

การสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัด  
ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง



นางสาวปวีณา พรรณมณีลักษณ์

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการวิจัยตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการวิจัย 2549

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

DEVELOPMENT OF A PREDICTIVE MODEL FOR CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUTROPENIA  
IN LEUKEMIC AND LYMPHOMA PATIENTS



Miss Paweena Punmaneeeluck

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy  
Department of Pharmacy  
Faculty of Pharmaceutical Science  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2006  
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์                      การสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ  
จากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อม  
น้ำเหลือง

โดย                                              นางสาวปวีณา พรรณมณีลักษณ์

สาขาวิชา                                    เภสัชกรรมคลินิก

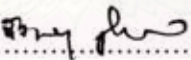
อาจารย์ที่ปรึกษา                          รองศาสตราจารย์เรวดี ธรรมอุปกรณ์

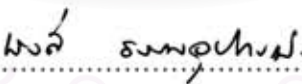
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม                    นายแพทย์ธีรยุทธ นัมคณิสร์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับนี้เป็นส่วน  
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

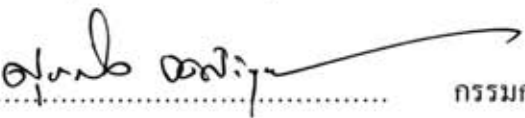
  
.....                                              คณบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ ดร. พรเพ็ญ เปรมโยธิน)

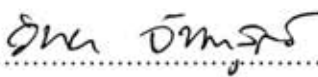
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
.....                                              ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์อัจฉรา อุทิสวรรณกุล)

  
.....                                              อาจารย์ที่ปรึกษา  
(รองศาสตราจารย์เรวดี ธรรมอุปกรณ์)

  
.....                                              อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(นายแพทย์ธีรยุทธ นัมคณิสร์)

  
.....                                              กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุกกิจ วงศ์วิวัฒนากิจ)

  
.....                                              กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์วิชา จันทสูตร)

ปวีณา พรหมณีลักษณะ: การสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง.

(DEVELOPMENT OF A PREDICTIVE MODEL FOR CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUTROPENIA IN LEUKEMIC AND LYMPHOMA PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา : รศ. เรวดี ธรรมอุปกรณ์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : นายแพทย์ธีรยุทธ นัมคณิศรณ 76 หน้า.

การวิจัยเชิงสหสัมพันธ์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ดำเนินการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลพระปกเกล้า ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2545 ถึง 31 ธันวาคม 2549 พบผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดให้ทางหลอดเลือดดำจำนวน 175 ราย ทำการบันทึกข้อมูล และประเมินหาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำ โดยกำหนดจำนวนนิวโทรฟิลต่ำ น้อยกว่า หรือเท่ากับ 500 เซลล์/ลบ. จะถือว่าผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำ แบบจำลองทำนายสร้างขึ้นโดยการนำตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำจากการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกชนิดตัวแปรเดียว นำมาวิเคราะห์ต่อ โดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกชนิดหลายตัวแปร การทดสอบความตรงของแบบจำลองใช้ receiver operating characteristics (ROC) curves แบบจำลองที่สร้างขึ้นคือ คะแนนความเสี่ยง = (2 x BM.involvement) + (7 x Regimen) + (12 x ANC) + (2 x RBC) + (2 x platelet) + (Hgb) + (2 x LDH) + (RDI) พบว่าแบบจำลองมีความเหมาะสมในการทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วย (model chi-square = 88.986,  $p < 0.001$ ) โดยพื้นที่ใต้เส้น ROC ของกลุ่มที่ใช้ทดสอบความตรงของแบบจำลองเท่ากับ 0.683 เมื่อกำหนดจุดตัดคะแนนที่ใช้ทำนายเท่ากับ 7 แบบจำลองมีความไว ความจำเพาะ และความถูกต้อง ร้อยละ 94.74, 38.46 และ 62.22 ตามลำดับ ดังนั้นแบบจำลองที่สร้างขึ้นสามารถช่วยจำแนกผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดได้

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....ปวีณา พรหมณี ศาสตราจารย์.....  
 สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....รศ. เรวดี ธรรมอุปกรณ์.....  
 ปีการศึกษา.....2549.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....อ. เรวดี ธรรมอุปกรณ์.....

# # 4876582333 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: PREDICTIVE MODEL/ RISK FACTOR/ CHEMOTHERAPY/ NEUTROPENIA/

PAWEENA PUNMANEELUCK: DEVELOPMENT OF A PREDICTIVE MODEL FOR CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUTROPENIA IN LEUKEMIC AND LYMPHOMA PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF RAWADEE DHUMMA-UPAKORN, THESIS COADVISOR : TEERAYUTH NAMKANISORN, MD., 76 pp.

The purpose of this correlational research was to develop a predictive model for chemotherapy induced neutropenia in leukemic and lymphoma patients. The study was carried out retrospectively and all patients' data were collected from Phrapokklao Hospital during January 1, 2002 to December 31, 2006. The investigator reviewed the medical records of 175 leukemic and lymphoma patients receiving intravenous chemotherapy and evaluated patients' risk factors that associated with neutropenia event. A neutropenia event was operationally defined as an ANC nadir  $\leq 500$  cells/mm<sup>3</sup>. The risk factors that related to neutropenia event were first analyzed and identified by using univariate logistic regression and then significant risk factors were evaluated by using multivariate logistic regression model. In addition, the predictive model was validated by using the receiver operating characteristic (ROC) curves. Consequently, the final model was as follows : predictive score = (2 x BM.involvement) + (7 x Regimen) + (12 x ANC) + (2 x RBC) + (2 x platelet) + (Hgb) + (2 x LDH) + (RDI) The predictive model demonstrated that the risk factors had satisfactory fit to the data (model chi-square = 88.986, p < 0.001). Area under ROC curves for the validated model was 0.683. When the cut-off point of 7 was chosen and used to predict the presence of neutropenia event, the model had sensitivity, specificity, and accuracy values of 94.74%, 38.46% and 62.22%, respectively. In conclusion, this study has created a model with preliminary evidences of validity. Further refinement and testing of the model would provide more comprehensive evidence for its validity and generalizability when identifying patients who have the chance of chemotherapy-induced neutropenia.

Department.....Pharmacy..... Student's signature..... Paweena Punmaneeluck.....  
Field of study.....Clinical Pharmacy..... Advisor's signature..... R. Dhumma-upakorn.....  
Academic year..... 2006..... Co-advisor's signature..... [Signature].....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์เรวดี ชรรณอุปกรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ นายแพทย์ธีรยุทธ นัมคณิสร์ณ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษา ให้ความรู้ และให้คำแนะนำ ตลอดจนควบคุมการทำการวิจัยอย่างใกล้ชิดมาโดยตลอด ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์อัจฉรา อุทิศวรรณกุล ผู้ช่วยศาสตราจารย์วิทยา จันทบุตร ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภกิจ วงศ์วิวัฒนนุกิจ และคณาจารย์ทุกท่าน ที่กรุณาให้คำแนะนำและข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการวิจัยนี้ด้วยดีมาตลอด ทำให้วิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบพระคุณ เจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ โรงพยาบาลพระปกเกล้าทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลในการทำการวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ เกสัชกรประจำห้องจ่ายยาผู้ป่วยในทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือในการติดต่อประสานงานและอำนวยความสะดวกในด้านสถานที่ที่ใช้ในการเก็บข้อมูลในการทำการวิจัยครั้งนี้

ท้ายสุดนี้ ขอขอบพระคุณบิดา มารดา ครอบครัว เกสัชกรหญิงพัชริน กิตติพิบูลย์ เกสัชกรหญิงจันทิมา สิริคณทวานนท์ และเพื่อนนิสิตทุกท่าน โดยเฉพาะเกสัชกรหญิงศุภรัตน์ ชั้นประเสริฐ ที่มีส่วนสนับสนุนเป็นกำลังใจและให้คำปรึกษาแก่ผู้วิจัยมาตลอดจนการวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ .....	ช
สารบัญตาราง .....	ฅ
สารบัญภาพ .....	ญ
รายการคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย .....	3
ประโยชน์ที่ได้จากการวิจัย.....	3
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
การสร้างเม็ดเลือด .....	4
มะเร็งเม็ดเลือดขาว.....	5
มะเร็งต่อมน้ำเหลือง .....	6
สาเหตุการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ.....	6
ปัจจัยที่มีผลความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ.....	7
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	
การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย.....	11
การดำเนินการวิจัย.....	11
การวิเคราะห์ข้อมูลและอภิปรายผล.....	16
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล .....	20
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	42
รายการอ้างอิง .....	46

## ภาคผนวก

ภาคผนวก ก	เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย.....	54
ภาคผนวก ข	หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย .....	58
ภาคผนวก ค	แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อม น้ำเหลือง .....	59
ภาคผนวก ง	ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการวิจัย .....	64
ภาคผนวก จ	ข้อมูลเกี่ยวกับโรคที่ใช้ในการวิจัย .....	71
ภาคผนวก ฉ	สูตรยาเคมีบำบัดที่เกี่ยวข้องในการวิจัย.....	74
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....		76



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	ระดับความรุนแรงของภาวะนิ่วโตรฟีลดต่ำ .....	5
2	ความสัมพันธ์ระหว่างผลการทำนายจากแบบจำลองและผลตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ .....	17
3	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย.....	20
4	จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามชนิดมะเร็งและสูตรยาเคมีบำบัด .....	21
5	ระยะโรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง .....	22
6	ผลปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาก่อนได้รับยาเคมีบำบัด.....	22
7	การเกิดนิ่วโตรฟีลดต่ำครั้งแรกจำแนกตามชนิดมะเร็งและสูตรการรักษา .....	25
8	การใช้สูตรยาเคมีบำบัดจำแนกตามอายุของผู้ป่วย .....	27
9	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิดนิ่วโตรฟีลดต่ำและไม่เกิดนิ่วโตรฟีลดต่ำ .....	28
10	การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกชนิดตัวแปรเดียว สำหรับทำนายการเกิดนิ่วโตรฟีลดต่ำ.....	33
11	การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกชนิดหลายตัวแปร สำหรับทำนายการเกิดนิ่วโตรฟีลดต่ำ.....	34
12	ความน่าจะเป็นในการเกิดนิ่วโตรฟีลดต่ำจากค่าคะแนนการทำนาย .....	37
13	ผลการทำนายการเกิดนิ่วโตรฟีลดต่ำจากแบบจำลอง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ.....	38
14	การคำนวณหาค่าความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ ค่า posttest likelihood if test negative ค่าอัตราผลบวกลวง ค่าอัตราผลลบลวง และความถูกต้อง.....	39
15	การคำนวณหาค่า Likelihood ratio .....	39

สารบัญภาพ

รูปที่	หน้า
1	การสร้างเม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ จากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด..... 4
2	ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย..... 19
3	จำนวนอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด ..... 23
4	จำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวน้อยเกิน ..... 23
5	จำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำ ..... 24
6	จำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยเกิดไขจากนิวโทรฟิลต่ำ ..... 24
7	ระยะเวลาการพบนิวโทรฟิลต่ำหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ..... 25
8	จำนวนเกล็ดเลือดก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยเกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อย ..... 26
9	ระดับฮีโมโกลบินก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดจาง ..... 26
10	ROC curve ของกลุ่มที่ใช้ทดสอบความตรงของแบบจำลอง ..... 40

## รายการคำย่อ

ABV	=	doxorubicin, bleomycin, vinblastin
ALL	=	Acute Lymphoblastic Leukemia
ANC	=	absolute neutrophil count
ANLL	=	Acute Nonlymphoblastic Leukemia
ARDI	=	average relative dose intensity
ASCO	=	The American society of clinical oncology
AUC	=	area under the curve
BM.involvement	=	bonemarrow involvement
CHOP	=	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone
CLL	=	Chronic lymphocytic leukemia
CML	=	Chronic myeloid leukemia
CMOPP/ABV	=	cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, 6-mercaptopurine, doxorubicin, bleomycin, vinblastin
CNOP	=	cyclophosphamide, mitoxantron, vincristine, prednisolone
CVP	=	cyclophosphamide, vincristine, prednisolone
EORTC	=	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESHAP	=	etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin
G-CSF	=	granulocyte colony stimulating factor
HD	=	Hodgkin's disease
Hgb	=	hemoglobin
HIDAC	=	high dose cytarabine
LDH	=	lactate dehydrogenase
NCCN	=	National Comprehensive Cancer Network
NHL	=	Non Hodgkin's Lymphoma
PPSC	=	pluripotential hematopoietic stem cell
RDI	=	relative dose intensity
ROC	=	receiver operating characteristic
RBC	=	red blood cell

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคมะเร็งเป็นโรคที่พบได้บ่อยในประชากรทั่วไป ในสหรัฐอเมริกาคาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2550 จะมีผู้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งรายใหม่ 1.44 ล้านราย เพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ. 2549 จำนวนถึง 5 ล้านราย และคาดว่าจะมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งจำนวน 559,650 ราย (1, 2) สำหรับประเทศไทยโรคมะเร็งนับเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับแรกทั้งในเพศหญิงและเพศชาย ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 81.3 ต่อประชากร 100,000 คน (3) โดยโรคมะเร็งที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก (4) ในเพศชายคือ มะเร็งตับ มะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้ใหญ่ สำหรับในเพศหญิงคือ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม และมะเร็งตับ

ปัจจุบันผู้ป่วยโรคมะเร็งมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น เป็นผลจากการที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจพบโรคมะเร็งในระยะเริ่มต้นอย่างรวดเร็ว รวมทั้งมีการรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธีการใหม่ ๆ และมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น (1, 5) ยาเคมีบำบัดเป็นยาที่มีบทบาทอย่างมากในการรักษาโรคมะเร็งแต่เนื่องจากเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาคบ ขนาคยาที่ใช้ในการรักษามีขนาดใกล้เคียงกับขนาดยาที่ทำให้เกิดพิษ เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพเต็มที่และลดอัตราการคื้อยา ผู้ป่วยจึงเกิดพิษจากยาได้ง่าย (6) นอกจากยาเคมีบำบัดจะมีผลทำลายเซลล์มะเร็งแล้ว ยังมีผลทำลายเซลล์ปกติอีกด้วย โดยเฉพาะเซลล์ที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว เช่น เซลล์ไขกระดูก เซลล์รากผม เซลล์ในระบบทางเดินอาหาร การทำลายเซลล์ปกติเหล่านี้ถือเป็นผลข้างเคียงจากการได้รับยาเคมีบำบัด ภาวะกดการทำงานของไขกระดูก (myelosuppression) เป็นหนึ่งในผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะเลือดจาง (anemia) ภาวะเม็ดเลือดขาวน้อยเกิน (leukopenia) และภาวะเกล็ดเลือดน้อย (thrombocytopenia) (7)

เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมีความสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อ ดังนั้นการลดลงของเม็ดเลือดขาวชนิดนี้ที่เรียกว่า neutropenia จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น โดยเฉพาะเมื่อมีจำนวนน้อยกว่า 1,000 เซลล์/ไมโครลิตร อาการแสดงที่สำคัญมาก และอาจเป็นอาการแสดงอย่างแรกที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อขึ้น คือไข้ (7, 8) เรียกภาวะไข้ที่เกิดร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำว่า febrile neutropenia ภาวะนิวโทรฟิลต่ำเป็นอาการข้างเคียงที่สำคัญทางโลหิตวิทยาและเป็นภาวะที่พบได้บ่อยจากการได้รับยาเคมีบำบัด (9, 10) และอาการแทรกซ้อนที่เกิดจากภาวะนิวโทรฟิลต่ำมีผลทำให้การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลวจากการติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นผลให้มีการเสียชีวิต ความเจ็บป่วย และค่ารักษาพยาบาลเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยต้องอยู่ในโรงพยาบาลนาน

ขึ้น และมีการใช้ยาปฏิชีวนะและยาต้านเชื้อรา นอกจากนี้ยังเป็นการลดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และการเลื่อนระยะเวลาการรักษาออกไปหรือการลดขนาดยาลงทำให้การรักษาโรคได้ผลไม่เต็มที่ (10-14)

การวิจัยการใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (granulocyte colony stimulating factor; G-CSF) ในผู้ป่วยมะเร็งพบว่าสามารถช่วยลดความเสี่ยง ความรุนแรง และระยะเวลาการเกิดทั้งภาวะนิวโทรฟิลต่ำและภาวะไข้จากนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดได้ (15-18) แม้ว่าการใช้ยา G-CSF จะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วย แต่การพิจารณาเลือกให้ยาให้กับผู้ป่วยควรพิจารณาถึงความคุ้มค่าของการรักษาควบคู่กันไปด้วย (15) และจากการวิจัยทางเศรษฐศาสตร์ (economic) เกี่ยวกับความคุ้มค่าของการใช้ยา G-CSF ในผู้ป่วยมะเร็ง พบว่าการใช้ยา G-CSF ช่วยลดอัตราการเกิดไข้จากนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งส่งผลช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะไข้จากนิวโทรฟิลต่ำของผู้ป่วยลง (19-22) The American society of clinical oncology (ASCO) และ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ปี พ.ศ. 2549 แนะนำให้ใช้ยา G-CSF ในผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าร้อยละ 20 โดยพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ของผู้ป่วยร่วมด้วย เช่น อายุ โรคประจำตัว ชนิดของโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ ผลกคการทำงานของไขกระดูกจากยาเคมีบำบัดที่ได้รับ (23, 24) นอกจากนี้ European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ปี พ.ศ. 2549 แนะนำให้ใช้ยา G-CSF แก่ผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าร้อยละ 20 ทุกราย และหากได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 10-20 ควรพิจารณาปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำของผู้ป่วยร่วมด้วยก่อนพิจารณาใช้ยา G-CSF และมีการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำของผู้ป่วยทุกครั้งก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (25) เนื่องจาก G-CSF เป็นยาที่มีมูลค่าสูง การเลือกใช้ในผู้ป่วยควรมีการพิจารณาอย่างเหมาะสมเพื่อให้เกิดความคุ้มค่ามากที่สุดโดยปกติแล้วความเสี่ยงในการเกิดอาการแทรกซ้อนจากนิวโทรฟิลต่ำจะพิจารณาจากสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ แต่การพิจารณาเฉพาะสูตรยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวอาจยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการเลือกให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว ยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่ควรนำมาพิจารณาคือ เช่น ชนิดและความรุนแรงของมะเร็ง อายุ โรคประจำตัว ผลทางห้องปฏิบัติการ การนำปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของผู้ป่วยหลาย ๆ รายมาวิเคราะห์จะสามารถนำมาใช้เป็นแนวทางในการเลือกให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดจริง

มะเร็งทางโลหิตวิทยา (hematologic malignancies) แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือ มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และความผิดปกติของเซลล์พลาสมา (26) มะเร็งชนิดนี้มีอุบัติการณ์การเกิดไม่สูงมาก พบผู้ป่วยมะเร็ง Non Hodgkin's Lymphoma (NHL) และมะเร็งเม็ดเลือดขาว จำนวน 4.4 ราย และ 3.9 ราย ต่อประชากร 100,000 ราย ตามลำดับ โดยพบผู้ป่วยเพศชายมากกว่า

เพศหญิง (27-29) แต่มะเร็งชนิดนี้ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด มะเร็งบางชนิดสามารถรักษาด้วยยาเคมีบำบัดให้หายขาดได้ เช่น Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), Acute Nonlymphoblastic Leukemia (ANLL), Hodgkin's disease (HD) และ Non Hodgkin's Lymphoma (NHL) แม้มะเร็งบางชนิดไม่สามารถรักษาจนหายขาดได้ แต่การได้รับยาเคมีบำบัดทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น (30) และพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้เมื่อได้รับยาเคมีบำบัดจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนจากนิวโทรฟิลต่ำมากกว่าผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่น ๆ (solid tumors) (8, 31) เป็นผลให้ผู้วิจัยสนใจทำการวิจัยถึงปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งกลุ่มนี้ เพื่อนำมาจัดทำเป็นแนวทางในการทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัด และอาจพัฒนาเป็นแนวทางในการเลือกใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

สร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

### ขอบเขตของการวิจัย

ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยนี้เป็นข้อมูลการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เข้ารับการรักษา ณ อาคารเคมีบำบัด และหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ดังนั้นข้อมูลการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เป็นข้อมูลในช่วงเวลาที่ทำการวิจัยเท่านั้น และไม่เกี่ยวกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั่วไป

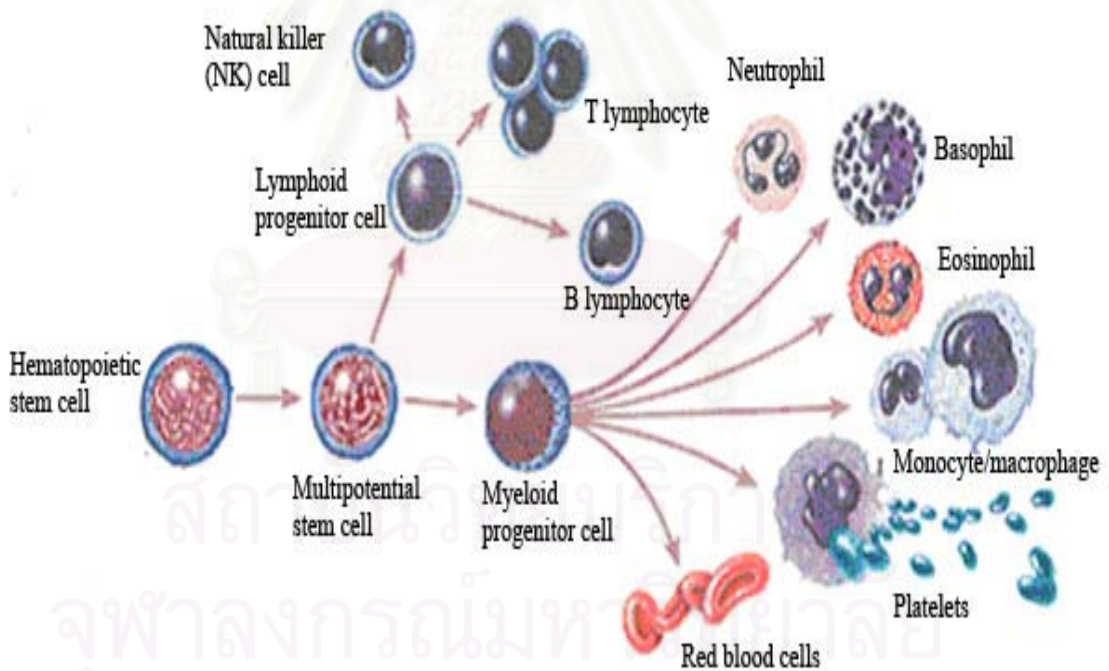
### ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัยนี้

ได้แบบจำลองทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ซึ่งใช้ประกอบการเลือกใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วย

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

**การสร้างเม็ดเลือด (Hematopoiesis)**

การสร้างเม็ดเลือด เป็นกระบวนการสร้างและพัฒนาของเม็ดเลือดจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในระยะเริ่มแรก ที่เรียกว่า pluripotential hematopoietic stem cell (PPSC) เพื่อให้ได้เซลล์เม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ โดยมีกระบวนการสร้างที่ซับซ้อนและอาศัยการทำงานร่วมกันขององค์ประกอบต่าง ๆ ได้แก่ เซลล์ต่าง ๆ ที่อยู่ในไขกระดูก เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด และสารควบคุมการสร้างเม็ดเลือด (32) ดังแสดงในรูปที่ 1 (33)



รูปที่ 1 การสร้างเม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ จากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

## ชนิดของเม็ดเลือดขาว

เม็ดเลือดขาวที่อยู่ในกระแสเลือดสามารถแบ่งออกได้เป็น 5 ชนิด คือ นิวโทรฟิล โมโนไซต์ อีโอซิโนฟิล เบโซฟิล และลิมโฟไซต์ ซึ่งแต่ละชนิดมีรูปร่างและหน้าที่การทำงานแตกต่างกันไป นิวโทรฟิลมีหน้าที่ป้องกันการติดเชื้อให้กับร่างกาย โดยจะทำลายแบคทีเรียและไวรัสที่อยู่ในระบบไหลเวียนเลือด นิวโทรฟิลจะมีชีวิตอยู่ในกระแสเลือดประมาณ 6-7 ชม. ก็จะถูกทำลาย ดังนั้นร่างกายจึงจำเป็นต้องมีการสร้างนิวโทรฟิลขึ้นมาทดแทนอย่างรวดเร็วเพื่อให้มีจำนวนนิวโทรฟิลเพียงพอที่จะทำหน้าที่ป้องกันการติดเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ จำนวนนิวโทรฟิลในคนสุขภาพดีมีค่าเท่ากับ 2,500-6,000 เซลล์/ลบ. การที่ร่างกายมีจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ (absolute neutrophil count; ANC) ต่ำ ทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น (34) สามารถแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะนิวโทรฟิลต่ำได้เป็น 4 ระดับ (10) ดังตารางที่ 1 แม้ว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ แต่ไม่จำเป็นที่ผู้ป่วยทุกรายจะเกิดการติดเชื้อ อากาศและอาการแสดงที่บ่งบอกว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อ ได้แก่ ไข้ เจ็บคอ ไอ หายใจสั้น คัดจมูก แสบร้อนขณะปัสสาวะ หนาวสั่น บวม แดง ร้อนบริเวณที่มีการติดเชื้อ บริเวณที่พบการติดเชื้อได้บ่อย คือ ปอด ปาก คอ โพรงไซนัส และผิวหนัง (7, 35)

ตารางที่ 1 ระดับความรุนแรงของภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

ระดับความรุนแรง	จำนวน ANC (cell/mm <sup>3</sup> )
ระดับที่ 1	1500-2000
ระดับที่ 2	1000-1499
ระดับที่ 3	500-999
ระดับที่ 4	< 500

## มะเร็งเม็ดเลือดขาว

มะเร็งเม็ดเลือดขาว คือ กลุ่มโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในไขกระดูก ทำให้เม็ดเลือดขาวตัวอ่อน เพิ่มจำนวนมากขึ้นเรื่อย ๆ ตลอดเวลา โดยเซลล์เหล่านี้ไม่สามารถเจริญเติบโตเป็นเม็ดเลือดขาวตัวแก่ และไปสะสมตามอวัยวะสำคัญต่าง ๆ เช่น ไขกระดูก ตับ ม้าม ต่อม้ำเหลือง และในกระแสเลือด เป็นต้น ทำให้การทำงานของอวัยวะเหล่านี้ผิดปกติไป (36, 37) ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดมะเร็งชนิดนี้ ได้แก่ การได้รับรังสีเป็นจำนวนมาก ผู้ที่ทำงานสัมผัสสารเคมี เช่น เบนซีน ผู้มีประวัติทางพันธุกรรมบกพร่อง (38, 39) แบ่งออก 4 ชนิดคือ



1. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดพลาสมา myeloid (Acute non-lymphocytic leukemia : ANLL)
2. มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด lymphoid (Acute lymphocytic leukemia : ALL)
3. มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid (Chronic myeloid leukemia : CML)
4. มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด lymphoid (Chronic lymphocytic leukemia : CLL)

#### อาการทางคลินิก

อาการต่าง ๆ เกิดจากการที่เม็ดเลือดสูญเสียการทำหน้าที่ เช่น สูญเสียการทำหน้าที่ของเม็ดเลือดขาวทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อได้ง่าย การมีจำนวนเม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือดน้อยทำให้เกิดซีด และเลือดออกได้ง่าย อาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งชนิดนี้คือ ไข้หนาวสั่น บางครั้งอาการเหมือนไข้หวัด อ่อนเพลีย ไม่มีแรง น้ำหนักลด ติดเชื้อง่าย บวมและเจ็บบริเวณต่อมน้ำเหลือง ตับ และม้าม เลือดออกง่ายบริเวณผิวหนัง ไรฟัน ตา และมีอาการปวดกระดูก (38)

#### มะเร็งต่อมน้ำเหลือง

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง คือ มะเร็งที่มีต้นกำเนิดมาจากต่อมน้ำเหลือง หรือเนื้อเยื่อน้ำเหลือง โดยทั่วไปต่อมน้ำเหลืองมีอยู่ทั่วร่างกายตามตำแหน่งต่าง ๆ เช่น ที่คอ รักแร้ แต่มักจะมีขนาดเล็ก การที่ต่อมน้ำเหลืองมีขนาดโตขึ้น เนื่องมาจากมีการติดเชื้อ หรือเกิดจากเซลล์มะเร็ง ทำให้ความสามารถในการป้องกันเชื้อโรคต่าง ๆ ไม่ให้เข้าสู่ร่างกายลดลง ไม่ว่าจะเป็นทางระบบทางเดินหายใจ ทางเดินอาหาร หรือผิวหนัง (40) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ

1. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin lymphoma : NHL
2. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin disease : HD

#### อาการทางคลินิก

อาการสำคัญได้แก่ ต่อมน้ำเหลืองโต มักพบบริเวณคอ รักแร้ ขาหนีบ นอกจากนี้ยังพบอาการอื่น ๆ อีกเช่น ไข้ น้ำหนักลด เบื่ออาหาร เหงื่อออกเวลากลางคืน เป็นผื่นหรือตุ่ม ก้อนนูนที่ผิวหนัง มีก้อนในท้อง ปวดท้อง ตับม้ามโต ตัวเหลือง ตาเหลือง หรือซีดลง

#### สาเหตุการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

ภาวะนิวโทรฟิลต่ำเกิดได้จากที่มีการผลิตเม็ดเลือดขาวลดลง เม็ดเลือดขาวถูกทำลาย หรือมีการสะสมของเม็ดเลือดขาวตามอวัยวะต่าง ๆ นอกกระบบหมุนเวียนเลือด ซึ่งการผลิตเม็ดเลือดขาวได้ลดลงมาจากหลายสาเหตุ เช่น โรคบางชนิด รวมทั้งพิษจากยา การขาดวิตามิน การติดเชื้อไวรัส และความผิดปกติของไขกระดูก สาเหตุที่เม็ดเลือดขาวถูกทำลายอาจเป็นจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสร้างแอนติบอดีมาทำลายเม็ดเลือดขาวโดยตรง หรือจากการถูกกระตุ้นด้วยยาที่ได้รับ และ

การสะสมของเม็ดเลือดขาวในระบบหมุนเวียนเลือดเกิดจากการติดเชื้อหนองพยาธิ และการฟอกไต (41)

ยาที่มีผลต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำที่พบได้บ่อยคือยาเคมีบำบัด ยาเคมีบำบัดส่วนมากทำให้เกิดภาวะกดการทำงานของไขกระดูก จำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดจะลดลงต่ำสุดภายใน 7-14 วันหลังจากได้รับยา ในขณะที่จำนวนเม็ดเลือดแดงอาจใช้เวลาหลายสัปดาห์กว่าจำนวนจะลดลงต่ำสุด แต่มียาเคมีบำบัดอยู่ 2-3 ชนิด ที่ไม่มีผลกดการทำงานของไขกระดูกในขนาดยาปกติ ได้แก่ floxuridine, vincristine, bleomycin และ cisplatin จึงนิยมนำยาเหล่านี้ไปให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ๆ (7, 42)

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะกดการทำงานของไขกระดูกจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ ชนิดยา ขนาดยา วิธีการให้ยา ความถี่ในการให้ยา การเปลี่ยนแปลงยาภายในร่างกาย การได้รับรังสีรักษา ภาวะความเจ็บป่วยที่เป็นร่วมด้วย ความไวของเซลล์เม็ดเลือด และการกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก จากปัจจัยดังกล่าวทำให้ภาวะกดไขกระดูกเกิดขึ้นเร็วและนานขึ้น โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่เกิดนิวโทรฟิลต่ำในรอบการรักษาแรก (43-45) และหากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดซ้ำอีกในช่วงที่เม็ดเลือดกำลังมีการฟื้นตัวจะยิ่งทำให้เกิดการกดไขกระดูกมากขึ้น ซึ่งอาจทำให้ต้องลดขนาดยาที่ใช้ในการรักษาลง หรือเลื่อนการรักษาออกไป

### ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

การวิจัยของ Morrison และคณะ ได้ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วย NHL และมะเร็งเต้านม ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาเลือกใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว โดยทำการวิจัยแบบย้อนหลังในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดในรอบการรักษาที่ 1 ในสถาบันการแพทย์และสถาบันมะเร็งจำนวน 16 แห่งในปี พ.ศ. 2534-2542 พบอัตราการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำหรือไขจากนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 59 พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะดังกล่าว ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12.0 กรัม/เดซิลิตร โรคหัวใจ โรคไต หรือโรคตับ ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดเต็มการรักษา และไม่ได้รับยา G-CSF ใน 5 วันหลังได้รับยาเคมีบำบัด (46)

Lyman และคณะ ทำการรวบรวมข้อมูลจากการวิจัยต่าง ๆ ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด เพื่อนำมาพัฒนาเป็นแบบทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าวสูง และเป็นแนวทางในการเลือกใช้ยา G-CSF อย่างเหมาะสมและคุ้มค่า พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำและไขจากนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วย NHL ดังนี้ อายุมากกว่า 65 ปี สมรรถภาพการทำกิจวัตรประจำวันต่ำ โรคหัวใจหรือโรคไต ระดับแอลบูมินน้อยกว่า 3.5 กรัม/เดซิลิตร ระดับ LDH มากกว่า

200 ยูนิท/ลิตร ANC ต่ำกว่า 1,000 เซลล์/ไมโครลิตร ได้รับยา cyclophosphamide ขนาดสูงหรือได้รับยา etoposide และไม่ได้รับยา G-CSF แต่ในการวิจัยยังมีข้อจำกัดคือเป็นการวิจัยแบบย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวนน้อยจึงขาดการตรวจสอบความแม่นยำ ข้อมูลไม่ครบ และในแต่ละการวิจัยที่นำข้อมูลมารวบรวมมีความแตกต่างกันในด้านการพิจารณาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (31)

จากการวิจัยในปี พ.ศ. 2534-2542 โดย Lyman และคณะ พบปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไข้จากนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง Intermediate-grade ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP คือ อายุมากกว่า 65 ปี โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคไต ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/เดซิลิตร ได้รับ RDI มากกว่าร้อยละ 80 และการไม่ได้รับ G-CSF หลังได้รับยาเคมีบำบัด (47) และจากการทำการวิจัยย้อนหลังเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการลด RDI ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดรุกราน (aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP และ CHOP ร่วมกับ rituximab หรือ CNOP (cyclophosphamide, mitoxantrone, vincristine, prednisolone) พบว่า ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ระยะโรคลุกลาม (ระยะ 3 หรือ 4) สมรรถภาพการทำงานวัดประจำวันน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 และการไม่ได้รับ G-CSF เพื่อป้องกันภาวะนิวโทรฟิลต่ำ มีผลลด RDI ของผู้ป่วย และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดไข้จากนิวโทรฟิลต่ำ คือ อายุมากกว่า 60 ปี เพศหญิง ระยะโรคลุกลาม สมรรถภาพการทำงานวัดประจำวันน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 และจำนวน ANC น้อยกว่า 1,000 เซลล์/ไมโครลิตร (48)

ปี 2005 Dulan และคณะ จัดทำแนวทางการพยาบาลสำหรับภาวะนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด เพื่อให้การเลือกใช้ยา G-CSF มีประโยชน์และคุ้มค่ามากที่สุดต่อผู้ป่วย แนวทางการพยาบาลพัฒนาขึ้นตามแนวทางการใช้ยา G-CSF ของ ASCO 2000, NCCN 2005 และ EORTC 2003 หลักปฏิบัติในการประเมินความเสี่ยงการเกิดนิวโทรฟิลต่ำพิจารณาจากรูปแบบยาเคมีบำบัด และปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของผู้ป่วย เช่น อายุ โรคประจำตัว สมรรถภาพการทำงานวัดประจำวัน สถานะโภชนาการ (ประเมินจากระดับแอลบูมิน) และภูมิคุ้มกัน (ประเมินจากระดับเม็ดเลือดขาว) โดยผู้ป่วยแต่ละรายได้รับการประเมินความเสี่ยงทุกครั้งก่อนการรับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินว่ามีความเสี่ยงสูงจะได้รับยา G-CSF เพื่อป้องกันการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (12)

นอกจากนี้ Voog และคณะ ศึกษาพบว่าขนาดยาเคมีบำบัด การได้รับ G-CSF และสมรรถภาพการดูแลตนเองต่ำ สามารถช่วยในการทำนายการเกิดภาวะกดการทำงานของไขกระดูกจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้ (49)

ธานินทร์ อินทรกำชัย และคณะทำการวิจัยเพื่อสร้างรูปแบบในการทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ และไข้จากนิวโทรฟิลต่ำจากการให้ยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดรุกรานที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนมิถุนายน ปี พ.ศ.

2537 ถึง เดือนธันวาคม ปี พ.ศ. 2541 พบปัจจัยที่มาสารถใช้ทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ และ ไข่จากนิวโทรฟิลต่ำ คือ ระดับแอลบูมินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3.5 กรัม/เดซิลิตร ระดับ Lactate dehydrogenase (LDH) สูงกว่าระดับปกติ และภาวะมะเร็งต่อมน้ำเหลืองกระจายเข้าสู่ไขกระดูก (bonemarrow involvement of lymphoma) (50)

แม้การวิจัยดังกล่าวข้างต้นเป็นการวิจัยเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ แต่ ยังไม่มีการหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ ร่วมกัน เพื่อทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำได้อย่าง แน่นนอนและยังไม่มีการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเรื่องนี้ในประเทศไทย ดังนั้นการวิจัยที่เสนอนี้เป็นการ วิจัยหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ ต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดและ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองให้อยู่ในรูปแบบสมการ เพื่อความสะดวกในการประเมินการเกิดภาวะดังกล่าว ข้างต้น



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัยแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

1.1 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

1.1 กำหนดรูปแบบการวิจัย

1.2 สร้างเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1.3 การเก็บข้อมูลการวิจัย

1.4 ขั้นตอนการดำเนินงาน

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูลและอภิปรายผล

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

### 1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ศึกษาทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย ได้แก่ ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ และใช้จากนิวโทรฟิลต่ำ และข้อมูลโรคมะเร็งต่อมเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

## ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย

### 1. กำหนดรูปแบบการวิจัย

#### 1.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงสหสัมพันธ์ (Correlation research) โดยดำเนินการเก็บข้อมูลย้อนหลังเพื่อค้นหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ และสร้างแบบทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

#### 1.2 ระยะเวลาการวิจัย

ระยะเวลาดำเนินการวิจัยเริ่มตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน 2549 ถึงวันที่ 31 มกราคม 2550 โดยทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดให้ทางหลอดเลือดดำตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2545 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2549

#### 1.3 สถานที่ทำการวิจัย

ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ อาคารเคมีบำบัด และฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า

#### 1.4 ประชากรที่ทำการวิจัย

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดให้ทางหลอดเลือดดำทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่เข้ารับการรักษาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2545 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2549

#### 1.5 ขนาดตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำใช้ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดให้ทางหลอดเลือดดำทั้ง

ผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2545 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2549 ทั้งหมดที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง และทำการคัดเลือกผู้ป่วยจากกลุ่มที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองในอัตราส่วน 2 ต่อ 1 (51-53) โดยทำการสุ่มผู้ป่วยโดยใช้คอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาทดสอบหาความตรงของแบบจำลองทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำที่สร้างขึ้น

**เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย** ผู้ที่ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยจะต้องมีคุณสมบัติดังนี้

- 1) เป็นผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น โรคมะเร็งเม็ดเลือดและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือมีภาวะโรคกลับ (relapse)
- 2) อายุมากกว่า 18 ปี ขึ้นไป
- 3) ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัยวิจัยตามหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- 4) ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาใด ๆ มาก่อน หรือหากเคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน สูตรการรักษาใหม่ที่ได้รับต้องห่างจากสูตรการรักษาเดิมอย่างน้อย 21 วัน

**เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการวิจัย** ผู้ที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังนี้จะถูกคัดออกจากการวิจัย

- 1) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะนิวโทรฟิลต่ำจากสาเหตุอื่น ๆ นอกจากโรคมะเร็งเม็ดเลือดและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ได้แก่ การติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย เชื้อราและปรสิต โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรคอโตอิมมูน เช่น collagen vascular disease, drug hypersensitivity, serum sickness, histiocytosis X, Castieman's and Kawaski disease (54) เป็นต้น
- 2) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น โรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ ร่วมด้วย หรือผู้ป่วยที่มีประวัติโรคมะเร็งอื่นภายในระยะ 5 ปีก่อนหน้านี้
- 3) ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาที่มีผลการทำงานของไขกระดูกหรือยากระตุ้นเอนไซม์ของตับ เช่น Indomethacin, Sulfonamides, Methimazole, Phenytoin เป็นต้น
- 4) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวภายใน 3 อาทิตย์ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด หรือหลังได้รับยาเคมีบำบัด
- 5) ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีในช่วง 4 เดือนก่อนการได้รับยาเคมีบำบัดหรือได้รับการฉายรังสีร่วมกับการได้รับยาเคมีบำบัด
- 6) ผู้ป่วยที่มีผลเลือดแสดงว่ามีการติดเชื้อ
- 7) ไม่สามารถติดตามผลการรักษาได้

## 1.6 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบจำลองทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ หมายถึง แบบจำลองทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำที่พัฒนาโดยผู้วิจัย โดยแบบจำลองนี้จะอยู่ในรูปสมการ
2. ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวและต่อมน้ำเหลืองโดยแพทย์ทางโลหิตวิทยา
3. ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ (Absolute Neutrophil Count; ANC) ต่ำกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร (9, 13, 35)
4. ภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ (Absolute Neutrophil Count; ANC) ต่ำกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร ร่วมกับการมีอุณหภูมิมากกว่า 38.0 องศาเซลเซียส (13)
5. ยาเคมีบำบัด (cytotoxic drug) หมายถึง ยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำใช้ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่โรงพยาบาลพระปกเกล้า ซึ่งประกอบด้วยยาต่าง ๆ ดังนี้ bleomycin, cisplatin, cyclophosphamide, cytarabine, doxorubicin, etoposide, idarubicin, vinblastin, vincristine
6. สูตรยาเคมีบำบัด (chemotherapy regimen) หมายถึง ยาเคมีบำบัดมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ชนิดที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละรอบของการรับยา (cycle) ซึ่งเป็นสูตรการให้ยาเคมีบำบัดของโรงพยาบาลพระปกเกล้า ประกอบด้วยสูตรยาเคมีบำบัด ดังต่อไปนี้
  - 1) CHOP ประกอบด้วยยา cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisolone
  - 2) CVP ประกอบด้วยยา cyclophosphamide, vincristine และ prednisolone
  - 3) ESHAP ประกอบด้วยยา etoposide, methylprednisolone, cytarabine และ cisplatin
  - 4) Cytarabine ร่วมกับ antracyclin ประกอบด้วยยา cytarabine, doxorubicin หรือ idarubicin
  - 5) HIDAC ประกอบด้วยยา cytarabine
  - 6) CMOPP/ABV ประกอบด้วยยา cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, 6-mercaptopurine, doxorubicin, bleomycin และ vinblastin
  - 7) ABV ประกอบด้วยยา doxorubicin , bleomycin และ vinblastin
7. รอบของการรักษา (cycle) หมายถึง ระยะห่างของเวลาในการให้ยาเคมีบำบัดในแต่ละครั้ง ซึ่งขึ้นอยู่กับสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ โดยเป็นระยะเวลาตั้งแต่ที่ผู้ป่วยได้รับยาในวัน



แรกจนถึงวันที่จะรับยาเคมีบำบัดในครั้งต่อไป เช่น ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดวันละ 1 ครั้ง 5 วันติดต่อกันทุก 21 วัน ดังนั้น 1 รอบของการรับยาคือ 21 วัน

8. ปริมาณยาเคมีบำบัดต่อระยะเวลา (chemotherapy dose intensity) หมายถึง ปริมาณยาเคมีบำบัดที่ให้ต่อหน่วยเวลาเป็น  $\text{มก.}/\text{ม}^2/\text{สัปดาห์}$  โดยไม่ขึ้นกับวิธีการบริหารหรือเวลาที่ให้ยา (55)
9. Relative dose intensity (RDI) หมายถึง ปริมาณยาที่ให้ต่อหน่วยเวลา เทียบกับยามาตรฐาน (55)
10. Average Relative Dose Intensity (ARDI) หมายถึง ค่าเฉลี่ยของปริมาณยาทุกตัวที่ให้ต่อหน่วยเวลา เทียบกับยามาตรฐาน (55)
11. การทดสอบความตรง (validity) หมายถึง การทดสอบความตรงของแบบจำลองที่ใช้ทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (56)
12. ความไว (sensitivity) หมายถึง ความสามารถของแบบจำลองที่ใช้ทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่จะทำนายว่าผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริง (56)
13. ความจำเพาะ (specificity) หมายถึง ความสามารถของแบบจำลองที่ใช้ทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่จะทำนายว่าผู้ป่วยไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริง (56)
14. ค่าทำนายผลบวก (positive predictive value) หมายถึง สัดส่วนของผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำจริงในผู้ป่วยที่แบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำ (56)
15. ค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) หมายถึง สัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริงในผู้ป่วยที่แบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ (56)
16. ค่า posttest likelihood if test negative หมายถึง สัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำตามการทำนายของแบบจำลอง แต่ผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำจริง ในผู้ป่วยที่แบบจำลองทำนายว่าเกิดนิวโทรฟิลต่ำทั้งหมด (57)
17. ค่าอัตราผลบวกคลวง (false positive rate) หมายถึง โอกาสที่ผู้ป่วยไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริง จะเกิดนิวโทรฟิลต่ำจากการทำนายของแบบจำลอง (57)
18. ค่าอัตราผลลบคลวง (false negative rate) หมายถึง โอกาสที่ผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำจริงจะไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจากการทำนายของแบบจำลอง (57)
19. ค่าความถูกต้องหรือความแม่นยำ (accuracy) หมายถึง ผลของแบบจำลองทำนายที่ตรงกับความ เป็นจริงในการทดสอบทั้งหมด คือจำนวนที่แบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำและผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำขึ้นจริง และจำนวนที่แบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำและผู้ป่วยไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริง (57)

20. ค่า Likelihood ratio หมายถึง ค่าที่บอกให้ทราบว่า ถ้าแบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำ แล้วผู้ป่วยมีโอกาสเกิดนิวโทรฟิลต่ำจริงเป็นกี่เท่าของผู้ป่วยที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ (57)

## 2. สร้างเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ดำเนินการสร้างเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยดังนี้

1. เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย (ภาคผนวก ก)
2. หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (ภาคผนวก ข)
3. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (ภาคผนวก ค)
4. ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย (ภาคผนวก ง)
5. ข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (ภาคผนวก จ)
6. สูตรยาเคมีบำบัดที่เกี่ยวข้องในงานวิจัย (ภาคผนวก ฉ)

## 3. การเก็บข้อมูลการวิจัย

เก็บข้อมูลทั่วไปและตัวแปรต่าง ๆ ของผู้ป่วยจากเวชระเบียนของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว น้ำหนัก ส่วนสูง ชนิดมะเร็ง ระยะมะเร็ง ภาวะการกระจายของเซลล์มะเร็ง สูตรยาเคมีบำบัด ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ผลทางห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยา ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด จำนวนไม่เกิน 6 รอบการรักษา ลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่จัดทำขึ้น (ภาคผนวก ค)

## 4. ขั้นตอนการดำเนินงาน

1. ประสานงานกับหน่วยงานภายในโรงพยาบาลพระปกเกล้าที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย ได้แก่ หน่วยเตรียมยาเคมีบำบัด ห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม และฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ
2. คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัยจากเวชระเบียนของผู้ป่วย โดยมีขั้นตอนการดำเนินการวิจัยดังรูปที่ 2
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกจะได้รับการชี้แจงเกี่ยวกับวัตถุประสงค์วิธีการวิจัยและประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ โดยการโทรศัพท์หรือส่งจดหมายเพื่อขอความร่วมมือ พร้อมทั้งให้ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
4. บันทึกข้อมูลของผู้ป่วยและตัวแปรที่เกี่ยวข้องลงในแบบบันทึกการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดที่จัดเตรียมไว้ไม่เกิน 6 รอบการรักษา
5. รวบรวมข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยและกำหนดรหัสของค่าตัวแปรต่าง ๆ

6. ทำการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกชนิดตัวแปรเดียว (univariate logistic regression analysis) เพื่อหาตัวแปรที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำเพื่อนำมาสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ โดยใช้เทคนิคการเลือกตัวแปรอิสระเข้าสมการถดถอยโลจิสติกชนิด enter และความเปรียบต่าง (contrast) ชนิด indicator กำหนดระดับนัยสำคัญเท่ากับ 0.05

7. นำตัวแปรที่มีระดับนัยสำคัญจากการวิเคราะห์ในข้อที่ 6 มาหาความสัมพันธ์ต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำโดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกชนิดหลายตัวแปร (multivariate logistic regression analysis) โดยใช้เทคนิคการเลือกตัวแปรอิสระเข้าสมการถดถอยโลจิสติกชนิด enter และความเปรียบต่าง (contrast) ชนิด indicator เพื่อนำมาสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

8. ทำการสุ่มผู้ป่วยที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองโดยใช้คอมพิวเตอร์ในอัตราส่วน 2 ต่อ 1 หาค่าความน่าจะเป็นในการเกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยแต่ละราย จากแบบจำลองทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำที่สร้างขึ้น เพื่อนำมาหาค่าความไว (sensitivity) ค่าความจำเพาะ (specificity) ค่าความถูกต้อง (accuracy) เส้นโค้งที่ใช้บ่งบอกจุดตัดสินใจในการเลือก (receiver operating characteristic curves; ROC curves) ซึ่งเป็นกราฟระหว่าง แกน X คือ 1 - ค่าความจำเพาะ และแกน Y คือค่าความไว และค่าพื้นที่ใต้กราฟของ ROC curves (area under the curve; AUC) ของแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ เพื่อตรวจสอบความตรงของแบบจำลองที่สร้างขึ้น

9. สรุปและวิเคราะห์ผลการวิจัย

### ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูลและอภิปรายผล

1. บันทึกรหัสข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดแต่ละรายลงในคอมพิวเตอร์โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล (Statistical Package for the Social Science; SPSS)

2. วิเคราะห์ข้อมูลในด้านต่าง ๆ ดังนี้

#### 2.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำด้านต่าง ๆ ได้แก่ เพศ (ร้อยละ) อายุ (ร้อยละ) พื้นที่ผิวกาย (ม<sup>2</sup>ชว.) ชนิดของโรคมะเร็ง (ร้อยละ) ระยะมะเร็ง (ร้อยละ) ภาวะโรคกลับ (ร้อยละ) การกระจายของเซลล์มะเร็งสู่ไขกระดูก (ร้อยละ) สูตรยาเคมีบำบัด (ร้อยละ) ผลปฏิบัติการทางโลหิตวิทยา (complete blood count) (ร้อยละ) ระดับ LDH (ร้อยละ) และ RDI (ร้อยละ) ทดสอบความแตกต่างทางสถิติของทั้ง 2 กลุ่ม โดยการทดสอบไคสแควร์ (Chi - square test) สำหรับค่าร้อยละ และการทดสอบแบบที (t - test Statistic) สำหรับการทดสอบค่าเฉลี่ย โดยกำหนดระดับนัยสำคัญของการทดสอบเท่ากับ 0.05

## 2.2 ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำใช้ binary logistic regression analysis โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์จะถูกระบุไว้ด้วยความถดถอยโลจิสติกชนิดตัวแปรเดียว โดยกำหนดระดับนัยสำคัญเท่ากับ 0.05 เพื่อหาตัวแปรที่มีความสำคัญต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ จากนั้นจึงนำตัวแปรที่มีความสำคัญจากการวิเคราะห์ในขั้นต้นมาวิเคราะห์ต่อโดยใช้การวิเคราะห์ด้วยความถดถอยโลจิสติกชนิดหลายตัวแปร เพื่อให้ได้แบบจำลองทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

## 2.3 ทดสอบความถูกต้องของแบบทำนาย

ทดสอบความถูกต้องของแบบทำนายโดยหาค่าความไว ความจำเพาะ และ AUC โดยนำค่าคะแนนการทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำของผู้ป่วยมากำหนดจุดตัด (cut-off point) ที่ค่าคะแนนการทำนายที่ระดับคะแนนต่าง ๆ กันเพื่อหาความไว และ 1 - ค่าความจำเพาะ เพื่อนำมาสร้าง ROC curves และหาค่า AUC จาก ROC curves ที่สร้างขึ้น โดยกำหนดค่า AUC มากกว่า 0.5 จึงจะถือว่าแบบจำลองมีประสิทธิภาพในการแยกกลุ่มเสี่ยงได้ และใช้จำนวนนิวโทรฟิลสมบูรณ์หลังได้รับยาเคมีบำบัดมีค่าน้อยกว่า 500 เซลล์ จึงจะถือว่าผู้ป่วยเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำขึ้นเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard)

การหาค่าความไว และความจำเพาะของแบบจำลองใช้ตาราง two-by-two (56) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่าง ผลการทำนายจากแบบจำลอง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

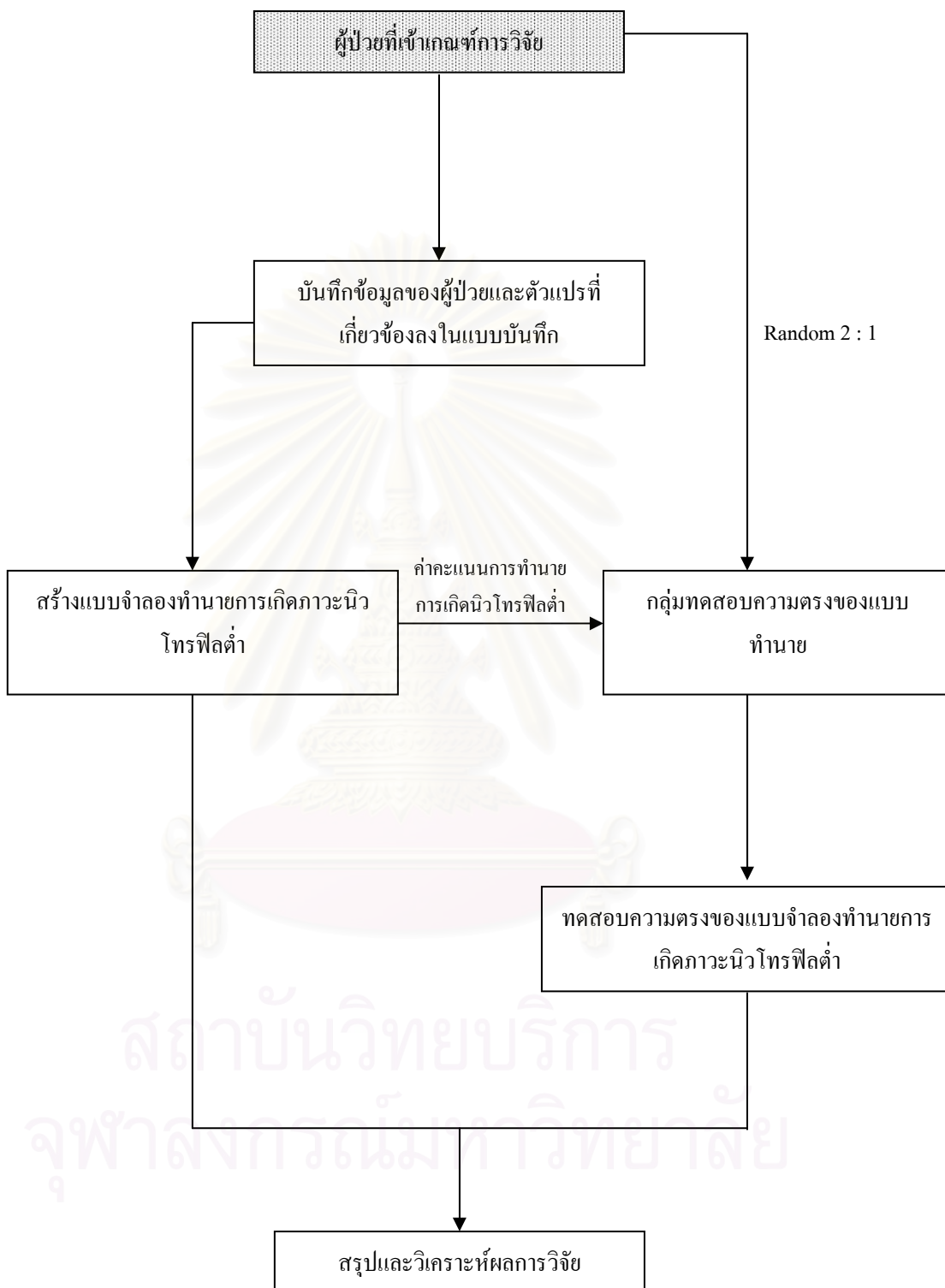
ผลการทำนายจากแบบจำลอง	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ		รวม
	เกิด neutropenia	ไม่เกิด neutropenia	
เกิด neutropenia	a	b	a + b
ไม่เกิด neutropenia	c	d	c + d
รวม	a + c	b + d	a + b + c + d

- a = จำนวนผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำขึ้นจริง และแบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำ
- b = จำนวนผู้ป่วยที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริง แต่แบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำ
- c = จำนวนผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำขึ้นจริง แต่แบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ
- d = จำนวนผู้ป่วยที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริง และแบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ
- a+c = จำนวนผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริงทั้งหมด
- b+d = จำนวนผู้ป่วยที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริงทั้งหมด

ความไว (sensitivity)	=	$[a / (a+c)] \times 100$
ค่าความจำเพาะ (specificity)	=	$[d / (b+d)] \times 100$
ค่าทำนายผลบวก (positive predictive value)	=	$[a / (a+b)] \times 100$
ค่าทำนายผลลบ (negative predictive value)	=	$[d / (c+d)] \times 100$
ค่า posttest likelihood if test negative	=	$[c / (c+d)] \times 100$
ค่าอัตราผลบวกปลอม (false positive rate)	=	$[b / (b+d)] \times 100$
ค่าอัตราผลลบปลอม (false neagative rate)	=	$[c / (a+c)] \times 100$
ค่าความถูกต้อง	=	$[(a+d) / (a+b+c+d)] \times 100$
Likelihood ratio	=	$[a / (a+c)] / [b / (b+d)]$



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 2 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

## บทที่ 4

### ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

การวิจัยนี้ได้ดำเนินการเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เข้ารับยาเคมีบำบัด ซึ่งมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การวิจัยทั้งหมดจำนวน 175 ราย แบ่งเป็นเพศชาย 94 ราย (ร้อยละ 53.71) เพศหญิง 81 ราย (ร้อยละ 46.29) มีอายุระหว่าง 18 ถึง 88 ปี อายุเฉลี่ยเท่ากับ  $50.91 \pm 18.14$  ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 60 ปี คิดเป็นร้อยละ 34.30 ผู้ป่วยมีพื้นที่ผิวกายเฉลี่ย  $1.527 \pm 0.15$  ม.<sup>2</sup> จากการวิจัยพบผู้ป่วยมะเร็งที่มีโรคอื่น ๆ ร่วมด้วยได้แก่ โรคเบาหวาน โรคตับ โรคหลอดเลือดและหัวใจ โรคปอด และโรคเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น คิดเป็นร้อยละ 6.29, 5.71, 4.57, 4.57 และ 4.00 ตามลำดับ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	จำนวนผู้ป่วย ราย (ร้อยละ)
เพศ	175
ชาย	94 (53.71)
หญิง	81 (46.29)
อายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	50.91 $\pm$ 18.14
< 20	7 (4.00)
21-30	23 (13.1)
31-40	22 (12.60)
41-50	28 (16.00)
51-60	35 (20.00)
> 60	60 (34.30)
พื้นที่ผิวกาย (ม. <sup>2</sup> ) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	1.527 $\pm$ 0.15
ประวัติการเจ็บป่วย*	44 (25.14)
โรคเบาหวาน	11 (6.29)
โรคตับ	10 (5.71)
โรคหลอดเลือดและหัวใจ	8 (4.57)
โรคปอด	8 (4.57)
โรคเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น	7 (4.00)

\* ข้อมูลเฉพาะที่มีการบันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วย

ผู้ป่วยเข้ารักษาเคมีบำบัดด้วยโรค NHL มากที่สุดจำนวน 131 ราย (ร้อยละ 74.86) รองลงมา คือ ANLL จำนวน 37 ราย (ร้อยละ 21.14) HD จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 3.43) และ CML 1 ราย (ร้อยละ 0.57) ผู้ป่วย NHL เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบ่งตามสูตรการรักษาออกเป็น 3 สูตรการรักษา คือ สูตร CHOP จำนวน 66 ราย (ร้อยละ 37.70) สูตร CVP จำนวน 50 ราย (ร้อยละ 28.60) และสูตร ESHAP จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 8.60) ผู้ป่วย HD ได้รับการรักษาด้วยยาสูตร CMOPP/ABV จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 2.90) และสูตร ABV จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.60) ผู้ป่วย ANLL ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร cytarabine ร่วมกับ antracyclines จำนวน 27 ราย (ร้อยละ 15.43) สูตร HIDAC จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 5.71) และผู้ป่วย CML ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร cytarabine ร่วมกับ antracyclines จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.57) ดังตารางที่ 4 และปริมาณยาที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อเทียบกับยามาตรฐานเฉลี่ย (ARDI) เท่ากับร้อยละ  $86.56 \pm 15.76$

ตารางที่ 4 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามชนิดมะเร็งและสูตรยาเคมีบำบัด

ชนิดมะเร็ง	สูตรยาเคมีบำบัด	เพศ		จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
		ชาย	หญิง		
NHL		72	59	131	74.86
	CHOP	33	33	66	37.72
	CVP	29	21	50	28.57
	ESHAP	10	5	15	8.57
HD		4	2	6	3.43
	CMOPP/ABV	3	2	5	2.86
	ABV	1	-	1	0.57
ANLL		17	20	37	21.14
	cytarabine+antracyclines	14	13	27	15.43
	HIDAC	3	7	10	5.71
CML		1	-	1	0.57
	cytarabine+antracyclines	1	-	1	0.57



ผู้ป่วย 175 ราย พบมีภาวะโรคกลับจำนวน 46 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.29 และตรวจพบเซลล์มะเร็งในไขกระดูกจำนวน 64 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.57 นอกจากนี้พบผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจำนวน 130 ราย โดยพบมากที่สุดในระยะที่ 4 ถึงจำนวน 67 รายคิดเป็นร้อยละ 51.54 ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ระยะโรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

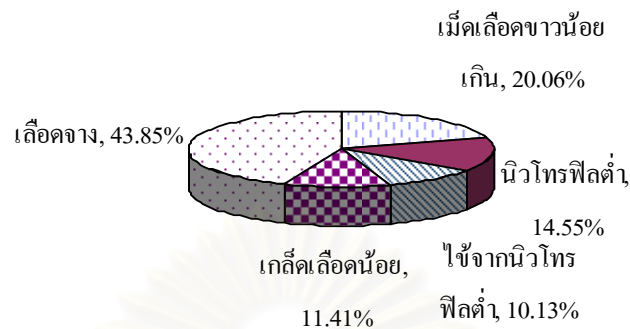
ระยะโรค	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ระยะที่ 1	17	13.08
ระยะที่ 2	33	25.38
ระยะที่ 3	13	10.00
ระยะที่ 4	67	51.54

สำหรับผลปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาก่อนได้รับยาเคมีบำบัดพบจำนวนนิวโทรฟิลล์ต่ำเฉลี่ยเท่ากับ  $5,694.09 \pm 9,469.42$  เซลล์/ลบ. จำนวนเม็ดเลือดแดงเท่ากับ  $4.04 \pm 0.94 \times 10^6$  เซลล์/ลบ. จำนวนเกล็ดเลือดเท่ากับ  $258.08 \pm 171.34$  เซลล์/ลบ. ระดับฮีโมโกลบินเท่ากับ  $10.87 \pm 2.45$  กรัม/ดล. ระดับ LDH เฉลี่ยเท่ากับ  $867.04 \pm 1,068.17$  ยูนิต/ลิตร ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ผลปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาก่อนได้รับยาเคมีบำบัด

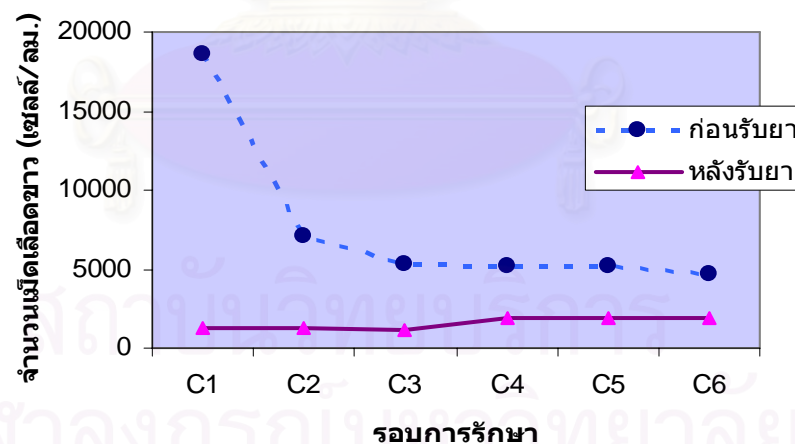
ผลปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาก่อนได้รับยาเคมีบำบัด	ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
ANC (cells/mm <sup>3</sup> )	$5,694.09 \pm 9,469.42$
RBC ( $\times 10^6$ cells/mm <sup>3</sup> )	$4.04 \pm 0.94$
Platelets (cells/mm <sup>3</sup> )	$258.08 \pm 171.34$
Hgb (g/dL)	$10.87 \pm 2.45$
LDH (U/L)	$867.04 \pm 1,068.17$

ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจำนวน 691 ครั้ง พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดจำนวน 1,017 ครั้ง ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวน้อยเกินจำนวน 204 ครั้ง (ร้อยละ 20.06) นิวโทรฟิลล์ต่ำจำนวน 148 ครั้ง (ร้อยละ 14.55) ไขจากนิวโทรฟิลล์ต่ำจำนวน 103 ครั้ง (ร้อยละ 10.13) เกล็ดเลือดน้อยจำนวน 116 ครั้ง (ร้อยละ 11.41) และเลือดจางจำนวน 446 (ร้อยละ 43.85) ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 จำนวนอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือด

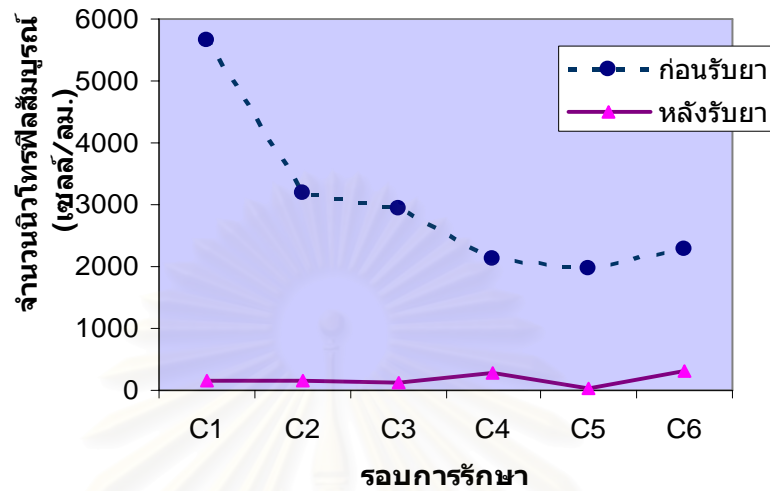
ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวน้อยเกินพบค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนได้รับยาเคมีบำบัดลดลงตามจำนวนรอบการรักษาที่เพิ่มขึ้น โดยจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนรับยาเคมีบำบัดมีจำนวนเพิ่มขึ้นมาในระดับใกล้เคียงกันในแต่ละรอบการรักษาแต่ไม่สามารถเพิ่มจำนวนจนใกล้เคียงกับจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนให้ยาเคมีบำบัดในครั้งแรก ในขณะที่ค่าเฉลี่ยจำนวนเม็ดเลือดขาวหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดในแต่ละรอบการรักษาลดจำนวนลงมาในระดับใกล้เคียงกัน ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4 จำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวน้อยเกิน

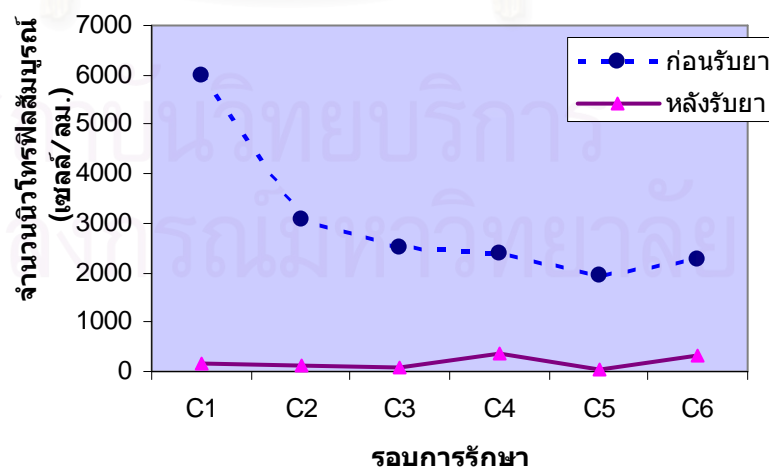
ผู้ป่วยที่เกิดภาวะนิ่วทอฟิลต่ำพบจำนวนนิ่วทอฟิลสัมบูรณ์ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดลดลงตามจำนวนรอบการรักษาเช่นเดียวกับการเกิดเม็ดเลือดขาวน้อยเกิน โดยจำนวนนิ่วทอฟิลสัมบูรณ์มีจำนวนลดลงในระดับใกล้เคียงกันหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด และเพิ่มจำนวนขึ้นก่อนที่จะได้รับ

ยาเคมีบำบัดในรอบการรักษาถัดไป แต่จำนวนนิวโทรฟิลล์ที่เพิ่มขึ้นนั้นไม่สามารถเพิ่มขึ้นจนมีจำนวนใกล้เคียงกับก่อนได้รับยาเคมีบำบัดในครั้งแรกดังแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 จำนวนนิวโทรฟิลล์ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำ

เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่เกิดภาวะไข้จากนิวโทรฟิลต่ำ พบจำนวนนิวโทรฟิลล์ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดลดลงหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด และเพิ่มจำนวนขึ้นก่อนที่จะได้รับยาเคมีบำบัดในรอบการรักษาถัดไป โดยจำนวนนิวโทรฟิลล์ที่ลดลงมีจำนวนใกล้เคียงกันในแต่ละรอบการรักษา ในขณะที่จำนวนนิวโทรฟิลล์ที่เพิ่มจำนวนขึ้นมีจำนวนน้อยกว่านิวโทรฟิลล์ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดในรอบการรักษาแรกดังรูปที่ 6



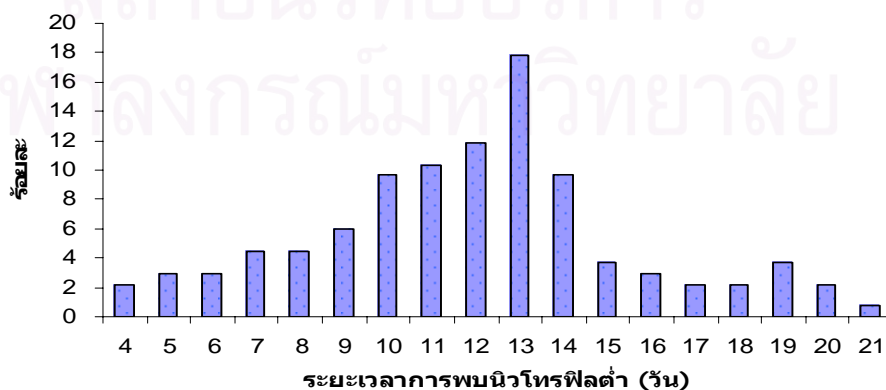
รูปที่ 6 จำนวนนิวโทรฟิลล์ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยเกิดไข้จากนิวโทรฟิลต่ำ

ในการพบผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำในครั้งแรกของการรักษา พบได้ทั้ง 6 รอบการรักษา จากการวิจัยครั้งนี้พบการเกิดนิวโทรฟิลต่ำจำนวน 83 ราย โดยพบผู้ป่วยร้อยละ 80.72 เกิดนิวโทรฟิลต่ำในครั้งแรกของการได้รับยาเคมีบำบัด ดังแสดงในตารางที่ 7 ซึ่งใกล้เคียงกับการวิจัยของ Crawford (58)

ตารางที่ 7 การเกิดนิวโทรฟิลต่ำครั้งแรกจำแนกตามชนิดมะเร็งและสูตรการรักษา

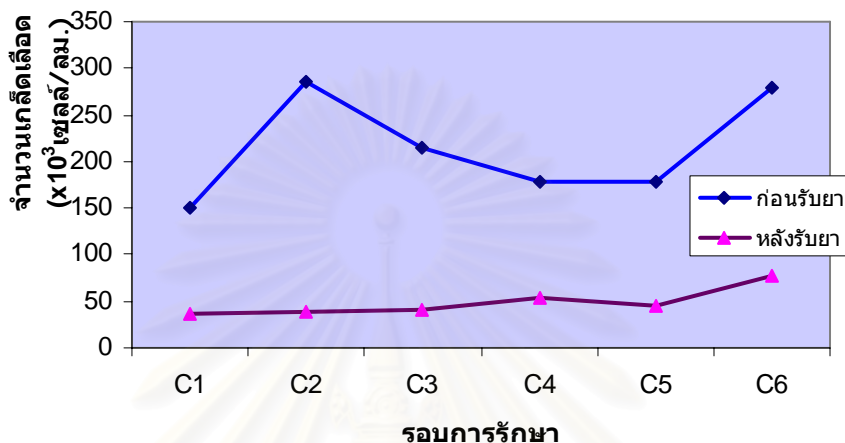
ชนิดมะเร็ง	สูตรการรักษา	รอบการรักษาที่ (ราย)						รวม
		1	2	3	4	5	6	
NHL	CHOP	18	4	3	-	1	1	27
	CVP	3	1	-	-	1	-	5
	ESHAP	9	3	1	-	-	-	13
ANLL	cytarabine+anthracycline	24	-	-	-	-	-	24
	HIDAC	10	-	-	-	-	-	10
HD	CMOPP/ABV	2	1	-	-	-	-	3
CML	cytarabine+anthracycline	1	-	-	-	-	-	1
รวม (ร้อยละ)		67 (80.72)	9 (10.84)	4 (4.82)	-	2 (2.41)	1 (1.20)	83 (100)

ความถี่ในการเกิดนิวโทรฟิลต่ำพบตั้งแต่วันที่ 4 – 21 หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด โดยผู้ป่วยมาพบแพทย์ก่อนแพทย์นัดด้วยอาการผิดปกติอื่น ๆ เช่น ไข้ ไอ หนาวสั่น และมีการเจาะเลือดจึงพบว่าผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำขึ้น พบผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการผิดปกติมากที่สุดในช่วง 10-14 วันหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ดังรูปที่ 7



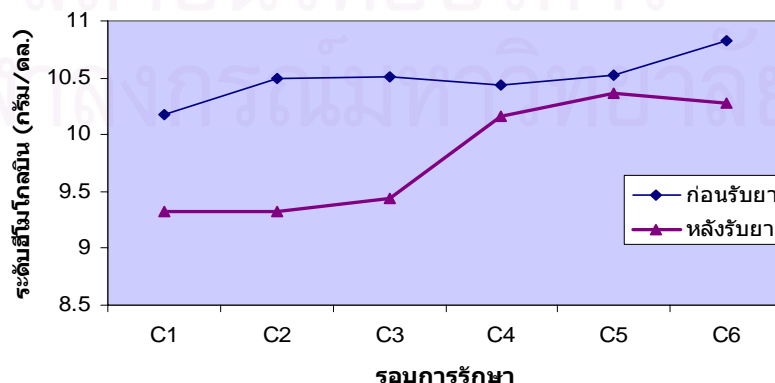
รูปที่ 7 ระยะเวลาการพบนิวโทรฟิลต่ำหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด

จำนวนเกล็ดเลือดของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อยหลังได้รับยาเคมีบำบัด ส่วนใหญ่มีค่าเฉลี่ยไม่เกิน  $50 \times 10^3$  เซลล์/ลบ. ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับเกล็ดเลือดทดแทนเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกผิดปกติ มีผลทำให้จำนวนเกล็ดเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัดมีค่าแตกต่างกันในแต่ละรอบการรักษา รูปที่ 8



รูปที่ 8 จำนวนเกล็ดเลือดก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยเกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อย

สำหรับการเกิดภาวะเลือดจาง ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดที่พบมากที่สุด พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดสูงกว่าหลังได้รับยาเคมีบำบัด ดังรูปที่ 9 โดยผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินต่ำจะได้รับเลือดทดแทนเพื่อเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน พบค่าเฉลี่ย  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดเท่ากับ  $10.87 \pm 2.45$  กรัม/ดล. ซึ่งมีค่าต่ำกว่าระดับฮีโมโกลบินปกติ (ค่าปกติเท่ากับ 13.6-17.2 และ 11.6-15.6 กรัม/ดล. ในเพศหญิงและเพศชายตามลำดับ) (59) แสดงว่ายังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเลือดจางร่วมด้วย เช่น ความผิดปกติของไขกระดูก



รูปที่ 9 ระดับฮีโมโกลบินก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดจาง

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการวิจัยจำนวน 175 ราย เกิดนิวโทรฟิลต่ำจำนวน 83 ราย (ร้อยละ 47.43) และไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจำนวน 92 ราย (ร้อยละ 52.57) ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำแสดงดังตารางที่ 9

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำในด้านลักษณะของผู้ป่วยได้แก่ อายุของผู้ป่วย ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสอดคล้องกับ การวิจัยของซานินทร์ (50) ซึ่งทำการวิจัยในผู้ป่วย NHL ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ไม่พบความแตกต่างของการเกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยสูงอายุเช่นกัน แต่แตกต่างจากการวิจัยอื่น ๆ (9, 31, 46, 47) ที่พบการเกิดนิวโทรฟิลต่ำเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี แต่จากการวิจัยที่ผ่านมาเป็นการวิจัยในผู้ป่วย NHL เพียงโรคเดียวเท่านั้น ยังไม่มีการวิจัยในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด HD ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี อีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การเกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี ต่ำกว่าที่มีการวิจัยอาจเกิดเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการใช้ยาเคมีบำบัดสูตร CVP ถึงร้อยละ 55.10 ดังตารางที่ 8 ซึ่งยาเคมีบำบัดสูตรนี้พบว่าทำให้เกิดนิวโทรฟิลต่ำได้ไม่มากนัก (23) จึงทำให้อัตราการเกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปีลดลง

ตารางที่ 8 การใช้สูตรยาเคมีบำบัดจำแนกตามอายุของผู้ป่วย

สูตรยาเคมีบำบัด	จำนวนผู้ป่วย ราย (ร้อยละ)	
	อายุ $\geq$ 65 ปี	อายุ $<$ 65 ปี
CHOP	17 (34.69)	49 (38.89)
CVP	27 (55.10)	23 (18.25)
ESHAP	1 (2.04)	14 (11.11)
cytarabine + anthracycline	3 (6.12)	25 (19.84)
HIDAC	- (0.00)	10 (7.94)
CMOPP/ABV	1 (2.04)	4 (3.17)
ABV	- (0.00)	1 (0.79)
รวม	49 (100)	126 (100)

นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างของเพศและผู้ป่วยมะเร็งที่มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคตับ เบาหวาน โรคเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น และโรคปอด ต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำแตกต่างจากการวิจัยอื่น (12, 31, 60) ที่พบการเกิดนิวโทรฟิลต่ำเพิ่มขึ้นในเพศหญิง และผู้ป่วยที่มีโรคปอด โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคตับ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้มีจำนวนน้อยจึงทำให้ไม่พบความแตกต่างของเพศและผู้ป่วยมะเร็งที่มีโรคประจำตัว

ตารางที่ 9 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มเกิด นิวโทรฟิลต่ำ ราย (ร้อยละ)	กลุ่มไม่เกิด นิวโทรฟิลต่ำ ราย (ร้อยละ)	p-value*
อายุ:	83	92	0.275
อายุ $\geq$ 65 ปี	20 (24.09)	29 (31.52)	
อายุ < 65 ปี	63 (75.91)	63 (68.48)	
เพศ:	83	92	0.631
ชาย	43 (51.80)	51 (55.43)	
หญิง	40 (48.20)	41 (44.57)	
พื้นที่ผิวกาย (ม. <sup>2</sup> ):*** (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	1.525 $\pm$ 0.14	1.528 $\pm$ 0.16	0.581
ประวัติการเจ็บป่วย:	20	24	
โรคเบาหวาน	5 (25.00)	6 (25.00)	1.000
โรคตับ	5 (25.00)	5 (20.83)	1.000**
โรคหลอดเลือดและหัวใจ	3 (15.00)	5 (20.83)	0.723**
โรคปอด	3 (15.00)	5 (20.83)	0.723**
โรคเลือดออกออกทางเดินอาหารส่วนต้น	4 (20.00)	3 (12.50)	0.709**
ชนิดมะเร็ง:	83	92	< 0.001
NHL	45 (54.22)	86 (93.48)	
ANLL	35 (42.17)	2 (2.17)	
HD	2 (2.41)	4 (4.35)	
CML	1 (1.20)	- (0.00)	
ภาวะโรคกลับ:	83	92	0.453
มี	24 (28.92)	22 (23.91)	
ไม่มี	59 (71.08)	70 (76.09)	
การกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก:	83	92	< 0.001
มี	48 (57.83)	16 (17.39)	
ไม่มี	35 (42.17)	76 (82.61)	
ระยะโรค (มะเร็งต่อมน้ำเหลือง):	46	84	0.293
ระยะที่ 1	3 (6.52)	14 (16.67)	
ระยะที่ 2	11 (23.91)	22 (26.19)	
ระยะที่ 3	4 (8.70)	9 (10.71)	
ระยะที่ 4	28 (60.87)	39 (46.43)	

ตารางที่ 9 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มเกิด นิวโทรฟิลต่ำ ราย (ร้อยละ)	กลุ่มไม่เกิด นิวโทรฟิลต่ำ ราย (ร้อยละ)	p-value*
สูตรยาเคมีบำบัด:	83	92	< 0.001
CHOP	27 (32.53)	39 (42.39)	
CVP	5 (6.02)	45 (48.91)	
Cytarabine+Antracycline	26 (31.33)	2 (2.17)	
ESHAP	13 (15.66)	2 (2.17)	
HIDAC	10 (12.05)	- (0.00)	
CMOPP/ABV	2 (2.41)	3 (3.26)	
ABV	- (0.00)	1 (1.09)	
ผลปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาก่อนได้รับยาเคมีบำบัด	83	92	< 0.001
ANC (cells/mm. <sup>3</sup> ):			< 0.001
< 1000	16 (19.28)	1 (1.09)	
≥ 1000	67 (80.72)	91 (98.91)	
RBC (x 10 <sup>6</sup> cells/mm. <sup>3</sup> ):			< 0.001
< 4	52 (62.65)	30 (32.61)	
≥ 4	31 (37.35)	62 (67.39)	
Platelets (x10 <sup>3</sup> cell/ mm. <sup>3</sup> ):			0.006
< 250	56 (67.47)	43 (46.74)	
≥ 250	27 (32.53)	49 (53.26)	
Hgb (g/dL):			0.012
< 12	62 (74.70)	52 (56.52)	
≥ 12	21 (25.30)	40 (43.48)	
LDH (U/L):	83	92	0.002
< 400	10 (12.05)	29 (31.52)	
≥ 400	73 (87.95)	63 (68.46)	
RDI:	83	92	0.021
< ร้อยละ 85	23 (27.71)	41 (44.57)	
≥ ร้อยละ 85	60 (72.29)	51 (55.43)	

\* = chi-square test

\*\* = fisher's exact test

\*\*\* = independence t-test

§ = ข้อมูลจากการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำครั้งแรก



ด้านลักษณะของชนิดมะเร็งทั้ง 4 ชนิดพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มเกิดและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำของชนิดมะเร็ง โดยกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำพบผู้ป่วย NHL มากที่สุดพบร้อยละ 54.22 รองลงมาคือ ANLL พบร้อยละ 42.17 HD พบร้อยละ 2.41 และ CML พบร้อยละ 1.20 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำพบผู้ป่วย NHL ร้อยละ 93.48 ANLL ร้อยละ 2.17 และ HD ร้อยละ 4.35 แต่ไม่พบในผู้ป่วย CML

สำหรับภาวะโรคกลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำพบผู้ป่วยที่มีโรคกลับร้อยละ 28.92 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการพบผู้ป่วยโรคกลับในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำโดยพบร้อยละ 23.91

ภาวะการกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มเกิดและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งได้ผลสอดคล้องกับการวิจัยของ Dolan และ ชานินทร์ (12, 50) แต่แตกต่างจากการวิจัยของ Voog ที่ไม่พบความแตกต่างของการเกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก (49) โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำพบมีการกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ไขกระดูกร้อยละ 57.83 และในกลุ่มที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำพบผู้ป่วยที่มีการกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ไขกระดูกร้อยละ 17.39

ในผู้ป่วยมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของระยะโรคระหว่างผู้ป่วยในกลุ่มเกิดและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระยะโรคอยู่ในระยะที่ 4 ซึ่งพบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 60.87 และในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำพบร้อยละ 46.43 ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Lyman (47)

ด้านการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุดคือสูตร CHOP โดยในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำพบร้อยละ 32.53 และ 42.39 รองลงมาคือสูตร CVP พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำเพียงร้อยละ 6.02 และพบในกลุ่มที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 48.91 ยาสูตร cytarabine ร่วมกับ antracycline พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 31.33 และในกลุ่มที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 2.17 ยาสูตร ESHAP พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 15.66 และในกลุ่มที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำพบร้อยละ 2.17 ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร HIDAC จำนวนทั้งหมด 10 ราย พบว่าผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำทุกรายคิดเป็นร้อยละ 12.05 ในกลุ่มที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ พบผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร CMOPP/ABV ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำใกล้เคียงกันคิดเป็นร้อยละ 2.41 และ 3.26 ตามลำดับ พบผู้ป่วยเพียง 1 ราย ที่ได้รับยาสูตร ABV และไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำคิดเป็นร้อยละ 1.09 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ

ยา cytarabine ซึ่งเป็นยาที่ประกอบอยู่ในยาสูตร cytarabine ร่วมกับ antracycline และสูตร HIDAC เป็นยาที่มีผลลดการทำงานของไขกระดูกอย่างรุนแรง โดยเฉพาะมีผลต่อเม็ดเลือดขาว ยาสามารถลดการทำงานของไขกระดูกได้ภายในสัปดาห์แรกหลังได้รับยา และยังคงมีผลต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 10-14 วัน โดยเฉพาะสูตร HIDAC ซึ่งเป็นการให้ยา cytarabine ในขนาดสูง (3 กรัม/ม<sup>2</sup>) ทำให้พบผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำได้บ่อยจากการได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่มียา cytarabine เป็นองค์ประกอบอยู่ในสูตรยานั้น สำหรับยา doxorubicin มีผลลดการทำงานของไขกระดูกเช่นกันแต่อยู่ในระดับปานกลาง พบการเกิดเม็ดเลือดขาวน้อยเกินได้ร้อยละ 75 อาจพบเกล็ดเลือดน้อยและเลือดจางร่วมด้วย ในขณะที่ยา etoposide และ cisplatin พบการเกิดเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 1,000 เซลล์/ลม. ร้อยละ 3-17 และ 25-30 ตามลำดับ (61) ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP มียา doxorubicin เป็นองค์ประกอบ และสูตร ESHAP มียา cytarabine, etoposide และ cisplatin เป็นองค์ประกอบ ทำให้พบผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในสูตรเหล่านี้ จากการวิจัยพบผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร HIDAC สูตร cytarabine ร่วมกับ antracycline และสูตร ESHAP ซึ่งมียา cytarabine เป็นองค์ประกอบพบผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 100, 92.86 และ 86.67 ตามลำดับ ในขณะที่ยาสูตร CHOP ซึ่งมี doxorubicin เป็นองค์ประกอบพบผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 40.91

จากผลปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาก่อนได้รับยาเคมีบำบัด พบความแตกต่างของจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ เม็ดเลือดแดง เกล็ดเลือด และฮีโมโกลบินอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ เช่นเดียวกับการวิจัยอื่น ๆ (13, 46-48) ผู้ป่วยที่มีจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ต่ำกว่า 1000 เซลล์/ลม. พบการเกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 19.28 และ 1.09 ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ ตามลำดับ จำนวนเม็ดเลือดแดงต่ำกว่า  $4 \times 10^6$  เซลล์/ลม. พบการเกิดในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 62.65 และพบในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 32.61 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่า  $250 \times 10^3$  เซลล์/ลม. พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 67.47 และพบในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 46.74 และระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 12 กรัม/ดล. พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 74.70 และพบในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 56.52

นอกจากนี้พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของระดับ LDH มากกว่าหรือเท่ากับ 400 ยูนิต/ลิตร ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Lyman และธานินทร์ (31, 50) โดยระดับ LDH มากกว่าหรือเท่ากับ 400 ยูนิต/ลิตร พบร้อยละ 87.95 และ 68.46 ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำตามลำดับ

ผู้ป่วยที่ได้รับ RDI มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 85 พบความแตกต่างในการเกิดนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำพบผู้ป่วยที่ได้รับ RDI มากกว่าหรือเท่ากับ 85 ร้อยละ 72.29 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำพบร้อยละ 55.43 ซึ่งแตกต่างจากการวิจัยของ Lyman (47) ที่พบความแตกต่างในการเกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับ RDI มากกว่าเพียงร้อยละ 80 แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างในการทนต่อพิษของยาในผู้ป่วยที่ใช้ในการวิจัยทั้ง 2 กลุ่ม โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการวิจัยนี้มีความทนต่อการเกิดพิษของยาสูงกว่าเล็กน้อย

จากการวิเคราะห์ปัจจัยด้านลักษณะของผู้ป่วย ปัจจัยด้านการรักษา และปัจจัยจากโรคมะเร็ง โดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกชนิดตัวแปรเดียวเพื่อหาตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำ ดังแสดงในตารางที่ 10 พบตัวแปรคือ ชนิดมะเร็ง การกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก สตรียาเคมีบำบัด จำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ก่อนรับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า 1000 เซลล์/ลบ. จำนวนเม็ดเลือดแดงน้อยกว่า  $4 \times 10^6$  เซลล์/ลบ. จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า  $250 \times 10^3$  เซลล์/ลบ. ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/ดล. ระดับ LDH มากกว่า 400 ยูนิต/ลิตร และ RDI มากกว่าร้อยละ 85 เป็นตัวแปรที่ความสัมพันธ์ต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) แสดงให้เห็นว่าตัวแปรทั้ง 9 ตัวนี้มีผลต่อการทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วย

จากการนำตัวแปรทั้ง 9 ตัวแปรจากการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกชนิดตัวแปรเดียวมาวิเคราะห์ต่อด้วยการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกชนิดหลายตัวแปรพบความสัมพันธ์ดังตารางที่ 11 จากการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกชนิดตัวแปรเดียวในตัวแปรสตรียาเคมีบำบัด พบว่ายาคีมีบำบัดในแต่ละกลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม CHOP และ ESHAP กลุ่ม cytarabine ร่วมกับ antracycline และ HIDAC มีผลทำให้เกิดนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อนำตัวแปรยาเคมีบำบัดทั้ง 2 กลุ่มนี้มาหาความสัมพันธ์ร่วมกับแปรอื่น ๆ ในการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกชนิดหลายตัวแปร พบเพียงยาในกลุ่ม CHOP และ ESHAP เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำ แสดงให้เห็นว่าสตรียาเคมีบำบัดทั้ง 2 สูตรที่อยู่ในกลุ่มนี้เท่านั้นที่สามารถนำมาใช้ทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำได้ จากการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกชนิดหลายตัวแปรพบตัวแปรที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ มะเร็งชนิด NHL/HD ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP และ ESHAP และจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ก่อนรับยาเคมีบำบัด สามารถนำมาสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำได้ดังสมการที่ 1

ตารางที่ 10 การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกชนิดตัวแปรเดียวสำหรับทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำ

ปัจจัยเสี่ยง	B <sup>§</sup>	S.E.	Wald	OR	95%CI	p
อายุ ≥ 65 ปี	-0.372	0.341	1.188	0.690	0.354-1.345	0.276
เพศหญิง	0.146	0.304	0.231	1.157	0.638-2.099	0.631
พื้นที่ผิวกาย	-0.133	0.995	0.018	0.876	0.125-6.161	0.894
ประวัติการเจ็บป่วย						
โรคเบาหวาน	-0.085	0.625	0.018	0.919	0.270-3.130	0.892
โรคตับ	0.109	0.651	0.028	1.115	0.311-3.998	0.867
โรคหลอดเลือดและหัวใจ	-0.427	0.747	0.327	0.653	0.151-2.819	0.567
โรคปอด	-0.427	0.747	0.327	0.653	0.151-2.819	0.567
โรคเลือดออกออกทางเดินอาหารส่วนต้น	0.407	0.779	0.273	1.502	0.326-6.918	0.602
ชนิดมะเร็ง <sup>a</sup> (1) NHL/HD	-3.540	0.748	22.372	0.029	0.007-0.126	<0.001
ภาวะโรคกลับ	0.258	0.344	0.562	1.294	0.659-2.540	0.453
การกระจายของมะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก	1.874	0.354	28.081	6.514	3.257-13.028	<0.001
ระยะโรค <sup>b</sup> (1) ระยะ 3 และ 4	0.539	0.389	1.920	1.714	0.800-3.674	0.166
สูตรยาเคมีบำบัด <sup>c</sup>						
(1) CHOP/ESHAP	1.921	0.461	17.357	6.829	2.766-16.862	<0.001
(2) Cytarabine+Antracycline/HIDAC	4.836	0.831	33.847	126.00	24.704 -642.637	<0.001
ANC < 1000 (cells/mm <sup>3</sup> )	3.079	1.043	8.709	21.731	2.812-167.927	0.003
RBC < 4 (x 10 <sup>6</sup> cells/mm <sup>3</sup> )	1.243	0.318	15.310	3.467	1.860-6.462	<0.001
Platelets < 250 (x10 <sup>3</sup> cell/ mm <sup>3</sup> )	0.860	0.314	7.507	2.363	1.277-4.373	0.006
Hgb < 12 (g/dL)	0.820	0.329	6.231	2.271	1.193-4.324	0.013
LDH ≥ 400 (U/L)	1.212	0.405	8.955	3.360	1.519-7.433	0.003
RDI ≥ 85 %	0.741	0.323	5.267	2.097	1.114-3.948	0.022

§ = unstandardized logistic regression coefficient

a = รวมตัวแปร (1) คือ NHL และ HD (0) คือ ANLL และ CML

b = รวมตัวแปร (1) คือ ระยะ 3 และ 4 (0) คือ ระยะ 1 และ 2

c = รวมตัวแปร (1) คือ CHOP/ESHAP (2) คือ Cytarabine+Antracycline/HIDAC (0) คือ CVP/CMOPP/ABV

ตารางที่ 11 การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกชนิดหลายตัวแปรสำหรับทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำ

ปัจจัยเสี่ยง	B <sup>§</sup>	S.E.	Wald	OR	95%CI	p
ชนิดมะเร็ง (1) NHL/HD	-3.744	0.942	15.790	0.024	0.004-0.150	<0.001
การกระจายของมะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก	0.524	0.523	1.001	1.688	0.605-4.708	0.317
สูตรยาเคมีบำบัด (1) CHOP/ESHAP	1.908	0.520	13.439	6.736	2.429-18.678	<0.001
ANC < 1000 (cells/mm <sup>3</sup> )	2.496	1.117	4.994	12.134	1.359-108.319	0.025
RBC < 4 (x 10 <sup>6</sup> cells/mm <sup>3</sup> )	0.429	0.536	0.641	1.536	0.537-4.397	0.423
Platelets < 250 (x10 <sup>3</sup> cell/ mm <sup>3</sup> )	0.698	0.428	2.658	2.010	0.868-4.653	0.103
Hgb < 12 (g/dL)	0.110	0.550	0.040	1.117	0.380-3.279	0.841
LDH ≥ 400 (U/L)	0.730	0.555	1.729	2.075	0.699-6.159	0.189
RDI ≥ 85 %	0.382	0.470	0.659	1.465	0.583-3.684	0.417
Constant	0.153	1.200	0.016	-	-	0.898

-2 log likelihood = 153.152

Model Chi-square (df = 9) = 88.986 ,p < 0.001

Overall rate of correct classification = 78.28 %

§ = unstandardized logistic regression coefficient

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สมการที่ 1 แบบจำลองทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

แบบจำลองทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำคือ

$$\text{Probability (Neutropenia)} = \frac{e^{0.153-3.744(\text{Type of CA})+1.908(\text{Regimen})+0.524(\text{BM.involvement})+2.496(\text{ANC})+0.429(\text{RBC})+0.698(\text{Platelet})+0.110(\text{Hgb})+0.730(\text{LDH})+0.382(\text{RDI})}}{1+e^{0.153-3.744(\text{Type of CA})+1.908(\text{Regimen})+0.524(\text{BM.involvement})+2.496(\text{ANC})+0.429(\text{RBC})+0.698(\text{platelet})+0.110(\text{Hgb})+0.730(\text{LDH})+0.382(\text{RDI})}}$$

โดยกำหนดค่าความน่าจะเป็นในการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 แสดงว่าผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ และที่น้อยกว่า 0.5 แสดงว่าผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงต่ำในการเกิดนิวโทรฟิลต่ำ

และจากสมการที่ 1 ร่วมกับการนำค่าต่าง ๆ จากตารางที่ 11 นำมาพัฒนาเป็นสมการใหม่เพื่อให้เกิดความสะดวกต่อการนำไปใช้ ทำให้ได้แบบจำลองทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำโดยใช้ค่าคะแนนการทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำดังสมการที่ 2

## สมการที่ 2 แบบจำลองทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำจากคะแนนการทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำ

$$\text{คะแนนการทำนาย} = (2 \times \text{BM.involvement}) + (7 \times \text{Regimen}) + (12 \times \text{ANC}) + (2 \times \text{RBC}) + (2 \times \text{platelet}) + (\text{Hgb}) + (2 \times \text{LDH}) + (\text{RDI})$$

โดยกำหนดคะแนนการทำนายในการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่มากกว่าหรือเท่ากับ 7 แสดงว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ และที่น้อยกว่า 7 แสดงว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่ำในการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

ความหมายของตัวแปรในสมการมีดังนี้

Probability (Neutropenia)	= ความน่าจะเป็นในการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ
คะแนนการทำนาย	= คะแนนการทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ
Type of CA	= มะเร็งชนิด NHL หรือ HD (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)
Regimen	= ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP หรือ ESHAP (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)
BM.involvement	= การกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก (ไม่มี = 0, มี = 1)
ANC	= จำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์น้อยกว่า 1,000 เซลล์/ลม. (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)
RBC	= จำนวนเม็ดเลือดแดงน้อยกว่า $4 \times 10^6$ เซลล์/ลม. (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)
Platelet	= จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า $250 \times 10^3$ เซลล์/ลม. น้อยกว่า (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)
Hgb	= ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/ดล. น้อยกว่า (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)
LDH	= ระดับ Lactate dehydrogenase มากกว่าหรือเท่ากับ 400 ยูนิต/ลิตร (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)
RDI	= ปริมาณยาที่ได้รับต่อหน่วยเวลาเมื่อเทียบกับยามาตรฐานมากกว่าหรือ เท่ากับร้อยละ 85 (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การใช้แบบจำลองทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองดังแสดงในตัวอย่างดังต่อไปนี้

ผู้ป่วยเพศชายอายุ 81 ปี เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง NHL ระยะที่ 1 ตรวจพบการกระจายของมะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก ผลตรวจทางโลหิตวิทยาจากห้องปฏิบัติการก่อนรับยาเคมีบำบัดมีจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ 7,621 เซลล์/ลบ. เม็ดเลือดแดง  $4.75 \times 10^6$  เซลล์/ลบ. เกล็ดเลือด  $297 \times 10^3$  เซลล์/ลบ. ฮีโมโกลบิน 13.5 กรัม/ดล. LDH 371 ยูนิต/ลิตร ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP ขนาด RDI ร้อยละ 75 ค่าคะแนนความเสี่ยงในการเกิดนิวโทรฟิลต่ำของผู้ป่วยรายนี้ คำนวณได้ดังต่อไปนี้ แทนค่า Regimen = 1 BM.involvement = 1 ANC = 0 RBC = 0 Platelet = 0 Hgb = 0 LDH = 0 RDI = 0 ดังสมการ

$$\begin{aligned} \text{คะแนนการทำนาย} &= (2 \times \text{BM.involvement}) + (7 \times \text{Regimen}) + (12 \times \text{ANC}) + \\ &\quad (2 \times \text{RBC}) + (2 \times \text{platelet}) + (\text{Hgb}) + (2 \times \text{LDH}) + (\text{RDI}) \\ &= (2 \times 1) + (7 \times 1) + (12 \times 0) + (2 \times 0) + (2 \times 0) + (0) + (0) \\ &= 9 \end{aligned}$$

ค่าคะแนนการทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำของผู้ป่วยรายนี้ได้เท่ากับ 9 หมายถึงผู้ป่วยรายนี้มีความเสี่ยงที่จะเกิดนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัด

และจากค่าคะแนนการทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำของผู้ป่วยสามารถนำมาหาค่าความน่าจะเป็นในการเกิดนิวโทรฟิลต่ำได้ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ความน่าจะเป็นในการเกิดนิวโทรฟิลต่ำจากค่าคะแนนการทำนาย

คะแนนการทำนาย	ค่าความน่าจะเป็น	คะแนนการทำนาย	ค่าความน่าจะเป็น	คะแนนการทำนาย	ค่าความน่าจะเป็น
0	0.1185	10	0.4339	20	0.8139
1	0.1379	11	0.4771	21	0.8389
2	0.1600	12	0.5206	22	0.8610
3	0.1847	13	0.5638	23	0.8806
4	0.2124	14	0.6060	24	0.8977
5	0.2429	15	0.6468	25	0.9126
6	0.2764	16	0.6845	26	0.9256
7	0.3126	17	0.7217	27	0.9367
8	0.3511	18	0.7553	28	0.9463
9	0.3917	19	0.7861	29	0.9545



การทดสอบความตรงของแบบจำลองทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำทำโดยใช้ผู้ป่วยจำนวน 90 รายที่ได้จากการสุ่มผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ในการสร้างแบบจำลอง ผลจากการวิจัยได้ค่าต่าง ๆ ดังนี้

1. ค่าจากการคำนวณคะแนนการทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำโดยใช้แบบจำลองทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำ จากการวิจัยนี้พบผู้ป่วยจำนวน 68 ราย ที่มีคะแนนความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 7 และมีจำนวน 22 รายที่มีค่าน้อยกว่า 7 ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 ผลการทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำจากแบบจำลองและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลจากแบบจำลอง	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ		รวม
	เกิด neutropenia	ไม่เกิด neutropenia	
เกิด neutropenia	36	32	68
ไม่เกิด neutropenia	2	20	22
รวม	38	52	90

2. การหาค่าความไว ค่าความจำเพาะ ความถูกต้อง ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และค่า likelihood ratio แสดงรายละเอียดการคำนวณดังตารางที่ 14 และตารางที่ 15

ค่าความไว เป็นค่าที่แสดงถึงความสามารถของแบบจำลองที่จะทำนายว่าผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริง จากศึกษานี้ได้ค่าความไวเป็นร้อยละ 94.74

ค่าความจำเพาะ เป็นค่าที่แสดงความสามารถของแบบจำลองที่จะทำนายว่าผู้ป่วยไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริง จากการวิจัยนี้ได้ค่าความจำเพาะเป็นร้อยละ 38.46

ค่าทำนายผลบวก เป็นค่าที่แสดงถึงสัดส่วนของผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำจริงในผู้ป่วยที่แบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำ จากการวิจัยนี้ได้ค่าทำนายผลบวกเป็นร้อยละ 52.94

ค่าทำนายผลลบ เป็นค่าที่แสดงถึงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริงในผู้ป่วยที่แบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ จากการวิจัยนี้ได้ค่าทำนายผลลบเป็นร้อยละ 90.91

ค่า posttest likelihood if test negative เป็นค่าที่แสดงถึงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำตามการทำนายของแบบจำลอง แต่ผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำจริง ในผู้ป่วยที่แบบจำลองทำนายว่าไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำทั้งหมด จากการวิจัยนี้ได้ค่า posttest likelihood if test negative เป็นร้อยละ 9.09

ค่าอัตราผลบวกคลวง เป็นค่าที่แสดงถึงโอกาสที่ผู้ป่วยไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริงจะเกิดนิวโทรฟิลต่ำจากการทำนายของแบบจำลอง จากการวิจัยนี้ได้ค่าผลบวกคลวงเป็นร้อยละ 61.54

ค่าอัตราผลลบคลวง เป็นค่าที่แสดงถึงโอกาสที่ผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริงจะไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจากการทำนายของแบบจำลอง จากการวิจัยนี้ได้ค่าผลลบคลวงเป็นร้อยละ 5.26

ค่าความถูกต้องหรือความแม่นยำ คือผลของแบบจำลองทำนายที่ตรงกับความเป็นจริงในการทดสอบทั้งหมด คือจำนวนที่แบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำและผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำขึ้นจริง และจำนวนที่แบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำและผู้ป่วยไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำจริง ผลจากการวิจัยนี้ได้ค่าความถูกต้องที่ได้เป็นร้อยละ 62.22

ค่า Likelihood ratio เป็นค่าที่บอกให้ทราบว่า ถ้าแบบจำลองทำนายว่าผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำ แล้วผู้ป่วยมีโอกาสเกิดนิวโทรฟิลต่ำจริงเป็นกี่เท่าของผู้ป่วยที่ไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ ค่าที่ได้จากการวิจัยนี้เป็น 1.54

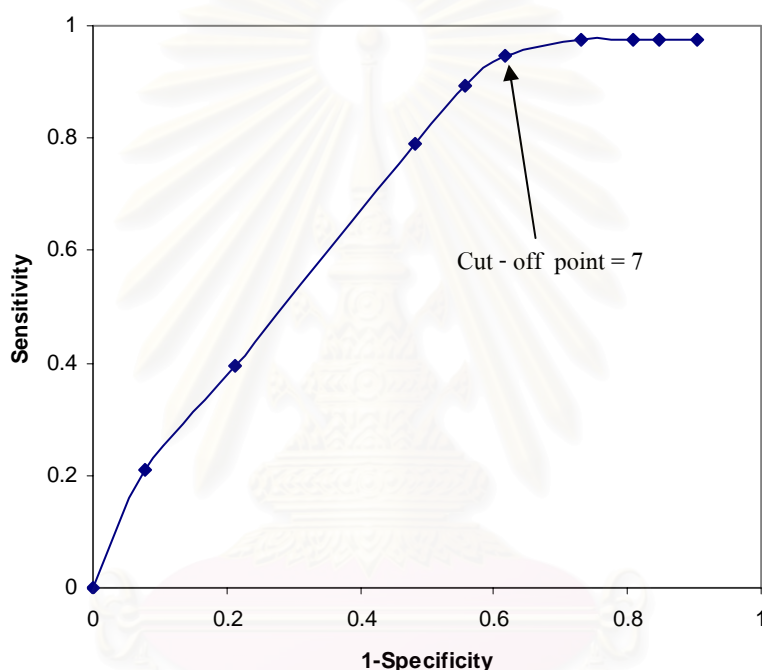
ตารางที่ 14 การคำนวณหาค่าความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ ค่า posttest likelihood if test negative ค่าอัตราผลบวกคลวง ค่าอัตราผลลบคลวง และค่าความถูกต้อง

ค่าความไว	$= [36 / (36 + 2)] \times 100$	= ร้อยละ 94.74
ค่าความจำเพาะ	$= [20 / (20 + 32)] \times 100$	= ร้อยละ 38.46
ค่าทำนายผลบวก	$= [36 / (36 + 32)] \times 100$	= ร้อยละ 52.94
ค่าทำนายผลลบ	$= [20 / (20 + 2)] \times 100$	= ร้อยละ 90.91
ค่า posttest likelihood if test negative	$= [2 / (20 + 2)] \times 100$	= ร้อยละ 9.09
ค่าอัตราผลบวกคลวง	$= [32 / (20 + 32)] \times 100$	= ร้อยละ 61.54
ค่าอัตราผลลบคลวง	$= [2 / (36 + 2)] \times 100$	= ร้อยละ 5.26
ค่าความถูกต้อง	$= (36 + 20) / 90 \times 100$	= ร้อยละ 62.22

ตารางที่ 15 การคำนวณหาค่า Likelihood ratio

ผลจากแบบจำลอง	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ				Likelihood ratio
	เกิด neutropenia		ไม่เกิด neutropenia		
	จำนวน	อัตราส่วน	จำนวน	อัตราส่วน	
เกิด neutropenia	36	$36/38 = 0.9474$	32	$32/52 = 0.6154$	1.54
ไม่เกิด neutropenia	2	$2/38 = 0.0526$	20	$20/52 = 0.3846$	0.14
รวม	38		52		

การหาจุดตัด (cut-off point) ที่เหมาะสมโดยใช้ ROC curve ซึ่งเป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความไว กับค่าผลบวกคลวง (1- ความจำเพาะ) เพื่อยืนยันว่าจะแนะนำการทำนายการเกิดนิ่วโทรฟิลด้าที่ได้จากการคำนวณโดยใช้แบบจำลองทำนายการเกิดนิ่วโทรฟิลด้าที่กำหนดจุดตัดที่ค่าแนะนำการทำนายการเกิดนิ่วโทรฟิลด้ามากกว่าหรือเท่ากับ 7 แสดงว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดนิ่วโทรฟิลด้า นั้นสามารถใช้ทำนายโอกาสเกิดนิ่วโทรฟิลด้าได้จริง และค่าพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งที่ได้จะเป็นตัวบ่งชี้ความสามารถของแบบจำลองในการจำแนกผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดนิ่วโทรฟิลด้า ผลแสดงดังรูปที่ 10



Area under the curve (AUC) ของกลุ่มทดสอบแบบจำลอง = 0.683

รูปที่ 10 ROC curve ของกลุ่มที่ใช้ทดสอบความตรงของแบบจำลอง

จากรูปที่ 10 ที่จุดตัดของค่าแนะนำการทำนายการเกิดนิ่วโทรฟิลด้ามากกว่าหรือเท่ากับ 7 เป็นจุดตัดที่เหมาะสมเนื่องจากเป็นจุดที่เส้นโค้ง ROC เปลี่ยนทิศทาง และจุดที่ได้ให้ค่าความไวสูง และมีค่าผลบวกคลวงต่ำ ค่า AUC ของกลุ่มที่ใช้ทดสอบความตรงของแบบจำลองทำนายการเกิดนิ่วโทรฟิลด้ามีค่าเท่ากับ 0.683 หมายถึงแบบจำลองทำนายการเกิดนิ่วโทรฟิลด้าสามารถทำนายการเกิดนิ่วโทรฟิลด้าได้ถูกต้องเป็นร้อยละ 68.30 แสดงว่าแบบจำลองมีความเหมาะสมในการทำนายการเกิดนิ่วโทรฟิลด้า

การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกซึ่งใช้ในการประมาณโอกาสเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ในการวิเคราะห์ความถดถอยนี้ใช้ขนาดตัวอย่างในการสร้างแบบจำลองจำนวน 175 ราย และทำการสุ่มผู้ป่วยจากกลุ่มที่ใช้สร้างแบบจำลองจำนวน 90 ราย จากตารางที่ 11 แบบจำลองทำนายมีความเหมาะสมในการทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (model chi-square = 88.986,  $p < 0.001$ ) พบตัวแปร 9 ตัวที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญต่อการเพิ่มโอกาสเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ได้แก่ มะเร็งชนิด NHL และ HD การกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP และ สูตร ESHAP จำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ก่อนรับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า 1,000 เซลล์/ลบ. จำนวนเม็ดเลือดแดงน้อยกว่า  $4 \times 10^6$  เซลล์/ลบ. จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า  $250 \times 10^3$  เซลล์/ลบ. ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/ดล. ระดับ LDH มากกว่า 400 ยูนิท/ลิตร และ RDI มากกว่าร้อยละ 85 พบตัวแปร 3 ตัวที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญคือ มะเร็งชนิด NHL ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP และ สูตร ESHAP และจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ก่อนรับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า 1,000 เซลล์ โดยความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำเพิ่มขึ้นถึง 12 เท่า ในผู้ป่วยที่มีจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ก่อนรับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า 1,000 เซลล์เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ก่อนรับยาเคมีบำบัดมากกว่า 1,000 เซลล์ (OR = 12.13) โดยแบบจำลองทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำมีร้อยละรวมของการพยากรณ์ถูกต้องเท่ากับ 62.22

## สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

### สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเพื่อสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ใช้รูปแบบการวิจัยเชิงสหสัมพันธ์ โดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่อาคารเคมีบำบัดและแผนกอายุรกรรมผู้ป่วยใน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2545 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2549 ซึ่งมีผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์จำนวน 175 ราย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุน้อยกว่า 65 ปี (อายุเฉลี่ย  $50.91 \pm 18.14$  ปี) และเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง พบผู้ป่วยเกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 47.43 และไม่เกิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 52.57 พบผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL มากที่สุด และสูตรยาเคมีบำบัดที่มีการใช้มากที่สุดคือสูตร CHOP

ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร CHOP ESHAP HIDAC และยาสูตร cytarabine ร่วมกับ doxorubicin sinv มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับยาสูตรอื่น ๆ ในการวิจัยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าชนิดของมะเร็งมีผลต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำเช่นกัน รวมทั้งยังพบการเกิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งสู่ไขกระดูกสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายของมะเร็ง ผลปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาก่อนได้รับยาเคมีบำบัด คือ จำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์น้อยกว่า 1,000 เซลล์ จำนวนเม็ดเลือดแดงน้อยกว่า  $4 \times 10^6$  เซลล์/ลบ. จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า  $250 \times 10^3$  เซลล์/ลบ. และระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/ดล. มีผลเพิ่มการเกิดนิวโทรฟิลต่ำ เช่นเดียวกับระดับ LDH มากกว่า 400 ยูนิต/ลิตร มีผลเพิ่มการเกิดนิวโทรฟิลต่ำเช่นกัน และในผู้ป่วยที่ได้รับ RDI มากกว่าร้อยละ 85 พบการเกิดนิวโทรฟิลต่ำได้สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ RDI น้อยกว่าร้อยละ 80

หลายการวิจัยพบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำ ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี เพศหญิง โรคไต โรคหลอดเลือดหัวใจ การกระจายของมะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก จำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์น้อยกว่า 1000 เซลล์ก่อนรับยาเคมีบำบัด ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/ดล. ระดับ LDH มากกว่าปกติ RDI มากกว่าร้อยละ 80 (12, 13, 46-48, 50)

จากการหาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ร่วมกันเพื่อหาตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำพบตัวแปรจำนวน 9 ตัวแปรที่สามารถนำมาใช้ทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำได้ และพบตัวแปรที่มีความนัยสำคัญทางสถิติ 3 ตัวแปร คือ มะเร็งชนิด NHL ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP และ ESHAP และจำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์ก่อนรับยาเคมีบำบัด แบบจำลองทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำแสดงดังสมการที่ 2

$$\text{คะแนนการทำนาย} = (2 \times \text{BM.involvement}) + (7 \times \text{Regimen}) + (12 \times \text{ANC}) + (2 \times \text{RBC}) + (2 \times \text{platelet}) + (\text{Hgb}) + (2 \times \text{LDH}) + (\text{RDI})$$

โดยความหมายของตัวแปรในแบบจำลอง คือ

คะแนนการทำนาย	= คะแนนการทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ
Regimen	= ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP หรือ ESHAP (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)
BM.involvement	= การกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก (ไม่มี = 0, มี = 1)
ANC	= จำนวนนิวโทรฟิลสัมบูรณ์น้อยกว่า 1,000 เซลล์/ลบ. (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)
RBC	= จำนวนเม็ดเลือดแดงน้อยกว่า $4 \times 10^6$ เซลล์/ลบ. (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)
Platelet	= จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า $250 \times 10^3$ เซลล์/ลบ. น้อยกว่า (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)
Hgb	= ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/ดล. น้อยกว่า (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)
LDH	= ระดับ Lactate dehydrogenase มากกว่าหรือเท่ากับ 400 ยูนิต/ลิตร (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)
RDI	= ปริมาณยาที่ให้ต่อหน่วยเวลาเมื่อเทียบกับยามาตรฐานมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 85 (ไม่ใช่ = 0, ใช่ = 1)

### ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง อาจเกิดความผิดพลาดได้เนื่องจากข้อมูลที่บันทึกไว้ในเวชระเบียนเป็นการบันทึกโดยผู้อื่น และอาจไม่ได้ข้อมูลที่ถูกต้องของผู้ป่วยในส่วนของผลปฏิบัติการโลหิตวิทยาการในผู้ป่วยที่เกิดนิวโทรฟิลต่ำ เนื่องจากผู้ป่วยอาจเกิดนิวโทรฟิลต่ำขึ้นแต่ไม่ได้มาโรงพยาบาล หรือเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอื่น หรือมาไม่ตรงตามที่แพทย์นัดมาติดตามผลโลหิตวิทยาทางห้องปฏิบัติการ ทำให้ข้อมูลที่ได้มีความคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง และเนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์การเกิดไม่สูงมาก การติดตามผลไปข้างหน้าเพื่อให้ได้จำนวนผู้ป่วยมากพอที่จะนำมาหาความสัมพันธ์ต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำอาจใช้เวลานานมาก เนื่องจากผู้ศึกษามีเวลาจำกัดจึงจำเป็นต้องทำการวิจัยแบบย้อนหลัง และการทดสอบความตรงของแบบจำลองทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำทำการทดสอบโดยสุ่มตัวอย่างจากผู้ป่วยที่ใช้สร้างแบบจำลอง แม้ผลการทดสอบที่ได้จะแสดงว่าแบบจำลองมีความตรงในการทำนายการเกิดนิวโทรฟิลต่ำ แต่การทดสอบความตรงที่ดีประชากรที่นำมาทดสอบควรเป็นคนละกลุ่มกับกลุ่มที่ใช้สร้างแบบจำลอง และการวิจัยนี้เป็นการวิจัยในโรงพยาบาลเพียงแห่งเดียว ทำให้การวิจัยอธิบายได้อย่างจำกัดในขอบเขตของประชากรเป้าหมายเท่านั้น ไม่สามารถที่จะแปลและสรุปผลไปได้กว้างขวาง

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยบางตัวที่มีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดนิวโทรฟิลต่ำ แต่การวิจัยนี้ไม่ได้นำมาวิเคราะห์ร่วมด้วย ได้แก่ สมรรถภาพการดูแลตนเอง และระดับแอลบูมิน (13, 48-50, 60) เนื่องจากข้อมูลการประเมินสมรรถภาพการดูแลตนเองของผู้ป่วยไม่ครบถ้วน และระดับแอลบูมินไม่ได้ทำการวัดในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่อยู่ในการวิจัยนี้ ผู้ศึกษาจึงไม่ได้นำปัจจัยทั้ง 2 ตัวนี้มาหาความสัมพันธ์ต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำในการวิจัยครั้งนี้

แบบจำลองที่ได้จากการวิจัยนี้สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่อยู่ในการวิจัยนี้เท่านั้น ไม่สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ หรือได้รับยาเคมีบำบัดในสูตรการรักษาอื่น ๆ

ความจำเพาะของแบบจำลองที่ได้จากการวิจัยนี้มีค่าเท่ากับร้อยละ 38.46 ซึ่งมีค่าไม่สูงมากพอที่จะใช้ทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ แต่อย่างไรก็ตามแบบจำลองนี้มีค่าความไวสูงถึงร้อยละ 94.74 และมีค่าผลลบลงต่ำคิดเป็นร้อยละ 5.26 ทำให้แบบจำลองนี้มีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการคาดการณ์ผู้ป่วยว่าความเสี่ยงในการเกิดนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดหรือไม่ เนื่อง

จากหากแบบจำลองมีค่าผลลบสูง แสดงว่าโอกาสที่แบบจำลองจะทำนายว่าผู้ป่วยไม่เกิดนิ่วทอโรฟิลด้า แต่ผู้ป่วยเกิดนิ่วทอโรฟิลด้าขึ้นจริงมีโอกาสสูง ทำให้ผู้ป่วยอาจเกิดอันตรายจากการเกิดนิ่วทอโรฟิลด้าขึ้นได้ เนื่องจากผู้ป่วยไม่ได้รับการป้องกันการเกิดนิ่วทอโรฟิลด้าใด ๆ ที่ผู้ป่วยควรได้รับ หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด

### ข้อเสนอแนะ

1. การพัฒนาแบบจำลองให้มีความเหมาะสมมากขึ้นควรทำการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้า เพื่อให้สามารถเก็บข้อมูลของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดนิ่วทอโรฟิลด้าอย่างครบถ้วน และเพิ่มจำนวนสถานที่ในการวิจัย เพื่อที่จะให้ได้ผลการวิจัยที่นำไปใช้ยังผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองทั่วไป เพื่อให้ผลการวิจัยแปลผลครอบคลุมกว้างขวางมากขึ้น
2. การทดสอบความตรงของแบบจำลองควรใช้จำนวนผู้ป่วยในการทดสอบเพิ่มขึ้นและเพิ่มจำนวนสถานที่ในการทดสอบ เพื่อเป็นการตรวจสอบความตรงของแบบจำลองและนำแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะนิ่วทอโรฟิลด้าไปใช้ในผู้ป่วยได้จริง เพื่อใช้เป็นแนวทางในการเลือกใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดนิ่วทอโรฟิลด้า
3. เนื่องจากแบบจำลองที่สร้างขึ้น สามารถใช้ได้เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในสูตรการรักษาที่กำหนดเท่านั้น หากสูตรที่ใช้ในการรักษาเปลี่ยนไปก็ไม่สามารถนำแบบจำลองนี้ไปใช้ในการทำนายได้ ดังนั้นควรมีการวิจัยและพัฒนาแบบจำลองอย่างต่อเนื่องในอนาคตเพื่อให้สามารถนำแบบจำลองมาปรับใช้กับสูตรการรักษาใหม่ต่อไป
4. แบบจำลองที่ได้จากศึกษานี้เป็นแบบจำลองที่ใช้ทำนายการเกิดภาวะนิ่วทอโรฟิลด้าจากการได้รับยาเคมีบำบัดทั้งในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง ควรมีการพัฒนาแบบจำลองทำนายการเกิดนิ่วทอโรฟิลด้าให้มีความเฉพาะเจาะจงในแต่ละชนิดมะเร็งเพื่อเพิ่มความแม่นยำและความเหมาะสมในการทำนายของแบบจำลอง



## รายการอ้างอิง

- (1) American cancer society. Cancer: basic fact. Cancer facts and figures 2006, pp. 1-8. Alanta: American cancer society, 2006.
- (2) American cancer society. Cancer: basic fact. Cancer facts and figures 2007, pp. 1-8. Alanta: American cancer society, 2007.
- (3) สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. จำนวนและอัตราตายต่อประชากร 100,000 คน จำแนกตามสาเหตุที่สำคัญ และเพศ พ.ศ. 2542-2547. [Online]. 2006. Available from: [http://service.nso.go.th/nso/data/data23/stat\\_23/toc\\_4/4.3-2.xls](http://service.nso.go.th/nso/data/data23/stat_23/toc_4/4.3-2.xls) [2006, Apr 3]
- (4) Martin, N., and Patel, N. Cancer in Thailand. In Sriplung, H. (eds), Cancer incidence and leading sites, pp. 9-12. Bangkok: National cancer institute of Thailand, 2003.
- (5) Pinea, H. M., and Giaccon, G. Chemotherapy. Lancet. 349 (1997): sII7-sII9.
- (6) Mclaughlim, C. J. A large clinical manual practical oncology. In Cameron, R. B. (eds), Principles of chemotherapy, pp. 13. New Jersey: Prentice-Hall Internation, 1994.
- (7) Wilkes, G. M., Ades, T. B., and Krakoff, I. Chemotherapy principles. In Wilkes, G. M., Ades, T. B. and Krakoff, I. (ed), Patient education guide to oncology drug, pp. XX-XXiii. London: Jones and Bartlett Publisher, 2000.
- (8) Link, H. Prophylaxis and treatment of neutropenia with hematopoietic growth factors. In Lipp, H. P. (eds), Anticancer drug toxicity: prevention, management and clinical pharmacokinetics, pp. 205-34. New York: Marcel Dekker, 1999.
- (9) Crawford, J., Dale, D. C., and Lyman, G. H. Chemotherapy-induced neutropenia risks, consequences, and new directions for its management. Cancer. 100 (2004): 228-37.
- (10) Lalami, Y., et al. Can we predict the duration of chemotherapy-induced neutropenia in febrile neutropenic patients, focusing on regimen-specific risk factors? A retrospective analysis. Annal of Oncology. 17 (2006): 507-14.
- (11) Advances in the management of chemotherapy induced neutropenia. Advances in the management of chemotherapy induced neutropenia [Online]. 2003. Available from: [www.G-CSF/CancerConsultant\\_com.htm](http://www.G-CSF/CancerConsultant_com.htm) [2006, 8 April]
- (12) Dolan, S., Crombez, P., and Munoz, M. Neutropenia management with granulocyte colony-stimulating factor: from guidelines to nursing practice protocols. Eur J Oncol Nurs Cancer. (2005): S14-23.

- (13) Friese, C. R. Chemotherapy-induced neutropenia: important new data to guide nursing assessment and management. Adv Stud Nurs. 4 (2006): 21-5.
- (14) Calhoun, E. A., Chang, C., Welshman, E. E., Fishman, D. A., Lurain, J. R., and Bennett, C. Evaluating the total costs of chemotherapy-induced toxicity: results from a pilot study with ovarian cancer patients. The Oncologist. 6 (2001): 441-5.
- (15) Freyer, G., Ligneau, B., and Trillet-Lenoir, V. Colony-stimulating factors in the prevention of solid tumors induced by chemotherapy in patients with febrile neutropenia. Intern J Antimicro Agents. 10 (1998): 3-9.
- (16) Minisini, A., Spazzapan, S., Crivellari, D., Aapro, M., and Biganzoli, L. Incidence of febrile neutropenia and neutropenic infections in elderly patients receiving anthracycline-based chemotherapy for breast cancer without primary prophylaxis with colony-stimulating factors. Crit Rev Oncol Hematol. 53 (2005): 125-31.
- (17) Lyman, G. H., Kuderer, N., and Djulbegovic, B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: A Meta-analysis. Am J Med. 112 (2002): 406-11.
- (18) Crane, E. Report on neutropenia: ASCO 2005. In Douglas, G. L. (eds), ASCO 2005 special report: anemia, neutropenia, and mucositis, pp. 7-10. Florida: American cancer society, 2005.
- (19) Lyman, G. H. A predictive model for neutropenia associated with cancer chemotherapy. Pharmacotherapy. 20 (2000): 104S-11S.
- (20) Lyman, G. H., Kuderer, N., Greene, J., and Balducci, L. The economics of febrile neutropenia: implication for the use of colony-stimulating factors. Eur J Cancer. 34 (1998): 1857-64.
- (21) Lyman, G. H., and Kuderer, N. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. Crit Rev Oncol Hematol. 50 (2004): 129-46.
- (22) Bennett, C. Cost analyses of granulocyte colony stimulating factor: a focus on older patients with cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 48S (2003): S71-4.
- (23) National Comprehensive Cancer Network. Myeloid growth factors in cancer treatment. Clinical practice guidelines in oncology. 1 (2006): 1-24.

- (24) Smith, T. J., Khatcheressian, J., Lyman, G. H., Ozer, H., Armitage, J. O., and Balducci, L. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 24 (2006): 1-19.
- (25) Aapro, M. S., et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer. 42 (2006): 2433-53.
- (26) Young, L. Y., Koda-Kimble, M. A., Guglielmo, B. J., and Kradjan, W. Hematologic malignancy. Hand book of applied therapeutics, pp. 88.1-10. Vancouver: Applied Therapeutic, 1996.
- (27) Sangsuee, J. Non-hodgkin lymphoma. In Sriplung, H. (eds), Cancer in Thailand vol. III., pp. 63-5. Bangkok: National cancer institute of Thailand, 2003.
- (28) Sangsuee, J. Leukaemia. In Sriplung, H. (eds), Cancer in Thailand vol. III., pp. 66-9. Bangkok: National cancer institute of Thailand, 2003.
- (29) American cancer society. Cancer facts and figures 2007. Cancer: basic fact, pp. 9-21. Alanta: American cancer society, 2007.
- (30) ดารัตน์ สวัสดิ์กุล. Hematologic malignancies. ใน วิทยา ศรีมาดา, (บรรณาธิการ), โครงการตำราอายุรศาสตร์ 3, หน้า 352-69. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2542.
- (31) Lyman, G. H., Lyman, C. H., and Agboola, O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. Oncologist. 10 (2005): 427-37.
- (32) พรเทพ เทียนสีวากุล. การกำเนิดและวิวัฒนาการของเซลล์เม็ดเลือด. ใน พรเทพ เทียนสีวากุล (บรรณาธิการ), โลหิตวิทยาคลินิก, หน้า 7-20. กรุงเทพมหานคร: ด่านสุทธาการพิมพ์, 2544.
- (33) People. Hematopoiesis[Online].2007. Available from: [http://people.hofstra.edu/faculty/Sina\\_Y\\_Rabbany/Bonemarrow/Hematopoiesis.htm](http://people.hofstra.edu/faculty/Sina_Y_Rabbany/Bonemarrow/Hematopoiesis.htm) [2007, Mar 26]
- (34) Kirshbaum, M. Neutropenia: more than a low neutrophil count. Eur J Oncol Nur. 2 (1998): 115-22.
- (35) Neutropenia support association Inc. Neutropenia, causes, consequences, and care[Online].2007. Available from: <http://www.neutropenia.ca/about/index.html>. [2007, 30 Mar]

- (36) ชานินทร์ อินทรกำชัย, บรรณาธิการ. Acute leukemia in adults. แนวทางการรักษาโรคโลหิตวิทยาในประเทศไทย, pp. 138-55. กรุงเทพมหานคร: บิยอนด์เอ็นเทอร์ไพร์ซ, 2543.
- (37) รัชฎะ ลำกุล. มะเร็งเม็ดเลือดขาว. ใน วิชัย ประยูรวิวัฒน์ และ อ้อยทิพย์ ณ ถลาง (บรรณาธิการ), โลหิตวิทยาเบื้องต้น, หน้า 145-65. กรุงเทพมหานคร: รุ่งศิลป์การพิมพ์, 2547.
- (38) Siamhealth. มะเร็งเม็ดเลือดขาว[Online].2006. Available from:  
<http://www.siamhealth.net/Disease/cancer/leukemia.htm> [2006, July 26]
- (39) Souhami, R. and Tobias, J. (eds). Leukemia. Cancer and its management, pp. 547-66. London: Blackwell Science, 1995.
- (40) จิรายุ เอื้อวรากุล. มะเร็งต่อมน้ำเหลือง[Online].2006. Available from:  
<http://www.cccthai.org>. [2006, Sep 20]
- (41) Medicine Net.com. Neutropenia[Online].2007. Available from:  
<http://www.medicinenet.com/neutropenia/article.htm> [2007, Mar 30]
- (42) Parchment, R. E. Cancer treatment. In Mckinnell, R. G., Parchment, R. E., Perantoni, A. O. and Pierce, G. B. (eds), The biological basis of cancer, pp. 218-49. New York: Cambridge university press, 1999.
- (43) Anderson, K. Hematologic complication. In Holland, J. F., Basr, R. C., Kufe, D. W., Morton, D. L. and Weichselbaum, R. R. (eds), Cancer medicine, pp. 2294-6. Philadelphia: Lea Febiger, 1993.
- (44) Kuhn, J. G. Chemotherapy associated hematopoietic toxicity. Am J Health Syst Pharm. 59 (2002): S4-7.
- (45) Neulasta. First cycle neutropenia events[Online].2006. Available from:  
[http://www.neulasta.com/professional/about\\_neutropenia/first\\_cycle\\_neutropenic\\_event](http://www.neulasta.com/professional/about_neutropenia/first_cycle_neutropenic_event) [2006, Sep 19]
- (46) Morrison, V. A., Caggiano, V., Fridman, M., and Delgado, D. J. A model to predict chemotherapy-related severe or febrile neutropenia in cycle one among breast cancer and lymphoma patients (abstract). J Clin Oncol. 22 (2004): 8068.
- (47) Lyman, G. H., Morrison, V. A., Dale, D. C., Crawford, J., Delgado, D. J., and Frdman, M. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. Leuk Lymphoma. 44 (2003): 2069-76.

- (48) Lyman, G. H., Dale, D. C., Friedberg, J., Crawford, J., and Fisher, R. I. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-hodgkin's lymphoma: a nationwide study. J Clin Oncol. 21 (2004): 4302-11.
- (49) Voog, E., et al. Factors that predict chemotherapy-induced myelosuppression in lymphoma patients: role of the tumor necrosis factor ligand-receptor system. J Clin Oncol. 18 (2000): 325-31.
- (50) Intragumtornchai, T., Sutheesophon, J., Sutcharitchan, P., and Swasdikul, D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 37 (2000): 351-60.
- (51) Chey, T., Jalaludin, B., Hanson, R., and Leeder, S. Validation of a predictive model for asthma admission in children: how accurate is it for predicting admissions? J Clin Epidemiol. 52 (1999): 1157-63.
- (52) Paesmans, M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. Intern J Antimicro. 16 (2000): 107-11.
- (53) Wongchareon, W., Phrommintikul, A., Kanjanavanit, R., Kuanprasert, S., and Sukonthasarn, A. A predictive model for distinguishing ischemic from non-ischemic cardiomyopathy. J Med Assoc Thai. 88 (2005): 1689-96.
- (54) Rhee, I. P., Garraway, L. A., DeAngelo, D. J., and Selden, M. V. In Sabatine, M. S. (eds), Pocket medicine, pp. 5(1-35). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- (55) นรินทร์ วรวิทย์. หลักการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็ง. ใน วิทยา ศรีมาดา และ ชัยชน โสวัชรวิญญูกุล (บรรณาธิการ), การใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลในทางอายุรกรรม, หน้า 217-61. กรุงเทพมหานคร: ยูนิคัฟพับลิเคชั่น, 2541.
- (56) สว่าง รักษ์เผ่า. ระเบียบวิธีวิจัยและสถิติในการวิจัยทางคลินิก, pp. 20-50. เชียงใหม่: โครงการตำราคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2539.
- (57) สุวรรณ เรืองกาญจนเศรษฐ์. การวิจัยเพื่อศึกษาคุณสมบัติเฉพาะของเครื่องมือการตรวจวินิจฉัย. ใน ภิรมย์ กมลรัตนกุล, มนต์ชัย ชาลาประวรัตน์, และ ทวีสิน ดันประยูร (บรรณาธิการ), หลักการทำวิจัยให้สำเร็จ, หน้า 53-60. กรุงเทพมหานคร: เท็กซ์ แอนด์เจอร์นัล, 2545.

- (58) Crawford, J., et al. First-cycle risk of severe and febrile neutropenia in cancer patients receiving systemic chemotherapy: Results from a prospective nationwide study. J Sup Oncol. 3 (2005): 52-3.
- (59) Ellis, M. B. Interpretation of clinical laboratory test results. In Boh, L. E. (eds), Pharmacy practice manual: a guide to the clinical experience, pp. 137-212. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- (60) Kloess, M., Wunderlich, A., and Trumper, L. Predicting hematotoxicity in muticycle chemotherapy. Blood. 94 (1999): 87a.
- (61) Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., and Lance, L. L. Alphabetical listing of drug. Drug information handbook, pp. 17-693. Ohio: Lexi-Comp, 2006.
- (62) McEvoy, G. K., editor. Drug monographs. AHFS drug information, pp. 674-893. Wisconsin: American society of health system pharmacist, 2004.
- (63) ชานินทร์ อินทรกำชัย. Acute leukemia in adult. ใน ถนนอมศรี ศรีชัยกุล และ แสงสุรีย์ จูฑา (บรรณาธิการ), ตำราโลหิตวิทยา การวินิจฉัยและการรักษาโรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย, หน้า 429-47. กรุงเทพมหานคร: เฟื่องฟ้าพรินต์ติ้ง, 2537.
- (64) ชานินทร์ อินทรกำชัย. Acute myeloid leukemia. ใน พลภัทร โรจน์นครินทร์ (บรรณาธิการ), ปัญหาที่พบบ่อยทางโลหิตวิทยา, หน้า 152-63. กรุงเทพมหานคร คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย: ปียอนด์เอ็นเทอร์ไพร์ซ, 2548.
- (65) ชานินทร์ อินทรกำชัย, บรรณาธิการ. Chronic myeloid leukemia. แนวทางการรักษาโรคโลหิตวิทยาในประเทศไทย, pp. 187-92. กรุงเทพมหานคร: ปียอนด์เอ็นเทอร์ไพร์ซ, 2543.
- (66) แสงสุรีย์ จูฑา. Chronic myeloid leukemia and chronic neutrophilic leukemia. ใน ถนนอมศรี ศรีชัยกุล และ แสงสุรีย์ จูฑา (บรรณาธิการ), ตำราโลหิตวิทยา การวินิจฉัยและการรักษาโรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย, หน้า 406-15. กรุงเทพมหานคร: เฟื่องฟ้าพรินต์ติ้ง, 2537.
- (67) อุดมศักดิ์ บุญสรเศรษฐ์. Chronic myeloid leukemia. ใน พลภัทร โรจน์นครินทร์ (บรรณาธิการ), ปัญหาที่พบบ่อยทางโลหิตวิทยา, หน้า 121-29. กรุงเทพมหานคร: ปียอนด์เอ็นเทอร์ไพร์ซ,
- (68) ชานินทร์ อินทรกำชัย, บรรณาธิการ. Chronic myeloid leukemia. แนวทางการรักษาโรคโลหิตวิทยาในประเทศไทย, pp. 187-93. กรุงเทพมหานคร: ปียอนด์เอ็นเทอร์ไพร์ซ, 2543.
- (69) ชานินทร์ อินทรกำชัย, บรรณาธิการ. Non-Hodgkin's Lymphoma. แนวทางการรักษาโรคโลหิตวิทยาในประเทศไทย, pp. 160-74. กรุงเทพมหานคร: ปียอนด์เอ็นเทอร์ไพร์ซ, 2543.

- (70) อุดมศักดิ์ บุญสรเรษฐ. Hodgkin's lymphoma. ใน พลภัทร โรจน์นครินทร์ (บรรณาธิการ), ปัญหาที่พบบ่อยทางโลหิตวิทยา, หน้า 179-82. กรุงเทพมหานคร: ปิยอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2548.
- (71) ชานินทร์ อินทรกำชัย, บรรณาธิการ. Hodgkin's Disease. แนวทางการรักษาโรคโลหิตวิทยาในประเทศไทย, pp. 178-84. กรุงเทพมหานคร: ปิยอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์, 2543.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## ภาคผนวก ก

## เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย	การสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดและมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง
วันที่ชี้แจง	1 กันยายน – 31 ธันวาคม 2549
แพทย์ที่ปรึกษาโครงการ	น.พ.ธีรยุทธ นัมคณิศรณ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี
ผู้ดำเนินการวิจัยร่วม	1. รองศาสตราจารย์เรวดี ชรรณอุปกรณ อาจารย์สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร. 09-1101308 2. นางสาวปวีณา พรรณมณีกฤษณ นิติระดับบัณฑิตศึกษา ชั้นปีที่ 2 สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร.01-3403956

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมการวิจัยเรื่องนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือไม่โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่าเหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างโครงการวิจัยนี้

ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วไม่เข้าใจ โปรดสอบถามหัวหน้าโครงการหรือผู้ดำเนินการวิจัยร่วมให้ช่วยอธิบายจนกว่าจะเข้าใจตลอด การเข้าร่วมโครงการครั้งนี้ต้องเป็นความสมัครใจของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ว่าท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยท่านก็ได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วม หรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้จะไม่ผลต่อการได้รับบริการการรักษาพยาบาลหรือผล ประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลืมนำชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จริง คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมายของผู้ที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยและจะลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเท่านั้น

## โครงการนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการ

โรคมะเร็งนับเป็นสาเหตุการตายอันดับต้น ๆ ของประชากรทั่วไป รวมทั้งในประเทศไทย ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งมีการพัฒนาเพิ่มขึ้น โรคมะเร็งบางชนิดสามารถรักษาให้หายขาดได้ หรือสามารถช่วยให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น ยาเคมีบำบัดเป็นยาหลักในการรักษาในโรคมะเร็ง แม้ว่ายาเคมีบำบัดจะมีประโยชน์ในการรักษา แต่อาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยานี้เป็นสิ่งที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบการสร้างเม็ดเลือด ทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำ และเกร็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมีความสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อ การลดลงของเม็ดเลือดขาวชนิดนี้ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้น และเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตามมา เช่น การทำงานของอวัยวะล้มเหลว ติดเชื้อในกระแสโลหิต เป็นผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตความเจ็บป่วย ค่ารักษาพยาบาล และเป็นการลดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลง การใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (G-CSF) สามารถช่วยลดภาวะข้างต้นได้ แต่เนื่องจากเป็นยาที่มีมูลค่าสูงจึงไม่สามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดได้ จะพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเท่านั้น ดังนั้นการวิจัยนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ซึ่งเป็นมะเร็งที่พบการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่ามะเร็งชนิดอื่น ๆ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาเลือกให้ยา G-CSF อย่างคุ้มค่าและมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุด

## ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

ท่านมีคุณสมบัติครบทุกข้อตามเกณฑ์ต่อไปนี้

1. เป็นผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น โรคมะเร็งเม็ดเลือดและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง หรือมีภาวะโรคกลับ (relapse)
2. อายุมากกว่า 18 ปี ขึ้นไป
5. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัยวิจัยตามหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย
6. ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาใด ๆ มาก่อน หรือหากเคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน สูตรการรักษาใหม่ที่ได้รับต้องห่างจากสูตรการรักษาเดิมอย่างน้อย 21 วัน

## ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

ท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะนิวโทรฟิลต่ำจากสาเหตุอื่น ๆ นอกจากโรคมะเร็งเม็ดเลือดและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ได้แก่ การติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย เชื้อราและปรสิต โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรคคอโตอิมมูน เช่น collagen vascular disease, drug

hypersensitivity, serum sickness, histiocytosis X, Castieman's and Kawaski disease (54) เป็นต้น

2. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งชนิดอื่น ๆ ร่วมด้วย หรือผู้ป่วยที่มีประวัติโรคมะเร็งอื่นภายในระยะ 5 ปีก่อนหน้านี้
3. ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาที่มีผลลดการทำงานของไขกระดูกหรือยากระตุ้นเอนไซม์ของตับ เช่น Indomethacin, Sulfonamides, Methimazole, Phenytoin เป็นต้น
4. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวภายใน 3 อาทิตย์ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด หรือหลังได้รับยาเคมีบำบัด
5. ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีภายใน 4 เดือนก่อนการได้รับยาเคมีบำบัดหรือได้รับการฉายรังสีร่วมกับการได้รับยาเคมีบำบัด
6. ผู้ป่วยที่มีผลเลือดแสดงว่ามีการติดเชื้อเอดส์
7. ไม่สามารถติดตามผลการรักษาได้

#### จะมีการทำศึกษานี้ที่ใด

สถานที่ทำการวิจัยคือ หอผู้ป่วยอายุรกรรม แผนกคลินิกโรคเลือด อาคารเคมีบำบัด ห้องจ่ายยาผู้ป่วยใน ฝ่ายเภสัชกรรม และฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอนหรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง  
ท่านที่ผ่านเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับโรคและการได้รับยาเคมีบำบัด รวมทั้งผลปฏิบัติการทางโลหิตวิทยา

#### ประโยชน์ที่อาจจะได้รับจากโครงการวิจัย

ท่านจะได้รับการประเมินหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดนิวโทรฟิลต่ำ เพื่อพัฒนาเป็นแนวทางในการเลือกใช้ยา G-CSF ในการป้องกันการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำและภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ผลวิจัยที่ได้สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการเลือกใช้ยา G-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองให้มีความเหมาะสมมากขึ้น

#### หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

ท่านจะได้รับการรักษาต่อไปตามที่แพทย์และท่านพิจารณาร่วมกันว่ามีความเหมาะสมสูงสุด

**หากท่านมีคำถามเกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยจะถามใคร**

หากท่านมีข้อสงสัยประการใด โปรดติดต่อที่

1. แพทย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย น.พ.ธีรยุทธ นัมคณิศรณัฏ์ กลุ่มงานอายุรกรรม  
โรงพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี โทรศัพท์ 01-8638636
2. ผู้ดำเนินการวิจัยร่วม นางสาวปวีณา พรรณมณีลักษณ์  
นิติระดับบัณฑิตศึกษา ชั้นปีที่ 2 สาขาเภสัชกรรมคลินิก  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
โทรศัพท์ 01-3403956

**หากท่านรู้สึกว่าได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่**  
สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย รพ.พระปกเกล้า

**ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้**

ผู้ทำการวิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวกับตัวท่านเป็นความลับและจะเปิดเผยในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัยหรือในกรณีที่จำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

**ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่**

ท่านมีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่ส่งผลต่อการรักษาโรคที่ท่านจะได้รับต่อไป

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ข

## หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Consent form)

## รับรองโดยคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย

วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้ทำการวิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้ทำการวิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามต่าง ๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้โดยสมัครใจและการบอกเลิกเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้ทำการวิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....ผู้ดำเนินการโครงการ  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ลงชื่อ.....พยาน  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยไม่สามารถลงลายมือชื่อด้วยตัวเองได้ ให้ผู้แทนโดยชอบตามกฎหมายซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องเป็น.....ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นผู้ลงนามแทน

ลงชื่อ.....ผู้แทนโดยชอบธรรม  
(.....ชื่อ-นามสกุล ตัวบรรจง)

## ภาคผนวก ค

## แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

## โรงพยาบาลพระปกเกล้า

วันที่บันทึกข้อมูล.....

เลขที่แบบบันทึก.....

## ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วย

1. HN.....
2. อายุ.....ปี วัน/เดือน/ปีเกิด...../...../.....
3. เพศ  ชาย  หญิง
4. โรคประจำตัว  โรคหัวใจ  โรคไต  โรคตับ  
 เบาหวาน  ไขมันในเลือดสูง  อื่นๆ.....

	Cycle1	Cycle2	Cycle3	Cycle4	Cycle5	Cycle6
5. น้ำหนัก (kg)						
6. ส่วนสูง (m)						
7. BSA (m <sup>2</sup> )						
8. P.S. (0-4)						

## ส่วนที่ 2 ภาวะโรคและแบบแผนการรักษา

9. ชนิดของมะเร็ง  ALL  ANLL/AML  CLL  
 CML  HD  NHL  
 อื่นๆ.....

10. Subtype.....

11. ระยะของโรคมะเร็ง (Staging)

- ระยะที่1  ระยะที่2  ระยะที่3  
 ระยะที่4  ไม่ทราบ

12. การกระจายของมะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก

- มี  ไม่มี

## 13. สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ

Cycle 1	ยา	ขนาด	RDI	Day
	1.			
	2.			
	3.			
	4.			
Average Relative Dose Intensity =				

Cycle 2	ยา	ขนาด	RDI	Day
	1.			
	2.			
	3.			
	4.			
Average Relative Dose Intensity =				

Cycle 3	ยา	ขนาด	RDI	Day
	1.			
	2.			
	3.			
	4.			
Average Relative Dose Intensity =				

Cycle 4	ยา	ขนาด	RDI	Day
	1.			
	2.			
	3.			
	4.			
Average Relative Dose Intensity =				

Cycle 5	ยา	ขนาด	RDI	Day
	1.			
	2.			
	3.			
	4.			
Average Relative Dose Intensity =				

Cycle 6	ยา	ขนาด	RDI	Day
	1.			
	2.			
	3.			
	4.			
Average Relative Dose Intensity =				







## 15. อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดจากการได้รับยาเคมีบำบัด

อาการไม่พึงประสงค์	Cycle1	Cycle2	Cycle3	Cycle4	Cycle5	Cycle6
Leukopenia						
Neutropenia						
Febrile neutropenia						
Anemia						
Thrombocytopenia						
Pancytopenia						
อื่นๆ(ระบุ).....						
ไม่เกิดอาการ						

หมายเหตุ;      Leukopenia      : WBC < 3,000 cell/mm<sup>3</sup>  
                          Neutropenia      : ANC < 1,000 cell/mm<sup>3</sup>  
                          Febrile neutropenia: ANC < 1,000 cell/mm<sup>3</sup> ร่วมกับ BT > 38 °C  
                          Anemia                : Hgb < 12 g/dL  
                          Thrombocytopenia: Platelets < 100,000 cell/ mm<sup>3</sup>  
                          Pancytopenia      : Hgb, WBC, Plt ต่ำในเวลาเดียวกัน

สถาบันวิทยบริการ  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ง

## ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการวิจัยนี้

**1. Bleomycin**

ชื่อการค้า : Blenoxane®

ความแรงที่มีใช้ในโรงพยาบาล : ผงยาสำหรับฉีด 1 ขวดบรรจุตัวยา 15 ยูนิต

ข้อบ่งใช้ : รักษา มะเร็งชนิด HD และ NHL

ขนาดยาที่ใช้ : ขนาดยาที่ใช้สำหรับ HD และ NHL คือ 0.25-0.5 ยูนิต/กก. (10-20 ยูนิต/ม<sup>2</sup>) จำนวน 1 หรือ 2 ครั้ง/สัปดาห์ ฉีดทางหลอดเลือดดำ ทางกล้ามเนื้อ หรือใต้ผิวหนัง เมื่อขนาดก้อนมะเร็งลดลงร้อยละ 50 ให้ยาในขนาด 1 ยูนิต/วัน หรือ 5 ยูนิต/สัปดาห์ ทางหลอดเลือดดำหรือกล้ามเนื้อ

การเตรียมและการบริหารยา: สามารถบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ทางกล้ามเนื้อ ใต้ผิวหนัง และฉีดโดยตรงเข้าในช่องเยื่อหุ้มปอด

การบริหารยาทางกล้ามเนื้อและใต้ผิวหนัง ละลายผงยาด้วย 0.9% NaCl หรือ น้ำกลั่นชนิดยา จำนวน 1-5 มล. ได้สารละลายมีความเข้มข้น 3-15 ยูนิต/มล.

การบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ละลายผงยาด้วย 0.9% NaCl หรือ น้ำกลั่นชนิดยา จำนวน 5 หรือ 10 มล. ให้ได้ความเข้มข้นไม่เกิน 3 ยูนิต/มล. บริหารยาช้า ๆ ทางหลอดเลือดดำนานกว่า 10 นาที

การบริหารยาเข้าในช่องเยื่อหุ้มปอด ขนาดยา 60 ยูนิต ละลายผงยาด้วย 0.9% NaCl 50-100 จำนวนมล.

อาการข้างเคียงต่อระบบเลือด: Bleomycin มีผลลดการทำงานของไขกระดูกน้อยกว่ายาเคมีบำบัดตัวอื่นๆ อาจพบเกล็ดเลือดน้อย เม็ดเลือดขาวน้อยเกิน และระดับฮีโมโกลบินต่ำลง

เภสัชจลนศาสตร์: ยาถูกซึมผ่านระบบทางเดินอาหารได้น้อย จึงนิยมให้ทางหลอดเลือดดำ ยาสามารถซึมผ่านช่องเยื่อหุ้มปอด หรือทางช่องท้อง โดยยาถูกซึมร้อยละ 45 เมื่อบริหารทางช่องเยื่อหุ้มปอด ยากระจายตัวสู่บริเวณผิวหนัง ใต้ ปอด เนื้อเยื่อหัวใจ และต่อมน้ำเหลืองได้ดี แต่กระจายเข้าสู่ไขสันหลังได้น้อย ยาร้อยละ 60-70 ถูกกำจัดออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง

ความคงตัว: ยาผงสำหรับฉีดเก็บในอุณหภูมิตู้เย็น หลังผสมยาด้วยตัวทำละลายคงตัว 28 วัน ที่อุณหภูมิห้อง (61, 62)

**2. Cisplatin**

ชื่อการค้า : Platinol®

ความแรงที่มีใช้ในโรงพยาบาล : สารละลายสำหรับฉีดขนาด 50 มก./50 มล. (1 มก./1 มล.)

ข้อบ่งใช้ : รักษา มะเร็งถุงน้ำดี มะเร็งอวัยวะ มะเร็งรังไข่ และสามารถรักษามะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด และ NHL

ขนาดยาที่ใช้ : ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา NHL คือ 25 มก./ม<sup>2</sup> โดยให้ยาร่วมกับ methyprednisolone etoposide และ cytarabine

การเตรียมและการบริหารยา: บริหารยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 6-8 ชม. เจือจางยาด้วย 5%D/W หรือ 0.45% NaCl จำนวน 2 ลิตร ร่วมกับ mannitol 37.5 กรัม

อาการข้างเคียงต่อระบบเลือด: กดการทำงานของไขกระดูกร้อยละ 25-30 ทำให้เกิดเม็ดเลือดขาวน้อยเกินและเกล็ดเลือดน้อย จำนวนเม็ดเลือดลดลงต่ำสุดใน 14-23 วัน หลังได้รับยา

เภสัชจลนศาสตร์: ยากระจายตัวได้ดีสู่เนื้อเยื่อ มีระดับความเข้มข้นของยาสูงที่ ไต ตับ รังไข่ มดลูก และปอด ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะมากกว่าร้อยละ 90 และทางอุจจาระร้อยละ 10 (61, 62)

ความคงตัว: เก็บในที่พ้นแสงที่อุณหภูมิ 15-25 องศาเซลเซียส

### 3. Cyclophosphamide

ชื่อการค้า : Endoxan<sup>®</sup>

ความแรงที่มีใช้ในโรงพยาบาล : ยามีขนาด 50 มก. ยาฉีดขนาด 200 และ 1000 มก./ขวด

ข้อบ่งใช้ : ใช้ในการรักษา HD โดยใช้ร่วมกับยา bleomycin, etoposide, doxorubicin, vincristine, procarbazine และ prednisolone

รักษา Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) รวมทั้ง Burkitt's lymphoma และ Lymphoblastic lymphoma ใช้ร่วมกับยา doxorubicin, vincristine และ prednisolone

นอกจากนี้ยังใช้ในการรักษา CML ANLL ALL และ multiple myeloma (MM)

ขนาดยาที่ใช้ : ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาขึ้นอยู่กับโปรโตคอลที่ใช้ในแต่ละสูตรการรักษา ขนาดยาเดี่ยวที่ใช้ในการรักษา คือ 400-1800 มก./ม<sup>2</sup> (30-50 มก./กก) ต่อ ช่วงการรักษา (1-5 วัน) ซึ่งสามารถให้ยาซ้ำได้ทุก 2-4 สัปดาห์ หรือให้ยาต่อเนื่องขนาด 60-120 มก./ม<sup>2</sup> (1-2.5 มก./กก.) ทุกวัน

การเตรียมและการบริหารยา ละลายผงยาด้วยน้ำกลั่นฉีดยาให้มีความเข้มข้น 20-25 มก./มล. ให้ทางหลอดเลือดดำโดยตรงหรือเจือจางด้วยสารละลายที่เข้ากันได้หยดให้ทางหลอดเลือดอย่างต่อเนื่อง

อาการข้างเคียงต่อระบบเลือด ทำให้เกิดจำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงต่ำสุดใน 8-15 วันหลังได้รับยา และจะเพิ่มจำนวนภายใน 17-28 วัน มักไม่พบภาวะเกล็ดเลือดน้อยและเลือดจาง

เภสัชจลนศาสตร์ ยาดูดซึมได้ดีทางระบบทางเดินอาหาร ยากระจายตัวในร่างกายได้ดี สามารถกระจายตัวสู่รก และน้ำไขสันหลังได้ ยาถูกเมแทบอลิซึมที่ตับและกำจัดออกทางปัสสาวะ

**ความคงตัว** ยาเม็ดและผงยาสำหรับฉีดเก็บในอุณหภูมิห้องไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส ยาเม็ดควรเก็บในภาชนะปิดสนิท ยาผงสำหรับฉีดหลังผสมด้วยตัวทำละลายมีความคงตัว 24 ชม. ที่อุณหภูมิห้อง และ 6 วัน ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสในตู้เย็น(61, 62)

#### 4. Cytarabine

**ชื่อการค้า** : Alexan<sup>®</sup>

**ความแรงที่มีใช้ในโรงพยาบาล** : สารละลายสำหรับฉีดขนาด 100 มก./5 มล. (20 มก./มล.) 500 มก./10 มล. (50 มก./มล.)

**ข้อบ่งใช้** : รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อม้าน้ำเหลือง มีการใช้ในมะเร็งชนิดอื่นๆ น้อย

**ขนาดยาที่ใช้** :

ขนาดยาที่ใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว ในระยะเหนี่ยวนำ กรณีให้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาขนาด 200 มก./ม<sup>2</sup> หยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องวันละ 1 ครั้ง นาน 5 วัน ทุก 2 สัปดาห์ กรณีให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น ใช้ขนาดยา 2-6 มก./กก. วันละ 1 ครั้ง หรือ 100-200 มก./ม<sup>2</sup> วันละ 1 ครั้ง หรือแบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง หยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง เป็นเวลา 5-10 วัน ต่อช่วงการรักษาขนาดยาสำหรับการรักษาต่อเนื่องกรณีให้เป็นยาเดี่ยวใช้ขนาดยา 1 หรือ 1.5 มก./กก. บริหารยาทางทงกล้ำมเนื้อหรือใต้ผิวหนังทุก 1-4 สัปดาห์ หรือ 70-200 มก./ม<sup>2</sup> หยดเข้าหลอดเลือดดำวันละ 1 ครั้ง นาน 5 วัน ทุกเดือน

ขนาดยาที่ใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวหรือ NHL ที่ต้องการรักษา ใช้ยาขนาด 3 กรัม/ม<sup>2</sup> ทุก 12 ชม. สูงสุด 12 ครั้ง หยดเข้าทางหลอดเลือดดำนานกว่า 1-3 ชม.

**การเตรียมและการบริหารยา**: สามารถบริหารยาโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็วหรือหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้าไขสันหลังโดยตรง เมื่อหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเจือจางด้วย 5%D/W หรือ 0.9 %NaCl การบริหารยาเข้าไขสันหลังควรผสมผงยากับสารละลายที่ไม่มีสารกันเสีย

**อาการข้างเคียงต่อระบบเลือด**: ยามีผลลดการทำงานของไขกระดูกอย่างรุนแรง โดยเฉพาะมีผลต่อเม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด ทำให้เกิดเม็ดเลือดขาวน้อยเกินและเกล็ดเลือดน้อย แต่อาจพบภาวะเลือดจางได้เช่นเดียวกัน ภาวะกดการทำงานของไขกระดูกเกิดขึ้นภายในสัปดาห์แรกหลังจากได้รับยาและยังมีผลต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 10-14 วัน

**เภสัชจลนศาสตร์**: ยามีการกระจายอย่างรวดเร็วและสามารถกระจายตัวได้เป็นกว้าง ยาสามารถกระจายเข้าสู่ไขสันหลังได้ร้อยละ 40-50 ของระดับยาในเลือด และถูกขับออกทางปัสสาวะใน 24-36 ชม.

**ความคงตัว**: เก็บในอุณหภูมิห้อง (15-30 องศาเซลเซียส) เมื่อละลายด้วย 0.9%NaCl หรือ 5%DW ได้ สารละลายความเข้มข้น 0.5 มก./มล. มีความคงตัว 8 วัน ที่อุณหภูมิห้อง (25 องศาเซลเซียส) (61, 62)

## 5. Doxorubicin

ชื่อการค้า : Adriamycin®

ความแรงที่มีใช้ในโรงพยาบาล : พงยาและสารละลายสีแดง ขนาด 10 มก./5 มล. และ 50 มก./25 มล. (2 มก./มล.)

ข้อบ่งใช้ : รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น MM มะเร็งเต้านม มะเร็งกระเพาะอาหาร มักให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา

ขนาดยาที่ใช้ : กรณีให้เป็นยาเดี่ยวขนาด 60- 75 มก./ม.<sup>2</sup> ทุก 21 วัน หรือขนาด 20-30 มก./ม.<sup>2</sup>/วัน เป็นเวลา 2-3 วัน ทุก 4 สัปดาห์ หรือ 20 มก./ม.<sup>2</sup> สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ควรลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในการทำงานของไขกระดูก เช่น สูงอายุ มีการกระจายของเซลล์มะเร็งเข้าสู่ไขกระดูก กรณีให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่นๆ ให้ยาขนาด 40-60 มก./ม.<sup>2</sup> ทุก 21-28 วัน

การเตรียมและการบริหารยา: บริหารยาทางหลอดเลือดดำขนาดใหญ่เท่านั้น พงยาขนาด 10 มก. ละลายด้วยน้ำกลั่นสำหรับฉีดยา 5 มล. พงยาขนาด 50 มก. ละลายด้วยน้ำกลั่นฉีดยา 25 มล. บริหารเข้าทางหลอดเลือดดำนานมากกว่า 3-5 นาที หรือเจือจางด้วย 0.9%NaCl หรือ 5%DW 100 มล. หยอดเข้าหลอดเลือดดำ และควรให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำก่อนและหลังการให้ยา 5-10 มล. เพื่อป้องกันยารั่วออกจากหลอดเลือด

อาการข้างเคียงต่อระบบเลือด: ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวน้อยเกิน อาจต่ำมากกว่า 1000 เซลล์/ลม. อาจพบเกล็ดเลือดน้อยและเลือดจางร่วมด้วย ความรุนแรงของอาการข้างเคียงขึ้นอยู่กับขนาดยาและสภาพการทำงานของไขกระดูก เกิดภาวะกดการทำงานของไขกระดูกภายใน 7 วันหลังได้รับยา และจำนวนเม็ดเลือดลดลงต่ำที่สุดใน 10-14 วัน และเพิ่มจำนวนสู่ระดับปกติใน 21-28 วัน

เภสัชจลนศาสตร์: ยาดูดซึมทางระบบทางเดินอาหารน้อยกว่าร้อยละ 50 สามารถกระจายตัวได้ดี เนื้อเยื่อหลายชนิด โดยเฉพาะตับ ม้าม ไต ปอด และหัวใจ อกเมแทบอลิซึมที่ตับและถูกกำจัดออกทางอุจจาระ

ความคงตัว: เก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสในตู้เย็นและเก็บพ้นแสง หลังผสมด้วยน้ำกลั่นสำหรับฉีดยาหรือ 0.9% NaCl มีคงตัว 7 วัน ที่อุณหภูมิห้อง และคงตัว 15 วัน ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสในตู้เย็น หลังเจือจางด้วย 0.9% NaCl หรือ 5%DW คงตัว 48 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง ยาไม่คงตัวที่ความเป็นกรดน้อยกว่า 3 ความเป็นด่างมากกว่า 7 (61, 62)

## 6. Etoposide

ชื่อการค้า: Toposar®

ความแรงที่มีใช้ในโรงพยาบาล: สารละลายจำนวน 5 มล. ความเข้มข้น 20 มก./มล.

ข้อบ่งใช้: ใช้รักษามะเร็งรังไข่ นอกเหนือนี้ใช้ในการรักษามะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งปอด มะเร็งถุงน้ำดี

ขนาดยาที่ใช้: ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา NHL คือ 40 มก./ม<sup>2</sup> โดยให้ร่วมกับ methylprednisolone cytarabine และ cisplatin

การเตรียมและการบริหารยา: บริหารยาโดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำนานอย่างน้อย 45-60 นาที การให้นานน้อยกว่า 30 นาที อาจทำให้เกิดความดันเลือดต่ำ

อาการข้างเคียงต่อระบบเลือด: พบเม็ดเลือดขาวน้อยเกินร้อยละ 60-91 เกิดขึ้นใน 5-7 วันหลังได้รับยา และลดลงต่ำสุดใน 7-14 วัน จากนั้นเพิ่มจำนวนสู่ระดับปกติใน 21-28 วัน นอกจากนี้พบเกล็ดเลือดน้อยร้อยละ 22-41 เลือดจางมากกว่าร้อยละ 33

เภสัชจลนศาสตร์: ยากระจายเข้าสู่น้ำไขสันหลังได้ดี ถูกเมแทบอลิซึมผ่านทางตับ และกำจัดออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชม.

ความคงตัว: เก็บที่อุณหภูมิห้อง 15-30 องศาเซลเซียส เจือจางด้วย 0.9%NaCl และ 5%DW สารละลายความเข้มข้น 0.2 และ 0.4 มก./มล. คงตัว 96 และ 24 ชม. ตามลำดับ (61)

## 7. Idarubicin

ชื่อการค้า: Zavedos<sup>®</sup>

ความแรงที่มีใช้ในโรงพยาบาล : ขนาดบรรจุ 1 ขวด มีตัวยา 10 มก.

ข้อบ่งใช้ : ใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว

ขนาดยาที่ใช้ : ขนาดยาที่ใช้รักษา AML คือ 12 มก./ม<sup>2</sup> วันละ 1 ครั้ง นาน 3 วัน โดยให้ยาร่วมกับ cytarabine ขนาด 100 มก./ม<sup>2</sup> วันละ 1 ครั้ง นาน 7 วัน

การเตรียมและการบริหารยา: ควรให้ยาทางหลอดเลือดดำเท่านั้น เนื่องจากยามีผลระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อไม่ควรให้ยาทางกล้ามเนื้อหรือใต้ผิวหนัง บริหารยาโดยผสมกับ 0.9%NaCl หรือ 5%DW 100 มล. หยดเข้าทางหลอดเลือดดำนานกว่า 10-15 นาที

อาการข้างเคียงต่อระบบเลือด: ยามีผลลดการทำงานของไขกระดูก พบในผู้ป่วย AML ทุกรายที่ได้รับยาในขนาดรักษา ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวน้อย เกล็ดเลือดน้อย และเลือดจาง จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงต่ำสุดภายใน 10-15 วันหลังได้รับยา และกลับสู่ปกติ 21-28 วัน

เภสัชจลนศาสตร์: ยาถูกซึมได้ดีในทางเดินอาหาร แต่อัตราการดูดซึมไม่แน่นอนในผู้ป่วยแต่ละราย ยามีการกระจายตัวได้ดีในเนื้อเยื่อและเลือด โดยเฉพาะในเซลล์เม็ดเลือดและเซลล์ไขสันหลัง ยาถูกกำจัดออกจากร่างกายได้ช้า ร้อยละ 15 ของยาที่ได้รับทางหลอดเลือดดำถูกขับออกทางปัสสาวะ

ความคงตัว: เก็บที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสในตู้เย็นและเก็บที่อุณหภูมิห้อง (61, 62)

## 8. Vinblastine

ชื่อการค้า: DBL Vinblastin®

ความแรงที่มีใช้ในโรงพยาบาล : พงยาสำหรับฉีดขนาด 10 มก.

ข้อบ่งใช้: รักษา HD และ NHL รวมทั้งมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่นๆ สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวและร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ๆ มักใช้ร่วมกับยา doxorubicin, bleomycin และ dacarbazine

ขนาดยาที่ใช้: ฤทธิ์ใช้เป็นยาเดี่ยวขนาดยาทั่วไปในระยะเริ่มต้นคือ 3.7 มก./ม.<sup>2</sup> ฤทธิ์ใช้เป็นยา ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ๆ คือ 3 มก./ม.<sup>2</sup> ทุก 1 สัปดาห์ อย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ ขนาดยาในการรักษา ต่อเนื่องขึ้นอยู่กับระดับเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วย ปรับขนาดยาลดลงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยการทำงานของตับบกพร่อง

การเตรียมและการบริหารยา: บริหารทางหลอดเลือดดำเท่านั้น ผสมยาด้วยน้ำกลั่นฉีดยา 10 มล. ได้สารละลายเข้มข้น 10 มก./มล. ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำช้าๆ นานมากกว่า 5 นาที หรือเจือจางด้วย 0.9% NaCl หรือ 5% DW 100 มล. หยดเข้าทางหลอดเลือดดำนานกว่า 20-30 นาที

อาการข้างเคียงต่อระบบเลือด พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับ vinblastine ระดับเม็ดเลือดขาวลดต่ำลงภายใน 4-10 วันหลังได้รับยา และกลับสู่ระดับปกติใน 7-14 วัน หากได้รับยาในขนาดสูงอาจใช้เวลากลับสู่ระดับปกติ นานกว่า 21 วัน อาจพบเกล็ดเลือดน้อยเล็กน้อยและเกิดขึ้นแบบชั่วคราว

เภสัชจลนศาสตร์ การบริหารยาทางระบบทางเดินอาหารไม่สามารถทำนายการดูดซึมของยา ควรบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ยากระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อร่างกายได้รวดเร็ว เข้าสู่สมองและน้ำไขสันหลังได้น้อย ยาถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระร่วมกับน้ำดี

ความคงตัว เก็บในภาชนะที่บดแสงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสในตู้เย็น หลังผสมผงยากับ 0.9% NaCl ที่มี benzyl alcohol เป็นส่วนประกอบได้สารละลายมีความเป็นกรด-ด่าง 3.5-5 และคงตัว 28 วัน ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสในตู้เย็น หลังการเจือจางควรใช้ยาทันที (61, 62)

## 9. Vincristine

ชื่อการค้า : DBL Vincristine®

ความแรงที่มีใช้ในโรงพยาบาล : สารละลายสำหรับฉีดขนาด 1 mg/ml

ข้อบ่งใช้ : รักษา ALL และ AML ให้ยาร่วมกับยาเคมีบำบัดตัวอื่นๆ และใช้ป้องกันการกระจายของมะเร็งไปสู่ระบบประสาทส่วนกลางในผู้ป่วย ALL โดยการบริหารยาทางไขสันหลัง

รักษา HD โดยให้ยาร่วมกับยา mechlorethamine, procarbazine และ prednisolone และใช้เป็นยาร่วมในการรักษา NHL



ขนาดยาที่ใช้: ขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่ 1.4 มก./ม.<sup>2</sup> แต่ไม่เกิน 2 มก. ขนาดยาสำหรับเด็ก 1.5-2 มก./ม.<sup>2</sup> กรณีน้ำหนักน้อยกว่า 10 กก. หรือพื้นที่ผิวร่างกายน้อยกว่า 1 ม.<sup>2</sup> ให้ยาขนาด 0.05 มก./กก. สัปดาห์ละ 1 ครั้ง นอกจากนี้ขนาดยาที่ให้ขึ้นอยู่กับ การตอบสนองทางคลินิก ผลทางโลหิตวิทยาและอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วย

การเตรียมและการบริหารยา: บริหารยาทางหลอดเลือดดำเท่านั้น เจือจางด้วย 0.9%NaCl หรือ 5%DW 250 มล. หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ และสามารถฉีดเข้าหลอดเลือดดำทันที แต่ควรระมัดระวังยารั่วออกนอกเส้นเลือด

อาการข้างเคียงต่อระบบเลือด พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดน้อยกว่ายาเคมีบำบัดตัวอื่นๆ พบเม็ดเลือดขาวต่ำ โลหิตจาง และเกล็ดเลือดต่ำ ควรวัดระดับฮีโมโกลบินและเม็ดเลือดขาวทุกครั้งก่อนรับยา

เภสัชจลนศาสตร์ การบริหารยาทางระบบทางเดินอาหารไม่สามารถทำนายการดูดซึมของยาได้ ยากระจายตัวได้ดีเมื่อบริหารยาทางหลอดเลือดดำ โดยเฉพาะเข้าสู่เนื้อเยื่อ ระดับยาในน้ำดีสูงสุดภายใน 2-4 ชม. หลังได้รับยาทางหลอดเลือดดำ ยาถูกกำจัดออกทางการฟอกเลือดได้น้อย

ความคงตัว เก็บในภาชนะที่บแสงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสในตู้เย็น หลังเจือจางด้วย 0.9%NaCl หรือ 5%DW คงตัวนาน 30 ชม. ที่อุณหภูมิห้อง และ 21 วัน ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสในตู้เย็น

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก จ

### ข้อมูลเกี่ยวกับโรคที่อยู่ในการวิจัยนี้

ข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่เกี่ยวข้องในการวิจัยนี้ ดังนี้

1. มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด myeloid (Acute non-lymphocytic leukemia : ANLL)
2. มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid (Chronic myeloid leukemia : CML)
3. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin (Non-Hodgkin lymphoma : NHL)
4. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin (Hodgkin 's disease : HD)

#### มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด myeloid

เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ทำให้ไม่สามารถเติบโตไปเป็นเม็ดเลือดที่สมบูรณ์ได้ แต่กลับมีการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของเซลล์ระยะตัวอ่อนเป็นจำนวนมากในไขกระดูก และแพร่กระจายไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทำให้เกิดลักษณะอาการทางคลินิกของภาวะไขกระดูกล้มเหลว และความผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ ตามมา ความผิดปกติที่เกิดขึ้นเริ่มต้นจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเพียงเซลล์เดียว เซลล์ที่ผิดปกตินี้จะเจริญเติบโตและแบ่งตัวมากกว่าเซลล์ปกติทำให้เกิดความผิดปกติในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดและมีการเปลี่ยนจากเซลล์ปกติไปเป็นเซลล์มะเร็ง อาจพบความผิดปกติทั้งของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด หรืออาจพบความผิดปกติของเม็ดเลือดบางชนิดเท่านั้นขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีความผิดปกติ (63) ภาวะ ANLL พบร้อยละ 70-80 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 ปี (63, 64)

#### อาการทางคลินิก:

อาการทางคลินิกที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาลคือ อาการซีดและเหนื่อยง่ายเกิดจากการที่มีภาวะไขกระดูกล้มเหลวพบได้ในผู้ป่วยเกือบทุกราย และมีระยะเวลานานเป็นวันหรือเดือน โดยผู้ป่วยสูงอายุมักจะมีอาการซีดค่อนข้างชัดเจนมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย อาการซีดเป็นผลมาจากเม็ดเลือดถูกสร้างน้อยลง ทำให้อ่อนเพลียและเหนื่อยง่าย มีจ้ำเขียวหรือจุดเลือดออกตามผิวหนัง เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาออก อาเจียนเป็นเลือด ถ่ายอุจจาระหรือปัสสาวะเป็นเลือด เลือดออกในสมอง ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีการติดเชื้อง่าย มีไข้เพราะจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ นอกจากนี้ยังพบอาการทางคลินิกที่เกิดจากเซลล์มะเร็งแพร่กระจายไปยังที่ต่างๆ เช่น พบตุ่มกระจายทั่วไปตามผิวหนัง ตับ ม้าม และต่อมน้ำเหลืองโต น้ำหนักลด เหงื่อออกกลางคืน หากมีมะเร็งกระจายเข้าสู่สมองผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะมาก อาเจียน ตาพร่ามัวจากความดันในกะโหลกศีรษะสูง อาจมีอาการปวดหลัง

ปวดขา อารมณ์ซึมเศร้า อัมพาต เนื่องจากเซลล์มะเร็งไปกดเส้นประสาทของไขสันหลัง พบได้ในระยะท้ายของโรค (37, 63)

#### การรักษา:

การรักษาแบ่งเป็น 2 ระยะคือ ระยะแรกเป็นการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะหายขาดอย่างรวดเร็ว การรักษามาตรฐานคือการให้ยา cytarasar 7 วัน ร่วมกับยากดภูมิ antracyclines 3 วัน การรักษาในระยะที่สองเพื่อป้องกันภาวะโรคกลับเป็นซ้ำหรือเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งที่ยังหลงเหลืออยู่ให้หมดไปจากร่างกายยาที่ใช้คือยา cytarasar ในขนาด 3 กรัม/ม<sup>2</sup> ทุก 12 ชม. รวม 6-10 ครั้ง (37)

#### **มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิด myeloid**

CML เกิดจากความผิดปกติที่เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดส่งให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ในเลือด โดยเฉพาะเม็ดเลือดขาวชนิด myeloid หรืออาจมีเกล็ดเลือดสูงร่วมด้วย พบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ แต่ส่วนใหญ่พบในผู้ใหญ่ อายุเฉลี่ยที่พบคือ 45-55 ปี พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง (65-67)

#### อาการทางคลินิก:

ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์โดยมีอาการไม่เฉพาะเจาะจง เช่น อ่อนเพลีย ไม่มีแรง น้ำหนักลด อึดอัด แน่นท้อง คลำพบก้อนได้ที่ชายโครงซ้าย บางรายอาจไม่พบอาการผิดปกติแต่ตรวจพบเม็ดเลือดขาวสูง

#### การรักษา:

ยาที่นิยมใช้รักษา CML ในสมัยแรก ๆ คือ busulfan ขนาด 6-8 มก./วัน แต่ยาอาจทำให้มีการกดไขกระดูกเป็นเวลานาน แม้หยุดยาแล้วก็ตาม ยาที่ใช้บ่อยในปัจจุบันคือ hydroxyurea ขนาด 0.5-4 ก./วัน ซึ่งมีผลข้างเคียงน้อยกว่า busulfan นอกจากนี้พบการใช้ interferon ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด การรักษาให้หายขาดสามารถทำได้โดยการปลูกถ่ายไขกระดูก (37, 68)

#### **มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin**

NHL คือ มะเร็งที่เกิดจากเซลล์ที่ประกอบกันเป็นต่อมน้ำเหลืองหรือเนื้อเยื่อน้ำเหลืองที่กระจายอยู่ตามอวัยวะต่าง ๆ เป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย การจัดแบ่งโรคที่นิยมใช้คือ แบ่งตามลักษณะการดำเนินโรคและแบ่งตามลักษณะของ immunophenotype

#### อาการทางคลินิก:

ผู้ป่วยมาพบแพทย์โดยมีอาการสำคัญ ได้แก่ ต่อมน้ำเหลืองโต อาจพบต่อมน้ำเหลืองโตเพียงเฉพาะที่หรือทั่วตัว มักพบที่คอ มีไข้ น้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 10 ของน้ำหนักตัวในเวลา 6 เดือน เหงื่อออกตอนกลางคืนพบได้ในร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วย นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วย

ความผิดปกติที่อวัยวะอื่น ๆ โดยไม่มีการโตของต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย อวัยวะที่พบความผิดปกติได้บ่อยคือระบบทางเดินอาหาร

#### การรักษา:

การรักษาขึ้นอยู่กับชนิดของ NHL ยาเคมีบำบัดที่ให้ผลการรักษาดีคือ ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP ประกอบด้วยยา cyclophosphamide 750 มก./ $m^2$  doxorubicin 50 มก./ $m^2$  vincristine 1.4 มก./ $m^2$  และ prednisolone 100 มก./วัน และในกรณีผู้ป่วยคือยาหรือมีภาวะโรคกลับควรเลี่ยงการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP อีกครั้ง แต่ควรให้ยาเคมีบำบัดสูตรการรักษาอื่น ได้แก่ ESHAP DHAP EPOCH (69)

#### **มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin**

HD เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีอุบัติการณ์การเกิดน้อยกว่า NHL มาก นับเป็นมะเร็งที่มีการตอบสนองต่อการรักษาได้ดี ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยสามารถรักษาให้หายขาดได้

#### อาการทางคลินิก:

ผู้ป่วยร้อยละ 90 มาพบแพทย์ด้วยปัญหาต่อมน้ำเหลืองโต อาจพบต่อมน้ำเหลืองโตเฉพาะที่หรือโตทั่วตัว มักพบบริเวณคอ ต่อมน้ำเหลืองอาจยุบได้เอง มีอาการคันและอาการปวดที่ตำแหน่งของโรคเมื่อผู้ป่วยดื่มเหล้า ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบน้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 10 ของน้ำหนักตัวในเวลา 6 เดือน เหงื่อออกตอนกลางคืน

#### การรักษา:

การรักษาขึ้นอยู่กับลักษณะของโรค โดยผู้ป่วยระยะที่ 1 และ 2 ให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการให้รังสีรักษา ผู้ป่วยที่มีโรคระยะที่ 3 และ 4 จะให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการให้รังสีรักษา สูตรยาเคมีบำบัดที่เป็นมาตรฐานคือ ABVD (70, 71)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก จ

## สูตรยาเคมีบำบัดที่เกี่ยวข้องในการวิจัย

1. ยาเคมีบำบัดรูปแบบ **CHOP** คือ การให้ยา Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine และ Prednisolone ทุก 21 วัน มีขนาดและรูปแบบการให้ยา ดังนี้

Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup>	ผสม NSS 100 ml IV drip in 1 ชม. วันที่ 1
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	ผสม NSS 100 ml IV drip in 15 นาที วันที่ 1
Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> , max 2 mg	ผสม NSS 100 ml IV drip in 30 นาที วันที่ 1
Prednisolone	100 mg/day	รับประทานขนาด 5 mg ครั้งละ 5 เม็ดวันละ 4 ครั้งวันที่ 1 ถึง วันที่ 5

2. ยาเคมีบำบัดรูปแบบ **CVP** คือ การให้ยา Cyclophosphamide, Doxorubicin และ Prednisolone ทุก 21 วัน มีขนาดและรูปแบบการให้ยา ดังนี้

Cyclophosphamide	650 mg/m <sup>2</sup>	ผสม NSS 100 ml IV drip in 30 นาที วันที่ 1
Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> , max 2 mg	ผสม NSS 100 ml IV drip in 30 นาที วันที่ 1
Prednisolone	100 mg/day	รับประทานขนาด 5 mg ครั้งละ 5 เม็ดวันละ 4 ครั้งวันที่ 1 ถึง วันที่ 5

3. ยาเคมีบำบัดรูปแบบ **ESHAP** คือ การให้ยา Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine และ Cisplatin ทุก 28 วัน มีขนาดและรูปแบบการให้ยา ดังนี้

Etoposide	40 mg/m <sup>2</sup>	ผสม NSS 500 ml IV drip in 2 ชม. วันที่ 1-4
Methylprednisolone	500 mg	ผสม D5W 100 ml IV drip in 30 นาที วันที่ 1-4
Cisplatin	25 mg/m <sup>2</sup>	ผสม NSS 1000 ml ร่วมกับ 20% Manitol IV drip in 24 ชม. วันที่ 1-4
Cytarabine	2 g/m <sup>2</sup>	ผสม NSS 500 ml IV drip in 3 ชม. วันที่ 5

4. ยาเคมีบำบัดรูปแบบ **CMOPP/ABV** คือ การให้ยา Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisolone, 6-Mercaptopurine, Doxorubicin, Bleomycin และ Vinblastin ทุก 28 วัน มีขนาดและรูปแบบการให้ยา ดังนี้

Cyclophosphamide	300 mg/m <sup>2</sup>	ผสม NSS 100 ml IV drip in 30 นาที วันที่ 1
------------------	-----------------------	--------------------------------------------

Vincristine	1.5 mg/m <sup>2</sup> , max 2 mg	ผสม NSS 100 ml IV drip in 30 นาที วันที่ 1
Prednisolone	60 mg/m <sup>2</sup>	แบ่งรับประทานวันละ 3 ครั้ง วันที่ 1 ถึงวันที่ 7
6-Mercaptopurine	60 mg/m <sup>2</sup>	รับประทานวันละ 1 ครั้ง วันที่ 1 ถึงวันที่ 7
Doxorubicin	25 mg/m <sup>2</sup>	ผสม NSS 100 ml IV drip in 15 นาที วันที่ 15
Bleomycin (B)	10 mg/m <sup>2</sup>	ผสม NSS 100 ml IV drip in 30 นาที วันที่ 15
Vinblastin (V)	6 mg/m <sup>2</sup>	ผสม NSS 100 ml IV drip in 1 ชม. วันที่ 15

**5. ยาเคมีบำบัดรูปแบบ สำหรับ ANLL คือ การให้ยา Cytarabine, Doxorubicin และ Idarubicin ทุก 28 วัน มีขนาดและรูปแบบการให้ยา ดังนี้**

**Induction**

Cytarabine	100 mg/ m <sup>2</sup>	ผสม NSS 1000 ml IV drip in 1 ชม. วันที่ 1-7
Doxorubicin	30 mg/m <sup>2</sup>	ผสม NSS 100 ml IV drip in 15 นาที วันที่ 1-3

หรือ

Idarubicin	12 mg/m <sup>2</sup>	ผสม NSS 100 ml IV drip in 15 นาที วันที่ 1-3
------------	----------------------	----------------------------------------------

**Consolidation**

Cytarabine	3 gm/ m <sup>2</sup>	ทุก 12 ชม. ผสม NSS 500 ml IV drip in 3 ชม. วัน 1, 3 และ 5
------------	----------------------	-----------------------------------------------------------

**หมายเหตุ**

- รูปแบบการให้ยาเคมีบำบัดดังกล่าวเป็นรูปแบบการให้ยาเคมีบำบัดของหน่วยโลหิตวิทยา โรงพยาบาลพระปกเกล้า

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวปวีณา พรรณมณีลักษณ์ เกิดเมื่อวันที่ 2 พฤษภาคม 2521 อำเภอเมือง จังหวัดจันทบุรี สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีเกศาสตรบัณฑิต จากคณะเกษตรศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เมื่อปีการศึกษา 2544 และบรรจุเข้ารับราชการในปีเดียวกัน ณ โรงพยาบาลพระปกเกล้า ปัจจุบันรับราชการตำแหน่งเกษตรกร 5 และลาศึกษาต่อในหลักสูตรเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี พ.ศ.2548



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย