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 1982;7(4):285-311.
23. Kwan KC, Breault GO, Umbenhauer ER, McMahon FG, Duggan DE. Kinetics of indomethacin absorption, elimination, and enterohepatic circulation in man. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1976;4(3):255-80.
24. Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, Ehsani Ardakani MJ, Farzin H, Zali MR. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(7 Pt 2):e11-6.
25. Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, Kamachi S, Oeda S, Sumida C, et al. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde

cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol.* 2012;47(8):912-7.

26. Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BN, Currie EJ, Parks RW, Madhavan KK, et al. Postchemoembolisation syndrome--tumour necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer.* 2003;89(8):1423-7.

27. Kim MJ, Jang JW, Oh BS, Kwon JH, Chung KW, Jung HS, et al. Change in inflammatory cytokine profiles after transarterial chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Cytokine.* 2013;64(2):516-22.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	กฤตยา เมฆฤทธิ์ไกร
วัน เดือน ปี เกิด	9 กุมภาพันธ์ 2532
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	2563-ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร หน่วยโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2559-2562 แพทย์ประจำบ้าน สาขาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2550-2556 แพทยศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	246/97 ถนนกาญจนาภิเษก แขวงศาลาธรรมสพน์ เขตทวีวัฒนา กทม. 10170