

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับพิษต่อไต  
ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2564  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

FACTORS ASSOCIATED WITH NEPHROTOXICITY  
IN CANCER PATIENTS TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Pharmaceutical Care

Department of Pharmacy Practice  
FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES  
Chulalongkorn University

Academic Year 2021

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ปัจจัยที่สัมพันธ์กับพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม
โดย	น.ส.ปทิตตา ลิ้มสกุล
สาขาวิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สุญาณี พงษ์ธนานิกร

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.สุภัทสร์ สุขงกช)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สุญาณี พงษ์ธนานิกร)

..... กรรมการ  
(ศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์)

..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ชาญกิจ พุฒิเลอพงศ์)

ปัทิตตา ลิ้มสกุล : ปัจจัยที่สัมพันธ์กับพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตตินัม. ( FACTORS ASSOCIATED WITH NEPHROTOXICITY IN CANCER PATIENTS TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. ภญ. ดร. ญัฐดา อารีเปี่ยม, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. ภญ. ดร.สุญญาณี พงษ์ธนานิกร

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตเพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตตินัมในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตตินัม ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 โดยการประเมินพิษต่อไตประเมินจากระดับซีรัมครีเอตินินที่เพิ่มขึ้นจากค่าพื้นฐานอย่างน้อยร้อยละ 25 ในการศึกษาผู้ป่วย 240 คน อายุเฉลี่ย  $55.6 \pm 12.6$  ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 55 ส่วนใหญ่เป็นมะเร็งระบบทางเดินอาหาร ร้อยละ 36.3 เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจายร้อยละ 60 โดยส่วนใหญ่จะได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตตินัมร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นในการรักษาร้อยละ 70.4 และได้รับรังสีรักษาร่วมด้วยร้อยละ 32.9 พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไต 63 คน (ร้อยละ 26.3) ผลการวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตตินัมทั้งหมด 5 ปัจจัย โดยเป็นปัจจัยเสี่ยง 4 ปัจจัย ได้แก่ มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 2 ( $OR_{adj} = 11.447$ , 95%CI 1.84-71.40,  $p = 0.009$ ) น้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กิโลกรัมขึ้นไป ( $OR_{adj} = 2.200$ , 95%CI 1.05-4.63,  $p = 0.038$ ) มีโรคประจำตัวตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป ( $OR_{adj} = 2.884$ , 95%CI 1.30-6.38,  $p = 0.009$ ) และโรคมะเร็งในระยะลุกลาม ( $OR_{adj} = 4.595$ , 95%CI 1.30-16.28,  $p = 0.018$ ) และปัจจัยป้องกัน 1 ปัจจัย คือ การได้รับคาร์โบพลาตินหรือออกซาลิพลาติน ( $OR_{adj} = 0.107$ , 95%CI 0.05-0.23,  $p < 0.001$ )

โดยสรุป ผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตตินัมประมาณ 1 ใน 4 เกิดพิษต่อไต ผลการวิจัยที่ได้มานำมาใช้ประโยชน์เป็นเครื่องมือในการคัดกรองเพื่อค้นหาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดพิษต่อไต ทั้งนี้เพื่อที่จะได้มีการติดตามค่าการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด และป้องกันพิษต่อไตที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตตินัม

สาขาวิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม	ลายมือชื่อนิสิต .....
ปีการศึกษา	2564	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 6270018433 : MAJOR PHARMACEUTICAL CARE

KEYWORD: PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY, NEPHROTOXICITY, RISK FACTORS FOR  
NEPHROTOXICITY

Pathitta Limsakul : FACTORS ASSOCIATED WITH NEPHROTOXICITY IN CANCER PATIENTS TREATED WITH PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY. Advisor: Asst. Prof. NUTTHADA AREEPIUM, Ph.D. Co-advisor: Assoc. Prof. SUYANEE PONGTHANANIKORN, Ph.D.

This observational study was aimed to analyze risk factors associated with nephrotoxicity in Thai cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. The data were extracted from electronic medical record of cancer patients aged at least 18 years old who were treated with platinum-based regimen at King Chulalongkorn Memorial Hospital during 1 January 2018 to 31 December 2018. Nephrotoxicity was defined as an increased in serum creatinine at least 25% from baseline. A total of 240 patients were included. The average age was  $55.6 \pm 12.6$  years, and fifty-five percent of patients were female. Predominant tumor types were gastrointestinal cancers (36.3%). Sixty percent were metastatic cancer. Most of the patients received platinum agents plus other chemotherapy drugs (70.4%) and 32.9% were treated with concurrent chemoradiotherapy (CCRT). Nephrotoxicity was found in 63 patients (26.3%). Multiple logistic regression analysis revealed that five factors were associated with nephrotoxicity. Four risk factors of nephrotoxicity included: ECOG PS 2 ( $OR_{adj} = 12.307$ , 95%CI 1.68-81.54,  $p = 0.009$ ), body weight  $\geq 60$  kg ( $OR_{adj} = 2.653$ , 95%CI 1.26-5.58,  $p = 0.010$ ), at least two comorbidities ( $OR_{adj} = 2.524$ , 95%CI 1.14-5.61,  $p = 0.023$ ) and advanced cancer ( $OR_{adj} = 4.608$ , 95%CI 1.32-16.14,  $p = 0.017$ ), whereas one protective factor was receiving carboplatin or oxaliplatin ( $OR_{adj} = 0.107$ , 95%CI 0.05-0.23,  $p < 0.001$ )

In conclusion, about one-fourth of Thai cancer patients who underwent platinum-based regimen had developed nephrotoxicity. This finding can be utilized as a screening tool to identify patients at high-risk for nephrotoxicity in order to closely monitor renal function and prevent nephrotoxicity from platinum treatment.

Field of Study: Pharmaceutical Care

Student's Signature .....

Academic Year: 2021

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความสะดวกและการช่วยเหลือจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาณุ. ดร.ณัฐดา อารีเปี่ยม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ รองศาสตราจารย์ ภาณุ. ดร.สุญาณี พงษ์ธนานิกร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ให้คำปรึกษา และชี้แนะแนวทางในการปรับปรุงข้อบกพร่องต่าง ๆ ในการทำวิทยานิพนธ์ตั้งแต่เริ่มต้นจนสำเร็จลุล่วง ผู้วิจัยขอขอบพระคุณเป็นอย่างยิ่งมา ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่าน ที่กรุณาตรวจทานและให้ข้อเสนอแนะในการแก้ไขปรับปรุงวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ให้สมบูรณ์มากขึ้น

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลและคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย และขอขอบคุณทีมเภสัชกรและเจ้าหน้าที่หน่วยผสมยาเคมีบำบัด อาคารล้าน-เพิ่มพูน ว่องวานิช ชั้น 4 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่อำนวยความสะดวกและให้ความช่วยเหลือตลอดระยะเวลาในการเก็บข้อมูล

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ ที่ให้โอกาสผู้วิจัยได้เข้ามาศึกษาและให้ความรู้ต่าง ๆ อันเป็นประโยชน์ และขอขอบคุณบุคลากรที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือผู้วิจัยในช่วงระหว่างการศึกษา

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณมารดา และครอบครัว ที่คอยช่วยเหลือและให้การสนับสนุนในการศึกษาและเป็นกำลังใจในการทำวิทยานิพนธ์มาโดยตลอด ขอขอบคุณเพื่อนนิสิตร่วมรุ่น รวมถึงเพื่อนและพี่เภสัชกรที่มีส่วนช่วยเหลือ ให้คำปรึกษาแนะนำ และให้กำลังใจกันตลอดมา

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....ค	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....ง	ง
กิตติกรรมประกาศ.....จ	จ
สารบัญ.....ฉ	ฉ
สารบัญตาราง.....ณ	ณ
สารบัญภาพ.....ญ	ญ
บทที่ 1 บทนำ..... 1	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา..... 1	1
1.2 คำถามการวิจัย..... 4	4
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 4	4
1.4 สมมติฐานการวิจัย..... 4	4
1.5 กรอบแนวคิดการวิจัย..... 4	4
1.6 นิยามศัพท์เฉพาะของการวิจัย..... 5	5
1.7 ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย..... 6	6
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรม ..... 7	7
2.1 การออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ..... 7	7
2.2 การเกิดพิษต่อไตของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ..... 15	15
2.3 อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ..... 16	16
2.4 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ..... 21	21
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย..... 30	30
3.1 รูปแบบการศึกษา..... 30	30

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง .....	30
3.3 วิธีการดำเนินการศึกษา.....	31
3.4 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา.....	32
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	33
3.6 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	34
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล .....	35
ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	35
1.1 คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย.....	35
1.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน (baseline laboratory).....	40
ส่วนที่ 2 ข้อมูลโรคมะเร็งและการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม .....	45
2.1 การรักษาโรคมะเร็งในอดีต.....	45
2.2 ชนิดและระยะของโรคมะเร็ง .....	46
2.3 การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม.....	47
2.4 การใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด .....	49
2.5 การให้สารน้ำป้องกันในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม .....	55
ส่วนที่ 3 ข้อมูลการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม.....	58
ส่วนที่ 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม .....	62
4.1 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ใน ขั้นตอนการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariate analysis).....	62
4.2 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ใน ขั้นตอนการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis).....	68
4.3 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาติน.....	71
บทที่ 5 อภิปรายผลการศึกษา .....	79
บทที่ 6 สรุปผลการศึกษา ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ.....	92



6.1 สรุปผลการศึกษา .....	92
6.2 การประยุกต์ใช้ผลการศึกษา .....	93
6.3 ข้อจำกัดในการศึกษา .....	94
6.4 ข้อเสนอแนะในการศึกษา.....	95
บรรณานุกรม .....	96
ภาคผนวก .....	101
ภาคผนวก ก เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล .....	102
ภาคผนวก ข ข้อมูลการใช้จ่ายประจำตัวชนิดอื่น ๆ รวม .....	109
ประวัติผู้เขียน .....	111



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การปรับขนาดยาตามการทำงานของไตของซิสพลาติน .....	9
ตารางที่ 2 การปรับขนาดยาตามการทำงานของไตของคาร์โบพลาติน.....	11
ตารางที่ 3 การปรับขนาดยาตามการทำงานของไตของออกซาลิพลาติน .....	13
ตารางที่ 4 ตัวอย่างขนาดยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิดที่ใช้ในการรักษามะเร็งระบบต่าง ๆ .	14
ตารางที่ 5 สถิติที่ใช้ทดสอบข้อมูลในส่วนผลการศึกษาตามสมมติฐานของการวิจัย.....	33
ตารางที่ 6 คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม (n = 240).....	36
ตารางที่ 7 การใช้ยาชนิดอื่นร่วมในช่วงเวลาของการรักษา (n=240).....	39
ตารางที่ 8 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน (n = 240).....	40
ตารางที่ 9 การทำงานของไตพื้นฐานเฉลี่ยของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด .....	42
ตารางที่ 10 การทำงานของไตพื้นฐานจำแนกตามระดับการทำงานของไตที่ผิดปกติ .....	43
ตารางที่ 11 ระดับอัลบูมินในเลือดและการเกิดภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษา (n = 120) .....	44
ตารางที่ 12 การรักษาโรคมะเร็งในอดีตภายในช่วง 6 เดือนก่อนหน้า (n = 240).....	45
ตารางที่ 13 ชนิดและระยะของโรคมะเร็งที่พบ (n = 240) .....	46
ตารางที่ 14 การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม (n = 240).....	48
ตารางที่ 15 ยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่นที่ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด .....	50
ตารางที่ 16 ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด.....	51
ตารางที่ 17 จำนวนรอบที่ได้รับยาและขนาดยาสะสมเฉลี่ยของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด .....	52
ตารางที่ 18 การบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด .....	53
ตารางที่ 19 ความถี่ในการรับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมกับการเกิดพิษต่อไต .....	54
ตารางที่ 20 การแบ่งให้ยาต่อรอบการรักษากับการเกิดพิษต่อไต.....	54

ตารางที่ 21 การให้สารน้ำและแมนนิทอลในยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัมแต่ละชนิด.....	55
ตารางที่ 22 การให้สารน้ำในการป้องกันพิษต่อไตจากซิสพลาติน (n = 95) .....	56
ตารางที่ 23 การให้สารน้ำและ/หรือมีโอเล็กโทรไลต์ระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีแมนนิทอล (n = 95)....	57
ตารางที่ 24 การเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินหลังได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัมแต่ละชนิด.....	59
ตารางที่ 25 การจัดการด้านการใช้ยาหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรก (n = 63).....	61
ตารางที่ 26 การจัดการด้านการใช้ยากับจำนวนครั้งของการเกิดพิษต่อไตซ้ำ (n = 63).....	61
ตารางที่ 27 การจัดการหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรกของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัมแต่ละชนิด (n = 63) .....	61
ตารางที่ 28 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยตามกรอบแนวคิดกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่ม แพลดินัม โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 240).....	62
ตารางที่ 29 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยอื่น ๆ ที่ศึกษาเพิ่มเติมกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัด กลุ่มแพลดินัม โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 240) .....	66
ตารางที่ 30 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม โดยใช้สถิติ multiple logistic regression analysis (วิธี backward stepwise LR) (n = 240).....	70
ตารางที่ 31 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับการเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาติน โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 95).....	73
ตารางที่ 32 จำนวนครั้งของการเกิดพิษต่อไตและวิธีการจัดการเมื่อเกิดพิษต่อไตครั้งแรกหลังจาก ได้รับซิสพลาติน (n = 42).....	78
ตารางที่ 33 ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาชนิดอื่น ๆ กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่ม แพลดินัม โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 240).....	109

## สารบัญภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 โครงสร้างซิสพลาดิน .....	7
รูปที่ 2 โครงสร้างคาร์โบพลาดิน.....	9
รูปที่ 3 โครงสร้างออกซาลิพลาดิน .....	11
รูปที่ 4 ขั้นตอนการดำเนินการศึกษา.....	32
รูปที่ 5 จำนวนคนที่เกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด จำแนกตามจำนวนครั้งของการเกิดพิษต่อไตซ้ำในแต่ละคน (n = 63).....	59
รูปที่ 6 จำนวนคนที่เกิดพิษต่อไต จำแนกตามจำนวนรอบที่ได้รับยาและชนิดของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม (n = 63).....	60



# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

สถานการณ์โรคมะเร็งในปัจจุบันจากข้อมูลขององค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2561 พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 18.1 ล้านคน และเสียชีวิตจากโรคมะเร็งประมาณ 9.6 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 13 จากสาเหตุการเสียชีวิตทั่วโลก<sup>[1]</sup> สำหรับประเทศไทยจากข้อมูลสถิติโรคมะเร็งปี พ.ศ. 2557 ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 122,757 คน เป็นเพศหญิง 63,095 คน เพศชาย 59,662 คน และมีผู้เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็ง 70,075 คน โรคมะเร็งที่พบในเพศหญิง 5 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งตับและท่อน้ำดี มะเร็งปากมดลูก มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก และมะเร็งปอด ส่วนโรคมะเร็งที่พบในเพศชาย 5 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งตับและท่อน้ำดี มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยพบว่าอัตราการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทั้งเพศชายและเพศหญิง และโรคมะเร็งที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตหลักของประเทศไทย 5 อันดับแรก คือ มะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก คิดเป็นร้อยละ 51.86 ของมะเร็งทั้งหมด ซึ่งมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของคนไทย และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี<sup>[2]</sup>

การรักษาโรคมะเร็งมีหลายวิธี เช่น การผ่าตัด รังสีรักษา เคมีบำบัด<sup>[2]</sup> การใช้ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูง ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น แต่เป็นที่ทราบกันดีว่าทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลายประการ อาทิ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ภาวะไขกระดูกถูกกดการทำงาน ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ การเกิดแผลในช่องปากและทางเดินอาหาร อาการผมร่วง ทั้งนี้เป็นผลจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่มีพิษต่อเซลล์ปกติด้วย โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นนี้อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย<sup>[3,4]</sup> นอกจากนี้เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหลายระบบของร่างกายดังกล่าวข้างต้น เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบไต การทำงานของไตที่เสื่อมลงหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดเป็นอีกหนึ่งเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญที่ส่งผลให้ต้องลดขนาดยา ซึ่งอาจลดประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งได้<sup>[5]</sup>

แพลตินัมเป็นกลุ่มยาที่เป็นพิษต่อเซลล์ที่มีใช้มากกว่า 4 ทศวรรษจนถึงปัจจุบัน ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมที่มีการใช้อย่างแพร่หลายทั้งต่างประเทศและในประเทศไทย มี 3 ชนิด ได้แก่

ซิสพลาติน (cisplatin) คาร์โบพลาติน (carboplatin) และออกซาลิพลาติน (oxaliplatin) โดยทั้ง 3 ชนิดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและเป็นยามาตรฐานที่เป็นตัวเลือกแรกในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด<sup>[6]</sup> เช่น มะเร็งรังไข่ มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งศีรษะและลำคอ เป็นต้น รวมถึงมะเร็งปอด มะเร็งปากมดลูก มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ที่พบมากในประเทศไทย<sup>[2]</sup> ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมทุกตัวมีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกัน คือ ยาจะจับกับดีเอ็นเอ (deoxyribonucleic acid; DNA) ในเซลล์มะเร็ง ทำให้ DNA ถูกทำลายจนเกิดการตายของเซลล์มะเร็ง ซึ่งการออกฤทธิ์ไม่จำเพาะกับระยะการแบ่งตัวในวงจรชีวิตของเซลล์มะเร็ง (non-specific cell cycle)<sup>[7]</sup> โดยซิสพลาตินเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงกว่ายาอื่นในกลุ่ม เนื่องจากมีรายงานอัตราการรอดชีวิต (survival rate) ที่สูงกว่าในมะเร็งบางชนิด<sup>[8]</sup> จึงมักถูกเลือกใช้เป็นยาอันดับแรก (first line) และยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมชนิดอื่นจะนำมาใช้กรณีที่มีข้อจำกัดในการใช้ซิสพลาติน<sup>[9]</sup> ซึ่งจากกลไกการออกฤทธิ์ที่เหมือนกันจึงทำให้เกิดการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่คล้ายคลึงกัน โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมมีมากกว่า 40 ชนิด แบ่งออกได้เป็น 7 กลุ่มอาการ ได้แก่ พิษต่อไต พิษต่อหู พิษต่อระบบประสาท พิษต่อหัวใจ พิษต่อระบบเลือด พิษต่อตับ และพิษต่อระบบทางเดินอาหาร<sup>[3]</sup> แต่ที่คาร์โบพลาตินและออกซาลิพลาตินมีโครงสร้างแตกต่างจากซิสพลาตินที่ตำแหน่งคลอไรด์ลิแกนด์ ทำให้การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มีความรุนแรงน้อยกว่าซิสพลาตินโดยเฉพาะพิษต่อไต (nephrotoxicity)<sup>[7]</sup> ซึ่งซิสพลาตินมักทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต ขณะที่เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของคาร์โบพลาตินเด่นด้านการกดไขกระดูกซึ่งเป็นพิษต่อระบบเลือด และออกซาลิพลาตินพบการเกิดพิษต่อระบบประสาท<sup>[3]</sup> อย่างไรก็ตามพิษต่อไตถือเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เป็นปัญหาในเวชปฏิบัติที่สำคัญ และอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตจึงถูกจัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่จำกัดขนาดการใช้ยาหรือ dose-limiting toxicity; DLT ของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมทุกชนิด<sup>[6]</sup> มีความสัมพันธ์กับขนาดการใช้ยา (dose dependent)<sup>[8,10-12]</sup> และขนาดยาสะสม (cumulative dose)<sup>[8]</sup>

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตที่พบบ่อยจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม คือ ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) มีพยาธิสภาพเกิดบริเวณท่อไตส่วนต้น โดยพบการบาดเจ็บและเซลล์ท่อไตถูกทำลายอย่างเฉียบพลัน (acute tubular necrosis; ATN)<sup>[3]</sup> ซึ่งในทางเวชปฏิบัตินิยมประเมินพิษต่อไตชนิดเฉียบพลันจากระดับซีรัมครีเอตินิน (serum creatinine; Scr) เพราะเป็นวิธีที่ง่ายและค่าใช้จ่ายน้อย ซึ่งจะพบซีรัมครีเอตินินเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็วภายในชั่วโมงถึงสัปดาห์<sup>[13]</sup> แต่ทั้งนี้ยังไม่มีเกณฑ์มาตรฐานที่ใช้ติดตามและระยะเวลาในการประเมินระดับซีรัมครีเอตินินที่ชัดเจน

จึงอาจทำให้การประเมินพิษต่อไตมีความล่าช้า ส่งผลให้ต้องลดขนาดยา ร้อยละ 4.3-55.9<sup>[6,14-16]</sup> หรือหยุดการรักษาที่กำหนด ร้อยละ 8.1-74<sup>[4,6,14-17]</sup> ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการรักษา รวมถึงเพิ่มโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดไตวายเรื้อรังตามมา และในบางรายอาจเสียชีวิตได้<sup>[13,18]</sup> ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาพิษต่อไตด้วยยาที่จำเพาะ แต่มีแนวทางการป้องกันพิษต่อไตด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น การบังคับให้เกิดการขับปัสสาวะด้วยสารน้ำและยาในช่วงการรักษาด้วยซิสพลาตินที่มีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตสูง<sup>[10,18,19]</sup> แต่ถึงกระนั้นก็ไม่สามารถป้องกันได้อย่างสมบูรณ์ เนื่องจากยังพบรายงานอุบัติการณ์พิษต่อไตอยู่แม้จะให้การป้องกันอย่างดีแล้ว<sup>[4,8,11,12,14-17,20-27]</sup> จึงเป็นไปได้ว่ามีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อการทำงานของไตร่วมด้วย ดังนั้น หากทราบปัจจัยที่ทำให้เกิดพิษต่อไตรวมก็จะสามารถวางแผนทางเฝ้าระวังเพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไต และมีความปลอดภัยจากการใช้ยากลุ่มนี้มากขึ้น

จากการศึกษาปัจจัยกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ส่วนใหญ่เป็นการศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาติน ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมพบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ทั้งปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย ปัจจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง รวมถึงปัจจัยเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็ง ที่อาจส่งผลร่วมกันเพิ่มความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดพิษต่อไต ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว การสูบบุหรี่ สมรรถภาพร่างกาย ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ การได้รับยาที่มีพิษต่อไตร่วม ชนิดของโรคมะเร็ง ระยะของโรคมะเร็ง ขนาดยา จำนวนรอบที่ได้รับยา และรังสีรักษาร่วม ส่วนคาร์โบพลาตินและออกซาลิพลาตินเนื่องจากยังพบรายงานอุบัติการณ์พิษต่อไตน้อย จึงอาจทำให้ยังไม่พบการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่ทำให้เกิดพิษต่อไตขึ้นอย่างชัดเจน ซึ่งสำหรับการศึกษาปัจจัยกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยช่วง 10 ปีที่ผ่านมา พบเพียงการศึกษาของ Patimarattananan และคณะ<sup>[15]</sup> ที่ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง เพื่อหาอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด AKD จากซิสพลาติน แต่ในการศึกษานี้เป็นการศึกษาเฉพาะกลุ่มมะเร็งศีรษะและลำคอชนิด squamous cell ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ที่ได้รับซิสพลาติน ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาปัจจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมข้างต้นกับการเกิดพิษต่อไต โดยจะศึกษายาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมทั้ง 3 ชนิด เนื่องจากการศึกษาในประเทศไทยยังมีน้อย<sup>[15,26,28]</sup> และเป็นการศึกษาปัจจัยในเฉพาะกลุ่มโรคมะเร็งชนิดเดียวที่ได้รับซิสพลาติน<sup>[15]</sup> อีกทั้งการศึกษาปัจจัยกับการเกิดพิษต่อไตจากคาร์โบพลาตินและออกซาลิพลาตินยังไม่ค่อยมีการศึกษามากนัก โดยมุ่งหวังที่จะได้ผลการศึกษาที่เป็นประโยชน์มาใช้เป็นแนวทางในการป้องกันพิษต่อไตที่อาจจะเกิดขึ้น ทั้งนี้ เพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด โดยเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด

## 1.2 คำถามการวิจัย

ปัจจัยใดบ้างที่ส่งผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยปัจจัยที่ทำการศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้ ได้แก่ เพศ อายุ สมรรถภาพร่างกาย การสูบบุหรี่ โรคประจำตัว การได้รับยาที่มีพิษต่อไต ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ ชนิดของโรคมะเร็ง ระยะของโรคมะเร็ง ขนาดยา จำนวนรอบที่ได้รับยา และรังสีรักษาร่วม

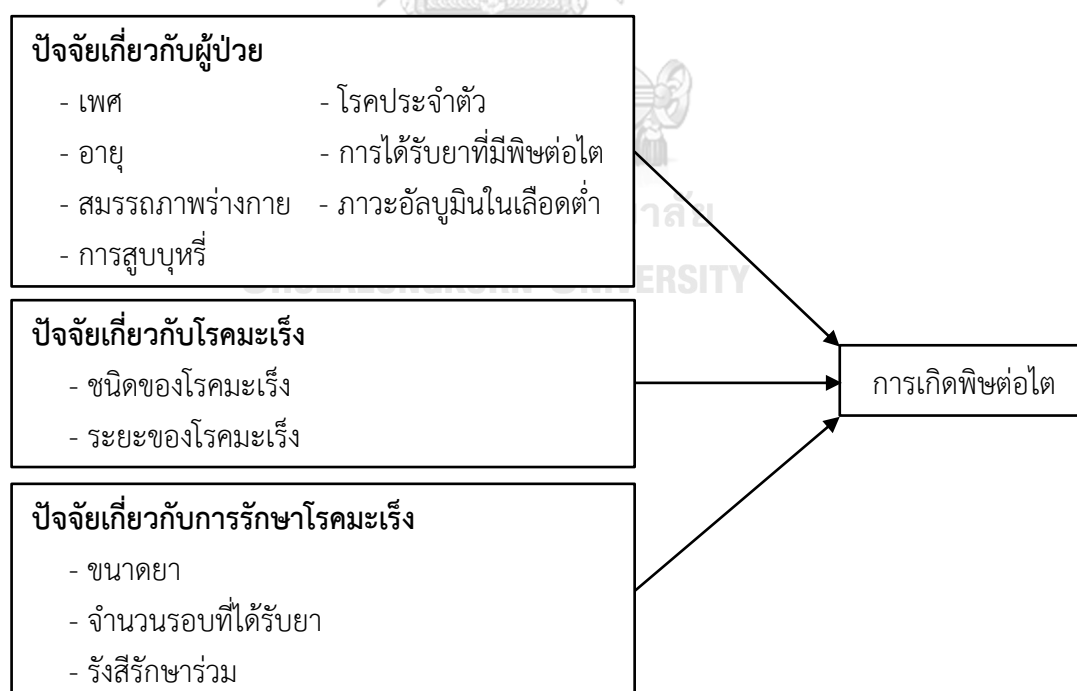
## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

ศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

## 1.4 สมมติฐานการวิจัย

เพศ อายุ สมรรถภาพร่างกาย การสูบบุหรี่ โรคประจำตัว การได้รับยาที่มีพิษต่อไต ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ ชนิดของโรคมะเร็ง ระยะของโรคมะเร็ง ขนาดยา จำนวนรอบที่ได้รับยา และรังสีรักษาร่วม เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

## 1.5 กรอบแนวคิดการวิจัย





## 1.6 นิยามศัพท์เฉพาะของการวิจัย

- 1) ผู้ป่วย หมายถึง ผู้ป่วยชาวไทยที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด กลุ่มแพลดินัม ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในช่วงเวลาของการศึกษา
- 2) ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม หมายถึง ซิสพลาติน คาร์โบพลาติน หรือออกซาลิพลาตินอย่างใดอย่างหนึ่ง โดยอาจใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษา หรือให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น หรือให้ร่วมกับรังสีรักษา (concurrent chemoradiotherapy; CCRT)
- 3) ผลทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน หมายถึง ผลทางห้องปฏิบัติการในช่วง 1 สัปดาห์ก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม
- 4) พิษต่อไต หมายถึง ค่าการทำงานของไตที่ลดลงหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลดินัม โดยประเมินจากการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินอย่างน้อยร้อยละ 25 ขึ้นไป<sup>[4,25]</sup> และเกิดขึ้นครั้งแรกในช่วงระหว่างการรักษา หรือหลังสิ้นสุดการรักษาไม่เกิน 3 เดือน
- 5) การเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินิน หมายถึง ผลต่างของระดับซีรัมครีเอตินินพื้นฐานก่อนเริ่มต้นการรักษา กับระดับซีรัมครีเอตินินหลังจากได้รับยาในแต่ละรอบการรักษา โดยใช้ระดับซีรัมครีเอตินินสูงที่สุดที่มีข้อมูลบันทึกไว้ก่อนถึงการให้ยาในรอบถัดไปหรือหลังจากได้รับยารอบสุดท้ายไม่เกิน 3 เดือน
- 6) สมรรถภาพร่างกาย หมายถึง สภาวะร่างกายของผู้ป่วยตามเกณฑ์ประเมิน Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ซึ่งใช้ในการประเมินความสามารถในการดูแลตนเอง มีเกณฑ์คะแนนดังนี้<sup>[9]</sup>

ECOG PS 0 คือ ออกแรงทำกิจวัตรได้ปกติเหมือนก่อนป่วยโดยไม่มีข้อจำกัด

ECOG PS 1 คือ ทำกิจกรรมที่ต้องออกแรงมากได้จำกัด แต่ยังช่วยเหลือตนเองได้ และสามารถทำกิจวัตรและงานเบา ๆ ได้ เช่น งานบ้าน งานออฟฟิศ

ECOG PS 2 คือ ยังช่วยเหลือตัวเองได้ แต่ไม่สามารถทำกิจกรรมการทำงานได้มากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น

ECOG PS 3 คือ ช่วยเหลือตัวเองได้น้อย ต้องอยู่บนเตียงหรือนั่งพักมากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาตื่น

ECOG PS 4 คือ ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ ใช้เวลาทั้งวันอยู่บนเตียงหรือนั่งพัก

ECOG PS 5 คือ เสียชีวิต

### 1.7 ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

ได้ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย และสามารถนำมาประยุกต์ใช้เป็นแนวทางในการค้นหาผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูง เพื่อที่จะได้เฝ้าระวังและติดตามอย่างใกล้ชิด ซึ่งจะช่วยป้องกันและลดความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตได้



## บทที่ 2

### การทบทวนวรรณกรรม

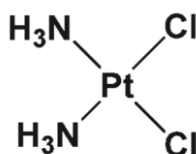
ในการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ผู้วิจัยได้ทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง โดยมีรายละเอียดต่าง ๆ ในหัวข้อดังต่อไปนี้

- 2.1 การออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม
- 2.2 การเกิดพิษต่อไตของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม
- 2.3 อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม
- 2.4 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

#### 2.1 การออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม เป็นยาในกลุ่มอัลคิลเลท (alkylating agents) มีฤทธิ์ทำลาย DNA ของเซลล์มะเร็ง กลไกการออกฤทธิ์ เกิดจากยาเข้าไปจับกับอะตอมไนโตรเจนตำแหน่งที่ 7 ของเบส guanine ทำให้เกิดการสร้างพันธะโควาเลนต์ของ DNA ทั้งในสาย DNA เดียวกัน (intrastrand cross-linking of DNA) และจับคนละสาย DNA (interstrand cross-linking of DNA) ทำให้เซลล์มะเร็งแบ่งตัวไม่ได้และตายในที่สุด โดยยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้สามารถออกฤทธิ์ได้ทุกระยะของการแบ่งเซลล์ (cell-cycle non-specific agents)<sup>[7,19]</sup>

#### I. ซิสพลาติน



รูปที่ 1 โครงสร้างซิสพลาติน

ซิสพลาตินเป็นยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก โครงสร้างประกอบด้วยแพลตินัม กลุ่มเอมีน และคลอไรด์ไอออน ซึ่งคลอไรด์ไอออนจะถูกไฮโดรไลซิสภายในเซลล์ ได้เป็นสารที่มีฤทธิ์ที่ละลายน้ำได้ดี มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ดังนี้<sup>[10,19]</sup>

### การดูดซึมของยา (absorption)

ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) เท่ากับ 100% เนื่องจากเป็นยาที่บริหารทาง  
ทางหลอดเลือดดำ

### การกระจายตัวของยา (distribution)

ยามีปริมาตรการกระจายตัว (volumn of distribution; Vd) 41 L/m<sup>2</sup> สามารถกระจายตัว  
ไปยังไต ตับ ทางเดินอาหารได้ดี และระดับยาคงอยู่ได้นาน 2-4 สัปดาห์ อีกทั้งสามารถกระจายไปยัง  
บริเวณของเหลวในร่างกายช่องที่ 3 (third space) เช่น น้ำในช่องท้อง หรือ น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้  
แต่ไม่สามารถผ่านเข้าสู่โครงสร้างกั้นระหว่างเลือดและสมองได้ (blood-brain barrier) และยาจับกับ  
พลาสมาโปรตีนได้ร้อยละ 90 (possibly irreversible)

### การเปลี่ยนแปลงสภาพยา (metabolism)

เปลี่ยนแปลงยาโดยไม่อาศัยเอนไซม์ (non-enzymatic metabolism) ได้เมตาบอไลต์ของ  
ยาในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolite)

### การขจัดยาออกจากร่างกาย (excretion)

ยาถูกขับออกทางไตร้อยละ 90 โดยการขจัดยาเกิดอย่างรวดเร็วใน 2-4 ชั่วโมงแรกหลังจาก  
ได้รับยา และร้อยละ 80 ถูกกำจัดภายใน 24 ชั่วโมง มีค่าการขจัดยาออกจากร่างกายต่อหนึ่งหน่วย  
เวลา (clearance) 6.3 ml/min/kg และยามีค่าครึ่งชีวิต 20-45 นาที โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีไตวายเรื้อรัง  
ระยะสุดท้ายมีค่าครึ่งชีวิตของยานาน 290 ชั่วโมง

ซิสพลาตินเป็นยาเคมีบำบัดมีประสิทธิภาพสูงในการรักษามะเร็งได้หลายชนิด เช่น มะเร็ง  
ปากมดลูก มะเร็งรังไข่ มะเร็งศีรษะและลำคอ มะเร็งโพรงจมูก มะเร็งปอดชนิดเซลล์ขนาดเล็กและ  
ชนิดเซลล์ขนาดเล็ก มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งท่อน้ำดีและถุงน้ำดี มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ<sup>[19]</sup>  
จากการศึกษาของ Lee และคณะ<sup>[29]</sup> พบว่าการใช้ซิสพลาตินร่วมกับรังสีรักษามีประสิทธิภาพดีกว่า  
การฉายรังสีอย่างเดียวในผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะลุกลาม โดยกลุ่มที่ได้ซิสพลาตินไม่พบผู้ป่วย  
ที่ล้มเหลวในการรักษา (failure-free rate; FFR) ที่ 5 ปี มากกว่ากลุ่มที่ได้ฉายรังสีอย่างเดียว (ร้อยละ  
67 และ 55 ตามลำดับ,  $p = 0.014$ ) ส่วนอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression-free  
survival; PFS) ที่ 5 ปี มากกว่ากลุ่มที่ได้ฉายรังสีอย่างเดียว (ร้อยละ 62 และ 53 ตามลำดับ,  
 $p = 0.035$ ) และมีการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งลุกลามลดลงร้อยละ 14 (ร้อยละ 24 และ 38 ตามลำดับ  
,  $p = 0.008$ ) แต่อัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival; OS) ที่ 5 ปี ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ  
68 และ 64 ตามลำดับ,  $p = 0.22$ )

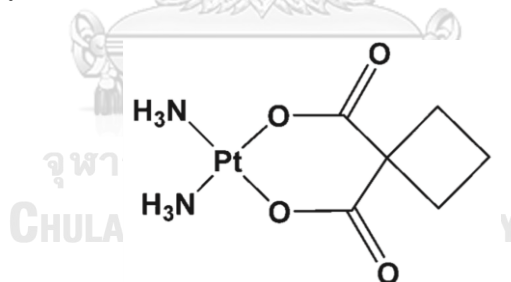
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ซิสพลาตินที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้อาเจียน (มากกว่าร้อยละ 90) พิษต่อไตที่เกิดจากท่อไตส่วนต้นถูกทำลาย (proximal tubule necrosis, ร้อยละ 28-36) พิษต่อหู (ร้อยละ 31) การได้ยีนผิดปกติ (ร้อยละ 24) ภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ 25-30) ภาวะกดไขกระดูก (ร้อยละ 25-30)<sup>[10,19]</sup> เนื่องจากซิสพลาตินมีอุบัติการณ์คลื่นไส้อาเจียน และพิษต่อไตสูง ในทางปฏิบัติจึงอาจมีการให้ยาป้องกันคลื่นไส้อาเจียน ให้สารน้ำปริมาณมาก หรือให้สารน้ำร่วมกับ อิเล็กโทรไลต์ก่อนเริ่มต้นให้ยา เช่น โพแทสเซียมคลอไรด์ 20 milliequivalent (mEq) และ แมกนีเซียมซัลเฟต 10 mEq รวมถึงอาจมีการให้สารน้ำ 2 ลิตร หลังจากได้รับยา เพื่อให้มีปริมาณ ปัสสาวะต่อวัน (urine output) มากกว่า 100 mL/hr และมีการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต (ตารางที่ 1)<sup>[19]</sup>

ตารางที่ 1 การปรับขนาดยาตามการทำงานของไตของซิสพลาติน

Creatinine clearance (mL/min)	Starting dose (%)
46 – 60	75
30 – 45	50
< 30	Discontinue

(คัดลอกมาจาก: คู่มือมาตรฐานการทำงานเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดและการดูแลผู้ป่วยหลังได้รับยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ.2560)

## II. คาร์โบพลาติน



รูปที่ 2 โครงสร้างคาร์โบพลาติน

คาร์โบพลาตินเป็นสารตั้งต้น (prodrug) ของซิสพลาติน<sup>[6]</sup> มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับซิสพลาติน จึงมีข้อบ่งใช้ในมะเร็งต่าง ๆ เช่นเดียวกับซิสพลาติน โครงสร้างโมเลกุลมีหมู่คาร์บอกซิเลตแทนตำแหน่งคลอไรด์ไอออนของซิสพลาติน ทำให้มีความทนต่อการถูกทำลายโดยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสมาก กว่าจึงมีความเป็นพิษต่อไตน้อยกว่าซิสพลาติน<sup>[3,7,30]</sup> รวมถึงพิษต่อระบบประสาท และพิษต่อหูที่น้อยกว่า มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้<sup>[19,30]</sup>

### การดูดซึมของยา (absorption)

ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์เท่ากับ 100% เนื่องจากเป็นยาที่บริหารเข้าทางหลอดเลือดดำ

### การกระจายตัวของยา (distribution)

ยามีปริมาตรการกระจายตัว 17-19 L/1.73 m<sup>2</sup> สามารถกระจายตัวไปยังไต ตับ ทางเดินอาหาร เม็ดเลือดแดง และผ่านเข้าสู่ blood brain barrier ได้ และยาจับกับพลาสมาโปรตีนได้ ร้อยละ 87

### การเปลี่ยนแปลงสภาพยา (metabolism)

อาศัยกระบวนการ hydrolysis ได้เมตาบอไลต์ของยาในรูปที่ออกฤทธิ์ (active metabolite) คือ platinum complex

### การขจัดยาออกจากร่างกาย (excretion)

ยาถูกขับออกทางไตร้อยละ 90 โดยถูกขับออกทางปัสสาวะมากกว่าร้อยละ 71 ใน 24 ชั่วโมง มีค่า clearance 1.38 ± 0.36 L/h/1.73 m<sup>2</sup> และยามีค่าครึ่งชีวิต 7-8 วัน

คาร์โบพลาตินมีข้อบ่งใช้เช่นเดียวกับซิสพลาติน เช่น มะเร็งโพรงจมูกในระยะแพร่กระจายที่ใช้ซิสพลาตินเป็นยาทางเลือกแรกร่วมกับรังสีรักษา<sup>[31]</sup> ในขณะที่คาร์โบพลาตินมีการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาได้ดีเช่นกัน ในการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ของ Dechaphunkul และคณะ<sup>[31]</sup> พบว่าผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ได้รับคาร์โบพลาตินร่วมกับรังสีรักษา และให้เสริมหลังการฉายแสง (adjuvant chemotherapy) มีก้อนมะเร็ง (primary tumor) ตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 100 โดยตอบสนองแบบ complete response ร้อยละ 92 และแบบ partial response ร้อยละ 8 ส่วนต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ (neck node) ตอบสนองต่อการรักษาแบบ complete response ร้อยละ 64 และแบบ partial response ร้อยละ 36 นอกจากนี้ยังพบว่ามียัตรการรอดชีวิตโดยรวมที่ 3 ปี ร้อยละ 89.7 และมีอัตราการรอดชีวิตโดยโรครสงบ ที่ 3 ปี ร้อยละ 72.7

จากกลไกการออกฤทธิ์ของคาร์โบพลาตินที่เหมือนกับซิสพลาติน แต่ความเป็นพิษต่อไตที่น้อยกว่า ในทางเวชปฏิบัติจึงไม่จำเป็นต้องให้สารน้ำก่อนให้คาร์โบพลาติน<sup>[19]</sup> อีกทั้งนิยมใช้คาร์โบพลาตินแทนในสูตรการรักษาที่มีซิสพลาติน ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อจำกัดไม่สามารถใช้ซิสพลาตินได้ เช่น ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะรับสารน้ำปริมาณมากก่อนให้ซิสพลาติน มีการทำงานของไตบกพร่องมีอาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรง เป็นต้น<sup>[9]</sup> อย่างไรก็ตามพบว่า การได้รับคาร์โบพลาตินในขนาดสูง (800 mg/m<sup>2</sup>)<sup>[32]</sup> หรือการได้รับร่วมกับยาที่มีพิษต่อไต เช่น ยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์

(aminoglycosides) ทำให้เกิดพิษต่อไตได้<sup>[30]</sup> และการใช้คาร์โบพลลาตินต้องมีการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต (ตารางที่ 2)<sup>[19]</sup>

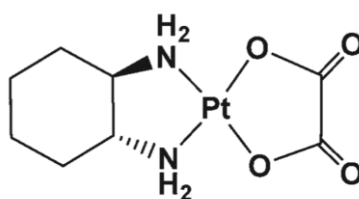
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้คาร์โบพลลาตินที่พบส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับระบบเลือด ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ 71) เกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 25) เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 18) เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia, ร้อยละ 14) รวมถึงเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อการทำงานของไต เช่น มีการลดลงของค่าการกำจัดครีเอตินีน (creatinine clearance; CrCl, ร้อยละ 27) หรือมีการเพิ่มขึ้นของซีรัมครีเอตินีน (serum creatinine; Scr, ร้อยละ 6) ส่วนไตวายเฉียบพลันพบได้น้อย<sup>[19,30]</sup> แต่ปัจจุบันมีการศึกษารายงานอุบัติการณ์พิษต่อไตจากคาร์โบพลลาติน (ระดับซีรัมครีเอตินีนเพิ่มขึ้น) ร้อยละ 20.7<sup>[33]</sup> นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติเกี่ยวกับอิเล็กโทรไลต์ เช่น แมกนีเซียมในเลือดต่ำ (ร้อยละ 29) โซเดียมในเลือดต่ำ (ร้อยละ 29) แคลเซียมในเลือดต่ำ (ร้อยละ 22) โพแทสเซียมในเลือดต่ำ (ร้อยละ 20)<sup>[19,30]</sup>

ตารางที่ 2 การปรับขนาดยาตามการทำงานของไตของคาร์โบพลลาติน

Creatinine clearance (ml/min)	Starting dose (mg/m <sup>2</sup> )
> 40	400
20 - 39	250
10 - 19	150
0 - 9	100

(คัดลอกมาจาก: คู่มือมาตรฐานการทำงานเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดและการดูแลผู้ป่วยหลังได้รับยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ.2560)

### III. ออกซาลิพลาติน



รูปที่ 3 โครงสร้างออกซาลิพลาติน

ออกซาลิพลาติน มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนซิสพลาตินและคาร์โบพลลาติน มีโครงสร้างโมเลกุลใหญ่ ประกอบด้วยหมู่ออกซาเลตที่ทำหน้าที่เป็นหมู่ที่หลุดออกไป (leaving group) คล้ายกับคลอไรด์ไอออนของโครงสร้างซิสพลาติน และมีวงไดอะมิโนไซโคลเฮกเซน (diaminocyclohexane;

DACH) ซึ่งโครงสร้างหมู่ DACH เป็นหมู่ที่ทำให้ออกซาลิพลาตินออกฤทธิ์ได้ดีกว่าซิสพลาตินและคาร์โบพาทิน<sup>[34]</sup> มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้<sup>[19,35]</sup>

#### **การดูดซึมของยา (absorption)**

ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์เท่ากับ 100% เนื่องจากเป็นยาที่บริหารเข้าทางหลอดเลือดดำ

#### **การกระจายตัวของยา (distribution)**

ยามีปริมาตรการกระจายตัว  $582 \pm 261$  L โดยยากระจายตัวไปสะสมในเซลล์เม็ดเลือดแดง (erythrocytes) และพบในพลาสมาน้อย ซึ่งทำหน้าที่เหมือน drug reservoir ดังนั้น จึงไม่มีข้อมูลการกระจายตัวไปยังส่วนต่าง ๆ และยาจับกับพลาสมาโปรตีนได้ร้อยละ 70-95

#### **การเปลี่ยนแปลงสภาพยา (metabolism)**

อาศัยกระบวนการ rapid non-enzymatic biotransformation ได้เมตาบอไลต์ของยาในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ คือ DACH platinum species

#### **การขจัดยาออกจากร่างกาย (excretion)**

ยาถูกขับออกทางไตเป็นหลัก โดยถูกขับออกทางปัสสาวะมากกว่าร้อยละ 50 ในช่วง 3 วัน หลังจากได้รับยา มีค่า clearance  $10.1 \pm 3.07$  L/hr และยามีค่าครึ่งชีวิต  $273 \pm 19$  ชั่วโมง

สำหรับข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ใช้รักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง โดยจะอยู่ในสูตร FOLFOX4 และ mFOLFOX6 ที่มีการใช้ออกซาลิพลาตินขนาด  $85 \text{ mg/m}^2$  ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 12 รอบ (cycles) โดยให้ร่วมกับฟลูออโรอูราซิล (fluorouracil; 5-FU) และลิวโคโวริน (leucovorin; LV)<sup>[19]</sup> อีกทั้งมีการศึกษาพบว่าสามารถนำมาใช้รักษามะเร็งกระเพาะอาหาร<sup>[36]</sup> มะเร็งตับอ่อน<sup>[36,37]</sup> และมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม<sup>[38]</sup> นอกจากนี้ยังมีสูตร XELOX (หรือ CAPOX) ที่มีการใช้ออกซาลิพลาตินขนาด  $130 \text{ mg/m}^2$  ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 8 รอบ โดยให้ร่วมกับเคปไซตาบิน (capecitabine) ซึ่งยังไม่มีข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักยาแห่งชาติ แต่มีการศึกษาพบว่าได้ผลในการรักษามะเร็งลำไส้ตรงและลำไส้ใหญ่ระยะที่ 2-4<sup>[9]</sup> เช่น การศึกษาของ Schmoll และคณะ<sup>[39]</sup> พบว่าการใช้สูตร XELOX ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 เทียบกับการให้ fluorouracil ร่วมกับ leucovorin พบว่ากลุ่มที่ได้ XELOX มีอัตราการอยู่รอดโดยไม่มีโรค (disease-free survival; DFS) ที่ 7 ปี มากกว่ากลุ่มที่ได้ fluorouracil ร่วมกับ leucovorin (ร้อยละ 63 และ 56 ตามลำดับ,  $p = 0.004$ ) และมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 7 ปี สูงกว่ากลุ่มที่ได้ fluorouracil ร่วมกับ leucovorin (ร้อยละ 73 และ 67 ตามลำดับ,  $p = 0.04$ ) นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ออกซาลิพลาตินเพียงชนิดเดียวก็มีประสิทธิผลในการรักษาที่ดี จากการศึกษาของ Inadomi และคณะ<sup>[36]</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะ



อาหารที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มีออกซาลิพลาตินเป็นยาอันดับแรก พบว่ามีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (overall response rates; ORR) ร้อยละ 60 สามารถควบคุมโรคได้ (disease control rate; DCR) ร้อยละ 92 และมีอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบเฉลี่ย 9.8 เดือน (95%CI 7.2-12.3 เดือน) และทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับออกซาลิพลาตินเป็นยาอันดับแรกและอันดับรอง (second line) พบว่ากลุ่มที่ได้ขนาดยา 130 mg/m<sup>2</sup> มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษามากกว่ากลุ่มที่ได้ขนาดยา 100 mg/m<sup>2</sup> (ร้อยละ 86 และ 33 ตามลำดับ,  $p = 0.028$ ) แต่มีอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบไม่แตกต่างกัน (7.2 และ 7.8 เดือน ตามลำดับ,  $p = 0.6417$ )

การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ออกซาลิพลาตินที่พบส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท เช่น เส้นประสาทอักเสบ (neuropathy) และความผิดปกติเกี่ยวกับประสาทรับความรู้สึก (ร้อยละ 85-95) ระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้อาเจียน (ร้อยละ 69-71) ท้องเสีย (ร้อยละ 41) ระบบเลือด เช่น ภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ 64-83) เกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 41) เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (ร้อยละ 15) ส่วนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบไตพบค่อนข้างน้อย โดยพบการทำงานของไตผิดปกติ (ร้อยละ 3)<sup>[35]</sup> ส่วนในปัจจุบันพบการศึกษารายงานอุบัติการณ์พิษต่อไต (ครีเอตินีนเพิ่มขึ้น) จากออกซาลิพลาตินร้อยละ 30.9<sup>[36]</sup> และข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ. 2560 ไม่แนะนำให้ใช้ออกซาลิพลาตินหาก CrCl < 30 mL/min (ตารางที่ 3)<sup>[19]</sup>

### ตารางที่ 3 การปรับขนาดยาตามการทำงานของไตของออกซาลิพลาติน

Creatinine clearance	Oxaliplatin dose
>30 mL/min	100 %
<30 mL/min	Not recommended

(คัดลอกมาจาก: คู่มือมาตรฐานการทำงานเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดและการดูแลผู้ป่วยหลังได้รับยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ.2560)

สำหรับแนวทางการรักษาโรคมะเร็งแต่ละชนิด (protocol) ด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม<sup>[9]</sup> พบว่ามีสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้หลากหลาย ซึ่งจะมีขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา ความถี่ในการให้ยา จำนวนรอบที่ให้ยา และยาเคมีบำบัดชนิดอื่นที่ได้รับร่วมที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของโรคมะเร็ง ระยะของโรคมะเร็ง รวมถึงวิธีการที่เลือกใช้รักษามะเร็งตามวัตถุประสงค์ของการรักษา ได้แก่ ใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมเป็นการรักษาหลัก (เช่น 1<sup>st</sup> หรือ 2<sup>nd</sup> line chemotherapy) ใช้ร่วมกับรังสีรักษา (concurrent chemoradiotherapy; CCRT) และใช้เป็นการรักษาเสริมก่อนหรือหลังการรักษาด้วยรูปแบบการรักษาหลักอื่น ๆ (neoadjuvant/adjvantchemotherapy) เป็นต้น (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ตัวอย่างขนาดยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิดที่ใช้ในการรักษามะเร็งระบบต่าง ๆ

ชนิดของโรคมะเร็ง	ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม	ขนาดยามาตรฐาน	ความถี่ในการให้ยา	จำนวนรอบการรักษา
ศีรษะและลำคอ/ ระบบทางเดิน หายใจ	ซิสพลาติน	25 mg/m <sup>2</sup> (day 1-3)	ทุก 3 สัปดาห์	4-6
		50 mg/m <sup>2</sup> (day 1,8)	ทุก 3 สัปดาห์	4
		40 mg/m <sup>2</sup>	สัปดาห์ละครั้ง	8
		75-80 mg/m <sup>2</sup>	ทุก 3 หรือ 4 สัปดาห์	4-6
		80-100 mg/m <sup>2</sup>	ทุก 3 หรือ 4 สัปดาห์	3-4
	คาร์โบพลาติน	AUC 2 mg/min/ml AUC 5-6 mg/min/ml	สัปดาห์ละครั้ง ทุก 3 หรือ 4 สัปดาห์	6,8 3-4 หรือ 4-6
ระบบสืบพันธุ์/ ระบบทางเดิน ปัสสาวะ	ซิสพลาติน	20 mg/m <sup>2</sup> (day 1-5)	ทุก 3 หรือ 4 สัปดาห์	3-6
		40 mg/m <sup>2</sup>	สัปดาห์ละครั้ง	6
		50-75 mg/m <sup>2</sup>	ทุก 3 หรือ 4 สัปดาห์	3-6
		70-100 mg/m <sup>2</sup>	ทุก 3 หรือ 4 สัปดาห์	3-6
		50-100 mg/m <sup>2</sup>	ทุก 3 หรือ 4 สัปดาห์	6
	คาร์โบพลาติน	AUC 2 mg/min/ml AUC 4-6 mg/min/ml AUC 5-6 mg/min/ml	สัปดาห์ละครั้ง ทุก 3 หรือ 4 สัปดาห์ ทุก 3 หรือ 4 สัปดาห์	5-6 6 3-8
ระบบ ทางเดินอาหาร	ซิสพลาติน	25 mg/m <sup>2</sup> (day 1,8)	ทุก 3 สัปดาห์	6
		75-80 mg/m <sup>2</sup>	ทุก 3 หรือ 4 สัปดาห์	2 หรือ 4 หรือ 6
	คาร์โบพลาติน	AUC 2 mg/min/ml	สัปดาห์ละครั้ง	5
		AUC 5 mg/min/ml	ทุก 4 สัปดาห์	2 หรือ 4 หรือ 6
	ออกซาลิพลาติน	85 mg/m <sup>2</sup> 130 mg/m <sup>2</sup>	ทุก 2 สัปดาห์ ทุก 3 สัปดาห์	12 8
ระบบอื่น ๆ*	ซิสพลาติน	75-100 mg/m <sup>2</sup>	ทุก 3 สัปดาห์	6

\* มะเร็งระบบอื่น ๆ เช่น มะเร็งกระดูก เป็นต้น

## 2.2 การเกิดพิษต่อไตของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

การเกิดพิษต่อไตเกี่ยวข้องกับกระบวนการกรอง การดูดซึมกลับ และการขับออกของไต ซึ่งมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จำเพาะหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม เช่น ไตวายเฉียบพลัน แมกนีเซียมในเลือดต่ำ แคลเซียมในเลือดต่ำ กลุ่มอาการแฟนโคนี (fanconi-like syndrome) ความผิดปกติในการขับกรดของไต (distal renal tubular acidosis) ความผิดปกติในการขับน้ำและเกลือแร่ของไต (renal salt wasting) ความผิดปกติของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น (renal concentrating defect) ภาวะยูริกในเลือดสูง ภาวะที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะชั่วคราว โรคไตวายเรื้อรัง เป็นต้น<sup>[3]</sup>

กลไกการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมยังไม่มีข้อมูลชัดเจน ลักษณะการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มนี้เชื่อว่าเกิดจากท่อไตถูกทำลายเฉียบพลันโดยเฉพาะที่เซลล์ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cells) ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลัน โดยเฉพาะจากซิสพลาติน<sup>[3,40]</sup> ซึ่งมีหลายกลไกที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาติน เช่น

1. การเกิดพิษต่อเซลล์เยื่อบุท่อไต (tubular epithelial cell) ซึ่งเกี่ยวข้องกับคลอไรด์ไอออนที่อยู่บนโครงสร้างโมเลกุลของซิสพลาติน รวมถึงการที่ซิสพลาตินเข้าสู่เซลล์ท่อไตผ่านตัวขนส่งสารประจุบวก (organic cation transporter-2; OCT2) และ copper transporter 1 (Ctr1)<sup>[8,40]</sup> ในขณะที่การกำจัดยาผ่านโปรตีนขนส่งบนผิวเซลล์ชนิด mammalian multidrug and toxic extrusion-1 (MATE-1) ทำได้น้อยมาก จึงทำให้เกิดการสะสมของซิสพลาตินที่เซลล์เยื่อบุของท่อไตส่วนต้น และเกิดพิษต่อไตได้<sup>[37,40]</sup>
2. ซิสพลาตินทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดไตขนาดเล็ก ทำให้มีเลือดมาเลี้ยงไตน้อยลง ไตเกิดการขาดเลือดจนเซลล์ท่อไตถูกทำลาย ทำให้การขจัดซิสพลาตินลดลง และมีการสะสมของซิสพลาตินมากขึ้น<sup>[40]</sup>
3. ภาวะการอักเสบที่ทำให้ไตทำงานผิดปกติ ที่เกิดจากการตอบสนองของไตต่อการทำลายเซลล์ของซิสพลาติน ทำให้มีการหลั่งสารก่ออักเสบต่าง ๆ เช่น TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$  รวมถึงเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของเอนไซม์แคสเปส (caspases) ที่ทำให้เซลล์ไตได้รับบาดเจ็บจากภาวะการอักเสบและภาวะเครียดออกซิเดชันในร่างกาย (oxidative stress) จนทำให้เซลล์ตาย (necrosis and apoptosis)<sup>[40]</sup>

ส่วนคาร์โบพลาคิน และออกซาลิพลาคิน เนื่องจากตัวโครงสร้างโมเลกุลไม่มีคลอไรต์ไอออน ทำให้เกิดพิษต่อไตได้น้อยกว่า และยาถูกกำจัดผ่านโปรตีนขนส่งบนผิวเซลล์ชนิด MATE-2 ได้อย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดการสะสมยาในเซลล์เยื่อบุท่อไตน้อย<sup>[37]</sup> ทั้งนี้ปัจจุบันเริ่มมีรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย (case reports) ที่เกิดพิษต่อไตจากออกซาลิพลาคิน โดยคาดว่าเกิดจากออกซาลิพลาคินเหนี่ยวนำให้เกิดเม็ดเลือดแตกภายในหลอดเลือด (intravascular hemolysis)<sup>[41]</sup> ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับขนาดยาสะสม เนื่องจากพบอุบัติการณ์หลังจากได้รับยามากกว่า 1 รอบการรักษา โดยพบรายงานในช่วงการให้ยาครั้งที่ 5-36<sup>[37]</sup> ซึ่งพยาธิสภาพการเกิดพิษต่อไตแบบเฉียบพลันจากทั้งคาร์โบพลาคินและออกซาลิพลาคินพบได้ทั้งการที่เซลล์ท่อไตถูกทำลาย<sup>[38,41]</sup> และการอักเสบของเนื้อเยื่อไตบริเวณอินเตอร์สตีเชียลและท่อไต (acute interstitial nephritis; AIN หรือ acute tubule-interstitial nephritis; ATIN)<sup>[37,42]</sup>

### 2.3 อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

ยาเคมีบำบัดในกลุ่มแพลตินัมทุกตัวมีความเป็นพิษต่อไต<sup>[6,43]</sup> ส่วนใหญ่จะพบรายงานอุบัติการณ์พิษต่อไตจากซิสพลาติน มากกว่าคาร์โบพลาคินและออกซาลิพลาคิน เช่นการศึกษาของ Abdelsalam และคณะ<sup>[11]</sup> ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม พบการเกิด AKI ร้อยละ 26.5 ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาตินร้อยละ 31.0 ออกซาลิพลาคินร้อยละ 22.6 และคาร์โบพลาคินร้อยละ 16.7 สอดคล้องกับการศึกษาของ Naganuma และคณะ<sup>[22]</sup> ที่ทำการวิเคราะห์ข้อมูลจาก Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER) ที่รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม พบสัญญาณความเสี่ยงของการทำงานของไตบกพร่อง (reporting odds ratio; ROR) จากซิสพลาติน (ROR = 2.7, 95%CI 2.5-3.0) แต่ไม่พบสัญญาณความเสี่ยงจากคาร์โบพลาคินและออกซาลิพลาคิน อีกทั้งยังมีการศึกษาในกลุ่มผู้สูงอายุ ( $\geq 55$  ปี) ที่ได้รับซิสพลาติน พบว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น 1.42 เท่า (RR = 1.42,  $p < 0.01$ ) ส่วนกลุ่มที่ได้รับคาร์โบพลาคินยังไม่พบความเสี่ยงเพิ่มขึ้น (RR = 1.22,  $p = 0.63$ )<sup>[6]</sup> นอกจากนี้การศึกษาของ Abdelsalam และคณะ<sup>[11]</sup> ที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม พบการเกิด AKI ร้อยละ 26.5 ส่วนใหญ่เกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาครั้งที่ 3 ร้อยละ 31.4 รองลงมาหลังได้รับยาครั้งที่ 2 ร้อยละ 25.7 และหลังได้รับยาในรอบแรกร้อยละ 17 ตามลำดับ

### 2.3.1 อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาติน

จากหลายการศึกษาที่รายงานการเกิดพิษต่อไตหลังจากได้รับซิสพลาตินในรอบแรกของการรักษา (first cycle) พบว่ามีการใช้ซิสพลาตินขนาดตั้งแต่ 50-100 mg/m<sup>2</sup> โดยมีรายงานพิษต่อไตได้ตั้งแต่หลังได้รับซิสพลาตินเพียงครั้งเดียว (single dose) ร้อยละ 25-34<sup>[11]</sup> ซึ่งการศึกษาของ Liu และคณะ<sup>[27]</sup> ในกลุ่มผู้สูงอายุ ( $\geq 60$  ปี) ที่ได้รับซิสพลาตินแล้วเกิด AKI หลังได้รับยาครั้งแรก พบว่ามีการบริหารยาแบบครั้งเดียว (single administration) ร้อยละ 59.5 มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด AKI ที่มีการการบริหารยาแบบครั้งเดียวร้อยละ 8.54 ( $p = 0.012$ ) นอกจากนี้ยังพบรายงานอุบัติการณ์พิษต่อไตมากในกลุ่มที่มีการใช้ซิสพลาตินในขนาดสูง เช่น

- Chitapanarux และคณะ<sup>[26]</sup> ทำการศึกษาแบบ randomized non-inferiority trial พบว่าผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะแพร่กระจาย 101 คน ที่ได้รับซิสพลาตินขนาด 100 mg/m<sup>2</sup> ทุก 3 สัปดาห์ ร่วมกับรังสีรักษา (3 รอบ) และให้เสริมหลังรังสีรักษาในขนาด 80 mg/m<sup>2</sup> ร่วมกับ fluorouracil ทุก 4 สัปดาห์ (3 รอบ) เกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ WHO ร้อยละ 25.7
- Miyoshi และคณะ<sup>[20]</sup> ทำการศึกษาแบบ retrospective study พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลาม 148 คน ที่ได้รับซิสพลาตินขนาด  $\geq 50$  mg/m<sup>2</sup> เกิดพิษต่อไตหลังจากได้รับยาในรอบแรกของการรักษาในช่วง 2 สัปดาห์ ร้อยละ 6.1 โดยมีการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป ตามเกณฑ์ของ national cancer institute common terminology criteria for adverse events 4.0 (CTCAE 4.0) และพบว่า CrCl ลดลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐานหลังจากได้รับซิสพลาตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (84.3 และ 22.8 ml/min ตามลำดับ,  $p = 0.001$ )
- Kidera และคณะ<sup>[12]</sup> ทำการศึกษาแบบ retrospective study พบว่าผู้ป่วยมะเร็ง 401 คน ที่ได้รับซิสพลาตินขนาด  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup> พบพิษต่อไตหลังได้รับยาในรอบแรก ร้อยละ 32 โดยมีการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป ตามเกณฑ์ CTCAE 4.0
- Tixier และคณะ<sup>[33]</sup> ทำการศึกษาแบบ retrospective study พบว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่กลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา 168 คน ที่ได้รับซิสพลาตินขนาด 100 mg/m<sup>2</sup> (เฉลี่ย 3-4 รอบ) เกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ CTCAE 3.0 ร้อยละ 50

- Abdelsalam และคณะ<sup>[11]</sup> ทำการศึกษาแบบ prospective cohort study พบว่าผู้ป่วยมะเร็ง 71 คน ที่ได้รับซิสพลาตินขนาด  $\geq 50 \text{ mg/m}^2$  เกิด AKI ตามเกณฑ์ KDIGO 2012 ร้อยละ 31.0
- Vorst และคณะ<sup>[17]</sup> ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort study พบว่าผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอชนิด squamous cell ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ 124 คน ที่ได้รับซิสพลาตินขนาด  $100 \text{ mg/m}^2$  ร่วมกับรังสีรักษา (3 รอบ) เกิด AKI ร้อยละ 69 โดยมีการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอทีนีนตามเกณฑ์ kidney disease improving global outcomes 2012 (KDIGO 2012) ซึ่งในกลุ่มที่เกิด AKI ทั้งหมด มีผู้ป่วยที่เกิด AKI เพียงครั้งเดียว ร้อยละ 71 และผู้ป่วยที่เกิด AKI  $\geq 2$  ครั้ง ร้อยละ 29 และพบว่า การได้รับซิสพลาตินขนาด  $100 \text{ mg/m}^2$  เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดการรักษา ก่อนกำหนด ร้อยละ 31 ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่หยุดการรักษาตั้งแต่หลังได้รับยาในรอบแรก พบว่ามีสาเหตุจาก AKI ร้อยละ 86 และกลุ่มผู้ป่วยที่หยุดการรักษาหลังได้รับยาในรอบที่ 2 พบว่ามีสาเหตุจาก AKI ร้อยละ 71
- Patimarattananan และคณะ<sup>[15]</sup> ทำการศึกษาแบบ retrospective study พบว่าผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอชนิด squamous cell ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ 509 คน ที่ได้รับซิสพลาตินขนาด  $75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$  ทุก 3 สัปดาห์ (3 รอบ) หรือ  $40 \text{ mg/m}^2$  ทุกสัปดาห์ (7 รอบ) เกิดโรคไตชนิดเฉียบพลัน (acute kidney diseases; AKD) ร้อยละ 27.9 และเกิด AKI ร้อยละ 13.4 ตามเกณฑ์ KDIGO 2012

### 2.3.2 อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากคาร์โบพลาติน

ส่วนใหญ่พบรายงานพิษต่อไตหลังจากได้รับคาร์โบพลาตินหลายครั้ง หรือได้รับยาขนาดสูง ตัวอย่างการศึกษา เช่น

- Sleijfer และคณะ<sup>[32]</sup> ทำการศึกษาแบบ prospective study พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอด 10 คน ที่ได้รับคาร์โบพลาตินขนาด  $800 \text{ mg/m}^2$  ร่วมกับวินคริสทีน ทุก 4 สัปดาห์ (5 รอบ) มีผู้ป่วย 7 คน ที่มีอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ลดลงจากค่าพื้นฐานมากกว่าร้อยละ 2 หลังจากการให้ยาในรอบที่ 2 ( $p < 0.02$ ) และหลังให้ยาในรอบที่ 5 มี GFR ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 19 ( $p < 0.02$ )
- รายงานผู้ป่วยเฉพาะรายของ Mcdonald และคณะ<sup>[42]</sup> พบว่าผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ 2 คน ที่ได้รับคาร์โบพลาตินขนาด  $200\text{-}300 \text{ mg/m}^2$  เกิด AKI หลังได้รับยาในรอบที่ 4 และ 5

- Dechaphunkul และคณะ<sup>[31]</sup> ทำการศึกษาแบบ prospective study พบว่าผู้ป่วยมะเร็งหลังโพรงจมูกระยะลุกลามเฉพาะที่ 50 คน ที่ได้รับคาร์โบพลาดินขนาด AUC 6 mg/ml/min ร่วมกับรังสีรักษา (3 รอบ) ตามด้วยขนาด AUC 5 mg/ml/min ร่วมกับ fluorouracil (2 รอบ) เกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ Radiation Therapy Oncology Group toxicity (RTOG) ร้อยละ 4
- Tharavichitkul และคณะ<sup>[34]</sup> ทำการศึกษาแบบ prospective study พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม 76 คน ที่ได้รับคาร์โบพลาดินขนาด AUC 2 mg/ml/min ร่วมกับรังสีรักษา (5-6 รอบ) เกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ CTCAE 3.0 ร้อยละ 3.95
- Tixier และคณะ<sup>[33]</sup> ทำการศึกษาแบบ retrospective study พบว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อม น้ำเหลืองที่กลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา 29 คน ที่ได้รับคาร์โบพลาดินขนาด AUC 5 mg/ml/min (3-4 รอบ) เกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ CTCAE 3.0 ร้อยละ 24.1
- Abdelsalam และคณะ<sup>[11]</sup> ทำการศึกษาแบบ prospective cohort study พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับคาร์โบพลาดิน 6 คน เกิด AKI ตามเกณฑ์ KDIGO 2012 ร้อยละ 16.7

### 2.3.3 อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากออกซาลิพลาติน

ส่วนใหญ่พบรายงานการเกิดพิษต่อไตในช่วงขนาดยา 85-130 mg/m<sup>2</sup> และส่วนใหญ่มักเกิดหลังจากได้รับออกซาลิพลาตินจำนวนหลายครั้ง ตัวอย่างเช่น

- Tixier และคณะ<sup>[33]</sup> ทำการศึกษาแบบ retrospective study พบว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อม น้ำเหลืองที่กลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา 79 คน ที่ได้รับออกซาลิพลาตินขนาด 130 mg/m<sup>2</sup> (เฉลี่ย 3 รอบ) เกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ CTCAE 3.0 ร้อยละ 7.6
- Inadomi และคณะ<sup>[36]</sup> ทำการศึกษาแบบ prospective study พบผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร 55 คน ที่ได้รับออกซาลิพลาตินขนาด 100-130 mg/m<sup>2</sup> (5-7 รอบ) เกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ CTCAE 4.0 ร้อยละ 30.9
- Abdelsalam และคณะ<sup>[11]</sup> ทำการศึกษาแบบ prospective cohort study พบว่าผู้ป่วยมะเร็ง 53 คน ที่ได้รับออกซาลิพลาตินขนาด 85 mg/m<sup>2</sup> เกิด AKI ตามเกณฑ์ KDIGO 2012 ร้อยละ 22.6

นอกจากนี้ยังพบรายงานผู้ป่วยเฉพะรายที่เกิดพิษต่อไตจากออกซาลิพลาติน โดยพบว่า ส่วนใหญ่มีประวัติเคยได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมมาก่อน เช่น

- Labaye และคณะ<sup>[38]</sup> พบผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด adenocarcinoma ที่มีประวัติ 1 ปีก่อนหน้า เคยได้รับคาร์โบพลาตินร่วมกับ paclitaxel จำนวน 6 รอบ และในครั้งนี้อยู่ได้รับออกซาลิพลาติน (85 mg/m<sup>2</sup>) ร่วมกับเจมซิทาปีน (gemcitabine; GEM) เกิด AKI หลังจากได้รับยาครั้งที่ 10
- Márquez และคณะ<sup>[44]</sup> พบผู้ป่วยที่มีประวัติ 16 เดือนก่อน เคยได้รับออกซาลิพลาติน สูตร FOLFOX รักษามะเร็งไส้ตรงและซิกมอยด์ จำนวน 12 รอบ และในครั้งนี้อยู่ได้รับยา สูตรเดิมในการรักษา มะเร็งตับระยะลุกลาม และเกิด AKI หลังได้รับยาครั้งที่ 3 แต่ไม่มีอาการแสดง
- Jain และคณะ<sup>[41]</sup> พบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม เกิด AKI หลังจากได้รับ ออกซาลิพลาติน (สูตร CAPOX) ครั้งที่ 2 โดยที่ก่อนเริ่มให้ยาผู้ป่วยมีค่าการทำงานของ ไตปกติ แต่ทั้งนี้พบว่าประวัติการได้รับออกซาลิพลาตินสูตร FOLFOX4 มาก่อนหน้า ทั้งหมด 12 รอบ
- Yamada และคณะ<sup>[37]</sup> พบว่าผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 4 ที่ได้รับออกซาลิพลาติน สูตร mFOLFOX เกิด AKI หลังได้รับยาครั้งที่ 4 โดยก่อนเกิดพิษต่อไต 7 วัน ผู้ป่วยมีค่า การทำงานของไตปกติ แต่มีประวัติการได้รับออกซาลิพลาตินสูตร mFOLFOX ในการ รักษา มะเร็งตับระยะลุกลามมาก่อนหน้า จำนวน 14 รอบ

ด้านความรุนแรงของการเกิดพิษต่อไตที่พบจากการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ส่วนใหญ่มี ความรุนแรงระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง โดย Vorst และคณะ<sup>[17]</sup> พบว่าผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ ชนิด squamous cell ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ที่ได้รับซิสพลาตินขนาด 100 mg/m<sup>2</sup> แล้วเกิด AKI ตามเกณฑ์ของ KDIGO 2012 ส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับ 1 ร้อยละ 83 รองลงมาความรุนแรง ระดับ 2 และ 3 ร้อยละ 12 และ 5 ตามลำดับ เช่นเดียวกับการศึกษาอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิ มานของ Duan และคณะ<sup>[6]</sup> ในกลุ่มผู้สูงอายุ (≥ 55 ปี) ที่พบการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่ม แพลตินัม ส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับ 1 ถึง 2 ร้อยละ 80.15 และระดับ 3 ถึง 4 ร้อยละ 19.85 และสำหรับผลต่อไตในระยะยาว Latcha และคณะ<sup>[25]</sup> พบว่าหลังการติดตามเฉลี่ย 6 ปี ในกลุ่มที่ ได้รับซิสพลาตินและเกิด AKI หลังจากได้รับยาในรอบแรก มีอัตราการกรองของไตเฉลี่ย (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ลดลงจากค่าพื้นฐาน 10 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> อีกทั้งพบว่า eGFR



มีแนวโน้มลดลงเฉลี่ย 0.73 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ต่อปี ( $p < 0.001$ ) และผู้ป่วยที่อยู่รอดหลังจากสิ้นสุดการรักษาอย่างน้อย 5 ปี ส่วนใหญ่มี eGFR ลดลงเล็กน้อย แต่การทำงานของไตยังคงความรุนแรงในระดับเดิม อย่างไรก็ตามพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมมักเกิดขึ้นชั่วคราว แต่บางรายอาจจะเกิดขึ้นแบบถาวรได้ เช่น การศึกษาของ Kidera และคณะ<sup>[12]</sup> พบว่ากลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินส่วนใหญ่เกิดพิษต่อไตแบบชั่วคราว แต่พบว่าในกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตเฉียบพลัน (acute nephrotoxicity) มีการดำเนินของโรคเป็นไตวายเรื้อรัง ร้อยละ 43 และการศึกษาของ Park และคณะ<sup>[45]</sup> พบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดที่เกิด AKI จากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม มีการดำเนินของโรคเป็นไตวายเรื้อรังร้อยละ 52.7 แต่ไม่พบการดำเนินของโรคเป็นไตวายระยะสุดท้าย

จากอุบัติการณ์พิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมข้างต้นมีความแตกต่างกัน เนื่องจากลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง สูตรยาเคมีบำบัด ขนาดยาที่ได้รับ รวมถึงแนวทางการให้สารน้ำและยาป้องกันในแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน อีกทั้งมีการใช้เกณฑ์ประเมินพิษต่อไตที่หลากหลาย เช่น risk injury failure loss of kidney function end-stage kidney disease (RIFLE), acute kidney injury network (AKIN), KDIGO, CTCAE, RTOG, WHO criteria เป็นต้น ซึ่งปัจจุบันมีการรายงานอุบัติการณ์พิษต่อไตจากซิสพลาตินค่อนข้างชัดเจน จึงมีการดำเนินการป้องกันการเกิดพิษต่อไตด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น การบริหารยาโดยหยุดทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ การให้สารน้ำปริมาณมาก การให้แมกนีเซียมซัลเฟต โปแทสเซียมคลอไรด์ แมนนิทอล แต่ทั้งนี้ยังพบรายงานพิษต่อไต โดยการได้รับยาในขนาดสูงหรือการได้รับยาจำนวนหลายครั้ง มีแนวโน้มที่จะทำให้อุบัติการณ์พิษต่อไตสูงขึ้น

## จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 2.4 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

จากการทบทวนวรรณกรรมข้อมูลการศึกษาของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม พบว่าส่วนใหญ่เป็นการศึกษาปัจจัยในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับซิสพลาติน ส่วนคาร์โบพลาตินและออกซาลิพลาตินเนื่องจากพบรายงานการเกิดพิษต่อไตน้อย จึงอาจทำให้ยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับการเกิดพิษต่อไตขึ้นชัดเจน ซึ่งจากหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ได้กล่าวถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ดังนี้

## 2.4.1 ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย

### 1) เพศ

การศึกษาของ Abdelsalam และคณะ<sup>[11]</sup> ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม 132 คน พบว่ามีเพศชายมากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 56.1 และ 43.9 ตามลำดับ) แต่พบว่าเพศชายและเพศหญิงเกิด AKI ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 23.0 และ 31.0 ตามลำดับ,  $p = 0.298$ )

ซิสพลาติน	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าเพศชายและเพศหญิงเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน แต่ทั้งนี้การศึกษาส่วนใหญ่มีสัดส่วนเพศชายมากกว่าเพศหญิง<sup>[4,12,17,25]</sup></li> <li>▪ Jongh และคณะ<sup>[24]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม 400 คน มีเพศหญิงและเพศชายใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 49 และ 51 ตามลำดับ) ผลการศึกษาพบว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่าเพศชาย 2 เท่า (OR = 1.99, 95%CI 1.09-3.63; <math>p = 0.02</math>)</li> <li>▪ Latcha และคณะ<sup>[25]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาติน 777 คน มีเพศหญิงน้อยกว่าเพศชาย (ร้อยละ 37 และ 63 ตามลำดับ) แต่ผลการศึกษาพบว่าเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับการลดลงของ eGFR มากกว่าเพศชาย (<math>p &lt; 0.02</math>)</li> </ul>
คาร์โบพลาติน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้
ออกซาลิพลาติน	การรายงานผู้ป่วยเฉพะรายที่เกิดพิษต่อไตจากออกซาลิพลาตินส่วนใหญ่พบเป็นเพศชาย <sup>[37,41,44]</sup> แต่ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้

## 2) อายุ

การศึกษาอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Duan และคณะ<sup>[6]</sup> ในกลุ่มผู้สูงอายุ ( $\geq 55$  ปี) ที่ใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยพบว่าอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่าเมื่อเทียบกับอายุน้อยกว่า 55 ปี ( $RR = 1.43, p < 0.001$ ) และความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตเพิ่มสูงขึ้นตามอายุที่มากขึ้น โดยเมื่อเปรียบเทียบกับอายุน้อยกว่า 55 ปี จะพบว่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่า 60 ปี มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไต 1.51 เท่า ( $RR = 1.51, p < 0.01$ ) กลุ่มอายุ 60-70 ปี มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไต 1.77 เท่า ( $RR = 1.77, p < 0.01$ ) และกลุ่มอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไต 1.35 เท่า ( $RR = 1.35, p < 0.01$ )

### ซิสพลาติน

- Jongh และคณะ<sup>[24]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม 400 คน พบว่าความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตที่ช่วงอายุต่าง ๆ มีความแตกต่างกัน โดยอายุที่มากขึ้นต่อปีมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น 1.03 เท่า ( $OR = 1.03, 95\%CI 1.01-1.06; p = 0.007$ )
- Latcha และคณะ<sup>[25]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาติน 777 คน ที่ช่วงอายุต่าง ๆ เปรียบเทียบกับอายุน้อยกว่า 25 ปี พบว่ากลุ่มที่อายุตั้งแต่ 66 ปีขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะเกิด AKI มากกว่า 2.96 เท่า ( $OR = 2.96, 95\%CI 1.4-6.1; p < 0.001$ )
- การศึกษาอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Duan และคณะ<sup>[6]</sup> พบว่าอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่า 55 ปี 1.42 เท่า ( $RR = 1.42, 95\%CI 1.16-1.73; p < 0.01$ )
- Ayed และคณะ<sup>[16]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาติน 150 คน พบว่ากลุ่มที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่า 65 ปี 6 เท่า ( $OR = 6.129, 95\%CI 1.54-24.38; p = 0.01$ )

### คาร์โบพลาติน

ยังไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### ออกซาลิพลาติน

การรายงานผู้ป่วยเฉพาะรายที่เกิดพิษต่อไตจากออกซาลิพลาติน พบในช่วงอายุ 56-69 ปี<sup>[37,38,41,44]</sup> แต่ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้

### 3) สมรรถภาพร่างกาย

ซิสพลาดิน	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kidera และคณะ<sup>[12]</sup> ศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาดิน 401 คน พบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 2 มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0 หรือ 1 ถึง 1.9 เท่า (RR = 1.876, 95%CI 1.23-2.86; <math>p = 0.004</math>)</li> <li>▪ Patimarattananan และคณะ<sup>[15]</sup> ศึกษากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอชนิด squamous cell ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ 509 คน พบว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0 มีความเสี่ยงที่จะเกิด AKD มากกว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS <math>\geq 1</math> ถึง 1.8 เท่า (OR = 1.77, 95%CI 1.17-2.68; <math>p = 0.007</math>) ทั้งนี้อาจเพราะกลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0 มีขนาดยาสะสมที่สูงกว่า</li> </ul>
คาร์โบพลาดิน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้
ออกซาลิพลาดิน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้

### 4) การสูบบุหรี่

ซิสพลาดิน	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jongh และคณะ<sup>[24]</sup> ศึกษากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม 400 คน พบว่ากลุ่มที่สูบบุหรี่มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่ 2.5 เท่า (OR = 2.50, 95%CI 1.39-4.51; <math>p = 0.002</math>)</li> <li>▪ Faig และคณะ<sup>[46]</sup> ศึกษากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอชนิด squamous cell 82 คน พบว่ากลุ่มที่เกิด AKI มีการสูบบุหรี่มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด AKI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 60.7 และ 31.5 ตามลำดับ, <math>p = 0.018</math>)</li> <li>▪ Bhat และคณะ<sup>[23]</sup> ศึกษากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ 233 คน พบว่ากลุ่มที่สูบและไม่สูบบุหรี่มีความเสี่ยงที่จะเกิด AKI ไม่แตกต่างกัน (OR = 1.75, 95%CI 0.84-3.62; <math>p = 0.13</math>) แต่พบว่าสัดส่วนของกลุ่มที่มีประวัติสูบบุหรี่มีแนวโน้มที่จะเกิด AKI ที่ระดับรุนแรงมากกว่า (<math>p &lt; 0.05</math>)</li> </ul>
คาร์โบพลาดิน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้
ออกซาลิพลาดิน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้

## 5) โรคประจำตัวร่วม

การศึกษาอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Duan และคณะ<sup>[6]</sup> พบว่าพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมพบสูงขึ้นในผู้สูงอายุที่มีโรคประจำตัว โดยโรคร่วมที่พบในการศึกษาส่วนใหญ่เป็นโรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง และโรคหัวใจ

- 
- ซิสพลาติน
- Mizuno และคณะ<sup>[47]</sup> ศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาติน 1,721 คน พบว่ากลุ่มที่เป็นโรคหัวใจ (ภาวะเจ็บเค้นหน้าอก หรือโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย) มีความเสี่ยงที่จะเกิด AKI มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคนี้นี้ 3.6 เท่า (OR = 3.612, 95%CI 1.29-10.11;  $p = 0.014$ ) และพบว่ากลุ่มที่เป็นโรคเบาหวาน มีความเสี่ยงที่จะเกิด AKI มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคนี้นี้ 3.5 เท่า (OR = 3.454, 95%CI 1.54-7.75  $p < 0.003$ )
  - Miyoshi และคณะ<sup>[20]</sup> ศึกษากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม 148 คน พบว่ากลุ่มที่เป็นโรคหัวใจ (ภาวะเจ็บเค้นหน้าอก โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือโรคลิ้นหัวใจ) มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคนี้นี้ 11.7 เท่า (OR = 11.70, 95%CI 2.14-57.2;  $p = 0.002$ ) แต่ทั้งนี้ก็มีผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจเพียง 14 คน
  - Vorst และคณะ<sup>[17]</sup> ศึกษากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งรังไข่และลำคอชนิด squamous cell ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ 124 คน พบว่ากลุ่มที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง มีความเสี่ยงที่จะเกิด AKI มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคนี้นี้ 2.7 เท่า (OR = 2.7, 95%CI 1.1-6.6;  $p = 0.03$ )
  - Galfetti และคณะ<sup>[4]</sup> ศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาติน 184 คน พบว่าโรคตับแข็งและโรคความดันโลหิตสูง มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.009$  และ  $p = 0.009$  ตามลำดับ)
  - Patimarattananan และคณะ<sup>[15]</sup> ศึกษากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งรังไข่และลำคอชนิด squamous cell ที่มีการลุกลามเฉพาะที่ 509 คน พบว่ากลุ่มที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง มีความเสี่ยงที่จะเกิด AKD มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคนี้นี้ 2.3 เท่า (OR = 2.25, 95%CI 1.31-3.88;  $p = 0.003$ ) และกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวาน มีความเสี่ยงที่จะเกิด AKI มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคนี้นี้ 2.7 เท่า (OR = 2.71, 95%CI 1.06-6.97;  $p = 0.037$ )
-

คาร์โบพลาคติน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้
ออกซาลิพลาคติน	การรายงานผู้ป่วยเฉพะรายที่เกิดพิษต่อไตจากออกซาลิพลาคติน ไม่พบการกล่าวถึงปัจจัยเสี่ยงของการมีโรคร่วม <sup>[38,41,44]</sup> แต่มีผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 4 ที่เกิด ATIN จำนวน 1 คน พบว่ามีประวัติเป็นโรคหัวใจ <sup>[37]</sup> แต่ทั้งนี้ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้

#### 6) ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ

ซิสพลาคติน	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jongh และคณะ<sup>[24]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม 400 คน พบว่ากลุ่มที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษา (<math>&lt; 3.5</math> g/dL) มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะนี้ 3.5 เท่า (OR = 3.49, 95%CI 1.44-8.45; <math>p = 0.006</math>)</li> <li>▪ Miyoshi และคณะ<sup>[20]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลาม 148 คน พบว่ากลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในเลือดพื้นฐานต่ำ (<math>&lt; 3.8</math> g/dL) มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะนี้ 7 เท่า (OR = 6.99, 95%CI 1.28-38.2; <math>p = 0.025</math>)</li> <li>▪ Yamamoto และคณะ<sup>[21]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งสุตินารีเวช 112 คน พบว่ากลุ่มที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษา (<math>&lt; 3.5</math> g/dL) มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ RIFLE (ระดับ R) มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะนี้ 4.2 เท่า (OR = 4.17, 95%CI 1.44-12.10; <math>p &lt; 0.01</math>)</li> </ul>
คาร์โบพลาคติน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้
ออกซาลิพลาคติน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้

## 7) การได้รับยาที่มีพิษต่อไต

ซีสพลาติน	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sendur และคณะ<sup>[48]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซีสพลาติน 197 คน พบว่าการได้รับสารทึบรังสีที่มีไอโอดีน (iodinated contrast media) ในช่วง 1 สัปดาห์ก่อนได้รับซีสพลาติน มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับสารทึบรังสี 2.56 เท่า (OR = 2.56, 95%CI 1.28-5.11; <math>p = 0.009</math>)</li> <li>▪ Kidera และคณะ<sup>[12]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซีสพลาติน 401 คน พบว่ากลุ่มที่มีการใช้ non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็นประจำมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยานี้ 1.38 เท่า (RR = 1.375, 95%CI 1.004-1.835; <math>p = 0.047</math>)</li> <li>▪ Liu และคณะ<sup>[27]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซีสพลาติน 349 คน พบว่ากลุ่มที่มีการใช้ ACEIs (angiotensin-converting enzyme inhibitors) หรือ ARBs (angiotensin II receptor antagonists) มีความเสี่ยงที่จะเกิด AKI มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยานี้ 3.4 เท่า (OR = 3.398, 95%CI 1.35-8.55; <math>p = 0.009</math>)</li> </ul>
คาร์โบพลาติน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้
ออกซาลิพลาติน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้

### 2.4.2 ปัจจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง

#### 1) ชนิดของโรคมะเร็ง

ซีสพลาติน	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kidera และคณะ<sup>[12]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซีสพลาติน 401 คนพบว่าผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตสูงกว่ามะเร็งปอด (OR = 1.937, 95%CI 1.28-2.94; <math>p = 0.002</math>) แต่ทั้งนี้ในการศึกษายังไม่สามารถอธิบายเหตุผลที่เกิดขึ้นได้</li> </ul>
คาร์โบพลาติน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้
ออกซาลิพลาติน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้

## 2) ระยะของโรคมะเร็ง

ซิสพลาดิน	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mizuno และคณะ<sup>[47]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาดิน 1,721 คน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ 4 มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ามะเร็งระยะอื่น 1.8 เท่า (OR = 1.797, 95%CI 1.14-2.83; <math>p = 0.011</math>)</li> </ul>
คาร์โบพลาดิน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้
ออกซาลิพลาดิน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้

### 2.4.3 ปัจจัยเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็ง

#### 1) ขนาดยา

ซิสพลาดิน	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jongh และคณะ<sup>[24]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม 400 คน พบว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยามาตรฐาน <math>\geq 80 \text{ mg/m}^2</math> มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยามาตรฐาน <math>&lt; 80 \text{ mg/m}^2</math> 2 เท่า (OR = 2.07, 95%CI 0.99-4.30; <math>p = 0.052</math>)</li> <li>Liu และคณะ<sup>[27]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาดิน 349 คน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาวันเดียวต่อรอบการรักษา มีความเสี่ยงที่จะเกิด AKI มากกว่ากลุ่มที่มีการแบ่งให้ยา <math>\geq 2</math> วัน ต่อรอบการรักษา (OR = 2.853, 95%CI 1.23-6.62; <math>p = 0.015</math>) ทั้งนี้อาจเพราะขนาดยาที่ได้รับต่อครั้งมีขนาดสูงกว่า</li> <li>Helpfenstein และคณะ<sup>[14]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอชนิด squamous cell 314 คน พบว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยามาตรฐาน <math>100 \text{ mg/m}^2</math> ทุก 3 สัปดาห์ (จำนวน 3 รอบ) มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยามาตรฐาน <math>40\text{-}50 \text{ mg/m}^2</math> ทุกสัปดาห์ (จำนวน 6-7 รอบ) 1.9 เท่า (OR = 1.88, 95%CI 1.12-3.16; <math>p = 0.016</math>)</li> </ul>
คาร์โบพลาดิน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้
ออกซาลิพลาดิน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้



## 2) จำนวนรอบที่ได้รับยา

ซิสพลาติน	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Prasaja และคณะ<sup>[8]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาติน 88 คนพบว่า การทำงานของไต (CrCl) ที่ลดลงสัมพันธ์กับจำนวนรอบที่ได้รับยาที่มากขึ้น (<math>r = -0.946, r^2 = 89.5</math>)</li> <li>■ Yamamoto และคณะ<sup>[21]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งรังสีสุตินิกาโรเวซ 112 คนพบว่าจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต โดยกลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมด &gt; 7 รอบ มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ≤ 7 รอบ (OR = 5.620, 95%CI 1.11-28.50; <math>p = 0.04</math>)</li> <li>■ Park และคณะ<sup>[45]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งรังสีปอด 207 คน พบว่าจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดสัมพันธ์กับการเกิด AKI (OR = 1.39, 95%CI 1.13-1.71; <math>p = 0.001</math>) โดยกลุ่มที่เกิด AKI มีจำนวนรอบที่ได้รับยามากกว่า ((ค่ามัธยฐาน 5 รอบ (พิสัย 1-14 รอบ) และ 4 รอบ (พิสัย 1-12 รอบ) ตามลำดับ, <math>p &lt; 0.001</math>))</li> <li>■ Galfetti และคณะ<sup>[4]</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาติน 184 คน พบว่ากลุ่มที่มีจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด ≤ 4 รอบ สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (<math>p = 0.003</math>) ทั้งนี้เพราะมีผู้ป่วยที่หยุดการรักษาก่อนกำหนดเนื่องจากเกิดพิษต่อไตร้อยละ 8.1 จึงอาจทำให้กลุ่มที่เกิดพิษต่อไตมีจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดน้อยกว่า โดยพบว่ากลุ่มที่มีจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด ≤ 4 รอบ มีสัดส่วนที่เกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่มีจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด &gt; 4 รอบ (ร้อยละ 50 และ 27 ตามลำดับ, <math>p = 0.002</math>)</li> </ul>
คาร์โบพลาติน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้
ออกซาลิพลาติน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้

## 3) รังสีรักษาร่วม

ซิสพลาติน	ยังไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเพราะพบการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและลำคอ <sup>[16]</sup> และมะเร็งปอด <sup>[12,20]</sup> รวมถึงการศึกษาที่วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้ยังมีน้อย
คาร์โบพลาติน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้
ออกซาลิพลาติน	ยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยนี้

## บทที่ 3

### ระเบียบวิธีวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษาเชิงสังเกต (Observation study) เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

#### 3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

##### 3.2.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยมะเร็งทุกคนที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ที่เข้ามารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

##### 3.2.2 กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ที่เข้ามารับการรักษาและสิ้นสุดการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 ที่มีคุณสมบัติ ดังนี้

- เกณฑ์การคัดเลือกเข้า
  1. ผู้ป่วยชาวไทยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
  2. ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมรอบที่ 1 ในช่วงเวลาของการศึกษา และเป็นแผนการรักษาแรกที่พบเท่านั้น
  3. มีการติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตลอดช่วงเวลาของการศึกษา
  4. สมรรถภาพร่างกายอยู่ในระดับปานกลางถึงดี (ECOG PS 0-2)
- เกณฑ์การคัดเลือกออก
  1. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนที่ไม่สมบูรณ์เพียงพอในการวิเคราะห์ผลการศึกษา
  2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งไต หรือมีการลุกลามไปที่ไต

### 3.2.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

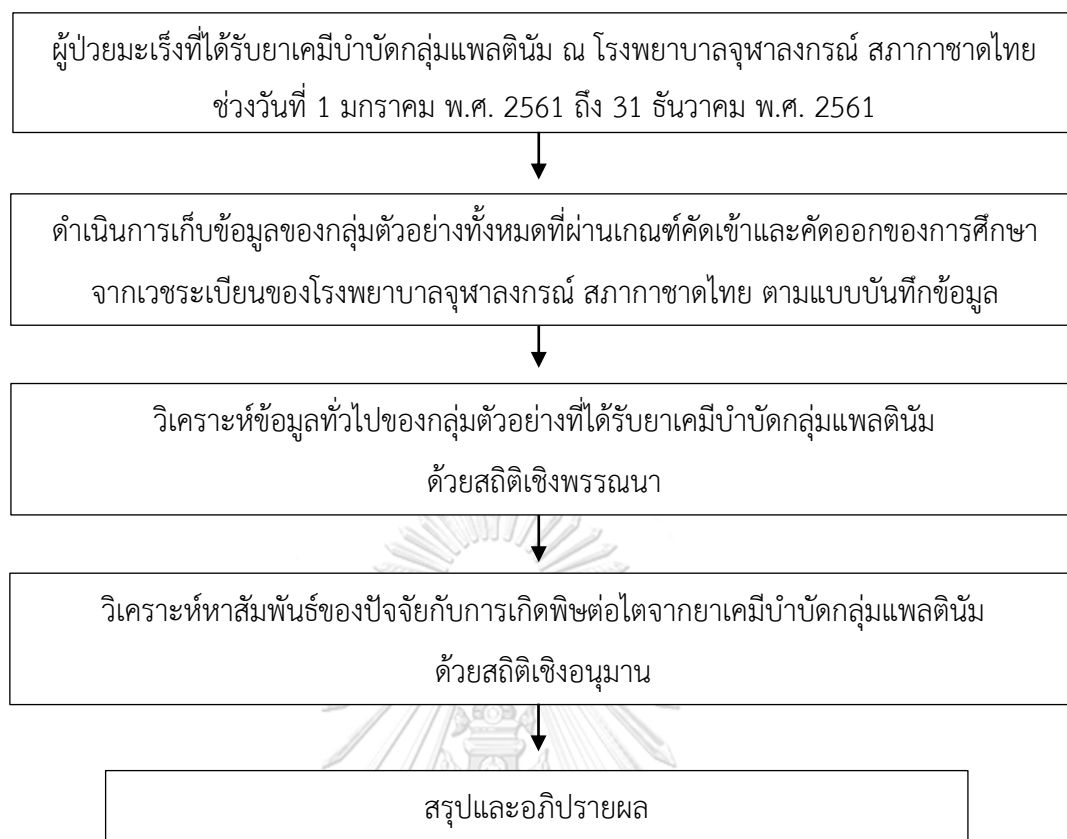
ศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยทั้งหมด 10 ปัจจัย โดยใช้สถิติวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis) ซึ่งมีหลักการคำนวณหาขนาดตัวอย่าง (n)<sup>[49]</sup> ดังนี้

$$N \geq 30p; \text{ เมื่อ } p = \text{จำนวนตัวแปร/ปัจจัยที่ต้องการศึกษา}$$

ดังนั้น ในการศึกษานี้จะต้องใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย  $30 \times 12$  ปัจจัย = 360 คน

### 3.3 วิธีการดำเนินการศึกษา

- 1) ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับอุบัติเหตุการณและปัจจัยที่สัมพันธ์การเกิดพิษต่อไตของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม จากการศึกษาในประเทศไทยและต่างประเทศ
- 2) สร้างและจัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา
- 3) ดำเนินการขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สภากาชาดไทย และจัดทำบันทึกข้อความถึงผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อขออนุญาตดำเนินการเก็บข้อมูลและนำข้อมูลมาใช้ในการศึกษา
- 4) เมื่อผ่านการรับรองจริยธรรมและได้รับอนุญาตเรียบร้อยแล้ว ติดต่อประสานงานเพื่อขออนุญาตหัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม และเจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงาน ณ หน่วยงานเคมีบำบัดผู้ป่วยนอก รวมถึงหน่วยงานเวชระเบียน โดยชี้แจงวัตถุประสงค์ รายละเอียดของการศึกษา เพื่อนำข้อมูลของผู้ป่วยที่บันทึกโดยทีมดูแลมาใช้ในการศึกษา
- 5) ดำเนินการเก็บข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าของการศึกษา โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนออนไลน์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตามแบบบันทึกข้อมูล (หัวข้อเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา 3.4)
- 6) ตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล และนำข้อมูลไปวิเคราะห์ด้วยวิธีการทางสถิติ
- 7) สรุปและอภิปรายผลการศึกษา



รูปที่ 4 ขั้นตอนการดำเนินการศึกษา

### 3.4 เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ เป็นแบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (ภาคผนวก ก) ประกอบด้วย 4 ส่วน คือ

#### ส่วนที่ 1 ข้อมูลคุณลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนักตัว ส่วนสูง พื้นที่ผิวร่างกาย ดัชนีมวลกาย คะแนนสมรรถภาพร่างกาย การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ โรคประจำตัว ยาอื่นที่ใช้ร่วม

#### ส่วนที่ 2 ข้อมูลโรคมะเร็งและการรักษา

ได้แก่ ชนิดและระยะของโรคมะเร็ง สูตรยาเคมีบำบัด ขนาดยามาตรฐาน ขนาดยาสะสม จำนวนรอบที่ได้รับยา การแบ่งให้ยาต่อรอบการรักษา การให้สารน้ำป้องกัน ประวัติการรักษามะเร็งในอดีตช่วง 6 เดือนก่อนหน้า (รังสีรักษา การผ่าตัด และยาเคมีบำบัดที่ได้รับ)

### ส่วนที่ 3 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ได้แก่ ค่าการทำงานของตับและไต ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด อิเล็กโทรไลต์ ระดับอัลบูมินในเลือด กรดยูริกในเลือด

### ส่วนที่ 4 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่

ระบบโลหิต ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง เกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ นิวโทรฟิลต่ำ  
ระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน แผลในช่องปาก ท้องเสีย และท้องผูก  
ระบบประสาท ได้แก่ เส้นประสาทอักเสบ และการได้ยินผิดปกติ

### 3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS version 22.0 (SPSS. Co., Ltd., Bangkok Thailand)

1) วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาแจกแจงในรูปร้อยละ ความถี่ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ ตามลักษณะของข้อมูล

2) วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ด้วยสถิติเชิงอนุมาน (ตารางที่ 5)

### ตารางที่ 5 สถิติที่ใช้ทดสอบข้อมูลในส่วนผลการศึกษาตามสมมติฐานของการวิจัย

สมมติฐาน	ชนิดของตัวแปร	สถิติที่ใช้ทดสอบ
เพศ อายุ สมรรถภาพร่างกาย การสูบบุหรี่ โรคประจำตัว การได้รับยาที่มีพิษต่อไต ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ ชนิดของโรคมะเร็ง ระยะของโรคมะเร็ง ขนาดยา จำนวนรอบที่ได้รับยา และรังสีรักษาร่วม มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม	<b>ตัวแปรต้น (ตัวแปรกลุ่ม)</b> - เพศ อายุ สมรรถภาพร่างกาย การสูบบุหรี่ โรคประจำตัว การได้รับยาที่มีพิษต่อไต ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ ชนิดของโรคมะเร็ง ระยะของโรคมะเร็ง ขนาดยา จำนวนรอบที่ได้รับยา และรังสีรักษาร่วม <b>ตัวแปรตาม (ตัวแปรกลุ่ม)</b> - การเกิดพิษต่อไต	multiple logistic regression analysis โดยแสดงค่า odds ratio (OR) ที่ 95%CI และกำหนด $p < 0.05$

### 3.6 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

#### 1) หลักความเคารพในบุคคล

การศึกษาครั้งนี้เป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน (chart review) ในทางปฏิบัติไม่สามารถขอความยินยอมในการใช้ข้อมูลของผู้ป่วยได้ทุกคน แต่ทั้งนี้ข้อมูลส่วนตัวและรายละเอียดการรักษาของผู้ป่วยจะถูกปกปิดเป็นความลับ ทั้งระหว่างการศึกษาและหลังจบการศึกษา การบันทึกข้อมูลจะมีการแปลงเป็นรหัสแทนก่อน และการนำเสนอผลการศึกษาก็จะเป็นไปเพื่อประโยชน์ทางวิชาการเท่านั้น

#### 2) หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย

เนื่องจากการรายงานพิษต่อไตจากการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมโดยเฉพาะซิสพลาติน ซึ่งในทางปฏิบัติมีมาตรการป้องกันพิษต่อไตเป็นอย่างดี แต่พบว่าไม่สามารถป้องกันการเกิดพิษต่อไตได้สมบูรณ์ แสดงให้เห็นว่ายังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลร่วมด้วย ดังนั้น ข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยครั้งนี้จะรวบรวมเพื่อนำมาวิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ซึ่งจะไม่ได้ให้ประโยชน์โดยตรงแก่ผู้ป่วยที่ให้ข้อมูล แต่ข้อมูลของผู้ป่วยจะเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้ผลการศึกษาครั้งนี้เกิดประโยชน์ต่อส่วนรวมสำหรับผู้ป่วยที่จะได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในอนาคต

#### 3) หลักความยุติธรรม

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมทุกคน มีโอกาสถูกนำข้อมูลมาใช้ในการศึกษาเท่า ๆ กัน ตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกตามที่ระบุไว้ในการศึกษา ในช่วงระยะเวลาของการศึกษาเท่านั้น

## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยผู้วิจัยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่มารับยาเคมีบำบัดรอบแรก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 และผลการวิเคราะห์ข้อมูลมีรายละเอียดดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ส่วนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็งและการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

ส่วนที่ 3 ข้อมูลการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

ส่วนที่ 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

#### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

##### 1.1 คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าของการศึกษา 1,721 คน และมีผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษา 6 คน (มีประวัติการรักษาโรคมะเร็งจากโรงพยาบาลอื่นไม่ชัดเจน 4 คน และมีการลุกลามของมะเร็งไปที่ไต 2 คน) จึงมีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและออกทั้งหมด 1,715 คน จากนั้นใช้วิธีการสุ่มกลุ่มตัวอย่างแบบโควตาโดยแบ่งตามชนิดของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมชนิดละ 120 คน แล้วจึงใช้วิธีการสุ่มแบบมีระบบเพื่อให้ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่าง 360 คน แต่พบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีระดับซีรัมครีเอตินินพื้นฐานก่อนเริ่มยา 14 คน และผู้ป่วยที่ไม่มีการติดตามระดับซีรัมครีเอตินินหลังได้รับยา 10 คน จึงเหลือกลุ่มตัวอย่าง 336 คน แต่เนื่องจากสถานการณ์โรคระบาดโควิด 19 ที่มีการระบาดอย่างต่อเนื่องยาวนาน จึงมีข้อจำกัดในการเข้าไปเก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รวมถึงมีระยะเวลาในการศึกษาที่จำกัด ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงสามารถเก็บรวบรวมข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างได้ทั้งหมด 240 คน

จากการศึกษาข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมทั้งหมด 240 คน มีเพศหญิง 131 คน (ร้อยละ 54.6) และเพศชาย 109 คน (ร้อยละ 45.4) อายุเฉลี่ย  $55.6 \pm 12.6$  ปี น้ำหนักตัว

เฉลี่ย  $59.8 \pm 12.8$  กิโลกรัม ดัชนีมวลกายเฉลี่ย  $22.9 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$  ส่วนใหญ่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 1 ร้อยละ 74.6 ไม่สูบบุหรี่และไม่ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่าร้อยละ 50.0 และมีโรคประจำตัวอื่น ๆ นอกจากโรคเบาหวานเล็กน้อย 1 โรค ร้อยละ 59.6 โดยโรคประจำตัวที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง และเบาหวาน ตามลำดับ (ตารางที่ 6)

ส่วนลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม พบว่าเพศชายเกิดพิษต่อไตมากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 36.7 และ 17.6 ตามลำดับ,  $p = 0.001$ ) อายุเฉลี่ยของกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน ( $55.6 \pm 12.1$  และ  $55.6 \pm 12.8$  ปี ตามลำดับ,  $p = 0.983$ ) ส่วนน้ำหนักตัวเฉลี่ยของกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต ( $63.8 \pm 17.4$  และ  $58.4 \pm 10.3$  กิโลกรัม ตามลำดับ,  $p = 0.024$ ) โดยกลุ่มที่มีน้ำหนักตัวเฉลี่ยตั้งแต่ 60 กิโลกรัมขึ้นไป เกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มน้ำหนักตัวเฉลี่ยน้อยกว่า 60 กิโลกรัม ( $p = 0.021$ ) แต่กลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตมีดัชนีมวลกายเฉลี่ยไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.155$ ) และกลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 2 เกิดพิษต่อไตร้อยละ 71.4 สูงกว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0 หรือ 1 ( $p = 0.003$ ) อีกทั้งกลุ่มที่มีประวัติเคยสูบบุหรี่แต่เลิกแล้วเกิดพิษต่อไตร้อยละ 38.9 มากกว่ากลุ่มที่ยังสูบบุหรี่หรือไม่เคยสูบบุหรี่ ( $p = 0.024$ ) นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป เกิดพิษต่อไตร้อยละ 35.4 มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวหรือมีเพียง 1 โรค ( $p = 0.030$ ) โดยมีผู้ป่วยโรคเกาต์เกิดพิษต่อไตมากถึงร้อยละ 83.3 ( $p = 0.005$ ) (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ( $n = 240$ )

คุณลักษณะทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด ( $n = 177$ )	เกิด ( $n = 63$ )	
<b>เพศ</b>				
หญิง	131 (54.6)	108 (82.4)	23 (17.6)	<b>0.001</b>
ชาย	109 (45.4)	69 (63.3)	40 (36.7)	
<b>อายุ (years)</b>				
Mean $\pm$ S.D.	$55.56 \pm 12.62$	$55.55 \pm 12.83$	$55.59 \pm 12.12$	0.983 <sup>b</sup>
Min-Max	18-83			
<b>กลุ่มอายุ (years)</b>				
น้อยกว่า 65	174 (72.5)	127 (73.0)	47 (27.0)	0.663
ตั้งแต่ 65 ขึ้นไป	66 (27.5)	50 (75.8)	16 (24.2)	



**ตารางที่ 6** คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการบำบัดด้วยเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม (n = 240) (ต่อ)

คุณลักษณะทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด (n = 177)	เกิด (n = 63)	
<b>น้ำหนักตัว (kg)</b>				
Mean ± S.D.	59.80 ± 12.75	58.40 ± 10.33	63.75 ± 17.39	<b>0.024<sup>b</sup></b>
Min-Max	37.00-139.20			
<b>กลุ่มน้ำหนัก (กิโลกรัม)</b>				
น้อยกว่า 60	129 (53.8)	103 (79.8)	26 (20.2)	<b>0.021</b>
ตั้งแต่ 60 ขึ้นไป	111 (46.3)	74 (66.7)	37 (33.3)	
<b>ดัชนีมวลกาย (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Mean ± S.D.	22.87 ± 4.14	22.64 ± 3.74	23.51 ± 5.09	0.155 <sup>b</sup>
Min-Max	14.48-40.67			
<b>เกณฑ์ดัชนีมวลกาย (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
น้อยกว่า 18.5	28 (11.7)	21 (75.0)	7 (25.0)	0.787
18.5-22.9	99 (41.3)	75 (75.8)	24 (24.2)	
ตั้งแต่ 23.0 ขึ้นไป	113 (47.1)	81 (71.7)	32 (28.3)	
<b>คะแนนสมรรถภาพร่างกาย</b>				
ECOG PS 0	54 (22.5)	35 (64.8)	19 (35.2)	<b>0.003</b>
ECOG PS 1	179 (74.6)	140 (78.2)	39 (21.8)	
ECOG PS 2	7 (2.9)	2 (28.6)	5 (71.4)	
<b>การสูบบุหรี่</b>				
ไม่สูบบุหรี่	136 (56.7)	107 (78.7)	29 (21.3)	<b>0.024</b>
ยังสูบบุหรี่	17 (7.1)	13 (76.5)	4 (23.5)	
เคยสูบบุหรี่แต่เลิกแล้ว	72 (30.0)	44 (61.1)	28 (38.9)	
ไม่ระบุ	15 (6.2)			
<b>การดื่มแอลกอฮอล์</b>				
ไม่ดื่ม	125 (52.1)	95 (76.0)	30 (24.0)	0.168
ยังดื่มอยู่	38 (15.8)	23 (60.5)	15 (39.5)	
เคยดื่มแต่เลิกแล้ว	43 (17.9)	30 (69.8)	13 (30.2)	
ไม่ระบุ	34 (14.2)			

**ตารางที่ 6** คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม (n = 240) (ต่อ)

คุณลักษณะทั่วไป	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด (n = 177)	เกิด (n = 63)	
<b>โรคประจำตัว</b>				
ไม่มี	97 (40.4)	78 (80.4)	19 (19.6)	0.053
มี	143 (59.6)	99 (69.2)	44 (30.8)	
<b>จำนวนโรคประจำตัว</b>				
ไม่มี	97 (40.4)	78 (80.4)	19 (19.6)	<b>0.030</b>
1 โรค	47 (19.6)	37 (78.7)	10 (21.3)	
ตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป	96 (40.0)	62 (64.6)	34 (35.4)	
Min-Max = 0-6				
<b>ชนิดของโรคประจำตัว*</b>				
โรคความดันโลหิตสูง	102 (42.5)	71 (69.6)	31 (30.4)	0.210
โรคไขมันในเลือดสูง	57 (23.8)	38 (66.7)	19 (33.3)	0.164
โรคเบาหวาน	44 (18.3)	30 (68.2)	14 (31.8)	0.353
โรคหัวใจ	13 (5.4)	8 (61.5)	5 (38.5)	0.334
โรคโลหิตจาง	11 (4.6)	10 (90.9)	1 (9.1)	0.297
โรคหลอดเลือดอุดตัน	11 (4.6)	6 (54.5)	5 (45.5)	0.163
โรคหลอดเลือดสมอง	9 (3.8)	6 (66.7)	3 (33.3)	0.701
โรคไต	8 (3.3)	4 (50.0)	4 (50.0)	0.212
ไวรัสตับอักเสบบี/ซี	8 (3.3)	4 (50.0)	4 (50.0)	0.212
หอบหืด/ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	6 (2.5)	4 (66.7)	2 (33.3)	0.654
โรคเกาต์	6 (2.5)	1 (16.7)	5 (83.3)	<b>0.005</b>
โรคไทรอยด์	5 (2.1)	2 (40.0)	3 (60.0)	0.115
โรคตับแข็ง	4 (1.7)	3 (75.0)	1 (25.0)	1.000
โรคประจำตัวอื่น ๆ**	18 (7.5)	11 (61.1)	7 (38.9)	0.263

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test, <sup>b</sup> Independent samples T-test

\* ผู้ป่วยบางคนอาจมีโรคประจำตัวได้มากกว่า 1 โรค

\*\* โรคประจำตัวอื่น ๆ เช่น major depressive disorder, pulmonary and lymph node tuberculosis, human Immunodeficiency Virus , systemic lupus erythematosus เป็นต้น

ด้านข้อมูลการรักษาและการใช้ยาอื่น ๆ ร่วมระหว่างการรักษาโรคมะเร็ง พบว่าส่วนใหญ่มีการใช้ยาอื่นนอกจากยาเคมีบำบัด 1-2 ชนิด (ร้อยละ 43.8) มีการใช้กลุ่มยาแก้ปวดมากกว่าครึ่งหนึ่ง รองลงมา มีการใช้ยาลดความดันโลหิต ร้อยละ 32.5 ทั้งนี้พบว่ากลุ่มที่เกิดพิษต่อไตส่วนใหญ่มีการใช้ยาอื่นร่วมอย่างน้อย 3 ชนิดขึ้นไป (ร้อยละ 29.6) และกลุ่มที่มีการใช้กลุ่มยาลดความดันโลหิต/ยาต้านเกล็ดเลือดพบการเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาเหล่านี้ (ร้อยละ 52.6 และ 24.0,  $p = 0.012$ ) ดังตารางที่ 7 (รายละเอียดยาแต่ละชนิดดูเพิ่มเติมในภาคผนวก ข)

ตารางที่ 7 การใช้ยาชนิดอื่นร่วมในช่วงเวลาของการรักษา (n=240)

การใช้ยาชนิดอื่น ๆ ร่วม	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด (n = 177)	เกิด (n = 63)	
<b>การใช้ยาชนิดอื่นร่วม</b>				
ไม่มี	54 (22.5)	41 (75.9)	13 (24.1)	0.694
1-2 ชนิด	105 (43.8)	79 (75.2)	26 (24.8)	
ตั้งแต่ 3 ชนิดขึ้นไป	81 (33.8)	57 (70.4)	24 (29.6)	
Mean $\pm$ S.D. = 2.13 $\pm$ 2.09				
Min-Max = 0-11				
<b>กลุ่มยาที่มีการใช้ร่วม*</b>				
ยาโรคความดันโลหิตสูง	78 (32.5)	56 (71.8)	22 (28.2)	0.633
ยาโรคไขมันในเลือดสูง	51 (21.3)	34 (66.7)	17 (33.3)	0.195
ยาโรคเบาหวาน	29 (12.1)	20 (69.0)	9 (31.0)	0.532
ยาลดความดันโลหิต/	19 (7.9)	9 (47.4)	10 (52.6)	<b>0.012</b>
ยาต้านเกล็ดเลือด				
ยาต้านจุลชีพ	43 (17.9)	36 (83.7)	7 (16.3)	0.101
ยาแก้ปวด	124 (51.7)	87 (70.2)	37 (29.8)	0.191
<b>การได้รับสารทึบรังสี</b>				
ไม่ได้รับ	95 (39.6)	72 (75.8)	23 (24.2)	0.561
ได้รับ	145 (60.4)	105 (72.4)	40 (27.6)	

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test

\* ผู้ป่วยแต่ละคนอาจได้รับยาแต่ละกลุ่มมากกว่า 1 ชนิด

## 1.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน (baseline laboratory)

ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยจำนวน 240 คน พบว่า มีระดับซีรัมครีเอทีนีน (serum creatinine; Scr) พื้นฐานเฉลี่ย  $0.8 \pm 0.4$  mg/dl และมีอัตราการกรองของไตเฉลี่ย (estimated glomerular filtration rate; eGFR) พื้นฐาน  $96.1 \pm 20.2$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ระดับอัลบูมินในเลือด (serum albumin) พื้นฐานเฉลี่ย  $3.7 \pm 0.6$  g/dl โดยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไต มีค่าการทำงานของไตพื้นฐานและระดับอัลบูมินในเลือดพื้นฐานไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.391$ ) ส่วนค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) ทั้งปริมาณเม็ดเลือดขาว (white blood cell count; WBC) ปริมาณเกล็ดเลือด (platelete count; PLT) และจำนวนเม็ดเลือดขาวสมบูรณ์ (absolute neutrophil count; ANC) ของกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตมีค่าพื้นฐานเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติไม่แตกต่างกัน ( $p > 0.05$ ) ส่วนระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin; HGB) พื้นฐานเฉลี่ยของกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไต มีค่าเฉลี่ยต่ำกว่าเกณฑ์ปกติเล็กน้อยไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.788$ ) (ตารางที่ 8)

ตารางที่ 8 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน (n = 240)

ผลตรวจทาง ห้องปฏิบัติการพื้นฐาน	Mean $\pm$ S.D. (Min-Max)	การเกิดพิษต่อไต		p- value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด (n = 177)	เกิด (n = 63)	
ระดับ Scr (ค่าปกติ 0.5-1.0, ข 0.7-1.2 mg/dl)	$0.78 \pm 0.42$ (0.28-5.92)	$0.74 \pm 0.23$	$0.88 \pm 0.72$	0.146 <sup>b</sup>
ค่า eGFR (CKD-EPI <sup>c</sup> ) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	$96.08 \pm 20.22$ (6.76-139.71)	$96.52 \pm 19.25$	$94.85 \pm 22.84$	0.575 <sup>b</sup>
ระดับอัลบูมินในเลือด (n = 119) (ค่าปกติ 3.5-5.0 g/dl)	$3.70 \pm 0.63$ (0.60-4.80)	$3.74 \pm 0.54$	$3.61 \pm 0.80$	0.391 <sup>b</sup>
ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ				
ไม่มี ( $\geq 3.5$ g/dl)	78 (32.5)	57 (73.1)	21 (26.9)	0.276
มี (< 3.5 g/dl)	41 (17.1)	26 (63.4)	15 (36.6)	
ไม่ระบุ	121 (50.4)			

ตารางที่ 8 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน (n = 240) (ต่อ)

ผลตรวจทาง ห้องปฏิบัติการพื้นฐาน	Mean $\pm$ S.D. (Min-Max)	การเกิดพิษต่อไต		p- value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด (n = 177)	เกิด (n = 63)	
ระดับฮีโมโกลบิน (ค่าปกติ ญ 12-15, ช 13-17 g/dl)	11.70 $\pm$ 2.06 (6.20-17.30)	11.68 $\pm$ 2.06	11.77 $\pm$ 2.07	0.778 <sup>b</sup>
ปริมาณเกล็ดเลือด (ค่าปกติ 150-450 $\times 10^3$ /ul)	326.61 $\pm$ 128.17 (79-879)	319.90 $\pm 125.14$	345.44 $\pm 135.59$	0.175 <sup>b</sup>
ปริมาณเม็ดเลือดขาว (ค่าปกติ 4.5-11.0 $\times 10^3$ /ul)	8.61 $\pm$ 4.12 (2.82-31.96)	8.23 $\pm$ 3.97	9.65 $\pm$ 4.38	<b>0.019<sup>b</sup></b>
จำนวนเม็ดเลือดขาวสมบูรณ์ (ค่าปกติ 1.8-7.8 $\times 10^3$ /mm <sup>3</sup> )	6.13 $\pm$ 4.78 (1.81-55.00)	5.91 $\pm$ 5.11	6.75 $\pm$ 3.67	0.231 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test, <sup>b</sup> Independent samples T-test

<sup>c</sup> CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation

เมื่อพิจารณาค่าการทำงานของไตพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด พบว่ามีค่าการทำงานของไตพื้นฐานที่ดีมี eGFR พื้นฐานมากกว่า 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> และเมื่อเปรียบเทียบค่าการทำงานของไตพื้นฐานเริ่มต้นของกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด พบว่ามีระดับ Scr พื้นฐานและ eGFR พื้นฐานไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) (ตารางที่ 9)

**ตารางที่ 9** การทำงานของไตพื้นฐานเฉลี่ยของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด

ค่าการทำงานของไตพื้นฐาน	Mean $\pm$ S.D. (Min-Max)	การเกิดพิษต่อไต		p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด	เกิด	
<b>ระดับ Scr พื้นฐานเฉลี่ย (mg/dl)</b>				
ซิสพลาติน (n = 95)	0.74 $\pm$ 0.18 (0.32-1.17)	0.73 $\pm$ 0.16	0.74 $\pm$ 0.20	0.759
คาร์โบพลาติน (n = 81)	0.80 $\pm$ 0.31 (0.28-2.20)	0.79 $\pm$ 0.27	0.91 $\pm$ 0.48	0.408
ออกซาลิพลาติน (n = 64)	0.81 $\pm$ 0.71 (0.33-5.92)	0.70 $\pm$ 0.25	1.47 $\pm$ 1.74	0.218
<b>ค่า eGFR พื้นฐาน (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>				
ซิสพลาติน (n = 95)	99.84 $\pm$ 15.36 (61.39-139.71)	99.10 $\pm$ 15.47	100.77 $\pm$ 15.35	0.601
คาร์โบพลาติน (n = 81)	92.27 $\pm$ 22.35 (29.10-138.86)	93.29 $\pm$ 21.92	86.38 $\pm$ 24.83	0.326
ออกซาลิพลาติน (n = 64)	95.34 $\pm$ 22.90 (6.76-135.21)	98.09 $\pm$ 18.71	78.52 $\pm$ 37.39	0.160

<sup>a</sup> Independent samples T-test

และเมื่อจำแนกอัตราการกรองของไตเฉลี่ยพื้นฐานเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ มากกว่า 90, 60-90 และน้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> พบว่าผู้ป่วยที่มี eGFR พื้นฐานที่ต่างกัน มีสัดส่วนการเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.452$ ) แต่กลุ่มที่มี eGFR พื้นฐานน้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> มีสัดส่วนการเกิดพิษต่อไตมากที่สุดร้อยละ 33.3 (4 คน) โดยพบว่ากลุ่มที่มี eGFR พื้นฐานน้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> เกิดพิษต่อไตจากคาร์โบพลาทินและออกซาลิพลาทิน ร้อยละ 28.6 และ 40.0 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้รับซิสพลาทินไม่พบผู้ป่วยที่มี eGFR พื้นฐานน้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (ตารางที่ 10)

**ตารางที่ 10** การทำงานของไตพื้นฐานจำแนกตามระดับการทำงานของไตที่ผิดปกติ

ค่าการทำงานของไตพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด	เกิด	
<b>ค่า eGFR พื้นฐาน</b>		<b>n = 177</b>	<b>n = 63</b>	
< 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	12 (5.0)	8 (66.7)	4 (33.3)	0.452
60-90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	62 (25.8)	47 (75.8)	15 (24.2)	
> 90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	166 (69.2)	122 (73.5)	44 (26.5)	
<b>ค่า eGFR พื้นฐาน</b>				
<b>ซิสพลาทิน</b>	<b>n = 95</b>	<b>n = 53</b>	<b>n = 42</b>	
60-90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	23 (24.2)	13 (56.5)	10 (43.5)	0.935
> 90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	72 (75.8)	40 (55.6)	32 (44.4)	
<b>คาร์โบพลาทิน</b>	<b>n = 81</b>	<b>n = 69</b>	<b>n = 12</b>	
< 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	7 (8.6)	5 (71.4)	2 (28.6)	0.357
60-90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	25 (30.9)	23 (92.0)	2 (8.0)	
> 90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	49 (60.5)	41 (83.7)	8 (16.3)	
<b>ออกซาลิพลาทิน</b>	<b>n = 64</b>	<b>n = 55</b>	<b>n = 9</b>	
< 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	5 (7.8)	3 (60.0)	2 (40.0)	0.110
60-90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	14 (21.9)	11 (78.6)	3 (21.4)	
> 90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	45 (70.3)	41 (91.1)	4 (8.9)	

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test

นอกจากนี้ ในการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามระดับอัลบูมินในเลือดระหว่างการรักษา จำนวน 120 คน คิดเป็นร้อยละ 50.0 โดยมีระดับอัลบูมินในเลือดเฉลี่ย  $3.6 \pm 0.5$  g/dl และเกิดภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษา ( $< 3.5$  g/dl) ร้อยละ 35.8 ซึ่งพบว่ากลุ่มที่เกิดพิษต่อไตมีระดับอัลบูมินในเลือดเฉลี่ยระหว่างการรักษาน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต ( $3.5 \pm 0.5$  และ  $3.7 \pm 0.6$  mg/dl ตามลำดับ,  $p = 0.036$ ) และกลุ่มที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษาเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 46.5 และ 22.1 ตามลำดับ,  $p = 0.005$ ) (ตารางที่ 11)

**ตารางที่ 11** ระดับอัลบูมินในเลือดและการเกิดภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษา (n = 120)

ระดับอัลบูมินในเลือด ในช่วงของการรักษา	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		p-value
		ไม่เกิด (n = 83)	เกิด (n = 37)	
<b>ระดับอัลบูมินในเลือดเฉลี่ย (g/dl)</b>				
Mean $\pm$ S.D.	$3.61 \pm 0.54$	$3.68 \pm 0.55$	$3.45 \pm 0.50$	<b>0.036<sup>a</sup></b>
Min-Max	(2.10-4.50)			
<b>มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ</b>				
ไม่มี ( $\geq 3.5$ g/dl)	77 (32.1)	60 (77.9)	17 (22.1)	<b>0.005<sup>b</sup></b>
มี ( $< 3.5$ g/dl)	43 (17.9)	23 (53.5)	20 (46.5)	
ไม่ระบุ	120 (50.0)			

<sup>a</sup> Independent samples T-test, <sup>b</sup> Pearson Chi-square test



## ส่วนที่ 2 ข้อมูลโรคมะเร็งและการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

### 2.1 การรักษาโรคมะเร็งในอดีต

ข้อมูลประวัติการรักษาโรคมะเร็งในช่วง 6 เดือนก่อนหน้า พบว่ามีผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษา 34 คน (ร้อยละ 14.2) เคยได้รับการรักษาโรคมะเร็งโดยการผ่าตัด 81 คน (ร้อยละ 33.8) และเคยใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม 18 คน (ร้อยละ 7.5) ส่วนใหญ่เคยได้รับซิสพลาตินมาก่อน 12 คน (ร้อยละ 5.0) ทั้งนี้กลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตมีประวัติการรักษามะเร็งในอดีตไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนเกิดพิษต่อไตมากกว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษา (ร้อยละ 28.6 และ 11.8 ตามลำดับ,  $p = 0.038$ ) (ตารางที่ 12)

ตารางที่ 12 การรักษาโรคมะเร็งในอดีตภายในช่วง 6 เดือนก่อนหน้า (n = 240)

ประวัติการรักษามะเร็งในอดีต	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด (n = 177)	เกิด (n = 63)	
<b>เคยได้รับรังสีรักษา</b>				
ไม่เคย	206 (85.8)	147 (71.4)	59 (28.6)	<b>0.038</b>
เคย	34 (14.2)	30 (88.2)	4 (11.8)	
<b>เคยรักษาโดยการผ่าตัด</b>				
ไม่เคย	159 (66.3)	115 (72.3)	44 (27.7)	0.483
เคย	81 (33.8)	62 (76.5)	19 (23.5)	
<b>เคยได้รับยากกลุ่มแพลตินัม</b>				
ไม่เคย	222 (92.5)	162 (73.0)	60 (27.0)	0.416
เคย	18 (7.5)	15 (83.3)	3 (16.7)	
<b>ยากกลุ่มแพลตินัมที่เคยได้รับ*</b>				
ซิสพลาติน	12 (5.0)	9 (75.0)	3 (25.0)	1.000
คาร์โบพลาติน	6 (2.5)	6 (100)	0	0.345
ออกซาลิพลาติน	1 (0.4)	1 (100)	0	1.000
<b>มีประวัติเคยเป็นมะเร็ง</b>				
ไม่เคย	223 (92.9)	162 (72.6)	61 (27.4)	0.252
เคย	17 (7.1)	15 (88.2)	2 (11.8)	

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test

\* มีผู้ป่วย 1 คน เคยได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมมากกว่า 1 ชนิด

## 2.2 ชนิดและระยะของโรคมะเร็ง

โรคมะเร็งที่พบส่วนใหญ่เป็นมะเร็งระบบทางเดินอาหารมากที่สุด 87 คน (ร้อยละ 36.3) รองลงมา คือ มะเร็งศีรษะและลำคอหรือระบบทางเดินหายใจ 83 คน (ร้อยละ 34.6) และมะเร็งระบบสืบพันธุ์หรือระบบทางเดินปัสสาวะ 65 คน (ร้อยละ 27.1) ตามลำดับ ส่วนใหญ่มะเร็งอยู่ในระยะแพร่กระจาย 143 คน (ร้อยละ 59.6) โดยกลุ่มที่เป็นมะเร็งศีรษะและลำคอหรือระบบทางเดินหายใจเกิดพิษต่อไตมากที่สุด 27 คน (ร้อยละ 32.5) และกลุ่มที่เป็นโรคมะเร็งในระยะที่ 3 เกิดพิษต่อไตมากที่สุด 18 คน (ร้อยละ 30.5) แต่ทั้งนี้พบว่าชนิดกับระยะของโรคมะเร็งที่ต่างกันเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.083$  และ  $p = 0.054$  ตามลำดับ) (ตารางที่ 13)

ตารางที่ 13 ชนิดและระยะของโรคมะเร็งที่พบ (n = 240)

ข้อมูลของโรคมะเร็งที่พบ	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด (n = 177)	เกิด (n = 63)	
<b>ชนิดของโรคมะเร็ง</b>				
ระบบทางเดินอาหาร	87 (36.3)	62 (71.3)	25 (28.7)	0.083
ศีรษะและลำคอ/ระบบทางเดินหายใจ	83 (34.6)	56 (67.5)	27 (32.5)	
ระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ	65 (27.1)	54 (83.1)	11 (16.9)	
มะเร็งชนิดอื่น ๆ <sup>b</sup>	5 (2.1)	5 (100)	0	
<b>ระยะของโรค</b>				
ระยะเริ่มต้น (1-2)	38 (15.8)	34 (89.5)	4 (10.5)	0.054
ระยะที่ 3	59 (24.6)	41 (69.5)	18 (30.5)	
ระยะที่ 4	143 (59.6)	102 (71.3)	41 (28.7)	

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test

<sup>b</sup> มะเร็งชนิดอื่น ๆ ได้แก่ มะเร็งกล้ามเนื้อลาย (rhabdomyosarcoma) มะเร็งที่ไม่ทราบตำแหน่ง (primary site unknown) มะเร็งเยื่อช่องท้อง (peritoneum) มะเร็งสมองชนิดเนื้อร้าย (anaplastic astrocytoma) มะเร็งระบบประสาทและต่อมไร้ท่อที่หลังช่องท้อง (retroperitoneal neuroendocrine tumor; NET)

### 2.3 การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

ข้อมูลด้านการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาติน 95 คน (ร้อยละ 39.6) คาร์โบพลาติน 81 คน (ร้อยละ 33.8) และออกซาลิพลาติน 64 คน (ร้อยละ 26.7) โดยกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินเกิดพิษต่อไตสูงสุด (ร้อยละ 44.2) รองลงมาคือ คาร์โบพลาติน (ร้อยละ 14.8) และออกซาลิพลาติน (ร้อยละ 14.1) ตามลำดับ ส่วนใหญ่มีการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมเป็นยาเดียวในการรักษาร้อยละ 29.6 ส่วนยาเคมีบำบัดชนิดอื่นที่ใช้ร่วมมากที่สุด คือ แพคลิแทกเซล (paclitaxel; PAC) ร้อยละ 16.7 แต่พบว่ายาเคมีบำบัดชนิดอื่นที่ได้รับร่วมแล้วเกิดพิษต่อไตมากที่สุด คือ อีโทโพไซด์ (etoposide; ETO) ร้อยละ 62.5 รองลงมาคือ เจมไซตาบิน (gemcitabine; GEM) ร้อยละ 42.4 ตามลำดับ โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมร่วมกับ etoposide หรือ gemcitabine เกิดพิษต่อไตร้อยละ 46.3 มากกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมเป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ๆ (ร้อยละ 25.4 และ 20.3 ตามลำดับ,  $p = 0.004$ )

นอกจากนี้ มีผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมร่วมกับรังสีรักษา 79 คน (ร้อยละ 32.9) โดยกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับรังสีรักษาพร้อมเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.480$ ) ส่วนใหญ่มีความถี่ในการรับยาทุก 3 สัปดาห์ (ร้อยละ 59.2) โดยกลุ่มที่มีความถี่ในการรับยาที่แตกต่างกันเกิดพิษต่อไตไม่ต่างกัน ( $p = 0.722$ ) ส่วนการบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมส่วนใหญ่จะให้ยาวันเดียวต่อรอบการรักษา (ร้อยละ 91.7) แต่พบว่ากลุ่มที่มีการแบ่งให้ยาตั้งแต่ 2 วันขึ้นไปต่อรอบการรักษา เกิดพิษต่อไตมากกว่า (ร้อยละ 70.0 และ 22.3 ตามลำดับ,  $p < 0.001$ ) ส่วนค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด คือ 5 รอบ (พิสัย 1-12 รอบ) โดยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตมีค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.293$ ) (ตารางที่ 14)

ตารางที่ 14 การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม (n = 240)

ข้อมูลการรักษาโรคมะเร็ง	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด (n = 177)	เกิด (n = 63)	
<b>ชนิดยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม</b>				
ซิสพลาติน	95 (39.6)	53 (55.8)	42 (44.2)	< 0.001
คาร์โบพลาติน	81 (33.8)	69 (85.2)	12 (14.8)	
ออกซาลิพลาติน	64 (26.7)	55 (85.9)	9 (14.1)	
<b>ยาเคมีบำบัดชนิดอื่นที่ใช้ร่วม</b>				
ไม่มี	71 (29.6)	53 (74.6)	18 (25.4)	0.010
มี				
paclitaxel (PAC)	40 (16.7)	33 (82.5)	7 (17.5)	
capecitabine (CAPE)	38 (15.8)	34 (89.5)	4 (10.5)	
fluorouracil (5-FU) ± leucovorin (LV)	35 (14.6)	25 (71.4)	10 (28.6)	
gemcitabine (GEM)	33 (13.8)	19 (57.6)	14 (42.4)	
etoposide (ETO)	8 (3.3)	3 (37.5)	5 (62.5)	
others <sup>c</sup>	15 (6.3)	10 (66.7)	5 (33.3)	
<b>การได้รับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นร่วม</b>				
ไม่มี	71 (29.6)	53 (74.6)	18 (25.4)	0.004
GEM หรือ ETO	41 (17.1)	22 (53.7)	19 (46.3)	
อื่น ๆ <sup>c</sup>	128 (53.3)	102 (79.7)	26 (20.3)	
<b>ได้รับรังสีรักษาพร้อม (CCRT)</b>				
ไม่ได้รับ	161 (67.1)	121 (75.2)	40 (24.8)	0.480
ได้รับ	79 (32.9)	56 (70.9)	23 (29.1)	
<b>ความถี่ในการรับยา</b>				
สัปดาห์ละครั้ง	57 (23.8)	44 (77.2)	13 (22.8)	0.722
ทุก 2 สัปดาห์	27 (11.3)	21 (77.8)	6 (22.2)	
ทุก 3 สัปดาห์	142 (59.2)	103 (72.5)	39 (27.5)	
ทุก 4 สัปดาห์	14 (5.8)	9 (64.3)	5 (35.7)	

**ตารางที่ 14** การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม (n = 240) (ต่อ)

ข้อมูลการรักษาโรคมะเร็ง	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด (n = 177)	เกิด (n = 63)	
<b>การแบ่งให้ยาต่อรอบการรักษา</b>				
ให้ยาวันเดียว	220 (91.7)	171 (77.7)	49 (22.3)	< 0.001
แบ่งให้ยา ≥ 2 วัน (Min-Max = 1-3)	20 (8.3)	6 (30.0)	14 (70.0)	
<b>จำนวนรอบที่ได้รับยา (cycle)</b>				
Median (IQR)	5 (3)	5 (3)	5 (3)	0.293 <sup>b</sup>
Min-Max	1-12	1-12	1-12	

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test , <sup>b</sup> Mann-Whitney U test

<sup>c</sup> เช่น pemetrexed, vinorelbine, 5-FU/docetaxel, 5-FU/LV/cetuximab เป็นต้น

#### 2.4 การใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด

เมื่อพิจารณาข้อมูลของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิดพบว่ามีความแตกต่างกัน ส่วนใหญ่ซิสพลาตินใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาร้อยละ 58.9 ส่วนคาร์โบพลาตินใช้ร่วมกับ paclitaxel ร้อยละ 48.1 และออกซาลิพลาตินใช้ร่วมกับเคปไซตาบีน (capecitabine) ร้อยละ 59.4 แต่พบว่าการได้รับซิสพลาตินร่วมกับ gemcitabine เกิดพิษต่อไตร้อยละ 76.5 สูงกว่าการใช้เป็นยาเดี่ยวหรือได้รับร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ( $p = 0.008$ ) รองลงมา คือกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินร่วมกับ etoposide (ร้อยละ 60) และ fluorouracil (ร้อยละ 60) ส่วนการได้รับคาร์โบพลาตินหรือออกซาลิพลาตินร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นพบการเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.157$  และ  $p = 0.578$  ตามลำดับ) แต่พบว่าการได้รับคาร์โบพลาตินร่วมกับ etoposide เกิดพิษต่อไตมากที่สุดร้อยละ 66.7 ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ได้รับคาร์โบพลาตินร่วมกับ etoposide เพียง 3 คน ดังตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ยาเคมีบำบัดกลุ่มอื่นที่ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด

ยาเคมีบำบัดชนิดอื่นที่ใช้ร่วม	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด	เกิด	
<b>ซิสพลาติน</b>	<b>95 (100)</b>	<b>53 (55.8)</b>	<b>42 (44.2)</b>	
ใช้เป็นยาเดี่ยว (single agent)	56 (58.9)	40 (71.4)	16 (28.6)	
etoposide	5 (5.3)	2 (40.0)	3 (60.0)	
gemcitabine	17 (17.9)	4 (23.5)	13 (76.5)	<b>0.008</b>
paclitaxel	1 (1.1)	0	1 (100)	
5-FU	10 (10.5)	4 (40.0)	6 (60.0)	
others <sup>b</sup>	6 (6.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	
<b>คาร์โบพลาติน</b>	<b>81 (100)</b>	<b>69 (85.2)</b>	<b>12 (14.8)</b>	
ใช้เป็นยาเดี่ยว (single agent)	15 (18.5)	13 (86.7)	2 (13.3)	
etoposide	3 (3.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	
gemcitabine	16 (19.8)	15 (93.8)	1 (6.3)	0.157
paclitaxel	39 (48.1)	33 (84.6)	6 (15.4)	
5-FU	3 (3.7)	3 (100)	0	
others <sup>c</sup>	5 (6.2)	4 (80.0)	1 (20.0)	
<b>ออกซาลิพลาติน</b>	<b>64 (100)</b>	<b>55 (85.9)</b>	<b>9 (14.1)</b>	
capecitabine	38 (59.4)	34 (89.5)	4 (10.5)	
5-FU + LV	22 (34.4)	18 (81.8)	4 (18.2)	0.578
others <sup>d</sup>	4 (6.3)	3 (75.0)	1 (25.0)	

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test

<sup>b</sup> ได้แก่ 5-FU/docetaxel, vinorelbine, doxorubicin, etoposide/durvalumab

<sup>c</sup> ได้แก่ pemetrexed, 5-FU/cetuximab, bevacizumab

<sup>d</sup> ได้แก่ 5-FU/LV/cetuximab, 5-FU/LV/bevacizumab, capecitabine/bevacizumab

ข้อมูลขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด พบว่า ซิสพลาตินและออกซาลิพลาตินมีการคำนวณขนาดยาต่อพื้นที่ผิวร่างกาย (body surface area; BSA) และคาร์โบพลาตินคำนวณจาก target AUC (target area under the curve) และ GFR ซึ่งพบว่า ส่วนใหญ่ซิสพลาตินมีการใช้ในขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา 50-99 mg/m<sup>2</sup> (ร้อยละ 47.4) ออกซาลิพลาตินใช้ในขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา 130 mg/m<sup>2</sup> (ร้อยละ 60.5) และคาร์โบพลาตินใช้ในขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา AUC 4-6 mg/ml/min (ร้อยละ 84.0) โดยการได้รับซิสพลาตินที่ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาที่ต่างกันพบว่าเกิดพิษต่อไตต่างกัน ( $p = 0.002$ ) โดยพบพิษต่อไตมากที่สุดที่ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา 50-99 mg/m<sup>2</sup> (ร้อยละ 62.2) รองลงมาคือ 100 mg/m<sup>2</sup> (ร้อยละ 50.0) ส่วนการได้รับคาร์โบพลาตินและออกซาลิพลาตินพบว่าที่ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาที่ต่างกันเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน ( $p = 1.000$  และ  $p = 0.296$  ตามลำดับ) (ตารางที่ 16)

**ตารางที่ 16** ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด

ขนาดยามาตรฐาน ต่อรอบการรักษา	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด (n = 177)	เกิด (n = 63)	
<b>ขนาดยามาตรฐานตาม BSA</b>				
<b>ซิสพลาติน</b>	<b>95 (100)</b>	<b>53 (55.8)</b>	<b>42 (44.2)</b>	
< 50 mg/m <sup>2</sup>	44 (46.3)	33 (75.0)	11 (25.0)	
50-99 mg/m <sup>2</sup>	45 (47.4)	17 (37.8)	28 (62.2)	<b>0.002</b>
100 mg/m <sup>2</sup>	6 (6.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	
<b>ออกซาลิพลาติน</b>	<b>64 (100)</b>	<b>55 (85.9)</b>	<b>9 (14.1)</b>	
85 mg/m <sup>2</sup>	25 (39.1)	20 (80.0)	5 (20.0)	
130 mg/m <sup>2</sup>	39 (60.5)	35 (89.7)	4 (10.3)	0.296
<b>ขนาดยามาตรฐานตาม AUC</b>				
<b>คาร์โบพลาติน</b>	<b>81 (100)</b>	<b>69 (85.2)</b>	<b>12 (14.8)</b>	
AUC 2 mg/ml/min	13 (16.0)	11 (84.6)	2 (15.4)	1.000
AUC 4-6 mg/ml/min	68 (84.0)	58 (85.3)	10 (14.7)	

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test

ข้อมูลจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมดและขนาดยาสะสมเฉลี่ยของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด พบว่า กลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินและคาร์โบพลาตินมีค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยา 5 รอบเท่ากัน และออกซาลิพลาติน 8 รอบ โดยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตจากซิสพลาตินและคาร์โบพลาตินมีค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยาไม่แตกต่างกัน ( $p > 0.05$ ) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับออกซาลิพลาตินพบว่ากลุ่มที่เกิดพิษต่อไตมีค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยามากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต (9 และ 8 รอบ ตามลำดับ,  $p = 0.015$ ) ซิสพลาตินมีขนาดยาสะสมเฉลี่ย  $334.27 \pm 125.3$  มิลลิกรัม คาร์โบพลาตินมีขนาดยาสะสมเฉลี่ย  $2,087.7 \pm 1,032.2$  มิลลิกรัม และออกซาลิพลาตินมีขนาดยาสะสมเฉลี่ย  $1,189.1 \pm 458.4$  มิลลิกรัม โดยกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด พบว่ามีขนาดยาสะสมเฉลี่ยไม่แตกต่างกัน ( $p > 0.05$ ) (ตารางที่ 17)

ตารางที่ 17 จำนวนรอบที่ได้รับยาและขนาดยาสะสมเฉลี่ยของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด

จำนวนรอบที่ได้รับยา และขนาดยาสะสม	Median (Min-Max)	การเกิดพิษต่อไต		p- value
		ไม่เกิด	เกิด	
<b>จำนวนรอบที่ได้รับยา</b>				
ซิสพลาติน	5 (1-8)	5 (1-8)	4 (1-8)	0.569 <sup>a</sup>
คาร์โบพลาติน	5 (2-8)	5 (2-8)	4.5 (2-6)	0.967 <sup>a</sup>
ออกซาลิพลาติน	8 (1-12)	8 (1-12)	9 (5-12)	<b>0.015<sup>a</sup></b>
<b>ขนาดยาสะสมเฉลี่ย</b>				
(mg), Mean $\pm$ S.D.				
ซิสพลาติน	334.27 $\pm$ 125.30 (35.0-720.0)	323.32 $\pm$ 126.79	348.10 $\pm$ 123.52	0.341 <sup>b</sup>
คาร์โบพลาติน	2,087.7 $\pm$ 1,032.2 (390.0-4,800.0)	2,116.7 $\pm$ 1,039.1	1,920.5 $\pm$ 1,019.0	0.547 <sup>b</sup>
ออกซาลิพลาติน	1,189.1 $\pm$ 458.4 (90.0-1,920.0)	1,153.6 $\pm$ 469.6	1,406.1 $\pm$ 323.4	0.126 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test, <sup>b</sup> Independent samples T-test,



ข้อมูลความถี่ในการรับยาของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด พบว่าซิสพลาตินมีความถี่ในการรับยาสัปดาห์ละครั้งมากที่สุด (ร้อยละ 46.3) รองลงมาคือ ได้รับยาทุก 3 สัปดาห์ (ร้อยละ 44.2) ส่วนคาร์โบพลาตินและออกซาลิพลาตินได้รับยาทุก 3 สัปดาห์ ร้อยละ 75.3 และ 60.9 ตามลำดับ ทั้งนี้พบว่าความถี่ในการรับยาสัมพันธ์กับพิษต่อไตจากซิสพลาตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.002$ ) โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินทุก 3 สัปดาห์ เกิดพิษต่อไตร้อยละ 61.9 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสัปดาห์ละครั้งและทุก 4 สัปดาห์ (ร้อยละ 26.2 และ 11.9 ตามลำดับ) ส่วนกลุ่มที่ได้รับคาร์โบพลาตินและออกซาลิพลาตินพบว่าความถี่ในการรับยาต่างกันเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน ( $p > 0.05$ ) (ตารางที่ 18-19) นอกจากนี้ในการแบ่งให้ยาต่อรอบการรักษา (divided dose) พบว่าส่วนใหญ่ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมทั้ง 3 ชนิดจะให้ยาวันเดียวต่อรอบการรักษา ในกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินร้อยละ 80.0 กลุ่มที่ได้รับคาร์โบพลาตินร้อยละ 98.8 (มีเพียง 1 คน ที่มีการแบ่งให้ยา 2 วันต่อรอบการรักษา) ส่วนกลุ่มที่ได้รับออกซาลิพลาตินผู้ป่วยทุกคนจะได้รับยาวันเดียวต่อรอบการรักษา (ตารางที่ 18) แต่ทั้งนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินที่มีการแบ่งให้ยา 2 วันต่อรอบการรักษา เกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาวันเดียวต่อรอบการรักษา ร้อยละ 72.2 และ 38.2 ตามลำดับ ( $p = 0.022$ ) (ตารางที่ 20)

ตารางที่ 18 การบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด

การบริหารยา	ซิสพลาติน (n = 95)	คาร์โบพลาติน (n = 81)	ออกซาลิพลาติน (n = 64)
<b>ความถี่ในการรับยา</b>			
สัปดาห์ละครั้ง	44 (46.3)	13 (16.0)	0
ทุก 2 สัปดาห์	0	2 (2.5)	25 (39.1)
ทุก 3 สัปดาห์	42 (44.2)	61 (75.3)	39 (60.9)
ทุก 4 สัปดาห์	9 (9.5)	5 (6.2)	0
<b>การแบ่งให้ยาต่อรอบการรักษา</b>			
ให้ยาวันเดียว	76 (80.0)	80 (98.8)	64 (100)
แบ่งให้ยา 2 วัน	18 (18.9)	1 (1.2)	0
แบ่งให้ยา 3 วัน	1 (1.1)	0	0

ตารางที่ 19 ความถี่ในการรับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมกับการเกิดพิษต่อไต

ยาเคมีบำบัด กลุ่มแพลตินัม	การเกิด พิษต่อไต	ความถี่ในการรับยา				p- value <sup>a</sup>
		สัปดาห์ ละครั้ง	ทุก 2 สัปดาห์	ทุก 3 สัปดาห์	ทุก 4 สัปดาห์	
ซิสพลาติน (n = 95)	ไม่เกิด (n = 53)	33 (62.3)	0	16 (30.2)	4 (7.5)	0.002
	เกิด (n = 42)	11 (26.2)	0	26 (61.9)	5 (11.9)	
คาร์โบพลาติน (n = 81)	ไม่เกิด (n = 69)	11 (15.9)	1 (1.4)	52 (75.4)	5 (7.2)	0.418
	เกิด (n = 12)	2 (16.7)	1 (8.3)	9 (75.0)	0	
ออกซาลิพลาติน (n = 64)	ไม่เกิด (n = 55)	0	20 (36.4)	35 (63.6)	0	0.296
	เกิด (n = 9)	0	5 (55.6)	4 (44.4)	0	

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test

ตารางที่ 20 การแบ่งให้ยาต่อรอบการรักษากับการเกิดพิษต่อไต

ยาเคมีบำบัด กลุ่มแพลตินัม	การเกิด พิษต่อไต	การแบ่งให้ยาต่อรอบการรักษา			p- value <sup>a</sup>
		ให้ยาวันเดียว	แบ่งให้ยา 2 วัน	แบ่งให้ยา 3 วัน	
ซิสพลาติน (n = 95)	ไม่เกิด (n = 53)	47 (61.8)	5 (27.8)	1 (100)	0.022
	เกิด (n = 42)	29 (38.2)	13 (72.2)	0	
คาร์โบพลาติน (n = 81)	ไม่เกิด (n = 69)	69 (100)	0	0	0.148
	เกิด (n = 12)	11 (91.7)	1 (8.3)	0	
ออกซาลิพลาติน (n = 64)	ไม่เกิด (n = 55)	55 (100)	0	0	n/a
	เกิด (n = 9)	9 (100)	0	0	

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test

## 2.5 การให้สารน้ำป้องกันในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

จากข้อมูลการให้สารน้ำป้องกันพิษต่อไตในยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิดพบว่ามีความแตกต่างกัน มีผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมได้รับสารน้ำป้องกันพิษต่อไตทั้งหมด 112 คน (ร้อยละ 46.7) โดยผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาตินทุกคนจะได้รับการป้องกันพิษต่อไตด้วยสารน้ำกลุ่มที่ได้รับคาร์โบพลาตินได้รับสารน้ำป้องกันร้อยละ 21.0 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับออกซาลิพลาตินไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับสารน้ำป้องกัน (ตารางที่ 21)

ลักษณะของสารน้ำที่มีการให้ป้องกันพิษต่อไตจากซิสพลาติน มีการให้ทั้งก่อนให้ยา หรือ อาจจะให้ทั้งก่อนและหลังได้รับยา ส่วนใหญ่ร้อยละ 64.2 จะได้รับสารน้ำเพียงอย่างเดียว ส่วนการให้สารน้ำร่วมกับอิเล็กโทรไลต์และแมนนิทอล (ร้อยละ 32.6) พบว่ามีการเกิดพิษต่อไตน้อยที่สุดร้อยละ 9.7 โดยชนิดของสารน้ำที่ให้ เช่น 0.9% sodium chloride (0.9% NaCl) หรือ 5% dextrose in water (5% DW) หรือ 5% dextrose in normal saline solution (5% D/NSS) เป็นต้น ส่วนอิเล็กโทรไลต์ที่มีการให้ร่วมกับสารน้ำ ได้แก่ potassium chloride (KCL) injection และ magnesium sulfate (MgSO<sub>4</sub>) injection (ตารางที่ 22)

ผลการศึกษาพบว่า ปริมาณสารน้ำที่มีการให้ในกลุ่มที่ได้รับซิสพลาติน ส่วนใหญ่มีการให้ตั้งแต่ 1,000 มิลลิลิตร แต่ไม่เกิน 3,000 มิลลิลิตร ร้อยละ 38.9 โดยกลุ่มที่ได้รับสารน้ำปริมาณน้อยกว่า 1,000 มิลลิลิตร เกิดพิษต่อไตมากที่สุด (ร้อยละ 65.7) และกลุ่มที่ได้รับปริมาณสารน้ำตั้งแต่ 3,000 มิลลิลิตรขึ้นไป เกิดพิษต่อไตร้อยละ 56.6 (ตารางที่ 22) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับคาร์โบพลาตินพบว่าปริมาณสารน้ำที่มีการให้ในผู้ป่วยทุกคนก่อนเริ่มให้ยามีเพียง 500 มิลลิลิตร ซึ่งกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับสารน้ำก่อนเริ่มให้ยาพบว่าเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.265$ ) (ไม่ได้แสดงตารางข้อมูล)

ตารางที่ 21 การให้สารน้ำและแมนนิทอลในยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด

การป้องกันพิษต่อไต		ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม, จำนวน (ร้อยละ)			รวม
		ซิสพลาติน (n = 95)	คาร์โบพลาติน (n = 81)	ออกซาลิพลาติน (n = 64)	
ได้รับสารน้ำ	ไม่ได้รับ	0	64 (79.0)	64 (100)	128 (53.3)
	ป้องกัน	95 (100)	17 (21.0)	0	112 (46.7)
สารน้ำที่มีแมนนิทอล	ไม่ได้รับ	64 (67.4)	81 (100)	64 (100)	209 (87.1)
	ได้รับ	31 (32.6)	0	0	31 (12.9)

ตารางที่ 22 การให้สารน้ำในการป้องกันพิษต่อไตจากซิสพลาติน (n = 95)

การป้องกันพิษต่อไต	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด (n = 53)	เกิด (n = 42)	
<b>รูปแบบการให้สารน้ำป้องกัน</b>				
ได้รับเฉพาะสารน้ำ	61 (64.2)	24 (39.3)	37 (60.7)	< 0.001
สารน้ำ + อิเล็กโทรไลต์	3 (3.2)	1 (33.3)	2 (66.7)	
สารน้ำ + อิเล็กโทรไลต์ + แมนนิทอล*	31 (32.6)	28 (90.3)	3 (9.7)	
<b>ปริมาณสารน้ำที่ให้ (มิลลิลิตร)</b>				
< 1,000	35 (36.8)	12 (34.3)	23 (65.7)	< 0.001
1,000-2,999	37 (38.9)	31 (83.8)	6 (16.2)	
≥ 3,000	23 (24.2)	10 (43.5)	13 (56.5)	
Mean ± S.D. = 1,496.8 ± 1.216.9				
Min-Max = 500-5,000				

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test

\* 20% mannitol ก่อนให้ยา 100 ml และหลังให้ยา 100 ml

หมายเหตุ ชนิดของสารน้ำ ได้แก่ 5% D/W หรือ 5% D/NSS หรือ 0.9% NaCl

อิเล็กโทรไลต์ ได้แก่ KCL inj. 20-60 mEq ร่วมกับ MgSO<sub>4</sub> inj. 8-24 mEq

ข้อมูลการให้สารน้ำร่วมกับอิเล็กโทรไลต์และแมนนิทอล พบว่ามีเฉพาะกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินเท่านั้น (ตารางที่ 21) ส่วนใหญ่จะให้ร่วมกับสารน้ำในปริมาณ 1,000-2,900 มิลลิลิตร ร้อยละ 73.0 และสารน้ำปริมาณมากกว่า 3,000 มิลลิลิตร ร้อยละ 17.4 (เฉลี่ย 1,290 มิลลิลิตร) โดยการให้สารน้ำร่วมกับอิเล็กโทรไลต์และแมนนิทอล ส่วนใหญ่พบในกลุ่มมะเร็งระบบสืบพันธุ์/ระบบทางเดินปัสสาวะ ร้อยละ 81.3 กลุ่มที่ได้รับขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาน้อยกว่า 50 mg/m<sup>2</sup> ร้อยละ 59.1 และกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร weekly cisplatin ร้อยละ 59.1 ส่วนค่าการทำงานของไตพื้นฐานของกลุ่มที่ได้รับสารน้ำที่มีและไม่มีแมนนิทอลไม่แตกต่างกัน แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารน้ำที่มีแมนนิทอลมีระดับ Scr เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับสารน้ำที่ไม่มีแมนนิทอล (ร้อยละ 11.2 ± 12.2 และ 35.6 ± 30.2 ตามลำดับ, p < 0.001) (ตารางที่ 23)

ตารางที่ 23 การให้สารน้ำและ/หรือมีโอเล็กโทรไลต์ระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีแมนนิทอล (n = 95)

กลุ่มซิสพลาติน (n = 95)	สารน้ำและ/หรือมีโอเล็กโทรไลต์		p-value <sup>a</sup>
	ไม่มีแมนนิทอล (n = 64)	มีแมนนิทอล (n = 31)	
ปริมาณสารน้ำที่ให้รวม (ml), Mean ± S.D. (range)	1,597 (500-5,000)	1,290 (1,000-4,000)	0.171 <sup>b</sup>
ปริมาณสารน้ำที่ให้รวม			
< 1,000 ml	35 (100)	0	< 0.001
1,000-2,999 ml	10 (27.0)	27 (73.0)	
≥ 3,000 ml	19 (82.6)	4 (17.4)	
ชนิดของโรคมะเร็ง			
ระบบทางเดินอาหาร	41 (95.3)	2 (4.7)	< 0.001
ศีรษะและลำคอ/ระบบทางเดินหายใจ	17 (85.0)	3 (15.0)	
ระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ	6 (18.8)	26 (81.3)	
ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา			
Mean ± S.D.	61.52 ± 18.99	46.94 ± 16.47	< 0.001 <sup>b</sup>
Median (range)	55 (40-100)	40 (40-100)	
ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา			
< 50 mg/m <sup>2</sup>	18 (40.9)	26 (59.1)	< 0.001
50-99 mg/m <sup>2</sup>	41 (91.1)	4 (8.9)	
100 mg/m <sup>2</sup>	5 (83.3)	1 (16.7)	
จำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด			
Mean ± S.D.	4.13 ± 2.06	4.58 ± 1.48	0.222 <sup>b</sup>
Median (range)	3.75 (1-8)	5 (1-6)	
สูตรยาเคมีบำบัด			
High dose cisplatin	12 (92.3)	1 (7.7)	< 0.001
Cisplatin + 5FU	8 (72.7)	3 (27.3)	
Cisplatin + ETO	5 (83.3)	1 (16.7)	
Cisplatin + GEM	17 (100)	0	
Weekly cisplatin	18 (40.9)	26 (59.1)	
Cisplatin + others	4 (100)	0	

**ตารางที่ 23** การให้สารน้ำและ/หรือมีโอเล็กโทรไลต์ระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีแมนนิทอล (n = 95)  
(ต่อ)

กลุ่มซิสพลาติน (n = 95)	สารน้ำและ/หรือมีโอเล็กโทรไลต์		p-value <sup>a</sup>
	ไม่มีแมนนิทอล (n = 64)	มีแมนนิทอล (n = 31)	
<b>ระดับ Scr พื้นฐาน (mg/dl)</b>			
Mean ± S.D.	0.74 ± 0.18	0.73 ± 0.17	0.769 <sup>b</sup>
<b>ค่า eGFR พื้นฐาน (CKD-EPI<sup>c</sup>)</b>			
(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), Mean ± S.D. (range)	100.84 ± 14.02 (65.96-132.18)	97.77 ± 17.88 (61.39-139.71)	0.364 <sup>b</sup>
<b>ค่า eGFR พื้นฐาน (CKD-EPI<sup>c</sup>)</b>			
60-90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	14 (60.9)	9 (39.1)	0.445
> 90 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	50 (69.4)	22 (30.6)	
<b>ร้อยละของระดับ Scr ที่เพิ่มขึ้น</b>			
Mean ± S.D.	35.58 ± 30.15	11.23 ± 12.18	<b>&lt; 0.001<sup>b</sup></b>

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test, <sup>b</sup> Independent samples T-test

<sup>c</sup> CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation

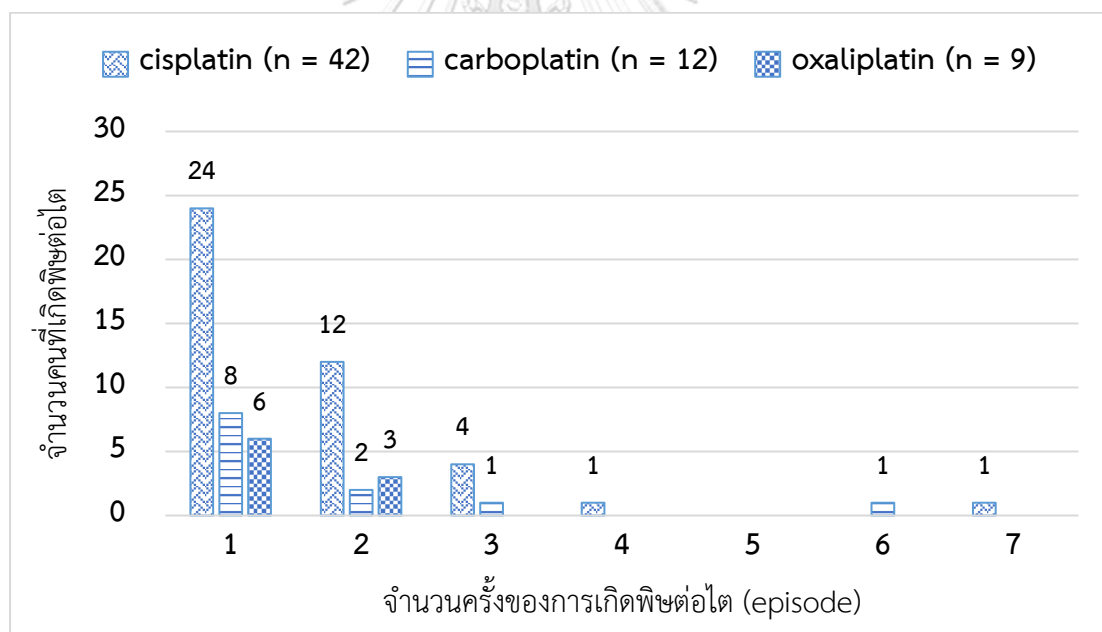
### ส่วนที่ 3 ข้อมูลการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

จากข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม 240 คน พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อไต 63 คน คิดเป็นร้อยละ 26.3 โดยกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตมีระดับ Scr เพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 50.8 ± 42.6 (ตารางที่ 24) ส่วนใหญ่พิษต่อไตที่เกิดขึ้นเพียงครั้งเดียว 38 คน (ร้อยละ 60.3) และเกิดพิษต่อไตมากกว่า 1 ครั้ง อีก 25 คน (ร้อยละ 39.4) โดยมีผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตซ้ำสูงสุด 7 ครั้ง 1 คน (รูปที่ 5) การเกิดพิษต่อไตส่วนใหญ่จะเกิดหลังได้รับยาในรอบที่ 1-3 จำนวน 42 คน (ร้อยละ 70.0) และพบพิษต่อไตหลังได้รับยารอบแรกมากที่สุด 21 คน (ร้อยละ 33.3) รองลงมา คือ รอบที่ 2 และ 3 (ร้อยละ 22.2 และ 11.1 ตามลำดับ) ซึ่งทั้งซิสพลาติน คาร์โบพลาติน และออกซาลิพลาติน พบว่าเกิดพิษต่อไตมากที่สุดหลังจากได้รับยารอบแรก 13 คน (ร้อยละ 31.0) 4 คน (ร้อยละ 33.3) และ 4 คน (ร้อยละ 44.4) ตามลำดับ (รูปที่ 6)

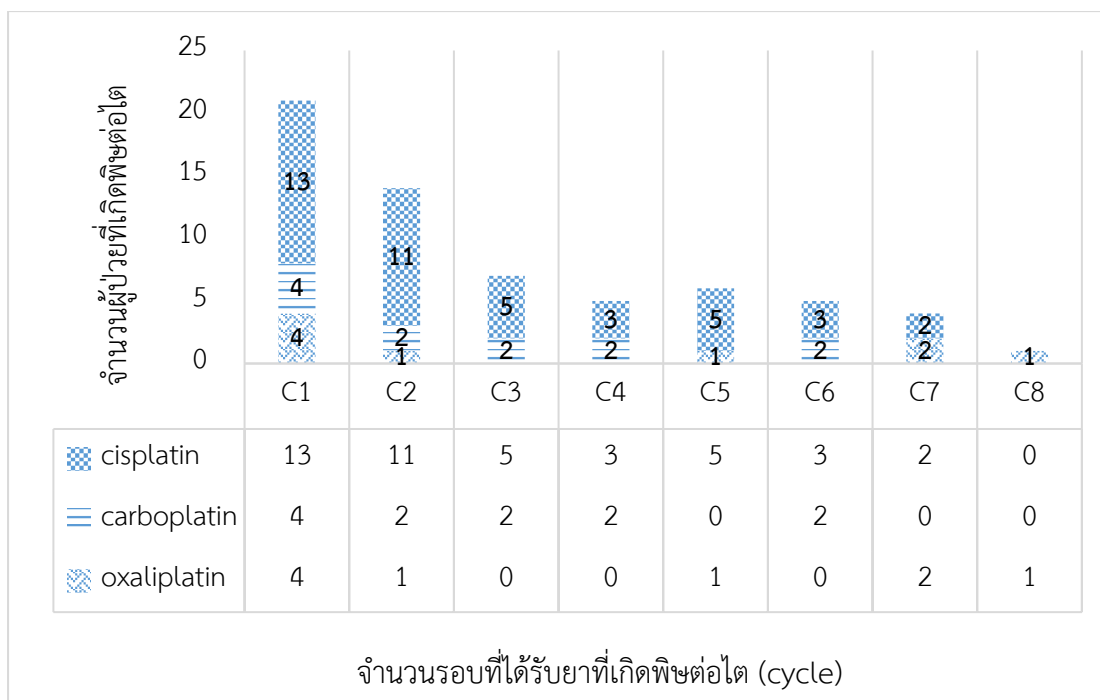
ตารางที่ 24 การเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอทีนีนหลังได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด

ร้อยละของ ระดับ Scr ที่เพิ่มขึ้น	Mean $\pm$ S.D. (Min-Max)	การเกิดพิษต่อไต		p- value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด (n = 177)	เกิด (n = 63)	
ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม	19.60 $\pm$ 29.30 (0-301)	8.51 $\pm$ 7.43	50.76 $\pm$ 42.59	< 0.001
ซิสพลาติน (n = 95)	27.63 $\pm$ 28.08 (0-151)	10.68 $\pm$ 7.44	49.02 $\pm$ 29.95	< 0.001
คาร์โบพลาติน (n = 81)	10.53 $\pm$ 11.95 (0-52)	6.51 $\pm$ 6.90	33.67 $\pm$ 7.69	< 0.001
ออกซาลิพลาติน (n = 64)	19.16 $\pm$ 41.17 (0-301)	8.93 $\pm$ 7.53	81.67 $\pm$ 88.61	0.039

<sup>a</sup> Independent samples T-test



รูปที่ 5 จำนวนคนที่เกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด จำแนกตามจำนวนครั้งของการเกิดพิษต่อไตซ้ำในแต่ละคน (n = 63)



**รูปที่ 6** จำนวนคนที่เกิดพิษต่อไต จำแนกตามจำนวนรอบที่ได้รับยาและชนิดของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม (n = 63)

ข้อมูลการจัดการหลังเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมครั้งแรก พบว่ามีการปรับเปลี่ยนการรักษาหลังเกิดพิษต่อไต 3 วิธี คือ ปรับลดขนาดยา เลื่อนการให้ยา และหยุด/เปลี่ยนชนิดยา คิดเป็นร้อยละ 36.6 โดยมีการหยุดยาหรือเปลี่ยนเป็นยาเคมีบำบัดชนิดอื่นมากที่สุดร้อยละ 17.5 ในขณะที่มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบเดิมต่อหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรกร้อยละ 41.3 (ตารางที่ 25) นอกจากนี้ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยวิธีใด ๆ หลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรก พบว่ามีการเกิดพิษต่อไตซ้ำครั้งที่ 2 และ 3 ขึ้นไป ร้อยละ 23.5 (4 คน) และร้อยละ 50.0 (4 คน) ตามลำดับ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบเดิมต่อหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรก พบว่าเกิดพิษต่อไตซ้ำครั้งที่ 2 และ 3 ขึ้นไป ร้อยละ 76.5 (13 คน) และร้อยละ 50.0 (4 คน) ตามลำดับ (ตารางที่ 26)

ส่วนการจัดการด้านการใช้ยาหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรกของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด พบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากซิสพลาตินและออกซาลิพลาตินส่วนใหญ่ได้รับการรักษาแบบเดิมต่อ ร้อยละ 40.5 และ 66.7 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากคาร์โบพลาตินมีการปรับลดขนาดยามากสุด (ร้อยละ 33.3) อย่างไรก็ตาม วิธีการจัดการด้านการใช้ยาหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรกของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมทั้ง 3 ชนิด ยังไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) (ตารางที่ 27)



ตารางที่ 25 การจัดการด้านการใช้ยาหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรก (n = 63)

การจัดการหลังเกิดพิษต่อไต	จำนวน	(ร้อยละ)
ให้การรักษาแบบเดิมต่อ	26	(41.3)
มีการปรับเปลี่ยนการรักษา		
ปรับลดขนาดยา	10	(15.9)
เลื่อนการให้ยา	2	(3.2)
หยุด/เปลี่ยนชนิดยาเคมีบำบัด	11	(17.5)
(หยุดยา 6 คน และเปลี่ยนเป็นคาร์โบพลาติน 5 คน)		
อื่น ๆ*	14	(22.2)

\* อื่น ๆ หมายถึง เกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาครบแผนการรักษาพอดี

ตารางที่ 26 การจัดการด้านการใช้ยากับจำนวนครั้งของการเกิดพิษต่อไตซ้ำ (n = 63)

จำนวนครั้ง การเกิดพิษต่อไต (episodes)	การจัดการด้านการใช้ยาหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรก, N (%)					รวม
	ให้ยาต่อ	ลดขนาดยา	เลื่อนให้ยา	หยุด/เปลี่ยน	อื่น ๆ*	
1	9 (23.7)	4 (10.5)	1 (2.6)	10 (26.3)	14 (100)	38 (60.3)
2	13 (76.5)	2 (11.8)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	17 (27.0)
≥ 3	4 (50.0)	4 (50.0)	0	0	0	8 (12.7)
รวม	27 (40.9)	10 (15.2)	2 (3.0)	12 (18.2)	15 (22.7)	63 (100)

\* อื่น ๆ หมายถึง เกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาครบแผนการรักษาพอดี

ตารางที่ 27 การจัดการหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรกของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด (n = 63)

วิธีการจัดการ ด้านการใช้ยา	ซิสพลาติน (n = 42)	คาร์โบพลาติน (n = 12)	ออกซาลิพลาติน (n = 9)	p-value <sup>a</sup>
ให้ยาต่อเนื่อง	17 (40.5)	3 (25.0)	6 (66.7)	0.156
ปรับลดขนาดยา	5 (11.9)	4 (33.3)	1 (11.1)	0.184
เลื่อนการให้ยา	1 (2.4)	0	1 (11.1)	0.313
หยุด/เปลี่ยนชนิดยา	9 (21.4)	1 (8.3)	1 (11.1)	0.496
อื่น ๆ*	10 (23.8)	4 (33.3)	0	0.175

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test

\* อื่น ๆ หมายถึง เกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาครบแผนการรักษาพอดี

#### ส่วนที่ 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

##### 4.1 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ในขั้นตอนการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariate analysis)

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ศึกษาตามกรอบแนวคิดการวิจัยกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ซึ่งจำแนกปัจจัยเป็น 3 กลุ่ม คือ ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย ปัจจัยเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็ง และปัจจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกอย่างง่าย (simple logistic regression analysis) พบว่ามีปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.05$  จำนวน 8 ปัจจัย (ตารางที่ 28) ได้แก่

1. เพศ
2. คะแนนสมรรถภาพร่างกาย
3. การสูบบุหรี่
4. จำนวนโรคประจำตัว
5. การได้รับกลุ่มยาละลายลิ่มเลือด/ยาต้านเกล็ดเลือด
6. ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษา
7. ชนิดของโรคมะเร็ง
8. ระยะของโรคมะเร็ง

ตารางที่ 28 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยตามกรอบแนวคิดกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 240)

ปัจจัยตามกรอบแนวคิด	การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว		
	Odds ratio	95%CI	p-value
<b>ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย</b>			
<b>เพศ</b>			
หญิง	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ชาย	2.722	1.50-4.94	0.001
<b>กลุ่มอายุ (ปี)</b>			
น้อยกว่า 65	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ตั้งแต่ 65 ขึ้นไป	0.865	0.45-1.66	0.663

ตารางที่ 28 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยตามกรอบแนวคิดกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 240) (ต่อ)

ปัจจัยตามกรอบแนวคิด	การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว		
	Odds ratio	95%CI	p-value
<b>คะแนนสมรรถภาพร่างกาย</b>			
ECOG PS < 2	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ECOG PS 2	7.543	1.43-39.93	<b>0.017</b>
<b>การสูบบุหรี่ (n = 225)</b>			
ไม่สูบบุหรี่	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
อื่น ๆ	2.071	1.14-3.76	<b>0.017</b>
<b>โรคประจำตัว</b>			
ไม่มี	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
มี	1.825	0.99-3.37	0.055
<b>จำนวนโรคประจำตัว</b>			
0	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
1	1.110	0.47-2.62	0.813
≥ 2	2.251	1.17-4.33	<b>0.015</b>
<b>อัลบูมินในเลือดพื้นฐานต่ำ (n = 119)</b>			
ไม่มี (≥ 3.5 g/dl)	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
มี (< 3.5 g/dl)	1.566	0.70-3.52	0.277
<b>อัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษา (n = 120)</b>			
ไม่มี (≥ 3.5 g/dl)	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
มี (< 3.5 g/dl)	3.069	1.37-6.87	<b>0.006</b>
<b>ได้รับยารักษาความดันโลหิตสูง</b>			
ไม่ได้รับ	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ได้รับ	1.159	0.63-2.13	0.633
<b>ได้รับยารักษาโรคเบาหวาน</b>			
ไม่ได้รับ	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ได้รับ	1.308	0.56-3.05	0.533

ตารางที่ 28 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยตามกรอบแนวคิดกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 240) (ต่อ)

ปัจจัยตามกรอบแนวคิด	การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว		
	Odds ratio	95%CI	p-value
<b>ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย (ต่อ)</b>			
<b>ได้รับยาลดไขมันในเลือดสูง</b>			
ไม่ได้รับ	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ได้รับ	1.554	0.80-3.04	0.197
<b>ได้รับยาลดไขมันในเลือด/ยาต้านเกล็ดเลือด</b>			
ไม่ได้รับ	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ได้รับ	3.522	1.36-9.13	<b>0.010</b>
<b>ได้รับยาต้านจุลชีพ</b>			
ไม่ได้รับ	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ได้รับ	0.409	0.21-1.17	0.106
<b>ได้รับยากลับแก้ปวด</b>			
ไม่ได้รับ	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ได้รับ	1.472	0.82-2.63	0.193
<b>ได้รับสารทึบรังสี</b>			
ไม่ได้รับ	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ได้รับ	1.193	0.66-2.16	0.561
<b>ปัจจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง</b>			
<b>ชนิดของโรคมะเร็ง</b>			
ศีรษะและลำคอ/ระบบทางเดินหายใจ	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ระบบทางเดินอาหาร	0.836	0.44-1.61	0.592
ระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ	0.422	0.19-0.94	<b>0.034</b>
อื่น ๆ	n/a	n/a	0.999
<b>ระยะโรคมะเร็ง</b>			
ระยะเริ่มต้น (1-2)	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ระยะลุกลาม (3-4)	3.507	1.19-10.32	<b>0.023</b>

ตารางที่ 28 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยตามกรอบแนวคิดกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 240) (ต่อ)

ปัจจัยตามกรอบแนวคิด	การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว		
	Odds ratio	95%CI	p-value
<b>ปัจจัยเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็ง</b>			
<b>ขนาดยามาตรฐานตาม BSA</b>			
<b>ซิสพลาติน (n = 95)</b>			
< 50 mg/m <sup>2</sup>	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
50-99 mg/m <sup>2</sup>	4.941	1.99-12.38	<b>0.001</b>
100 mg/m <sup>2</sup>	3.000	0.53-17.09	0.216
<b>ออกซาลิพลาติน (n = 64)</b>			
85 mg/m <sup>2</sup>	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
130 mg/m <sup>2</sup>	0.457	0.11-1.90	0.282
<b>ขนาดยามาตรฐานตาม AUC</b>			
<b>คาร์โบพลาติน (n = 81)</b>			
AUC 2 mg/ml/min	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
AUC 4-6 mg/ml/min	0.948	0.18-4.93	0.950
<b>จำนวนรอบที่ได้รับยา (cycle)</b>			
ซิสพลาติน	0.947	0.76-1.18	0.623
คาร์โบพลาติน	0.993	0.65-1.52	0.974
ออกซาลิพลาติน	1.387	1.04-1.86	<b>0.028</b>
<b>ได้รับรังสีรักษาร่วม (CCRT)</b>			
ไม่ได้รับ	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ได้รับ	1.242	0.68-2.27	0.480

นอกจากนี้ ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์เพิ่มเติมในส่วนของปัจจัยอื่น ๆ ที่ได้มาจากข้อมูลในการศึกษาครั้งนี้กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกอย่างง่าย (simple logistic regression analysis) พบว่า มีปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.05$  เพิ่มเติมอีก 6 ปัจจัย (ตารางที่ 29) ซึ่งเป็นปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย และปัจจัยเกี่ยวกับการโรคมะเร็ง ได้แก่

1. น้ำหนักตัว
2. เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนในช่วง 6 เดือน
3. ชนิดของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม
4. การได้รับ gemcitabine หรือ etoposide ร่วม
5. การแบ่งให้ยาต่อรอบการรักษา
6. การได้รับสารน้ำป้องกัน

ตารางที่ 29 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยอื่น ๆ ที่ศึกษาเพิ่มเติมกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 240)

ปัจจัยที่ศึกษาเพิ่มเติม	การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว		
	Odds ratio	95%CI	p-value
<b>ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย</b>			
<b>น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)</b>			
น้อยกว่า 60	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ตั้งแต่ 60 ขึ้นไป	1.981	1.11-3.55	0.022
<b>ค่า eGFR พื้นฐาน (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (CKD-EPI<sup>a</sup>)</b>			
ตั้งแต่ 60 ขึ้นไป	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
น้อยกว่า 60	1.432	0.42-4.93	0.569
<b>เคยได้รับรังสีรักษาในช่วง 6 เดือน</b>			
ไม่เคย	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
เคย	0.332	0.11-0.98	0.047

ตารางที่ 29 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยอื่น ๆ ที่ศึกษาเพิ่มเติมกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 240) (ต่อ)

ปัจจัยที่ศึกษาเพิ่มเติม	การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว		
	Odds ratio	95%CI	p-value
<b>ปัจจัยเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็ง</b>			
<b>ชนิดยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม</b>			
ซิสพลาติน	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
อื่น ๆ (คาร์โบพลาตินหรือออกซาลิพลาติน)	0.214	0.12-0.40	< 0.001
<b>ยาเคมีกลุ่มอื่นที่ได้รับร่วม</b>			
ไม่มี	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
GEM หรือ ETO	2.543	1.13-5.74	0.025
อื่น ๆ*	0.751	0.38-1.49	0.413
<b>ความถี่ในการรับยา</b>			
สัปดาห์ละครั้ง	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
ทุก 2 สัปดาห์	0.967	0.32-2.90	0.952
ทุก 3 สัปดาห์	1.282	0.62-2.63	0.500
ทุก 4 สัปดาห์	1.880	0.54-6.60	0.325
<b>การแบ่งยาต่อรอบการรักษา</b>			
ให้ยาวันเดียว	0.123	0.05-0.34	< 0.001
แบ่งให้ยา $\geq$ 2 วัน	1.000	กลุ่มอ้างอิง	
<b>ได้รับสารน้ำป้องกัน</b>			
ไม่ได้รับ	0.225	0.12-0.42	< 0.001
ได้รับ	1.000	กลุ่มอ้างอิง	

<sup>a</sup> CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation

\* เช่น pemetrexed, vinorelbine, 5-FU/docetaxel, 5-FU/LV/cetuximab เป็นต้น

#### 4.2 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ในขั้นตอนการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis)

ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมทั้งปัจจัยตามกรอบแนวคิดและปัจจัยที่ผู้วิจัยได้วิเคราะห์เพิ่มเติมจากการศึกษา ในขั้นตอน univariate analysis พบว่ามีปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ( $p < 0.05$ ) จำนวน 14 ปัจจัย (ตารางที่ 28-29) และเมื่อทำการทดสอบความสัมพันธ์กันเองระหว่างปัจจัยในแต่ละคู่ (multicollinearity) โดยใช้สถิติ spearman rank correlation พบว่ามีปัจจัยที่มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์กันสูง (ค่า  $r > 0.65$ ) จำนวน 3 คู่ คือ เพศกับการสูบบุหรี่ ( $r = 0.754, p < 0.001$ ) ชนิดของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมกับการได้รับสารน้ำป้องกัน ( $r = -0.839, p < 0.001$ ) และชนิดของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมกับการได้รับ gemcitabine หรือ etoposide ร่วม ( $r = 0.663, p < 0.001$ ) โดยในการศึกษานี้มีข้อมูลการสูบบุหรี่ของผู้ป่วย 225 คน พบว่า เพศชายมีส่วนการสูบบุหรี่หรือเคยสูบแต่เลิกแล้วมากกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) และเพศชายเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับปัจจัยการสูบบุหรี่ (OR = 2.722, 95%CI 1.50-4.94 และ OR = 2.071, 95%CI 1.14-3.76 ตามลำดับ) ผู้วิจัยจึงเลือกตัดปัจจัย “การสูบบุหรี่” ออกจากการวิเคราะห์ และสำหรับในการรักษามะเร็งแต่ละชนิดจะมีสูตรยาที่ใช้ในการรักษาที่แตกต่างกัน ซึ่งการได้รับ gemcitabine หรือ etoposide ร่วมจะขึ้นอยู่กับชนิดของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมที่ผู้ป่วยจะได้รับ โดยกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินหรือคาร์โบพลาตินเท่านั้นที่จะได้รับ gemcitabine หรือ etoposide ร่วม ดังนั้น ผู้วิจัยจึงเลือกตัด “การได้รับ gemcitabine หรือ etoposide ร่วม” ออกจากการวิเคราะห์

ส่วนการได้รับสารน้ำป้องกันจะพบในกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินเป็นส่วนใหญ่ เช่นเดียวกับการแบ่งให้ยาต่อรอบการรักษาที่พบในกลุ่มที่ได้รับซิสพลาติน ในกลุ่มที่ได้รับคาร์โบพลาตินพบเพียง 1 คน และไม่พบในกลุ่มที่ได้รับออกซาลิพลาติน ผู้วิจัยจึงเลือกตัดปัจจัย “การได้รับสารน้ำป้องกัน” และ “การแบ่งให้ยาต่อรอบการรักษา” ออกจากการวิเคราะห์เช่นกัน นอกจากนี้ปัจจัย “ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษา” เนื่องจากในการศึกษานี้มีค่าสูญหายจำนวนมากเกินไป (ร้อยละ 50.0) จึงไม่สามารถนำไปร่วมวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรได้

ดังนั้น ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยกับการเกิดพิษต่อไตในขั้นตอน univariate analysis ที่ระดับนัยสำคัญ  $p < 0.05$  ทั้งหมด 14 ปัจจัย เมื่อทดสอบความสัมพันธ์กันเองระหว่างตัวแปรอิสระแล้ว พบว่าเหลือเพียง 9 ปัจจัย ที่จะนำมาเข้าร่วมการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis ซึ่งผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมด้วยสถิติ



วิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกพหุคูณ (multiple logistic regression analysis) โดยใช้วิธีคัดเลือกตัวแปรแบบ backward stepwise LR พิจารณาที่ระดับนัยสำคัญ  $p < 0.05$  พบว่ามี 5 ปัจจัย ที่ร่วมกันอธิบายความสัมพันธ์ของการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม (ตารางที่ 30) ได้แก่

- 1) **สมรรถภาพร่างกายของผู้ป่วย** พบว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 2 มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0-1 เป็น 12.3 เท่า (95%CI 1.86-81.54,  $p = 0.009$ )
- 2) **น้ำหนักตัว** พบว่ากลุ่มที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กิโลกรัมขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม เป็น 2.7 เท่า (95%CI 1.26-5.58,  $p = 0.010$ )
- 3) **จำนวนโรคประจำตัว** พบว่ากลุ่มที่มีโรคประจำตัว 1 โรค มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่มีโรคประจำตัว (95%CI 0.55-4.21,  $p = 0.481$ ) แต่พบว่ากลุ่มที่มีโรคประจำตัวตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคประจำตัว เป็น 2.5 เท่า (95%CI 1.14-5.61,  $p = 0.023$ )
- 4) **ระยะของโรคมะเร็ง** พบว่ากลุ่มที่เป็นมะเร็งในระยะลุกลาม (stage 3-4) มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่เป็นมะเร็งในระยะเริ่มต้น (stage 1-2) เป็น 4.6 (95%CI 1.32-16.14,  $p = 0.017$ )
- 5) **ชนิดของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม** พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับซิสพลาติน กลุ่มที่ได้รับคาร์โบพลาตินหรือออกซาลิพลาตินมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตน้อยกว่าร้อยละ 89.3 (OR = 0.107, 95%CI 0.05-0.23;  $p < 0.001$ )

โดยจากผลการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในผู้ป่วย 240 คน เมื่อควบคุมอิทธิพลจากปัจจัยอื่นให้คงที่ พบว่าตัวแปรอิสระทั้ง 5 ตัวข้างต้น สามารถร่วมกันอธิบายความผันแปรของการเกิดพิษต่อไตได้ร้อยละ 36.8 โดยพยากรณ์ได้ถูกต้องร้อยละ 84.2 (ตารางที่ 30) และเมื่อพิจารณารายตัวแปรแล้วพบว่า มีตัวแปรอิสระที่เป็นปัจจัยเสี่ยง 4 ปัจจัย ได้แก่ ปัจจัยในลำดับที่ 1-4 ส่วนปัจจัยในลำดับที่ 5 เป็นปัจจัยป้องกันการเกิดพิษต่อไต

ตารางที่ 30 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยใช้สถิติ multiple logistic regression analysis (วิธี backward stepwise LR) (n = 240)

ปัจจัย	B	S.E.	Wald	p-value	OR	95%CI
<b>ปัจจัยเสี่ยง</b>						
<b>ปัจจัยด้านคุณลักษณะทั่วไป</b>						
เพศชาย	0.641	0.457	1.965	0.161	1.899	0.78-4.65
ECOG PS 2	2.438	0.934	6.813	0.009	11.447	1.84-71.40
น้ำหนักตัว $\geq 60$ กิโลกรัม	0.788	0.380	4.310	0.038	2.200	1.05-4.63
ไม่มีโรคประจำตัว			6.988	0.030		
มีโรคประจำตัว 1 โรค	0.438	0.522	0.704	0.402	1.549	0.56-4.31
มีโรคประจำตัว $\geq 2$ โรค	1.059	0.405	6.822	0.009	2.884	1.30-6.38
<b>ปัจจัยด้านโรคมะเร็ง</b>						
ศีรษะและลำคอ/ทางเดินหายใจ			2.289	0.515		
ทางเดินอาหาร	0.619	0.452	1.877	0.171	1.858	0.77-4.50
สืบพันธุ์/ทางเดินปัสสาวะ	0.057	0.613	0.009	0.926	1.059	0.32-3.52
มะเร็งอื่น ๆ	-18.786	n/a	0	0.999	0	0
มะเร็งในระยะลุกลาม	1.525	0.645	5.583	0.018	4.595	1.30-16.28
<b>ปัจจัยป้องกัน</b>						
<b>ปัจจัยด้านการรักษา</b>						
คาร์โบพลาติน/ออกซาลิพลาติน	-2.234	0.399	31.366	< 0.001	0.107	0.05-0.23
Constant	-2.810	0.787	12.733	< 0.001	0.060	

Nagelkerke R square = 36.8%

สถิติทดสอบความเหมาะสม Hosmer and Lemeshow Chi-square = 8.279;  $p = 0.407$

ร้อยละของการพยากรณ์ถูกต้อง (overall accuracy) = 84.2

#### 4.3 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาติน

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้พบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากซิสพลาตินมากที่สุด ผู้วิจัยจึงสนใจทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาตินเพิ่มเติม ซึ่งลักษณะทั่วไปของกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินทั้งหมด 95 คน เป็นเพศหญิง 47 คน เพศชาย 48 คน โดยเพศชายมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่าเพศหญิง 3.3 เท่า (OR = 3.300, 95%CI 1.41-7.71,  $p = 0.006$ ) มีอายุเฉลี่ย  $53.2 \pm 11.6$  ปี โดยกลุ่มที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป เกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่อายุน้อยกว่า 65 ปี (OR = 1.792, 95%CI 0.61-5.30;  $p = 0.292$ ) มีน้ำหนักตัวเฉลี่ย  $61.2 \pm 14.6$  กิโลกรัม ซึ่งกลุ่มที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กิโลกรัมขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม (OR = 2.072, 95%CI 0.91-4.72;  $p = 0.083$ ) ส่วนใหญ่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0-1 (ร้อยละ 97.9) โดยกลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0-1 เกิดพิษต่อไต ร้อยละ 43.0 ส่วนกลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 2 ทุกคนเกิดพิษต่อไต แต่ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 2 เพียง 2 คน อีกทั้งผู้ป่วยมากกว่าครึ่งไม่สูบบุหรี่ (ร้อยละ 56.3) แต่พบว่ากลุ่มที่ยังสูบบุหรี่หรือเคยสูบบุหรี่แล้วมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่ (OR = 2.368, 95%CI 1.00-5.64,  $p = 0.051$ )

ในการศึกษาผู้ป่วยเกือบครึ่งมีโรคประจำตัวอย่างน้อย 1 โรค (ร้อยละ 49.5) โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือ ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 35.8) โดยพบว่ากลุ่มที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง และโรคเบาหวานมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคประจำตัว 3 โรคนี้ (OR = 2.532, 95%CI 1.07-5.99;  $p = 0.034$ , OR = 4.352, 95%CI 1.51-12.54;  $p = 0.006$  และ OR = 3.133, 95%CI 1.06-9.24;  $p = 0.039$  ตามลำดับ) และพบว่าผู้ป่วยโรคเกาต์ทุกคนเกิดพิษต่อไต (4 คน) ในการศึกษาส่วนใหญ่มีการใช้กลุ่มยาแก้ปวดมากที่สุด (ร้อยละ 56.8) แต่พบว่ากลุ่มที่มีการใช้ยารักษาเบาหวานและยาลดไขมันในเลือดสูงมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยา 2 ชนิดนี้ (OR = 6.000, 95%CI 1.20-29.99;  $p = 0.029$  และ OR = 4.800, 95%CI 1.56-14.75;  $p = 0.006$  ตามลำดับ) และกลุ่มที่ได้รับยาต้านจุลชีพมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยานี้ (OR = 0.191, 95%CI 0.04-0.92;  $p = 0.038$ ) ส่วนการใช้ยารักษาความดันโลหิตสูง ยาละลายลิ่มเลือด/ยาด้านเกล็ดเลือด กลุ่มยาแก้ปวด และการได้รับสารทึบรังสี พบว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาเหล่านี้ ( $p > 0.05$ ) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษา มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะนี้ 4 เท่า (OR = 4.000, 95%CI 1.05-15.21;  $p = 0.042$ )

ชนิดของมะเร็งที่พบส่วนใหญ่เป็นมะเร็งศีรษะและลำคอ/ระบบทางเดินหายใจ (ร้อยละ 45.3) โดยกลุ่มที่เป็นมะเร็งระบบทางเดินอาหารเกิดพิษต่อไตมากที่สุดร้อยละ 70.0 แต่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เป็นมะเร็งศีรษะและลำคอ/ระบบทางเดินหายใจ พบว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน (OR = 2.227, 95%CI 0.72-6.88;  $p = 0.164$ ) ในขณะที่กลุ่มที่เป็นมะเร็งระบบสืบพันธุ์/ระบบทางเดินปัสสาวะพบว่ามีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตน้อยกว่า (OR = 0.220, 95%CI 0.08-0.64;  $p = 0.006$ ) โดยพบการลุกลามของโรคมะเร็งร้อยละ 74.7 ซึ่งกลุ่มมะเร็งในระยะลุกลามมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มมะเร็งระยะเริ่มต้น (OR = 8.531, 95%CI 2.33-31.21,  $p = 0.001$ ) ส่วนในการรักษาพบว่ามีการใช้ซิสพลาตินเป็นยาเดี่ยวมากที่สุด (ร้อยละ 58.9) แต่ทั้งนี้พบว่าการใช้ซิสพลาตินร่วมกับ gemcitabine หรือ etoposide เกิดพิษต่อไตมากที่สุด (ร้อยละ 72.7) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้เป็นยาเดี่ยวจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่า 6.7 เท่า (OR = 6.667, 95%CI 2.21-20.09;  $p = 0.001$ ) และการใช้ซิสพลาตินร่วมกับยาเคมีชนิดอื่นก็พบความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่า 3.6 เท่า (OR = 3.571, 95%CI 1.16-11.02;  $p = 0.027$ ) ในการศึกษาที่มีผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาตินร่วมกับรังสีรักษาร้อยละ 67.4 โดยกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาพร้อมมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับรังสีรักษา (OR = 0.233, 95%CI 0.09-0.58;  $p = 0.002$ ) และขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาที่พบมากที่สุด คือ 50-99 mg/m<sup>2</sup> (ร้อยละ 47.4) และพบว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา 50-99 mg/m<sup>2</sup> มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาน้อยกว่า 50 mg/m<sup>2</sup> (OR = 4.941, 95%CI 1.99-12.28;  $p = 0.001$ ) ส่วนความถี่ในการได้รับยาพบว่าส่วนใหญ่ได้รับยาสัปดาห์ละครั้ง (ร้อยละ 46.3) แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาทุก 3 สัปดาห์ มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสัปดาห์ละครั้ง 4.9 เท่า (OR = 4.875, 95%CI 1.94-12.28;  $p = 0.001$ ) ส่วนการแบ่งให้ยาต่อรอบการรักษาส่วนใหญ่ได้รับยาวันเดียวต่อรอบการรักษา (ร้อยละ 80.0) แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาวันเดียวต่อรอบการรักษามีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตน้อยกว่ากลุ่มที่มีการแบ่งให้ยาตั้งแต่ 2 วันขึ้นไป (OR = 0.285, 95%CI 0.10-0.83;  $p = 0.022$ ) ส่วนค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด คือ 5 รอบ (พิสัย 1-8 รอบ) และมีขนาดยาสะสมเฉลี่ย 334.3 ± 125.3 มิลลิกรัม ซึ่งกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตมีค่ามัธยฐานจำนวนรอบที่ได้รับยาและขนาดยาสะสมเฉลี่ยไม่แตกต่างกัน ( $p > 0.05$ ) นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินจะได้รับสารน้ำป้องกันพิษต่อไตทุกคน โดยกลุ่มที่ได้รับสารน้ำที่ไม่มีแมนนิทอล มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับสารน้ำร่วมกับอเล็กโทโรไลต์และแมนนิทอล 14.6 เท่า (OR = 14.56, 95%CI 4.00-53.01;  $p < 0.001$ ) (ตารางที่ 31)

ตารางที่ 31 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับการเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาติน โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 95)

ปัจจัย	การเกิดพิษต่อไต		Odds ratio (95%CI)	p-value
	ไม่เกิด (n = 53)	เกิด (n = 42)		
<b>ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย</b>				
<b>เพศ</b>				
หญิง	33 (70.2)	14 (29.8)	1.000	
ชาย	20 (41.7)	28 (58.3)	3.300 (1.41-7.71)	<b>0.006</b>
<b>กลุ่มอายุ (ปี)</b>				
น้อยกว่า 65	46 (58.2)	33 (41.8)	1.000	
ตั้งแต่ 65 ขึ้นไป	7 (43.8)	9 (56.3)	1.792 (0.61-5.30)	0.292
Mean ± S.D. = 53.15 ± 11.62				
Min-Max = 18-72				
<b>น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)</b>				
น้อยกว่า 60	31 (64.6)	17 (35.4)	1.000	
ตั้งแต่ 60 ขึ้นไป	22 (46.8)	25 (53.2)	2.072 (0.91-4.72)	0.083
Mean ± S.D. = 61.18 ± 14.61				
Min-Max = 41.20-139.20				
<b>เกณฑ์ดัชนีมวลกาย (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
น้อยกว่า 18.5	7 (63.6)	4 (36.4)	1.000	
18.5-22.9	21 (55.3)	17 (44.7)	1.417 (0.36-5.66)	0.622
ตั้งแต่ 23.0 ขึ้นไป	25 (54.3)	21 (45.7)	1.470 (0.38-5.72)	0.578
Mean ± S.D. = 23.24 ± 4.37				
Min-Max = 15.22-40.67				
<b>คะแนนสมรรถภาพร่างกาย</b>				
ECOG PS < 2	53 (57.0)	40 (43.0)	1.000	
ECOG PS 2	0	2 (100)	n/a	n/a
<b>การสูบบุหรี่ (n = 87)</b>				
ไม่สูบ	31 (63.3)	18 (36.7)	1.000	
อื่น ๆ	16 (42.1)	22 (57.9)	2.368 (1.00-5.64)	0.051

ตารางที่ 31 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับการเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาติน โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 95) (ต่อ)

ปัจจัย	การเกิดพิษต่อไต		Odds ratio (95%CI)	p-value
	ไม่เกิด (n = 53)	เกิด (n = 42)		
<b>ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย (ต่อ)</b>				
<b>จำนวนโรคประจำตัว</b>				
ไม่มี	33 (68.8)	15 (31.3)	1.000	
มี	20 (42.6)	27 (57.4)	2.970 (1.28-6.89)	<b>0.011</b>
<b>จำนวนโรคประจำตัว</b>				
ไม่มี	33 (68.8)	15 (31.3)	1.000	
1 โรค	10 (71.4)	4 (28.6)	0.880 (0.24-3.26)	0.848
ตั้งแต่ 2 โรค ขึ้นไป	10 (30.3)	23 (69.7)	5.060 (1.94-13.23)	<b>0.001</b>
<b>ชนิดของโรคประจำตัว*</b>				
โรคความดันโลหิตสูง	14 (41.2)	20 (58.8)	2.532 (1.07-5.99)	<b>0.034</b>
โรคไขมันในเลือดสูง	6 (28.6)	15 (71.4)	4.352 (1.51-12.54)	<b>0.006</b>
โรคเบาหวาน	6 (33.3)	12 (66.7)	3.133 (1.06-9.24)	<b>0.039</b>
โรคเกาต์	0	4 (100)	n/a	n/a
<b>การใช้ยาชนิดอื่นร่วม</b>				
ไม่มี	16 (66.7)	8 (33.3)	1.000	
มี	37 (52.1)	34 (47.9)	1.838 (0.70-4.84)	0.218
<b>ได้รับยารักษาความดันโลหิตสูง</b>				
ไม่ได้รับ	44 (61.1)	28 (38.9)	1.000	
ได้รับ	9 (39.1)	14 (60.9)	2.444 (0.93-6.40)	0.069
<b>ได้รับยารักษาโรคเบาหวาน</b>				
ไม่ได้รับ	51 (60.0)	34 (40.0)	1.000	
ได้รับ	2 (20.0)	8 (80.0)	6.000 (1.20-29.99)	<b>0.029</b>
<b>ได้รับยาลดไขมันในเลือดสูง</b>				
ไม่ได้รับ	48 (63.2)	28 (36.8)	1.000	
ได้รับ	5 (26.3)	14 (73.7)	4.800 (1.56-14.75)	<b>0.006</b>

ตารางที่ 31 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาติน โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 95) (ต่อ)

ปัจจัย	การเกิดพิษต่อไต		Odds ratio (95%CI)	p-value
	ไม่เกิด (n = 53)	เกิด (n = 42)		
<b>ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย (ต่อ)</b>				
<b>ได้รับยาละลายลิมเฟ็ด/</b>				
<b>ยาต้านเกล็ดเลือด</b>				
ไม่ได้รับ	51 (59.3)	35 (40.7)	1.000	
ได้รับ	2 (22.2)	7 (77.8)	5.100 (1.00-26.01)	0.050
<b>ได้รับยาต้านจุลชีพ</b>				
ไม่ได้รับ	42 (51.2)	43 (48.8)	1.000	
ได้รับ	11 (84.6)	2 (15.4)	0.191 (0.04-0.92)	<b>0.038</b>
<b>ได้รับยาแก้ปวด</b>				
ไม่ได้รับ	26 (63.4)	15 (36.6)	1.000	
ได้รับ	27 (50.0)	27 (50.0)	1.733 (0.76-3.97)	0.194
<b>ได้รับสารทึบรังสี</b>				
ไม่ได้รับ	18 (60.0)	12 (40.0)	1.000	
ได้รับ	35 (53.8)	30 (46.2)	0.778 (0.32-1.87)	0.575
<b>อัลบูมินในเลือดพื้นฐานต่ำ (n = 45)</b>				
ไม่มี ( $\geq 3.5$ g/dl)	14 (46.7)	16 (53.3)	1.000	
มี ( $< 3.5$ g/dl)	6 (40.0)	9 (60.0)	1.312 (0.37-4.62)	0.672
<b>อัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการ รักษา (n = 39)</b>				
ไม่มี ( $\geq 3.5$ g/dl)	12 (66.7)	6 (33.3)	1.000	
มี ( $< 3.5$ g/dl)	7 (33.3)	14 (66.7)	4.000 (1.05-15.21)	0.042

ตารางที่ 31 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาติน โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 95) (ต่อ)

ปัจจัย	การเกิดพิษต่อไต		Odds ratio (95%CI)	p-value
	ไม่เกิด (n=53)	เกิด (n=42)		
<b>ปัจจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง</b>				
<b>ชนิดของโรคมะเร็ง</b>				
ศีรษะและลำคอ/ ระบบทางเดินหายใจ	21 (48.8)	22 (51.2)	1.000	
ระบบทางเดินอาหาร	6 (30.0)	14 (70.0)	2.227 (0.72-6.88)	0.164
ระบบสืบพันธุ์/ ระบบทางเดินปัสสาวะ	26 (81.3)	6 (18.8)	0.220 (0.08-0.64)	<b>0.006</b>
<b>ระยะของโรค</b>				
ระยะเริ่มต้น (1-2)	21 (87.5)	3 (12.5)	1.000	
ระยะลุกลาม (3-4)	32 (41.5)	39 (54.9)	8.531 (2.33-31.21)	<b>0.001</b>
<b>ปัจจัยเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็ง</b>				
<b>เคยได้รับรังสีรักษา</b>				
ไม่เคย	51 (55.4)	41 (44.6)	1.000	
เคย	2 (66.7)	1 (33.3)	0.622 (0.05-7.10)	0.702
<b>ขนาดยามาตรฐานตาม BSA</b>				
< 50 mg/m <sup>2</sup>	33 (75.0)	11 (25.0)	1.000	
50-99 mg/m <sup>2</sup>	17 (37.8)	28 (62.2)	4.941 (1.99-12.28)	<b>0.001</b>
100 mg/m <sup>2</sup>	3 (50.0)	3 (50.0)	3.000 (0.53-17.09)	0.216
Mean ± S.D. = 56.76 ± 19.38				
Min-Max = 40-100				
<b>ยาเคมีกลุ่มอื่นที่ได้รับร่วม</b>				
ไม่มี	40 (71.4)	16 (28.6)	1.000	
GEM หรือ ETO	6 (27.3)	16 (72.7)	6.667 (2.21-20.09)	<b>0.001</b>
อื่น ๆ**	7 (41.2)	10 (58.8)	3.571 (1.16-11.02)	<b>0.027</b>



ตารางที่ 31 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยกับการเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาติน โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 95) (ต่อ)

ปัจจัย	การเกิดพิษต่อไต		Odds ratio (95%CI)	p-value
	ไม่เกิด (n = 53)	เกิด (n = 42)		
<b>ปัจจัยเกี่ยวกับการรักษา (ต่อ)</b>				
<b>ได้รับรังสีรักษาร่วม (CCRT)</b>				
ไม่ได้รับ	10 (32.3)	21 (67.7)	1.000	
ได้รับ	43 (67.2)	21 (32.8)	0.233 (0.09-0.58)	<b>0.002</b>
<b>ความถี่ในการรับยา</b>				
สัปดาห์ละครั้ง	33 (75.0)	11 (25.0)	1.000	
ทุก 3 สัปดาห์	16 (38.1)	26 (61.9)	4.875 (1.94-12.28)	<b>0.001</b>
ทุก 4 สัปดาห์	4 (44.4)	5 (55.6)	3.750 (0.85-16.50)	0.080
<b>การแบ่งให้ยาต่อรอบรักษา</b>				
ให้ยาวันเดียว	47 (61.8)	29 (38.2)	0.285 (0.10-0.83)	<b>0.022</b>
แบ่งให้ยา $\geq$ 2 วัน	6 (31.6)	13 (68.4)	1.000	
Min-Max = 1-3				
<b>จำนวนรอบที่ได้รับยา</b>				
Median = 5 (Min-Max = 1-8)	5 (1-8)	4 (1-8)	0.947 (0.76-1.18)	0.623
<b>ขนาดยาสะสม (มิลลิกรัม)</b>				
Mean $\pm$ S.D. = 334.27 $\pm$ 125.30	323.32 $\pm$ 126.79	348.10 $\pm$ 123.52	1.002 (1.00-1.01)	0.339
Min-Max = 35.00-720.00				
<b>ได้รับสารน้ำที่มีแมนนิทอล</b>				
ไม่ได้รับ	25 (39.1)	39 (60.9)	14.56 (4.00-53.01)	<b>&lt; 0.001</b>
ได้รับ	28 (90.3)	3 (9.7)	1.000	

\* ผู้ป่วยบางคนอาจมีโรคประจำตัวได้มากกว่า 1 โรค

\*\* ได้แก่ 5-FU/docetaxel, vinorelbine, doxorubicin, etoposide/durvalumab

สำหรับค่าการทำงานของไตพื้นฐานของกลุ่มที่ได้รับซิสพลาติน พบว่ามีระดับ Scr พื้นฐานเฉลี่ย  $0.7 \pm 0.2$  mg/dl อัตราการกรองของไตพื้นฐานเฉลี่ย  $99.8 \pm 15.4$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> โดยทุกคนมี eGFR พื้นฐาน  $> 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (ตารางที่ 9 และ 10) โดยในการศึกษาพบพิษต่อไตจากซิสพลาติน 42 คน คิดเป็นร้อยละ 44.2 (ตารางที่ 14) และมีระดับ Scr เพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ  $49.0 \pm 30.0$  (ตารางที่ 24) นอกจากนี้ การเกิดพิษต่อไตส่วนใหญ่เกิดขึ้นเพียงครั้งเดียว 24 คน (ร้อยละ 57.1) และพบการเกิดพิษต่อไตซ้ำสูงสุด 7 ครั้ง (รูปที่ 5) ส่วนการจัดการด้านการใช้ยาหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรก พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาแบบเดิมต่อร้อยละ 40.5 (ตารางที่ 32)

**ตารางที่ 32** จำนวนครั้งของการเกิดพิษต่อไตและวิธีการจัดการเมื่อเกิดพิษต่อไตครั้งแรกหลังจากได้รับซิสพลาติน (n = 42)

จำนวนครั้งการเกิดพิษต่อไต <sup>a</sup>	การจัดการด้านการใช้ยาหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรก, N (%)					รวม
	ให้ยาต่อ	ลดขนาดยา	เลื่อนให้ยา	หยุด/เปลี่ยน	อื่น ๆ*	
1 episode	4 (16.7)	1 (4.2)	1 (4.2)	8 (33.3)	10 (41.7)	24 (57.1)
2 episodes	10 (83.3)	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	12 (28.6)
≥ 3 episodes	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0	6 (14.3)
<b>รวม</b>	<b>17 (40.5)</b>	<b>5 (11.9)</b>	<b>1 (2.4)</b>	<b>9 (21.4)</b>	<b>10 (23.8)</b>	<b>42 (100)</b>

\* อื่น ๆ หมายถึง เกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาครบแผนการรักษาพอดี

<sup>a</sup> Mean  $\pm$  S.D. =  $1.69 \pm 1.14$ , Min-Max = 1-7

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการศึกษา

ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมเป็นกลุ่มยาที่มีพิษต่อไต โดยสามารถเกิดได้ตั้งแต่หลังจากได้รับยาครั้งแรก ซึ่งพิษต่อไตที่เกิดขึ้นมีผลกระทบต่อแผนการรักษาของผู้ป่วย ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลงและมีโอกาสที่จะเกิดไตวายเรื้อรังในอนาคตร้อยละ 43<sup>[12]</sup> ปัจจุบันพบว่า การให้สารน้ำป้องกันยังไม่สามารถป้องกันการเกิดพิษต่อไตได้ในผู้ป่วยทุกคน ยังพบรายงานการเกิดพิษต่อไตได้ถึงร้อยละ 26.5-34.2<sup>[11,46]</sup> ซึ่งจากหลายการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า มีปัจจัยต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

#### ข้อมูลทั่วไป

ในการศึกษาครั้งนี้มีกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมทั้งหมด 240 คน ส่วนใหญ่กลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตมีคุณลักษณะทั่วไปไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าเพศชายเกิดพิษต่อไตมากกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 36.7 และ 17.6 ตามลำดับ,  $p = 0.001$ ) ซึ่งตรงข้ามกับการศึกษาก่อนหน้าของ Tixer และคณะ<sup>[33]</sup> ที่พบว่าเพศหญิงเกิดพิษต่อไตมากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 44.6 และ 29.7 ตามลำดับ,  $p < 0.05$ ) และตรงข้ามกับการศึกษาของ Jongh และคณะ<sup>[24]</sup> ที่พบว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาตินมากกว่าเพศชาย 2 เท่า (95%CI 1.09-3.63,  $p = 0.025$ ) ในขณะที่บางการศึกษายังไม่พบความสัมพันธ์ของเพศกับการเกิดพิษต่อไต<sup>[4,11,12,17,25]</sup> จะเห็นได้ว่าการศึกษาก่อนหน้าเกี่ยวกับปัจจัยเพศกับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมยังคงมีความไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าเพศชายมีความสัมพันธ์กันสูงกับการสูบบุหรี่ ( $r = 0.754$ ,  $p < 0.001$ ) ซึ่งการสูบบุหรี่ทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตได้มากขึ้น<sup>[21,24]</sup> โดยในการศึกษาครั้งนี้พบกลุ่มที่เคยสูบบุหรี่แต่เลิกแล้วเกิดพิษต่อไตมากที่สุด (ร้อยละ 37.7) และพบว่ากลุ่มที่ยังสูบบุหรี่หรือเคยสูบบุหรี่แต่เลิกแล้วมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมมากกว่ากลุ่มที่ไม่เคยสูบบุหรี่ ( $p = 0.017$ ) ดังนั้น จึงอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้ในการศึกษาครั้งนี้พบการเกิดพิษต่อไตในเพศชายสูงกว่าเพศหญิง

ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่ากลุ่มที่เกิดพิษต่อไตส่วนใหญ่ น้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กิโลกรัมขึ้นไป โดยมีน้ำหนักตัวเฉลี่ย  $63.8 \pm 17.1$  กิโลกรัม และมีสมรรถภาพร่างกายดี มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 1 ร้อยละ 74.6 รองลงมา มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0 ร้อยละ 22.5 แต่

พบว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 2 เกิดพิษต่อไตมากที่สุด สอดคล้องกับการศึกษาของ Kidera และคณะ<sup>[12]</sup> ที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสมรรถภาพร่างกายดี มีคะแนน ECOG PS 0-1 ร้อยละ 93.5 และกลุ่มที่มีคะแนน ECOG PS 2 เกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0-1 (ร้อยละ 62 และ 30 ตามลำดับ,  $p = 0.002$ ) แต่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Patimarattananan และคณะ<sup>[15]</sup> ที่ส่วนใหญ่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0 (ร้อยละ 55.1) และพบว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0 เกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS  $\geq 1$  ซึ่งในการศึกษาไม่ได้แสดงสัดส่วนของกลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 2 ทั้งนี้การที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 1 ผู้ป่วยอาจมีการเปลี่ยนแปลงของสภาวะร่างกายจากปกติเดิมเพียงเล็กน้อย ทำให้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0 จึงอาจยังไม่พบความแตกต่างของผู้ป่วยสองกลุ่มนี้มากนัก

ในการศึกษารั้งนี้ กลุ่มที่มีโรคประจำตัวเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่มีโรคประจำตัว ( $p = 0.053$ ) แต่ทั้งนี้พบว่ากลุ่มที่มีจำนวนโรคประจำตัวมากขึ้นมีแนวโน้มที่จะเกิดพิษต่อไตมากขึ้น ( $p = 0.030$ ) โดยกลุ่มที่มีโรคประจำตัวตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไปเกิดพิษต่อไตมากที่สุดร้อยละ 35.4 รองลงมาเป็นกลุ่มที่มีโรคประจำตัว 1 โรค และกลุ่มที่ไม่มีโรคประจำตัว (ร้อยละ 21.3 และ 19.6 ตามลำดับ) และพบว่ากลุ่มที่มีการใช้ยาละลายลิ่มเลือด/ยาต้านเกล็ดเลือดเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ได้ใช้ยากลับนี้ ( $p = 0.012$ ) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการใช้แอสไพริน (aspirin) โดยกลุ่มที่มีการใช้ยาละลายลิ่มเลือด/ยาต้านเกล็ดเลือดที่เกิดพิษต่อไตทั้งหมด 10 คน พบว่ามีประวัติการใช้ aspirin 8 คน สอดคล้องกับการศึกษาของ Kidera และคณะ<sup>[12]</sup> ที่พบว่ากลุ่มที่มีการใช้ NSAIDs เป็นประจำ มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากซิฟลาตินมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยากลับนี้ (OR = 1.375, 95%CI 1.004-1.835;  $p = 0.047$ )

นอกจากนี้ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมมีค่าเฉลี่ยผลทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่ดี โดยมีค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดพื้นฐาน ระดับอัลบูมินในเลือดพื้นฐาน และค่าการทำงานของไตพื้นฐานอยู่ในช่วงปกติตามเกณฑ์มาตรฐานของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และมีเพียงร้อยละ 5.0 ที่มีค่าการทำงานของไตพื้นฐานไม่ดี ( $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าส่วนใหญ่กลุ่มตัวอย่างมี  $eGFR$  พื้นฐาน มากกว่า  $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ <sup>[11,33]</sup> ส่วนประวัติการรักษามะเร็งในอดีตช่วง 6 เดือนก่อนหน้า พบว่ากลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตมีประวัติการรักษามะเร็งในอดีตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เว้นแต่ประวัติการได้รับรังสีรักษาที่พบว่ากลุ่มที่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนเกิดพิษต่อไตน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เคยได้รับรังสีรักษา ( $p = 0.038$ ) ทั้งนี้

อาจเพราะผู้ป่วยที่เคยได้รับรังสีรักษามาก่อนส่วนใหญ่พบในกลุ่มที่ได้รับคาร์โบพลาทิน (ร้อยละ 58.8) รองลงมาคือ กลุ่มที่ได้รับออกซาลิพลาตินร้อยละ 32.4 และกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินเพียงร้อยละ 8.8 (3 คน) ดังนั้น จึงอาจทำให้กลุ่มที่มีประวัติเคยได้รับรังสีรักษามาก่อน พบการเกิดพิษต่อไตน้อยกว่า อย่างไรก็ตามยังไม่พบการศึกษาก่อนหน้านี้ที่รายงานความสัมพันธ์ของการมีประวัติได้รังสีรักษากับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

### ข้อมูลโรคมะเร็งและการรักษา

ในการศึกษาครั้งนี้ พบมะเร็งระบบทางเดินอาหารมากที่สุดร้อยละ 36.3 รองลงมาเป็นมะเร็งศีรษะและลำคอ/ระบบทางเดินหายใจ ร้อยละ 34.6 แต่พบว่าผู้ป่วยมะเร็ง 2 กลุ่มนี้ มีสัดส่วนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 28.7 และ 32.5 ตามลำดับ) ส่วนมะเร็งระบบสืบพันธุ์/ระบบทางเดินปัสสาวะพบว่ามีสัดส่วนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตน้อยที่สุด (ร้อยละ 16.9) ทั้งนี้อาจเนื่องจากมะเร็งระบบสืบพันธุ์/ระบบทางเดินปัสสาวะจะมีขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาที่ต่ำกว่า ส่วนใหญ่มีขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาน้อยกว่า 50 mg/m<sup>2</sup> (ร้อยละ 73.5) และ AUC 4-6 (ร้อยละ 80.6) ในขณะที่มะเร็งศีรษะและลำคอ/ระบบทางเดินหายใจส่วนใหญ่จะมีขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา 50-99 mg/m<sup>2</sup> (ร้อยละ 46.5) และ AUC 4-6 (ร้อยละ 85.0) สำหรับระยะของโรคมะเร็งส่วนใหญ่เป็นมะเร็งในระยะที่ 4 ร้อยละ 58.6 โดยมีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะที่ 1-2 ร้อยละ 16.4 และพบว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคมะเร็งจะพบการเกิดพิษต่อไตมากกว่า โดยกลุ่มที่เป็นมะเร็งในระยะที่ 3 และ 4 เกิดพิษต่อไตใกล้เคียงกันร้อยละ 30.5 และ 28.5 ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มที่เป็นมะเร็งในระยะที่ 1-2 เกิดพิษต่อไตร้อยละ 9.5

ในการศึกษามีผู้ป่วยได้รับซิสพลาติน 95 คน คาร์โบพลาทิน 81 คน และออกซาลิพลาติน 64 คน โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินเกิดพิษต่อไตมากที่สุดร้อยละ 44.2 รองลงมา คือ คาร์โบพลาทิน (ร้อยละ 14.8) และออกซาลิพลาติน (ร้อยละ 14.1) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าของ Abdelsalam และคณะ<sup>[11]</sup> ที่พบการเกิด AKI ตามเกณฑ์ KDIGO 2012 ในกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินมากที่สุด (ร้อยละ 31) ออกซาลิพลาติน (ร้อยละ 22.6) และคาร์โบพลาทิน (ร้อยละ 16.7 ตามลำดับ) และสอดคล้องกับการศึกษาของ Tixier และคณะ<sup>[33]</sup> ที่พบการเกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ CTCAE 3.0 มากที่สุดในกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินเช่นกัน (ร้อยละ 50.0) รองลงมา คือ คาร์โบพลาทิน (ร้อยละ 24.4) ออกซาลิพลาติน (ร้อยละ 7.59) ตามลำดับ สำหรับการบริหารยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมส่วนใหญ่จะให้ยาวันเดียวต่อรอบการรักษา (ร้อยละ 91.7) แต่พบว่ากลุ่มที่มีการแบ่งให้ยาตั้งแต่ 2 วันขึ้นไปต่อรอบการรักษาเกิดพิษต่อไตมากกว่าการให้ยาวันเดียวต่อรอบการรักษา (ร้อยละ 70.0 และ 22.3

ตามลำดับ,  $p < 0.001$ ) ทั้งนี้อาจเพราะการแบ่งให้ยาตั้งแต่ 2 วันขึ้นไปต่อรอบการรักษา พบในกลุ่มที่ได้รับซิฟพลาคินมากถึงร้อยละ 95.0 และไม่พบการแบ่งให้ยาต่อรอบการรักษาในกลุ่มที่ได้รับซิฟพลาคินที่ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาน้อยกว่า 50 mg/m<sup>2</sup>

สำหรับข้อมูลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิด กลุ่มที่ได้รับคาร์โบพลาคินและออกซาลิพลาคินพบว่ากลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตมีขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาจำนวนรอบที่ได้รับยา ขนาดยาสะสม ความถี่ในการรับยา และการใช้ยาเคมีบำบัดชนิดอื่นร่วม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ส่วนกลุ่มที่ได้รับซิฟพลาคินพบว่ากลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตมีความแตกต่างกัน โดยส่วนใหญ่จะใช้ซิฟพลาคินเป็นยาเดี่ยวในการรักษา (ร้อยละ 58.9) แต่พบว่าการได้รับซิฟพลาคินร่วมกับ gemcitabine เกิดพิษต่อไตมากที่สุด รองลงมาคือ ได้รับร่วมกับ etoposide หรือ fluorouracil ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่ากลุ่มที่ได้รับซิฟพลาคินร่วมกับ gemcitabine และ fluorouracil ทุกคนจะได้รับซิฟพลาคินที่ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา 50-99 mg/m<sup>2</sup> และกลุ่มที่ได้ซิฟพลาคินร่วมกับ etoposide จะได้รับซิฟพลาคินที่ขนาดยามาตรฐาน 50-99 และ 100 mg/m<sup>2</sup> ร้อยละ 50 เท่า ๆ กัน จึงอาจทำให้พบว่า การได้รับซิฟพลาคินร่วมกับยาทั้ง 3 ชนิดนี้ มีสัดส่วนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตมาก โดยผลการศึกษาพบว่า การได้รับขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา 50-99 mg/m<sup>2</sup> เกิดพิษต่อไตมากที่สุด รองลงมาคือ 100 mg/m<sup>2</sup> แต่ทั้งนี้ในการศึกษามีกลุ่มที่ได้รับซิฟพลาคินที่ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา 100 mg/m<sup>2</sup> เพียง 6 คน จึงอาจพบอุบัติการณ์น้อยกว่า สำหรับความถี่ในการให้ยาพบว่าส่วนใหญ่ร้อยละ 46.3 ได้รับซิฟพลาคินสัปดาห์ละครั้ง แต่พบในกลุ่มที่ได้รับซิฟพลาคินทุก 3 สัปดาห์ มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับซิฟพลาคินสัปดาห์ละครั้ง (OR = 4.875, 95%CI 1.94-12.28,  $p = 0.001$ ) โดยกลุ่มที่ได้รับซิฟพลาคินทุก 3 สัปดาห์ส่วนใหญ่ได้รับขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา 50-99 mg/m<sup>2</sup> (ร้อยละ 88.1) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับซิฟพลาคินสัปดาห์ละครั้งทุกคนได้รับขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาน้อยกว่า 50 mg/m<sup>2</sup> ส่วนกลุ่มที่ได้รับซิฟพลาคินทุก 4 สัปดาห์ พบว่าร้อยละ 88.9 ได้รับขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา 50-99 mg/m<sup>2</sup> แต่ทั้งนี้มีผู้ป่วยเพียง 9 คน จึงทำให้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับซิฟพลาคินสัปดาห์ละครั้งมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน (OR = 3.750, 95%CI 0.85-16.50,  $p = 0.080$ ) ส่วนการบริหารยาพบว่าส่วนใหญ่จะให้ซิฟพลาคินแบบวันเดียวต่อรอบการรักษา (ร้อยละ 80.0) แต่พบในกลุ่มซิฟพลาคินที่มีการให้ยาวันเดียวต่อรอบการรักษามีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตน้อยกว่ากลุ่มที่แบ่งให้ยาตั้งแต่ 2 วันขึ้นไปต่อรอบการรักษา (OR = 0.285, 95%CI 0.10-0.83,  $p = 0.022$ ) ทั้งนี้เนื่องจากกลุ่มที่ให้ซิฟพลาคินวันเดียวต่อรอบการรักษาร้อยละ 57.9 ได้รับขนาดยา

มาตรฐานต่อรอบการรักษาน้อยกว่า  $50 \text{ mg/m}^2$  ในขณะที่กลุ่มที่มีการแบ่งให้ยาตั้งแต่ 2 วันขึ้นไปต่อรอบการรักษาจะได้รับซิฟลาตินที่ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาสูง คือ ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา  $50-99 \text{ mg/m}^2$  และ  $100 \text{ mg/m}^2$  (ร้อยละ 84.2 และ 15.8 ตามลำดับ)

### อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

การศึกษาครั้งนี้พบการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม 63 คน คิดเป็นร้อยละ 26.3 โดยประเมินพิษต่อไตจากการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอทีนิน (serum creatinine; Scr) จากค่าพื้นฐานอย่างน้อยร้อยละ 25 ขึ้นไป<sup>[4,25]</sup> และกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมมีระดับ Scr เพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 50.8 โดยในการศึกษาครั้งนี้ประเมินพิษต่อไตจากการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr เนื่องจากส่วนใหญ่พิษต่อไตของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม พบในลักษณะของการเกิดพิษต่อไตแบบเฉียบพลัน<sup>[3]</sup> โดยภาวะนี้จะมีการทำงานของไตที่ลดลงอย่างรวดเร็วแต่สามารถฟื้นตัวกลับมาได้ไม่เกิน 3 เดือน ซึ่งการประเมินพิษต่อไตในช่วงแรกที่การทำงานของไตเริ่มมีความผิดปกติจากค่า eGFR อาจทำให้ค่าการทำงานของไตที่ประเมินได้สูงกว่าความเป็นจริง ส่วนการประเมินการเกิดพิษต่อไตจากค่าการกำจัดครีเอทีนิน (creatinine clearance; CrCl) ค่าที่ประเมินได้อาจจะได้รับอิทธิพลของน้ำหนักตัวผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงในแต่ละช่วงของการรักษาเป็นปัจจัยกวนที่มากเกี่ยวข้อง โดยที่ผู้ป่วยบางคนอาจจะมีภาวะผอมหรืออ้วนมากเกินไปจะทำให้ค่า CrCl ที่ได้มีความคลาดเคลื่อน ดังนั้น การประเมินพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมเบื้องต้นจากการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr จึงน่าจะเหมาะสมที่สุดและในทางปฏิบัติสามารถทำได้ง่าย ซึ่งหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่ก็พบว่ามีการประเมินการเกิดพิษต่อไตจากการเปลี่ยนแปลงของระดับ Scr ตามเกณฑ์ต่าง ๆ

อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในการศึกษาครั้งนี้ ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าของ Abdelsalam และคณะ<sup>[11]</sup> ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมจำนวน 132 คน พบการเกิดพิษต่อไต ตามเกณฑ์ KDIGO 2012 ร้อยละ 26.5 แต่น้อยกว่าผลการศึกษาของ Tixier และคณะ<sup>[33]</sup> ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมจำนวน 276 คน พบการเกิดพิษต่อไต ตามเกณฑ์ CTCAE 3.0 ร้อยละ 35.1 ทั้งนี้อาจเพราะเกณฑ์และระยะเวลาที่เริ่มประเมินพิษต่อไตหลังได้รับยาที่แตกต่างกัน โดยการศึกษาของ Abdelsalam และคณะ<sup>[11]</sup> ประเมินพิษต่อไตจากการเพิ่มขึ้นของ Scr ตามเกณฑ์ KDIGO 2012 หลังได้รับยา 3 วัน ในแต่ละรอบการรักษา ส่วน Tixier และคณะ<sup>[33]</sup> ประเมินพิษต่อไตจากการเพิ่มขึ้นของ Scr ตามเกณฑ์ CTCAE 3.0 หลังได้รับยา 3-5 วัน ในแต่ละรอบการรักษา ในขณะที่การศึกษานี้ประเมินพิษต่อไตจากการเพิ่มขึ้นของ Scr อย่างน้อยร้อยละ 25 จากค่าพื้นฐาน และเนื่องจากไม่มีการตรวจวัด

ระดับ Scr หลังได้รับยาในทุกรอบของการรักษา อีกทั้งระยะเวลาที่เริ่มประเมินพิษต่อไตหลังได้รับยาในแต่ละรอบการรักษาที่มีรูปแบบเวลาไม่แน่นอน จึงอาจเป็นไปได้ที่พบอุบัติการณ์น้อยกว่า รวมถึง Tixier และคณะ<sup>[33]</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วยเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่กลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาทั้งหมด ซึ่งในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมจะใช้ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาที่สูง จึงอาจทำให้พบอุบัติการณ์พิษต่อไตมากกว่าได้ ซึ่งแตกต่างกับผู้ป่วยในการศึกษานี้ที่เป็นมะเร็งชนิดก้อนทั้งหมด และมีการใช้ขนาดยามาตรฐานที่หลากหลาย

อย่างไรก็ตาม อุตบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมที่แตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้านี้ อาจเป็นผลเนื่องมาจากเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินแตกต่างกัน เช่น CTCAE 4.0 ที่ประเมินจากการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr จากค่าพื้นฐาน 1.5 เท่า (เพิ่มขึ้นร้อยละ 50) หรือการมีระดับ Scr สูงกว่าค่าขีดจำกัดบนของช่วงปกติ ส่วนการประเมินจากการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr พบว่าเกณฑ์การเกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ KDIGO 2012 ต้องมีระดับ Scr เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 0.3 mg/dl ใน 48 ชั่วโมง ซึ่งเมื่อคำนวณที่ระดับ Scr < 1.2 mg/dl จะเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 25 จึงทำให้เกณฑ์สูงกว่าการศึกษานี้ที่ประเมินจากระดับ Scr ที่เพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 25 แต่ทั้งนี้การศึกษาก่อนหน้าพบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr เพียงร้อยละ 25 ก็มีนัยสำคัญต่อการเกิดพิษต่อไต และสัมพันธ์กับการเกิดไตวายเรื้อรังได้ในอนาคต<sup>[25]</sup>

ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมส่วนใหญ่เกิดพิษต่อไตเพียงครั้งเดียวร้อยละ 60.3 และพบการเกิดพิษต่อไตซ้ำสูงสุดถึง 7 ครั้ง จำนวน 1 คน (ร้อยละ 1.6) โดยผู้ป่วยมากกว่าครึ่งเกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาครั้งที่ 1-3 สอดคล้องกับการศึกษาของ Abdelsalam และคณะ<sup>[11]</sup> ที่ส่วนใหญ่เกิดพิษต่อไตหลังจากได้รับยาครั้งที่ 1-3 โดยพบการเกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาครั้งที่ 3 มากที่สุดร้อยละ 31.4 ในขณะที่ผลการศึกษานี้พบการเกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาครั้งแรกมากที่สุดร้อยละ 33.3 ทั้งนี้อาจเพราะมีผู้ป่วยบางส่วนที่ได้รับขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิดสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้า จึงทำให้มีโอกาสพบการเกิดพิษต่อไตสูงกว่าหลังจากได้รับยาครั้งแรก

ในการศึกษานี้ ยังพบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตครั้งแรกต้องหยุด/เปลี่ยนชนิดยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมมากที่สุดร้อยละ 17.5 โดยมีการหยุดการใช้ยา 6 คน (ร้อยละ 9.5) และเปลี่ยนชนิดยาจากซิสพลาตินเป็นคาร์โบพลาติน 5 คน (ร้อยละ 7.9) อีกทั้งพบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากซิสพลาตินมีการหยุดยามากที่สุดร้อยละ 21.4 สอดคล้องกับการศึกษาของ Tixier และคณะ<sup>[33]</sup> ที่พบผู้ป่วยที่เกิด



พิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมต้องหยุดยาเนื่องจากเกิดพิษต่อไต 16 คน ซึ่งทุกคนได้รับ ซิสพลาตินคิดเป็นร้อยละ 9.5 ของผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาตินทั้งหมด และพบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจาก ซิสพลาตินต้องเปลี่ยนยาเป็นคาร์โบพลาตินหรือออกซาลิพลาติน 47 คน (ร้อยละ 27.8) นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมแต่ละชนิดได้รับการรักษา แบบเดิมต่อหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรกร้อยละ 41.3 จึงสันนิษฐานว่าอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้พบการ เกิดพิษต่อไตซ้ำได้ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบเดิมต่อหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรกเกิดพิษต่อ ไตซ้ำ 17 คน คิดเป็นร้อยละ 27.0 ของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

### ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม

จากการทบทวนวรรณกรรม 12 ปัจจัย ตามกรอบแนวคิดการวิจัย พบปัจจัยที่มีผลการศึกษ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าในการวิเคราะห์ถดถอยอย่างง่าย ได้แก่ เพศ สมรรถภาพร่างกาย การสูบบุหรี่ โรคประจำตัว การใช้กลุ่มยาละลายลิ่มเลือด/ยาต้านเกล็ดเลือด ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ ชนิดของโรคมะเร็ง และระยะของโรคมะเร็ง ส่วนปัจจัยที่ไม่พบความสัมพันธ์ในการศึกษารั้งนี้ ได้แก่ อายุ ขนาดยา จำนวนรอบที่ได้รับยา และการได้รับรังสีรักษา ร่วม ส่วนปัจจัยที่วิเคราะห์ได้เพิ่มเติมจาก การศึกษาก่อนหน้า ได้แก่ น้ำหนักตัว ประวัติการได้รับรังสีรักษา ชนิดของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม การได้รับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นร่วม การแบ่งให้ยาต่อรอบการรักษา และการได้รับสารน้ำป้องกัน

จากผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด กลุ่มแพลตินัม โดยใช้สถิติ multiple logistic regression analysis พบปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการ เกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมทั้งหมด 4 ปัจจัย ได้แก่ มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 2 น้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กิโลกรัมขึ้นไป มีโรคประจำตัวตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป และโรคมะเร็งใน ระยะลุกลาม และมีปัจจัยป้องกัน (protective factors) อีก 1 ปัจจัย คือ การได้รับคาร์โบพลาติน หรือออกซาลิพลาติน

**คะแนนสมรรถภาพร่างกาย (ECOG PS)** ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพ ร่างกาย ECOG PS 2 มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมมากกว่ากลุ่มที่มี คะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS < 2 ถึง 11.5 เท่า (OR = 11.447, 95%CI 1.84-71.40,  $p = 0.009$ ) ส่วนกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินพบว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 2 เกิดพิษต่อ ไตทุกคน (2 คน) สอดคล้องกับการศึกษาของ Kidera และคณะ<sup>[12]</sup> ที่พบว่ากลุ่มที่มีคะแนน สมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 2 มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาตินมากกว่ากลุ่มที่มี

คะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS < 2 ตรงข้ามกับผลการศึกษาของ Patimarattananan และคณะ<sup>[15]</sup> ที่พบว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0 มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาตินมากกว่ากลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 1 ซึ่งในการศึกษาได้อธิบายไว้ว่า อาจเพราะกลุ่มที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 0 มีขนาดยาสะสมมากกว่า จึงอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับซิสพลาตินร่วมกับรังสีรักษาได้มากกว่า เช่น คลื่นไส้และอาเจียน โดยการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอาการคลื่นไส้อาเจียนจากการได้รับซิสพลาตินร่วมกับรังสีรักษาเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาตินได้<sup>[17]</sup> อย่างไรก็ตาม ค่า odds ratio มีช่วงความเชื่อมั่นที่กว้าง อาจทำให้ความน่าเชื่อถือของข้อมูลต่ำ เนื่องจากข้อมูลมีความแปรปรวนมาก ซึ่งอาจเพราะในการศึกษามีผู้ป่วยที่มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 2 ที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมเพียง 7 คน (ร้อยละ 2.9) ดังนั้น ต้องระมัดระวังในการนำข้อมูลไปใช้อ้างอิงในประชากรกลุ่มอื่น แต่ทั้งนี้ การที่มีสมรรถภาพร่างกายที่ไม่ดีก็มีโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ที่รุนแรงได้มากกว่า การมีสมรรถภาพร่างกายที่ดีกว่า<sup>[12]</sup> เช่น ท้องเสีย หรือคลื่นไส้อาเจียน ที่อาจทำให้เกิดภาวะขาดน้ำได้ ดังนั้น ควรให้ความสำคัญของการรับประทานยาป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ทั้งในกลุ่มที่มีสมรรถภาพร่างกายดีและไม่ดี รวมถึงให้คำแนะนำในการจัดการอาการไม่พึงประสงค์เบื้องต้นแก่ผู้ป่วย เพื่อป้องกันและลดความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจจะเกิดขึ้น ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตได้

**น้ำหนักตัว** ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กิโลกรัมขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมมากกว่ากลุ่มที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม 2.2 เท่า (OR = 2.200, 95%CI 1.05-4.63,  $p = 0.038$ ) โดยกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตมีน้ำหนักตัวเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $63.8 \pm 17.4$  และ  $58.4 \pm 10.3$  กิโลกรัม ตามลำดับ,  $p = 0.024$ ) ทั้งนี้อาจเพราะกลุ่มตัวอย่างในการศึกษามีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กิโลกรัมขึ้นไป ร้อยละ 46.3 และมีดัชนีมวลกายตั้งแต่  $23.0 \text{ kg/m}^2$  ร้อยละ 47.1 โดยมีผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า  $18.5 \text{ kg/m}^2$  เพียงร้อยละ 11.7 ซึ่งแตกต่างกับลักษณะผู้ป่วยมะเร็งทั่วไปที่มักจะมีน้ำหนักตัวน้อยและมีดัชนีมวลกายที่ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ ในขณะที่ผลการวิเคราะห์ถดถอยอย่างง่ายในกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินพบว่ากลุ่มที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กิโลกรัมขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม (OR = 2.072, 95%CI 0.91-4.72;  $p = 0.083$ ) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากกลุ่มที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กิโลกรัมขึ้นไป ส่วนใหญ่ได้รับซิสพลาตินที่ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา <  $50 \text{ mg/m}^2$  (ร้อยละ 46.8) ในขณะที่กลุ่มที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม พบว่า

ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งได้รับซิสพลาตินที่ขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา 50-99 mg/m<sup>2</sup> จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการที่มีน้ำหนักตัวมากอาจส่งผลต่อขนาดยาที่ผู้ป่วยจะได้รับมากขึ้น เพราะในการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมมีการแปรผันตามน้ำหนักตัว โดยซิสพลาตินและออกซาลิพลาตินจะมีการคำนวณขนาดยาตาม BSA ส่วนคาร์โบพลาตินจะคำนวณจากสูตร Calvert formula ที่มีการคิดจาก target AUC และ GFR โดยค่า GFR ที่ได้จะคำนวณจากสมการของ Cockcroft-Gault ดังแสดง

$$\text{Dose of cisplatin and oxaliplatin} = \text{BSA} \times \text{dose/m}^2$$

$$\text{Body surface area (BSA)} = \sqrt{\text{body weight (kg.)} \times \text{Height (cm.)} / 3600}$$

#### Dosing carboplatin with the Calvert formular:

$$\text{Total carboplatin dose (mg)} = (\text{target AUC}) \times (\text{GFR} + 25)$$

GFR คำนวณจากสมการ Cockcroft-Gault;

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Age in years}) \times \text{body weight (kg.)} \times 0.85^*}{\text{Scr (mg/dl)} \times 72} \quad (*\text{in female})$$

ดังนั้น การที่ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าจึงอาจทำให้ได้รับยาในขนาดยาที่สูงกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า รวมถึงการที่มีภาวะน้ำหนักเกิน (ดัชนีมวลกาย 23.0-24.9 kg/m<sup>2</sup>) หรือมีภาวะอ้วน (ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 25 kg/m<sup>2</sup> ขึ้นไป) อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวานที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีอ้วนมักจะมีการอักเสบของเซลล์ในร่างกาย ซึ่งภาวะการอักเสบนี้อาจทำให้ไตได้รับการบาดเจ็บได้ ดังนั้น จึงควรติดตามการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กิโลกรัมขึ้นไป เพื่อป้องกันพิษต่อไตที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการรักษา

**โรคประจำตัว** ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่มีโรคประจำตัวตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคประจำตัว 2.9 เท่า (OR = 2.884, 95%CI 1.30-6.38,  $p = 0.009$ ) และพบว่ากลุ่มที่เป็นโรคเกาต์เกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคเกาต์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.005$ ) แต่ในการศึกษามีผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์เพียง 6 คน ส่วนกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์เกิดพิษต่อไตทุกคน (4 คน) ซึ่งโรคเกาต์เกิดจากการ

ที่ร่างกายมีระดับกรดยูริกในเลือดสูง จึงอาจทำให้มีการตกผลึกของยูริก (uric acid crystals) ไปอุดตันในท่อไต อีกทั้งภาวะกรดยูริกในเลือดสูงยังกระตุ้นให้หลอดเลือดที่ไตเกิดการหดตัว (renal vasoconstriction) กลไกการปรับสมดุลของอัตราการกรองและการไหลเวียนเลือดที่ไตบกพร่อง (impaired renal autoregulation) และทำให้มีภาวะการอักเสบเกิดขึ้น<sup>[40]</sup> อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์ทั้ง 6 คน ไม่มีข้อมูลการตรวจระดับกรดยูริกในเลือดระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด กลุ่มแพลตินัม นอกจากนี้ ผลการวิเคราะห์ถดถอยอย่างง่ายในกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินยังพบว่ากลุ่มที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวาน มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคนี้นี้ 2.5 และ 4.4 เท่า ตามลำดับ (OR = 2.532, 95%CI 1.07-5.99;  $p = 0.034$  และ OR = 4.352, 95%CI 1.51-12.54;  $p = 0.039$  ตามลำดับ) สอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาตินที่มีโรคประจำตัวเดิมเป็นโรคความดันโลหิตสูง<sup>[4,15,17]</sup> และโรคเบาหวาน<sup>[15,47]</sup> มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคนี้นี้ นอกจากนี้ ผลการศึกษายังพบว่ากลุ่มที่มีโรคไขมันในเลือดสูงมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาตินได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นโรคนี้นี้ 3.1 เท่า (OR = 3.133, 95%CI 1.06-9.24;  $p = 0.006$ ) ทั้งนี้เนื่องจากโรคความดันโลหิตสูงมีผลทำให้เกิดแรงดันต่อผนังหลอดเลือดในไตสูงกว่าปกติได้ รวมถึงส่งผลต่อหลอดเลือดฝอยในหน่วยไตย่อยทำให้ไตทำงานผิดปกติและเสื่อมสมรรถภาพได้<sup>[15]</sup> เช่นเดียวกับโรคเบาหวานที่เกิดจากการที่มีระดับน้ำตาลในเลือดที่สูง ส่งผลกระทบต่อหลอดเลือดที่มาเลี้ยงไตและเนื้อไตทำให้ไตทำงานลดลงและเสื่อมสภาพในที่สุด ส่วนโรคไขมันในเลือดสูงอาจทำให้มีไขมันสะสมที่ผนังหลอดเลือดที่ไตมากขึ้นจนหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไตเกิดการตีบแคบและทำให้เกิดไตวายจากการขาดเลือดที่มาเลี้ยงไม่เพียงพอ ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเดิม 3 โรคข้างต้น ควรติดตามระดับ Scr และเฝ้าระวังพิษต่อไตตลอดช่วงการรักษา

**ระยะของโรคมะเร็ง** ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มมะเร็งในระยะลุกลามมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมมากกว่ากลุ่มมะเร็งในระยะเริ่มต้น 4.6 เท่า (OR = 4.595, 95%CI 1.30-16.28,  $p = 0.018$ ) และผลการวิเคราะห์ถดถอยอย่างง่ายในกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินพบว่ากลุ่มมะเร็งในระยะลุกลามมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มมะเร็งในระยะเริ่มต้น 8.5 เท่า (OR = 8.531, 95%CI 2.33-31.21;  $p < 0.001$ ) สอดคล้องกับการศึกษาของ Mizuno และคณะ<sup>[47]</sup> ที่พบว่ากลุ่มที่เป็นมะเร็งระยะที่ 4 มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นมะเร็งระยะที่ 4 ทั้งนี้ เนื่องจากความรุนแรงของโรคที่เพิ่มมากขึ้นอาจส่งผลต่อสภาพร่างกายและจิตใจ ผู้ป่วยอาจจะมีอาการเบื่ออาหาร ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมะเร็งในระยะลุกลามมีโอกาสที่จะเกิดภาวะขาดน้ำและภาวะทุพโภชนาการ<sup>[23,47]</sup> โดยผู้ที่มีภาวะทุพโภชนาการจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตได้<sup>[15,46]</sup>

ดังนั้น ควรดูแลและให้คำปรึกษาเกี่ยวกับด้านโภชนาการในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งในระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม เพื่อป้องกันการเกิดภาวะทุพโภชนาการระหว่างการรักษา ซึ่งอาจมีส่วนช่วยป้องกันพิษต่อไตที่อาจจะเกิดขึ้นได้

**ชนิดของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม** ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับคาร์โบพลาตินหรือออกซาลิพลาตินมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินร้อยละ 89.3 (OR = 0.107, 95%CI 0.05-0.23,  $p < 0.001$ ) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Naganuma และคณะ<sup>[22]</sup> ที่ศึกษาจำนวนรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดในฐานข้อมูล JADER พบรายงานสัญญาณความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาติน (ROR = 2.7, 95%CI 2.5-3.0) แต่ไม่พบรายงานสัญญาณความเสี่ยงจากคาร์โบพลาตินและออกซาลิพลาติน (ROR = 0.8, 95%CI 0.7-1.0 และ ROR = 0.6, 95%CI 0.5-0.7 ตามลำดับ) และสอดคล้องกับการศึกษาอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อถักของ Duan และคณะ<sup>[6]</sup> ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไต 1.42 เท่า (RR = 1.42, 95%CI 1.16-1.73,  $p < 0.01$ ) ทั้งนี้เนื่องจากความแตกต่างของโครงสร้างซิสพลาตินที่มีตำแหน่งคลอไรด์ลิแกนด์และมีขนาดโมเลกุลเล็ก จึงทำให้ยาสามารถเข้าเซลล์ต่อไตได้มาก รวมถึงการกำจัดยาออกทางไตผ่านโปรตีนขนส่งผิวเซลล์ (MATE-1) ได้น้อย ทำให้มีการสะสมของซิสพลาตินที่เซลล์ต่อไต<sup>[8,37,40]</sup> ดังนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมควรมีเฝ้าระวังและติดตามการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr อย่างสม่ำเสมอ โดยเฉพาะการได้รับซิสพลาตินที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตสูง โดยติดตามระดับ Scr ทั้งก่อนและหลังได้รับยาในทุกรอบการรักษา เพื่อป้องกันและลดโอกาสที่จะเกิดพิษต่อไต

ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าผลการวิเคราะห์ถดถอยอย่างง่ายในกลุ่มที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษามีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะนี้ 3 เท่า (OR = 3.069, 95%CI 1.37-6.87;  $p = 0.006$ ) เช่นเดียวกับผลการวิเคราะห์ถดถอยอย่างง่ายในกลุ่มที่ได้รับซิสพลาติน พบว่ากลุ่มที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษามีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่า 4 เท่า (OR = 4.000, 95%CI 1.05-15.21,  $p = 0.042$ ) แต่ทั้งนี้ในการศึกษามีผู้ป่วยที่มีข้อมูลระดับอัลบูมินในเลือดระหว่างการรักษาของกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมและกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินเพียงร้อยละ 50.0 และ 41.1 ตามลำดับ เนื่องจากไม่ได้มีการตรวจติดตามระดับอัลบูมินในเลือดเป็นปกติวิสัย สำหรับการศึกษาที่ผ่านมาของ Jongh และคณะ<sup>[24]</sup> พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับซิสพลาตินที่เกิดภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษา ( $< 3.5$  g/dl) มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะนี้ 3.5 เท่า (OR = 3.49, 95%CI 1.44-8.45;  $p = 0.006$ ) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Yamamoto และคณะ<sup>[21]</sup> ที่พบว่ากลุ่มที่มีภาวะอัลบูมินในเลือด

ต่ำระหว่างการรักษา ( $< 3.5$  g/dl) มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาตินมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะนี้ 4.2 เท่า (OR = 4.170, 95%CI 1.44-12.10;  $p < 0.01$ ) ซึ่งการที่มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำอาจมีผลต่อการกำจัดออกของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม เนื่องจากเป็นยาที่มีการจับกับโปรตีนในเลือดสูง โดยเฉพาะโปรตีนอัลบูมิน<sup>[3]</sup> โดยระดับอัลบูมินในเลือดที่ลดลงอาจจะทำให้มียาในรูปอิสระออกฤทธิ์อยู่ในเซลล์ไ้มากขึ้น และมีการสะสมจนเกิดพิษต่อไตได้ ส่วนในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของระดับอัลบูมินในเลือดพื้นฐานกับการเกิดพิษต่อไตของทั้งกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม และกลุ่มที่ได้รับซิสพลาติน พบว่ากลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในเลือดพื้นฐานต่ำ ( $< 3.5$  g/dl) มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในเลือดพื้นฐาน  $> 3.5$ g/dl (OR = 1.566, 95%CI 0.70-3.52;  $p = 0.277$  และ OR = 1.312, 95%CI 0.37-4.62;  $p = 0.672$  ตามลำดับ) ตรงข้ามกับการศึกษาของ Miyoshi และคณะ<sup>[20]</sup> ที่พบว่ากลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในเลือดพื้นฐานต่ำ ( $< 3.8$  g/dl) มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาตินมากกว่ากลุ่มที่มีระดับอัลบูมินพื้นฐานปกติ ( $\geq 3.8$  g/dl) ถึง 7 เท่า (OR = 6.99, 95%CI 1.28-38.2;  $p = 0.025$ ) ทั้งนี้ผลการวิเคราะห์ของการศึกษาข้างต้นรายงานเฉพาะระดับอัลบูมินในเลือดพื้นฐานก่อนได้รับซิสพลาติน จึงไม่ทราบข้อมูลว่าระหว่างการรักษาผู้ป่วยยังคงมีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำหรือไม่ เนื่องจากในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยบางคนที่ มีระดับอัลบูมินในเลือดพื้นฐานต่ำ แต่ในช่วงระหว่างการรักษามีระดับอัลบูมินในเลือดอยู่ในช่วงเกณฑ์ปกติ จึงอาจทำให้การมีระดับอัลบูมินในเลือดพื้นฐานต่ำมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกับกลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในเลือดพื้นฐานปกติ แต่ทั้งนี้ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งในระยะลุกลามมักมีปัญหาภาวะทุพโภชนาการและภาวะขาดน้ำ<sup>[47]</sup> ที่อาจเป็นสาเหตุทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตได้ตั้งแต่มก่อนเริ่มต้นการรักษา ดังนั้น ควรมีการตรวจระดับอัลบูมินในเลือดพื้นฐาน และหากพบผู้ป่วยที่มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำตั้งแต่มก่อนเริ่มต้นการรักษา ควรติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับอัลบูมินในเลือดอย่างต่อเนื่อง รวมถึงค้นหาสาเหตุและแนวทางแก้ไขภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำร่วมด้วย

สำหรับการให้สารน้ำเพื่อป้องกันพิษต่อไตพบว่ากลุ่มที่ได้รับสารน้ำปริมาณน้อยกว่า 1,000 มิลลิลิตร และกลุ่มที่ได้รับสารน้ำปริมาณ  $\geq 3,000$  มิลลิลิตร เกิดพิษต่อไตใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 65.7 และ 56.5 ตามลำดับ) โดยที่กลุ่มที่ให้สารน้ำปริมาณน้อยกว่า 1,000 มิลลิลิตร ส่วนใหญ่จะให้ในสูตรยา weekly cisplatin ( $40$  mg/m<sup>2</sup>) ร้อยละ 48.6 และสูตรซิสพลาตินร่วมกับ gemcitabine ( $50-75$  mg/m<sup>2</sup>) ร้อยละ 42.9 ส่วนการให้สารน้ำปริมาณ  $\geq 3,000$  มิลลิลิตร จะให้ในสูตร high dose cisplatin ( $70-100$  mg/m<sup>2</sup>) ร้อยละ 52.2 และสูตรซิสพลาตินร่วมกับ fluprouracil ( $60-80$ mg/m<sup>2</sup>) ร้อยละ 21.7 ในขณะที่การให้สารน้ำปริมาณ 1,000-2,999 มิลลิลิตร จะให้ในสูตร weekly cisplatin

(40 mg/m<sup>2</sup>) ร้อยละ 73.0 ซึ่งจะพบว่ากลุ่มที่ให้สารน้ำปริมาณ 1,000-2,999 มิลลิลิตร จะทำให้ในกลุ่มที่มีขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาที่ต่ำกว่า (ไม่ได้แสดงตารางข้อมูล) อย่างไรก็ตามผลการศึกษาที่ได้ครั้งนี้เป็นผลที่มาจากแนวทางการให้สารน้ำของการศึกษานี้เท่านั้น ซึ่งมีอาจความแตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ปัจจุบันก็ยังพบว่ามีแนวทางการให้สารน้ำที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา

ผลการศึกษาเกี่ยวกับแมนนิทอลในการป้องกันพิษต่อไตจากซิสพลาติน พบว่าผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 ที่ได้รับแมนนิทอลร่วมกับสารน้ำที่มีอิเล็กโทรไลต์ โดยพบพิษต่อไตร้อยละ 9.7 ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานอุบัติการณ์พิษต่อไตจากซิสพลาตินในกลุ่มที่ได้รับแมนนิทอลร่วมกับสารน้ำและแมกนีเซียม ร้อยละ 6-14<sup>[45]</sup> ในการศึกษาครั้งนี้ส่วนใหญ่จะได้รับแมนนิทอลร่วมกับสารน้ำปริมาณ 1,000-2,999 มิลลิลิตร (27 คน, ร้อยละ 87.1) ส่วนกลุ่มที่ได้รับสารน้ำที่ไม่มีแมนนิทอลพบว่าส่วนใหญ่จะได้รับสารน้ำปริมาณน้อยกว่า 1,000 มิลลิลิตร (35 คน, ร้อยละ 54.7) โดยกลุ่มที่ได้รับสารน้ำที่ไม่มีแมนนิทอลมีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตจากซิสพลาตินมากกว่ากลุ่มที่ได้รับสารน้ำที่มีแมนนิทอล 15 เท่า (OR = 14.560, 95%CI 4.00-53.01,  $p < 0.001$ ) ทั้งนี้ในการศึกษามีการให้สารน้ำที่มีแมนนิทอลแตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าการให้สารน้ำที่มีแมนนิทอลในกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินในขนาดสูง<sup>[15,46]</sup> ซึ่งการให้สารน้ำที่มีแมนนิทอลจะมีประโยชน์ในการป้องกันพิษต่อไตในกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินในขนาดที่สูง เช่น  $\geq 60$  mg/m<sup>2</sup><sup>[12]</sup>, 75-100 mg/m<sup>2</sup><sup>[15]</sup> ในขณะที่การศึกษาครั้งพบว่ากลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินมากกว่าครึ่งมีการให้สารน้ำที่มีแมนนิทอลในกลุ่มที่ได้รับขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษาน้อยกว่า 50 mg/m<sup>2</sup> มากที่สุด แต่พบว่าให้ในกลุ่มที่ได้รับขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา 100 mg/m<sup>2</sup> เพียง 1 คน (ร้อยละ 16.7) นอกจากนี้ ส่วนใหญ่จะให้สารน้ำที่มีแมนนิทอลในกลุ่มมะเร็งระบบสืบพันธุ์/ระบบทางเดินปัสสาวะ โดยจะพบมากในสูตรยาเคมีบำบัด weekly cisplatin ที่มีขนาดยา 40 mg/m<sup>2</sup> (ร้อยละ 59.1) อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาก่อนหน้านี้กล่าวถึงประโยชน์ของการให้สารน้ำที่มีแมนนิทอลในกลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินในขนาดต่ำกว่า 50 mg/m<sup>2</sup> รวมถึงข้อมูลปัจจุบันเกี่ยวกับการให้แมนนิทอลในการป้องกันพิษต่อไตยังเป็นประเด็นถกเถียงกันอยู่ จึงอาจต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมในการศึกษาข้างหน้า

สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่น ๆ ที่เกิดจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ในการศึกษาจะไม่ได้รายงานผลในส่วนนี้ไว้ เนื่องจากในเวชระเบียนออนไลน์มีการบันทึกข้อมูลไว้ไม่ชัดเจน

## บทที่ 6

### สรุปผลการศึกษา ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

#### 6.1 สรุปผลการศึกษา

การศึกษาคั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนออนไลน์ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชาวไทยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และประเมินการเกิดพิษต่อไตจากระดับซีรัมครีเอตินิน (serum creatinine; Scr) ที่เพิ่มขึ้นจากค่าพื้นฐานอย่างน้อยร้อยละ 25 ขึ้นไป

ในการศึกษาคั้งนี้มีกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 240 คน พบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมร้อยละ 26.3 กลุ่มที่ได้รับซิสพลาตินเกิดพิษต่อไตมากที่สุด ส่วนใหญ่เกิดพิษต่อไตเพียงครั้งเดียว แต่ก็มีผู้ป่วย 1 คน เกิดพิษต่อไตซ้ำสูงสุดถึง 7 ครั้ง ทั้งนี้ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งเกิดพิษต่อไตหลังได้รับยาในช่วงรอบที่ 1-3 (ร้อยละ 70.0) และเกิดพิษต่อไตมากที่สุดหลังจากได้รับยาครั้งแรก (ร้อยละ 33.3) โดยหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรกผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงได้รับการรักษาแบบเดิมต่อ ร้อยละ 41.3 ซึ่งพบว่ามีอาการเกิดพิษต่อไตซ้ำร้อยละ 27.0 ส่วนกลุ่มที่มีการปรับเปลี่ยนการรักษาหลังเกิดพิษต่อไตครั้งแรกด้วยวิธีการใด ๆ พบว่ามีอาการเกิดพิษต่อไตซ้ำเพียงร้อยละ 12.7 นอกจากนี้กลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตมีค่าการทำงานของไตพื้นฐานปกติ ( $eGFR > 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม การศึกษาในครั้งนี้นพบว่ามีข้อจำกัดเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้มีการติดตามระดับ Scr หลังจากรับยาในทุกรอบการรักษา จึงอาจทำให้อุบัติการณ์พิษต่อไตที่พบน้อยกว่าความเป็นจริงได้

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม มีทั้งปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วย ปัจจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็งและปัจจัยเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็ง โดยเมื่อควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ให้งคงที่ พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ได้แก่ มีคะแนนสมรรถภาพร่างกาย ECOG PS 2 น้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กิโลกรัมขึ้นไป มีโรคประจำตัวตั้งแต่ 2 โรคขึ้นไป และโรคมะเร็งในระยะลุกลาม ส่วนปัจจัยป้องกัน ได้แก่ การได้รับคาร์โบพลาตินหรือออกซาลิพลาติน



## 6.2 การประยุกต์ใช้ผลการศึกษา

ผลการศึกษาพบว่ามียังปัจจัยเสี่ยงและปัจจัยป้องกันที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยปัจจัยป้องกัน คือ การได้รับคาร์โบพลาทินหรือออกซาลิพลาทินเป็นปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ในบางกรณี เช่น ในรักษามะเร็งโพรงจมูกในระยะลุกลามเฉพาะที่ พบว่าการเลือกใช้คาร์โบพลาทินแทนซิสพลาทินโดยการให้ร่วมกับรังสีรักษามีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีเช่นกัน<sup>[31]</sup> ดังนั้น กรณีที่ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ แต่มีปัจจัยป้องกันร่วมด้วย การปรับเปลี่ยนชนิดของยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมก็จะช่วยลดโอกาสที่จะเกิดพิษต่อไตในกลุ่มเสี่ยงบางคนได้ ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจจะสามารถปรับเปลี่ยนได้ เช่น น้ำหนักตัว โดยในทางปฏิบัติจะใช้น้ำหนักตัวจริงในการคำนวณขนาดยามาตรฐานต่อรอบการรักษา โดยการคำนวณขนาดยาของซิสพลาทินและออกซาลิพลาทินจะมีการจำกัดค่า BSA สูงสุดไม่เกิน 2 m<sup>2</sup> ส่วนขนาดยาของคาร์โบพลาทินจากสูตร Calvert formula มีกำหนดค่า GFR สูงสุดไม่เกิน 125 ml/min ซึ่งแม้ว่าในบางการศึกษาที่ผ่านมาจะมีคำแนะนำให้ใช้น้ำหนักตัวที่ได้จากการปรับ (adjusted body weight) ในการคำนวณขนาดยาในคนที่มีภาวะอ้วน<sup>[50]</sup> แต่ทั้งนี้ปัจจุบันการคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มยังคงต้องศึกษาเพิ่มเติม ดังนั้น การคำนวณขนาดยาในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากจึงขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์แต่ละท่าน

จากผลการศึกษาที่ได้ในครั้งนี้ทำให้ทราบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม ซึ่งจะมีประโยชน์ที่จะช่วยค้นหาผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูง โดยสามารถนำปัจจัยข้างต้นไปใช้คัดกรองเบื้องต้นในการค้นหาผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไต เพื่อที่จะได้มีการเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงอย่างใกล้ชิด โดยอาจจะมีการติดตามระดับ Scr ก่อนและหลังได้รับยาในทุกรอบของการรักษา ทั้งนี้เนื่องจากพิษต่อไตที่เกิดจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมส่วนใหญ่เป็นพิษต่อไตแบบเฉียบพลันซึ่งสามารถรักษาหายได้ (reversible) จึงควรมีการประเมินและติดตามการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr หลังจากได้รับยาในช่วงแรกของการรักษา (รอบที่ 1-3) โดยเฉพาะหลังจากได้รับยาครั้งแรกที่พบการเกิดพิษต่อไตมากที่สุด ดังนั้นการนำปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตไปใช้คัดกรองเบื้องต้นจะทำให้สามารถค้นพบผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะเกิดพิษต่อไตได้อย่างรวดเร็ว (early detection) ซึ่งอาจมีส่วนช่วยป้องกันการเกิดพิษต่อไต และยังสามารถแก้ไขพิษต่อไตได้ตั้งแต่วัยเริ่มต้น ทำให้ลดโอกาสที่จะเกิดพิษต่อไตซ้ำและความเสี่ยงที่จะเกิดไตวายเรื้อรังในอนาคต แต่สำหรับการใช้คาร์โบพลาทินอาจมีความจำเป็นที่จะต้องประเมินการทำงานของไตก่อนเริ่มให้ยาในแต่ละรอบการรักษา เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับขนาดยาที่เหมาะสมกับแต่ละช่วงเวลาของการรักษา ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษามีประสิทธิภาพสูงสุดและมีความปลอดภัยจากการใช้ยามากที่สุด

ดังนั้น ผลการศึกษาที่ได้จะมีประโยชน์ในส่วนของการบริหารทางเภสัชกรรมที่จะช่วยให้สามารถดูแลผู้ป่วยมะเร็งกลุ่มเสี่ยงได้อย่างทั่วถึง เนื่องจากปัจจุบันกำลังเภสัชกรไม่เพียงพอที่จะให้การบริบาลผู้ป่วยมะเร็งทุกรายที่มีจำนวนมากขึ้นได้ การนำปัจจัยที่ได้มาใช้เป็นเครื่องมือในการค้นหาผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงจะทำให้ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงได้รับการบริบาลได้อย่างเหมาะสมและรวดเร็ว

### 6.3 ข้อจำกัดในการศึกษา

1. การศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลัง พบปัญหาข้อมูลบันทึกไว้ไม่สมบูรณ์ ซึ่งอาจทำให้ผลการวิเคราะห์คลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้จากการที่มีขนาดตัวอย่างลดลง เช่น

- ไม่ได้มีการเจาะระดับ Scr ก่อนและหลังจากได้รับยาในทุกรอบการรักษา และไม่มีรูปแบบระยะเวลาที่เริ่มประเมินพิษต่อไตหลังจากได้รับยาที่ชัดเจน ดังนั้น อุบัติการณ์พิษต่อไตที่พบในการศึกษาครั้งนี้จึงอาจจะน้อยกว่าความเป็นจริงได้ (under report)
- การสุบบุหรี่ของกลุ่มตัวอย่าง พบว่าไม่มีการบันทึกข้อมูลไว้ 15 คน คิดเป็นร้อยละ 6.3 แต่ทั้งนี้ในการวิเคราะห์สหสัมพันธ์พบว่าตัวแปรการสูบบุหรี่มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์กับตัวแปรเพศสูง ผู้วิจัยจึงเลือกตัด “ปัจจัยการสูบบุหรี่” ออกจากการวิเคราะห์ ทำให้ขนาดตัวอย่างในการวิเคราะห์มีจำนวนเท่าเดิม
- ระดับอัลบูมินในเลือดระหว่างการรักษา ที่พบว่าข้อมูลไม่ครบถ้วนมากถึงร้อยละ 50 ทำให้ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตได้
- ข้อมูลการได้รับสารทึบแสงระหว่างการรักษา มีการบันทึกในระบบเวชระเบียนไม่ชัดเจน จึงอาจทำให้ข้อมูลการได้รับสารทึบรังสีในการศึกษาครั้งนี้ต่ำกว่าความเป็นจริงได้

2. จำนวนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาน้อยกว่าขนาดที่คำนวณไว้ เนื่องจากสถานการณ์โรคระบาดโควิด รวมถึงระยะเวลาในการศึกษาของผู้วิจัย

3. การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของโรคประจำตัวกับการเกิดพิษต่อไต เป็นการอธิบายความสัมพันธ์เบื้องต้นเท่านั้น เนื่องจากประเมินจากการมีหรือไม่มีโรคประจำตัวชนิดนั้น ๆ ทั้งนี้การที่ ณ เวลาที่มีการประเมินพิษต่อไตผู้ป่วยบางคนมีภาวะโรคคงที่แล้ว หรือบางคนมีอาการของโรคยังไม่คงที่ อาจพบความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตที่แตกต่างกันได้

4. ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นต่อระบบต่าง ๆ มีบันทึกในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ จึงทำให้ไม่สามารถนำข้อมูลในส่วนนี้มาแปลผลได้

#### 6.4 ข้อเสนอแนะในการศึกษา

1. ทำการศึกษาแบบ prospective study เพื่อที่จะได้ข้อมูลที่ครบถ้วนสมบูรณ์

- ศึกษาแนวโน้มความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไต หลังจากมีการติดตามระดับ Scr ทั้งก่อนและหลังได้รับยาในทุกรอบของการรักษา โดยเฉพาะซิสพลาตินที่มีพิษต่อไตสูง
- ศึกษาถึงความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ ในการตรวจติดตามระดับ Scr ก่อนและหลังได้รับยาในทุกรอบของการรักษา รวมถึงประเมินความคุ้มค่าในการตรวจติดตามระดับ Scr
- ศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำระหว่างการรักษากับการเกิดพิษต่อไต เนื่องจากผลการศึกษาครั้งนี้พบว่าแนวโน้มความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัมได้

2. ศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลลัพธ์ระยะยาวของการเกิดพิษต่อไตต่อประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็ง และการเกิดโรคไตวายเรื้อรัง

3. ศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งทางระบบโลหิตวิทยา เนื่องจากมะเร็งที่พบในการศึกษาครั้งนี้เป็นมะเร็งชนิดก้อนทั้งหมด

## บรรณานุกรม

### รายการอ้างอิง

1. World Health Organization. Cancer key facts [Internet]. 2018 [cited 2020 May 22]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. คณะกรรมการจัดทำแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ. แผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ พ.ศ. 2561-2565 [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [เข้าถึงเมื่อ 22 พฤษภาคม 2563]. เข้าถึงได้จาก: [http://www.nci.go.th/th/File\\_download/D\\_index/เล่มแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง.pdf](http://www.nci.go.th/th/File_download/D_index/เล่มแผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็ง.pdf)
3. Oun R, Moussa YE, Wheate NJ. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Trans* 2018; 47: 6645-53.
4. Galfetti E, Cerutti A, Ghielmini M, Zucca E, Wannesson L. Risk factors for renal toxicity after inpatient cisplatin administration. *BMC Pharmacol Toxicol* 2020; 21: 1-7.
5. Watanabe D, Fujii H, Yamada Y, Iihara H, Ishihara T, Matsushashi N, et al. Relationship between renal function and the incidence of adverse events in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin. *Anticancer Res* 2020; 40: 299-304.
6. Duan ZY, Liu JQ, Yin P, Li JJ, Cai GY, Chen XM. Impact of aging on the risk of platinum-related renal toxicity: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018; 69: 243-53.
7. Thirumaran R, Prendergast GC, Gilman PB. Chapter 7 - Cytotoxic chemotherapy in clinical treatment of cancer. In: Prendergast GC, Jaffee EM, eds. *Cancer immunotherapy*. Burlington: Academic Press; 2007:101-16.
8. Prasaja Y, Sutandyo N, Andrajati R. Incidence of cisplatin-induced nephrotoxicity and associated factors among cancer patients in Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 1117-22.
9. สำนักสนับสนุนคุณภาพและมาตรฐานหน่วยบริการ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. คู่มือแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในผู้ใหญ่ พ.ศ. 2561 เพื่อขอรับค่าบริการสาธารณสุขในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. กรุงเทพฯ: สหมิตรพรินติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง; 2561.
10. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. Cisplatin monograph [Internet]. 2019

[cited 2020 May 30]. Available from: [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Cisplatin\\_monograph.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Cisplatin_monograph.pdf)

11. Abdelsalam M, Elmorsy E, Abdelwahab H, Algohary O, Naguib M, Wahab AAE, et al. Urinary biomarkers for early detection of platinum based drugs induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol* 2018; 19: 1-8.
12. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, et al. Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. *PLoS One* 2014; 9: 1-10.
13. Kidney disease improving global outcomes. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *KI supplements* 2012; 2: 1-138.
14. Helfenstein S, Riesterer O, Meier UR, Papachristofilou A, Kasenda B, Pless M, et al. 3-weekly or weekly cisplatin concurrently with radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck - a multicentre, retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2019; 14: 1-10.
15. Patimarattananan T, Nongnuch A, Pattaranutaporn P, Unwanatham N, Jiarpinitnun C, Ngamphaiboon N. Risk and impact of delayed renal impairment in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma receiving chemoradiotherapy with cisplatin. *Support Care Cancer* 2021; 29: 877-87.
16. Ben Ayed W, Ben Said A, Hamdi A, Mokrani A, Masmoudi Y, Toukabri I, et al. Toxicity, risk factors and management of cisplatin-induced toxicity: A prospective study. *J Oncol Pharm Pract* 2020; 26: 1621-9.
17. van der Vorst M, Neefjes ECW, Toffoli EC, Oosterling-Jansen JEW, Vergeer MR, Leemans CR, et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation with high-dose cisplatin. *BMC Cancer* 2019; 19: 1-10.
18. ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ และ เกรียง ตั้งสง่า. โรคไตวายเฉียบพลัน. วารสารทางการแพทย์ 2560; 42: 64-8.
19. จักรพันธ์ อยู่ดี, นิรชร คุณลธารา, พิชญ์จิรา สงวนบุญญพงษ์, วรรณพร วัฒนะวงษ์ และ สุภัสรีย์ สุนงกช, บรรณาธิการ. คู่มือมาตรฐานการทำงานเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดและการดูแลผู้ป่วยหลังได้รับยา. กรุงเทพฯ: นิเวศธรรมดาการพิมพ์; 2560.
20. Miyoshi T, Misumi N, Hiraike M, Mihara Y, Nishino T, Tsuruta M, et al. Risk factors

associated with cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with advanced lung cancer. *Biol Pharm Bull* 2016; 39: 2009-14.

21. Yamamoto Y, Watanabe K, Matsushita H, Tsukiyama I, Matsuura K, Wakatsuki A. Multivariate analysis of risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity in gynecological cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43: 1880-6.

22. Naganuma M, Motooka Y, Sasaoka S, Hatahira H, Hasegawa S, Fukuda A, et al. Analysis of adverse events of renal impairment related to platinum-based compounds using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *SAGE Open Med* 2018; 6: 1-11.

23. Bhat ZY, Cadnapaphornchai P, Ginsburg K, Sivagnanam M, Chopra S, Treadway CK, et al. Understanding the risk factors and long-term consequences of cisplatin-associated acute kidney injury: An observational cohort study. *PLoS One* 2015; 10: 1-9.

24. de Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, de Wit R, van der Burg MEL, van den Bent MJ, et al. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer* 2003; 88: 1199-206.

25. Latcha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-term renal outcomes after cisplatin treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1173-9.

26. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, Sumitsawan Y, Tharavichitkul E, Sukthomya V, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1399-406.

27. Liu JQ, Cai GY, Wang SY, Song YH, Xia YY, Liang S, et al. The characteristics and risk factors for cisplatin-induced acute kidney injury in the elderly. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14: 1279-85.

28. Subongkot S. An exploratory analysis of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity in cancer patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: e19683.

29. Lee AW, Tung SY, Chua DT, Ngan RK, Chappell R, Tung R, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1188-98.

30. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. Carboplatin monograph [Internet]. 2014 [cited 2020 May 30]. Available from: [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Carboplatin\\_monograph\\_1Jan2014.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Carboplatin_monograph_1Jan2014.pdf)

31. Dechaphunkul T, Pruegsanusak K, Sangthawan D, Sunpaweravong P. Concurrent chemoradiotherapy with carboplatin followed by carboplatin and 5-fluorouracil in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Oncol* 2011; 3: 1-8.
32. Sleijfer D, Smit EF, Meijer S, Mulder NH, Postmus PE. Acute and cumulative effects of carboplatin on renal function. *Br J Cancer* 1989; 60: 116-20.
33. Tixier F, Ranchon F, Iltis A, Vantard N, Schwiertz V, Bachy E, et al. Comparative toxicities of 3 platinum-containing chemotherapy regimens in relapsed/refractory lymphoma patients. *Hematol Oncol* 2017; 35: 584-90.
34. Tharavichitkul E, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, Sukthomya V, Chakrabandhu S, Klunklin P, et al. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand. *BMC Cancer* 2016; 16: 1-9.
35. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. Oxaliplatin monograph [Internet]. 2016 [cited 2020 May 30]. Available from: [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Oxaliplatin\\_monograph\\_1Dec2016.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Oxaliplatin_monograph_1Dec2016.pdf)
36. Inadomi K, Kusaba H, Matsushita Y, Tanaka R, Mitsugi K, Arimizu K, et al. Efficacy and safety analysis of oxaliplatin-based chemotherapy for advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 2017; 37: 2663-71.
37. Yamada S, Yazawa M, Yamamoto M, Koitabashi K, Ichikawa D, Koike J, et al. A case of biopsy-proven oxaliplatin-induced acute tubulointerstitial nephritis with thrombocytopenia and anemia. *CEN Case Rep* 2019; 8: 188-93.
38. Labaye J, Sarret D, Duvic C, Hérody M, Didelot F, Nédélec G, et al. Renal toxicity of oxaliplatin. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1275-6.
39. Schmoll HJ, Taberero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3733-40.
40. Malyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Malyszko J. Nephrotoxicity of anticancer treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 924-36.
41. Jain A, Dubashi B, Parameswaran S, Ganesh R. Oxaliplatin induced acute tubular necrosis. *Indian J Cancer* 2015; 52: 363-4.

42. McDonald BR, Kirmani S, Vasquez M, Mehta RL. Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 1991; 90: 386-91.
43. Burla S, Domalpally B, Begum N. Adverse drug reaction profiles of commonly used platinum compounds in cancer chemotherapy. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2015; 4: 284-9.
44. Márquez E, Rodriguez E, Pascual J. Inadvertent severe acute kidney injury and oxaliplatin. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 297-8.
45. Park SE, Hwang JH, Choi JH, Kim SH, Choi JC, Jang JS, et al. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of acute kidney injury caused by palliative chemotherapy in lung cancer. *J Cancer* 2019; 10: 5332-8.
46. Faig J, Haughton M, Taylor RC, D'Agostino RB, Jr., Whelen MJ, Porosnicu Rodriguez KA, et al. Retrospective analysis of cisplatin nephrotoxicity in patients with head and neck cancer receiving outpatient treatment with concurrent high-dose cisplatin and radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2018; 41: 432-40.
47. Mizuno T, Ishikawa K, Sato W, Koike T, Kushida M, Miyagawa Y, et al. The risk factors of severe acute kidney injury induced by cisplatin. *Oncology* 2013; 85: 364-9.
48. Sendur MA, Aksoy S, Yaman S, Arik Z, Tugba Kos F, Akinci MB, et al. Administration of contrast media just before cisplatin-based chemotherapy increases cisplatin-induced nephrotoxicity. *J BUON* 2013; 18: 274-80.
49. ยุทธ ไกยวรรณ. หลักการและการใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกสำหรับการวิจัย. วารสารวิจัยมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลศรีวิชัย 2555; 4: 1-12.
50. Casas A, Torroba B, Tapia B, Garcia-Del-Barrio M. 4CPS-114 Dosing of platinum and taxanes in obese patients: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* 2019; 26: A121.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

ภาคผนวก ก  
เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

ส่วนที่ 1 แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล

รหัส .....

1.1 ข้อมูลคุณลักษณะของผู้ป่วย (continuous variables)

Cisplatin  Carboplatin  Oxaliplatin

ข้อ	Cycle Date	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
		.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
1	อายุ (years) ว/ด/ป.....								
2	ส่วนสูง (cm)								
3	น้ำหนักตัว (kg)								
4	พื้นที่ผิวร่างกาย (BSA, m <sup>2</sup> )								
5	ดัชนีมวลกาย (BMI, kg/m <sup>2</sup> )								
6	ECOG PS score								

หมายเหตุ.....

.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.2 ข้อมูลคุณลักษณะของผู้ป่วย (categorical variables)

ข้อ	ลักษณะของผู้ป่วย	รายละเอียดเพิ่มเติม
1	เพศ <input type="checkbox"/> (0) = หญิง <input type="checkbox"/> (1) = ชาย	
2	การสูบบุหรี่ <input type="checkbox"/> (0) = ไม่สูบ <input type="checkbox"/> (1) = สูบ <input type="checkbox"/> (2) = เคยสูบ	จำนวน.....มวน ต่อ (ว/ด/ป) สูบมานาน.....(ว/ด/ป) เลิกมานาน.....(ว/ด/ป)
3	การดื่ม แอลกอฮอล์ <input type="checkbox"/> (0) = ไม่ดื่ม (never) <input type="checkbox"/> (1) = ยังดื่ม (current) <input type="checkbox"/> (2) = เคยดื่ม (former) <input type="checkbox"/> (9) = Unknown	ปริมาณ.....ต่อ (ว/ด/ป) ดื่มทุกวัน/ดื่มเฉพาะเทศกาล/..... เคยดื่มมานาน.....(ว/ด/ป) เลิกมานาน.....(ว/ด/ป)

รหัส .....

## 1.2 (ต่อ) ข้อมูลคุณลักษณะของผู้ป่วย (categorical variables)

4	โรคประจำตัว/ โรคร่วม	<input type="checkbox"/> (0) = ไม่มี <input type="checkbox"/> (1) = มี (ระบุ ICD10) <input type="checkbox"/> (1) = HTN <input type="checkbox"/> (2) = DM <input type="checkbox"/> (3) = Cirrhosis <input type="checkbox"/> (4) = Heart disease <input type="checkbox"/> (5) = Renal disease <input type="checkbox"/> (6) = Others	ทั้งหมด.....ชนิด Child-Pugh class..... Heart (ระบุ)..... Renal (ระบุ)..... Others (ระบุ)..... ..... .....
5	ยาที่รับประทาน รวม (ประจำ)	<input type="checkbox"/> (0) = ไม่มี <input type="checkbox"/> (1) = มี.....ชนิด <input type="checkbox"/> (1) = NSAIDs <input type="checkbox"/> (2) = ACEIs/ARBs <input type="checkbox"/> (3) = Furosemide <input type="checkbox"/> (4) = Antibiotics <input type="checkbox"/> (5) = Others	NSAIDs (ระบุ)..... ACEIs/ARBs (ระบุ)..... Antibiotics (ระบุ)..... Others (ระบุ)..... ..... ..... .....

## ส่วนที่ 2 แบบบันทึกเกี่ยวกับโรคมะเร็งและการรักษา

## 2.1 ข้อมูลการรักษาโรคมะเร็งที่เคยได้รับ

ข้อ	ประวัติการรักษาที่เคยได้รับ	รายละเอียดเพิ่มเติม
1	เคยได้รับรังสี รักษา <input type="checkbox"/> (0) = ไม่เคย <input type="checkbox"/> (1) = เคย.....	ขนาดรังสี..... ล่าสุดเมื่อ.....(ว/ด/ป)
2	เคยได้รับการ ผ่าตัด <input type="checkbox"/> (0) = ไม่เคย <input type="checkbox"/> (1) = เคย	เคยผ่าตัด (ระบุ)..... ล่าสุดเมื่อ.....(ว/ด/ป)
3	เคยได้รับยาก กลุ่มแพลตินัม <input type="checkbox"/> (0) = ไม่เคย <input type="checkbox"/> (1) = เคย <input type="checkbox"/> (1) cisplatin <input type="checkbox"/> (2) carboplatin <input type="checkbox"/> (3) oxaliplatin	ล่าสุดเมื่อ.....(ว/ด/ป) ใช้รักษา..... สูตรยา..... ขนาดยา..... จำนวน.....รอบ ขนาดสะสม..... Scr/eGFR เริ่มต้น-สุดท้าย.....

## 2.2 ข้อมูลการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบัน

รหัส .....

สูตรยาที่ได้รับ.....เป้าหมายการรักษา.....  
วันที่เริ่มให้ยา.....วันสิ้นสุดให้ยา.....เหตุผลการหยุดให้ยา.....

ข้อ	การรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบัน				รายละเอียดเพิ่มเติม				
1	ชนิดมะเร็ง	<input type="checkbox"/> (1) = ปอด <input type="checkbox"/> (2) = ศีรษะและลำคอ <input type="checkbox"/> (3) = รังไข่ <input type="checkbox"/> (4) = ปากมดลูก <input type="checkbox"/> (5) = ท่อน้ำดีในเนื้อตับ <input type="checkbox"/> (6) = ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก <input type="checkbox"/> (7) = อื่น ๆ (ระบุ).....				รหัสโรค (ICD 10) : Dx [      ]			
2	ระยะโรค	TNM staging: .....							
		<input type="checkbox"/> (1) = ระยะ 1 <input type="checkbox"/> (2) = ระยะ 2 <input type="checkbox"/> (3) = ระยะ 3 <input type="checkbox"/> (4) = ระยะ 4							
3	ยาเคมีบำบัด กลุ่มแพลตินัม	<input type="checkbox"/> (1) = cisplatin <input type="checkbox"/> (2) = carboplatin <input type="checkbox"/> (3) = oxaliplatin				ขนาดยาต่อ BSA : ..... ขนาดยาตาม AUC : ..... ให้ยาทุก.....(วัน/สัปดาห์)			
4	ขนาดยาที่ได้รับ (mg)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
5	จำนวนครั้งการให้ยาต่อรอบ <input type="checkbox"/> (1) = 1 ครั้ง/cycle <input type="checkbox"/> (2) = ≥ 2 ครั้ง/cycle (ระบุ).....								
6	จำนวนรอบที่ได้รับยาทั้งหมด (cycles).....					ขนาดยาสะสม.....			
7	ยาเคมีบำบัด กลุ่มอื่น <input type="checkbox"/> (0) = ไม่มี <input type="checkbox"/> (1) = มี	<input type="checkbox"/> (1) = etoposide <input type="checkbox"/> (2) = gemcitabine <input type="checkbox"/> (3) = paclitaxel <input type="checkbox"/> (4) = capecitabine <input type="checkbox"/> (5) = others				Others (ระบุ)..... ..... ขนาดยา..... .....			
8	รังสีรักษาร่วม	<input type="checkbox"/> (0) = ไม่มี <input type="checkbox"/> (1) = มี				(ระบุ)..... จำนวน.....ครั้ง ขนาดรังสี.....			
9	ได้รับการผ่าตัด	<input type="checkbox"/> (0) = ไม่มี <input type="checkbox"/> (1) = มี				(ระบุ)..... ว/ด/ป.....			
10	CT/ MRI with contrast media	<input type="checkbox"/> (0) = ไม่มี <input type="checkbox"/> (1) = มี				(ระบุ)..... (ว/ด/ป.....) Scr ก่อน.....(.....)/หลัง.....(.....)			
11	ยา/สารน้ำที่ได้รับ ในช่วงการรักษา <input type="checkbox"/> (0) = ไม่มี <input type="checkbox"/> (1) = มี	<input type="checkbox"/> (1) = 20% Mannitol <input type="checkbox"/> (2) = KCl <input type="checkbox"/> (3) = MgSO <sub>4</sub> <input type="checkbox"/> (4) = others				(ระบุ)..... ..... ..... .....			





ส่วนที่ 4 แบบบันทึกเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของระบบต่าง ๆ ที่พบบ่อย

ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระบบต่าง ๆ และความรุนแรง  Cisplatin  Carboplatin  Oxaliplatin

อาการไม่พึงประสงค์	ความรุนแรง	Cycle.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
		Date.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
1. ระบบโลหิต													
(1) ภาวะโลหิตจาง													
(2) เกล็ดเลือดต่ำ													
(3) เม็ดเลือดขาวต่ำ													
(4) นิวโทรฟิลต่ำ	(1) = grade 1												
(5) นิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้	(2) = grade 2												
	(3) = grade 3												
	(4) = grade 4												
	(9) = unknown												
2. ระบบทางเดินอาหาร													
(1) คลื่นไส้													
(2) อาเจียน													
(3) แผลในช่องปาก													
(4) ท้องเสีย													
(5) ท้องผูก													

หมายเหตุ.....

.....

วันที่ .....

ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบต่าง ๆ และความรุนแรง (ต่อ)  Cisplatin  Carboplatin  Oxaliplatin

อาการไม่พึงประสงค์	ความรุนแรง	Cycle.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
		Date.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
3. ระบบประสาท (1) เส้นประสาทอักเสบ (2) การได้ยินผิดปกติ												
4. อีเล็กโทรไลต์ผิดปกติ (1) แมกนีเซียมต่ำ (2) โพแทสเซียมต่ำ (3) โซเดียมต่ำ (4) แคลเซียมต่ำ	(1) = grade 1 (2) = grade 2 (3) = grade 3 (4) = grade 4											
5. ระบบอื่น (ระบุ) (1) ..... (2) ..... (3) ..... (4) .....	(9) = unknown											

หมายเหตุ.....  
.....

รหัส .....



## ภาคผนวก ข

## ข้อมูลการใช้ยาประจำตัวชนิดอื่น ๆ ร่วม

ตารางที่ 33 ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาชนิดอื่น ๆ กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 240)

กลุ่มยาชนิดอื่น ๆ ที่ใช้ร่วม	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		Odds ratio (95%CI)	p-value <sup>a</sup>
		ไม่เกิด (n = 177)	เกิด (n = 63)		
<b>ยาโรคความดันโลหิตสูง</b>	<b>78 (32.5)</b>	<b>56 (71.8)</b>	<b>22 (28.2)</b>	<b>1.159 (0.63-2.13)</b>	0.633
CCBs	51 (21.3)	37 (72.5)	14 (27.5)	1.081 (0.54-2.17)	0.826
Beta-blockers	23 (9.6)	15 (65.2)	8 (34.8)	1.571 (0.63-3.91)	0.331
ARBs	14 (5.8)	10 (71.4)	4 (28.6)	1.132 (0.34-3.75)	0.839
ACEIs	13 (5.4)	6 (46.2)	7 (53.8)	3.562 (1.15-11.04)	<b>0.028</b>
Diuretics	9 (3.8)	6 (66.7)	3 (33.3)	1.425 (0.35-5.88)	0.624
Others <sup>b</sup>	4 (1.7)	2 (50.0)	2 (50.0)	2.869 (0.40-20.81)	0.297
<b>ยาโรคเบาหวาน</b>	<b>29 (12.1)</b>	<b>20 (69.0)</b>	<b>9 (31.0)</b>	<b>1.308 (0.56-3.05)</b>	0.533
Metformin	25 (10.4)	18 (72.0)	7 (28.0)	1.104 (0.44-2.78)	0.834
Glipizide	10 (4.2)	5 (50.0)	5 (50.0)	2.966 (0.83-10.61)	0.095
Pioglitazone	5 (2.1)	2 (40.0)	3 (60.0)	4.375 (0.71-26.82)	0.111
Others <sup>c</sup>	4 (1.7)	2 (50.0)	2 (50.0)	2.869 (0.40-20.81)	0.297
<b>ยาโรคไขมันในเลือดสูง</b>	<b>51 (21.3)</b>	<b>34 (66.7)</b>	<b>17 (33.3)</b>	<b>1.554 (0.80-3.04)</b>	0.197
Statins	48 (20.0)	34 (70.8)	14 (29.2)	1.202 (0.60-2.42)	0.608
Gemfibozil	3 (1.3)	0	3 (100)	n/a	n/a
Others <sup>d</sup>	2 (0.8)	1 (50.0)	1 (50.0)	2.839 (0.18-46.07)	0.463
<b>ยาละลายลิ่มเลือด/ ยาต้านเกล็ดเลือด</b>	<b>19 (7.9)</b>	<b>9 (47.4)</b>	<b>10 (52.6)</b>	<b>3.522 (1.36-9.13)</b>	<b>0.010</b>
Aspirin	14 (5.8)	6 (42.9)	8 (57.1)	4.145 (1.38-12.47)	<b>0.011</b>
Plavix	3 (1.3)	3 (100)	0	n/a	n/a
Warfarin	2 (0.8)	1 (50.0)	1 (50.0)	2.839 (0.18-46.07)	0.463
Others <sup>e</sup>	2 (0.8)	1 (50.0)	1 (50.0)	2.839 (0.18-46.07)	0.463

**ตารางที่ 33** ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาชนิดอื่น ๆ กับการเกิดพิษต่อไตจากยาเคมีบำบัดกลุ่ม แพลตินัม โดยใช้สถิติ simple logistic regression analysis (n = 240) (ต่อ)

กลุ่มยาชนิดอื่น ๆ ที่ใช้ร่วม	จำนวน (ร้อยละ)	การเกิดพิษต่อไต		Odds ratio (95%CI)	p- value
		ไม่เกิด (n = 177)	เกิด (n = 63)		
<b>ยาด้านจุลชีพ</b>	<b>43 (17.9)</b>	<b>36 (83.7)</b>	<b>7 (16.3)</b>	<b>0.409 (0.21-1.17)</b>	0.106
Quinolones	19 (7.9)	17 (89.5)	2 (10.5)	0.309 (0.07-1.38)	0.123
Penicillins	18 (7.5)	16 (88.9)	2 (11.1)	0.330 (0.07-1.48)	0.147
Cephalosporin	12 (5.0)	9 (75.0)	3 (25.0)	0.933 (0.25-3.56)	0.920
Others <sup>f</sup>	3 (1.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	5.770 (0.51-64.77)	0.155
<b>ยาแก้ปวด</b>	<b>124 (51.7)</b>	<b>87 (70.2)</b>	<b>37 (29.8)</b>	<b>1.472 (0.82-2.63)</b>	0.193
NSAIDs	6 (2.5)	4 (66.7)	2 (33.3)	1.418 (0.25-7.94)	0.691
Paracetamol	50 (20.8)	36 (72.0)	14 (28.0)	1.119 (0.56-2.25)	0.752
Tramadol	77 (32.1)	53 (68.8)	24 (31.2)	1.440 (0.79-2.63)	0.235
Morphine	29 (12.1)	18 (62.1)	11 (37.9)	1.869 (0.83-4.21)	0.132
Fentanyl	6 (2.5)	4 (66.7)	2 (33.3)	1.418 (0.25-7.94)	0.691
<b>กลุ่มยาอื่น ๆ</b>					
ORS	47 (19.6)	32 (68.1)	15 (31.9)	1.416 (0.71-2.84)	0.326
PPIs	38 (15.8)	29 (76.3)	9 (23.7)	0.851 (0.38-1.91)	0.695
Allopurinol	3 (1.3)	0	3 (100)	n/a	n/a

<sup>a</sup> Pearson Chi-square test หรือ Fisher's exact test

หมายเหตุ ผู้ป่วยแต่ละคนอาจได้รับยาแต่ละกลุ่มมากกว่า 1 ชนิด

<sup>b</sup> nitrates, hydralazine, alpha-adrenergic blockers

<sup>c</sup> insulin, sitagliptin + MFM, alogliptin + pioglitazone

<sup>d</sup> ezetimibe, fenofibrate

<sup>e</sup> apixaban, rivaroxaban

<sup>f</sup> azithromycin, anti-tuberculosis (IRZE), streptomycin, metronidazol

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวปติตตา ลิ้มสกุล
วัน เดือน ปี เกิด	18 ธันวาคม 2533
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2552-2557 จบปริญญาตรี หลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ พ.ศ. 2562-ปัจจุบัน เข้าศึกษาต่อหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY