



รายงานผู้ป่วย

Case Report

รายงานผู้ป่วยมีภาวะลำไส้ใหญ่ส่วนคดทะลุจากอุจจาระแข็งกรังภายหลังได้รับเคมีบำบัดสูตรผสมคาร์โบพลาคินและแพคคลิแทกเซลในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย

วรอรธ คุณวุฒินิช พ.บ.* วสกร บุญโยธิน พ.บ.**

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร

**กลุ่มงานพยาธิวิทยา โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร

วันรับบทความ: 20 มีนาคม 2566

วันแก้ไขบทความ: 22 พฤษภาคม 2566

วันตอบรับบทความ: 24 พฤษภาคม 2566

บทคัดย่อ

ยาเคมีบำบัดสูตรผสมคาร์โบพลาคินและแพคคลิแทกเซล เป็นยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานสำหรับการรักษาลำดับแรกในภาวะมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายที่ไม่มีเป้าหมายพันธุกรรม ซึ่งสามารถเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ รายงานผู้ป่วยรายนี้รายงานถึง ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายที่ได้รับการวินิจฉัยและเริ่มต้นรักษาขณะเป็นผู้ป่วยใน ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรผสมคาร์โบพลาคินและแพคคลิแทกเซล และรับประทานยาแก้ท้องผูกในสูตรและยามอร์ฟินลดอาการเหนื่อย ภายหลังได้เคมีบำบัด 5 วัน ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องเฉียบพลัน โดยไม่มีอาการปวดท้องนำมาก่อน ได้รับการสืบค้นด้วยการเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องโดยฉีดสารทึบรังสี พบว่า มีลมในช่องท้องนอกลำไส้ และไม่พบรอยร้าว ไม่พบโรคมะเร็งลามไปในช่องท้อง ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดฉุกเฉินเปิดช่องท้อง พบว่า มีรูรั่วที่บริเวณลำไส้คดร่วมกับลักษณะของก้อนอุจจาระแข็งติดที่ขอบแผล ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดออกและเปิดระบายลำไส้ทางหน้าท้อง ผลพยาธิวิทยา พบว่า เป็นรูทะลุแบบเฉียบพลัน ที่ไม่มีร่องรอยการลามมาของมะเร็งตามผนังลำไส้ ซึ่งเข้าได้กับภาวะแผลลำไส้ใหญ่จากอุจจาระแข็งกรัง จากการทบทวนประวัติการรักษา ผู้ป่วยไม่ได้มีภาวะท้องผูกเรื้อรังนำมาก่อน แต่มีปัจจัยร่วมที่อาจเป็นสาเหตุการเกิดได้ เช่น ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวน้อยจากอาการเหนื่อย การได้รับยาหลายชนิดที่มีผลต่อการทำงานของลำไส้ จึงรายงานเพื่อให้แพทย์ผู้ดูแลพึงตระหนักถึงการหาสาเหตุของภาวะลำไส้ทะลุหลังให้ยาเคมีบำบัดสูตรผสมนี้

คำสำคัญ: ลำไส้คดทะลุ ภาวะแผลลำไส้ใหญ่จากอุจจาระแข็งกรัง มะเร็งปอดระยะแพร่กระจาย ยาเคมีบำบัด



รายงานผู้ป่วย

Case Report

Stercoral sigmoid perforation after received carboplatin paclitaxel combination in advance stage non-small cell lung cancer: A case report

Vorraaud Kunnavuttivanich MD* Wasakorn Bunyayothin MD**

*Internal medicine department, Charoenkrung Pracharak Hospital, Department of medical services, Bangkok Metropolitan Administration (BMA)

**Department of Pathology, Charoenkrung Pracharak Hospital, Department of medical services, Bangkok Metropolitan Administration (BMA).

Abstract

Received: March 20, 2023

Revised: May 22, 2023

Accepted: May 24, 2023

Combinations regimen of carboplatin with paclitaxel is one of mainstay regimen of palliative chemotherapy in patient diagnosed advance non-small cell lung cancer without driven mutation. Response to chemotherapy archive increasing of survival time and improve quality of life. This case report presents a female patient with newly diagnosed of advance non-small cell lung cancer recently received palliative chemotherapy carboplatin paclitaxel combination without significant adverse effect, 5 days after chemotherapy, she suffered from acute abdominal pain. Computer tomography scan was performed and found pneumoperitoneum without significant perforation site or peritoneal metastasis compared with previous scan. She underwent emergency exploratory laparotomy and found sigmoid colon perforation with fecal impact to perforated site. Sigmoidectomy with end colostomy was performed. Pathologic examination only found acute ulcer perforation without peritoneal metastasis. From case review, multiple preceding factors other than chemotherapy alone led to this complication.

Keywords: Stercoral perforation, Sigmoid colon perforation, lung cancer, chemotherapy

บทนำ

การรักษาโรคมะเร็งปอดในปัจจุบันจะวางแผนการรักษาตามการตรวจพบการกลายพันธุ์ เช่น การกลายพันธุ์ของยีน EGFR การกลายพันธุ์ของยีน ALK เป็นต้น หรือระดับของโปรตีน PD-L1 อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์ซึ่งสามารถใช้ยามุ่งเป้าเป็นลำดับแรก และไม่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดในลำดับแรกได้ หรือเป็นกลุ่มที่เคยผ่านการรักษาและมีการดื้อต่อยาในขนานแรกแล้ว การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดยังคงเป็นการรักษาหลักในลำดับถัดมา ซึ่งการรักษาด้วยยาต่าง ๆ เป้าหมายเพื่อเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิต (overall survival) และเพิ่มคุณภาพชีวิตของคนไข้

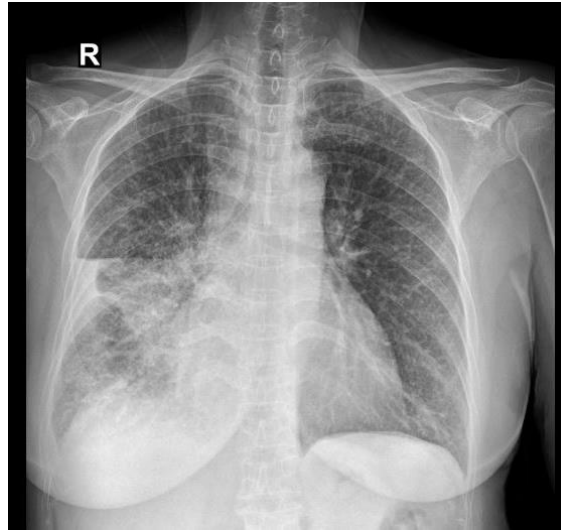
ยาเคมีบำบัดสูตรผสมคาร์โบพลาคินและแพคคลิแทกเซลเป็นยาเคมีบำบัดมาตรฐานที่ใช้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลายชนิดรวมถึงมะเร็งปอดระยะกระจายเป็นสูตรแรกในการรักษา โดยคาร์โบพลาคินเป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่มแพลตินัมใช้กลไกการทำลายสาย DNA ขยับยั้งการสร้างและซ่อมแซม DNA ส่วนแพคคลิแทกเซลเป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้กลไกการยับยั้งการรวมตัวของโปรตีนซัยยูนิค ซึ่งมารวมตัวเป็นเส้นใยไมโครทิวบูล มีผลต่อการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง โดยสูตรคาร์โบพลาคินและแพคคลิแทกเซลได้รับการรับรองให้ใช้เป็นยาเคมีบำบัดมาตรฐานทั้งในระยะไม่แพร่กระจาย และระยะแพร่กระจายของมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งผิวหนัง ชนิดเมลาโนมา เป็นต้น โดยผลข้างเคียงหลักที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ผื่นแพ้ ปวดเมื่อยตามตัว และข้อ อาการชาจากเส้นประสาทส่วนปลายทำงาน

ผิดปกติ และอาจพบปฏิกิริยาไวต่อการตอบสนองช่วงระหว่างให้ยาได้

การเลือกให้ยาเคมีบำบัดเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจาย ต้องพิจารณาถึงปัจจัยร่วม เช่น ปัจจัยด้านคนไข้ คือ โรคประจำตัว สมรรถภาพทางกายก่อนให้ยาเคมีบำบัด ผลการตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ ค่าการทำงานของไตและตับ ปัจจัยด้านยา เช่น ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ที่อาจมีผลจำเพาะในคนไข้บางรายมากกว่าถ้ามีโรคร่วมและปัจจัยด้านอื่น เช่น จำนวนรอบของเคมีบำบัด วิธีการบริหารยา และความสะอาดของผู้ป่วยในการเข้ามารับการรักษา ซึ่งปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้ต้องนำมาพิจารณาเพื่อให้การให้ยาเคมีบำบัดมีประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงน้อยที่สุด นำไปสู่ประสิทธิผลในการรักษาและคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วย

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 67 ปี ไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนากรุงเทพมหานคร ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มียาที่ใช้ประจำ ไม่สูบบุหรี่ มาตรวจที่โรงพยาบาลด้วยอาการสำคัญไข้สูง ไอและเหนื่อยมากขึ้นมา 1 สัปดาห์ ประวัติปัจจุบัน เหนื่อยมากขึ้นเวลาออกกำลังกายร่วมกับน้ำหนักลดลง ร้อยละ 10 จาก 64 เป็น 58 กิโลกรัม ในช่วง 3 เดือน สัญญาณชีพแรกรับ อุณหภูมิ 36.7 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 115/77 มม.ปรอท ชีพจร 130 ครั้งต่อนาที หายใจ 24 ครั้งต่อนาที ความเข้มข้นออกซิเจนปลายนิ้ว 94% ตรวจร่างกายพบเสียงปอดผิดปกติทั้ง 2 ข้าง ได้รับการสืบค้นเพิ่มเติมภาพรังสีทรวงอก ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ภาพรังสีทรวงอก พบปอดกลีบขวาด้านล่าง มีฝ้าขาว (alveolar infiltration) ร่วมกับน้ำในเยื่อหุ้มปอด

ผลตรวจเลือดพบมีเม็ดเลือดขาวสูง $17,050 \times 10^9$ เซลล์ต่อไมโครลิตร โดยเป็นชนิดนิวโทรฟิลล์ 85.8% และมีระดับแลคเตทในเลือดสูง 6.3 มิลลิโมลต่อลิตร จึงได้รับการวินิจฉัยเป็น ภาวะปอดอักเสบ และสงสัยติดเชื้อในกระแสเลือด ให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ร่วมกับ azithromycin ภายหลังการรักษาอาการไข้และไอลดลง แต่ยังมีอาการเหนื่อยและระดับออกซิเจนในเลือดต่ำ ผลการตรวจเพาะเชื้อ

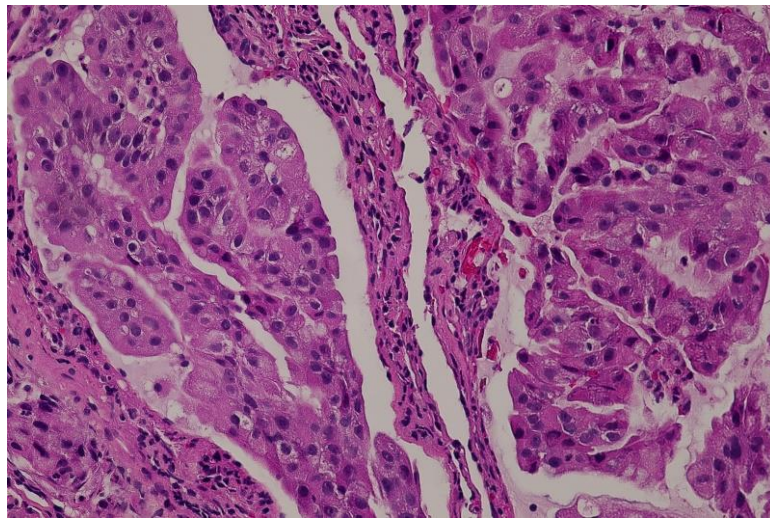
เสมหะและเพาะเชื้อจากในเลือดไม่พบการติดเชื้อ ตรวจย้อมเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรค เนื่องจากลักษณะจากภาพรังสีทรวงอกจึงได้รับการทำ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก พบหลอดลมปอดด้านขวาถูกกดเบียดและมีปอดด้านขวากลับกลางแพทตัว มีต่อมน้ำเหลืองในช่องอกโตขึ้น ร่วมกับมีจุดขาว (pulmonary nodules) กระจายในเนื้อปอดทั้งสองข้างและมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดด้านขวา ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอกแสดงภาวะปอดแฟบจากการถูกกดทับหลอดลม

ขณะนั้นประเมินว่า อาการติดเชื้อดีขึ้น และน่าจะมีส่วนอื่นที่เป็นเหตุให้มีภาวะปอดติดเชื้อแทรกซ้อน ได้ทำการเจาะน้ำในเยื่อหุ้มปอดด้านขวา ส่งตรวจ แผลผลเป็น exudative mononuclear predominate pleural effusion ส่งตรวจทางเซลล์พยาธิวิทยา รายงานผลพบเซลล์ผิดปกติ สงสัย

เซลล์มะเร็ง ได้การปรึกษาอายุรแพทย์โรคปอดทำการส่องกล้องหลอดลม พบการติบตัวของหลอดลม ปอดข้างขวากลิบกลาง ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อผลพยาธิวิทยารายงานผล moderated differentiated adenocarcinoma ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 การตรวจพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อจากหลอดลมปอด แสดงลักษณะเซลล์รูปร่างแตกต่างจากเนื้อเยื่อรอบ และมีลักษณะการแบ่งตัวที่ผิดปกติ รายงานผล moderated differentiated adenocarcinoma

การตรวจเพิ่มเติมหาการกลายพันธุ์ของยีน EGFR ตำแหน่ง exon 18-21 ผลไม่พบการกลายพันธุ์ ตรวจย้อมโปรตีน ALK ด้วยแอนติบอดี D5F3 ผลไม่พบการติดสีของโปรตีน และตรวจระดับของ PD-L1 ด้วยแอนติบอดี SP142 ผลไม่พบการย้อมติดสี เซลล์มะเร็ง TC0 เซลล์เม็ดเลือดขาวแทรกในเซลล์มะเร็ง IC0 ให้การวินิจฉัยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะแพร่กระจายที่ไม่พบการกลายพันธุ์ เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำจากการแพร่กระจายของมะเร็งในเนื้อปอดทั้งสองข้าง และตรวจไม่พบสาเหตุอื่น เช่น ลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง ปอดหรือมีภาวะน้ำในเยื่อหุ้มปอด

ในปริมาณที่มาก จึงได้พิจารณาเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรคาร์โบพลาตินและแพคคลีแทกเซล รอบที่ 1 โดยการคำนวณขนาดของยาคาร์โบพลาตินใช้การคำนวณตามสูตรของ Calvert โดยใช้ AUC 5 และแพคคลีแทกเซล 175 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรของพื้นที่ผิวกาย โดยเริ่มให้ยา วันที่ 27 กรกฎาคม พ.ศ. 2565 ระหว่างให้ยาและภายหลังจากให้ยา มีผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดเพียงเล็กน้อย คือ คลื่นไส้แต่ไม่อาเจียน สภาพโดยทั่วไปสามารถช่วยเหลือตัวเองเบื้องต้นบนเตียงได้ รับประทานอาหารได้เอง ขับถ่ายอุจจาระถ่ายวันเว้นวัน มียาที่รับประทานเพิ่มเติมในช่วงหลังการให้ยาเคมีบำบัด

คือ ondansetron, dexamethasone ในข้อบ่งชี้เรื่องการป้องกันการอาเจียนหลังได้รับเคมีบำบัด morphine syrup ข้อบ่งชี้เรื่องลดอาการเหนื่อยจาก

โรค และ milk of magnesia เพื่อป้องกันภาวะท้องผูก โดยผู้ป่วยไม่ได้รับการสวนทวาร เพื่อช่วยการขับถ่ายในช่วงหลังได้ยาเคมี ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 รายการยาที่ผู้ป่วยใช้ก่อนเกิดภาวะลำไส้ทะลุ

รายการยา	ระยะเวลาที่ใช้	ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา
carboplatin	26/7/2565	palliative chemotherapy
paclitaxel	26/7/2565	palliative chemotherapy
dexamethasone	20/7/2565-1/8/2565	anti-emesis/ Lymphangitis carcinomatosis
ondansetron	26/7/2565-28/7/2565	anti-emetics
milk of magnesia	29/7/2565-30/7/2565	laxative
morphine	30/7/2565-5/8/2565	Pain control

ภายหลังการให้ยาเคมีบำบัด 5 วัน ระหว่างพักอยู่ในหอผู้ป่วย คนไข้มีอาการปวดท้องจับพ่น ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน ได้รับการตรวจร่างกายโดยแพทย์พบว่า มีอาการปวดท้องทั่ว ๆ และท้องเกร็ง ได้รับการสืบค้นทางห้องปฏิบัติการพบเม็ดเลือดขาวสูง $23,280 \times 10^9$ เซลล์ต่อไมโครลิตร โดยเป็นชนิด

นิวโทรฟิลล์ 90% ผลตรวจเคมีคลินิก พบค่าโซเดียม 122 มิลลิโมลต่อลิตร โพแทสเซียม 5.3 มิลลิโมลต่อลิตร ไบคาร์บอเนต 17 มิลลิโมลต่อลิตร ผลเลือดอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้รับการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องฉุกเฉิน พบลมในช่องท้อง ดังรูปที่ 4-5



รูปที่ 4



รูปที่ 5

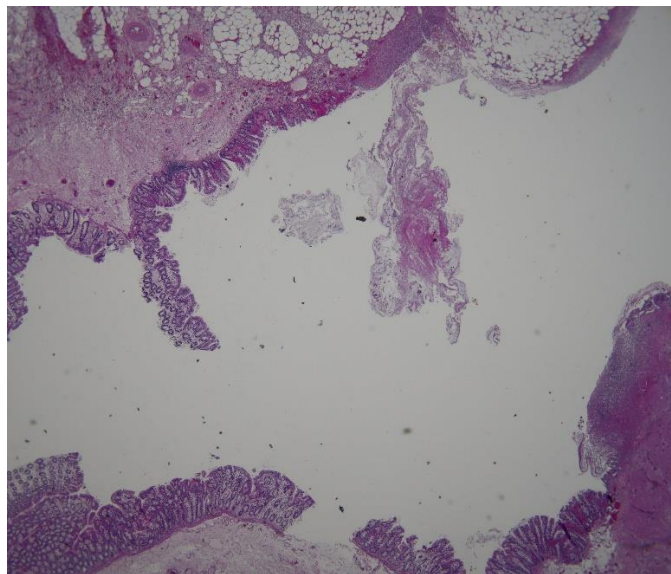
รูปที่ 4-5 เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องฉุกเฉิน พบลมในช่องท้อง (pneumoperitoneum) ร่วมกับอุจจาระในลำไส้และลมบริเวณอุ้งเชิงกราน เข้าได้กับภาวะลำไส้ส่วนคดทะลุ (sigmoid perforation)

ได้ปรึกษาศัลยแพทย์มาร่วมประเมิน สงสัยภาวะ hollow viscus organ perforation จึงได้ทำ emergency exploratory laparotomy โดยในรายงานการผ่าตัดพบ pus 20 ml, fecal contamination, sigmoid perforation size 2 cm. with fecal impact to wall ศัลยแพทย์ได้ทำการตัดลำไส้ส่วนคดออก (sigmoidectomy) และทำทวารเทียมที่หน้าท้อง

(colostomy) ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ภายหลังการผ่าตัด รายงานผลเป็น acute ulcer perforation, fibrinopurulent serositis, unremarkable proximal/ distal/ mesenteric margins, reactive lymphoid hyperplasia of lymph node ได้แสดงภาพชิ้นเนื้อระดับมหภาค ตามรูปที่ 6 และภาพบรรยายจากกล้องจุลทรรศน์ตามรูปที่ 7



รูปที่ 6 ภาพตัดขวางบริเวณลำไส้ส่วนคดที่ทะลุ ภายนอกไม่พบการกระจายของมะเร็งมาที่ผนังชั้นนอกของลำไส้



รูปที่ 7 ภาพขยายจากกล้องจุลทรรศน์ แสดงลักษณะแผลบริเวณเยื่อชั้น mucosa ลึกลงไปในชั้น muscularis propria ถึงชั้น serosa

หลังการผ่าตัดอาการปวดท้องของผู้ป่วยลดลง ผู้ป่วยได้รับยาฆ่าเชื้อหลังการผ่าตัด และอาการโดยรวมดีขึ้น สามารถเอาสายระบายออกได้ อาการรวมโดยทั่วไปดีขึ้น และภายหลังสามารถออกจากโรงพยาบาลได้โดยที่ต้องใช้ออกซิเจนต่อเนื่องจากพยาธิสภาพปอดของผู้ป่วย ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำเรื่องการปฏิบัติตัว และได้รับนัดหมายเพื่อมารับการรักษาโรคมะเร็งต่อเนื่องเป็นผู้ป่วยนอกต่อไป

บทวิจารณ์

การได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มระยะเวลารอดชีวิต ลดอาการรบกวนจากโรคมะเร็ง โดยที่การจัดการผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดมีส่วนสำคัญที่จะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในระหว่างการรักษาได้ ในผู้ป่วยรายนี้ภายหลังได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรผสมคาร์โบพลาคินและแพคลิแทกเซล ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปากเป็นแผลหรือมีปฏิกิริยาไวต่อเคมีบำบัดระหว่างการให้ แต่ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องฉับพลัน ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะการทะลุของลำไส้ส่วนคด

เนื่องจากในผู้ป่วยรายนี้ ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักที่เป็นมาตรฐานของประเทศไทย ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะแพร่กระจายที่ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน EGFR สำหรับการเลือกใช้สูตรยาเคมีบำบัดคาร์โบพลาคินและแพคลิแทกเซลนั้น มีความเหมาะสมเนื่องจาก มีความสะดวกในการบริหารยาเป็นแบบผู้ป่วยนอก เนื่องจากผู้ป่วยเดินทางมาโรงพยาบาลลำบากเนื่องจากยังต้องมีการใช้ oxygen therapy จากภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำ

โดยมีช่วงระยะการบริหารยาทุก 3 สัปดาห์ ส่วนการหาสาเหตุของภาวะลำไส้ทะลุจึงมีความสำคัญเนื่องจากอาจมีผลต่อการตัดสินใจปรับสูตรยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยรายนี้

จากการทบทวนวรรณกรรม (ตารางที่ 2) พบว่า รายงานการเกิดภาวะลำไส้ทะลุในผู้ป่วยหลังได้เคมีบำบัดสูตรพบได้น้อย แต่มีอัตราการเสียชีวิตที่ค่อนข้างสูง โดยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งทางนรีเวช กลุ่มคนไข้ในรายงานมีการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรผสมในกลุ่มแพคลิตินัมและแพคลิแทกเซล โดยการเกิดพบได้ทั้งในมะเร็งระยะต้นถึงระยะลุกลาม สามารถเกิดตั้งแต่เคมีบำบัดรอบแรกถึงภายหลังรอบท้ายของสูตรยา ผลการผ่าตัดเพื่อรักษาพบว่า ในบางรายเกิดจากตัวโรคที่บริเวณผนังช่องท้องลุกลามเข้าลำไส้^{1,2,3} และมีรายงานภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมด้วยในบางราย ตำแหน่งที่สามารถเกิดได้มีตั้งแต่ลำไส้เล็กถึงลำไส้ตรง อย่างไรก็ตามในหลายรายงานไม่ได้กล่าวถึงปัจจัยอื่น ๆ นอกจากยาเคมีบำบัดที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิดลำไส้ทะลุได้^{1,4,5,6} มีรายงานการเกิดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับการรักษาด้วยการรักษาเสริมด้วยยาแพคลิแทกเซลแล้วเกิดภาวะลำไส้ทะลุ⁷ โดยมีการศึกษา meta-analysis พบว่า การใช้ยามุ่งเป้า bevacizumab ร่วมในสูตรการรักษาร่วมด้วยเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงภาวะทางเดินอาหารทะลุมากขึ้นเทียบกับการไม่ใช้ถึง 2.14 เท่า⁸ ส่วนสาเหตุการเกิดภาวะลำไส้ทะลุภายหลังจากเคมีบำบัดในรายงานนั้นคาดว่ามาจากภาวะ mucosal necrosis ที่เกิดภายหลังจากเคมีบำบัดร่วมกับผลของยา steroid ในการยับยั้งการซ่อมแซม mucosa เป็นปัจจัยร่วมสำหรับในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับเคมีบำบัด

สูตรผสมนี้ พบรายงานเพียง 2 รายเท่านั้น⁹ โดยอาการปวดท้องเกิดในวันที่ 6 หลังได้ยาเคมีบำบัด หลังได้รับการผ่าตัดผลพยาธิวิทยาพบมะเร็งที่ลำไส้ตรง ไม่พบสาเหตุอื่นที่เป็นไปได้อธิบาย โดยในรายงานไม่ได้อภิปรายถึงผลการผ่าตัดและผลทางพยาธิวิทยาหรือปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วย¹⁰ ในส่วนของมะเร็งปฐมภูมิอื่น ๆ ที่พบภาวะลำไส้ทะลุภายหลังได้ยาเคมีบำบัดเป็นกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลือง มีรายงานการเกิดสูงถึง 9 เปอร์เซ็นต์ โดยประมาณครึ่งหนึ่งเกิดภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด ตำแหน่งที่พบบ่อยเป็นที่ลำไส้เล็ก¹¹ สัมพันธ์กับภาวะโรคกระจายในช่องท้องหรือต่อมน้ำเหลืองที่ผนังลำไส้หรือก่อน

ขนาดใหญ่ในช่องท้อง ส่วนรายงานถึงภาวะลำไส้ทะลุอาจจากระบาดแข็งกรัง พบเพียง 1 รายงาน มีผู้ป่วยจำนวน 2 ราย เป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก และมะเร็งไขกระดูกมัลติโบลมา¹² โดยได้รับเคมีบำบัดต่างชนิดกัน โดยมีรายงานการใช้ยาแก้ปวดในกลุ่ม Opioid ร่วมด้วย แต่ไม่ทราบขนาด โดยสรุปปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการเกิดภาวะลำไส้ทะลุ ที่มีรายงานแยกเป็น ปัจจัยจากผู้ป่วย เช่น ชนิดของมะเร็ง ตำแหน่งของมะเร็งโดยเฉพาะลำไส้ ปัจจัยจากการรักษา คือ สูตรยาเคมีบำบัด การได้รับการฉายรังสีเพื่อรักษาตัวโรค¹³

ตารางที่ 2 กรณีรวบรวมผู้ป่วยที่มีรายงานการเกิดภาวะถ้าได้เพาะดูภายหลังได้รับเคมีบำบัด

ผู้แต่ง	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย ในรายงาน	มะเร็งปฐมภูมิ	สูตรยาเคมีบำบัด	วันที่เกิดเหตุการณ์	ผลวินิจฉัย	ผลลัพธ์ การรักษา
Jori Carter ¹	2007	1	CA ovary stage 3	carboplatin+paclitaxel	Cycle 1 day 4	tumor encase rectosigmoid colon with perforation	รอดชีวิต
Akinori Sasaki ²	2020	1	CA ovary stage 3	carboplatin+gemcitabine+bevacizumab	Cycle 1 day 14	Neutropenic enterocolitis with perforation	รอดชีวิต
Owen S ³	2008	1	small bowel small cell carcinoma	cisplatin+etoposide	Cycle 2 day 16	Cystic colonic mass with air fluid level (PCD, not Sx)	รอดชีวิต
Peter G rose ⁴	1995	3	CA ovary stage 3	cisplatin+paclitaxel	Cycle 2 day 5	Perforated sigmoid colon	เสียชีวิต
			CA ovary stage 4	Paclitaxel single agent	Cycle 1 day 6	Perforated sigmoid colon with abscess	เสียชีวิต
			CA cervix stage 3	radiation+cisplatin+ifosfamide	Cycle 2 day 15	Perforated sigmoid colon with necrosis	รอดชีวิต
Dick de Haan ⁵	2006	1	CA ovary stage 3	carboplatin+paclitaxel	Cycle 3	Perforated sigmoid colon with peritoneal carcinomatosis	รอดชีวิต
Sujen Jayakody ⁶	2018	1	CA ovary stage 3	carboplatin+paclitaxel	Cycle 1 day 3	Descending colon colitis	เสียชีวิต
Danial Haris Shaikh ⁷	2020	1	breast cancer stage 2	Paclitaxel weekly single agent	Cycle 11 day 2	hepatic flexure perforation, sigmoid necrosis	เสียชีวิต
Samejima J ⁹	2009	1	NSCLC stage 3	carboplatin+paclitaxel	Cycle 1 day 7	rectal perforation	รอดชีวิต
Mohamad A. Mouchli ¹²	2017	2	small cell lung cancer multiple myeloma	carboplatin+etoposide VDT-PACE regimen	Cycle 1 day 1 Cycle 2 day 4	descending+sigmoid perforation with hard stool splenic flexure with impacted stool	รอดชีวิต รอดชีวิต
Cihad Tatar ¹⁴	2017	1	non hodgkin lymphoma	R-COP	Cycle 4 day 15	Intestinal perforation from lymphoma	รอดชีวิต
Zechuan Jin ¹⁵	2020	1	locally advance rectal cancer	capecitabine+oxaliplatin	Cycle 1 day 6	small intestinal perforation	รอดชีวิต

ในผู้ป่วยรายนี้ มีอาการปวดท้องแบบนับปล้นภายในโรงพยาบาล ภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด 5 วัน โดยในช่วงระหว่างนอนโรงพยาบาล ไม่มีอาการปวดท้องนำมาก่อน ถ่ายอุจจาระเฉลี่ย 1-2 วันต่อครั้ง แต่ไม่ได้มีการบันทึกลักษณะของอุจจาระ ทั้งนี้จากการทบทวนในเวชระเบียน ในส่วนของ operative note รายงาน operative finding พบ fecal impact to colonic wall ซึ่งเข้าได้กับภาวะ stercoral perforation¹⁶ ซึ่งภาวะนี้เป็น rare cause of colonic perforation พบได้ประมาณร้อยละ 3-5 ของรายงานการเกิด colonic perforation ทั้งหมด โดยสาเหตุหลักเกิดจาก chronic constipation ที่อาจมีสาเหตุมาจากปัจจัยต่าง ๆ เช่น ภาวะสมรรถภาพทางกายลดลงจากตัวโรคของผู้ป่วย ภาวะทุพโภชนาการและยา¹⁷ โดยการวินิจฉัยภาวะนี้อ้างอิงจาก diagnostic criteria¹⁸ เข้าได้คือ

1. perforation at anti-mesenteric side size > 1 cm
2. present of fecaloma within colon (fecal impact to wall)
3. pressure necrosis or ulcer and chronic inflammatory reaction around the perforation site

โดยในผู้ป่วยรายนี้ การเกิด perforation สามารถมาจากหลายปัจจัยร่วมกันเช่น ปัจจัยของผู้ป่วย คือ low physical activity จากการนอนในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน ร่วมกับปัจจัยจากการรักษา คือ การได้รับ systemic chemotherapy ซึ่งเป็น cytotoxic agent อาจทำให้ mucosal wall ของ gastrointestinal tract มีinflammation เป็น predisposing factor ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยได้ เช่น dexamethasone ซึ่งได้ใช้ในแง่ของ lymphangitis carcinomatosa และเป็น anti-emetic drug (ป้องกันภาวะ delay typed emesis), หรือ

anti-emesis กลุ่มอื่น ๆ เช่น ondansetron ซึ่งมีผลข้างเคียงทำให้ท้องผูกร่วมด้วย โดยยาในกลุ่มคาร์โบพลาตินและแพคคลิแทกเซล นั้นไม่มีผลข้างเคียงหลักเรื่องท้องผูก และผู้ป่วยมีการได้รับ opioid analgesics ช่วงสั้น ๆ ดังตารางที่ 1 ข้างต้น ผู้ป่วยได้รับ stimulant laxative ชื่อ milk of magnesia ช่วงสั้น ๆ เพื่อรักษาอาการท้องผูก ซึ่งอาจไม่เพียงพอในการบรรเทาภาวะท้องผูก ซึ่งภาวะท้องผูกจากปัจจัยร่วมต่าง ๆ นี้ นำมาซึ่งภาวะลำไส้ทะลุที่เกิดขึ้นดังกล่าว

ในแง่การป้องกันสำหรับภาวะนี้ อาจต้องแก้ที่หลายปัจจัยร่วมกัน เช่น ในผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล ถ้าไม่มีข้อห้ามของการเคลื่อนไหว ต้องส่งเสริมการมีกิจกรรมทางกาย เพื่อกระตุ้นการทำงานของลำไส้ และให้ผู้ป่วยดื่มน้ำหรือได้รับสารน้ำให้เพียงพอในแต่ละวัน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่สามารถทานน้ำด้วยตัวเองได้ เช่น ใส่สายทางจมูกเพื่อให้อาหาร หรือมีภาวะที่มีการสูญเสียน้ำออกจากสาเหตุต่าง ๆ และในการสั่งยาต่าง ๆ อาจต้องพิจารณาถึงข้อบ่งชี้และผลข้างเคียง พิจารณาหยุดยาเมื่อหมดข้อบ่งชี้ และอาจต้องมีการสั่งยาระบายเพื่อป้องกันภาวะท้องผูกร่วมด้วยเสมอ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้มาตรวจติดตามการรักษาต่อ

สรุป

ภาวะลำไส้ส่วนคดทะลุเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้น้อย โดยสาเหตุที่พบได้บ่อยมาจากภาวะท้องผูกเรื้อรัง ในกรณีศึกษาผู้ป่วยรายนี้ มีเหตุปัจจัยร่วมต่าง ๆ นอกเหนือจากภาวะท้องผูกที่เป็นเหตุหลัก เช่น กิจกรรมทางกายที่ลดลงเนื่องจากภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำจากโรคมะเร็ง ภาวะทุพโภชนาการจากโรคมะเร็ง และการได้รับยาเคมี

บำบัดที่มีผลข้างเคียงต่อเยื่อผนังลำไส้ การรักษา คือ การผ่าตัดเอาส่วนที่ทะลุออกและเย็บเชื่อมลำไส้ ส่วนที่เหลือ ผลการตรวจชิ้นเนื้อยืนยันว่าไม่พบ สาเหตุอื่นที่เป็นเหตุของลำไส้ทะลุอื่น ๆ เช่น ภาวะ มะเร็งลามมาที่ในผนังลำไส้หรือช่องท้อง จากการทบทวนกรณีศึกษา แม้ว่าเหตุเกิดขึ้นภายหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัด แต่จากรายงานต่างไม่พบ ความสัมพันธ์ที่ชัดเจนโดยตรงระหว่างยาเคมีบำบัด สูตรนี้กับภาวะลำไส้คดทะลุแบบเฉียบพลัน ภายหลังการรักษาผู้ป่วยมีอาการที่ดีขึ้น สามารถ รับประทานอาหารได้ ไม่มีภาวะปวดท้อง จึงได้รับ คำแนะนำเพิ่มเติมเรื่องการปฏิบัติตัวและสามารถ ออกจากโรงพยาบาลได้

เอกสารอ้างอิง

1. Carter J, Durfee J. A case of bowel perforation after neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2007 [cited 2023 Apr 20]; 107: 586-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.09.008>.
2. Akinori S, Kenichi H, Takahiro K, Nobuaki M, Yoichi N, Ako H, et al. Intestinal perforation due to neutropenic enterocolitis in a patient treated with bevacizumab for ovarian cancer. *Case Rep Oncol Med* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 20]; 2020; 2020: 7231358. Available from <https://doi.org/10.1155/2020/7231358>.
3. Owen S, Chasen M. Chemotherapy-induced small bowel perforation in a patient with extrapulmonary small-cell carcinoma of the small bowel. *Curr Oncol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Apr 20]; 15: 298-301. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2601019>.
4. Rose PG, Piver MS. Intestinal perforation secondary to paclitaxel. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1995 [cited 2023 Apr 20]; 57: 270-2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1006/gyno.1995.1140>.
5. de Haan D, van den Berg M. Colonic perforation secondary to taxol therapy: an unusual presentation. *Onkologie* [Internet]. 2006 [cited 2023 Apr 20]; 29: 541-2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000096150>.
6. Jayakody S, Wright DB, Chiong C, Liu M, Bouffler C, El-Khoury T. Rectal perforation following paclitaxel and carboplatin chemotherapy for advanced ovarian cancer: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 20]; 12:221. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-018-1759-z>.

7. Shaikh DH, Baiomi A, Mehershahi S, Abbas H, Gongati S, Nayudu SK. Paclitaxel-induced bowel perforation: A rare cause of acute abdomen. *Case Rep Gastroenterol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 20]; 14: 687-94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000510131>.
8. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Apr 20]; 10: 559-68. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70112-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70112-3).
9. Samejima J, Adachi H, Kawamoto M, Saeki H, Kato N, Fujisawa J, et al. Rectal perforation in a patient treated with combination chemotherapy for lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* [Internet]. 2009 [cited 2023 Mar 13]; 36: 301-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19223751/>.
10. Liu ZC, Wu D, Lan SJ, Wang DD. A case of multiple intestinal perforation secondary to paclitaxel and carboplatin combined chemotherapy for lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* [Internet]. 2019[cited 2023 Apr 20]; 41: 399-400. Available from: <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766>. 2019. 05.016.
11. Vaidya R, Habermann TM, Donohue JH, Ristow KM, Maurer MJ, Macon WR, et al. Bowel perforation in intestinal lymphoma: incidence and clinical features. *Ann Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 20]; 24: 2439-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt188>.
12. Mouchli MA, Meehan AM. Stercoral ulcer-associated perforation and chemotherapy. *Case Rep Oncol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 20]; 10: 442-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000475756>.
13. Takuro M, Yuhei S, Nobuhiko N, Hiroshi N, Soranobu N, Junichi K, et al. The incidence and the risk factors of bowel perforation due to chemotherapy in gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma. *Blood* [Internet]. 2015 [cited 2023 Apr 20]; 126: 1515. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.1515.1515>.
14. Cihad T, Mazlum Y, Onder A, Bahaeddin T, Oguz B, Savas B, et al. Intestinal perforation that developed after chemotherapy in a patient diagnosed with non-Hodgkin lymphoma: a case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 20]; 39: 321-3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.08.058>.

15. Jin Z, He D, Shen Y, Deng X, Wang Z. Small intestinal perforation during neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer: a case report [Internet]. Research Square; 2020 [cited 2023 Apr 20]. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-94555/v1>.
16. Serpell JW, Nicholls RJ. Stercoral perforation of the colon. Br J Surg [Internet]. 1990 [cited 2023 Apr 20]; 77: 1325-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800771204>.
17. Chongxi R, Jinggang J, Yan S, Hongqiao W, Yan L, Fengshuo Y. Spontaneous colonic perforation in adults: Evaluation of a pooled case series. Sci Prog [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 20];103: 36850420945462. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0036850420945462>.
18. Maurer CA, Renzulli P, Mazzucchelli L, Egger B, Seiler CA, Büchler MW. Use of accurate diagnostic criteria may increase incidence of stercoral perforation of the colon. Dis Colon Rectum [Internet]. 2000 [cited 2023 Apr 20]; 43: 991-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02237366>.