

ผลของยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมต่อการเปลี่ยนแปลงระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจ  
ไตรคัสปัสในช่วงหัวใจบีบตัว



นายอาทิตย์ ทองถนอมกุล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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 University Graduate School.

EFFECT OF CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER ON TRICUPID ANNULAR PLANE  
SYSTOLIC EXCURSION (TAPSE)

Mr. Arthit Thongthanomkul



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมต่อการ  
เปลี่ยนแปลงระยะการเคลื่อนที่ของวงลื่นหัวใจไตรคัสปิส  
ในช่วงหัวใจบีบตัว  
โดย นายอาทิตย์ ทองถนอมกุล  
สาขาวิชา อายุรศาสตร์  
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก อาจารย์ แพทย์หญิง ศรีัญญา ภูวนันท์  
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร. วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุณยะรัตเวช  
สองเมือง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไชยเดช นภากาศ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชลาประวรัตน์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(อาจารย์ แพทย์หญิง ศรีัญญา ภูวนันท์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร. วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง)

.....กรรมการ  
(อาจารย์ แพทย์หญิง รกีส พิทยานนท์)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(แพทย์หญิง คุณหญิง มัลลิกา วรธนาไกรโรจน์)

อาทิตย์ ทองถนอมกุล : ผลของยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมต่อการเปลี่ยนแปลงระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว. (EFFECT OF CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER ON TRICUPID ANNULAR PLANE SYSTOLIC EXCURSION (TAPSE)) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. พญ. ศรีัญญา ภูวนันท์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ. นพ. ดร. วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์, ผศ. พญ. สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง, 48 หน้า.

ผลของยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมต่อการเปลี่ยนแปลงระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว

อาทิตย์ ทองถนอมกุล, วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์, สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง, ศรีัญญา ภูวนันท์  
บทคัดย่อ

ความสำคัญและที่มาของการวิจัย: ปัจจุบันมีการศึกษาจำนวนมากพบความสัมพันธ์ของยาเคมีบำบัดกลุ่ม Anthracycline ที่ใช้รักษา ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม กับการลดลงของการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายอย่างชัดเจน แต่การศึกษาเกี่ยวกับการทำงานของหัวใจห้องล่างขวาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีน้อย และมีข้อมูลที่ขัดแย้งกัน

วัตถุประสงค์ของการวิจัย: ศึกษาผลของยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมกลุ่ม anthracycline กับการทำงานของหัวใจห้องล่างขวาโดยใช้การเปลี่ยนแปลงระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว จากคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ

วิธีการศึกษา: เปรียบเทียบการทำงานของหัวใจห้องล่างขวา โดยการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูตร [cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>)+adriamycin (60 mg/m<sup>2</sup>)] ครบ 4 รอบ

ผลการศึกษาวิจัย: จากผู้ป่วยที่ศึกษา 100 ราย เป็นเพศหญิงทั้งหมด และมีอายุเฉลี่ย 51±10 ปี เปรียบเทียบการทำงานของหัวใจห้องล่างขวา โดยใช้คลื่นเสียงสะท้อนหัวใจก่อนและหลังให้ยาเคมีบำบัดครบ พบว่ามีการลดลงของระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (tricuspid annular plane systolic excursion: TAPSE) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $22 \pm 3$  กับ  $20 \pm 3.0$  mm,  $p < 0.001$ ) นอกจากนี้ยังมีพารามิเตอร์คลื่นเสียงสะท้อนหัวใจของการทำงานของหัวใจห้องล่างขวาอื่น ที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดครบ ดังนี้ right ventricular fractional area change ( $56 \pm 9$  กับ  $50 \pm 11$  %,  $p < 0.001$ ), peak systolic tricuspid annular velocity (S') ( $13 \pm 2$  กับ  $12 \pm 2$  mm,  $p < 0.001$ ), tricuspid E/A ratio ( $1.4 \pm 0.4$  กับ  $1.3 \pm 0.3$ ,  $p < 0.001$ ), tricuspid e' ( $10.9 \pm 2.8$  กับ  $10.0 \pm 2.3$  cm/s,  $p < 0.001$ ) และ Tissue doppler right ventricular Tei index ( $0.28 \pm 0.18$  กับ  $0.36 \pm 0.17$ ,  $p < 0.001$ ).

บทสรุป: ยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมกลุ่ม anthracycline มีผลลดระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (tricuspid annular plane systolic excursion: TAPSE) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาควิชา อายุรศาสตร์

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2556

ลายมือชื่อนิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม .....

# # 5574190630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: CHEMOTHERAPY / ANTHRACYCLINE / BREAST CANCER / RIGHT VENTRICULAR  
FUNCTION / TISSUE DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY / TRICUSPID ANNULAR PLANE SYSTOLIC  
EXCURSION

ARTHIT THONGTHANOMKUL: EFFECT OF CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER ON  
TRICUPID ANNULAR PLANE SYSTOLIC EXCURSION (TAPSE). ADVISOR: SARINYA  
PUWANANT, M.D., CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. VIROTE SRIURANPONG, M.D., ASST.  
PROF. SMONPORN BOONYARATAVEJ SONGMUANG, 48 pp.

Background: Although left ventricular dysfunction associated with anthracycline  
therapy has been well established and widely studied. There are paucity and controversial  
data pertaining right ventricular dysfunction after anthracycline therapy.

Objectives: To assess the effects of anthracycline therapy for breast cancer on right  
heart echocardiographic indices

Methods: Echocardiographic data of 103 patients with diagnosed breast cancer who  
received AC protocol [cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>)+adriamycin (60 mg/m<sup>2</sup>)] were  
analyzed before the onset of the chemotherapy (D1) and after completion of four cycles of  
the regimen (D2).

Results: Of 103 patients, the mean age was 51±10 years, and all were female.  
Compared with baseline RV systolic echocardiographic parameters (D1), tricuspid annular plane  
systolic excursion (TAPSE), fractional area change, and peak systolic tricuspid annular velocity  
(S') were significantly decreased (22.2 ±3.2 vs. 20.0 ±3.0 mm, p < 0.001; 56 ±9.4 vs. 50.0 ±11.0  
%, p < 0.001; 13.1 ±2.1 vs. 12.1 ±1.8 mm, p < 0.001 respectively). Compared with baseline RV  
diastolic echocardiographic parameters, tricuspid E/A ratio and tricuspid e' were significantly  
decreased (1.4 ± 0.4 vs. 1.3 ± 0.3, p < 0.001; 10.9 ± 2.8 vs. 10.0 ± 2.3 cm/s, p < 0.001,  
respectively) while TV E deceleration time, hepatic venous velocities, and right atrial volume  
index were not significantly different. RV Tei index was decreased after chemotherapy (0.28 ±  
0.18 and 0.37 ± 0.17 ,p <0.001).

Conclusion: RV systolic, diastolic and global function was significantly decreased  
after chemotherapy for breast cancer.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2013

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมายโดยเฉพาะอย่างยิ่ง

อ.พญ. ศรีัญญา ภูวนันท์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่อุทิศเวลา แรงกาย และแรงใจ ช่วยผลักดันให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ

ผศ.พญ. สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง และ รศ.นพ. วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ให้ข้อเสนอแนะและความคิดเห็นอันมีค่าต่องานวิจัย

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณ พญ.อัจฉรา สุภาวเวช อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาหะเร็งวิทยา คุณสมจิตย์ ชีราพร เจ้าหน้าที่ประจำสาขาวิชาหะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ คุณทิพย์ประทุมวัลย์ นูทัต เจ้าหน้าที่ประจำห้องตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ ที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale).....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research Questions) .....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	2
1.4 สมมุติฐานการวิจัย (Hypothesis) .....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conception framework) .....	3
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption) .....	3
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition).....	4
1.8 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ .....	4
1.9 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration).....	4
1.10 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation) .....	5
1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application) .....	5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	10
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design) .....	10
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology).....	10
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย .....	11
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	12
3.5 วิธีดำเนินการวิจัย .....	13
3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	13
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	20

บทที่ 4 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	21
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน.....	21
4.2 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก และผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ ก่อน และ หลังได้รับยาเคมีบำบัด.....	23
4.3 ความชุก (Prevalence) ของการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ (Right ventricular dysfunction) และความชุก (Prevalence) ของการทำงานของหัวใจห้องซ้ายล่างผิดปกติ (Left ventricular dysfunction) หลังได้รับยาเคมีบำบัด .....	26
4.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ (TAPSE < 16 mm) หลังได้รับยาเคมีบำบัด .....	26
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยอภิปรายผล และข้อเสนอแนะ .....	29
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	29
5.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	30
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	31
รายการอ้างอิง .....	33
ภาคผนวก.....	37
ภาคผนวก ก. แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย .....	38
ภาคผนวก ข Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography .....	42
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....	48



## สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 100 คน.....	22
ตาราง 2 แสดงลักษณะทางคลินิก และผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด.....	24
ตาราง 3 แสดงปัจจัยก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ที่ทำให้เกิดการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ (TAPSE < 16 mm) หลังได้รับยาเคมีบำบัด.....	27



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูป 1 แสดงภาพที่ใช้ในการประเมินการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricular function).....	15
รูป 2 แสดงการวัดขนาดของหัวใจห้องบนขวา.....	16
รูป 3 แสดงการวัดขนาดหลอดเลือดดำใหญ่ส่วนล่างที่ทะเข้าหัวใจห้องขวา .....	16
รูป 4 แสดงการวัด right ventricular fractional area change (FAC).....	17
รูป 5 แสดงการวัด systolic pulmonary artery pressure (SPAP).....	17
รูป 6 แสดงการวัด right ventricular myocardial performance index (MPI).....	18
รูป 7 แสดงการวัด tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) .....	19
รูป 8 แสดงการวัด Tissue Doppler of the tricuspid annulus .....	19

## บทที่1 บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในปัจจุบันมีประสิทธิภาพสูงและให้ผลการรักษาที่น่าพอใจ แต่ข้อจำกัดของการใช้ยาเคมีบำบัดที่รักษามะเร็งเต้านม คือ พิษต่อระบบหัวใจ ซึ่งมีทั้งแบบเกิดในระยะสั้น (short term) เช่น กล้ามเนื้อหัวใจหรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (myocarditis and pericarditis) หรือ หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) หรือ การบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายล่าง(left ventricular systolic function) ลดลง และแบบเกิดในระยะยาว (long-term) เช่น การทำงานของหัวใจห้องซ้ายล่าง (left ventricular systolic function) ที่ลดลงจนเกิดหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

ปัจจุบันมีการศึกษาผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดรักษามะเร็งเต้านมต่อการทำงานของหัวใจ โดยเฉพาะหัวใจห้องซ้ายล่าง(left ventricular function) เป็นจำนวนมาก แต่การศึกษาถึงการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricular function) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดยังมีน้อย และผลการศึกษาการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง(right ventricular function) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดยังมีความขัดแย้งกัน

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการ พยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดและการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricular function) ผิดปกติ การศึกษาพยากรณ์โรคดังกล่าวจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลเบื้องต้นของการศึกษาผลของยาเคมีบำบัดรักษามะเร็งเต้านมต่อการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricular function) ก่อนว่ามีนัยสำคัญหรือไม่ อย่างไรและพบบ่อยเพียงใด และใช้การศึกษานี้เป็นการระบุ (identify) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricular function) ผิดปกติจากยาเคมีบำบัด เพื่อใช้ในการศึกษาผลลัพธ์และพยากรณ์โรคต่อไป

การวัดการทำงานของ RV ปัจจุบันสามารถทำได้โดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการวิธีต่างๆ ได้แก่ การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า การตรวจด้วยนิวเคลียร์ หรือการใช้คลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ สำหรับการศึกษานี้ผู้ทวิวิจัยเลือกประเมินการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricular function) ด้วยการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจโดยใช้ parameter ที่มีชื่อว่า “การเปลี่ยนแปลงระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว” หรือ Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) เนื่องจากเป็นวิธีที่ไม่ซับซ้อน ไม่ต้องการเครื่องมือตรวจพิเศษ และมีความคลาดเคลื่อนในการวัดซ้ำน้อย (low interobserver variability) ปัจจุบันมีการศึกษามากกว่า 40 การศึกษาซึ่งรวมแล้วมีประชากรที่เข้าร่วมศึกษา มากกว่า 2000 คน ยืนยันเกี่ยวกับการวัด การเปลี่ยนแปลงระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (Tricuspid Annular

Plane Systolic Excursion: TAPSE)<sup>17-22</sup> ว่ามีความสัมพันธ์กับการประเมินการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricular function) โดยวิธีอื่น ไม่ว่าจะเป็นการตรวจด้วยรังสีนิวเคลียร์<sup>17</sup> (radionuclide angiography) หรือ การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging)

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research Questions)

### 1. Primary research question

ยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมชนิด Anthracycline ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion : TAPSE) หรือไม่

### 2. Secondary research question

2.1) มีปัจจัยเสี่ยงอะไรที่ทำให้การใช้ยาเคมีบำบัดรักษามะเร็งเต้านมแล้วทำให้มีการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง (Right ventricular function) ผิดปกติ

2.2) ยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมชนิด Anthracycline ทำให้มีการเปลี่ยนแปลง Echocardiographic parameters ที่ใช้ประเมินการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricular function) ตัวอื่นหรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

ก. เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion : TAPSE) ก่อนและหลังให้ยาเคมีบำบัดรักษามะเร็งเต้านม

ข. หาปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยที่ใช้ยาเคมีบำบัดรักษามะเร็งเต้านมแล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว

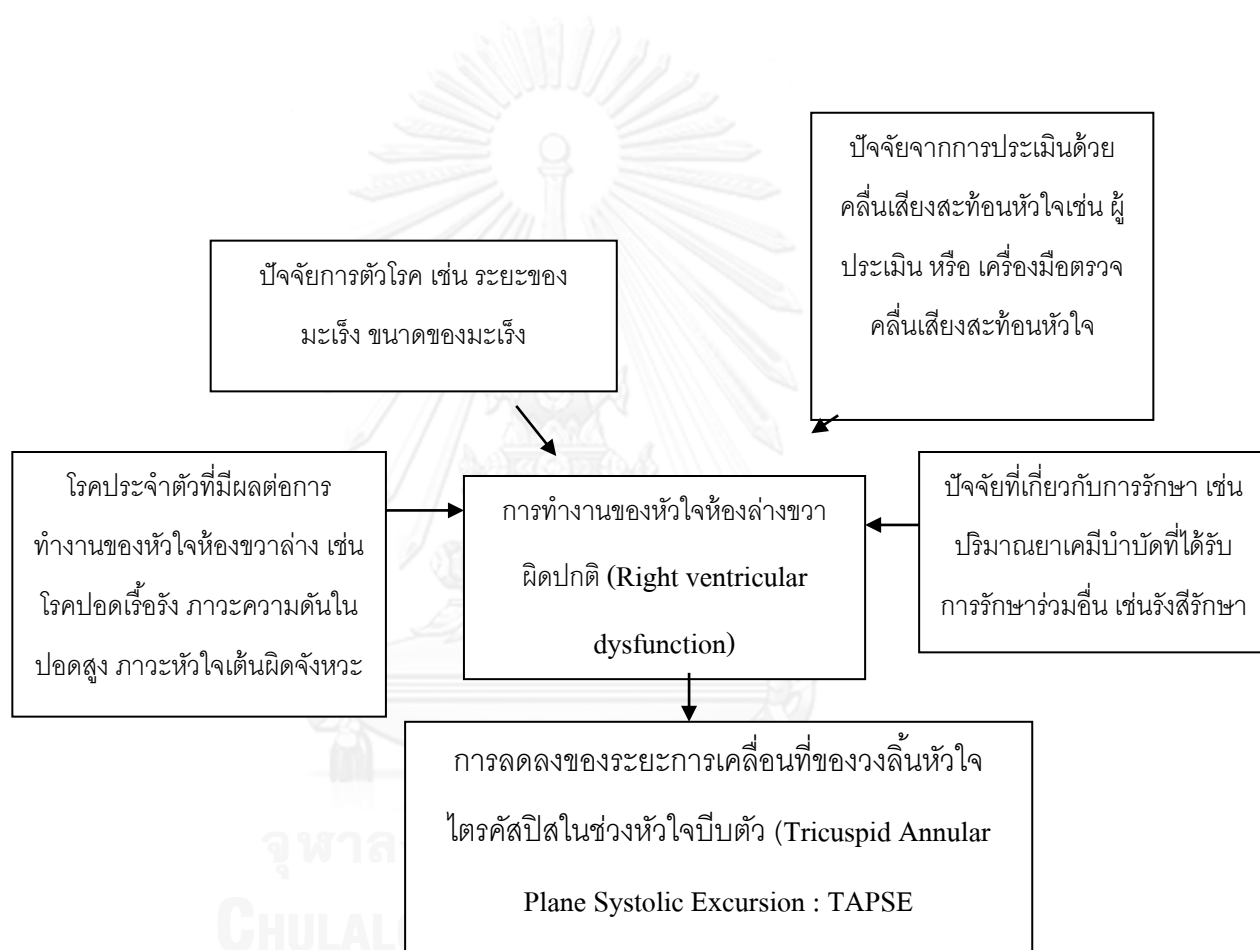
ค. เปรียบเทียบระยะ Echocardiographic parameters ที่ใช้ประเมินการทำงานของ RV ตัวอื่น ก่อนและหลังให้ยาเคมีบำบัดรักษามะเร็งเต้านม

ง. หาความชุกของผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricular function) ผิดปกติหลังการได้รับยาเคมีบำบัด

#### 1.4 สมมุติฐานการวิจัย (Hypothesis)

ยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมทำให้ระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion : TAPSE) ลดลง

#### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conception framework)



#### 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

### 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

การทำงานของหัวใจห้องขวาข้างผิดปกติ (Right ventricular dysfunction) หมายถึง TAPSE < 16 มิลลิเมตร โดยยึดตามเกณฑ์ของสมาคมคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจของอเมริกา 16

การทำงานของหัวใจห้องซ้ายข้างผิดปกติจากภาวะการฉีกขาดให้ยาเคมีบำบัด Left ventricular systolic dysfunction หมายถึง การมีค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) ลดลงมากกว่าร้อยละ 10% จากค่าที่วัดได้ก่อนให้ยาเคมีบำบัดและ ค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) น้อยกว่าร้อยละ 55 (ยึดตามเกณฑ์ National Cancer Institute (NCI) clinical toxicity criteria , version 2.0

มะเร็ง เต้านมระยะ advanced หมายถึง มะเร็งเต้านมตั้งแต่ stage IIIB ขึ้นไป ตาม TNM staging

### 1.8 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ทำการค้นหาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด ที่เข้าเกณฑ์ในการวิจัย โดยค้นหาจากฐานข้อมูลห้องตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ
2. เก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ที่เข้าเกณฑ์การวิจัย โดยทำการสืบค้นจากเวชระเบียนผู้ป่วย และ จากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ ของโรงพยาบาล
3. วัดการทำงานของหัวใจห้องขวาข้างจาก ฐานข้อมูลคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจของโรงพยาบาล ด้วย โปรแกรม Echo PAC และทำการเก็บค่าพารามิเตอร์ที่วัดได้ ก่อนและหลังรับยาเคมีบำบัด
4. นำข้อมูล และค่าพารามิเตอร์ที่วัดได้ มาวิเคราะห์ เพื่อหาความแตกต่างของการทำงานของหัวใจห้องขวาข้างก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้การทำงานของหัวใจห้องขวาข้างผิดปกติ

### 1.9 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical consideration)

การศึกษาจะนำข้อมูลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจในอดีตของผู้เข้าร่วมวิจัย มาวิเคราะห์ ไม่มีการเจาะเลือด หรือส่งตรวจเพิ่มเติม ทำให้ไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงเป็นอันตราย หรือ กระทบต่อผู้เข้าร่วมวิจัย

### 1.10 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

ด้วยข้อจำกัดเรื่องระยะเวลาในการทำวิจัยจึงศึกษาได้เพียงผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดต่อหัวใจในระยะสั้น(subacute cardiotoxicity) เท่านั้น ไม่สามารถติดตามข้อมูลถึงข้อมูลระยะยาว (chronic cardiotoxicity) ได้ ซึ่งมีความสำคัญต่อพยากรณ์โรค

### 1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลของยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมต่อการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง ซึ่งเป็นการศึกษาที่มีจำนวนผู้เข้าร่วมศึกษาจำนวนมากเมื่อเทียบกับการศึกษาในอดีต ผลจากการศึกษานี้ จะช่วยจัดข้อสงสัย ว่ายาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมทำให้การทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติจริงหรือไม่ และการศึกษาสามารถระบุ (identify) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ (Right ventricular dysfunction) จากยาเคมีบำบัดเพื่อใช้ในการศึกษาผลลัพธ์และพยากรณ์โรคต่อไป

## บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

มะเร็งเต้านมเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์เกิดเป็นอันดับสองรองจากมะเร็งปากมดลูก โดยมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมในของประเทศไทยในปี พ.ศ.2539 ประมาณ 17.2 คนต่อประชากร 100,000 คน<sup>1</sup> และมีแนวโน้มจะเพิ่มมากขึ้น ในบางพื้นที่ของประเทศไทย มะเร็งเต้านมมีอุบัติการณ์ที่สูงมากกว่ามะเร็งปากมดลูกเช่น กรุงเทพมหานคร อุตสาหกรรมของมะเร็งเต้านม 25.5 เปอร์เซ็นต์ และในขณะที่มะเร็งปากมดลูกมีอุบัติการณ์ 20.9 เปอร์เซ็นต์<sup>2</sup>

ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในปัจจุบันมีประสิทธิภาพที่สูงและให้ผลการรักษาที่น่าพอใจ แต่การใช้ยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมมีข้อจำกัด คือ พิษที่มีต่อระบบหัวใจ ซึ่งสามารถเกิดได้ในระยะเวลาอันสั้น (short term) เช่น กล้ามเนื้อหัวใจ(myocarditis) หรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ( pericarditis) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia)หรือ การบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายล่างลดลง (decreased LV systolic function) และแบบที่เกิดในระยะเวลา ยาว(long term) เช่น การทำงานของหัวใจห้องซ้ายล่างที่ลดลงจนเกิดหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง เนื่องจากผลการรักษามะเร็งเต้านมปัจจุบัน ให้ผลการรักษาที่ดี โดยเฉพาะในระยะเริ่มต้น ผู้ป่วยสามารถมีชีวิตอยู่ได้ยืนยาวมากขึ้น บางรายสามารถโดยปราศจากโรคได้ถึง10 ปี ดังนั้นผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดต่อระบบหัวใจ จึงเป็น การเพิ่มการเกิดโรคหัวใจของผู้ป่วยมากขึ้น โดยพบว่าพิษต่อระบบหัวใจจากยาเคมีบำบัด เป็นพิษที่ไม่สามารถฟื้นคืนได้ (irreversible) จะเพิ่มมากขึ้นแปรตามปริมาณยาสะสมที่ได้รับ (cumulative dose relation) การตรวจติดตามการทำงานของหัวใจก่อนและหลังให้ยาเคมีบำบัดจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง<sup>3</sup>

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อหัวใจจากยาเคมีบำบัด มีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อระบบหัวใจ แต่ปัจจัยหลักที่มีความสำคัญมากที่สุด คือ ปริมาณยาสะสมที่ได้รับ จากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 399 ราย พบว่าการเกิดภาวะพิษต่อหัวใจจากยาต่ออกโซรูบิซิน สัมพันธ์กับปริมาณยาที่ได้รับ ภาวะพิษต่อหัวใจจะเพิ่มสูงอย่างรวดเร็ว เมื่อได้รับยาสะสมมากกว่า 550 mg/m<sup>2</sup> อัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเมื่อได้ปริมาณยาสะสม 500-550 mg/m<sup>2</sup> มากกว่า 4 เปอร์เซ็นต์ และ เพิ่มอย่างรวดเร็วเป็นมากกว่า 18 เปอร์เซ็นต์ เมื่อปริมาณยาสะสม 551-600 mg/m<sup>2</sup> จึงเป็นที่มาของการแนะนำไม่ให้ปริมาณยาสะสมของต่ออกโซรูบิซิน ไม่ให้เกิน 500 mg/m<sup>2</sup> ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่มีผล เช่น อายุมากกว่า 70 ปี, เป็นโรคความดันโลหิตสูงอยู่เดิม, การเป็นโรคตับ, การเป็นโรคหัวใจอยู่เดิม เช่น ลิ้นหัวใจรั่ว หรือ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือ หัวใจเต้นผิดจังหวะ, การเคยฉายได้รับรังสี



รักษาบริเวณหน้าอกมาก่อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณเต้านมด้านซ้าย ซึ่งเป็นบริเวณของหัวใจ, การได้รับยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน<sup>6</sup>

วิธีการที่ใช้ประเมินการทำงานของหัวใจเพื่อประเมินผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดในปัจจุบัน มีดังนี้<sup>7</sup>

การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนของหัวใจ (echocardiogram) เป็นการตรวจที่สามารถประเมินได้ทั้งความสามารถการบีบตัวและคลายตัวของหัวใจ (systolic and diastolic function) การวัดการเปลี่ยนแปลงในการคลายตัวของหัวใจเป็นการวัดการเปลี่ยนแปลงของหัวใจที่มีความไวสูงสุด สามารถวัดได้ในรูปแบบ E/A ratio (peak early atrial/ peak atrial late velocities) และเทคนิคอื่นๆ การวัดความเร็วของ early diastolic, strain and strain rate ปัจจุบันการใช้คลื่นเสียงสะท้อนของหัวใจเพื่อวัดการบีบตัวของหัวใจในช่วงการรักษาด้วยเคมีบำบัดเป็นวิธีการตรวจที่นิยมใช้มากที่สุด แต่การตรวจวิธีนี้ขึ้นกับประสบการณ์ของผู้ทำการตรวจในห้องปฏิบัติการและการแปลผล

การตรวจด้วยรังสีนิวเคลียร์ (radionuclide angiography, MUGA scintigraphy) เป็นการตรวจการบีบตัวของหัวใจโดยใช้สารนิวเคลียร์ สามารถตรวจซ้ำได้ และไม่ขึ้นกับผู้ทำการตรวจ MUGA scintigraphy ถือเป็นมาตรฐานในการตรวจการทำงานของหัวใจคู่กับการตรวจคลื่นสะท้อนเสียงหัวใจ แต่ข้อจำกัดคือ ไม่สามารถประเมินการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยของกล้ามเนื้อหัวใจได้, ไม่สามารถตรวจการคลายตัวของหัวใจได้ และ ผู้ป่วยได้รับสารรังสีนิวเคลียร์

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography) เป็นการตรวจที่ทำได้ง่าย ราคาไม่แพง สามารถประเมินการนำไฟฟ้าของหัวใจที่ผิดปกติได้ เช่น repolarization, QT prolongation และ ภาวะที่หัวใจทำงานผิดปกติได้ (cardiomyopathy) แต่หลักฐานการใช้คลื่นไฟฟ้าหัวใจในการประเมินผลข้างเคียงจากเคมีบำบัดค่อนข้างน้อย เพราะความจำเพาะค่อนข้างต่ำ

การตรวจหัวใจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (cardiac magnetic resonance imaging) เป็นวิธีการที่เชื่อถือได้และสามารถทำซ้ำได้ในการประเมินโครงสร้างการทำงานของหัวใจ ตั้งแต่หลอดเลือดแดงของหัวใจ เยื่อหุ้มหัวใจ และสามารถคำนวณการบีบตัวของหัวใจได้ เมื่อใช้ร่วมกับการฉีด Gadolinium สามารถแสดง จุดของ กล้ามเนื้อหัวใจ ที่ถูกทำลายอย่างถาวร ในระดับเล็กน้อย ได้ เอ็กซเรย์แม่เหล็กไฟฟ้าจึงเริ่มมีบทบาทมากขึ้นในการตรวจโรคหัวใจ รวมถึงการประเมินการทำงานของหัวใจจากยาเคมีบำบัดด้วย แต่ข้อจำกัดที่สำคัญคือ ราคาแพง เครื่องยังมีจำนวนจำกัด และห้ามทำการตรวจในผู้ป่วยที่มีโลหะในร่างกาย

การตรวจระดับการทำงานในหัวใจจากในเลือด (serum cardiac biomarker) การวัดระดับการทำงานของหัวใจจากเลือด เป็นวิธีการที่น่าสนใจ เนื่องจากสามารถทำได้โดยการเจาะเลือดตรวจ

และ มีการแปรผันตามผู้ตรวจค่อนข้างต่ำ แต่ข้อจำกัด คือ มีปัจจัยอื่นๆที่มีผลต่อ การแปรผลการทำงานของหัวใจจากเลือด เช่น ภาวะความดันโลหิตสูง การทำงานของไตที่ลดลง เป็นต้น และยังไม่มีค่าที่บอกขอบเขต สูงสุดที่ชัดเจน( cut off level)

การตัดชิ้นเนื้อกล้ามเนื้อหัวใจ (endomyocardial biopsy) เป็นวิธีการประเมินการเกิดพิษต่อกล้ามเนื้อหัวใจที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน มีความไวและความจำเพาะสูงสุด ลักษณะที่จำเพาะจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน คือ vacuolar degeneration of sarcoplasmic reticulum, การบวมและกระจัดกระจายของไมโทคอนเดรีย (swelling and disruption of mitochondria ) และ การเรียงตัวไม่เป็นระเบียบของเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจdisorganization and disruption of myofibrils/ myofibrillar protein<sup>8</sup> แต่เป็นวิธีการที่มีความเสี่ยงสูง ต้องใช้เข็มเข้าทางสายเส้นเลือดดำ อาศัยเครื่องมือและผู้ที่มีประสบการณ์ ยังไม่สามารถทำได้ในทุกโรงพยาบาล ในปัจจุบันการศึกษผลของยาเคมีบำบัดต่อการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์ ยังมีไม่มากและผลของการศึกษายังมีความขัดแย้งกัน โดยมีผลดังต่อไปนี้

ในปี 1987 Sperber และคณะ รายงานผู้ป่วย 3 รายที่มีการลดลงของการบีบตัวของหัวใจห้องขวาล่าง หลังได้รับยาเคมีบำบัดด้วยวิธีการตรวจด้วยรังสีนิวเคลียร์<sup>9</sup>

ในปี 1989 Havsteen และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรอิพิรูบิซิน 14 ราย กับกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรอื่นที่ไม่มีอิพิรูบิซิน 11ราย ไม่พบความแตกต่างของการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มด้วยวิธีการตรวจด้วยรังสีนิวเคลียร์<sup>10</sup>

ในปี 1995 Yves และคณะ ได้ศึกษาติดตามการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างของผู้ป่วย 33 คนที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแอนทราซัยคลิน เป็นเวลา1 ปี ไม่พบการบีบตัวและคลายตัวของหัวใจห้องขวาล่างลดลงด้วยวิธีการตรวจด้วยรังสีนิวเคลียร์<sup>11</sup>

ในปี 1997 Robert และคณะ ศึกษาในกระต่าย โดยเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยากกลุ่มด็อกโซรูบิซิน 17 ตัวเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำเกลือ 15 ตัว พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยากกลุ่มด็อกโซรูบิซินมีการบีบตัวของหัวใจห้องขวาล่างลดลงด้วยวิธีการตรวจด้วยรังสีนิวเคลียร์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม<sup>12</sup>

ในปี 2004 Oberthotzer และคณะ พบว่ามีผู้ป่วย 28 คน มีการบีบตัวของหัวใจห้องขวาล่างลดลงด้วยวิธีการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า หลังได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแอนทราซัยคลิน<sup>13</sup>

ในปี 2005 Djelmami-Hani และคณะ ได้ทำการศึกษาในสุนัข 12 ตัว ให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวโดยเปรียบเทียบ กลุ่มที่ผ่าตัดเชื่อมหลอดเลือดแดงและดำอย่างเดียว กลุ่มที่ให้ยาเคมีสูตรด็อกโซรูบิซินอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดและให้ยาเคมีร่วมกัน พบว่าการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างในสุนัขทั้งสามกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยวิธีการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ<sup>14</sup>

ในปี 2011 Tanindi และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 37 คน พบว่าการบีบตัวและการคลายตัวของหัวใจห้องขวาล่างลดลงหลังได้รับยาเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยวิธีการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ<sup>15</sup>



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

Analytical study

### 3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

#### ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

##### เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria):

1. ผู้หญิงอายุ มากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. ECOG 0 หรือ 1
3. ได้รับการยืนยันด้วยผลทางพยาธิว่าเป็นมะเร็งเต้านม
4. มีการทำงานของหัวใจห้องซ้ายล่างอยู่ในเกณฑ์ปกติ (LVEF > 50%)
5. มีการทำงานของไขกระดูกอยู่ในเกณฑ์ปกติ  
(Hb > 10mg/dl, ANC > 1,500, platelet > 100,000)
6. มีการทำงานของไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ (CCr > 50 ml/min)

##### เกณฑ์การคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria):

1. เคยได้รับยา Anthracycline มาก่อนการศึกษานี้
2. โรคหัวใจ เช่น หัวใจขาดเลือด, หัวใจวาย, ลิ้นหัวใจผิดปกติที่มีอาการชัดเจน, หัวใจเต้นผิดจังหวะที่ทำให้เกิดอาการผิดปกติ, มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจมากจนเกิดอาการผิดปกติ, เคยมีภาวะหัวใจขาดเลือดที่มี Q wave, หรือมีความเห็นจากอายุรแพทย์โรคหัวใจว่ามีภาวะใดภาวะหนึ่ง ที่ไม่เหมาะสมกับการใช้ยาที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจ
3. โรคความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ (Diastolic pressure > 100 mmHg or Systolic pressure > 200 mmHg)
4. โรคปอดเรื้อรังหรือความดันของหัวใจห้องขวาข้างบนขณะบีบตัว (right ventricular systolic pressure) มากกว่า 40 mmHg.
5. ตั้งครรภ์

## สถานที่ทำการวิจัย

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### 3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

การทำงานของหัวใจห้องขวาข้างผิดปกติ (Right ventricular dysfunction) หมายถึง TAPSE < 16 มิลลิเมตร โดยยึดตามเกณฑ์ของสมาคมคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจของอเมริกา<sup>16</sup>

การทำงานของหัวใจห้องซ้ายข้างผิดปกติจากภาวะการฉีกขาดให้ยาเคมีบำบัด Left ventricular systolic dysfunction หมายถึง การมีค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) ลดลงมากกว่าร้อยละ 10% จากค่าที่วัดได้ก่อนให้ยาเคมีบำบัดและ ค่า left ventricular ejection fraction (LVEF) น้อยกว่าร้อยละ 55 (ยึดตามเกณฑ์ National Cancer Institute (NCI) clinical toxicity criteria , version 2.0

มะเร็ง เต้านมระยะ advanced หมายถึง มะเร็งเต้านมตั้งแต่ stage IIIB ขึ้นไป ตาม TNM staging

### 3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

งานวิจัยนี้เป็นการวัดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างโดยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจหลังได้รับยาเคมีบำบัด

คำนวณหาขนาดตัวอย่างประเภทศึกษาความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม ที่ไม่เป็นอิสระต่อกัน จากสูตร

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2}$$

$$\sigma^2 = \sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2r \sigma_1 \sigma_2$$

โดยที่กำหนด

$$\alpha = 0.05, Z_{\alpha/2} = 1.96 \text{ (two tail)}$$

$$\text{Power } 90\%, \beta = 0.1, Z_{\beta} = 1.28$$

$$r = 0$$

จากการศึกษา Asli และคณะ<sup>15</sup> วัดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างโดยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจก่อนและหลังได้ยาเคมีบำบัดโดย ถ้าใช้พารามิเตอร์ TAPSE ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จะได้

$$\text{ค่า } \sigma_1 = 0.2, \sigma_2 = 0.24$$

$$d = 0.2$$

เมื่อนำค่าไปแทนในสูตรข้างต้นจะคำนวณขนาดตัวอย่างได้เท่ากับ 26 คน

### 3.5 วิธีดำเนินการวิจัย

1. ทำการค้นหาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด ที่เข้าเกณฑ์ในการวิจัย โดยค้นหาจากฐานข้อมูลห้องตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ
2. เก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ที่เข้าเกณฑ์การวิจัย โดยทำการสืบค้นจากเวชระเบียนผู้ป่วย และ จากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ ของโรงพยาบาล
3. วัดการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างจาก ฐานข้อมูลคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจของโรงพยาบาล ด้วย โปรแกรม Echo PAC และทำการเก็บค่าพารามิเตอร์ที่วัดได้ ก่อนและหลังรับยาเคมีบำบัด
4. นำข้อมูล และค่าพารามิเตอร์ที่วัดได้ มาวิเคราะห์ เพื่อหาความแตกต่างของการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้การทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ

การเก็บภาพคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ ทำโดยเครื่องตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ Vivid 7 ของบริษัท GE medical systems ด้วยหัวตรวจความถี่ 2.5-3.5 MHz และผู้ป่วยอยู่ในท่าตะแคงซ้าย เก็บภาพโดย เจ้าหน้าที่เก็บภาพคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ 1 คน และ แพทย์ 1 คน โดยเก็บภาพ 3 จังหวะการเต้นของหัวใจ โดยเก็บภาพต่างๆดังนี้

- 2D of SAX MV, SAX Papillary, Apex
- 2D of 4CH LV, 2CH LV, 3CH LV
- 2D of RV including RV free wall
- TR CW, PR CW
- RVOT PW
- Tricuspid inflow
- TAPSE (M-Mode)
- TDI of lateral tricuspid annulus
- Hepatic vein/SVC
- Sub costal RV
- IVC size M mode

### 3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ผู้เก็บข้อมูลได้แก่ ผู้ดำเนินการวิจัย และ Sonographer โดยเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยจากเวชระเบียน ผู้ป่วยและ ฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ โดยข้อมูลทั่วไปที่จะรวบรวมมีดังนี้

- เพศ
- อายุ
- ส่วนสูง
- น้ำหนัก
- ความดันโลหิต
- ชีพจร
- ลักษณะของมะเร็ง ระยะของมะเร็ง ขนาดของก้อนมะเร็ง
- ขนาดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ
- การรักษาอื่น เช่น รังสีรักษา การผ่าตัด

ข้อมูลการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างจากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจจะรวบรวมจากฐานข้อมูล Echo PAC โดยทำการวัดพารามิเตอร์ต่างๆ โดยผู้ดำเนินการวิจัยและ Sonographer โดยถ้าการเต้นของหัวใจปกติ จะทำการวัด 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ย แต่ถ้าการเต้นของหัวใจผิดปกติจะทำการวัด 5 ครั้ง เพื่อหาค่าเฉลี่ย

การทำงานของหัวใจห้องขวาล่างจากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจโดยวัดพารามิเตอร์ต่างๆดังนี้

#### **The right ventricular systolic function**

- Tricuspid annular systolic planar excursion (TAPSE)
- Peak systolic tricuspid annular velocity (Tricuspid S')
- Right ventricular fractional area change (RVFAC)

#### **The right ventricular diastolic function**

- Tricuspid inflow (Tricuspid E, A and E deceleration time)
- Early and late diastolic tricuspid annular velocities (Tricuspid e' and a')

#### **The right ventricular global function**

- Right ventricular Tei index

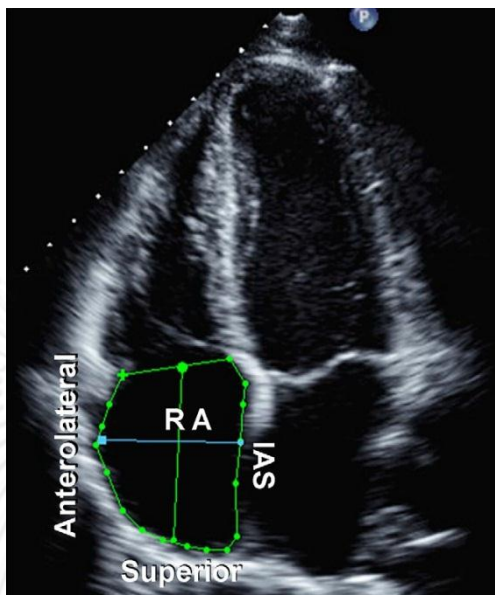


		<ul style="list-style-type: none"> <li>Used for measurement of RV enlargement, RV wall thickness and the RVOT dimension by 2D.</li> <li>View is highly variable depending on transducer angulation and the rib interspace position from which it was obtained. Therefore it should not be the sole view to evaluate RVOT size.</li> </ul>
Parasternal long-axis of RV anterior wall		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Mid-level of anterior, inferior and lateral RV walls are shown in this view.</li> <li>A crescent shape of RV is well appreciated in this view.</li> <li>Septal flattening in systole or diastole from RV volume or pressure overload is also clearly seen in this view.</li> <li>Valuable for initial assessment of RV size, but cannot be used for assessment of RV systolic function due to the asymmetric nature of RV contraction.</li> </ul>
Parasternal RV short-axis at papillary muscle (PM) level		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Shows anterior RVOT in its long-axis view with infundibular segment. The pulmonary valve and main PA are also visible.</li> <li>Used to measure pulmonary annular dimension and to assess pulmonary valve.</li> </ul>
Parasternal long-axis of RVOT and PA		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Useful view for demonstrating RV/RA size, shape and function.</li> <li>Used to measure RV maximal long-axis distance, minor distances at base and mid-level, RV area and RV fractional area change. RA major and minor axis dimensions, RA area and volume are commonly measured here.</li> <li>RV inflow, TR jet by Doppler, tricuspid annulus excursion by M-mode and RV strain by tissue Doppler are also commonly assessed in this view.</li> <li>TR jet parameters can be measured in this view provided the TR jet is parallel to the U/S beam.</li> </ul>
Apical 4-chamber		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Important view to assess anterior/inferior RV wall and anterior/posterior tricuspid valve leaflets.</li> <li>Anterior and posterior papillary muscles, chordal attachment, and ostium of inferior vena cava including the Eustachian valve are visible. The coronary sinus (not shown) may also be seen in this view.</li> <li>TR jet parameters can be measured in this view provided the TR jet is parallel to the U/S beam.</li> </ul>
Parasternal long-axis view of RV inflow		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommended alternative to Apical 4-chamber to measure RV minor dimension in basal segment of the RV.</li> <li>Useful view for demonstrating RV/RA size, shape and function, with enhanced visualization of the RV free wall.</li> <li>TR jet parameters can be measured in this view provided the TR jet is parallel to the U/S beam.</li> </ul>
RV focused apical 4-chamber		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Shows the basal anterior RV wall, RVOT, tricuspid valve, pulmonary valve and RA.</li> <li>Normally used to measure RVOT dimension in diastole.</li> <li>TR jet parameters can be measured in this view provided the TR jet is parallel to the U/S beam.</li> <li>Used to assess the interatrial septum for shunts (particularly patent foramen ovale flow just posterior to the aortic root)</li> </ul>
Parasternal short-axis of basal RV		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>This modified 4-chamber view provides information about a portion of the lateral RV wall and oblique plane of the RA.</li> <li>It should not be used quantitatively to assess RA due to its foreshortened and oblique image angle and should not be used for measurement of RV dimensions</li> <li>It can be used to measure RV inflow parameters and TR parameters provided the TR jet is parallel to the ultrasound beam.</li> <li>ASD and PFO flow can be assessed with 2D and color Doppler</li> </ul>
RV modified apical 4-chamber		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Used to assess the pulmonary valve, pulmonary artery and its branches.</li> <li>Used for measuring pulmonary annulus dimension, pulmonary artery size and for Doppler measurement of the infundibulum, pulmonary valve and pulmonary artery.</li> <li>Proximal and distal RVOT segments are also visible.</li> </ul>
Parasternal short-axis of bifurcation of the PA		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Modified view to visualize the anterolateral RV wall.</li> <li>The moderator band is best visualized in this view.</li> <li>TR jet parameters can be measured in this view provided the TR jet is parallel to the U/S beam.</li> </ul>
RV apical 5-chamber view		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Basal level of anterior, inferior and lateral RV walls.</li> <li>A crescent shape of RV is well appreciated in this view.</li> <li>Septal flattening in systole or diastole from RV volume or pressure overload is often best appreciated in this view.</li> <li>Valuable for initial assessment of RV size, but cannot be used for assessment of RV systolic function due to the asymmetric nature of RV contraction.</li> </ul>
Parasternal RV short-axis at MV level		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Modified view to visualize posterolateral RV wall.</li> <li>The coronary sinus is best visualized in this view.</li> <li>TR jet parameters can be measured in this view provided the TR jet is parallel to the U/S beam.</li> </ul>
Apical coronary sinus view		

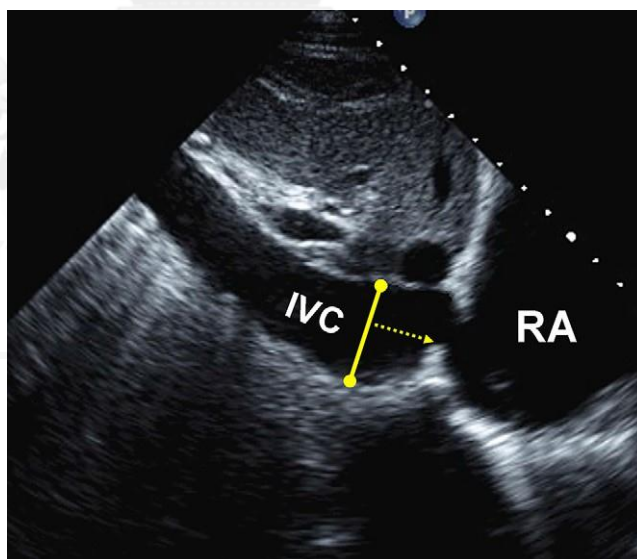
## รูป 1 แสดงภาพที่ใช้ในการประเมินการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricular function)

Ao, aorta; ASD, atrial septal defect; CS, coronary sinus; EF, ejection fraction; EV, Eustachian valve; LA, left atrium; LV, left ventricle; MV, mitral valve; PA, pulmonary

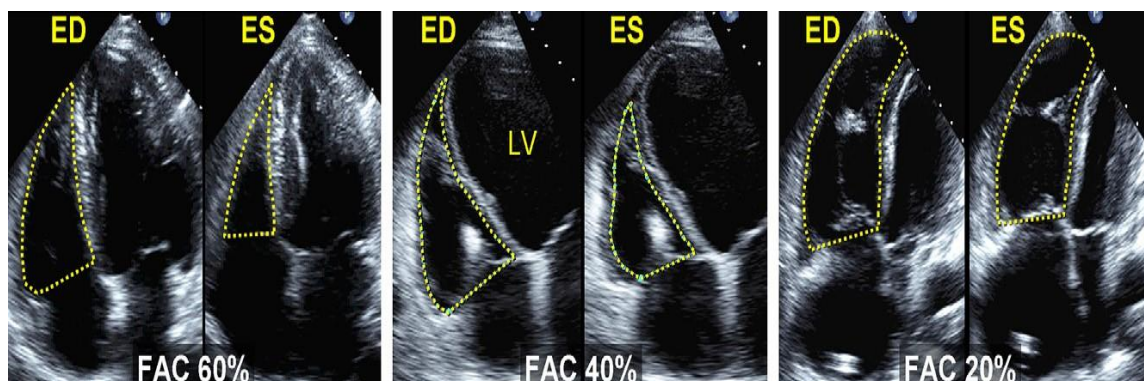
artery; PFO, patent foramen ovale; PM, papillary muscle; RA, right atrium; RV, right ventricle; RVOT, right ventricular outflow tract; U/S, ultrasound.



รูป 2 แสดงการวัดขนาดของหัวใจห้องบนขวา

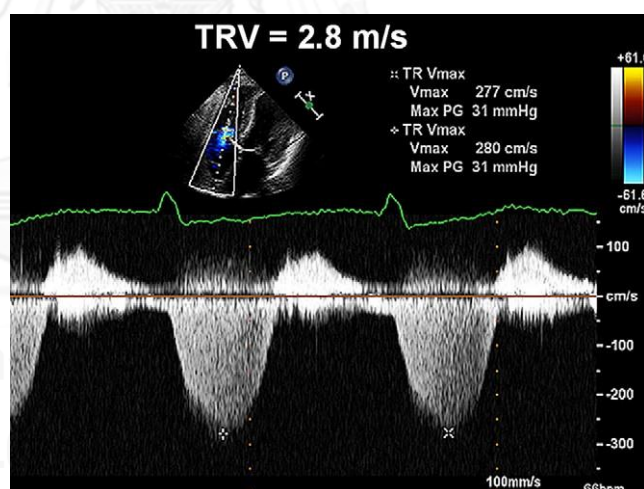


รูป 3 แสดงการวัดขนาดหลอดเลือดดำใหญ่ส่วนล่างที่ทะเข้าหัวใจห้องขวา



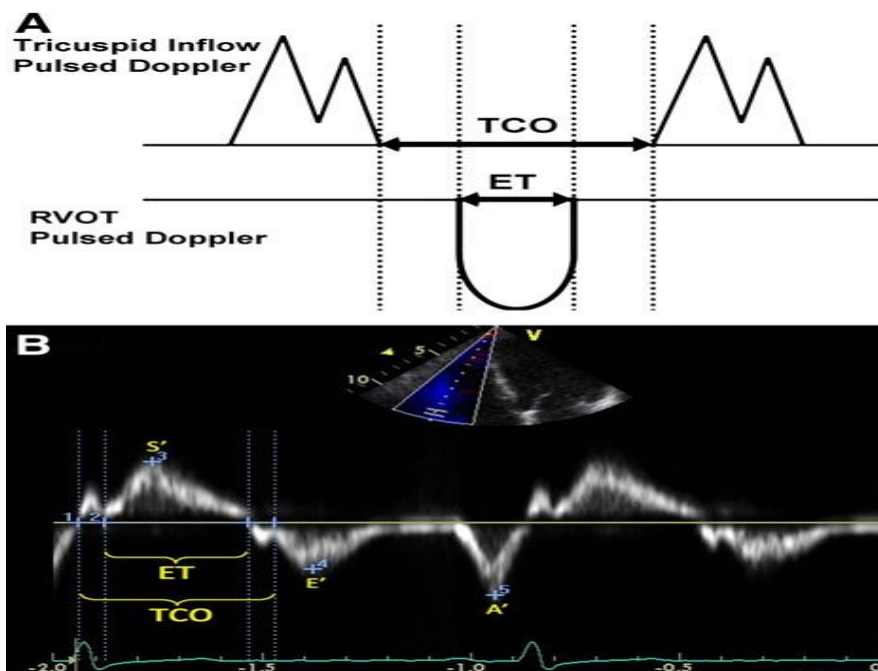
รูป 4 แสดงการวัด right ventricular fractional area change (FAC)

Percentage FAC =  $100 \times \frac{\text{end-systolic area (Area ES)}}{\text{end-diastolic area (Area ED)}}$ . The endocardial border is traced in apical 4-chamber (A4C) views from the tricuspid annulus along the free wall to the apex, then back to the annulus, along the interventricular septum at end-diastole (ED) and end-systole (ES). Trabeculation, tricuspid leaflets, and chords are included in the chamber. (Left) Normal subject, FAC 60%. (Middle) Moderately dilated right ventricle (RV), FAC 40%, and a markedly dilated left ventricle (LV). (Right) Dilated RV, FAC 20%,



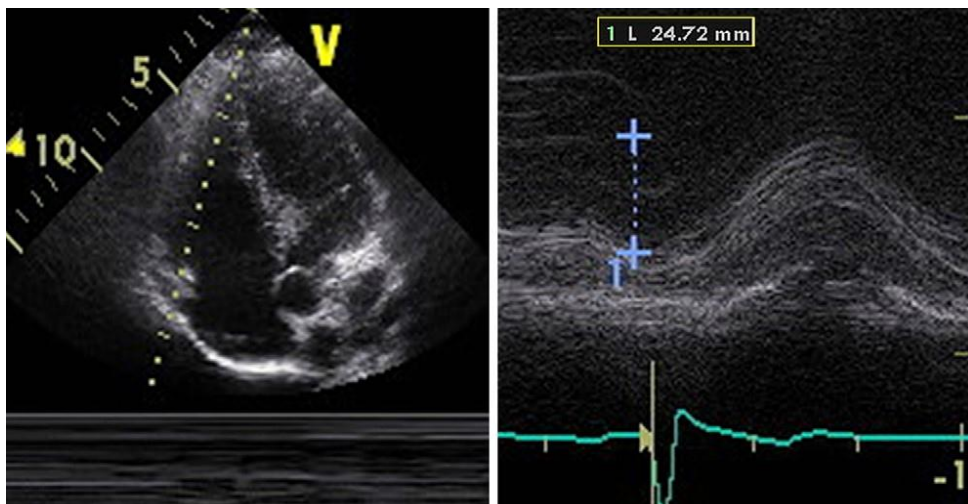
รูป 5 แสดงการวัด systolic pulmonary artery pressure (SPAP)

Spectral continuous-wave Doppler signal of tricuspid regurgitation corresponding to the right ventricular (RV)–right atrial (RA) pressure gradient. SPAP was calculated as the sum of the estimated RA pressure (RAP) and the peak pressure gradient between the peak right ventricle and the right atrium, as estimated by application of the modified Bernoulli equation to peak velocity represented by the tricuspid regurgitation Doppler signal.

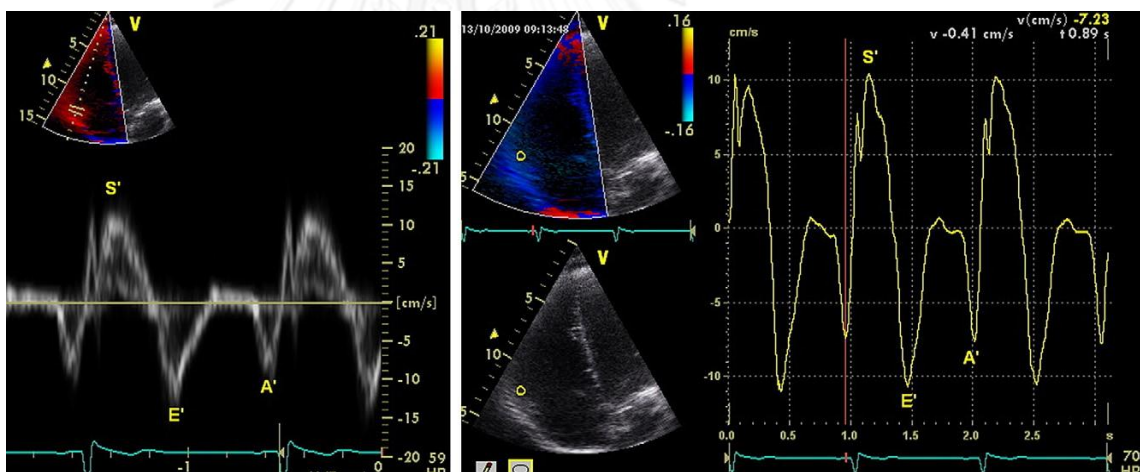


รูป 6 แสดงการวัด right ventricular myocardial performance index (MPI)

by pulsed Doppler (A) and pulsed tissue Doppler (B). The tricuspid (valve) closure opening time (TCO) encompasses isovolumic contraction time, ejection time (ET), and isovolumic relaxation time. In the pulsed Doppler method, TCO can also be measured by the duration of the tricuspid regurgitation continuous-wave Doppler signal.  $MPI = (TCO - ET)/ET$ .



รูป 7 แสดงการวัด tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)



รูป 8 แสดงการวัด Tissue Doppler of the tricuspid annulus



### 3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ผู้วิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่ ผู้ดำเนินการวิจัย

ข้อมูลเชิงพรรณนา จะนำเสนอในรูปของค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ ในรูปของค่ามัธยฐานตามความเหมาะสมของข้อมูล สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง จะมาทดสอบการกระจายตัวและความแปรปรวน โดย Shapiro-Wilk Test ถ้าข้อมูลมีการกระจายตัวปกติ จะนำมาเปรียบเทียบก่อนและหลังให้ยาเคมีบำบัดว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ โดย paired Student t-test ถ้าข้อมูลมีการกระจายตัวไม่ปกติ จะนำมาเปรียบเทียบก่อนและหลังให้ยาเคมีบำบัดว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ โดย Wilcoxon signed -rank test และหลังจากนั้นนำค่าที่ได้มาเทียบกับค่าปกติตามเกณฑ์ของสมาคมคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจของประเทศไทย และหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการกำเริบของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ จาก Univariate and multivariate analysis โดยใช้ log rank test and the Cox proportional hazards model การศึกษาถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ โดยกำหนด  $p < 0.05$  ข้อมูลจะถูกนำมาวิเคราะห์โดยโปรแกรม Statistical Package for Social Sciences (SPSS). เวอร์ชัน 17

## บทที่ 4 การวิเคราะห์ข้อมูล

### 4.1 ข้อมูลพื้นฐาน

ผู้ป่วยที่ได้รับการศึกษาเป็นเพศหญิงทั้งหมด 100 ราย ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านม และได้ตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ระยะเวลาเฉลี่ยที่ติดตามทำการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจซ้ำหลังได้รับยาเคมีบำบัด คือ  $101 \pm 27$  วัน น้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ศึกษาคือ  $59 \pm 12$  กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย คือ  $157 \pm 6$  เซนติเมตร พื้นที่ผิวกายเฉลี่ย คือ  $1.6 \pm 0.2$  เมตร<sup>2</sup> ความดันโลหิตช่วง systole เฉลี่ย คือ  $125 \pm 10$  มิลลิเมตรปรอท ความดันโลหิตช่วง diastole เฉลี่ย คือ  $75 \pm 10$  มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ย คือ  $77 \pm 13$  ครั้งต่อนาที ผู้ป่วยที่ศึกษาส่วนใหญ่เป็นมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น มีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะร้ายแรงตั้งแต่ IIIb จำนวนทั้งสิ้น 10 คน จาก 100 คน ผู้ป่วยที่ศึกษามี ECOG performance status score เท่ากับ 0 จำนวน 52 ราย และ เท่ากับ 1 จำนวน 48 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดก่อนได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 50 ราย ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีก่อนเข้าการศึกษา ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา ได้รับ ขนาดของยาเคมีบำบัด Doxorubicin เฉลี่ย  $243 \pm 13$  มิลลิกรัมต่อเมตร<sup>2</sup> และขนาด Cyclophosphamide  $2,343$  มิลลิกรัมต่อเมตร<sup>2</sup> รายละเอียดดัง (ตารางที่ 1)

ตาราง 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 100 คน

อายุเฉลี่ย (ปี)	51±10
เพศ [คน]	100
ระยะเวลาที่เข้าร่วมการศึกษา (วัน)	101±27
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	59±12
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	157±6
พื้นที่ผิวกาย (เมตร <sup>2</sup> )	1.6±0.2
ความดันโลหิตช่วง systolic (mmHg)	125±10
ความดันโลหิต ช่วง diastolic (mmHg)	75±10
อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้งต่อนาที)	77±13
ECOG performance status score 0,1 [คน]	52, 48
มะเร็งเต้านมระยะ III-B-IV [คน]	10
การผ่าตัดเต้านมก่อนได้รับยาเคมีบำบัด [คน]	50
การฉายรังสีก่อนได้รับยาเคมีบำบัด [คน]	0
ขนาด Doxorubicin ที่ได้รับ (mg/m <sup>2</sup> )	234±13
ขนาด Cyclophosphamide ที่ได้รับ (mg/m <sup>2</sup> )	2,343±127

BSA: Body surface area; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group



#### 4.2 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิก และผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ ก่อน และ หลังได้รับ ยาเคมีบำบัด

ลักษณะทางคลินิกเบื้องต้น เปรียบเทียบ ความดันโลหิตหลอดเลือดแดงเฉลี่ย ก่อนและหลัง ได้รับยาเคมีบำบัด ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย ความดันโลหิตหลอดเลือดแดงเฉลี่ย เท่ากับ  $92 \pm 9$  มิลลิเมตรปรอท และ  $91 \pm 9$  มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ สำหรับ อัตราการเต้นของหัวใจ ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย อัตราการเต้นของหัวใจ ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด เท่ากับ  $77 \pm 13$  ครั้งต่อนาที และ  $82 \pm 14$  ครั้งต่อนาที ตามลำดับ

ผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด พบว่า พารามิเตอร์การทำงานของหัวใจห้องขวาล่างที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ Right ventricular fractional area change (RV FAC), Tricuspid annular systolic planar excursion (TAPSE), Peak systolic tricuspid annular velocity (Tricuspid S'), Tricuspid inflow (Tricuspid E/A) Early diastolic tricuspid annular velocities (Tricuspid e') และ RV Tei index รายละเอียดดัง(ตารางที่2)

ผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด พบว่า พารามิเตอร์การทำงานของหัวใจห้องซ้ายล่างที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Left ventricular ejection fraction (LVEF) และ Left ventricular outflow tract velocity time intergral (LVOT VTI) รายละเอียดดัง (ตารางที่2)

ตาราง 2 แสดงลักษณะทางคลินิก และผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด

	ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด	หลังได้รับยาเคมีบำบัด	P value
Mean arterial blood pressure (mmHg)	92±9	91±9	0.35
Heart rate (beat/min) *	77±13	82±14	<0.01
RV systolic function			
● RV FAC (%)*	56±9	50±11	<0.01
● TAPSE (mm) *	22±3	20±3	<0.01
● Lateral S' (cm/s) *	13±2	12±2	<0.01
RV diastolic function			
● Tricuspid e' (cm/s) *	10.9±2.8	10.0±2.3	<0.01
● Tricuspid E/e'*	5.7±1.9	6.0±1.5	0.04
● Tricuspid E/A*	1.4±0.4	1.3±0.3	<0.01
● Tricuspid E DT (msec)	252±77	243±72	0.32
● Hepatic venous S/D	1.9±1.0	2.0±1.8	0.80
● Hepatic venous diastolic reversal velocities (cm/s)	27±9	28±8	0.37
● Right atrial volume index (ml/m <sup>2</sup> )	18±5	19±6	0.15
Global RV function			

● RV Tei index*	0.28±0.18	0.36±0.17	<0.01
RVOT VTI (cm)	16.7±3.1	16.3±3.3	0.20
LV function			
● LVEF (%)*	70±7	67±7	<0.01
● Mitral E/e'	10.1±3.3	9.8±2.8	0.40
● LVOT VTI (cm) *	21.9±4.1	20.4±3.1	<0.01
RVSP ( mmHg)	27.4±4.7	27.1±4.0	0.64

DT: deceleration time; E: early inflow velocity; e': early annular tissue velocity; FAC: fractional area change; LV: left ventricular; LVOT: left ventricular outflow tract; RV: Right ventricular; RVOT: right ventricular outflow tract; RVSP: right ventricular systolic pressure; S': peak systolic annular tissue velocity; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion VTI: velocity time integral;

#### 4.3 ความชุก (Prevalence) ของการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ (Right ventricular dysfunction) และความชุก (Prevalence) ของการทำงานของหัวใจห้องซ้ายล่างผิดปกติ (Left ventricular dysfunction) หลังได้รับยาเคมีบำบัด

เมื่อนิยามให้ การทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ คือ การเปลี่ยนแปลงระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion : TAPSE) ลดลงน้อยกว่า 16 มิลลิเมตร จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 8 ราย จาก 100 ราย ที่มีการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติหลังได้รับยาเคมีบำบัด

เมื่อนิยามให้การทำงานของหัวใจห้องซ้ายล่างผิดปกติจากภาวะการฉีกขาดของกล้ามเนื้อหัวใจห้องซ้ายล่าง LV systolic dysfunction หมายถึง การมีค่า LV ejection fraction (LVEF) ลดลงมากกว่าร้อยละ 10% จากค่าที่วัดได้ก่อนให้ยาเคมีบำบัดและ ค่า LVEF น้อยกว่าร้อยละ 55 จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 3 ราย จาก 100 ราย ที่มีการทำงานของหัวใจห้องซ้ายล่างผิดปกติหลังได้รับยาเคมีบำบัด

#### 4.4 ปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ (TAPSE < 16 mm) หลังได้รับยาเคมีบำบัด

เมื่อศึกษาผู้ป่วย 8 ราย ที่มีการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติหลังได้รับยาเคมีบำบัด เปรียบเทียบกับผู้ป่วย 92 ราย ที่มีการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างปกติหลังได้รับยาเคมีบำบัด วิเคราะห์หาความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม ไม่พบปัจจัยใดที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รายละเอียดดัง (ตารางที่ 3 )

ตาราง 3 แสดงปัจจัยก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ที่ทำให้เกิดการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง ผิดปกติ (TAPSE < 16 mm) หลังได้รับยาเคมีบำบัด

ปัจจัยก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ที่นำมา เปรียบเทียบ	การบีบตัวของหัวใจห้องขวาล่าง ผิดปกติ หลังได้รับยาเคมีบำบัด		P value
	ไม่เกิด (n=92)	เกิด (n=8)	
Mean arterial blood pressure <sup>1</sup> (mmHg)	91±9	96±9	0.74
Heart rate (beat/min) <sup>1</sup>	77±12	79±13	0.76
Height <sup>1</sup>	157±6	155±5	0.23
Weight <sup>1</sup>	59±12	62±14	0.59
Age	51±10	50±9	0.33
Doxorubicin dose (mg/m <sup>2</sup> )	234±13	234±12	0.93
Cyclophosphamide dose (mg/m <sup>2</sup> )	2,343±129	2,338±119	0.93
RV systolic function			
● RV FAC <sup>1</sup> (%)	55±9	57±11	0.58
● TAPSE <sup>1</sup> (mm)	22±3	19±2	0.32
● Lateral S <sup>1</sup> (cm/s)	13±2	12±2	0.68
RV diastolic function			
● Tricuspid e' <sup>1</sup> (cm/s)	11.1±2.8	10.3±2.9	0.64
● Tricuspid E/e' <sup>1</sup>	5.7±1.9	5.6±1.6	0.72
● Tricuspid E/A <sup>1</sup>	1.4±0.4	1.3±0.5	0.43

● Tricuspid E DT <sup>1</sup> (msec)	252±75	272±108	0.09
● Right atrial volume index <sup>1</sup> (ml/m <sup>2</sup> )	18±5	17±4	0.44
Global RV function			
● RIMP <sup>1</sup>	0.29±0.19	0.24±0.16	0.78
RVOT VTI <sup>1</sup> (cm)	16.9±3.1	14.8±3.7	0.86
LV function			
● LVEF <sup>1</sup> (%)	70±7	70±6	0.54
● Mitral E <sup>1</sup> (cm/s)*	77.3±14.8	72.9±11.8	0.41
● Mitral E/e' <sup>1</sup>	10.3±3.4	8.6±1.6	0.19
● LVOT VTI <sup>1</sup> (cm)	22±4	19±3	0.66
RVSP <sup>1</sup> ( mmHg)	28±5	27±7	0.15

1= ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด

## บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยอภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

### 5.1 สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า

- 1) ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม Anthracycline มีการลดลงของระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion : TAPSE) อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก โดยระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion : TAPSE) ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด เท่ากับ  $22\pm 3$  และ  $20\pm 3$  มิลลิเมตร ตามลำดับ ( $p < 0.01$ )
- 2) ไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ทำให้มีการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ (Right ventricular dysfunction) หลังได้รับยาเคมีบำบัดรักษามะเร็งเต้านมกลุ่ม Anthracycline
- 3) ความชุกของการเกิดการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ (Right ventricular dysfunction) หลังได้รับยาเคมีบำบัด เท่ากับร้อยละ 8 ซึ่งพบบ่อยกว่าการเกิดการทำงานของหัวใจห้องซ้ายล่างผิดปกติ (Left ventricular dysfunction) หลังได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งความชุกเท่ากับร้อยละ 3

## 5.2 อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างกับการให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม Anthracycline ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่มีจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามากที่สุดเมื่อเทียบกับการศึกษาในอดีต และผลการศึกษพบว่ามีการลดลงของระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion : TAPSE) อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก โดยระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion : TAPSE) ลดลงเฉลี่ย 2 มิลลิเมตรหลังได้รับยาเคมีบำบัดจาก  $22 \pm 3$  เป็น  $20 \pm 3$  มิลลิเมตร สอดคล้องกับการศึกษาในอดีตของ Tanindi และคณะ<sup>15</sup> ที่ศึกษาคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 37 คนหลังได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม Anthracycline พบว่ามีการลดลงของระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion : TAPSE) อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ลดลงเฉลี่ย 2 มิลลิเมตรหลังได้รับยาเคมีบำบัดจาก  $18.2 \pm 2.0$  เป็น  $16.2 \pm 2.4$  มิลลิเมตร

เปรียบเทียบกับการศึกษาของ Havsteen และคณะ<sup>10</sup> ที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างหลังได้รับยาเคมีบำบัด อาจเนื่องจากยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการศึกษาของ Havsteen และคณะ เป็น Epirubicin ซึ่งมีพิษต่อหัวใจ (cardiac toxicity) น้อยกว่า Doxorubicin ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการศึกษานี้ และการวัดการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างในการศึกษาของ Havsteen และคณะ ใช้การตรวจด้วยรังสีนิวเคลียร์ (radionuclide angiography)

จากการศึกษาของ Cottin และคณะ<sup>11</sup> ที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างในผู้ป่วยหญิง 33 คนที่ได้รับ ยาเคมีบำบัดกลุ่ม Anthracycline เฉลี่ย  $260 \text{ mg/m}^2$  โดยการตรวจด้วยรังสีนิวเคลียร์ (radionuclide angiography) 12 เดือนหลังได้รับยาเคมีบำบัด อาจเป็นไปได้ว่า การตรวจการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างด้วยรังสีนิวเคลียร์ (radionuclide angiography) เป็นวิธีที่ไม่เหมาะสม โดย Cottin และคณะ<sup>11</sup> ได้กล่าวไว้ในการศึกษาว่า การวัดการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างด้วยรังสีนิวเคลียร์ (radionuclide angiography) มีความคลาดเคลื่อนในการวัดซ้ำสูง (Poor reproducibility)

จากการศึกษาของ Djelmami-Hani และคณะ<sup>14</sup> ที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างโดยวัดการเปลี่ยนแปลงของหัวใจห้องขวา (right heart pressure) ด้วยการสวนหัวใจห้องขวา (right cardiac catheterization) ในสุนัข 4 ตัวที่ได้รับยาเคมีบำบัด doxorubicin  $6 \text{ mg/kg}$  เป็นไปได้ว่าขนาดของยา doxorubicin ที่น้อย เมื่อเทียบกับขนาดของ doxorubicin ที่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมได้รับ ดังเช่นในการศึกษานี้ผู้ป่วยได้รับ doxorubicin เฉลี่ย  $234 \text{ mg/m}^2$  จึงทำให้จากการศึกษาของ Djelmami-Hani และคณะ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricular function)

ถึงแม้ว่าการศึกษานี้การการลดลงของระยะการเคลื่อนที่ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion : TAPSE) หลังได้รับยาเคมีบำบัด



เฉลี่ยเป็น  $20 \pm 3$  มิลลิเมตรซึ่งยังไม่ถึงเกณฑ์การวินิจฉัยการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติก็ตาม แต่เนื่องจากข้อจำกัดของการศึกษานี้ที่ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาสั้น คือ เฉลี่ย  $101 \pm 27$  วัน ทำให้พบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ เพียง 8 รายจาก 100 ราย และไม่มีผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงอาการทางคลินิกระหว่างการศึกษา และอาจเป็นสาเหตุทำให้การวิเคราะห์ที่ไม่พบปัจจัยที่ทำให้เกิดการดำเนินงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ (Right ventricular dysfunction) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการศึกษานี้พบความชุกของการเกิดการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติ (right ventricular dysfunction) หลังได้รับยาเคมีบำบัดเท่ากับ 8 รายใน 100 คน มากกว่า ความชุกของการเกิดการทำงานของหัวใจห้องซ้ายล่างผิดปกติ (left ventricular dysfunction) หลังได้รับยาเคมีบำบัด เท่ากับ 3 รายใน 100 คน ซึ่งอาจตั้งสมมติฐานอธิบายได้จากการศึกษากับลักษณะทางพยาธิ (histological studies) ของภาวะพิษต่อหัวใจจากเคมีบำบัด (cardiotoxicity) พบว่าจะมีพยาธิสภาพของกล้ามเนื้อหัวใจบริเวณส่วนในของผนังหัวใจ (subendocardial part of cardiac walls) ประกอบกับลักษณะทางกายวิภาคของผนังหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricle) มีความหนาน้อยกว่าผนังหัวใจห้องซ้ายล่าง (left ventricle) ทำให้หัวใจห้องขวาล่าง (right ventricle) มีความไวต่อการเกิดพิษจากยาเคมีบำบัดมากกว่า ทำให้พบความชุกของการเกิดการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติมากกว่า ความชุกของการเกิดการทำงานของหัวใจห้องซ้ายล่าง ถึงแม้จะขาดหลักฐานในการยืนยันสมมติฐานนี้ เนื่องจาก การศึกษานี้ไม่ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อตรวจลักษณะของกล้ามเนื้อหัวใจ (endomyocardial biopsy) เปรียบเทียบระหว่างหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricle) และหัวใจห้องซ้ายล่าง (left ventricle) ในผู้ป่วยหลังได้รับยาเคมีบำบัด แต่จากการศึกษานี้พบว่าจากตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจหลังให้ยาเคมีบำบัด พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของพารามิเตอร์ในการประเมินหัวใจห้องขวาล่างทั้ง ในด้านการบีบตัว (right ventricular systolic function) การคลายตัว (right ventricular diastolic function) และการทำงานโดยรวม (global right ventricular function) ขณะที่พบ การลดลงอย่างมีนัยสำคัญของพารามิเตอร์ในการประเมินหัวใจห้องซ้ายล่างเฉพาะในด้านการบีบตัว (left ventricular systolic function) ไม่พบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของพารามิเตอร์ในการประเมินหัวใจห้องซ้ายล่างในด้านการคลายตัว (left ventricular diastolic function) ซึ่ง สอดคล้องกับสมมติฐานข้างต้นที่อธิบาย หัวใจห้องขวาล่าง (right ventricle) มีความไวต่อการเกิดพิษจากยาเคมีบำบัดมากกว่า หัวใจห้องซ้ายล่าง (left ventricle) อย่างไรก็ตามเพื่อสนับสนุนสมมติฐานนี้อาจพิจารณาทำการศึกษาเพิ่มเติมในสัตว์ทดลอง โดยเปรียบเทียบลักษณะทางพยาธิวิทยาของหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricle) และ หัวใจห้องซ้ายล่าง (left ventricle) หลังได้รับยาเคมีบำบัดต่อไป

### 5.3 ข้อเสนอแนะ

พิจารณาศึกษาต่อยอดโดยติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลายาวขึ้น โดยติดตามพยากรณ์โรคในกลุ่มที่มีการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างผิดปกติหลังได้รับยาเคมีบำบัด และติดตามกลุ่มที่มีการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างปกติหลังได้รับยาเคมีบำบัด โดยอาจจะพบผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ

หัวใจห้องขวาล่างมากขึ้น และนำไปสู่การพบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้การทำงานของหัวใจห้องขวาล่าง ผิดปกติหลังได้รับยาเคมีบำบัด เพื่อจะได้เฝ้าระวังผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดรักษา มะเร็งเต้านมต่อไป

เนื่องจากเทคโนโลยีการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจที่ทันสมัยมากขึ้น อาจพิจารณาศึกษา การประเมินการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างด้วยการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจเทคนิคใหม่ๆ เช่น การประเมินความเครียดของหัวใจห้องขวาล่าง (right ventricular strain and strain rate) หรือการ ประเมินคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจสามมิติ (three dimensional echocardiography) อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาใน ปัจจุบันการประเมินคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจเบื้องต้น โดยการวัดระยะการเคลื่อนที่ ของวงลิ้นหัวใจไตรคัสปิสในช่วงหัวใจบีบตัว (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion : TAPSE) ก็สามารถนำมาใช้ประเมินการทำงานของหัวใจห้องขวาล่างหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดได้ เพื่อเฝ้าระวัง และประเมินการปรับสูตรยาเคมีบำบัดให้เหมาะสมกับผู้ป่วยต่อไปในอนาคต



รายการอ้างอิง



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

1. Sriplung H, Sontipong S, Martin N, Wiangnon S, Vootiprux V, Cheirsilpa A, et al. Cancer incidence in Thailand, 1995-1997. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005 Jul-Sep;6(3):276-81.
2. Moore MA, Attasara P, Khuhaprema T, Le TN, Nguyen TH, Raingsey PP, et al. Cancer epidemiology in mainland South-East Asia - past, present and future. *Asian Pac J Cancer Prev*;11 Suppl 2:67-80.
3. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early Breast Cancer Therapy and Cardiovascular Injury. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50(15):1435-41.
4. Harrison DT, Sanders LA. Letter: Pericarditis in a case of early daunorubicin cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1976 Sep;85(3):339-41.
5. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973 Aug;32(2):302-14.
6. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine* 1998;339(13):900-5.
7. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol* 2009 Apr;10(4):391-9.
8. Horenstein MS, Vander Heide RS, L'Ecuyer TJ. Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. *Mol Genet Metab* 2000 Sep-Oct;71(1-2):436-44.
9. AMI D SPERBER, ANGEL A. CANTOR, HAIM BIRAN. Selective right ventricular dysfunction following doxorubicin therapy. *Isr J Med Sci* 23;896-899,1987
10. H. Havsteen, I. Brynjolf z, T. Svahn. Prospective evaluation of chronic cardiotoxicity due to high-dose epirubicin or combination chemotherapy with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Cancer ChemotherPharmacol* (1989) 23: 101-104

11. Yves Cottin, Claude Touzery , Bruno Coudert. Diastolic or systolic left and right ventricular impairment at moderate doses of anthracycline. *Eur J Nucl Med* (1996) 23:511-516
12. Robert J. Boucek Jr, Debra A. Dodd, James B, Atkinson. Contractile failure in chronic doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 29, 2631-2640 (1997)
13. Oberholzer K, Kunz RP, Dittrich M, Thelen M. Rofo. Anthracycline-induced cardiotoxicity: cardiac MRI after treatment for childhood cancer. *Rofo*. 2004 Sep;176(9):1245-50.
14. M Djelmami-Hani, S Kazemi, J Hare. Induction of heart failure : haemodynamic comparison of three different canine models. *Laboratory animal* (2007) 41, 63-70
15. Asli Tanindi, UmutDemirci,GultenTacyo. Assessment of right ventricular functions during cancer chemotherapy.*European Journal of Echocardiography* (2011)12, 834–840
16. Rudski et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
17. Schwerzmann M, Samman AM, Salehian O, Holm J, Provost Y, Webb GD, et al. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging for assessing right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2007;99:1593-7.
18. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107: 526-31.
20. Lopez-Candales A, Dohi K, Rajagopalan N, Edelman K, Gulyasy B, Bazaz R. Defining normal variables of right ventricular size and function in pulmonary hypertension: an echocardiographic study. *Postgrad Med J* 2008;84:40-5.

21. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tri-cuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:443-7.
22. Tamborini G, Pepi M, Galli CA, Maltagliati A, Celeste F, Muratori M, et al. Feasibility and accuracy of a routine echocardiographic assessment of right ventricular function. *Int J Cardiol* 2007;115:86-9
23. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:183-188.
24. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G, Lablanche JM. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:948 -954.
25. Mortensen SA, Olsen HS, Baandrup U. Chronic anthracycline cardiotoxicity: haemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. *Br Heart J* 1986;55:274-82.

## ภาคผนวก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ภาคผนวก ก. แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย

## Part A: Demographics data

Month and Year of Birth :  (month)  (year)

Month and Year of Diagnosis CA breast :  (month)  (year)

3) Smoking:  Current  Never Smoked  No Mention

Former  Quit within last 12 months  Quit prior to last 12 months

Reproductive status :  Childbearing status without contraception

Childbearing status with contraception

Postmenopausal status

5) ECOG performance status  0  1  2  3  4

Characteristic of Breast cancer

6) Side of breast cancer  left  right  both

7) Total size of breast cancer  cm.

8) Staging of breast cancer  I  IIA  IIB  IIIA  IIIB  IIIC  
 IV

9) Histology  Well differentiated invasive ductal carcinoma

Moderate differentiated invasive ductal carcinoma

Poorly differentiated invasive ductal carcinoma

Invasive ductal carcinoma  Other

10) Estrogen receptor  Negative  Positive (< 50%)  Highly positive (≥ 50%)

11) Progesterone receptor  Negative  Positive

12) Her2 status by IHC  0  1+  2+  3+

13) Her2 status by FISH  Negative  Positive

Past illness

14) Coronary Artery Disease:  No  Yes  No Mention

15) Atrial Fibrillation:  No  Yes  No Mention

16) Diabetes:  No  Yes  No Mention



- 17) Hypertension:  No  Yes  No Mention
- 18) Dyslipidemia:  No  Yes  No Mention
- 19) Stroke/TIA:  No  Yes  No Mention
- 20) COPD/Asthma:  No  Yes  No Mention

Initial physical examination

21) Blood Pressure: / mmHg.

22) Heart rate  bpm.

23) Body weight:  kg.

24) Height :  cm.

Initial Laboratory Results

25) Hemoglobin :  .  g/dl  Not done

26) Absolute neutrophil count :  cells/microL  Not done

27) Platelet count  x 10<sup>3</sup> /microL  Not done

28) BUN :  mg/dl  Not done

29) Creatinine :  .  mg/dl  Not done

Previous Therapeutic data

30) Previous Chemotherapy  No  Yes  No Mention

31) Previous Radiation therapy  No  Yes  No Mention

32) Previous Breast surgery  No  Yes  No Mention

33) Culmulative dose of anthracycline  mg/m<sup>2</sup>

**Current Therapeutic data**

34) Cumulative dose of anthracycline  mg/m<sup>2</sup>

35) Cumulative dose of Cyclophosphamide  mg/m<sup>2</sup>

## Part B: First echocardiographic data

- B1) Date of first echocardiographic examination :  /  /20 ,
- B2) Left ventricular ejection fraction  %
- B3) Tricuspid annular systolic planar excursion (TAPSE)  .  cm
- B4) Peak systolic tricuspid annular velocity (Tricuspid S')  .  cm/s
- B5) Right ventricular ED area  .  cm<sup>2</sup>
- B6) Right ventricular ES area  .  cm<sup>2</sup>
- B7) Tricuspid inflow (E)  cm/s
- B8) Tricuspid inflow (A)  cm/s
- B9) Tricuspid inflow (Deceleration time)  ms
- B10) Tricuspid annular velocities (e')  cm/s
- B11) Tricuspid annular velocities (a')  cm/s
- B12) Tricuspid closure opening time (TCO)  .  msec
- B13) Right ventricular ET  .  msec
- B14) Right Ventricular Systolic pressure  mmHg
- B15) Pulmonary end diastolic pressure  mmHg
- B16) Mean Pulmonary Pressure  mmHg
- B17) Blood Pressure  /  mmHg.
- B18) Heart rate  bpm.
- B19) Rhythm  0. SR  1.AF
- 2.Other

## Part C: Secondary echocardiographic data

- C1) Date of first echocardiographic examination :  /  /20  
,
- C2) Left ventricular ejection fraction  %
- C3) Tricuspid annular systolic planar excursion (TAPSE)  .  cm
- C4) Peak systolic tricuspid annular velocity (Tricuspid S')  .  cm/s
- C5) Right ventricular ED area  .  cm<sup>2</sup>
- C6) Right ventricular ES area  .  cm<sup>2</sup>
- C7) Tricuspid inflow (E)  cm/s
- C8) Tricuspid inflow (A)  cm/s
- C9) Tricuspid inflow (Deceleration time)  ms
- C10) Tricuspid annular velocities (e')  cm/s
- C11) Tricuspid annular velocities (a')  cm/s
- C12) Tricuspid closure opening time (TCO)  .  msec
- C13) Right ventricular ET  .  msec
- C14) Right Ventricular Systolic pressure  mmHg
- C15) Pulmonary end diastolic pressure  mmHg
- C16) Mean Pulmonary Pressure  mmHg
- C17) Blood Pressure  /   
mmHg.
- C18) Heart rate  bpm.
- C19) Rhythm  0. SR  1.AF   
2.Other

ภาคผนวก ข Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography

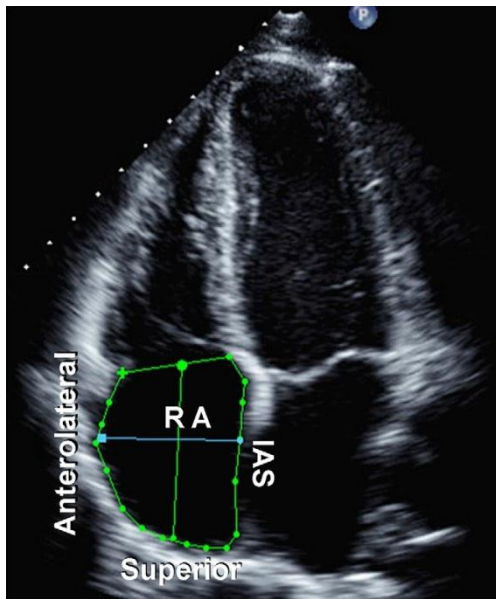
**Table** Summary of reference limits for recommended measures of right heart function

Variable	Unit	Abnormal
<b>Systolic function</b>		
TAPSE	cm	<1.6
Pulsed Doppler peak velocity at the annulus	cm/s	<10
Pulsed Doppler MPI	—	>0.40
Tissue Doppler MPI	—	>0.55
FAC (%)	%	<35
<b>Diastolic function</b>		
E/A ratio	—	<0.8 or >2.1
E/E <sup>0</sup> ratio	—	>6
Deceleration time (ms)	ms	<120

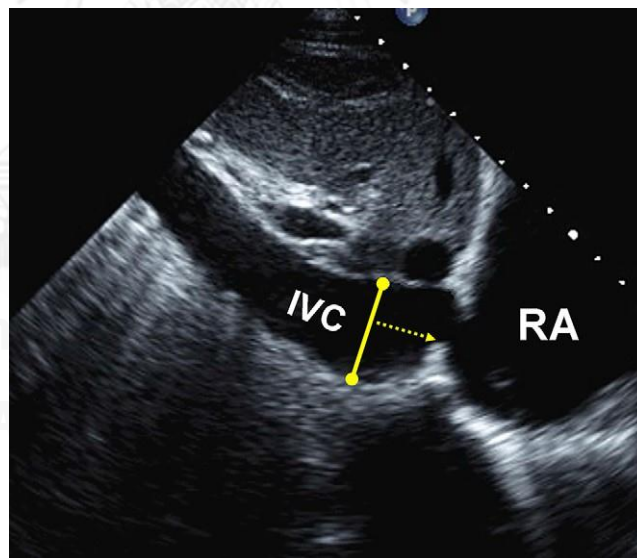
FAC, Fractional area change; MPI, myocardial performance index; PLAX, parasternal long-axis; PSAX, parasternal short-axis; RA, right atrium; RV, right ventricle; RVD, right ventricular diameter; RVOT, right ventricular outflow tract; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Used for measurement of RV enlargement, RV wall thickness and the RVOT dimension by 2D.</li> <li>View is highly variable depending on transducer angulation and the rib interspace position from which it was obtained. Therefore it should not be the sole view to evaluate RVOT size.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Shows anterior RVOT in its long-axis view with infundibular segment. The pulmonary valve and main PA are also visible.</li> <li>Used to measure pulmonary annular dimension and to assess pulmonary valve.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Important view to assess anterior/inferior RV wall and anterior/posterior tricuspid valve leaflets.</li> <li>Anterior and posterior papillary muscles, chordal attachment, and ostium of inferior vena cava including the Eustachian valve are visible. The coronary sinus (not shown) may also be seen in this view.</li> <li>TR jet parameters can be measured in this view provided the TR jet is parallel to the U/S beam.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Shows the basal anterior RV wall, RVOT, tricuspid valve, pulmonary valve and RA.</li> <li>Normally used to measure RVOT dimension in diastole.</li> <li>TR jet parameters can be measured in this view provided the TR jet is parallel to the U/S beam.</li> <li>Used to assess the interatrial septum for shunts (particularly patent foramen ovale flow just posterior to the aortic root)</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Used to assess the pulmonary valve, pulmonary artery and its branches.</li> <li>Used for measuring pulmonary annulus dimension, pulmonary artery size and for Doppler measurement of the infundibulum, pulmonary valve and pulmonary artery.</li> <li>Proximal and distal RVOT segments are also visible.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Basal level of anterior, inferior and lateral RV walls.</li> <li>A crescent shape of RV is well appreciated in this view.</li> <li>Septal flattening in systole or diastole from RV volume or pressure overload is often best appreciated in this view.</li> <li>Valuable for initial assessment of RV size, but cannot be used for assessment of RV systolic function due to the asymmetric nature of RV contraction.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Mid-level of anterior, inferior and lateral RV walls are shown in this view.</li> <li>A crescent shape of RV is well appreciated in this view.</li> <li>Septal flattening in systole or diastole from RV volume or pressure overload is also clearly seen in this view.</li> <li>Valuable for initial assessment of RV size, but cannot be used for assessment of RV systolic function due to the asymmetric nature of RV contraction.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Useful view for demonstrating RV/RA size, shape and function.</li> <li>Used to measure RV maximal long-axis distance, minor axis distances at base and mid-level, RV area and RV fractional area change. RA major and minor axis dimensions, RA area and volume are commonly measured here.</li> <li>RV inflow, TR jet by Doppler, tricuspid annulus excursion by M-mode and RV strain by tissue Doppler are also commonly assessed in this view.</li> <li>TR jet parameters can be measured in this view provided the TR jet is parallel to the U/S beam.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Recommended alternative to Apical 4-chamber to measure RV minor dimension in basal segment of the RV.</li> <li>Useful view for demonstrating RV/RA size, shape and function, with enhanced visualization of the RV free wall.</li> <li>TR jet parameters can be measured in this view provided the TR jet is parallel to the U/S beam.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>This modified 4-chamber view provides information about a portion of the lateral RV wall and oblique plane of the RA.</li> <li>It should not be used quantitatively to assess RA due to its foreshortened and oblique image angle and should not be used for measurement of RV dimensions</li> <li>It can be used to measure RV inflow parameters and TR parameters provided the TR jet is parallel to the ultrasound beam.</li> <li>ASD and PFO flow can be assessed with 2D and color Doppler</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Modified view to visualize the anterolateral RV wall.</li> <li>The moderator band is best visualized in this view.</li> <li>TR jet parameters can be measured in this view provided the TR jet is parallel to the U/S beam.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Modified view to visualize posterolateral RV wall.</li> <li>The coronary sinus is best visualized in this view.</li> <li>TR jet parameters can be measured in this view provided the TR jet is parallel to the U/S beam.</li> </ul>

**Figure** Views used to perform comprehensive evaluation of the right heart. Each view is accompanied by uses, advantages, and limitations of that particular view. Ao, aorta; ASD, atrial septal defect; CS, coronary sinus; EF, ejection fraction; EV, Eustachian valve; LA, left atrium; LV, left ventricle; MV, mitral valve; PA, pulmonary artery; PFO, patent foramen ovale; PM, papillary muscle; RA, right atrium; RV, right ventricle; RVOT, right ventricular outflow tract; U/S, ultrasound.

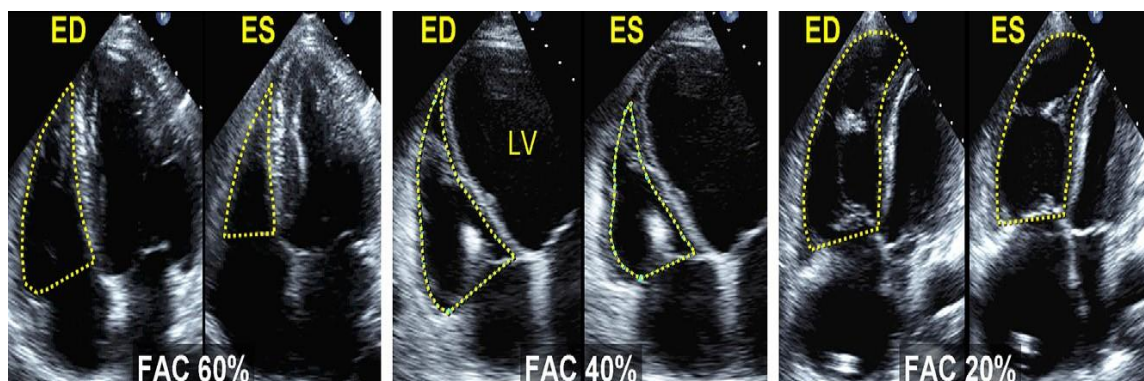


**Figure** Tracing of the right atrium (RA) is performed from the plane of the tricuspid annulus (TA), along the interatrial septum (IAS), superior and anterolateral walls of the RA. The right atrial major dimension is represented by the green line from the TA center to the superior right atrial wall, and the right atrial minor dimension is represented by the blue line from the anterolateral wall to the IAS

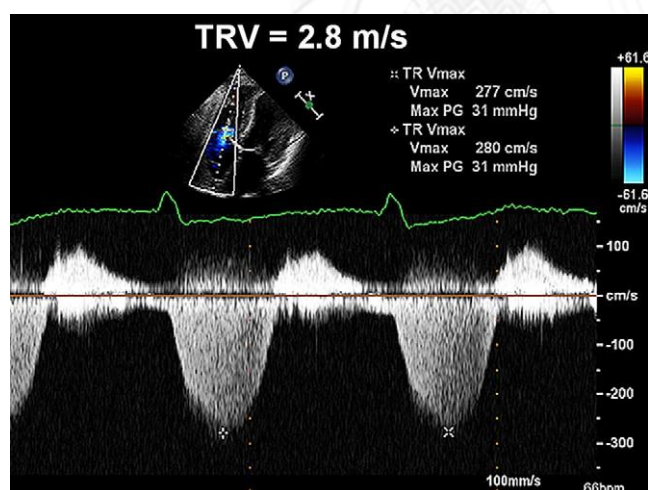


**Figure** Inferior vena cava (IVC) view. Measurement of the IVC. The diameter (solid line) is measured perpendicular to the long axis of the IVC at end-expiration, just proximal to the junction of the hepatic veins that lie approximately 0.5 to 3.0 cm proximal to the ostium of the right atrium (RA).

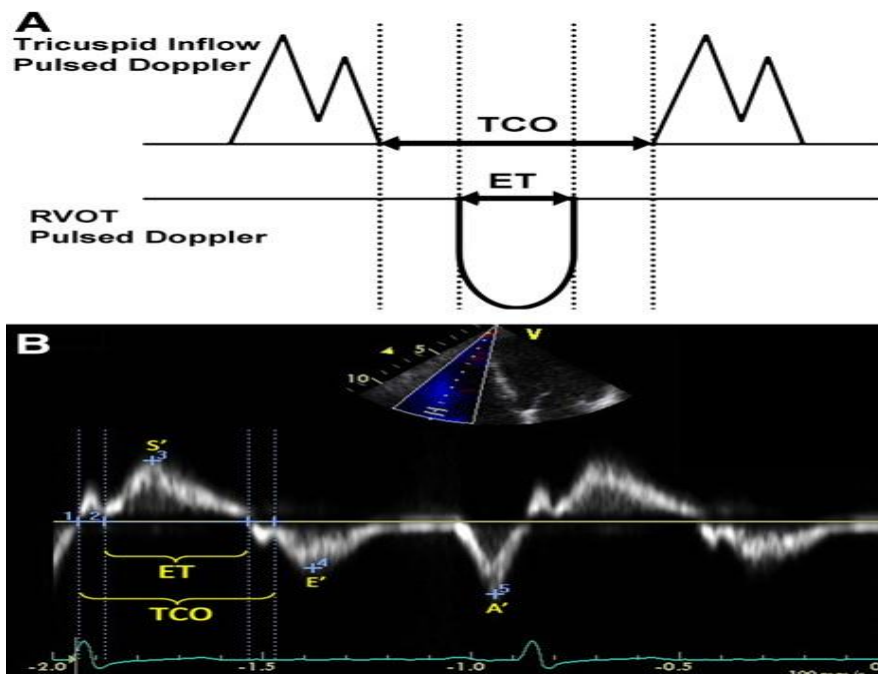




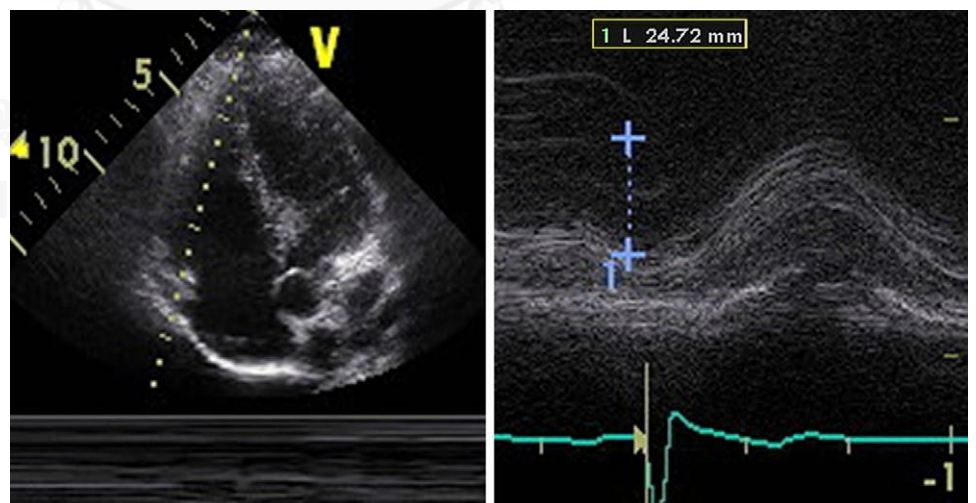
**Figure** Examples of right ventricular fractional area change (FAC). Percentage FAC =  $100 \times \frac{\text{end-systolic area (Area ES)}}{\text{end-diastolic area (Area ED)}}$ . The endocardial border is traced in apical 4-chamber (A4C) views from the tricuspid annulus along the free wall to the apex, then back to the annulus, along the interventricular septum at end-diastole (ED) and end-systole (ES). Trabeculation, tricuspid leaflets, and chords are included in the chamber. (Left) Normal subject, FAC 60%. (Middle) Moderately dilated right ventricle (RV), FAC 40%, and a markedly dilated left ventricle (LV). (Right) Dilated RV, FAC 20%, and the LV is foreshortened as a result of optimizing the view for the right ventricular chamber.



**Figure** Doppler echocardiographic determination of systolic pulmonary artery pressure (SPAP). Spectral continuous-wave Doppler signal of tricuspid regurgitation corresponding to the right ventricular (RV)–right atrial (RA) pressure gradient. SPAP was calculated as the sum of the estimated RA pressure (RAP) and the peak pressure gradient between the peak right ventricle and the right atrium, as estimated by application of the modified Bernoulli equation to peak velocity represented by the tricuspid regurgitation Doppler signal. In this example, SPAP is estimated at 31 + central venous pressure, or 34 mm Hg, if RAP is assumed to be 3 mm Hg. Adapted with permission from J Am Soc Echocardiogr.<sup>52</sup>

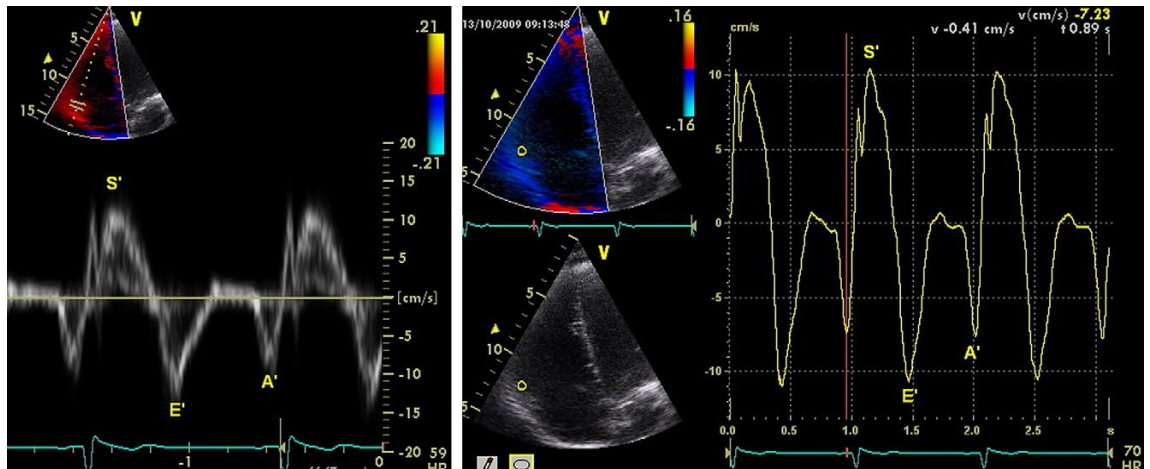


**Figure** Calculation of right ventricular myocardial performance index (MPI) by pulsed Doppler (A) and pulsed tissue Doppler (B). The tricuspid (valve) closure opening time (TCO) encompasses isovolumic contraction time, ejection time (ET), and isovolumic relaxation time. In the pulsed Doppler method, TCO can also be measured by the duration of the tricuspid regurgitation continuous-wave Doppler signal.  $MPI = (TCO - ET)/ET$ .



**Figure** Measurement of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).





**Figure** Tissue Doppler of the tricuspid annulus in a patient with normal right ventricular systolic function: (left) pulsed and (right) color-coded offline analysis.

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นพ. อาทิตย์ ทองถนอมกุล

วัน เดือน ปี เกิด 23 พฤศจิกายน 2523 ภูมิลำเนา จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและทำงาน

แพทย์ใช้ทุนปีที่1 โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

2547-2548

แพทย์พี่เลี้ยงประจำกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

2548-2550

แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2550-2553

แพทย์ประจำกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

2553-2555

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2555-ปัจจุบัน

ปริญญา และ ประกาศนียบัตร แพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์  
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ 2547

วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์

2553

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสมาคมแห่งประเทศไทย

มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY