

การสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด
ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นางศุภรัตน์ ชื่นประเสริฐ

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

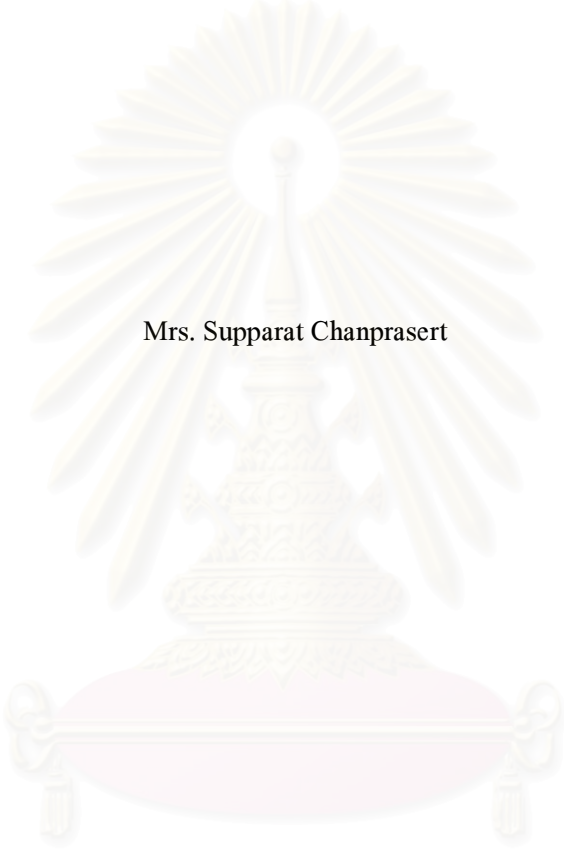
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2550

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

DEVELOPMENT OF A PREDICTIVE MODEL FOR CHEMOTHERAPY-INDUCED ANEMIA
IN BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING ADJUVANT CHEMOTHERAPY
AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL



Mrs. Supparat Chanprasert

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy
Department of Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Science
Chulalongkorn University
Academic Year 2007
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษา เสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โดย	นางศุภรัตน์ ชั้นประเสริฐ
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็น
ส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

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

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....
(รองศาสตราจารย์ อัจฉรา อุติศวรรณกุล)

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ)

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์)

.....
(รองศาสตราจารย์ เรวัต ธรรมอุปถัมภ์)

.....
(เภสัชกรหญิงวรรณิ อิทธีวัฒน์กุล)

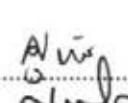
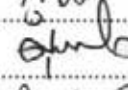
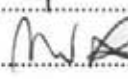
ศุภรัตน์ ชั้นประเสริฐ: การสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. (DEVELOPMENT OF A PREDICTIVE MODEL FOR CHEMOTHERAPY-INDUCED ANEMIA IN BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING ADJUVANT CHEMOTHERAPY AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษา : ผศ. ดร.ศุภกิจ วงศ์วิวัฒนกิจ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. นพ. ดร.วิโรจน์ ศรีอุหารพงศ์ ,103 หน้า.

ความสำคัญและที่มาของปัญหา ภาวะโลหิตจางเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยเกิดจากสาเหตุหลายประการ รวมถึงจากการได้รับยาเคมีบำบัด โดยภาวะดังกล่าวส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและอาจทำให้การพยากรณ์ของโรคแย่ลง นุเคราะห์ทางการแพทย์จึงตระหนักถึงความสำคัญของการรักษาภาวะโลหิตจางเพิ่มขึ้น ซึ่งการแก้ไขภาวะโลหิตจางที่ระดับความรุนแรงต่ำสามารถทำได้ง่ายกว่าในระดับความรุนแรงสูง ดังนั้นถ้าสามารถระบุกลุ่มผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางได้อย่างถูกต้องจะสามารถช่วยให้กระบวนการรักษาภาวะโลหิตจางมีประสิทธิภาพได้

วัตถุประสงค์และวิธีการวิจัย การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลังเพื่อ (1) ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (2) สร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ที่ได้ โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งแบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2547 ถึง 31 มีนาคม 2550 จำนวน 180 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มแบบสุ่ม คือ กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (จำนวน 135 ราย) และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (จำนวน 45 ราย) การสร้างแบบจำลองฯ ใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบหลายตัวแปรและสร้างแบบจำลองของคะแนนความเสี่ยงจากค่าสัมประสิทธิ์การถดถอยโลจิสติกของตัวแปรที่อยู่ในสมการถดถอยโลจิสติก การทดสอบความตรงของแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงใช้การทดสอบพื้นที่ใต้โค้งที่บ่งบอกจุดตัดสินใจในการเลือกมาใช้ (Receiver-Operating Characteristic (ROC) Curve)

ผลการวิจัย อัตราการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดพบร้อยละ 24 โดยปัจจัยที่ใช้ทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี การมีระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัดต่ำ จำนวนเม็ดเลือดน้อยกว่า $250 \times 10^3 \text{ cells/mm}^3$ ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด การได้รับการฉายรังสีก่อนได้รับยาเคมีบำบัด และชนิดของสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ เมื่อแปลงแบบจำลองที่ได้เป็นแบบจำลองคะแนนความเสี่ยง พบว่าแบบจำลองฯ ดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการทำนายสูงมีพื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 0.80 (95%CI: 0.71-0.89) ในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ และ 0.89 (95%CI: 0.79-0.98) ในกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ โดยคะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 14.70 เป็นจุดตัดสินใจในการเลือกมาใช้ที่เหมาะสม มีความไวร้อยละ 90 ความจำเพาะร้อยละ 77.1 ความถูกต้องในการทำนายร้อยละ 80.0 และอัตราส่วนโอกาสเกิดเหตุการณ์ 3.90 ในกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ

สรุปผลการวิจัย แบบจำลองคะแนนความเสี่ยงที่ได้มีประสิทธิภาพสูง สามารถใช้เป็นเครื่องมือในการประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยในการเกิดภาวะโลหิตจางก่อนเริ่มให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด โดยข้อมูลที่ได้อาจนำมาประกอบการพิจารณาแนวทางการให้การบริบาลผู้ป่วยเพื่อป้องกันหรือให้การรักษาภาวะโลหิตจางได้อย่างทันท่วงทีอันจะนำไปสู่การเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วยได้

ภาควิชา	เภสัชกรรม	ลายมือชื่อนิติ.....	
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....	
ปีการศึกษา	2550	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....	

4876609733 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: PREDICTIVE MODEL/ANEMIA/BREAST CANCER/ADJUVANT CHEMOTHERAPY

SUPPARAT CHANPRASERT : DEVELOPMENT OF A PREDICTIVE MODEL FOR CHEMOTHERAPY-INDUCED ANEMIA IN BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING ADJUVANT CHEMOTHERAPY AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL.

THESIS ADVISOR : ASST. PROF. SUPAKIT WONGWIWATTHANANUKIT, Pharm.D., Ph.D., THESIS COADVISOR : ASST. PROF.VIROTE SRIURANPONG, MD., Ph.D.,103 pp.

Background Anemia is one of the complications which often found in breast cancer patients receiving chemotherapy. The consequences of anemia can decrease patient's quality of life and worsening the prognosis. These encourage health care providers to manage this complication. Early intervention of anemia can be easily corrected than later intervention. Therefore, identifying patients who are prone to become anemic is the key component in successful anemia treatment.

Objectives and methods The purposes of this analytical research were to (1) study factors associated with chemotherapy-induced anemia and (2) develop and validate a predictive model for chemotherapy-induced anemia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. This study was conducted retrospectively by collecting patients' data from King Chulalongkorn Memorial Hospital. One hundred and eighty medical records of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy between January 1, 2004 to March 31, 2007 were reviewed. Patients were randomly divided into a derivation sample (N=135) and a validation sample (N=45). Risk factors related to anemia event were firstly identified by using the univariate logistic regression analysis and then the potential risk factors ($p \leq 0.25$) were used to build the predictive model by using multivariate logistic regression analysis. Finally, the risk-score model was created based on the regression coefficients for all variables in multivariate logistic regression model. In addition, the predictive model was validated by using the receiver operating characteristic (ROC) curves.

Results The incidence of chemotherapy-induced anemia in patients receiving adjuvant chemotherapy was about 24%. The risk of anemia increased as the pretreatment hemoglobin concentration decreased. Moreover, risk was also predicted by age of 65 years or older, types of chemotherapy, platelet count less than 250,000 cells/mm³ and previous radiation. Risk-score model has high acceptable area under the curve of 0.80 (95%CI: 0.71-0.89) in the derivation sample and 0.89 (95%CI: 0.79-0.98) in the validation sample A risk score of 14.70 was identified as the optimal cut-off point with sensitivity of 90% , specificity of 77.1%, overall accuracy of 80.0% and the likelihood ratio of 3.90 in validation sample

Conclusions Risk-score model is effective in identifying patients at risk of developing chemotherapy-induced anemia prior to starting chemotherapy. Data from risk of anemia assessment may enhance patient care by providing appropriate treatment which would increase the breast cancer patient's quality of life.

Department.....Pharmacy..... Student's signature..... *Supparat Chanprasert*
Field of study.....Clinical Pharmacy..... Advisor's signature..... *Supakit Wongwiwatthananut*
Academic year.....2007..... Co-advisor's signature..... *Virote Sriuranpong*

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดีด้วยความช่วยเหลือและความกรุณาเป็นอย่างยิ่งจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่ได้กรุณาให้ข้อคิดเห็นและคำแนะนำต่างๆ ด้วยความเอาใจใส่ รวมถึงให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยตลอดมา ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณท่านทั้งสองเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่กรุณาให้ข้อคิดเห็นและปรับปรุงให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น และขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิกที่ให้โอกาสแก่ผู้วิจัยเข้ารับการศึกษารวมถึงประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้และให้คำแนะนำต่างๆ ตลอดระยะเวลาการศึกษา

ขอกราบขอบพระคุณผู้อำนวยการและหัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ให้โอกาสแก่ผู้วิจัยในการศึกษาต่อครั้งนี้และให้ความกรุณาเข้าดำเนินการวิจัยในโรงพยาบาลจนสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี โดยเฉพาะห้องบัตรฝ่ายผู้ป่วยนอก ฝ่ายเวชระเบียนและสถิติ ศูนย์เคมีบำบัดดวงวานิช ชั้น 6 หน่วยจ่ายยาดวงวานิชชั้น 6 ทั่วเภสัชกรทุกท่าน รวมถึงผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการให้ข้อมูลในการวิจัย

ท้ายสุดนี้ขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา และครอบครัวที่คอยดูแล ให้ความรัก ความเอาใจใส่ตลอดมา และขอขอบคุณเพื่อนนิสิตร่วมชั้นเรียน กัลยาณมิตรทุกท่านที่ให้คำแนะนำ ช่วยเหลือ และเป็นกำลังใจจนทำให้ผู้วิจัยประสบความสำเร็จครั้งนี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
1 บทนำ	
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	3
นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการวิจัย.....	3
กรอบแนวคิดการวิจัย	7
ขอบเขตของการวิจัย.....	7
ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัยนี้	7
2 แนวเหตุผล ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	9
โรคมะเร็งเต้านมและการรักษา.....	9
ระบาดวิทยาของโรคมะเร็งเต้านม	9
ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านม	10
ลักษณะทางพยาธิวิทยา.....	12
ปัจจัยพยากรณ์โรคและปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อการรักษา	13
การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น.....	14
การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ผ่าตัดได้.....	18
ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง.....	20
ความชุกและอุบัติการณ์การเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง.....	20
สาเหตุและกลไกการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง.....	21
การรักษาภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัด.....	25
ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง.....	27
การสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยา เคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม.....	30

บทที่	หน้า
3	วิธีดำเนินการวิจัย..... 33
	การเตรียมการก่อนการวิจัย..... 33
	การดำเนินการวิจัย..... 34
	ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง..... 34
	การคำนวณขนาดตัวอย่าง..... 34
	เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง..... 35
	การเก็บข้อมูล..... 36
	ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย..... 37
	การวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย..... 39
	สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ..... 42
4	ผลการวิจัยและอภิปรายผล..... 43
	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย..... 44
	แบบแผนการรักษาโรคมะเร็งเต้านม..... 52
	ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและผลกระทบต่อแผนการรักษา..... 55
	ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด..... 63
	การสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด..... 67
	การประยุกต์ใช้แบบจำลองคะแนนความเสี่ยงทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางในทางคลินิก..... 79
5	สรุปผลการวิจัย ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะในการวิจัย..... 82
	รายการอ้างอิง..... 87
	ภาคผนวก..... 94
	ภาคผนวก ก แบบบันทึกการได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม..... 95
	ภาคผนวก ข ข้อมูลผู้ป่วยในการศึกษา..... 97
	ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... 103

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	เปรียบเทียบระดับคะแนนสมรรถภาพการทำกิจวัตรประจำวันตาม ECOG กับ Karnofsky.....	6
2	อัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 5 ปีของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต่างๆ.....	9
3	ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม.....	11
4	อัตราการลดลงของค่าโอกาสการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคและการตายในแต่ละปี (annual odds) ของการรักษาเสริมด้วยฮอร์โมนบำบัดและยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ระยะเวลา 10 ปี.....	16
5	ระดับความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง.....	16
6	แนวทางการรักษาเสริมสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมจำแนกตามกลุ่มผู้ป่วยและระดับความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ.....	17
7	การศึกษาประสิทธิภาพของสูตรยาเคมีบำบัดในการรักษาเสริมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม.....	19
8	ความชุกและอุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็ง.....	20
9	การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจางโดยเกณฑ์ของสถาบันต่างๆ.....	21
10	ฤทธิ์กดการทำงานของไขกระดูกของยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านม.....	23
11	ความแตกต่างของแนวทางการใช้ฮอร์โมนอีริโทรโพอเอตินในการรักษาภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดของสถาบันต่างๆ.....	25
12	การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาโรคมะเร็ง.....	28
13	การศึกษาเกี่ยวกับการสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด.....	31
14	สาเหตุและจำนวนผู้ป่วยที่คัดออกจากการศึกษา.....	44
15	ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าความถี่ ร้อยละ) ของข้อมูลคุณลักษณะระหว่างผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135) กับกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (N=45)	45

ตารางที่	หน้า
16	ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าความถี่ ร้อยละ) ของข้อมูลเกี่ยวกับ โรคมะเร็งเต้านมและการรักษาเปรียบเทียบ ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135) กับกลุ่มทดสอบความตรง ของแบบจำลองฯ (N=45) 47
17	ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าความถี่ ร้อยละ) ของข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งเต้านมของผู้ป่วยกลุ่มสร้าง แบบจำลองฯ (N=135) และ กลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ(N=45)..... 49
18	ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าความถี่ ร้อย ละ) ของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยกลุ่ม สร้างแบบจำลองฯ (N=135) และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (N=45)..... 50
19	ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยในแต่ละระยะของโรคนำเนกตามแบบแผนการ รักษา..... 53
20	ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยในแต่ละระยะของโรคนำเนกตามประเภทของการ ผ่าตัด..... 53
21	ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดต่างๆ จำเนกตามระยะ ของการเป็น โรคนำเนกและจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบเซลล์มะเร็ง..... 54
22	ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยจำเนกตามระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง และสูตรยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาทั้งหมด (N=180)..... 57
23	ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยจำเนกตามระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง และกลุ่มของสูตรยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยกลุ่มศึกษาทั้งหมด (N=180)..... 58
24	ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยที่ตรวจพบภาวะ โลหิตจางครั้งแรกในแต่ละรอบ ของการให้ยาจำเนกตามสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ..... 59
25	ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยจำเนกตามจำนวนครั้งที่ตรวจพบภาวะ โลหิตจาง และสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ..... 59
26	ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยจำเนกตามระดับความรุนแรงของภาวะ โลหิตจาง และกลุ่มอายุของผู้ป่วย..... 60

ตารางที่		หน้า
27	ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ กลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ และกลุ่มศึกษาทั้งหมด.....	61
28	ความถี่และร้อยละของสาเหตุการเลื่อนระยะห่างของรอบการให้ยาและการลดขนาดยาเคมีบำบัดในรอบการให้ยาถัดไปที่ระบุในเวชระเบียน.....	62
29	ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ ที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียวในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ.....	63
30	ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ ที่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical variables) กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียวในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ.....	64
31	ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบหลายตัวแปรโดยวิธีวิเคราะห์แบบมีขั้นตอนชนิดขจัดย้อนหลัง (backward stepwise logistic regression) ในผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=122).....	68
32	เมทริกซ์สหสัมพันธ์ของตัวแปรในสมการทำนายสำหรับผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=122).....	70
33	ตารางจำแนกกลุ่มเปรียบเทียบผลที่ได้จากสมการทำนายกับการตรวจพบภาวะโลหิตจางสำหรับผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=122).....	71
34	ตารางจำแนกกลุ่มเปรียบเทียบผลที่ได้จากสมการทำนายกับการตรวจพบภาวะโลหิตจางสำหรับผู้ป่วยกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ(N=41).....	72
35	คะแนนความเสี่ยงของปัจจัยทำนาย.....	74
36	ค่าความไว ความจำเพาะของคะแนนความเสี่ยงที่เป็นจุดตัดต่างๆ ของผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=130).....	76
37	เปรียบเทียบแบบจำลองที่ได้จากการวิจัยนี้กับแบบจำลองของ Dranitsaris.....	78
38	โอกาสเกิดภาวะโลหิตจางจำแนกตามระดับคะแนนความเสี่ยง.....	79

สารบัญญภาพ

รูปที่		หน้า
1	กรอบแนวคิดการวิจัย.....	8
2	อุบัติการณ์การเกิดและอัตราการตายของโรคมะเร็งเต้านมของประเทศต่างๆ ต่อประชากร 100,000 คน.....	10
3	การเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็ง.....	22
4	แนวทางการประเมินผลการรักษาภาวะโลหิตจางจากการรักษาโรคมะเร็งด้วยฮอร์โมนอีริโทร โพอेटิน.....	27
5	ขั้นตอนการดำเนินงาน.....	38
6	สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางจำแนกตามรอบของการให้ยา.....	55
7	ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยก่อนการให้ยาเคมีบำบัดในแต่ละรอบของการให้ยาจำแนกตามกลุ่มของสูตรยาเคมีบำบัด.....	56
8	ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยก่อนการให้ยาเคมีบำบัดในแต่ละรอบของการให้ยาจำแนกตามระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัดรอบที่ 1	58
9	โค้ง ROC ของสมการทำนายโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดของกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=122).....	72
10	โค้ง ROC ของสมการทำนายโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดของทดสอบความตรงแบบจำลองฯ (N=41).....	73
11	ความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนความเสี่ยงกับค่าโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางจากการทำนาย(N=176).....	75
12	โค้ง ROC ของแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงของผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=130).....	75
13	โค้ง ROC ของแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงของกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (N=45).....	77
14	การนำเครื่องมือประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางไปใช้.....	82

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันโรคมะเร็งเต้านมมีอุบัติการณ์การเกิดทั่วโลกสูงเป็นอันดับสองรองจากโรคมะเร็งปอด พบและเป็นสาเหตุการตายมากที่สุดในเพศหญิง(1-4) ในปี ค.ศ. 2010 มีการประมาณการว่าจะมีผู้ป่วยใหม่โรคมะเร็งเต้านมสูงถึง 1.5 ล้านคน(2) ในกลุ่มประเทศตะวันตกและประเทศที่พัฒนาแล้วพบอุบัติการณ์สูงขึ้นตามอายุของผู้ป่วย โดยร้อยละ 95 มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป และมีอุบัติการณ์สูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุระหว่าง 75-79 ปี(3) ส่วนประเทศไทยถึงแม้จะมีอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเต้านมต่ำกว่ากลุ่มประเทศตะวันตกมากแต่ยังคงพบได้บ่อยที่สุดในเพศหญิง มีการประมาณการว่าปี พ.ศ. 2551 จะมีผู้ป่วยใหม่โรคมะเร็งเต้านมสูงถึง 12,000 ราย(5) โดยกว่าร้อยละ 90 มีอายุมากกว่า 40 ปี และมีอุบัติการณ์สูงสุดในช่วงอายุ 45-49 ปีซึ่งต่ำกว่ากลุ่มประเทศตะวันตก(6) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะได้รับ การวินิจฉัยตั้งแต่ระยะเริ่มต้นโดยการรักษาเป็นการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออก ร่วมกับการฉายรังสี การให้การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด และการให้ฮอร์โมนบำบัด โดยขึ้นอยู่กับระยะของโรค ขนาดก้อนมะเร็ง ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา การตรวจพบตัวรับฮอร์โมน ระดับการแสดงออกของสารเฮอรัทู (Her-2) และสถานะการหมดประจำเดือน(7, 8)

การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดช่วยลดอัตราการกลับเป็นโรคซ้ำและเพิ่มอัตราการหายขาด โดยทั่วไปการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดมาตรฐานไม่ได้มีผลต่อเซลล์มะเร็งเท่านั้น แต่ยังมีผลต่อเซลล์ปกติด้วย จึงก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่างๆในผู้ป่วยได้ ซึ่งผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการรุนแรงจนเกิดอาการพิษทำให้ต้องลดขนาดยาในรอบถัดไปหรือต้องเพิ่มระยะห่างรอบของการให้ยา เป็นผลให้ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดที่ความเข้มข้นของขนาดยาสัมพัทธ์ (relative dose-intensity) ลดลง ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ความเข้มข้นของขนาดยาสัมพัทธ์น้อยกว่าร้อยละ 85 จะทำให้ผลของการรักษาลดลงได้(9, 10) มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมถึงร้อยละ 55.5 ที่ได้รับยาเคมีบำบัดในความเข้มข้นของขนาดยาสัมพัทธ์น้อยกว่าร้อยละ 85(11) โดยอาการพิษของยาเคมีบำบัดที่สำคัญที่ทำให้ต้องลดขนาดยาหรือเพิ่มระยะห่างของรอบการให้ยา รวมถึงเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยต้องรับการรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และภาวะโลหิตจาง(12-15)

ภาวะโลหิตจางเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง มีสาเหตุจากหลายประการรวมถึงจากการได้รับยาเคมีบำบัด(16, 17) ผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางอาจมีอาการแสดงของระบบต่างๆ ซึ่งเกิดจากการที่อวัยวะได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอส่งผลให้ผู้ป่วยรู้สึกเหนื่อย โดยผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 รู้สึก

อ่อนล้าเป็นเวลานานกว่าการเกิดอาการอาเจียน อาการซึมเศร้าและอาการปวด(18, 19) ส่งผลให้ความสามารถในการประกอบกิจกรรมในชีวิตประจำวันลดลง และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตลดลงได้(20) มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินด้วยฮอร์โมนอีริโทรโพอิติน (erythropoietin) กับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย(21) พบว่าเมื่อระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นผู้ป่วยจะมีคะแนนคุณภาพชีวิตเพิ่มขึ้นโดยผู้ป่วยจะมีคะแนนคุณภาพชีวิตสูงเมื่อระดับฮีโมโกลบินอยู่ระหว่าง 11-13 gm/dL และระดับการเพิ่มของคะแนนคุณภาพชีวิตจะเกิดสูงสุดเมื่อระดับฮีโมโกลบินเพิ่มจาก 11 gm/dL เป็น 12 gm/dL(22, 23) นอกจากนี้ภาวะโลหิตจางที่เกิดขึ้นยังอาจส่งผลต่อการพยากรณ์ของโรคทำให้ระยะเวลาปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมลดลงอีกด้วย(24, 25)

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะโลหิตจางสูงถึงร้อยละ 42-59.8(26-29) โดยอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นตามจำนวนรอบของการให้ยาที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางหลังได้รับยาเคมีบำบัดเพียงร้อยละ 18.6-26.3 ที่ได้รับการรักษา โดยมีระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ย 10 gm/dL ในผู้ป่วยที่ได้รับยาฮอร์โมนอีริโทรโพอิติน และระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ย 8.6 gm/dL ในผู้ป่วยที่ได้รับการเติมเลือด(28) ซึ่งปัจจัยสำคัญที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดที่มีการศึกษาไว้(26, 30, 31) ได้แก่ ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด อายุมากกว่า 65 ปี จำนวนรอบการให้ยา จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 200,000 cells/mm³ การได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อ และชนิดของสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ

การรักษาโรคมะเร็งเต้านมโดยเฉพาะการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทั้งในระยะสั้นและระยะยาว(32, 33) ดังนั้นการแก้ไขภาวะโลหิตจางซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยได้ แต่การรักษาด้วยการเติมเลือดอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับความเสี่ยงอื่นๆ ตามมา(34) เช่น การติดเชื้อโรค การเกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน เป็นต้น จึงมักใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางขั้นรุนแรง ปัจจุบันมีฮอร์โมนอีริโทรโพอิตินซึ่งสามารถกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงและได้รับการรับรองจากสำนักงานอาหารและยาให้ใช้ในการรักษาภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัด แต่การประเมินผลการรักษาด้วยฮอร์โมนอีริโทรโพอิตินต้องใช้เวลาประมาณ 4-6 สัปดาห์หลังจากได้รับยาไปแล้ว(35) ดังนั้นหากสามารถระบุกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางได้อย่างรวดเร็วและแม่นยำจะช่วยให้นักการทางการแพทย์สามารถติดตามและให้การรักษาดังแต่ยังไม่แสดงอาการหรือมีอาการไม่รุนแรงได้ อย่างไรก็ตามการศึกษารักษาภาวะโลหิตจางในประเทศไทยยังมีน้อย อีกทั้งอาจมีลักษณะของผู้ป่วยรวมถึงการเลือกใช้สูตรยาเคมีบำบัดในการรักษาเสริมผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ทำให้ผู้วิจัยสนใจศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับการรักษาเสริมด้วย

ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมซึ่งเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในเพศหญิง และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆในอนาคต โดยผลการศึกษาค้นคว้าทำให้ได้ข้อมูลในการนำมาสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งสามารถใช้เป็นเครื่องมือในการให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะโลหิตจาง ช่วยทำให้ได้ผลลัพธ์ของการรักษาตามที่ต้องการและยังช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อีกด้วย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม
2. สร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ที่ได้

นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการวิจัย

แบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด หมายถึง แบบจำลองที่พัฒนาโดยผู้วิจัยให้อยู่ในรูปสมการแสดงความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆ เช่นระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด อายุของผู้ป่วย จำนวนรอบการให้ยา จำนวนเกล็ดเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัด การได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อ และสูตรของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นต้น ต่อการเกิดภาวะโลหิตจาง เพื่อใช้ทำนายโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม หมายถึง ผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน และได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคมะเร็งเต้านม

การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (adjuvant chemotherapy) หมายถึง การให้ยาเคมีบำบัดเสริมต่อจากการรักษาโดยการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกไป

ยาเคมีบำบัด หมายถึง ยาที่ใช้ในการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งรูปแบบรับประทานและรูปแบบยาคี ฉะนั้นได้แก่ cyclophosphamide, doxorubicin, epirubicin, methotrexate, 5-fluorouracil, paclitaxel และ docetaxel

สูตรยาเคมีบำบัด (regimen) หมายถึง แผนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป ขนาดยาแต่ละชนิด วิธีการให้ยา ระยะห่างของรอบการให้ยา และจำนวนรอบการให้ยา โดยแสดงในรูปแบบย่อ

ของตัวอักษรที่ใช้แทนชื่อยาแต่ละชนิดมาประกอบกัน สูตรยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ใช้ในการรักษาเสริมหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ได้แก่

1. สูตร modified CMF ประกอบด้วยยา cyclophosphamide (C) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 600 mg/m^2 วันที่ 1 ยา methotrexate (M) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 40 mg/m^2 วันที่ 1 และยา 5-fluorouracil (F) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 600 mg/m^2 วันที่ 1 โดยมีรอบของการให้ยา 21 วัน และให้ทั้งหมด 6 รอบ ซึ่งในการวิจัยนี้ยาเคมีบำบัดสูตร CMF ผู้วิจัยหมายถึง สูตร modified CMF
2. สูตร classical CMF ประกอบด้วยยา cyclophosphamide (C) ให้โดยการรับประทานในขนาด 100 mg/m^2 วันที่ 1-14 ยา methotrexate (M) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 40 mg/m^2 วันที่ 1 และวันที่ 8 และยา 5-fluorouracil (F) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 600 mg/m^2 วันที่ 1 และวันที่ 8 โดยมีรอบของการให้ยา 28 วัน และให้ทั้งหมด 6 รอบ
3. สูตร FAC ประกอบด้วยยา cyclophosphamide (C) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 500 mg/m^2 วันที่ 1 ยา doxorubicin (A) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 50 mg/m^2 วันที่ 1 และยา 5-fluorouracil (F) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 500 mg/m^2 วันที่ 1 โดยมีรอบของการให้ยา 21 วัน และให้ทั้งหมด 6 รอบ
4. สูตร FEC ประกอบด้วยยา 5-fluorouracil (F) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 500 mg/m^2 วันที่ 1 ยา epirubicin (E) ให้ทางหลอดเลือดดำขนาด 75 ถึง 100 mg/m^2 วันที่ 1 และยา cyclophosphamide (C) ให้ทางหลอดเลือดดำ ขนาด 500 mg/m^2 วันที่ 1 โดยมีรอบของการให้ยา 21 วัน และให้ทั้งหมด 6 รอบ
5. สูตร EC ประกอบด้วยยา epirubicin (E) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 100 mg/m^2 วันที่ 1 และยา cyclophosphamide (C) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 600 mg/m^2 วันที่ 1 โดยมีรอบของการให้ยา 21 วัน และให้ทั้งหมด 6 รอบ
6. สูตร AC ประกอบด้วยยา doxorubicin (A) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 60 mg/m^2 วันที่ 1 และยา cyclophosphamide (C) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 600 mg/m^2 วันที่ 1 โดยมีรอบของการให้ยา 21 วัน และให้ทั้งหมด 4 รอบ
7. สูตร AC x 4 ตามด้วย paclitaxel x 4 (AC → T) ประกอบด้วยการให้ยาสูตร AC (ตามข้อ 6) จนครบ 4 รอบการให้ยา หลังจากนั้นเป็นการให้ยา paclitaxel ทางหลอดเลือดดำในขนาด 175 mg/m^2 อีก 4 รอบการให้ยา โดยมีรอบของการให้ยา 21 วัน

8. สูตร TAC ประกอบด้วยยา docetaxel ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 75 mg/m^2 วันที่ 1 ยา doxorubicin (A) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 50 mg/m^2 วันที่ 1 และยา cyclophosphamide (C) ให้ทางหลอดเลือดดำในขนาด 500 mg/m^2 วันที่ 1 โดยมีรอบของการให้ยา 21 วัน และให้ทั้งหมด 6 รอบ
9. สูตร FECx 3 ตามด้วย docetaxel x 3 (FEC →T) ประกอบด้วยการให้ยาสูตร FEC (ตามข้อ 4) จนครบ 3 รอบการให้ยา หลังจากนั้นเป็นการให้ยา docetaxel ทางหลอดเลือดดำในขนาด 100 mg/m^2 อีก 3 รอบการให้ยา โดยมีรอบของการให้ยา 21 วัน

ภาวะโลหิตจางหรือภาวะเลือดจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด หมายถึง ผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ($12-16 \text{ gm/dL}$) แต่เมื่อได้รับยาเคมีบำบัดแล้วมีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่าหรือเท่ากับ 11 gm/dL

รอบของการให้ยา หมายถึง ระยะห่างของเวลาในการให้ยาเคมีบำบัดแต่ละครั้งซึ่งขึ้นอยู่กับสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ โดยเป็นระยะเวลาตั้งแต่วันแรกของการให้ยาครั้งนี้ถึงวันก่อนการให้ยาเคมีบำบัดครั้งต่อไป เช่น สูตรยาเคมีบำบัด classical CMF มีรอบการให้ยา 28 วัน ผู้ป่วยต้องรับประทานยา cyclophosphamide เป็นเวลา 14 วัน และเว้นไป 14 วัน แล้วจึงเริ่มรอบการให้ยาถัดไป เป็นต้น

การได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อ หมายถึง การที่ผู้ป่วยรับประทานยาปฏิชีวนะตั้งแต่ได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรกของการให้ยาโดยไม่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อ ได้แก่ การมีไข้ โดยวัดอุณหภูมิทางปากได้ 38.3°C (101°F) 1 ครั้งหรือ $\geq 38.0^\circ\text{C}$ (100.4°F) เป็นเวลานานกว่า 1 ชั่วโมง ร่วมกับการมีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (ระดับ ANC น้อยกว่า 500 cells/mm^3 หรือ มากกว่า $1,000 \text{ cells/mm}^3$ แต่คาดว่าจะลดลงจนต่ำกว่า 500 cells/mm^3) หรือแพทย์ไม่ได้วินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อในเวชระเบียน

แบบแผนการรักษาโรคมะเร็งเต้านม หมายถึง วิธีการรักษาโรคมะเร็งเต้านมทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ ได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสี การใช้ฮอร์โมนบำบัดและการให้ยาเคมีบำบัด

สมรรถภาพการทำงาน (performance status) หมายถึง ระดับความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วยแบ่งเป็น 5 ระดับตั้งแต่ 0-5 เมื่อจำแนกตาม Eastern Cooperation Oncology Group (ECOG) หรือแบ่งเป็น 10 ระดับโดยแสดงเป็นร้อยละ 0-100 เมื่อจำแนกตาม Karnofsky ในการศึกษานี้ผู้วิจัยรายงานระดับสมรรถภาพการทำงานโดยจำแนกตาม ECOG ซึ่งในกรณีที่แพทย์ระบุเป็นระดับคะแนนของ Karnofsky จะทำการประมาณค่าเป็นระดับคะแนนของ ECOG ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบระดับคะแนนสมรรถภาพการทำกิจวัตรประจำวันตาม ECOG กับ Karnofsky(36)

ECOG	รายละเอียด	Karnofsky	รายละเอียด
0	สามารถประกอบกิจวัตรประจำวันและ กิจกรรมทุกประเภทที่สามารถปฏิบัติได้ ก่อนมีอาการแสดงของโรครอย่างไม่มี ข้อจำกัด	100	ปกติ ไม่มีอาการและอาการแสดงของ โรคและผู้ป่วยไม่บอกรถึงอาการ ผิดปกติใดๆ
1	สามารถประกอบกิจกรรมที่ต้องใช้กำลัง มากได้อย่างจำกัด แต่สามารถเดิน เคลื่อนไหวได้เอง และสามารถประกอบ กิจกรรมที่ไม่ต้องใช้แรง หรือนั่งทำงาน ได้ เช่น งานบ้าน งานที่ทำงานตามปกติ ได้ เป็นต้น	90	ผู้ป่วยสามารถประกอบกิจวัตร ประจำวันและกิจกรรมต่างๆ ได้ ตามปกติ แต่มีอาการและอาการแสดง ของโรคเล็กน้อย
		80	ต้องใช้ความพยายามในการประกอบ กิจวัตรและกิจกรรมต่างๆ และมี อาการและอาการแสดงของโรคบ้าง
2	สามารถเดินเคลื่อนที่ได้เองและดูแล ตนเองได้ แต่ไม่สามารถทำงานหรือ ประกอบกิจกรรมอย่างอื่นได้เป็นเวลา มากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาที่ตื่น	70	ไม่สามารถประกอบกิจวัตรประจำวัน หรือทำงานตามปกติได้ แต่สามารถ ดูแลตนเองได้
		60	สามารถดูแลตนเองได้เป็นส่วนใหญ่ แต่อาจต้องการความช่วยเหลือเป็น บางครั้ง
3	สามารถดูแลตนเองได้อย่างจำกัด นั่ง หรือนอนบนเตียงเป็นเวลามากกว่าร้อย ละ 50 ของเวลาที่ตื่น	50	ต้องการความช่วยเหลือและดูแลจาก ผู้อื่น และต้องให้การรักษาทาง การแพทย์ด้วย
		40	ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้และ ต้องให้ความดูแลเป็นพิเศษ
4	ไม่สามารถดูแลตนเองได้ นั่งหรือนอน บนเตียงเท่านั้น	30	ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ ต้อง ให้การดูแลรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตได้
		20	ผู้ป่วยมีอาการเจ็บป่วยมากจำเป็นต้อง อยู่ในโรงพยาบาลเพื่อให้การรักษา ตามอาการ
		10	ร่อแร่
5	เสียชีวิต	0	เสียชีวิต

กรอบแนวคิดการวิจัย

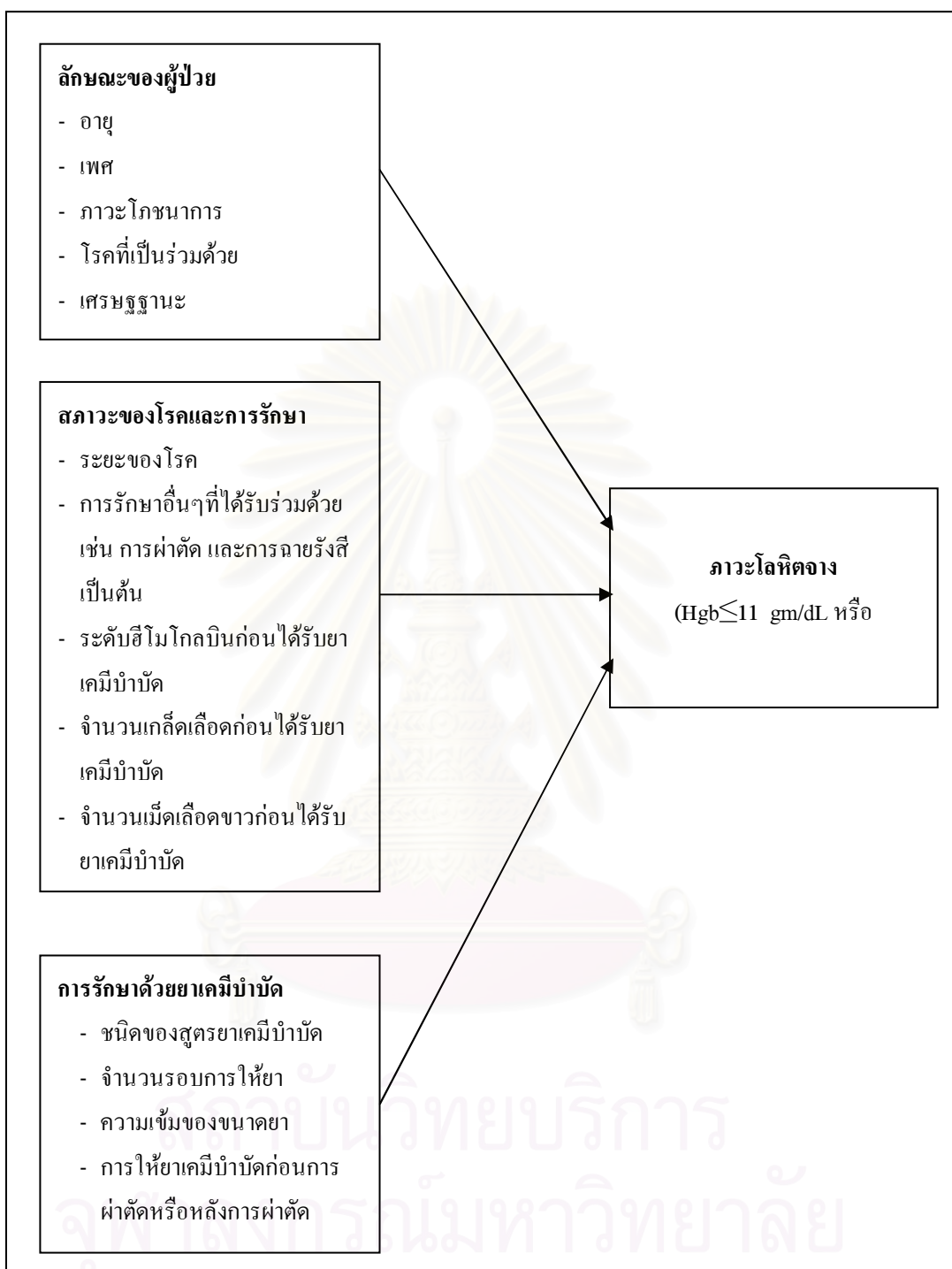
จากการทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องพบว่าปัจจัยที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดแบ่งเป็น (1) ลักษณะของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ภาวะโภชนาการ และเศรษฐกิจฐานะของผู้ป่วย (2) สภาวะของโรคและการรักษาโรคมะเร็ง ได้แก่ ระยะของโรค ชนิดของการผ่าตัด การได้รับการฉายรังสีก่อนหรือร่วมกับการได้รับยาเคมีบำบัด และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของระบบเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัด และ (3) ปัจจัยเกี่ยวกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ได้แก่ ชนิดของสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ ความเข้มข้นของขนาดยาเคมีบำบัด (dose intensity) และจำนวนรอบของการให้ยา สามารถทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางได้ดังแสดงในกรอบแนวคิดการวิจัยในรูปที่ 1

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2547 ถึงวันที่ 31 มีนาคม 2550

ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัยนี้

1. ได้ข้อมูลเกี่ยวกับอัตราการเกิดและปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด
2. ได้เครื่องมือประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด
3. ข้อมูลที่ได้จากการใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ช่วยให้นักวิชาการทางการแพทย์นำมาพิจารณาวางแผนการรักษาเพื่อป้องกันการเกิดหรือให้การรักษาภาวะดังกล่าวได้อย่างทันท่วงที



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

บทที่ 2

แนวเหตุผล ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม และสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะดังกล่าว เพื่อให้สามารถเก็บข้อมูลได้อย่างถูกต้องจำเป็นต้องมีการศึกษาและรวบรวมแนวเหตุผลทฤษฎีรวมถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ซึ่งแบ่งเป็น 2 ประเด็น คือ (1) โรคมะเร็งเต้านมและการรักษา และ (2) ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. โรคมะเร็งเต้านมและการรักษา

โรคมะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยในเพศหญิงและมักได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ระยะเริ่มต้นซึ่งสามารถรักษาให้หายขาดได้ (ตารางที่ 2) อัตราการเกิดมะเร็งเต้านมจะเพิ่มตามอายุของผู้ป่วย โดยร้อยละ 85 ของผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 40 ปีและมีอุบัติการณ์สูงในช่วงอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป

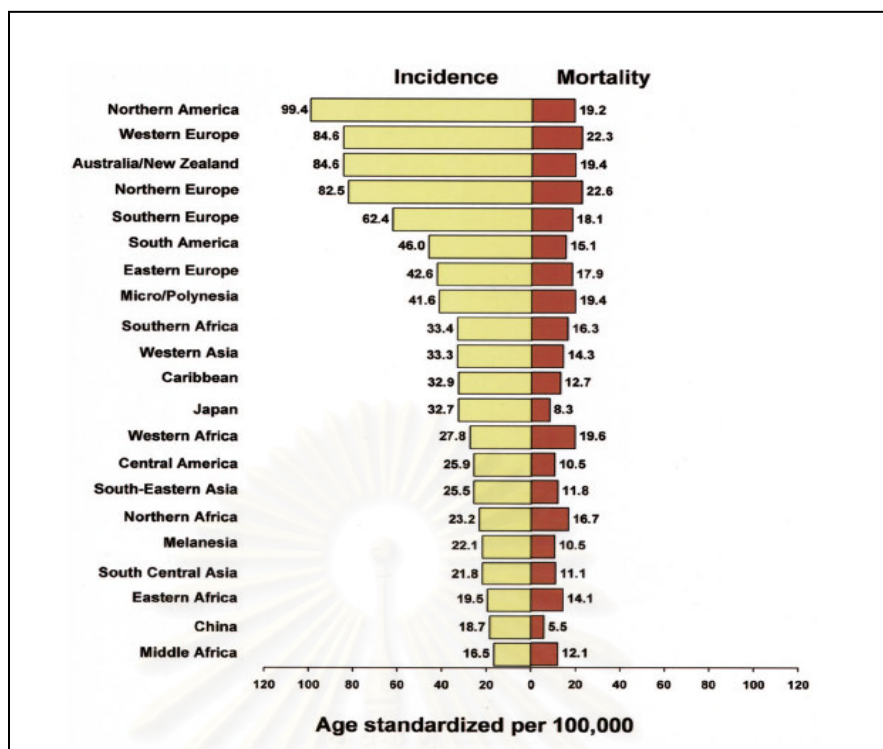
ตารางที่ 2 อัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 5 ปีของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต่างๆ(7)

ระยะของโรค	ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยเทียบกับทั้งหมด	อัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 5 ปี ^a
ระยะที่ 1	40	70-90
ระยะที่ 2	40	50-70
ระยะที่ 3	15	20-30
ระยะที่ 4	5	0-10

^aอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 5 ปี หรือ 5-year survival rate(37) หมายถึงร้อยละของผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่ ณ เวลาสิ้นสุดการเฝ้าสังเกต โดยนับเวลาจากเมื่อได้รับการวินิจฉัยไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 5 ปี

1.1 ระบาดวิทยาของโรคมะเร็งเต้านม

อุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเต้านมแตกต่างกันในแต่ละประเทศและเชื้อชาติ (รูปที่ 2) กว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มประเทศอุตสาหกรรม จากข้อมูลในปี ค.ศ.2002 พบว่าประเทศในแถบอเมริกาเหนือมีอุบัติการณ์สูงสุดถึง 99.4 รายต่อประชากร 100,000 คน ในขณะที่ประเทศในทวีปแอฟริกาและทวีปเอเชียมีอุบัติการณ์น้อยกว่า 30 รายต่อประชากร 100,000 คน(2) ซึ่งในปี ค.ศ. 2007 มีการประมาณการว่าประเทศสหรัฐอเมริกาจะมีผู้ป่วยใหม่โรคมะเร็งเต้านมถึง 178,480 ราย และผู้ป่วยจำนวน 40,460 รายจะตายด้วยโรคนี้นี้ (38)



รูปที่ 2 อุบัติการณ์การเกิดและอัตราการตายของโรคมะเร็งเต้านมของประเทศต่างๆต่อประชากร 100,000 คน(2)

ส่วนประเทศไทยจากข้อมูลในปี พ.ศ.2539 พบว่าโรคมะเร็งเต้านมเป็นโรคที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 รองจากโรคมะเร็งปากมดลูกในเพศหญิง(6) โดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 17.2 รายต่อประชากร 100,000 คน และพบอุบัติการณ์สูงสุดในกรุงเทพมหานคร คือ 25.4 รายต่อประชากร 100,000 คน ซึ่งสูงกว่าอุบัติการณ์ของประเทศ ใดๆก็ตามในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเต้านมมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ ในขณะที่อุบัติการณ์การเกิดมะเร็งปากมดลูกมีแนวโน้มลดลง(4) จนกระทั่งในปีพ.ศ.2542 โรคมะเร็งเต้านมมีอุบัติการณ์สูงเป็นอันดับ 1 โดยมีอุบัติการณ์ประมาณ 19.9 รายต่อประชากร 100,000 คน(4)

1.2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเต้านม(3, 8, 36, 39)

สาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบที่มีความสัมพันธ์กับภาวะของฮอร์โมน และพันธุกรรม (ตารางที่ 3) ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคมะเร็งเต้านมจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้นี้มากกว่าผู้ที่ไม่มีประวัติครอบครัว โดยผู้ป่วยที่มีญาติลำดับที่ 1 เป็นมะเร็งเต้านมจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 1.5-3 เท่าขึ้นอยู่กับอายุที่ได้รับการวินิจฉัย และถ้ามีญาติลำดับที่ 1 เป็นโรคนี้นี้มากกว่า 2 คน ความเสี่ยงจะเพิ่มเป็น 4-6 เท่า ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่ามีเกี่ยวข้องกับกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และ BRCA2 อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านมมีเพียงร้อยละ 6-12 ที่เกิดมะเร็งเต้านม

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม (39)

ปัจจัยเสี่ยง	ความเสี่ยงสัมพัทธ์* (Relative risk)	กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง
อายุที่เริ่มมีประจำเดือนครั้งแรก	3	ก่อนอายุ 11 ปี
อายุขณะหมดประจำเดือน	2	หลังอายุ 54 ปี
อายุขณะตั้งครรภ์ครั้งแรก	3	อายุมากกว่า 40 ปี
ประวัติครอบครัว	≥2	มีประวัติครอบครัวเป็นโรคนี
ดัชนีมวลกาย		
วัยก่อนหมดประจำเดือน	0.7	มีดัชนีมวลกายสูง
วัยหลังหมดประจำเดือน	2	มีดัชนีมวลกายสูง
การบริโภคแอลกอฮอล์	1.07	กลุ่มที่บริโภคแอลกอฮอล์ทุกวัน
เป็นเนื้องอกเต้านมชนิดไม่ร้ายแรงมาก่อน	4-7	Atypical hyperplasia, LCIS**
การได้รับฮอร์โมนจากภายนอก		
ยาเม็ดคุมกำเนิด	1.2	กำลังได้รับ
การรักษาด้วยฮอร์โมนทดแทน	1.66	กำลังได้รับ

* ความเสี่ยงสัมพัทธ์ [Relative Risk (RR)] (40) หมายถึง สัดส่วนระหว่างอุบัติการณ์ของการเกิดโรคซึ่งในที่นี้คือ มะเร็งเต้านมในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงกับอุบัติการณ์การเกิดโรคในกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ถ้าค่านี้มากกว่า 1 หมายความว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเป็นโรคมะเร็งเต้านม ถ้าค่านี้น้อยกว่า 1 หมายความว่า ปัจจัยเสี่ยงช่วยป้องกันการเกิดโรค ส่วนค่าที่เท่ากับ 1 หมายความว่าปัจจัยนั้นไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค

** LCIS; Lobular Carcinoma in Situ

ระยะเวลาของการมีประจำเดือนมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านม โดยการมีประจำเดือนครั้งแรกก่อนอายุ 12 ปี การไม่มีบุตรหรือการมีบุตรคนแรกหลังอายุ 30 ปี และการหมดประจำเดือนหลังอายุ 55 ปี ทำให้ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมสูงขึ้น นอกจากนี้ผู้หญิงที่หมดประจำเดือนแล้วและได้รับฮอร์โมนทดแทนในรูปของฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนจะมีความเสี่ยงมากกว่าผู้ที่ได้รับเฉพาะฮอร์โมนเอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว แต่ความเสี่ยงจะลดลงหากหยุดใช้ฮอร์โมนทดแทนมากกว่า 5 ปีขึ้นไป ส่วนการใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดพบที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้นเล็กน้อยโดยเฉพาะผู้ที่กำลังใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดอยู่เท่านั้น

นอกจากนี้จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกันถึง 10 เท่า โดยพบอุบัติการณ์สูงมากในกลุ่มประเทศตะวันตกเมื่อเทียบกับกลุ่มประเทศในทวีปเอเชีย แสดงให้เห็นว่าปัจจัยทางสภาพสิ่งแวดล้อมและการดำเนินชีวิตมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเต้านมสูง ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดเจนคืออาหาร โดยพบว่าปริมาณการบริโภคไขมันต่อคน (National per capita fat intake) มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดและอัตราการ

ตายของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมโดยเฉพาะในผู้ที่หมดประจำเดือนแล้ว นอกจากนี้ยังพบว่าการบริโภคแอลกอฮอล์เป็นประจำมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมด้วย

ผู้ป่วยที่อ้วนมีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนในร่างกายสูงเนื่องจากมีเซลล์ไขมันซึ่งทำหน้าที่เป็นแหล่งสะสมของฮอร์โมนเอสโตรเจนจำนวนมาก ดังนั้นผู้ที่หมดประจำเดือนแล้วและมีดัชนีมวลกายสูงจึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมสูง อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์นี้ในผู้ที่ยังไม่หมดประจำเดือน การออกกำลังกายจึงเป็นวิธีการที่ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมได้ จากผลการลดจำนวนเซลล์ไขมันที่เป็นแหล่งสะสมของฮอร์โมนเอสโตรเจน ผลของการมีประจำเดือนครั้งแรก และยังทำให้เกิดการมีประจำเดือนที่ไม่มีการตกไข่ (anovulatory cycles)

1.3 ลักษณะทางพยาธิวิทยา

โรคมะเร็งเต้านมสามารถจำแนกตามลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เกิดกับส่วนต่างๆของเต้านม เช่น ท่อน้ำนม กลีบย่อยปลายท่อน้ำนม และห้วงนม เป็นต้น ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบบ่อย(7, 36, 39) ได้แก่

- (1) ชนิดท่อ (ductal carcinoma) พบได้ประมาณร้อยละ 75 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด ผู้ป่วยมักตรวจพบก้อนเนื้อและมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองได้เร็ว จึงมีการพยากรณ์ของโรคแย่กว่าชนิดอื่น
- (2) ชนิดกลีบย่อย (lobular carcinoma) พบร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตรวจพบก้อนมะเร็งหลายก้อน และพบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองได้เร็วเช่นเดียวกับชนิดท่อ
- (3) ชนิดเนื้อเยื่อ (medullary carcinoma) พบร้อยละ 5-7 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด เป็นชนิดที่มีการพยากรณ์ของโรคดีกว่าชนิดท่อ
- (4) ชนิดสร้างเมือก (mucinous carcinoma) พบร้อยละ 3 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด เป็นชนิดที่มีการเติบโตช้า จึงมีการพยากรณ์ของโรคดีกว่าชนิดอื่นๆ
- (5) ชนิดหลอด (tubular carcinoma) พบร้อยละ 2 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด ไม่ค่อยพบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองได้เร็ว ทำให้มีการพยากรณ์ของโรคดีกว่าชนิดท่อ

ลักษณะทางพยาธิวิทยาอื่นที่มีความสำคัญ ได้แก่ paget's disease เป็นโรคมะเร็งที่แสดงอาการโดยเกิดเป็นแผล หรือมีเลือดออกจากห้วงนม พบร้อยละ 1-4 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด และชนิดอักเสบ inflammatory breast cancer ผู้ป่วยจะมีอาการบวมแดงของผิวหนัง และมีลักษณะกระด้าง (induration) มักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและมีการพยากรณ์ของโรคไม่ค่อยดี

1.4 ปัจจัยพยากรณ์โรคและปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อการรักษา

ข้อมูลเกี่ยวกับการพยากรณ์โรคและการทำนายการตอบสนองต่อการรักษามีความสำคัญต่อการเลือกวิธีการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งปัจจัยพยากรณ์โรคและปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการศึกษา(7, 36, 39) ได้แก่

- (1) อายุ อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเต้านมจะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50-60 ปี ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปีมักมีการดำเนินของโรคที่รุนแรง ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี มักมีผลตรวจตัวรับฮอร์โมน (hormone receptors) เป็นบวก ทำให้การตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ฮอร์โมนบำบัดได้ผลดี
- (2) ขนาดของก้อนมะเร็งและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนมะเร็งใหญ่และมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองจะมีอัตราการกลับเป็นโรคซ้ำสูง
- (3) การตรวจพบตัวรับฮอร์โมน (hormone receptors) ตัวรับฮอร์โมนเป็นโปรตีนในส่วนของไซโทพลาซึม (cytoplasm) โดยตัวรับฮอร์โมนที่มีความสำคัญในโรคมะเร็งเต้านม ได้แก่ ตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและตัวรับฮอร์โมนโพรเจสเตอโรน ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมร้อยละ 50-70 จะมีผลตรวจตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกคือมีความเข้มข้นของตัวรับฮอร์โมนมากกว่า 10 femtomoles (fmol)/mg ของโปรตีนในไซโทซอล (cytosol) และส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือน ซึ่งผู้ป่วยที่มีตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโพรเจสเตอโรนเป็นบวกร้อยละ 70-80 จะตอบสนองต่อการใช้ฮอร์โมนบำบัด แต่การตรวจพบตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกไม่ค่อยมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์ของโรค โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโพรเจสเตอโรนเป็นบวกจะมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมและอัตราการปลอดโรคที่ 5 ปี มากกว่าผู้ป่วยที่มีการตรวจพบตัวรับฮอร์โมนเป็นลบเพียงร้อยละ 5-10
- (4) ระดับการแสดงออกของโปรตีน Ki-67 โปรตีน Ki-67 เป็นแอนติเจนที่พบบนเซลล์ที่มีการแบ่งตัวซึ่งจะมีระดับสูงสุดเมื่อเซลล์อยู่ในระยะ mitosis ในวัฏจักรเซลล์ สามารถวัดได้โดยการติดป้ายด้วยแอนติบอดีที่จำเพาะ (antibody labeled) จึงมีการนำมาใช้ประโยชน์เป็นตัววัดการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง (proliferation marker) ซึ่งเซลล์ปกติของเนื้อเยื่อที่เต้านมจะมีค่าระดับการแสดงออกของโปรตีน Ki-67 ต่ำมาก แต่เมื่อมีการเปลี่ยนเป็นเซลล์มะเร็งค่าดัชนีการเพิ่มจำนวนจะเพิ่มสูงขึ้น ปัจจุบันระดับการแสดงออกของโปรตีน Ki-67 ของเซลล์มะเร็งเป็นที่ยอมรับว่าเป็นปัจจัยพยากรณ์โรค

โดยผู้ป่วยที่มีระดับการแสดงออกของโปรตีน Ki-67 สูงจะมีระยะเวลาปลอดโรคลดลง และอัตราการกลับเป็นโรครุนแรงแม้ผู้ป่วยจะยังไม่พบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาบางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีค่าระดับการแสดงออกของโปรตีน Ki-67 สูงจะมีการตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แต่ผลการศึกษากลับมาเกี่ยวกับนาระดับโปรตีน Ki-67 หรือตัววัดการเพิ่มจำนวนอื่นๆไปใช้ทำนายผลการตอบสนองต่อการรักษายังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน จึงไม่สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในทางคลินิกได้ (41)

- (5) การแสดงออกของยีนมะเร็ง **erbB-2 (HER-2/neu)** มีความสำคัญต่อการพยากรณ์ของโรคในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองแล้วเท่านั้น โดยผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีนมะเร็ง **erbB-2** เป็นบวกจะมีระยะเวลาการปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมลดลง นอกจากนี้การแสดงออกของยีนมะเร็ง **erbB-2** ยังมีความสำคัญต่อการทำนายในการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและฮอร์โมนบำบัด โดยผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีนนี้จะไม่ตอบสนองต่อการใช้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม **alkylating agents** แต่จะได้ผลดีถ้าใช้ยาในกลุ่ม **anthracyclines** และแม้ว่ามีบางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีนนี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนบำบัด แต่ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของยีนมะเร็ง **erbB-2** และมีตัวรับฮอร์โมนเป็นบวกควรได้รับฮอร์โมนบำบัดร่วมด้วย ปัจจุบันมีการพัฒนาแอนติบอดีต่อตัวรับ **HER-2/neu** ซึ่งใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีการแสดงออกของยีนมะเร็ง **erbB-2**
- (6) ระดับพัฒนาการของเซลล์มะเร็ง (**differentiation grading**) พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับพัฒนาการของเซลล์มะเร็งต่ำ (**low grade; well differentiated**) หรือเซลล์ที่มีการพัฒนาการจนใกล้เคียงกับเซลล์ปกติ จะมีการอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับการพัฒนาการของเซลล์มะเร็งสูง (**high grade; poorly differentiated**)

1.5 การรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

การรักษามะเร็งระยะเริ่มต้นจะต้องเป็นการผสมผสานกันระหว่างการผ่าตัด การฉายรังสี การให้ยาเคมีบำบัดและการให้ฮอร์โมนบำบัด (7, 36, 39)

(1) การผ่าตัด เป็นวิธีการหลักในการรักษามะเร็งเต้านมแบ่งเป็น

ก. การตัดเต้านม (mastectomy) ทำโดยตัดเต้านมออกทั้งหมดรวมถึงกล้ามเนื้อหน้าอก และต่อมน้ำเหลืองใต้วงไห้

ข. การผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (breast conserving surgery) ทำโดยตัดเฉพาะส่วนที่เป็นก้อนมะเร็งและเนื้อเยื่อรอบๆ ออกไป ร่วมกับการตัดต่อมน้ำเหลืองใต้วงไห้ระดับที่ 1 และ 2 โดยการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมต้องตามด้วยการฉายรังสีเพื่อลดความเสี่ยงการกลับเป็นโรครั่ว

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 1 และ 2 ไม่ว่าจะได้รับการรักษาด้วยการตัดเต้านมหรือการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมตามด้วยการฉายรังสีมีอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 5 ปีไม่แตกต่างกัน

(2) การรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant therapy) เป็นการรักษาเพื่อลดอัตราการกลับเป็นโรครั่วและเพิ่มอัตราการหายขาด ซึ่งมีหลายวิธี ได้แก่

ก. การฉายรังสีเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant radiation) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ตัดเต้านมออกไปแล้วยังมีโอกาสการเกิดกลับเป็นโรครั่วเฉพาะที่ได้ (local relapse) ตำแหน่งที่พบบ่อยได้แก่ ผนังหน้าอก (chest wall) และต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือกระดูกไหปลารั่ว (supraclavicular nodes) โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดการกลับเป็นโรครั่วสูงจะได้รับการฉายรังสีเสริมหลังการผ่าตัด ซึ่งได้แก่ (1) ผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็งใหญ่กว่า 5 ซม. หรือระดับ T4 (2) ผู้ป่วยที่ตรวจพบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 4 ต่อมน้ำ (3) ผู้ป่วยที่มีการลุกล้ำของหลอดเลือดหรือหลอดน้ำเหลืองไปก้อนมะเร็ง (4) ผู้ป่วยมีก้อนมะเร็งเหลืออยู่หรือตรวจพบเซลล์มะเร็งตรงขอบของก้อนมะเร็งที่ตัดออกไป (close or positive margin)

ข. การให้การรักษาเสริมแบบทั่วร่างกาย (systemic adjuvant therapy) แบ่งเป็นการรักษาเสริมด้วยฮอร์โมนบำบัด (adjuvant hormonal therapy) และการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (adjuvant chemotherapy) พบว่าสามารถลดอัตราการเกิดการกลับเป็นโรครั่วและอัตราการตายจากโรคมะเร็งได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไปพบว่า การได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดยังไม่เกิดประโยชน์ชัดเจน (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 อัตราการลดลงของค่าโอกาสการเกิดการกลับเป็นโรคร้ายซ้ำของโรคและการตายในแต่ละปี (annual odds) ของการรักษาเสริมด้วยฮอร์โมนบำบัดและยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่ระยะเวลา 10 ปี (7)

อายุ (ปี)	tamoxifen		ยาเคมีบำบัด	
	การกลับเป็นโรคร้ายซ้ำ (ร้อยละ)	การตาย (ร้อยละ)	การกลับเป็นโรคร้ายซ้ำ (ร้อยละ)	การตาย (ร้อยละ)
<40	54±13	52±17	37±7	27±5
40-49	41±10	22±13	34±5	27±5
50-59	37±6	11±8	22±4	14±4
60-69	54±5	33±6	18±4	8±4
≥70	54±13	34±13	NS*	NS*
โดยรวม	47±3	26±4	24±2	15±2

*NS, not significant

การเลือกวิธีการรักษาเสริมให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายจะพิจารณาจากลักษณะของก้อนมะเร็งและปัจจัยของตัวผู้ป่วยกับความเสี่ยงต่อการเกิดการกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองแล้วจัดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการกลับเป็นโรคร้ายซ้ำ ส่วนผู้ป่วยที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองสามารถแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ และความเสี่ยงปานกลางต่อการกลับเป็นโรคร้ายซ้ำ (ตารางที่ 5) โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางยังแบ่งเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมนและกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมน ซึ่งผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะมีแนวทางการรักษาต่างกัน (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 5 ระดับความเสี่ยงต่อการกลับเป็นโรคร้ายซ้ำของผู้ป่วยที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง(42)

ระดับความเสี่ยง	ลักษณะของผู้ป่วยและก้อนมะเร็ง
ต่ำ	มีลักษณะทุกข้อดังต่อไปนี้ <ul style="list-style-type: none"> - ผลตรวจตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเทอโรนเป็นบวก - ขนาดก้อนมะเร็ง (pT*) ≤ 2 ซม. - ระดับพัฒนาการของเซลล์เป็นชนิด grade 1 - อายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป
ปานกลาง	มีลักษณะอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ <ul style="list-style-type: none"> - ขนาดก้อนมะเร็ง (pT*) > 2 ซม. - ระดับพัฒนาการของเซลล์เป็นชนิด grade 2 หรือ 3 - อายุน้อยกว่า 35 ปีขึ้นไป

*pT: pathological tumor size

ตารางที่ 6 แนวทางการรักษาเสริมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำแนกตามกลุ่มผู้ป่วยและระดับ
ความเสี่ยงต่อการกลับเป็นโรคร้ำ(42)

กลุ่มผู้ป่วย	ระดับความเสี่ยง		
	ต่ำ	ปานกลาง	สูง
ผู้ป่วยระยะก่อนหมดประจำ- เดือนและมีผลตรวจตัวรับ ฮอร์โมนเอสโตรเจนหรือ โปรเจสเทอโรนเป็นบวก	ไม่ต้องให้การรักษา เสริมหรือให้ tamoxifen	- ยาเคมีบำบัดตาม ด้วย tamoxifen - ovarian ablation และให้ tamoxifen	- ยาเคมีบำบัดตามด้วย tamoxifen - ovarian ablation และให้ tamoxifen
ผู้ป่วยระยะก่อนหมดประจำ- เดือนและมีผลตรวจตัวรับ ฮอร์โมนเอสโตรเจนและ โปรเจสเทอโรนเป็นลบ	NA*	ยาเคมีบำบัด	ยาเคมีบำบัด
ผู้ป่วยระยะหลังหมดประจำ- เดือนและมีผลตรวจตัวรับ ฮอร์โมนเอสโตรเจนหรือ โปรเจสเทอโรนเป็นบวก	ไม่ต้องให้การรักษา เสริมหรือให้ tamoxifen	- tamoxifen หรือ - ยาเคมีบำบัดตาม ด้วย tamoxifen	- ยาเคมีบำบัดตามด้วย tamoxifen หรือให้ tamoxifen อย่าง เดียว
ผู้ป่วยระยะหลังหมดประจำ- เดือนและมีผลตรวจตัวรับ ฮอร์โมนเอสโตรเจนและ โปรเจสเทอโรนเป็นลบ	NA*	ยาเคมีบำบัด	ยาเคมีบำบัด
ผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปี	ไม่ต้องให้การรักษา เสริมหรือให้ tamoxifen ถ้าผลการ ตรวจตัวรับฮอร์โมน เป็นบวก	ให้ tamoxifen หรือ พิจารณาให้ยาเคมี บำบัดถ้าผลการตรวจ ตัวรับฮอร์โมนเป็น ลบ	ให้ tamoxifen หรือ พิจารณาให้ยาเคมี บำบัดถ้าผลการตรวจ ตัวรับฮอร์โมนเป็นลบ

*NA: Not applicable

1.6 การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ผ่าตัดได้

การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีการใช้ครั้งแรกในช่วงปี ค.ศ.1950 โดยสูตรยาเคมีบำบัดที่เป็นมาตรฐานในการรักษาเสริมในช่วง 2-3 ทศวรรษที่ผ่านมาได้แก่สูตร CMF ซึ่งทำการศึกษาโดย Bonadonna และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CMF ทุก 1 เดือน เป็นระยะเวลา 1 ปีในช่วงปี ค.ศ.1973-1975 เมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 20 ปี มีอัตราการรอดโรคเพิ่มขึ้นร้อยละ 18.7 และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเพิ่มขึ้นร้อยละ 14 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว(9) ในปีค.ศ.1999 Early Breast Cancer Trialists' Collaboration Group (EBCTCG) ได้ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการทดลองเปรียบเทียบกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม (randomized controlled trial) ของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในช่วงก่อนปี ค.ศ. 1999 พบว่าการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CMF สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและลดอัตราการกลับเป็นโรคร้ายอย่างมีนัยสำคัญโดยไม่ขึ้นกับลักษณะของผู้ป่วย ยกเว้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ที่ผลการศึกษายังไม่มีข้อมูลชัดเจนเนื่องจากผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปีในการศึกษามีจำนวนน้อย(43)

ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม anthracyclines และกลุ่ม taxanes เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ปัจจุบันมีการนำมาใช้เป็นการรักษาเสริมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นมากขึ้น (ตารางที่ 7) ซึ่งในการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการทดลอง เปรียบเทียบกลุ่มควบคุมแบบสุ่ม โดย EBCTCG พบว่าสูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วยสามารถลดอัตราการกลับเป็นโรคร้ายได้เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 12 และลดอัตราการตายได้เพิ่มขึ้นร้อยละ 11 เมื่อเปรียบเทียบกับสูตร CMF แต่ยาเคมีบำบัดสูตร AC ซึ่งมียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วยให้ผลลัพธ์การรักษาไม่แตกต่างจากสูตร CMF ดังนั้นเมื่อจำเป็นต้องใช้ สูตรยาเคมีบำบัดที่มี anthracyclines ประกอบด้วยจึงควรพิจารณาเลือกใช้สูตร FAC หรือ CAF และ สูตร FEC หรือ CEF ส่วนการศึกษาของ The Cancer and Leukemia Group B (CALGB) เพื่อศึกษา ประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดในกลุ่ม taxanes ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น โดยการเพิ่มการใช้ ยา paclitaxel จำนวน 4 รอบของการให้ยาหลังจากให้ยาสูตร AC จำนวน 4 รอบนั้น พบว่าการเพิ่ม การให้ยา paclitaxel ทำให้ได้ประสิทธิภาพของการรักษาสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาสูตร AC เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามความแตกต่างที่เกิดขึ้นยังไม่สามารถขจัดข้อโต้แย้งว่าผลที่เกิดขึ้นนั้น อาจเกิดจากระยะเวลาในการได้รับยาเคมีบำบัดต่างกัน (4 รอบเทียบกับ 8 รอบของการให้ยา) จึงได้มีการศึกษาการใช้ยาสูตร TAC และ TC เปรียบเทียบกับการใช้ยาสูตร FAC และ EC ตามลำดับซึ่งมี จำนวนรอบของการให้ยาเท่ากัน พบว่าอัตราการกลับเป็นโรคร้ายลดลงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาใน กลุ่ม taxanes แต่ยังคงต้องมีการติดตามผลการศึกษาประสิทธิภาพของสูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วยต่ออัตราการรอดชีวิตโดยรวมและอัตราการรอดโรคในระยะยาวต่อไป(44)

ตารางที่ 7 การศึกษาประสิทธิผลของสูตรยาเคมีบำบัดในการรักษาเสริมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม(44)

การศึกษา	สูตรยาเคมีบำบัด	ระยะเวลาติดตามผู้ป่วย	Disease Free Survival ;DFS (ร้อยละ)	Overall Survival ;OS (ร้อยละ)
NSABP B-15,1990	4AC vs 6 oral CMF vs 4AC+6CMF	3 ปี	AC ร้อยละ 62 vs CMF ร้อยละ 63 vs 4AC+6CMF ร้อยละ 68 (NS ^a)	AC ร้อยละ 83 vs CMF ร้อยละ 82 vs 4AC+6CMF NR (NS ^a)
Carpenter, 1994	6 CAF(iv) vs 6 CMF(iv)	5 ปี	NR ^b	ร้อยละ 74 vs ร้อยละ 68 (NS ^a)
Coombes, 1996	-6 oral CMF1 vs 8 FEC1, -6 CMF2(iv) vs 6 FEC2	4.8 ปี	-ไม่แตกต่างกัน -FEC2 ร้อยละ32 vs CMF2 ร้อยละ 24.6 (P=0.03)	-ไม่แตกต่างกัน -FEC2 ร้อยละ 38 vs CMF2 ร้อยละ30 (P=0.02)
Levine, 1998	6 CEF(oral) vs 6 Classical CMF	4.9 ปี	CEF ร้อยละ63 vs CMFร้อยละ 35 (P=0.009)	CEF ร้อยละ 77 vs CMF ร้อยละ 70 (P=0.03)
Mouridsen,1999	9 CMF(iv) vs 9 CEF	61 เดือน	NR ^b	CEF ร้อยละ 76 vs CMF ร้อยละ69 (P=0.01 สำหรับผู้ป่วยระยะก่อนหมดประจำเดือน)
Bang, 2000	6 AC vs 6 oral CMF	57 เดือน	AC ร้อยละ64 vs CMF ร้อยละ 78 (P=0.12)	AC ร้อยละ90 vs CMF ร้อยละ86 (P=0.96)
Piccart, 2001	6 oral CMF vs 8 EC vs high dose EC	4 ปี	CMF ร้อยละ78 vs HEC ร้อยละ80 vs EC ร้อยละ 72 (P=NR ^b)	CMF ร้อยละ 91 vs HEC ร้อยละ92 vs EC ร้อยละ 89(P=NR ^b)
Martin, 2003	6 FAC vs 6 CMF(iv)	77 เดือน	FAC ร้อยละ 58 vs CMF ร้อยละ 50 (P=0.056)	FAC ร้อยละ 75 vs CMF ร้อยละ 69 (P=0.18)
CALBG 9344	4 AC vs 4 AC followed by 4 paclitaxel	69 เดือน	AC ร้อยละ 65 vs AC plus paclitaxel ร้อยละ 70 ที่ระยะเวลา 5ปี (P=0.001)	AC ร้อยละ 77 vs AC plus paclitaxel ร้อยละ 80 ที่ระยะเวลา 5ปี (P=0.001)
BCIRG 001	6 FAC vs 6 TAC	55 เดือน	HR ^c 0.71 (0.59-0.87) TAC > FAC (P=0.0008)	HR ^c 0.69 (0.52-0.90) TAC > FAC (P=0.0053)
NSABP-B28	4 AC follow by 4 paclitaxel vs 4 AC	34 เดือน	ร้อยละ 81 (ค่าโดยการประมาณที่ระยะเวลา 3 ปี) ทั้ง 2 สูตร	AC ร้อยละ 92 vs AC/paclitaxel ร้อยละ 90 (ค่า โดยการประมาณที่ระยะเวลา 3 ปี)

^aNS; Not Significant, ^bNR; Not Report ^cHR; Hazard ratio

2. ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง

2.1 ความชุกและอุบัติการณ์การเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง

ภาวะโลหิตจาง หมายถึง ภาวะที่ระดับฮีโมโกลบินลดลงต่ำกว่าค่าปกติ (13-18 gm/dL สำหรับผู้ชาย และ 12-16 gm/dL สำหรับผู้หญิง) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง โดยความชุกและอุบัติการณ์การเกิดภาวะโลหิตจางแตกต่างกันตามชนิดและระยะของโรคมะเร็ง (ตารางที่ 8) ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 มีภาวะโลหิตจางก่อนได้รับการรักษาโรคมะเร็ง และอุบัติการณ์การเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาโรคมะเร็งจะพบได้มากในผู้ป่วยมะเร็งของระบบส่วนหัวและคอ มะเร็งปอด และมะเร็งเต้านมตามลำดับ ถึงแม้ว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากที่เกิดภาวะโลหิตจางแต่มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 19-26.3 ที่ได้รับการรักษา (26-28)

ตารางที่ 8 ความชุกและอุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง (28)

ชนิดของโรคมะเร็ง	ความชุกก่อนเริ่มการสำรวจ (ร้อยละ)	อุบัติการณ์ระหว่างการสำรวจ (ร้อยละ)
มะเร็งเต้านม	34	34-59.8
มะเร็งลำไส้ใหญ่	31	27
มะเร็งปอด	13	68
มะเร็งเม็ดเลือดขาว	47	13
มะเร็งต่อมน้ำเหลือง	31	31
มะเร็งของส่วนหัวและลำคอ	33	75

โดยทั่วไปการแบ่งระดับความรุนแรงของอาการข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสามารถแบ่งเป็น 5 ระดับ ได้แก่ ระดับ 1 เกิดอาการข้างเคียงเล็กน้อย ระดับ 2 เกิดอาการข้างเคียงปานกลาง ระดับ 3 เกิดอาการข้างเคียงรุนแรง ระดับ 4 เกิดอาการข้างเคียงรุนแรงมากอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต และระดับ 5 เกิดอาการข้างเคียงและทำให้เสียชีวิต ซึ่งแตกต่างกันเล็กน้อยตามเกณฑ์ของสถาบันต่างๆ (ตารางที่ 9) โดยเกณฑ์ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ประเทศสหรัฐอเมริกา (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events: NCI-CTCAE) เป็นเกณฑ์ที่มีนิยมใช้ในการอ้างอิง

ตารางที่ 9 การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจางโดยเกณฑ์ของสถาบันต่างๆ (29)

ระดับความรุนแรง	ระบบจำแนกระดับความรุนแรง				
	WHO	NCI	ECOG	SWOG	CALGB
ระดับ 0 (ปกติ)	≥ 11.0 gm/dL	WNL	WNL	WNL	WNL
ระดับ 1 (โลหิตจางขั้นเล็กน้อย)	9.5–10.9 gm/dL	10.0 gm/dL- WNL	10.0 gm/dL- WNL	10.0 gm/dL- WNL	10.0 gm/dL- WNL
ระดับ 2 (โลหิตจางขั้นปานกลาง)	8.0–9.4 gm/dL	8.0–10.0 gm/dL	8.0–10.0 gm/dL	8.0–9.9 gm/dL	8.0–10.0 gm/dL
ระดับ 3 (โลหิตจางขั้นรุนแรง)	6.5–7.9 gm/dL	6.5–7.9 gm/dL	6.5–7.9 gm/dL	6.5–7.9 gm/dL	6.5–7.9 gm/dL
ระดับ 4 (โลหิตจางขั้นเป็นอันตรายถึงชีวิต)	<6.5 gm/dL	<6.5 gm/dL	<6.5 gm/dL	<6.5 gm/dL	<6.5 gm/dL
ระดับ 5	เสียชีวิต	เสียชีวิต	เสียชีวิต	เสียชีวิต	เสียชีวิต

WHO: World Health Organization; NCI: National Cancer Institute; ECOG: Eastern Cooperative Oncology

Group; SWOG: Southwest Oncology Group; CALGB : Cancer and Leukemia Group B;

WNL : within normal limits. (12.0–16.0 gm/dL for women and 14.0–18.0 gm/dL for men.)

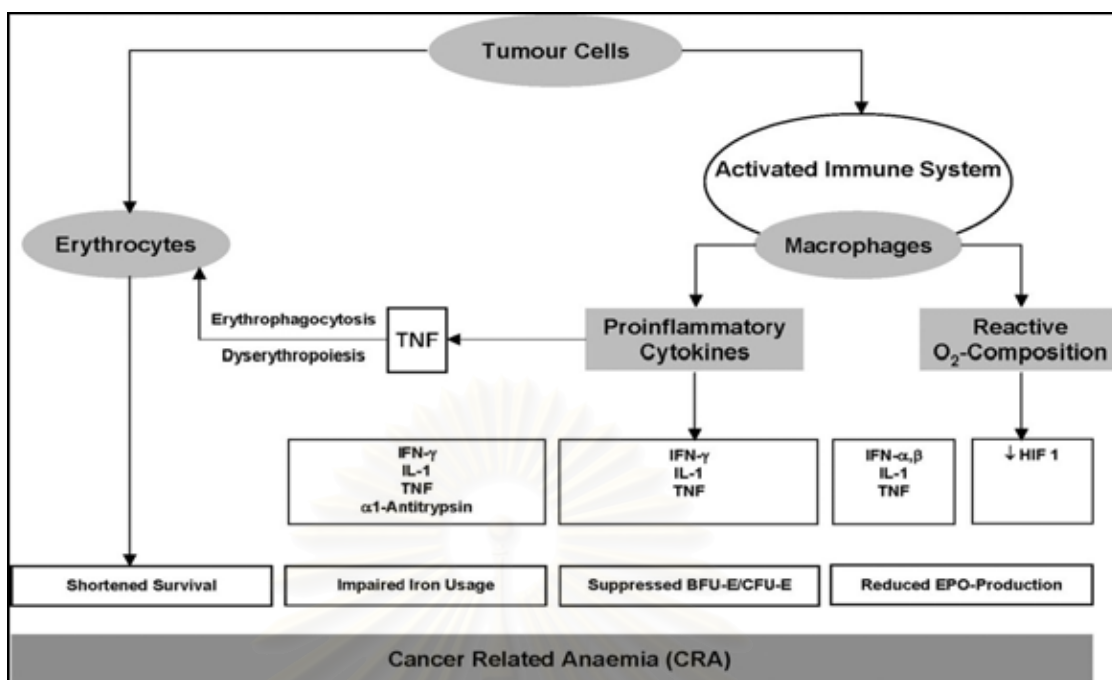
2.2 สาเหตุและกลไกการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งมีสาเหตุหลายประการ ได้แก่

(1) ภาวะโลหิตจางจากโรคมะเร็ง (16, 17)

มักเป็นลักษณะของภาวะโลหิตจางในโรคเรื้อรัง (anemia of chronic disease) เกิดจากเซลล์มะเร็งไปกระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันให้มีการหลั่งสารไซโตไคน์ต่างๆ เช่น Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), Interleukin (IL-1, IL-6 และ IL-10) และ interferon-gamma (IFN- γ) เป็นต้น ซึ่งสารไซโตไคน์เหล่านี้จะมีผลทำให้เกิดภาวะโลหิตจางโดย (รูปที่ 3)

ก. รบกวนสมดุลของธาตุเหล็ก โดยสาร IL-6 จะกระตุ้นให้ตับมีการสร้าง hepcidin ไปลดการดูดซึมธาตุเหล็กที่ลำไส้เล็ก ในขณะที่ IFN- γ และ IL-10 กระตุ้นให้มีการสะสมของธาตุเหล็กในระบบของ Reticuloendothelial system และในเซลล์แมคโครฟาจ (macrophage) ทำให้มีธาตุเหล็กในระบบไหลเวียนและนำไปใช้ได้ลดลง



TNF; tumor necrosis factor, IFN; interferon, IL; interleukin, HIF; hypoxia ducible factor, EPO; erythropoietin

รูปที่ 3 การเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง(21)

- ข. ทำให้กระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงบกพร่อง โดยสาร TNF- α , IFN- γ และ IL-10 มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวน (proliferation) และการพัฒนา (differentiation) ของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง erythroid burst-forming unit (BFU) และ erythroid colony-forming unit (CFU)
- ค. ยับยั้งการสร้างฮอร์โมนอีริโทรโพอิตินที่ไต โดยสาร TNF- α และ IFN- γ ร่วมกับการตอบสนองต่อฮอร์โมนอีริโทรโพอิตินของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงลดลง ทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง

การที่มีปริมาณธาตุเหล็กในระบบไหลเวียนลดลงและการขาดฮอร์โมนอีริโทรโพอิตินทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง นอกจากนี้การกระตุ้นแมคโครฟาจทำให้เกิดกระบวนการ erythrophagocytosis ร่วมกับการทำลายเม็ดเลือดแดงโดยม้ามเพิ่มขึ้นทำให้เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้นลงเป็นผลให้เกิดภาวะโลหิตจางในที่สุด ลักษณะของภาวะโลหิตจางในโรครื้อรังมักเป็นแบบขนาดและการคิดสีปกติ(normocytic and normochromic anemia) แต่มีจำนวน Reticulocyte count ต่ำ ซึ่งบ่งชี้ถึงการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ลดลงและเกิดหลังจากมีอาการของโรคมานานกว่า 1-2 เดือน(45)

(2) ภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัด

ในการรักษาโรคมะเร็งมักต้องใช้วิธีการหลายวิธีร่วมกัน ได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งยาเคมีบำบัดเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ มีความเป็นพิษสูงและยังมีผลต่อเซลล์ปกติของผู้ป่วย โดยเฉพาะเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น ไขกระดูก เนื้อเยื่อของระบบน้ำเหลือง เยื่อบุทางเดินอาหารและผิวหนัง เป็นต้น การกดการทำงานของไขกระดูกมีผลทำให้เกิดภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด (cytopenia) โดยความรุนแรงขึ้นอยู่กับ ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ ขนาดความเข้มข้นของยา (dose intensity) และแผนการให้ยาเคมีบำบัด(46) กลไกการทำให้เกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดมีดังนี้

- ก. กดการทำงานของไขกระดูก ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางแบบการเพิ่มจำนวนต่ำ (hypoproliferation anemia) ซึ่งยาเคมีบำบัดแต่ละตัวจะมีผลต่อเม็ดเลือดต่างชนิดกัน (ตารางที่ 10) โดยยากุ่ม alkylating agents เช่น cyclophosphamide เป็นต้น ออกฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งแบบไม่จำเพาะกับระยะในวัฏจักรเซลล์ เมื่อให้ยากุ่มนี้ในขนาดสูงหรือได้รับเป็นระยะเวลาสั้นจึงมีผลทำให้เซลล์ต้นกำเนิดในกระบวนการสร้างเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell) ลดลงได้ ส่วนยาที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ที่กำลังแบ่งตัว เช่น ยากุ่ม anthracyclines, methotrexate, cytarabine และ etoposide เป็นต้น มีผลต่อเซลล์ต้นกำเนิดน้อยแต่มีฤทธิ์ฆ่าเซลล์ที่เติบโตเต็มที่และกำลังอยู่ในช่วงแบ่งตัว ทำให้เกิดภาวะพร่องเม็ดเลือดได้เร็วกว่าแต่ฤทธิ์อยู่นานน้อยกว่า นอกจากนี้การทำงานของตับ ไต ในการขจัดยาเคมีบำบัด รวมถึงการได้รับการฉายรังสีก่อนให้ยาเคมีบำบัด ทำให้ผลของยาเคมีบำบัดต่อการกดการทำงานของไขกระดูกในผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกันได้(47)

ตารางที่ 10 ฤทธิ์กดการทำงานของไขกระดูกของยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านม (37, 48)

ยา	ระดับการกดการทำงานของไขกระดูก	Nadir (วัน)	ระยะเวลาฟื้นตัว (วัน)	ชนิดของเม็ดเลือดหลักที่ได้รับผลกระทบจากยา
Cyclophosphamide	3	7-14	21	เม็ดเลือดขาว
Docetaxel	2	15-21	21	เม็ดเลือดทุกชนิด โดยเฉพาะเม็ดเลือดขาว
Doxorubicin	3	7-14	21	เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด
Epirubicin	3	7-14	21	เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด
Fluorouracil	1	14	21	เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด
Methotrexate	2	10	21	เกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาว
Paclitaxel	2	5-9	21	เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด

ข. ทำให้ฤทธิ์ของฮอร์โมนอิริโทรโพอิตินลดลง เช่น ยา interleukin และ cisplatin เป็นต้น(49)

ค. ทำให้เกิดกระบวนการออกซิเดชัน ได้แก่ ยากลุ่ม anthracyclines กลุ่ม taxanes และกลุ่ม platinum เป็นต้น มีผลทำให้ความสามารถในการเปลี่ยนรูปและความยืดหยุ่นของเม็ดเลือดแดงลดลง เม็ดเลือดแดงจึงมีอายุสั้นลง(50)

ง. ทำให้เกิดการคั่งของน้ำในร่างกาย ทำให้เกิดภาวะ โลหิตจางจากผลของการเจือจาง (dilutional anemia) เช่น ยา docetaxel, cisplatin, interferon และ interleukin เป็นต้น มักเกิดภายใน 2-3 วันแรกหลังได้รับยา โดยพบการลดลงของจำนวนเม็ดเลือดแดงมากกว่าร้อยละ 1 ต่อวัน ซึ่งเป็นอัตราปกติที่พบได้จากผลของการหยุดการสร้างเม็ดเลือดแดงใหม่

นอกจากนี้ ยังมีรายงานการเกิดการสลายของเม็ดเลือดแดงจากการได้รับยา mitomycin และการมีเลือดออกจากยา imatinib ได้ แต่พบไม่บ่อยนักซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ โลหิตจางได้

(3) ภาวะโลหิตจางจากการได้รับการฉายรังสี

การฉายรังสีซึ่งเป็นอีกวิธีหนึ่งในการรักษามะเร็งมีผลทำลายไขกระดูกทำให้การสร้างเม็ดเลือดต่างๆ ลดลง มีการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม มะเร็งของส่วนศีรษะและคอ มะเร็งลำไส้ มะเร็งปอด และมะเร็งระบบสืบพันธุ์เพศหญิง พบว่าการฉายรังสีทำให้ความชุกของภาวะโลหิตจางจากร้อยละ 41-48 ก่อนได้รับการฉายรังสีเพิ่มเป็นร้อยละ 54-57 เมื่อสิ้นสุดการฉายรังสี โดยผู้ป่วยเกือบทั้งหมดเกิดภาวะโลหิตจางรุนแรงขึ้นเล็กน้อยถึงปานกลาง (51, 52)

(4) ภาวะโลหิตจางจากการขาดสารอาหาร

ภาวะขาดสารอาหาร โดยเฉพาะธาตุเหล็ก วิตามินบี 12 และกรดโฟลิกที่จำเป็นต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง ซึ่งอาจเกิดจากการดูดซึมจากทางเดินอาหารลดลง มีภาวะที่ทำให้ความต้องการของร่างกายการเพิ่มขึ้น รวมถึงการนำไปใช้ได้ลดลง เป็นผลให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงได้น้อยลงและเกิดภาวะโลหิตจางขึ้นได้(37, 53) ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กมักมีลักษณะของกายลักษณะเป็นแบบขนาดเม็ดเลือดแดงเล็กและติดสีเข้ม (microcytic and hyperchromic anemia) ส่วนภาวะโลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 และกรดโฟลิกมักมีลักษณะของกายลักษณะเป็นแบบขนาดเม็ดเลือดแดงใหญ่ (macrocytic anemia)

นอกจากสาเหตุดังกล่าวข้างต้นแล้ว ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ จากการรักษาโรคมะเร็ง เช่น ยาเคมีบำบัดที่มีผลทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดน้อยทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก การติดเชื้อที่เกิดจากภาวะเม็ดเลือดขาวน้อย เป็นต้น รวมถึงการเกิดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเข้าไขสันหลัง ซึ่งพบได้บ่อยในโรคมะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมากและมะเร็งปอด อาจส่งผลทำให้เกิดภาวะโลหิตจางขึ้นได้เช่นกัน

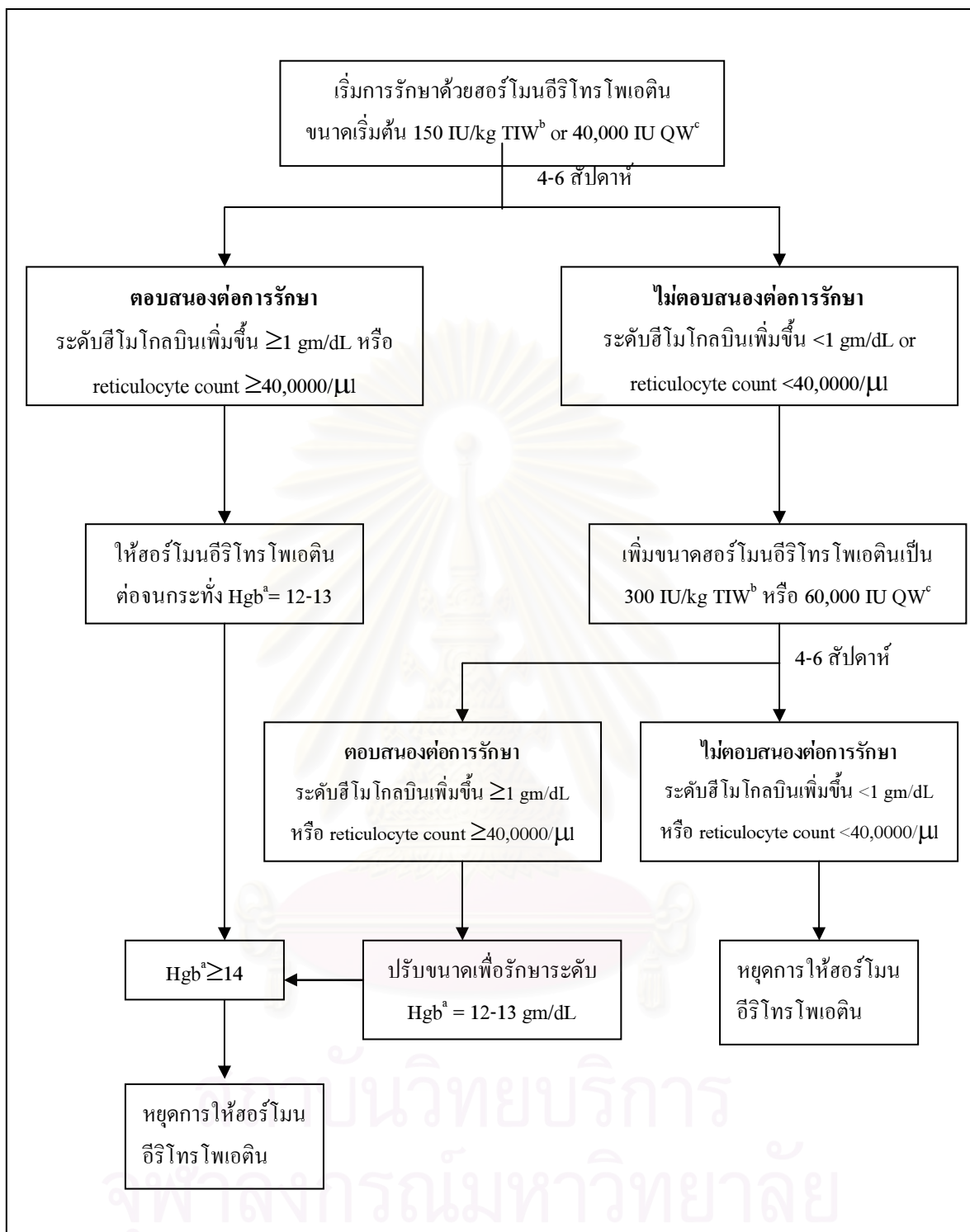
2.3 การรักษาภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัด

ในอดีตการเติมเลือดเป็นวิธีการหลักในการรักษาภาวะโลหิตจาง ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน เกิดปฏิกิริยาการสลายเม็ดเลือด ได้รับธาตุเหล็กและมีปริมาณของเหลวในร่างกายเกิน รวมถึงการแพร่เชื้อต่างๆ ที่อาจส่งผ่านมากับเลือด ทำให้มีการใช้เฉพาะกับผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางขั้นรุนแรง คือ มีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 8 gm/dL หรือในผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินสูงกว่า 8 gm/dL แต่มีอายุมาก หรือมีโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด และโรคที่มีการทำงานของปอดลดลงร่วมด้วย(34) ซึ่งภาวะโลหิตจางอาจทำให้อาการรุนแรงมากขึ้น อย่างไรก็ตามการเติมเลือดสามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้ชั่วคราวเท่านั้น

ในปี ค.ศ.1993 USFDA ได้รับรองให้มีการใช้ฮอร์โมนอีริโทรโพอेटินในผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และมีการศึกษาจำนวนมากพบว่าฮอร์โมนอีริโทรโพอेटินสามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบิน ลดการเติมเลือดและเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งได้(22, 23, 54-57) สถาบันต่างๆ ได้กำหนดแนวทางการใช้ฮอร์โมนอีริโทรโพอेटินในการรักษาภาวะโลหิตจางจากการรักษาโรคมะเร็ง (รูปที่ 4) ได้แก่ American Society of Clinical Oncology ร่วมกับ American Society of Hematology (ASCO/ASH) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) และ European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ซึ่งมีความแตกต่างกันเล็กน้อย (ตารางที่ 11)

ตารางที่ 11 ความแตกต่างของแนวทางการใช้ฮอร์โมนอีริโทรโพอेटินในการรักษาภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดของสถาบันต่างๆ (35, 58, 59)

	ASCO/ASH	NCCN	EORTC
ระดับฮีโมโกลบินที่	≤10 gm/dL หรือ >10	<10 gm/dL หรือ >10	< 11 gm/dL
แนะนำให้เริ่มใช้	gm/dL แต่ <12 gm/dL ร่วมกับมีอาการทาง คลินิก	gm/dL แต่ <11 gm/dL ร่วมกับมีอาการทาง คลินิก	
ระดับฮีโมโกลบิน	12 gm/dL หรือใกล้เคียง	11-12 gm/dL	12-13 gm/dL
เป้าหมาย			



^aHgb; Hemoglobin

^bTIW; three times a week

^cQW; once a week

รูปที่ 4 แนวทางการประเมินผลการรักษาภาวะโลหิตจางจากการรักษาโรคมาเร็งด้วยสารฮีโมโกลิน(35)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะโลหิตจางด้วยฮอร์โมนอีริโทรโพอेटินส่วนใหญ่จะทนต่อการรักษาได้ดีเมื่อใช้ในขนาดที่แนะนำโดย USFDA อาการข้างเคียงที่สำคัญที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ ความดันเลือดสูง และการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic events) ถึงแม้จะพบได้น้อยกว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วย แต่จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Bohlius และคณะ(60) พบว่าอุบัติการณ์การเกิดลิ่มเลือดอุดตันจากการใช้ฮอร์โมนอีริโทรโพอेटินกับยาหลอกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (RR;1.67, 95%CI;1.35-2.06)

2.4 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็ง

ถึงแม้ว่าภาวะโลหิตจางเป็นภาวะที่พบได้บ่อยแต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับการประเมินหรือได้รับการรักษา ปัจจุบันมีข้อมูลหลักฐานพบว่าภาวะโลหิตจางมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย จึงทำให้มีการศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งมากขึ้น ความชุกและอุบัติการณ์การเกิดภาวะโลหิตจางขึ้นกับชนิดของโรคมะเร็ง ระยะของโรค ผลการคัดกรองการทำงานของไขกระดูกจากยาเคมีบำบัดและการฉายรังสี รวมถึงอายุของผู้ป่วย โดยจากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่ากว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งมีอายุมากกว่า 60 ปี ซึ่งผู้ป่วยสูงอายุจะมีจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดสำรองในไขกระดูก ความสามารถในการเพิ่มจำนวน และความสามารถในการซ่อมแซมเซลล์ลดลง ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีได้ง่าย รวมถึงภาวะขาดสารอาหารซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุเหล่านี้จึงทำให้เกิดภาวะโลหิตจางได้มากขึ้น(61, 62)

นอกจากปัจจัยดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังมีการศึกษาถึงปัจจัยทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางอีกหลายการศึกษา (ตารางที่ 12) Estrin และคณะ(63) ได้ศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเติมเลือดในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาในประเทศสหรัฐอเมริกาปี ค.ศ. 1995 พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 56 ที่ได้รับการเติมเลือดมีอายุมากกว่า 60 ปี ($p=0.005$) ซึ่งคณะผู้วิจัยได้สร้างดัชนีวัดความรุนแรงของการได้รับการเติมเลือด (transfusion severity index; TSI = ขนาดของระดับฮีโมโกลบินที่ลดลงขณะได้รับการเติมเลือดเทียบกับก่อนได้รับการรักษาจำนวนหน่วยเลือดที่ให้) เพื่อเปรียบเทียบผลของชนิดของโรคมะเร็งและชนิดของยาเคมีบำบัดต่อการเกิดภาวะโลหิตจาง พบว่าค่า TSI ของผู้ป่วยมะเร็งของระบบทางเดินอาหารสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเติมเลือดทั้งหมดอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.04$) และผู้ป่วยที่ได้รับยา doxorubicin มีระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยขณะได้รับการเติมเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด ($p=0.05$) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา cisplatin และ etoposide มีอัตราการได้รับการเติมเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดอื่น ($p=0.04$ สำหรับยาทั้ง 2 ชนิด)

ตารางที่ 12 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาโรคมะเร็ง

การศึกษา/ผู้แต่ง/ ปีที่พิมพ์	รูปแบบการศึกษา	กลุ่มผู้ป่วยและ ขนาดตัวอย่าง	เป้าหมายที่วัด/คำจำกัดความ	ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจาง
Estrin และคณะ /1999 (63)	retrospective study	มะเร็งทุกชนิดยกเว้น มะเร็งของระบบเลือด (N=331 ^b)	การเติมเลือด	1. อายุมากกว่า 60 ปี 2. ชนิดของโรคมะเร็ง 3. ชนิดของยาเคมีบำบัด
Ray-Coquard และคณะ /1999(64)	retrospective study	มะเร็งทุกชนิด (N=1,051 ^b)	ภาวะโลหิตจางขั้นรุนแรงที่ ต้องได้รับการเติมเลือดภายใน 31 วันหลังได้รับยาเคมีบำบัด	1. ระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษา 2. ระดับสมรรถภาพการทำงานก่อนเริ่มการรักษาตั้งแต่ 2 ขึ้นไป 3. จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ก่อนเริ่มการรักษา ≤ 700 cells/mm ³
Barrett-Lee และคณะ (ECAS) /2006(65)	prospective study	มะเร็งทุกชนิด (N=1,035 ^a /15,367 ^b)	ภาวะโลหิตจาง /ระดับฮีโม- โกลบินน้อยกว่า 12 gm/dL	1. ระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษา 2. ชนิดของโรคมะเร็ง 3. สูตรยาเคมีบำบัด 4. เพศหญิง
Seshadri และคณะ (ACAS) /2005(28)	prospective study	มะเร็งทุกชนิด (N=311 ^a /694 ^b)	ภาวะโลหิตจาง/ระดับฮีโม- โกลบินน้อยกว่า 12 gm/dL	1. ระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษา 2. สูตรยาเคมีบำบัด
Juan และคณะ /2005(66)	prospective study	มะเร็งทุกชนิดยกเว้น มะเร็งของระบบเลือด (N=450 ^b)	ภาวะโลหิตจางขั้นรุนแรง / ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 gm/dL	1. โรคอยู่ในระยะแพร่กระจาย 2. มีประวัติได้รับเลือดมาก่อน 3. ส่วนสูง 4. ระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษา 5. ขนาดของระดับฮีโมโกลบินที่ลดลงหลังได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรก

^a ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการหาความสัมพันธ์

^b ขนาดตัวอย่างทั้งหมดในการศึกษา

ในปี ค.ศ. 1996 Ray-Coquard และคณะ (64) ได้สร้างแบบจำลองความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางขั้นรุนแรงที่ต้องได้รับการเติมเลือดในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 1,051 ราย ที่ประเทศฝรั่งเศส พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเติมเลือดได้แก่ ระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษาน้อยกว่า 12 gm/dL (OR=14; 95% CI, 7-30 มีคะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 3) ระดับสมรรถภาพการทำงานวัตรก่อนเริ่มการรักษา 2 ขึ้นไป (OR=2.2; 95% CI, 1.4-3.5 มีคะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 1) และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ก่อนเริ่มการรักษา ≤ 700 cells/mm³ (OR=1.7; 95% CI, 1.1-2.6 มีคะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 1) แล้วแบ่งระดับความเสี่ยงเป็น 4 ระดับ คือระดับที่ 1 คะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 0 ระดับที่ 2 คะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 1 ระดับที่ 3 คะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 2-3 และระดับที่ 4 คะแนนความเสี่ยง ≥ 4 ซึ่งคณะผู้วิจัยได้ทดสอบความตรงภายในของแบบจำลองที่ได้โดยการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวน 797 ราย ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยคนละกลุ่มกับที่ใช้สร้างแบบจำลองฯ และทดสอบความตรงภายนอกโดยการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยจำนวน 321 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ความเสี่ยงแต่ละระดับมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะโลหิตจางที่ต้องได้รับการเติมเลือดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$ สำหรับกลุ่มทดสอบความตรงภายใน, $p = 0.001$ สำหรับกลุ่มทดสอบความตรงภายนอก)

ในปี ค.ศ. 2001 มีการสำรวจการเกิดภาวะโลหิตจางใน 24 ประเทศทวีปยุโรป ซึ่ง Barrett-Lee และคณะ (65) ได้สร้างแบบจำลองความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย 2,070 ราย โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ใช้สร้างแบบจำลองและกลุ่มที่ใช้ทดสอบความตรงของแบบจำลองจำนวนเท่ากัน พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางได้แก่ ระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษา ≤ 12.9 gm/dL ในเพศหญิงหรือ ≤ 13.4 gm/dL ในเพศชาย (OR= 2.98, 95% CI; 2.2-4.1 มีคะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 11) โรคมะเร็งปอดหรือมะเร็งระบบสืบพันธุ์เพศหญิง (OR= 3.05, 95% CI; 1.8-5.1 มีคะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 11) โรคมะเร็งอื่นๆ (OR=2.23, 95% CI; 1.5-3.4 มีคะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 8) เมื่อเปรียบเทียบกับโรคมะเร็งของระบบทางเดินอาหาร ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม platinum (OR=2.28, 95% CI; 1.5-3.4 มีคะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 8) และเพศหญิง (OR=1.78, 95% CI; 1.3-2.4 มีคะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 6) แบบจำลองที่ได้มีความไวร้อยละ 67.9 ความจำเพาะร้อยละ 68.0 ที่คะแนนความเสี่ยง =16 และพื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 0.726 เมื่อทดสอบความตรงในผู้ป่วยกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลอง พบว่ามีความไวร้อยละ 69.8 ความจำเพาะร้อยละ 68.1 และพื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 0.723 ซึ่งใกล้เคียงกันกับกลุ่มสร้างแบบจำลอง

Seshadri และคณะ (28) ได้ทำการสำรวจภาวะโลหิตจางในประเทศออสเตรเลียในปี ค.ศ. 2001 และศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมี

บ้ำบัด พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางมีเพียง 2 ปัจจัยคือ ระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษา ≤ 12.9 gm/dL ในเพศหญิงหรือ ≤ 13.4 gm/dL ในเพศชาย (OR= 5.4, 95% CI; 2.7-10.9) และการได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่มียากุ่ม platinum (OR=4.8, 95% CI; 2.1-11.4)

ส่วนการศึกษาของ Juan(66) ซึ่งทำการศึกษาในประเทศสเปน พบว่ามี 6 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์การเกิดภาวะโลหิตจาง ได้แก่ โรคอยู่ในระยะแพร่กระจายมีประวัติได้รับเลือดมาก่อน ส่วนสูงของผู้ป่วยระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษา ขนาดของระดับฮีโมโกลบินที่ลดลงหลังได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรก และมีจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น

2.5 การสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

ในช่วงปี ค.ศ. 2000 มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น (ตารางที่ 13) โดยในปี ค.ศ. 2003 Denison และคณะ(26) ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดปฐมภูมิที่ประเทศออสเตรเลีย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการตัดเต้านมมีอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางสูงกว่าการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจาง ได้แก่ ระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วยก่อนได้รับยาเคมีบำบัด

ส่วนการศึกษาของ Kirshner และคณะ(30) ซึ่งศึกษาอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 2 และ 3 ที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดสูตร AC ในประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ.2001 จำนวน 247 ราย พบว่าระดับฮีโมโกลบินจะลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรกโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินปกติก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางได้แก่ อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป และระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด โดยพบว่ามี ความถูกต้องโดยรวมร้อยละ 68 เมื่อทดสอบโดย C-statistic

การศึกษาของ Dranitsaris และคณะ(31) เป็นการศึกษาในประเทศแคนาดาเพื่อสร้างแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองจำนวน 221 ราย กลุ่มที่ใช้ในการทดสอบความตรงภายในของแบบจำลองจำนวน 110 ราย และยังทำการทดสอบความตรงภายนอกของแบบจำลองกับผู้ป่วยจำนวน 119 ราย พบว่าปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ได้แก่ ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด จำนวนรอบการให้ยา อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า $200,000$ cells/mm³ การได้รับยาปฏิชีวนะ

ตารางที่ 13 การศึกษาเกี่ยวกับการสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

ผู้แต่ง/ปีที่ตีพิมพ์	รูปแบบการศึกษา/สุตรยาเคมีบำบัด ที่ศึกษา/ขนาดตัวอย่าง	เป้าหมายที่วัด/ ค่าจำกัดความ	ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจาง	Odds Ratio (95% CI)
Caggiano และคณะ /2001(67)	historic case series / สูตร AC / N=337 ^a /411 ^b	ภาวะโลหิตจาง/ ระดับฮีโมโกลบิน ≤ 10 gm/dL	1. อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป 2. พื้นที่ผิวร่างกายน้อยกว่า 1.78 ตารางเมตร 3. พบการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 4 ต่อมนขึ้นไป	ไม่มีรายงาน (ข้อมูลจาก บทคัดย่อ)
Denison และคณะ /2003(26)	prospective study / สูตร CMF IV ,AC, FAC, AT, EC/ N=176 ^a /247 ^b	ภาวะโลหิตจาง/ ระดับฮีโมโกลบิน < 12 gm/dL	1. ระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษา	0.26(0.14-0.48)
Kirshner และคณะ /2004(30)	historic case series/ สูตร AC/ N=213 ^a /310 ^b	ภาวะโลหิตจาง/ ระดับฮีโมโกลบิน ≤ 10 gm/dL หรือ ได้รับการเติมเลือด หรือ ได้รับฮอร์โมนอีริโทรโพอเอติน	1. อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป 2. ระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษา	2.53(1.20-5.35) 0.49(0.34-0.73)
Dranitsaris และ คณะ / 2005(31)	retrospective study / สูตร CMF oral, CMF IV, CAF, CEF, FAC, FEC, AC-T/ N=195 ^a /331 ^b	ภาวะโลหิตจาง/ ระดับฮีโมโกลบิน ≤ 10 gm/dL	1. อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป 2. ระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษา 3. จำนวนรอบการให้ยา 4. จำนวนเกล็ดเลือดก่อนเริ่มการรักษา $\leq 200 \times 10^3$ cell/mm ³ 5. การได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อเมื่อเริ่มรอบการให้ยาที่ 1 6. สูตรยาเคมีบำบัด (เทียบกับสูตร CMF, AC, MF) - CEF, CAF - FAC, FEC, FEC100, AC-T	2.53(1.20-5.35) 1.29(1.25-1.33) 0.95(0.89-1.02) 1.53(0.98-2.41) 0.55(0.27-1.31) 4.40(2.21-9.42) 1.81(0.23-14.0)

^a ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการหาความสัมพันธ์

^b ขนาดตัวอย่างทั้งหมดในการศึกษา

ป้องกันการติดเชื้อ และสูตรของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับโดยสูตรยาเคมีบำบัด CEF และ CAF มีความเสี่ยงมากกว่าสูตรอื่น เมื่อทดสอบความตรงภายในและความตรงภายนอกของแบบจำลอง พบว่ามีพื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 0.88 และ 0.84 ตามลำดับ โดยที่คะแนนความเสี่ยง ≥ 24 ถึง < 25 มีความไวร้อยละ 83.5 และความจำเพาะร้อยละ 92.3 นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาของ Caggio และคณะ (67) พบว่าอายุของผู้ป่วย พื้นที่ผิวร่างกาย และการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจาง

การเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งส่งผลทั้งต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและการพยากรณ์ของโรคซึ่งมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องหลายปัจจัย ถึงแม้ว่ามีการศึกษาปัจจัยทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลายการศึกษา มีเพียงการศึกษาของ Dranitsaris และคณะที่ทำการสร้างแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงทำนายการเกิดภาวะโลหิตจาง และมีการทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ทำให้สามารถนำไปใช้ในทางคลินิกได้ง่ายขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ในประเทศไทย ซึ่งอาจมีลักษณะของผู้ป่วยรวมถึงการเลือกใช้สูตรยาเคมีบำบัดในการรักษาเสริมผู้ป่วยมะเร็งเต้านมแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาปัจจัยที่ใช้ทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชาวไทย ซึ่งแบบจำลองฯ ที่ได้สามารถนำไปใช้เป็นเครื่องมือในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางทำให้สามารถให้การดูแลอย่างใกล้ชิด และให้การรักษาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าวหรือให้การรักษาได้อย่างทัน่วงที

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด และทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ที่ได้ บทนี้ อธิบายรายละเอียดวิธีการดำเนินการวิจัย โดยแบ่งเป็น 4 ขั้นตอน คือ (1) การเตรียมการก่อนการวิจัย (2) การดำเนินการวิจัย (3) การวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย และ (4) สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

1. การเตรียมการก่อนการวิจัย

มีขั้นตอนการปฏิบัติงานดังนี้

1.1 ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ทำการทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อเตรียมข้อมูลต่างๆ ในการกำหนดขั้นตอนวิธีการวิจัยและประเมินการเลือกใช้เครื่องมือต่างๆ ที่เหมาะสมสามารถดำเนินการวิจัยได้อย่างถูกต้อง ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับ (1) โรคมะเร็งเต้านมและการรักษา (2) ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและการรักษา และ (3) การสร้างแบบจำลองทำนายโดยการใช้วิธีวิเคราะห์ทางสถิติ เพื่อนำข้อมูลเหล่านี้มาประยุกต์ใช้ในการดำเนินการวิจัย

1.2 คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะดำเนินการวิจัย

การคัดเลือกโรงพยาบาลมีหลักเกณฑ์ ดังนี้ ได้รับความยินยอมและสนับสนุนจากผู้บริหารของโรงพยาบาล มีความพร้อม ได้รับความร่วมมืออย่างดีจากบุคลากรที่เกี่ยวข้อง มีจำนวนผู้ป่วยที่จะศึกษาเพียงพอ และสามารถนำผลการวิจัยมาใช้ประโยชน์ต่อไปได้ ผู้วิจัยจึงเลือกดำเนินการวิจัยที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กรุงเทพมหานคร ซึ่งเป็นโรงพยาบาลในสังกัดสภากาชาดไทย

1.3 กำหนดรูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ (analytical research) ชนิดศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) เพื่อสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ได้รับความรับรองการวิจัยโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งการวิจัยนี้มีการแบ่งกลุ่มตัวอย่างด้วยการสุ่มด้วย

โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ใช้สร้างแบบจำลองฯ จำนวน 135 คน และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ จำนวน 45 คน

1.4 จัดเตรียมอุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการวิจัยซึ่งได้แก่แบบบันทึกข้อมูลการได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วย (ภาคผนวก ก) และจัดทำคู่มือการลงรหัสข้อมูล

2. การดำเนินการวิจัย

2.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดทั้งแบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2547 – 31 มีนาคม พ.ศ. 2550 และมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด

2.2 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากสูตรคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก(logistic regression analysis) ของ Hsieh(68)

$$N = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\bar{P}(1-\bar{P})/R} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_0(1-P_0) + P_1(1-P_1)(1-R)/R}]^2}{(P_0 - P_1)^2 (1-R)}$$

เมื่อ $\bar{P} = (1-R)P_0 + RP_1$

โดย P_0 หมายถึง อัตราการเกิดภาวะโลหิตจางเมื่อไม่ได้รับปัจจัย X ($X=0$)

P_1 หมายถึง อัตราการเกิดภาวะโลหิตจางเมื่อได้รับปัจจัย X ($X=1$)

R หมายถึง สัดส่วนของจำนวนตัวอย่างที่ได้รับปัจจัย X

จากการศึกษานำร่องของสุภรัตน์(69) พบอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดร้อยละ 39 โดยสูตรยาเคมีบำบัด CMF (แบบ IV และ oral) ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางร้อยละ 28.6 สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วย (CAF, CEF, AC และ EC) ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางร้อยละ 58 ซึ่งในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วยร้อยละ 29

กำหนดให้	α	= 0.05 (two-sided);	Z_α	= 1.96
	β	= 0.2 (one-sided);	Z_β	= 0.84
	และสูตรยา CMF เป็นสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นกลุ่มอ้างอิง			
	P_0	= 0.286	$1-P_0$	= 0.714
	P_1	= 0.58	$1-P_1$	= 0.42
	R	= 0.29	$1-R$	= 0.71
	\bar{P}	= $(1-R)P_0 + R(P_1)$		
		= $(0.71)(0.286) + (0.29)(0.58)$		
		= 0.37	$1-\bar{P}$	= 0.63
ดังนั้น	N	= $\frac{[1.96\sqrt{0.37(1-0.37)/0.29} + 0.84\sqrt{0.286(1-0.286) + 0.58(1-0.58)(1-0.29)/0.29}]^2}{(0.286-0.58)^2(1-0.29)}$		
	N	= 102.4	= 103	คน
	ประมาณการว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 20 ที่อาจถอนตัวออกจากการวิจัย			
	N	= $103 / (1-0.2)$	= 128.75	≈ 130 คน

ในการวิจัยนี้มีจำนวนตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 180 คน โดยกลุ่มตัวอย่างได้รับการสุ่มเข้าสู่กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ จำนวน 135 คนและ 45 คน ตามลำดับ

2.3 เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (inclusion criteria)

- (1) ผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งเต้านมระยะที่ 1 ถึงระยะที่ 3 ซึ่งเป็น กลุ่มผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด
- (2) อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- (3) ผู้ป่วยเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดรอบแรกตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2547 หรือได้รับยา เคมีบำบัดมาไม่เกิน 3 รอบการให้ยา และได้รับยาเคมีบำบัดรอบสุดท้ายไม่เกินวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2550 โดยได้รับสูตรยาเคมีบำบัดเดียวกันอย่างน้อย 4 รอบของการให้ยา
- (4) มีระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดปกติ (≥ 12 gm/dL)

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

- (1) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยในเวชระเบียนว่ามีภาวะโลหิตจางจากสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ โรคไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure) การปฏิเสธเนื้อเยื่อปลูกถ่ายเอกพันธุ์เรื้อรัง (chronic allograft rejection) โรคติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย พาราไซต์ และเชื้อราทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง กลุ่มอาการภูมิคุ้มกันเสื่อมหรือโรคเอดส์ (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) โรคโลหิตซีเมีย และโรคเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันตนเอง เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคภูมิต้านทานตัวเอง (systemic lupus erythematosus) โรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective-tissue disease) หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) โรคซาร์คอยด์ (sarcoidosis) และโรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) เป็นต้น
- (2) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งอื่นๆ และต้องได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสงเพื่อรักษาโรคมะเร็งชนิดอื่นๆ ก่อนการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม
- (3) ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง (high-dose chemotherapy) และได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกตนเอง (autologous stem cell transplantation)
- (4) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยในเวชระเบียนว่าได้รับยาที่มีผลทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง เช่น ยา chloramphenicol, penicillin และ sulfamethoxazole เป็นต้น
- (5) ผู้ป่วยที่ได้รับการให้เลือดภายใน 28 วันก่อนการได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจทำให้ระดับฮีโมโกลบินที่ตรวจวัดได้ไม่ใช่ระดับที่แท้จริง
- (6) ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนอิริโทโรโพอेटินภายใน 3 เดือนก่อนได้รับยาเคมีบำบัด
- (7) ผู้ป่วยได้รับการฉายรังสีภายใน 4 เดือนก่อนเริ่มการรักษาโรคมะเร็งเต้านม
- (8) ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดแบบก่อนการผ่าตัดมาก่อน

2.4 การเก็บข้อมูล

การกำหนดตัวอย่างทำโดยการใช้รหัสการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมตามระบบ ICD-10 (C50) ค้นหารายชื่อผู้ป่วยที่มารับการรักษาในระยะเวลาที่กำหนดจากระบบฐานข้อมูลโรงพยาบาลแล้วทำการทบทวนประวัติการรักษาในเวชระเบียน ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่กำหนดไว้ถูกบันทึกข้อมูลตัวแปรต่างๆ ลงในแบบบันทึกตามภาคผนวก ก ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและภาวะของโรค ได้แก่ อายุ โรคที่เป็นร่วมด้วย สถานะการหมดประจำเดือน ระยะของโรค แบบแผนการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาและการตรวจพบตัวรับฮอร์โมน

ส่วนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดและยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ ขนาดของยาเคมีบำบัดแต่ละชนิด ระยะห่างระหว่างรอบการให้ยา ยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การปรับลดขนาดยาหรือการปรับระยะห่างของรอบการให้ยาและสาเหตุ

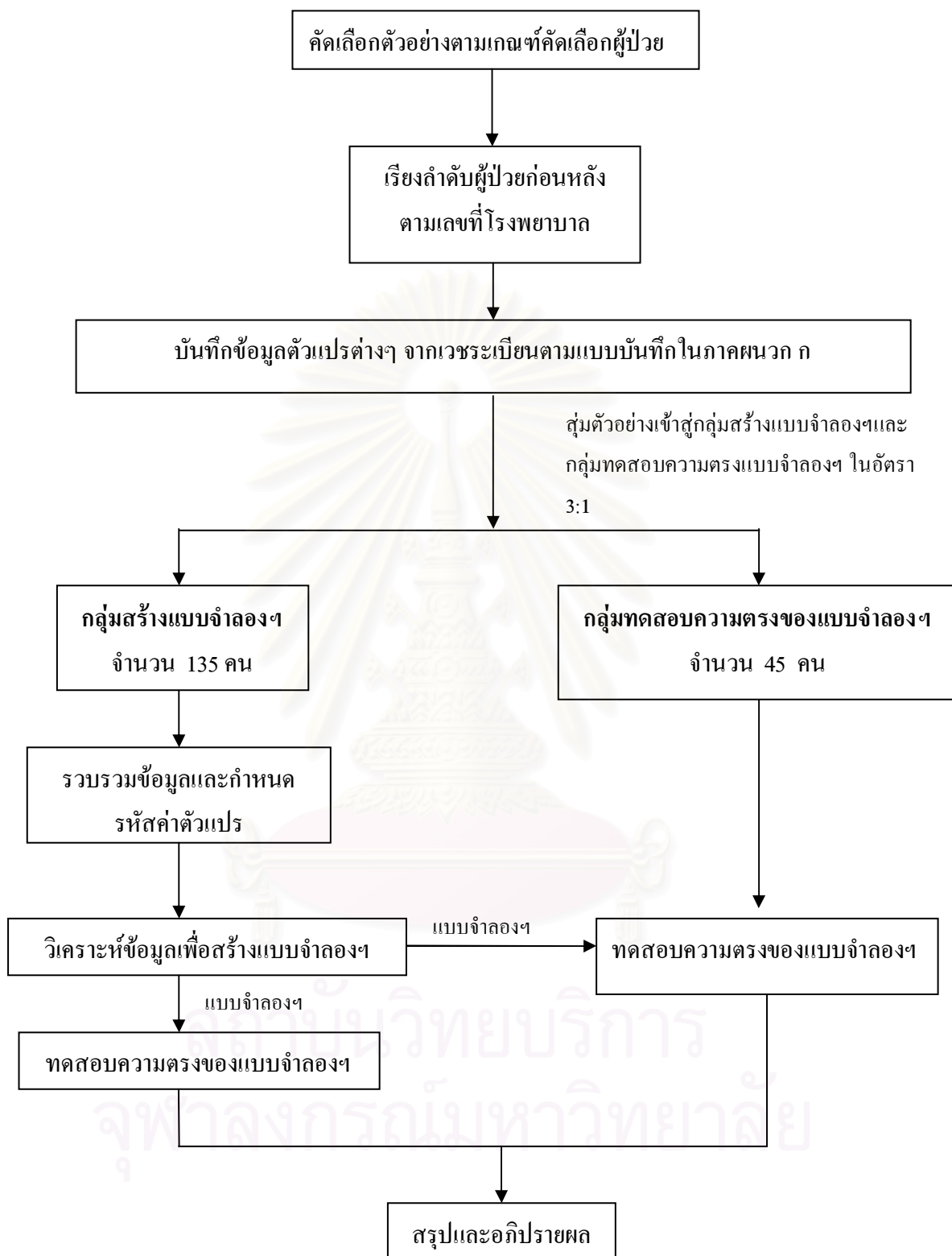
ส่วนที่ 3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) ระดับแอลบูมินและระดับโปรตีนในเลือด ระดับครีเอตินิน (creatinine) ค่ายูเรียไนโตรเจน (blood urea nitrogen; BUN) ระดับเอนไซม์ SGOT และ SGPT

ส่วนที่ 4 การรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางหลังได้รับยาเคมีบำบัด ได้แก่ การเติมเลือด การให้ฮอร์โมนอีริโทรโพอेटิน การให้ธาตุเหล็กเสริม

การบันทึกข้อมูลทำการบันทึกเฉพาะข้อมูลที่มีการระบุไว้ในเวชระเบียนเท่านั้น ทั้งนี้กำหนดให้ผู้ป่วยเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดเมื่อระดับฮีโมโกลบินในเลือดลดลงต่ำกว่าหรือเท่ากับ 11 gm/dL อย่างน้อย 1 ครั้งหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดตามแผนการรักษา หรือมีการให้เลือดในระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด หรือมีการสั่งให้ฮอร์โมนอีริโทรโพอेटินระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยระดับฮีโมโกลบินที่ใช้ในการวิจัยนี้เป็นระดับที่ตรวจวัดได้ก่อนที่จะได้รับยาเคมีบำบัดในแต่ละรอบของการให้ยา

2.5 การดำเนินการวิจัย มีขั้นตอนในการดำเนินงาน (รูปที่ 5) ดังนี้

- (1) คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย
- (2) แพทย์กำหนดรหัสผู้ป่วยโดยแยกไว้กับรายชื่อผู้ป่วย แล้วทำการสำเนาเพิ่มประวัติผู้ป่วยที่ไม่มีการระบุตัวผู้ป่วยให้ผู้วิจัยดำเนินการเก็บข้อมูล
- (3) บันทึกข้อมูลผู้ป่วยและตัวแปรที่เกี่ยวข้องจากเวชระเบียนผู้ป่วยลงในแบบบันทึกที่จัดเตรียมไว้
- (4) รวบรวมข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยและกำหนดรหัสของค่าตัวแปรต่างๆ
- (5) สุ่มตัวอย่างเข้าสู่กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ จำนวน 135 คน และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ จำนวน 45 คน ในอัตรา 3:1 เพื่อให้ผู้ป่วยในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ มีจำนวนใกล้เคียงกับที่คำนวณไว้ โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS
- (6) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและอนุมานตามที่กำหนด
- (7) นำแบบจำลองฯ ที่ได้มาทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ในกลุ่มตัวอย่างสำหรับทดสอบความตรงแบบจำลองฯ



รูปที่ 5 ขั้นตอนการดำเนินงาน

- (8) อภิปรายและสรุปผลการวิจัย
- (9) เขียนรายงานการวิจัย

3. การวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูลในการวิจัยนี้ใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 13 วิเคราะห์ดังนี้

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ในการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ได้แก่

- 1.1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาโดยใช้ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่ามัธยฐาน และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานสำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ ความถี่และร้อยละสำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ
- 1.2 ทดสอบความแตกต่างของข้อมูลเชิงคุณลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้สร้างแบบจำลองฯ และกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ โดยใช้ Chi-square test สำหรับข้อมูลที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ และ Independent t-test สำหรับข้อมูลที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ โดยมีการกำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $\alpha=0.05$

2. ใช้สถิติการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกประเภท binary logistic regression ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ ต่อการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด มีขั้นตอนในการวิเคราะห์ดังนี้

- 2.1 หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว (univariate logistic regression analysis) โดยกำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $\alpha=0.05$
- 2.2 รวบรวมปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (กำหนด $\alpha=0.25$) จากข้อ 2.1 มาทำการวิเคราะห์ต่อด้วยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบหลายตัวแปร (multivariate logistic regression analysis) โดยใช้เทคนิคการคัดเลือกตัวแปรทำนายเข้าสู่สมการแบบมีขั้นตอนชนิดขจัดย้อนหลัง (backward stepwise analysis) เพื่อสร้างสมการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับโอกาสการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด โดยกำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ $\alpha=0.05$ และจุดตัด (cut-off point) ของค่าโอกาสการเกิดภาวะโลหิตจางเป็น 0.5 ซึ่งจะได้สมการดังสมการที่ 1

$$\text{สมการที่ 1} \quad P(\text{ภาวะโลหิตจาง}) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n}}$$

โดย P (ภาวะโลหิตจาง) หมายถึงโอกาสของการเกิดภาวะโลหิตจาง

β_0 หมายถึง สัมประสิทธิ์การถดถอยโลจิสติกของค่าคงที่

β_n หมายถึง สัมประสิทธิ์การถดถอยโลจิสติกตัวแปรที่ n

- 2.3 ตรวจสอบข้อตกลงเบื้องต้นของการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก ได้แก่ ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระ (multicollinearity) และค่าผิดปกติ (outliers)
- 2.4 ประเมินประสิทธิภาพของสมการหรือแบบจำลองฯ ที่ได้ โดยหาค่าต่าง ๆ ดังนี้ (40, 70-73)
- (1) ความไว (sensitivity) เป็นค่าโอกาสที่ผลการทดสอบบอกว่าเป็นโรคเมื่อทำการทดสอบในคนที่ เป็นโรครจริง หรือเรียกว่าเป็นผลบวกจริง (true positive)
 - (2) ความจำเพาะ (specificity) เป็นค่าโอกาสที่ผลการทดสอบบอกว่าไม่เป็นโรคเมื่อทำการทดสอบในคนที่ไม่เป็นโรครจริง หรือเรียกว่าเป็นผลลบจริง (true negative)
 - (3) ความถูกต้องโดยรวม (overall accuracy) เป็นการวัดสัดส่วนของทั้งคนที่เกิดภาวะโลหิตจางและไม่เกิดภาวะโลหิตจางจริง ซึ่งสามารถทำนายได้ถูกต้องโดยแบบจำลองเทียบกับจำนวนคนทั้งหมด
 - (4) อัตราผลบวกเท็จ (false positive rate) เป็นการวัดสัดส่วนของผู้ที่ไม่เกิดภาวะโลหิตจางแต่ให้ผลการทดสอบเป็นบวกหรือเกิดภาวะโลหิตจาง มีค่าเท่ากับ $1 - \text{specificity}$
 - (5) อัตราผลลบเท็จ (false negative rate) เป็นการวัดสัดส่วนของผู้ที่เกิดภาวะโลหิตจางแต่ให้ผลการทดสอบเป็นลบหรือไม่เกิดภาวะโลหิตจาง มีค่าเท่ากับ $1 - \text{sensitivity}$
 - (6) ค่าทำนายการเป็นโรค (positive predictive value) เป็นค่าโอกาสที่คนจะเกิดภาวะโลหิตจางในคนที่ มีผลการทดสอบเป็นบวก

- (7) ค่าทำนายการไม่เป็นโรค (**negative predictive value**) เป็นค่าโอกาสที่คนจะไม่เกิดภาวะโลหิตจางในคนที่มีการทดสอบเป็นลบ
- (8) ค่าโอกาสการเป็นโรคจริงหลังการทดสอบถ้าผลการทดสอบให้ผลลบ (**posttest likelihood if test negative**) เป็นค่าโอกาสที่คนจะเกิดภาวะโลหิตจางในคนที่ผลการทดสอบเป็นลบ
- (9) อัตราส่วนโอกาสเกิดเหตุการณ์ [**Likelihood Ratio (LR)**] เป็นค่าที่บอกถึงโอกาสของคนที่มีผลการทดสอบโดยสมการทำนายเป็นบวกแล้วเกิดภาวะโลหิตจางจริง เป็นกี่เท่าเมื่อเทียบกับโอกาสไม่เกิดภาวะโลหิตจาง มีค่าเท่ากับ ความไว/ค่าผลบวกเท็จ (sensitivity/1-specificity) ถ้าอัตราส่วนนี้ =1 หมายถึงเมื่อผลการวินิจฉัยโดยสมการทำนายว่าเป็นโรคแล้วมีโอกาสที่จะเป็นโรคเท่ากับโอกาสที่จะไม่เป็นโรค หรือค่าโอกาสเกิดก่อนได้รับการวินิจฉัยเท่ากับค่าโอกาสเกิดหลังได้รับการวินิจฉัยโดยสมการทำนายนั้น แสดงว่าสมการทำนายนั้น ไม่มีประสิทธิภาพในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยหรือไม่ได้ให้การยืนยันการวินิจฉัยโรคเพิ่มเติมจึงไม่มีคุณค่าในทางคลินิก ถ้าอัตราส่วนโอกาสเกิดเหตุการณ์มีค่ามากกว่า 1 แสดงว่ามีโอกาสเกิดโรคมมาก ในขณะที่ค่าอัตราส่วนโอกาสเกิดเหตุการณ์มีค่าน้อยกว่า 1 แสดงว่ามีโอกาสเกิดโรคน้อย ซึ่งถ้าอัตราส่วนโอกาสเกิดเหตุการณ์มีค่ามากกว่า 10 แสดงว่าโอกาสเกิดโรคนั้นสูงมากและอาจสรุปการวินิจฉัยได้ (rule in) หรือถ้ามีค่าน้อยกว่า 0.1 แสดงว่าโอกาสเกิดโรคนั้นต่ำมากและอาจตัดออกจากการวินิจฉัยได้ (rule out)
- (10) พื้นที่ใต้โค้งที่บ่งบอกจุดตัดสินใจในการเลือกมาใช้ [**Area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve**] โค้งที่บ่งบอกจุดตัดสินใจในการเลือกมาใช้ [Receiver Operating Characteristic (ROC)] เป็นโค้งแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความไวหรืออัตราผลบวกจริง (แกน Y) กับ 1-ความจำเพาะหรืออัตราผลบวกเท็จ(แกน X) ของทุกค่าที่วัดได้ในชุดข้อมูล ค่าพื้นที่ใต้โค้ง ROC จะบอกถึงความสามารถของแบบจำลองฯ ในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วย โดยในการศึกษานี้ กำหนดให้ค่าพื้นที่ใต้โค้ง ROC ≥ 0.7 หมายความว่าเครื่องมือนั้นสามารถจำแนกกลุ่มผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ(65) และกำหนดให้การตรวจวัดระดับฮีโมโกลบินเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะโลหิตจาง (gold standard)

- 2.5 ทดสอบความตรงของสมการหรือแบบจำลองฯที่ได้ โดยคำนวณค่าต่างๆ ในข้อ 2.4 ในผู้ป่วยกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ
- 2.6 เนื่องจากสมการอยู่ในรูปของเอกซ์โปเนนเชียลทำให้ยากต่อการนำไปใช้ จึงแปลงค่าสัมประสิทธิ์ความถดถอยโลจิสติก (beta coefficient) ของแต่ละปัจจัยที่อยู่ในสมการในข้อ 2.2 เป็นคะแนนความเสี่ยง แล้วคำนวณคะแนนความเสี่ยงรวมของผู้ป่วยแต่ละราย พร้อมทั้งตรวจสอบการกระจายของคะแนนความเสี่ยงกับการเกิดภาวะโลหิตจาง
- 2.7 กำหนดจุดตัด (cut-off point) ของคะแนนความเสี่ยงที่ระดับต่างๆ เพื่อหาค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ความถูกต้องของการพยากรณ์ (overall accuracy) และอัตราส่วน โอกาสเกิดเหตุการณ์ (likelihood ratio) ของแบบจำลองที่อยู่ในรูปคะแนน พร้อมทั้งตรวจสอบความสามารถในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยของแบบจำลองที่อยู่ในรูปคะแนนทั้งกลุ่มสร้างแบบจำลองฯและกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ โดยการสร้างโค้ง ROC
- 2.8 หากจุดตัดที่ให้ค่าความไวและความจำเพาะที่เหมาะสมในการวินิจฉัยการเกิดภาวะโลหิตจางแล้วใช้ค่าเหล่านั้นเป็นตัวกำหนดระดับกัน (threshold)
- 2.9 แบ่งคะแนนเป็นระดับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางเพื่อเป็นข้อมูลให้แพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ตัดสินใจให้การดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

4. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

- 4.1 สรุปผลการวิจัย
- 4.2 เสนอปัญหาที่พบและข้อจำกัดต่างๆในการวิจัย
- 4.3 เสนอข้อเสนอแนะจากการวิจัย เพื่อการนำไปวิจัยต่อในอนาคต

สถาบันนวัตกรรมการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบการศึกษาย้อนหลังเพื่อสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ที่ได้ บทนี้ได้นำเสนอผลการวิจัยโดยแบ่งเป็น 6 ส่วนได้แก่

- (1) ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ประกอบด้วยข้อมูลคุณลักษณะของผู้ป่วยในการวิจัย ข้อมูลเกี่ยวกับสถานะของโรคและการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ และข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง
- (2) แบบแผนการรักษามะเร็งเต้านมของกลุ่มตัวอย่าง
- (3) การเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ประกอบด้วย อัตราการเกิดภาวะโลหิตจาง การรักษาภาวะโลหิตจางและผลกระทบของภาวะโลหิตจางต่อแผนการรักษา
- (4) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด
- (5) การสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดและการทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ที่ได้ และ
- (6) การประยุกต์ใช้แบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

การศึกษานี้ทำการเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2547 ถึง 31 มีนาคม 2550 มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดจำนวนทั้งสิ้น 647 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบการรักษาเสริมจำนวน 312 ราย โดยผู้ป่วยจำนวน 132 รายถูกคัดออกจากการศึกษา (ตารางที่ 14) ทำให้มีผู้ป่วยจำนวน 180 รายที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่กำหนด ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มแบบสุ่มโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS เพื่อสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดและตรวจสอบความตรงของแบบจำลองฯ จำนวน 135 รายและ 45 ราย ตามลำดับ

ตารางที่ 14 สาเหตุและจำนวนผู้ป่วยที่คัดออกจากการศึกษา

สาเหตุ	จำนวน (ราย)
1. ไม่มีข้อมูลระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษา	13
2. มีระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มการรักษาน้อยกว่า 12 gm/dL	82
3. มีภาวะโลหิตจางจาก	
-โรคมะเร็ง	4
-โรคไตวายเรื้อรัง	1
4. ได้รับยาเคมีบำบัดแบบการรักษาเสริมสูตรเดิมน้อยกว่า 4 รอบของการให้ยา	12
5. มีค่าของข้อมูลที่ขาดหายไป (missing data) จำนวนมาก	19
6. ได้รับเลือดภายใน 28 วัน ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด	1
รวม	132

1.1 ข้อมูลคุณลักษณะของผู้ป่วย ประกอบด้วย อายุ จำนวนโรคที่เป็นร่วม สถานะการหมดประจำเดือน ระดับสมรรถภาพการทำกิจวัตร พื้นที่ผิวร่างกายและดัชนีมวลกาย (ตารางที่ 15) ซึ่งพบว่าข้อมูลคุณลักษณะระหว่างผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ กับกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 180 รายมีอายุเฉลี่ย (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 49.73±9.16 ปี อายุต่ำสุด 25 ปี และสูงสุด 73 ปี โดยร้อยละ 85 ของผู้ป่วยทั้งหมดมีอายุมากกว่า 40 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุอยู่ในช่วง 45-49 ปี (N=43; ร้อยละ 23.9) ตัวเลขนี้สอดคล้องกับข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเต้านมของประเทศไทยที่พบอุบัติการณ์สูงสุดในช่วงอายุนี้(6) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยเพียง 11 ราย (ร้อยละ 6.1) มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปแตกต่างจากการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในกลุ่มประเทศตะวันตกที่มีสัดส่วนของผู้ป่วยกลุ่มนี้ประมาณร้อยละ 20(30) ซึ่งผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไปเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจาง(61, 62)

ตารางที่ 15 ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าความถี่ ร้อยละ) ของ ข้อมูลคุณลักษณะระหว่างผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135) กับกลุ่มทดสอบ ความตรงของแบบจำลองฯ (N=45)

ตัวแปร	กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135)	กลุ่มทดสอบความตรงของ แบบจำลองฯ (N=45)	P value
อายุ (ปี)	49.49±9.50	50.45±8.08	0.54 ^a
<30 ปี	1(0.7)	0	0.92 ^c
30-34.9 ปี	7(5.2)	2(4.4)	
35-39.9 ปี	14(10.4)	3(6.7)	
40-44.9 ปี	21(15.6)	4(8.9)	
45-49.9 ปี	29(21.5)	14(31.1)	
50-54.9 ปี	24(17.8)	9(20.0)	
55-59.9 ปี	22(16.3)	9(20.0)	
60-64.9 ปี	8(5.9)	2(4.4)	
≥65 ปีขึ้นไป	9(6.6)	2(4.4)	
จำนวนโรคที่เป็นร่วม			
0	92(68.1)	32(71.1)	0.89 ^c
1	30(22.2)	9(20.0)	
2	10(7.4)	4(8.9)	
3	3(2.2)	0	
สถานะการหมดประจำเดือน			
ระยะก่อนหมดประจำเดือน	58(43.0)	18(40.0)	0.85 ^c
ระยะระหว่างหมดประจำเดือน	17(12.6)	7(15.6)	
ระยะหลังหมดประจำเดือน	57(42.2)	20(44.4)	
ไม่ทราบ	3(2.2)	0	
พื้นที่ผิวร่างกาย	1.60±0.17	1.57±0.11	0.19 ^a
≤1.6 ตารางเมตร	65(48.1)	26(57.8)	0.37 ^b
>1.6 ตารางเมตร	61(45.2)	15(33.3)	
ไม่ทราบ	9(6.7)	4(8.9)	
ดัชนีมวลกาย	24.71±4.48	24.12±3.43	0.44 ^a
น้อยกว่าปกติ (<18.5 kg/m ²)	7(5.2)	1(2.2)	0.41 ^c
ปกติ (18.5-22.9 kg/m ²)	42(31.1)	16(35.6)	
มีความเสี่ยงที่จะอ้วน (23.0-24.9 kg/m ²)	24(17.8)	13(28.9)	
อ้วนระดับที่ 1 (25.0-29.9 kg/m ²)	41(30.4)	9(20.0)	
อ้วนระดับที่ 2 ((30 kg/m ² ขึ้นไป)	12(8.9)	2(4.4)	
ไม่ทราบ	9(6.7)	4(8.9)	

ตารางที่ 15 ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าความถี่ ร้อยละ) ของข้อมูลคุณลักษณะระหว่างผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135) กับกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (N=45) (ต่อ)

ตัวแปร	กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135)	กลุ่มทดสอบความตรงของ แบบจำลองฯ (N=45)	P value
สมรรถภาพการทํากิจวัตร			
ระดับ 0	23(17.0)	4(8.9)	0.33 ^b
ระดับ 1	9(6.7)	2(4.4)	
ไม่ทราบ	103(76.3)	39(86.7)	

^a คำนวณโดยใช้การวิเคราะห์ Independent t-test

^b คำนวณโดยใช้การวิเคราะห์ Chi-square test

^c คำนวณโดยใช้การวิเคราะห์ Fisher exact test

ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดส่วนใหญ่ไม่มีโรคที่เป็นร่วม (N=124; ร้อยละ 68.9) ส่วนผู้ป่วยที่มีโรคร่วมจำนวน 56 รายนั้น พบว่าผู้ป่วยที่มีโรคร่วม 1 โรค จำนวน 39 ราย แบ่งเป็น โรคความดันเลือดสูง (N=14; ร้อยละ 35.9 ของผู้ป่วยที่มีโรคร่วม 1 โรค) มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (N=6; ร้อยละ 15.4 ของผู้ป่วยที่มีโรคร่วม 1 โรค) และส่วนที่เหลือเป็นโรคของต่อมไทรอยด์ 5 ราย โรคหอบหืด 4 ราย โรคลมชัก 3 ราย โรคเบาหวานและโรคหัวใจอย่างละ 2 ราย โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และกลุ่มอาการภูมิคุ้มกันเสื่อม (โรคเอดส์) อย่างละ 1 ราย มีผู้ป่วยที่มีโรคร่วม 2 โรคจำนวน 14 ราย แบ่งเป็นโรคความดันเลือดสูงร่วมกับภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ จำนวน 8 ราย โรคความดันเลือดสูงร่วมกับโรคเบาหวาน และโรคเบาหวานร่วมกับของต่อมไทรอยด์ อย่างละ 2 ราย และมีผู้ป่วยที่มีโรคร่วม 3 โรค จำนวน 3 ราย แบ่งเป็นโรคความดันเลือดสูง โรคเบาหวานและภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ จำนวน 2 ราย โรคความดันเลือดสูง โรคเบาหวานและโรคของต่อมไทรอยด์ จำนวน 1 ราย

ผู้ป่วยอยู่ในระยะก่อนหมดประจำเดือนและหลังหมดประจำเดือนในสัดส่วนใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 42.2 และ 42.8 ของผู้ป่วยทั้งหมด 180 ราย ตามลำดับ) ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) $24.6 \pm 4.24 \text{ kg/m}^2$ (ค่าต่ำสุด 16.7 kg/m^2 ค่าสูงสุด 41.2 kg/m^2) โดยมีสัดส่วนของผู้ที่มีดัชนีมวลกายปกติและกลุ่มผู้ป่วยที่อ้วนตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกสำหรับชาวเอเชีย (74) ใกล้เคียงกัน ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเพียง 38 รายที่ได้รับการประเมินระดับสมรรถภาพการทํากิจวัตร ซึ่งผู้ป่วยจำนวน 27 ราย (ร้อยละ 71) อยู่ในเกณฑ์ปกติ คือมีระดับสมรรถภาพการทํากิจวัตรเป็น 0

1.2 ข้อมูลเกี่ยวกับสถานะของโรคและการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ ประกอบด้วย ระยะของโรค ลักษณะทางพยาธิวิทยา ชนิดของการผ่าตัดที่ผู้ป่วยได้รับ การได้รับการฉายรังสี ชนิดของสูตรยาเคมีบำบัด ความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์ (ตารางที่ 16 และตารางที่ 17) ซึ่งพบว่าข้อมูลเกี่ยวกับสถานะของโรคและการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ กับกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาทั้งหมด 180 ราย ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมระยะที่ 2 (N=107; ร้อยละ 59.4) และมีลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นชนิดท่อ (N=172; ร้อยละ 95.5) ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (ตารางที่ 16) ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 มีผลตรวจตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเทอโรนเป็นบวก (N=98 และ 94 ตามลำดับ) และประมาณร้อยละ 19 (N=34) ตรวจพบการแสดงของสาร HER-2 เป็นบวก ซึ่งผู้ป่วยที่มีผลตรวจตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวกส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาโดยการให้ฮอร์โมนบำบัดและผู้ป่วยที่มีการแสดงของสาร HER-2 เป็นบวกจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบอยู่ด้วย ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบในการศึกษานี้สอดคล้องกับข้อมูลทางระบาดวิทยาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั่วไป(36)

ตารางที่ 16 ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าความถี่ ร้อยละ) ของข้อมูลเกี่ยวกับโรคระยะเต้านมและการรักษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135) กับกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (N=45)

ตัวแปร	กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135)	กลุ่มทดสอบความตรง ของแบบจำลองฯ (N=45)	P value
ระยะของโรค			
ระยะที่ 1	32(23.7)	10(22.2)	0.98 ^b
ระยะที่ 2	80(59.3)	27(60.0)	
ระยะที่ 3	23(17.0)	8(17.8)	
ชนิดทางจุลพยาธิวิทยา(Histological type)			
ชนิดท่อ (Ductal)	129(95.6)	43(95.6)	1.00 ^c
ชนิดกลีบย่อย (Lobular)	2(1.5)	1(2.2)	
ชนิดอื่นๆ (Others)	4(3.0)	1(2.2)	
ระดับทางจุลพยาธิวิทยา (Histological grade)			
ระดับ 1 (Grade I)	17(12.6)	7(15.6)	0.46 ^c
ระดับ 2 (Grade II)	60(44.4)	15(33.3)	
ระดับ 3 (Grade III)	52(38.5)	19(42.2)	
ไม่ทราบ	6(4.5)	4(8.8)	

ตารางที่ 16 ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าความถี่ ร้อยละ) ของข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็งเต้านมและการรักษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135) กับกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (N=45) (ต่อ)

ตัวแปร	กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135)	กลุ่มทดสอบความตรงของ แบบจำลองฯ (N=45)	P value
การตรวจพบตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน			
ผลลบ	58(43.0)	23(51.1)	0.55 ^c
ผลบวก	76(56.3)	22(48.9)	
ไม่ทราบ	1(0.7)	0	
การตรวจพบตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเทอโรน			
ผลลบ	62(45.9)	23(51.1)	0.70 ^c
ผลบวก	72(53.3)	22(48.9)	
ไม่ทราบ	1(0.7)	0	
การตรวจระดับการแสดงสาร Her-2 ^c			
ผลลบ	94(69.7)	28(62.2)	0.27 ^b
ผลบวกก้ำกึ่ง	12(8.9)	5(11.1)	
ผลบวก	22(16.3)	12(26.7)	
ไม่ทราบ	7(5.2)	0	
ระดับการตรวจพบโปรตีน Ki-67			
น้อยกว่าร้อยละ 20	43(32.1)	17(37.8)	0.66 ^b
ร้อยละ 20 ขึ้นไป	85(63.4)	27(60.0)	
ไม่ทราบ	7(5.9)	10	
ระดับการตรวจพบโปรตีน P53 ^f			
ผลลบ	67(50.0)	16(35.6)	0.06 ^b
ผลบวก	57(42.5)	28(62.2)	
ไม่ทราบ	11(7.5)	1(2.2)	

^a คำนวณโดยใช้การวิเคราะห์ Independent t-test

^b คำนวณโดยใช้การวิเคราะห์ Chi-square test

^c คำนวณโดยใช้การวิเคราะห์ Fisher exact test

^d ระดับการตรวจพบตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนและตัวรับฮอร์โมนโปรเจสเทอโรนเป็นบวก หมายถึง เมื่อผลตรวจพบการย้อมติดสีมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ของเซลล์มะเร็งที่ตรวจ หรือแพทย์รายงานว่าผลตรวจเป็นบวก

^e ระดับการแสดงสาร Her-2 เป็นบวก หมายถึง ผลการตรวจโดยวิธี immunohistochemistry (IHC) มีคะแนนการตรวจพบเป็น 3+ หรือแพทย์รายงานว่าผลตรวจเป็นบวก ผลบวกก้ำกึ่ง หมายถึง คะแนนการตรวจพบเป็น 2+ ผลลบหมายถึงคะแนนการตรวจพบเป็น 1+ หรือ 0 หรือแพทย์รายงานว่าผลตรวจเป็นลบ

^f ระดับการตรวจพบโปรตีน P53 เป็นบวก หมายถึง เมื่อผลตรวจพบการย้อมติดสีมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ของเซลล์มะเร็งที่ตรวจ หรือแพทย์รายงานว่าผลตรวจเป็นบวก

เมื่อพิจารณารูปแบบการรักษาของผู้ป่วยทั้งหมด 180 รายพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (N=113; ร้อยละ 62.8 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ได้รับการผ่าตัดแบบตัดเต้านม (ตารางที่ 17) โดยมีระยะเวลาหลังการผ่าตัดถึงได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรกเฉลี่ย (ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 40.8 ± 23.0 วัน (ค่าต่ำสุด 10 วัน ค่าสูงสุด 136 วัน) ผู้ป่วย 128 ราย (ร้อยละ 71.1 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ต้องได้รับการฉายรังสีในแผนการรักษาด้วย สูตรยาเคมีบำบัดที่มีการส่งใช้บ่อยได้แก่ สูตร CMF (N=77; ร้อยละ 42.8) รองลงมาเป็นสูตร FAC (N=29; ร้อยละ 16.1) สูตร FEC (N=22; ร้อยละ 12.2) สูตร AC (N=22; ร้อยละ 12.2) และสูตร classical CMF (N=18; ร้อยละ 10) ตามลำดับ

ตารางที่ 17 ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าความถี่ ร้อยละ) ของข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งเต้านมของผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135) และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (N=45)

ตัวแปร	กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135)	กลุ่มทดสอบความตรงของ แบบจำลองฯ (N=45)	P value
ชนิดการผ่าตัด			
การตัดเต้านม	84(62.2)	29(64.4)	0.79 ^b
การผ่าตัดสงวนเต้านม	51(37.8)	16(35.6)	
ระยะเวลาหลังผ่าตัดถึงได้รับยาเคมีบำบัด รอบแรก (วัน)	40.70±24.27	40.96±18.86	0.95 ^a
0-60 วัน	20(14.8)	7(15.6)	0.90 ^b
61 วันขึ้นไป	115(85.2)	38(84.4)	
การได้รับการฉายรังสี			
ไม่ได้รับ	36(26.7)	16(35.6)	0.23 ^b
ก่อนให้ยาเคมีบำบัด	18(13.3)	4(8.9)	
พร้อมกับการให้ยาเคมีบำบัด	16(11.9)	9(20.0)	
หลังการให้ยาเคมีบำบัด	65(48.1)	16(35.6)	
สูตรยาเคมีบำบัด			
CMF ^d	59(43.7)	18(40.0)	0.63 ^b
FAC ^c	24(17.8)	5(11.1)	
Classical CMF ^f	12(8.9)	6(13.3)	
AC ^e	17(12.6)	5(11.1)	
AC ตามด้วย T ^h	4(3.0)	1(2.2)	
EC ⁱ	3(2.2)	0	
FEC ^j	13(9.6)	9(20.0)	
TAC ^k	1(0.7)	0	
CEF ตามด้วย T ^l	2(1.5)	1(2.2)	

ตารางที่ 17 ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าความถี่ ร้อยละ) ของข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งเต้านมของผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135) และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (N=45) (ต่อ)

ตัวแปร	กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135)	กลุ่มทดสอบความตรงของ แบบจำลองฯ (N=45)	P value
ร้อยละความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์ ^c	92.44±9.42	93.99±7.36	0.34 ^a

^a คำนวณโดยใช้การวิเคราะห์ Independent t-test ^b คำนวณโดยใช้การวิเคราะห์ Chi-square test

^c ขนาดยาสัมพัทธ์ (relative dose intensity) หมายถึง ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับตามแผนการรักษาที่กำหนดเทียบกับขนาดยาในสูตรมาตรฐาน

^dCMF; cyclophosphamide (IV)/methotrexate/5-fluorouracil, ^eFAC; 5-fluorouracil /doxorubicin/cyclophosphamide,

^fclassical CMF; cyclophosphamide (oral)/methotrexate/ 5-fluorouracil, ^gAC; doxorubicin/cyclophosphamide,

^hAC ตามด้วย T; doxorubicin/cyclophosphamide ตามด้วย paclitaxel, ⁱEC; epirubicin/cyclophosphamide

^jFEC; 5-fluorouracil /epirubicin/cyclophosphamide, ^kTAC; docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide

^lFEC ตามด้วย T; 5-fluorouracil /epirubicin/ cyclophosphamide ตามด้วย docetaxel

1.3 ข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 180 ราย มีระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยก่อนเริ่มการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด(ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 12.97±0.70 gm/dL เกือบทั้งหมดมีลักษณะทางกายสัณฐานของเม็ดเลือดแดงปกติ (ตารางที่ 18) ถึงแม้ผู้ป่วยทั้งหมดมีระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่า 12 gm/dL แต่พบว่าผู้ป่วยจำนวน 36 ราย (ร้อยละ 20) มีจำนวนเม็ดเลือดแดงต่ำกว่าปกติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกตินั้นส่วนใหญ่อยู่ในระดับความรุนแรงน้อย (จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำสุด 3,160 cells/mm³ เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำสุด 1,570 cells/mm³ และจำนวนเกล็ดเลือดต่ำสุด 168,000 cells/mm³) ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้

ตารางที่ 18 ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าความถี่ ร้อยละ) ของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135) และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (N=45)

ตัวแปร	กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135)	กลุ่มทดสอบความตรงของ แบบจำลองฯ (N=45)	P value
ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ย (gm/dL)	12.96±0.74	12.99±0.58	0.77 ^a
MCV			
ต่ำกว่าปกติ (<80 fl)	14(10.4)	2(4.4)	0.27 ^c
ปกติ (80-100 fl)	108(80.0)	42(93.3)	
สูงกว่าปกติ (>100 fl)	2(1.5)	0	
ไม่มีข้อมูล	11(8.1)	1(2.2)	

ตารางที่ 18 ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา (ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าความถี่ ร้อยละ) ของผล
ตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135)
และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (N=45) (ต่อ)

ตัวแปร	กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135)	กลุ่มทดสอบความตรงของ แบบจำลองฯ (N=45)	P value
MCHC			
ต่ำกว่าปกติ (<33 gm/dL)	28(20.7)	11(24.4)	0.25 ^c
ปกติ (33-35 gm/dL)	88(65.2)	30(66.7)	
สูงกว่าปกติ (>35 gm/dL)	2(1.5)	2(4.4)	
ไม่มีข้อมูล	17(12.6)	2(4.4)	
จำนวนเม็ดเลือดแดง (Red blood cell count)			
ต่ำกว่าปกติ (<4.2 x10 ⁶ cells/mm ³)	28(20.7)	8(17.8)	0.55 ^c
ปกติ (4.2-5.4 x10 ⁶ cells/mm ³)	80(59.3)	31(68.9)	
สูงกว่าปกติ (>5.4 x10 ⁶ cells/mm ³)	2(1.5)	1(2.2)	
ไม่มีข้อมูล	25(18.5)	5(11.1)	
RDW			
ต่ำกว่าปกติ (<11.8%)	1(0.7)	0(0)	0.20 ^c
ปกติ (11.8-14.8%)	97(71.9)	35(77.8)	
สูงกว่าปกติ (>14.8%)	10(7.4)	6(13.3)	
ไม่มีข้อมูล	27(20.0)	4(8.9)	
จำนวนเม็ดเลือดขาว			
ต่ำกว่าปกติ (<4,500 cells/mm ³)	17(12.6)	5(11.1)	0.81 ^a
ปกติ (≥4,500 cells/mm ³)	118(87.4)	40(88.9)	0.79 ^b
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล(ANC)			
1,500-<2,000 cells/mm ³	5(3.7)	2(4.4)	0.81 ^a
≥2,000 cells/mm ³	130(96.3)	43(95.6)	1.00 ^{b,d}
จำนวนเกล็ดเลือด			
299±75(x10 ³ cells/mm ³)	283±64 (x10 ³ cells/mm ³)		0.18 ^a
<250,000 cells/mm ³	36(26.7)	13(28.9)	0.71 ^c
≥250,000 cells/mm ³	95(70.4)	32(71.1)	
ไม่มีข้อมูล	4(2.9)	0	
ระดับแอลบูมินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (gm/dL)			
4.22±0.30	4.13±0.23		0.46 ^a
ไม่มีข้อมูล	113	39	
ระดับโปรตีนในร่างกายก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (gm/dL)			
7.55±0.63	7.66±0.43		0.71 ^a
ไม่มีข้อมูล	119	39	

^a คำนวณโดยใช้การวิเคราะห์ Independent t-test

^b คำนวณโดยใช้การวิเคราะห์ Chi-square test

^c คำนวณโดยใช้การวิเคราะห์ Fisher exact test

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ จะมีลักษณะทั่วไปไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 15-18) แต่ในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีพื้นที่ผิวร่างกายมากกว่า 1.6 ตารางเมตร ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 kg/m² คะแนนระดับสมรรถภาพการทำกิจวัตรเท่ากับ 0 ผลตรวจตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นบวกและมีการตรวจพบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ 4 ต่อมนขึ้นไปมากกว่ากลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ในขณะที่กลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีผลตรวจการแสดงออกของสาร HER-2 เป็นบวก ผลการตรวจพบโปรตีน P53 มากกว่าร้อยละ 10 และมีจำนวนเม็ดเลือดแดงปกติมากกว่ากลุ่มสร้างแบบจำลองฯ นอกจากนี้ในการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยส่วนน้อยที่มีการบันทึกการประเมินระดับสมรรถภาพการทำกิจวัตร การตรวจวัดระดับแอลบูมิน และโปรตีนก่อนการให้ยาเคมีบำบัด (ร้อยละ 21.1, 16.1 และ 12.2 ของผู้ป่วยทั้งหมดตามลำดับ)

2. แบบแผนการรักษาโรคมะเร็งเต้านม

ในการศึกษานี้มีสัดส่วนของผู้ป่วยในระยะที่ 2 ขึ้นไปมากกว่าระยะที่ 1 การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับส่วนใหญ่เป็นการผ่าตัดตามด้วยการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดตามด้วยการฉายรังสี (ตารางที่ 19) ซึ่งเมื่อพิจารณาแยกตามประเภทของการผ่าตัดพบว่าผู้ป่วยในระยะที่ 1 มีสัดส่วนการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมมากกว่าการตัดเต้านม (ร้อยละ 66.7 เทียบกับร้อยละ 33.3 ตามลำดับ) และสัดส่วนของการตัดเต้านมเพิ่มขึ้นตามระยะของโรคในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ มีสัดส่วนของการตัดเต้านมในระยะที่ 1, 2 และ 3 เป็นร้อยละ 31.2, 66.2 และ 91.3 ตามลำดับและในกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ มีสัดส่วนของการตัดเต้านมในระยะที่ 1, 2 และ 3 เป็นร้อยละ 40.0, 70.4 และ 75.0 ตามลำดับ (ตารางที่ 20) ซึ่งการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมจะต้องตามด้วยการฉายรังสีเสริม ทำให้พบว่าสัดส่วนของการได้รับการฉายรังสีของผู้ป่วยในระยะที่ 1 สูงถึงแม้ว่าผู้ป่วยทั้งหมดมีความเสี่ยงในการกลับเป็นโรคซ้ำต่ำก็ตาม

สถาบันนวัตกรรมการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 19 ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยในแต่ละระยะของโรคจำแนกตามแบบแผนการรักษา

กลุ่มผู้ป่วย	ระยะของโรค	รูปแบบการให้การรักษา				รวม
		ผ่าตัดตามด้วย การให้ยาเคมี บำบัด	ผ่าตัดตามด้วยการ ฉายรังสีตามด้วย การให้ยาเคมีบำบัด	ผ่าตัดตามด้วยยา เคมีบำบัดร่วมกับ การฉายรังสี	ผ่าตัดตามด้วยยา เคมีบำบัดตาม ด้วยการฉายรังสี	
		กลุ่มสร้าง แบบจำลองฯ (N=135)	ระยะที่ 1	8(25.0)	3(9.4)	
	ระยะที่ 2	27(33.8)	12(15.0)	11(13.7)	30(37.5)	80(100)
	ระยะที่ 3	1(4.3)	3(13.0)	1(4.3)	18(78.3)	23(100)
	รวม	36(26.7)	18(13.3)	16(11.9)	65(48.1)	135(100)
กลุ่มทดสอบ ความตรงของ แบบจำลองฯ (N=45)	ระยะที่ 1	3(30.0)	0	4(40.0)	3(30.0)	10(100)
	ระยะที่ 2	12(44.4)	1(3.7)	5(18.5)	9(33.3)	27(100)
	ระยะที่ 3	1(12.5)	3(37.5)	0	4(50.0)	8(100)
	รวม	16(35.6)	4(8.9)	9(20.0)	16(35.5)	45(100)
รวมทั้งหมด (N=180)	ระยะที่ 1	11(26.2)	3(7.1)	8(19.0)	20(47.6)	42(100)
	ระยะที่ 2	39(36.4)	13(12.1)	16(15.1)	39(36.4)	107(100)
	ระยะที่ 3	2(6.4)	6(19.4)	1(3.2)	22(71.0)	31(100)
	รวม	52(28.9)	22(12.2)	25(13.9)	81(45.0)	180(100)

ตารางที่ 20 ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยในแต่ละระยะของโรคจำแนกตามประเภทของการผ่าตัด

กลุ่มผู้ป่วย	ระยะของโรค	ประเภทของการผ่าตัด		รวม
		การตัดเต้านม	การผ่าตัดแบบสงวนเต้านม	
กลุ่มสร้างแบบจำลอง (N=135)	ระยะที่ 1	10 (31.2)	22 (68.8)	32 (100)
	ระยะที่ 2	53 (66.2)	27 (33.8)	80 (100)
	ระยะที่ 3	21 (91.3)	2 (8.7)	23 (100)
กลุ่มทดสอบความ ตรงของแบบจำลอง (N=45)	ระยะที่ 1	4 (40)	6 (60)	10 (100)
	ระยะที่ 2	19 (70.4)	8 (29.6)	27 (100)
	ระยะที่ 3	6 (75)	2 (25)	8 (100)
กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด (N=180)	ระยะที่ 1	14 (33.3)	28 (66.7)	42 (100)
	ระยะที่ 2	72 (67.3)	35 (32.7)	107 (100)
	ระยะที่ 3	27 (87.1)	4 (12.9)	31 (100)

ในการศึกษานี้มีการให้ยาเคมีบำบัดทั้งหมด 1,157 ครั้ง สูตรยาเคมีบำบัดที่มีการสั่งใช้บ่อย ได้แก่ สูตร CMF (ร้อยละ 42.8) โดยเฉพาะในผู้ป่วยระยะที่ 1 และระยะที่ 2 ที่ยังไม่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง (ตารางที่ 21) ส่วนผู้ป่วยที่มีการตรวจพบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองจะมีการใช้ยาสูตรที่มี anthracyclines หรือ taxanes ประกอบด้วยในสัดส่วนที่เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 21 ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดต่างๆจำแนกตามระยะของการเป็นโรคและจำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบเซลล์

ระยะของโรค และสูตรยาเคมี บำบัดที่ผู้ป่วย ได้รับ	กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135)		กลุ่มทดสอบแบบจำลองฯ (N=45)		กลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด (N=180)		
	การแพร่กระจายไปยัง ต่อมน้ำเหลือง		การแพร่กระจายไปยัง ต่อมน้ำเหลือง		การแพร่กระจายไปยัง ต่อมน้ำเหลือง		
	ไม่มี	มี	ไม่มี	มี	ไม่มี	มี	รวม
ระยะที่ 1							
CMF ^a	23(71.9)	-	10(100)	-	33(78.6)	-	33(78.6)
FAC ^b	2(6.3)	-	-	-	2(4.8)	-	2(4.8)
classical CMF ^c	2(6.3)	-	-	-	2(4.8)	-	2(4.8)
AC ^d	4(12.5)	-	-	-	4(9.5)	-	4(9.5)
FEC ^e	1(3.1)	-	-	-	1(2.4)	-	1(2.4)
รวม	32(100)	-	10(100)	-	42(100)	-	42(100)
ระยะที่ 2							
CMF ^a	25(48.1)	5(17.9)	6(35.3)	1(10.0)	31(44.9)	6(15.8)	37(34.6)
FAC ^b	10(19.2)	8(28.6)	2(11.8)	3(30.0)	12(17.4)	11(28.9)	23(21.5)
classical CMF ^c	5(9.6)	3(10.7)	3(17.6)	-	8(11.6)	3(7.9)	11(10.3)
AC ^d	9(17.3)	3(10.7)	4(23.5)	1(10.0)	13(18.8)	4(10.5)	17(15.9)
AC ตามด้วย T ^c	-	1(3.6)	-	1(10.0)	-	2(5.3)	2(1.9)
EC ^f	1(1.9)	2(7.1)	-	-	1(1.4)	2(5.3)	3(2.8)
FEC ^g	1(1.9)	6(21.4)	1(5.9)	4(40.0)	2(2.9)	10(26.3)	12(11.2)
FEC ตามด้วย T ⁱ	1(1.9)	-	1(5.9)	-	2(2.9)	-	2(1.9)
รวม	52(100)	28(100)	17(100)	10(100)	69(100)	38(100)	107(100)
ระยะที่ 3							
CMF ^a	1(100)	5(22.7)	-	1(12.5)	1	6(20.0)	7(22.6)
FAC ^b	-	4(18.2)	-	-	-	4(13.3)	4(12.9)
classical CMF ^c	-	2(9.1)	-	3(37.5)	-	5(16.7)	5(16.1)
AC ^d	-	1(4.6)	-	-	-	1(3.3)	1(3.2)
AC ตามด้วย T ^c	-	3(13.6)	-	-	-	3(10.0)	3(9.7)
FEC ^g	-	5(22.7)	-	4(50.0)	-	9(30.0)	9(29.0)
TAC ^h	-	1(4.6)	-	-	-	1(3.3)	1(3.2)
FEC ตามด้วย T ⁱ	-	1(4.6)	-	-	-	1(3.3)	1(3.2)
รวม	1	22(100)	0	8(100)	1(100)	30(100)	31(100)

^aCMF; cyclophosphamide (IV)/methotrexate/5-fluorouracil, ^bFAC; 5-fluorouracil /doxorubicin/cyclophosphamide,

^cclassical CMF; cyclophosphamide (oral)/methotrexate/ 5-fluorouracil, ^dAC; doxorubicin/cyclophosphamide,

^eAC ตามด้วย T; doxorubicin/cyclophosphamide ตามด้วย paclitaxel, ^fEC; epirubicin/cyclophosphamide

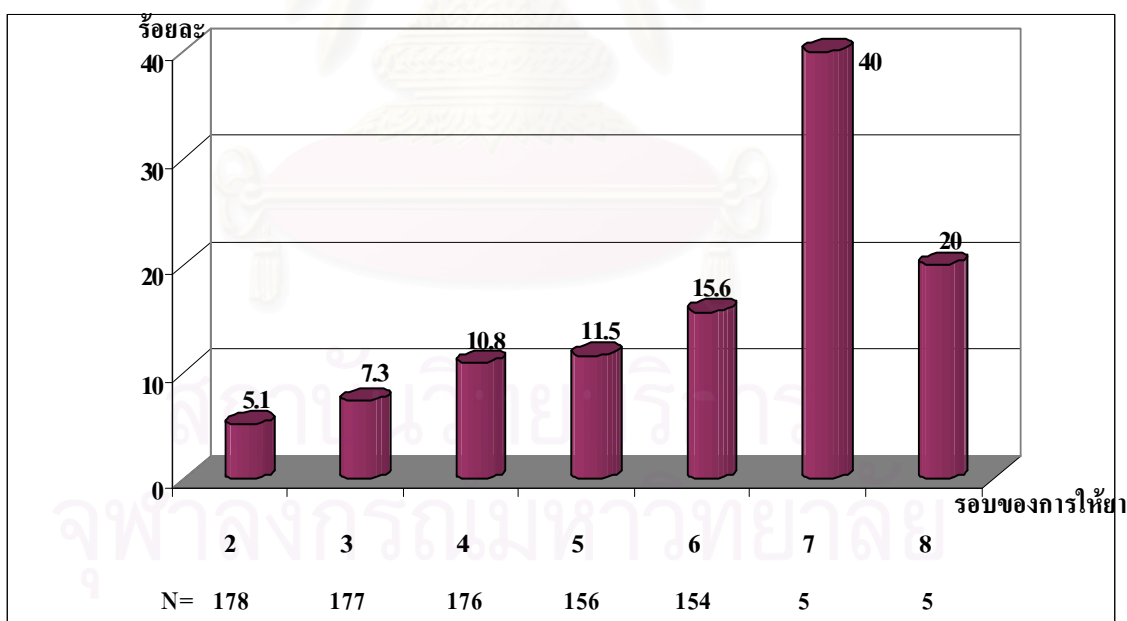
^gFEC; 5-fluorouracil /epirubicin/cyclophosphamide, ^hTAC; docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide

ⁱFEC ตามด้วย T; 5-fluorouracil /epirubicin/ cyclophosphamide ตามด้วย docetaxel

3. ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและผลกระทบต่อแผนการรักษา

3.1 อัตราการเกิดภาวะโลหิตจาง

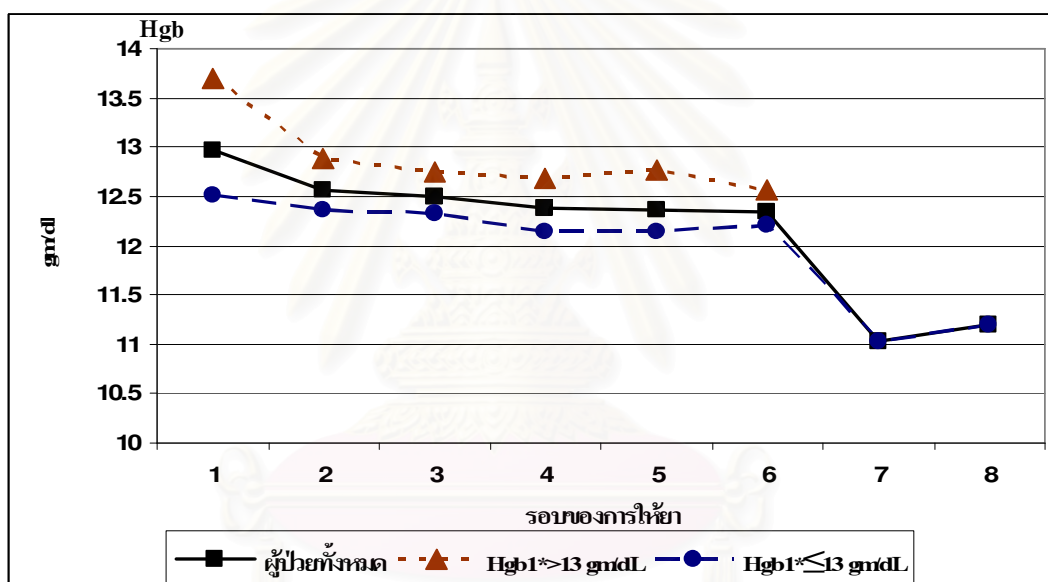
ผู้ป่วยจำนวน 43 ราย (ร้อยละ 23.9 ของผู้ป่วยทั้งหมด) เกิดภาวะโลหิตจางหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด แบ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ จำนวน 32 ราย (ร้อยละ 23.7 ของผู้ป่วยในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ) และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 24.4 ของผู้ป่วยในกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ) ส่วนใหญ่อยู่ในระดับความรุนแรงขั้นต่ำ (N=37; ร้อยละ 86 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดภาวะโลหิตจาง) เมื่อพิจารณาอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางในแต่ละรอบของการให้ยาพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางเทียบกับผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาที่มีค่าผลตรวจของระดับฮีโมโกลบินในรอบของการให้ยานั้นๆ มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามจำนวนรอบของการให้ยาที่เพิ่มขึ้น(รูปที่ 6) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Kirshner(30) และ Barlett-Lee(65) โดยในรอบของการให้ยาที่ 7 และ 8 จะเห็นว่ามีสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางสูงกว่ารอบของการให้ยาอื่นๆ มาก ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC ตามด้วย paclitaxel อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำนวนน้อย (N=5) อาจทำให้สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางที่คำนวณได้สูงเกินจริง



รูปที่ 6 สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางจำแนกตามรอบของการให้ยา

ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดมีระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ย 13 gm/dL ก่อนเริ่มการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด และระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยมีแนวโน้มลดลงตามจำนวนรอบการให้ยาที่เพิ่มขึ้น (รูปที่ 7) ที่รอบของการให้ยาที่ 2 มีการอัตราการลดลงของระดับฮีโมโกลบินมากกว่ารอบของการให้ยาอื่น โดยเฉพาะในกลุ่มที่ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมากกว่า 13 gm/dL

และกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนให้ยาเคมีบำบัดรอบแรกมากกว่า 13 gm/dL จะมีการลดลงของระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัดจนถึงระดับต่ำสุดระหว่างได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่ากลุ่มที่มีระดับฮีโมโกลบินก่อนให้ยาเคมีบำบัดรอบแรกน้อยกว่า 13 gm/dL เช่นเดียวกับการศึกษาของ Kirshner(30) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ต้องได้รับการฉายรังสีหลังจากให้ยาเคมีบำบัด (N=81) เกิดภาวะโลหิตจางถึงร้อยละ 33.3 แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (N=34) พบอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางร้อยละ 35.3 และผู้ป่วยที่ได้รับการตัดเต้านม (N=47) พบอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางร้อยละ 31.9 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่มากกว่าการศึกษาของ Harrison(51) ที่พบว่าผู้ป่วยที่ต้องได้รับการฉายรังสีหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดเกิดภาวะโลหิตจางหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัดร้อยละ 10.7 ซึ่งภาวะโลหิตจางอาจมีผลทำให้ประสิทธิผลของการฉายรังสีลดลงได้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม



รูปที่ 7 ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยก่อนการให้ยาเคมีบำบัดในแต่ละรอบของการให้ยาจำแนกตามระดับฮีโมโกลบินก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัดรอบที่ 1

สูตรยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรมีอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางแตกต่างกัน (ตารางที่ 22) จากการวิจัยพบว่าสูตรยาเคมีบำบัดที่มีอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางสูง (มากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรนั้นๆ) ได้แก่สูตร TAC, AC ตามด้วย T, EC และ CEF ตามด้วย T และ รองลงมา (ร้อยละ 24.1-38.9) ได้แก่สูตร FAC, FEC, AC และ classical CMF ส่วนสูตร CMF ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางได้น้อยที่สุด (ร้อยละ 9.1) แต่ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร CEF ตามด้วย T, TAC, EC และ AC ตามด้วย T จำนวนน้อยจึงอาจทำให้อัตราการเกิดภาวะโลหิตจางที่คำนวณได้สูงเกินจริง

ตารางที่ 22 ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจางและสูตรยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มศึกษาทั้งหมด (N=180)

สูตรยาเคมีบำบัด	ระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะโลหิตจาง			รวม
	ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	ขั้นต่ำ	ขั้นปานกลาง	
	(Hgb* >11gm/dL)	(Hgb* 10-11 gm/dL)	(Hgb* 8-9.9 gm/dL)	
CMF ^a	60(90.9)	6(7.8)	1(1.3)	77(100)
FAC ^b	22(75.9)	6(20.7)	1(3.4)	29(100)
FEC ^c	16(72.7)	6(27.3)	0	22(100)
AC ^d	15(68.2)	7(31.8)	0	22(100)
EC ^e	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)	3(100)
classical CMF ^f	11(61.1)	7(38.9)	0	18(100)
AC ตามด้วย T ^g	1(20)	1(20)	3(60)	5(100)
TAC ^h	0	1(100)	0	1(100)
FEC ตามด้วย T ⁱ	1(33.3)	2(66.7)	0	3(100)
รวม	137(76.1)	37(20.6)	6(3.3)	180(100)

*Hgb: Hemoglobin

^aCMF; cyclophosphamide (IV)/methotrexate/5-fluorouracil,

^bFAC; 5-fluorouracil /doxorubicin/cyclophosphamide,

^c FEC; 5-fluorouracil /epirubicin/cyclophosphamide, ^dAC; doxorubicin/cyclophosphamide,

^eEC; epirubicin/cyclophosphamide, ^f classical CMF; cyclophosphamide (oral)/methotrexate/ 5-fluorouracil

^gAC ตามด้วย T; doxorubicin/cyclophosphamide ตามด้วย paclitaxel,

^hTAC; docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide

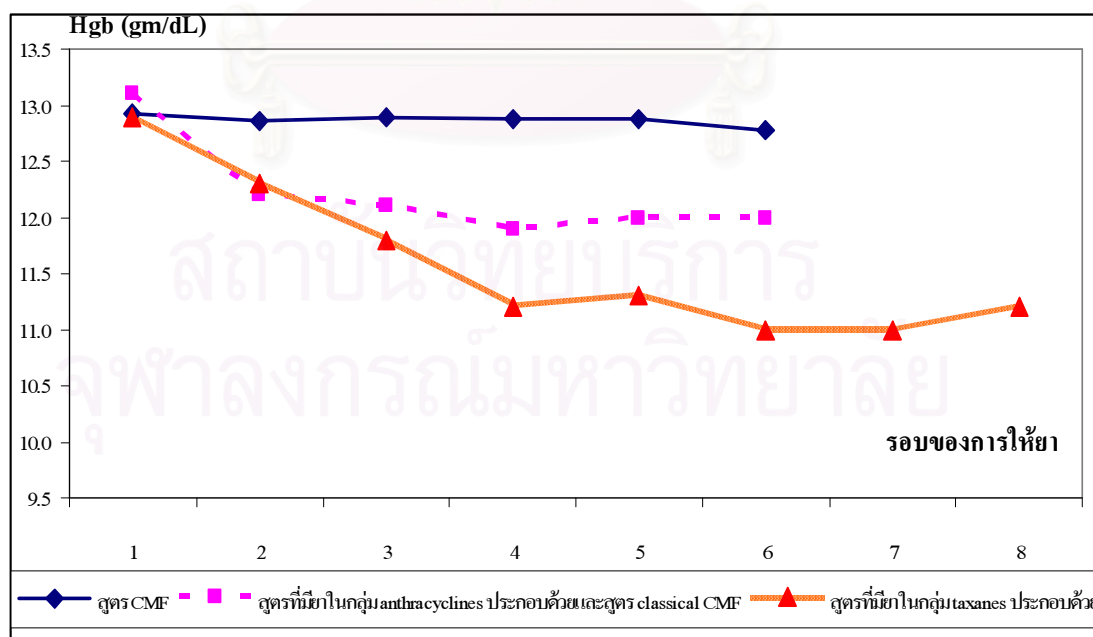
ⁱFEC ตามด้วย T; 5-fluorouracil /epirubicin/ cyclophosphamide ตามด้วย docetaxel

จากข้อมูลที่ได้ผู้วิจัยจึงทำการแบ่งชนิดของสูตรยาเคมีบำบัดในการศึกษาเป็น 3 กลุ่มตามอัตราการเกิดภาวะโลหิตจาง คือ (1) สูตร CMF (2) สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วย ได้แก่ สูตร FAC สูตร FEC สูตร AC และสูตร EC และสูตร classical CMF มีอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางร้อยละ 30.8 และ (3) สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วย ได้แก่ สูตร AC ตามด้วย T สูตร FEC ตามด้วย T และสูตร TAC มีอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางร้อยละ 77.7 (ตารางที่ 23)

ตารางที่ 23 ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจางและกลุ่มของสูตรยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มศึกษาทั้งหมด (N=180)

สูตรยาเคมีบำบัด	ระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะโลหิตจาง			รวม
	ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	ขั้นต่ำ	ขั้นปานกลาง	
	(Hgb* >11gm/dL)	(Hgb* 10-11 gm/dL)	(Hgb* 8-9.9 gm/dL)	
CMF	70(90.9)	6(7.8)	1(1.3)	77(100)
สูตรที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วยและสูตร classical CMF	65(69.1)	27(28.7)	2(2.1)	94(100)
สูตรที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วย	2(22.2)	4(44.4)	3(33.3)	9(100)
รวม	137(76.1)	37(20.6)	6(3.3)	180(100)

เมื่อพิจารณาแนวโน้มการลดลงของระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดแต่ละกลุ่ม (รูปที่ 8) จะเห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CMF มีอัตราการลดลงของระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่าสูตรอื่นๆ รองลงมาคือ สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วยและสูตร classical CMF และผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วยมีอัตราการลดลงของระดับฮีโมโกลบินสูงสุด



รูปที่ 8 ระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยก่อนการให้ยาเคมีบำบัดในแต่ละรอบของการให้ยาจำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัด

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจาง 43 ราย ตรวจพบภาวะโลหิตจางครั้งแรกในรอบของการให้ยาที่ 2 รอบของการให้ยาที่ 3 รอบของการให้ยาที่ 4 และรอบของการให้ยาที่ 5 ในสัดส่วนใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 24) และมีผู้ป่วยจำนวน 27 ราย (ร้อยละ 62.8) ที่ตรวจพบภาวะโลหิตจางมากกว่า 1 ครั้งซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วยและผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วย (ตารางที่ 25) โดยผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางติดต่อกันอย่างน้อย 2 รอบการให้ยาส่วนใหญ่ (ร้อยละ 85) เกิดภาวะโลหิตจางติดต่อกันในช่วงรอบของการให้ยาต่างๆ ของแผนการรักษา แสดงให้เห็นว่าการเกิดภาวะโลหิตจางอาจเป็นผลสะสมจากการได้รับยาเคมีบำบัด (cumulative effect)

ตารางที่ 24 ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยที่ตรวจพบภาวะโลหิตจางครั้งแรกในแต่ละรอบของการให้ยาจำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ

สูตรยาเคมีบำบัด	รอบของการให้ยาที่ตรวจพบภาวะโลหิตจางครั้งแรก					รวม
	2	3	4	5	6	
1. สูตร CMF	3(42.9)	0	1(14.3)	1(14.3)	2(28.6)	7(100)
2. สูตรที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วยและสูตร classical CMF	6(20.8)	7(24.1)	7(24.1)	7(24.1)	2(6.9)	29(100)
3. สูตรที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วย	1(14.3)	1(14.3)	2(28.6)	2(28.6)	1(14.3)	7(100)
รวม	10(23.2)	8(18.6)	10(23.2)	10(23.2)	5(11.6)	43(100)

ตารางที่ 25 ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามจำนวนครั้งที่ตรวจพบภาวะโลหิตจางและสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ

สูตรยาเคมีบำบัด	จำนวนครั้งที่ตรวจพบภาวะโลหิตจาง				รวม
	1	2	3	4	
1. สูตร CMF (N=77)	4 (50)	1(12.5)	1(12.5)	2(25)	8(100)
2. สูตรที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วยและสูตร classical CMF(N=94)	11(37.9)	10(34.5)	5(17.3)	3(10.3)	29(100)
3. สูตรที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วย (N=9)	1(16.7)	3(50)	1(16.7)	1(16.7)	6(100)
รวม	16 (37.2)	14 (32.6)	7(16.3)	6 (13.9)	43(100)

* Hgb1 หมายถึงระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรก

เมื่อพิจารณาผลของอายุต่อการเกิดภาวะโลหิตจาง พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปมีอัตราการเกิดภาวะโลหิตจางสูงกว่ากลุ่มอายุน้อยกว่า 65 ปี (ร้อยละ 36.4 เทียบกับร้อยละ 23.1 ตามลำดับ) และมีแนวโน้มที่จะมีความรุนแรงมากกว่า (ตารางที่ 26) ซึ่งผู้ป่วยสูงอายุมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการพิษจากการกดการทำงานของไขกระดูกจากยาเคมีบำบัดสูง ส่วนในกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะโลหิตจางนั้นประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยในทั้ง 2 กลุ่มอายุมีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่าปกติ (<12 gm/dL)

ตารางที่ 26 ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยจำแนกตามระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจางและกลุ่มอายุของผู้ป่วย

อายุ	ระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง ^a			รวม
	ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง (Hgb* >11gm/dL)	ขั้นต่ำ (Hgb* 10-11 gm/dL)	ขั้นปานกลาง (Hgb* 8-9.9 gm/dL)	
กลุ่มสร้างแบบจำลอง^a (N=135)				
0-64 ปี	97(76.9)	24(19.0)	5(4.0)	126 (93.3)
65 ปีขึ้นไป	5(55.5)	2(22.2)	2(22.2)	9(6.7)
รวม	102(75.6)	27(20.0)	6(4.4)	135(100)
กลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลอง^a (N=45)				
0-64 ปี	33(76.7)	10(23.3)	0	43(95.6)
65 ปีขึ้นไป	2(100)	0	0	2(4.4)
รวม	35(77.8)	10(22.2)	0	45(100)
กลุ่มศึกษาทั้งหมด (N=180)				
0-64 ปี	125(77.0)	34(20.1)	5(3.0)	169(93.9)
65 ปีขึ้นไป	7(63.7)	2(18.2)	2(18.2)	11(6.1)
รวม	137(76.1)	36(20.0)	7(3.9)	180(100)

^aพิจารณาจากระดับฮีโมโกลบินก่อนการให้ยาเคมีบำบัดแต่ละรอบของการให้ยาที่มีค่าต่ำสุดที่ตรวจวัดได้

* Hgb: hemoglobin

3.2 การรักษาภาวะโลหิตจาง

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางจำนวน 43 ราย มีเพียง 17 ราย (ร้อยละ 39.5) ที่ได้รับการรักษา (ตารางที่ 27) เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่ามีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่ได้รับการรักษาภาวะโลหิตจางที่เกิดขึ้น(26-28) โดยผู้ป่วยจำนวน 16 รายได้รับการรักษาด้วยการให้ธาตุเหล็กเสริม และผู้ป่วยจำนวน 1 ราย ซึ่งมีระดับฮีโมโกลบินลดลงเหลือ 8.7 gm/dL ต้องได้รับการเติมเลือดร่วมกับการให้ธาตุเหล็กเสริม ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปีได้รับยาเคมีบำบัดสูตร EC และ

ได้รับธาตุเหล็กเสริมตั้งแต่รอบของการให้ยาที่ 1 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยจำนวน 48 รายที่ได้รับธาตุเหล็กเสริมตั้งแต่ได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรกยังพบการเกิดภาวะโลหิตจางหลังได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 25)

ตารางที่ 27 ความถี่และร้อยละของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ กลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ และกลุ่มศึกษาทั้งหมด

	การรักษาภาวะโลหิตจาง			รวม
	ไม่ได้รับการรักษา	ได้รับธาตุเหล็กเสริม	ได้รับการเติมเลือดร่วมกับธาตุเหล็กเสริม	
กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=135)				
ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	73(71.6)	29(28.4)	0.0	102(100)
เกิดภาวะโลหิตจาง	21(63.6)	11(33.3)	1(3.0)	33(100)
รวม	94(69.6)	40(29.6)	1(0.7)	135(100)
กลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (N=45)				
ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	25(71.6)	10(28.6)	-	35(100)
เกิดภาวะโลหิตจาง	5(50.0)	5(50.0)	-	10(100)
รวม	30(66.7)	15(33.3)	-	45(100)
กลุ่มศึกษาทั้งหมด (N=180)				
ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	98(71.5)	39(28.5)	0	137(100)
เกิดภาวะโลหิตจาง	26(60.5)	16(37.2)	1(2.3)	43(100)
รวม	124(68.9)	55(30.6)	1(0.5)	180(100)

3.3 ผลกระทบต่อแผนการรักษา

การศึกษานี้มีการให้ยาเคมีบำบัดแก่ผู้ป่วยทั้งหมด 180 รายรวม 1,157 ครั้ง พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 118 ราย (ร้อยละ 65.6) ที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดตามแผนการรักษาที่กำหนดไว้ แบ่งเป็นการเลื่อนระยะห่างของรอบการให้ยาจำนวน 103 ราย การเลื่อนระยะห่างของรอบการให้ยาร่วมกับการลดขนาดของยาเคมีบำบัดในรอบถัดไปจำนวน 14 ราย และการลดขนาดของยาเคมีบำบัดในรอบถัดไปจำนวน 1 ราย โดยการเลื่อนระยะห่างของรอบการให้ยาจำนวน 277 ครั้งในผู้ป่วย 103 รายนั้น มีการระบุสาเหตุในเวชระเบียนเป็นผลจากการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจำนวน 152 ครั้ง (ร้อยละ 54.9) การเกิดภาวะโลหิตจางจำนวน 1 ครั้ง การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับภาวะโลหิตจาง จำนวน 1 ครั้ง และสาเหตุอื่นๆ เช่น เป็นหวัด ระบุวันนัดเกินระยะห่างของรอบการให้ยา ผู้ป่วยขอเลื่อน ติดตามหยุดราชการ เป็นต้น รวม 65 ครั้ง ส่วนที่เหลืออีก 58 ครั้ง ไม่มีการระบุสาเหตุไว้ในเวชระเบียน (ตารางที่ 28) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ต้องเลื่อนระยะห่างรอบ

ของการให้ยาโดยแพทย์ระบุว่ามีความเสี่ยงจากการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจำนวน 152 ครั้งนั้นผู้ป่วยเกิดภาวะโลหิตจางร่วมด้วย(มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 11 gm/dL) แต่แพทย์ไม่ได้ระบุว่ามีความเสี่ยงของการเลื่อนระยะห่างรอบของการให้ยาจำนวนถึง 21 ครั้ง (ร้อยละ 13.8)

ตารางที่ 28 ความถี่และร้อยละของสาเหตุการเลื่อนระยะห่างของรอบการให้ยาและการลดขนาดยาเคมีบำบัดในรอบการให้ยาถัดไปที่ระบุในเวชระเบียน

สาเหตุ	จำนวนครั้ง	
	เลื่อนระยะห่างของรอบการให้ยา	ลดขนาดยาเคมีบำบัด
1. เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ	152 (54.9)	37(97.4)
2. เกิดภาวะโลหิตจาง	1(0.4)	0
3. เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ร่วมกับภาวะโลหิตจาง	1(0.4)	0
4. อื่นๆ	65(23.4)	1(2.6)
5. ไม่ได้ระบุในเวชระเบียน	58(20.9)	0
รวม	277(100)	38(100)

ในการศึกษานี้พบว่ามีกรลดขนาดของการให้ยาเคมีบำบัดในรอบถัดไปของแผนการรักษา รวมจำนวน 38 ครั้งในผู้ป่วยจำนวน 15 ราย แบ่งเป็นการเลื่อนระยะห่างรอบของการให้ยาร่วมกับการลดขนาดของการให้ยาเคมีบำบัดในรอบถัดไปจำนวน 13 ราย และลดขนาดของการให้ยาเคมีบำบัดในรอบถัดไปเพียงอย่างเดียวจำนวน 1 ราย โดยเกือบทั้งหมดมีสาเหตุจากเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ส่วนผู้ป่วยอีก 1 รายที่ลดขนาดของการให้ยาเคมีบำบัดในรอบถัดไปและเลื่อนระยะห่างรอบของการให้ยามีสาเหตุจากเกิดเชื้อเมือกอักเสบ (mucositis)

จากการที่มีผู้ป่วยหลายรายต้องเลื่อนรอบการให้ยาและลดขนาดของการให้ยาเคมีบำบัดในบางรอบของการให้ยาทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดไม่เป็นไปตามแผนการรักษา พบว่าผู้ป่วยจำนวน 78 ราย (ร้อยละ 46.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ได้รับความเคมีบำบัดในขนาดความเข้มข้นของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยน้อยกว่าร้อยละ 85 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่น้อยกว่าการศึกษาของ Lyman (11) ที่พบว่ามีผู้ป่วยถึงร้อยละ 55.5 ได้รับความเคมีบำบัดที่ความเข้มข้นของขนาดยาสัมพัทธ์น้อยกว่าร้อยละ 85 และถึงแม้ว่าสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยต้องลดขนาดการให้ยาหรือเลื่อนระยะห่างของรอบของการให้ยาที่แพทย์ระบุในเวชระเบียนส่วนใหญ่เกิดจากภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำซึ่งมักเป็นอาการพิษที่จำกัดขนาดของยา (dose-limiting toxicity) และมีเกณฑ์ในการปรับลดขนาดยาชัดเจน แต่ในการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับความเคมีบำบัดที่ความเข้มข้นของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยน้อยกว่าร้อยละ 85 เกิดภาวะโลหิตจางร่วมด้วยจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 19.2)

4. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มแบบสุ่มในอัตราส่วน 3:1 เพื่อสร้างแบบจำลองการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดจำนวน 135 ราย และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ จำนวน 45 ราย ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์หาตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางฯ ในผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ ด้วยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว (univariate logistic regression analysis) ผลการวิเคราะห์พบว่าตัวแปรที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจาง ($P \leq 0.25$) ทั้งหมด 13 ตัวแปร (ตารางที่ 29 และตารางที่ 30) ได้แก่ อายุตั้งแต่ 65 ปี ขึ้นไป ชนิดของสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ ค่าดัชนีการฉายรังสี ระดับฮีโมโกลบิน จำนวนเม็ดเลือดขาว จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลและจำนวนเกล็ดเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรก การตรวจพบการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง พื้นที่ผิวร่างกาย ดัชนีมวลกาย ระดับสมรรถภาพการทำกิจวัตร ระดับโปรตีนก่อนให้ยาเคมีบำบัด และการได้รับ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) ป้อนกันในรอบของการให้ยาที่ 1 อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีการวัดค่าของตัวแปรระดับสมรรถภาพการทำกิจวัตรและระดับโปรตีนก่อนให้ยาเคมีบำบัด ผู้วิจัยจึงไม่นำตัวแปร 2 ตัวนี้ไปวิเคราะห์ในขั้นต่อไป

ตารางที่ 29 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ ที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียวในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ

ตัวแปร	N	ค่าเฉลี่ยของตัวแปร		Odds ratio	95%CI	P value
		ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	เกิดภาวะโลหิตจาง			
อายุ(ปี)	135	49.36±8.68	49.91±11.85	1.01	0.97-1.05	0.77
ระยะเวลาหลังจากผ่าตัดถึงได้รับยาเคมีบำบัด (วัน)	135	40.51±24.05	41.27±25.30	1.00	0.99-1.02	0.88
จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบเซลล์มะเร็ง	135	2.12±6.17	2.00±3.30	1.00	0.93-1.07	0.92
พื้นที่ผิว (ตารางเมตร)	126	1.62±0.18	1.56±0.14	0.92	0.84-1.02	0.12*
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	126	25.07±4.42	23.62±4.56	0.11	0.01-1.48	0.10*
ระดับฮีโมโกลบิน ^a (gm/dL)	135	13.01±0.73	12.79±0.77	0.64	0.36-1.17	0.15*
จำนวนเม็ดเลือดแดง(RBC) ^a (x10 ⁶ cells/mm ³)	110	4.48±0.39	4.40±0.40	0.56	0.18-1.75	0.32
จำนวนเม็ดเลือดขาว ^a (cells/mm ³)	135	6,593±1,765	6,095±2,220	1.00	1.00-1.00	0.19*

ตารางที่ 29 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ ที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียวในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (ต่อ)

ตัวแปร	N	ค่าเฉลี่ยของตัวแปร		Odds ratio	95%CI	P value
		ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	เกิดภาวะโลหิตจาง			
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ^a (cells/mm ³)	131	3,996±1,397	3,546±1,772	1.00	1.00-1.00	0.14*
จำนวนเกล็ดเลือด ^a (x10 ³ cells/mm ³)	124	308±76	274±66	0.99	0.99-1	0.03*
ระดับแอลบูมิน ^b (gm/dL)	22	4.20±0.29	4.21±0.28	2.27	0.11-48.73	0.60
ระดับโปรตีน ^b (gm/dL)	17	7.37±0.53	8.01±0.46	46.02	1.16-1,823.13	0.04*
ร้อยละของความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ย ^c	126	92.05±9.57	93.65±8.99	8.07	2.59-25.17	0.41

* p ≤ 0.25

^a เป็นค่าที่ตรวจวัดก่อนการให้ยาเคมีบำบัดรอบที่ 1

^b เป็นค่าที่ตรวจวัดก่อนการให้ยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 ไม่เกิน 21 วัน

^c ร้อยละของความเข้มของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ย หมายถึงขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับตามแผนการรักษาที่กำหนดเทียบกับขนาดยาในสูตรมาตรฐาน

ตารางที่ 30 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ ที่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical variables) กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียวในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ

ตัวแปร	จำนวน(ร้อยละ)ของผู้ป่วย		Odds ratio	95%CI	P value
	ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	เกิดภาวะโลหิตจาง			
อายุ					
อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป	6(4.4)	4(3.0)	2.21	0.58-8.36	0.24*
อายุน้อยกว่า 65 ปี	96(71.1)	29(21.5)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
สถานะการหมดประจำเดือน					
หลังหมดประจำเดือนแล้ว	41(30.4)	16(11.8)	1.35	0.58-3.15	0.49
ระหว่างหมดประจำเดือน	14(10.4)	3(2.2)	0.74	0.18-2.98	0.67
ก่อนหมดประจำเดือน	45(33.3)	13(9.6)	กลุ่มเปรียบเทียบ		

ตารางที่ 30 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ ที่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical variables) กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียวในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (ต่อ)

ตัวแปร	จำนวน(ร้อยละ)ของ ผู้ป่วย		Odds ratio	95%CI	P value
	ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	เกิดภาวะโลหิตจาง			
ระยะของโรค					
ระยะที่ 3	17(12.6)	6(4.4)	1.538	0.42-5.54	0.52
ระยะที่ 2	59(43.7)	21(15.6)	1.54	0.56-4.27	0.40
ระยะที่ 1	26(19.3)	6(4.4)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
ชนิดการผ่าตัด					
การผ่าตัดแบบสงวนเต้านม	36(26.7)	15(11.1)	1.53	0.69-3.39	0.30
การตัดเต้านม	66(48.9)	18(13.3)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่ตรวจพบเซลล์มะเร็ง					
>10	5(3.7)	1(0.7)	0.74	0.08-6.78	0.79
4-10	11(8.1)	7(5.2)	2.37	0.80-6.98	0.12*
1-3	19(14.1)	7(5.2)	1.37	0.50-3.77	0.54
0	67(49.6)	18(13.3)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
พื้นที่ผิว					
≤1.6 ตารางเมตร	47(37.3)	18(14.3)	1.41	0.62-3.21	0.41
>1.6 ตารางเมตร	48(38.1)	13(10.3)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
ดัชนีมวลกาย					
ผอม (<18.5 kg/m ²)	4(3.2)	3(2.4)	1.67	0.33-8.57	0.54
มีความเสี่ยงที่จะอ้วน (23.0-24.9 kg/m ²)	18(14.3)	6(4.8)	0.74	0.24-2.31	0.61
อ้วนระดับที่ 1 (25-29.9 kg/m ²)	34(27.0)	7(5.6)	0.46	0.16-1.30	0.14*
อ้วนระดับที่ 2 (≥30 kg/m ²)	10(7.9)	2(1.6)	0.45	0.08-2.33	0.34
ปกติ (18.5-22.9 kg/m ²)	29(23.0)	13(10.3)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
ลำดับการฉายรังสี					
ก่อนให้ยาเคมีบำบัด	11(8.1)	7(5.2)	1.94	0.68-5.53	0.22*
ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด	15(11.1)	1(0.7)	0.20	0.02-1.61	0.13*
ไม่ได้รับหรือได้รับหลังการให้ยาเคมีบำบัด	76(56.3)	25(18.5)	กลุ่มเปรียบเทียบ		

ตารางที่ 30 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่างๆ ที่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม (categorical variables) กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดโดยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียวในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (ต่อ)

ตัวแปร	จำนวน(ร้อยละ)ของ ผู้ป่วย		Odds ratio	95%CI	P value
	ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	เกิดภาวะโลหิตจาง			
สูตรยาเคมีบำบัด					
สูตรที่มียาในกลุ่ม anthracyclines	49(36.3)	20(14.8)	3.03	1.18-7.80	0.02*
ประกอบด้วยและสูตร classical CMF					
สูตรที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วย	1(1.0)	6(4.4)	44.57	4.65-426.83	0.001*
สูตร CMF	52(38.1)	13(10.3)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
จำนวนรอบของการให้ยา					
8 รอบ	0	4(3.0)	0.64	0.20-1.99	0.44
6 รอบ	90(66.7)	24(17.8)	4×10^{-9}	-	1.00
4 รอบ	12(8.9)	5(3.7)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
สมรรถภาพการทำงานของไต ^a					
ระดับ 1	5(15.6)	4(12.5)	5.33	0.89-31.92	0.07*
ระดับ 0	20(62.5)	3(9.4)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
ระดับฮีโมโกลบิน ^a					
≤13 gm/dL	62(45.9)	22(16.3)	1.29	0.56-2.95	0.54
>13 gm/dL	40(29.6)	11(8.1)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
จำนวนเม็ดเลือดขาว ^a					
3,000-4,499 cells/mm ³	7(5.2)	10(7.4)	5.90	2.03-17.17	0.001*
≥4,500 cells/mm ³	95(70.4)	23(17.0)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
จำนวนเกล็ดเลือด ^a					
<250x10 ³ cells/mm ³	22(16.8)	14(10.7)	2.54	1.10-5.88	0.03*
≥250 x10 ³ cells/mm ³	76(58.0)	19(14.5)	กลุ่มเปรียบเทียบ		
การได้รับยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (G-CSF) รอบการให้ยาที่ 1					
ได้รับ	2(1.5)	2(1.5)	3.23	0.44-23.86	0.25*
ไม่ได้รับ	100(74.1)	31(23.0)	กลุ่มเปรียบเทียบ		

* p ≤ 0.25

^a เป็นค่าที่ตรวจวัดก่อนการให้ยาเคมีบำบัดรอบที่ 1

5. การสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

5.1 การสร้างสมการทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

การวิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแบบจำลองฯ ที่สามารถนำไปใช้ได้สะดวกโดยมีเฉพาะตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ผู้วิจัยจึงนำตัวแปรที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางที่ได้จากการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว ($p \leq 0.25$) จำนวน 11 ตัว มาทำการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบหลายตัวแปร โดยวิธีวิเคราะห์แบบมีขั้นตอนชนิดขจัดย้อนหลัง (backward stepwise logistic regression) ในผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ จำนวน 135 ราย เพื่อประมาณค่าโอกาสการเกิดภาวะโลหิตจางของผู้ป่วย ซึ่งผู้ป่วยที่มีค่าของตัวแปรทั้ง 11 ตัว ในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ มีจำนวน 122 รายและในกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ มีจำนวน 41 ราย

ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบหลายตัวแปร (ตารางที่ 31) พบว่าตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางมีจำนวน 6 ตัว ได้แก่ (1) ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรก (2) จำนวนเกล็ดเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า $250,000 \text{ cells/mm}^3$ (3) ชนิดสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับเป็นสูตรที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วย หรือ (4) สูตรที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วย (5) ลำดับการฉายรังสีที่ได้รับ และ (6) อายุตั้งแต่ 65 ปี ขึ้นไป ขนาดความสัมพันธ์ของแต่ละตัวแปรกับการเกิดภาวะโลหิตจางเรียงตามลำดับได้ดังนี้ สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วย (OR=67.40, 95%CI; 5.62-809.17) ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรก (OR=0.38, 95%CI; 0.17-0.86) จำนวนเกล็ดเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า $250,000 \text{ cell/mm}^3$ (OR=3.07, 95%CI; 1.02-9.28) สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วยและสูตร classical CMF (OR=2.70, 95%CI; 0.86-8.53) อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป (OR=4.55, 95%CI; 0.80-25.99) และการได้รับการฉายรังสีก่อนให้ยาเคมีบำบัด (OR=2.17, 95%CI; 0.64-7.33) สมการที่ได้มีประสิทธิภาพในการทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางถูกต้องร้อยละ 82.8 มีความสอดคล้องกับข้อมูลตัวแปรของผู้ป่วยในการศึกษา (Hosmer and Lemeshow Chi-square= 12.72, $p=0.12$) และร้อยละ 39.2 ของความผันแปรสามารถอธิบายได้โดยสมการ (Nagelkerke $R^2=0.392$)

ตารางที่ 31 ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบหลายตัวแปรโดยวิธีวิเคราะห์แบบมีขั้นตอน
ชนิดขจัดย้อนหลัง (backward stepwise logistic regression) ในผู้ป่วยกลุ่มสร้าง
แบบจำลองฯ (N=122)

ตัวแปร	β	S.E.	Wald	Odds ratio (95%CI)	P value
(1) ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด	-0.95	0.41	5.43	0.38 (0.17-0.86)	0.02*
(2) จำนวนเกล็ดเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า 250,000 cells/mm ³	1.12	0.56	3.96	3.07 (1.02-9.28)	0.05*
(3) สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วยและสูตร classical CMF	1.00	0.59	2.87	2.70 (0.86-8.53)	0.09
(4) สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วย	4.21	1.27	11.03	67.40 (5.62-809.17)	0.001*
(5) การได้รับการฉายรังสีก่อนได้รับยาเคมีบำบัด	0.76	0.62	1.51	2.14 (0.64-7.25)	0.22
(6) อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป	1.52	0.89	2.91	4.55 (0.80-25.99)	0.09
ค่าคงที่	9.85	5.16	3.64	19,041.02 (-)	0.05*
-2 Log Likelihood	100.57				
Model Chi-square	37.7				
P value	<0.001				
ประสิทธิภาพในการทำนายได้ถูกต้อง (overall accuracy)	ร้อยละ 82.8				

*p≤0.05

β : สัมประสิทธิ์การถดถอยโลจิสติก (regression coefficient)

S.E.: ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error)

เมื่อตรวจสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระไม่พบว่ามีตัวแปรคู่ใดที่มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ความสัมพันธ์สูงกว่า 0.7 (ตารางที่ 32) การศึกษานี้จึงไม่มีปัญหาตัวแปรอิสระมีความสัมพันธ์กัน (multicollinearity) และไม่ต้องทำการตัดตัวแปรใดออกจากสมการ นอกจากนี้ยังไม่พบค่าของข้อมูลที่ผิดปกติ (กำหนดให้เป็นค่าที่ผิดปกติเมื่อค่าความคลาดเคลื่อนมีค่ามากหรือน้อยกว่าค่าเฉลี่ย±3 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 07 และได้สมการการถดถอยโลจิสติกแสดงความสัมพันธ์ของตัวแปร 6 ตัวแปร ได้แก่ (1) ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรก (2) จำนวนเกล็ด

เลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า $250,000 \text{ cells/mm}^3$ (3) ชนิดสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ เป็นสูตรที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วย หรือ (4) สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วย (5) ได้รับการฉายรังสีก่อนได้รับยาเคมีบำบัด และ (6) อายุตั้งแต่ 65 ปี ขึ้นไป กับการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมดังแสดงในสมการที่ 2

$$P(\text{ภาวะโลหิตจาง}) = \frac{e^{9.85-0.95x\text{Hgb1}+1.00x \text{Regimen (1)}+4.21 x\text{Regimen(2)}+1.12x\text{PLT1}+0.76x\text{RT}+1.52 x\text{AGE}}}{1 + e^{9.85-0.95x\text{Hgb1}+1.00x \text{Regimen (1)}+4.21 x\text{Regimen(2)}+1.12x\text{PLT1}+0.76x\text{RT}+1.52 x\text{AGE}}}$$

โดย P(ภาวะโลหิตจาง) หมายถึง โอกาสของการเกิดภาวะโลหิตจางของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด

Hgb1	หมายถึง	ระดับฮีโมโกลบินก่อนให้ยาเคมีบำบัด (gm/dL)
Regimen(1)	หมายถึง	สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ (1) (ถ้าเป็นสูตร AC, FEC, FAC และ classical CMF =1 สูตรอื่นๆ=0)
Regimen(2)	หมายถึง	สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ (2) (ถ้าเป็นสูตร EC, TAC, AC ตามด้วย T และ FEC ตามด้วย T =1 สูตรอื่นๆ=0)
PLT1	หมายถึง	จำนวนเกล็ดเลือดก่อนให้ยาเคมีบำบัด (ถ้า $<250,000 \text{ cells/mm}^3 =1$, $\geq 250,000 \text{ cells/mm}^3 =0$)
RT	หมายถึง	ลำดับการได้รับการฉายรังสี (ถ้าได้รับการฉายรังสีก่อนได้รับยาเคมีบำบัด =1, อื่นๆ =0)
AGE	หมายถึง	อายุของผู้ป่วย (ถ้า ≥ 65 ปี =1, < 65 ปี =0)

สถาบันนวัตกรรมการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 32 เมทริกซ์สหสัมพันธ์ของตัวแปรในสมการทำนายสำหรับผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=122)

	ค่าคงที่	ระดับฮีโมโกลบิน ^a	สูตรยาเคมีบำบัด (1) ^b	สูตรยาเคมีบำบัด (2) ^c	การได้รับการฉายรังสีก่อนได้รับยาเคมีบำบัด	อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป	จำนวนเกล็ดเลือด ^d
ค่าคงที่	1						
ระดับฮีโมโกลบิน ^a	-0.99	1					
สูตรยาเคมีบำบัด (1) ^b	0.03	-0.12	1				
สูตรยาเคมีบำบัด (2) ^c	0.19	-0.24	0.36	1			
การได้รับการฉายรังสีก่อนได้รับยาเคมีบำบัด	0.05	-0.07	-0.02	0.11	1.00		
อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป	0.07	-0.11	0.25	0.17	-0.07	1	
จำนวนเกล็ดเลือด ^d	0.12	-0.14	-0.05	0.03	-0.17	0.10	1

^a ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรก (gm/dL)

^b สูตรยาเคมีบำบัด (1) หมายถึง สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วยและสูตร classical CMF

^c สูตรยาเคมีบำบัด (2) หมายถึง สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วย

^d จำนวนเม็ดเกล็ดเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรกน้อยกว่า 250,000 cells/mm³

5.2 การประเมินประสิทธิภาพในการทำนายและการทดสอบความตรงของสมการทำนาย

(1) ประสิทธิภาพในการทำนายของสมการทำนาย

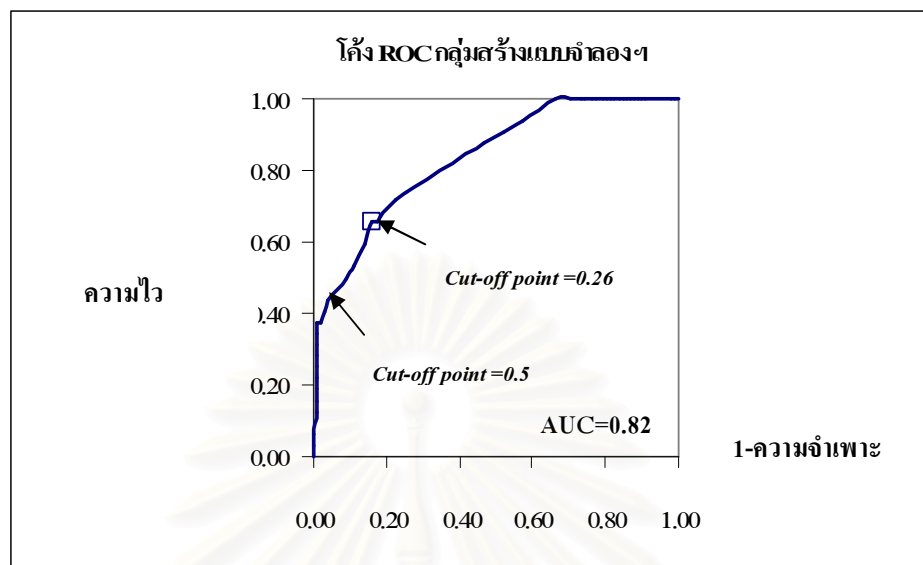
การประเมินประสิทธิภาพของเครื่องมือวินิจฉัย พิจารณาจากค่าความไว ความจำเพาะ ความถูกต้องในการทำนาย อัตราผลบวกคลวงและอัตราผลลบคลวง ซึ่งเครื่องมือวินิจฉัยที่ดีควรมีค่าความไว ความจำเพาะและความถูกต้องในการทำนายสูงแต่มีอัตราผลบวกเท็จและอัตราผลลบเท็จต่ำ อย่างไรก็ตามในทางคลินิกอาจต้องพิจารณาค่าทำนายการเป็นโรค ค่าทำนายการไม่เป็นโรค ค่าโอกาสการเป็นโรครจริงหลังการทดสอบถ้าผลการทดสอบให้ผลลบ(posttest likelihood if test negative) และค่าอัตราส่วนโอกาสเกิดเหตุการณ์ (likelihood ratio) ประกอบด้วย การหาค่าดังกล่าวทำได้โดยการสร้างตารางจำแนกกลุ่มเปรียบเทียบผลที่ได้จากสมการทำนายกับการตรวจพบภาวะโลหิตจาง (ตารางที่ 33) ซึ่งพบว่าสมการทำนายที่ได้มีความไวร้อยละ 45.2 ความจำเพาะร้อยละ 95.6 และความถูกต้องในการทำนายร้อยละ 82.8 โดยมีอัตราผลบวกเท็จร้อยละ 4.4 และอัตราผลลบเท็จร้อยละ 54.8 ค่าทำนายผลบวกร้อยละ 77.8 ค่าทำนายผลลบร้อยละ 83.6 ค่า posttest likelihood if test negative ร้อยละ 16.3 ค่าอัตราส่วนโอกาสเกิดเหตุการณ์เท่ากับ 10.27 ที่จุดตัดของโอกาสการเกิดภาวะโลหิตจางโดยการทำนาย (predicted probability) เป็น 0.5

ตารางที่ 33 ตารางจำแนกกลุ่มเปรียบเทียบผลที่ได้จากสมการทำนายกับการตรวจพบภาวะโลหิตจาง สำหรับผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=122)

ผลการทดสอบโดย สมการทำนาย	ผลจากการตรวจระดับฮีโมโกลบิน		รวม
	เกิดภาวะโลหิตจาง	ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	
เกิดภาวะโลหิตจาง	14	4	18
ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	17	87	104
รวม	31	91	122

การประเมินประสิทธิภาพในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยโดยการหาค่าต่างๆ ข้างต้นขึ้นกับค่าจุดตัดของโอกาสการเกิดภาวะโลหิตจาง เมื่อมีการเปลี่ยนจุดตัดของโอกาสการเกิดภาวะโลหิตจาง จะต้องมีการคำนวณค่าต่างๆ เหล่านี้ใหม่ การประเมินประสิทธิภาพในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยจึงอาจพิจารณาจากพื้นที่ใต้โค้ง ROC ซึ่งไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อมีการเปลี่ยนค่าจุดตัดโอกาสการเกิดภาวะโลหิตจาง และยังสามารถเลือกจุดตัดที่ให้ค่าความไว และความจำเพาะที่เหมาะสมในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรครกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรครได้อีกด้วย ในการศึกษาที่กำหนดให้พื้นที่ใต้โค้งที่ ≥ 0.7 หมายความว่าสมการทำนายสามารถแยกกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางกับกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะโลหิต

งานได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งพื้นที่ใต้โค้ง ROC ของกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (รูปที่ 9) เท่ากับ 0.82 (95%CI: 0.73-0.90)



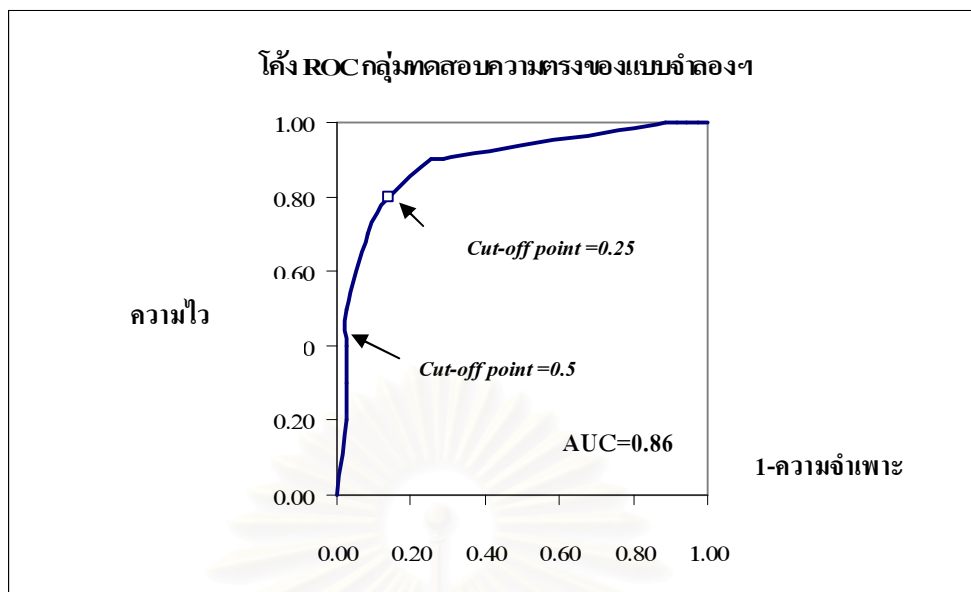
รูปที่ 9 โค้ง ROC ของสมการทำนายโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดของกลุ่มสร้างแบบจำลอง (N=122)

(2) การทดสอบความตรงของสมการทำนาย

เมื่อนำสมการทำนายไปทดสอบความตรงในผู้ป่วยกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ จำนวน 41 ราย ที่มีค่าของตัวแปรครบทั้ง 11 ตัว (ตารางที่ 34) พบว่าให้ผลใกล้เคียงกับกลุ่มสร้างแบบจำลองโดยมีความไวร้อยละ 55.6 ความจำเพาะร้อยละ 96.9 และความถูกต้องในการทำนายร้อยละ 87.8 โดยมีอัตราผลบวกเท็จร้อยละ 3.1 และอัตราผลลบเท็จร้อยละ 44.4 ค่าทำนายผลบวกร้อยละ 83.3 ค่าทำนายผลลบร้อยละ 88.6 ค่า posttest likelihood if test negative ร้อยละ 11.4 ค่าอัตราส่วนโอกาสเกิดเหตุการณ์เท่ากับ 16.35 ที่จุดตัดของโอกาสการเกิดภาวะโลหิตจางโดยการทำนายเป็น 0.5 และพื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 0.86 (95%CI: 0.70-1.02) (รูปที่ 10) แสดงว่าสมการทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางมีประสิทธิภาพในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยถูกต้องสูง

ตารางที่ 34 ตารางจำแนกกลุ่มเปรียบเทียบผลที่ได้จากสมการทำนายกับการตรวจพบภาวะโลหิตจางสำหรับผู้ป่วยกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (N=41)

ผลการทดสอบโดย สมการทำนาย	ผลจากการตรวจระดับฮีโมโกลบิน		รวม
	เกิดภาวะโลหิตจาง	ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	
เกิดภาวะโลหิตจาง	5	1	6
ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง	4	31	35
รวม	9	32	41



รูปที่ 10 โค้ง ROC ของสมการทำนายโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดของทดสอบความตรงแบบจำลองฯ (N=41)

เมื่อพิจารณาค่าความไว และความจำเพาะของสมการทำนายพบว่าจุดตัดของโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางโดยการทำนายที่กำหนดไว้เบื้องต้นคือ 0.5 จะให้ค่าความไวค่อนข้างต่ำแต่มีความจำเพาะค่อนข้างสูง ไม่เหมาะสมกับการนำไปใช้เป็นเครื่องมือคัดกรองโรคที่ต้องการความไวในการวินิจฉัยสูง ซึ่งจากโค้ง ROC สามารถพิจารณาเลือกจุดตัดของโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางโดยการทำนายใหม่เป็น 0.26 ทำให้ค่าความไวสูงขึ้นเป็นร้อยละ 74.2 ความจำเพาะร้อยละ 78.0 ความถูกต้องในการทำนายร้อยละ 77.0 ในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ และที่จุดตัดของโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางโดยการทำนายเป็น 0.25 มีความไวเป็นร้อยละ 88.9 ความจำเพาะร้อยละ 84.4 ความถูกต้องในการทำนายร้อยละ 85.4 ในกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ

5.3 การสร้างแบบจำลองในรูปคะแนนความเสี่ยง

เนื่องจากสมการที่ได้อยู่ในรูปของเอกซ์โปเนนเชียลทำให้การนำไปใช้ไม่สะดวก ผู้วิจัยจึงทำการแปลงค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (beta coefficient) ของตัวแปรต่างๆ ที่อยู่ในสมการที่ 2 ทั้ง 6 ตัวเป็นคะแนนความเสี่ยงของปัจจัยนั้นๆ โดยการปรับค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เป็นเลขจำนวนเต็ม (ตารางที่ 35) ส่วนระดับฮีมोगلوبินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งเป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) ผู้วิจัยทำการแปลงเป็นคะแนนความเสี่ยงโดยนำค่าระดับฮีมोगلوبินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดที่ตรวจวัดได้หารด้วย 2 ซึ่งค่าที่คำนวณได้จะเป็นค่าลบเนื่องจากค่า Odds ratio ของตัวแปรระดับฮีมोगلوبินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า 1 ซึ่งหมายความว่าถ้าผู้ป่วยมีระดับฮีมोगلوبินก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัดรอบแรกสูงโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดจะ

ลดลง จากนั้นนำค่าคะแนนความเสี่ยงของตัวแปรทั้งหมดไปคำนวณเป็นคะแนนความเสี่ยงรวมของผู้ป่วยแต่ละรายและบวกด้วยจำนวนเต็มเพื่อให้คะแนนความเสี่ยงทุกค่าในชุดข้อมูลมีค่าเป็นบวก ตามสมการทำนายที่ 3 ซึ่งในการศึกษามีผู้ป่วยจำนวน 176 รายที่มีค่าของตัวแปรในแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงครบทั้ง 6 ตัว มีการกระจายของคะแนนความเสี่ยงกับโอกาสการเกิดภาวะโลหิตจางเป็นเส้นโค้งดังรูปที่ 11

ตารางที่ 35 คะแนนความเสี่ยงของปัจจัยทำนาย

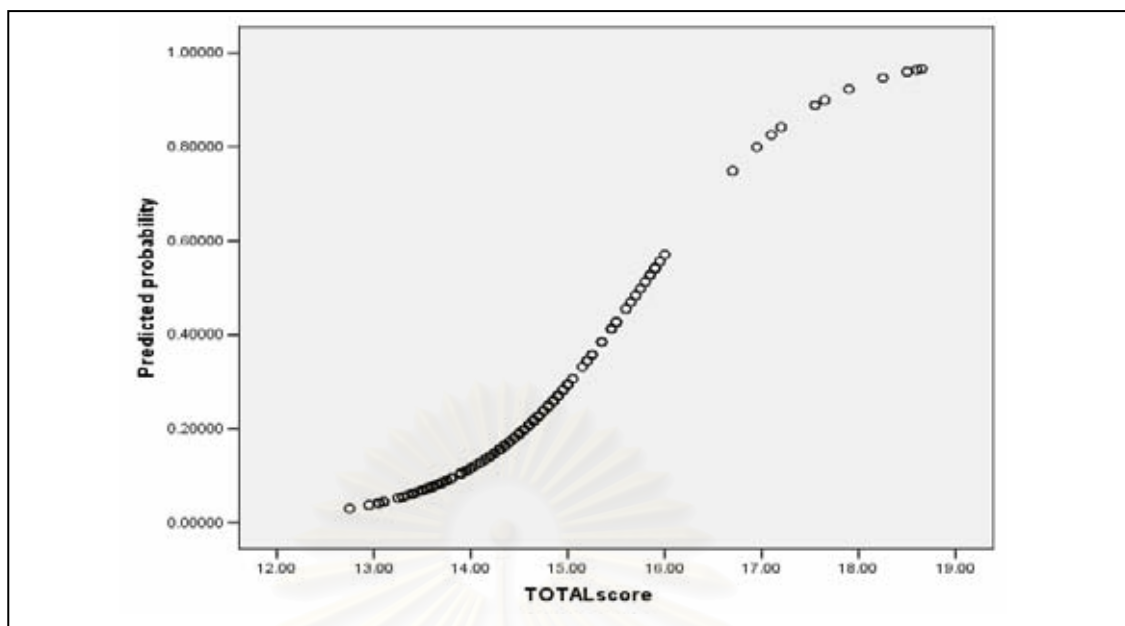
ตัวแปร	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์	คะแนน
1. ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด	-0.95	$-(Hgb1) \div 2$
2. จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 250,000 cells/mm ³	1.12	1
3. สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม anthracyclines ประกอบด้วยและสูตร classical CMF	1.00	1
4. สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม taxanes ประกอบด้วย	4.21	4
5. อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป	1.52	1
6. ได้รับการฉายรังสีก่อนได้รับยาเคมีบำบัด	0.76	1

แบบจำลองในรูปคะแนนความเสี่ยง (สมการที่ 3)

$$\text{คะแนนความเสี่ยง} = 20 - (Hgb1)/2 + 1 \times PLT1 + 1 \times AGE + 1 \times \text{Regimen}(1) + 4 \times \text{Regimen}(2) + 1 \times RT1$$

โดย

Hgb1	หมายถึง	ระดับฮีโมโกลบินก่อนให้ยาเคมีบำบัด
Regimen(1)	หมายถึง	สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ (1) (ถ้าเป็นสูตร AC, FEC, FAC และ classical CMF =1 สูตรอื่นๆ=0)
Regimen(2)	หมายถึง	สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ (2) (ถ้าเป็นสูตร EC, TAC, AC ตามด้วย T และ FEC ตามด้วย T =1 สูตรอื่นๆ=0)
PLT1	หมายถึง	จำนวนเกล็ดเลือดก่อนให้ยาเคมีบำบัด (ถ้า < 250,000 cells/mm ³ =1, ≥ 250,000 cells/mm ³ =0)
RT(1)	หมายถึง	ลำดับการได้รับการฉายรังสี (1) (ถ้าได้รับการฉายรังสีก่อนได้รับยาเคมีบำบัด =1, อื่นๆ =0)
AGE	หมายถึง	อายุของผู้ป่วย (ถ้า ≥ 65 ปี =1, < 65 ปี =0)

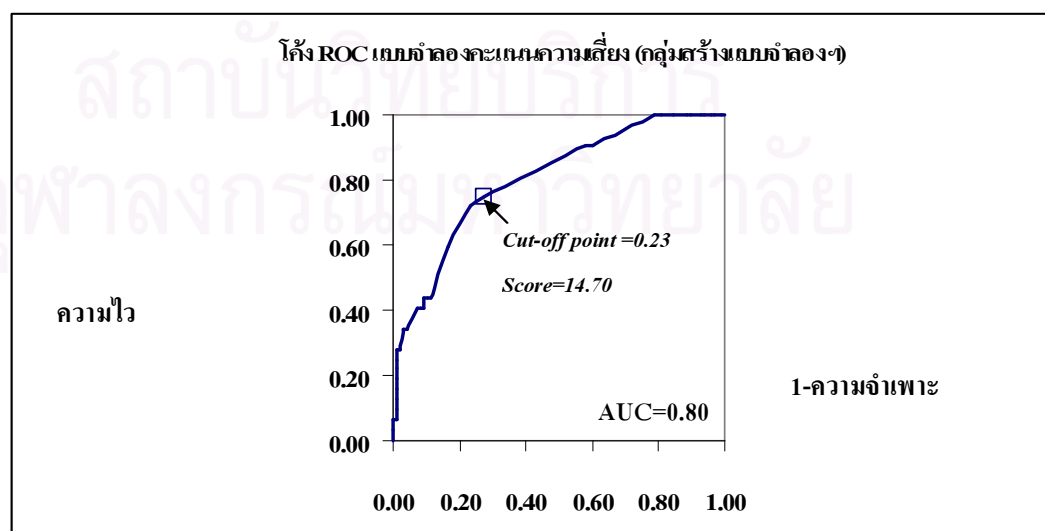


รูปที่ 11 ความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนความเสี่ยงกับค่าโอกาสเกิดภาวะโลหิตจางจากการทำนาย(N=176)

5.4 ประสิทธิภาพในการทำนายและการทดสอบความตรงของแบบจำลองคะแนนความเสี่ยง

(1) ประสิทธิภาพในการทำนายของแบบจำลองคะแนนความเสี่ยง

เมื่อคำนวณคะแนนความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางของผู้ป่วยแต่ละรายแล้วจะสามารถหาค่าความไว ความจำเพาะและความถูกต้องของการทำนายได้ และนำมาสร้างโค้ง ROC ของแบบจำลองคะแนนความเสี่ยง พบว่าแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงมีพื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 0.80 (95%CI: 0.71-0.89) ในผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ หมายความว่าแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงที่ได้ยังคงมีประสิทธิภาพสูงในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางกับกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง (รูปที่ 12)



รูปที่ 12 โค้ง ROC ของแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงของผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=130)

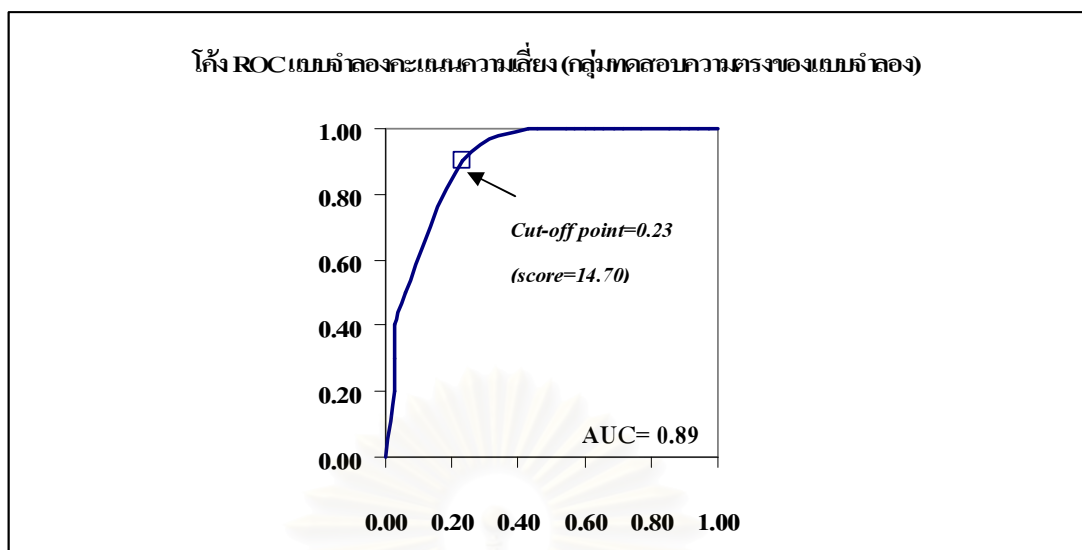
การกำหนดระดับกั้น (threshold) ของคะแนนความเสี่ยงจะพิจารณาจากจุดตัดที่ให้ค่าความไว และความจำเพาะสูง ซึ่งจากโค้ง ROC ของแบบจำลองคะแนนความเสี่ยง (รูปที่ 12) และจากการคำนวณค่าความไว ความจำเพาะของคะแนนความเสี่ยงที่เป็นจุดตัดต่างๆ (ตารางที่ 36) พบว่าคะแนนความเสี่ยงที่เป็นจุดตัดเท่ากับ 14.70 จะให้ค่าความไวร้อยละ 75 ความจำเพาะร้อยละ 72.4 สามารถใช้เป็นระดับกั้นในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางกับกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะโลหิตจางได้อย่างมีประสิทธิภาพ มีความถูกต้องในการทำนายร้อยละ 73.1 และอัตราส่วนโอกาสเกิดเหตุการณ์เท่ากับ 2.71 โดยมีค่าโอกาสของการเกิดภาวะโลหิตจางโดยการทำนายเท่ากับ 0.23

ตารางที่ 36 ค่าความไว ความจำเพาะของคะแนนความเสี่ยงที่เป็นจุดตัดต่างๆ ของผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ (N=130)

คะแนนที่เป็นจุดตัด	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	ความถูกต้อง (ร้อยละ)	อัตราส่วนโอกาสเกิดเหตุการณ์
14.50	84.4	57.1	62.3	1.97
14.60	84.4	61.2	65.4	2.18
14.70	75.0	72.4	73.1	2.71
14.80	71.8	76.5	75.4	3.06
14.90	59.4	83.7	77.7	3.64

(2) การทดสอบความตรงของแบบจำลองคะแนนความเสี่ยง

เมื่อนำแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงไปทดสอบความตรงในผู้ป่วยกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ พบว่าแบบจำลองยังคงมีประสิทธิภาพสูงในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง โดยมีพื้นที่ใต้โค้ง ROC ของแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงเป็น 0.89 (95%CI: 0.79-0.98) ในผู้ป่วยกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ (รูปที่ 13) และคะแนนความเสี่ยงที่เป็นจุดตัดเท่ากับ 14.70 จะให้ค่าความไวร้อยละ 90 ความจำเพาะร้อยละ 77.1 ความถูกต้องในการทำนายร้อยละ 80.0 และอัตราส่วนโอกาสเกิดเหตุการณ์ 3.90 โดยมีค่าโอกาสการเกิดภาวะโลหิตจางโดยการทำนายเท่ากับ 0.23 หมายความว่าแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงที่ได้สามารถนำไปใช้ทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดได้ถูกต้องสูง



รูปที่ 13 โค้ง ROC ของคะแนนความเสี่ยงของกลุ่มทดสอบความตรงแบบจำลองฯ (N=45)

เมื่อเปรียบเทียบแบบจำลองที่ได้กับแบบจำลองของ Dranitsaris (ตารางที่ 37) ซึ่งเป็นการวิจัย โดยการศึกษาย้อนหลังเช่นเดียวกันกับการวิจัยนี้ จึงมีข้อจำกัดในการวิเคราะห์โดยสามารถวิเคราะห์ได้ เฉพาะตัวแปรที่มีการบันทึกไว้เท่านั้น ในการศึกษาของ Dranitsaris ได้นำผู้ป่วยที่ได้รับการเติมเลือด ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเข้าร่วมการวิจัยด้วยและไม่ได้ระบุเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเกี่ยวกับ ประวัติการได้รับการฉายรังสี การได้รับฮอร์โมนอิริโทรโพอิตินก่อนการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งอาจทำให้ ระดับฮีโมโกลบินที่ตรวจวัดได้ไม่ใช่ค่าที่แท้จริง และเกิดอคติในการคัดเลือกผู้ป่วยได้ นอกจากนี้ใน การศึกษาของ Dranitsaris ไม่มีการระบุถึงข้อมูลของตัวแปรหลายตัวที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิด ภาวะโลหิตจาง เช่น โรคที่เป็นร่วมด้วย การประเมินภาวะโภชนาการ การได้รับการฉายรังสี เป็นต้น ซึ่งอาจเกิดจากการไม่ได้รับการประเมินและบันทึกไว้เช่นเดียวกับการศึกษานี้

แบบจำลองฯ ในการศึกษานี้มีตัวแปร 4 ตัวได้แก่ (1) ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (2) จำนวนเกล็ดเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า $250,000 \text{ cells/mm}^3$ (3) อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป และ (4) ชนิดของสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ สามารถทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางได้เช่นเดียวกับแบบจำลอง ของ Dranitsaris (31) แต่ในการศึกษานี้ไม่พบว่าการได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อตั้งแต่รอบของ การให้ยาที่ 1 มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจาง เนื่องจากมีผู้ป่วยเพียงรายเดียว ที่ได้รับยาเคมี บำบัดสูตร TAC ซึ่งมีฤทธิ์กดไขกระดูกมากจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อ เมื่อคิดเป็น สัดส่วนผู้ป่วยมีค่าน้อยมาก (ร้อยละ 0.7) ทำให้ไม่สามารถพบความสัมพันธ์ดังกล่าว ในขณะที่การศึกษา ของ Dranitsaris มีผู้ป่วยถึงร้อยละ 5 ที่ได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อ ส่วนตัวแปรรอบของการให้ ยาในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์เมื่อทำการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวจึงไม่นำมาวิเคราะห์ต่อใน การวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร ในขณะที่การศึกษาของ Dranitsaris พบความสัมพันธ์ของรอบของการ ให้ยากับการเกิดภาวะโลหิตจางเมื่อวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร

กลับไม่พบความสัมพันธ์ อย่างไรก็ตาม Dranitsaris ยังคงเก็บตัวแปรนี้ไว้ในแบบจำลอง ในการศึกษานี้พบว่าลำดับการฉายรังสีมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางด้วย ในขณะที่ Dranitsaris ไม่มีการนำตัวแปรนี้มาร่วมทำการวิเคราะห์ด้วย แบบจำลองของ Dranitsaris มีความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องสูงกว่าแบบจำลองที่ได้จากการวิจัยนี้ อย่างไรก็ตามค่าพื้นที่ใต้โค้ง ROC ซึ่งใช้ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเครื่องมือแต่ละชนิดมีค่าใกล้เคียงกัน

ตารางที่ 37 เปรียบเทียบแบบจำลองที่ได้จากการวิจัยนี้กับแบบจำลองของ Dranitsaris

การศึกษา	Dranitsaris	สุรรัตน์
รูปแบบการวิจัย	การศึกษาย้อนหลัง	การศึกษาย้อนหลัง
จำนวนตัวอย่าง		
กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ	221	135
กลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ	110	45
กลุ่มทดสอบความตรงภายนอก	119	-
นิยามภาวะโลหิตจาง	Hgb \leq 10 gm/dL	Hgb \leq 11 gm/dL
ปัจจัยทำนาย	(1) ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (2) ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 รอบการให้ยา (3) อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป (4) จำนวนเกล็ดเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัด $\leq 200 \times 10^3$ cells/mm ³ (5) การได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อ (6) ชนิดของสูตรยาเคมีบำบัด	(1) ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (2) อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป (3) จำนวนเกล็ดเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัด $< 250 \times 10^3$ cells/mm ³ (4) ชนิดของสูตรยาเคมีบำบัด (5) ลำดับการฉายรังสี
ประสิทธิภาพของแบบจำลองคะแนนความเสี่ยง		
ความไว ^a	83.5	75.0
ความจำเพาะ ^a	92.3	72.4
ความถูกต้อง ^a พื้นที่ใต้โค้ง ROC	91.0	73.1
- กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ	0.95	0.80
- กลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ	0.88	0.89
- กลุ่มทดสอบความตรงภายนอกของแบบจำลองฯ	0.84	-

^a เป็นค่าที่วัดจากผู้ป่วยในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ

6. การประยุกต์ใช้แบบจำลองคะแนนความเสี่ยงทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางในทางคลินิก

ผู้ป่วยแต่ละรายในการศึกษาได้รับการคำนวณคะแนนความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจาง ซึ่งคะแนนความเสี่ยงแต่ละคะแนนนั้นมีค่าโอกาสการเกิดภาวะโลหิตจางแตกต่างกัน จากโค้ง ROC ของแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงข้างต้นพบว่าคะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 14.70 เป็นระดับกึ่งที่เหมาะสมในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะโลหิตจาง ดังนั้นผู้ป่วยที่มีคะแนนความเสี่ยงน้อยกว่า 14.70 เป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะโลหิตจาง

ผู้วิจัยทำการแบ่งคะแนนความเสี่ยงเป็นระดับความเสี่ยงต่างๆ 4 ระดับ (ตารางที่ 38) คือ ระดับที่ 1 มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะโลหิตจาง ระดับที่ 2 มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะโลหิตจาง ระดับที่ 3 มีความเสี่ยงปานกลางต่อการเกิดภาวะโลหิตจาง และระดับที่ 4 มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะโลหิตจาง ซึ่งในแต่ละระดับมีค่าโอกาสการเกิดภาวะโลหิตจางแตกต่างกันและสามารถใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจให้การดูแลผู้ป่วยได้ง่ายขึ้น เช่น ถ้าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงอาจพิจารณาส่งตรวจการแปรรูปอนุของธาตุเหล็ก เช่น serum ferritin และ Total iron binding capacity (TIBC) เป็นต้น ร่วมกับการให้ธาตุเหล็กเสริมตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและติดตามระดับฮีโมโกลบินอย่างใกล้ชิด ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับคะแนนความเสี่ยงปานกลางแต่มีโรคทางระบบหลอดเลือดและหัวใจ หรือ โรคปอด เป็นร่วมด้วยก็อาจให้การดูแลผู้ป่วยเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงและต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิด เมื่อผู้ป่วยเริ่มมีแนวโน้มของการลดลงของระดับฮีโมโกลบินหรือมีอาการของโรคที่เป็นร่วมด้วยเพิ่มขึ้น ก็อาจพิจารณาให้การรักษาภาวะโลหิตจางได้ทันทีโดยการให้ฮอร์โมนอีริโทรโพอเอติน เป็นต้น และเพื่อให้ผู้ป่วยทุกรายได้รับการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางจึงอาจระบุให้เป็นส่วนหนึ่งในใบสั่งการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (รูปที่ 14)

ตารางที่ 38 โอกาสเกิดภาวะโลหิตจางจำแนกตามระดับคะแนนความเสี่ยง

ระดับความเสี่ยง	คะแนนความเสี่ยง	โอกาสเกิดภาวะโลหิตจาง	อัตราการเกิดภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ)
ระดับที่ 1 ความเสี่ยงต่ำมาก	<14.70	<0.23	9.6
ระดับที่ 2 ความเสี่ยงต่ำ	14.70-15.75	0.23-0.50	33.3
ระดับที่ 3 ความเสี่ยงปานกลาง	15.76-16.70	0.51-0.75	57.1
ระดับที่ 4 ความเสี่ยงสูง	>16.70	>0.75	85.7

KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL																								
ชื่อ _____	อายุ _____ ปี HN _____																							
B.W _____ kg. Ht _____ cm.	BSA _____ m ² PS _____																							
CBC: Hgb _____ gm/dL WBC _____ /mm ³ ANC _____ / mm ³ Plt. _____ X10 ³ / mm ³																								
PROTOCOL _____ CMF _____ CYCLE ที่ _____ /6																								
ORDER FOR CHEMOTHERAPY																								
PREMEDICATION																								
<ul style="list-style-type: none"> ● NSS 100 cc IV free flow ● Ondansetron 8 mg IV push before chemotherapy 30 min ● Dexamethasone 10 mg IV before chemotherapy 30 min ● CPM 10 mg IV before chemotherapy 30 min 																								
CHEMOTHERAPY																								
● Methotrexate (40 mg/m ²) _____ mg	IV push																							
● Cyclophosphamide(600 mg/m ²) _____ mg	in NSS _____ ml drip in _____ min																							
● 5-Fluorouracil (600 mg/m ²) _____ mg	in NSS _____ ml drip in _____ min																							
ORDER FOR SUPPORTIVE CARE																								
<ul style="list-style-type: none"> ● Domperidone Sig 1x3 ac # 10 tab for D2-D4 ● Metocloplamide Sig 1 tab prn q 6 h for nausea/vomiting # 10 tab ● Vitamin B1-6-12 Sig 1x3 pc # 60 tab ● Ativan 1 mg Sig. 1 tab PO hs prn for insomnia # 10 tab 																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">RISK OF ANEMIA</th> <th style="text-align: left;">Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/> Hgb _____ (gm/dL) ÷ 2</td> <td style="text-align: center;">- _____</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Age ≥ 65 yr</td> <td style="text-align: center;">+1</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> PLT < 250x10³/mm³</td> <td style="text-align: center;">+1</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> RT before CT</td> <td style="text-align: center;">+1</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Regimen AC,FEC,FAC, CMF (oral)</td> <td style="text-align: center;">+1</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Regimen EC,TAC,AC then T, FEC then T</td> <td style="text-align: center;">+4</td> </tr> <tr> <td>TOTAL SCORE</td> <td style="text-align: center;">=====</td> </tr> </tbody> </table>	RISK OF ANEMIA	Score	<input type="checkbox"/> Hgb _____ (gm/dL) ÷ 2	- _____	<input type="checkbox"/> Age ≥ 65 yr	+1	<input type="checkbox"/> PLT < 250x10 ³ /mm ³	+1	<input type="checkbox"/> RT before CT	+1	<input type="checkbox"/> Regimen AC,FEC,FAC, CMF (oral)	+1	<input type="checkbox"/> Regimen EC,TAC,AC then T, FEC then T	+4	TOTAL SCORE	=====	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">RISK LEVEL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Score</td> </tr> <tr> <td>≤14.7 lowest risk (prob<0.24)</td> </tr> <tr> <td>14.71-15.75 low risk (prob 0.24-0.5)</td> </tr> <tr> <td>15.76-16.70 moderate risk (prob 0.51-0.75)</td> </tr> <tr> <td>>16.70 high risk (prob>0.75)</td> </tr> <tr> <td>(Developed and Validated by Chanprasert,S. Wongwiwatthananut, S.& Sriuranpong, V)</td> </tr> </tbody> </table>	RISK LEVEL	Score	≤14.7 lowest risk (prob<0.24)	14.71-15.75 low risk (prob 0.24-0.5)	15.76-16.70 moderate risk (prob 0.51-0.75)	>16.70 high risk (prob>0.75)	(Developed and Validated by Chanprasert,S. Wongwiwatthananut, S.& Sriuranpong, V)
RISK OF ANEMIA	Score																							
<input type="checkbox"/> Hgb _____ (gm/dL) ÷ 2	- _____																							
<input type="checkbox"/> Age ≥ 65 yr	+1																							
<input type="checkbox"/> PLT < 250x10 ³ /mm ³	+1																							
<input type="checkbox"/> RT before CT	+1																							
<input type="checkbox"/> Regimen AC,FEC,FAC, CMF (oral)	+1																							
<input type="checkbox"/> Regimen EC,TAC,AC then T, FEC then T	+4																							
TOTAL SCORE	=====																							
RISK LEVEL																								
Score																								
≤14.7 lowest risk (prob<0.24)																								
14.71-15.75 low risk (prob 0.24-0.5)																								
15.76-16.70 moderate risk (prob 0.51-0.75)																								
>16.70 high risk (prob>0.75)																								
(Developed and Validated by Chanprasert,S. Wongwiwatthananut, S.& Sriuranpong, V)																								
Sign _____ MD code _____																								
Sign(Staff) _____ Code _____																								

รูปที่ 14 การนำเครื่องมือประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางไปใช้

จากการศึกษาถึงผลการใช้ฮอร์โมนอิริโทรโพอิตินในผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางที่ระดับความรุนแรงขั้นเล็กน้อยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงขั้นปานกลางขึ้นไป พบว่าการใช้ฮอร์โมนอิริโทรโพอิตินสามารถลดอัตราการเดิมเลือดและจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินลดลงต่ำกว่า 10 gm/dL เมื่อเริ่มการรักษาตั้งแต่ภาวะโลหิตจางยังอยู่ในระดับความรุนแรงต่ำได้อย่างมีนัยสำคัญ (RR; 0.55, 95% CI; 0.42-0.73 และ RR; 0.44, 95% CI; 0.33-0.57) ตามลำดับ (75) แสดงว่าการแก้ไขภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงสูงจะยากกว่าผู้ป่วยที่มีความรุนแรงต่ำกว่า ซึ่งแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางช่วยระบุกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางก่อนที่จะให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด สามารถใช้เป็นข้อมูลประกอบการให้การดูแลติดตามผู้ป่วยเพื่อให้การรักษาภาวะโลหิตจางได้ทันเวลาที่

ถึงแม้ว่าภาวะโลหิตจางไม่ได้เป็นอาการพิษที่จำกัดขนาดยา (dose-limiting toxicity) ทำให้ต้องมีการลดขนาดยาหรือเพิ่มระยะห่างของรอบการให้ยาเช่นเดียวกับภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ แต่ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ความเข้มข้นของขนาดยาสัมพัทธ์เฉลี่ยน้อยกว่าร้อยละ 85 เกิดภาวะโลหิตจางร้อยละ 19.2 โดยที่แพทย์ไม่ได้ระบุว่าเป็นสาเหตุใดในเวชระเบียน อย่างไรก็ตามภาวะโลหิตจางมีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิดรวมทั้งมะเร็งเต้านม (24, 25) และคุณภาพชีวิตทั้งในระยะสั้นและระยะยาวของผู้ป่วย (32, 33, 55-57) ซึ่งปัจจุบันคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นมิติคุณภาพการรักษาที่ต้องพิจารณาเป็นอันดับต้นๆ โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งที่มีอัตราการรอดชีวิตและอัตราการหายขาดสูงเช่นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเป็นต้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะในการวิจัย

สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ โดยการศึกษาย้อนหลังเพื่อทำการสร้างแบบจำลองทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดและทดสอบความตรงของแบบจำลองฯที่ได้ โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2547 ถึงวันที่ 31 มีนาคม 2550 มีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 180 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการสุ่มโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS เข้าสู่กลุ่มผู้ป่วยสำหรับสร้างแบบจำลองฯ จำนวน 135 รายและกลุ่มผู้ป่วยสำหรับทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ จำนวน 45 ราย ซึ่งไม่มีความแตกต่างของข้อมูลคุณลักษณะ สภาวะของโรคและการรักษา และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องระหว่างกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ

ผู้ป่วยเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด 43 ราย (ร้อยละ 23.9) ส่วนใหญ่อยู่ในระดับความรุนแรงขั้นต่ำ (ร้อยละ 86) มีผู้ป่วยเพียง 17 รายที่ได้รับการรักษา (ร้อยละ 39.5) โดย 16 ราย เป็นการให้ธาตุเหล็กเสริม และอีก 1 รายเป็นการเติมเลือดร่วมกับการให้ธาตุเหล็กเสริม จากการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบหลายตัวแปรพบว่าตัวแปรที่สามารถทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางจากการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดได้ ได้แก่ (1) ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (2) จำนวนเกล็ดเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า $250,000 \text{ cells/mm}^3$ (3) อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป (4) ได้รับการฉายรังสีก่อนได้รับยาเคมีบำบัด และ (5) ชนิดของสูตรยาเคมีบำบัด สามารถสร้างเป็นแบบจำลองคะแนนความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางได้ดังนี้

$$\begin{aligned} \text{คะแนนความเสี่ยง} &= 20 - (\text{ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด} \div 2) + 1 \text{ (ถ้าจำนวนเกล็ด} \\ &\text{เลือดน้อยกว่า } 250,000 \text{ cells/mm}^3) + 1 \text{ (ถ้าอายุตั้งแต่ 65 ปี ขึ้นไป)} \\ &+ 1 \text{ (ถ้าได้รับการฉายรังสีก่อนได้รับยาเคมีบำบัด)} + 1 \text{ (ถ้าได้รับยาเคมีบำบัด} \\ &\text{สูตรที่มี anthracyclines ประกอบด้วยและสูตร classical CMF)} \\ &+ 4 \text{ (ถ้าได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มี taxanes ประกอบด้วย)} \end{aligned}$$

แบบจำลองคะแนนความเสี่ยงที่ได้มีความไวร้อยละ 75.0 ความจำเพาะร้อยละ 72.4 ความถูกต้องในการทำนายร้อยละ 73.1 ในผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ และ ความไวร้อยละ 90 ความจำเพาะร้อยละ 77.1 ความถูกต้องในการทำนายร้อยละ 80 ในผู้ป่วยกลุ่มทดสอบความตรงของ

แบบจำลองฯ โดยคะแนนความเสี่ยงเท่ากับ 14.70 เป็นระดับกั้นหรือเป็นจุดตัดสินใจในการเลือกมาใช้ที่เหมาะสม มีโอกาสการเกิดภาวะโลหิตจางเป็น 0.23 ซึ่งแบบจำลองฯ ที่ได้มีประสิทธิภาพในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะโลหิตจางสูง โดยมีพื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 0.80 (95%CI: 0.71-0.89) ในผู้ป่วยกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ และ 0.89 (95%CI: 0.79-0.98)

ข้อจำกัดการวิจัย

การวิจัยนี้ได้พยายามลดอคติต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้น เช่น อคติในการคัดเลือกผู้ป่วยโดยการศึกษารายชื่อของผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดในระยะเวลาที่กำหนด และกำหนดให้เฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินอยู่ในเกณฑ์ปกติเข้าร่วมการศึกษา เป็นต้น อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดบางประการ คือ

1. การวิจัยนี้ดำเนินการวิจัยโดยการศึกษาย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลตัวแปรที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยบางรายขาดหายไปจากการบันทึกไม่ครบถ้วน หรือไม่ได้รับการประเมินขณะทำการรักษา เช่น ระดับแอลบูมินและระดับโปรตีนก่อนให้ยาเคมีบำบัด เป็นต้น ซึ่งระดับสมรรถภาพการทำกิจวัตรและระดับโปรตีนก่อนให้ยาเคมีบำบัดมีแนวโน้มที่จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจาง (OR=5.33, 95%CI; 0.89-31.92 และ OR=46.02, 95%CI; 1.16-1,823.13 ตามลำดับ) แต่จำนวนผู้ป่วยที่มีข้อมูลของตัวแปรเหล่านี้ในการศึกษานี้มีจำนวนน้อย ทำให้ไม่ได้นำตัวแปรเหล่านี้มาร่วมวิเคราะห์ความสัมพันธ์
2. ภาวะโลหิตจางในการศึกษานี้ หมายถึง การมีระดับฮีโมโกลบินก่อนให้ยาเคมีบำบัดแต่ละรอบของการให้น้ำน้อยกว่าหรือเท่ากับ 11 gm/dL ซึ่งไม่ใช่ระดับต่ำสุดที่เกิดจากการกดไขกระดูกของยาเคมีบำบัด เนื่องจากในการศึกษาก่อนหน้านี้มีผู้ป่วยส่วนน้อยที่ได้รับการติดตามความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดที่จุดต่ำสุดหลังได้รับยาเคมีบำบัด และในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเพียง 58 ราย (ร้อยละ 32.2) ที่มีผลการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดที่จุดต่ำสุด แต่ผู้ป่วยทุกรายจะมีผลตรวจเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัดแต่ละรอบ ผู้วิจัยจึงใช้ค่าที่ตรวจวัดได้ก่อนให้ยาเคมีบำบัดแทน ทำให้ระดับความรุนแรงของภาวะโลหิตจางในการศึกษานี้น้อยกว่าความเป็นจริงได้
3. ระดับฮีโมโกลบินที่ใช้ติดตามภาวะโลหิตจางในการศึกษานี้ใช้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเดียวกับที่แพทย์ใช้ประกอบการพิจารณาผลของยาเคมีบำบัด ซึ่งไม่ใช่ผลการตรวจวิเคราะห์โดยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงแห่งเดียว ผู้ป่วยอาจนำผลจากการตรวจวิเคราะห์โดยห้องปฏิบัติการอื่นมาได้ เนื่องจากอยู่ต่างจังหวัดหรืออยู่ไกลจากโรงพยาบาล หรือมีสิทธิประกันสุขภาพหรือประกันสังคมกับโรงพยาบาลอื่น ทำให้ไม่สะดวกที่จะมาตรวจเลือดที่โรงพยาบาล

จุพาลงกรณ์ในวันก่อนมารับยาเคมีบำบัดในแต่ละรอบของการให้ยา จึงอาจเกิดความผันแปรของค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ได้ อย่างไรก็ตามค่าอ้างอิงของการตรวจวัดค่าต่างๆ ของแต่ละสถานพยาบาลมีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อย (ไม่เกินร้อยละ 10)

- ขนาดตัวอย่าง ในการศึกษานี้ได้ออกแบบให้มีกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่มคือกลุ่มตัวอย่างในการสร้างแบบจำลองฯ และกลุ่มตัวอย่างสำหรับการทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ที่เป็นอิสระต่อกัน ซึ่งทำให้แบบจำลองฯ ที่ได้มีความเชื่อถือสูงกว่าการใช้กลุ่มตัวอย่างกลุ่มเดียวกัน โดยอัตราส่วนที่เหมาะสมสำหรับจำนวนตัวอย่างในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ กับกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ในแบบจำลองที่ผลลัพธ์มีค่าที่เป็นไปได้ 2 ค่า คำนวณจาก(72)

$$R = [1+(1-p)^{1/2}]^{-1}$$

โดย R หมายถึง สัดส่วนของจำนวนตัวอย่างในกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ
p หมายถึง จำนวนปัจจัยทำนาย

จากการศึกษาของ Dranitsaris พบว่ามีปัจจัยทำนาย 6 ปัจจัยที่สามารถทำนายการเกิดภาวะโลหิตจางได้ เมื่อคำนวณสัดส่วนของจำนวนตัวอย่างในกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ได้ประมาณร้อยละ 30 ผู้วิจัยควรสุ่มตัวอย่างเข้ากลุ่มสร้างแบบจำลองฯ และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ในอัตรา 2:1 แต่จำนวนตัวอย่างที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ที่กำหนดมีจำนวน 180 ราย หากต้องสุ่มผู้ป่วยเข้าสู่กลุ่มสร้างแบบจำลองฯ และกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ ในอัตรา 2:1 (แบ่งเป็น 120:60 ราย) อาจทำให้จำนวนตัวอย่างในการสร้างแบบจำลองฯ ที่มีข้อมูลของทุกปัจจัยทำนายน้อยกว่าจำนวนตัวอย่างที่คำนวณไว้ คือประมาณ 105 ราย ผู้วิจัยจึงทำการแบ่งกลุ่มตัวอย่างในอัตรา 3:1 แทน (แบ่งเป็น 135:45 ราย) เพื่อให้จำนวนตัวอย่างในกลุ่มสร้างแบบจำลองฯ ใกล้เคียงกับที่คำนวณได้ ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ จึงลดลง

นอกจากนี้ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้มาจากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมตั้งแต่ระยะที่ 1-4 แต่ในการศึกษานี้ต้องการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดซึ่งเป็นผู้ป่วยในระยะที่ 1-3 เท่านั้น เมื่อคำนวณอำนาจในทดสอบ ($1-\beta$) ของการศึกษาโดยคำนวณจากสูตรการคำนวณขนาดตัวอย่างของ Hsieh (68) พบว่าผู้ป่วย จำนวน 122 รายที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองฯ ยังคงมีอำนาจในการทดสอบสูง ($1-\beta = 0.826$) ในการตรวจพบความสัมพันธ์ของสูตรยาเคมีบำบัด FAC, FEC, AC และ classical CMF กับการเกิดภาวะโลหิตจางอย่างมีนัยสำคัญ (อัตราการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยที่ได้รับการยาเคมีบำบัดสูตร FAC, FEC, AC และ

classical CMF เป็นร้อยละ 29.7 อัตราการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CMF เป็นร้อยละ 9.1 และสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรเหล่านี้เป็นร้อยละ 50.6) ซึ่งเป็นสมมติฐานหลักของการศึกษานี้ แต่อาจไม่เพียงพอในการพบความสัมพันธ์ของปัจจัยอื่นๆ ที่อาจจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจาง เช่น ดัชนีมวลกาย และพื้นที่ผิวร่างกาย เป็นต้น

5. การนำไปใช้กว้างขวาง ถึงแม้ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษาของผู้วิจัยนี้มีความคล้ายคลึงกับลักษณะผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทย เช่น ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง 45-59 ปี ส่วนใหญ่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นชนิดท่อ มีผลตรวจการแสดงออกของสาร HER-2 ประมาณร้อยละ 20 เป็นต้น ซึ่งอาจจะทำให้สามารถนำแบบจำลองฯ ไปใช้ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางกับประชากรที่เป็นมะเร็งเต้านมกลุ่มอื่นได้ แต่ความแตกต่างของการกำหนดแนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมโดยเฉพาะสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในแต่ละสถาบัน อาจมีความแตกต่างกัน เช่น สูตรยาเคมีบำบัด CMF ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ให้แบบทุก 21 วันจำนวน 6 รอบการให้ยา แต่สถาบันทางการแพทย์อื่นๆ อาจใช้แบบการให้ยาวันที่ 1 และวันที่ 8 ทุก 28 วัน จำนวน 6 รอบการให้ยา เป็นต้น ซึ่งข้อมูลในการศึกษานี้ได้มาจากการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงแห่งเดียว ทำให้เป็นข้อจำกัดในการนำไปใช้
6. ความก้าวหน้าทางวิทยาการในการรักษาโรคมะเร็งที่มีการพัฒนาอย่างรวดเร็ว อาจทำให้มีการนำสูตรยาเคมีบำบัดใหม่ๆ มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย ซึ่งแบบจำลองฯ ไม่ครอบคลุมสูตรยาเคมีบำบัดนั้นๆ จึงไม่สามารถใช้แบบจำลองฯ ได้

ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยในอนาคต

1. ถึงแม้ว่าการศึกษานี้ได้ทำการทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ แต่กลุ่มตัวอย่างมีความคล้ายคลึงกับกลุ่มตัวอย่างที่ใช้สร้างแบบจำลองฯ คือ เป็นกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยาเคมีบำบัดในช่วงเวลาเดียวกัน และมีจำนวนน้อยกว่าที่กำหนดในเบื้องต้น จึงควรมีการทดสอบความตรงของแบบจำลองฯ กับกลุ่มตัวอย่างอื่นในจำนวนมากขึ้นและอาจทำพร้อมกันหลายแห่งด้วย
2. ในการศึกษาพบว่าตัวแปรบางตัว เช่น ระดับสมรรถภาพการทำงาน วัตร ระดับแอลบูมินและโปรตีนในร่างกาย ซึ่งเป็นดัชนีบ่งชี้ถึงภาวะขาดสารอาหารที่อาจเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะโลหิตจาง เป็นต้น ไม่ได้รับการตรวจวัดหรือประเมินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยจำนวนมาก ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางได้ ดังนั้นถ้าดำเนินการศึกษาแบบไปข้างหน้า จะทำให้มีการประสานงานกับแพทย์ผู้รักษาให้มีการประเมินหรือตรวจวัดตัวแปรเหล่านี้เพิ่มขึ้น รวมทั้งสามารถติดตามข้อมูลของตัวแปรอื่นๆ ทำให้ลดปัญหาข้อมูลขาดหาย

ได้ นอกจากนี้การที่ไม่ได้สัมภาษณ์ผู้ป่วยอาจทำให้ขาดข้อมูลเพื่อประกอบการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา เช่น โรคที่เป็นร่วมด้วยซึ่งผู้ป่วยอาจไม่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทำให้ไม่มีการระบุในเวชระเบียน เป็นต้น และการศึกษาไปข้างหน้ายังสามารถประเมินอาการของภาวะโลหิตจางร่วมได้ด้วยนอกเหนือจากการวัดจากระดับฮีโมโกลบินเพียงอย่างเดียว

3. การสร้างแบบจำลองฯ สามารถระบุกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางได้ ซึ่งเป็นเพียงขั้นตอนหนึ่งที่จะช่วยในการแก้ไขปัญหาที่อาจเกิดกับผู้ป่วย ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการจัดการภาวะโลหิตจางที่มีประสิทธิผล ถึงแม้ว่าการใช้ฮอร์โมนอีริโทรโพอेटินเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดและสามารถลดการเติมเลือดได้ แต่ฮอร์โมนอีริโทรโพอेटินที่จำหน่ายมีราคาแพง ซึ่งผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่สามารถใช้จ่ายนี้ได้เนื่องจากปัญหาทางเศรษฐกิจ จึงควรมีการศึกษาความคุ้มค่าและประสิทธิผลในผู้ป่วยมะเร็งชาวไทย โดยอาจใช้ผลการประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยเป็นข้อมูลประกอบการคัดเลือกผู้ป่วยได้
4. ในการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ของความเข้มข้นของขนาดยาสัมพัทธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางและผู้วิจัยไม่ได้นำตัวแปรขนาดของยาเคมีบำบัด เช่น ขนาดของยาในกลุ่ม anthracyclines เป็นต้น มาร่วมวิเคราะห์ เนื่องจากในการศึกษาทำการศึกษาผู้ป่วยทุกรายทำให้มีความหลากหลายของสูตรยาเคมีบำบัด ซึ่งขนาดของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับมีความสัมพันธ์กับฤทธิ์กดการทำงานของไขกระดูกและอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจาง ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาถึงผลของขนาดของยาเคมีบำบัดกับการเกิดภาวะโลหิตจางโดยทำการศึกษาในแต่ละสูตรยาเคมีบำบัด
5. จากข้อมูลที่ได้จากการวิจัย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 41.8 เกิดภาวะโลหิตจางตั้งแต่รอบของการให้ยาที่ 2 และ 3 ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีปัจจัยเสี่ยงแตกต่างกัน จากผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางในรอบของการให้ยาหลังๆ ซึ่งภาวะโลหิตจางที่เกิดขึ้นในรอบของการให้ยาต้นๆ อาจส่งผลกระทบต่อแผนการรักษาได้ จึงควรมีการศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจางในรอบของการให้ยาต้นๆ เทียบกับการเกิดภาวะโลหิตจางในรอบของการให้ยาหลังๆ
6. แบบจำลองที่ได้ใช้เฉพาะกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดเท่านั้น ซึ่งจากข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cisplatin และ etoposide ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งปอดรวมถึงผู้ป่วยมะเร็งของระบบทางเดินอาหารที่ได้รับการรักษาเคมีบำบัดเกิดภาวะโลหิตจางได้มาก จึงอาจมีการศึกษาและสร้างเครื่องมือในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งเหล่านี้เพิ่มมากขึ้น

รายการอ้างอิง

- (1) World Health Organization. Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020.[Online].2003. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>. [2006, April 4]
- (2) Parkin, M. D., Bray, F., Ferlay, J., and Pisani, P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55 (2005): 74-108.
- (3) American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2005-2006.[Online].2006. Available from: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005BrF.pdf>. [2006, April 12.]
- (4) Wibulpolprasert, S. Thailand health profile 2001-2004 [Online].2005. Available from: http://www.moph.go.th/ops/health_48/index_eng.htm. [2007, May 8.]
- (5) วีระวุฒิ คุหะเปรมะ. ปัญหามะเร็งที่พบบ่อยและการดูแลรักษาสำหรับแพทย์เวชปฏิบัติครอบครัว: สถานการณ์โรคมะเร็งของประเทศไทย. คลินิก. 245(21):(2548.): 375-81.
- (6) Sriplung, H., Sontipong, S., Martin, N., Wiangnon, S., Vootiprux, V., and Cheirsilpa, A., et al. Cancer Incidence in Thailand, 1995-1997. Asian Pac J Cancer Prev. 6(3): (2005): 276-81.
- (7) National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines in oncology-v.2.2006: breast cancer[Online].2006. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf. [2006, Sep 19]
- (8) Lindley, C. and Michaud, L.B. Breast cancer. In DiPiro, J.T., Wells, B. and Talbert, R. (eds), Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, pp. 2329-63. New York: McGraw-Hill, 2005.
- (9) Bonadonna, G., Valagussa, P., Moliterni, A., Zambetti, M., and Brambilla, C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. The Results of 20 Years of Follow-up. N Engl J Med. 332 (1995): 901-6.
- (10) Budman, D.R., Berry, D.A., Cirincione, C.T., Henderson, I.C., Wood, W.C., and Weiss, Carolyn, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 90 (1998): 1205-11.
- (11) Lyman, G.H., and Dale, D.C., Crawford, J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: A nationwide study of community practices. J Clin Oncol. 21 (2003): 4524-31.

- (12) Du, X.L., Osborne, C., and Goodwin, J.S. Population-based assessment of hospitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer. J Clin Oncol. 20 (2002): 4636-42.
- (13) Chang, J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice: evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. Eur J Cancer. 36 (2000): S11-S4.
- (14) Hassett, M.J., O'Malley, A.J., Pakes, J.R., Newhouse, J.P., and Earle, C.C. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. J Natl Cancer Inst. 98(16). (2006 Aug 16): 1108-17.
- (15) Prasertwitayakij, N. Adverse drug reaction monitoring on antineoplastic drugs in inpatients at Maharaj Nakorn Chiangmai Hospital. M.Sc in Pharm. pharmacology. Chulalongkorn university., 1999.
- (16) Weiss, G., and Goodnough, L.T. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 352 (2005): 1011-23.
- (17) Cohen, H.I., Dowling, T.C. and Goodin, S. Anemia in cancer and chronic kidney disease: clinical and financial considerations[Online].2005. Available from:
http://www.ashpadvantage.com/website_images/pdf/AnemiaOrthoWeb.pdf. [2006, April 14]
- (18) Schneider, M. Anaemia and cancer. Cancer Futures. 2(3-4) (2003): 141-48.
- (19) Curt, G.A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J.E., Horning, S.J., and Itri, L.M., et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. The Oncologist. 5 (2000.): 353-60.
- (20) Cella, D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue[Online abstract]. 1998.25(3 suppl 7). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?itool=abstractplus&db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=abstractplus&list_uids=9671330 [2007, April 19.].
- (21) Engert, A. Recombinant human erythropoietin in oncology: current status and further developments. Ann Oncol. 16 (2005): 1584-95.
- (22) Crawford, J., Cella, D., Cleeland, C.S., Cremieux. P.Y., Demetri, G.D., and Sarokhan, B.J., et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. Cancer. 95 (2002.): 888-95.

- (23) Cortesi, E., Gascon, P., Henry, D., Littlewood, T., Milroy, R., and Pronzato, P., et al. Standard of care for cancer-related anemia:improving hemoglobin levels and quality of life. Oncology. 68(suppl.1) (2005.): 22-32.
- (24) Peters-Engl, C., Cassik, P., Schmidt, I., Denison, U., Medl, M., Pokieser, W., et al. Impact of haemoglobin levels during adjuvant chemotherapy on the survival of patients with primary breast cancer. Acta Oncol. 44(2) (2005): 129-33.
- (25) Kandemir, E.G., Mayadagli, A., Turken, O., Yaylaci, M., and Ozturk, A. Pre-treatment haemoglobin concentration is a prognostic factor in patients with early-stage breast cancer.(abstract). J Int Med Res. 33(3) (2005.): 319-28.)
- (26) Deninson, U., Baumann, J., Peters-Engl, C., Samonigg, H., Krippel, P., and Lang, A., et al. Incidence of anaemia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 79 (2003): 347-53.
- (27) Barrett-Lee, P., Bokemeyer, C., Gascon, P., Nortier, J.W.R., and Schneider, M., et al. Management of cancer-related anemia in patients with breast or gynecologic cancer:new insights based on results from European Cancer Anemia Survey. The Oncologist. 10 (2005.): 743-57.
- (28) Seshadri, T., Prince, H.M., Bell, D.R., Coughlin, P.B., James, P.P.B., and Richardson, G.E., et al. The Australian Cancer Anemia Survey:a snapshot of anaemia in adult patients with cancer. MJA. 182(9) (2005.): 453-7.
- (29) Groopman, JE., and Itri, LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst. 91 (1999.): 1616-34.
- (30) Kirshner, J., Hatch, M., Hennessy, DD., Fridman, M., and Tannous, RE. Anemia in stage II and III breast cancer patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy. Oncologist. 9 (2004): 25-32.
- (31) Dranitsaris, G., Clemons, M., Verma, S., Lau, C., and Vincent, M. Chemotherapy-induced anaemia during adjuvant treatment for breast cancer: development of a prediction model. Lancet Oncol. 6 (2005.): 856-63.
- (32) Ganz, P.A., Kwan, L., Stanton, A.L., Krupnick, J.L., Rowland, J.H., and Meyerowitz, B.E., et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. J Natl Cancer Inst. 96 (2004): 376-87.

- (33) Ganz, P.A., Desmond, K.A., Leedham, B., Rowland, J.H., Meyerowitz, B.E., and Belin, T.R. Quality of life in long-term, disease free survival in breast cancer: a follow up study. J Natl Cancer Inst. 94 (2002): 39-49.
- (34) Goodnough, L.T., Brecher, M.E., Kanter, M.H., and AuBuchon, J. P. Blood Transfusion. N Engl J Med. 340(6) (1999): 438-44.
- (35) National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines in oncology-v.1.2006: cancer- and treatment- related anemia. [Online].2006. Available from: <http://www.nccn.org/professionals/cms/pdf/myeloma.pdf>. [2006., April, 30.]
- (36) Winer, E.P., Morrow, M., Osborne, C.K. and Harris, J.R. Malignant tumors. of breast. In DeVita, V.T., Hellman, S. and Rosenberg, S.A. (eds), Cancer:principles and practice of oncology., pp. 1651-706. PA: Lippincott Williams & Wilkins., 2001.
- (37) Casciato., D.A. ed. Manual of clinical oncology.5th edition. Los Angeles: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- (38) American Cancer Socieity. Cancer facts&figures 2007. [Online]. 2007. Available from: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2007PWSecured.pdf>. [2007, May 20].
- (39) Veronesi, U., Boyle, P., Goldhirsch, A., Orecchia, R., and Viale, G. Breast cancer. Lancet. 365: 1727-41.
- (40) สุกกิจ วงศ์วิวัฒนกิจ. พจนานุกรมศัพท์การวิจัยและสถิติ. 312 หน้า. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ด่านสุทธาการพิมพ์ จำกัด, 2550.
- (41) Urruticoechea, A., Smith, I.E., and Dowsett, M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. J Clin Oncol. 23 (2005.): 7212-20.
- (42) มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดและ/หรือยาฮอร์โมน[Online].2547. Available from: http://www.nci.go.th/file_download/CPG%20Breast/108%20page/Lesson6%2054-79.pdf [2550, 8 พ.ค.]
- (43) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet. 352 (1998.): 930-42.
- (44) Stuart-Harris, R., Odell, H., and Sturgiss, E. Adjuvant chemotherapy for early breast cancer:is cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil still the standard? Asia-Pacific J Clin Oncol. 1 (2005): 13-24
- (45) Goodin, S. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. In Koda-kimbe, M.A. and Young, L.T.(eds), Solid tumors, pp 86.1-21. Baltimore(MD): Lippincott Williams&Wilkins, 2005.

- (46) Lindley, C. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. In Koda-kimbe, M.A. and Young, L.T.(eds), Adverse effects of chemotherapy , pp 89.1-39. Baltimore(MD): Lippincott Williams&Wilkins, 2005.
- (47) Zuckerman, K.S. Hematopoietic abnormalities in patients with cancer. Cancer Control, 1998.
- (48) Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P. and Lance, L.L., eds. Drug information handbook. 10th edition. Cleveland: Lexi-comp Inc. 2002-2003.
- (49) Kuhn, J.G. Chemotherapy-associated hematopoietic toxicity. Am J Health-Syst Pharm. 59(suppl 4)(2002):S4-7
- (50) Schauf, B., Schweizer, N., Solomayer, E., Wallwiener, D., and Huober, J. Direct toxic effect of cytostatic drugs on erythrocytes as possible reason for chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol. 22(14S) (2004): 781.
- (51) Harrison, L.B., Shasha, D., White, C. and Ramdeen, B. Radiotherapy-associated anemia: the scope of the problem. The Oncologist. 5(suppl 2)(2000):1-7
- (52) Harrison, L., Shasha, D., Shiaoava, L., White, C., Ramdeen, B., and Portenoy, R. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. Semin Oncol. 28(2 suppl 8) (2001): 54-9.[abstract].
- (53) O'Bryant, C. and Bestul, D. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. In Koda-kimble, M.A. and Young, L.T. (eds), Anemias, pp 86.1-21. Baltimore(MD): Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- (54) Voravud, N, and Sriuranpong, V. Clinical benefits of epoetin alfa (Eprex) 10,000 units subcutaneously thrice weekly in Thai cancer patients with anemia receiving chemotherapy. J Med Assoc Thai. 88(5) (2005): 607-12.
- (55) Cella, D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. Semin Hematol. 34(Suppl 2) (1997.): 13-9.
- (56) Seidenfeld, J., Piper, M., Flamm, C., Hasselblad, V., Armitage, J.O., and Bennett, C.L., et al. Epoetin Treatment of Anemia Associated With Cancer Therapy: a Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. J Natl Cancer Inst. 93 (2001.): 1204-14.

- (57) Reinhardt, U., Tulusan, A., Angermund, R., and Lutz, H. Increased hemoglobin levels and improved quality-of-life assessments during epoetin alfa treatment in anemic cancer patients: results of a prospective, multicenter German trial. The Oncologist. 10 (2005.): 225-37.
- (58) Rizzo, J.D., Lichitin, A.E., Woolf, S.H., Seidenfeld, J., Bennett, C.L., and Cella, D., et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. J Clin Oncol. 20(19) (2002.): 4083-107.
- (59) Bokemeyer, C., Aapro, M.S., Courdi, A., Foubert, J., Link, H., and Österborg, A., et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer. Eur J Cancer. 40 (2004): 2201-16.
- (60) Bohlius, J., Wilson, J., Seidenfeld, J., Piper, M., Schwarzer, G., and Sandercock, J., et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst. 98(10) (2006): 708-14.
- (61) Penninx, B.W., Cohen, H.I., and Woodman, R.C. Anemia and cancer in older persons. J Support Oncol. 5 (2007): 107-13.
- (62) Repetto, L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. J support Oncol. 1(suppl2)(2003):18-24
- (63) Estrin, J.T., Schocket, L., Kregenow, R., and Henry, D. H. A retrospective review of blood transfusion in cancer patients with anemia. Oncologist. 4 (1999): 318-24.
- (64) Ray-Coquard, I., Le Cesne, A., Rubio, M.T., Mermet, J., Maugard, C., and Ravaud, A., et al. Risk model for severe anemia requiring red blood cell transfusion after cytotoxic conventional chemotherapy regimen. J Clin Oncol 17(9) (1999): 2840-6.
- (65) Barrett-Lee, P., Ludwig, H., Birgegard, G., Bokemeyer, C., Gascon, P., and Kosmidis, P.A., et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anemia Survey. Oncology. 70 (2006): 34-48.
- (66) Crane, E. Updates on anemia: ASCO 2005. ASCO 2005 special report: anemia, neutopenia, mucositis. (2005): 3-7.
- (67) Caggiano, V., Gupta, S., Tannous, R. E., Fridman, M., and Carter, W.B. Chemotherapy-induced moderate to life-threatening anemia in early-stage breast cancer. J Oncol Pharm. 7(4) (2001): 127-32(abstract).

- (68) Hsieh, F.Y., Daniel, A.B., and Michael, D.L. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. Statist Med. 17 (1998): 1623-34.
- (69) ศุภรัตน์ ชัยประเสริฐ. ภาวะโลหิตจางจากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. รายงานวิชาปัญหาพิเศษทางเภสัชกรรม [เอกสารไม่ตีพิมพ์]. 27 หน้า. กรุงเทพมหานคร: สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย., 2549.
- (70) Jaeschke, R., Guyatt, G., and Sackett, D.L. User's guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? JAMA. 271(5) (1994): 389-91.
- (71) Jaeschke, R., Guyatt, G., and Sackett, D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and wii they help me in caring for my patients? JAMA. 271(9) (1994.): 703-7.
- (72) Fielding, A.H., and Bell, J.F. A review of methods for the assessment of prediction errors in conservation presence/absence models. Environmental Conservation. 24(1) (1997): 38-47.
- (73) Knottnerus, J.A., Weel, C.V., and Muris, J.W.M. Evidence base of clinical diagnosis: evaluation of diagnostic procedures. BMJ. 324 (2002): 477-80.
- (74) Kantachuvessiri, A. Obesity in Thailand. J Med Assoc Thai. 88(4) (2005): 554-62.
- (75) Lyman, G.H., and Glaspy, J. Are there clinical benefits with early erythropoietic intervention for chemotherapy-induced anemia? Cancer. 106 (2006): 223-33.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกการได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เลขที่แบบบันทึก.....

ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วยและภาวะของโรค

1. อายุ _____ ปี (วันเดือนปีเกิด : ____ / ____ / ____)
2. โรคประจำตัว รวมจำนวน _____ โรค
ระบุชื่อโรค _____
3. สถานะการหมดประจำเดือน (Menopausal status)
 premenopausal perimenopausal postmenopausal ไม่ทราบ
4. ระยะของโรคมะเร็ง (staging) เมื่อวินิจฉัย หรือ ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด
pT _____ N _____ M _____
 ระยะที่ 1 ระยะที่ 2 ระยะที่ 3
 ไม่ทราบ
5. การผ่าตัดที่ผู้ป่วยได้รับ
 mastectomy breast conserving surgery ไม่ทราบ
6. วันที่ผ่าตัด ____ / ____ / ____ วันที่ได้รับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 ____ / ____ / ____
ระยะเวลาหลังการผ่าตัดจนได้รับยาเคมีบำบัด _____ วัน
7. ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (Histological type)
 ductal lobular inflammatory
 อื่นๆ ไม่ทราบ
8. ระดับทางจุลพยาธิวิทยา (Histological grade)
 grade I grade II grade III
 ไม่ทราบ
9. Estrogen receptor status
 positive (____%) negative ไม่ทราบ
10. Progesterone receptor status
 positive (____%) negative ไม่ทราบ
11. ERBB2 (Her2/neu) status
 positive(____+) negative ไม่ทราบ
12. จำนวนต่อมน้ำเหลืองที่มีเซลล์มะเร็งเข้าไป _____ ต่อมน
13. การฉายรังสี
 ไม่ได้รับ ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ร่วมกับการได้รับยาเคมีบำบัด
 หลังได้รับยาเคมีบำบัด วันที่เริ่มฉายรังสี ____ / ____ / ____

Ki-67 _____ P53 _____ .Pattern of treatment _____ 1/3

ส่วนที่ 2 ยาเคมีบำบัดและยาอื่นๆ ที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างการรักษา

14. สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ

ยา _____ ขนาด _____ mg	ยา _____ ขนาด _____ mg	ยา _____ ขนาด _____ mg	ยา _____ ขนาด _____ mg								
รอบการให้ยา _____ วัน	จำนวน _____ รอบ	15. course no. _____									
รอบการให้ยาที่	วันที่ให้ยา	P.S. ¹⁶	Ht ¹⁷ (cm)	Wt ¹⁸ (kg)	ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ						
					ยา 1	ยา 2	ยา 3	FBC ¹⁹	Folic ²⁰	G-CSF ²¹	ATB ²²
1	___ / ___ / ___										
2	___ / ___ / ___										
3	___ / ___ / ___										
4	___ / ___ / ___										
5	___ / ___ / ___										
6	___ / ___ / ___										

หมายเหตุ : P.S. = performance status

23. การปรับระยะห่างของรอบการให้ยา (จำนวนวันที่เพิ่ม/ลด จากวันที่กำหนดไว้)และสาเหตุ

- รอบการให้ยาที่ 1-2 _____ วัน สาเหตุ _____
- รอบการให้ยาที่ 2-3 _____ วัน สาเหตุ _____
- รอบการให้ยาที่ 3-4 _____ วัน สาเหตุ _____
- รอบการให้ยาที่ 4-5 _____ วัน สาเหตุ _____
- รอบการให้ยาที่ 5-6 _____ วัน สาเหตุ _____

)รวม)

24. การปรับลดขนาดยาในแต่ละรอบการให้ยา (ระบุขนาดยาที่ปรับลดแล้ว)และสาเหตุ

- รอบการให้ยาที่ 2 ยา _____ ขนาด _____ mg, ยา _____ ขนาด _____ mg
ยา _____ ขนาด _____ mg สาเหตุ _____
- รอบการให้ยาที่ 3 ยา _____ ขนาด _____ mg, ยา _____ ขนาด _____ mg
ยา _____ ขนาด _____ mg สาเหตุ _____
- รอบการให้ยาที่ 4 ยา _____ ขนาด _____ mg, ยา _____ ขนาด _____ mg
ยา _____ ขนาด _____ mg สาเหตุ _____
- รอบการให้ยาที่ 5 ยา _____ ขนาด _____ mg, ยา _____ ขนาด _____ mg
ยา _____ ขนาด _____ mg สาเหตุ _____
- รอบการให้ยาที่ 6 ยา _____ ขนาด _____ mg, ยา _____ ขนาด _____ mg
ยา _____ ขนาด _____ mg สาเหตุ _____

)รวม)

ส่วนที่ 3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง

รอบการให้ยาที่	วันที่ตรวจ	Hgb ²⁵ (gm/dL)	Hct ²⁶ (mg%)	RCC	RDW %	MCV ³⁰ /MCHC ³¹	WBC ²⁷ (cell/mm ³)	%N ²⁸	ANC (cell/mm ³)	Platelet ²⁹ (cell/mm ³)
Pre-op	___/___/___									
1	___/___/___									
	___/___/___									
2	___/___/___									
	___/___/___									
3	___/___/___									
	___/___/___									
4	___/___/___									
	___/___/___									
5	___/___/___									
	___/___/___									
6	___/___/___									
	___/___/___									
ครั้งที่	วันที่ตรวจ	Alb ³² (gm/dL)	Total protein ³³	BUN ³⁴	Cr ³⁵	SGOT ³⁶	SGPT ³⁷	AP		
	___/___/___									
	___/___/___									

ส่วนที่ 4 การรักษาระดับโลหิตจาง (เฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 11 ก./ดล.)

38. ผู้ป่วยเกิดภาวะโลหิตจาง รวม _____ ครั้งระหว่างการได้รับยาเคมีบำบัด _____
39. รอบการให้ยาที่เกิดภาวะโลหิตจางครั้งแรก _____
40. วิธีการรักษา _____
- ได้รับเลือดระหว่างการได้รับยาเคมีบำบัด จำนวน _____ ครั้ง รวม _____ หน่วย _____
- ครั้งที่ 1 วันที่ได้รับ / / จำนวน _____ หน่วย Hgb _____ gm/dL
- ครั้งที่ 2 วันที่ได้รับ / / จำนวน _____ หน่วย Hgb _____ gm/dL
- ครั้งที่ 3 วันที่ได้รับ / / จำนวน _____ หน่วย Hgb _____ gm/dL
- ครั้งที่ 4 วันที่ได้รับ / / จำนวน _____ หน่วย Hgb _____ gm/dL
- ได้รับยาฮอร์โมนอีริโทรโพอิติน _____
- ครั้งที่ 1 วันที่ได้รับ / / ขนาด _____ Hgb _____ gm/dL
- ครั้งที่ 2 วันที่ได้รับ / / ขนาด _____ Hgb _____ gm/dL
- ครั้งที่ 3 วันที่ได้รับ / / ขนาด _____ Hgb _____ gm/dL
- ครั้งที่ 4 วันที่ได้รับ / / ขนาด _____ Hgb _____ gm/dL
- ได้รับธาตุเหล็กเสริม _____
- ไม่ได้รับการรักษา _____

ภาคผนวก ข
ข้อมูลผู้ป่วยในการศึกษา

เลขที่	กลุ่ม	อายุ	ลำดับการฉายรังสี	สูตรยาเคมีบำบัด	HgB1	PLT1	คะแนนความเสี่ยง	โอกาสเกิดภาวะโลหิตจาง	การเกิดภาวะโลหิตจาง
1	1	57	3	FEC	12.8	267	14.60	0.21	0
2	1	46	0	classical CMF	12.5	367	14.75	0.24	0
3	1	68	2	CMF	12.2	420	14.90	0.27	0
4	1	37	3	FEC	12.8	357	14.60	0.21	0
5	0	43	1	classical CMF	13.4	361	14.30	0.16	0
6	1	59	3	CMF	12.6	272	13.70	0.08	0
7	1	49	0	CMF	12.1	420	13.95	0.11	0
8	0	69	2	FEC	13.3	438	15.35	0.38	0
9	1	39	3	FAC	12.2	218	15.90	0.54	0
10	0	42	3	CMF	13	219	14.50	0.19	0
11	1	37	3	AC	12.3	368	14.85	0.26	1
12	1	55	3	AC then T	13	187	18.50	0.96	1
13	0	49	2	FEC	13	218	15.50	0.43	0
14	1	61	2	CMF	14.1	309	12.95	0.04	0
15	1	66	3	EC	12.1	242	16.95	0.80	1
16	1	50	0	CMF	12.8	307	13.60	0.08	0
17	1	52	3	CMF	13.2	391	13.40	0.06	0
18	1	57	3	FEC then T	13.6	300	17.20	0.84	1
19	1	65	0	CMF	13.9	302	13.05	0.04	0
20	0	58	0	CMF	13	420	13.50	0.07	0
21	1	39	3	FEC	13.2	288	14.40	0.17	0
22	0	62	3	FAC	12.9	268	14.55	0.20	0
23	1	52	3	FEC	13.1	294	14.45	0.18	0
24	1	45	0	FAC	12.8	312	14.60	0.21	0
25	1	53	2	CMF	12.2	289	13.90	0.10	0
26	1	47	0	CMF	13.8	326	13.10	0.04	0
27	1	71	1	CMF	12.1	321	14.95	0.28	1
28	1	57	3	CMF	12.5	320	13.75	0.09	0
29	1	54	3	CMF	13.4	427	13.30	0.05	0
30	1	43	1	CMF	12.2	293	13.90	0.10	0
31	0	62	3	AC	13.4	270	14.30	0.16	1
32	1	59	0	CMF	12	448	14.00	0.12	1
33	1	63	3	FEC	13.3	175	15.35	0.38	0
34	0	46	2	CMF	13	300	13.50	0.07	0
35	0	52	3	CMF	12.9	291	13.55	0.07	0

เลขที่	กลุ่ม	อายุ	ลำดับการฉายรังสี	สูตรยาเคมีบำบัด	HgB1	PLT1	คะแนนความเสี่ยง	โอกาสเกิดภาวะโลหิตจาง	การเกิดภาวะโลหิตจาง
36	1	46	0	FEC	13.3	308	14.35	0.16	0
37	1	68	3	CMF	12.3	328	14.85	0.26	0
38	0	41	2	CMF	13.1	319	13.45	0.06	0
39	0	35	1	Classical CMF	13.6	196	15.20	0.34	1
40	1	58	2	CMF	13.3	242	14.35	0.16	0
41	1	45	1	Classical CMF	12.2	203	15.90	0.54	1
42	1	57	0	CMF	14.5	328	12.75	0.03	0
43	1	43	3	CMF	12.4	293	13.80	0.09	0
44	1	55	3	CMF	13	289	13.50	0.07	0
45	1	42	2	CMF	13.5	171	14.25	0.15	0
46	1	42	0	FAC	13.4	310	14.30	0.16	0
47	1	35	2	CMF	13	337	13.50	0.07	0
48	1	48	1	Classical CMF	12.4	173	15.80	0.51	1
49	1	46	3	CMF	12	349	14.00	0.12	1
50	0	50	3	CMF	12.4	317	13.80	0.09	0
51	0	49	3	FAC	14	240	15.00	0.29	0
52	1	42	3	AC then T	13.8	315	17.10	0.83	1
53	1	55	1	Classical CMF	13.5	301	14.25	0.15	0
54	1	57	2	FEC	12.3	274	14.85	0.26	0
55	0	67	0	CMF	13.4	296	14.30	0.16	0
56	1	51	3	CMF	12.5	251	13.75	0.09	0
57	1	51	0	CMF	12.8	276	13.60	0.08	0
58	1	52	0	Classical CMF	13.6	299	14.20	0.14	0
59	0	45	0	CMF	13	271	13.50	0.07	0
60	1	51	3	FEC	12.8	202	15.60	0.46	0
61	1	32	1	AC	13.5	219	15.25	0.36	0
62	0	32	0	FAC	13.1	287	14.45	0.18	0
63	1	54	3	FAC	12.1	286	14.95	0.28	1
64	1	47	3	TAC	12.7	273	17.65	0.90	1
65	1	53	1	Classical CMF	13.9	200	15.05	0.31	0
66	0	42	0	FEC	12.6	281	14.70	0.23	0
67	1	53	3	CMF	12	271	14.00	0.12	0
68	1	46	3	CMF	13.3	366	13.35	0.06	0
69	1	48	0	CMF	12.6	318	13.70	0.08	0
70	1	59	0	AC	13	301	14.50	0.19	0
71	1	62	0	CMF	14.9	999*	-	-	0
72	0	59	3	CMF	13	351	13.50	0.07	0
73	1	71	3	EC	14.6	386	14.70	0.23	0
74	0	50	3	FAC	12.7	238	15.65	0.47	0

เลขที่	กลุ่ม	อายุ	ลำดับการฉายรังสี	สูตรยาเคมีบำบัด	HgB1	PLT1	คะแนนความเสี่ยง	โอกาสเกิดภาวะโลหิตจาง	การเกิดภาวะโลหิตจาง
75	1	34	0	FEC	12.1	243	15.95	0.56	0
76	1	44	3	AC	12.6	267	14.70	0.23	0
77	1	54	3	AC	12.7	278	14.65	0.22	1
78	0	57	0	CMF	13.5	302	13.25	0.05	0
79	1	43	3	FAC	12.6	295	14.70	0.23	0
80	1	60	3	FEC	12.2	302	14.90	0.27	1
81	1	53	2	CMF	12	309	14.00	0.12	1
82	1	58	0	CMF	12.7	293	13.65	0.08	0
83	0	59	3	FEC	12.3	210	15.85	0.53	1
84	1	32	0	FEC	12	340	15.00	0.29	1
85	1	62	0	CMF	12.9	392	13.55	0.07	0
86	1	48	3	CMF	13.8	214	14.10	0.13	0
87	1	57	0	CMF	12.2	280	13.90	0.10	0
88	1	48	0	CMF	13.8	251	13.10	0.04	0
89	0	47	3	CMF	12.7	328	13.65	0.08	0
90	1	58	3	FAC	12.2	213	15.90	0.54	1
91	1	42	2	CMF	12.4	230	14.80	0.25	0
92	1	35	2	FAC	12.3	221	15.85	0.53	0
93	1	53	3	CMF	13	381	13.50	0.07	0
94	0	58	0	FEC	12.3	352	14.85	0.26	1
95	1	32	1	FEC	12.6	179	15.70	0.48	1
96	1	63	3	CMF	12.3	168	14.85	0.26	0
97	0	73	1	CMF	12.5	415	14.75	0.24	1
98	1	49	0	CMF	13.9	271	13.05	0.04	0
99	1	57	3	FEC	12.2	276	14.90	0.27	1
100	1	50	3	CMF	13	999*	-	-	0
101	1	46	3	CMF	12.3	216	14.85	0.26	0
102	1	58	3	FAC	12.5	294	14.75	0.24	0
103	1	49	2	FEC	13.8	252	14.10	0.13	0
104	1	50	2	CMF	13.4	235	14.30	0.16	0
105	0	56	2	CMF	12.8	287	13.60	0.08	0
106	1	25	3	AC	14.4	195	14.80	0.25	1
107	1	67	2	CMF	12.6	392	14.70	0.23	0
108	1	42	0	CMF	12.9	461	13.55	0.07	0
109	1	40	1	Classical CMF	13.4	412	14.30	0.16	0
110	0	51	0	CMF	12.1	310	13.95	0.11	0
111	0	48	0	AC	12.5	282	14.75	0.24	0
112	1	35	1	Classical CMF	12.7	276	14.65	0.22	0
113	1	50	3	FAC	13.3	580	14.35	0.16	0

เลขที่	กลุ่ม	อายุ	ลำดับการฉายรังสี	สูตรยาเคมีบำบัด	Hgb1	PLT1	คะแนนความเสี่ยง	โอกาสเกิดภาวะโลหิตจาง	การเกิดภาวะโลหิตจาง
114	0	57	2	CMF	13.9	286	13.05	0.04	0
115	1	39	3	CMF	14.2	999*	-	-	0
116	1	47	3	CMF	13.2	412	13.40	0.06	0
117	1	40	1	Classical CMF	13	187	15.50	0.43	0
118	1	46	0	CMF	12.6	417	13.70	0.08	0
119	0	55	3	CMF	12.2	350	13.90	0.10	0
120	1	45	0	CMF	12.8	241	14.60	0.21	0
121	0	54	1	Classical CMF	12.5	217	15.75	0.50	1
122	1	54	2	CMF	15.2	189	13.40	0.06	0
123	1	48	3	FAC	13.9	257	14.05	0.12	0
124	0	40	2	CMF	12	227	15.00	0.29	0
125	1	56	3	FEC	13.6	222	15.20	0.34	0
126	1	51	0	AC	14.3	233	14.85	0.26	1
127	1	46	0	AC	13.6	357	14.20	0.14	0
128	1	37	3	CMF	13.3	212	14.35	0.16	1
129	1	46	0	CMF	13.4	253	13.30	0.05	0
130	0	58	1	FAC	12.6	276	14.70	0.23	1
131	1	47	3	FAC	12.3	442	14.85	0.26	0
132	1	41	3	CMF	12	328	14.00	0.12	1
133	1	62	1	Classical CMF	12.3	273	14.85	0.26	0
134	0	67	3	FEC	12.6	231	16.70	0.75	1
135	0	43	1	Classical CMF	13.4	295	14.30	0.16	0
136	0	67	3	FAC	13.7	336	15.15	0.33	0
137	0	43	3	FAC	13.2	318	14.40	0.17	0
138	1	54	1	Classical CMF	13.1	205	15.45	0.41	1
139	1	62	2	CMF	12.6	272	13.70	0.08	0
140	1	57	3	FEC then T	13.5	201	18.25	0.95	0
141	0	53	3	CMF	12.7	510	13.65	0.08	0
142	1	46	0	CMF	14.4	237	13.80	0.09	0
143	1	37	3	AC	15.7	223	14.15	0.13	0
144	0	47	0	AC	12.3	336	14.85	0.26	0
145	1	33	3	CMF	12.5	229	14.75	0.24	0
146	1	51	1	Classical CMF	13.2	999	-	-	0
147	1	55	3	AC then T	12.7	193	18.65	0.97	1
148	1	54	3	AC then T	12.9	305	17.55	0.89	1
149	1	48	2	CMF	12.2	263	13.90	0.10	0
150	1	54	0	FAC	14.1	384	13.95	0.11	0
151	1	46	1	EC	14.4	219	14.80	0.25	1
152	0	47	0	CMF	12.8	213	14.60	0.21	0

เลขที่	กลุ่ม	อายุ	ลำดับการฉายรังสี	สูตรยาเคมีบำบัด	Hgb1	PLT1	คะแนนความเสี่ยง	โอกาสเกิดภาวะโลหิตจาง	การเกิดภาวะโลหิตจาง
153	1	56	0	AC	12	398	15.00	0.29	0
154	1	49	3	FAC	12.9	348	14.55	0.20	0
155	1	45	2	FEC	12.5	300	14.75	0.24	1
156	1	36	3	FAC	12.2	284	14.90	0.27	1
157	1	47	1	CMF	12.7	190	14.65	0.22	0
158	1	39	0	FAC	13.4	279	14.30	0.16	0
159	1	42	3	FAC	13.1	231	15.45	0.41	1
160	1	50	3	AC	13.4	395	14.30	0.16	0
161	1	49	0	FEC	12.2	345	14.90	0.27	0
162	1	33	3	AC then T	12.8	238	18.60	0.96	0
163	1	59	0	Classical CMF	13	422	14.50	0.19	0
164	0	52	3	FAC	12.3	320	14.85	0.26	0
165	1	57	3	FAC	12	247	16.00	0.57	1
166	1	39	0	AC	13.2	306	14.40	0.17	0
167	0	45	3	AC	12	334	15.00	0.29	1
168	1	38	0	FAC	14.8	302	13.60	0.08	0
169	0	45	3	AC	13.7	301	14.15	0.13	1
170	1	44	3	FEC	12	250	15.00	0.29	0
171	1	52	3	FAC	13.6	281	14.20	0.14	1
172	1	38	0	AC	12.8	276	14.60	0.21	0
173	1	54	0	CMF	12.9	419	13.55	0.07	0
174	1	39	2	CMF	13.2	261	13.40	0.06	0
175	1	46	0	FAC	13.2	261	14.40	0.17	0
176	1	48	3	AC	13.1	318	14.45	0.18	0
177	1	55	3	AC	13.4	415	14.30	0.16	0
178	0	47	0	AC	13.5	242	15.25	0.36	0
179	0	39	3	FEC then T	12.2	291	17.90	0.92	1
180	0	40	0	AC	12.7	436	14.65	0.22	0

ลำดับการฉายรังสี; 0: ไม่ได้รับ, 1: ได้รับการฉายรังสีก่อนได้รับยาเคมีบำบัด, 2: ได้รับการฉายรังสีร่วมกับได้รับยาเคมีบำบัด, 3: ได้รับการฉายรังสีหลังได้รับยาเคมีบำบัด

Hgb1; ระดับฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (gm/dL)

WBC1; จำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (cells/mm³)

PLT1; จำนวนเกล็ดเลือดก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (cellsx10³/mm³)

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางศุภรัตน์ ชั้นประเสริฐ เกิดเมื่อวันที่ 27 กรกฎาคม พ.ศ. 2517 สำเร็จการศึกษาปริญญาตรี เกษศาสตรบัณฑิต จากคณะเกษตรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี พ.ศ. 2539 และเข้าศึกษา ต่อในหลักสูตรเกษตรศาสตรมหาบัณฑิต คณะเกษตรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2548 ปัจจุบันปฏิบัติงานตำแหน่งเกษตรกร 6 ฝ่ายเกษตรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย