

## ภาวะแพ้ยา Etoposide ชนิดฉีดแต่สามารถใช้ชนิดรับประทานแทนได้

### : รายงานผู้ป่วยหนึ่งรายและทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เอื่อมแข สุขประเสริฐ<sup>1</sup>, จารุวรรณ ชัยวรมงคล<sup>2</sup>, ธีรศักดิ์ แก้วอมดวงศ์<sup>2</sup>, พลอยทราย บุศราลัม<sup>2</sup>

<sup>1</sup> หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา

<sup>2</sup> แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## Hypersensitivity to Intravenous Form of Etoposide and Successfully Rechallenged with Oral Form : a Case Report and Review of Literature

Aumkhae Sookprasert<sup>1</sup>, Jaruwun Chaiworamukul<sup>2</sup>, Teerasak Kaewamatawong<sup>2</sup>, Ploysyne Busaracome<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hematology and oncology unit,

<sup>2</sup> Medicine department, Faculty of Medicine, Khon-kaen University

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์ :** รายงานผู้ป่วยมะเร็งชนิด germ cell ในช่องอกที่เกิดอาการแพ้ยาเคมีบำบัด etoposide (VP-16) แบบฉีดชนิดเฉียบพลันและสามารถรักษาโดยการให้ยา etoposide ชนิดรับประทานแทนได้ในรอบของการรักษาต่ออีก 4 รอบโดยไม่มีอาการแพ้ยา

**รายงานผู้ป่วย :** ผู้ป่วยชายไทยอายุ 16 ปีได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิด germ cell ในช่องอกและได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดประกอบด้วยยา bleomycin, etoposide และ cisplatinum ประมาณ 15 นาทีหลังจากได้รับยา etoposide แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำผู้ป่วยมีอาการแน่นหน้าอก หายใจไม่อิ่ม ตรวงว่างกายพบอาการแสดงของหลอดลมตีบ แสดงว่าการแพ้ยาเป็นชนิด type I hypersensitivity อาการดังกล่าวดีขึ้นเมื่อได้รับการแก้ไขด้วยยาแก้แพ้ ยาขยายหลอดลมและสารน้ำ อาการเช่นเดิมเกิดขึ้นอีกเมื่อลองให้ยาตัวเดิมเข้าไปใหม่แม้จะเตรียมผู้ป่วยก่อนการให้ยาด้วย corticosteroid และยาแก้แพ้และให้ยาช้าลง ต่อมาผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนรูปแบบของยาจากยาฉีดเป็นยารับประทานและไม่เกิดอาการแพ้ยาอีกตลอดระยะเวลา 4 รอบ

**วิจารณ์ :** การแพ้ยา etoposide แบบฉีดชนิด type I hypersensitivity เป็นสิ่งที่พบได้น้อย การแพ้หน้าจะเกิดจากสาร polysorbate 80 ที่เป็นส่วนประกอบในยา เนื่องจากยา etoposide แบบรับประทานไม่มีสารชนิดนี้อยู่ ผู้รายงานแนะนำวิธีการแก้ไขปัญหาคือเปลี่ยนจากรูปฉีดมาเป็นแบบรับประทานในกรณีที่ไม่สามารถป้องกันโดยการให้ ยาแก้อาการแพ้ก่อนได้

### Abstract

**Objective :** To report a case of intravenous etoposide hypersensitivity in patient with extragonadal germ cell tumor and successfully rechallenged with oral etoposide on the subsequent cycles.

**Case summary :** A 16-year-old man with a diagnosis of primary mediastinal germ cell tumor was treated with bleomycin, etoposide and cisplatinum (BEP regimen). Within 15 minutes after his first etoposide infusion, he developed dyspnea, chest tightness but no hypotension or urticarial rash. Bronchospasm was revealed on the physical examination which suggested that the reaction was type I hypersensitivity reaction. Symptoms resolved within half an hour after administration of intravenous fluids, antihistamine and bronchodilators. After the patient was stabilized, intravenous etoposide was rechallenged with slower infusion rate. The patient was fully premedication before his second infusion by antihistamine and corticosteroid but again the same hypersensitivity reactions occurred. Finally the patient was treated by oral etoposide instead. The patient was well-tolerated with oral etoposide and the symptoms did not reoccurred in this cycle. The next three subsequent courses of treatment by BEP regimen with oral etoposide were successfully given without any hypersensitivity reactions.

**Discussion :** Immediate type hypersensitivity reaction can be caused by intravenous etoposide although it was founded infrequently. This reaction was supposed to be

caused by polysorbate 80 which is an ingredient in the etoposide intravenous form. Because of the lack of polysorbate 80 in the oral etoposide and its good bioavailability. We suggested to switch from intravenous route to oral route if this drug is necessary to the patient who developed the hypersensitivity reactions that can not be prevented by antihistamine and corticosteroid premedications.

### บทนำ

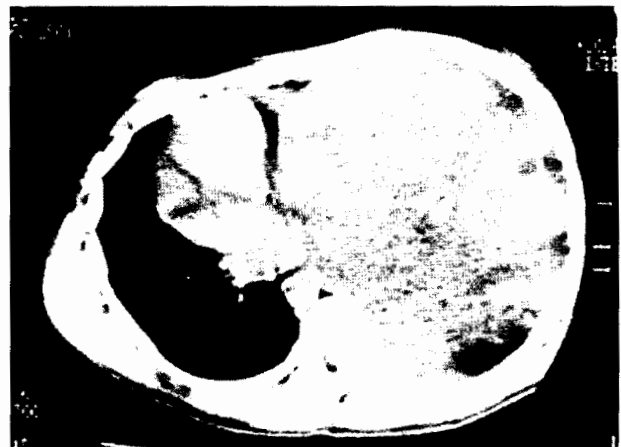
การแพ้ยาเคมีบำบัดเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้ไม่บ่อย อาการและอาการแสดงมีหลายชนิดตั้งแต่ชนิดรุนแรงคือ immediate type hypersensitivity ที่มีความดันต่ำ หอบเหนื่อยแน่นหน้าอก และชนิดที่ไม่รุนแรงมีเพียงอาการแสดงทางผิวหนัง ไม่มีอาการแสดงทางระบบอื่น ยาที่เป็นสาเหตุโดยมากเป็นยาในกลุ่มที่สังเคราะห์จากสารธรรมชาติเช่นยา L-asparaginase, paclitaxel และ docetaxel เป็นต้น ยาเคมีบำบัด etoposide เป็นยาในกลุ่ม epipodophyllotoxins ที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด มีอุบัติการณ์การแพ้ยาชนิด immediate type hypersensitivity reaction น้อย การศึกษานี้รายงานผู้ป่วยที่แพ้ยา etoposide แบบฉืด และสามารถรักษาระยะยาวโดยการเปลี่ยนวิธีการให้ยาเป็นรับประทาน

### รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายอายุ 16 ปี กำลังศึกษา ที่อยู่ อำเภอเชียงคาน จังหวัดเลย มาพบแพทย์ด้วยอาการเหนื่อยหอบ หายใจไม่อิ่มสองสัปดาห์ อาการหอบเหนื่อยเป็นทันทีขณะกำลังดูทีวี หลังจากนั้นสังเกตว่านอนราบไม่ได้เนื่องจากแน่นหน้าอก อาการแน่นหน้าอกเป็นแบบจุก ไม่ร้าวไปที่ใด มีอาการไอแห้ง ๆ นำมาก่อนประมาณหนึ่งเดือน ประวัติในอดีตแข็งแรงดี ไม่เคยมีโรคประจำตัว ไม่มีประวัติแพ้ยา ตรวจร่างกายแรกพบ ผู้ป่วยหายใจหอบ 28 ครั้งต่อนาที ไม่มีไข้ ความดันปกติ ความผิดปกติที่ตรวจพบ ช่องอกบริเวณด้านซ้ายใหญ่กว่าปกติ ปอดด้านซ้ายเคาะทึบและฟังเสียงปอดลดลง ตับโตประมาณ 3 ซม. ต่ำจากชายโครงขวา การตรวจเพิ่มเติมทางรังสีวินิจฉัย widening of mediastinum, haziness of left upper and lower lung field ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอกพบ large mediastinal tumor, mixed density mass in left mediastinum with some calcific component with pressure effect to heart and great vessel, low density mass size 3 x 2 cms in segment 4 of left liver (รูปที่ 1,2,3)



รูปที่ 1 ภาพรังสีปอดแสดงก้อนในช่องอก



รูปที่ 2 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก



รูปที่ 3 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงให้เห็นรอยโรคในตับ

ผู้ป่วยชายอายุน้อยมีก้อนในช่องอกขนาดใหญ่โตมาก ไม่มีใช้กลุ่มโรคที่น่าจะเป็นสาเหตุมากที่สุดคือกลุ่มเนื้องอกและมะเร็ง การวินิจฉัยแยกโรคที่เป็นไปได้มากที่สุดสามโรคคือ malignant thymoma, germ cell tumor, lymphoma กลุ่มโรคที่พบได้น้อยกว่าคือ sarcoma, primary carcinoma of mediastinum การตรวจร่างกายอย่างละเอียดเป็นสิ่งจำเป็นรวมทั้งการตรวจอวัยวะในผู้ป่วยที่มาด้วยกลุ่มอาการเช่นนี้เนื่องจากถ้าตรวจพบก้อนที่อวัยวะจะช่วยบ่งชี้ว่าควรจะเป็นโรคในกลุ่ม germ cell tumor มากที่สุด นอกจากนั้นการตรวจเลือดเพื่อหา serum tumor markers ที่จำเพาะเป็นสิ่งจำเป็นเนื่องจากเป็นการตรวจวินิจฉัยที่ invasive น้อยกว่าการตรวจวินิจฉัยที่จำเพาะอย่างอื่น และมี tumor markers บางชนิดที่จำเพาะสำหรับ germ cell tumor คือ serum alfa-fetoprotein (AFP) และ serum beta-chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) มีกลุ่มผู้ป่วยลักษณะดังต่อไปนี้ที่จัดว่าเป็น atypical extragonadal germ cell tumor คือผู้ป่วยชายอายุน้อย มีก้อนที่ตำแหน่งกึ่งกลางของร่างกาย คลำไม่พบก้อนที่อวัยวะ และมีค่า AFP และ  $\beta$ -hCG สูงผิดปกติในเลือด แพทย์สามารถให้การวินิจฉัยและให้การรักษาแบบ germ cell tumors ได้เลยโดยไม่ต้องได้การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาแน่นอน

ผู้ป่วยได้รับการตรวจค่า serum tumor markers ดังกล่าว ได้ค่า AFP >200 (ค่าปกติ 0-10 IU/ml) และค่า  $\beta$ -hCG = 1377 (ค่าปกติ 0-14 mIU/ml) พร้อมกันนั้นได้ทำการดูดชิ้นเนื้อของก้อนเนื้องอก (fine needle aspiration, FNA) เพื่อตรวจเซลล์วิทยา พบ normal respiratory cells, squamous cell, anucleated squamous cells and many macrophages เข้าได้กับ cystic mature teratoma การวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยรายนี้คือ extragonadal germ cell tumor แม้ผลการตรวจทางเซลล์วิทยาจะเป็น mature teratoma เนื่องจากถ้าก้อนเนื้องอกประกอบด้วย mature teratoma เพียงชนิดเดียวค่า tumor marker ต้องปกติ แต่ผู้ป่วยรายนี้มีค่า tumor marker สูงแสดงว่ามีส่วนประกอบของ immature component อยู่ด้วยและควรจะเป็น non-seminomatous component เนื่องจากมีเฉพาะค่า AFP สูงเนื่องจาก pure seminoma germ cell tumor จะมีค่า  $\beta$ -hCG ขึ้นสูงเพียงตัวเดียว สรุปการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยคือ extragonadal germ cell tumor ชนิด non-seminoma มีรอยโรคขนาดใหญ่ในช่องอกและมีการแพร่กระจายของโรคไปยังตับ การรักษาประกอบด้วยการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดในช่วงแรก หลังจากที่ทำจัด immature component หดซึ่งสังเกตจากค่า serum tumor marker กลับมาเป็นปกติ ถ้ามีก้อนหลงเหลืออยู่คือ mature component ผู้ป่วยจะต้องได้รับการผ่าตัดเอาก้อนที่เหลือออก

สูตรยาที่เป็นมาตรฐานใน germ cell tumor คือ BEP

regimen ประกอบด้วยยาสามชนิดคือ bleomycin, etoposide และ cisplatinum ขนาดที่ใช้คือ cisplatinum 20 มิลลิกรัม ต่อพื้นที่ร่างกายหนึ่งตารางเมตรผสมในน้ำเกลือ 200 มิลลิลิตร หยดเข้าหลอดเลือดดำในเวลา 3 ชั่วโมง etoposide ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ร่างกายหนึ่งตารางเมตรผสมใน NSS 500 มิลลิลิตรหยดในเวลา 2 ชั่วโมงติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน และยา bleomycin 20 มิลลิกรัมในวันที่ 2, 9 และ 16 ให้ยาทุกหนึ่งเดือนเป็นเวลาอย่างน้อย 4 รอบ ทุกเดือนแพทย์จะตรวจเช็ค serum tumor markers เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

ในวันแรกที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หลังจากที่ได้รับ cisplatinum เสร็จ ผู้ป่วยได้รับยา etoposide ผสมในน้ำเกลือ 500 มิลลิลิตรหยดช้า ๆ เข้าหลอดเลือดดำ ขณะที่ให้ยา etoposide หยดเข้าหลอดเลือดดำประมาณ 15 นาทีผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยหายใจไม่อึดและแน่นหน้าอก ตรวจร่างกายพบมี wheezing ของปอดทั้งสองข้างแต่ไม่มีความดันต่ำหรือผื่นตามร่างกาย แพทย์หยุดการให้ยา etoposide และให้ยาแก้แพ้เข้าหลอดเลือดดำร่วมกับพ่นยาขยายหลอดลมสองครั้ง อาการหอบเหนื่อยดีขึ้นและการตรวจร่างกายทางปอดกลับมาเป็นปกติ หลังจากผู้ป่วยปกติแล้ว 4 ชั่วโมงแพทย์เริ่มยา etoposide เป็นครั้งที่สองแต่เตรียมผู้ป่วยก่อนการให้ยาด้วย dexamthasone 10 มิลลิกรัมและยาแก้แพ้ จากนั้นเริ่มให้ยา etoposide โดยมีการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดประมาณ 20 นาทีหลังจากเริ่มยา ผู้ป่วยมีอาการแน่นหน้าอกและมี wheezing ของปอดทั้งสองข้างเช่นเดิม ผู้ป่วยได้รับการรักษาแก้แพ้ ยาขยายหลอดลมและหยุดยาเคมีบำบัด อาการกลับมาเป็นปกติ วันต่อมาแพทย์เปลี่ยนรูปแบบการให้ยา etoposide เป็นยาแบบรับประทานแต่เพิ่มขนาดยาเป็นสองเท่า ให้ติดต่อกัน 5 วันตามตารางการรักษา ผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติจากการแพ้ยาอีก ผู้ป่วยรายนี้ได้มาได้รับการรักษาตามกำหนดโดยให้ยาสูตรเดิมอีก 3 ครั้ง ทุกครั้งได้รับยา etoposide แบบรับประทานโดยไม่เกิดการแพ้

## วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้เกิดการแพ้ยา etoposide แบบ anaphylactic reaction หรือ type I hypersensitivity เนื่องจากเกิดอาการทันทีหลังจากได้รับยาไม่นาน อาการแสดงเป็นลักษณะการแพ้ที่ผ่านทาง immune mediated คือมีหลอดลมตีบเกิดเนื่องจากสารแปลกปลอมกระตุ้น IgE จากนั้น IgE จะไปกระตุ้น mast cells ให้ปลดปล่อย histamine ที่มีฤทธิ์ก่อให้เกิดการหดเกร็งของหลอดลม อาการแพ้ที่เกิดขึ้นไม่รุนแรงนักคือไม่มีความดันต่ำและไม่มีอาการแสดงทางผิวหนังแบบ urticarial rash หรือ angioedema การแพ้ที่เกิดจากยา etoposide จริง

เนื่องจากมีการทดลองให้ยากลับเข้าไปใหม่และทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการเช่นเดิมในช่วงที่ได้รับยา

รายงานการแพ้ยา etoposide แบบฉีดมีหลายชนิดทั้งชนิด type I hypersensitivity<sup>1</sup> ที่มีอาการแสดงทางปอด แน่นหน้าอก หายใจไม่อิ่มจากหลอดลมตีบ อาการแสดงทางการไหลเวียนคือความดันต่ำ และอาการแสดงทางผิวหนังคือมีหน้าแดง (flushing) ผื่นแบบ urticarial rash หรือ angioedema อาการแสดงชนิดที่สองคือ immunologic-based reaction<sup>2</sup> ผู้ป่วยสามารถได้รับยาครั้งแรกโดยไม่มีคามผิดปกติ เมื่อให้ยาในรอบที่สองผู้ป่วยจะมีอาการแสดงทางผิวหนังเป็นผื่นชนิด maculopapular eruptions งานวิจัยที่ศึกษาโดย Weiss RB<sup>3</sup> พบว่าการแพ้ยาเคมีบำบัดมีอาการแสดงหลายรูปแบบแต่ชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือการแพ้ยาชนิด type I (IgE mediated) hypersensitivity reaction มีการศึกษาเพื่อค้นหากกลไกการแพ้ทำในสัตว์ทดลอง โดยทดลองให้ยาเคมีบำบัดที่มีอุบัติการณ์ของการแพ้สูง 8 ชนิดในสุนัข วัดความดันโลหิต ซีพจร และเจาะตรวจระดับ histamine ในเลือด ผลการศึกษาพบว่า มีเฉพาะยา doxorubicin, teniposide และ etoposide เท่านั้นที่สามารถกระตุ้นให้สัตว์ทดลองหลั่งสาร histamine มากกว่าปกติและมีผลต่อระดับความดันและซีพจร<sup>4</sup> ซึ่งสองตัวหลังเป็นยาในกลุ่มเดียวกันคือ epipodophyllotoxins

การแพ้ยา etoposide แบบฉีดชนิด type I hypersensitivity เป็นสิ่งที่พบได้น้อยในทางคลินิก แต่ละรายงานมีผู้ป่วยน้อยราย<sup>5,6,7</sup> ยกเว้นการศึกษาของ Kellei SJ และคณะ<sup>8</sup> และการศึกษาของ Hudson และคณะ<sup>9</sup> ที่รายงานจากสถาบันแห่งเดียวกันคือ St Jude Children's Research Hospital การศึกษาแรกเป็นการศึกษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด lymphoblastic leukemia (ALL) 108 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 34 เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ต่อยา etoposide แบบฉีด โดยมากเป็นการแพ้ยาชนิด type I hypersensitivity reaction มีอาการแสดงทางผิวหนังลักษณะ urticaria, angioedema, flushing ในบางรายมีความดันโลหิตต่ำ โดยทั่วไปอาการแพ้ไม่รุนแรงนัก การศึกษาที่สองเป็นรายงานปฏิกิริยาแพ้ในผู้ป่วยเด็ก 45 รายที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin's พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 50 แพ้ยา etoposide แบบฉีด มีอาการแสดงทางระบบหายใจ ระบบผิวหนังและความดันโลหิตที่บ่งบอกว่าเป็น type I hypersensitivity โดยมากอาการจะเริ่มแสดงในช่วง 10 นาทีแรกของการให้ยา นอกจากการศึกษาที่กล่าวถึงแล้วมีรายงานอีก 4-5 รายงาน แต่ละรายงานมีผู้ป่วยจำนวน 1-2 ราย โดยมากผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยา etoposide เป็นผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งชนิด germ cell เช่นเดียวกับในผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งเป็นที่น่าแปลกใจเนื่องจากยา etoposide มีที่ใช้ในโรค

มะเร็งชนิดอื่นอีกเช่นโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (small cell lung cancer) และไม่ใช่เซลล์เล็ก (non-small cell lung cancer) แต่ยังไม่มียารายงานการแพ้ยาชนิดนี้ในผู้ป่วยดังกล่าว ประเด็นนี้ควรทำการศึกษาต่อไปว่าชนิดของมะเร็งมีผลหรือไม่ต่ออุบัติการณ์การแพ้ยา ที่น่าสังเกตคืออายุของผู้ป่วยอาจจะมีผล เนื่องจากรายงานผู้ป่วยแพ้ยาจำนวนมากทั้งสองการศึกษามาจากโรงพยาบาลที่รักษาผู้ป่วยเด็กและอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งสองการศึกษาคือ 15 ปี ในขณะที่รายงานการแพ้ยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่โดยมากเป็นลักษณะของ case report และมีผู้ป่วยน้อยมากในแต่ละรายงาน

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยแพ้ยา etoposide ประกอบด้วยสองส่วน ส่วนแรกคือการรักษาทันทีในขณะที่ผู้ป่วยมีอาการแน่นหน้าอกจากหลอดลมตีบและอาจมีความดันต่ำร่วมด้วย โดยมากผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการให้ยาแก้แพ้ ในรายที่มีความดันต่ำควรให้ยา epinephrine เข้าหลอดเลือดดำและให้สารน้ำทางหลอดเลือด ผู้ป่วยทุกคนที่เกิดอาการแพ้ยาต้องหยุดการให้ยา etoposide ทันที การวางแผนการดูแลผู้ป่วยในระยะยาวมีแนวทางที่สามารถทำได้สามแบบ แบบแรกคือให้ยาในความเข้มข้นที่เจือจางลง อัตราการหยุดซ้ำลง ควรให้ยาแก้แพ้และ corticosteroid ก่อนให้ยา วิธีนี้เป็นวิธีที่พิสูจน์แล้วว่าใช้ได้ผลในการลดอัตราการแพ้ยาชนิด immediate type hypersensitivity เช่นการเตรียมผู้ป่วยก่อนการให้ยา paclitaxel โดยการให้ยาแก้แพ้และ corticosteroid โดยก่อนหน้าที่จะมีการเตรียมผู้ป่วยนั้นมียาอัตราการแพ้ยา paclitaxel แบบ anaphylaxis สูงมาก หลังจากมีการเตรียมผู้ป่วยอย่างดีสามารถที่จะให้ยาตัวนี้ได้โดยมีอุบัติการณ์แพ้ยาลดลงเหลือเพียงร้อยละ 3<sup>10</sup> สำหรับยา etoposide มีรายงานจำนวนมากพอควรที่รายงานว่าสามารถใช้วิธีนี้ได้โดยไม่เกิดปฏิกิริยาที่รุนแรง แต่วิธีนี้ได้ผลในผู้ป่วยบางส่วนเท่านั้น วิธีที่สองคือวิธีเปลี่ยนชนิดของยา ยาตัวแรกที่มีรายงานคือเปลี่ยนเป็น etoposide phosphate ที่เป็น prodrug ของ etoposide เนื่องจากเชื่อว่าสารที่ก่อให้เกิดอาการแพ้เป็นคือ polysorbate 80 หรือ Tween 80 ที่เป็นส่วนผสมในยา จากรายงานที่ศึกษาโดย Bernstein BJ<sup>11</sup> ในผู้ป่วยหนึ่งรายพบว่าสามารถเปลี่ยนมาใช้ยา etoposide phosphate ได้โดยไม่เกิดปฏิกิริยา ยาชนิดที่สองที่สามารถเลือกใช้ได้คือยา teniposide (VM-26) ที่เป็นยากกลุ่มเดียวกัน การศึกษาที่ทำโดย Hudson ทดลองเปลี่ยนเป็นยา teniposide แทนในผู้ป่วยที่แพ้ยา etoposide แบบฉีด 5 ราย พบว่าได้ผลในผู้ป่วย 2 ราย เท่านั้น โดยความเห็นของผู้วิจารณ์คิดว่าการเปลี่ยนเป็นยา teniposide ไม่เหมาะสมนักเนื่องจากมีรายงานการแพ้ยาชนิดนี้โดย Kellei SJ สูงถึงร้อยละ 52 ในขณะที่อุบัติการณ์การแพ้ยา etoposide เพียงร้อยละ 34 และยา teniposide ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย วิธีที่สามคือเปลี่ยนรูปแบบการใช้

ยาเป็นแบบรับประทานที่สามารถใช้แทนกันได้แต่ต้องใช้ขนาดสูงกว่าแบบฉีดสองเท่าจึงจะได้ระดับยาในกระแสเลือดเท่ากับการใช้ยาแบบฉีดเนื่องจากแบบรับประทานมีค่า bioavailability ร้อยละ 50<sup>13</sup> เทียบกับแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยตรง จากการค้นในวารสารการแพทย์พบว่ามีเพียงรายงานเดียวเท่านั้นที่มีการใช้วิธีนี้แล้วได้ผลและเป็นเพียงรายงานที่มีลักษณะเป็นจดหมายมีรายละเอียดไม่มากนักและไม่มีข้อมูลติดตามคนไข้หลังการใช้เป็นเวลาานาน<sup>14</sup> ในขณะที่ในผู้ป่วยรายนี้มีการใช้ยา etoposide แบบรับประทานแทนแบบฉีดตลอด 4 รอบอย่างได้ผล ผู้ป่วยไม่เคยเกิดแพ้ยาอีก การรักษาได้ผลดีพอสมควรโดยผู้ป่วยมีการลดลงของค่า serum tumor markers ลดลงในทุกรอบของการให้ยาซึ่งแสดงว่าการให้ยาเคมีบำบัดสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้อย่างได้ผล

การที่สามารถเปลี่ยนจากรูปแบบยาฉีดของ etoposide มาเป็นแบบรับประทานได้โดยไม่เกิดอาการแพ้ยาสามารถช่วยยืนยันสมมุติฐานว่าการแพ้ยา etoposide แบบฉีดเกิดจากการแพ้สารที่เป็นตัวทำละลายในนั้นเนื่องจากเมื่อตรวจดูส่วนประกอบของยา ยา etoposide แบบฉีดนั้นนอกจากจะมีตัวยา etoposide อยู่แล้วยังมี polysorbate 80, polyethylene glycol และ dehydrated ethanol อยู่ด้วยในขณะที่ยา etoposide แบบรับประทานมีเฉพาะ etoposide, polyethylene glycol, ethyl paraben แต่ไม่มี polysorbate 80 สาร polysorbate 80 เองมีรายงานว่าทำให้เกิดการแพ้ได้ นอกจากนั้นสาร polysorbate 80 ถูกใช้เป็นส่วนผสมของตัวทำละลายยา docetaxel การให้ยาชนิดนี้ต้องเตรียมผู้ป่วยก่อนการให้ยาด้วย dexamethasone 12 ชั่วโมงและ 6 ชั่วโมงเพื่อป้องกันปฏิกิริยาการแพ้ยาเช่นเดียวกัน<sup>12</sup>

## สรุป

รายงานนี้เป็นการรายงานผู้ป่วยมะเร็งชนิด extragonadal germ cell tumor ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและแพ้ยา etoposide แบบฉีด อาการแพ้เป็นชนิด type I hypersensitivity มีหลักฐานยืนยันการแพ้ยา etoposide เนื่องจากอาการทั้งหมดเกิดในขณะที่ผู้ป่วยกำลังได้รับยา เมื่อทดลองให้ยาครั้งที่สอง อาการเช่นเดิมเกิดกับผู้ป่วยอีก การรักษาผู้ป่วยหลังจากเกิดการแพ้ทำตามลำดับขั้นคือให้ยาตัวเดิมแต่ลดความเข้มข้นลง เตรียมผู้ป่วยโดยการให้ยาแก้แพ้และ corticosteroid ก่อน แต่วิธีนี้ใช้ไม่ได้ผลในผู้ป่วยรายนี้ วิธีต่อมาที่เลือกใช้และได้ผลคือการเปลี่ยนรูปแบบจากยาฉีดเป็นแบบรับประทานแต่เพิ่มขนาดยาเป็นสองเท่า ยืนยันโดยการให้ยาทั้งหมด 4 รอบ ทุกครั้งผู้ป่วยไม่เคยเกิดอาการแพ้

ยาอีก สมมุติฐานสาเหตุของการแพ้ยา etoposide แบบฉีดควร จะเกิดจากการแพ้สาร polysorbate 80 ที่เป็นสารประกอบ ในยาฉีดที่ใช้เป็นตัวทำละลายยา สูดท้ายได้เสนอแนะแนวทางในการดูแลรักษาในช่วงที่ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้ยาและแนวทางในการตัดสินใจเลือกการดูแลรักษาผู้ป่วยในระยะยาวต่อไป

## References

1. Tucci E, Pirtoli L. Etoposide-induced hypersensitivity reactions. Report of two cases. *Chemioterapia* 1985; 4(6): 460-2.
2. Kasperek C, Black C. Two cases of suspected immunologic-based hypersensitivity reactions to etoposide therapy. *Ann Pharmacother* 1992; 26(10): 1227-30.
3. Weiss R. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1992; 19(5): 458-77.
4. Eschaliere A, Lavarenne J, Burtin C, Renoux M, Chapuy E, Rodriguez M. Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21(3): 246-50.
5. Hoetelmans R, Schornagel J, Bokkel HW, Beijnen J. Hypersensitivity reactions to etoposide. *Ann Pharmacother* 1996; 30(4): 367-71.
6. de Souza P, Friedlander M, Wilde C, Kirsten F, Ryan M. Hypersensitivity reactions to etoposide. A report of three cases and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1994; 17(5): 387-9.
7. Ogle K, Kennedy B. Hypersensitivity reactions to etoposide. A case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1988; 11(6): 663-5.
8. Kellie S, Crist W, Pui C, Crone M, Fairclough D, Rodman J, Rivera G. Hypersensitivity reactions to epipodophyllotoxins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991; 67(4): 1070-5.
9. Hudson M, Weinstein H, Donaldson S, Greenwald C, Kun L, Tarbell N, et al. Acute hypersensitivity reactions to etoposide in a VEPA regimen for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993; 11(6): 1080-4.
10. Onetto N, Dougan M, Hellmann S. Safety profile. In: McGuire WP, Rowinsky EK, eds. *Paclitaxel in Cancer Treatment*. New York, Marcel Dekker, 1995: 121-150.
11. Bernstein B, Troner M. Successful rechallenge with etoposide phosphate after an acute hypersensitivity reaction to etoposide. *Pharmacotherapy* 1999; 19(8): 989-91.
12. Gelmon K. The taxoids: paclitaxel and docetaxel. *Lancet* 1994; 344: 1267-72.
13. Roland TS. Antineoplastic drugs and Biologic Response Modifiers: Classification, Use, and Toxicity of Clinically Useful Agents. In: Roland TS, ed. *Handbook of cancer chemotherapy*. Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 1999: 63-144.
14. Siderov J, Zalcborg J. Safe administration of oral etoposide after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide. *Anticancer drugs* 1994; 5(5): 602-3.

