

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาว
ชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครั้งแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

นางสาวหทัยวรรณ รัตนบรรเจิดกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2554

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

ASSOCIATION BETWEEN HYPOALBUMINEMIA AND SEVERE NEUTROPENIA
FOLLOWING THE FIRST CYCLE CHEMOTHERAPY
IN BREAST CANCER PATIENTS

Miss Hataiwan Ratanabunjerdkul

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำกับการเกิดภาวะ
เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครั้งแรกใน
ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

โดย

นางสาว หทัยวรรณ รัตนบรรเจิดกุล

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภทร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุชัย สุเทพารักษ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธัญญพงษ์ ณ นคร)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง นงลักษณ์ คณิตทรัพย์)

หทัยวรรณ รัตนบรรเจิดกุล : การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำกับการเกิดภาวะ เม็ดเลือดขาว ชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครั้งแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม . (ASSOCIATION BETWEEN HYPOALBUMINEMIA AND SEVERE NEUTROPENIA FOLLOWING THE FIRST CYCLE CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผศ.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์, 75 หน้า.

ที่มา ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำหลังการรักษาด้วยเคมีบำบัดพบได้ตั้งแต่การรับยาครั้งแรกนำไปสู่การลดขนาดยาเคมีบำบัดส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษา ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำเป็นตัวชี้วัดหนึ่งถึงสภาวะทางโภชนาการของผู้ป่วย ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเพิ่มมากขึ้น **วัตถุประสงค์** การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำและปัจจัยเสี่ยงอื่นกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครั้งแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม **วิธีการศึกษา** ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาในรพ.จุฬาลงกรณ์ด้วยยาเคมีบำบัดคืออกโซรูบิซิน 60 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และซัยโคลฟอสฟาไมด์ 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรเป็นครั้งแรก โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานด้านตัวผู้ป่วยโรคมะเร็ง และตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรก จากนั้นติดตามการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ และการเกิดไข้จากภาวะนี้หลังได้รับยาเคมีบำบัด

ผลการศึกษา ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 75 ราย พบการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 24) ระดับ 4 จำนวน 45 ราย (ร้อยละ 60) และเกิดไข้ 10 ราย (ร้อยละ 13) ไม่มีรายใดที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ เมื่อศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงอื่นเกี่ยวกับตัวผู้ป่วย ตัวโรคมะเร็งเต้านม และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัด พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ส่วนการมีระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำตั้งแต่ก่อนการรักษาสัมพันธ์กับการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.031$)

สรุปผลการศึกษา ไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ รวมถึงปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกอื่นกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ การทำนายการเกิดภาวะนี้อาจต้องอาศัยการศึกษาระดับโมเลกุล เช่น ยีนที่เกี่ยวข้องกับการเมตาบอลิซึมของยา

ภาควิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิติ.....
 สาขาวิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
 ปีการศึกษา.....2554.....

##5374669830: MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: NEUTROPENIA/ DOXORUBICIN/ CYCLOPHOSPHAMIDE/ BREAST CANCER

HATAIWAN RATANABUNJERDKUL: ASSOCIATION BETWEEN HYPOALBUMINEMIA AND SEVERE NEUTROPENIA FOLLOWING THE FIRST CYCLE CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS. ADVISOR: ASST.PROF.VIROTE SRIURANPONG, M.D., 75 pp.

Background: Neutropenia following chemotherapy administration may frequently lead to a life-threatening infection. Unanticipated episodes of neutropenia may occur following the first cycle chemotherapy. Hypoalbuminemia is related with malnutrition and may be associated with severe neutropenia.

Objective: Aim of this study was to evaluate the association of hypoalbuminemia and occurrence of chemotherapy induced severe neutropenia

Method: We prospectively collected data of breast cancer patients who received treatment doxorubicin and cyclophosphamide (AC) regimen for any stage at the Oncology Unit. Correlations between patient's characteristics and the occurrences of severe neutropenia, febrile neutropenia (FN) were analyzed.

Result: Seventy-five breast cancer patients were included in this study. After the first cycle AC, 24% and 60% of patients developed grade 3 and 4 neutropenia respectively and 13% of patients developed FN. None of patients had hypoalbuminemia. Analyses for other predictive factors showed no statistical significant correlation between grade 4 neutropenia and clinical factors. Only low normal baseline absolute neutrophil count was significantly correlated to febrile neutropenia.

Conclusion: We found no correlation between hypoalbuminemia and severe neutropenia. Simple clinical factors cannot reliably predict the first cycle FN in breast cancer patients receiving AC chemotherapy. For development of future predictive model, the complex relation within data sets should be taken into account such as novel biomarkers or genetic profiles.

Department:.....Medicine..... Student's signature.....

Field of Study:.....Medicine..... Advisor's signature.....

Academic Year:.....2011.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- | | |
|---|---|
| 1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์ | อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ |
| 2. อาจารย์แพทย์หญิง นภา ปริญญาติกุล | ให้ความช่วยเหลือหาผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย |
| 3. อาจารย์แพทย์หญิง ชนิตา วินะขานวัติกุล | ให้ความช่วยเหลือหาผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย |
| 4. นายแพทย์ณัฐพงศ์ โดพิบูลพงศ์ | ให้ความช่วยเหลือหาผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย |
| 5. คุณชวลิต แซ่ล้อ | ช่วยประสานงานและติดตามผู้ป่วย |

Chulalongkorn International Clinical Research Center

- | | |
|--------------------------|---------------------------|
| 6. คุณนิรันดร์ อินทร์ตัน | ผู้ให้คำปรึกษาเรื่องสถิติ |
|--------------------------|---------------------------|

รวมทั้งบิดา มารดา และครอบครัว

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญภาพ.....	ฅ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
คำถามการวิจัย.....	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
สมมติฐาน.....	3
กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	4
รูปแบบการวิจัย.....	6
ปัญหาทางจริยธรรม.....	6
ข้อจำกัดในการวิจัย.....	6
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	6
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	7
บทที่ 2 มะเร็งเต้านมกับยาต้านมะเร็งชนิดฮอร์โมนและซัยโคลออสฟาไมด์.....	8
ยาต้านมะเร็งชนิดฮอร์โมน.....	9
ยาซัยโคลออสฟาไมด์.....	10
การรักษา มะเร็งเต้านมด้วยสูตรยาต้านมะเร็งชนิดฮอร์โมนร่วมกับซัยโคลออสฟาไมด์.....	10
ความสำคัญของปริมาณยาเคมีบำบัดกับผลการรักษา.....	11
บทที่ 3 ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด.....	12
การสร้างเม็ดเลือด.....	12
นิยามภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ.....	13
สาเหตุการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ.....	13

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ.....	14
ผลของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ.....	20
การป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ.....	20
บทที่ 4 วิธีดำเนินการวิจัย.....	23
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	23
เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา.....	23
เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา.....	23
การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	24
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	25
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	25
บทที่ 5 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	26
บทที่ 6 อภิปรายผลการวิจัย.....	53
บทที่ 7 บทสรุปและข้อเสนอแนะ.....	58
รายการอ้างอิง.....	59
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก.....	65
ภาคผนวก ข.....	68
ภาคผนวก ค.....	70
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	75

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1.1	ระดับความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ.....	4
ตารางที่ 1.2	ระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง.....	4
ตารางที่ 1.3	นิยามของ ECOG performance status.....	5
ตารางที่ 2.1	ระยะของโรคมะเร็งเต้านม.....	8
ตารางที่ 3.1	สาเหตุการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ.....	13
ตารางที่ 3.2	ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ.....	16
ตารางที่ 3.3	คำแนะนำในการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดขาวชนิดนิวโทรฟิล.....	21
ตารางที่ 5.1	ลักษณะทางคลินิกพื้นฐานของผู้ป่วย.....	27
ตารางที่ 5.2	ลักษณะทางคลินิกพื้นฐานเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านม.....	29
ตารางที่ 5.3	ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัด.....	32
ตารางที่ 5.4	ผลทางห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาหลังได้รับยาเคมีบำบัด.....	34
ตารางที่ 5.5	ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3.....	35
ตารางที่ 5.6	ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3.....	37
ตารางที่ 5.7	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยของผู้ป่วยและการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3.....	40
ตารางที่ 5.8	ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 4.....	41
ตารางที่ 5.9	ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 4.....	43
ตารางที่ 5.10	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยของผู้ป่วยและการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 4.....	45
ตารางที่ 5.11	ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดไขจากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ.....	47
ตารางที่ 5.12	ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดไขจากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ.....	49
ตารางที่ 5.13	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยของผู้ป่วยและการเกิดไขจากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล.....	51
ตารางที่ 5.14	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยของผู้ป่วยตามจุดตัดจาก ROC curve และการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3 และ 4.....	52

ตารางที่ 5.15	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยของผู้ป่วยตามจุดตัดจาก ROC curve และการเกิดไข้จาก ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ.....	52
ตารางที่ 6.1	เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ.....	57

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	3
ภาพที่ 2 การสร้างเม็ดเลือด.....	12
ภาพที่ 3 การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการวิจัย.....	26

บทที่ 1

บทนำ

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

มะเร็งเต้านมพบได้บ่อยเป็นอันดับ 1 ในผู้หญิง (1) และพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในแต่ละปี สูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐานที่ใช้บ่อย ในการรักษามะเร็งเต้านมคือ ยาดีออกโซรูบิซิน (Doxorubicin) ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ ซัยโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide) ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร (AC regimen) (2) ผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดที่พบได้บ่อย คือภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) ซึ่งแบ่งตาม National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 เป็น 4 ระดับ (3) ได้แก่ ระดับ 1 คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count; ANC) $1.5 \times 10^9/L$ ถึงต่ำกว่า $2.0 \times 10^9/L$ ระดับ 2 คือ ANC $1.0 \times 10^9/L$ ถึงต่ำกว่า $1.5 \times 10^9/L$ ระดับ 3 คือ ANC $0.5 \times 10^9/L$ ถึงต่ำกว่า $1.0 \times 10^9/L$ และระดับ 4 คือ ANC ต่ำกว่า $0.5 \times 10^9/L$

การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำตั้งแต่การได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก เป็นตัวบ่งชี้ถึงโอกาสเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำในการได้รับยาเคมีบำบัดครั้งต่อไป (4) ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) เกิดการติดเชื้อ เพิ่มระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (5) เพิ่มภาระค่าใช้จ่ายแก่ทั้งผู้ป่วยและประเทศ (6, 7) การเลื่อนหรือลดปริมาณยาเคมีบำบัดอันเนื่องมาจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำนั้น ส่งผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา อัตรารอดชีวิตระยะยาว (8-12) และทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลง (13)

การป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำด้วยยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (granulocyte colony stimulating factors; G-CSF) สามารถลดความรุนแรงและระยะเวลาของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด ลดการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ และลดการใช้ยาปฏิชีวนะ รวมถึงลดอัตราการนอนโรงพยาบาลด้วย (14-16) ข้อบ่งชี้การให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวตามคำแนะนำของ American Society of Clinical Oncology (ASCO) แบ่งเป็น การให้เพื่อป้องกันการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำครั้งแรก เมื่อสูตรยาเคมีบำบัดนั้นมีความเสี่ยงต่อการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 20 ขึ้นไป ส่วนการป้องกันอีกแบบหนึ่งคือ การป้องกันการเกิดซ้ำในผู้ป่วยที่เคยเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำมาก่อน (17)

จากข้อมูลของประเทศทางตะวันตก พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC มีอุบัติการณ์การเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 เป็นร้อยละ 12 ระดับ 4 เป็นร้อยละ 43 ถึง 81 และอุบัติการณ์การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเป็นร้อยละ 2.5 ถึง 9 (18, 19) ส่วนข้อมูลในประเทศทางตะวันออก มีการศึกษาในประเทศจีน พบอุบัติการณ์การเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 และระดับ 4 เป็นร้อยละ 52

และ 25 ตามลำดับ และอุบัติการณ์การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเป็นร้อยละ 5.9 (20) ซึ่งข้อมูลจากการวิจัยส่วนใหญ่เป็นอุบัติการณ์รวมจากการได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC 4 รอบ ไม่ได้จำเพาะเจาะจงกับการรับยาเคมีบำบัดครั้งแรก โดยผู้วิจัยได้เก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จำนวน 93 ราย ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ครั้งแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2550 ถึง เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2551 พบอุบัติการณ์การเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 และระดับ 4 หลังได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกเป็นร้อยละ 20.4 และ 17.2 ตามลำดับ และอุบัติการณ์การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเป็นร้อยละ 7.5 (21)

จากข้อมูลอุบัติการณ์ดังกล่าว พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC มีความเสี่ยงต่อการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำน้อยกว่าร้อยละ 20 ซึ่งไม่ได้อยู่ในกลุ่มที่มีข้อบ่งชี้ที่จะต้องได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวตามคำแนะนำข้างต้น อย่างไรก็ตาม การพิจารณาเพียงสูตรยาเคมีบำบัดอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอในการพิจารณาเลือกใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว หากต้องคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ มาวิเคราะห์ด้วย การศึกษาว่าผู้ป่วยใดมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ และการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ย่อมทำให้การใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว เพื่อป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าวเป็นไปได้โดยมีประสิทธิภาพและเกิดความคุ้มค่ามากที่สุด

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่เฉพาะ โรคมะเร็งเต้านมและเจาะจงกับยาเคมีบำบัดสูตร AC ที่เป็นมาตรฐานในการรักษามะเร็งเต้านม จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วย จำนวน 93 รายดังกล่าวข้างต้น พบว่าภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำสัมพันธ์กับการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 (21) ในการศึกษาวิจัยนี้จึงศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า เพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ดังกล่าว และหาปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เพื่อทำนายการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

2. คำถามการวิจัย (Research Questions)

2.1. คำถามหลัก (Primary research question)

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ครั้งแรกที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 3 และ 4 หรือไม่

2.2. คำถามรอง (Secondary research question)

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ครั้งแรก มีปัจจัยเสี่ยงใดในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 และ 4

3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

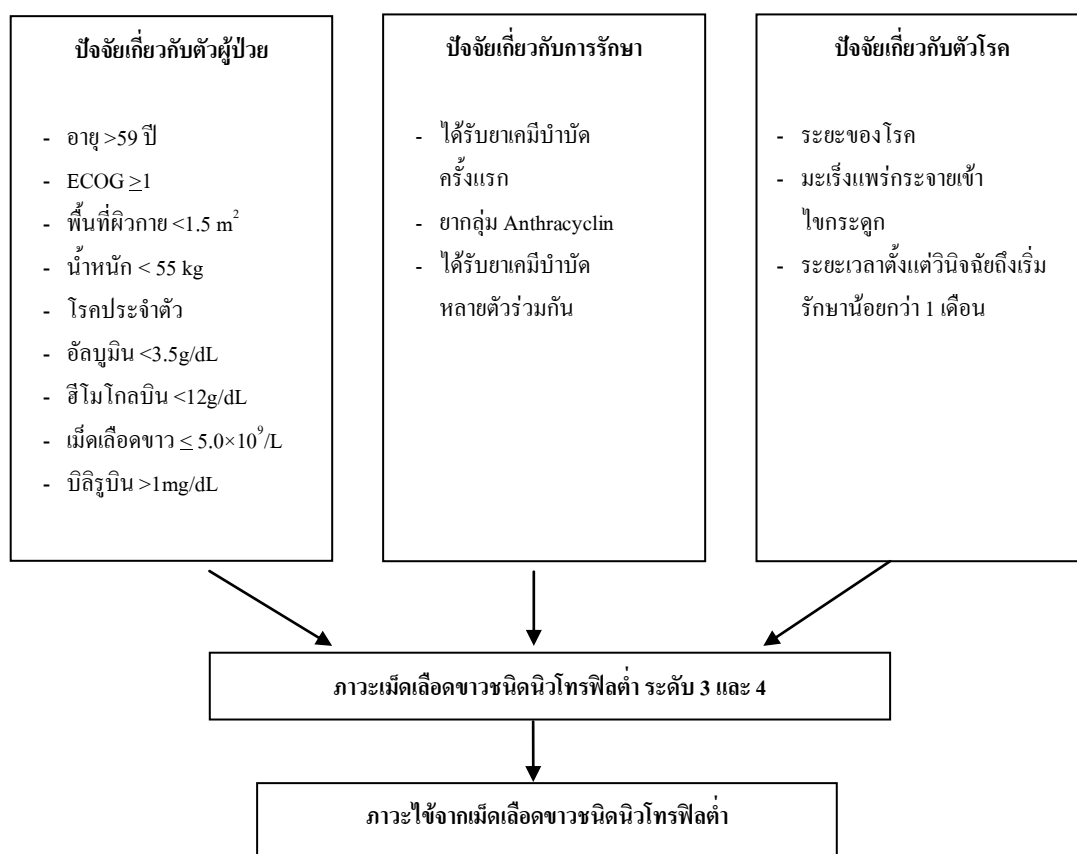
3.1. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ กับการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 3 และ 4 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ครั้งแรก

3.2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 3 และ 4 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ครั้งแรก

4. สมมติฐาน (Hypothesis)

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำมีโอกาสเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 และ 4 จากการได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ครั้งแรก มากกว่าผู้ป่วยที่ระดับอัลบูมินในเลือดปกติ

5. กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

6. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definitions)

6.1. ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) คือ วิกฤตอุณหภูมิแกนกลางของร่างกาย ทางปากได้ตั้งแต่ 38.3 องศาเซลเซียสขึ้นไปหนึ่งครั้ง หรือตั้งแต่ 38.0 องศาเซลเซียสขึ้นไป เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง ร่วมกับมีระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Absolute neutrophil count; ANC) ต่ำกว่า $0.5 \times 10^9/L$ หรือ ต่ำกว่า $1.0 \times 10^9/L$ แต่มีแนวโน้มที่จะลดลงจนต่ำกว่า $0.5 \times 10^9/L$ (22)

6.2. ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ แบ่งความรุนแรงเป็น 4 ระดับ โดยใช้เกณฑ์ของ National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (3) ดังตารางที่ 1.1

ตารางที่ 1.1 ระดับความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

Neutropenia grading	Definition
ระดับ 1	ANC น้อยกว่า lower normal limit ถึง $1.5 \times 10^9/L$
ระดับ 2	ANC น้อยกว่า $1.5 \times 10^9/L$ ถึง $1.0 \times 10^9/L$
ระดับ 3	ANC น้อยกว่า $1.0 \times 10^9/L$ ถึง $0.5 \times 10^9/L$
ระดับ 4	ANC น้อยกว่า $0.5 \times 10^9/L$

6.3. ภาวะโลหิตจาง แบ่งความรุนแรงเป็น 4 ระดับ โดยใช้เกณฑ์ของ National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (3) ดังตารางที่ 1.2

ตารางที่ 1.2 ระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง

Anemia grading	Definition
ระดับ 1	Hemoglobin (Hb) น้อยกว่า lower normal limit ถึง 10.0 g/dL
ระดับ 2	Hb น้อยกว่า 10.0 g/dL ถึง 8.0 g/dL
ระดับ 3	Hb น้อยกว่า 8.0 g/dL
ระดับ 4	เกิดผลที่เป็นอันตรายต่อชีวิต จำเป็นต้องได้รับการแก้ไขอย่างเร่งด่วน

6.4. สมรรถภาพผู้ป่วย ประเมินตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status scale แบ่งเป็น 6 ระดับ (23) ดังตารางที่ 1.3

ตารางที่ 1.3 นิยามของ ECOG performance status

ECOG performance status	Definition
ระดับ 0	สามารถทำงานหนักๆ ได้ตามปกติ
ระดับ 1	สามารถทำงานประจำได้ เช่น งานบ้าน งานออฟฟิศ แต่ไม่สามารถทำงานที่ต้องออกแรงมากได้
ระดับ 2	เดินไปมาได้ ทำกิจวัตรประจำวันต่างๆ ได้ โดยพักเป็นเวลาน้อยกว่าร้อยละ 50 ของวัน
ระดับ 3	ช่วยเหลือตนเองได้ ส่วนใหญ่ต้องอาศัยคนช่วย โดยต้องพักมากกว่าร้อยละ 50 ของวัน
ระดับ 4	ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ นอนติดเตียงตลอดเวลา
ระดับ 5	เสียชีวิต

6.5. ดัชนีมวลกาย (Body mass index) คำนวณจากน้ำหนักตัวหน่วยเป็นกิโลกรัม หารด้วยส่วนสูง หน่วยเป็นเมตรยกกำลังสอง โดยแบ่งเป็น 4 ระดับตาม เกณฑ์สำหรับประเทศแถบเอเชีย (24) คือ

BMI <18.5 kg/m ²	คือน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์
BMI 18.5-22.9 kg/m ²	คือน้ำหนักมาตรฐาน
BMI 23.0-24.9 kg/m ²	คือน้ำหนักเกิน
BMI ≥25.0 kg/m ²	คืออ้วน

6.6. Dietary protein intake (DPI) คือปริมาณโปรตีน (กรัม) ที่บริโภคต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน โดยการตรวจหาค่ายูเรีย (Urea) และ โปรตีน ในปัสสาวะที่เก็บรวบรวมใน 24 ชั่วโมง นำมาคำนวณจากสูตร

$$\text{Dietary protein intake} = 6.25 \times \left[\text{ยูเรียในปัสสาวะ} + (0.031 \times \text{น้ำหนักตัว}) \right]$$

น้ำหนักตัว

ยูเรียในปัสสาวะ หน่วยเป็นกรัมต่อวัน ส่วนน้ำหนักตัว หน่วยเป็นกิโลกรัม

7. รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูล ไปข้างหน้า (Cohort study)

8. ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

8.1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่มีความจำเป็นต้องได้รับการเจาะเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดอยู่แล้ว แต่การเข้าร่วมโครงการวิจัยจะต้องเก็บปัสสาวะ เป็นเวลา 24 ชั่วโมงเพิ่มเติม ซึ่งไม่ก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อผู้ป่วยแต่อย่างใด

8.2. การศึกษานี้ได้ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อขอความเห็นชอบก่อน

8.3. ได้จัดทำเอกสารอธิบายรายละเอียดการศึกษาแก่ผู้ป่วย และให้ผู้ป่วยแสดงความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Inform consent)

9. ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitations)

9.1. ผู้ป่วยอาจเก็บปัสสาวะไม่ครบ 24 ชั่วโมง หรือไม่ถูกวิธี ทำให้การคำนวณค่า dietary protein intake คลาดเคลื่อนได้

9.2. ผู้ป่วยอาจไม่ได้ตรวจเลือด CBC วันที่ 14 หลังได้รับยาเคมีบำบัด หรือตรวจไม่ตรงวันที่กำหนด เนื่องจากไม่สะดวกในการเดินทาง หรือติดวันหยุด ทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน

10. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefits and Applications)

10.1. ทราบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ กับการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 3 และ 4 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ครั้งแรก เพื่อทำนายว่าผู้ป่วยใดมีความเสี่ยงต่อการเกิด เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

10.2. ทราบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร AC ครั้งแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่นำไปใช้ทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำรุนแรงตามหลังการรับยาเคมีบำบัดรอบแรก

11. อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle and Strategies to solve the problem)

11.1. ผู้ป่วยอาจเจ็บปัสสาวะไม่ครบ 24 ชั่วโมง หรือเจ็บไม่ถูกวิธี แก้ไขโดยการอธิบายและให้เอกสารแนะนำวิธีการเก็บที่ถูกต้อง

11.2. หากผู้ป่วยไม่สะดวกในการเดินทางมาตรวจเลือดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ ในวันที่ 14 หลังได้รับยาเคมีบำบัด ก็สามารถตรวจเลือดที่สถานบริการสาธารณสุขใกล้บ้านได้และนำผลเลือดมาในวันนัดถัดไป

บทที่ 2

มะเร็งเต้านมกับยาคีโมโรซูปิซิน และซัยโคลฟอสฟาไมด์

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งชนิดที่พบบ่อยที่สุดในหญิงไทย มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในแต่ละปี จากสถิติสถาบันมะเร็งแห่งชาติปี พ.ศ. 2552 พบอุบัติการณ์ร้อยละ 47.8 พบสูงสุดในกลุ่มอายุ 45-49 ปี ส่วนใหญ่ร้อยละ 87 ตรวจพบโรคตั้งแต่ระยะแรก (25)

การขึ้นชั้นการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมทำได้โดยการตรวจทางพยาธิวิทยา เพื่อทราบชนิดของมะเร็ง ส่วนใหญ่พบเป็นชนิด Invasive ductal carcinoma นอกจากนี้ยังมีการตรวจหาตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน (Estrogen receptor) โปรเจสเตอโรน (Progesterone receptor) และเฮอรัทู (HER-2) เพื่อประโยชน์ในการพิจารณาการรักษา

ระยะของโรคมะเร็งเต้านมแบ่งได้เป็น 5 ระยะ ตามขนาดของก้อนมะเร็ง การลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองและการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นๆ ดังตารางที่ 2.1 (26)

ตารางที่ 2.1 ระยะของโรคมะเร็งเต้านม

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

- โดย Tis คือ Carcinoma in situ
- T1 คือ ขนาดก้อนไม่เกิน 2 เซนติเมตร
- T2 คือ ขนาดก้อนไม่เกิน 5 เซนติเมตร
- T3 คือ ขนาดก้อนมากกว่า 5 เซนติเมตร
- T4 คือ มีการลุกลามไปที่ผิวหนัง ผนังทรวงอก หรือมีการอักเสบ
- N0 คือ ไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง
- N1 คือ มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองจำนวน 1-3 ต่อมน
- N1mi คือ มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองขนาดมากกว่า 0.2 ถึง 2 มิลลิเมตร
- N2 คือ มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองจำนวน 4-9 ต่อมน
- N3 คือ มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองจำนวนตั้งแต่ 10 ต่อมนขึ้นไป
- M0 คือ ไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ
- M1 คือ มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ

วิธีการรักษามะเร็งเต้านมแตกต่างกันตามระยะและชนิดของมะเร็ง ได้แก่ การผ่าตัด การฉายแสง และการรักษาด้วยยาซึ่งมีทั้งยาต้านฮอร์โมนเพศหญิง ยารักษาพุ่งเป้า (Targeted therapy) และยาเคมีบำบัด จุดมุ่งหมายในการรักษามะเร็งเต้านมด้วยยาเคมีบำบัดในกรณีที่โรคมะเร็งอยู่ในระยะไม่แพร่กระจาย แบ่งเป็น การให้ยาก่อนผ่าตัด (Neoadjuvant chemotherapy) หรือการให้ยาเสริมหลังผ่าตัด (Adjuvant chemotherapy) แต่ถ้ามีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นจะเป็นการให้ยาเพื่อประคับประคอง (Palliative chemotherapy) แม้ในปัจจุบันการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะมีความก้าวหน้าอย่างมาก ยาในกลุ่มแอนทราไซคลิน (Anthracyclin) ซึ่งได้แก่ ด็อกโซรูบิซิน (Doxorubicin) ร่วมกับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide) ยังคงเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

1. ยาดีออกโซรูบิซิน (27, 28)

เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่มแอนทราไซคลิน ออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง โดยการแทรกเข้าไปในสายดีเอ็นเอ ทำลายสายดีเอ็นเอโดยการยับยั้งเอนไซม์โทโปไอโซเมอเรสทู (Topoisomerase II) และการก่อให้เกิดอนุมูลอิสระ (Free radicals)

ผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่

- 1) ยับยั้งการทำงานของไขกระดูก (Myelosuppression) โดยระยะเวลาที่ก่อให้เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำที่สุด (Nadir period) อยู่ในช่วง 10-14 วันหลังได้รับยาเคมีบำบัด

2) พิษต่อระบบหัวใจ (Cardiotoxicity) แบ่งเป็นพิษที่เกิดในระยะจับปล้นและระยะยาว ในระยะจับปล้นมักเกิดหลังจากการรับยาครั้งแรก ส่วนใหญ่เกิดอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันโลหิตต่ำ ส่วนพิษที่เกิดในระยะยาว ได้แก่ภาวะหัวใจล้มเหลว

3) อาการอื่นๆ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เชื้อบูอักเสบ และ ผมร่ว่ง

2. ยาซัยโคลฟอสฟาไมด์ (27, 28)

เป็นยาในกลุ่มแอลคิลเลท (Alkylating agent) ออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งโดยการเติมหมู่แอลคิลให้กับเบสในสายดีเอ็นเอ ทำให้ลำดับการจับคู่ของเบสและการเชื่อมต่อระหว่างสายดีเอ็นเอผิดปกติไป ไม่สามารถจำลองสายดีเอ็นเอเพื่อแบ่งตัวได้อีก

ผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่

1) ยับยั้งการทำงานของไขกระดูก โดยระยะเวลาที่ก่อให้เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำที่สุดอยู่ในช่วง 8-14 วันหลังได้รับยาเคมีบำบัด

2) ภาวะเพาะปัสสาวะอักเสบและมีเลือดออก (Hemorrhagic cystitis) เกิดจากสารเมตาบอไลต์ของยาระคายเคืองต่อภาวะเพาะปัสสาวะ

3) อาการอื่นๆ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เชื้อบูอักเสบ ผมร่ว่ง ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ

3. การรักษามะเร็งเต้านมด้วยสูตรยาดีออกโซรูบิซินร่วมกับซัยโคลฟอสฟาไมด์

ในการรักษาเสริมหลังผ่าตัด เริ่มแรกมีการใช้ยาเคมีบำบัดสูตร Classical CMF ซึ่งประกอบด้วยยา 3 ชนิด คือ ซัยโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide) ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร รับประทานวันที่ 1-14 ของรอบเมทโทเทรกเซท (Methotrexate) ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทางหลอดเลือดดำ ฟลูออโรยูราซิล (Fluorouracil) ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทางหลอดเลือดดำ วันที่ 1 และ 8 ของรอบ ให้ทุก 4 สัปดาห์ ทั้งหมด 6 รอบ

จากการศึกษาการให้ยาเสริมหลังผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดสูตร CMF รวมเวลา 12 เดือน กับการสังเกตอาการ พบว่าเมื่อติดตามไป 10 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้รับยามีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (Relapse free survival) ร้อยละ 43.4 สูงกว่ากลุ่มที่สังเกตอาการ ร้อยละ 31.4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีอัตราการรอดชีวิตรวม (Overall survival) ที่สูงกว่า คือ ร้อยละ 55.2 เทียบกับ 47.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (29)

ต่อมามีการศึกษาขยายยาเคมีบำบัดสูตร AC (AC regimen) ประกอบด้วยยาดีออกโซรูบิซิน (Doxorubicin) ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และยาซัยโคลฟอสฟาไมด์ ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4

รอบ เทียบกับยาสูตร Classical CMF ทั้งในกลุ่มที่การกระจายของมะเร็งเต้านมไปต่อมน้ำเหลือง (30) และกลุ่มที่ไม่มีกระจายไปต่อมน้ำเหลือง (31) พบว่าไม่มีความแตกต่างในด้านอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค และอัตราการรอดชีวิตรวม

จากข้อมูล Meta analysis ของ Early Breast Cancer Clinical Trialist Group พบว่าเมื่อเปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัดหลายตัว ที่มียาในกลุ่มแอนทราซซัยคลินเป็นส่วนประกอบ พบว่าช่วยลดอัตราการเกิดเป็นซ้ำของโรคร้อยละ 12 และอัตราการตาย ร้อยละ 11 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้ยาสูตร CMF (32)

ส่วนการให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด ในกลุ่มที่ต้องการลดขนาดก้อนมะเร็งเพื่อเอื้อต่อการผ่าตัด กลุ่มที่มีการอักเสบของก้อนมะเร็ง หรือไม่สามารถผ่าตัดได้ในตอนวินิจฉัยเริ่มแรก มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัดสูตร AC คืออกโซรูบิซิน และซัยโคลฟอสฟาไมด์ ก่อนผ่าตัดเทียบกับการให้ยาเสริมหลังผ่าตัด พบว่าการให้ยาก่อนผ่าตัดสามารถเพิ่มอัตราการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ทางพยาธิวิทยา (Complete pathological response) และอัตราการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (Breast conservative surgery) เมื่อเทียบกับการให้ยาหลังผ่าตัด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต (33)

ส่วนในกลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นแล้ว การพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดขึ้นกับ ตัวโรคและ สภาพผู้ป่วยเป็นหลัก

จากหลักฐานดังกล่าวข้างต้นยาคืออกโซรูบิซินและซัยโคลฟอสฟาไมด์จึงเป็นหนึ่งในมาตรฐานการรักษามะเร็งเต้านม

4. ความสำคัญของปริมาณยาเคมีบำบัดกับผลการรักษา

การให้ยาเคมีบำบัดเพื่อรักษาเสริมมีวัตถุประสงค์เพื่อให้อัตราการหายขาดเพิ่มขึ้น โดยปริมาณยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา จากการวิจัยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 2 ที่ได้รับยาสูตร CAF โดยเปรียบเทียบผลการรักษาของยา 3 ขนาด ได้แก่ ขนาดสูง ปานกลาง และต่ำ คือ ซัยโคลฟอสฟาไมด์ 600, 400 และ 300 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรตามลำดับ คืออกโซรูบิซิน 60, 40 และ 30 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรตามลำดับ ฟลูออโรยูราซิล 600, 400 และ 300 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรตามลำดับ พบว่าการได้รับยาขนาดสูง และขนาดปานกลางมีอัตราการรอดชีวิตรวม และอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคสูงกว่าการได้รับยาขนาดต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8, 9) อีกการวิจัยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CMF เสริมหลังผ่าตัด พบว่าหากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดโดยมีขนาดยาสัมพัทธ์ (Relative dose intensity) อย่างน้อยร้อยละ 85 ของ ขนาดยาที่วางแผนไว้ มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคกำเริบ (10) สาเหตุหลักที่ทำให้ต้องลดขนาดยา หรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดคือภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัด (12) ดังนั้นการป้องกัน ภาวะนี้ย่อมทำให้ผู้ป่วยสามารถรับยาตามขนาดที่วางแผนไว้ได้

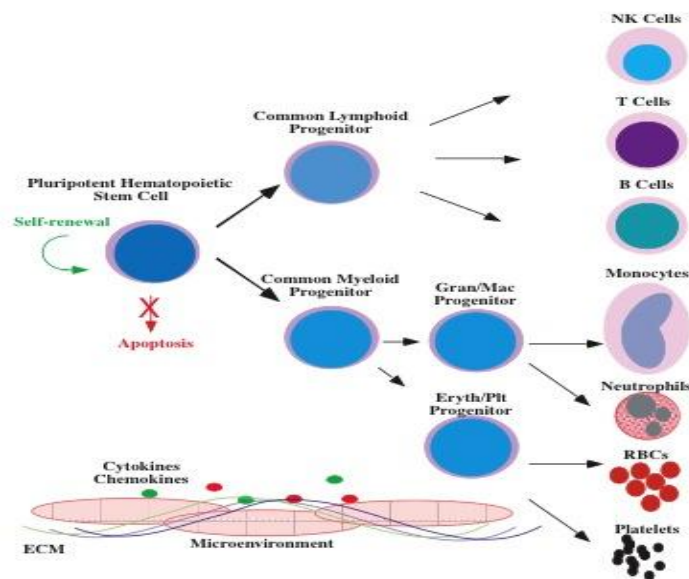
บทที่ 3

ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัด

1. การสร้างเม็ดเลือด (Hematopoiesis)

การสร้างเม็ดเลือด เป็นกระบวนการสร้างและพัฒนาของเม็ดเลือด จากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในระยะเริ่มต้น (Pluripotential hematopoietic stem cell; PPSC) เพื่อทดแทนเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่างๆ ที่ถูกทำลายไป เช่น หลังได้รับยาเคมีบำบัด หรือกรณีที่มีการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด เช่น การติดเชื้อ การอักเสบ เป็นต้น โดย Common lymphoid progenitor จะพัฒนาไปเป็น Natural Killer cell, T และ B lymphocytes ส่วน Common myeloid progenitor พัฒนาเป็น Monocyte, neutrophil, red blood cell และ platelet (34)

การทำงานของเซลล์ต้นกำเนิดในการสร้างและพัฒนาไปเป็นเซลล์เม็ดเลือด ต้องอาศัยการควบคุมโดย Cytokines ที่สำคัญคือ hematopoietic growth factors ได้แก่ Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) ควบคุมการสร้างเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ควบคุมการสร้างเม็ดเลือดขาว และ Interleukin-11 (IL-11) ควบคุมการสร้างเกล็ดเลือด ซึ่ง cytokines เหล่านี้ ผลิตจากเซลล์ในไขกระดูกเป็นหลัก ยกเว้น Erythropoitin ที่สร้างจากเซลล์บุหลอดเลือดในไต (28) นอกจากนี้ ยังต้องอาศัย Chemokines เช่น SDF-1 ทำหน้าที่ควบคุมการเคลื่อนย้ายของเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก และ Extracellular matrix (ECM) เป็นส่วนแวดล้อมของเซลล์ ทำหน้าที่เอื้ออำนวยการสร้างและพัฒนาของเม็ดเลือด (34) ดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 การสร้างเม็ดเลือด (34)

2. นิยามภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

ในภาวะปกติร่างกายมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลประมาณ $2.5-6.0 \times 10^9 / L$ เมื่อปริมาณลดลงต่ำกว่า $1.0 \times 10^9 / L$ จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น (35) ภาวะนิวโทรฟิลต่ำแบ่งความรุนแรงได้เป็น 4 ระดับ (3) คือ

ระดับ 1	ANC น้อยกว่า Lower normal limit ถึง $1.5 \times 10^9 / L$
ระดับ 2	ANC น้อยกว่า $1.5 \times 10^9 / L$ ถึง $1.0 \times 10^9 / L$
ระดับ 3	ANC น้อยกว่า $1.0 \times 10^9 / L$ ถึง $0.5 \times 10^9 / L$
ระดับ 4	ANC น้อยกว่า $0.5 \times 10^9 / L$

3. สาเหตุการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำที่เกิดขึ้นภายหลัง (Acquired) เกิดได้จากการสร้างเม็ดเลือดขาวจากไขกระดูกลดลง เม็ดเลือดขาวถูกทำลาย หรือการมีการสะสมและทำลายที่ม้าม ดังตารางที่ 3.1

ตารางที่ 3.1 สาเหตุการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (36)

Mechanism	Example
Production	Cytotoxic chemotherapy, irradiation, Drugs: chloramphenicol, phenothiazines Metabolic disease Nutritional deficiency: vitamin B12, folate Infection: EBV, CMV, HIV, salmonella, brucella, mycobacteria Malignancy: leukemia, lymphoma, myelodysplasia
Destruction	Collagen vascular disease: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis Drugs: penicillins, cephalosporins, quinidine sulfate Infection Malignancy: large granular lymphocyte leukemia
Sequestration	Hypersplenism

การสร้างเม็ดเลือดขาวได้น้อยลงมาจากหลายสาเหตุ เช่น การติดเชื้อ ขาดวิตามิน ความผิดปกติของไขกระดูก หรือจากยา ที่พบได้บ่อยคือ ยาเคมีบำบัด คลอแรมเฟนิคอล (Chloramphenicol) ส่วนสาเหตุที่เม็ดเลือดขาวถูกทำลาย อาจเป็นเพราะระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสร้างภูมิต่อต้านเม็ดเลือดของตัวเอง หรือถูกทำลายจากยา เช่น เพนิซิลลิน (Penicillin) ส่วนสาเหตุที่ม้ามทำงานเกิน ทำให้มีเม็ดเลือดคั่งอยู่ที่ม้ามและถูกทำลาย (36)

4. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

การพิจารณาว่าผู้ป่วยรายใดมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ จะทำให้สามารถป้องกันหรือเฝ้าระวัง เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดตามมาได้อย่างมีประสิทธิภาพ จึงมีการวิจัยเพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วยมะเร็งที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยา โดยมีรูปแบบการศึกษาที่แตกต่างกัน ดังสรุปในตารางที่ 3.2

Schwenkglens และคณะ (37) ทำการวิจัยโดยการเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 1 ถึง 3 จำนวน 444 ราย ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC, EC (epirubicin, cyclophosphamide), FEC (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide), FAC (fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide), E-CMF (epirubicin, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil), CMF (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil), TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) อย่างน้อย 4 รอบ พบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า $0.5 \times 10^9/L$ คือ อายุมากกว่า 65 ปี น้ำหนักต่ำกว่า 55 กิโลกรัม ระดับเม็ดเลือดขาว (White blood cell count; Wbc) ก่อนรักษาต่ำกว่า $5.0 \times 10^9/L$ และระดับบิลิรูบินรวมมากกว่า 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

จากการวิจัยของ Jenkins (38) ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังหาความสัมพันธ์ระหว่างผลทางโลหิตวิทยา ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดกับการเกิดผลจากภาวะนิวโทรฟิลต่ำได้แก่ การเกิดไข้หรือต้องเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 741 รายที่ได้รับยา ก่อนหรือเสริมหลังผ่าตัดด้วยสูตร FEC ประกอบด้วยยาฟลูออโรยูราซิล (Fluorouracil) ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ยาอีพิรูบิซิน (Epirubicin) ขนาด 60 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร ยาซัยโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide) ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทุก 3 อาทิตย์ จำนวน 6 รอบ พบปัจจัยที่สำคัญคือ ระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลก่อนการรักษาต่ำกว่าหรือเท่ากับ $3.1 \times 10^9/L$ และเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Total lymphocyte count; TLC) ต่ำกว่าหรือเท่ากับ $1.5 \times 10^9/L$

Dranitsaris และคณะ (39) ทำการวิจัยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย โดยให้ยาไลโปโซมอลด็อกโซรูบิซิน (Pegylated liposomal doxorubicin) หรือ ด็อกโซรูบิซิน จำนวน 509 ราย พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า $1.5 \times 10^9/L$ ได้แก่ อายุมากกว่า 59 ปี สมรรถภาพผู้ป่วย (Performance status) ระดับ 1 และ 2 ระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลก่อนการรักษาต่ำกว่าหรือเท่ากับ $2.0 \times 10^9/L$

จากทั้งสามการวิจัยข้างต้น เป็นการศึกษาที่จำเพาะในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม นอกจากนั้นเป็นการวิจัยในผู้ป่วยมะเร็งทั่วไปที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยา (Solid tumor)

การวิจัยของ Lopez-Pousa และคณะ (40) จำนวน 1194 ราย ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้ใหญ่ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรต่างกัน พบปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิลต่ำกว่า $1.0 \times 10^9/L$ ได้แก่ สมรรถภาพผู้ป่วยระดับ 2 ระดับนิวโทรฟิลและลิมโฟไซต์ก่อนรักษา

จากการวิจัยแบบย้อนหลังของ Hosmer (41) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปอด ลำไส้ใหญ่ และต่อมลูกหมาก อายุ 65 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาเคมีบำบัด พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ได้แก่ ระยะของมะเร็งที่มาก (Advanced stage) ตั้งแต่แรกวินิจฉัย จำนวนโรคประจำตัว และการได้รับยาเคมีบำบัดภายใน 1 เดือนหลังจากวินิจฉัย

Lyman และคณะ (42) ทำการวิจัยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปอด ลำไส้ใหญ่ รังไข่ และมะเร็งต่อมไทรอยด์ จำนวน 2,106 ราย เพื่อศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ หลังได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก พบปัจจัยที่สำคัญคือ สมรรถภาพผู้ป่วยระดับ 2 การมีความผิดปกติทางภูมิคุ้มกัน ระดับนิวโทรฟิลและลิมโฟไซต์ก่อนการรักษา โรคมะเร็งระยะที่ 1-2 และการได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม แอนทราซัยคลิน

Shayne และคณะ (43) ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ปอด ลำไส้ใหญ่ รังไข่ ทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ ศีรษะและคอ และมะเร็งต่อมไทรอยด์ ที่มีอายุเกิน 70 ปี พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดไข้ และเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า $0.5 \times 10^9/L$ ได้แก่ พื้นที่ผิวกายต่ำกว่า 2 ตารางเมตร ระดับ Alkaline phosphatase และ Blood urea nitrogen สูงกว่าปกติ ชนิดของมะเร็ง การได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสัมพัทธ์ (Relative dose intensity) อย่างน้อยร้อยละ 85 ของที่วางแผนไว้ และได้ยาในกลุ่มแอนทราซัยคลิน และแท็กเซน (Taxane)

Wilson-Royalty (44) ได้ทบทวนการวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงในผู้ป่วย มะเร็งประเภทต่างๆ ที่ได้รับยาเคมีบำบัด สรุปปัจจัยที่ทำให้เกิดนิวโทรฟิลต่ำและไข้จากภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ได้แก่ อายุเกิน 60 ปี พื้นที่ผิวกาย ต่ำกว่า 1.5 ตารางเมตร ระดับฮีโมโกลบินก่อนรักษาต่ำกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตร ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร และระดับเอนไซม์ตับสูงกว่าปกติ

ตารางที่ 3.2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

Study reference	Schwenkglens (37)	Jenkins (38)	Dranitsaris (39)	López-Pousa (40)	Hosmer (41)	Lyman (42)	Shayne (43)	Wilson-Royalty (44)
Cancer type	Breast	Breast	Breast	Solid tumor	Breast, lung, colon, prostate	Solid tumor & lymphoma	Vary	Vary
CMT regimen	Anthracyclin based, CMF	FEC	Liposomal doxorubicin	Vary	Vary	Vary	Vary	Vary
N	444	741	509	1194	58,053	2,106	976	NA
Study design	Retrospective	Retrospective	Phase III randomized	Prospective	Retrospective	Prospective	Prospective	Review literature
End points	ANC $\leq 0.5 \times 10^9/L$	FN or dose delay	ANC $\leq 1.5 \times 10^9/L$	ANC $\leq 1.0 \times 10^9/L$	FN	FN	ANC $\leq 0.5 \times 10^9/L$, FN	ANC $\leq 1.0 \times 10^9/L$, FN
Older age	>65 years		≥ 59 years					>60 years
Poor PS			PS 1-2	PS 2		PS 2		
Comorbidity					Number of comorbidity	Immune disorders		
Underweight	≤ 55 kg							
Low BSA							$\leq 2m^2$	$< 1.5m^2$

Abbreviations; CMT denotes chemotherapy, ANC absolute neutrophil count, FN febrile neutropenia, PS performance status, BSA body surface area.

ตารางที่ 3.2 (ต่อ) ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

Study (reference)	Schwenkglens (37)	Jenkins (38)	Dranitsaris (39)	López-Pousa (40)	Hosmer (41)	Lyman (42)	Shayne (43)	Wilson-Royalty (44)
Stage					Advanced stage	Stage 1-2	Cancer type	BM involvement Multi organ involvement
CMT					Receipt CMT within 1 mo of Diagnosis	Anthracyclin	RDI \geq 85% Anthracyclin, taxane	

Abbreviations; BM denotes bone marrow involvement, RDI relative dose intensity

เมื่อพิจารณาในด้านปัจจัยการรักษา ยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมแต่ละสูตร มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำแตกต่างกัน สูตรที่จัดอยู่ในกลุ่มที่เสี่ยงสูงต่อการเกิดไขจากภาวะนิวโทรฟิลต่ำสูงกว่าร้อยละ 20 ได้แก่ สูตร TAC, AT, Dose dense AC → T ส่วนสูตรที่มีความเสี่ยงปานกลางร้อยละ 10-20 เช่น สูตร AC, classical CMF, FEC เป็นต้น (45)

โดยสรุปจากข้อมูลข้างต้น ปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ แบ่งได้เป็น 3 ด้านคือ ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย ตัวโรค และการรักษา

1. ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย ได้แก่ อายุที่มากกว่า 59 ปี สมรรถภาพผู้ป่วยระดับ 1-2 น้ำหนักหรือพื้นที่ผิวกายน้อย การมีโรคประจำตัว มีภาวะช็อค ระดับเม็ดเลือดขาวต่ำตั้งแต่ก่อนการรักษา ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ การทำงานของตับและไตผิดปกติ

2. ปัจจัยด้านตัวโรค ได้แก่ ชนิดและระยะของโรคมะเร็ง การมีโรคแพร่กระจายเข้าไปกระดูก การได้รับการรักษาภายใน 1 เดือนหลังวินิจฉัย

3. ปัจจัยด้านการรักษา ได้แก่ การได้รับสูตรยาเคมีบำบัดมากกว่า 1 ชนิด ได้รับยาในกลุ่มแอนทราซัยคลินหรือเท็กเซน ขนาดยาเคมีบำบัดสัมพัทธ์ที่มากกว่าร้อยละ 85 ของที่วางแผนไว้

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยที่หลากหลายทั้งชนิดโรคมะเร็ง สูตรยาเคมีบำบัด และจำนวนรอบยาเคมีบำบัดที่ศึกษา ยังไม่มีการศึกษาใดที่จำเพาะเจาะจงกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จากข้อมูลด้านประชากรผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทย ส่วนใหญ่ตรวจพบโรคมะเร็งตั้งแต่ระยะแรก และพบสูงสุดในกลุ่มอายุประมาณ 45-49 ปี (25) ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่จึงมีสภาพร่างกายที่ค่อนข้างแข็งแรง แต่ยังคงเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการรับยาเคมีบำบัดตั้งแต่รอบแรกได้ จึงเป็นประโยชน์ในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงเพื่อทำนายการเกิดภาวะนี้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ครั้งแรก การศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ โดยใช้ข้อมูลก่อนการรักษาเพื่อทำนายโอกาสเกิดครั้งแรกย่อมมีประโยชน์ในการป้องกัน และลดผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการมีนิวโทรฟิลต่ำได้ดีกว่าการทำนายหลังจากเคยเกิดภาวะนี้แล้วเพื่อป้องกันการเกิดซ้ำ

ผู้วิจัยและคณะได้ทำการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (21) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ครั้งแรก จำนวน 93 ราย ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงกรกฎาคม พศ. 2550 ถึง พฤศจิกายน พศ. 2551 พบปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า $1.0 \times 10^9/L$ คือภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร (Odds ratio 14.7 ; 95%CI 1.39-155.07)

5. ผลของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

เมื่อร่างกายมีจำนวนนิวโทรฟิลปริมาณต่ำลง ทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น ก่อให้เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ตามคำนิยามของ Infectious Diseases Society of America (22) คือ ภาวะที่อุณหภูมิแกนกลางของร่างกายที่วัดทางปากได้ตั้งแต่ 38.3 องศาเซลเซียสขึ้นไปหนึ่งครั้ง หรือตั้งแต่ 38.0 องศาเซลเซียสขึ้นไป เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง ร่วมกับมีระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า $0.5 \times 10^9/L$ หรือต่ำกว่า $1.0 \times 10^9/L$ แต่มีแนวโน้มที่จะลดลงจนต่ำกว่า $0.5 \times 10^9/L$

จากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งชนิดที่ไม่ใช่มะเร็งเม็ดเลือดที่ได้รับยาเคมีบำบัด จำนวน 100 ราย ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลฉุกเฉิน พบภาวะไข้จากการที่มีนิวโทรฟิลต่ำทั้งสิ้น 123 ครั้ง โดยพบสาเหตุของไข้เพียงร้อยละ 39.8 โดยมีการติดเชื้อในกระแสเลือดจากการเพาะเชื้อร้อยละ 26 ที่พบบ่อยสุดคือ แบคทีเรียแกรมลบ และปอดติดเชื้อเป็นตำแหน่งที่พบมากที่สุด มีอัตราตายร้อยละ 17 ซึ่งปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่ดีคือ ภาวะความดันโลหิตต่ำ สมรรถภาพของร่างกายไม่ดี และการใช้สเตียรอยด์ (46)

นอกจากนี้ยังทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการลดขนาดยาเคมีบำบัด หรือเลื่อนการให้ยาออกไป ซึ่งมีผลต่อการรักษา(8-10) นอกจากนี้ภาวะนิวโทรฟิลต่ำยังก่อให้เกิดภาวะค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นต่อผู้ป่วยและประเทศ (6, 7) ทั้งทางตรงจากค่ายาในการรักษา ค่านอนโรงพยาบาล และทางอ้อม เช่น ค่าใช้จ่ายจากการสูญเสียงาน การจ้างคนดูแล และการเดินทาง

6. การป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

การป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ มี 2 แบบ คือการให้เพื่อป้องกันการเกิดนิวโทรฟิลต่ำครั้งแรก (primary prophylaxis) และการป้องกันการเกิดซ้ำในรายที่เคยเกิดนิวโทรฟิลต่ำมาก่อนหน้า (secondary prophylaxis)

ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลผลิตโดยการเลียนแบบโครงสร้างของ G-CSF ที่มีอยู่ในร่างกาย (Recombinant human G-CSF; rHu G-CSF) กลไกการออกฤทธิ์ของยา คือ กระตุ้นการสร้างนิวโทรฟิลจากเซลล์ต้นกำเนิด และเร่งการเคลื่อนย้ายของเซลล์จากไขกระดูกเข้าสู่กระแสเลือด (28)

ในปัจจุบัน ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (G-CSF) มี 2 รูปแบบ คือ Filgrastim และ Pegfilgrastim ซึ่ง Filgrastim มีค่าครึ่งชีวิต 3.5 ชั่วโมง ซึ่งสั้นกว่า Pegfilgrastim ที่มีค่าครึ่งชีวิต 33.2 ชั่วโมง การกำจัดยาทั้งสองแปรผันตามปริมาณนิวโทรฟิลที่เพิ่มขึ้น จึงเป็นกลไกควบคุมปริมาณนิวโทรฟิลไม่ให้มากเกินไป (47) ซึ่งยา Pegfilgrastim ถูกกำจัดด้วยกลไกนี้เป็นหลัก เนื่องจากสาร Polyethylene glycol (PEG) ทำให้การขับยาออกทางไตลดลง แตกต่างจาก Filgrastim ที่ขับออกทางไตเป็นหลัก (48)

จากการวิจัยเริ่มแรกในปี ค.ศ. 1991 ของ Crawford (14) พบว่าการให้ยา GCSF เพื่อป้องกันการเกิดนิวโทรฟิลต่ำตั้งแต่ครั้งแรกช่วยลดระยะเวลา ความรุนแรงของภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ลดจำนวนวันในการให้ยาปฏิชีวนะ และลดระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล

มีการศึกษา Meta-analysis (15) พบว่าการให้พบว่าการให้ยา GCSF เพื่อป้องกันการเกิดนิวโทรฟิลต่ำไม่ได้ลดอัตราตายทั้งหมด และอัตราตายที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ

ข้อบ่งชี้ ในการพิจารณาให้ยา GCSF ตามคำแนะนำของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (45), American Society of Clinical Oncology (ASCO) (17), European Society for Medical Oncology (ESMO) (49) และ European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (50) ดังตารางที่ 3.3 โดยสรุปคือ

การป้องกันการเกิดครั้งแรก

พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ สูงกว่าร้อยละ 20 ส่วนรายที่มีความเสี่ยงในช่วงร้อยละ 10-20 ให้พิจารณาตามความเสี่ยงของแต่ละบุคคล และไม่แนะนำให้ในกรณีมีความเสี่ยงต่ำกว่าร้อยละ 10

การป้องกันการเกิดซ้ำ

พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่เคยเกิดไขจากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งการลดขนาดยา หรือการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดจะมีผลเสียต่อการรักษา

ตารางที่ 3.3 คำแนะนำในการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (49, 51)

Indication	NCCN	ASCO	ESMO	EORTC
Primary prophylaxis indicated	Risk of FN >20% when individual patient risk factors for FN are considered	Risk of FN associated with chemotherapy is approximately 20% or greater	Risk of FN >20% when individual patient risk factors for FN are considered	Risk of FN >20% when individual patient risk factors for FN are considered

ตารางที่ 3.3 (ต่อ) คำแนะนำในการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (49, 51)

Indication	NCCN	ASCO	ESMO	EORTC
Consider GCSF	<p>If risk of FN <10–20% consider individual risk factors</p> <ul style="list-style-type: none"> - age ≥65y - poor PS - liver dysfunction - poor renal function - preexisting neutropenia/BM involvement - previous CMT/RT 	<p>If risk of FN <20%, consider individual risk factors</p> <ul style="list-style-type: none"> - age >65y - poor PS - serious comorbidity - previous FN - prior large RT port - CRT - cytopenia by BM involvement - poor nutritional status - more advanced cancer 	<p>If risk of FN <20%, consider individual risk factors</p> <ul style="list-style-type: none"> - age ≥65y treated with curative regemen - RT of >20% BM - HIV 	<p>If risk of FN <20%, consider individual risk factors</p> <ul style="list-style-type: none"> - age >65y - poor PS, nutritional status - advanced disease - female - Hb <12g/dL - liver, renal, CVS disease
No indication of GCSF	<p>Risk of FN <10% and patient low risk for neutropenic complications</p>	<p>Risk of FN <20% and patient low risk for neutropenic complications</p>	<p>CRT to chest due to increase rate of BM suppression</p>	<p>Risk of FN associated with chemotherapy is <10%</p>
Secondary prophylaxis	<p>Patients with previous FN in which dose reduction/delay would compromise outcome</p>	<p>Patients with previous FN in which dose reduction/delay would compromise outcome</p>	<p>Patients with previous FN in which dose reduction/delay would compromise outcome</p>	<p>Consider with previous FN when dose reduction/delay would compromise care</p>

บทที่ 4

วิธีดำเนินการวิจัย

1. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง (Population and sample)

1.1. ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกระยะที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกด้วยสูตร AC (คืออกโซรูบิซิน 60 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร และ ซัยโคลฟอสฟาไมด์ 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ทุกราย

1.2. ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัยหลังจากได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว โดยเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างเดือนธันวาคม พ.ศ.2553 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2555

2. เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

2.1. ผู้ป่วยเพศหญิงอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมจากการยืนยันทางพยาธิวิทยา และได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกด้วยสูตร AC ประกอบด้วยยาดีออกโซรูบิซิน 60 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และ ซัยโคลฟอสฟาไมด์ 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทางหลอดเลือดดำ

2.2. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

3. เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

3.1. ผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำกว่า $1.5 \times 10^9/L$ ตั้งแต่ก่อนเข้าโครงการวิจัย

3.2. ผู้ป่วยที่ได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวภายใน 3 อาทิตย์ก่อนเข้าโครงการวิจัย

3.3. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องได้

4. การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

จากสูตร
$$n1 = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \times \bar{P}\bar{Q} \times (r+1)}{(P1 - P0)^2 \times r}$$

เมื่อ
$$\bar{P} = \frac{P1 + rP0}{1+r} \quad \text{และ} \quad r = \frac{n0}{n1}$$

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 93 ราย ที่ได้รับยาเคมีบำบัด สูตร AC ครั้งแรก ช่วงเดือนกรกฎาคม พ.ศ.2550 ถึง เดือนพฤศจิกายน พ.ศ.2551 พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 3 และ 4 ในกลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร (Odds ratio) ประมาณ 14.7 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ระดับอัลบูมินในเลือดปกติ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตรและมีระดับเม็ดเลือดขาวปกติหรือเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 1 และ 2 เป็นร้อยละ 1.8 จึงคำนวณขนาดตัวอย่างได้ดังนี้

n1 = จำนวน case คือผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 และ 4

n2 = จำนวน control คือผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวปกติหรือมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 1 และ 2

r = สัดส่วนของ control ต่อ case กำหนดให้มีจำนวนเท่ากัน = 1

Z α = ค่ามาตรฐานจากตาราง Z ที่ระดับ Type I Error ที่ $\alpha = 1.96$ ที่ความเชื่อมั่น 95%

Z β = ค่ามาตรฐานจากตาราง Z ที่ระดับ Type II Error ที่ $\beta = 0.84$ ที่ power 80%

P0 = สัดส่วนของ control ที่ exposed ต่อปัจจัย คือสัดส่วนของผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวปกติหรือมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 1 และ 2 ที่ระดับอัลบูมินต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร
= 1.8% = 0.018 \approx 0.02

P1 = สัดส่วนของ case ที่ exposed ต่อปัจจัย คือสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 และ 4 ที่มีระดับอัลบูมินต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร
= 1.8% \times 14.7 = 26.46% = 0.26

\bar{P} = สัดส่วนของ exposure เฉลี่ยระหว่าง 2 กลุ่ม = $\frac{0.26 + (1 \times 0.02)}{1+1} = 0.14$

\bar{Q} = $1 - \bar{P} = 0.86$

จากการแทนค่าสูตร จะต้องใช้จำนวนผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 และ 4 จำนวน 32 คน และกลุ่มเปรียบเทียบคือผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวปกติหรือมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 1 และ 2 อีก 32 คน รวมเป็น 64 คน โดยเพิ่มจำนวนอีกร้อยละ 10 กรณีไม่มาติดตามการรักษา รวมเป็นจำนวนตัวอย่างที่ต้องเก็บทั้งหมด 72 คน

5. การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ข้อมูลที่เก็บประกอบด้วย demographic data, clinical parameters of breast cancer, blood chemistries, 24 hours urine protein จะได้รับการบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลดังกล่าวโดยผู้วิจัยเป็นผู้รวบรวม

หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด 10-14 วัน ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ CBC สอบถามข้อมูลการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ การได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว การใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อในรายที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

6. การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

6.1. วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยด้วย descriptive statistics

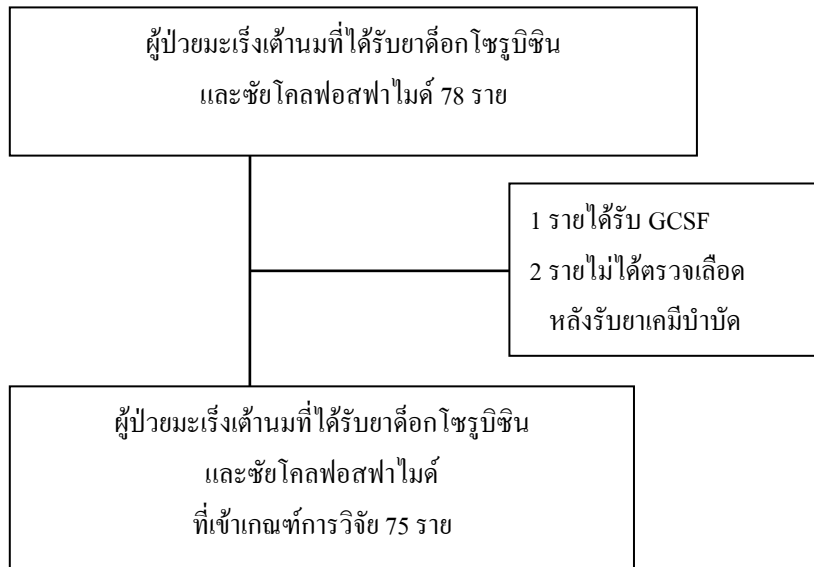
6.2. เปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติของผู้ป่วยที่เกิด และไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ โดยการทดสอบไคสแควร์ (Chi-square test) สำหรับข้อมูลที่เป็นร้อยละ และการทดสอบแบบที (t-test statistic) สำหรับข้อมูลที่เป็นค่าเฉลี่ย

6.3. หาตัวแปรที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำด้วย Univariate logistic regression analysis กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05 จากนั้นนำตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติมาหาความสัมพันธ์โดยใช้ Multivariate logistic regression analysis เพื่อสร้างแบบจำลอง

บทที่ 5

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า (Cohort study) โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2554 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2555 มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดคืออกโซรูบิซินและซัยโคลฟอสฟาไมด์ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้น 78 ราย มีผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การวิจัย 75 ราย ส่วนรายที่ไม่เข้าเกณฑ์เนื่องจากได้รับยา GCSF ป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด (Primary prophylaxis) 1 ราย และไม่ได้ตรวจเลือดหลังได้รับยาเคมีบำบัดอีก 2 ราย ดังภาพที่ 3



ภาพที่ 3 การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการวิจัย

ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมด

ผู้ป่วยทั้งหมด 75 ราย ลักษณะทางคลินิกพื้นฐานของผู้ป่วย ดังตารางที่ 5.1 ผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 30-64 ปี อายุเฉลี่ยเท่ากับ 50 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในสภาพค่อนข้างแข็งแรง (ECOG performance status 1) คือสามารถทำงานประจำได้ เช่น งานบ้าน งานออฟฟิศ แต่ไม่สามารถทำงานที่ต้อง ออกแรงมากได้ คิดเป็นร้อยละ 56 ส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 70.7, อยู่ในวัยก่อนหมดประจำเดือน ร้อยละ 58.7, ไม่สูบบุหรี่ ร้อยละ 97.3 ผู้ป่วยทุกรายไม่มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ สิทธิการรักษาของผู้ป่วยได้แก่ ข้าราชการ ประกันสุขภาพถ้วนหน้า และประกันสังคม

คิดเป็นร้อยละ 44, 34.7, 13.3 ตามลำดับ ผู้ป่วยมีพื้นที่ผิวกายเฉลี่ย 1.58 ตารางเมตร ส่วนใหญ่มีดัชนีมวลกายอยู่ในกลุ่มน้ำหนักเกินมาตรฐานร้อยละ 56 น้ำหนักปกติคิดเป็นร้อยละ 37.3 และน้ำหนักน้อยกว่ามาตรฐานร้อยละ 6.7

ตารางที่ 5.1 ลักษณะทางคลินิกพื้นฐานของผู้ป่วย

Characteristics	N=75
Age (years)	
Median (IQR)	50.00 (43-56)
Range	30-64
ECOG	
0	33 (44.0%)
1	42 (56.0%)
Comorbidity	
No	53 (70.7%)
Diabetes mellitus type 2	1 (1.3%)
Hypertension	14 (18.7%)
Dyslipidemia	1 (1.3%)
Endometriosis	2 (2.7%)
Hypothyroidism	1 (1.3%)
Hepatitis B carrier	1 (1.3%)
Neurofibromatosis type 1	1 (1.3%)
Antiphospholipid syndrome	1 (1.3%)
Reproductive status	
Premenopause	44 (58.7%)
Postmenopause	31 (41.3%)
Smoking status	
Never	73 (97.3%)
Former and current smoker	2 (2.7%)

ตารางที่ 5.1 (ต่อ) ลักษณะทางคลินิกพื้นฐานของผู้ป่วย

Characteristics	N=75
Alcohol drinking	
No	75 (100%)
Yes	0 (0%)
Reimbursement	
Self pay	6 (8.0%)
Universal coverage	26 (34.7%)
Social security	10 (13.3%)
Government support	33 (44.0%)
Weight (kg)	
Median (IQR)	57.30 (50.3-66.5)
Range	40-100
Height (cm)	
Median (IQR)	156.00 (153-160)
Range	144-170
Body surface area (m ²)	
Median (IQR)	1.58 (1.46-1.71)
Range	1.32-2.10
Body mass index (kg/m ²)	
Median (IQR)	23.74 (19.86-28.44)
Range	16.40-39.00

ลักษณะทางคลินิกพื้นฐานเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านม ดังตารางที่ 5.2 วิธีการวินิจฉัยระยะของโรคมะเร็งเต้านม ร้อยละ 80 ได้มาจากการตรวจทางพยาธิวิทยา ส่วนใหญ่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเต้านมแบบ Modified radical mastectomy ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยในระยะที่ 2 โดยร้อยละ 45.3 มีขนาดของก้อนมะเร็งมากกว่า 2 เซนติเมตร แต่ไม่เกิน 5 เซนติเมตร (T2) ร้อยละ 45.3 ยังไม่มีการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ (N0) และร้อยละ 96 ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ (M0) ชี้นเนื้อมะเร็งเต้านมมีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเอสโตรเจน โปรเจสเทอโรน และ ตัวรับสัญญาณ HER-2 ร้อยละ 62.7, 42.7, 37.3 ตามลำดับ

ในด้านการรักษามะเร็งเต้านม ผู้ป่วยทุกรายไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัด รังสีรักษา และยาฮอร์โมนทดแทนมาก่อนเข้าร่วมการวิจัย ส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัด เพื่อเป็นการรักษาเสริมหลังผ่าตัด (Adjuvant chemotherapy) ทุกรายได้รับยาต้านมะเร็งชนิดซีสพลาติน และซีสโคโลฟอสฟาไมด์ ขนาด 60 และ 600 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตารางเมตร ตามลำดับ

ตารางที่ 5.2 ลักษณะทางคลินิกพื้นฐานเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านม

Characteristics	N=75
Method of Staging	
Clinical	15 (20.0%)
Pathological	60 (80.0%)
Type of Surgery	
Simple mastectomy	1 (1.3%)
Modified radical mastectomy	37 (49.3%)
Skin sparing mastectomy	6 (8.0%)
Wide excision	15 (20.0%)
No surgery	16 (21.3%)
AJCC staging	
Stage 1	10 (13.3%)
Stage 2	39 (52.0%)
Stage 3	23 (30.7%)
Stage 4	3 (4.0%)
T stage	
T 1	20 (26.7%)
T 2	34 (45.3%)
T 3	13 (17.3%)
T 4	8 (10.7%)

ตารางที่ 5.2 (ต่อ) ลักษณะทางคลินิกพื้นฐานเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านม

Characteristics	N=75
N stage	
N 0	34 (45.3%)
N 1	28 (37.4%)
N 2	9 (12.0%)
N 3	4 (5.3%)
M stage	
M 0	72 (96.0%)
M 1	3 (4.0%)
Site of metastases	
Lung	2 (2.7%)
Bone	1 (1.3%)
Histologic grade	
Well differentiated	2 (2.7%)
Moderately differentiated	38 (50.6%)
Poorly differentiated	23 (30.7%)
Unknown	12 (16.0%)
Estrogen receptor	
Negative	43 (57.3%)
Positive	47 (62.7%)
Progesterone receptor	
Negative	43 (57.3%)
Positive	32 (42.7%)

ตารางที่ 5.2 (ต่อ) ลักษณะทางคลินิกพื้นฐานเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านม

Characteristics	N=75
HER-2 status by IHC	
0	15 (20.0%)
1+	8 (10.7%)
2+	29 (38.7%)
3+	23 (30.7%)
HER-2 status by FISH	
Negative	12 (16.0%)
Positive	12 (16.0%)
Not available	51 (68.0%)
HER-2 status	
Negative (IHC 0 or 1+ or FISH negative)	34 (45.3%)
Positive (IHC 3+ or FISH positive)	28 (37.3%)
Equivocal (IHC 2+ and no FISH test)	13 (17.3%)
Aim of treatment	
Neoadjuvant chemotherapy	13 (17.3%)
Adjuvant chemotherapy	58 (77.3%)
Palliative chemotherapy	4 (5.3%)

ส่วนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานก่อนได้รับยาเคมีบำบัด จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลเฉลี่ยเท่ากับ $3.9 \times 10^9/L$ ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยเท่ากับ 12.6 กรัมต่อเดซิลิตร ค่าการทำงานของไต Blood urea nitrogen และ Creatinine เฉลี่ยเท่ากับ 10.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ 0.65 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ส่วนค่าการทำงานของตับ พบว่าผู้ป่วยทุกรายไม่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ คือมีระดับอัลบูมิน มากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร โดยมีค่าเฉลี่ยที่ระดับ 4.4 กรัมต่อเดซิลิตร ปริมาณโปรตีนที่ผู้ป่วยรับประทานเฉลี่ย 0.82 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ดังตารางที่ 5.3

ตารางที่ 5.3 ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัด

Characteristics	N=75
Hemoglobin (g/dL)	
Median (IQR)	12.6 (11.7-13.1)
Range	9.1-15.0
White blood cell count ($\times 10^9/L$)	
Median (IQR)	6.9 (5.9-7.9)
Range	2.9-12.0
Absolute neutrophil count ($\times 10^9/L$)	
Median (IQR)	3.9 (3.1-4.8)
Range	1.8-9.7
Total lymphocyte count ($\times 10^9/L$)	
Median (IQR)	2.1 (1.8-2.6)
Range	0.8-4.7
Platelet ($\times 10^9/L$)	
Median (IQR)	280 (244-319)
Range	167-430
Blood urea nitrogen (mg/dL)	
Median (IQR)	10.0 (8.0-12.0)
Range	5.0-25.0
Creatinine (mg/dL)	
Median (IQR)	0.65 (0.57-0.71)
Range	0.06-0.99
Total protein (g/dL)	
Median (IQR)	7.85 (7.50-8.20)
Range	6.60-9.00
Albumin (g/dL)	
Median (IQR)	4.40 (4.20-4.60)
Range	3.60-4.90

ตารางที่ 5.3 (ต่อ) ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัด

Characteristics	N=75
Total bilirubin (mg/dL)	
Median (IQR)	0.36 (0.28-0.55)
Range	0.16-1.37
Direct bilirubin (mg/dL)	
Median (IQR)	0.14 (0.11-0.18)
Range	0.01-0.60
Aspartate transaminase (U/L)	
Median (IQR)	21.0 (17.0-25.0)
Range	10.0-81.0
Alanine transaminase (U/L)	
Median (IQR)	16.0 (12.0-25.0)
Range	7.0-98.0
Alkaline phosphatase (U/L)	
Median (IQR)	67.0 (52.0-80.0)
Range	26.0-219.0
Dietary protein intake (g/kg/day)	
Median (IQR)	0.82 (0.64-1.02)
Range	0.25-1.02

หลังจากผู้ป่วยได้รับยาต้านมะเร็งและซัลโฟนาไมด์ครั้งแรก เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 24) และระดับ 4 จำนวน 45 ราย (ร้อยละ 60) มีผู้ป่วยที่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 13 ซึ่งได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยในจำนวน 8 ราย ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลปกติมี 1 รายเกิดไข้ไม่ทราบสาเหตุและได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน นอกจากนี้ยังพบภาวะโลหิตจางระดับ 3 จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.7 พบภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ระดับ 1 จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 2.7) และ ระดับ 2 จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 1.3) ดังตารางที่ 5.4

กลุ่มผู้ป่วยจำนวน 10 รายที่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ มี 3 รายที่ได้รับยา GCSF ป้องกันแบบ Secondary prophylaxis มี 1 รายที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดเดิม และ 6 รายได้รับการลดขนาดยาเคมี

บ้ำบดลรงร้อยละ 10 ถึง 15 ของขนาดยาเดิม ซึ่ง 3 ใน 6 รายนี้ยังคงเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 4 ตามมา จึงได้รับยา GCSF ป้องกันแบบ Secondary prophylaxis

ตารางที่ 5.4 ผลทางห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาหลังได้รับยาเคมีบำบัด

Characteristics	N=75
Hemoglobin (g/dL)	
Median (IQR)	11.3 (10.5-11.9)
Range	7.2-13.9
White blood cell count ($\times 10^9/L$)	
Median (IQR)	1.8 (1.4-2.6)
Range	0.5-6.2
Absolute neutrophil count ($\times 10^9/L$)	
Median (IQR)	0.4 (0.2-0.8)
Range	0.02-4.2
Platelet count ($\times 10^9/L$)	
Median (IQR)	222 (185-283)
Range	56-402
Anemia grade 3	2 (2.7%)
Neutropenia grade 3	18 (24.0%)
Neutropenia grade 4	45 (60.0%)
Thrombocytopenia grade 1-2	3 (4.0%)

ส่วนที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3 หลังได้รับยาเคมีบำบัด

จากผู้ป่วยทั้งหมด 75 ราย หลังได้รับยาดีออกโซรูบิซินและซัยโคลฟอสฟาไมด์เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3 จำนวน 63 ราย คือ ANC ต่ำกว่า $1.0 \times 10^9/L$ ถึง $0.5 \times 10^9/L$ จำนวน 18 ราย และต่ำกว่า $0.5 \times 10^9/L$ จำนวน 45 ราย เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3 พบว่าลักษณะทางคลินิกพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ ดังตารางที่ 5.5 ผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ มีสัดส่วนของกลุ่มอายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 59 ปี สมรรถภาพอยู่ในระดับ

ECOG 1 และมีโรคประจำตัว มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ในแง่ลักษณะทางคลินิกเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านม พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายในกลุ่มที่เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัด พบว่าผลทางโลหิตวิทยาและการทำงานของไตของทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน แต่ค่าการทำงานของตับของผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำมีความผิดปกติของค่าเฉลี่ย Direct bilirubin และ Aspartate transaminase ที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 5.6 ในส่วนของคำถามวิจัยหลักเนื่องจากผู้ป่วยทุกรายไม่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ จึงไม่สามารถวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำกับการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3 ได้

ตารางที่ 5.5 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3

Characteristics	ANC<1.0×10 ⁹ /L N=63	ANC≥1.0×10 ⁹ /L N=12	p-value
Age (years)			0.578
Median (IQR)	50.00 (43-56)	46.50 (42.50-53.75)	
Age			0.679
≥ 59 years	12 (19%)	1 (8.3%)	
<59 years	51 (81%)	11 (91.7%)	
ECOG			0.275
1	37 (58.7%)	5 (41.7%)	
0	26 (41.3%)	7 (58.3%)	
Comorbidity			0.491
Yes	20 (31.7%)	2 (16.7%)	
No	43 (68.3%)	10 (83.3%)	
Smoking status			1.000
Current and former smoker	2 (3.2%)	0 (0%)	
Never	61 (96.8%)	12 (100%)	

ตารางที่ 5.5 (ต่อ) ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3

Characteristics	ANC$1.0 \times 10^9/L$ N=63	ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L</math>N=12$	p-value
Reimbursement			0.434
Universal coverage & social security	29 (46%)	7 (58.3%)	
Government support & self pay	34 (54%)	5 (41.7%)	
Weight (kg)			0.919
Median (IQR)	57.00 (51-66)	58.50 (47.15-74.8)	
Weight Group			1.000
<55 kg	25 (39.7%)	5 (41.7%)	
≥ 55 kg	38 (60.3%)	7 (58.3%)	
Height (cm)			0.380
Median (IQR)	156.00 (151-160)	157.00 (155-159.75)	
Body surface area (m ²)			0.828
Median (IQR)	1.58 (1.46-1.68)	1.59 (1.44-1.81)	
Body surface area (m ²)			0.505
≤ 1.5	19 (30.2%)	5 (41.7%)	
>1.5	44 (69.8%)	7 (58.3%)	
Body mass index (kg/m ²)			0.965
Median (IQR)	23.67 (21.20-28.41)	24.18 (19.02-29.59)	
Body mass index			0.370
Underweight	3 (4.8%)	2 (16.7%)	
Normal	25 (39.7%)	3 (25.0%)	
Overweight	14 (22.2%)	2 (16.7%)	
Obesity	21 (33.3%)	5 (41.7%)	
Body mass index			0.179
Underweight	3 (4.8%)	2 (16.7%)	
Not underweight	60 (95.2%)	10 (83.3%)	

ตารางที่ 5.5 (ต่อ) ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3

Characteristics	ANC<1.0×10 ⁹ /L N=63	ANC≥1.0×10 ⁹ /L N=12	p-value
Staging group			0.412
Metastases	2 (3.2%)	1 (8.3%)	
Non metastases	61 (96.8%)	11 (91.7%)	
Site of metastases			1.000
Bone	1 (50%)	0 (0%)	
Lung	1 (50%)	1 (100%)	
Aim of treatment			0.247
Neoadjuvant	13 (20.6%)	0 (0%)	
Adjuvant	47 (74.6%)	11 (91.7%)	
Palliative	3 (4.8%)	1 (8.3%)	

ตารางที่ 5.6 ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3

Characteristics	ANC<1.0×10 ⁹ /L N=63	ANC≥1.0×10 ⁹ /L N=12	p-value
Hemoglobin (g/dL)			0.125
Median (IQR)	12.6 (11.9-13.2)	12.5 (10.9-12.7)	
Hemoglobin (g/dL)			0.318
< 12	17 (27%)	5 (41.7%)	
≥ 12	46 (73%)	7 (58.3%)	
White blood cell count (×10 ⁹ /L)			0.988
Median (IQR)	6.9 (5.9-7.8)	6.8 (5.6-8.3)	
White blood cell count (×10 ⁹ /L)			0.118
< 5.0	2 (3.2%)	2 (16.7%)	
≥ 5.0	61 (96.8%)	10 (83.3%)	

ตารางที่ 5.6 (ต่อ) ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3

Characteristics	ANC$1.0 \times 10^9/L$ N=63	ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L</math>N=12$	p-value
Absolute neutrophil count ($\times 10^9/L$) Median (IQR)	3.9 (3.2-4.9)	3.9 (3.1-4.6)	0.623
Absolute neutrophil count ($\times 10^9/L$) ≤ 3.0 > 3.0	11 (17.5%) 52 (82.5%)	2 (16.7%) 10 (83.3%)	1.000
Total lymphocyte count ($\times 10^9/L$) Median (IQR)	2.1 (1.8-2.6)	2.1 (1.6-2.7)	0.895
Total lymphocyte count ($\times 10^9/L$) ≤ 1.5 > 1.5	7 (11.3%) 55 (88.7%)	3 (25%) 9 (75%)	0.351
Blood urea nitrogen (mg/dL) Median (IQR)	10.0 (8.0-12.0)	10.0 (9.0-11.1)	0.719
Creatinine (mg/dL) Median (IQR)	0.65 (0.57-0.70)	0.59 (0.55-0.73)	0.414
Albumin (g/dL) Median (IQR)	4.40 (4.20-4.60)	4.30 (4.22-4.50)	0.375
Total bilirubin (mg/dL) Median (IQR)	0.40 (0.29-0.58)	0.34 (0.28-0.41)	0.144
Total bilirubin (mg/dL) > 1 ≤ 1	61 (96.8%) 2 (3.2%)	12 (100%) 0 (0%)	1.000

ตารางที่ 5.6 (ต่อ) ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3

Characteristics	ANC$1.0 \times 10^9/L$ N=63	ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L</math>N=12$	p-value
Aspartate transaminase (U/L)			0.009
Median (IQR)	21.0 (18.0-26.0)	15.5 (13.0-23.5)	
Aspartate transaminase			0.589
> 1.0 upper normal limit	7 (11.1%)	0 (0%)	
≤ 1 upper normal limit	56 (88.9%)	12 (100%)	
Alanine transaminase (U/L)			0.208
Median (IQR)	16.0 (13.0-25.0)	13.5 (11.3-19.5)	
Alanine transaminase			0.586
> 1.0 upper normal limit	5 (7.9%)	0 (0%)	
≤ 1 upper normal limit	58 (92.%)	12 (100%)	
Dietary protein intake (g/kg/day)			0.663
Median (IQR)	0.82 (0.64-1.02)	0.84 (0.64-1.06)	
Dietary protein intake (g/kg/day)			0.676
< 0.8	28 (48.3%)	5 (41.7%)	
≥ 0.8	30 (51.7%)	7 (58.3%)	

จากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยข้างต้นกับการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3 ด้วยวิธี Univariate analysis พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้มเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 59 ปี สมรรถภาพ ECOG 1 ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว มีประวัติสูบบุหรี่ มีระดับ Absolute neutrophil count น้อยกว่าหรือเท่ากับ $3.0 \times 10^9/L$ ระดับ Aspartate transaminase และ Alanine transaminase มากกว่าค่าปกติ และในผู้ป่วยที่รับประทานโปรตีนน้อยกว่า 0.8 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ดังตารางที่ 5.7

ตารางที่ 5.7 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยของผู้ป่วยและการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 3

Characteristics	OR	95%CI	p-value
Age \geq 59 years	2.59	0.30-22.03	0.679
ECOG 1	1.99	0.57-6.97	0.275
Presence of comorbidity	2.33	0.47-11.61	0.491
Former and current smoker	1.19	1.08-1.33	1.000
Universal coverage & social security	0.61	0.18-2.13	0.434
Weight <55 kg	0.92	0.26-3.23	1.000
Body surface area \leq 1.5 m ²	0.61	0.17-2.15	0.505
Underweight	0.25	0.04-1.69	0.179
Metastatic stage	0.36	0.03-4.33	0.412
Hemoglobin < 12 g/dL	0.52	0.15-1.85	0.318
White blood cell count < 5.0 \times 10 ⁹ /L	0.16	0.02-1.30	0.118
Absolute neutrophil count \leq 3.0 \times 10 ⁹ /L	1.06	0.20-5.52	1.000
Total lymphocyte count \leq 1.5 \times 10 ⁹ /L	0.38	0.08-1.76	0.351
Total bilirubin > 1 mg/dL	0.84	0.76-0.93	1.000
Aspartate transaminase > 1.0 upper normal limit	1.21	1.09-1.36	0.589
Alanine transaminase > 1.0 upper normal limit	1.21	1.09-1.34	0.586
Dietary protein intake < 0.8 g/kg/day	1.31	0.37-4.60	0.676

ส่วนที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 4 หลังได้รับยาเคมีบำบัด

จากผู้ป่วยทั้งหมด 75 ราย หลังได้รับยาคืออกโซรubicin และซัยโคลฟอสฟาไมด์ เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 4 คือ ระดับ ANC ต่ำกว่า 0.5 \times 10⁹/L จำนวน 45 ราย เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 4 โดยการเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกพื้นฐานของผู้ป่วย ลักษณะทางคลินิกเกี่ยวกับโรคมาเร็งเต้านม รวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด และไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 4 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ดังตารางที่ 5.8

และ 5.9 ในส่วนของคำถามวิจัยหลักเนื่องจากผู้ป่วยทุกรายไม่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ จึงไม่สามารถวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำกับการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 4 ได้เช่นเดียวกัน

ตารางที่ 5.8 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4

Characteristics	ANC<0.5×10 ⁹ /L N=45	ANC≥0.5×10 ⁹ /L N=30	p-value
Age (years) Median (IQR)	51.00 (43.50-55.50)	48.50 (42.00-58.25)	0.803
Age ≥ 59 years < 59 years	6 (13.3%) 39 (86.7%)	7 (23.3%) 23 (76.7%)	0.262
ECOG 1 0	28 (62.2%) 17 (37.8%)	14 (46.7%) 16 (53.3%)	0.184
Comorbidity Yes No	14 (31.1%) 31 (68.9%)	8 (26.7%) 22 (73.3%)	0.679
Smoking status Current and former smoker Never	1 (2.2%) 44 (97.8%)	1 (3.3%) 29 (96.7%)	1.000
Reimbursement Universal coverage & social security Government support & self pay	18 (40.0%) 27 (60%)	18 (60%) 12 (40%)	0.089
Weight (kg) Median (IQR)	55.80 (51.00-64.55)	59.80 (49.13-71.78)	0.446

ตารางที่ 5.8 (ต่อ) ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4

Characteristics	ANC<0.5×10 ⁹ /L N=45	ANC≥0.5×10 ⁹ /L N=30	p-value
Weight Group			0.630
<55 kg	19 (42.2%)	11 (36.7%)	
≥55 kg	26 (57.8%)	19 (63.3%)	
Height (cm)			0.234
Median (IQR)	156.00 (150.50-159.50)	157.00 (154.75-160.00)	
Body surface area (m ²)			0.349
Median (IQR)	1.56 (1.46-1.67)	1.59 (1.48-1.76)	
Body surface area (m ²)			0.840
≤1.5	14 (31.1%)	10 (33.3%)	
>1.5	31 (68.9%)	20 (66.7%)	
Body mass index (kg/m ²)			0.665
Median (IQR)	23.25 (21.27-26.62)	24.38 (19.05-28.79)	
Body mass index			0.739
Underweight	3 (6.7%)	2 (6.7%)	
Normal	19 (42.2%)	9 (30.0%)	
Overweight	9 (20.0%)	7 (23.35%)	
Obesity	14 (31.1%)	12 (40%)	
Body mass index			1.000
Underweight	3 (6.7%)	2 (6.7%)	
Not underweight	42 (93.3%)	28 (93.3%)	
Staging group			1.000
Metastases	2 (4.4%)	1 (3.3%)	
Non metastases	43 (95.6%)	29 (96.7%)	
Site of metastases			1.000
Bone	1 (50%)	0 (0%)	
Lung	1 (50%)	1 (100%)	

ตารางที่ 5.8 (ต่อ) ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4

Characteristics	ANC<0.5×10 ⁹ /L N=45	ANC≥0.5×10 ⁹ /L N=30	p-value
Aim of treatment			0.829
Neoadjuvant	7 (15.6%)	6 (20%)	
Adjuvant	35 (77.8%)	23 (76.7%)	
Palliative	3 (6.7%)	1 (3.3%)	

ตารางที่ 5.9 ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4

Characteristics	ANC<0.5×10 ⁹ /L N=45	ANC≥0.5×10 ⁹ /L N=30	p-value
Hemoglobin (g/dL)			0.862
Median (IQR)	12.6 (11.7-13.0)	12.5 (11.6-13.2)	
Hemoglobin (g/dL)			0.679
< 12	14 (31.1%)	8 (26.7%)	
≥ 12	31 (68.9%)	22 (73.3%)	
White blood cell count (×10 ⁹ /L)			0.208
Median (IQR)	6.9 (5.9-7.5)	7.3(5.9-8.4)	
White blood cell count (×10 ⁹ /L)			1.000
< 5.0	2 (4.4%)	2 (6.7%)	
≥ 5.0	43 (95.6%)	28 (93.3%)	
Absolute neutrophil count (×10 ⁹ /L)			0.210
Median (IQR)	3.8 (3.1-4.6)	4.1 (3.4-5.2)	
Absolute neutrophil count (×10 ⁹ /L)			0.455
≤ 3.0	9 (20%)	4 (13.3%)	
> 3.0	36 (80%)	26 (86.7%)	

ตารางที่ 5.9 (ต่อ) ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าระดับ 4

Characteristics	ANC<0.5×10 ⁹ /L N=45	ANC≥0.5×10 ⁹ /L N=30	p-value
Total lymphocyte count (×10 ⁹ /L) Median (IQR)	2.3 (1.9-2.6)	2.0 (1.8-2.5)	0.481
Total lymphocyte count (×10 ⁹ /L) ≤ 1.5 > 1.5	5 (11.4%) 39 (88.6%)	5 (16.7%) 25 (83.3%)	0.514
Blood urea nitrogen (mg/dL) Median (IQR)	10.0 (8.0-11.8)	10.0 (8.5-12.5)	0.867
Creatinine (mg/dL) Median (IQR)	0.66 (0.59-0.73)	0.60 (0.56-0.70)	0.106
Albumin (g/dL) Median (IQR)	4.40 (4.20-4.65)	4.30 (4.10-4.50)	0.129
Total bilirubin (mg/dL) Median (IQR)	0.41 (0.28-0.63)	0.36 (0.29-0.46)	0.209
Total bilirubin (mg/dL) > 1 ≤ 1	43 (95.6%) 2 (4.4%)	30 (100%) 0 (0%)	0.514
Direct bilirubin (mg/dL) Median (IQR)	0.16 (0.10-0.21)	0.12 (0.11-0.15)	0.189
Aspartate transaminase (U/L) Median (IQR)	21.0 (18.0-23.0)	20.5 (15.8-26.5)	0.614
Aspartate transaminase > 1.0 upper normal limit ≤ 1 upper normal limit	6 (13.3%) 39 (86.7%)	1 (3.3%) 29 (96.7%)	0.232

ตารางที่ 5.9 (ต่อ) ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4

Characteristics	ANC<0.5×10 ⁹ /L N=45	ANC≥0.5×10 ⁹ /L N=30	p-value
Alanine transaminase (U/L)			0.681
Median (IQR)	16.0 (12.0-24.5)	17.5 (12.8-27.3)	
Alanine transaminase			1.000
> 1.0 upper normal limit	3 (6.7%)	2 (6.7%)	
≤ 1 upper normal limit	42 (93.3%)	28 (93.3%)	
Dietary protein intake (g/kg/day)			0.440
Median (IQR)	0.87 (0.66-1.06)	0.77 (0.61-0.98)	
Dietary protein intake (g/kg/day)			0.167
< 0.8	16 (40%)	17 (56.7%)	
≥ 0.8	24 (60%)	13 (43.3%)	

จากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยข้างต้นกับการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4 ด้วยวิธี Univariate analysis พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้มเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพระดับ 1 มีโรคประจำตัว น้ำหนักตัวน้อยกว่า 55 กิโลกรัม เป็นโรคมะเร็งเต้านมในระยะแพร่กระจายมีระดับ Hemoglobin ต่ำกว่า 12 กรัมต่อเดซิลิตร ระดับ Absolute neutrophil count น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3.0×10⁹/L และระดับ Aspartate transaminase สูงกว่าปกติ ดังตารางที่ 5.10

ตารางที่ 5.10 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยของผู้ป่วยและการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4

Characteristics	OR	95% CI	p-value
Age ≥ 59 years	0.51	0.15-1.69	0.262
ECOG 1	1.89	0.74-4.80	0.184
Presence of comorbidity	1.24	0.45-3.47	0.679
Former and current smoker	0.66	0.04-10.96	1.000

ตารางที่ 5.10 (ต่อ) ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยของผู้ป่วยและการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4

Characteristics	OR	95% CI	p-value
Universal coverage & social security	0.44	0.17-1.14	0.089
Weight <55 kg	1.26	0.49-3.26	0.630
Body surface area $\leq 1.5 \text{ m}^2$	0.90	0.34-2.42	0.840
Underweight	1.00	0.16-6.37	1.000
Metastatic stage	1.35	0.12-15.57	1.000
Hemoglobin < 12 g/dL	1.24	0.45-3.47	0.679
White blood cell count < $5.0 \times 10^9/\text{L}$	0.65	0.09-4.89	1.000
Absolute neutrophil count $\leq 3.0 \times 10^9/\text{L}$	1.63	0.45-5.85	0.455
Total lymphocyte count $\leq 1.5 \times 10^9/\text{L}$	0.64	0.17-2.44	0.514
Total bilirubin > 1 mg/dL	0.59	0.49-0.71	0.514
Aspartate transaminase > 1.0 upper normal limit	4.46	0.51-39.11	0.232
Alanine transaminase > 1.0 upper normal limit	1.00	0.16-6.37	1.000
Dietary protein intake < 0.8 g/kg/day	0.51	0.20-1.33	0.167

ส่วนที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดไขจากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

ผู้ป่วยทั้งหมด 75 ราย พบผู้ป่วยที่เกิดไขจากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด 10 ราย ซึ่งจากการวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดไข โดยเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกพื้นฐานของผู้ป่วย ลักษณะทางคลินิกเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านมระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดไข พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ดังตารางที่ 5.11 ส่วนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ระดับเม็ดเลือดขาวในเลือด และเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลก่อนได้รับยาเคมีบำบัด มีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดไขอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงค่าเฉลี่ยระดับอัลบูมินในเลือดของกลุ่มที่เกิดไขมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดไขอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่าปกติ ดังตารางที่ 5.12

ตารางที่ 5.11 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

Characteristics	Febrile neutropenia N=10	No febrile neutropenia N=36	p-value
Age (years)			0.714
Median (IQR)	51.00 (44-53)	57.70 (50.65-66.55)	
Age			0.194
≥ 59 years	0 (0%)	13 (20%)	
<59 years	10 (100%)	52 (80%)	
ECOG			1.000
1	6 (60%)	36 (55.4%)	
0	4 (40%)	29 (44.6%)	
Comorbidity			1.000
Yes	3 (30%)	19 (29.2%)	
No	7 (70%)	46 (70.8%)	
Smoking status			1.000
Current and former smoker	0 (0%)	2 (3.1%)	
Never	10 (100%)	63 (96.9%)	
Reimbursement			0.313
Universal coverage & social security	3 (30%)	33 (50.8%)	
Government support & self pay	7 (70%)	32 (49.2%)	
Weight (kg)			0.464
Median (IQR)	52.95 (48.00-65.05)	57.70 (50.65-66.55)	
Weight Group			0.185
<55 kg	6 (60%)	24 (36.9%)	
≥55 kg	4 (40%)	41 (63.1%)	
Height (cm)			0.486
Median (IQR)	158.00 (155.25-159.25)	155.00 (152.50-160.00)	

ตารางที่ 5.11 (ต่อ) ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

Characteristics	Febrile neutropenia N=10	No febrile neutropenia N=36	p-value
Body surface area (m ²)			0.464
Median (IQR)	1.53 (1.43-1.69)	1.58 (1.47-1.72)	
Body surface area (m ²)			0.717
≤1.5	4 (40%)	20 (30.8%)	
>1.5	6 (60%)	45 (69.2%)	
Body mass index (kg/m ²)			0.427
Median (IQR)	22.27 (19.16-25.96)	23.75 (20.53-8.45)	
Body mass index			0.607
Underweight	1 (10%)	4 (6.2%)	
Normal	5 (50%)	23 (35.4%)	
Overweight	2 (20%)	14 (21.5%)	
Obesity	2 (20%)	24 (36.9%)	
Body mass index			0.521
Underweight	1 (10%)	4 (6.2%)	
Not underweight	9 (90%)	61 (93.8%)	
Staging group			1.000
Metastases	0 (0%)	3 (4.6%)	
Non metastases	10 (100%)	62 (95.4%)	
Site of metastases			NA
Bone	0 (0%)	1 (33.3%)	
Lung	0 (0%)	2 (66.7%)	
Aim of treatment			0.820
Neoadjuvant	1 (10%)	12 (18.5%)	
Adjuvant	9 (90%)	49 (75.4%)	
Palliative	0 (0%)	4 (6.2%)	

ตารางที่ 5.12 ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

Characteristics	Febrile neutropenia N=9	No febrile neutropenia N=36	p-value
Hemoglobin (g/dL)			0.569
Median (IQR)	12.5 (11.7-13.2)	12.6 (11.7-13.2)	
Hemoglobin (g/dL)			1.000
< 12	3 (30%)	19 (29.2%)	
≥ 12	7 (70%)	46 (70.8%)	
White blood cell count ($\times 10^9/L$)			0.001
Median (IQR)	5.6 (5.2-6.2)	7.2 (6.3-8.1)	
White blood cell count ($\times 10^9/L$)			1.000
< 5.0	0 (0%)	4 (6.2%)	
≥ 5.0	10 (100%)	61 (93.8%)	
Absolute neutrophil count ($\times 10^9/L$)			0.014
Median (IQR)	3.1 (2.8-3.7)	4.1 (3.5-5.0)	
Absolute neutrophil count ($\times 10^9/L$)			0.031
≤ 3.1	5 (50%)	11 (16.9%)	
> 3.1	5 (50%)	54 (83.1%)	
Total lymphocyte count ($\times 10^9/L$)			0.077
Median (IQR)	1.9 (1.5-2.4)	2.2 (1.9-2.6)	
Total lymphocyte count ($\times 10^9/L$)			0.617
≤ 1.5	2 (20%)	8 (12.5%)	
> 1.5	8 (80%)	56 (87.5%)	
Blood urea nitrogen (mg/dL)			0.181
Median (IQR)	9.0 (8.0-10.3)	10.0 (9.0-12.0)	
Creatinine (mg/dL)			0.726
Median (IQR)	0.67 (0.64-0.69)	0.64 (0.57-0.73)	

ตารางที่ 5.12 (ต่อ) ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

Characteristics	Febrile neutropenia N=9	No febrile neutropenia N=36	p-value
Albumin (g/dL)			0.032
Median (IQR)	4.60 (4.48-4.63)	4.30 (4.20-4.60)	
Total bilirubin (mg/dL)			0.126
Median (IQR)	0.49 (0.34-0.67)	0.36 (0.28-0.55)	
Total bilirubin (mg/dL)			0.250
> 1	9 (90%)	64 (98.5%)	
≤ 1	1 (10%)	1 (1.5%)	
Direct bilirubin (mg/dL)			0.189
Median (IQR)	0.16 (0.14-0.20)	0.13 (0.10-0.19)	
Aspartate transaminase (U/L)			0.749
Median (IQR)	20.0 (17.5-21.3)	21.0 (17.0-27.0)	
Aspartate transaminase			1.000
> 1.0 upper normal limit	1 (10%)	6 (9.2%)	
≤ 1 upper normal limit	9 (90%)	59 (90.8%)	
Alanine transaminase (U/L)			0.119
Median (IQR)	13.5 (11.8-16.3)	18.0 (13.0-25.5)	
Alanine transaminase			1.000
> 1.0 upper normal limit	0 (0%)	5 (7.7%)	
≤ 1 upper normal limit	10 (100%)	60 (92.3%)	
Dietary protein intake (g/kg/day)			0.956
Median (IQR)	0.82 (0.66-1.03)	0.83 (0.62-1.02)	
Dietary protein intake (g/kg/day)			0.714
< 0.8	3 (37.5%)	30 (48.4%)	
≥ 0.8	5 (62.5%)	32 (51.5%)	

เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยข้างต้นกับการเกิดไข้จากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ด้วยวิธี Univariate analysis พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่มีแนวโน้มเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพ ECOG ระดับ 1 มีโรคประจำตัว น้ำหนักตัวต่ำกว่า 55 กิโลกรัม พื้นที่ผิวกายต่ำกว่า 1.5 ตารางเมตร น้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน ส่วนผลทางห้องปฏิบัติการพบว่า กลุ่มที่มีระดับ Absolute neutrophil count ต่ำกว่าหรือเท่ากับ $3.1 \times 10^9/L$ มีโอกาสเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำมากกว่ากลุ่มที่มีระดับ Absolute neutrophil count สูงกว่า $3.1 \times 10^9/L$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 5.13

ตารางที่ 5.13 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยของผู้ป่วยและการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

Characteristics	OR	95% CI	p-value
ECOG 1	1.21	0.31-4.69	1.000
Presence of comorbidity	1.04	0.24-4.44	1.000
Universal coverage & social security	0.42	0.10-1.75	0.313
Weight <55 kg	2.56	0.66-10.00	0.185
Body surface area $\leq 1.5 \text{ m}^2$	1.50	0.38-5.91	0.717
Underweight	1.69	0.17-16.91	0.521
Hemoglobin < 12 g/dL	1.04	0.24-4.44	1.000
Absolute neutrophil count $\leq 3.1 \times 10^9/L$	4.91	1.21-19.89	0.031
Total lymphocyte count $\leq 1.5 \times 10^9/L$	1.75	0.31-9.75	0.617
Total bilirubin > 1 mg/dL	0.14	0.01-2.45	0.250
Aspartate transaminase > 1.0 upper normal limit	1.09	0.12-10.16	1.000
Dietary protein intake < 0.8 g/kg/day	0.64	0.14-2.91	0.714

ส่วนที่ 5 การวิเคราะห์ตามจุดตัดจาก Receiver operating characteristic (ROC) curve

เนื่องจากค่าของปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่นำมาศึกษาข้างต้นเป็นค่าที่ได้จากการศึกษาของต่างประเทศ ผู้วิจัยจึงได้วิเคราะห์หาจุดตัดใหม่จาก ROC curve ที่ความไวช่วงร้อยละ 70-80 และนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 ระดับ 4 และการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ผลคือไม่พบปัจจัยใดที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 5.14 และ 5.15

ตารางที่ 5.14 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยของผู้ป่วยตามจุดตัดจาก ROC curve และการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 และ 4

Characteristics	ANC<1.0×10 ⁹ /L			ANC<0.5×10 ⁹ /L		
	OR	95%CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Age ≥ 45 years	1.16	0.31-4.31	1.000	1.59	0.59-4.30	0.358
Weight <50 kg	0.57	0.15-2.18	0.466	0.79	0.27-2.29	0.659
BSA ≤ 1.45 m ²	0.52	0.14-1.99	0.451	1.29	0.42-3.98	0.652
BMI ≤ 20 kg/m ²	0.40	0.11-1.46	0.167	0.50	0.17-1.43	0.193
Hb < 11 g/dL	0.20	0.04-1.06	0.077	0.46	0.01-2.24	0.427
WBC < 4.0×10 ⁹ /L	0.18	0.01-3.05	0.296	0.66	0.04-10.96	1.000
ANC ≤ 2.7×10 ⁹ /L	0.53	0.09-2.99	0.606	2.15	0.41-11.47	0.464
TLC ≤ 1.4×10 ⁹ /L	0.54	0.09-3.04	0.608	0.65	0.15-2.83	0.707
Dietary protein intake < 0.6 g/kg/day	1.04	0.19-5.50	1.000	0.71	0.20-2.46	0.583

ตารางที่ 5.15 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยของผู้ป่วยตามจุดตัดจาก ROC curve และการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

Characteristics	OR	95%CI	p-value
Age ≥ 45 years	0.52	0.10-2.69	0.714
Weight <50 kg	0.70	0.16-3.05	0.695
BSA ≤ 1.45 m ²	0.64	0.15-2.80	0.686
BMI ≤ 20 kg/m ²	0.76	0.18-3.30	0.707
Hb < 11 g/dL	0.92	0.09-8.51	1.000
ANC ≤ 2.7×10 ⁹ /L	0.41	0.07-2.37	0.288
TLC ≤ 1.4×10 ⁹ /L	0.41	0.07-2.41	0.294
Dietary protein intake < 0.6 g/kg/day	1.51	0.17-13.55	1.000

บทที่ 6

อภิปรายผลการวิจัย

ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย และก่อให้เกิดการปรับลดขนาดยา หรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดซึ่งอาจมีผลต่อการรักษาได้ การรักษามะเร็งเต้านมด้วยยาเคมีบำบัดสูตร AC ประกอบด้วยยาดีออกโซริบูซิน ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และซัยโคลฟอสฟาไมด์ ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทุก 3 สัปดาห์ ถือเป็นมาตรฐาน

อุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

การวิจัยนี้ทำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ครั้งแรก พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 และระดับ 4 ร้อยละ 24 และ 60 ตามลำดับ และเกิดไขจากภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ร้อยละ 13 สูงกว่าข้อมูลจากแถบประเทศทางตะวันตกค่อนข้างมาก (18, 31) ดังตารางที่ 6.1 ซึ่งอุบัติการณ์จากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นอุบัติการณ์รวมของยาเคมีบำบัดหลายรอบ เมื่อพิจารณาลักษณะผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยพบว่ามีอายุเฉลี่ยและสัดส่วนผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปีพอกัน ขนาดยาเคมีบำบัดและรอบการให้ยาเหมือนกับการวิจัยนี้ ยกเว้นการศึกษาของ Biganzoli (19) ที่ทำการศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย และให้ยาเคมีบำบัดเฉลี่ยถึง 6 รอบ จึงมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 4 ที่สูงกว่าการศึกษาอื่นถึงร้อยละ 81

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในประเทศแถบเอเชียด้วยกัน ดังตารางที่ 6.1 มีข้อมูลการศึกษาในประเทศจีน (20) พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 และระดับ 4 ร้อยละ 52 และ 25 ตามลำดับ ซึ่งเป็นอุบัติการณ์รวมจากการได้รับยาเคมีบำบัดทั้งหมด 4 รอบ และเกิดไขจากภาวะนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 5.9 ซึ่งมีอุบัติการณ์ที่สูงกว่าประเทศแถบตะวันตกเช่นเดียวกัน แต่ยังต่ำกว่าผลการศึกษาจากการวิจัยนี้ ส่วนการศึกษาของ Bang ในประเทศเกาหลี (52) ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC แต่ปรับลดยาดีออกโซริบูซินในแต่ละรอบจาก 60 เป็น 40 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร และเพิ่มจำนวนรอบการให้ยารวมจาก 4 เป็น 6 รอบ ซึ่งพบอุบัติการณ์การเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า $1.0 \times 10^9/L$ เพียงร้อยละ 1

สาเหตุที่อุบัติการณ์ของผู้ป่วยในแถบเอเชียสูงกว่าแถบตะวันตก อาจเกิดจากความแตกต่างกันของเภสัชจลนศาสตร์ในแต่ละเชื้อชาติ (53) ผู้ป่วยในแถบเอเชียด้วยกันเองก็อาจมีการเมตะบอลิซึมของยาที่ต่างกัน นอกจากนี้ในประเทศแถบเอเชียมีการใช้ยาแผนโบราณ (Traditional medicine) เช่น สมุนไพร อาจมีผลต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำก็เป็นได้ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มียาข้อมูลแน่ชัดถึงปฏิกิริยาต่อกันกับยาเคมีบำบัด (Drug interaction)

โดยเฉพาะในประเทศไทยมีการใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรในการรักษามะเร็งกันอย่างแพร่หลายที่มักขึ้นทะเบียนเป็นลักษณะอาหารเสริม ส่วนใหญ่ไม่ได้มีการควบคุมและแจกแจงถึงส่วนประกอบที่แท้จริง อีกทั้งยังมีการใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็ง อาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการส่งเสริมทำให้เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำมากกว่าปกติ หรืออาจมีการใช้ยาอื่นๆ ที่มีผลส่งเสริมต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำที่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยอาจได้รับประทานยาเหล่านั้น โดยมีได้แจ้งให้ผู้วิจัยทราบ จึงพบว่าระดับเม็ดเลือดขาวตั้งต้นในผู้ป่วยบางรายค่อนข้างต่ำตั้งแต่ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด โดยผู้ป่วยมิได้มีโรคประจำตัวหรือ มะเร็งแพร่กระจายเข้าไปในกระดูกที่จะเป็นเหตุให้เม็ดเลือดขาวต่ำแต่แรกได้ หรือแท้จริงแล้วอุบัติการณ์การเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ในผู้ป่วยไทยค่อนข้างสูงกว่าเชื้อชาติอื่นอยู่แล้ว แต่ยังไม่ได้มีการเก็บรวบรวมข้อมูลมาก่อน จึงไม่สามารถเปรียบเทียบข้อมูลจากการวิจัยนี้กับการวิจัยอื่นที่ศึกษาในผู้ป่วยไทยเช่นเดียวกันได้

เมื่อเปรียบเทียบกับอุบัติการณ์เฉพาะหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ครั้งแรก จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังที่ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาก่อนหน้านี้ (21) พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 และระดับ 4 ร้อยละ 20.4 และ 17.2 ตามลำดับ และอุบัติการณ์การเกิดไขจากภาวะนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 7.5 ซึ่งต่ำกว่าผลจากการวิจัยนี้ อาจเนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้ทำการตรวจเลือดที่ระยะเวลาประมาณ 7 วันหลังได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งไม่ได้เป็นช่วงเวลาที่จะพบเม็ดเลือดขาวต่ำที่สุด ที่มักเกิดในช่วงวันที่ 10-14

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

จากคำถามการวิจัยหลักเพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำกับการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำนั้น พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดในการศึกษานี้ที่มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร จึงไม่สามารถทดสอบหาความสัมพันธ์ดังกล่าวได้ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาย้อนหลัง(21) ที่ผู้วิจัยและคณะได้เคยทำก่อนนี้ (21) ที่มีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายเป็นสัดส่วนที่มากกว่าการศึกษานี้ อาจบ่งบอกว่าผู้ป่วยไม่ได้มีภาวะเจ็บป่วยเรื้อรังที่มีผลลดการสร้างอัลบูมิน ภาวะโภชนาการค่อนข้างดี แต่อย่างไรก็ตาม อัลบูมินในเลือดมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2-3 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการที่มากแล้วถึงจะมีระดับอัลบูมินต่ำลง ส่วนพรีอัลบูมินมีค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่าประมาณ 2-3 วัน อาจเป็นตัวชี้วัดภาวะโภชนาการที่ไวกว่าอัลบูมิน แต่การตรวจอัลบูมินนั้นทำได้ยากกว่า และตรวจได้ตามห้องปฏิบัติการมาตรฐานทั่วไป

การศึกษานี้ยังได้ตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อคำนวณปริมาณโปรตีนที่ผู้ป่วยรับประทานต่อวัน จากการศึกษานี้ของ Akbulut (54) พบว่าลักษณะการบริโภคอาหารของผู้ป่วยหลังได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม คือลดปริมาณและความถี่ในการบริโภคเนื้อสัตว์ลดลง เพิ่มปริมาณการบริโภคเมล็ดพืช และปลาเพิ่มมากขึ้น American Cancer Society แนะนำว่าควรรับประทานอาหารประเภทโปรตีนอย่างน้อยร้อยละ 10-35 ของพลังงานทั้งหมด หรืออย่างน้อย 0.8 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่

รับประทานปริมาณโปรตีนต่ำกว่าคำแนะนำ มีแนวโน้มเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า $1.0 \times 10^9/L$ เพิ่มขึ้น มีการวิจัยในสัตว์ทดลอง (55) พบว่าการให้อาหารที่มีโปรตีนสูง และคาร์โบไฮเดรตต่ำ สามารถชะลอการเติบโตของ มะเร็ง ได้ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงความสัมพันธ์ของการจำกัดการบริโภคโปรตีนกับการชะลอ การเติบโตของเซลล์มะเร็งได้จริง

เมื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ของปัจจัยอื่นๆ เกี่ยวกับผู้ป่วย ตัวโรค และการรักษา พบเพียงการมีระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า $3.1 \times 10^9/L$ ตั้งแต่ก่อนรักษา ที่สัมพันธ์กับการเกิดไขจากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ การมีระดับเม็ดเลือดขาวต่ำตั้งแต่ก่อนการรักษา ไม่ว่าจะ เป็นชนิดนิวโทรฟิลหรือลิมโฟไซต์ บ่งบอกถึงความบกพร่องของไขกระดูก จากการศึกษาของ พบว่า Chemokines มีบทบาทสำคัญที่จะให้เม็ดเลือดขาวคงอยู่ในไขกระดูก ส่วน G-CSF มีบทบาทให้ Myeloid progenitor เคลื่อนออกจากไขกระดูกเข้าสู่กระแสเลือด (56) ดังนั้นการที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำตั้งแต่ก่อนการรักษามีความเสี่ยงต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มขึ้น อาจเพราะการมี Chemokines ที่เพิ่มขึ้นในไขกระดูก ทำให้นิวโทรฟิลไม่เคลื่อนตัวออกจากไขกระดูก

ส่วนปัจจัยด้านอายุที่การศึกษาส่วนใหญ่พบความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่มากกว่า 59-65 ปี เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ แต่จากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว ซึ่งมีบางการวิจัยที่ศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุก็ไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำเช่นกัน จากการศึกษาของ Shayne ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่อยู่มากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี พบว่าการได้รับยาเคมีบำบัดขนาดเต็มที่ ไม่ได้เพิ่มการกดไขกระดูกแต่อย่างใด (43) อีกการศึกษาในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี พบว่าไม่ได้เพิ่มการเกิดภาวะไขจากนิวโทรฟิลต่ำเช่นเดียวกัน อาจเป็นเพราะมีการปรับลดขนาดยาหรือปรับสูตรยาเคมีบำบัดที่กดไขกระดูกน้อยลงในผู้ป่วยสูงอายุ แต่ในการวิจัยนี้ ผู้ป่วยทุกรายได้รับขนาดยาเคมีบำบัดสูตรเดียวกันและขนาดยาเท่ากันหมด เหตุผลอื่นอาจเป็นเพราะเกณฑ์จนศาสตรของยาคีอ็อกโซรูบิซิน และซัยโคลฟอสฟาไมด์ไม่ได้เปลี่ยนแปลงการขับยาตามอายุที่เปลี่ยนแปลงไป (57) จากข้อมูลดังกล่าว การพิจารณาอายุเพียงอย่างเดียวจึงไม่ได้เป็นข้อห้ามในการให้ยาเคมีบำบัด การประเมินลักษณะทางกายภาพ และสมรรถภาพของผู้ป่วยน่าจะเหมาะสมกว่าในการเลือกรักษา

ในแง่ของปัจจัยพื้นที่ผิวกาย หรือน้ำหนักตัว การวิจัยนี้พบว่าไม่มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 55 กิโลกรัม หรือมีพื้นที่ผิวกายต่ำกว่า 1.5 ตารางเมตร แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ การกำจัดของยาคีอ็อกโซรูบิซินจากร่างกายอาศัยตับเป็นหลัก (58) จึงควรปรับขนาดยาในรายที่มีค่าบิลิรูบินมากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งในการวิจัยนี้ไม่มีรายใดที่มีค่าสูงเกิน ส่วนยาซัยโคลฟอสฟาไมด์นั้นถูกขับทางไต จึงไม่จำเป็นต้องปรับตามการทำงานของตับ

การวิจัยนี้มีข้อจำกัดคือ กำหนดขนาดตัวอย่างโดยใช้ปัจจัยภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ เพื่อทดสอบสมมติฐานความสัมพันธ์กับการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ และในการจะศึกษาปัจจัยเสี่ยง หรือสร้าง

แบบจำลองการเกิดภาวะใดภาวะหนึ่ง ต้องใช้จำนวนตัวอย่างที่เกิดภาวะนั้นอย่างน้อย 10 รายต่อ 1 ปัจจัย จึงอาจทำให้จำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้ไม่เพียงพอต่อการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่กล่าวมา การวิจัยนี้จำเพาะเจาะจงกับผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมและที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ทำให้สามารถควบคุมตัวแปรทางด้านชนิดมะเร็งและชนิดยาเคมีบำบัดที่สามารถมีผลต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำได้ แต่การนำข้อมูลไปใช้ในทางคลินิกจะสามารถประยุกต์ได้เฉพาะกับผู้ป่วยที่เหมือนกับเกณฑ์การคัดเลือกตามการวิจัยนี้เท่านั้น นอกจากนี้การเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ทำให้ข้อมูลที่ได้อ่อนขางมีความสมบูรณ์ และสามารถหาปัจจัยในด้านอื่นที่สนใจเพิ่มเติมได้

ตารางที่ 6.1 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

Authors (Reference)	Western population			Eastern population			
	Fisher (31)	Jones (18)	Biganzoli (19)	Ma (20)	Bang (52)	Ratanabunjerdkul (21)	Current study
N	501	510	137	49	58	93	75
Mean age (years)	NA	51	54	49	41	49	50
50-59 years	28%			16%			37%
≥ 60 years	17%	16% (>65years)		4%		4.3% (>65years)	13%
PS 0		KPS≥80%	42%			98.9% (PS0-1)	44%
PS 1			50%				56%
PS 2			8%			2.1%	-
Staging	Stage 1-3	Stage 1-3	Stage 4	Stage 1-3	Stage 1-3	Stage 1-3 Stage 4 (8.6%)	Stage 1-3 Stage 4 (4%)
Aim of treatment	Adjuvant	Adjuvant	Palliative	Adjuvant	Adjuvant	Neoadjuvant, adjuvant & palliative	Neoadjuvant, adjuvant & palliative
Dose intensity (%)		99.4	93%	96%	81%		
Grade 3 neutropenia	6%	12%	NA	52%	1%	20.4%	24%
Grade 4 neutropenia	1%	43%	81%	25%	NA	17.2%	60%
FN	4%	2.5% 4% (age≥65years)	9%	5.9%	NA	7.5%	13%

บทที่ 7

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำกับการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC เป็นครั้งแรก พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ แต่จากการศึกษาหาปัจจัยอื่นๆ พบว่าระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำตั้งแต่ก่อนการรักษามีความสัมพันธ์กับการเกิดไขจากภาวะนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการวิจัยนี้ที่ใช้ลักษณะพื้นฐานทางคลินิกในด้านปัจจัยเกี่ยวกับตัวผู้ป่วย ตัวโรค และการรักษานั้นไม่สามารถใช้ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำได้ อาจต้องศึกษาเพิ่มเติมในระดับโมเลกุล เช่น ศึกษาหาชิ้นที่เกี่ยวข้องกับการเมตะบอลิซึมของยา เป็นต้น

รายการอ้างอิง

- (1) Khuhaprema T, Srivatanakul P, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y. **Cancer in Thailand**. vol.5. 2010.
- (2) Breast cancer V.1.2012. **NCCN clinical practice guidelines in oncology**.
- (3) Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0: **National Cancer institute**; 2009.
- (4) Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, Erder MH, Pauly MV, Fox KR. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. **J Clin Oncol** 1998;16(7):2392-400.
- (5) Dale D CJ, Lyman G. . Chemotherapy-induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review. **ASCO Annual Meeting** [Abstract 1638.] 2001.
- (6) Liou SY, Stephens JM, Carpiuc KT, Feng W, Botteman MF, Hay JW. Economic burden of haematological adverse effects in cancer patients: a systematic review. **Clin Drug Investig** 2007;27(6):381-96.
- (7) Bennett CL, Calhoun EA. Evaluating the total costs of chemotherapy-induced febrile neutropenia: results from a pilot study with community oncology cancer patients. **Oncologist** 2007;12(4):478-83.
- (8) Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. **N Engl J Med** 1994;330(18):1253-9.
- (9) Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. **J Natl Cancer Inst** 1998;90(16):1205-11.
- (10) Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. **N Engl J Med** 1981;304(1):10-5.
- (11) Tannock IF, Boyd NF, DeBoer G, Erlichman C, Fine S, Larocque G, et al. A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 1988;6(9):1377-87.
- (12) Bretzel RL, Jr., Cameron R, Gustas M, Garcia MA, Hoffman HK, Malhotra R, et al. Dose intensity in early-stage breast cancer: a community practice experience. **J Oncol Pract** 2009;5(6):287-90.
- (13) Calhoun EA CC-H, Welshman EE, Cella D. The impact of chemotherapy delays on quality of life in patients with cancer. **Blood** 2003;102(749a).
- (14) Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. **N Engl J Med** 1991;325(3):164-70.

- (15) Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. **Ann Intern Med** 2007;147(6):400-11.
- (16) Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. **J Clin Oncol** 2005;23(6):1178-84.
- (17) Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. **J Clin Oncol** 2006;24(19):3187-205.
- (18) Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. **J Clin Oncol** 2006;24(34):5381-7.
- (19) Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, Coleman R, Duchateau L, Calvert AH, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. **J Clin Oncol** 2002;20(14):3114-21.
- (20) Ma B, Yeo W, Hui P, Ho WM, Johnson PJ. Acute toxicity of adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide for early breast cancer -- a retrospective review of Chinese patients and comparison with an historic Western series. **Radiother Oncol** 2002;62(2):185-9.
- (21) Ratanabunjerdkul H, Sriuranpong V, Tanasanwimon S. Predictive factors for severe neutropenia following the first cycle chemotherapy in breast cancer patients. **25th Annual Meeting the Royal Colledge of Physicians of Thailand** 2009.
- (22) Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clin Infect Dis** 2002;34(6):730-51.
- (23) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol** 1982;5(6):649-55.
- (24) Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. **Lancet** 2004;363(9403):157-63.
- (25) Attasara P, Buasom R., eds. Hospital based cancer registry. **National Cancer Institute**: 2011.
- (26) Edge SB., ed. **AJCC Cancer staging manual**. 7th ed. 2010.
- (27) Casciato DA., ed. **Manual of clinical oncology**. 6th ed. 2008
- (28) Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA., eds. **DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer:Principles & practice of oncology**. 8th ed. 2008.

- (29) Bonadonna G, Valagussa P, Rossi A, Tancini G, Brambilla C, Zambetti M, et al. Ten-year experience with CMF-based adjuvant chemotherapy in resectable breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** 1985;5(2):95-115.
- (30) Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. **J Clin Oncol** 1990;8(9):1483-96.
- (31) Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. **J Clin Oncol** 2001;19(4):931-42.
- (32) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. **Lancet** 2005;365(9472):1687-717.
- (33) Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. **J Clin Oncol** 2008;26(5):778-85.
- (34) Smith C. Hematopoietic stem cells and hematopoiesis. **Cancer Control** 2003;10(1):9-16.
- (35) Kirshbaum M. Neutropenia: more than a low neutrophil count. **Eur J of Oncol Nurs** 1998.
- (36) Munshi HG, Montgomery RB. Severe neutropenia: a diagnostic approach. **West J Med** 2000;172(4):248-52.
- (37) Schwenkglenks M, Pettengell R, Jackisch C, Paridaens R, Constenla M, Bosly A, et al. Risk factors for chemotherapy-induced neutropenia occurrence in breast cancer patients: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. **Support Care Cancer** 2011;19(4):483-90.
- (38) Jenkins P, Freeman S. Pretreatment haematological laboratory values predict for excessive myelosuppression in patients receiving adjuvant FEC chemotherapy for breast cancer. **Ann Oncol** 2009;20(1):34-40.
- (39) Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, Chang J, Gelmon K, Sandor D, et al. Identifying patients at high risk for neutropenic complications during chemotherapy for metastatic breast cancer with doxorubicin or pegylated liposomal doxorubicin: the development of a prediction model. **Am J Clin Oncol** 2008;31(4):369-74.
- (40) Lopez-Pousa A, Rifa J, Casas de Tejerina A, Gonzalez-Larriba JL, Iglesias C, Gasquet JA, et al. Risk assessment model for first-cycle chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumours. **Eur J Cancer Care (Engl)** 2010;19(5):648-55.

- (41) Hosmer W, Malin J, Wong M. Development and validation of a prediction model for the risk of developing febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy among elderly patients with breast, lung, colorectal, and prostate cancer. **Support Care Cancer** 2011;19(3):333-41.
- (42) Lyman G. H. CJ, Wolff D. A., Culakova E., Poniewierski M. S., Dale D. C. . A risk model for first cycle febrile neutropenia in cancer patients receiving systemic chemotherapy. **J of Clin Oncol**, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 2005;23.
- (43) Shayne M, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, Dale DC, Crawford J, et al. Dose intensity and hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. **Cancer** 2007;110(7):1611-20.
- (44) Wilson-Royalty M, Lawless G, Palmer C, Brown R. Predictors for chemotherapy-related severe or febrile neutropenia: A review of the clinical literature. **Journal of Oncology Pharmacy Practice** 2001;7(4):141-7.
- (45) Myeloid growth factor V.1.2011. **NCCN clinical practice guidelines in oncology**.
- (46) Voravud N, Sriuranpong V. Febrile neutropenia after chemotherapy in patients with non-hematologic malignancies. **Chula Med J** 2003;47:151-61.
- (47) Layton JE, Hockman H, Sheridan WP, Morstyn G. Evidence for a novel in vivo control mechanism of granulopoiesis: mature cell-related control of a regulatory growth factor. **Blood** 1989;74(4):1303-7.
- (48) Crawford J. Pegfilgrastim administered once per cycle reduces incidence of chemotherapy-induced neutropenia. **Drugs** 2002;62 Suppl 1:89-98.
- (49) Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. **Ann Oncol** 2010;21 Suppl 5:v248-51.
- (50) Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. **Eur J Cancer** 2011;47(1):8-32.
- (51) Lyman GH. A comparison of international guidelines for the prevention of chemotherapy-induced neutropenia. **Curr Opin Hematol** 2010.
- (52) Bang SM, Heo DS, Lee KH, Byun JH, Chang HM, Noh DY, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. **Cancer** 2000;89(12):2521-6.
- (53) Johnson JA. Influence of race or ethnicity on pharmacokinetics of drugs. **J Pharm Sci** 1997;86(12):1328-33.
- (54) Akbulut G, Yalinca R, Ersoy G. Assessment of food consumption frequency and physical activity level in

- cancer patients: A pilot study. **Cumhuriyet Med J** 2011;33:402-12.
- (55) Ho VW, Leung K, Hsu A, Luk B, Lai J, Shen SY, et al. A low carbohydrate, high protein diet slows tumor growth and prevents cancer initiation. **Cancer Res** 2011;71(13):4484-93.
- (56) Ueda Y, Kondo M, Kelsoe G. Inflammation and the reciprocal production of granulocytes and lymphocytes in bone marrow. **J Exp Med** 2005;201(11):1771-80.
- (57) Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN, Sartorius S, Levine MA, Jones RJ, et al. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. **Cancer Invest** 2000;18(6):521-9.
- (58) Superfin D, Iannucci AA, Davies AM. Commentary: Oncologic drugs in patients with organ dysfunction: a summary. **Oncologist** 2007;12(9):1070-83.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Record form)

ID No.....

1. Demographic dataDate of birth.....(dd/mm/yyyy) 1st cycle AC date.....(dd/mm/yyyy)

Last menstruation date.....(dd/mm/yyyy)

Reproductive status

1. childbearing potential without contraception protection
2. childbearing potential with contraception protection
3. surgically sterilization
4. postmenopausal

Smoking status 0. never 1. cigarette pack/day foryrs quit dm yrAlcohol consumption 0. never 1. yes amount...../dyrs quit.....d.....m.....yrComorbidity 0. no

1. DM
2. Hypertension
3. Heart disease Specify.....
4. Pulmonary disease Specify.....
5. Liver disease Specify.....
6. Kidney disease Specify.....
7. Others Specify.....

Current medication 0. no 1. yes Specify.....Protein diet restriction 0. no 1. yesReimbursement 1. self pay 2. universal coverage 3. social security 4. government supportWeightkg Height cm BSAm² BMI..... kg/m²PS ECOG 0 1 2 3 4

2. Clinical parameters of breast cancer

Date of first diagnosis.....(dd/mm/yyyy)

Staging by 1 clinical 2 pathologicalT stage 1 2 3 4 size.....N stage 0 1 2 3M stage 0 1 site of metastases 1.lung 2. Brain 3. Liver 4. Bone 5. LN 6. Skin

Histological grade of primary tumor

 1. well differentiated 2.moderately differentiated 3.poorly differentiated 4. Anaplastic 5. unknownEstrogen receptor 0. negative 1. positive% 2. unknownProgesterone receptor 0. negative 1. positive% 2. unknownHER2 IHC 0 1+ 2+ 3+FISH 0. negative 1. positive ratio..... 2. not availablePrior chemotherapy 0. no 1.yes Specify.....Prior radiotherapy 0. no 1.yes

SiteTotal dose Gy, Fraction.....Last date of

RT.....(dd/mm/yyyy)

Prior hormonal therapy 0.no 1.yes NameStartEnd

.....

Breast surgical procedure

 1.simple mastectomy 2.radical mastectomy 3.modified radical mastectomy 4.skin sparing mastectomy 5.wide excisionAim of treatment 1.neoadjuvant 2.adjuvant 3.palliativeDose Doxorubicinmg/m² Cyclophosphamide.....mg/m²**4. Investigations****Pre CMT**

CBC Date (dd/mm/yyyy)

Hb Hct Wbc N..... L..... M.....ANC Plt

Blood chemistry Date.....(dd/mm/yyyy)

BUN , Cr

LFT: TP..... Alb..... Glob..... TB..... DB..... AST..... ALT.....ALP.....

UA Date..... (dd/mm/yyyy) protein.....blood..... wbc.....rbc.....epi.....

24Hr urine Date..... (dd/mm/yyyy)

urea.....protein.....Cr.....volume.....DPI.....g/kg/d

5. Follow up data:

CBC date.....HbHct Wbc N..... L..... M..... ANC Plt

Febrile neutropenia 0. no 1. yesGCSF prescription 0. no 1. yesATB 0. no 1. yes specify.....

ภาคผนวก ข

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครั้งแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/ นาง/ นางสาว.....ที่อยู่.....

.....ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับ
ผู้เข้าร่วม โครงการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัย โดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมใน โครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อม
ด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับ
การอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจ
เกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่าง
ละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบ
คำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษา
พยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมใน โครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอก
เลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้าพึงจะได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอม
จากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นๆ ในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน
อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้ต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อ
ตรวจสอบความถูกต้องเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบ
ข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยเพิ่มเติมหลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วม
โครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/ หรือตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้า
ได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่าข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการ
ให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะ
ผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในรูปแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การ

วิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

ลงนามผู้ให้ความยินยอม.....
 ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง (.....)
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงนามผู้ทำวิจัย.....
 ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง (.....)
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ลงนามพยาน.....
 ชื่อพยาน ตัวบรรจง (.....)
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ก

เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครั้งแรกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

แพทย์ผู้ทำวิจัย แพทย์หญิงหทัยวรรณ รัตนบรรเจิดกุล

หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 02-256-4533 โทรศัพท์มือถือ 089-2007-982 เบอร์แฟกซ์ 02-256-4534

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่จะได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งประกอบด้วยยาดีออกโซรูบิซิน (Doxorubicin) และซัยโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide) เป็นครั้งแรก ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย ซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้ ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

เนื่องจากผลข้างเคียงของการได้รับยาเคมีบำบัดที่พบบ่อยคือภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย ทำให้ต้องลดขนาดหรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัด ลดการตอบสนองต่อการรักษา การทราบว่าผู้ป่วยใดมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ย่อมทำให้สามารถป้องกันภาวะนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุด

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำกับการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งประกอบด้วยยาดีออกโซรูบิซิน (Doxorubicin) และซัยโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide) ครั้งแรกและเพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยคือ 72คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจเลือดก่อนที่ท่านจะได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก ปริมาณ 10 มิลลิลิตร (ประมาณ 2 ช้อนชา) เพื่อหาความเข้มข้นเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด การทำงานของตับ ไตและตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อหาค่าโปรตีนในปัสสาวะ

หลังจากที่ท่านได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกเป็นเวลา 14 วัน ผู้วิจัยจะขอตรวจเลือดปริมาณ 5 มิลลิลิตร (ประมาณ 1 ช้อนชา) เพื่อหาความเข้มข้นเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือด และท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย คือ(วัน/เวลา) เพื่อสอบถามอาการ ตรวจร่างกายอย่างละเอียดและประเมินผลทางห้องปฏิบัติการ โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยคือ 14 วัน และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 2 ครั้ง หลังจากนั้นท่านจะได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามมาตรฐานต่อไป

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่นหรือซื้อยาร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยาดีออกโซรูบิซิน (Doxorubicin) และซัยโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide) ที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากการได้ยาเคมีบำบัดทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากก็น้อย แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาที่ศึกษาทั้งหมดดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาคีดอกโซรูบิซิน (Doxorubicin) มีผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อหัวใจ กการทำงานของไขกระดูก ผมร่วง คลื่นไส้ อาเจียน ส่วนยาซัยโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide) มีผลข้างเคียงคือ ภาวะปัสสาวะอักเสบ ผมร่วง คลื่นไส้ อาเจียน ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่าน

ในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้จะทำให้ท่านได้รับการติดตามผลเลือดหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งหากเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจะได้รับการรักษาขึ้นกับระดับความรุนแรงต่อไป แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคลดลงอย่างแน่นอน

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา ยกเว้นยาที่รักษาโรคประจำตัวของท่าน
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ.หทัยวรรณ รัตนบรรเจิดกุล ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยาออกโซรubicin (Doxorubicin) และซัยโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide) ตามมาตรฐานการรักษาตามปกติ ซึ่งท่านต้องเสียค่าใช้จ่ายเองหรือเบิกจ่ายตามสิทธิการรักษาของท่าน ส่วนค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังได้ยาเคมีบำบัดครั้งแรก ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางในการมาพบแพทย์ ครั้งละ 100 บาท

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากโครงการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เลขที่ 1873 ถนน พระรามที่ 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย

4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับ ข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวหทัยวรรณ รัตนบรรเจิดกุล

วันเดือนปีเกิด 16 กันยายน พ.ศ. 2523 จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นักศึกษาแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์	2541-2547
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี	2547-2548
แพทย์ประจำโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ	2549
แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	2550-2552

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) ธรรมศาสตร์	2547
วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2552

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

- สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
- สมาชิกแพทยสภา