

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา gemcitabine-cisplatin
แบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายในประเทศไทย
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

นางสาวศรางลักษณ์

แซ่โป้ว

6036769733

นางสาวอริสรา

เซียงแรง

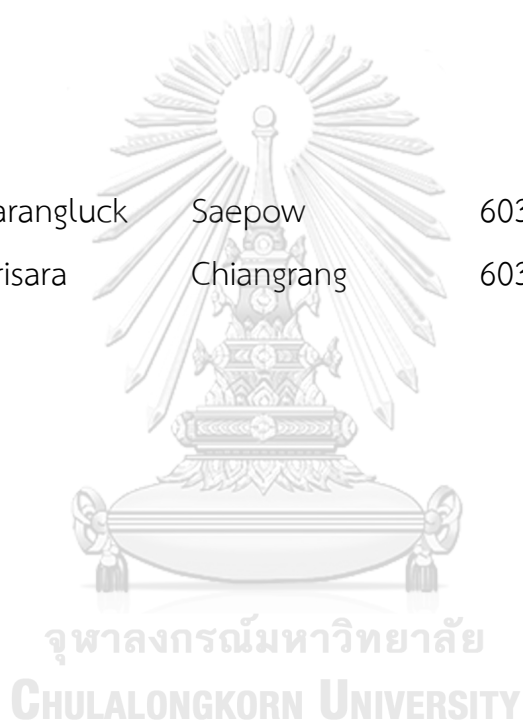
6036794333



โครงการปริญญาโทนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตร์
บัณฑิต สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2564

Efficacy and safety of gemcitabine-cisplatin in metastatic
cholangiocarcinoma patient: A Retrospective study

Miss Sarangluck	Saepow	6036769733
Miss Arisara	Chiangrang	6036794333



A Senior Project Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirement
for the Doctor of Pharmacy Program in Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University

2021

หัวข้อโครงการปริญญาโท การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา gemcitabine - cisplatin แบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายในประเทศไทย

นิสิตผู้ดำเนินโครงการ นางสาว ศรางลักษณ์ แซ่ไป๋ 6036769733
นางสาว อริสรา เชียงแรง 6036794333

สาขาวิชา/ภาควิชา การบริหารทางเภสัชกรรม

อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท อาจารย์ เกสัชกร ตรัย ธารพาณิชย์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้โครงการปริญญาโทฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

พรอนงค์ อร่ามวิทย์

คณบดี

(ศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

รองคณบดีฝ่ายวิชาการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร.ฉัตรชัย เชาว์ธรรม)

อาจารย์ที่ปรึกษา

(อาจารย์ เกสัชกร ตรัย ธารพาณิชย์)

บทคัดย่อปริญาานิพนธ์

ชื่อโครงการ : การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา gemcitabine - cisplatin แบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายในประเทศไทย

หัวหน้าโครงการ : นางสาว ศรางลักษณ์ แซ่ไป๋ 6036769733

ผู้ร่วมโครงการ : นางสาว อริสรา เชียงแรง 6036794333

อาจารย์ที่ปรึกษา : อาจารย์ เกศักร ตริย ธารพาณิชย์

สาขา/ภาควิชา : การบริหารทางเภสัชกรรม/เภสัชกรรม ปฏิบัติ

โรคมะเร็งท่อน้ำดีเป็นหนึ่งในโรคที่พบอุบัติการณ์การเกิดได้มากในประเทศไทย ซึ่งเป็นโรคมะเร็งที่มีอัตราการลุกลามและเสียชีวิตค่อนข้างสูง ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงได้รับการวินิจฉัยในระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ทำให้การใช้ยาเคมีบำบัดจึงเป็นทางเลือกหลักในการรักษา โดยสูตรยาเคมีบำบัด gemcitabine-cisplatin เป็นสูตรมาตรฐานที่แนะนำในหลายแนวทางปฏิบัติ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin ในไทย งานวิจัยนี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีในระยะแพร่กระจายในประเทศไทย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนา โดยศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 ผลการวิจัยพบว่ามีผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 32 ราย โดยมีอายุเฉลี่ยเป็น 60.03 ± 8.71 ปี พบการลุกลามของมะเร็งที่ตับมากที่สุด 18 ราย (ร้อยละ 56.3) รองลงมาคือต่อมน้ำเหลือง 8 ราย (ร้อยละ 25) โดยเฉลี่ยแล้วผู้ป่วยได้รับยาจำนวน 6 รอบ และได้รับขนาดยา gemcitabine และ cisplatin โดยเฉลี่ยเป็น 1,397.28 และ 38.29 มิลลิกรัม ตามลำดับ ประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่ได้รับยา gemcitabine-cisplatin มีมัธยฐานอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเป็น 33 เดือน และมีมัธยฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบเป็น 13 เดือน โดยมีผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งตอบสนองบางส่วนจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 18.8), ผู้ป่วยที่โรคคงที่ 10 ราย (ร้อยละ 31.3) และผู้ป่วยที่โรคลุกลาม 16 ราย (ร้อยละ 50) สำหรับอาการไม่พึงประสงค์พบว่าผู้ป่วยจำนวน 22 ราย (ร้อยละ 68.8) เกิดโรคไตเรื้อรัง และผู้ป่วยจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 6.3) เกิดไตวายเฉียบพลันแบบรุนแรงหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะโลหิตจางชนิดไม่รุนแรง 30 ราย (ร้อยละ 93.8) ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำชนิดไม่รุนแรง 19 ราย (ร้อยละ 59.4), ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำชนิดรุนแรง 14 ราย (ร้อยละ 43.8) และ มีเกล็ดเลือดต่ำชนิดรุนแรง 2 ราย (ร้อยละ 6.3)

ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการได้รับยารักษาโรคมะเร็งชนิดอื่นหลังจากครบรอบการรักษาหรือมีการลุกลามของโรค ประกอบกับมีผู้เข้าร่วมงานวิจัยน้อย จึงทำให้การแปลผลข้อมูลอาจสูงกว่าความเป็นจริงได้ แต่อย่างไรก็ตาม อัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ ซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพของยายังคงมีผลใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา โดยผลข้างเคียงที่พบมาก ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และการทำงานของไตผิดปกติ โดยส่วนใหญ่พบในชนิดไม่รุนแรง จึงถือว่าเป็นสูตรยาเคมีบำบัดที่มีความเหมาะสมสำหรับการดูแลแบบประคับประคองในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะสุดท้ายและระยะแพร่กระจาย

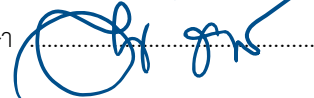
คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ศรางลักษณ์ แซ่ไป๋



Abstract

Senior project title : Efficacy and safety of gemcitabine-cisplatin in metastatic cholangiocarcinoma patient: A Retrospective study

Students' name : Miss Sarangluck Saepow 6036769733
: Miss Arisara Chiangrang 6036794333

Advisor/Co-advisor : Prof. Trai Tharnpanich

Field/Department : Pharmaceutical Care/Pharmacy practice

Cholangiocarcinoma is the predominant cancer in Thailand, which has a relatively rapid progression and fatality rate. Most patients are diagnosed at an advanced stage and cannot be treated with surgery, so combination chemotherapy with gemcitabine-cisplatin is used as an alternative standard treatment. This study was designed to determine the efficacy and safety of a combined chemotherapy gemcitabine-cisplatin in Thai cholangiocarcinoma patients.

This research is a descriptive retrospective study conducted on patients with metastasis cholangiocarcinoma among Thai patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital from January 1, 2017, to December 31, 2020. Thirty-two participants were included in the study. Their average age was 60.03 ± 8.71 years old. The most common metastasis cancers were liver (56.3%) and lymph node (25%). Patients received an average of six cycles, and the mean doses of gemcitabine and cisplatin were 1,397.28 and 38.29 mg, respectively. The results showed that patients who received gemcitabine-cisplatin had a median overall survival of 33 months, median progression-free survival of 13 months, with 6 patients (18.8%) having a partial response to cancer, 10 patients with stable disease (31.3%), and 16 patients (50%) with disease progression. Adverse events were 22 patients (68.8%) developed chronic kidney disease, and 2 patients (6.3%) had severe acute renal failure during chemotherapy. In addition, most of the 30 patients (93.8%) had mild grade anemia, 19 patients (59.4%) had mild grade neutropenia, followed by 14 patients (43.8%) who had severe grade neutropenia, and 2 patients (6.3%) had severe grade thrombocytopenia.

Combined chemotherapy gemcitabine-cisplatin has higher overall survival than the previous study, probably caused by treatment confounding after finishing this regimen or progression and small sample size. Consequently, the results may be overestimated. However, progression-free survival, which represents efficacy, is still like the previous study. This regimen has manageable side effects such as anemia, neutropenia, and decreased renal function. In conclusion, this regimen is an effective treatment option for palliative care in end-stage and metastatic cholangiocarcinoma patients.

Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University

Student's signature Sarangluck Saepow

Advisor's signature Trai Tharnpanich

คำนำ

โครงการปริญญาโทฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตร์บัณฑิต สาขาการบริหารทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2564 โดยเป็นการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine และ cisplatin แบบเก็บข้อมูลย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายในประเทศไทย ซึ่งการศึกษานี้ได้เก็บข้อมูลการรักษาของผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

คณะผู้จัดทำ



กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาโครงการปริญญาโทนี้ ผู้ศึกษาขอกราบขอบพระคุณ อ.ภก.ตรัย ธารพานิช อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการที่กรุณาให้คำแนะนำทางด้านระเบียบวิจัย การดำเนินการวิจัย การเก็บข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูลและการสรุปผลมาโดยตลอด อาจารย์ได้สละเวลามาให้ข้อคิดที่เป็นประโยชน์ ช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ของโครงการจนเสร็จสมบูรณ์

ขอขอบคุณเภสัชกรทุกท่านและพยาบาลที่ห่อผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 20C โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่กรุณาอำนวยความสะดวกและให้ความช่วยเหลือเมื่อเข้าไปดำเนินการเก็บข้อมูลในการทำโครงการครั้งนี้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ข
คำนำ.....	ค
กิตติกรรมประกาศ.....	ง
สารบัญ.....	จ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญภาพ.....	ซ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.3 ขอบเขตของงานวิจัย.....	4
1.4 กรอบแนวคิดของงานวิจัย.....	4
1.5 คำนียามศัพท์เฉพาะ.....	5
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	5
2 ปริทัศน์วรรณกรรม.....	6
2.1 สรีระวิทยา และการทำงานของท่อน้ำดี.....	6
2.1.1 ท่อทางเดินน้ำภายในตับ (intrahepatic portion)	6
2.1.2 ท่อทางเดินน้ำภายนอกตับ (extrahepatic portion)	6
2.2 พยาธิสภาพของโรคมะเร็งท่อน้ำดี.....	7
2.3 ระบาดวิทยาของมะเร็งท่อน้ำดีในโลกและในประเทศไทย.....	9
2.4 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี.....	9
2.5 อาการและอาการแสดงของโรคมะเร็งท่อน้ำดี.....	10
2.6 การตรวจวินิจฉัย.....	10
2.7 แนวทางการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดี.....	12
2.7.1 ผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดได้ (resectable).....	12
2.7.2 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable)	13
2.7.3 ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็ง (metastatic disease)	13
2.8 เกสซ์วิทยาของยาเคมีบำบัดสูตรผสม cisplatin และ gemcitabine.....	13
2.9 งานวิจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง.....	15

3	วิธีดำเนินการวิจัย.....	17
	3.1 รูปแบบการวิจัย.....	17
	3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	17
	3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	18
	3.4 ขั้นตอนการวิจัย.....	18
	3.5 สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล.....	19
	3.6 การพิทักษ์สิทธิของผู้ป่วย.....	19
4	ผลการวิจัย.....	20
	4.1 ข้อมูลลักษณะประชากรที่เข้าการศึกษา.....	20
	4.1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	20
	4.1.2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคประจำตัวในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี.....	21
	4.1.3 ข้อมูลโรคมะเร็งท่อน้ำดี.....	21
	4.1.4 ข้อมูลการรักษาก่อนหน้านี้ที่จะได้รับยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine-cisplatin.....	23
	4.2 การตอบสนองของก้อนมะเร็ง.....	24
	4.2.1 ข้อมูลการให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin.....	24
	4.2.2 ข้อมูลการตอบสนองของก้อนมะเร็งต่อยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine - cisplatin.....	24
	4.3 อัตราการรอดชีวิตโดยรวมและอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ.....	25
	4.4 ความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการใช้ยา.....	26
	4.4.1 ความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการใช้ยาต่อระบบเลือด (Hematologic toxicity)	26
	4.4.2 ความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการใช้ยานอกระบบเลือด (non-hematologic toxicity)	28
5	สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	32
	5.1 สรุปผลการวิจัย.....	32
	5.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	32
	5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย.....	35
	5.4 สรุปผลงานวิจัยและข้อเสนอแนะในการนำผลวิจัยไปใช้.....	36
	รายการอ้างอิง.....	37
	ภาคผนวก.....	40
	ภาคผนวก ก แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร.....	41

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	การแบ่งระยะของโรคมะเร็งท่อน้ำภายในตับ.....	11
ตารางที่ 2	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย.....	20
ตารางที่ 3	ข้อมูลเกี่ยวกับโรคประจำตัวในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี.....	21
ตารางที่ 4	ข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็งท่อน้ำดี.....	22
ตารางที่ 5	ข้อมูลแสดงการลุกลามของมะเร็งแบ่งตามช่วงอายุ.....	22
ตารางที่ 6	ข้อมูลการลุกลามของมะเร็งและจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต.....	23
ตารางที่ 7	ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาก่อนหน้าที่ผู้ป่วยได้รับ.....	23
ตารางที่ 8	ขนาดยาโดยเฉลี่ยของยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin.....	24
ตารางที่ 9	รอบของการให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin โดยเฉลี่ย.....	24
ตารางที่ 10	การตอบสนองของก้อนมะเร็งและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ).....	25
ตารางที่ 11	มัธยฐานอัตราการรอดชีวิตโดยรวมและมัธยฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ.....	25
ตารางที่ 12	อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา ภาวะโลหิตจาง.....	27
ตารางที่ 13	อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ.....	28
ตารางที่ 14	อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ.....	28
ตารางที่ 15	อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา โรคไตเรื้อรัง.....	29
ตารางที่ 16	อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา ไตวายเฉียบพลัน.....	29
ตารางที่ 17	อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา คลื่นไส้อาเจียน.....	30
ตารางที่ 18	อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา ความไม่สมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย.....	30
ตารางที่ 19	อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ.....	31

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1	ลักษณะทางกายวิภาคของทางเดินน้ำดี	7
รูปที่ 2	การจำแนกลักษณะทางกายภาพของของโรคมะเร็งท่อน้ำดี.....	8
รูปที่ 3	สูตรโครงสร้างของยา Cisplatin.....	13
รูปที่ 4	สูตรโครงสร้างของยา Gemcitabine.....	14
รูปที่ 5	กราฟอัตราการรอดชีวิต (Overall survival) จากการวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier curve.....	26
รูปที่ 6	กราฟอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (Progression free survival) จากการวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier curve.....	26



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันโรคมะเร็งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประชากรโลก จากสถิติขององค์การอนามัยโลกปี พ.ศ.2561 พบว่ามีผู้ป่วยถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งมากถึง 18 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งถึง 9.6 ล้านคน¹ โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศที่กำลังพัฒนาอย่างประเทศไทย จากข้อมูลสถิติของกองยุทธศาสตร์และแผนงาน กระทรวงสาธารณสุข พบว่าโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งมาตั้งแต่ปี พ.ศ.2541 และมีแนวโน้มที่จะขยายตัวเพิ่มสูงขึ้นในอนาคต² ระหว่างปี พ.ศ.2516 ถึง พ.ศ.2540 โรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีได้รับความสนใจเพิ่มสูงขึ้น เนื่องจากอัตราการเกิดโรคที่กำลังขยายตัวขึ้นทั่วโลก โรคมะเร็งตับมีจำนวนผู้ป่วยสูงเป็นอันดับที่ 6 ของโลก โดยมีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ถึง 626,241 รายต่อปี เนื่องจากเป็นโรคที่วินิจฉัยได้ยากจึงส่งผลให้มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึง 598,412 รายต่อปี จากสถิติพบอัตราการเกิดโรคมะเร็งตับได้สูงในประเทศที่กำลังพัฒนา³ โดยเฉพาะประเทศไทยเป็นประเทศหนึ่งที่มีความชุกในการเกิดโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีสูงที่สุดในโลก⁴ จากสถิติของประเทศไทยปี พ.ศ 2542 พบว่า โรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีติด 1 ใน 10 ของโรคมะเร็งที่พบมากที่สุดในประเทศไทย และเป็นอันดับ 1 ในผู้ป่วยมะเร็งเพศชาย² ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 41.9 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเพศชายทั้งหมดในประเทศ พบอัตราการเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิตสูงที่สุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ³ โรคมะเร็งตับระดับปฐมภูมิ (primary liver cancer) สามารถแบ่งได้จากลักษณะเด่นทางเนื้อเยื่อวิทยาและจุดกำเนิดได้เป็น 2 ประเภท คือ hepatocellular carcinoma (HCC) และ cholangiocarcinoma (CCA) โดย HCC เป็นโรคที่พบได้บ่อยและสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและชนิดซี ส่วนโรค CCA เป็นโรคที่มีความเกี่ยวข้องกับมะเร็งจากโรคพยาธิใบไม้ตับ (carcinogenic liver fluke) และการติดเชื้อพยาธิ *Opisthorchis viverrini* ซึ่งเป็นโรคประจำถิ่นในประเทศไทย³ ยิ่งไปกว่านั้นโรคมะเร็งตับมีอัตราการเสียชีวิตสูงมากและยังส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย⁵

มะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma; CCA) คือมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุผนังของท่อน้ำดีในท่อน้ำดี, ท่อน้ำดีภายในและภายนอกตับ แต่ไม่รวมถึงเยื่อบุของถุงน้ำดีและรูเปิดของท่อน้ำดี โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับและมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ การรักษาที่เป็นมาตรฐานในระยะที่มะเร็งยังไม่ลุกลามออกจากตับคือการผ่าตัด⁶ แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มารับการรักษาเป็นมะเร็งในระยะการลุกลามออกจากท่อน้ำดี ทำให้ไม่สามารถใช้การรักษาโดยวิธีผ่าตัดได้⁷ กรณีที่มะเร็งมีการลุกลามออกจากท่อน้ำดีแล้ว จะให้การรักษาเพื่อประคับประคองอาการแทน เช่น การแก้ไขทางเดินน้ำดีอุดตัน, รังสีรักษา และยาเคมีบำบัด⁶ งานวิจัยต่างประเทศหลายการศึกษาได้เล็งเห็นถึงประโยชน์ของยาเคมีบำบัดต่อมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และระยะแพร่กระจาย จากการศึกษา Glimelius และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนและมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม โดยสุ่มคนไข้ 90 รายให้ได้รับ best

supportive Care (BSC) หรือ BSC ร่วมกับยาเคมีบำบัด (5-fluorouracil (5-FU)/Leucovorin ร่วมกับ etoposide) ผลการวิจัยแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด ซึ่งสามารถช่วยเพิ่มทั้งคุณภาพชีวิต และสามารถยืดระยะเวลาการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สูงกว่า⁸ ยังคงมีอีกหลายการศึกษาชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ของการใช้ยาเคมีบำบัด โดยจะมีการตอบสนองตั้งแต่ช่วงร้อยละ 0 ถึง 34⁷ ต่อมา การศึกษาของ Ducreux และคณะ ได้นำผลจากการศึกษาอื่น ๆ ที่บ่งบอกถึงประสิทธิภาพของการใช้ยา 5-FU ร่วมกับ cisplatin (CDDP) ว่ามีการตอบสนองเชิงบวกในการรักษามะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลามและระยะแพร่กระจาย จึงทำการศึกษาต่อ โดยสุ่มผู้ป่วย 28 รายให้ได้รับยา 5-FU กับยา 5-FU ร่วมกับ leucovorin และ CDDP เพื่อเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย ผลการศึกษาแสดงว่าการให้ยา 5-FU ร่วมกับ leucovorin และ CDDP พบว่าโรคมะเร็งมีการตอบสนองเพิ่มสูงกว่าการใช้ยา 5-FU แบบให้ตัวเดียว แต่อย่างไรก็ตามอัตราการตอบสนองโดยรวมและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ยิ่งไปกว่านั้นการใช้ยาสองชนิดนี้ร่วมกันจะทำให้เกิดผลข้างเคียงที่สูงขึ้นได้⁹ จึงมีความต้องการยาสูตรผสมชนิดใหม่ที่จะช่วยเพิ่มอัตราการตอบสนองโดยรวมและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต โดยทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาเคมีบำบัดน้อยที่สุด

Gemcitabine (Gem) เป็นยาเคมีบำบัดที่แพทย์สั่งจ่ายเพื่อใช้รักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดีมากขึ้นและยังมีการให้ร่วมกับ CDDP เนื่องจากการเสริมฤทธิ์ในการรักษามะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ เป็นต้น¹⁰

พบรายงานที่สามารถเพิ่มอัตราการตอบสนองโดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนและมะเร็งท่อน้ำดีระยะลุกลาม¹¹ การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 ของ F. Giuliani และคณะ เป็นการศึกษารักษาการให้ CDDP และ Gem ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ผ่าตัดไม่ได้หรือระยะลุกลาม การศึกษานี้เป็นการทดสอบหาประสิทธิภาพทางคลินิกและการเกิดพิษของการให้ยาเคมีบำบัดสองชนิดร่วมกันในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระยะลุกลามที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนหน้า การศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมจำนวนทั้งสิ้น 38 ราย ขนาดยาที่ให้คือ Gem 1,000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวร่างกาย ให้ยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาที ในวันที่ 1 และ 8 และให้ CDDP ขนาด 75-80 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวร่างกาย ในวันที่ 1 ให้ยาทุก 3 สัปดาห์รวมทั้งสิ้น 3 รอบ จากผลการศึกษาพบว่า การให้ยาเคมีบำบัดสองชนิดร่วมกันคือ CDDP และ Gem สามารถใช้เป็นทางเลือกในการรักษามะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดหรืออยู่ในระยะลุกลามได้¹¹

การศึกษารักษาการทดลองทางคลินิกในระยะที่ 3 ของ Juan Valle และคณะ ในการเปรียบเทียบการให้ยา CDDP ร่วมกับ Gem เทียบกับการให้เฉพาะ Gem ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี จำนวน 410 ราย จากการศึกษาการทดลองทางคลินิกในระยะที่ 2 ของการให้ยาเคมีบำบัด CDDP ร่วมกับ Gem ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี พบว่ามีช่วงที่โรคสงบนานขึ้นจากร้อยละ 47.7 เป็นร้อยละ 57.1 ในการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 นี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา โดยสูตรยาที่ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ CDDP ร่วมกับ Gem คือ CDDP 25 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวร่างกาย ตามด้วยให้ Gem 1,000

มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวร่างกาย โดยให้ในวันที่ 1 และ 8 ทุก 3 สัปดาห์เป็นจำนวนทั้งสิ้น 8 รอบการให้ยาและในกลุ่มที่ได้รับเฉพาะ Gem ให้ได้รับยาในขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวร่างกาย ในวันที่ 1, 8 และ 15 ทุก 4 สัปดาห์รวมทั้งหมด 6 รอบการให้ยา วัดผลลัพธ์จากการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย จากผลการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ CDDP ร่วมกับ Gem จำนวน 204 ราย มีค่ากลางของการรอดชีวิตโดยรวมเท่ากับ 11.7 เดือนและในกลุ่มที่ได้รับ Gem เพียงอย่างเดียวมีค่าเท่ากับ 8.1 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสองชนิดร่วมกัน CDDP ร่วมกับ Gem มีค่ากลางของช่วงที่โรคสงบ (progression free survival; PFS) นานกว่าในกลุ่มที่ได้รับ Gem เพียงอย่างเดียว และยิ่งไปกว่านั้น อัตราการควบคุมก้อนเนื้ออกในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสองชนิดร่วมกันสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด Gem เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญ ในแง่ของความปลอดภัยของการให้ยา การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสองชนิดร่วมกันมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดเดียวอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ยิ่งไปกว่านั้นการทำงานของตับแย่ลงในผู้ป่วยที่ได้รับเพียง Gem เพียงอย่างเดียวเป็นผลมาจากกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสองชนิดสามารถควบคุมโรคได้มากกว่า จากการศึกษาของ Juan Valle และคณะชี้ให้เห็นว่าการให้ยาเคมีบำบัด Gem ร่วมกับ CDDP ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีมีประโยชน์ต่อการรอดชีวิตมากกว่าการให้ Gem เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นสูตรยาเคมีบำบัดสองชนิดนี้จึงมีความเหมาะสมในการใช้ในการรักษาผู้ป่วย¹⁰

จากการศึกษาทางคลินิกชี้ให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการให้ยาเคมีบำบัด CDDP ร่วมกับ Gem ในการรักษามะเร็งท่อน้ำดี และจาก national comprehensive cancer Network (NCCN) guideline ได้แนะนำการรักษามะเร็งท่อน้ำดีด้วย Gem ร่วมกับ CDDP เป็นการรักษาที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือเป็นมะเร็งระยะลุกลาม ซึ่งการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดสองชนิดนี้ร่วมกันจัดอยู่ใน category 1 คือ มีหลักฐานสนับสนุนชัดเจนในการใช้และเป็นการรักษาที่เหมาะสม¹² ในประเทศไทยนั้นพบอัตราการเกิดโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีเป็นอันดับต้น ๆ และเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งชายไทยเสียชีวิต อีกทั้งยังไม่มีมีการเก็บข้อมูลการใช้ยาเคมีบำบัด CDDP และ Gem ในผู้ป่วยเพื่อประเมินถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในกลุ่มประชากรไทย จึงเป็นที่มาของการทำงานวิจัยในครั้งนี้ เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม CDDP ร่วมกับ Gem ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นประชากรไทยของผู้ป่วยแผนกโรคมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

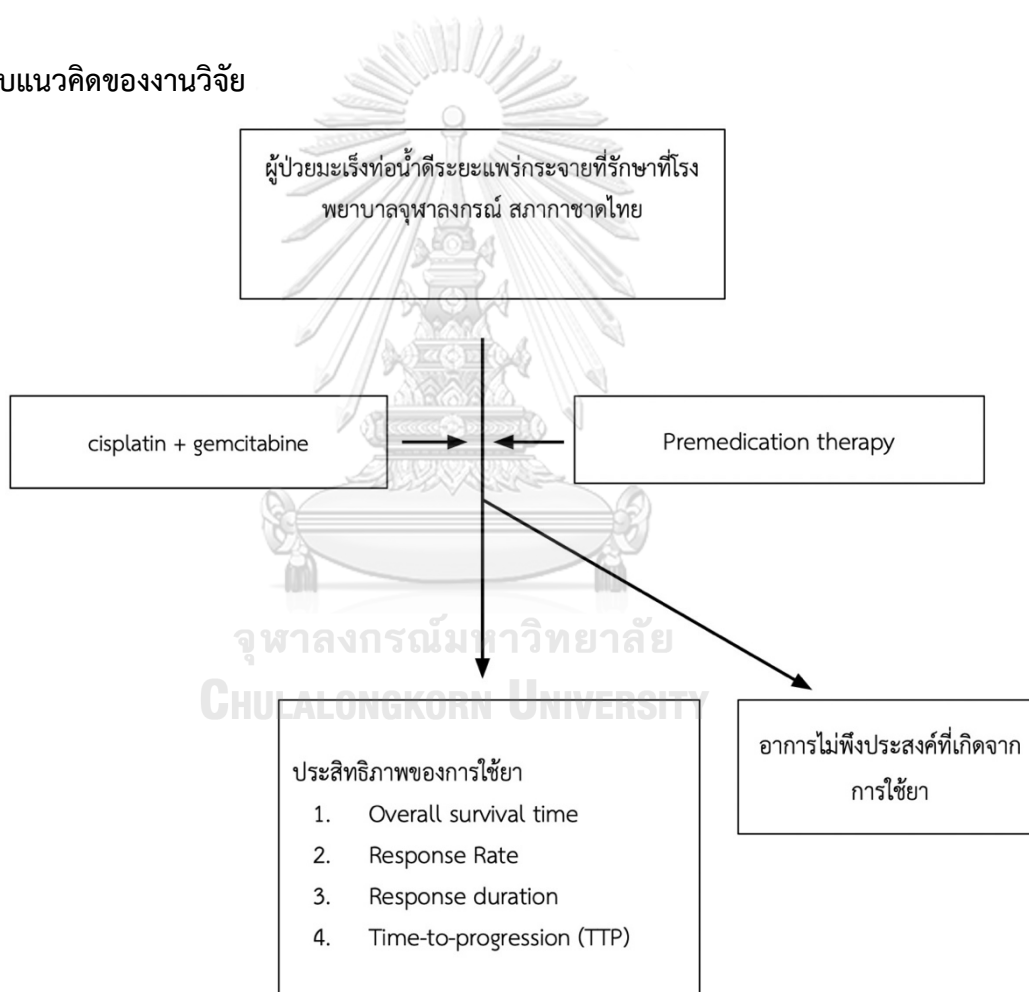
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม cisplatin ร่วมกับ gemcitabine โดยการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นประชากรไทย

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

ศึกษาวิจัยในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรผสมซึ่งประกอบไปด้วยยา gemcitabine และ cisplatin และได้เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยเป็นการเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนของโรงพยาบาล

1.4 กรอบแนวคิดของงานวิจัย



1.5 คำนิยามศัพท์เฉพาะ

1.5.1 อัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) จะนับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับการรักษา จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยสาเหตุใด ๆ หรือครั้งสุดท้ายที่บันทึกว่าผู้ป่วยมีชีวิตอยู่

1.5.2 อัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) จะนับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วย เริ่มได้รับการรักษาจนโรคลุกลาม หรือผู้ป่วยเสียชีวิต หรือครั้งสุดท้ายที่มีการบันทึกว่าโรคสงบอยู่

1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

1.6.1 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายในผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มประชากรไทย

1.6.2 เพื่อใช้เป็นแนวทางในเวชปฏิบัติทางคลินิกสำหรับการให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี

1.6.3 เพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งในประเทศไทยต่อไป



บทที่ 2

ปริทัศน์วรรณกรรม

2.1 สรีระวิทยา และการทำงานของระบบทางเดินท่อน้ำดี

น้ำดีเป็นของเหลวสีเขียวแกมน้ำตาล (greenish-brown fluid) ทำหน้าที่ช่วยในการย่อยไขมัน จากอาหารที่บริโภค ซึ่งน้ำดีจะถูกสร้างมาจากเซลล์ตับ (hepatocyte) และมีการลำเลียงส่งต่อไปที่ท่อ ระบายน้ำดีขนาดเล็ก (bile canaliculi) จากนั้น ส่งต่อมายังท่อน้ำดีภายในตับ (intrahepatic bile duct) และถูกลำเลียงไปเก็บที่ถุงน้ำดี (gall bladder) ในเวลาที่ต้องการย่อยอาหาร ฮอริโมน cholecystokinin จะกระตุ้นให้ถุงน้ำดีบีบน้ำดีออกมา จากนั้นไหลไปตามท่อน้ำดีของถุงน้ำดี (cystic duct) ไปรวมกันกับท่อน้ำดีจากตับ (common hepatic duct) กลายเป็นท่อน้ำดีรวม (common bile duct) แล้วไหลไปลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) เพื่อย่อยอาหารจำพวกไขมัน¹²

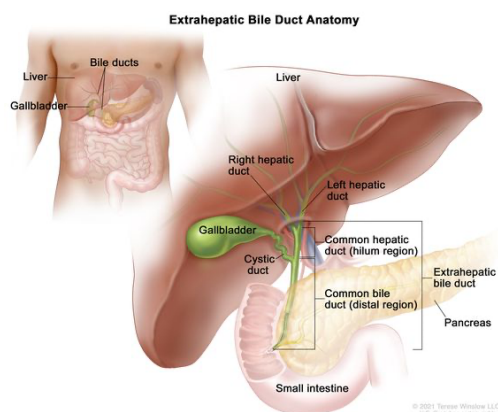
ระบบทางเดินท่อน้ำดี (Biliary system) เป็นระบบที่มีความซับซ้อนของหลอดเลือด, หลอดน้ำเหลือง รวมไปถึงเส้นประสาท โดยจะประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ท่อทางเดินน้ำภายในตับ (intrahepatic portion) และท่อทางเดินน้ำภายนอกตับ (extrahepatic portion)¹³

2.1.1 ท่อทางเดินน้ำภายในตับ (intrahepatic portion)

ประกอบด้วยท่อทางเดินน้ำดีขนาดเล็กจากขอบตับด้านนอก (second-order biliary ducts) ไปจนถึงตำแหน่งที่เชื่อมรวมกันของท่อน้ำดีชั้นทุติยภูมิ (secondary confluence level) ซึ่งจะวิ่งควบคู่ไปกับแขนงของ portal veins และ hepatic arteries รวมกันเป็น portal triads เข้าสู่ตับ¹³

2.1.2 ท่อทางเดินน้ำภายนอกตับ (extrahepatic portion)

ประกอบด้วย right hepatic ducts และ left hepatic ducts ซึ่งวิ่งทะลุออกมาจากเนื้อตับ จากนั้น จะเชื่อมรวมกันกลายเป็น common hepatic duct ที่ตำแหน่งบริเวณขั้วตับ ซึ่งเรียกตำแหน่งที่เชื่อมรวมกันนี้ว่า hepatic duct confluence หรือการรวมตัวกันขั้นปฐมภูมิ (primary confluence level) ซึ่งต่อมา common hepatic duct จะรวมกันกับท่อน้ำดีของถุงน้ำดี (cystic duct) กลายเป็นท่อน้ำดีรวม (common bile duct) โดยท่อน้ำดีรวม จะเป็นท่อที่ทำหน้าที่ขนส่งน้ำดี (bile) จากตับ (liver) และถุงน้ำดี (gallbladder) ผ่านตับอ่อน (pancreas) แล้วเข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) โดยท่อน้ำดีเป็นส่วนหนึ่งของระบบทางเดินน้ำดี (biliary duct system)¹³



รูปที่ 1 ลักษณะทางกายวิภาคของทางเดินน้ำดี¹²

2.2 พยาธิสภาพของโรคมะเร็งท่อน้ำดี

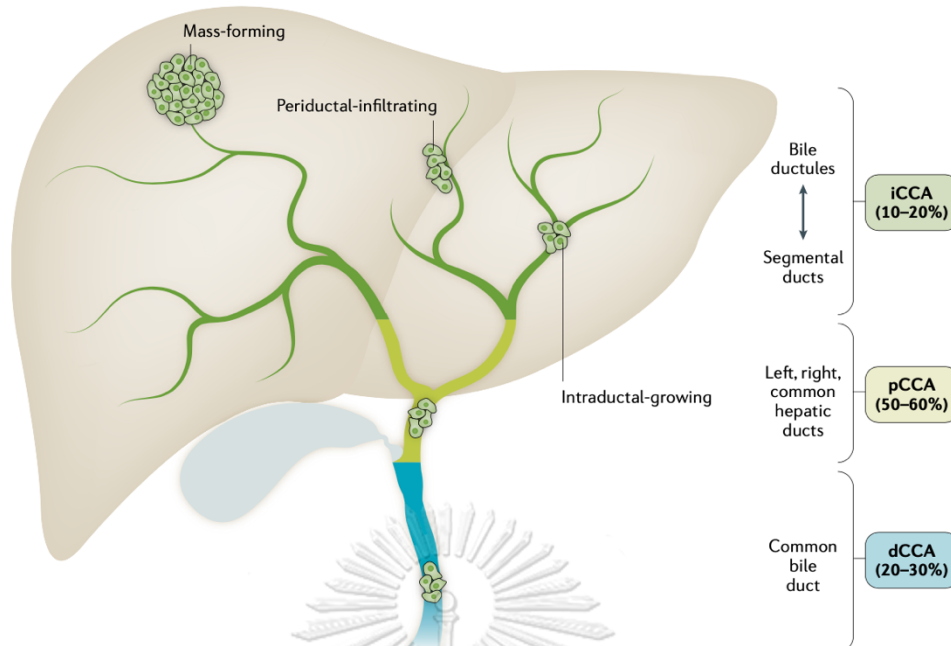
โรคมะเร็งท่อน้ำดี คือมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุผนังของท่อน้ำดีภายในและภายนอกตับ แต่ไม่รวมถึงเยื่อของถุงน้ำดีและรูเปิดของท่อน้ำดี โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (Intrahepatic or peripheral type cholangiocarcinoma) และมะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ (Extrahepatic type cholangiocarcinoma) เมื่อแบ่งประเภทของมะเร็งท่อน้ำดีตามแหล่งกำเนิดทางกายวิภาคนั้นแบ่งออกเป็น 3 ตำแหน่ง ได้แก่

1. Intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) ซึ่งเป็นมะเร็งที่ท่อน้ำดีที่เกิดขึ้นในตับตั้งแต่บริเวณท่อน้ำดี (bile ductules) จนถึงบริเวณท่อน้ำดีขนาดเล็กจากขอบตับด้านนอก (second-order bile ducts)¹⁴

2. Perihilar cholangiocarcinoma (pCCA) เป็นชนิดของมะเร็งที่พบได้ที่ hilum region มีจุดกำเนิดขึ้นในท่อน้ำดีทางด้านขวาและหรือทางด้านซ้ายและหรือที่ทางแยกของท่อน้ำดีภายในตับ pCCA มีชื่อเรียกอีกอย่างว่า Klatskin tumor or perihilar cholangiocarcinoma¹⁴

3. Ductal cholangiocarcinoma (dCCA) เป็นมะเร็งที่พบบริเวณท่อน้ำดีทั่วไป (choledochus) หรืออาจเรียกอีกชื่อหนึ่งว่ามะเร็งท่อน้ำดีภายนอกตับ (called extrahepatic cholangiocarcinoma)¹⁴

มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับสามารถแสดงรูปแบบการเจริญของเนื้องอกได้ 3 แบบคือ รูปแบบ mass-forming รูปแบบ Periductal-infiltrating ซึ่งเป็นเนื้องอกที่เกิดขึ้นเกิดขึ้นบริเวณท่อน้ำดี และรูปแบบ Intraductal-growing เนื้องอกที่เจริญเติบโตภายในท่อน้ำดี ในส่วนของมะเร็งท่อน้ำดีแบบ pCCA และ dCCA อาจพบเนื้องอกในรูปแบบแบนหรือก้อนกลมที่อุดตันหลอดเลือดได้ ซึ่งพบได้น้อยกว่ามะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ¹⁴



รูปที่ 2 การจำแนกลักษณะทางกายภาพของของโรคมะเร็งท่อน้ำดี¹⁴

มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับแสดงลักษณะทางจุลชีววิทยาได้หลายแบบ เช่น 1. มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับแบบธรรมดา (conventional iCCA) ซึ่งสามารถจำแนกเพิ่มเติมได้เป็นอีก 2 ประเภทตามระดับและลักษณะของท่อที่ได้รับผลกระทบ ได้แก่ มะเร็งท่อน้ำดีภายในตับที่เกิดบริเวณท่อน้ำดีขนาดเล็ก เป็นมะเร็งท่อน้ำดีขนาดเล็กหรือเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองก้อนกลมที่มีการรุกรานไปยังเนื้อเยื่อตับมีการผลิตเมือกน้อยหรือไม่มีเลย และมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับที่เกิดบริเวณท่อน้ำดีขนาดใหญ่ในตับประกอบไปด้วยเซลล์เนื้องอรูปแบบ columnar มีการผลิตสารคัดหลั่งและเรียงตัวอยู่ภายในท่อขนาดใหญ่¹⁵

โดยสาเหตุของโรคมะเร็งท่อน้ำดีเกิดจากการอักเสบและทางเดินน้ำดีอุดตัน (Cholestasis) ส่งผลให้เกิดการคั่งของน้ำดี เป็นผลทำให้เกิดการทำลายยีนที่มีหน้าที่ในการควบคุมการทำงานของเซลล์ เช่น DNA mismatch repair genes/protein, protooncogenes และ tumor suppression genes และเนื่องมาจากอักเสบที่เกิดขึ้นทำให้มีการสะสมของ cytokines, growth factors และ กรดน้ำดี (bile acids) เพิ่มมากขึ้นในบริเวณที่เกิดการอักเสบหรือบริเวณที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดี และมี Cytokines กระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของ inducible nitric oxide synthase (iNOS) มากขึ้นที่บริเวณเซลล์เยื่อหุ้ม การเพิ่มขึ้นของ iNOS นั้นทำให้เกิดการสร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) และ reactive nitrogen oxide species (RNOS) ที่มากขึ้นและเกิดปฏิกิริยากับ DNA และโปรตีนภายในเซลล์ทำให้เกิดการกลายพันธุ์และทำลาย DNA นอกจากนี้ myeloid cell leukemia sequence 1 (MCL1) ซึ่งเป็น anti-apoptosis ถูกกระตุ้นด้วย Interleukin-6 ที่หลั่งออกมาจากเซลล์ที่มีการอักเสบ เป็นผลให้เพิ่มการแสดงออกของ MCL1 มากขึ้น ดังนั้นการอักเสบจึงเป็นพยาธิสภาพสำคัญของการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี

เนื่องจากทำให้เกิดการทำลาย DNA ยับยั้งการตายของเซลล์อย่างเป็นระบบ (apoptosis) เกิดการเพิ่มจำนวนเซลล์และส่งผลให้เกิดมะเร็งท่อน้ำดีในที่สุด¹⁵

2.3 ระบาดวิทยาของมะเร็งท่อน้ำดีในโลกและในประเทศไทย

ในปีพ.ศ. 2545 โรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีจัดเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยมากเป็นอันดับที่ 6 ของโลก โดยมีผู้ป่วยใหม่จำนวน 626,241 รายต่อปี โดยเป็นผู้ป่วยชายจำนวน 442,149 รายและผู้ป่วยหญิงจำนวน 184,092 ราย ซึ่งมีสัดส่วนผู้ป่วยชายต่อผู้ป่วยหญิงคิดเป็น 2.5 เท่า โรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีเป็นโรคที่มีการพยากรณ์ต่ำ (poor prognosis) ส่งผลให้มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึง 598,412 รายต่อปี ในระหว่างพ.ศ. 2516 ถึงปีพ.ศ. 2540 อัตราการเกิดโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีเพิ่มสูงขึ้นในหลายประเทศ โดยจะมีอัตราการเกิดโรคในประเทศที่กำลังพัฒนาสูงกว่าประเทศที่พัฒนาแล้ว ซึ่งพบอัตราการเกิดโรคสูงที่สุดบริเวณทวีปแอฟริกาตอนใต้ของทะเลทรายซาฮารา, ทวีปตะวันออก, ทวีปตะวันออกเฉียงใต้ รวมถึงบางบริเวณในเกาะมหาสมุทรแปซิฟิก¹⁶

จากสถิติของประเทศไทยปีพ.ศ 2542 พบว่า โรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีติด 1 ใน 10 ของโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย และเป็นอันดับ 1 ในผู้ป่วยมะเร็งเพศชาย² ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 41.9 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเพศชายทั้งหมดในประเทศ โดยมีอุบัติการณ์สูงที่สุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งอัตราการอุบัติการณ์ที่ปรับตามโครงสร้างมาตรฐานอายุ หรือ age-standardized rate (ASR) ที่รายงานจากสำนักทะเบียนเนื้องอกหลายแห่งในประเทศไทย อยู่ระหว่าง ASR เป็น 7.3 (ประจวบคีรีขันธ์ ภาคใต้ตอนบน) และ ASR เป็น 113.4 (อุดรธานี ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบน) ในเพศชาย และจาก ASR เป็น 2.1 (สงขลา ภาคใต้ตอนล่าง) และ ASR เป็น 49.8 (อุดรธานี, ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบน) ในเพศหญิง ทำให้อัตราการเกิดสูงใหม่ในจังหวัดอื่นนอกเหนือจากขอนแก่น ซึ่งมีรายงานอุบัติการณ์สูงที่สุดในโลกด้วย ASR เท่ากับ 94.8 และ 39.4 ในปีพ.ศ. 2534 ถึงปีพ.ศ. 2541 ในเพศชายและหญิงตามลำดับ อย่างไรก็ตาม อัตราการเสียชีวิตสูงสุดของมะเร็งตับและท่อน้ำดีในปีพ.ศ. 2548 อยู่ที่จังหวัดสกลนคร (ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบน) โดยมีค่า mortality rate เท่ากับ 61.4 รายต่อประชากรแสนคน¹⁶

2.4 ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นโรคที่มีความเสี่ยงในการเกิดได้หลายรูปแบบซึ่งแต่ละทวีปหรือแต่ละพื้นที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่แตกต่างกัน ยกตัวอย่างเช่น ทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ซึ่งเป็นพื้นที่ที่พบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีสูงที่สุดโดยปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยคือการติดเชื้อพยาธิใบไม้ *Opisthorchis viverrine* และ *Clonorchis sinensis* รวมไปถึงการอักเสบที่เกิดขึ้นก็ส่งผลให้เกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีได้ นอกจากนี้การเกิดนิ่วในระบบทางเดินน้ำดี (Hepatolithiasis) ก็เป็นอีกหนึ่งสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีในกลุ่มประชากรเอเชียใต้ การติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับและระบบทางเดินน้ำดีพบได้มากในผู้ป่วยที่เกิดนิ่วในระบบทางเดินน้ำดีอีกด้วยเช่นกัน อุบัติการณ์และความชุกในการเกิด

โรคมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ป่วยที่พบภาวะท่อน้ำดีโป่งพองผิดปกติแต่กำเนิดในกลุ่มประชากรเอเชียสูงกว่ากลุ่มประชากรในประเทศแถบตะวันตก ในด้านของรังสีวิทยาการใช้สารรังสีที่อยู่ในรูปของ thorium dioxide ก็พบว่าเป็นปัจจัยที่ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีได้มากกว่า 300 เท่าในการศึกษาของประเทศญี่ปุ่น โรคภูมิต้านทานตัวเองทำลายน้ำดีหรือท่อน้ำดีทั้งภายในและภายนอกตับทำให้เกิดภาวะอักเสบเรื้อรัง (primary sclerosing cholangitis; PSC) เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการพัฒนาไปเป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดีได้ในกลุ่มประชากรในแถบตะวันตก นอกจากนี้การติดเชื้อไวรัส Hepatitis B virus (HBV) หรือ Hepatitis C virus (HCV) หรือการเกิดภาวะตับแข็ง (cirrhosis) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับได้ ไม่เพียงเท่านั้นยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ส่งผลให้เกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีได้ เช่น โรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease), independent PSC, แอลกอฮอล์, การสูบบุหรี่, การรับประทานอาหาร, ภาวะไขมันพอกตับ, โรคเบาหวาน, นิ่วในถุงน้ำดี เป็นต้น ในปัจจุบันก็ได้มีการศึกษาถึงยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดี ยกตัวอย่างเช่น ยีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการซ่อมแซมของ DNA การอักเสบ และการเมทาบอลิซึมของสารก่อมะเร็ง¹⁵

2.5 อาการและอาการแสดงของโรคมะเร็งท่อน้ำดี

ในระยะแรกของโรค ผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่ มักจะไม่มีอาการและอาการแสดงที่ชัดเจน แต่ถ้าหากมีการลุกลามของมะเร็งแล้ว ผู้ป่วยมักจะพบอาการของภาวะดีซ่าน (jaundice) คือมีภาวะตัวเหลือง, ตาขาวเหลือง, อุจจาระสีซีด, ปัสสาวะสีเข้ม รวมถึงอาจจะพบอาการคันตามผิวหนังได้ เนื่องจากการอุดตันของท่อน้ำดี นอกจากนี้ยังสามารถพบอาการปวดท้องบริเวณด้านบนขวา (right upper quadrant), ปวดท้องหลังทานอาหารและปวดเสียดใต้ลิ้นปี่ได้จากการที่เส้นประสาทถูกก้อนมะเร็งลุกลามและยังสามารถพบอาการอื่น ๆ ได้ เช่น เบื่ออาหาร, อ่อนเพลีย, น้ำหนักลดลงอย่างไม่ทราบสาเหตุ, มีไข้ต่ำ ๆ และมีอาการเหงื่อออกตอนกลางคืน เป็นต้น¹⁷

CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.6 การตรวจวินิจฉัย

● การซักประวัติและตรวจร่างกาย (Medical history and physical examination)

ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งท่อน้ำดี โดยปกติแล้วในช่วงแรกมักจะไม่พบอาการ ในมะเร็งท่อน้ำดีอาจพบอาการดีซ่านได้เนื่องมาจากการอุดตันของทางเดินน้ำดี ในการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (iCCA) ผู้ป่วยมักจะมีอาการทางคลินิกที่ไม่จำเพาะ ยกตัวอย่างเช่น อาการปวดท้อง ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 10 ร่วมกับการลดลงของกล้ามเนื้อและไขมัน (cachexia) มีอาการวิงเวียน อ่อนเพลีย และมีเหงื่อออกตอนกลางคืน เป็นต้น^{15,19}

- **การตรวจเลือด (Blood test)**

การตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของตับและถุงน้ำดี โดยสามารถตรวจวัดระดับของ bilirubin ในเลือดซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะดีซ่าน (jaundice) ได้ นอกจากนี้ยังสามารถตรวจดูการทำงานของตับได้จากค่าเอนไซม์ของตับเช่น ALP, AST, ALT, GGT หรือดูระดับของ albumin ในเลือดเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคทางเดินน้ำดีหรือตับได้

การตรวจเลือดสามารถดูสารบ่งชี้มะเร็ง (Tumor marker) ได้ เช่น ซีรัม CA 19-9 ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของเนื้องอกสามารถช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดีได้ แต่ในมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (iCCA) มีความไวในการตรวจเพียง 62% และความจำเพาะ 63% ยิ่งไปกว่านั้นระดับของ CA 19-9 ที่เพิ่มขึ้นยังสามารถพบได้ในภาวะท่อน้ำดีติดขัดและการมีนิ่วในถุงน้ำดี แต่อย่างไรก็ตามระดับของ CA 19-9 ที่สูงขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1000 ยูนิตต่อมิลลิลิตร (U/mL) สามารถบ่งบอกถึงการแพร่กระจายของมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ ดังนั้น CA 19-9 จึงถูกใช้ในการประเมินระยะของโรคมะเร็งท่อน้ำดี^{15,19}

- **Imaging test**

โรคมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับมักจะพบรอยโรคที่บริเวณภายในตับจึงมีการใช้ computed tomography (CT) magnetic resonance imaging (MRI) ในการร่วมวินิจฉัยโรค เพื่อประเมินขนาดของมะเร็งและรอยโรคบริเวณโดยรอบ อย่างไรก็ตามการทำ computed tomography (CT) มีประโยชน์มากกว่าในแง่ของการใช้วินิจฉัยการแพร่กระจายนอกตับและประเมินว่าสามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้หรือไม่¹⁵

- **การแบ่งระยะของโรคมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ**

หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ (iCCA) แพทย์จะประเมินการลุกลามของโรค จาก American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM system ได้แบ่งระยะของโรคมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับดังนี้¹⁹

ตารางที่ 1 การแบ่งระยะของโรคมะเร็งท่อน้ำดีภายในตับ¹⁹

AJCC Stage	Stage grouping	คำอธิบาย
0	T1s N0 M0	พบมะเร็งอยู่บริเวณเนื้อเยื่อบุผิวและไม่มี การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือแพร่กระจายไปยังส่วนอื่น
IA	T1a N0 M0	ขนาดของก้อนมะเร็งน้อยกว่า 5 เซนติเมตร หรือน้อยกว่า 2 นิ้ว และไม่มี การลุกลามไปยังหลอดเลือดบริเวณข้างเคียง ไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือแพร่กระจายไปยังส่วนอื่น

IB	T1b N0	ขนาดของก้อนมะเร็งมากกว่า 5 เซนติเมตร หรือประมาณ 2 นิ้ว และไม่มีการลุกลามไปยังหลอดเลือดบริเวณข้างเคียง ไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือแพร่กระจายไปยังส่วนอื่น
II		พบการลุกลามของมะเร็งไปยังหลอดเลือดบริเวณใกล้เคียงหรือพบก้อนมะเร็งมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ก้อนซึ่งอาจมีหรือไม่มีการลุกลามไปยังหลอดเลือดบริเวณใกล้เคียง ไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือแพร่กระจายไปยังส่วนอื่น
IIIA	T3 N0 M0	พบการลุกลามของมะเร็งไปยังบริเวณเยื่อหุ้มช่องท้องและไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือแพร่กระจายไปยังส่วนอื่น
IIIB	T4 N0 M0	มีการลุกลามของมะเร็งไปยังอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียงตับ และไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือแพร่กระจายไปยังส่วนอื่น
	หรือ T1-4 N1 M0	ขนาดของมะเร็งขนาดโตก็ได้ อาจพบหรือไม่พบการลุกลามไปนอกทางเดินน้ำดี แต่พบการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง และไม่มีการแพร่กระจายไปยังส่วนอื่น
IV	T1-4 N0-1 M1	ขนาดของมะเร็งขนาดโตก็ได้ อาจพบหรือไม่พบการลุกลามไปนอกทางเดินน้ำดี อาจพบหรือไม่พบการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง แต่พบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น เช่น พบการแพร่กระจายไปยัง ปอด หรือกระดูก

2.7 แนวทางการรักษาโรคมะเร็งท่อน้ำดี

การรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีมีการรักษาหลักทั้งหมด 3 ชนิด คือ การผ่าตัด, การฉายรังสีและการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (systemic therapy) ซึ่งการรักษาจะขึ้นกับระยะของโรคมะเร็งท่อน้ำดี¹⁸

2.7.1 ผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดได้ (resectable)

แนะนำให้ทำการผ่าตัดเนื้องอกและการผ่าตัดระบายท่อน้ำดี (lymphadenectomy) ซึ่งเป็นวิธีการรักษามาตรฐานที่ได้ผลดีและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ โดยหลังจากการรักษาด้วยการผ่าตัดเนื้องอกสำเร็จแล้ว ผู้ป่วยต้องรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Adjuvant therapy) ต่อ โดยทางเลือกแรกที่แนวทางการรักษา NCCN guideline version5.2021 แนะนำ คือ capecitabine¹⁸

2.7.2 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable)

การรักษาจะขึ้นกับตำแหน่ง, ความรุนแรงของโรค, ชนิดและการกระจายตัวของเซลล์มะเร็ง ประกอบกับสภาพร่างกายของผู้ป่วย โดยการรักษาหลักจะมีทั้งการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (systemic therapy), การเข้าร่วมการวิจัยในมนุษย์ (clinical trials), การฉายรังสีระยะไกลจากภายนอก (external beam radiation therapy: EBRT) ร่วมกับยากลุ่ม fluoropyrimidine, การใส่สายระบายน้ำดี (biliary drainage) และการดูแลตามอาการ (best supportive care)¹⁸

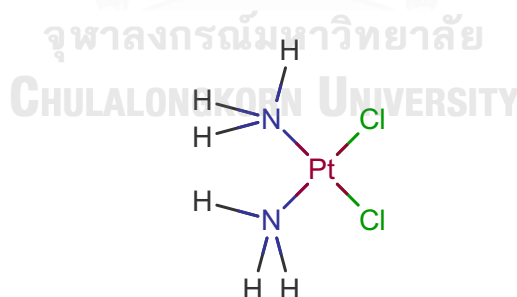
2.7.3 ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็ง (metastatic disease)

การรักษาจะขึ้นกับตำแหน่ง, ความรุนแรงของโรค, ชนิดและการกระจายตัวของเซลล์มะเร็ง ประกอบกับสภาพร่างกายของผู้ป่วยเช่นเดียวกับกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ซึ่งจากแนวทางการรักษา แนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งทำการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (systemic therapy) และการเข้าร่วมการวิจัยในมนุษย์ (clinical trials) รวมถึงการใส่สายระบายน้ำดี (biliary drainage) โดยทางเลือกแรกที่แนวทางการรักษา NCCN guideline version 5.2021 แนะนำ คือ gemcitabine-cisplatin¹⁸

2.8 เกณฑ์วิทยาของยาเคมีบำบัดสูตรผสม cisplatin และ gemcitabine

ยาเคมีบำบัดสูตรผสม cisplatin และ gemcitabine ตามคำแนะนำของ national comprehensive cancer Network guideline ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี มีคำแนะนำสูตรยานี้ เป็นสูตรยาทางเลือกในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถตัดได้และยังใช้เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่เข้ารับการรักษาดังกล่าวมาก่อน¹⁹

2.8.1 Cisplatin



รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างของยา Cisplatin³⁰

กลไกการออกฤทธิ์ของยา cisplatin คือยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอโดยยาทำปฏิกิริยากับดีเอ็นเอทำให้เกิดการสร้าง crosslink ระหว่างยากับสายดีเอ็นเอไม่ว่าจะเป็นแบบภายในและระหว่างสายดีเอ็นเอ ซึ่งการเกิด crosslink นี้ส่งผลต่อกระบวนการจำลองสายดีเอ็นเอและส่งผลให้วัฏจักรของเซลล์

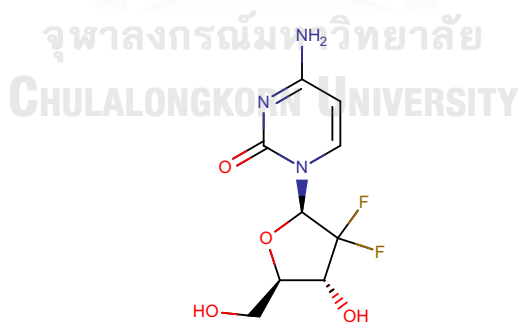
หยุดที่ระยะ S, G1 และ G2-M และกระตุ้นให้เซลล์เกิดการ apoptosis ในที่สุด ซึ่งการ apoptosis ที่เกิดขึ้นนี้จะเกิดขึ้นมากในเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น เซลล์มะเร็ง เป็นต้น²⁰

ความเป็นพิษของยา cisplatin จากกลไกทางเภสัชวิทยาของยาที่ทำให้เกิด DNA crosslink ซึ่งส่งผลให้เซลล์เกิด apoptosis อย่างไรก็ตามกระบวนการนี้ก็ส่งผลให้เกิดความเป็นพิษจากการใช้ยาได้ อาการไม่พึงประสงค์ของยา cisplatin ที่พบมากที่สุดได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ความเป็นพิษต่อไต ความเป็นพิษต่อหัวใจ ความเป็นพิษต่อตับ และความเป็นพิษต่อระบบประสาท เป็นต้น ความเป็นพิษต่อไตของยา cisplatin นั้นเกิดจากการที่ยาถูกขับออกทางไตเป็นหลักและมีหลักฐานสนับสนุนว่ายา cisplatin สะสมที่ไตมากกว่าอวัยวะอื่นในร่างกายซึ่งการสะสมของยาและความเข้มข้นของยา cisplatin ที่เพิ่มขึ้นบริเวณเยื่อหุ้มของท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) นั้นสูงกว่าในเลือดถึง 5 เท่า ในส่วนของความเป็นพิษของยาต่อตับคาดว่าเกิดจากกลไกของการเกิด oxidative stress ส่งผลให้มีปริมาณของกลูตาไธโอนลดลง รวมไปถึงทำให้เกิดการอักเสบต่อเซลล์²⁰

การเกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทถือเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงเป็นอันดับสาม โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา cisplatin มักจะเกิดอาการปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy) ได้มีการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบประสาทที่เกิดขึ้นนี้สัมพันธ์กับขนาดยาและการสะสมของยาที่มากกว่า 300 mg/m² แต่อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยกว่าร้อยละ 30-50 สามารถหายได้

ยา cisplatin ถือเป็นยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพและใช้ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด ยกตัวอย่างเช่น ในการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (NSCLC), มะเร็งรังไข่ และมะเร็งท่อน้ำดี เป็นต้น²⁰

2.8.2 gemcitabine



รูปที่ 4 สูตรโครงสร้างของยา Gemcitabine³⁰

Gemcitabine เป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม antimetabolite และเป็น pyrimidine nucleoside analog อยู่ในรูปของ prodrug ยาจำเป็นต้องถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปของ active triphosphate ก่อนถูกดูดซึม กลไกทางเภสัชวิทยาของยา gemcitabine คือยับยั้งการสังเคราะห์สายดีเอ็นเอ โดยแมแทบอลิต์ของยา จะถูกรวมเข้ากับสายดีเอ็นเอเพื่อป้องกันการ elongation ของสายดีเอ็นเอ ส่งผลให้เอนไซม์ DNA

polymerase และเอนไซม์ ribonucleotide reductase ไม่สามารถทำงานต่อได้ โดยเรียกกระบวนการนี้ว่า masked chain-termination นอกจากนี้ gemcitabine มีความจำเพาะต่อวัฏจักรของเซลล์ในระยะ S-phase โดยการขัดขวางระยะ G1 ไป S-phase²¹

ในแง่ความเป็นพิษจากการใช้ยา gemcitabine โดยอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นนั้นผู้ป่วยสามารถทนได้ เช่นการกดการทำงานของไขกระดูก, peripheral edema, ความเป็นพิษต่อทางเดินอาหาร และความผิดปกติของเกลือแร่ในร่างกาย นอกจากนี้ยังพบอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือการเกิดความเป็นพิษต่อระบบทางเดินหายใจ (gemcitabine-induced pulmonary toxicities) โดยพบอุบัติการณ์การเกิดได้ถึงร้อยละ 23 มีระดับความรุนแรงได้ตั้งแต่ระดับน้อยจนถึงรุนแรง โดยมีอาการได้ตั้งแต่ภาวะหายใจลำบาก (dyspnea) ภาวะหลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) ไปจนถึงการเกิดพังผืดที่ปอด (pulmonary fibrosis) และเกิดทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลันได้ (acute respiratory distress syndrome; ARDS) ซึ่งถือว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ของยา gemcitabine ที่รุนแรงและถึงแก่ชีวิตได้²²

2.9 งานวิจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง

ในปัจจุบันมีหลายงานวิจัยที่ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine และ cisplatin จากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 ของ F. Giuliani และคณะ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกและการเกิดพิษของการให้ยาเคมีบำบัดสูตรนี้ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือระยะลุกลามที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนหน้า โดยการศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 38 ราย ซึ่งขนาดยาที่ให้คือ gemcitabine 1,000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวร่างกาย ให้ยาทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 30 นาที ในวันที่ 1 และ 8 และ cisplatin ขนาด 75-80 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวร่างกาย ในวันที่ 1 ให้ยาทุก 3 สัปดาห์ รวมทั้งสิ้น 3 รอบ ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 3) ที่มีการตอบสนองต่อก้อนมะเร็งอย่างสมบูรณ์ (complete response) โดย median duration มีค่า 8 เดือน และมีผู้ป่วยอีก 11 ราย (ร้อยละ 29) ตอบสนองต่อก้อนมะเร็งบางส่วน (partial response) โดยมี median duration เป็น 6.4 เดือน (range 5-11 เดือน) และมี overall response rate เป็น ร้อยละ 32 นอกจากนี้ ยังพบว่ามีผู้ป่วยที่โรคคงที่ (stable disease) จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 21) และอีก 18 ราย (ร้อยละ 47) ที่ตอบสนองแบบโรคลุกลาม (progressive disease) โดยการศึกษานี้ยังรายงานผล tumor growth control rate มีค่า ร้อยละ 53 และมี time-to-progression เท่ากับ 4 เดือน นอกจากนี้ยังมี median overall survivals เท่ากับ 8 เดือน ส่วนผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังจากการใช้ยา ส่วนใหญ่จะพบในกรณีไม่รุนแรง มีเพียงไม่กี่รายเท่านั้นที่พบความผิดปกติเกี่ยวกับเลือดในระดับรุนแรงได้ และไม่มีผู้ป่วยคนใดเลยที่หยุดยาสูตรนี้หลังจากการรักษาเนื่องมาจากอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น การศึกษานี้จึงสรุปผลการศึกษาว่าสามารถใช้ยาสูตรผสม gemcitabine-cisplatin เป็นทางเลือกสำหรับการรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดหรืออยู่ในระยะลุกลามได้¹¹

การศึกษาการทดลองทางคลินิกในระยะที่ 3 ของ Juan Valle และคณะ ได้ทำการเปรียบเทียบ การให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin เปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัด gemcitabine เดี่ยว ๆ ในผู้ป่วยมะเร็งเรื้องรังน้ำดีระยะลุกลามและระยะแพร่กระจาย จำนวน 410 ราย จากการทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 ของการให้ยาเคมีบำบัด CDDP ร่วมกับ Gem ในผู้ป่วยมะเร็งเรื้องรังน้ำดี พบว่ามี ช่วงที่โรคสงบนานขึ้นจากร้อยละ 47.7 เป็นร้อยละ 57.1 โดยการศึกษาที่มีการแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม การศึกษา คือ กลุ่มที่ได้รับยา cisplatin 25 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวร่างกาย ร่วมกับยา gemcitabine 1,000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวร่างกาย ในวันที่ 1 และ 8 ทุก 3 สัปดาห์เป็น จำนวนทั้งสิ้น 8 รอบการให้ยาและกลุ่มที่ได้รับเฉพาะยา gemcitabine 1,000 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของ พื้นที่ผิวร่างกาย ในวันที่ 1, 8 และ 15 ทุก 4 สัปดาห์รวมทั้งหมด 6 รอบการให้ยา ผลการศึกษาพบว่า กลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับ gemcitabine-cisplatin 204 ราย มีมัธยฐานอัตราการรอดชีวิตโดยรวมมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ ยา gemcitabine เพียงอย่างเดียวเป็นเวลา 3.6 เดือน (11.7 เดือน และ 8.1 เดือน ตามลำดับ) โดยในกลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับ gemcitabine-cisplatin มีมัธยฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบนานกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา gemcitabine เพียงอย่างเดียว และยิ่งไปกว่านั้นอัตราการควบคุมก้อนเนื้องอกในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด gemcitabine-cisplatin สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด gemcitabine อย่างมีนัยสำคัญ ในแง่ของความ ปลอดภัยของการให้ยาพบการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสองชนิดร่วมกัน มากกว่าอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาของ Juan Valle และคณะ ชี้ให้เห็นว่าการให้ยาเคมี บำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเรื้องรังน้ำดีมีประโยชน์ต่อการรอดชีวิต มากกว่าการให้ยา gemcitabine เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นสูตรยาเคมีบำบัดสูตรผสมนี้จึงมี ความเหมาะสมในการใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเรื้องรังน้ำดีระยะลุกลามและระยะแพร่กระจาย¹⁰

แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาเคมีบำบัดสูตร ผสม gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ในประชากรไทย งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม cisplatin ร่วมกับ gemcitabine ใน ผู้ป่วยมะเร็งเรื้องรังน้ำดี

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive research) โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine-cisplatin ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2563

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเข้า

- 1) ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป
- 2) ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ที่ได้รับยาอย่างน้อย 4 รอบการให้ยาหรือมีผลการประเมินการรักษาจากแพทย์หลังได้รับยา ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2563

เกณฑ์การคัดออก

- 1) ผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 18 ปี
- 2) ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- 3) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ไม่ต่อเนื่องหรือขาดการรักษา
- 4) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหาข้อมูลเวชระเบียนได้ครบถ้วน
- 5) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพการรักษาหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้

ประชากร ผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin

กลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ที่ได้รับยาอย่างน้อย 4 รอบการให้ยาหรือมีผล CT scan ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2563 (ระยะเวลา 3 ปี)

ขนาดตัวอย่าง เก็บข้อมูลย้อนหลังทั้งหมดจากบันทึกอิเล็กทรอนิกส์เวชระเบียนของผู้ป่วยแผนกโรคมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2563 โดยไม่กำหนดตัวเลขของขนาดตัวอย่าง

3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

รวบรวมจากบันทึกอิเล็กทรอนิกส์เวชระเบียนผู้ป่วยแผนกปลูกถ่ายไขกระดูก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างวันที่ วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2563 (ระยะเวลา 3 ปี)

เครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมการเก็บข้อมูลในการวิจัยครั้งนี้ คือ แบบฟอร์มบันทึกข้อมูล (case report) ประกอบด้วยข้อมูล 7 ส่วน

1. ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย (Patient profile) เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวร่างกาย โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา รายการยาที่ใช้เป็นประจำ ตั้งครรภ์ และให้นมบุตร
2. ประวัติความเจ็บป่วยโรคมะเร็ง เช่น ประวัติโรคมะเร็ง ชนิดของมะเร็ง ระยะเวลาที่เป็น ประวัติการรักษาโรคมะเร็งที่ผ่านมา
3. ผลทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory profile) เช่น complete blood count (CBC), serum creatinine (Scr), creatinine clearance (CrCl), liver function test, electrolyte
4. ยาต้านอาเจียนที่ได้รับก่อนการให้ยาเคมีบำบัด
5. ประวัติการใช้ยาเคมีบำบัดด้วยยา Gemcitabine ร่วมกับ cisplatin
6. ข้อมูลการประเมินประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด เช่น รายงานผล CT scan, clinical presentation, ผลการตรวจร่างกาย
7. ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้เคมีบำบัดสูตรผสม Gemcitabine ร่วมกับ cisplatin

3.4 ขั้นตอนการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องเพื่อใช้ในการกำหนดขั้นตอนและวิธีการดำเนินการวิจัยที่เหมาะสม
2. เขียนโครงสร้างและเสนอเพื่อขออนุมัติดำเนินการวิจัย
3. เสนอโครงสร้างเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมแก่คณะกรรมการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
4. จัดทำแบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย โดยปรึกษากับเภสัชคลินิกที่เชี่ยวชาญเกี่ยวกับการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งและอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ
5. นำแบบเก็บข้อมูลที่พัฒนาขึ้น ทดลองใช้เก็บข้อมูลผู้ป่วย เพื่อปรับปรุงรูปแบบของแบบเก็บข้อมูลให้มีความชัดเจนและตรงประเด็นมากขึ้น
6. เก็บข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ผู้ป่วยนอก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
7. วิเคราะห์ผลการวิจัย

8. เขียนรายงานการวิจัย
9. นำเสนอรายงานการวิจัย

3.5 สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลต่าง ๆ โดยใช้โปรแกรม IBM SPSS software, version 22.0 (SPSS. Co., Ltd, Bangkok, Thailand)

ข้อมูลประชากรศาสตร์ ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวร่างกายวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา โดยค่าสถิติที่รายงาน ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เป็นต้น

ข้อมูลการประเมินประสิทธิผลของยาเคมีบำบัด ได้แก่ อัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ, อัตราการรอดชีวิต วิเคราะห์ด้วยสถิติ Kaplan-Meier curves, log rank test

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ประเมินด้วย common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0

3.6 การพิทักษ์สิทธิของผู้ป่วย

1. หลักความเคารพในบุคคล (respect for person) ข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยจะถูกเก็บเป็นความลับและในการนำเสนองานวิจัยจะไม่มี การนำเสนอข้อมูลในลักษณะที่เป็นส่วนตัว ซึ่งข้อมูลดังกล่าวจะมีเพียงแค่วิจัยเท่านั้นที่เป็นผู้นำมาใช้ได้ การวิจัยนี้จะทำการเก็บรักษาความลับของข้อมูลส่วนตัวผู้ป่วย โดยมีมาตรการรักษาความลับของแบบบันทึกข้อมูล (case report form) และข้อมูลเวชระเบียนโดยการใส่รหัสรักษาความปลอดภัย มีเพียงผู้วิจัยเท่านั้นที่จะทราบรหัสนี้ อีกทั้งการลงบันทึกข้อมูลลงแบบบันทึกข้อมูล (case report form) จะทำในเฉพาะที่ปิด ไม่มีบุคคลอื่นนอกเหนือจากผู้วิจัย ทั้งนี้ผู้วิจัยได้ยื่นโครงการวิจัยเสนอต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อพิจารณาเห็นชอบและจะดำเนินการวิจัยหลังจากที่โครงการวิจัยผ่านการพิจารณาจริยธรรมแล้วเท่านั้น

2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) สำหรับประโยชน์ที่ผู้ป่วยคนอื่น ๆ วงการแพทย์และสาธารณสุขจะได้รับจากผลการศึกษาในครั้งนี้คือ ได้ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม Gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในระยะแพร่กระจาย เพื่อให้ประกอบการพิจารณาการวางแผนการรักษาและการบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยต่อไปในอนาคต

3. หลักความยุติธรรม (Justice) การวิจัยครั้งนี้มีเกณฑ์การคัดเลือกเข้า-ออกชัดเจน โดยก่อนการดำเนินการวิจัยผู้วิจัยได้ยื่นโครงการวิจัยเสนอต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อพิจารณาเห็นชอบและผู้วิจัยจะดำเนินการวิจัยหลังจากที่โครงการวิจัยผ่านการพิจารณาจริยธรรมจากผู้มีอำนาจแล้วเท่านั้น

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การศึกษานี้ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเรื้องต้นน้ำดีระยะแพร่กระจายที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างวันที่ วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2563 เป็นระยะเวลา 3 ปีโดยผู้ป่วยทุกคนได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 4 รอบการให้ยาและหรือมีผลการประเมินประสิทธิภาพจากการทำ CT scan ทั้งนี้ได้รวบรวมรายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin มาทั้งสิ้นจำนวน 118 ราย ตัดผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่มีอาการลุกลามของของโรคออกจำนวน 72 ราย ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาอื่นและได้รับยาอื่นร่วมด้วยจำนวน 4 ราย ผู้ป่วยที่ไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพของการรักษาได้จำนวน 7 ราย และผู้ป่วยที่เปลี่ยนไปใช้ยาเคมีบำบัดอื่นระหว่างการรักษาจำนวน 3 ราย ทำให้มีผู้ป่วยที่ผ่านเข้าเกณฑ์การคัดเข้าทั้งหมด 32 ราย ที่สามารถนำข้อมูลมาประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาได้

4.1 ข้อมูลลักษณะประชากรที่เข้าการศึกษา

4.1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

การศึกษานี้มีผู้ป่วยมะเร็งเรื้องต้นน้ำดีที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 32 คน เป็นเพศหญิงจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 53.13) เป็นเพศชายจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 46.88) มีอายุเฉลี่ย 60.03 ± 8.71 ปี อยู่ในช่วงอายุ 18-64 ปีจำนวน 24 ราย (ร้อยละ 75.00) และอายุมากกว่า 65 ปีจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 25.00) ดัชนีมวลการเฉลี่ย 22.77 ± 3.71 กิโลกรัม/เมตร² และพื้นที่ผิวกายเฉลี่ย 1.63 ± 0.19 เมตร² มีผู้ป่วยเสียชีวิตหลังจากได้รับการรักษา 9 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 18-64 ปีจำนวน 5 (ร้อยละ 15.63) และเป็นผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 64 ปีจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 12.50)

ตารางที่ 2 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (จำนวน 32 ราย)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
เพศ	
เพศชาย	15 (46.88)
เพศหญิง	17 (53.13)
อายุ (ปี)	
18-64	24 (75.00)
>65	8 (25.00)
อายุเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	60.03 ± 8.71
น้ำหนักเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	59.62 ± 11.93

ส่วนสูงเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.62 \pm 0.09
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	22.77 \pm 3.71
พื้นที่ผิวกายเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	1.63 \pm 0.19
ผู้ป่วยเสียชีวิต	9 (28.13)
อายุ 18-64 ปี	5 (15.63)
อายุมากกว่า 64 ปี	4 (12.50)

4.1.2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคประจำตัวในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี

โรคประจำตัวในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีทั้ง 32 รายพบว่าโรคประจำตัวที่พบมากที่สุดคือโรคเบาหวานประเภทที่ 2 จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 31.25) รองลงมาคือโรคความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูง จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 21.88) และมีผู้ป่วยเป็นโรคตับแข็งจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 6.25) และไม่มีโรคประจำตัวจำนวน 19 ราย (ร้อยละ 59.38)

ตารางที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคประจำตัวในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี (จำนวน 32 ราย)

ลักษณะโรคประจำตัว	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
Diabetes type II	10 (31.25)
Hypertension	7 (21.88)
Dyslipidemia	7 (21.88)
Cirrhosis	2 (6.25)
Hyperthyroid	1 (3.13)
Chronic hepatitis	1 (3.13)
Stable angina	1 (3.13)
BPH	1 (3.13)
ไม่มีโรคประจำตัว	19 (59.38)

4.1.3 ข้อมูลโรคมะเร็งท่อน้ำดี

ผู้ป่วยทั้งหมด 32 รายเป็นมะเร็งท่อน้ำดีชนิด adenocarcinoma ตำแหน่งที่อยู่ของโรคมะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่พบในตับ (Intrahepatic cholangiocarcinoma) จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 93.8) พบการลุกลามของมะเร็งที่ตับ จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 56.3) รองลงมาคือต่อมน้ำเหลืองจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 25) และมีการลุกลามของมะเร็งเฉพาะที่จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 18.8) มีผู้ป่วยที่มีการลุกลามของมะเร็งไปที่เยื่อช่องท้องจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 12.5) ลุกลามไปที่ปอด จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 9.38) และที่ต่อมหมวกไตจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 6.3)

เมื่อวิเคราะห์ถึงความสัมพันธ์ระหว่างการลุกลามของมะเร็งท่อน้ำดีและการเสียชีวิตพบว่า จากจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้ง 9 คน (ร้อยละ 28.13) โดยส่วนใหญ่มีการลุกลามของมะเร็งที่บริเวณตับจำนวน 3 ราย การลุกลามเฉพาะที่ 2 ราย และการลุกลามที่บริเวณต่อมน้ำเหลืองจำนวน 3 ราย รองลงมาคือพบการลุกลามไปที่เยื่อช่องท้องจำนวน 2 ราย

ตารางที่ 4 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็งท่อน้ำดี (จำนวน 32 ราย)

ชนิดของมะเร็ง	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
Adenocarcinoma	32 (100)
ตำแหน่งของมะเร็ง	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
Intrahepatic bile duct	30 (93.75)
Extrahepatic bile duct	1 (3.13)
Perihilar	1 (3.13)
การลุกลามของมะเร็ง	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
Liver	18 (56.25)
Lymph node	8 (25.00)
Locally advanced	6 (18.75)
Peritoneal	4 (12.50)
Peritoneal	4 (12.50)
Lung	3 (9.38)
Adrenal	2 (6.25)
Cervical spine	1 (3.13)

ตารางที่ 5 ข้อมูลแสดงการลุกลามของมะเร็งแบ่งตามช่วงอายุ

การลุกลามของมะเร็ง	อายุ	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
Liver	อายุ 18-64 ปี	13 (40.63)
	อายุมากกว่า 64 ปี	4 (12.50)
Lymph node	อายุ 18-64 ปี	5 (15.63)
	อายุมากกว่า 64 ปี	3 (9.38)
Locally advanced	อายุ 18-64 ปี	5 (15.63)
	อายุมากกว่า 64 ปี	1 (3.13)
Lung	อายุ 18-64 ปี	1 (3.13)

	อายุมากกว่า 64 ปี	2 (6.25)
Peritoneal	อายุ 18-64 ปี	2 (6.25)
	อายุมากกว่า 64 ปี	2 (6.25)
Adrenal	อายุ 18-64 ปี	1 (3.13)
	อายุมากกว่า 64 ปี	1 (3.13)
Cervical spine	อายุ 18-64 ปี	1 (3.13)
	อายุมากกว่า 64 ปี	0 (0.00)

ตารางที่ 6 ข้อมูลการลุกลามของมะเร็งและจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต

การลุกลามของมะเร็ง	อายุ	จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต
Liver	อายุ 18-64 ปี	2 (6.25)
	อายุมากกว่า 64 ปี	1 (3.13)
Lymph node	อายุ 18-64 ปี	2 (6.25)
	อายุมากกว่า 64 ปี	1 (3.13)
Locally advanced	อายุ 18-64 ปี	2 (6.25)
	อายุมากกว่า 64 ปี	1 (3.13)
Peritoneal	อายุ 18-64 ปี	0 (0)
	อายุมากกว่า 64 ปี	2 (6.25)

4.1.4 ข้อมูลการรักษาก่อนหน้าที่จะได้รับยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine-cisplatin

จากจำนวนผู้ป่วย 32 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นมาก่อนจำนวน 18 ราย (ร้อยละ 56.25) และไม่ได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นมาก่อนจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 43.75) โดยในจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นได้แก่ ได้รับยาเคมีบำบัดอื่น ๆ มาก่อนจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 25.00) การผ่าตัดจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 12.50) รองลงมาคือ การรักษาด้วยขดลวด การฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด ร่วมกับการฉายรังสีจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 12.50) 3 ราย (ร้อยละ 9.38) และจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 3.13) ตามลำดับ

ตารางที่ 7 ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาก่อนหน้าที่ผู้ป่วยได้รับ (จำนวน 32 ราย)

การรักษาก่อนหน้า	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
Previous cancer therapy	18 (56.25)
No previous therapy	14 (43.75)
ประเภทของการรักษา	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)

CMT	8 (25.00)
Surgery	4 (12.50)
Stent	4 (12.50)
RT	3 (9.38)
CCRT	1 (3.13)

4.2 การตอบสนองของก้อนมะเร็ง

4.2.1 ข้อมูลการให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin

ผู้ป่วยได้รับขนาดยา cisplatin ตั้งแต่ 25 mg ถึง 50 mg โดยมีขนาดยาโดยเฉลี่ยของยา cisplatin คิดเป็น 38.2898 mg ส่วนขนาดยา gemcitabine ผู้ป่วยได้รับยาในช่วง 800 mg ถึง 1000 mg ขนาดยาโดยเฉลี่ยคิดเป็น 1397.2841 mg ตามที่แสดงในตารางที่ 8 สำหรับระยะเวลาในการได้รับยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine-cisplatin พบว่าผู้ป่วยได้รับยาในช่วง 3-8 รอบ โดยเฉลี่ยแล้ว ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine-cisplatin จำนวน 6.0313 รอบดังที่แสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ขนาดยาโดยเฉลี่ยของยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin

	ค่าเฉลี่ย (มิลลิกรัม)	ช่วงขนาดยา (มิลลิกรัม)
ขนาดยา cisplatin	38.2898	25-50
ขนาดยา Gemcitabine	1397.2841	800-1,000

ตารางที่ 9 รอบของการให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin โดยเฉลี่ย

	ค่าเฉลี่ย (รอบ)	ช่วงระยะเวลา (รอบ)
ระยะเวลาที่ได้รับยา gem-cis	6.0313	3-8

4.2.2 ข้อมูลการตอบสนองของก้อนมะเร็งต่อยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะถูกประเมินการตอบสนองของก้อนมะเร็งหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin จำนวน 3 รอบการรักษา โดยประเมินจากผลตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่ก้อนมะเร็งตอบสนองต่อยา (overall response) จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 18.8) โดยเป็นการตอบสนองบางส่วน (partial response) ทั้งหมด, ผู้ป่วยที่โรคคงที่ (stable disease) หลังได้รับจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 31.3) และอีก 16 ราย (ร้อยละ 50) โรคมะเร็งมีการพัฒนาและลุกลาม (progression disease) โดยระยะเวลาโดยเฉลี่ยตั้งแต่ได้รับยาจนโรคลุกลามคือ 4.875 เดือน

ตารางที่ 10 การตอบสนองของก้อนมะเร็งและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย: จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)

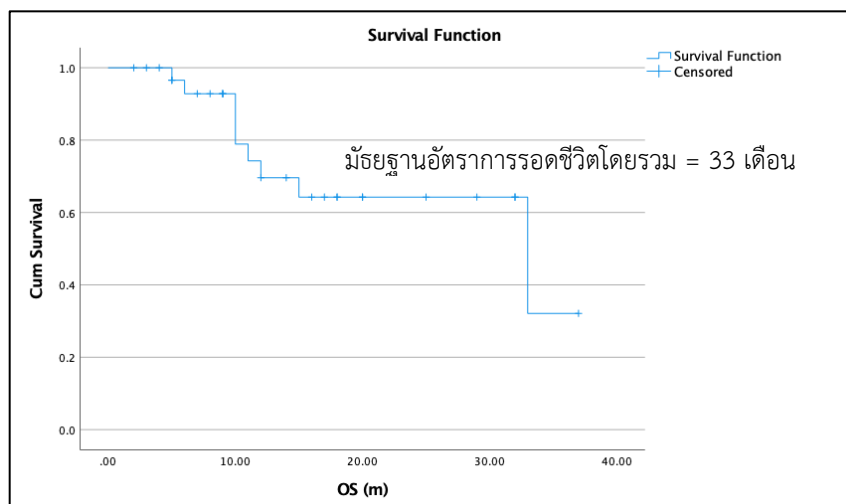
ประเภทการตอบสนอง	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) (จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด = 32 ราย)
ตอบสนองบางส่วน	6 (18.8)
โรคสงบ	10 (31.3)
โรคลุกลาม	16 (50)

4.3 อัตราการรอดชีวิตโดยรวมและอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ

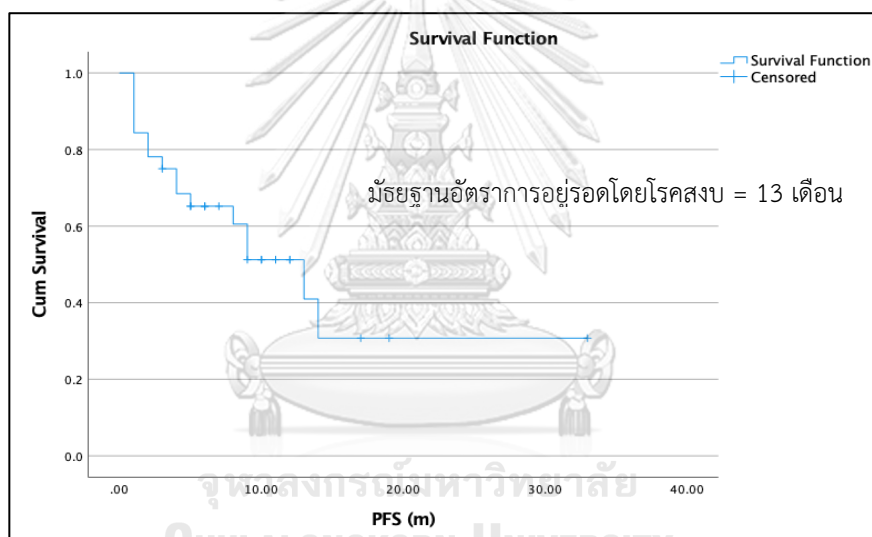
สำหรับอัตราการรอดชีวิตโดยรวมและอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบจะถูกวิเคราะห์ด้วยกราฟ Kaplan-Meier ผ่านโปรแกรม IBM SPSS software, version 22.0 โดยจากการวิเคราะห์พบว่า มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจำนวน 9 ราย (28.1%) จากผู้ป่วยทั้งหมด โดยจำนวนมัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเป็น 33 เดือน (7.417-58.583 เดือน; 95% confidence interval) โดยมีค่า standard error อยู่ที่ 13.053 ส่วนอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบพบว่า มีผู้ป่วยโรคพัฒนาหรือเกิดการลุกลามจำนวน 16 ราย (50%) จากผู้ป่วยทั้งหมด โดยมีมัธยฐานของอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบเป็น 13 เดือน (6.96 – 19.04 เดือน; 95% confidence interval) และมีค่า standard error อยู่ที่ 3.08

ตารางที่ 11 มัธยฐานอัตราการรอดชีวิตโดยรวมและมัธยฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ

	มัธยฐาน (เดือน)	Std.Error	95% confidence interval	
			Lower bound	Upper bound
อัตราการรอดชีวิตโดยรวม	33.000	13.053	7.417	58.583
อัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ	13.000	3.080	6.964	19.036



รูปที่ 5 กราฟอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (Overall survival) จากการวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier curve



รูปที่ 6 กราฟอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (Progression free survival) จากการวิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier curve

4.4 ความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการใช้ยา

การประเมินความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการใช้ยาในงานวิจัยครั้งนี้จะประเมินตามเกณฑ์ของ common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0³²

4.4.1 ความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการใช้ยาต่อระบบเลือด (Hematologic toxicity)

- ภาวะโลหิตจาง (Anemia)

ความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการใช้ยาต่อระบบเลือดได้แก่ การเกิดภาวะโลหิตจาง ตาม CTCAE version 5.0 ได้จัดระดับความรุนแรงออกเป็น 5 ระดับได้แก่ ระดับ 1 คือ มีระดับของฮีโมโกลบิน 10.00-12.00 กรัมต่อเดซิลิตร ระดับ 2 คือมีระดับของฮีโมโกลบิน 8.00-10.00 กรัมต่อเดซิลิตร ระดับ 3 คือมีระดับของฮีโมโกลบิน 4.90-8.00 กรัมต่อเดซิลิตร ระดับ 4 คือภาวะเลือดจางส่งผลอันตรายถึงชีวิต และระดับ 5 คือเสียชีวิต โดยงานวิจัยในครั้งนี้นี้จัดภาวะเลือดจางระดับ 1-2 เป็นอาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรง (mild) และภาวะเลือดจางระดับ 3-5 เป็นแบบรุนแรง (severe)

จากผู้ป่วย 32 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดจางแบบไม่รุนแรง 30 ราย (ร้อยละ 93.75) และแบบรุนแรง 12 ราย (ร้อยละ 37.50) โดยมีผู้ป่วยจำนวน 11 รายที่เกิดทั้งแบบไม่รุนแรงและแบบรุนแรง

ตารางที่ 12 อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา ภาวะโลหิตจาง

Hematologic toxicity	No. of patient (%) (n=32)
Anemia	
Mild anemia	30 (93.75)
Severe anemia	12 (37.50)

- **ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia)**

การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ตาม CTCAE version 5.0 ได้จัดระดับความรุนแรงออกเป็น 5 ระดับได้แก่ ระดับ 1 คือ มีปริมาณเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล 1500-1800 เซลล์ต่อไมโครลิตร ระดับ 2 คือมีปริมาณเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล 1000-1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ระดับ 3 คือ มีปริมาณเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล 500-1000 เซลล์ต่อไมโครลิตร ระดับ 4 คือ มีปริมาณเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร และระดับ 5 คือเสียชีวิต โดยงานวิจัยในครั้งนี้นี้จัดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 1-2 เป็นอาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรง (mild) และแบบรุนแรง (severe) คือระดับ 3-5

จากผู้ป่วย 32 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำแบบไม่รุนแรง 19 ราย (ร้อยละ 59.38) และแบบรุนแรง 14 ราย (ร้อยละ 43.75) โดยมีผู้ป่วยจำนวน 11 รายที่เกิดทั้งแบบไม่รุนแรงและแบบรุนแรง

ตารางที่ 13 อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

Hematologic toxicity	No. of patient (%) (n=32)
Neutropenia	
Mild neutropenia	19 (59.38)
Severe neutropenia	14 (43.75)

- ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)

การเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ตาม CTCAE version 5.0 ได้จัดระดับความรุนแรงออกเป็น 5 ระดับ ได้แก่ ระดับ 1 คือมีปริมาณเกล็ดเลือด $75-150 \times 10^3$ เซลล์ต่อไมโครลิตร ระดับ 2 คือมีปริมาณเกล็ดเลือด $50-75 \times 10^3$ เซลล์ต่อไมโครลิตร ระดับ 3 คือ มีปริมาณเกล็ดเลือด $25-50 \times 10^3$ เซลล์ต่อไมโครลิตร ระดับ 4 คือ มีปริมาณเกล็ดเลือดน้อยกว่า 25×10^3 เซลล์ต่อไมโครลิตร และระดับ 5 คือ เสียชีวิต โดยงานวิจัยในครั้งนี้จัดภาวะเกล็ดเลือดต่ำระดับ 1-2 เป็นอาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรง (mild) และแบบรุนแรง (severe) คือระดับ 3-5

จากผู้ป่วย 32 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำแบบไม่รุนแรง 19 ราย (ร้อยละ 59.38) และแบบรุนแรง 2 ราย (ร้อยละ 6.25) โดยมีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่เกิดทั้งแบบไม่รุนแรงและแบบรุนแรง

ตารางที่ 14 อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

Hematologic toxicity	No. of patient (%) (n=32)
Thrombocytopenia	
Mild thrombocytopenia	19 (59.4)
Severe thrombocytopenia	2 (6.25)

4.4.2 ความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการใช้ยานอกระบบเลือด (non-hematologic toxicity)

- โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD)

การเกิดโรคไตเรื้อรัง ตาม CTCAE version 5.0 พิจารณาจากค่าการทำงานของไตในการกำจัดครีเอตินิน (creatinine clearance; CrCl) ได้จัดระดับความรุนแรงออกเป็น 5 ระดับ ได้แก่ ระดับ 1 คือมีค่าการทำงานของไตเท่ากับ 60-90 มิลลิตรต่อนาทีต่อ1.73ตารางเมตร ระดับ 2 คือมีค่าการทำงานของไตเท่ากับ 30-59 มิลลิตรต่อนาทีต่อ1.73ตารางเมตร ระดับ 3 คือมีค่าการทำงานของไตเท่ากับ 15-29 มิลลิตรต่อนาทีต่อ1.73ตารางเมตร ระดับ 4 คือมีค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 15 มิลลิตรต่อนาทีต่อ1.73

ตารางเมตร และระดับ 5 คือเสียชีวิต โดยงานวิจัยในครั้งนี้อัตราการเกิดโรครุนแรงระดับ 1-2 เป็นอาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรง (mild) และแบบรุนแรง (severe) คือระดับ 3-5

จากผู้ป่วย 32 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำแบบไม่รุนแรง 22 ราย (ร้อยละ 59.38) และไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดโรครุนแรงแบบรุนแรง

ตารางที่ 15 อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา โรครุนแรง

Non-hematologic toxicity	No. of patient (%) (n=32)
CKD	
Mild CKD	22 (68.75)
Severe CKD	0 (0)

- ไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury)

การเกิดไตวายเฉียบพลัน ตาม CTCAE version 5.0 ได้จัดระดับความรุนแรงออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ ระดับ 3 คือผู้ป่วยได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ระดับ 4 คืออาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอันตรายถึงชีวิตหรือผู้ป่วยต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต ระดับ 5 คือเสียชีวิต โดยงานวิจัยในครั้งนี้อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันระดับ 1-2 เป็นอาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรง (mild) และแบบรุนแรง (severe) คือระดับ 3-5

จากผู้ป่วย 32 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin พบผู้ป่วยที่เกิดไตวายเฉียบพลันแบบรุนแรง 2 ราย (ร้อยละ 59.38) และไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดไตวายเฉียบพลันแบบไม่รุนแรง โดยหากพิจารณาการเกิดไตวายเฉียบพลันกับระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดพบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 รายเกิดไตวายเฉียบพลันในช่วงท้ายของการได้รับยาเคมีบำบัด คือรอบการให้ยาที่ 5 เป็นต้นไป

ตารางที่ 16 อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา ไตวายเฉียบพลัน

Non-hematologic toxicity	No. of patient (%) (n=32)
AKI	
Mild AKI	0 (0)
Severe AKI	2 (6.25)

- คลื่นไส้หรืออาเจียน (vomiting)

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์คลื่นไส้หรืออาเจียนหลังจากที่ได้รับยาเคมีบำบัด ตาม CTCAE version 5.0 ได้จัดระดับความรุนแรงออกเป็น 5 ระดับ ได้แก่ ระดับ 1 คืออาการไม่รุนแรงผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา ระดับ 2 คือผู้ป่วยได้รับยาเพื่อบรรเทาอาการ ระดับ 3 คือผู้ป่วยได้รับอาหารทางสายหรืออาหารทางหลอดเลือดดำ ระดับ 4 คือ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอันตรายถึงชีวิต ระดับ 5 คือเสียชีวิต โดยงานวิจัยในครั้งนี้อาการคลื่นไส้หรืออาเจียนระดับ 1-2 เป็นอาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรง (mild) และแบบรุนแรง (severe) คือระดับ 3-5

จากผู้ป่วย 32 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin พบผู้ป่วยที่เกิดอาการคลื่นไส้หรืออาเจียนแบบไม่รุนแรง 8 ราย (ร้อยละ 25.00) และมีผู้ป่วยที่เกิดอาการคลื่นไส้หรืออาเจียนแบบรุนแรง 2 ราย (ร้อยละ 6.25)

ตารางที่ 17 อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา คลื่นไส้หรืออาเจียน

Non-hematologic toxicity	No. of patient (%) (n=32)
Vomiting	
Mild vomiting	8 (25.00)
Severe vomiting	2 (6.25)

- ความไม่สมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย (electrolyte imbalance)

จากจำนวนผู้ป่วย 32 คนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin พบว่ามีผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 9.38) มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ มีผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 9.38) มีภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ มีผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 15.63) มีภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ มีผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 46.88) เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด มีผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 18.75) มีโพแทสเซียมในเลือดต่ำ และมีผู้ป่วย 9 ราย (ร้อยละ 28.13) มีคลอไรด์ในเลือดต่ำ นอกจากนั้นยังมีผู้ป่วยที่ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง 1 ราย (ร้อยละ 3.13) และคลอไรด์ในเลือดสูง จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 3.13)

ตารางที่ 18 อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา ความไม่สมดุลของเกลือแร่ในร่างกาย

Electrolyte imbalance	
Hypocalcemia	3 (9.38)
Hypercalcemia	0 (0)
Hypophosphatemia	3 (9.38)
Hyperphosphatemia	0 (0)

Hypomagnesemia	5 (15.63)
Hypermagnesemia	0 (0)
Hyponatremia	15 (46.88)
Hypernatremia	0 (0)
Hypokalemia	6 (18.75)
Hyperkalemia	1 (3.13)
Hypochloremia	9 (28.13)
Hyperchloremia	1 (3.13)

- อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin พบว่ามีผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 3.13) เกิดผมร่วงในลักษณะเป็นหย่อม (Alopecia) มีผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 3.13) มีปัสสาวะบ่อยในตอนกลางคืน (nocturia) และมีผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 3.13) เกิดสีผิวผิดปกติบนใบหน้า (facial hyperpigmented) โดยแพทย์ระบุว่าสีผิวที่ผิดปกติบนใบหน้า นั้นเกิดจากการใช้ยาเคมีบำบัด

ตารางที่ 19 อาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงของการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

Other side effects	No. of patient (%) (n=32)
Alopecia	1 (3.13)
Nocturia	1 (3.13)
Facial hyperpigmented	1 (3.13)

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลการศึกษา และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine ร่วมกับ cisplatin โดยทำการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นประชากรไทย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมดจำนวน 32 ราย เป็นเพศหญิง 17 ราย และเพศชาย 15 ราย มีอายุเฉลี่ย 60.03 ± 8.71 ปี ระหว่างช่วงเวลาที่เก็บข้อมูล พบว่ามีผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมดจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 28.1) โดยมีมัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเป็น 33 เดือน และมีผู้ป่วยจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 50) ที่โรคพัฒนาหรือเกิดการลุกลาม ซึ่งมีมัธยฐานของอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบเป็น 13 เดือน ส่วนมากอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยาเคมีบำบัด gemcitabine-cisplatin มักจะมีอาการไม่รุนแรงทั้งผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับระบบเลือดและผลข้างเคียงที่ไม่เกี่ยวข้องกับระบบเลือด ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักจะมีภาวะโลหิตจางชนิดไม่รุนแรง (30 ราย; ร้อยละ 93.8), โรคไตเรื้อรัง (22 ราย; ร้อยละ 68.8) และภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำชนิดไม่รุนแรง (19 ราย; ร้อยละ 59.4) หลังจากได้รับยา

5.2 อภิปรายผลการวิจัย

โรคมะเร็งท่อน้ำดี จากสถิติพบว่าประเทศไทยเป็นประเทศที่มีความชุกในการเกิดโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีสูงที่สุดในโลก⁴ จากสถิติของประเทศไทยปีพ.ศ. 2542 พบว่า โรคมะเร็งตับและท่อน้ำดีติด 1 ใน 10 ของโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทยซึ่งพบอัตราการเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิตสูงที่สุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ³ ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีโดยปกติจะเข้ารับการรักษาในขณะที่โรคได้ดำเนินไปมากแล้ว ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้ารับการรักษาด้วยการผ่าตัดได้ เป็นผลให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยอยู่ในช่วงระยะเวลาเพียงไม่กี่เดือน²³ ดังนั้นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจึงเป็นทางเลือกหลักในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจาย ตาม National Comprehensive Cancer Network version 5.2020 Hepatobiliary มีคำแนะนำในการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้¹⁹ งานวิจัยในครั้งนี้ได้ประเมินประสิทธิผลการใช้ยาเคมีบำบัดจากอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) และการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival) จากการวิเคราะห์ด้วยกราฟ Kaplan-Meier ผลการวิเคราะห์พบว่าผู้ป่วยมีมัธยฐานอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเท่ากับ 33 เดือน และมีมัธยฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบเท่ากับ 13 เดือน จากการศึกษาของ Lee GW. และคณะ²³ ได้ทำการศึกษาก่อนการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine และ cisplatin เป็นทางเลือกแรกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในกลุ่มประชากรเกาหลีใต้ พบว่าจากจำนวนผู้ป่วย 24 รายมีมัธยฐานอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเท่ากับ 9.30

เดือนซึ่งอยู่ในช่วง 6.43 ถึง 12.17 เดือน และมีมาตรฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบเท่ากับ 4.98 เดือนซึ่งอยู่ในช่วง 3.60 ถึง 6.36 เดือน และจากการศึกษาของ Giuliani F และคณะ¹¹ เป็นการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาเคมีบำบัด gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โดยงานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยทางคลินิกระยะที่ 2 (GOIM) ผลการศึกษารายงานตัวเลขที่ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ๆ จากจำนวนผู้ป่วย 38 ราย มีมาตรฐานอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเท่ากับ 8 เดือนซึ่งอยู่ในช่วง 2 ถึง 15 เดือน และมีมาตรฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบเท่ากับ 4 เดือนซึ่งอยู่ในช่วง 2 ถึง 11 เดือน อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าตัวเลขมาตรฐานอัตราการรอดชีวิตโดยรวมแตกต่างจากผลการศึกษาในครั้งนี้ซึ่งมีค่าเท่ากับ 33 เดือน โดยตัวเลขที่มากกว่านี้อาจเป็นผลจากการรักษาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับหลังจากได้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine และ cisplatin จนครบรอบการรักษาแล้วหรือผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและเข้ารับการรักษาด้วยวิธีอื่นต่อไป แต่อย่างไรก็ตามอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบซึ่งแสดงถึงประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine และ cisplatin ยังคงมีผลใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา เช่น การศึกษาของ Charoentum C และคณะ²⁴ ได้ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา gemcitabine ร่วมกับ cisplatin ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายในประเทศไทยพบว่า มีมาตรฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบเท่ากับ 8.5 เดือน ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในครั้งนี้คือ 13 เดือน

การรักษาด้วยการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีถือเป็นทางเลือกการรักษาแรกในผู้ป่วยหากทำได้ แต่ในผู้ป่วยระยะแพร่กระจายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้อาจมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีข้อจำกัดและประกอบกับชนิดของมะเร็งที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาที่แตกต่างกัน งานวิจัยต่าง ๆ จึงพยายามศึกษาหาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจาย จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด gemcitabine เทียบกับยาสูตรผสม gemcitabine และ cisplatin ของ Valle JW และคณะ (The UK ABC-01 study)²⁵ ได้แบ่งผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 40 คนเท่ากัน ผลการศึกษาค้นพบว่าการตอบสนองต่อยาที่ 6 เดือนพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสูตรผสม gemcitabine และ cisplatin มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบมากกว่ากลุ่มที่ได้ยา gemcitabine เพียงอย่างเดียว (57.1 % กับ 45.5 % ตามลำดับ) นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine และ cisplatin ยังมีมาตรฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบเท่ากับ 8 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา gemcitabine เพียงอย่างเดียวที่มีมาตรฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบเพียง 4 เดือน ซึ่งตัวเลขนี้ได้สอดคล้องกับการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้ยาเคมีบำบัดสูตร gemcitabine เดี่ยว กับสูตรยาเคมีบำบัดผสมระหว่าง gemcitabine และ cisplatin ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจายและลุกลามเฉพาะที่ของ Valle J และคณะ¹⁰ ผลการศึกษาค้นพบว่าจากจำนวนผู้ป่วยกว่า 410 ราย ค่ามาตรฐานอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดผสมระหว่าง gemcitabine และ cisplatin เท่ากับ 11.7 เดือน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับเพียงยา gemcitabine อย่างเดียวเท่ากับ 8.1 เดือน

(Hazard ratio, 0.64; 95% CI; 0.52-0.80, $P < 0.001$) และค่ามัธยฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดผสมระหว่าง gemcitabine และ cisplatin เท่ากับ 8 เดือน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด gemcitabine เพียงอย่างเดียวที่มีค่ามัธยฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบเท่ากับ 5 เดือนซึ่งพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาประสิทธิภาพการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรต่าง ๆ ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ของ Kobayashi S. และคณะ²⁶ ซึ่งเป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวน 36 รายที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาลำดับแรกได้แก่ สูตรยาที่มียาในกลุ่มแพลตินัมเป็นส่วนประกอบ เช่น fluorouracil/cisplatin และ gemcitabine/cisplatin สูตรยาอื่น ๆ ได้แก่ sorafenib ผลการศึกษารายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา gemcitabine/cisplatin, fluorouracil/cisplatin, sorafenib และอื่น ๆ มีค่ามัธยฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบเท่ากับ 11.9, 10.2, 3.5 และ 8.1 เดือนตามลำดับ จะเห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มียาในกลุ่มแพลตินัมเป็นส่วนประกอบมีค่ามัธยฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบนานกว่ากลุ่มที่ได้รับเพียงยา sorafenib (HR: 15.83 [95% CI: 2.25-111.43] $P = .006$) การศึกษาของ S Kobayashi. และคณะ²⁶ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับในกลุ่มแพลตินัมเป็นส่วนประกอบมีค่ามัธยฐานอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบยาวนานกว่าและตัวเลขใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ๆ นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาอื่นก่อนหน้าที่ศึกษาประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดเสริมภายหลังจากการผ่าตัด (Adjuvant chemotherapy)²⁷ พบว่ายาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine และ cisplatin มีประสิทธิภาพในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่สูตรยาที่ประกอบไปด้วย mitomycin C และ fluorouracil ไม่พบนัยสำคัญในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว จะเห็นว่ามีหลายวิจัยที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดสูตรผสมที่มียาในกลุ่มแพลตินัมเป็นส่วนประกอบ เช่น ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine และ cisplatin นอกจากนี้ใน National Comprehensive Cancer Network version 5.2020 Hepatobiliary ยังมีคำแนะนำในการเลือกใช้ยา gemcitabine และ cisplatin เป็นยาเคมีบำบัดเสริมภายหลังจากการผ่าตัดอีกด้วย

ในแง่ของความปลอดภัยจากการใช้ยา gemcitabine และ cisplatin จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยมักจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงทั้งผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับระบบเลือดและผลข้างเคียงที่ไม่เกี่ยวข้องกับระบบเลือดและไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่ถึงแก่ชีวิตในขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จะเห็นว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับระบบเลือด จากการศึกษาของ Giuliani F และคณะ¹¹ รายงานว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา gemcitabine และ cisplatin ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดระดับ 4 และเป็นแบบไม่รุนแรง นอกจากนี้ยังพบความเป็นพิษต่อตับแบบย้อนกลับได้ และไม่มีผู้ป่วยรายใดถอนตัวจากการรักษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เช่นเดียวกับการศึกษาของ Charoentum C และคณะ²⁴ พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่พบ ได้แก่ ความเป็นพิษต่อระบบเลือดในระดับ 3 ถึง 4 เช่นภาวะโลหิตจาง ร้อยละ 33, ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ร้อยละ 22 และภาวะเกล็ดเลือดต่ำพบร้อยละ 5% นอกจากนี้พบความเป็นพิษต่อระบบเลือดพบในระดับที่ไม่รุนแรง เช่นเดียวกับการศึกษาของ Valle JW

และคณะ (The UK ABC-01 study)²⁵ ที่รายงานว่าอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine และ cisplatin นั้นเป็นแบบไม่รุนแรงและผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้ จะเห็นว่าผลการศึกษาก่อนหน้านั้นสอดคล้องกับผลที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้โดยอาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นแบบไม่รุนแรงและสามารถจัดการได้ แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในส่วนของภาวะไตวายเรื้อรังพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีการทำงานของไตลดลงแบบไม่รุนแรง และพบผู้ป่วย 1 รายที่มีสีผิวผิดปกติขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยา (facial hyperpigmented) จากการศึกษาของ Pavey R และคณะ²⁸ ในการศึกษาถึงอาการไม่พึงประสงค์ของยาเคมีบำบัดต่อระบบผิวหนังโดยพบว่าการเกิดสีผิวเข้มหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดนั้นสัมพันธ์กับยาเคมีบำบัดหลายชนิด ยกตัวอย่างเช่น doxorubicin, fluorouracil หรือ cisplatin เป็นต้น โดยมีสมมติฐานว่ายาคีเคมีบำบัดสะสมที่บริเวณผิวหนังและมีผลต่อเซลล์เมลานโนไซต์ (melanocytes) ส่งผลให้มีการผลิตเม็ดสีเมลานินเพิ่มขึ้นได้ แต่อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นไม่ได้มีอันตรายหรือความรุนแรงที่ถึงแก่ชีวิต

จะเห็นว่าในปัจจุบันมีงานวิจัยสนับสนุนการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine และ cisplatin ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีระยะแพร่กระจาย แต่อย่างไรก็ตามจากตัวโรคที่มีความรุนแรงและผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำแม้สูตรยาเคมีบำบัดนี้จะมีอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงและสามารถจัดการได้ก็ยังคงต้องทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดสูตรอื่น ๆ เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพมากที่สุดในการรักษาผู้ป่วยและที่สำคัญเพื่อให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงขึ้น

5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยในรูปแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน (retrospective study) โดยได้มีการรวบรวมผู้ป่วยทั้งหมดที่ใช้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2563 ซึ่งสามารถรวบรวมรายชื่อผู้ป่วยมาได้ทั้งสิ้น 118 ราย แต่มีผู้ป่วยหลายรายที่ไม่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออกของงานวิจัยนี้ด้วยสาเหตุหลายประการ เช่น ผู้ป่วยที่ไม่มีการลุกลามของของโรค, ผู้ป่วยที่เข้าได้รับยารักษาโรคมะเร็งชนิดอื่นร่วมด้วยและผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนส่งผลให้ไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพของการรักษาได้ เพราะฉะนั้นจึงเหลือผู้เข้าร่วมการวิจัยเพียง 32 ราย ส่งผลให้การประมาณค่าผลลัพธ์ของการศึกษาคาดเคลื่อนและมีแนวโน้มสูงกว่าความเป็นจริงได้ (overestimated) อีกหนึ่งข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ ไม่มีตัวแปรเปรียบเทียบ หากมีตัวแปรเปรียบเทียบ เช่น เทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยกับการใช้ยาที่เป็นยาทางเลือกอื่น จะส่งผลให้การวิจัยแสดงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาได้ชัดเจนยิ่งขึ้น ข้อจำกัดสุดท้ายคืองานวิจัยเป็นการวิจัยรูปแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ส่งผลให้ไม่สามารถควบคุมตัวแปรกวนบางชนิดที่อาจมีผลกระทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาได้ เช่น ยา/สมุนไพรที่ผู้ป่วยบริโภค ณ ช่วงเวลานั้น, วิธีการรักษาโรคมะเร็งในรูปแบบอื่น, ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและพฤติกรรมทางสุขภาพของ

ผู้ป่วย ร่วมกับมีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่มาติดตามการรักษา (loss follow up), ปฏิเสธการรักษา หรือส่งตัวไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่น ซึ่งปัจจัยเหล่านี้อาจส่งผลกระทบต่อผลการวิจัยได้

5.4 สรุปผลงานวิจัยและข้อเสนอแนะในการนำผลวิจัยไปใช้

จากข้อจำกัดที่พบในการวิจัยนี้ หากต้องการนำการศึกษานี้เพื่อต่อยอดเป็นงานวิจัย ผู้วิจัยเสนอแนะให้เพิ่มจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัย เพื่อเพิ่มความสามารถในการวิเคราะห์ทางสถิติ รวมไปถึงควรเพิ่มการวิเคราะห์ปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตโดยรวมและอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ

กล่าวโดยสรุป ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา ซึ่งผลข้างเคียงที่พบมาก ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และการทำงานของไตผิดปกติ โดยส่วนใหญ่พบในชนิดไม่รุนแรง จึงถือว่าเป็นสูตรยาเคมีบำบัดที่มีความเหมาะสมสำหรับการดูแลแบบประคับประคองในผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีระยะสุดท้ายและระยะแพร่กระจาย



รายการอ้างอิง

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. division Sap. Public Health Statistics A.D. 2019. (https://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/statistic62.pdf).
3. Sripa B, Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(3):349-56. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3282fbf9b3.
4. Vatanasapt V, Martin N, Sriplung H, et al. Cancer incidence in Thailand, 1988-1991. *1995;4(5):475-483.*
5. เหลืองอมรเลิศ สจต. การพยาบาลผู้ป่วยเรื้อรัง : มโนมติสำคัญสำหรับการดูแล. ขอนแก่น: ขอนแก่นการพิมพ์, 2537.
6. มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี เพื่อประกอบการเบิกจ่ายค่าชดเชยการบริการทางการแพทย์ ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. (http://www.thethaicancer.com/PDF/Drug/NHSOprotocol/Protocol_Liver_NHSO_2561.pdf).
7. Rao S, Cunningham D, Hawkins RE, et al. Phase III study of 5FU, etoposide and leucovorin (FELV) compared to epirubicin, cisplatin and 5FU (ECF) in previously untreated patients with advanced biliary cancer. *2005;92(9):1650-1654.*
8. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden P-O, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *1996;7(6):593-600.*
9. Ducreux M, Van Cutsem E, Van Laethem J-L, et al. A randomised phase II trial of weekly high-dose 5-fluorouracil with and without folinic acid and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma: results of the 40955 EORTC trial. *2005;41(3):398-403.*
10. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *2010;362(14):1273-1281.*
11. Giuliani F, Gebbia V, Maiello E, Borsellino N, Bajardi E, Colucci GJAoO. Gemcitabine and cisplatin for inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas: a multicenter phase II study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). *2006;17:vii73-vii77.*

12. Dixon E, Vollmer Jr CM, May GR. Management of benign biliary stenosis and injury: Springer, 2016.
13. Anghong. W. Imaging of biliary tract obstruction. *Thammasat Medical Journal* 2017;17:376-388.
14. Banales JM, Marin JJ, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2020;17(9):557-588.
15. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013;145(6):1215-1229.
16. Sripa B, Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Current opinion in gastroenterology* 2008;24(3):349.
17. Forner A, Vidili G, Rengo M, Bujanda L, Ponz-Sarvisé M, Lamarca A. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver International* 2019;39:98-107.
18. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2021;19(5):541-565.
19. American Cancer Society. Bile Duct Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. [cancer.org](https://www.cancer.org) 2018;1-29.
20. Aldossary SA. Review on pharmacology of cisplatin: clinical use, toxicity and mechanism of resistance of cisplatin. *Biomedical and Pharmacology Journal* 12.1 (2019): 7-15.
21. Sousa Cavalcante LD, and Monteiro G. Gemcitabine: metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer. *European journal of pharmacology* 741 (2014): 8-16.
22. Gupta N, Ahmed I, Steinberg H, et al. Gemcitabine-induced pulmonary toxicity: case report and review of the literature. *American journal of clinical oncology* 25.1 (2002): 96-100.

23. Lee, GW, Kang JH, Kim HG, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for immunohistochemically proven cholangiocarcinoma. *American journal of clinical oncology* 29.2 (2006): 127-131.
24. Charoentum C, Thongprasert S, Chewaskulyong B, et al. Experience with gemcitabine and cisplatin in the therapy of inoperable and metastatic cholangiocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology: WJG*13.20 (2007): 2852.
25. Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study–The UK ABC-01 Study. *British journal of cancer* 101.4 (2009): 621-627.
26. Kobayashi S, T Terashima, S Shiba, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for unresectable combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Cancer science* 109.8 (2018): 2549-2557.
27. Stein DA, Bridgewater J, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial)-a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. *BMC cancer* 15.1 (2015): 1-8.
28. Pavay R, Kambil S, and Bhat R. Dermatological adverse reactions to cancer chemotherapy. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 81.4 (2015): 434.
29. Drugbank online. [Internet]. Cisplatin [Updated 2022 April 18; cited 21 April 21]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00515>
30. Drugbank online. [Internet]. Gemcitabine [Updated 2022 April 18; cited 21 April 21]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00441>



PREMEDICATION DATA	
<input type="checkbox"/> Onsea 8 mg iv	
<input type="checkbox"/> Ramosetron (Nasea) 0.3 mg iv	
<input type="checkbox"/> Olanzapine (5, 10 mg)	
<input type="checkbox"/> NK1- antagonists (Emend, NEPA)	
<input type="checkbox"/> Dexamethasone 10 mg	
<input type="checkbox"/> Hydration protocol (NSS _____ ml IV drip in 24 -48 hr before Cis)	
ประวัติการใช้ยาเคมีบำบัด	
CYCLE _____	
1. สูตรยาเคมีบำบัด ระบุ _____	
2. ขนาดยาที่ใช้	
2.1 ยารายการที่ 1 (ระบุชื่อยา และขนาดความแรง) _____	
2.2 ยารายการที่ 2 (ระบุชื่อยา และขนาดความแรง) _____	
3. ลำดับการให้ยาเคมีบำบัด	
3.1 ยาลำดับที่ 1 _____	
3.2 ยาลำดับที่ 2 _____	
ข้อมูลการประเมินประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด	
CYCLE _____	
1. รายงานผล CT scan	

2. clinical presentation								
3. ผลการตรวจร่างกาย (PE)								
ข้อมูลของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม gemcitabine-cisplatin								
CYCLE __								
Dermatologic effects								
<input type="checkbox"/> Alopecia								
<input type="checkbox"/> Rash								
<input type="checkbox"/> Bruising, bleeding								
Auditory effects								
<input type="checkbox"/> Tinnitus								
Gastrointestinal effects								
<input type="checkbox"/> Nausea								
<input type="checkbox"/> Vomiting								
<input type="checkbox"/> Stomatitis								
Hematologic effects								
<input type="checkbox"/> Infection								
<input type="checkbox"/> Anemia								
<input type="checkbox"/> Neutropenia								
<input type="checkbox"/> Thrombocytopenia								
Hepatic effects								
<input type="checkbox"/> Elevated ALT								
Immunologic effects								
<input type="checkbox"/> Hypersensitivity								

