

ความชุกของการเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ
ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาแพคลิแทกเซลในการรักษาเสริม

- | | | |
|-----------------|------------|------------|
| 1. นางสาวนลธิชา | มาสิง | 5136639633 |
| 2. นางสาวนिरชา | ชนทวีรัตน์ | 5136592733 |
| 3. นางสาวสุมิตา | กลั่นวิมล | 5136690533 |

โครงการปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
เภัชศาสตรบัณฑิต
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555

**PREVALENCE OF FEBRILE NEUTROPENIA IN BREAST CANCER
PATIENTS RECEIVED PACLITAXEL IN
ADJUVANT CHEMOTHERAPY**

MONSICHA	MASING	5136639633
NIRACHA	TANATAWEERAT	5136592733
SUMITA	KLINVIMOL	5136690533

**A Senior Project Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement
for the Bachelor of Science Program in Pharmacy**

Chulalongkorn University

2011

หัวข้อโครงการปริญญาโท ความชุกของการเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วย
มะเร็งเต้านมที่ได้รับยาแพคลิแท็กเซลในการรักษาเสริม
PREVALENCE OF FEBRILE NEUTROPENIA IN BREAST
CANCER PATIENTS RECEIVED PACLITAXEL IN
ADJUVANT CHEMOTHERAPY

นิสิตผู้ดำเนินโครงการ หัวหน้าโครงการ : นางสาวนลธิชา มาสิง 5136639633
ผู้ร่วมโครงการ : นางสาวนริชา ธนทวีรัตน์ 5136592733
: นางสาวสุมิตา กลิ่นวิมล 5136690533

สาขาวิชา การบริหารทางเภสัชกรรม

อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท อาจารย์ เกษักรหญิง ณีฐธดา อารีเปี่ยม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้โครงการปริญญาโทฉบับนี้
เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

..... คณบดี
(รองศาสตราจารย์ เกษักรหญิง ดร.พิณทิพย์ พงษ์เพชร)

..... ประธานสาขาการบริหารทางเภสัชกรรม
(อาจารย์ เกษักรหญิง ดร.ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท
(อาจารย์ เกษักรหญิง ณีฐธดา อารีเปี่ยม)

คำนำ

โครงการปริญญาโทฉบับนี้ เป็นการศึกษาถึงความชุกของการเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาแพคลิแท็กเซลในการรักษาเสริม และศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) ได้รับยาแพคลิแท็กเซลที่ใช้ในมะเร็งเต้านม ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

เนื่องจากยาแพคลิแท็กเซลเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาเสริมในมะเร็งเต้านม ซึ่งยาแพคลิแท็กเซลสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายถึงชีวิตได้ คือ ภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) ภาวะนี้ผู้ป่วยมักเริ่มด้วยอาการติดเชื้อและมีอาการอื่นตามมา และการที่เม็ดเลือดขาวลดต่ำลง ทำให้ต้องหยุดให้ยา ก่อให้เกิดความล้มเหลวในการรักษา ส่งผลต่อประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และการรับยาเคมีบำบัดล่าช้าออกไป นอกจากนี้ยังนำไปสู่การดำเนินโรคที่รุนแรง เพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น ทางคณะผู้ศึกษาจึงมีความสนใจศึกษาความชุกและปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ เพื่อนำไปใช้เป็นแนวทางในการระวัง ป้องกัน และแก้ไข ปัญหาจากการได้รับยาต่อไปได้

ทางผู้ศึกษาหวังเป็นอย่างยิ่งว่าปริญญาโทฉบับนี้ จะเป็นข้อมูลพื้นฐานต่อผู้ที่สนใจ และหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ในการที่จะนำไปใช้ในการแก้ปัญหาให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น รวมไปถึงนำไปใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงหรือแนวทางการศึกษาต่อไปในอนาคต

หากมีข้อผิดพลาดประการใด ทางผู้ศึกษาขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

คณะผู้จัดทำ

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาโครงการปริญญาโท ผู้ศึกษาขอกราบขอบพระคุณ
อาจารย์ เกศษกรหญิง ณีภูธดา อารีเปี่ยมอาจารย์ที่ปรึกษา และ พันเอกนายแพทย์ สุขไชย สาทาพร
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องของโครงการนี้
ตลอดจนให้ความรู้และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อโครงการนี้
ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในภาควิชาเกษตรกรรมปฏิบัติ ที่กรุณาให้ความสะดวกในการทำโครงการนี้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
คำนำ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ฅ
สารบัญรูปภาพ	ญ
บทที่	
1. บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
ประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัย	2
2. ปรีทัศน์วรรณกรรม	3
ยาแพคลิแท็กเซล (Paclitaxel)	3
• ข้อบ่งใช้	3
• กลไกการออกฤทธิ์	4
• เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา	4
• ขนาดยา	4
• อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	5
• ข้อห้ามใช้	6
โรคมะเร็งเต้านม (Breast cancer)	6
• ปัจจัยเสี่ยงการเกิดโรคมะเร็งเต้านม	7
• สาเหตุ	7
• วิธีการตรวจและวินิจฉัย	7
• การรักษา	10
• ความรู้การดูแลรักษาและการคัดกรองมะเร็งเต้านม	19
สูตรยาเคมีบำบัด Paclitaxel ที่ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านม	
ในการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดหรือฉายรังสี	21
ภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ (Febrile Neutropenia)	23

● พยาธิสภาพ	23
	หน้า
● สาเหตุ	23
● อาการทางคลินิก	24
● การประเมินความรุนแรงของผู้ป่วย	24
● ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ Febrile Neutropenia	25
● การรักษา	26
● แนวทางติดตามการรักษา	31
● แนวทางการใช้ยา G-CSF	31
3. วิธีดำเนินการวิจัย	34
รูปแบบการวิจัย	34
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	34
วิธีการคัดเลือกตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง	34
เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล	34
การเก็บรวบรวมข้อมูล	34
การวิเคราะห์ข้อมูล	35
วิธีดำเนินการวิจัย	35
4. ผลการวิจัย	36
ส่วนที่ 1: ข้อมูลทั่วไป	36
ส่วนที่ 2: อาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเพคลิแท็กเซล	39
ส่วนที่ 3: ความชุกของการเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำและภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม	40
ส่วนที่ 4: ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำและภาวะนิวโทรฟิลต่ำ	40
5. อภิปรายและสรุปผลการวิจัย	45
ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะของงานวิจัย	47
บรรณานุกรม	49
ภาคผนวก	51

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ตารางแสดงการคัดกรองมะเร็งเต้านม	19
ตารางที่ 2 ตารางแสดง MASCC risk index score	25
ตารางที่ 3 ตารางแสดงอายุของผู้ป่วยที่ใช้ยาแพคลิแท็กเซล	36
ตารางที่ 4 ตารางแสดงระยะของโรคมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่ใช้ยาแพคลิแท็กเซล	36
ตารางที่ 5 ตารางแสดงสูตรยาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม	37
ตารางที่ 6 ตารางแสดงขนาดยาแพคลิแท็กเซล	37
ตารางที่ 7 ตารางแสดงจำนวนรอบการให้ยาและค่า Absolute Neutrophil Count ภายหลังจากได้รับยาแพคลิแท็กเซล	38
ตารางที่ 8 ตารางแสดงข้อมูลของผู้ป่วย 3 รายที่เกิดภาวะไขเหตุนิวโทรฟิลต่ำ	38
ตารางที่ 9 ตารางแสดงสูตรยาและการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ	39
ตารางที่ 10 ตารางแสดงอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่ได้รับยาแพคลิแท็กเซล	40
ตารางที่ 11 ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำโดยใช้สถิติ Chi-square	41
ตารางที่ 12 ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระยะของโรคมะเร็งเต้านมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำโดยใช้สถิติ Chi-square	42
ตารางที่ 13 ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ผิวร่างกายกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำโดยใช้สถิติ Chi-square	42
ตารางที่ 14 ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำกับสูตรการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยใช้สถิติ <i>Nonparametric Statistics</i> (Kruskal-Wallis Test)	43
ตารางที่ 15 ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะนิวโทรฟิลต่ำกับขนาดยาโดยใช้สถิติ Chi-Square	44
ตารางที่ 16 ตารางแสดงผลการวิเคราะห์ค่า Absolute Neutrophil Count กับขนาดยา	44

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของยา Paclitaxel	3
รูปที่ 2 แสดงเภสัชภัณฑ์ยา Taxol®	3
รูปที่ 3 แสดง Regimen ของยาเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งเต้านม กับความเสี่ยงในการเกิด febrile neutropenia แบบสูง ปานกลาง และต่ำ	- 32
รูปที่ 4 แสดงแนวทางในการประเมินผู้ป่วยเพื่อการรับการรักษาป้องกัน febrile neutropenia ด้วย G-CSF	33

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

จากข้อมูลจำนวนและอัตราการตายต่อประชากร 100,000 คน จำแนกตามสาเหตุที่สำคัญ พ.ศ. 2548-2552 ของสำนักงานโยบายและยุทธศาสตร์พบว่าสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งของประชากรไทยคือโรคมะเร็งและเนื้องอก โดยมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับแรกในเพศหญิงคือมะเร็งเต้านม⁴ ซึ่งมีวิธีการรักษาได้หลายรูปแบบ ได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสี การให้ฮอร์โมนและยาเคมีบำบัด¹ ในกลุ่มยาเคมีบำบัดนิยมใช้ยา Paclitaxel ในการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดหรือฉายรังสี ซึ่งเป็นยาในกลุ่มแทกเซน (taxanes) และเป็นสารอัลคาลอยด์จากพืช โดยสกัดได้จากเปลือกต้น Pacific yew (*Taxus brevifolia*) และมีกลไกการออกฤทธิ์โดยเป็น antimicrotubule กระตุ้นการรวมตัวของ microtubule จาก tubulin dimer และทำให้ microtubule มีความคงตัวเพิ่มขึ้นโดยขัดขวางกระบวนการ depolymerization ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสร้างโครงสร้างใหม่ของ microtubule network ที่เกิดขึ้นตามปกติอยู่ตลอดเวลา ซึ่งมีความจำเป็นอย่างยิ่งยวดสำหรับเซลล์ในระยะ interphase และการทำหน้าที่แบ่งเซลล์แบบ mitotic นอกจากนี้ paclitaxel ยังเหนี่ยวนำให้เกิดการเรียงตัวที่ผิดปกติของกลุ่ม microtubules ตลอดวัฏจักรของเซลล์และ multiple asters ของ microtubule ระหว่างการแบ่งเซลล์แบบ mitosis ด้วย โดยในการรักษาเสริม (adjuvant therapy) นิยมใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นๆ⁵ ซึ่งหนึ่งในอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบได้ประมาณร้อยละ 1-10 คือ ภาวะ febrile neutropenia⁶ เป็นภาวะที่เกิดไข้หรือมีอุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38.5 องศาเซลเซียสร่วมกับภาวะ neutropenia และมีจำนวน neutrophil ในเลือด (absolute neutrophil count) น้อยกว่า 500 เซลล์/ลบ.ม.² ในภาวะนี้ผู้ป่วยมักเริ่มด้วยอาการติดเชื้อและมีอาการอื่นตามมา และการที่เม็ดเลือดขาวลดต่ำลงทำให้ต้องหยุดให้ยา ก่อให้เกิดความล้มเหลวในการรักษา² ส่งผลต่อประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และการรับยาเคมีบำบัดล่าช้าออกไป นอกจากนี้ยังนำไปสู่การดำเนินโรคที่รุนแรง เพิ่มอัตราวันนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น⁷

จากการศึกษาที่ผ่านมาของ Balducci และ Lyman พบอัตราการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้สูงอายุโรค Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) ที่ได้รับเคมีบำบัด ร้อยละ 7 - 32⁸ และการศึกษาของ ธงชัย ติลายุทธชัย และ นงลักษณ์ คณิตทรัพย์ ในผู้ป่วยคนไทย พบอัตราการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวสูงถึงร้อยละ 59⁹ และปัจจัยส่งเสริมที่ทำให้เกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำพบมีหลายปัจจัย เช่น เพศ อายุ ชนิดของโรคมะเร็ง ชนิดของยาเคมีบำบัด ขนาดของเคมีบำบัด มีประวัติการได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีรักษามาก่อน⁷ เป็นต้น

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ผ่านมา พบว่าการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับความชุกของการเกิดภาวะ febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยา Paclitaxel ในการรักษาเสริม ยังมีอยู่น้อยมาก ส่วนในปัจจัยที่เกี่ยวกับ อายุ ระยะของมะเร็งเต้านม ขนาดของยา ยังไม่มีผลการศึกษาที่สรุปชัดว่าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่ได้รับยาแพคลิแทกเซลในการรักษาเสริมนั้น อายุ ระยะมะเร็งเต้านม และขนาดของยา เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิด febrile neutropenia หรือไม่ คณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาความชุกและปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิดภาวะ febrile neutropenia ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะ 1 ถึงระยะที่ 4 ที่ได้รับยาเคมีบำบัด Paclitaxel ในการรักษาเสริม โดยศึกษาวิจัย ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2555 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555 ซึ่งการติดตามความชุกของการเกิดภาวะ febrile neutropenia จากยา Paclitaxel และศึกษาถึงปัจจัยต่างๆที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด febrile neutropenia จะสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการระวัง ป้องกัน และแก้ไขปัญหาเกี่ยวกับภาวะ febrile neutropenia จากการได้รับยาต่อไปได้

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาความชุกของการเกิดภาวะ febrile neutropenia จากยา Paclitaxel ที่ใช้ในการรักษาเสริมในมะเร็งเต้านม
2. เพื่อศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิด febrile neutropenia หลังได้รับยา Paclitaxel ที่ใช้ในมะเร็งเต้านม

ประโยชน์ที่จะได้จากการวิจัย

1. ได้ข้อมูลเกี่ยวกับความชุกของการเกิดภาวะ febrile neutropenia จากยา Paclitaxel ที่ใช้ในการรักษาเสริมใน มะเร็งเต้านม ซึ่งสามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการป้องกัน และแก้ไขอันตรายจากการได้รับยาต่อไป
2. ได้ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการ เกิด febrile neutropenia หลังได้รับยา Paclitaxel ที่ใช้ในมะเร็งเต้านม

บทที่ 2

ปรีทัศน์วรรณกรรม

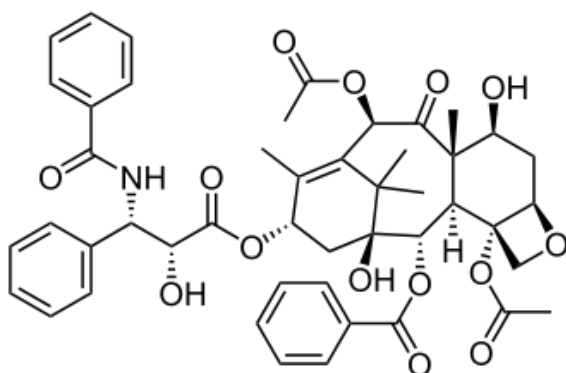
Paclitaxel

Paclitaxel เป็นยาในกลุ่มแทกเซน (taxanes) ซึ่งเป็นสารอัลคาลอยด์จากพืช โดยสกัดได้จากเปลือกต้น Pacific yew (*Taxus brevifolia*)

ชื่อสามัญ (Generic Name) : Paclitaxel

ชื่อการค้า (Trade Name) : Taxol®, Onxol®

การจัดกลุ่มทางเภสัชวิทยา (Pharmacologic Category) : Antineoplastic Agent, Antimicrotubule



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของยา Paclitaxel



รูปที่ 2 แสดงเภสัชภัณฑ์ยา Taxol®

ข้อบ่งใช้ (Indication)

ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของ Paclitaxel ได้แก่ มะเร็งเต้านม (breast cancer) มะเร็งปอดชนิดไม่ใช่เซลล์เล็ก (Non-small cell lung cancer) มะเร็งรังไข่ (Ovarian cancer) โรคมะเร็งระยะลุกลามที่พบได้ทั้งผู้ป่วยเอดส์ (AIDS related kaposi's sarcoma) นอกจากนี้ยังมีข้อบ่งใช้ที่ยังคงมีการศึกษาคือ รักษา มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (Bladder cancer) มะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer) มะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (Small cell lung cancer) มะเร็งศีรษะและคอ (Head and neck cancer)⁶

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

Paclitaxel เป็นยาในกลุ่ม antimicrotubule ตัวใหม่ที่กระตุ้นการรวมตัวของ microtubule จาก tubulin dimer และทำให้ microtubule มีความคงตัวเพิ่มขึ้นโดยขัดขวางกระบวนการ depolymerization ความคงตัวนี้ ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสร้างโครงสร้างใหม่ของ microtubule network ที่เกิดขึ้นตามปกติอยู่ตลอดเวลาซึ่งมีความจำเป็นอย่างยิ่งยวดสำหรับเซลล์ในระยะ interphase และการทำหน้าที่แบ่งเซลล์แบบ mitotic นอกจากนี้ paclitaxel ยังเหนี่ยวนำให้เกิดการเรียงตัวที่ผิดปกติของกลุ่ม microtubules ตลอดวัฏจักรของเซลล์และ multiple asters ของ microtubule ระหว่างการแบ่งเซลล์แบบ mitosis⁵

เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา (Pharmacokinetic and Pharmacodynamic)

- การกระจายยา(Distribution):
ยากระจายไปยังของเหลวในร่างกายและอวัยวะต่างๆได้ดี โดยการกระจายของยามีผลมาจากขนาดยาและระยะเวลาในการให้ยา โดยมี Volume of distribution ที่ steady state (Vdss) ดังนี้
1-6 ชั่วโมง Infusion: $V_{dss} = 67.1 \text{ L/m}^2$
24 ชั่วโมง Infusion: $V_{saa} = 227-688 \text{ L/m}^2$
- การจับกับโปรตีนในเลือด (Protein binding) : 89-98%
- การเมตาบอลิซึม (Metabolism) : เมตาบอลิซึมผ่านตับ โดยเอนไซม์ CYP2C8 และ CYP3A4 ได้ metabolite คือ 6-Alpha-hydroxypaclitaxel
- ครึ่งชีวิตในการขจัดยาทางไต (Half Life Elimination) :
1-6 ชั่วโมง Infusion : Mean = 6.4 ชั่วโมง
3 ชั่วโมง Infusion : Mean = 13.1-20.2 ชั่วโมง
24 ชั่วโมง Infusion : Mean = 15.7-52.7 ชั่วโมง
- การขจัดยา (Excretion) : ทางอุจจาระประมาณ 70% โดยอยู่ในรูปไม่เปลี่ยนแปลงคิดเป็น 5% และทางปัสสาวะ 14%
- Clearance: Mean: Total body
ภายหลัง 1 และ 6 ชั่วโมง Infusion : $5.8-16.3 \text{ L/hour/m}^2$
ภายหลัง 24 ชั่วโมง Infusion : $14.2-17.2 \text{ L/hour/m}^2$

ขนาดยาที่ใช้

ขนาดที่แนะนำทั่วไปในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่, มะเร็งเต้านมที่เคยหรือไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนด้วยเคมีบำบัด คือ Paclitaxin® 175 mg/m² หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ เป็นเวลา 3 ชั่วโมงและให้ห่างกันทุก

3 สัปดาห์ และสำหรับการรักษาผู้ป่วย AIDS related kaposi's sarcoma ขนาดที่แนะนำให้ใช้คือ 100 mg/m² หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ เป็นเวลา 3 ชั่วโมง ทุก 3 สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกรายที่จะรับยา Paclitaxel ต้องมีการเตรียมการรักษาก่อนให้การรักษาด้วย Paclitaxel ด้วยการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ยาแก้แพ้ และยาต้าน H2-receptor⁵

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse reaction)

พบ >10% :

ระบบหัวใจและหลอดเลือด : ร้อนวูบวาบ, ECG ผิดปกติ, บวม, ความดันโลหิตต่ำ

ระบบผิวหนัง : ผื่น, ผื่น

ระบบทางเดินอาหาร : คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย, เยื่อในช่องปากอักเสบ, เยื่อทางเดินอาหารอักเสบ, ปวดท้อง

ระบบเลือด : neutropenia, leukopenia, anemia, thrombocytopenia, bleeding

ตับ : ALP และ AST เพิ่มขึ้น

บริเวณที่ฉีดยา : บวม, แดง, กดเจ็บ, ผิวหนังเปลี่ยนสี

ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก : ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและกระดูก, อ่อนเพลีย, ประสาทส่วนปลายเสื่อม

ไต : ระดับ creatinine สูงขึ้น

อื่นๆ: hypersensitivity, ตัดเชื้อ

พบ 1-10% :

ระบบหัวใจและหลอดเลือด : หัวใจเต้นช้า, หัวใจเต้นเร็ว, ความดันโลหิตต่ำ, การเต้นของหัวใจ ผิดปกติ, เป็นลม

ระบบผิวหนัง : เล็บผิดปกติ

ระบบเลือด : febrile neutropenia

ตับ : bilirubin สูงขึ้น

ระบบทางเดินหายใจ : หายใจลำบาก

พบ <1% :

atrial fibrillation, AV block, cellulites, CHF, conjunctivitis, hepatic encephalopathy, Stevens-Johnson syndrome, ventricular tachycardia, visual disturbances

ความไม่เข้ากันกับสารอื่นๆ

Macroglycerol ricinolate สามารถทำให้ DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate] ถูกกรองออกมาจากภาชนะบรรจุที่เป็นพลาสติกชนิด PVC ที่ระดับหนึ่งซึ่งเพิ่มขึ้นตามเวลา และความเข้มข้น ดังนั้นการ

เตรียม การเก็บรักษาและการบริหารสารละลายของ paclitaxel ที่เจือจางแล้วควรเตรียมโดยใช้เครื่องมือที่ไม่มี PVC เป็นส่วนประกอบ

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยาหรือสารอื่นๆ อย่างรุนแรง โดยเฉพาะ macrogolglycerol ricinolate Paclitaxel ห้ามใช้ในระหว่างตั้งครรภ์และให้นมบุตร และไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มี neutrophil เริ่มต้นต่ำกว่า 1500 cell/mm^3 ในผู้ป่วย kaposi's sarcoma รวมทั้งห้ามใช้ Paclitaxel ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อร้ายแรง และไม่สามารถควบคุมได้

การเก็บรักษา

ไม่มีสภาวะการเก็บรักษาที่เป็นพิเศษ เก็บไว้ในภาชนะบรรจุแรกเริ่ม เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 25°C

โรคมะเร็งเต้านม (BREAST CANCER)

จากข้อมูลจำนวนและอัตราตายต่อประชากร 100,000 คน จำแนกตามสาเหตุที่สำคัญ พ.ศ. 2548-2552 ของสำนักนโยบายและยุทธศาสตร์พบว่าสาเหตุการเสียชีวิตอันดับหนึ่งของประชากรไทยคือโรคมะเร็งและเนื้องอก โดยมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับแรกในเพศหญิงคือมะเร็งเต้านม⁴

มะเร็งเต้านมเป็นโรคที่เกิดจากการที่เซลล์มะเร็งเข้าไปอยู่ในเนื้อเยื่อเต้านม เต้านมประกอบด้วยส่วนของต่อมน้ำนมและท่อน้ำนม เต้านมแต่ละข้างประกอบด้วยต่อมน้ำนม 15-20 lobes ซึ่งแต่ละ lobes จะแตกแขนงเล็กลงไปอีกเป็น lobules ส่วนปลายของ lobules จะมีลักษณะเป็นถุง (Bulbs) ติดอยู่กับท่อน้ำนมไปเปิดบริเวณหัวนมซึ่งสามารถผลิตน้ำนมได้ โดยท่อน้ำนมจะเป็นตัวเชื่อมต่อระหว่าง Lobes Lobules และ Bulbs ภายในเต้านมแต่ละข้างยังมีหลอดเลือดและหลอดน้ำเหลือง หลอดน้ำเหลืองจะนำสารน้ำที่ไม่มีสี เรียกว่าน้ำเหลืองไปยังอวัยวะที่เรียกว่า ต่อมน้ำเหลือง ต่อมน้ำเหลืองมีลักษณะเป็นรูปถั่วขนาดเล็ก พบได้ทั่วร่างกายมีหน้าที่ในการกรองสารต่าง ๆ จากน้ำเหลืองและช่วยในการต่อสู้กับเชื้อโรคต่าง ๆ กลุ่มของต่อมน้ำเหลืองที่พบในบริเวณใกล้ ๆ กับเต้านมคือ บริเวณรักแร้ บริเวณเหนือกระดูกไหปลาร้าและบริเวณหน้าอก

ชนิดของมะเร็งเต้านมที่พบบ่อยที่สุดคือ มะเร็งท่อน้ำนม ซึ่งเกิดจากเซลล์ในท่อน้ำนม ส่วนมะเร็งที่เกิดในต่อมน้ำนม (Lobes and Lobules) เรียกว่ามะเร็งต่อมน้ำนม ซึ่งมักจะพบในเต้านมทั้งสองข้างได้มากกว่ามะเร็งชนิดอื่น มะเร็งเต้านมอักเสบ (Inflammatory breast cancer) เป็นมะเร็งเต้านมชนิดที่พบได้ไม่บ่อย ลักษณะอาการจะตรวจพบว่าบริเวณเต้านมมีลักษณะของการอักเสบ คือ บวม แดงและร้อน

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้มีโอกาสเป็นมะเร็งเต้านมได้สูงขึ้น

1. อายุมาก
2. มีประจำเดือนครั้งแรกเมื่ออายุน้อย
3. มีลูกคนแรกเมื่ออายุมาก หรือไม่มีบุตร
4. มีประวัติเคยเป็นมะเร็งเต้านมมาก่อนหรือ
5. มีประวัติมะเร็งเต้านมในญาติสายตรง เช่น มารดา หรือพี่สาว, น้องสาว
6. เคยได้รับการรักษาด้วยรังสีบริเวณหน้าอกหรือเต้านม
7. เนื้อเยื่อเต้านมที่หนาแน่นจากการตรวจเอกซเรย์เต้านม (Mammogram)
8. ได้รับฮอร์โมนจากภายนอก เช่น เอสโตรเจน และโปรเจสเทอโรน
9. การดื่มสุรามากเกิน
10. เชื้อชาติคนผิวขาวมีโอกาสมากกว่า

สาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมบางครั้งเกิดจากความผิดปกติของยีน โดยยีนในเซลล์จะเป็นตัวนำข้อมูลทางพันธุกรรมจากพ่อและแม่ กรรมพันธุ์มีส่วนเกี่ยวข้องกับประมาณ 5-10% โดยยีนที่มีการเปลี่ยนแปลงซึ่งเกี่ยวกับมะเร็งเต้านมพบได้มากในบางเชื้อชาติ ผู้หญิงที่มียีนที่มีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับมะเร็งเต้านม และผู้ที่เคยมีประวัติเป็นมะเร็งเต้านมข้างหนึ่ง มักจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งเต้านมในอีกข้างหนึ่งด้วย นอกจากนี้ยังมีโอกาสเกิดมะเร็งรังไข่และมะเร็งชนิดอื่นได้มากขึ้นสำหรับผู้ชายที่มียีนที่มีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับมะเร็งเต้านมก็มีความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งเต้านมได้เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน ปัจจุบันมีการตรวจหายีนที่มีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับมะเร็งเต้านม โดยจะตรวจให้กับสมาชิกของครอบครัวที่มีประวัติเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม

วิธีการตรวจที่ใช้ในการค้นหาและวินิจฉัยมะเร็งเต้านม

1. แมมโมแกรม (Mammogram): การเอกซเรย์เต้านม
2. การตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ (Biopsy): การนำเซลล์หรือเนื้อเยื่อไปตรวจภายใต้กล้องจุลทรรศน์

โดยพยาธิแพทย์เพื่อตรวจหา

ลักษณะของมะเร็ง การตัดชิ้นเนื้อ มี 4 ชนิด คือ

- 1) การตัดชิ้นเนื้อจากภายนอก (Excisional biopsy) คือการนำก้อนเนื้อเยื่อทั้งหมดออกไปตรวจ
- 2) การตัดชิ้นเนื้อภายใน (Incisional biopsy) คือการนำบางส่วนของก้อนหรือเนื้อเยื่อไปตรวจ
- 3) Core Biopsy คือการนำเนื้อเยื่อไปตรวจโดยใช้เข็มขนาดใหญ่
- 4) Fine-needle aspiration (FNA) biopsy คือการนำเนื้อเยื่อหรือสารน้ำไปตรวจโดยใช้เข็มขนาดเล็ก

3. การตรวจหาตัวรับฮอร์โมน (Estrogen and Progesterone receptor)

เป็นการตรวจสอบเพื่อวัดปริมาณของตัวรับฮอร์โมนทั้งสองชนิดในเนื้อเยื่อมะเร็ง เพื่อประเมินว่าการรักษาด้วยฮอร์โมนจะสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้หรือไม่

4. MRI (Magnetic resonance imaging)

เป็นการตรวจโดยใช้สนามแม่เหล็กไฟฟ้าในการสร้างภาพของส่วนต่างๆ ในร่างกาย วิธีการนี้เรียกว่า Nuclear magnetic resonance imaging (NMRI)

ปัจจัยที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการพยากรณ์โรคและการเลือกวิธีการรักษา

1. ระยะของโรคมะเร็ง โดยดูจากขนาดของก้อนมะเร็งและประเมินว่ามีการแพร่กระจายของโรคไปบริเวณอื่นหรือไม่
2. ชนิดของมะเร็งเต้านม
3. ปริมาณของตัวรับฮอร์โมนทั้งสองชนิดในเนื้อเยื่อมะเร็ง (Estrogen and Progesterone receptor)
4. ระดับของ Human epidermal growth factor type 2 receptors (HER2/neu) หรือ EGFR2
5. ระยะเวลาในการเจริญเติบโตของมะเร็ง
6. อายุของผู้ป่วย สภาพร่างกาย สถานะของการมีประจำเดือน
7. เป็นโรคที่มีการวินิจฉัยเป็นการแบ่งระยะความรุนแรงของมะเร็งหลังจากที่มีการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมแล้ว จะต้องมีการตรวจสอบเพิ่มเติมเพื่อประเมินว่ามีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังบริเวณอื่นนอกจากบริเวณเต้านมหรือไม่

เพื่อประเมินระยะความรุนแรงของโรคและวางแผนการรักษาต่อไปซึ่งเกี่ยวข้องกับการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งในร่างกายมี 3 ทาง ได้แก่

1. ทางเนื้อเยื่อข้างเคียง มีการลุกลามเข้าไปในเนื้อเยื่อปกติที่อยู่รอบ ๆ
2. ทางระบบน้ำเหลือง มีการลุกลามต่อมน้ำเหลือง
3. ทางเลือดมีการลุกลามเข้าไปยังเส้นเลือดดำและเส้นเลือดฝอย มีการแพร่กระจายไปยังบริเวณต่างๆ ของร่างกาย

ทางหลอดเลือดเมื่อเซลล์มะเร็งมีการแพร่กระจายผ่านทางระบบน้ำเหลืองหรือเลือดไปยังบริเวณอื่นในร่างกายอาจทำให้เกิดมะเร็งทุติยภูมิในร่างกายกระบวนการนี้เรียกว่า การแพร่กระจายของโรค (Metastasis) โดยชนิดของเซลล์มะเร็งทุติยภูมิจะเป็นชนิดเดียวกันกับมะเร็งปฐมภูมิ

ระยะ 0 (Carcinoma in situ) มี 2 ชนิด

- Ductal carcinoma in situ (DCIS) จะพบเซลล์ผิดปกติในบริเวณเยื่อหุ้มท่อน้ำนมซึ่งเป็นระยะที่ไม่มีการลุกลามของโรคแต่มีโอกาสที่จะกลายเป็นมะเร็งระยะลุกลามได้โดยที่ปัจจุบันยังไม่สามารถพยากรณ์ได้ว่ารอยโรคบริเวณใดจะกลายเป็นระยะลุกลาม
- Lobular carcinoma in situ (LCIS) เป็นภาวะที่พบเซลล์ผิดปกติใน lobules ของเต้านม ภาวณนี้ยาวนาน ๑ ครั้งจะกลายไปเป็นระยะลุกลามได้ อย่างไรก็ตามใน lobar carcinoma in situ ในเต้านมข้างเดียวจะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมได้ทั้งสองข้าง

ระยะ I

- ขนาดของก้อนเล็กกว่าหรือเท่ากับ 2 cm. และยังไม่มีการกระจายออกนอกบริเวณเต้านม

ระยะ II A มี 3 ภาวะ ได้แก่

- ไม่มีก้อนที่เต้านม แต่พบมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้
- ก้อนมีขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ซม. ม. และมีการแพร่ไปยังต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้
- ก้อนมีขนาด 2-5 ซม. ม. แต่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

ระยะ II B มี 2 ภาวะ ได้แก่

- ก้อนมีขนาด 2-5 ซม. ม. และมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้
- ก้อนใหญ่กว่า 5 ซม. ม. แต่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง

ระยะ III A มี 4 ภาวะ ได้แก่

- ไม่มีก้อนที่เต้านม แต่มีมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ใกล้บริเวณใกล้เคียงเต้านมและบริเวณรักแร้
- เนื้องอกมีขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ซม.ม. และมีมะเร็งแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้และบริเวณใกล้เคียงเต้านม
- เนื้องอกมีขนาด 2-5 ซม.ม. และมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้และบริเวณใกล้เคียงเต้านม
- เนื้องอกมีขนาดใหญ่กว่า 5 ซม.ม. และแพร่ไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้และบริเวณใกล้เคียงเต้านม

ระยะ III B

- เนื้องอกมีการแพร่ไปยังอวัยวะใกล้เคียง เช่น กล้ามเนื้อหรือผิวหนังบริเวณหน้าอกและมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง

ระยะ III C

- เนื้องอกมีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือไหปลาร้าและอาจจะพบร่วมกับการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้และบริเวณใกล้เคียงเต้านม

- สามารถแบ่งเป็นชนิดผ่าตัดได้และผ่าตัดไม่ได้

โดยชนิดที่ผ่าตัดได้จะต้องประกอบด้วยลักษณะดังนี้

1. แพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้มากกว่า 10 ต่อมน หรือ
2. พบต่อมน้ำเหลืองบริเวณใต้กระดูกไหปลาร้า หรือ
3. พบต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้และบริเวณใกล้เคียงเต้านม

ชนิดที่ผ่าตัดไม่ได้ ประกอบด้วยลักษณะดังนี้

- เนื้องอกมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณเหนือไหปลาร้า

ระยะ IV

- มะเร็งมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นของร่างกายส่วนมากพบที่กระดูก, ปอด, ตับ หรือสมอง

มะเร็งเต้านมอักเสบ (Inflammatory breast cancer)

เป็นมะเร็งเต้านมชนิดที่มีการแพร่กระจายไปที่ผิวหนังของเต้านม ทำให้เต้านมมีลักษณะแดง บวมและร้อน เนื่องจากเซลล์มะเร็งไปอุดตันทางเดินน้ำเหลืองของผิวหนัง นอกจากนี้ผิวหนังบริเวณหน้าอกอาจมีลักษณะเหมือนผิวเปลือกส้ม โดยที่อาจไม่สามารถสัมผัสก้อนบริเวณหน้าอกได้ ซึ่งลักษณะดังกล่าวอาจพบได้ในมะเร็งเต้านมระยะ IIIB, IIIC และ IV

มะเร็งเต้านมกำเริบ (Recurrent Breast Cancer)

เป็นมะเร็งที่กลับเป็นใหม่ภายหลังได้รับการรักษา อาจพบที่บริเวณหน้าอกหรือผนังหน้าอก หรือส่วนอื่นของร่างกาย

การรักษา มะเร็งเต้านม

มีการรักษาหลักอยู่ 4 วิธี ประกอบด้วย

1. การผ่าตัด

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะได้รับการผ่าตัดเพื่อนำเนื้องอกออกจากหน้าอกพร้อมกับต่อมน้ำเหลืองบางส่วนเพื่อดูว่ามีเซลล์มะเร็งอยู่หรือไม่การผ่าตัดหลักๆ มีอยู่ 4 วิธี ได้แก่

1.1 การผ่าตัดแบบสงวนเต้านม เป็นการผ่าตัดที่นำเอาเนื้องอกออกซึ่งประกอบไปด้วย

1) การตัดเฉพาะตัวเนื้องอกออก เป็นการผ่าตัดนำเอาเนื้องอกและเนื้อเยื่อที่ปกติรอบ ๆ เนื้องอกออก

2) การตัดเอาเต้านมบางส่วนออก เป็นการผ่าตัดนำเอาเต้านมที่มีเนื้องอกออกบางส่วนร่วมกับเนื้อเยื่อที่ติดปกติรอบ ๆ

1.2 การผ่าตัดเอาเต้านมออกทั้งข้าง เป็นการผ่าตัดที่นำเอาเต้านมข้างที่มีเนื้องอกออกทั้งหมดร่วมกับต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้เพื่อการตรวจวินิจฉัย

1.3 การผ่าตัดเอาเต้านมออกทั้งข้างแบบปรับปรุง (Modified radical mastectomy) เป็นการผ่าตัดที่นำเอาเต้านมข้างที่มีเนื้องอกออกทั้งหมดร่วมกับต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ ต่อมน้ำเหลืองใต้ผนังหน้าอกและกล้ามเนื้อผนังหน้าอก

1.4 การผ่าตัดเต้านมแบบกว้าง (Radical mastectomy) เป็นการผ่าตัดที่นำเอาเต้านมข้างที่มีเนื้องอกกล้ามเนื้อใต้หน้าอก และต่อมน้ำเหลืองทั้งหมดที่รักแร้ออก

2. การฉายแสงหรือการฉายรังสี

เป็นการใช้รังสีพลังงานสูงเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งหรือป้องกันเซลล์มะเร็งเติบโต แบ่งได้เป็น 2 ชนิด

2.1 การฉายแสงภายนอก เป็นการใช้เครื่องฉายรังสีส่งรังสีไปยังบริเวณก้อนเนื้องอก ผนังหน้าอก หรือต่อมน้ำเหลือง มักใช้ภายหลังได้รับการผ่าตัด และได้ยาเคมีบำบัดแล้ว ในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่กว่า 5 ซม. มีการลุกลามที่ต่อมน้ำเหลือง หรือผ่าตัดก้อนมะเร็งได้ขอบเขตไม่เพียงพอ และกรณีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม

2.2 การฉายแสงภายในหรือการฝังแร่ เป็นการใส่สารกัมมันตรังสีติดกับอุปกรณ์บางชนิด เช่น เข็ม ลวด จากนั้นนำไปวางไว้ในบริเวณที่เป็นเนื้องอกหรือบริเวณข้างเคียง

3. การใช้ยาเคมีบำบัด

เป็นการใช้ยาเพื่อหยุดการเจริญเติบโตของเนื้องอกโดยการกำจัดหรือหยุดเนื้องอกจากการแบ่งตัววิธีการให้ยามีทั้งชนิดรับประทานและชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดหรือฉีดเข้าบริเวณกล้ามเนื้อ วิธีการให้ยาขึ้นอยู่กับชนิดและระยะของโรค

4. การรักษาด้วยฮอร์โมน

เป็นการรักษาโดยการนำเอาฮอร์โมนหรือหยุดการทำงานของฮอร์โมนเป็นผลทำให้เซลล์มะเร็งหยุดการเจริญเติบโต ถ้าตรวจพบว่าเซลล์มะเร็งมีตัวรับการตอบสนองต่อฮอร์โมน (receptors) อาจเลือกวิธีการรักษาเพื่อลดการทำงานของฮอร์โมนได้หลายวิธีดังนี้ การใช้ยาการผ่าตัดและการฉายรังสี เช่น มะเร็งเต้านมซึ่งตอบสนองต่อฮอร์โมนเอสโตรเจนและเอสโตรเจนสร้างมาจากรังไข่ อาจใช้วิธีการผ่าตัดรังไข่ออกเพื่อหยุดการสร้างฮอร์โมนเอสโตรเจน หรือการรักษาด้วยยา Tamoxifen ซึ่งใช้รักษามะเร็งเต้าน

นมในระยะเริ่มต้น และระยะลุกลาม แต่มีข้อพึงระวังเนื่องจากการกินยา Tamoxifen สามารถออกฤทธิ์ได้กับเซลล์ทั่วร่างกายทำให้อาจเพิ่มโอกาสในการเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกได้หรือการรักษาด้วยยา Aromatase Inhibitor ซึ่งให้ในผู้หญิงวัยหมดระดูที่เป็นมะเร็งชนิดที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมน โดยยาชนิดนี้จะไปยับยั้งการเปลี่ยนฮอร์โมนแอนโดรเจนไปเป็นเอสโตรเจน ซึ่งยาชนิดนี้สามารถใช้ในระยะต้นของโรคมะเร็งเต้านม โดยเป็นการรักษาเสริมแทนยา Tamoxifen หรือหลังจากสองปี หรือมากกว่าของการใช้ยา Tamoxifen

การรักษาแบบใหม่ที่ยังอยู่ในขั้นทดลอง

- Sentinel Lymph node biopsy followed by surgery

เป็นการนำต่อมน้ำเหลืองต่อมแรกที่มีการแพร่กระจายจากเนื้องอกออก โดยใช้สารกัมมันตรังสีฉีดเข้าไปใกล้กับเนื้องอก ซึ่งต่อมน้ำเหลืองต่อมแรกที่ได้รับสารกัมมันตรังสีจะถูกตัดออก พยาธิ-แพทย์ จะทำการตรวจเพื่อหาเซลล์มะเร็ง ถ้าไม่พบเซลล์มะเร็งก็ไม่มีคามจำเป็นที่จะต้องนำต่อมน้ำเหลืองอื่นๆ ออกหลังจากนั้นศัลยแพทย์จะผ่าตัดเนื้องอกออกตามวิธีข้างต้น

- High dose chemotherapy with stem cell transplant

เป็นการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับการให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดทดแทนเซลล์เดิมที่ถูกทำลายจากการรักษามะเร็งซึ่งมีวิธีการ ดังนี้

1. นำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดออกจากไขกระดูกของผู้ป่วยหรือผู้บริจาคแล้วแช่แข็งเก็บไว้
2. หลังจากให้ยาเคมีบำบัดเสร็จสิ้นนำเอาเซลล์ต้นกำเนิดกลับไปให้ผู้ป่วยอีกครั้ง

การศึกษานี้พบว่าผลการรักษาไม่แตกต่างจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว

- Monoclonal Antibodies as adjuvant therapy

เป็นการรักษาโดยการใช้ Antibodies โดย Antibodies เหล่านี้ จะไปจับกับสารที่ทำให้ตัวเนื้องอกเจริญเติบโต ผลโดยรวมจะทำให้เซลล์มะเร็งตาย หยุดการเจริญเติบโตหรือหยุดการแพร่กระจาย การรักษาด้วยวิธีนี้สามารถให้ร่วมกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้ด้วย ตัวอย่างเช่น ยา Trastuzumab (Herceptin) ซึ่งมีผลในการยับยั้งการทำงานของโปรตีน HER-2 ซึ่งโปรตีน HER-2 เป็นตัวเร่งการเจริญเติบโตของมะเร็งเต้านม

- Tyrosine kinase inhibitors as adjuvant therapy

เป็นการยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอกอย่างเฉพาะเจาะจง (Targeted therapy) สามารถใช้ร่วมกับยากดามะเร็งตัวอื่นเป็นการรักษาเสริมได้ ตัวอย่างเช่น Lapatinib ซึ่งยับยั้งการทำงานของ HER-2 สามารถใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีผล HER-2 receptor เป็นบวกในรายที่ได้รับการรักษาด้วย Trastuzumab แล้วไม่ได้ผล

การรักษาโดยแบ่งตามระยะของโรค

1. Ductal Carcinoma in situ

- การผ่าตัดแบบสงวนเต้านมและการฉายแสง อาจมีการใช้ยา Tamoxifen ร่วมด้วยหรือไม่ขึ้นกับผลการตรวจ receptor
- การผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมด อาจมีการใช้ยา Tamoxifen ร่วมด้วยหรือไม่ขึ้นกับผลการตรวจ receptor
- การผ่าตัดแบบสงวนเต้านม โดยไม่มีการฉายแสงร่วมด้วยในผู้ป่วยบางกรณี

2. Lobular carcinoma in situ

- การเฝ้าระวังโดยการตัดชิ้นเนื้อร่วมกับการตรวจร่างกายและ Mammogram เป็นประจำเพื่อความเปลี่ยนแปลงที่อาจเกิดขึ้นให้เร็วที่สุด
- ให้การรักษาด้วยยา Tamoxifen เพื่อลดอัตราการเกิดมะเร็งเต้านม
- ผ่าตัดเต้านมออกทั้ง 2 ข้างเพื่อเป็นการป้องกัน ซึ่งเป็นการรักษาที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง

3. ระยะ I,II,IIIA และ IIIC ที่ผ่าตัดได้

- การผ่าตัดแบบสงวนเต้านมร่วมกับการเลาะต่อมน้ำเหลืองและการฉายแสง
 - การผ่าตัดเต้านมแบบปรับปรุง
- การรักษาเสริมเป็นการรักษาที่ให้หลังผ่าตัดเพื่อเพิ่มอัตราการหายขาด เช่น
- การฉายแสงที่ต่อมน้ำเหลืองใกล้กับเต้านมและผนังหน้าอกหลังจากการผ่าตัดเต้านมแบบปรับปรุง
 - การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยฮอร์โมน
 - การรักษาด้วยฮอร์โมน

4. ระยะ IIIB และ IIIC ที่ผ่าตัดไม่ได้

- การให้ยาเคมีบำบัด
- การให้ยาเคมีบำบัดและตามด้วยการผ่าตัด (การผ่าตัดอาจเป็นได้ทั้งแบบอนุรักษ์หรือการผ่าตัดเต้านมทั้งหมดก็ได้) ร่วมกับการตัดต่อมน้ำเหลืองออกแล้วตามด้วยการฉายแสง อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนหรือทั้งสองอย่างเพิ่มอีก

5. ระยะ IV หรือระยะแพร่กระจาย

- การให้ยาฮอร์โมนและ/หรือการให้ยาเคมีบำบัด อาจมีการพิจารณาให้ยา Trastuzumab ร่วมด้วย
- การให้ยา Tyrosine kinase inhibitors ร่วมกับยาเคมีบำบัดแบบรับประทาน (Capecitabine)
- การฉายแสงและ/หรือการผ่าตัดเพื่อลดอาการปวดและอาการอื่น ๆ
- Bisphosphonate เพื่อลดอาการปวดจากการที่มะเร็งมีการแพร่กระจายไปที่กระดูก

6. มะเร็งเต้านมอักเสบ (Inflammatory breast cancer)

- การให้ยาเคมีบำบัด

- การให้ยาเคมีบำบัดและตามด้วยการผ่าตัด (การผ่าตัดอาจเป็นไปได้ทั้งแบบสงวนเต้านมหรือการผ่าตัดเต้านมทั้งหมดก็ได้) ร่วมกับการตัดต่อมน้ำเหลืองออกแล้วตามด้วยการฉายแสง อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนหรือทั้งสองอย่างเพิ่มอีก

7. มะเร็งเต้านมกำเริบ (Recurrent Breast cancer)

- การผ่าตัด (แบบกว้างหรือแบบปรับปรุง) หรือการฉายแสง หรือการรักษาทั้งสองวิธีร่วมกัน
- การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการรักษาด้วยฮอร์โมน

การรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือฮอร์โมน

การรักษา มะเร็งเต้านมนั้น บ่อยครั้งที่จำเป็นต้องใช้เคมีบำบัด หรือฮอร์โมนรักษาร่วมด้วย ทั้งนี้ เพื่อให้การหายขาดของโรคสูงขึ้น ป้องกันการกระจายจากการผ่าตัด หรือรักษาเพื่อบรรเทาอาการในผู้ป่วยที่เป็นมากแล้ว

ข้อบ่งในการรักษาด้วยเคมีบำบัด หรือฮอร์โมนมี 3 ประการคือ

1. การรักษาเสริม หมายความว่า หลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแล้ว พบว่าการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดหรือฮอร์โมน ในบางระยะหรือสภาวะของโรคจะทำให้โอกาสหายขาดสูงขึ้น
2. การให้เคมีบำบัด หรือฮอร์โมนก่อนการผ่าตัด โดยทั่วไปจะให้นผู้ป่วยที่มะเร็งก้อนใหญ่ อักเสบ มีการลุกลามไปยังผิวหนังหรือต่อมน้ำเหลือง หากผ่าตัดก่อนอาจทำให้มะเร็งกระจายเข้ากระแสเลือด หรือทางเดินน้ำเหลืองได้
3. การให้เคมีบำบัด หรือฮอร์โมน ในผู้ป่วยที่โรคกระจายไปอวัยวะอื่นๆ แล้ว ทั้งนี้เพื่อรักษาบรรเทาอาการต่างๆ ของผู้ป่วย การเลือกใช้เคมีบำบัด หรือฮอร์โมน ในการรักษา มะเร็งเต้านมนั้น ขึ้นกับ 2 ปัจจัยคือ ตัวผู้ป่วยเอง เช่น อายุ ภาวะของประจำเดือน สภาพทั่วๆ ไปของผู้ป่วย อีกปัจจัยหนึ่งก็คือ พยาธิสภาพของตัวมะเร็งเอง ซึ่งมีความหลากหลาย เช่น ระยะของโรค ลักษณะเซลล์มะเร็งว่าเป็นตัวแก่หรือตัวอ่อน อัตราการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง หรือการตอบสนองของเซลล์มะเร็งต่อฮอร์โมน เป็นต้น

สำหรับการเลือกวิธีการรักษาระหว่างเคมีบำบัด หรือฮอร์โมนนั้น แพทย์จะเป็นผู้พิจารณาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยนั้นๆ เช่น ในผู้ป่วยที่มะเร็งลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองแล้ว มักจะใช้เคมีบำบัดในการรักษาเสริมหลังจากผ่าตัด แต่ถ้าผู้ป่วยอายุมากแล้วและมะเร็งตอบสนองกับฮอร์โมน ก็ควรจะใช้ฮอร์โมนในการรักษาเพราะผู้ป่วยอาจทนภาวะข้างเคียงของเคมีบำบัดไม่ได้ ในบางสภาวะของโรคแพทย์อาจจะให้การรักษาทั้งเคมีบำบัดร่วมกับฮอร์โมน ซึ่งจะทำให้โอกาสหายขาดของโรคสูงขึ้น การรักษา มะเร็งเต้านมด้วยวิธีฮอร์โมนคืออะไร มีประโยชน์อย่างไร เนื่องจากการเจริญเติบโตของมะเร็งเต้านมในผู้หญิงมีส่วนหนึ่งที่ขึ้นอยู่กับฮอร์โมน ฮอร์โมนที่มีผลต่อการเจริญเติบโตของมะเร็งเต้านม คือ

- ฮอร์โมนเพศหญิง (เอสโตรเจน (estrogen)) ซึ่งผลิตจากรังไข่ (Ovary) ในหญิงที่ยังมีประจำเดือนอยู่ และจากต่อม

หมวกไต (adrenal gland) ในหญิงที่หมดประจำเดือนแล้วหรือในหญิงที่ถูกตัดรังไข่ออกไปแล้ว

- สอโรโมนโปรเจสเตอโรน (Progesterone) ซึ่งผลิตจากรังไข่
- สอโรโมนเพศชาย (แอนโดรเจน (androgen)) ผลิตจากต่อมหมวกไต
- คอติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroid) ผลิตจากต่อมหมวกไต
- สอโรโมนโพรแลคติน (Prolactin) ซึ่งกระตุ้นการหลั่งน้ำนม และสอโรโมนอีกหลายชนิดที่เป็นตัวควบคุมการหลั่งสอโรโมนชนิดที่กล่าวมาแล้วทั้งหมด (Tropic hormone) ผลิตจากต่อมใต้สมอง (Pituitary gland)

การรักษาจึงทำได้โดยการลดปริมาณสอโรโมนในร่างกายลงหรือใช้ยาที่เข้าไปขัดขวางการสังเคราะห์ของสอโรโมนที่เซลล์มะเร็งโดยทั่วๆ ไปแล้วการรักษาด้วยวิธีสอโรโมนจะได้ผลดี ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ตรวจพบว่าเป็นเซลล์ที่มีตัวรับสัญญาณสอโรโมนอยู่ในเซลล์ ซึ่งพบได้ประมาณ 60-70% ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนสูงอายุ เป็นวิธีที่นิยมใช้กันอย่างมากทั้งนี้เพราะว่ามีผลแทรกซ้อนข้างเคียงน้อยกว่าการให้เคมีบำบัดมาก และวิธีการบริหารยาที่สะดวก สำหรับผู้ป่วยมากกว่าการให้เคมีบำบัด

การรักษา มะเร็งเต้านมด้วยวิธีทางด้านสอโรโมน

การใช้สอโรโมนในการรักษา มะเร็งเต้านม สามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ 2 กลุ่ม คือ

1. การใช้ยาที่เข้าไปแย่งที่กับตัวรับสัญญาณที่เซลล์มะเร็ง (เอสโตรเจน รีเซปเตอร์) เพื่อไม่ให้สอโรโมนสามารถกระตุ้นเซลล์มะเร็งให้เติบโตได้ กลุ่มนี้ได้แก่ การใช้ยาที่เป็น anti-estrogen
2. การทำลาย หรือยับยั้งไม่ให้มีสอโรโมนเพศหญิงในร่างกาย ในกลุ่มนี้ประกอบด้วยวิธีการหลายอย่าง เช่น
 - การทำลายรังไข่ ซึ่งเป็นแหล่งผลิตสอโรโมนในหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน
 - การยับยั้งการเปลี่ยนแปลงสอโรโมนเพศชาย ที่จะเปลี่ยนมาเป็นสอโรโมนเพศหญิง ซึ่งเกิดการเปลี่ยนแปลงของสอโรโมนที่ต่อมหมวกไต
 - การยับยั้งการกระตุ้นจากต่อมใต้สมอง ที่จะมากระตุ้นให้รังไข่ผลิตสอโรโมนออกมา

Anti-estrogen (ยาที่แย่งที่กับตัวรับสัญญาณ เอสโตรเจน รีเซปเตอร์)

การค้นพบยากลุ่ม anti-estrogen เมื่อ 30-40 ปีที่แล้ว นับเป็นความก้าวหน้าครั้งสำคัญของการแพทย์ในด้านการรักษา มะเร็งเต้านม ที่สามารถช่วยทำให้ผลการรักษา มะเร็งเต้านม ได้ผลดีขึ้นอย่างมาก โดยที่ผลข้างเคียงจากการใช้ยาดังกล่าวมีไม่มากนัก ยาที่สำคัญที่ได้รับการใช้อย่างแพร่หลายในกลุ่มนี้คือ Tamoxifen ซึ่งสามารถบริหารยาโดยการกิน ยา Tamoxifen จะออกฤทธิ์ โดยการแย่งจับกับตัวรับสัญญาณของเซลล์มะเร็งเต้านม ดังนั้นภายหลังจากการผ่าตัดรักษาการให้ยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสี

หากมีเซลล์มะเร็งยังคงหลงเหลืออยู่ในร่างกายจำนวนน้อยและเซลล์นั้นเป็นเซลล์ที่มีตัวรับสัญญาณของฮอร์โมนเพศหญิงอยู่ ยา Tamoxifen จะเข้าไปแย่งที่กับฮอร์โมนเอสโตรเจนที่มีอยู่ในร่างกายไม่ให้มีโอกาสกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งที่เหลืออยู่นั้นเติบโตได้ หรือหากจะได้ก็จะช้ากว่าปกติ ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่จะได้ประโยชน์จากยานี้จะต้องเป็นกลุ่มที่ ER positive หรือ PR positive เท่านั้น

การใช้ยา Tamoxifen ยังเป็นที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ใช้ได้กับทั้งสตรีที่ยังมีประจำเดือนอยู่ และสตรีที่หมดประจำเดือนแล้วสามารถใช้ได้อย่างดีในการลดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ภายหลังจากการรักษาด้วยวิธีอื่น โดยกินยาดังกล่าววันละ 1 เม็ด (20 มิลลิกรัม) นาน 5 ปี นอกจากนี้ ยังมีการใช้ยานี้ก่อนผ่าตัดเพื่อลดขนาดของมะเร็งลง (มักใช้ในผู้สูงอายุที่ร่างกายไม่สามารถรับเคมีบำบัดได้) หรือใช้ป้องกันมะเร็งเต้านม ในสตรีที่มีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งสูงมากกว่าคนทั่วไป ผลข้างเคียงที่มักจะได้รับกรกล่าวถึงของการใช้ยาดังกล่าว คือ อาจทำให้เกิดมะเร็งในเยื่อโพรงมดลูกได้และอาจมีผลทำให้เกิดเส้นเลือดดำอุดตันได้ แต่พบในอุบัติการณ์ที่ต่ำมาก

Ovarian ablation (การทำลายรังไข่)

การทำลายรังไข่ เพื่อลดการผลิตฮอร์โมน เอสโตรเจน ซึ่งรังไข่เป็นแหล่งผลิตฮอร์โมนเอสโตรเจนที่ใหญ่ที่สุดในร่างกาย โดยการทำลายรังไข่จะเกิดประโยชน์เฉพาะในผู้หญิงที่ยังไม่หมดประจำเดือน ส่วนหญิงที่หมดประจำเดือนแล้วนั้นไม่จำเป็นต้องทำลายรังไข่ เพราะรังไข่หยุดการทำงานตามธรรมชาติอยู่แล้ว

วิธีทำลายรังไข่ สามารถทำได้ 2 แบบ คือ การผ่าตัดและการฉายรังสี

1. **วิธีการผ่าตัด (Surgical castration)** โดยผ่าตัดเปิดหน้าท้องเข้าไปตัดรังไข่ทั้ง 2 ข้างออก (Bilateral Oophorectomy) หรือในปัจจุบันอาจใช้วิธีผ่าตัด โดยการส่องกล้อง วิธีนี้มีข้อดีคือ สามารถลดระดับของฮอร์โมนเพศหญิงได้เร็วมาก และสามารถสำรวจดูอวัยวะอื่นๆ ภายในช่องท้องได้ด้วยว่ามีมะเร็งแพร่กระจายไปแล้วหรือยังแต่ก็มีข้อเสียคือ ผู้ป่วยจะต้องอยู่โรงพยาบาลหลายวัน และอาจจะมีอาการแทรกซ้อนที่เกิดจากการผ่าตัดเปิดหน้า-ท้องได้ เช่น เกิดลิ่มเลือดอุดตันจากพังผืดมารัด

2. **วิธีฉายแสง (Radiation castration)** โดยใช้รังสีไปทำลายเซลล์ของรังไข่ วิธีนี้มีข้อดีคือ ผู้ป่วยไม่ต้องอยู่โรงพยาบาลและอาการแทรกซ้อนน้อยมาก เพราะที่ใช้รังสีจำนวนค่อนข้างน้อย (ปกติฉายรังสี 5 ครั้ง ใน 1 สัปดาห์ ครั้งละ 2 นาที) แต่ก็มีข้อเสียเล็กน้อยคือ จะได้ผลช้ากว่าวิธีการผ่าตัด การทำลายรังไข่ทั้ง 2 วิธีจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการต่างๆ เช่นเดียวกับคนวัยหมดประจำเดือน (วัยทอง) ซึ่งบางครั้งการเข้าสู่อาการวัยทองโดยกะทันหัน อาจทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่สบายตัวได้มาก

Aromatase inhibitors (การยับยั้งการเปลี่ยนแปลง สอโรโมนเพศชายที่ต่อมหมวกไตมาเป็นเอสโตรเจน)

ในหญิงวัยหมดประจำเดือนแล้วนั้น อาจจะมีสอโรโมนเอสโตรเจนอยู่ได้ในปริมาณเล็กน้อย โดยที่สอโรโมนที่พบในหญิงวัยหมดประจำเดือน ไม่ได้มาจากรังไข่แต่เป็นสอโรโมนที่มาจากต่อมหมวกไต ซึ่งจะแปลงสอโรโมนเพศชายมาเป็นสอโรโมนเพศหญิง ดังนั้นการลดปริมาณสอโรโมนเพศหญิงให้เหลือต่ำที่สุดในหญิงวัยหมดประจำเดือน ก็คือการทำลายต่อมหมวกไต หรือยับยั้งการเปลี่ยนแปลงสอโรโมนที่ต่อมหมวกไต

ในอดีตการผ่าตัดเพื่อทำลายต่อมหมวกไต(Adrenalectomy) ได้เคยถูกนำมาใช้เพื่อวัตถุประสงค์ดังกล่าว แต่วิธีนี้มีภาวะแทรกซ้อนค่อนข้างมาก เนื่องจากต่อมหมวกไตยังทำหน้าที่อีกหลายประการ ทั้งในด้านการควบคุมระดับสารน้ำในร่างกายระดับสอโรโมน cortisol ซึ่งหากขาดสอโรโมนดังกล่าวระบบการทำงานของอวัยวะต่างๆ ในร่างกายจะผิดปกติไปอย่างมาก วิธีการผ่าตัดต่อมหมวกไตจึงไม่ได้รับความนิยม

ในปัจจุบันมีการคิดผลิตยาที่จะยับยั้งการทำงานของต่อมหมวกไต ในส่วนที่เฉพาะเจาะจงในการเปลี่ยนแปลงสอโรโมนเพศชายเป็นเอสโตรเจน ซึ่งได้มีการพัฒนามาถึง 3 รุ่น ในรุ่นที่ 3 นี้ เรียกว่า ยากลุ่ม Aromatase inhibitors ซึ่งได้ผลในการยับยั้งการเปลี่ยนสอโรโมน ขณะเดียวกันผลข้างเคียงก็น้อยมากจึงได้รับการยอมรับในปัจจุบันและกำลังมีที่ใช้แทนหรือ ใช้ต่อเนื่องจากยาในกลุ่ม anti-estrogen Pituitary-ovarian axis inhibitions(การยับยั้งการกระตุ้นรังไข่จากต่อมใต้สมอง) ต่อมใต้สมองเป็นแหล่งผลิตสอโรโมนที่จะกระตุ้นให้รังไข่ผลิตสอโรโมนเพศหญิง ดังนั้นในหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนจึงมีอีกหนทางหนึ่งที่จะลดปริมาณสอโรโมนเอสโตรเจน คือ ยับยั้งการทำงานของต่อมใต้สมอง ในอดีตอาศัยการผ่าตัดต่อมใต้สมอง (Hypophysectomy) หรือการฉายรังสี ซึ่งมีผลแทรกซ้อนข้างเคียงมาก เนื่องจากต่อมใต้สมองจะควบคุมระบบสอโรโมนอีกหลายอย่าง ทั้งของไทรอยด์ ต่อมหมวกไต ฯลฯ ปัจจุบันจึงไม่นิยมใช้การผ่าตัดทำลายต่อมใต้สมอง ขณะเดียวกันก็มีการคิดค้นยาที่สามารถลดการทำงานของต่อมใต้สมองในกลุ่ม gonadotropin releasing hormone analog (GnRH analog) ซึ่งได้ผลในการยับยั้งการกระตุ้นรังไข่ได้ดีแต่เป็นยาฉีดซึ่งต้องฉีดเดือนละครั้ง

โดยสรุป การรักษาด้วยวิธีสอโรโมนมีหลายวิธี และหลายลำดับขั้นตอน แต่โดยรวมแล้วผู้ป่วยที่จะได้รับผลดีจากการรักษาด้วยสอโรโมนนั้นจะต้องเป็นผู้ป่วยที่มีเนื้อเยื่อมะเร็งเต้านมชนิดที่มีตัวรับสัญญาณกระตุ้นจากสอโรโมนเอสโตรเจน (estrogen or progesterone receptor-positive) ส่วนจะเลือกใช้วิธีไหนนั้น ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยเป็นหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน หรือหมดประจำเดือนแล้วและยอมรับข้อดีข้อเสียของการรักษาแต่ละชนิดความโดดเด่นของวิธีการรักษามะเร็งเต้านมด้วยสอโรโมนก็คือ การบริหารยาบางส่วนใหญ่เป็นยาที่รับประทานได้และผลข้างเคียงมีไม่มาก ขณะที่ผลการรักษาได้ผลดี

การกลับเป็นมะเร็งซ้ำ

การกลับเป็นใหม่ของโรคในมะเร็งเต้านมหลังรักษานั้น แบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ การกลับเป็นใหม่เฉพาะที่ ซึ่งได้แก่ มะเร็งเกิดขึ้นอีกที่ บริเวณเต้านม หรือต่อมน้ำเหลือง อีกชนิดหนึ่งคือ การเกิดที่อวัยวะอื่นๆ เช่น ปอด กระดูก หรือตับ เป็นต้น

สาเหตุของการกลับเป็นใหม่เฉพาะที่นั้นมีมากมาย แต่ประการสำคัญที่สุดก็คือ ระยะของโรค เมื่อเริ่มรักษาครั้งแรกนั้นก็คือ ขนาดของมะเร็งปฐมภูมิ และการลุกลามไปต่อมน้ำเหลืองว่ามีหรือไม่ ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งปฐมภูมิตัวเล็ก โดยเฉพาะเล็กกว่า 2 ซม. และไม่ได้กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง อุบัติการณ์การกลับเป็นใหม่ของโรคน้อยกว่าและโอกาสที่จะหายขาดจะสูง ตรงกันข้ามถ้าหากมะเร็งปฐมภูมิตัวใหญ่ มีการลุกลามเฉพาะที่มาก หรือมีการลุกลามเข้าต่อมน้ำเหลืองแล้ว โอกาสมะเร็งจะกลับเป็นใหม่ก็จะสูงขึ้นส่วนการกลับเป็นใหม่ของอวัยวะอื่นๆ นั้น นอกจากมีสาเหตุขึ้นกับระยะของโรคเมื่อเริ่มรักษาดังที่กล่าวแล้วนั้นยังเชื่อว่ามะเร็งได้

กระจายเข้าสู่กระแสเลือดไปแล้วก่อนเริ่มการรักษา

ในปัจจุบันจากความเจริญก้าวหน้าทางวิทยาการทางการแพทย์ด้านต่างๆ เช่น การผ่าตัด ฉายรังสี เคมีบำบัด หรือการรักษาด้วยฮอร์โมน ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในกลุ่มที่มีภาวะโรคไม่ดื้อนั้กคังที่กล่าวมาแล้วมีการกลับเป็นใหม่ของโรคน้อยลง ทำให้อัตราการหายขาดของโรคสูงขึ้น อีกประการหนึ่ง หากการกลับเป็นใหม่ของโรคนั้น ถ้าเกิดที่บริเวณเต้านมหรือต่อมน้ำเหลืองผู้ป่วยยังมีโอกาสที่จะรับการรักษาเพื่อให้หายขาดจากโรคได้ สำหรับในผู้ที่โรคจะกลับเป็นใหม่ 60% จะเกิดใน 3 ปีหลังรักษา อีก 20% จะเกิดใน 2 ปีถัดไป และอีก 20% จะเกิดหลังจากรักษาไปแล้ว 5 ปี สิ่งสำคัญที่สุดก็คือ ควรจะได้รับการตรวจจากแพทย์หรือหมั่นตรวจเองอย่างสม่ำเสมอหลังจากที่ได้รับการรักษาครั้งแรก

เราสามารถป้องกันการกลับเป็นใหม่ของโรคได้ ถึงแม้จะไม่สามารถป้องกันได้ 100% ก็ตาม โดยที่ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นใหม่ของโรค จะได้รับการรักษาเสริมด้วยการฉายรังสี รับประทานเคมีบำบัด หรือฮอร์โมนหลังจากการผ่าตัดเต้านมแล้ว ทั้งนี้แพทย์จะเป็นผู้พิจารณาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

ความรู้และการดูแลรักษามะเร็งเต้านม

การตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านม

โรคมะเร็ง	วิธีการตรวจคัดกรอง	คำแนะนำของ USPSTF	คำแนะนำของ CTFPHC	คำแนะนำของ นักวิชาการไทย
เต้านม	1. การตรวจเต้านมด้วยตนเอง	- อาจทำหรืออาจไม่ทำ	- มีหลักฐานเล็กน้อยว่าไม่ควรทำในอายุ 40-69 ปี และไม่มีหลักฐานสนับสนุนในอายุต่ำกว่า 40 ปี และ 70 ปีขึ้นไป	- ควรทำในอายุ 20 ปีขึ้นไป ทุกหนึ่งเดือน
	2. การตรวจเต้านมโดยแพทย์	- อาจทำหรืออาจไม่ทำ	- ควรทำร่วมกับ Mammogram ทุก 1-2 ปี ในอายุ 50-69 ปี และทุก 1-1.5 ปี ในอายุ 40-49 ปี	- นำทำทุก 1 ปี ในอายุ 40 ปี ขึ้นไปและทุก 3 ปี ในอายุต่ำกว่า 40 ปี
	3. การตรวจภาพรังสีเต้านม (mammography)	- นำทำทุก 1-2 ปี ในอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป		- อาจทำหรืออาจไม่ทำ

ตารางที่ 1 แสดงการการคัดกรองมะเร็งเต้านม

สตรีที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมมากกว่าสตรีทั่วไป ได้แก่

- มีประวัติมะเร็งเต้านมและ/หรือมะเร็งรังไข่ในครอบครัว โดยเฉพาะในญาติสายตรงได้แก่ ยาย มารดา พี่สาวหรือน้องสาว และจะมีความเสี่ยงมากยิ่งขึ้นถ้าญาติเหล่านี้เป็นก่อนอายุ 50 ปี หรือมีญาติเป็นกันหลายคน เคยได้รับการฉายแสงบริเวณหน้าอก โดยเฉพาะอย่างยิ่งตั้งแต่อายุน้อย
- เคยได้รับการเจาะชิ้นเนื้อหรือผ่าตัดเต้านมแล้วเป็น Lobular carcinoma in situ หรือ

Atypical ductal hyperplasia

- มีประวัติมะเร็งเต้านมในเต้านมอีกข้าง
 - สตรีที่ไม่เคยตั้งครรภ์มีบุตร หรือมีบุตรคนแรกเมื่ออายุมากกว่า 35 ปี
 - ผู้ที่ได้รับฮอร์โมนเสริมทดแทนในวัยทองเป็นเวลานานกว่า 5 ปี

สตรีที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งเต้านมดังกล่าวนี้ควรได้รับการตรวจแมมโมแกรมทุกปีเพราะชนิดของมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนเพศหญิง การได้รับฮอร์โมนเสริมทำให้มะเร็งที่ซ่อนอยู่โตเร็วขึ้น ดังนั้นจึงควรตรวจแมมโมแกรมทุกปี ช่วงเวลาที่เหมาะสม ที่สุดสำหรับการตรวจแมมโมแกรมคือ 7-14 วัน หลังหมดประจำเดือนเพราะช่วงนี้ฮอร์โมนในร่างกายเริ่มลดลง ทำให้เต้านมไม่คั่งคั่ง เวลาใช้แผ่นกดขณะตรวจแมมโมแกรมก็ไม่เจ็บบวมอย่างที่มักมีก่อนเนื่องจากรวมคาหรือถุงน้ำ (ซิสต์) ซึ่งอาจมีขนาดใหญ่ขึ้นได้เล็กน้อยหรืออาจมีถุงน้ำเพิ่มขึ้นเมื่อใกล้มีประจำเดือนเนื่องจากมีฮอร์โมนมากระตุ้นก็อาจยุบลงไปได้เอง

การตรวจด้วยเครื่องแมมโมแกรม อาจมี *ผลลบหลวง* คือ มีสิ่งผิดปกติแต่แมมโมแกรม ตรวจไม่พบความผิดปกติ ส่งผลให้การวินิจฉัยมะเร็งเต้านมล่าช้าออกไป ผลลบหลวงพบได้ 4-34% แต่ถ้ามีการตรวจอัลตราซาวด์ร่วมด้วยมีรายงานว่าผลลบหลวงเหลือเพียง 2-3%

การตรวจด้วยเครื่องแมมโมแกรม อาจมีผลบวกหลวง คือ ไม่มีความผิดปกติ แต่แมมโมแกรมบอกว่าผิดปกติ พบได้ 3-6% ผลบวกหลวงทำให้ต้องมาติดตามผลระยะสั้น เช่น ตรวจแมมโมแกรมและหรืออัลตราซาวด์ทุก 6 เดือน หรือต้องเจาะตรวจ/ ผ่าตัดตรวจชิ้นเนื้อ โดยไม่จำเป็น

การรายงานผลแมมโมแกรม จะใช้แนวทางการแปลผลที่เรียกว่า BI-RADS (Breast Imaging Reporting and data system) ซึ่งเสนอโดยสมาคมรังสีแพทย์อเมริกัน จะแบ่งเป็น

Category 0 - ยังรายงานผลแน่นอนไม่ได้ ต้องการเปรียบเทียบกับแมมโมแกรมครั้งก่อน หรือต้องการการตรวจอย่างอื่นเพิ่มเติม เช่น อัลตราซาวด์

Category 1 - ไม่พบความผิดปกติใด

Category 2 - มีสิ่งตรวจพบแต่ไม่ใช่มะเร็ง เช่น หินปูนชนิดที่ไม่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง สำหรับ Category 1 และ 2 แนะนำให้มาตรวจแมมโมแกรมในอีก 1 ปีถัดไป

Category 3 - สิ่งที่ตรวจพบน่าจะไม่ใช่มะเร็ง (โอกาสเป็นมะเร็งไม่เกิน 2%) กรณีนี้แนะนำให้มาตรวจแมมโมแกรมในอีก 6 เดือน เพื่อติดตามผล

Category 4 - สิ่งที่ตรวจพบไม่สามารถระบุได้ว่าเป็นมะเร็งหรือไม่ จำเป็นต้องเจาะ ชิ้นเนื้อหรือ ผ่าตัดเพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้อง ซึ่งปัจจุบัน Category 4 ยังไม่แยกเป็น 4A, 4B และ 4C ตามความสงสัยมาก-น้อยว่าจะเป็นมะเร็ง

Category 5 - ความผิดปกติที่พบสงสัยอย่างยิ่งว่าเป็นมะเร็งเต้านม (โอกาสเป็น มะเร็งเต้านมมากกว่าหรือเท่ากับ 95%) กรณีนี้ต้องทำการเจาะชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัยอย่างเร่งด่วน

Category 6 - ได้รับการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาแล้วว่าเป็นมะเร็งเต้านมอยู่ระหว่าง การรักษา เช่น ให้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด แพทย์ส่งตรวจแมมโมแกรมเพื่อประเมินการตอบสนองต่อยาเคมีหรือวางแผนผ่าตัด เป็นต้น

2. การตรวจเต้านมโดยแพทย์หรือบุคลากรที่ได้รับการฝึกอบรมด้านการตรวจเต้านม

- สมาคมโรคมะเร็งสหรัฐอเมริกาแนะนำให้สตรีอายุ 20-39 ปี พบแพทย์เพื่อตรวจเต้านมอย่างน้อยทุก 3 ปี ส่วนสตรีอายุ 40 ปี และ 40 ปีขึ้นไปให้ตรวจทุก 1 ปี
- สำหรับประเทศไทยแนะนำให้เริ่มตรวจเต้านมโดยแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ เมื่ออายุ 40 ปี และตรวจทุก 1 ปี
- การตรวจเต้านมโดยแพทย์เมื่อใช้ร่วมกับแมมโมแกรมจะช่วยเพิ่มความไวและความถูกต้องในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมมากกว่าการใช้แมมโมแกรมเพียงอย่างเดียว

3. การตรวจเต้านมด้วยตนเอง

การตรวจเต้านมด้วยตนเองจะเกิดประโยชน์ก็ต่อเมื่อผู้ตรวจต้องทราบวิธีการตรวจที่ถูกต้อง แนวทางการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งเต้านมสำหรับสตรีไทยโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ยังแนะนำให้สตรีไทยอายุ 20 ปีขึ้นไป ตรวจเต้านมด้วยตนเองทุก 1 เดือน

4. การตรวจเต้านมด้วย MRI (ภาพสะท้อนคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า)

เนื่องจากการตรวจ MRI มีราคาแพง ปัจจุบันแนะนำให้ทำ MRI ร่วมกับแมมโมแกรม เฉพาะในผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีความผิดปกติของยีน BRCA ตั้งแต่อายุ 30 ปีขึ้นไปหรือเคยมีประวัติได้รับการฉายรังสีปริมาณสูงบริเวณหน้าอกตั้งแต่อายุน้อย

สูตรยาเคมีบำบัด Paclitaxel ที่ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมในการรักษาเสริม ภายหลังการผ่าตัดหรือฉายรังสี (Adjuvant therapy)

- **AC→Paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์**

ซึ่งประกอบด้วย Doxorubicin (Adriamycin) 60 mg/m² iv push ในระยะเวลา 5-15 นาที ในวันที่ 1 ของการรักษา และ Cyclophosphamide (Cytoxan) 600 mg/m² iv ตั้งแต่ระยะเวลา 30-60 ในวันที่ 1 ของการรักษา โดยรักษาทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 รอบ แล้วตามด้วย Paclitaxel (Taxol) 175 mg/m² iv ในระยะเวลา 3 ชั่วโมง โดยรักษาทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 รอบ

- **AC→Paclitaxel Qw**

ซึ่งประกอบด้วย Doxorubicin (Adriamycin) 60 mg/m² iv push ในระยะเวลา 5-15 นาที ในวันที่ 1 ของการรักษา และ Cyclophosphamide (Cytoxan) 600 mg/m² iv ตั้งแต่ระยะเวลา 30-60 ในวันที่ 1 ของการรักษา โดยรักษาทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 รอบ แล้วตามด้วย Paclitaxel (Taxol) 80 mg/m² iv ในระยะเวลา 1 ชั่วโมง โดยรักษาทุก 1 สัปดาห์ จำนวน 12 รอบ

- **AT→T**

ซึ่งประกอบด้วย Doxorubicin (Adriamycin) 50 mg/m² iv ในวันที่ 1 ของการรักษา และ Paclitaxel (Taxol) 200 mg/m² iv ในวันที่ 1 ของการรักษา โดยรักษาทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 4 รอบ แล้วตามด้วย Paclitaxel (Taxol) 80 mg/m² iv ในระยะเวลา 1 ชั่วโมง โดยรักษาทุก 1 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์

- **Dose-dense AC→T**

ซึ่งประกอบด้วย Doxorubicin (Adriamycin) 60 mg/m² iv ในวันที่ 1 ของการรักษา และ Cyclophosphamide (Cytoxan) 600 mg/m² iv ในวันที่ 1 ของการรักษา โดยรักษาทุก 2 สัปดาห์ เป็นจำนวน 4 รอบ แล้วตามด้วย Paclitaxel (Taxol) 175 mg/m² iv โดยรักษาทุก 2 สัปดาห์ เป็นจำนวน 4 รอบ และเสริมด้วย Filgrastim (Neupogen) หรือ pegfilgrastim (Neulasta)

- **Dose-dense EC→T**

ซึ่งประกอบด้วย Epirubicin 120 mg/m² iv ในวันที่ 1 ของการรักษา Cyclophosphamide (Cytoxan) 830 mg/m² iv ในวันที่ 1 ของการรักษา โดยรักษาทุก 2 สัปดาห์ เป็นจำนวน 6 รอบ Paclitaxel (Taxol) 175 mg/m² iv โดยรักษาทุก 3 สัปดาห์ เป็นจำนวน 4 รอบ Filgrastim (Neupogen) 5 mcg/kg sc ในวันที่ 2 – 13 ของการรักษา Epoetin alfa (Procrit) 40,000 units sc ทุก 1 สัปดาห์

- **Dose-dense Epirubicin→Paclitaxel→Cyclophosphamide**

ซึ่งประกอบด้วย Epirubicin 150 mg/m² โดยรักษาทุก 2 สัปดาห์ เป็นจำนวน 3 รอบ Paclitaxel (Taxol) 225 mg/m² โดยรักษาทุก 2 สัปดาห์ เป็นจำนวน 3 รอบ Cyclophosphamide (Cytoxan) 2500 mg/m² โดยรักษาทุก 2 สัปดาห์ เป็นจำนวน 3 รอบ และ Filgrastim (Neupogen) 5 mcg/kg sc ในวันที่ 3 – 10 ของการรักษา

- **AC→TH**

ซึ่งประกอบด้วย Doxorubicin (Adriamycin) 60 mg/m² iv ในวันที่ 1 ของการรักษา Cyclophosphamide (Cytoxan) 600 mg/m² iv ในวันที่ 1 ของการรักษา โดยรักษาทุก 3 สัปดาห์ เป็นจำนวน 4 รอบ แล้วตามด้วย Paclitaxel (Taxol) 175 mg/m² iv โดยรักษาทุก 3 สัปดาห์ เป็นจำนวน 4 รอบ หรือ 80 mg/m² iv โดยรักษาทุก 1 สัปดาห์ เป็นจำนวน 12 รอบ และ Trastuzumab (Herceptin) 4 mg/kg ให้แบบ loading dose โดยเริ่มใช้พร้อมกับ paclitaxel และตามด้วย 2 mg/kg iv โดยรักษาทุก 1 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 1 ปี

ภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ (Febrile Neutropenia)

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Neutropenia) คือ ภาวะที่มีการลดลงของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ (neutrophil) ในกระแสเลือด ซึ่งมักใช้ค่า absolute neutrophil count (ANC) เป็นตัวบ่งบอกถึงการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ คือ มีจำนวน neutrophil ในเลือด (absolute neutrophil count) น้อยกว่า 1,500 เซลล์/ลบ.มม.

Febrile neutropenia คือ ภาวะที่เกิดไข้หรือมีอุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38.5 องศาเซลเซียส ร่วมกับภาวะ neutropenia

Chronic neutropenia หมายถึง ภาวะที่มี ANC ต่ำกว่าค่าปกติของประชากรนั้น โดยที่ไม่พบสาเหตุอื่นต่อเนื่องอยู่เป็นเวลานานซึ่งมีได้ 2 ความหมาย คือ หมายถึง ภาวะที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลเรื้อรังโดยไม่พบสาเหตุชัดเจน ซึ่งสาเหตุเป็นได้ตั้งแต่ Congenital neutropenia ประกอบด้วยกลุ่มอาการที่เป็น severe congenital neutropenia และ cyclic neutropenia ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการมาแต่เด็ก และ Acquired neutropenia ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ๆ คือ auto-immune neutropenia ซึ่งพบ anti-neutrophil antibody และ chronic idiopathic neutropenia (CIN)

พยาธิสภาพ

เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล สร้างจาก precursor ในไขกระดูก และจะอยู่ในไขกระดูก เลือด และเนื้อเยื่อ โดยที่นิวโทรฟิลในกระแสเลือดจะมี 2 ลักษณะ คือ ไหลเวียนไปตามกระแสเลือด และอีกส่วนจะจับอยู่ที่ผนังหลอดเลือด โดยที่การแสดงถึงภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ทำได้โดยการวัดค่า ANC และวัดจากไขกระดูกร่วมด้วย เพื่อจะได้ทราบว่าร่างกายสามารถผลิตนิวโทรฟิลได้เพียงพอหรือไม่ หรือมีการทำลายของนิวโทรฟิลมากเกินไปหรือไม่

อาการของผู้ป่วยจะขึ้นกับระดับความรุนแรงของ neutropenia ยังมีจำนวนของ neutropenia ต่ำจะยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อแบคทีเรีย และความเสี่ยงจะยิ่งเพิ่มขึ้นเมื่อมีภาวะนิวโทรฟิลต่ำกว่า 3 วัน ชนิดการติดเชื้อ ได้แก่ การติดเชื้อที่หูชั้นกลาง ทอลซิลอักเสบ เจ็บคอ ติดเชื้อราในช่องปาก และผิวหนังเป็นฝีหนอง ซึ่งหากผู้ป่วยเป็นไข้ (อุณหภูมิร่างกายสูงกว่า 38.5 องศาเซลเซียส) ควรพบแพทย์ทันที และภาวะ neutropenia ที่รุนแรงอาจทำให้เกิดการติดเชื้อที่เป็นอันตรายต่อชีวิตของผู้ป่วยได้

สาเหตุการเกิด Neutropenia

สาเหตุของ neutropenia โดยทั่วไปอาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ เป็นโดยกำเนิดหรือเกิดขึ้นภายหลังซึ่งโดยเฉพาะเกิดจากยา หรืออาจแบ่งตามกลไกการเกิด ได้แก่ การสร้างได้ลดลง การถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดเร็วขึ้น หรือมีการย้ายที่จากกระแสเลือดมาเกาะอยู่บริเวณผนังเส้นเลือด แต่สาเหตุ

ส่วนใหญ่เกิดจากการสร้างได้ลดลง แบ่งเป็นกลุ่มที่ตรวจไขกระดูกแล้วพบว่าจำนวนเซลล์ไขกระดูกลดลงหรือการสร้างเม็ดเลือดผิดปกติ (hypoplastic neutropoiesis) ซึ่งจากผลจากการศึกษาของ ปีติญา รุ่งภูวภัทร และ ชุษณา สวณกระต่าย เกี่ยวกับจุลชีพที่เป็นสาเหตุของไขในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์¹⁵ พบการติดเชื้อที่ภูมิจนัยทางจุลชีววิทยาและคลินิก 84 ครั้ง (ร้อยละ 40.5) แบคทีเรียแกรมลบเป็นเชื้อที่เป็นสาเหตุบ่อยที่สุด (ร้อยละ 63.9) และตามมาด้วยแบคทีเรียแกรมบวก (ร้อยละ 29.9) และเชื้อรา (ร้อยละ 6.2) *Escherichia coli* (ร้อยละ 46.8) และ coagulase-negative *Staphylococcus* (ร้อยละ 27.6) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในแบคทีเรียแกรมลบ และแกรมบวก ตามลำดับ การติดเชื้อในกระแสเลือด 53 ครั้ง (ร้อยละ 30.8) พบเกิดจากแบคทีเรียแกรมลบบ่อยที่สุด (38 ครั้ง ร้อยละ 71.7) ตามมาด้วยแบคทีเรียแกรมบวก (19 ครั้ง ร้อยละ 35.8) และ *Candida tropicalis* (1 ครั้ง ร้อยละ 1.9) การติดเชื้อราแบบลุกลามมีจำนวน 8 ครั้ง (5, 1 และ 2 ครั้ง สำหรับการติดเชื้อแบบพิสูจนีได้น่าจะเป็น และมีโอกาสตามลำดับ) อัตราตายทั้งหมดเท่ากับร้อยละ 19.2

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยมักเริ่มด้วยอาการติดเชื้อ และมีอาการอื่นตามมา เช่น อาการโลหิตจาง (อ่อนเพลีย ล้า หายใจลำบาก) หรือมีอาการของ thrombocytopenia (มีจุดเลือดออกตามผิวหนัง มีเลือดกำเดาออก) โดยจะถือว่าภาวะ neutropenia เป็นความผิดปกติอย่างแรกที่เกิดขึ้น (primary disorder)

การประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ

Talcott และคณะ^{10,11} ทำการศึกษาเกณฑ์ในการประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มแรกเป็นผู้ป่วยที่มีอาการไข้เกิดขึ้นขณะได้รับการรักษาในโรงพยาบาล กลุ่มที่สองเป็นผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อนอกโรงพยาบาลแต่มีภาวะแทรกซ้อนร่วมด้วยเช่นมีความดันโลหิตต่ำลง มีการหายใจล้มเหลว หรือมีระดับความรู้สึกร่วมผิดปกติ กลุ่มที่สามเป็นผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อนอกโรงพยาบาลและไม่มีภาวะแทรกซ้อนแต่โรคมะเร็งของผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมได้ กลุ่มที่สี่เป็นผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อนอกโรงพยาบาล ไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆ และโรคมะเร็งของผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการได้ พบว่าพบผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่มที่หนึ่ง สอง และสามมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่สี่ ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่สี่พบอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงเพียงเล็กน้อย และไม่มีผู้เสียชีวิตเลย

ในปัจจุบันมีการใช้ MASCC risk index score ซึ่งจัดทำโดย Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) เพื่อประเมินความเสี่ยงและความรุนแรงในการเกิด febrile neutropenia ในผู้ป่วยซึ่งการประเมินว่าเป็นผู้ป่วยความเสี่ยงสูงหรือต่ำมีประโยชน์ในการช่วยแพทย์

ผู้ดูแลผู้ป่วยตัดสินใจในการรักษาผู้ป่วยว่าจำเป็นต้องรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลเพื่อให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำหรือไม่ ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ อาจสามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้¹⁰

ตารางที่ 2 แสดง MASCC risk index score^{12,13}

ลักษณะของผู้ป่วย	คะแนน
Burden of febrile neutropenia with no or mild symptoms	5
No hypotension (systolic blood pressure < 90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumor or hematologic malignancy with no previous fungal infection	4
No dehydration requiring parenteral fluids	3
Burden of febrile neutropenia with moderate symptoms	3
Outpatients status	3
Age < 60	2

** คะแนนเต็มทั้งหมด 26 ผู้ป่วยที่ได้คะแนนตั้งแต่ 21 ขึ้นไปถือเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ คะแนน Burden of illness เลือกได้หัวข้อเดียว จากที่กำหนดไว้ 2 ค่า

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ Febrile Neutropenia¹⁴

- อายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ซึ่งพบว่าผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปีขึ้น ไม่มีความแตกต่างในเรื่องความเสี่ยง กล่าวคือ อายุที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 65 ปีไม่ได้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ที่มีอายุ 65 ปี
- ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เช่น โรคหัวใจเป็นต้น
- มีระดับ serum albumin น้อยกว่า 3.5 mg/dl
- ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ
- ขนาดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ
- ระดับ Hb ที่ต่ำกว่า 12

การรักษา febrile neutropenia

การรักษาที่ใช้ใน febrile neutropenia ตาม NCCN Clinical Practice Guideline Oncology V.2.2009 (Prevention and treatment cancer-related infections)

การประเมินภาวะ febrile neutropenia

- บริเวณที่อาจเกิดการติดเชื้อขึ้น เช่น ผิวหนัง ปอด เนื้อเยื่อทางเดินอาหาร อวัยวะเพศ เป็นต้น
- ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับประวัติในอดีต เช่น โรคร่วม เวลาที่ได้รับเคมีบำบัดครั้งล่าสุด ประวัติของการติดเชื้อ การได้รับการป้องกันด้วยยาปฏิชีวนะ ยาที่ใช้ ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง การได้รับเชื้อจากแหล่งต่างๆ เช่น สัตว์เลี้ยง การเดินทาง การได้รับเชื้อวัณโรค ได้รับเลือดมาก่อนหน้า
- ประเมินจากผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC platelet BUN electrolyte creatinine และ LFTs รวมทั้งผลจาก Chest X-RAY urinalysis

การประเมินผลทางจุลชีววิทยา

- Blood culture 2 ชุด โดยอาจตรวจจาก one peripheral และ one catheter หรือ Both peripheral หรือ Both Catheter
- Urine
- Site – specific culture ได้แก่ การตรวจเชื้อที่ทำให้เกิดการท้องเสีย (*Clostridium difficile*) การตรวจเชื้อบริเวณผิวหนัง การตรวจเชื้อใต้ผิวหนัง เช่น fungal , mycobacteria การตรวจเชื้อไวรัส เป็นต้น

การรักษาภาวะ febrile neutropenia ด้วยยาปฏิชีวนะ

การรักษาในเบื้องต้นโดยใช้ยาปฏิชีวนะควรพิจารณาจาก

1. การประเมินความเสี่ยงในการติดเชื้อ โดยพิจารณาจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงแบบใด ได้แก่

High-risk

- เป็นผู้ป่วยใน และมีไข้เกิดขึ้นในระยะเวลาที่รักษาอยู่ในโรงพยาบาล
- มีโรคร่วม หรือมีภาวะโรคที่ยังไม่คงที่
- มี severe neutropenia น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 เซลล์/ไมโครลิตร
- มีปัญหาโรคตับ
- มีปัญหาโรคไต
- มีภาวะโรคมาเรียมหรืออยู่ในระดับที่ไม่สามารถควบคุมได้หรืออยู่ในระยะ progressive
- มีภาวะ pneumonia หรือติดเชื้อแทรกซ้อนที่มีอาการทางคลินิกปรากฏอยู่
- มีการใช้ยา Alemtuzumab

- มี mucositis ระดับ 3-4
- มีคะแนน MASCC Risk Score น้อยกว่า 21

ผู้ป่วยแบบ High-risk ควรได้รับการรักษาในโรงพยาบาลทันทีและต้องได้รับ IV therapy

Low-risk

- เป็นผู้ป่วยนอก และเกิดขึ้นในขณะที่ไม่ได้รับการรักษาอยู่ในโรงพยาบาล
- ไม่มีโรคร่วม
- มีภาวะ Severe neutropenia น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 เซลล์/ไมโครกรัม ในระยเวลานาน้อยกว่า 7 วัน
- มี Good Performance Status (ECOG 0-1)
- ไม่มีปัญหาเรื่องตับ
- ไม่มีปัญหาเรื่องไต
- มีคะแนน MASCC Risk Score มากกว่า 21

ผู้ป่วยแบบ Low-risk ควรได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ซึ่งอาจได้รับเป็น IV therapy หรือ Sequential IV/Oral therapy หรือควรได้รับการรักษาใน Ambulatory clinic หรือ ดูแลรักษาที่บ้าน อย่างถูกวิธี

2. มีการติดเชื้อ Vancomycin – resistant enterococcus (VRE) หรือ Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) หรือไม่
3. มี Colonization หรือเคยมีการติดเชื้อ Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) หรือไม่
4. บริเวณที่ติดเชื้อ
5. อวัยวะของร่างกายทำงานปกติหรือไม่ ประวัติแพ้ยา
6. ประสิทธิภาพในการรักษาอาการติดเชื้อแบบกว้างหรือไม่
7. เคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะมาก่อนหน้าหรือไม่
8. สามารถครอบคลุมเชื้อ Pseudomonas หรือไม่
9. Bactericidal

แนวทางการรักษา Empirical Therapy

(ผู้ป่วย febrile neutropenia ทุกคนควรได้รับการรักษาด้วย Broad-Spectrum antibiotics)

1. Intravenous antibiotic monotherapy
 - Imipenam/Cilastatin

- Meropenam
 - Piperacillin/tazobactam
 - Cefepime
 - Ceftazidime
2. Intravenous antibiotic combination therapy
- Aminoglycoside + antipseudomonal penicillin \pm beta-lactamase inhibitor
 - Aminoglycoside + extended-spectrum cephalosporin (cefepime, ceftazidime)
 - Ciprofloxacin + antipseudomonal penicillin
 - Use of Vancomycin , Linezolid ,Daptomycin หรือ Quinupristin / Dalfopristin
3. Oral antibiotic combination therapy สำหรับผู้ป่วย Low-risk
- Ciprofloxacin + amoxicillin/clavulanate (กรณีแพ้ Penicillin ให้ใช้เป็น Clindamycin แทน)

แนวทางการประเมินและรักษาการติดเชื้อเฉพาะที่เพิ่มเติมจากการรักษา Empiric therapy

1. การติดเชื้อบริเวณปากหรือเนื้อเยื่อของปาก แบ่งเป็น 3 แบบ คือ
- Necrotizing Ulceration
 - Thrush

ซึ่งการติดเชื้อทั้งสองแบบ ต้องมีการ Culture เชื้อและ gram stain (เชื้อไวรัส (HSV) / เชื้อรา / Leukemia infiltrate) หรือมีการ biopsy เพื่อหา mold ส่วนการรักษาทำได้โดยต้องทำการประเมินการรับการ support อย่างเพียงพอหรือไม่ หรือ อาจพิจารณาให้การรักษา Anti-HSV หรือได้รับยารักษาเชื้อรา (Fluconazole : first line therapy หรือ Voriconazole Posaconazole หรือ Ichnocandin หากมีการดื้อต่อยา Fluconazole)
 - Vesicular lesions

ต้องมีการ Culture เชื้อไวรัส หรือ PCR หรือการทำ Direct fluorescent antibody test เพื่อหาเชื้อ HSV หรือ Varicella Zoster virus (VZV) ส่วนการรักษาทำได้โดยการให้ยารักษาเชื้อ HSV
2. การติดเชื้อบริเวณหลอดอาหาร แบ่งเป็น 3 แบบ คือ
- Retrosternal burning
 - Dysphagia/odynophagia

ต้องมีการ Culture เพื่อหาเชื้อ HSV หรือ เชื้อรา รวมทั้งอาจมีการทำ Endoscopy หากไม่มีการตอบสนองต่อการรักษา หรือต้องพิจารณาถึงการติดเชื้อ CMV esophagitis ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ส่วนการรักษาเริ่มต้นโดยสังเกตจากอาการทางคลินิก และให้ยารักษาเชื้อรา ได้แก่ Fluconazole ซึ่งเป็น First line ของการรักษา หรือใช้ยา Voriconazole Posaconazole หรือ Ichinocandin หากมีการดื้อต่อยา Fluconazole หรือใช้ยา Acyclovir หรือหากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ CMV อาจพิจารณาให้ยา Ganciclovir หรือ foscarnet

3. การติดเชื้อบริเวณ Sinus หรือบริเวณจมูก แบ่งออกเป็น 4 แบบ ได้แก่

- Sinus tenderness
- Periorbital cellulitis
- Nasal ulceration
- Unilateral eye tearing

ในการประเมินเบื้องต้นต้องมีการทำ High resolution sinus CT/orbit MRI หรือทำ ENT หรือ Ophthalmological urgent evaluation หรือการทำ Culture และ Stain หรือ Biopsy ส่วนการรักษาโดยใช้ยา Vancomycin เพิ่มเติมนอกเหนือจากการได้รับ broad-spectrum antibiotic หรือให้ยา Amphotericin B ในการรักษาการติดเชื้อ Aspergillosis และ Mucormycosis ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง

4. อาการปวดท้อง ต้องมีการประเมินด้วยการทำ CT บริเวณช่องท้อง หรือ Ultrasound รวมทั้งดูจากผลทางห้องปฏิบัติการต่างๆ คือ Alkaline phosphatase , Transaminase , Bilirubin , Amylase , Lipase การรักษาโดยใช้ ยา Metronidazole หากพบว่ามีการติดเชื้อ *Clostridium Difficile* การดูแล support ในระบบทางเดินหายใจ รวมทั้งให้การรักษาที่ครอบคลุมเชื้อ Enterococcal หรือ Local care

5. Perirectal pain ต้องมีการประเมินด้วยการทำ Perirectal inspection และทำ CT บริเวณช่องท้องและสะโพก ส่วนการรักษาต้องพิจารณาให้การรักษาที่ครอบคลุมเชื้อ Enterococcal และทำ Local care

6. อาการท้องเสีย ต้องมีการประเมินการติดเชื้อ *Clostridium difficile* หรือการทดสอบเชื้อ Rotavirus และ Novovirus รวมทั้งมี Stool culture ในการรักษาใช้ยา oral Metronidazole หากมีการตรวจพบว่ามีเชื้อ Clostridium difficile หรือให้ทาง IV หากผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานได้

7. การเกิด Lung infiltration สามารถแบ่งผู้ป่วยออกได้เป็น 2 ประเภทคือ

- **Low-risk** ต้องมีการประเมินผู้ป่วยโดยการทำ Blood หรือ Sputum culture หรือทำ Nasal wash เพื่อทำ Respiratory viruses test หรือการทำ Legionella urine Ag test

หรือพิจารณาการทำ BAL ส่วนการรักษาอาจใช้ยาเพิ่มเติมเข้าไปในการรักษา คือ Azithromycin หรือ Fluoroquinolone หรืออาจพิจารณาเพิ่มยาเพื่อรักษาอาการติดเชื้อรา หรือการให้ยา antiviral หากมีการติดเชื้อ influenza หรือการให้ยา Vancomycin หรือ Linezolid หากมีการติดเชื้อ MRSA

- **Intermediate ถึง High – risk** ต้องมีการประเมินผู้ป่วยโดยการทำ Blood หรือ Sputum culture หรือทำ Nasal wash เพื่อทำ Respiratory viruses test หรือการทำ Legionella urine Ag test หรือพิจารณาการทำ BAL หรือพิจารณาทำ CT ในช่องอก ส่วนการรักษาใช้ยาอาจใช้ยาเพิ่มเติมเข้าไปในการรักษา คือ Azithromycin หรือ Fluoroquinolone หรืออาจพิจารณาเพิ่มยาเพื่อรักษาอาการติดเชื้อรา หรือการให้ยา antiviral หากมีการติดเชื้อ influenza หรือมีการให้ยา TMP-SMX หากพบว่ามีติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* หรือการให้ยา Vancomycin หรือ Linezolid หากมีการติดเชื้อ MRSA หรือมีการพิจารณาให้ Adjunctive therapy
8. การเกิด cellulitis ต้องมีประเมินโดยทำ biopsy เพื่อทำผล Culture ต่อไป ส่วนการรักษาอาจพิจารณาให้ยา Vancomycin
 9. การเกิดบาดแผล ต้องประเมินการติดเชื้อโดยทำ culture การรักษาพิจารณาให้ Vancomycin
 10. การเกิด Vesicular Lesion ต้องมีการประเมิน aspiration หรือ scraping สำหรับเชื้อ VZV หรือ HSV direct fluorescent antibody หรือ Herpes virus culture ส่วนการรักษาอาจใช้ Acyclovir Famciclovir หรือ Valacyclovir
 11. Disseminated papules ต้องประเมินโดย Aspiration หรือ Biopsy เพื่อตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา หรือ Mycobacterium ส่วนการรักษาพิจารณาให้ Vancomycin หรือยารักษาเชื้อรา ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง
 12. อาการทางระบบทางเดินปัสสาวะ ต้องประเมินโดยใช้ Urine culture หรือ Urinalysis ส่วนการรักษาควรตรวจพบเชื้อก่อนจึงจะทำการรักษาเพิ่มเติม
 13. อาการทางระบบประสาทส่วนกลาง ต้องประเมินโดย CT หรือ MRI หรืออาจทำ Lumbar puncture หรือ ปรีกษาแพทย์เฉพาะทาง ส่วนแนวทางการรักษา คือ การให้ Empiric treatment เพื่อรักษา meningitis ซึ่งควรจะครอบคลุมเชื้อ Pseudomonas และยาเข้าถึง CSF ได้ดี (เช่น Cefipime, Cefazidime , Meropenam) ร่วมกับ Vancomycin และ Ampicillin ส่วนการรักษา Encephalitis ให้เพิ่ม Acyclovir ในขนาดสูง คือ 10 mg/kg/dose วันละ 3 ครั้ง รวมทั้งให้สารน้ำและติดตามการทำงานของไตควบคู่ไปด้วย

แนวทางติดตามการรักษา febrile neutropenia ในขั้นต้น

ต้องมีการประเมินการตอบสนองต่อการได้รับ Empiric therapy ภายใน 3-5 วัน (72-120 ชั่วโมง)

- หากมีการตอบสนองต่อการรักษา ควรจะมีแนวโน้มของไข้ลดลง รวมทั้งอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อคงที่ หรือมีอาการดีขึ้น รวมทั้งมี hemodynamic stable ซึ่งแนวทางการรักษาคือ ยังคงให้การรักษาเดิมต่อไป หาก neutrophil ยังคงมีน้อยกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร แต่หากมีมากกว่าหรือเท่ากับ 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ให้หยุดการรักษา febrile neutropenia ได้
- หากไม่มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา คือ ยังมีอาการของ Persistent หรือ Intermittent febrile อยู่ รวมทั้งอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อยังไม่ดีขึ้น ผู้ป่วยมี hemodynamic unstable รวมทั้งมี Persistent positive blood culture เพราะฉะนั้นแนวทางการรักษาต่อไปคือ หากผู้ป่วยมีไข้แต่ยังไม่ทราบบริเวณที่เกิดการติดเชื้อแต่ยังอยู่ในภาวะ stable ให้ continue การรักษาเดิมต่อไป แต่หากผู้ป่วยอยู่ในภาวะ Unstable ให้ยารักษาการติดเชื้อที่ครอบคลุมเชื้อแบบ Broad และพิจารณาให้ G-CSF รวมทั้งให้ยาในการรักษาเชื้อ *Candida albican* โดยผู้ป่วยทั้งแบบ stable และ unstable อาจพิจารณาให้ยารักษาเชื้อรา หากยังมีไข้ติดต่อกันมากกว่า 4 วันของการรักษาด้วย Empiric therapy นอกจากนี้อาจพิจารณาให้ Documented therapy โดยต้องประเมินและเลือกใช้ยาปฏิชีวนะให้เหมาะกับเชื้อ รวมทั้งพิจารณาให้ G-CSF และพิจารณาให้ Granulocyte transfusions สำหรับผู้ป่วย Life-threatening ที่ติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา

การรักษา congenital , cyclic and idiopathic neutropenia

1. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)
2. Bone Marrow transplant (BMT)
3. วิธีการรักษาอื่นๆ ได้แก่ corticosteroid และ white cell transfusion
4. วิธีการดูแลและปฏิบัติตัว ได้แก่ การให้คำแนะนำในการดูแลรักษาความสะอาดของผู้ป่วย และญาติผู้ป่วย เพื่อป้องกันการติดเชื้อ

แนวทางการใช้ยา G-CSF (Granulocyte colony-Stimulating factor)

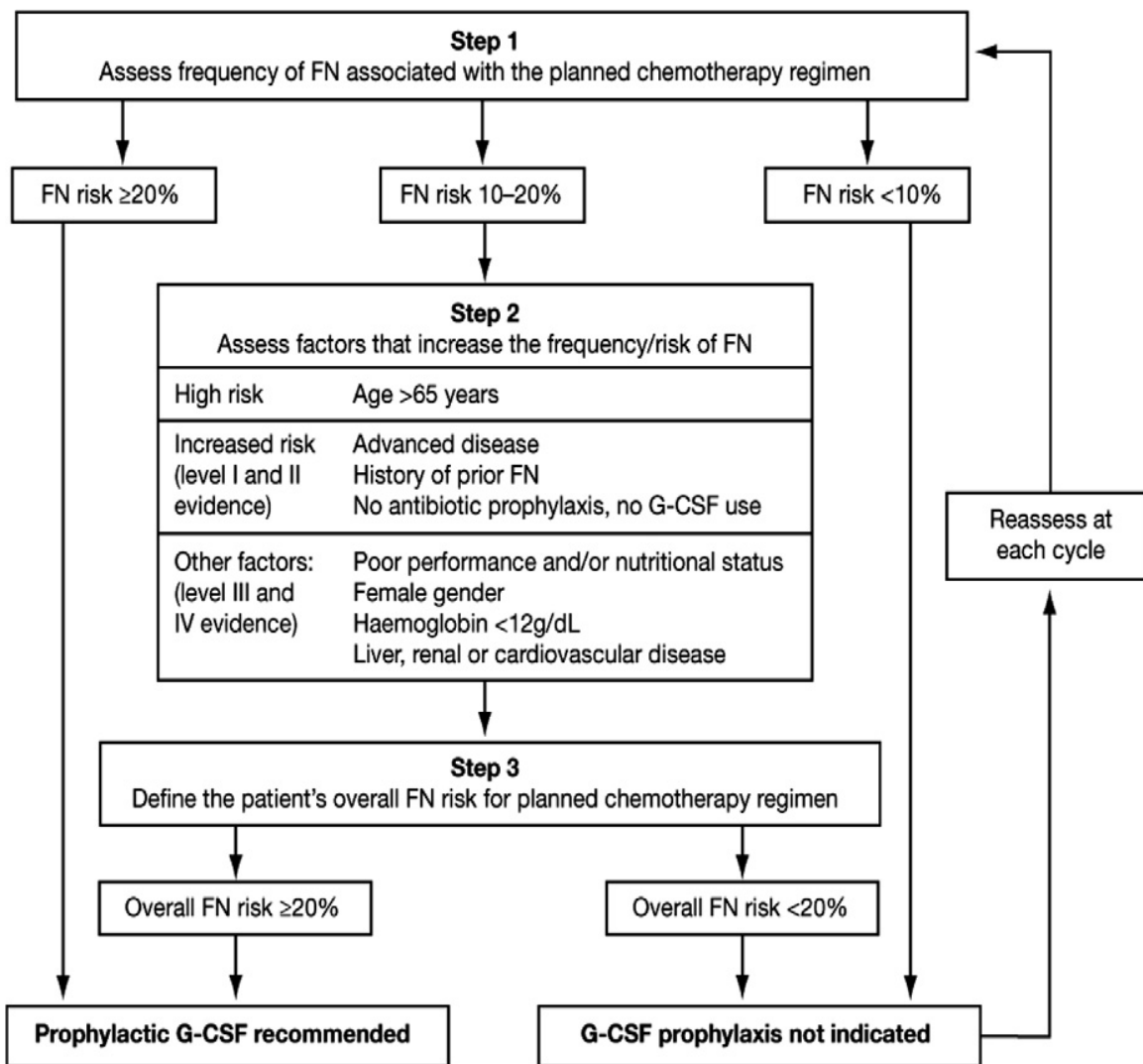
จากแนวปฏิบัติการใช้ G-CSF ปี 2010 ของ EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)¹⁷ ทางเลือกที่ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะ febrile neutropenia หรือช่วยลดระยะเวลาการเกิด neutropenia ให้สั้นลง ซึ่งผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับ G-CSF เพื่อเป็น prophylaxis ในการ

ได้รับยาเคมีบำบัดในแต่ละ cycle ในแต่ละ regimen ของยาเคมีบำบัดทำให้เกิดความเสี่ยงในการเกิด febrile neutropenia ในระดับสูง (>20%) หรือระดับปานกลาง (10-20%) แตกต่างกัน โดยผู้ป่วยที่ควรได้รับ G-CSF ในการป้องกันภาวะ febrile neutropenia ภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดควรเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด febrile neutropenia แต่ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงอยู่ในระดับปานกลางคือ 10-20% อาจได้รับ G-CSF เช่นกัน ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ซึ่งโดยรวมแล้วอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด febrile neutropenia เพิ่มขึ้นได้ หรือในกรณีที่ผู้ป่วยต้องได้รับเคมีบำบัดแบบ Dose-dense หรือ dose-intense ก็ควรได้รับการป้องกันด้วย G-CSF เช่นเดียวกัน ซึ่งหลักฐานทางคลินิกปรากฏว่า filgrastim, lenograstim และ pegfilgrastim มีประสิทธิภาพทางการรักษาและป้องกัน febrile neutropenia

Malignancy	FN risk category (%)	Chemotherapy regimen and reference	FN risk (%)	
Breast cancer	>20	AC → docetaxel ^{43,109,110}	5-25	
		Docetaxel → AC ¹⁰⁹	40	
		Doxorubicin/docetaxel ^{111,112}	33-48	
		Doxorubicin/paclitaxel ^{43,86,113}	21-32	
		TAC ^{43,60,114}	22-25 (no PP)	
			5-7 (PEG-F PP)	
		DD/DDG FEC ¹¹⁵	71/59	
		DDG ^c doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide ¹¹⁶	2 (with PP)	
		DDG ^c doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel ¹¹⁶	2 (with PP)	
		DDG epirubicin/cyclophosphamide ¹¹⁷	8 (with PP)	
	10-20	AC ^{b,43}	10-20	
		Doxorubicin/vinorelbine ¹¹⁸	15	
		Docetaxel ^{43,119}	16-17	
		Capecitabine/docetaxel ^{43,119}	13	
		Cyclophosphamide/mitoxantrone ¹²⁰	11	
		FEC-D ^{77,80}	25-46 in clinical practice	
		FEC-100 ^{121,d}	13 despite PP	
			17 despite SP	
		AC ^{122,d}	14	
		Epidoxorubicin/cyclophosphamide ^{a,123}	13	
		CEF ¹¹⁷	14	
		<10	FEC 120 ^{117,124}	9-14
			CMF ^{125,126}	0-3
			CMF oral ¹²⁴	1
			Doxorubicin/cyclophosphamide ¹²⁰	0-3
			Doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide ¹¹⁶	3
			Doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel ¹¹⁶	5
FAC 50 ¹²⁷	5			
Epirubicin/cyclophosphamide ± lonidamide ¹²⁸	7			

รูปที่ 3 แสดง Regimen ของยาเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งเต้านมกับ ความเสี่ยงในการเกิด febrile neutropenia แบบสูง ปานกลาง และต่ำ

แนวทางในการประเมินผู้ป่วยเพื่อการรับการรักษาป้องกัน febrile neutropenia ด้วย G-CSF ซึ่ง Primary Prophylaxis ควรได้รับภายใน 24-72 ชั่วโมงภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด cycle แรก และควรได้รับในทุกๆ cycle ภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด ส่วน Secondary Prophylaxis ให้ G-CSF ได้หากผู้ป่วยเคยมีประวัติ febrile neutropenia มาก่อน



รูปที่ 4 แสดงแนวทางในการประเมินผู้ป่วยเพื่อการรับการรักษาป้องกัน febrile neutropenia ด้วย G-CSF

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive Research) โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective Study) จากเวชระเบียนผู้ป่วย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมและได้รับการรักษาเสริมโดยการใช้ ยา Paclitaxel ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในช่วงปี 2554

วิธีการคัดเลือกตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกของการเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาแพคลิแท็กเซลในการรักษาเสริม คาดการณ์ว่าใช้ขนาดตัวอย่างจำนวน 50-100 ราย และจะสามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วน เพื่อให้ผลการวิจัยสามารถใช้เป็นตัวแทนอ้างอิงความชุกที่เกิดขึ้นในประชากรได้

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

ในการเก็บข้อมูลได้สร้างแบบบันทึกข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย 1 ชุด ซึ่งประกอบด้วย ข้อมูล 4 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1-2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วย อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติการใช้ยา ประวัติการแพ้ยา และโรคประจำตัว และส่วนที่ 3 คือ ข้อมูลเกี่ยวกับโรคและการใช้ยา ประกอบด้วย การตรวจและวินิจฉัยของแพทย์ ระยะของโรค ผลทางห้องปฏิบัติการ ยาและขนาดยาที่ได้รับ และวิธีการบริหารยา และส่วนที่ 4 คือ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประกอบด้วย ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดในระบบต่างๆของร่างกาย ระดับความรุนแรง ผลทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ และการรักษาอาการไม่พึงประสงค์

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ทำการรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในช่วงปี พ.ศ.2553-2554 ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลเกี่ยวกับโรคและการใช้ยา และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

การวิเคราะห์ข้อมูล

ในการเก็บข้อมูลมีการสร้างแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย โดยจะแปลผลให้อยู่ในรูปแบบที่เหมาะสมต่อการจัดการและการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ทางสถิติ (Statistical Package for Social Science : SPSS version 16.0) ข้อมูลการเกิดภาวะ febrile neutropenia ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการวิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ความถี่ รวมทั้งเปรียบเทียบการใช้ยาแต่ละ Regimen กับการเกิดภาวะ febrile neutropenia โดยใช้สถิติ Nonparametric (Kruskal-Wallis Test) และศึกษาความสัมพันธ์ของอายุ ระยะของมะเร็งเต้านม ขนาดของยา Paclitaxel กับการเกิดภาวะ febrile neutropenia โดยใช้ Chi-square ในการวิเคราะห์ข้อมูล ซึ่งการวิเคราะห์ข้อมูลจะทำในแต่ละรอบการให้ยา เพื่อใช้ศึกษาความชุกของภาวะ febrile neutropenia ที่เกิดขึ้นทั้งหมดในผู้ป่วยที่ใช้ยา paclitaxel เพื่อการรักษาเสริมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

วิธีดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับยา Paclitaxel โรคมะเร็งเต้านม และภาวะ neutropenia
2. สืบค้นข้อมูลและหลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา Paclitaxel โรคมะเร็งเต้านม และภาวะ neutropenia
3. กำหนดรูปแบบการวิจัย โดยการวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective Study)
4. กำหนดกลุ่มตัวอย่างของการรักษา
5. สร้างแบบบันทึกข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย 1 ชุด ซึ่งประกอบด้วยข้อมูล 4 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1-2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วย อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติการใช้ยา ประวัติการแพ้ยา และโรคประจำตัว และส่วนที่ 3 คือ ข้อมูลเกี่ยวกับโรคและการใช้ยา ประกอบด้วย การตรวจและวินิจฉัยของแพทย์ ระยะของโรค ผลทางห้องปฏิบัติการ ยาและขนาดยาที่ได้รับ และวิธีการบริหารยา และส่วนที่ 4 คือ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ประกอบด้วย ลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในระบบต่างๆของร่างกาย ระดับความรุนแรง ผลทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ และการรักษาอาการไม่พึงประสงค์
6. ดำเนินการเก็บข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูลที่เตรียมไว้
7. รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ และประเมินผลข้อมูล โดยแสดงผลการศึกษาในเชิงพรรณนา และวิเคราะห์ข้อมูล โดยจะแปลผลให้อยู่ในรูปแบบที่เหมาะสมต่อการจัดการและการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ทางสถิติ
(Statistical Package for Social Science : SPSS Version 16.0)
8. อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ส่วนที่ 1: ข้อมูลทั่วไป

จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาแพคลิแท็กเซลของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าฯ ในช่วงปี พ.ศ.2554 ผู้ป่วยมะเร็งเพศหญิงจำนวนทั้งสิ้น 18 ราย โดยผู้ป่วยที่มีอายุต่ำสุดคือ 36 ปี อายุมากที่สุดคือ 68 ปี อายุเฉลี่ยเท่ากับ 54.55 ปี และมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 10.53 ปี จากการวิเคราะห์สามารถแบ่งได้เป็น 2 ช่วงอายุ โดยผู้ป่วยส่วนมากอยู่ในช่วงอายุน้อยกว่า 60 ปี ซึ่งมีจำนวน 13 คน คิดเป็นร้อยละ 72.2 ส่วนในช่วงอายุมากกว่า 60 ปี มีจำนวน 5 คน คิดเป็นร้อยละ 27.8 ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตารางแสดงอายุของผู้ป่วยที่ใช้ยาแพคลิแท็กเซล

ช่วงอายุ	เพศหญิง(ร้อยละ)
< 60	13(72.2)
≥ 60	5(27.8)
อายุเฉลี่ย ±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ปี)	54.55 ± 10.53

ระยะของโรคมะเร็งเต้านมที่พบในผู้ป่วยมี 3 ระยะ คือ ระยะที่ 2 3 และ 4 โดยในระยะที่ 2 มีผู้ป่วย 9 คน (ร้อยละ 50) ระยะที่ 3 มีผู้ป่วย 7 คน (ร้อยละ 38) และในระยะที่ 4 มีผู้ป่วย 2 คน (ร้อยละ 12) ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ตารางแสดงระยะของโรคมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่ใช้ยาแพคลิแท็กเซล

ระยะ	จำนวน(ร้อยละ)
2	9(50)
3	7(38)
4	2(12)

เมื่อวิเคราะห์รูปแบบการได้รับยาแพคลิแท็กเซลของผู้ป่วยทั้งหมด 18 ราย ยาทั้งหมด 7 รูปแบบ คิดเป็น 146 cycle พบว่ารูปแบบการได้รับยาที่มากที่สุดคือสูตรยา doxorubicin, cyclophosphamide (AC) 4 cycle ตามด้วย paclitaxel(T) 12 cycle จำนวน 62 cycle (ร้อยละ 42.5) รองลงมาคือสูตรยา สูตร

doxorubicin, cyclophosphamide (AC) 4 cycle ตามด้วย paclitaxel (T) 4 cycle จำนวน 28 cycle (ร้อยละ 19.2) ได้รับสูตรยา paclitaxel (T) 12 cycle จำนวน 24 cycle (ร้อยละ 24) ได้รับสูตรยา paclitaxel(T) ร่วมกับ Trastuzumab จำนวน 20 cycle (ร้อยละ 13.7) ได้รับสูตรยา paclitaxel ร่วมกับ Trastuzumab และ Zoledronic acid จำนวน 6 cycle (ร้อยละ 4.1) ได้รับสูตรยา 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide(FEC) ร่วมกับ paclitaxel(T) 3 cycle จำนวน 3 cycle (ร้อยละ 2.1) และได้รับสูตรยา paclitaxel(T) ร่วมกับ Carboplatin จำนวน 2 cycle (ร้อยละ 1.4) ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ตารางแสดงสูตรยาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

สูตรยา	รอบ(ร้อยละ)
AC4 → T12	62 (42.5)
AC4 → T4	28 (19.2)
T12	24 (24)
T + Trastuzumab	20 (13.7)
T + Trastuzumab + Zoledronic acid	6 (4.1)
FEC → T3	3 (2.1)
T + Carboplatin	2 (1.4)
รวม	146(100)

จากตารางที่ 6 พบว่าเมื่อวิเคราะห์ขนาดยาแพคลิแท็กเซลของผู้ป่วยทั้งหมด 18 ราย มีขนาดยาที่น้อยกว่า 100 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร จำนวน 114 รอบ คิดเป็นร้อยละ 78.1 ขนาดยาที่มากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร จำนวน 31 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.2

ตารางที่ 6 ตารางแสดงขนาดยาแพคลิแท็กเซล

ขนาดยา	รอบ(ร้อยละ)
<100	114(78.1)
≥ 100	31(21.2)
ขนาดยาเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน(มิลลิกรัม)	149.32± 57.35

ตารางที่ 7 ตารางแสดงจำนวนรอบการให้ยาและค่า Absolute Neutrophil Count ภายหลังจากได้รับ ยา แพคลิแท็กเซล

ANC (cells/mm ³)	รอบ(ร้อยละ)
< 1,500	12 (8.2)
> 1,500	102 (69.9)
ค่าANC เฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน	2,887.6 ± 1863.7

วิเคราะห์ค่า Absolute Neutrophil Count ของผู้ป่วยก่อนได้รับยาแพคลิแท็กเซลในรอบการให้ยา ถัดไป พบว่าจาก 146 รอบการให้ยา มี 12 รอบหรือคิดเป็นร้อยละ 8.2 ที่มีผู้ป่วยที่มีค่า Absolute Neutrophil Count ต่ำกว่า 1,500 cells/mm³ และมีผู้ป่วยที่มีค่า Absolute Neutrophil Count มากกว่า 1,500 cells/mm³ ทั้งหมด 102 รอบ คิดเป็นร้อยละ 69.9 ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 8 ตารางแสดงข้อมูลของผู้ป่วย 3 รายที่เกิดภาวะไขเหตุนิวโทรฟิลต่ำ

	รายที่ 4	รายที่ 11	รายที่ 15
อายุ (ปี)	66	46	52
พื้นที่ผิวกาย (m ²)	1.57	1.34	1.6
ระยะโรค	3	3	2
โรคร่วม	ความดันโลหิตสูง	-	-
สูตรยา	AC4 → T4	AC4 → T12	FEC → T3
ขนาดยา (mg/m ²)	< 100	< 100	< 100
ANC (cells/mm ³)	≥ 1,500	< 1,500	< 1,500
G-CSF	ได้รับ	ไม่ได้รับ	ได้รับ

จากตารางที่ 8 แสดงข้อมูลผู้ป่วย 3 รายที่เกิดภาวะไขเหตุนิวโทรฟิลต่ำ พบว่ามีผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี 1 ราย และน้อยกว่า 60 ปี 2 ราย มีพื้นที่ผิวกายมากกว่า 1.50 m² จำนวน 2 ราย และอยู่ในระยะ 3 ของโรคมะเร็งเต้านม จำนวน 2 ราย และมีเพียง 1 รายที่มีโรคร่วม คือ โรคความดันโลหิตสูง ส่วนยาเคมีบำบัดที่ได้รับแตกต่างกันไปในผู้ป่วยทั้ง 3 ราย โดยพบว่าได้รับสูตรยา doxorubicin, cyclophosphamide (AC) 4 รอบ ตามด้วย paclitaxel (T) 4 รอบ และ doxorubicin, cyclophosphamide (AC) 4 รอบ ตามด้วย paclitaxel (T) 12 รอบ รวมทั้งสูตร 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) ร่วมกับ paclitaxel (T) 3 รอบ โดยขนาดยาแพคลิแท็กเซลที่ได้รับพบว่าทั้ง 3 ราย ได้รับยาในขนาดน้อยกว่า 100 mg/m² และมีผู้ป่วย 2 รายที่มีค่า ANC น้อยกว่า 1,500 cells/mm³

ส่วนอีก 1 รายมีค่า ANC มากกว่า 1,500 cells/mm³ เมื่อพิจารณาถึงการได้รับยาในกลุ่ม G-CSF พบว่ามีผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับยาในกลุ่มนี้

ตารางที่ 9 สูตรยาและการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

สูตรยา	จำนวนรอบที่ได้รับ	จำนวนรอบที่เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (ANC <1,500)	ร้อยละการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ
AC4>>>Tweekly	62	5	8.06
AC4 >>>T4	28	3	7.71
Tweekly	24	2	7.33
T + Trastuzumab	20	1	5.00
T + Trastuzumab + Zoledronic acid	6	0	0
FEC>>>T3	3	0	0
T + Carboplatin	2	0	0

A= Doxorubicin C= Cyclophosphamide T= Paclitaxel Trast=Trastuzumab
 Zo=Zoledronic acid F = 5-fluorouracil E= Epirubicin

สูตรยาที่ทำให้ค่า Absolute Neutrophil Count ต่ำกว่า 1,500 มากที่สุด คือ สูตร AC + T_{WEEKLY} ในสูตรการรักษานี้เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำทั้งหมด 5 รอบจาก 62 รอบการให้ยา (ร้อยละ 8.06) รองลงมาคือสูตร AC4 >>>T4 (ร้อยละ 7.71) และ Tweekly ตามลำดับ

ส่วนที่ 2: อาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่ได้รับยาแพคลิแทกเซล

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาแพคลิแทกเซลจำนวน 18 ราย พบว่า อาการที่พบได้มากที่สุด คือ อาการชา มีจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 37.5) รองลงมาคือ กล้ามเนื้ออ่อนแรง มีจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 25) และอาการผื่น มีจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 8.3) นอกจากนี้ยังพบอาการ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ตาแดง มีจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 29.1) ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ตารางแสดงอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยที่ได้รับยาแพคลิแท็กเซล

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวน(ร้อยละ)
อาการชา	9 (37.5)
กล้ามเนื้ออ่อนแรง	6 (25)
อาการผื่น	2 (8.3)
อื่นๆ ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ตาแดง	7 (29.1)

ส่วนที่ 3: ความชุกของการเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำและภาวะนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

พบความชุกของการเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 2.05 คือเกิดภาวะนี้ 3 ครั้งในผู้ป่วย 3 ราย จากผู้ป่วย 18 รายจาก 146 รอบ และพบความชุกของผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ($ANC < 1,500 \text{ cells/mm}^3$) คือ 12 ใน 146 รอบ คิดเป็นร้อยละ 8.22

ส่วนที่ 4: ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำและภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

จากตารางที่ 11 พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างอายุของกลุ่มตัวอย่างกับ ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ต่อรอบการให้ยา มีค่า $p\text{-value} = 0.671$ ซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่า อายุของกลุ่มตัวอย่าง กับ ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ไม่มีความสัมพันธ์กัน

ตารางที่ 11 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับภาวะนิ่วโทรฟิลต่ำ โดยใช้สถิติ Chi-square

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.182(b)	1	.670		
Continuity Correction(a)	.003	1	.954		
Likelihood Ratio	.192	1	.661		
Fisher's Exact Test				1.000	.502
Linear-by-Linear Association	.180	1	.671		
McNemar Test				.281(c)	
N of Valid Cases	114				

Significant at $p < 0.05$

ความสัมพันธ์ระหว่างระยะของโรคมะเร็งเต้านมกับภาวะนิ่วโทรฟิลต่ำ

จากตารางที่ 12 พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างระยะของโรคมะเร็งเต้านมของกลุ่มตัวอย่างกับภาวะนิ่วโทรฟิลต่ำ ต่อรอบการให้ยา มีค่า $p\text{-value} = 0.681$ ซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่า ระยะของโรคมะเร็งเต้านมของกลุ่มตัวอย่างกับภาวะนิ่วโทรฟิลต่ำ ไม่มีความสัมพันธ์กัน

ตารางที่ 12 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระยะของโรคมะเร็งเต้านมกับภาวะนิ่วโทรฟิลต่ำโดยใช้สถิติ Chi-square

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.681(a)	2	.711
Linear-by-Linear Association	.534	1	.465
McNemar-Bowker Test	.	.	.(b)
N of Valid Cases	114		

Significant at $p < 0.05$

ความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ผิวร่างกายกับภาวะนิ่วโทรฟิลต่ำ

จากตารางที่ 13 พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ผิวร่างกายของกลุ่มตัวอย่างกับภาวะนิ่วโทรฟิลต่ำ มีค่า $p\text{-value} = 0.172$ ซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่า พื้นที่ผิวร่างกายของกลุ่มตัวอย่าง กับภาวะนิ่วโทรฟิลต่ำ ไม่มีความสัมพันธ์กัน

ตารางที่ 13 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างพื้นที่ผิวร่างกายกับภาวะนิ่วโทรฟิลต่ำโดยใช้สถิติ Chi-square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.870(b)	1	.172		
Fisher's Exact Test				.245	.141
Linear-by-Linear Association	1.853	1	.173		
McNemar Test				.000(c)	
N of Valid Cases	114				

Significant at $p < 0.05$

**ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำกับสูตรการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยใช้
Nonparametric Statistics (Kruskal-Wallis Test)**

จากตารางที่ 14 พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างภาวะนิวโทรฟิลต่ำกับสูตรการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด มีค่า $p\text{-value} = .000$ ซึ่งมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ของกลุ่มตัวอย่าง กับ สัดส่วนค่า Absolute neutrophil count มีความสัมพันธ์กัน คือพบว่า สูตรการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับแพลลิเอทีฟเซลล์ที่แตกต่างกัน มีผลทำให้สัดส่วนผู้ป่วยที่เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำแตกต่างกัน

ตารางที่ 14 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างสัดส่วนการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำกับสูตรการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยใช้สถิติ *Nonparametric Statistics (Kruskal-Wallis Test)*

	Absolute Neutrophil Count Category
Chi-Square	28.642
df	6
Asymp. Sig.	.000

Significant at $p < 0.05$

ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ โดยใช้สถิติ Chi-Square Test

จากตารางที่ 15 พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างภาวะนิวโทรฟิลต่ำกับขนาดยา มีค่า $p\text{-value} = .000$ ซึ่งมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่า ขนาดยาของกลุ่มตัวอย่าง กับ การเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ มีความสัมพันธ์กัน โดย ขนาดยาแพลลิเอทีฟเซลล์ที่ผู้ป่วยได้รับหากมากกว่า 100 mg/m^2 จะมีอัตราการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่า (ร้อยละ 15.78 และ 10.63 ตามลำดับ ดังแสดงตามตารางที่ 16)

ตารางที่ 15 ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะนิวโทรฟิลต่ำกับขนาดยาโดยใช้สถิติ Chi-Square Test

	Absolute Neutrophil Count Category	Dose Category
Chi-Square(a,b)	64.877	47.510
df	1	1
Asymp. Sig.	.000	.000

ตารางที่ 16 ผลการวิเคราะห์ค่า Absolute Neutrophil Count กับขนาดยา

Dose	ANC (cells/mm ³)		Total	Percent of Neutropenia
	>1,500	<1,500		
>100	84	10	94	15.78
<100	16	3	29	10.63
Total	100	13	113	

High dose $\geq 100 \text{ mg/m}^2 = 0$

Low dose $< 100 \text{ mg/m}^2 = 1$

PostANC $< 1,500 \text{ cell/mm}^3 = 0$

PostANC $\geq 1,500 \text{ cell/mm}^3 = 1$

บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่ได้รับยาแพคลิแท็กเซลของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในช่วงปี พ.ศ.2554 มีผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพศหญิงจำนวนทั้งสิ้น 18 ราย จากผลการวิจัยพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 54.55 ± 10.53 ปี ระยะของโรคมะเร็งเต้านมที่พบมากที่สุด คือ ระยะที่ 2 และรูปแบบการได้รับยาที่มากที่สุดคือสูตรยา doxorubicin, cyclophosphamide (AC) 4 รอบ ตามด้วย paclitaxel(T) 12 รอบ ซึ่งเป็นสูตรยาเคมีบำบัด Paclitaxel ที่ใช้ในการรักษาเสริมโรคมะเร็งเต้านมภายหลังการผ่าตัดหรือฉายรังสี (Adjuvant therapy) นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังมีการใช้ยาในขนาดต่ำกว่า 100 mg/m^2 ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยส่วนนี้ล้วนแต่มีค่า $\text{ANC} > 1,500 \text{ cells/mm}^3$ ผู้ป่วยคือ 54.55 ± 10.53 ปี ซึ่งผลการศึกษา พบความชุกการเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำเท่ากับร้อยละ 2.05 คือ เกิดภาวะนี้ 3 ครั้งในผู้ป่วย 3 ราย และพบความชุกของผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ($\text{ANC} < 1,500 \text{ cells/mm}^3$) ร้อยละ 8.22 โดยผู้ป่วยที่เกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ 3 ใน 18 ราย พบว่ามีค่า $\text{ANC} < 1,500 \text{ cells/mm}^3$ จำนวน 2 ราย ส่วนอีก 1 รายไม่มีข้อมูลค่า ANC แต่พบว่ามีค่า WBC เท่ากับ 600 cells/mm^3 ซึ่งถือว่าอยู่ในระดับที่ต่ำ และมี 2 รายที่ได้รับยากลุ่ม G-CSF ภายหลังเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำร่วมด้วย โดยพบว่าทั้งผู้ป่วยทั้ง 3 รายที่เกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ ไม่มีปัจจัยใดที่สอดคล้องกัน ดังนั้นการแปรผลสาเหตุหรือปัจจัยที่นำไปสู่การเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำจากผู้ป่วย 3 รายอาจจะไม่มีความถูกต้องแม่นยำมากนัก อาจจะต้องอาศัยจำนวนตัวอย่างที่มากขึ้นเพื่อแปรผลดังกล่าว

เมื่อพิจารณาปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ พบว่า อายุ พื้นที่ผิวกาย และระยะของโรคมะเร็งเต้านมไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ แต่พบว่าสูตรการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับแพคลิแท็กเซลที่แตกต่างกัน มีผลทำให้สัดส่วนผู้ป่วยที่เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) รวมถึงขนาดยาแพคลิแท็กเซลที่ผู้ป่วยได้รับหากมีขนาดมากกว่า 100 mg/m^2 จะมีอัตราการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่า (ร้อยละ 15.78 และ 10.63 ตามลำดับ, $p < 0.05$) ซึ่งแสดงว่าสูตรการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและขนาดยาแพคลิแท็กเซลที่ผู้ป่วยได้รับมีความสัมพันธ์กับการเกิดกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ โดยสูตร AC 4 รอบตามด้วย paclitaxel (T) 12 รอบทำให้เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำได้มากกว่าสูตรการรักษาอื่นๆ คือ 5 รอบจาก 62 รอบการให้ยา (ร้อยละ 8.06) สูตรการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและขนาดยาแพคลิแท็กเซลที่ผู้ป่วยได้รับมีความสัมพันธ์กับการเกิดกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ดังนั้นอาจสรุปได้ว่าควรมีการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์นี้ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำมากเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูง และเคยได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC มาก่อนหน้ายาแพคลิแท็กเซล เหตุผลที่ผลการศึกษามาเช่นนี้

อาจเนื่องมาจากผู้ที่ได้รับยาแพคลิแท็กเซลในขนาดสูงมีโอกาสที่ยากดไขกระดูกได้มากกว่าผู้ที่ได้รับยาในขนาดต่ำกว่า ส่งผลให้เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำได้สูงกว่า และข้อสังเกตคือ ยาเคมีบำบัดสูตร AC ที่ผู้ป่วยได้รับก่อนหน้าได้รับยาแพคลิแท็กเซล มีการศึกษาก่อนหน้าพบว่ามีโอกาสทำให้เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำได้สูง และการได้รับยาเคมีบำบัดหลายตัวร่วมกันย่อมส่งผลให้มีโอกาสการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่สูงขึ้นด้วย

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแพคลิแท็กเซล ได้แก่ ผื่น อาการชา กล้ามเนื้ออ่อนแรง และอื่นๆ เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ตาแดง ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดไม่มีความรุนแรงและสามารถพบได้จากการใช้ยา ซึ่งไม่มีผลในการชะลอการให้เคมีบำบัด และผู้ป่วยยังคงได้รับยาเคมีบำบัดได้ต่อไป อย่างไรก็ตามควรเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ข้างต้นร่วมด้วย เนื่องจากพบการเกิดอาการในแต่ละรอบการให้ยาในผู้ป่วยหลายราย ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยต้องชะลอการให้เคมีบำบัดได้ หากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ในระดับที่รุนแรงขึ้นและรบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ พิจิตรา เล็กดำรงค์กุลและคณะ¹⁴ ซึ่งศึกษาถึงปัจจัยปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่ได้รับยาเคมีบำบัดพบว่ามีการศึกษาที่แตกต่างกัน โดยในการศึกษานี้พบว่าปัจจัยด้านเพศ อายุ และรวมทั้งการศึกษาในเรื่องพฤติกรรมดูแลตนเองกับการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมีความสัมพันธ์กัน เมื่อดูในเรื่องของปัจจัยด้านอายุพบว่า มีความแตกต่างจากผลการศึกษาที่ผู้วิจัยพบ สาเหตุอาจเนื่องมาจากจำนวนตัวอย่างในงานวิจัยน้อย 18 คน จึงไม่สามารถแปรผลออกมาได้อย่างถูกต้อง รวมทั้งบริบทงานวิจัยดังกล่าวมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่ได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งแตกต่างจากกลุ่มตัวอย่างที่ผู้วิจัยสนใจ คือ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม นอกจากนี้เนื่องจากภาวะโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว อาจส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้มากกว่า ทำให้กลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยมีจำนวนมากขึ้น ส่งผลต่อการวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับปัจจัยที่เกี่ยวข้อง นอกจากนี้ปัจจัยเรื่องเพศอาจจะเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เนื่องจากในการศึกษาดังกล่าวศึกษาทั้งในเพศชายและหญิง แต่ผู้วิจัยสนใจศึกษาในเฉพาะโรคมะเร็งเต้านมที่พบได้บ่อยในเพศหญิงเท่านั้น อายุ ซึ่งการศึกษาของผู้วิจัยพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ยังเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลการศึกษาไม่ตรงกับบางงานวิจัย มีผลการศึกษาในโรคมะเร็งหลายกลุ่มที่พบว่าอายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี มีความเสี่ยงต่อการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ แต่มีผลการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาข้างต้นบ้าง เช่น การศึกษาของ อัล ฮาวาล ที่พบว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี มีอัตราการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าผู้ป่วยที่อายุ 50 ปีขึ้นไป นอกจากนี้งานวิจัยดังกล่าวยังพบว่าการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันเกิดขึ้นมากกว่าร้อยละ 70 ของการได้รับ

ยาเคมีบำบัด ซึ่งผลแตกต่างกันมากจากผลการศึกษาของผู้วิจัย (ร้อยละ 2.05) สาเหตุเนื่องจากภาวะโรคเม็ดเลือดขาวที่ส่งผลให้เกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลมากกว่า โดยพยาธิสภาพของโรคที่การเปลี่ยนแปลงทางเม็ดเลือดและภูมิคุ้มกันในร่างกายต่ำอยู่แล้วจึงมีโอกาสเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้มากกว่าผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดขาวชนิดอื่น

การเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบ อาจไม่ได้เป็นผลมาจากการใช้ยาแพคลิแท็กเซลเพียงตัวเดียว เนื่องจากมีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างจำนวนน้อย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาหลายตัวร่วมกันและได้รับยาเคมีบำบัดที่แตกต่างกันไปทั้ง 7 สูตร รวมทั้งอาจได้หรือไม่ได้รับร่วมกับยากลับ G-CSF อย่างไรก็ตามผลการศึกษา G-CSF ในงานวิจัยนี้อาจไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นปัจจัยสำคัญในการป้องกันการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ เนื่องจากมีการใช้เพื่อรักษาภาวะนิวโทรฟิลต่ำเท่านั้น รวมทั้งการใช้ G-CSF ในการรักษาการติดเชื้อร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ อาจจะมีประโยชน์เฉพาะในผู้ป่วยบางรายเท่านั้นและการใช้ยาต้องพิจารณาถึงค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยร่วมด้วย

ดังนั้นผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดขาวที่เข้ารับการรักษาเสริมด้วยยาแพคลิแท็กเซลจะต้องมีการตรวจวัดค่า CBC ก่อนการให้ยาทุกครั้งโดยอาจจะพิจารณาให้ร่วมกับ G-CSF ทั้งนี้ขึ้นกับผู้ป่วย หรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดครั้งนั้นออกไปก่อนหากพบว่าผู้ป่วยมีค่า ANC < 1,500 cells/mm³ นอกจากนี้ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำในเรื่องต่างๆ ได้แก่ การดูแลตนเองเมื่อเจ็บป่วยด้วยโรคเม็ดเลือด และเมื่อเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแต่ละครั้งเพื่อรับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยควรได้รับการสอนเรื่องการดูแลตนเองในการป้องกันการติดเชื้อ อาหารที่ควรรับประทาน อาหารที่ควรหลีกเลี่ยง รวมทั้งสภาพแวดล้อมในบ้านร่วมด้วย

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะของงานวิจัย

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ข้อมูลที่ได้มีจำนวนน้อย เพียง 18 ราย ซึ่งน้อยกว่าที่คาดการณ์ไว้ คือ ตัวอย่างจำนวน 50-100 ราย เพื่อให้ผลการวิจัยสามารถใช้เป็นตัวแทนอ้างอิงความชุกที่เกิดขึ้นในประชากรได้ รวมทั้งมีกรอบการศึกษาที่จำกัดในเฉพาะผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดขาวที่เข้ารับยาแพคลิแท็กเซลในการรักษาเสริมเท่านั้น รวมทั้งการศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective) ข้อมูลจากเวชระเบียนบางส่วนมีการสูญหายและขาดการบันทึกให้ครบถ้วน เช่น คำน้่าน้ำหนักของผู้ป่วย ค่า Absolute Neutrophil Count ก่อนแต่ละรอบการให้ยา ค่าอุณหภูมิร่างกาย รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นแต่ไม่มีการบันทึกไว้ และความรุนแรงของอาการต่างๆ ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้ขาดข้อมูลที่จำเป็นต่อการประเมินผลจากการใช้ยา อาจส่งผลให้ข้อมูลที่ประเมินคลาดเคลื่อนไปได้

ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในกลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนมากกว่านี้ เพื่อให้สามารถประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาและความชุกของการเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำได้ถูกต้องมากขึ้น รวมทั้งอาจจะมีการขยายกรอบการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่นๆ และช่วงเวลาในการศึกษาร่วมด้วย เพื่อประโยชน์ในการเฝ้าระวังและป้องกันการเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งต่อไป

บรรณานุกรม

1. คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. “มะเร็งเต้านม” ข้อมูลเชิงวิชาการ. [monograph on the Internet]. [10 กุมภาพันธ์ 2555]. Available from: http://www.chulacancer.net/newpage/information/breast_cancer.html
2. พรรณพิศ สุวรรณกุล, แสงสุรีย์ จูฑา. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะ Febrile neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็ง. สารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย 2548; 1; 9-18.
3. ปณิสนิ ลวสุต, ธัญญพงษ์ ณ นคร, ธานินทร์ อินทรกำธรชัย. การศึกษาความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยที่ยังไม่มีอาการในประชากรไทย: รายงานเบื้องต้น. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2553; 3; 211-219.
4. กัทรวินท์ อัดตะสาระ, รังสิยา บัวส้ม, บรรณาธิการ. รายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล (Hospital-Based cancer registry). กรุงเทพมหานคร: หน่วยงานทะเบียนมะเร็ง กลุ่มงานเทคโนโลยีสารสนเทศ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2554.
5. หมวดเกิ้ลชสนเทศ งานคลังเวชภัณฑ์และเภสัชสนเทศ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. สรุปการบรรยายวิชาการฝ่ายเภสัชกรรม ประจำเดือน สิงหาคม 2552. [Online]. 2552; [2 หน้า]. Available from: <http://www.med.cmu.ac.th/hospital/dis/2010/document/Symposium/paclitaxel.pdf>
6. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook with international trade names index. 19th ed. Ohio: Lexi Comp Inc ; 2011. pp1238-40.
7. Lekdamrongkul P., Pongthavornkamol K., Chewapoonpon C, and Siritanaratkul N.. Factors Associated with Febrile Neutropenia in Acute Leukemic Patients Receiving Chemotherapy. J Nurs Sci May-Aug 2009; 27 (2) :58-68.
8. Balducci, L., & Lyman, G. H. Patients aged 70 are at high risk for neutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. Journal Clinical Oncology 2001; 19:1583-85.
9. Kanitsap, N., & Auewarakul, C. Outcome of febrile neutropenia in patients with leukemia and lymphoma in siriraj hospital. Siriraj Hospital Gaz 1991; 51(11):857.
10. Management of Febrile Neutropenia . ผศ.พญ. กาญจนา จันทร์สูง สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น. [monograph on the Internet]. [10 กุมภาพันธ์ 2555]. Available from : http://202.28.95.51/alumni/article/Clinical_Departments/Department_of_Medicine_04/kajana.pdf

11. Talcot JA, Siegel RD, Finberg R and Goldmam L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia : a prospective , two center validation of a prediction rule. *J Cli Oncol.* 1992;10:316-22.
12. Klatersky et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Onc* 2000; 18:3038-51.
13. Klatersky et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *JCO* 2006; 24:4129-34.
14. อาจารย์พีจิตรา เล็กคำรงกุล, ผู้ช่วยศาสตราจารย์จงจิต เสน่หา, อาจารย์ชนิษฐา สมัย, และ อ.ดร. วิชชุดา เจริญกิจการ. แนวปฏิบัติการใช้ยา Granulocyte colony-stimulating factor with febrile neutropenia.[monograph on the Internet]. [10 กุมภาพันธ์ 2555].Available from : http://www.ns.mahidol.ac.th/english/th/departments/MN/th/doc/km54/Granulocyte_colony-stimulating.pdf
15. Roongpoovapatr P.,MD and Suankratay C.,MD, PhD. Causative Pathogens of Fever in Neutropenic Patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2010; 93(7):776-83.
16. NCCN Clinical Practice Guideline Oncology. Prevention and treatment cancer-related infections 2009;Version 2:1-107.
17. Aapro M.S. , Bohlius J. b,n, Cameron D.A. c,o, Lissandra DL. d,p, Donnelly JP. e,q, Kearney N. f,r, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocytecolony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *EJC* 2011; 47 :

ภาคผนวก

ลำดับที่

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (Patient Profile)

1. ข้อมูลทั่วไป

เพศ ชาย หญิง อายุ.....ปี น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....ซม.BMI.....Kg/m² BSA m²

โรคประจำตัว.....

ประวัติการแพ้ยา.....

โรคที่ได้รับการวินิจฉัย.....

2. ข้อมูลโรคประจำตัวและยาที่ใช้ในการรักษา

โรคประจำตัว

วันที่	โรคประจำตัว	ยา ขนาดยาที่ได้รับและการบริหารยา

บันทึกการใช้ยา

วันที่	รายการยา	วิธีการบริหารยา	หมายเหตุ

รอบการให้ ยา	วันที่	รายการยา	ขนาดยาและการบริหารยา

รายละเอียดการใช้ยาและรอบในการรักษา.....

แบบแผนการใช้ยา Paclitaxel

รอบการให้ ยา	วันที่	สูตรในการรักษา

5. อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์	รายละเอียด	การรักษาอาการไม่ พึงประสงค์	หมายเหตุ
ผลต่อระบบเลือด			
O Lymphopenia			
O Neutropenia			
O Leukopenia			
O Anemia			
O Thrombocytopenia			
O อื่นๆ.....			
ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด			
O Hypotension			
O Hypertension			
O Arrhythmia			
O Cardiomyopathy			
O Myocardial rupture			
O Syncope			
O Thromboembolism			
O Transient ECG abnormal			
O อื่นๆ.....			
ผลต่อระบบทางเดินอาหาร			
O Nausea			
O Vomiting			
O Abdominal pain			
O Anorexia			
O Mucositis			
O Ulceration			
O Esophagitis			

O อื่นๆ.....			
ผลต่อไต			
O Renal impairment			
O อื่นๆ.....			
ผลต่อตับ			
O Hepatic encephalopathy			
O อื่นๆ.....			
ผลต่อดวงตาและการมองเห็น			
O Conjunctivitis			
O อื่นๆ.....			
ผลต่อระบบการหายใจ			
O Hypersensitivity reaction (Bronchospasm, Angioedema, Hypotension)			
O Dyspnea			
O อื่นๆ.....			
ผลต่อระบบผิวหนัง			
O Skin rash			
O Angioedema			
O Pruritus			
O Urticaria			
O Bruising			
O Steven-johnson syndrome			
O อื่นๆ.....			
ผลต่อกระดูกและกล้ามเนื้อ			
O Myalgias			
O Arthralgias			
O Muscle weakness			
O Myopathy			

O Neuropathy			
O Parasthesia			
O อื่นๆ.....			
อาการอื่นๆ			
O Fever			
O Chill			