

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

อภิชนา ลือพีช¹, ขวัญจิต ดำนวิไล²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

²ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ **วิธีการ:** การวิจัยเชิงสำรวจแบบเก็บข้อมูลย้อนกลับ (observational retrospective cohort study) โดยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอก 380 คน ที่มีอายุ ≥ 18 ปี ซึ่งได้รับวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเต้านมระยะที่ 1-3 และได้รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำเป็นครั้งแรก การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงและระยะปลอดเหตุการณ์ใช้ Cox proportional hazards regression **ผลการวิจัย:** จากกลุ่มตัวอย่าง 380 คน พบว่า 23 คนได้รับ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) เพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิซึ่งมีผลต่อการเพิ่มระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล การศึกษานี้จึงตัดกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวออก การศึกษาในกลุ่มตัวอย่าง 357 คน พบว่า ร้อยละ 72.55 (n=259) เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 2 ขึ้นไป ($ANC < 1.5 \times 10^9$ neutrophils/L) และร้อยละ 57.70 (n=206) เกิดหลังได้รับยารอบแรก อัตราอุบัติการณ์คิดเป็น 9.7 ต่อ 100 คน-สัปดาห์ ปัจจัยเสี่ยงการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัด (P=0.002) ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างอายุ ดัชนีมวลกาย โรคร่วม ระยะของโรค และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้นกับระยะปลอดเหตุการณ์ ยาสูตรที่มี doxorubicin และ cyclophosphamide (AC based) มีโอกาสในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเพิ่มขึ้น 1.7 เท่าเมื่อเทียบกับสูตรที่ไม่มี AC based **สรุป:** การศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดสูง (ร้อยละ 72.55) และมากกว่าครึ่งหนึ่งเกิดหลังได้รับยารอบแรก ดังนั้น ควรมีการติดตามและให้การป้องกันอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับยารอบแรกหรือผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร AC based

คำสำคัญ: เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ มะเร็งเต้านม ยาเคมีบำบัด อาการไม่พึงประสงค์จากยา

Incidence and Risk Factors of Neutropenia in Breast Cancer Patients Receiving Intravenous Chemotherapy at King Chulalongkorn Memorial Hospital

Apichaya Luepuech¹, Kwanjit Danwilai²

¹Pharmacy Department, King Chulalongkorn Memorial Hospital

²Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University

Abstract

Objective: To study incidence and risk factors of neutropenia in breast cancer patients who received intravenous chemotherapy **Methods:** This observational retrospective cohort study reviewed the medical records of 380 patients with age ≥ 18 years old and having pathologically confirmed newly diagnosed breast cancer stage I to III and receiving intravenous chemotherapy for the first time. The association between risk factors and time to occurrence of neutropenia was determined using the Cox proportional hazards regression. **Results:** Among 380 subjects, 23 received granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) for primary prevention to increase neutrophils. This study excluded this group of patients. The study in 357 patients found the incidence of grade 2–4 chemotherapy induced neutropenia (CIN) with $ANC < 1.5 \times 10^9$ neutrophils/L was 72.55% (n=259) and the incidence after first cycle of chemotherapy were 57.70% (n=206). Incidence rate was 9.7 per 100 person-weeks. The significant risk factors of CIN was chemotherapy regimen (P=0.002). There was no statistically significant association between time to occurrence of neutropenia and age, body mass index, comorbidities, stage of breast cancer, and baseline laboratory. Patients receiving doxorubicin and cyclophosphamide based regimen (AC based) had 1.7 times higher than those with non-AC based regimen to develop neutropenia. **Conclusion:** This study found high incidence of grade 2–4 CIN after chemotherapy (72.55%) and more than half of the incidence occurred after receiving first cycle of chemotherapy. Therefore, monitoring and appropriate prevention should be provided in patients receiving first cycle of chemotherapy or AC-based regimen.

Keywords: neutropenia, breast cancer, chemotherapy, adverse drug reaction

บทนำ

ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย โดยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 16-81 (1) แปรผันไปตามชนิดมะเร็งและมักพบอุบัติการณ์สูงสุดหลังการให้ยาเคมีบำบัดรอบแรก (2-4) การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำมีผลโดยตรงต่อการต้องลดขนาดยาในการรักษาและอาจต้องเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดครั้งต่อไป (2, 5-8) ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตโดยปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย (1) นอกจากนี้อาจนำไปสู่ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ ทำให้ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและได้รับยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากอาจทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดหรือเสียชีวิตได้ (1,9)

การป้องกันการติดเชื้อจากภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำสามารถทำได้ด้วยวิธีการต่าง ๆ เช่น การลดขนาดยาเคมีบำบัดที่ให้แก่ผู้ป่วย การใช้ granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) ในการป้องกันแบบปฐมภูมิ (9-11) ตามแนวทางการรักษาของทั้ง The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) และ The American Society of Clinical Oncology (ASCO) (12-14) แนะนำให้ใช้ G-CSF ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้สูงกว่าร้อยละ 20 และให้ยาปฏิชีวนะร่วมด้วย (9-11) ยาในกลุ่ม fluoroquinolones ถูกแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (15-16) นอกจากนี้ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำยังส่งผลกระทบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาทั้งทางตรงและทางอ้อม รวมไปถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (2)

ปัจจุบันมะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงที่สุดในหญิงไทย (17-19) โดยพบผู้ป่วย 28.5 คนจากประชากร 100,000 คนในช่วงปีพ.ศ. 2553 – 2555 (19) และมีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ข้อมูลทะเบียนมะเร็งของสถาบันมะเร็งแห่งชาติปี 2557 รายงานว่า จากจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับบริการ 23,512 คนต่อปี พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่เพศหญิงถึง 1,005 คนต่อปี ซึ่งต้องเข้ารับการรักษาโดยเฉพาะอย่างยิ่งการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาจำนวนน้อยที่ศึกษาปัจจัยเสี่ยงและสร้างสมการทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อน (solid tumors) การ

ทบทวนวรรณกรรมของ Crawford และคณะ (20) แบ่งปัจจัยเสี่ยงเป็น 2 ด้าน คือ ด้านผู้ป่วยประกอบด้วยชนิดและระยะของโรค โรคร่วม ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (performance status) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนให้ยา และอายุ และด้านยาเคมีบำบัดประกอบด้วยสูตรยา ขนาดยาและจำนวนครั้งของการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Schwenkglenks และคณะ (21) ซึ่งพบว่า ปัจจัยทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ได้แก่ อายุ น้ำหนักตัวน้อย การได้รับยา doxorubicin, epirubicin หรือ docetaxel ขนาดสูง จำนวนรอบการให้ยา โรคร่วมทางหลอดเลือด ระดับเม็ดเลือดขาวเริ่มต้นต่ำ และระดับบิลิรูบินเริ่มต้นสูง การศึกษาของ Lyman และคณะ (22) ยังพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ได้แก่ อายุ เพศหญิง ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันต่ำ ภาวะทุพโภชนาการ ระดับเม็ดเลือดขาวเริ่มต้นต่ำ โรคร่วมของผู้ป่วย ชนิดของก้อนมะเร็งและการดำเนินไปของโรค สูตรยาเคมีบำบัด และการได้รับ G-CSF อย่างไรก็ตามปัจจัยเสี่ยงมีความแปรผันไปตามสภาพของผู้ป่วยและสถานะแวดล้อม งานวิจัยที่ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชาวไทย (23) ไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ รวมถึงปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกอื่นกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำเป็นครั้งแรก ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และมีวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ (febrile neutropenia) และ neutropenic events ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

วิธีการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงสำรวจแบบเก็บข้อมูลย้อนกลับ (observational retrospective cohort study) โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอก งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร (IRB No.580/58) และคณะกรรมการ

จริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (IRB No.587/58)

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยทุกรายที่มารับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ณ ศูนย์เคมีบำบัดติกว่องวานิช ชั้น 4 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2558 จำนวน 380 คน ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า คือ เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 1-3 อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีและได้รับการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำเป็นครั้งแรก โดยมีแผนการรักษาอย่างน้อย 4 รอบ ส่วนเกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยมีสาเหตุอื่นที่อาจทำให้ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ได้แก่ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวร่วมด้วย การติดเชื้อเอชไอวี ได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์หรือไขกระดูก ได้รับการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดหรือยาที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน ได้รับการฉายรังสีร่วมด้วย รวมถึงผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการเข้าร่วมหรือเสร็จสิ้นการเข้าร่วมโครงการวิจัยปกปิดใด ๆ ไม่เกิน 2 เดือนก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ นอกจากนี้กรณีที่ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงแผนการรักษา หรือผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (serious adverse drug reaction) จากยาเคมีบำบัดหรือยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วยจะถูกคัดออกจากการศึกษาเช่นกัน

จำนวนตัวอย่างในงานวิจัยนี้ได้จากการคำนวณโดยใช้สูตรของ Cochran กรณีไม่ทราบขนาดของประชากรที่แน่นอน (24) โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และระดับความคลาดเคลื่อนของการสุ่มตัวอย่างที่ยอมรับได้เกิดขึ้นได้เท่ากับ 0.05 สัดส่วนของลักษณะที่สนใจในประชากรเท่ากับ 0.45 ซึ่งอ้างอิงจากการวิจัยของ Repetto และคณะ (6) ซึ่งพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มี ANC (absolute neutrophil count) $<1.5 \times 10^9$ neutrophils/L ร้อยละ 45.1 จำนวนขนาดตัวอย่างขั้นต่ำที่คำนวณได้ คือ 380 คน

ผลลัพธ์

ผลลัพธ์หลัก (primary outcome measure) ของการวิจัย คือ การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 2 ขึ้นไป โดยอ้างอิงจาก National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) เวอร์ชัน 4.03 คือ มีระดับ ANC ต่ำกว่า 1.5×10^9 neutrophils/L

ผลลัพธ์รอง (secondary outcome measures) ได้แก่ การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำรุนแรงร่วมกับมีไข้ (febrile neutropenia) หมายถึง มีไข้ ≥ 38.3 องศาเซลเซียสเมื่อวัดทางปาก 1 ครั้งหรือ ≥ 38.0 องศาเซลเซียสมากกว่า 1 ชั่วโมง ร่วมกับมีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ คือ ANC $< 0.5 \times 10^9$ neutrophils/L หรือ $< 1 \times 10^9$ neutrophils/L และมีแนวโน้มจะลดลงเหลือ $\leq 0.5 \times 10^9$ neutrophils/L ในอีก 48 ชั่วโมง (16) neutropenic events ประกอบด้วย 1) การเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดนานกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน (dose delay) 2) การลดขนาดยาเคมีบำบัดมากกว่าร้อยละ 15 (dose reduction) และ relative dose intensity หมายถึง สัดส่วนระหว่างขนาดยาที่ให้แก่ผู้ป่วยจริง (delivered dose intensity) กับขนาดยาที่เป็นมาตรฐาน (standard dose intensity)

เครื่องมือการวิจัย

เครื่องมือในการวิจัย คือ แบบเก็บข้อมูลชนิดสร้างขึ้นเอง ซึ่งผ่านการประเมินความตรงเชิงเนื้อหาจากผู้เชี่ยวชาญจำนวน 3 ท่าน ประกอบด้วยอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขามะเร็งวิทยา 1 ท่านที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรในสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา และเภสัชกรผู้เชี่ยวชาญจำนวน 2 ท่านที่ได้รับหนังสืออนุมัติบัตรหรือวุฒิบัตรสาขาเภสัชบำบัดหรือสาขาการบริบาลเภสัชกรรมในผู้ป่วยมะเร็ง และมีประสบการณ์การทำงานอย่างน้อย 3 ปี เนื้อหาของเครื่องมือประกอบด้วย 4 ส่วน คือ 1) ข้อมูลทั่วไป 2) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มยา 3) แผนการรักษา และ 4) การติดตามผู้ป่วยหลังได้รับยาเคมีบำบัด

การเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2558 และบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลข้างต้น การศึกษาติดตามตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่อวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ อุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ และ neutropenic events การวิจัย

เปรียบเทียบ neutropenic events และ %relative dose intensity ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ โดยใช้ Pearson Chi-square test การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ใช้ Log rank test และ Cox proportional hazards regression นอกจากนี้การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนปัจจัยเสี่ยงและระยะปลอดเหตุการณ์คำนวณคะแนนปัจจัยเสี่ยงรวมโดยให้น้ำหนักคะแนนในแต่ละปัจจัยเสี่ยงเท่ากัน การวิจัยจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีคะแนนรวม 0, 1, และ ≥ 2 คะแนนตามลำดับ และวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยใช้ Cox proportional hazards regression ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ $\alpha=0.05$ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ SPSS เวอร์ชัน 16.0

ผลการวิจัย

จากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 380 คน พบว่า ร้อยละ 6.05 (n=23) ได้รับ G-CSF เพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิ ซึ่ง G-CSF ออกฤทธิ์โดยตรงต่อเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด โดยกระตุ้นการสร้าง การเจริญเติบโต รวมไปถึงการทำงานของนิวโทรฟิล จึงอาจรบกวนผลการวิจัยได้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงวิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งสิ้น 357 คนที่ไม่ได้รับ G-CSF

ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลลักษณะทั่วไป และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย 357 คน แสดงดังตารางที่ 1 และ 2 ตามลำดับ พบว่า ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ย 50.63 ± 10.74 ปี ค่าเฉลี่ยพื้นที่ผิวร่างกาย (body

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด (n=357)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศหญิง	357	100.00
อายุ		
18 – 64 ปี	322	90.20
≥ 65 ปี	35	9.80

ตารางที่ 2. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด (n=357) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ดัชนีมวลกาย		
< 18.5 kg/m ²	16	4.48
18.5 - 22.99 kg/m ²	130	36.41
≥ 23 kg/m ²	211	59.10
ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน		
ECOG Scale 0	163	45.66
ECOG Scale 1	161	45.10
ไม่มีการประเมิน	33	9.24
โรคร่วมของผู้ป่วย¹		
โรคไต	2	0.56
โรคตับ	15	4.20
โรคร่วมทางหลอดเลือด	97	27.17
โรคเบาหวาน	36	10.08
โรคไขมันในเลือดสูง	48	13.45
โรคไทรอยด์	25	7.00
โรคอื่น ๆ	48	13.45
จำนวนโรคร่วมของผู้ป่วย		
ไม่มีโรคร่วม	195	54.62
1 โรค	77	21.57
2 โรค	59	16.53
3 โรค	17	4.76
4 โรค	8	2.24
5 โรค	1	0.28
ระยะของโรคมะเร็งเต้านม		
ระยะที่ 1	55	15.41
ระยะที่ 2	185	51.85
ระยะที่ 3	117	32.77
สูตรยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ		
CMF	42	11.76
AC	165	46.22
FAC	8	2.24
AC followed by taxanes	134	37.54
TC	7	1.96
TAC	1	0.28

1: ผู้ป่วย 1 ราย สามารถเป็นได้มากกว่า 1 โรค

ตารางที่ 2. ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มตัวอย่างก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด (n=357)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ระดับฮีโมโกลบิน		
< 12 g/dl	122	34.17
≥ 12 g/dl	231	64.71
ไม่มีข้อมูล	4	1.12
ระดับเม็ดเลือดขาว		
< 5x10 ⁹ /L	34	9.52
≥ 5x10 ⁹ /L	319	89.36
ไม่มีข้อมูล	4	1.12
ระดับอัลบูมินในเลือด		
> 3.5 g/dl	263	73.67
≤ 3.5 g/dl	5	1.40
ไม่มีข้อมูล	89	24.93
ระดับบิลิรูบินรวม		
>1 mg/dl	29	8.12
≤ 1 mg/dl	294	82.35
ไม่มีข้อมูล	34	9.52

surface area) 1.60 ± 0.16 m² และค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.66 ± 4.64 kg/m² ผู้ป่วยร้อยละ 45.10 มี ECOG ระดับ 1 และร้อยละ 45.66 มี ECOG ระดับ 0 จำนวนโรคร่วมเฉลี่ย 0.79 ± 1.05 โรค (พิสัยตั้งแต่ 0-5 โรค) โดยโรคร่วม 3 อันดับแรก คือ โรคร่วมทางหลอดเลือด (ร้อยละ 27.17) รองมา คือ โรคไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 13.45) และโรคเบาหวาน (ร้อยละ 10.08) สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่อยู่ในระดับ

ปกติ กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นมะเร็งเต้านมระยะที่ 2 (ร้อยละ 51.82) ข้อมูลแผนการรักษาที่อ้างอิงจากโปรโตคอลเพื่อเบิกจ่ายชุดเคาท์รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในปีงบประมาณ 2556 ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พบว่า กลุ่มตัวอย่างได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC (ยาสูตรที่มี doxorubicin และ cyclophosphamide) ร้อยละ 46.22

อุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

ผู้วิจัยติดตามผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำจนกระทั่งจบการรักษา พบว่า กลุ่มตัวอย่างจำนวน 357 คน เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 2 ขึ้นไป (ANC<1.5x10⁹ neutrophils/L) อย่างน้อย 1 ครั้ง ณ รอบการให้ยาใด ๆ จำนวน 259 คน (ร้อยละ 72.55) โดยส่วนใหญ่เกิดหลังรับยาเคมีบำบัดรอบแรก จำนวน 206 คน (ร้อยละ 57.70) เมื่อจำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัดพบว่าสูตร FAC มีร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำสูงที่สุด รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 3

อัตราอุบัติการณ์ (incidence rate) ของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในการวิจัยคิดเป็น 9.7 ต่อ 100 คน-สัปดาห์ และมีค่ามัธยฐานระยะปลอดเหตุการณ์ (median survival time) 2.14 สัปดาห์ (95% CI 2.14-3.00)

นอกจากนี้การศึกษาพบผู้ป่วยจำนวน 22 คน (ร้อยละ 6.16) เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้หลังได้รับยาเคมีบำบัด โดยส่วนใหญ่เกิดหลังรับยาเคมีบำบัดรอบแรกจำนวน 12 คน (ร้อยละ 3.36) เมื่อ

ตารางที่ 3. อุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ จำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัด (n=357)

สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ	จำนวนผู้ป่วย	หลังได้รับยาเคมีบำบัด รอบการให้ยาใด ๆ		หลังได้รับยาเคมีบำบัด รอบแรก	
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
CMF	42	31	73.81	6	14.29
AC	165	118	71.52	108	65.45
FAC	8	8	100.00	6	75.00
AC followed by taxanes	134	100	74.63	84	62.69
TC	7	2	28.57	2	28.57
TAC	1	0	0.00	0	0.00

ตารางที่ 4. จำนวน (ร้อยละ) ของผู้ป่วยที่เกิด neutropenic events จำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัด (n=357)

สูตรยาเคมีบำบัด ที่ผู้ป่วยได้รับ	จำนวน ผู้ป่วย	หลังได้รับยาเคมีบำบัดรอบการให้ยาใดๆ		หลังได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรก	
		เลื่อนการให้ยา ¹	ลดขนาดยา ²	เลื่อนการให้ยา ¹	ลดขนาดยา ²
CMF	42	21 (50.00)	10 (23.81)	3 (7.14)	0 (0.00)
AC	165	33 (20.00)	5 (3.03)	12 (7.27)	3 (1.82)
FAC	8	5 (62.50)	1 (12.50)	2 (25.00)	0 (0.00)
AC followed by taxanes	134	45 (33.58)	46 (34.33)	5 (3.73)	2 (1.49)
TC	7	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
TAC	1	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

1: เลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดนานกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน; 2: ลดขนาดยามากกว่าร้อยละ 15

จำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัด พบว่า สูตร TC มีร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้สูงที่สุด (ร้อยละ 14.29) รองมาคือ AC followed by taxanes (ร้อยละ 11.94)

ตารางที่ 4 แสดงอุบัติการณ์การเกิด neutropenic events หลังจากผู้ป่วยเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ผู้ป่วยมีการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดนานกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน (dose delay) จำนวน 104 คน (ร้อยละ 29.13) และผู้ป่วยมีการลดขนาดยามากกว่าร้อยละ 15 (dose reduction) จำนวน 62 คน (ร้อยละ 17.37)

neutropenic events และ %relative dose intensity (RDI) ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทร

ฟิลต่ำอย่างน้อย 1 ครั้ง มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เคยเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ รายละเอียดดังตารางที่ 5 โดยค่าอัตราส่วนความเสี่ยง (relative risk) ของการเลื่อนการให้ยา ≥ 7 วันเท่ากับ 5.01 (95%CI 2.48-10.11) การลดขนาดยามากกว่าร้อยละ 15 เท่ากับ 2.96 (95%CI 1.35-6.48) และ RDI ต่ำกว่าร้อยละ 85 เท่ากับ 7.25 (95%CI 1.70-30.79) ตามลำดับ

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) โดยวิธี log-rank test และการวิเคราะห์ความสัมพันธ์

ตารางที่ 5. ผลการเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิด neutropenic events และ %relative dose intensity (%RDI)

ตัวแปรที่วิเคราะห์	ประวัติเม็ดเลือดขาว		รวม	P ¹
	นิวโทรฟิลต่ำอย่างน้อย 1 ครั้ง			
	มี (n=259)	ไม่มี (n=98)		
dose delay ≥ 7 วัน อย่างน้อย 1 ครั้ง				
มี	94 (36.3)	10 (10.2)	104 (29.1)	<0.001
ไม่มี	165 (63.7)	88 (89.8)	253 (70.9)	
dose reduction >15% อย่างน้อย 1 ครั้ง				
มี	54 (20.8)	8 (8.2)	62 (17.4)	0.005
ไม่มี	205 (79.2)	90 (91.8)	295 (82.6)	
%relative dose intensity (%RDI)				
%RDI < 85%	34 (13.1)	2 (2.0)	36 (10.1)	0.002
%RDI $\geq 85%$	225 (86.9)	96 (98.0)	321 (89.9)	
รวม	259 (100.00)	98 (100.00)	357 (100.00)	

1: Pearson Chi-Square test

ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับระยะเวลาของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำครั้งแรกโดยใช้ Cox proportional hazards model ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ $\alpha=0.05$ พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ คือ สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ ($P=0.002$) ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างอายุ ดัชนีมวลกาย โรคร่วมของผู้ป่วย ระยะของโรค และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเริ่มต้น กับระยะปลอดเหตุการณ์

การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้ multivariate Cox proportional hazards model มีตัวอย่างในการวิเคราะห์เหลือ 353 คน เนื่องจากมีข้อมูลสูญหาย 4 คน ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha =0.05$ คือ สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ ($P=0.002$) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มี AC เป็นส่วนประกอบ (สูตรยาเคมีบำบัด AC, FAC, AC followed by taxanes และ TAC) มีโอกาสในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเพิ่มขึ้น 1.7 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาเคมีบำบัดที่ไม่มี AC เป็นส่วนประกอบ (สูตรยาเคมีบำบัด CMF และ TC) รายละเอียดดังตารางที่ 6

คะแนนปัจจัยเสี่ยงรวมมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาปลอดเหตุการณ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.001$) โดยกลุ่มที่มีคะแนนปัจจัยเสี่ยง 1 และ ≥ 2 คะแนน มีโอกาสเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเพิ่มขึ้น 1.7 เท่า (95%CI 1.14-2.50, $P=0.009$) และ 2.6 เท่า (95%CI 1.57-4.23, $P<0.001$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีคะแนนปัจจัยเสี่ยง 0 คะแนน ตามลำดับ

การอภิปรายผล

การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเนื่องจากการได้รับเคมีบำบัดเป็นผลโดยตรงจากความเป็นพิษต่อเซลล์ของยาเคมีบำบัดต่อเซลล์ต้นกำเนิดในไขกระดูก ไกลหลักส่วนใหญ่เกิดจากยาบริเวณกระบวนการเพิ่มจำนวนเซลล์โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งเซลล์และการสร้างดีเอ็นเอ อุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดมีความแปรผันไปตามชนิดของมะเร็ง สูตรยาเคมีบำบัด จำนวนยาในแต่ละสูตร และจำนวนรอบของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ (1, 4, 25) จากการทบทวนวรรณกรรมพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ระดับ 3 ขึ้นไป ($ANC<1.0 \times 10^9$ neutrophils/L) ร้อยละ 24-64 (2-4, 23) งานวิจัยนี้ติดตามผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 2 ขึ้นไป ($ANC<1.5 \times 10^9$ neutrophils/L) พบอุบัติการณ์ร้อยละ 72.55 อุบัติการณ์ดังกล่าวสูงกว่าการศึกษาของ Repetto และคณะ (6) ซึ่งพบอุบัติการณ์ร้อยละ 45.1 เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวทำในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิดจึงอาจทำให้อุบัติการณ์แตกต่างจากงานวิจัยนี้ได้ นอกจากนี้จากงานวิจัยนี้พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 57.70) เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำครั้งแรก ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่ผ่านมา (2-4)

สูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย cyclophosphamide, methotrexate และ 5-fluorouracil (CMF) มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ต่ำกว่าสูตรยาเคมีบำบัด AC หรือ FAC (20) ซึ่ง

ตารางที่ 6. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (multivariate analysis)

ปัจจัยเสี่ยง	Hazard ratio	ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95		P ¹
		ขอบล่าง	ขอบบน	
ดัชนีมวลกาย (kg/m^2)				
< 18.5 (ค่าอ้างอิง)				0.534
18.5 - 22.99	0.74	0.42	1.33	0.316
≥ 23	0.72	0.41	1.28	0.263
ระดับเม็ดเลือดขาวเริ่มต้น ($<5 \times 10^9/L$)	1.35	0.91	2.02	0.139
สูตรยาเคมีบำบัด (AC Based regimen)	1.77	1.23	2.57	0.002

1: multivariate Cox proportional hazard regression (-2 Log Likelihood = 2752.290, Chi-square=13.716, df=4, $P=0.008$)

สอดคล้องกับผลการวิจัยครั้งนี้ซึ่งพบว่า สูตรยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำที่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำสูงที่สุด ได้แก่ สูตร FAC โดยผู้ป่วยร้อยละ 100 เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอย่างน้อย 1 ครั้งหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ณ รอบการให้ยาใด ๆ และร้อยละ 75 เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดรอบแรก อุตบัติการณ์ดังกล่าวสูงกว่าที่รายงานในการศึกษาของ Keswara และคณะ (26) ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย locally advance breast cancer ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CAF เป็นครั้งแรก การศึกษาดังกล่าวพบผู้ป่วยร้อยละ 27.4 เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำระดับ 2 ($ANC < 1.5 \times 10^9$ neutrophils/L) อย่างไรก็ตามจำนวนตัวอย่างในการศึกษาที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FAC มีเพียง 8 คน จึงอาจทำให้อุบัติการณ์ผิดจากความจริงได้

ผลกระทบที่สำคัญจากภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ได้แก่ การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร่วมกับมีไข้ การศึกษาที่พบอุบัติการณ์ดังกล่าวร้อยละ 6.16 นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด neutropenic events และการลดลงของ RDI ซึ่งจะส่งผลต่อความสามารถในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบ adjuvant therapy ที่มีเป้าหมายในการรักษาคือหายขาด (curative) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า neutropenic events ที่พบสูงที่สุด ได้แก่ การเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดนานกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน (5-8) ในการวิจัยพบผู้ป่วยร้อยละ 29.13 มีการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดนานกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน และร้อยละ 17.37 มีการลดขนาดการให้ยามากกว่าร้อยละ 15 อย่างน้อย 1 ครั้ง และผู้ป่วยร้อยละ 10.08 ได้รับ %RDI < 85% ซึ่งเป็นสัดส่วนที่ต่ำเมื่อเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Schwenkglens (7) และ Leonard (8) ซึ่งพบผู้ป่วยที่ได้รับ %RDI < 85% ร้อยละ 16 และร้อยละ 17 ตามลำดับ

การวิจัยในอดีตพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำแบ่งเป็น 3 ปัจจัยประกอบด้วย 1) ปัจจัยด้านผู้ป่วย ได้แก่ อายุ (21-22) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนให้ยาเคมีบำบัด เช่น ระดับเม็ดเลือดขาวเริ่มต้นต่ำ (21-22) ระดับบิลิรูบินเริ่มต้นสูง (21) และภาวะโลหิตจาง ($Hb < 10$ g/dl) (4) เป็นต้น โรคร่วมของผู้ป่วย (21-22) และน้ำหนักตัวน้อย

หรือมีภาวะทุพโภชนาการ (21-22, 27) 2) ปัจจัยด้านตัวโรค ได้แก่ ชนิดของก้อนมะเร็งและการดำเนินไปของโรค (22) 3) ปัจจัยด้านยาเคมีบำบัด ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัด (4,22) และขนาดยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ (4,21) ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงและระยะปลอดเหตุการณ์ในการศึกษานี้ พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ ($P = 0.002$) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มี AC เป็นส่วนประกอบ (สูตรยาเคมีบำบัด AC, FAC, AC followed by taxanes และ TAC) จะมีโอกาสในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเพิ่มขึ้น 1.7 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ไม่มี AC (สูตรยาเคมีบำบัด CMF และ TC) เป็นส่วนประกอบ ผลการวิจัยสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Crawford และคณะ (4) ซึ่งพบว่าสูตรยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย anthracyclines เป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัด ลักษณะของการกดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลของยากลุ่ม anthracyclines เกิดเนื่องจากเป็นยาในกลุ่ม cycle phases non-specific agent สามารถออกฤทธิ์ที่ post-mitotic neutrophils ทำให้กดภูมิคุ้มกันได้เร็วและยาวนาน อย่างไรก็ตาม ในการวิจัยครั้งนี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มี AC เป็นส่วนประกอบ (ร้อยละ 86) และผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรอื่น ๆ มีจำนวนไม่มากนัก จึงทำให้ข้อสรุปจากการเปรียบเทียบยังไม่แน่ชัด

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีมวลกายกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ($P > 0.05$) แต่การศึกษาของ Schwenkglens (21), Lyman (22) และ Keswara (26) พบว่า ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยหรือมีภาวะทุพโภชนาการจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ เนื่องจากขนาดยาคำนวณตามพื้นที่ผิวร่างกาย ดังนั้นผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยจึงมีโอกาที่จะสัมผัสกับปริมาณยาต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัวมากกว่าและเพิ่มโอกาสในการเกิดพิษจากยานอกจากนี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับเม็ดเลือดขาวเริ่มต้นกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ($P > 0.05$) ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Schwenkglens (21), Lyman (22) และ Lopez (28) ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวเริ่มต้นต่ำ ($< 5 \times 10^9$ neutrophils/L) มี

โอกาสในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มขึ้น

การวิจัยนี้ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ อายุ และโรคร่วมของผู้ป่วย (ประกอบด้วยโรคไต โรคตับ โรคร่วมทางหลอดเลือด โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง และโรคไทรอยด์ ($P > 0.05$) ซึ่งอาจเกิดจากจำนวนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มมีจำนวนน้อย เช่น ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตพบเพียงร้อยละ 2 เป็นต้น) ระยะของโรคมะเร็งเต้านม และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด สอดคล้องกับการศึกษาของหทัยวรรณ รัตนบรรเจิดกุล (23) ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชาวไทย ที่ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ รวมถึงปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกอื่น ๆ กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

นอกจากนี้พบความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนปัจจัยเสี่ยงรวมกับระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ โดยโอกาสในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำจะเพิ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีคะแนนปัจจัยเสี่ยงรวมเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการวิจัยนี้ใช้ปัจจัยที่เป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยเท่านั้น อาจมีปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่ต้องมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะ เช่น ความแปรผันทางพันธุกรรม ซึ่งมีการศึกษาพบว่า ยีน ABCB1 2677G>T/A polymorphism เป็นปัจจัยทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำรุนแรงในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มี AC เป็นส่วนประกอบ รวมทั้งการศึกษานี้ไม่มีการให้น้ำหนักที่แตกต่างกันกับตัวแปรแต่ละตัว จึงอาจทำให้การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของคะแนนปัจจัยเสี่ยงกับระยะเวลาปลอดเหตุการณ์อาจมีความคลาดเคลื่อนได้

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาพบอุบัติการณ์ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ จำนวน 259 คน (ร้อยละ 72.55) กว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำครั้งแรก เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ พบว่า สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับสัมพันธ์กับเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดทาง

หลอดเลือดดำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.002$) ผลการวิจัยนี้อาจเป็นแนวทางในการวางแผนการรักษาติดตามและให้การป้องกันอย่างเหมาะสมแก่ผู้ป่วย เพื่อป้องกันการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำและนำไปสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อนหรือ neutropenic events ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย การศึกษาในอนาคตควรทำการศึกษาเป็นแบบไปข้างหน้า ซึ่งจะสามารถลดข้อจำกัดเกี่ยวกับความครบถ้วนของข้อมูลรวมถึงติดตามผลอื่น ๆ ได้ เช่น ผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Nascimento TG, Andrade MD, Oliveira RA, Almeida AM, Gozzo TO. Neutropenia: occurrence and management in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2014; 22: 301-8.
2. Ozer H. The timing of chemotherapy-induced neutropenia and its clinical and economic impact [online]. [cited August 3, 2015]. Available from: www.cancernetwork.com/oncology-journal/timing-chemotherapy-induced-neutropenia-and-its-clinical-and-economic-impact.
3. Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, Bosly A, Paridaens R, Constenla M, et al. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: result from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer* 2008; 16: 1299-309.
4. Crawford J, Wolff D, Culakova E, Poniewierski MS, Selby C, Dale D, et al. First-cycle risk of severe and febrile neutropenia in cancer patients receiving systemic chemotherapy: results from a prospective nationwide study. Poster presented at the 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology; December 4-7, 2004; San Diego, Calif. Abstract 2210.
5. Khan S, Dhadda A, Fyfe D, Sundar S. Impact of neutropenia on delivering planned chemotherapy

- for solid tumours. *Eur J Cancer Care* 2008; 17: 19-25.
6. Repetto L. Incidence and clinical impact of chemotherapy induced myelotoxicity in cancer patients: An observational retrospective survey. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 72: 170-9.
 7. Schwenkglens M, Jackisch C, Constenla M, Kerger JN, Paridaens R, Auerbach L, et al. Neutropenic event risk and impaired chemotherapy delivery in six European audits of breast cancer treatment. *Support Care Cancer* 2006; 14: 901-9.
 8. Leonard R, Miles D, Thomas R, Nussey F. Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 2062-8.
 9. Koinis F, Nintos G, Georgoulis V, Kotsakis A. Therapeutic strategies for chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumor. *Expert Opin. Pharmacother* 2015; 16: 1505-19.
 10. Fontanella C, Bolzonello S, Lederde B, Aprile G. Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia. *Breast Care* 2014; 9: 239-45.
 11. Schouten HC. Neutropenia management. *Ann Oncol* 2006;17(Supplement 10):X85-9.
 12. Lyman GH. Management of chemotherapy-induced neutropenia with colony-stimulating factors. *Eur Oncol* 2008;4:13-7.
 13. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) myeloid growth factors V2.2014 [online]. [cited April 21, 2015]. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
 14. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47:8–32.
 15. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56-93.
 16. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) prevention and treatment of cancer-related infections V2.2015 [online]. [Cited July 18, 2015]. Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
 17. World Health Organization. Thailand-cancer country profiles, 2014 [online]. [Cited April 19, 2016]. Available from: www.who.int/cancer/country-profiles/en/.
 18. The National Cancer Institute of Thailand. Hospital-based cancer registry annual report 2012. Bangkok: Eastern Printing; 2014.
 19. Cancer Registry Unit, National Cancer Institute Thailand. Cancer in Thailand 2015 Vol.VIII, 2010-2012. Bangkok: New Thammasat Press; 2015.
 20. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004; 100: 228–37.
 21. Schwenkglens M, Pettengell R, Jackisch C, Paridaens, Constenla M, Bosly A, et al. Risk factors for chemotherapy-induced neutropenia occurrence in breast cancer patients: data from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Center* 2011; 19: 483-90.
 22. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005; 10: 427–37.
 23. Ratanabunjerdkul H. Association between hypoalbuminemia and severe neutropenia following the

- first cycle chemotherapy in breast cancer patients [Dissertation]. Bangkok: Chulalongkorn University; 2011.
24. Vanichbancha K. Data analysis with SPSS for windows. 7th ed. Bangkok: Thammasarn Press; 2003.
 25. Fausel CA. Neutropenia and agranulocytosis. In: Tisdale JE, Miller DA, editors. Drug-induced diseases prevention, detection, and management. Maryland: American Society of Health-System Pharmacist; 2005. p.671-81.
 26. Keswara MA, Sudarsa IW, Golden N. The risk factor of neutropenia on locally advance breast cancer patients treated with first cycle cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil chemotherapy at Sanglah General Hospital Denpasar, Bali, Indonesia. Bali Med. J. 2012; 1: 116-20.
 27. Bretzel RL, Cameron R, Gustas M, Garcia MA, Hoffman HK, Malhotra R, et al. Dose intensity in early-stage breast cancer: A community practice experience. J Oncol Pract 2009; 5: 287-90.
 28. López-Pousa A, Rifà J, Casas Fernández de Tejerina A, González Larriba JL, Iglesias C, Gasquet JA, et al. Risk assessment model for first-cycle chemotherapy induced neutropenia in patients with solid tumours. Eur J Cancer Care 2010; 19: 648–55.