

บทที่ 4 ผลการวิจัย

ผลการวิจัยมีรายละเอียดตามหัวข้อ ดังต่อไปนี้

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย
2. ความปลอดภัยจากการได้รับยา
3. ผลการสนองต่อยา
4. ความเข้มของขนาดยา
5. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยคนแรกที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมในการวิจัยในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550 และผู้ป่วยคนสุดท้ายได้เข้าร่วมการวิจัยในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2550 รวมมีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 23 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจำนวน 12 คน และผู้ป่วยในกลุ่มศึกษา 11 คน โดยตลอดเวลาที่ทำการวิจัยไม่มีผู้ป่วยออกจากการศึกษาที่กำหนดเวลา ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย แสดงไว้ในตารางที่ 13

ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาวิจัยมีอายุตั้งแต่ 26 - 66 ปี (อายุเฉลี่ย 50.04 ± 10.18 ปี) เป็นผู้ที่หมดประจำเดือนแล้วร้อยละ 52.20 มีผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาจำนวน 4 คน ที่มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง, โรคเบาหวาน และภาวะไขมันในเลือดสูง และผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจำนวน 3 คน มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง และภาวะไขมันในเลือดสูง ผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยเป็นผู้ป่วยในระยะ III B มากที่สุด (ร้อยละ 56.50) รองลงมาคือ ระยะ II B (ร้อยละ 26.10), III A (ร้อยละ 13.00) และ III C (ร้อยละ 4.30) ตามลำดับ

ลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ทั้งในด้านอายุเฉลี่ย ($p = 0.619$), ภาวะการมีประจำเดือน ($p = 0.537$), การมีโรคประจำตัวของผู้ป่วย ($p = 0.667$), ระยะของโรค ($p = 0.772$), ลักษณะของก้อนมะเร็ง ($p = 1.000$), การกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ข้างเคียง ($p = 0.590$), ผลการตรวจตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ($p = 1.000$), ผลการตรวจตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน ($p = 1.000$) และผลการตรวจยีน *HER-2 / neu* ($p = 0.537$)

ข้อมูลผู้ป่วย	กลุ่มศึกษา (n = 11) (คน (ร้อยละ))	กลุ่มควบคุม (n = 12) (คน (ร้อยละ))	p - value
อายุ (ปี ± SD)	51.18 ± 9.54	49.00 ± 11.04	0.619
- สูงสุด	66	62	
- ต่ำสุด	36	36	
ภาวะการมีประจำเดือน			0.537
- มี	6 (54.50)	5 (41.70)	
- ไม่มี	5 (45.50)	7 (58.30)	
โรคประจำตัว			0.667
- โรคความดันโลหิตสูง	1 (9.10)	1 (8.30)	
- ภาวะไขมันในเลือดสูง	2 (18.20)	2 (16.70)	
- โรคเบาหวาน	3 (27.30)	-	
ระยะของโรค			0.772
- II B	2 (18.20)	4 (33.30)	
- III A	2 (18.20)	1 (8.30)	
- III B	6 (54.50)	7 (58.30)	
- III C	1 (9.10)	-	
ลักษณะก้อนมะเร็ง (T)			1.000
- T 2	2 (18.20)	3 (25.00)	
- T 3	3 (27.30)	2 (16.70)	
- T 4	6 (54.50)	7 (58.30)	
การแพร่ไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง (N)			0.590
- N 0	4 (36.40)	7 (58.30)	
- N 1	3 (27.30)	3 (25.00)	
- N 2	3 (27.30)	2 (16.70)	
- N 3	1 (9.10)	-	
ผลตรวจตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน (ER)			1.000
- บวก	3 (27.30)	3 (25.00)	
- ลบ	8 (72.70)	9 (75.00)	

ตารางที่ 13 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

(SD = Standard deviation)

ข้อมูลผู้ป่วย	กลุ่มศึกษา (n = 11) (ร้อยละ)	กลุ่มควบคุม (n = 12) (ร้อยละ)	p - value
ผลตรวจตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเทอโรน (PR)			
- บวก	2 (18.20)	3 (25.00)	1.000
- ลบ	9 (81.80)	9 (75.00)	
ผลตรวจยีน HER - 2 / neu			
- บวก	5 (45.50)	7 (58.30)	0.537
- ลบ	6 (54.50)	5 (41.70)	

ตารางที่ 13 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)

2. ความปลอดภัยจากการได้รับยา

ความปลอดภัยจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนั้น จะประเมินจากอัตราการเกิดการลดความเข้มของขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป ตาม Common terminology criteria for adverse events v 3.0 (CTCAE) ของ NCI - CTC⁽³⁵⁾ โดยการลดความเข้มของขนาดยาจะทำได้ 2 ลักษณะ คือ การลดขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับลงร้อยละ 25 หรือการเลื่อนวันให้ยาออกไปอีก 1 สัปดาห์

ซึ่งจากการติดตามผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงความเข้มของขนาดยาจำนวน 4 ครั้ง ในผู้ป่วย 4 คน คนละ 1 ครั้ง แบ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มศึกษา 2 คน (ร้อยละ 18.20) และผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม 2 คน (ร้อยละ 16.70) โดยเป็นการลดขนาดยา กลุ่มละ 1 ครั้ง และเป็นการเลื่อนการให้ยา กลุ่มละ 1 ครั้ง (ตารางที่ 14) จึงไม่มีความแตกต่างกันในอัตราการเกิดอุบัติการณ์ที่ต้องลดความเข้มของขนาดยาลง ($p > 0.05$) และเมื่อพิจารณาตามจำนวนครั้งที่ได้รับยาของผู้ป่วยทั้งหมดในแต่ละกลุ่ม ก็ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p > 0.05$) โดยในกลุ่มศึกษาเกิดขึ้น 2 ครั้ง ในจำนวนที่ได้รับยาทั้งหมด 44 ครั้ง (ร้อยละ 4.55) และในกลุ่มควบคุมเกิดขึ้น 2 ครั้ง ในจำนวนที่ได้รับยาทั้งหมด 48 ครั้ง (ร้อยละ 4.17) (ตารางที่ 15)

การให้ยาครั้งที่	กลุ่มศึกษา (n = 11) (คน (ร้อยละ))		กลุ่มควบคุม (n = 12) (คน (ร้อยละ))	
	ลดขนาดยา	เลื่อนการให้ยา	ลดขนาดยา	เลื่อนการให้ยา
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	1 (9.10)	1 (9.10)	1 (8.30)	1 (8.30)
4	0	0	0	0

ตารางที่ 14 การลดความเข้มของขนาดยาอันเนื่องมาจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์
ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

การลดความเข้ม ของขนาดยา	กลุ่มศึกษา (จำนวนครั้ง (ร้อยละ))	กลุ่มควบคุม (จำนวนครั้ง (ร้อยละ))	p - value
เกิด	2 (4.55)	2 (4.17)	1.000
ไม่เกิด	42 (95.45)	46 (95.83)	
รวม	44 (100.00)	48 (100.00)	-

ตารางที่ 15 การลดความเข้มของขนาดยาอันเนื่องมาจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์
เมื่อพิจารณาจากจำนวนครั้งที่ได้รับยาของผู้ป่วยทั้งหมดในแต่ละกลุ่ม

จากการที่ได้พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนั้น มีอัตราการเกิดการลดความเข้มของขนาดยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ในอัตราที่ใกล้เคียงกัน ทั้งจำนวนครั้งที่เกิดการลดความเข้มของขนาดยา และจำนวนผู้ป่วยที่ต้องลดความเข้มของขนาดยา ทำให้ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ดังนั้นจึงสามารถประเมินได้ว่า ผลในด้านความปลอดภัยของการให้ยาโดเซแท็กเซลเป็นยาสูตรแรกก่อนการผ่าตัด ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่ ไม่มีความแตกต่างจากสูตรยาดีออกไซรูบิซินที่ให้ร่วมกับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ ซึ่งเป็นสูตรยามาตรฐาน

สำหรับสาเหตุที่ทำให้มีความจำเป็นต้องลดความเข้มของขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับนั้น ทั้งผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ได้แสดงไว้ในตารางที่ 16 นี้

การลดความเข้ม ของขนาดยา	สาเหตุ	
	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม
การลดขนาดยา	ผู้ป่วย 1 คน เกิดอาการท้องเสีย มีความรุนแรงระดับ 3	ผู้ป่วย 1 คน เกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียน มีความรุนแรงระดับ 3
การเลื่อนวันให้ยา	ผู้ป่วย 1 คน เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำ ร่วมกับมีไข้ มีความรุนแรงระดับ 3	ผู้ป่วย 1 คน เกิดภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำ มีความรุนแรงระดับ 4

ตารางที่ 16 สาเหตุของการลดความเข้มของขนาดยาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ในกลุ่มศึกษา ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องลดขนาดยาลงนั้นเนื่องจากผู้ป่วยเกิดอาการท้องเสีย หลังจากได้รับยาครั้งที่ 2 ไปแล้ว โดยอาการที่เกิดขึ้นมีความรุนแรงในระดับ 3 ดังนั้นขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับในครั้งที่ 3 และ 4 จึงลดลงเหลือเท่ากับร้อยละ 75 ของขนาดยาเดิม และผู้ป่วยอีกรายหนึ่งที่มีการเลื่อนการให้ยานั้น เนื่องจากผู้ป่วยเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่มีความรุนแรงระดับ 3 และมีภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำร่วมกับมีไข้ที่มีความรุนแรงในระดับ 3 ทำให้ต้องเลื่อนการให้ยาในครั้งที่ 3 ออกไปอีก 7 วัน ดังนั้นระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาจึงเพิ่มขึ้นเป็น 13 สัปดาห์

สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมซึ่งพบการลดขนาดยาและการเลื่อนการให้ยาในจำนวนเท่ากับกลุ่มศึกษานั้น เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เกิดภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำที่มีความรุนแรงระดับ 4 หลังจากได้รับยาไปแล้ว 2 ครั้ง ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาครั้งที่ 3 ห่างออกไปอีก 7 วัน จากกำหนดเดิม ส่วนการลดขนาดยาเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนมากในความรุนแรงระดับ 3 หลังจากได้รับยาครั้งที่ 2 จึงจำเป็นต้องลดขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับลงร้อยละ 25 จากขนาดยาเดิมในการให้ยาผู้ป่วยครั้งที่ 3 และ 4

3. ความเข้มของขนาดยา

ในด้านค่าความเข้มของขนาดยา (Dose intensity, DI) นั้น แบ่งออกเป็น ค่า DI ที่ผู้ป่วยได้รับจริง (received dose intensity, rDI), ค่า DI ที่กำหนดไว้ว่าจะให้แก่ผู้ป่วย (planned dose intensity, pDI), ค่า Relative dose intensity (RDI) ซึ่งเป็นค่าร้อยละของอัตราส่วน rDI ต่อ pDI และค่า Summation dose intensity (SDI) ของสูตรยาทั้ง 2 สูตร ซึ่งค่า DI ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้แสดงไว้ในตารางที่ 17 และ 18

ซึ่งจากการติดตามผู้ป่วยทั้งหมดพบว่า rDI ในกลุ่มควบคุมนั้นมีค่า 32.60 mg / m² / wk (\pm 1.41) ต่างจาก pDI เท่ากับ 0.70 mg / m² / wk และมี RDI เท่ากับร้อยละ 97.80 (\pm 4.23) ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษานั้นมีค่า rDI ของยาดีออกโซริบิซินและไซโคลฟอสฟาไมด์ต่างจาก pDI ของยาทั้ง 2 ชนิด เท่ากับ 0.70 และ 6.70 mg / m² / wk ตามลำดับ และมีค่า RDI เท่ากับร้อยละ 96.65 (\pm 5.31) ซึ่งจากค่า RDI ของทั้ง 2 กลุ่ม จะเห็นว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษามีค่า RDI สูงกว่ากลุ่มควบคุม ($p = 0.576$)

ผู้ป่วย	ค่าความเข้มของขนาดยาเฉลี่ย (mg / m ² / wk)			RDI เฉลี่ย (ร้อยละ \pm SD)	p - value
	pDI	rDI (\pm SD)	pDI - rDI		
กลุ่มศึกษา	33.30	32.60 \pm 1.41	0.70	97.80 \pm 4.23	0.576
กลุ่มควบคุม					
- ยาดีออกโซริบิซิน	20.00	19.30 \pm 1.06	0.70	96.65 \pm 5.31	
- ยาไซโคลฟอสฟาไมด์	200.00	193.30 \pm 10.63	6.70		

ตารางที่ 17 ค่าความเข้มของขนาดยาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

(pDI = planned dose intensity, RDI = relative dose intensity,
rDI = received dose intensity, SD = standard deviation)

ผู้ป่วย	SDI		
	ของสูตรยา	ที่ผู้ป่วยได้รับ	SDI ของสูตรยา - SDI ที่ผู้ป่วยได้รับ
กลุ่มศึกษา	1.96	1.92	0.04
กลุ่มควบคุม	1.91	1.84	0.07

ตารางที่ 18 ค่า SDI ในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

(SDI = summation dose intensity)

ค่า SDI นั้นพบว่าในกลุ่มศึกษามีค่า SDI จากการได้รับยาจริง เท่ากับ 1.92 ซึ่งต่างจาก SDI ของสูตรยามาตรฐาน (ยาโดเซแท็กเซล ขนาด 100 mg / m² ทุก 3 สัปดาห์) อยู่เท่ากับ 0.04 หน่วย ส่วนกลุ่มควบคุมมีค่า SDI จากการได้รับยาจริง เท่ากับ 1.84 ซึ่งต่างจาก SDI ของสูตรมาตรฐาน (ยาดีออกโซริบิซิน ขนาด 60 mg / m² ให้ร่วมกับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ 600 mg / m² ทุก 3 สัปดาห์) อยู่เท่ากับ 0.07 หน่วย

จากค่า RDI ที่ได้จากผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าผู้ป่วยทุกคนจะมีค่า RDI ตั้งแต่ร้อยละ 85 ขึ้นไป โดยผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาจำนวน 8 คน (ร้อยละ 72.70) มีค่า rDI เท่ากับ pDI (RDI ร้อยละ 100.00) ซึ่งมีอัตราที่สูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่มีจำนวน 3 คน (ร้อยละ 25.00) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.022$) และมีผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 2 คน (ร้อยละ 16.70) ที่มี rDI มากกว่า pDI (RDI เท่ากับร้อยละ 101.00 และ 102.90) แต่ไม่พบผู้ที่มี RDI มากกว่าร้อยละ 100.00 ในผู้ป่วยกลุ่มศึกษา ทั้งนี้การที่มีผู้ป่วยได้รับ RDI มากกว่าร้อยละ 100 นั้น เนื่องจากเกิดการบิดเศษของขนาดยาที่ได้จากการคำนวณขึ้น ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดมากกว่าที่คำนวณได้จริงตามขนาดพื้นที่ผิวของร่างกายผู้ป่วย ซึ่งเป็นปริมาณที่น้อยมาก คือ เกินไปเพียงร้อยละ 1.00 และ 2.90 เท่านั้น

RDI	จำนวนผู้ป่วย (คน (ร้อยละ))		p - value
	กลุ่มศึกษา (n = 11)	กลุ่มควบคุม (n = 12)	
> 100 %	0	2 (16.70)	0.478
100 %	8 (72.70)	3 (25.00)	0.022
96 - 99 %	1 (9.10)	4 (33.30)	0.317
91 - 95 %	1 (9.10)	1 (8.30)	1.000
86 - 90%	1 (9.10)	2 (16.70)	1.000

ตารางที่ 19 รายละเอียดของค่า RDI ในผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม
(RDI = Relative dose intensity)

สำหรับผู้ป่วยที่ต้องลด DI ลงเนื่องจากเกิด ADR พบว่าในกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยที่ลดขนาดยาลงร้อยละ 25 ตั้งแต่ครั้งที่ 3 มีค่า RDI เท่ากับ 87.50 และผู้ที่เลื่อนวันให้ยา มี RDI เท่ากับ 92.31 ส่วนกลุ่มศึกษานั้นผู้ที่ลดขนาดยาเหลือร้อยละ 75 ในตั้งแต่ครั้งที่ 3 มีค่า RDI เท่ากับ 86.62 และผู้ที่เลื่อนวันให้ยาออกไปอีก 1 สัปดาห์ มีค่า RDI เท่ากับ 92.70 ซึ่งจะเห็นได้ว่าการลดขนาดยาร้อยละ 25 ในผู้ป่วยทั้งกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมมีค่า RDI น้อยกว่าการเลื่อนวันให้ยา เนื่องจากผู้ป่วยที่ต้องลดขนาดยาจะได้รับขนาดยาที่ลดลงแล้วนั้นในครั้งที่ 3 และ 4 ของการได้รับยา ขณะที่การเลื่อนวันให้ยาเป็นการเพิ่มเวลาออกไปเพียง 1 สัปดาห์ และพบเพียงร้อยละ 1 ครั้ง ดังนั้นเมื่อรวมระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาทั้งหมดจะเท่ากับ 13 สัปดาห์ จึงมีผลต่อการคิดคำนวณค่า DI น้อย

กว่าการลดขนาดยา ทำให้ค่า RDI ของผู้ที่เลื่อนวันให้ยาในการวิจัยนี้มีค่าสูงกว่าผู้ที่ต้องลดขนาดยา

ในผู้ที่พบการสนองต่อยา (มีการสนองอย่างสมบูรณ์และมีการสนองเพียงบางส่วน) ในกลุ่มศึกษา มีค่า RDI สูงสุด เท่ากับร้อยละ 100.00 (2 คน) และต่ำสุด เท่ากับร้อยละ 87.50 (1 คน) โดยมีค่าเฉลี่ย RDI เท่ากับร้อยละ 97.48 (± 4.85) ซึ่งผู้ป่วยที่มีค่า RDI ต่ำสุดนั้นเป็นคนเดียวกับที่ต้องเลื่อนวันให้ยาครั้งที่ 2 เนื่องจากเกิดภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำร่วมกับมีไข้ ส่วนในกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยที่พบการสนองต่อยามีค่า RDI สูงสุด เท่ากับร้อยละ 102.90 และต่ำสุด เท่ากับร้อยละ 86.81 และได้ค่าเฉลี่ย RDI เท่ากับร้อยละ 96.65 (± 5.31) ซึ่งผู้ป่วย 1 คน ที่มีการสนองอย่างสมบูรณ์นั้นเป็นผู้ป่วยรายเดียวกับที่ต้องเลื่อนวันให้ยาครั้งที่ 3 ออกไป โดยมีค่า RDI เท่ากับ 92.70

4. ผลการสนองต่อยา

ผลการสนองต่อยาในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยนี้จะเป็นการวัดการสนองทางคลินิก โดยใช้หลักเกณฑ์ของ RECIST guidelines⁽³⁶⁾ การประเมินจะวัดจากขนาดของก้อนมะเร็งที่พบครั้งแรก ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด กับขนาดของก้อนมะเร็งหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดครั้งที่ 4 ไปแล้ว 3 สัปดาห์ ซึ่งผลที่ได้ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แสดงไว้ในตารางที่ 20 นี้

ผลการสนอง	กลุ่มศึกษา (n = 11)		กลุ่มควบคุม (n = 12)		p - value
	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ	
สนองอย่างสมบูรณ์ (clinical complete response, cCR)	3	27.30	1	8.30	0.317
สนองอย่างสมบูรณ์ทางพยาธิวิทยา (pathological complete response, pCR)	3	27.30	0	0	0.093
สนองเพียงบางส่วน (clinical partial response, cPR)	5	45.50	11	91.70	0.027
ไม่พบการสนอง (stable disease, SD)	3	27.30	0	0	0.093

ตารางที่ 20 ผลการสนองต่อยาในผู้ป่วยกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

ในผู้ป่วยกลุ่มศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีการสนองเพียงบางส่วน (cPR) มากที่สุด 5 คน และมีผู้ที่มีการสนองอย่างสมบูรณ์ (cCR) กับผู้ที่ไม่พบการสนอง (SD) อย่างละ 3 คน โดยไม่พบผู้ที่มีการลุกลามของโรคมามากขึ้นเลย (PD) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มี cCR ทั้ง 3 คนนั้น ยังพบว่ามีการสนองทางพยาธิวิทยา (pCR) ทั้งหมดด้วย ขณะที่ในกลุ่มควบคุมก็พบว่าผู้ป่วยมี cPR มากที่สุด 11 คน และพบผู้ที่มี cCR 1 คน โดยไม่พบผู้ที่ไม่พบการสนองและผู้ที่มีการลุกลามของโรคมามากขึ้น รวมถึงไม่พบผู้ที่มี pCR ด้วย

อัตราผู้ป่วยที่มีการสนองต่อยารวม (cCR รวมกับ cPR) ในกลุ่มควบคุมพบร้อยละ 100.00 และกลุ่มศึกษาพบร้อยละ 72.70 ($p = 0.093$) โดยลักษณะของผู้ที่มีการสนองต่อยาในทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p > 0.05$) ทั้งในด้านอายุเฉลี่ย ($p = 0.436$), ภาวะการมีประจำเดือน ($p = 1.000$), ระยะของโรค ($p = 0.588$), ผลตรวจ ER ($p = 0.642$), ผลตรวจ PR ($p = 1.000$) และผลตรวจยีน *HER-2 / neu* ($p = 0.650$) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มศึกษาที่มีการสนองต่อยามีค่า RDI เฉลี่ย เท่ากับร้อยละ 97.48 (± 4.85) ส่วนในกลุ่มควบคุมผู้ป่วยมีค่า RDI เฉลี่ย เท่ากับร้อยละ 96.65 (± 5.31) (ตารางที่ 21)

อัตราการสนองอย่างสมบูรณ์พบว่าในกลุ่มศึกษามีอัตราสูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 27.30 และ 8.30 ตามลำดับ, $p > 0.05$) ลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาที่พบ cCR มีอายุเฉลี่ย 49.33 ปี (± 14.57), หมดประจำเดือนแล้ว ร้อยละ 66.67, ระยะของโรคมมีทั้งระยะ IIB, IIIA และ IIIB, มีผลตรวจพบ ER ร้อยละ 33.33, มีผลตรวจพบ PR ร้อยละ 33.33 และมีผลตรวจพบยีน *HER-2 / neu* ร้อยละ 66.67 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 คน มี pCR ทั้งหมด

ส่วนในกลุ่มควบคุมที่มีผู้ที่พบ cCR เพียง 1 คนนั้น เป็นผู้มีอายุ 55 ปี, หมดประจำเดือนแล้ว, ระยะของโรคอยู่ในระยะ IIB, มีผลตรวจตัวรับฮอร์โมนทั้ง ER และ PR เป็นลบ และตรวจพบยีน *HER-2 / neu* และจากการตรวจเซลล์มะเร็งทางพยาธิวิทยาไม่พบว่าผู้ป่วยมี pCR ด้วย

ส่วนอัตราผู้ป่วยที่มีการสนองเพียงบางส่วนในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 91.70) สูงกว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษา (ร้อยละ 45.50) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.027$) ลักษณะของผู้ป่วยที่พบ cPR ซึ่งเป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ในทั้ง 2 กลุ่มนั้น พบว่าในกลุ่มศึกษา ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 54.80 ปี (± 4.76), ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีระยะของโรคอยู่ในระยะ IIIB (ร้อยละ 60.00), มีผลตรวจ ER เป็นลบ ร้อยละ 80.00, ผู้ป่วยทุกคนมีผลตรวจ PR เป็นลบ และตรวจไม่พบยีน *HER-2 / neu* ร้อยละ 80.00

ส่วนในกลุ่มควบคุมนั้น ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 48.45 ปี (± 11.41), ส่วนใหญ่ผู้ป่วยอยู่ในระยะ IIIB (ร้อยละ 63.60), มีผลตรวจ ER เป็นลบ ร้อยละ 72.70, มีผลตรวจ PR เป็นลบ ร้อยละ 72.70 และตรวจพบยีน *HER-2 / neu* ร้อยละ 54.50

ลักษณะของผู้ป่วยที่พบการสนองต่อยา	กลุ่มศึกษา (n = 8) (คน (ร้อยละ))	กลุ่มควบคุม (n = 12) (คน (ร้อยละ))	p - value
อายุเฉลี่ย (ปี ± SD)	52.75 ± 9.03	49.00 ± 11.04	0.436
- สูงสุด	66	62	
- ต่ำสุด	39	36	
ภาวะการมีประจำเดือน			
- หหมดประจำเดือนแล้ว	4 (50.00)	7 (58.30)	1.000
- ยังมีประจำเดือนอยู่	4 (50.00)	5 (41.70)	
ระยะของโรค			
- II B	2 (25.00)	4 (33.30)	0.588
- III A	2 (25.00)	1 (8.30)	
- III B	4 (50.00)	7 (58.40)	
ผลการตรวจ ER			
- บวก	3 (37.50)	3 (25.00)	0.642
- ลบ	5 (62.50)	9 (75.00)	
ผลการตรวจ PR			
- บวก	2 (25.00)	3 (25.00)	1.000
- ลบ	6 (75.00)	9 (75.00)	
ผลการตรวจยีน <i>HER - 2 / neu</i>			
- บวก	3 (37.50)	7 (58.30)	0.650
- ลบ	5 (62.50)	5 (41.70)	
RDI เฉลี่ย (ร้อยละ ± SD)	97.48 ± 4.85	96.65 ± 5.31	0.728

ตารางที่ 21 ลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมที่มีการสนองต่อยารวม

(ER = estrogen receptor, PR = Progesterone receptor,

RDI = Relative dose intensity, SD = Standard deviation)

สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาที่ไม่พบการสนองต่อยาจำนวน 3 คน นั้นมีอายุเฉลี่ย 47 ปี (± 11.53) ผู้ป่วยจำนวน 2 คน อยู่ในระยะ III B และผู้ป่วยอีก 1 คน อยู่ในระยะ III C โดยผู้ป่วยทั้ง 3 คน มีผลตรวจตัวรับฮอร์โมนทั้ง ER และ PR เป็นลบ และผู้ป่วย 2 คน (ร้อยละ 66.67) ตรวจพบยีน *HER - 2 / neu*

5. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย

การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ผู้ป่วยได้รับนั้นกระทำโดยการสอบถามผู้ป่วยถึงอาการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในแต่ละสัปดาห์และตรวจวัดค่าปริมาณเม็ดเลือดต่าง ๆ ก่อนให้ยาทุกครั้ง ซึ่งตลอดระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยทุกรายจนได้รับยาเคมีบำบัดครบ 4 ครั้ง ได้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นตามตารางที่ 22 และ 23 นี้

อาการไม่พึงประสงค์	กลุ่มศึกษา (n = 11)		กลุ่มควบคุม (n = 12)		p - value
	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ	
การติดเชื้อ	1	9.10	0	0	0.478
อาการทางระบบเลือด	2	18.20	8	66.70	0.036
อาการทางระบบทางเดินอาหาร	11	100.00	12	100.00	-
อาการทางผิวหนัง	11	100.00	12	100.00	-
อาการทั่วไป (Constitutional symptoms)	11	100.00	12	100.00	-
การเกิดพิษต่อระบบต่อมไร้ท่อ	0	0	2	16.70	0.478
การเกิดพิษต่อการทำงานของระบบสืบพันธุ์	1	9.10	1	8.30	1.000
การเกิดพิษต่อดวงตาและการมองเห็น	1	9.10	0	0	0.478
ปฏิกิริยาไวเกิน (Hypersensitivity)	4	36.40	0	0	0.037
การเกิดพิษต่อการทำงานของหัวใจ	1	9.10	0	0	0.478
อาการทางระบบประสาท	11	100.00	0	0	< 0.001
การคั่งของน้ำ	3	27.30	0	0	0.093

ตารางที่ 22 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย แยกตามกลุ่มอาการ

อาการไม่พึงประสงค์	กลุ่มศึกษา (n = 11)		กลุ่มควบคุม (n = 12)		p - value
	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ	
ภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำร่วมกับมีไข้ (Febrile neutropenia)	1	9.10	0	0	0.478
ภาวะเลือดจาง (Anemia)	1	9.10	3	25.00	0.590
ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Leukocytopenia)	1	9.10	0	0	0.478
ภาวะลิมโฟไซต์ต่ำ (Lymphopenia)	0	0	5	41.70	0.037
ภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำ (Neutropenia)	0	0	3	25.00	0.217
เบื่ออาหาร	4	36.40	10	83.30	0.036
คลื่นไส้	4	36.40	11	91.70	0.009
อาเจียน	1	9.10	9	75.00	0.003
เยื่อช่องปากอักเสบ (Mucositis)	9	81.80	8	66.70	0.640
ท้องเสีย	9	81.80	2	16.70	0.002
ท้องผูก	0	0	11	91.70	< 0.001
อาการไม่รู้สึก (Taste alteration)	9	81.80	2	16.70	0.002
ผมร่วง	11	100.00	12	100.00	-
การเปลี่ยนแปลงของเล็บ	8	72.70	10	83.30	0.640
ผื่น	8	72.70	3	25.00	0.022
อาการคัน	7	63.60	1	8.30	0.009
กลุ่มอาการผดผื่นบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า (Hand - Foot syndrome)	7	63.60	0	0	0.001
เกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนังบริเวณให้ยา (Injection site reaction)	2	18.20	0	0	0.217
การมีสารสีเกิน (Hyperpigmentation)	1	9.10	1	8.30	1.000
ความล้า (Fatigue)	10	90.90	12	100.00	0.478
นอนไม่หลับ	4	36.40	5	41.70	1.000
มีไข้	2	18.20	3	25.00	1.000
น้ำหนักลด	0	0	2	16.70	0.478
อาการปวดกล้ามเนื้อ (Myalgia)	8	72.70	0	0	< 0.001
อาการร้อนวูบวาบ (Hot flashes)	0	0	2	16.70	0.478
ความผิดปกติของรอบประจำเดือน	1	9.10	1	8.30	1.000

ตารางที่ 23 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย แยกตามลักษณะอาการ

อาการไม่พึงประสงค์	กลุ่มศึกษา (n = 11)		กลุ่มควบคุม (n = 12)		p - value
	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ	
น้ำตาไหล	1	9.10	0	0	0.478
ปฏิกิริยาไวเกิน (Hypersensitivity)	4	36.40	0	0	0.037
การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ (LV systolic dysfunction)	1	9.10	0	0	0.478
โรคเส้นประสาทรับความรู้สึก (Sensory Neuropathy)	11	100.00	0	0	< 0.001
การคั่งของน้ำ	3	27.30	0	0	0.093

ตารางที่ 23 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย แยกตามลักษณะอาการ (ต่อ)

จากตารางจะเห็นว่าอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบเลือด ทำให้เกิดอาการที่มีผลต่อการจำกัดขนาดของยาทั้ง 2 สูตร (Dose – limiting toxicity) นั้น พบในผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมากกว่ากลุ่มศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 18.20 และ 66.70 ตามลำดับ, $p = 0.036$) โดยในกลุ่มศึกษาพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดจาง 1 คน และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ 1 คน ส่วนในกลุ่มควบคุมพบผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำ 3 คน, ภาวะลิมโฟไซต์ต่ำ 2 คน และภาวะเลือดจางร่วมกับภาวะลิมโฟไซต์ต่ำ 3 คน อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาที่พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำนั้น มีภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำร่วมกับมีไข้ร่วมด้วยซึ่งเป็นอาการที่ทำให้มีการติดเชื้อซ้ำซ้อนได้ ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมไม่พบภาวะนี้

ADR ที่พบเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง ได้แก่ อาการของโรคเส้นประสาทรับความรู้สึก ซึ่งเป็นอาการที่จะเกิดได้เสมอเมื่อได้รับยา D พบในผู้ป่วยทุกคนในกลุ่มศึกษา (ร้อยละ 100.00) อีกทั้งยังพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้เกิดปฏิกิริยาไวเกินจำนวน 4 คน (ร้อยละ 36.40), เกิดการคั่งของน้ำจำนวน 3 คน (ร้อยละ 27.30), มีอาการปวดกล้ามเนื้อ 8 คน (ร้อยละ 72.70) และมีกลุ่มอาการผิดปกติบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า 7 คน (ร้อยละ 63.70) ซึ่งอาการเหล่านี้เป็นอาการที่อาจเกิดขึ้นได้เมื่อได้รับยา D โดยจะไม่พบในผู้ที่ได้รับสูตรยา AC นอกจากนี้มีผู้ป่วยกลุ่มศึกษา 1 คน (ร้อยละ 9.10) ที่มีอาการน้ำตาไหลทุกครั้งขณะบริหารยา, ผู้ป่วย 2 คน (ร้อยละ 18.20) เกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังบริเวณที่ให้ยา และผู้ป่วยอีก 1 คน (ร้อยละ 9.10) ที่พบการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมเกิดท้องผูก 11 คน (ร้อยละ 91.70), อาการร้อนวูบวาบ 2 คน (ร้อยละ 16.70) และน้ำหนักลด 2 คน (ร้อยละ 16.70)

ส่วนอาการทางระบบทางเดินอาหารที่มักจะพบเสมอในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเกือบทุกชนิดนั้น พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่มีอาการเบื่ออาหาร, คลื่นไส้, อาเจียน และท้องผูก (ร้อยละ 83.30, 91.70, 75.00 และ 91.70 ตามลำดับ) โดยพบในอัตราที่สูงกว่ากลุ่มศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แต่ในกลุ่มศึกษาพบว่าเกิดท้องเสีย และอาการไม่รู้สึก (ร้อยละ 81.80 และ 81.80 ตามลำดับ) สูงกว่ากลุ่มควบคุม ($p < 0.05$) และการเกิดเยื่อของปากอักเสบพบได้ในกลุ่มศึกษา 9 คน และกลุ่มควบคุม 8 คน สำหรับอาการทางผิวหนังนั้นพบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยเกิดผดผื่นทุกคนหลังจากได้รับยาครั้งแรก และผู้ป่วยมักจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของเล็บ (กลุ่มศึกษา ร้อยละ 72.70, กลุ่มควบคุม ร้อยละ 83.30) ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นเมื่อได้รับยาไปแล้ว 2 ครั้ง นอกจากนี้มีผู้ป่วยกลุ่มศึกษาเกิดผื่น ร้อยละ 72.70 และอาการคัน ร้อยละ 63.60 ซึ่งสูงกว่าในกลุ่มควบคุมที่พบร้อยละ 25.00 และ 8.30 ตามลำดับ ($p < 0.05$) และการมีสารสีเกินนั้นพบในผู้ป่วยกลุ่มละ 1 คน ส่วนอาการทั่วไป ได้แก่ ความล้า, มีไข้ และนอนไม่หลับนั้น พบได้ในอัตราที่ใกล้เคียงกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ในตารางที่ 24 แสดงอัตราการเกิด ADR ที่มีความรุนแรงระดับ 3 และ 4 ซึ่งพบในผู้ป่วยกลุ่มศึกษา 2 คน และกลุ่มควบคุม 3 คน ส่วนในตารางที่ 25 แสดงอัตราการเกิด ADR ที่มีความรุนแรงระดับ 1 และ 2 ซึ่งจะไม่มีผลต่อการลดความเข้มของขนาดยา และเป็น ADR ส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด

ผู้ป่วยกลุ่มศึกษา 1 คน ซึ่งเกิดภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำร่วมกับมีไข้ ที่รุนแรงระดับ 3 และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่รุนแรงระดับ 3 เช่นกัน เกิดอาการหลังจากได้รับยาครั้งที่ 2 เพียง 1 สัปดาห์ และได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim) ขนาด 300 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 2 วัน เพื่อรักษาภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำ รวมทั้งต้องเลื่อนการให้ยาครั้งที่ 3 ออกไปอีก 7 วัน โดยการให้ยาในครั้งต่อ ๆ มาผู้ป่วยไม่เกิดภาวะจากการกดไขกระดูกอีกเลย และไม่ได้รับยาใด ๆ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะนี้ซ้ำด้วย ส่วนผู้ป่วยอีกคนหนึ่งที่เกิดอาการท้องเสียที่รุนแรงระดับ 3 คือ ถ่ายท้องมากกว่าวันละ 15 ครั้ง และต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ร่วมกับมีอาการล้ามาก (ระดับ 3) หลังจากได้รับยาครั้งที่ 2 ไป 1 สัปดาห์ ได้รับการรักษาโดยได้รับสารน้ำทดแทนเข้าทางหลอดเลือดดำ และได้รับยาซิโปรฟล็อกซาซิน (Ciprofloxacin) เพื่อป้องกันการติดเชื้อ ในขนาด 400 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน ผู้ป่วยรายนี้จำเป็นต้องลดขนาดยาที่ได้รับลงเหลือร้อยละ 75 ของขนาดเดิมในการให้ยาครั้งที่ 3 และ 4 ซึ่งผู้ป่วยก็ไม่เกิด ADR ใด ๆ ที่มีความรุนแรงอีกเลยเมื่อลดขนาดยาลงแล้ว

ผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 1 คน ที่เกิดภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์เมตร (รุนแรงระดับ 4) เกิดเมื่อผู้ป่วยได้รับยาครั้งที่ 2 ไปแล้ว 3 สัปดาห์ ต้องเลื่อนการให้ยาในครั้งที่ 3 ออกไปอีก 7 วัน ส่วนผู้ป่วยอีกคนหนึ่งที่เกิดอาการคลื่นไส้มากจนรับประทานอาหารได้ลดลง (ระดับ 3) และมีอาการอาเจียนมากกว่าวันละ 4 ครั้ง (ระดับ 3) รวมทั้งเกิดอาการล้ามาก (ระดับ 3) หลังจากได้รับยาไปแล้ว 2 ครั้ง ทำให้ต้องลดขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับลงร้อยละ 25 ในการให้ยาครั้งที่ 3 และ 4 และได้รับยาด้านอาเจียนอะพรีพิแทน (Aprepitant) เพิ่มเติม (ขนาด 125 มิลลิกรัม รับประทานก่อนให้ยาเคมีบำบัด 1 ชั่วโมง และขนาด 80 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 2 วัน) ทำให้ผู้ป่วยก็มีอาการคลื่นไส้และอาเจียนลดลง และสำหรับผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 1 คน ที่เกิดภาวะเลือดจางในระดับ 3 นั้นเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยาครบ 4 ครั้งแล้ว จึงไม่มีผลต่อการลดความเข้มข้นของขนาดยา

อาการไม่พึงประสงค์ ระดับ 3 และ 4	กลุ่มศึกษา (n = 11)		กลุ่มควบคุม (n = 12)		p - value
	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ	
การกดไขกระดูก					
- ภาวะเลือดจาง	0	0	1	8.30	1.000
- ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ	1	9.10	0	0	0.478
- ภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำ	0	0	1	8.30	1.000
อาการทางระบบทางเดินอาหาร					
- ท้องเสีย	1	9.10	0	0	0.478
- คลื่นไส้	0	0	1	8.30	1.000
- อาเจียน	0	0	1	8.30	1.000
อาการทั่วไป					
- ความล้า	1	9.10	1	8.30	1.000
การติดเชื้อ					
- ภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำร่วมกับมีไข้	1	9.10	0	0	0.478

ตารางที่ 24 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดในความรุนแรงระดับ 3 และ 4

อาการไม่พึงประสงค์	กลุ่มศึกษา (n = 11)		กลุ่มควบคุม (n = 12)		p - value
	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ	
ภาวะเลือดจาง	1	9.10	3	25.00	0.590
ภาวะลิมโฟไซต์ต่ำ	0	0	5	41.70	0.037
ภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำ	0	0	2	16.70	0.478
เบื่ออาหาร	4	36.40	10	83.30	0.036
คลื่นไส้	4	36.40	10	83.30	0.036
อาเจียน	1	9.10	8	66.70	0.009
เยื่อช่องปากอักเสบ	9	81.80	8	66.70	0.640
ท้องเสีย	8	72.70	2	16.70	0.012
ท้องผูก	0	0	11	91.70	< 0.001
อาการไม่รู้สึก	9	81.80	2	16.70	0.002
ผมร่วง	11	100.00	12	100.00	-
การเปลี่ยนแปลงของเล็บ	8	72.70	10	83.30	0.640
ผื่น	8	72.70	3	25.00	0.022
อาการคัน	7	63.60	1	8.30	0.009
กลุ่มอาการผดผื่นบริเวณฝ่ามือ และฝ่าเท้า	7	63.60	0	0	0.001
เกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนังบริเวณให้ยา	2	18.20	0	0	0.217
การมีสารสีเกิน	1	9.10	1	8.30	1.000
ความล้า	10	90.90	12	100.00	0.478
นอนไม่หลับ	4	36.40	5	41.70	1.000
มีไข้	2	18.20	3	25.00	1.000
น้ำหนักลด	0	0	2	16.70	0.478
อาการปวดกล้ามเนื้อ	8	72.70	0	0	< 0.001
อาการร้อนวูบวาบ	0	0	2	16.70	0.478
ความผิดปกติของรอบประจำเดือน	1	9.10	1	8.30	1.000
น้ำตาไหล	1	9.10	0	0	0.478
ปฏิกิริยาไวเกิน	4	36.40	0	0	0.037
การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ	1	9.10	0	0	0.478
โรคเส้นประสาทรับรู้ความรู้สึก	11	100.00	0	0	< 0.001
การคั่งของน้ำ	3	27.30	0	0	0.093

ตารางที่ 25 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดในความรุนแรงระดับ 1 และ 2

ในตารางที่ 26 และ 27 แสดงการเกิด ADR ในแต่ละครั้งที่ได้รับยาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการ (คน (ร้อยละ))			
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4
ภาวะนิวโทรฟิลส์ต่ำร่วมกับมีไข้	0	1 (9.10)	0	0
ภาวะเลือดจาง	0	1 (9.10)	1 (9.10)	0
ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ	0	1 (9.10)	0	0
เบื่ออาหาร	2 (18.20)	2 (18.20)	1 (9.10)	2 (18.20)
คลื่นไส้	3 (27.30)	2 (18.20)	2 (18.20)	3 (27.30)
อาเจียน	1 (9.10)	1 (9.10)	1 (9.10)	1 (9.10)
เยื่อช่องปากอักเสบ	8 (72.70)	6 (54.50)	3 (27.30)	2 (18.20)
ท้องเสีย	6 (54.50)	8 (72.70)	6 (54.50)	4 (36.40)
อาการไม่รู้สึก	2 (18.20)	7 (63.60)	0	0
ผมร่วง	11 (100.00)	0	0	0
การเปลี่ยนแปลงของเล็บ	0	4 (36.40)	1 (9.10)	3 (27.30)
ผื่น	7 (63.60)	6 (54.50)	4 (36.40)	2 (18.20)
อาการคัน	5 (45.50)	4 (36.40)	5 (45.50)	2 (18.20)
กลุ่มอาการผดผื่นบริเวณฝ่ามือ และฝ่าเท้า	1 (9.10)	2 (18.20)	4 (36.40)	0
เกิดปฏิกิริยาที่ผิวหนังบริเวณให้ยา	0	1 (9.10)	1 (9.10)	0
การมีสารสีเกิน	0	0	0	1 (9.10)
ความล้า	10 (90.90)	10 (90.90)	9 (81.80)	9 (81.80)
นอนไม่หลับ	2 (18.20)	3 (27.30)	1 (9.10)	2 (18.20)
มีไข้	1 (9.10)	1 (9.10)	0	0
อาการปวดกล้ามเนื้อ	8 (72.70)	8 (72.70)	8 (72.70)	7 (63.60)
ความผิดปกติของรอบประจำเดือน	0	0	0	1 (9.10)
น้ำตาลไหล	1 (9.10)	1 (9.10)	1 (9.10)	1 (9.10)
ปฏิกิริยาไวเกิน	2 (18.20)	4 (36.40)	2 (18.20)	1 (9.10)
การทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย ผิดปกติ	0	0	0	1 (9.10)
โรคเส้นประสาทรับความรู้สึก	9 (81.80)	2 (18.20)	0	0
การคั่งของน้ำ	0	0	1 (9.10)	2 (18.20)

ตารางที่ 26 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดในแต่ละครั้งของการให้ยาในกลุ่มศึกษา

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการ (คน (ร้อยละ))			
	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4
ภาวะเลือดจาง	0	2 (16.70)	3 (25.00)	3 (25.00)
ภาวะลิ้มโฟไซต์ต่ำ	1 (8.30)	2 (16.70)	2 (16.70)	2 (16.70)
ภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำ	1 (8.30)	2 (16.70)	1 (8.30)	1 (8.30)
เบื่ออาหาร	8 (66.70)	10 (83.30)	6 (50.00)	5 (41.70)
คลื่นไส้	10 (83.30)	8 (66.70)	7 (58.30)	7 (58.30)
อาเจียน	6 (50.00)	6 (50.00)	5 (41.70)	3 (25.00)
เยื่อช่องปากอักเสบ	6 (50.00)	8 (66.70)	5 (41.70)	5 (41.70)
ท้องเสีย	2 (16.70)	0	0	0
ท้องผูก	9 (75.00)	8 (66.70)	7 (58.30)	9 (75.00)
อาการไม่รู้สึก	0	2 (16.70)	0	0
ผมร่วง	12 (100.00)	0	0	0
การเปลี่ยนแปลงของเล็บ	2 (16.70)	8 (66.70)	0	0
ผื่น	1 (8.30)	3 (25.00)	2 (16.70)	0
อาการคัน	1 (8.30)	0	0	0
การมีสารสีเกิน	0	1 (8.30)	0	0
ความล้า	12 (100.00)	12 (100.00)	11 (91.70)	10 (83.30)
นอนไม่หลับ	5 (41.70)	3 (25.00)	1 (8.30)	1 (8.30)
มีไข้	2 (16.70)	0	1 (8.30)	0
น้ำหนักลด	0	0	0	2 (16.70)
อาการร้อนวูบวาบ	2 (16.70)	0	0	0
ความผิดปกติของรอบประจำเดือน	0	0	0	1 (8.30)

ตารางที่ 27 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดในแต่ละครั้งของการให้ยาในกลุ่มควบคุม

จะเห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มศึกษาที่เกิดภาวะเลือดจาง 1 คน นั้นเกิดในการให้ยาครั้งที่ 2 และ 3 โดยเกิดในความรุนแรงระดับ 2 (ฮีโมโกลบิน มีค่าระหว่าง 10 – 8 กรัมต่อเดซิลิตร) ผู้ป่วยอีก 1 คน ที่มีภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำร่วมกับมีไข้ และมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำนั้นเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาครั้งที่ 2 และในกลุ่มควบคุมผู้ป่วยมักเกิดภาวะจากการกดไขกระดูกหลังจากที่ได้รับยาครั้งที่ 2, 3 และ 4 ซึ่งผู้ที่เกิดภาวะลิ้มโฟไซต์ต่ำร่วมกับภาวะเลือดจางนั้น เกิดหลังจากได้รับยาครั้งที่ 3 จำนวน 1 คน (ร้อยละ 8.30) และหลังจากได้รับยาครั้งที่ 4 จำนวน 2 คน (ร้อยละ 16.70) ส่วนผู้ที่เกิดภาวะ

ลิ้มไฟโซดต่ำเพียงอย่างเดียวมี 2 คน โดยเกิดหลังจากได้รับยาครั้งที่ 2 (รุนแรงระดับ 2) จำนวน 1 คน และเกิดหลังจากได้รับยาครั้งที่ 3 (รุนแรงระดับ 1) อีก 1 คน นอกจากนี้มีผู้ป่วย 1 คน ที่เกิดภาวะนิวโทรฟิลล์ต่ำเกือบทุกครั้งที่ได้รับยา (ครั้งที่ 1, 2 ในความรุนแรงระดับ 1 และครั้งที่ 3 ในความรุนแรงระดับ 2) โดยผู้ป่วยอีก 2 คนที่เกิดภาวะนี้เช่นกัน เกิดแค่รายละ 1 ครั้ง

อาการที่มักจะเกิดทุกครั้งที่ได้รับยาในผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มศึกษา คือ ความล้า, อาการปวดกล้ามเนื้อ และท้องเสีย ส่วนในกลุ่มควบคุม คือ ความล้า, เบื่ออาหาร, คลื่นไส้ และท้องผูก ซึ่งอาการเหล่านี้มักจะเกิดขึ้นในช่วงสัปดาห์แรกหลังได้รับยา ในกลุ่มควบคุมที่ผู้ป่วยเกิดอาการร้อนวูบวาบ 2 คนนั้น เกิดหลังจากได้รับยาครั้งแรกเท่านั้น และในผู้ที่น้ำหนักลดลงจะเกิดหลังจากได้รับยาครบ 4 ครั้งแล้ว โดยน้ำหนักลดลงร้อยละ 5 - 10 ของน้ำหนักตัวที่ชั่งก่อนได้รับยา (ความรุนแรงระดับ 1)

ในกลุ่มศึกษา ปฏิกริยาไวเกินที่เกิดในผู้ป่วยกลุ่มศึกษา 4 คนนั้น มีผู้ป่วย 2 คน ที่เกิดอาการในการให้ยาครั้งที่ 2 และ 3 ผู้ป่วยที่เหลือคนหนึ่งเกิดอาการในการให้ยาครั้งที่ 1 และ 2 ส่วนอีกคนหนึ่งเกิดอาการในการให้ยาครั้งที่ 1, 2 และ 3 ซึ่งอาการของปฏิกริยาไวเกินที่เกิดขึ้นครั้งแรกมักจะมีอาการรุนแรงมากกว่าในครั้งต่อมา โดยในครั้งแรกที่ผู้ป่วยเกิดอาการจะมีความรุนแรงระดับ 2 คือเกิดผื่นแดง และแน่นหน้าอก ในครั้งต่อ ๆ มา จะเกิดในความรุนแรงระดับ 1 คือมีเพียงอาการหน้าแดงหรืออาการคัน สำหรับอาการที่ลึ้นไม่รู้รสและโรคของเส้นประสาทรับความรู้สึกในผู้ป่วยกลุ่มศึกษามักจะเกิดขึ้นในครั้งแรกและครั้งที่ 2 ของการให้ยา แต่อาการจะยังคงอยู่แม้ว่าได้รับยาครบ 4 ครั้งแล้ว โดยอาการลึ้นไม่รู้รสที่เกิดขึ้นไม่มีผลต่อการรับประทานอาหารของผู้ป่วย (รุนแรงระดับ 1) และจะคงมีอาการอยู่อย่างน้อยประมาณ 3 - 4 สัปดาห์หลังจากที่ได้รับยาครั้งสุดท้าย ส่วนอาการของโรคเส้นประสาทรับความรู้สึกนั้นก็ไม่มีผลต่อการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย (รุนแรงระดับ 2) คือ มีเพียงอาการชาปลายนิ้วมือและนิ้วเท้า ซึ่งจะยังคงมีอาการอยู่อย่างน้อยประมาณ 8 - 10 สัปดาห์ หลังจากได้รับยาครั้งสุดท้ายแล้ว

ในด้านการเป็นพิษต่อหัวใจที่ประเมินจากค่าการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF) โดยทำ MUGA scan ก่อนและหลังให้ยาครบ 4 ครั้งนั้น มีผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจำนวน 6 คน ที่ไม่ได้ทำ MUGA scan หลังจากให้ยาครบ 4 ครั้ง จึงทำให้ประเมินผู้ป่วยได้เพียง 6 คน ส่วนในกลุ่มศึกษานั้นสามารถประเมินผู้ป่วยได้ทุกคน ซึ่งพบว่ามีผู้ป่วย 1 คน ที่มีการทำงานของหัวใจลดลง ในความรุนแรงระดับ 1 (Mild; LVEF ลดลง 10% และไม่มีอาการแสดง)

นอกจากนี้กลุ่มอาการผิดปกติบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้าที่พบเฉพาะในกลุ่มศึกษานั้น ส่วนใหญ่จะเกิดหลังจากผู้ป่วยได้รับยาแล้ว 3 ครั้ง (4 คน) นอกนั้นมีผู้ที่เกิดหลังจากได้รับยาครั้งแรก 1 คน และหลังจากได้รับยาครั้งที่ 2 จำนวน 2 คน โดยผู้ป่วยที่มีอาการผิวหนังแดงและลอกบริเวณฝ่ามือและ/หรือฝ่าเท้า (รุนแรงระดับ 1) มีจำนวน 4 คน ส่วนผู้ป่วยอีก 3 คน มีอาการผิวหนังแดง

ลอกและบวม บริเวณฝ่ามือและ/หรือฝ่าเท้า ร่วมกับมีอาการเจ็บ (รุนแรงระดับ 2) แต่ผู้ป่วยทุกคนยังคงใช้ชีวิตประจำวันได้ตามปกติ อาการสุดท้ายคือ การคั่งของน้ำที่เกิดในผู้ป่วยกลุ่มศึกษาจำนวน 3 คน โดยเกิดหลังจากได้ยา 3 ครั้งแล้ว จำนวน 1 คน และอีก 2 คน เกิดอาการหลังจากได้รับยาครบ 4 ครั้งแล้ว เป็นอาการที่เกิดขึ้นในระดับ mild คือ มีอาการบวมของขาตั้งแต่ข้อลงไปที่ 2 ข้าง กดบวมระดับ 1 น้ำหนักตัวไม่เพิ่มขึ้น และยังคงเดินได้ตามปกติ โดยปริมาณยา D สะสมเฉลี่ยที่ทำให้มีอาการนี้ เท่ากับ 635 มิลลิกรัม