

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original article

ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะโลหิตจางชนิดปานกลางถึงรุนแรง ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่รักษาด้วย ยาสูตรผสม Paclitaxel กับ Carboplatin

พงศธร ชิงชัย ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่

วันรับ: 27 ธ.ค. 2560
วันแก้ไข: 10 เม.ย. 2561
วันตอบรับ: 20 เม.ย. 2561

บทคัดย่อ ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ได้รับยาสูตรผสม paclitaxel กับ carboplatin มีอุบัติการณ์เท่ากับร้อยละ 92.8 แยกเป็นภาวะโลหิตจางจากยาเคมีบำบัด (chemotherapy-induced anemia: CIA) ชนิดปานกลางถึงรุนแรง เท่ากับร้อยละ 64.4 ซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้ ภาวะนี้มีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างร่วมกันโดยเฉพาะขนาดยาสะสมของ paclitaxel กับ carboplatin ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาในเรื่องนี้มาก่อน ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะโลหิตจางชนิดปานกลางถึงรุนแรงในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่รักษาด้วยยาสูตรผสม paclitaxel กับ carboplatin เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ศึกษาโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่เข้าพักรักษาในหอผู้ป่วยสูติรีเวชกรรม เกณฑ์คัดเข้าคือผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุ้งฉี่และได้รับยาสูตรผสม paclitaxel กับ carboplatin ระหว่างปี พ.ศ. 2552-2559 โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มเกิดและไม่เกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง โดย CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงหมายถึงภาวะที่มีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 10.0 กรัมต่อเดซิลิตรหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด โดยเลือกปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) นำมาวิเคราะห์ logistic regression แล้วหา receiver operating characteristic curve (ROC curve) ผลการศึกษาผู้ป่วยทั้งสิ้น 82 คน พบ 45 คน (ร้อยละ 54.9) เกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง เมื่อนำมาวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหุตัวแปรแล้วพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป (OR = 3.97; $p = 0.008$) ร่วมกับได้รับ carboplatin ในขนาดยาสะสมตั้งแต่ 3,950 มิลลิกรัมขึ้นไป (OR = 10.30; $p = 0.044$) มีความสัมพันธ์กับการเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและเมื่อทำ ROC curve พบว่าสามารถทำนายการเกิดภาวะนี้ได้ร้อยละ 74.3 ดังนั้น ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุ้งฉี่ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปที่ใช้ carboplatin ที่มีขนาดยาสะสมตั้งแต่ 3,950 มิลลิกรัมขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อการเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญ ควรมีการติดตามประเมินผลทางคลินิกอื่นร่วมด้วยในการศึกษาต่อไป

คำสำคัญ: ภาวะโลหิตจางชนิดปานกลางถึงรุนแรง, โรคมะเร็งรังไข่, ยาสูตรผสม paclitaxel กับ carboplatin

บทนำ

จากข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปีพ.ศ.2553-2555 พบว่าอัตราการอุบัติการณ์ของมะเร็งรังไข่ในประเทศไทยที่ปรับตามโครงสร้างมาตรฐานอายุ หรือ age-standardized incidence rate (ASR) คิดเป็น 6.0

ราย ต่อประชากร 100,000 ราย⁽¹⁾ โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่ออุ้งฉี่ (epithelial ovarian cancer: EOC) เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดถึงร้อยละ 90.0 ของมะเร็งรังไข่ทั้งหมด⁽²⁾ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016 แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดสูตรผสม

paclitaxel กับ carboplatin เป็นยาเคมีบำบัดสูตรแรก (first-line chemotherapy) ในการรักษา EOC⁽³⁾ แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรดังกล่าวเกิดภาวะโลหิตจางโดยมีอุบัติการณ์เท่ากับร้อยละ 92.8 แยกเป็นภาวะโลหิตจางจากยาเคมีบำบัด (CIA) ชนิดปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe) เท่ากับร้อยละ 64.4 ซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้⁽⁴⁾ ภาวะนี้มีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างร่วมกันเช่น อายุหรือระดับของฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (pre-chemotherapy hemoglobin)⁽⁵⁻⁷⁾ สาเหตุที่ทำการศึกษานี้เนื่องมาจากเป็นปัญหาสำคัญและพบบ่อยในโรงพยาบาลนครพิงค์ ซึ่งในประเทศไทยยังมีการศึกษาในเรื่องนี้น้อยมากและเพื่อใช้เป็นแนวทางในการป้องกันการเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงในโรงพยาบาลนครพิงค์ โดยปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยาเคมีบำบัดเป็นปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมได้โดยเฉพาะขนาดยาสะสมของ paclitaxel และ carboplatin ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาในเรื่องนี้มาก่อน⁽⁸⁾ ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์คือเพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ได้รับยาสูตรผสม paclitaxel กับ carboplatin

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ศึกษาโดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่เข้าพักรักษาในหอผู้ป่วยสูตินรีเวชกรรม เกณฑ์คัดเข้าคือผู้ป่วย EOC ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนครพิงค์ตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดการรักษาเพียงแห่งเดียว โดยต้องมีระดับฮีโมโกลบินมากกว่าหรือเท่ากับ 10 กรัมต่อเดซิลิตรก่อนได้รับยาเคมีบำบัดและได้รับยาสูตรผสม paclitaxel กับ carboplatin เป็นเคมีบำบัดแบบเสริม (adjuvant chemotherapy) ระหว่างปี พ.ศ. 2552-2559 เกณฑ์การคัดออกคือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา EOC จากสถานพยาบาลอื่น

การคำนวณกลุ่มตัวอย่างโดยใช้โปรแกรม G* Power 3.1.7 กำหนดอำนาจทดสอบร้อยละ 80.0 ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ให้ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด โดย

อ้างอิงข้อมูลจากผลการศึกษาของ Hensley ML และคณะ⁽⁵⁾ ซึ่งจากการศึกษาพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงมีทั้งหมด 12 ปัจจัยโดยแบ่งเป็น 2 ประเภทคือปัจจัยทางคลินิก (clinical factors) จำนวน 7 ปัจจัยได้แก่ อายุ (age) ระยะของโรคแบ่งตามเกณฑ์ของ International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (FIGO's staging) หมู่โลหิต (blood group) ระดับของฮีโมโกลบิน (baseline hemoglobin level) ระดับของ hematocrit (baseline hematocrit level) พื้นที่ผิวของร่างกาย (baseline body surface area: BSA) และระดับของ creatinine clearance (baseline creatinine clearance level) ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยาเคมีบำบัด (chemotherapy factors) จำนวน 5 ปัจจัยได้แก่ จำนวนรอบของการได้รับยาเคมีบำบัด (number of cycle) ขนาดยาเฉลี่ยของ paclitaxel และ carboplatin (ขนาดยาแต่ละชนิดรวมทั้งหมดทุกรอบหารด้วยจำนวนรอบของการได้รับยาเคมีบำบัดแต่ละชนิด) และขนาดยาสะสมของ paclitaxel และ carboplatin (ขนาดยาแต่ละชนิดรวมทั้งหมดทุกรอบของการได้รับยาเคมีบำบัดแต่ละชนิด) โดยทำการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยจากโปรแกรมคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลนครพิงค์ เวชระเบียนผู้ป่วยและโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับการเตรียมยาเคมีบำบัดของงานผลิตยา

ทำการวิเคราะห์ลักษณะประชากรทั่วไป จากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มเกิดและไม่เกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง โดย CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงหมายถึงถึงภาวะที่มีระดับฮีโมโกลบินต่ำกว่า 10.0 กรัมต่อเดซิลิตรภายใน 3 สัปดาห์หลังได้รับยาเคมีบำบัดโดยอ้างอิงหลักเกณฑ์จากสถาบันมะเร็งชาติของสหรัฐอเมริกา (The U.S. National Cancer Institute)⁽⁹⁾ โดยผู้ป่วยที่เกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไปจะถูกจัดอยู่ในผู้ป่วยกลุ่มเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงจำนวน 1 ราย (case) จากนั้นทำการวิเคราะห์หัตถ์แปรตัวเดียว (univariate analysis) เพื่อทดสอบความแตกต่างระหว่างปัจจัยดังกล่าวของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยวิเคราะห์ด้วย Pearson

chi-square test หรือ independent t-test ขึ้นอยู่กับชนิดของข้อมูล โดยขนาดยาสะสมของ paclitaxel และ carboplatin จะมีการทำการวิเคราะห์ตัวแปรตัวเดียวระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยทำการจัดกลุ่ม โดยเริ่มจัดกลุ่มจากค่าเฉลี่ยของขนาดยาสะสมของ paclitaxel และ carboplatin แล้วเพิ่มขึ้นทีละ 100 และ 200 มิลลิกรัมตามลำดับจนกว่าจะได้ค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) จากนั้นเลือกปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ตัวแปรตัวเดียว โดยใช้หลักการจากการศึกษาของ Vittinghoff E และ McCulloch CE ในเรื่องหลักการเลือกปัจจัยเข้าสู่การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก ซึ่งผลการศึกษาสรุปว่าอัตราส่วนของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจต่อตัวแปรอธิบาย (events per variable หรือ EPV) คือ 10 ต่อ 1⁽¹⁰⁾ แล้วนำมาวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหุตัวแปรโดยวิธีย้อนกลับ (backward) เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นโมเดลสุดท้ายแล้ววิเคราะห์ด้วย receiver operating characteristic curve (ROC curve) เพื่อหาความสามารถในการทำนายการเกิดภาวะดังกล่าว

งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริย-
ธรรมการวิจัยโรงพยาบาลนครพิงค์เลขที่ ชม.0032.
202/103 ลงวันที่ 10 เมษายน 2560

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 82 คน พบ 45 คน (ร้อยละ 54.9) เกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง อายุเฉลี่ยเท่ากับ 52.16 ปี ส่วนใหญ่มีหมู่โลหิต O (ร้อยละ 37.8) ระยะของโรคแบ่งตามเกณฑ์ FIGO ส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ 1 (ร้อยละ 46.3) พื้นที่ผิวของร่างกายก่อนได้รับยาเคมีบำบัดเฉลี่ยเท่ากับ 1.44 ตารางเมตร ระดับของฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดเฉลี่ยเท่ากับ 11.14 กรัมต่อเดซิลิตร ระดับของ hematocrit ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 33.89 และระดับของ creatinine clearance ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดเฉลี่ยเท่ากับ 69.99 มิลลิตร/นาทีซึ่งลักษณะประชากรทั่วไปของปัจจัยทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง (ตารางที่ 1)

ผลการศึกษาลักษณะประชากรทั่วไปของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยาเคมีบำบัดของกลุ่มตัวอย่างพบว่าจำนวนรอบของการได้รับยาเคมีบำบัดเฉลี่ยเท่ากับ 6.07 รอบ

ตารางที่ 1 ลักษณะประชากรทั่วไปของปัจจัยทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง

ปัจจัย	กลุ่มตัวอย่าง (n = 82)	
	จำนวน	ร้อยละ
อายุ (ปี, mean±SD)	52.16±9.92	
อายุ		
≥30	79	96.3
≥40	74	90.2
≥50	50	61.0
≥60	19	23.2
≥70	1	1.2
หมู่โลหิต		
A	23	28.0
B	25	30.5
AB	3	3.7
O	31	37.8

ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะโลหิตจางชนิดปานกลางถึงรุนแรงในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่รักษาด้วยยาสูตรผสม Paclitaxel กับ Carboplatin

ตารางที่ 1 ลักษณะประชากรทั่วไปของปัจจัยทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง (ต่อ)

ปัจจัย	กลุ่มตัวอย่าง (n = 82)	
	จำนวน	ร้อยละ
ระยะของโรคแบ่งตามเกณฑ์ FIGO (n, ร้อยละ)		
I	38	46.3
II	3	3.7
III	36	43.9
IV	5	6.1
พื้นที่ผิวของร่างกายก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (ตารางเมตร, mean±SD)	1.44±0.15	
ระดับของฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (กรัมต่อเดซิลิตร, mean±SD)	11.14±0.90	
ระดับของ hematocrit ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (ร้อยละ, mean±SD)	33.89±3.82	
ระดับของ Creatinine clearance ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (มิลลิลิตร/นาที, mean±SD)	69.99±21.72	

ขนาดยาเฉลี่ยของ paclitaxel เท่ากับ 252.92 มิลลิกรัม ขนาดยาเฉลี่ยของ carboplatin เท่ากับ 477.46 มิลลิกรัม ขนาดยาสะสมเฉลี่ยของ paclitaxel เท่ากับ 1,529.46 และขนาดยาสะสมเฉลี่ยของ carboplatin เท่ากับ 2,755.00 มิลลิกรัม (ตารางที่ 2)

การวิเคราะห์ตัวแปรตัวเดียวของปัจจัยทางคลินิก ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มเกิดและไม่เกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงพบว่าอายุ >50 กับ >60 ปีและระดับของ hematocrit ที่น้อยกว่าร้อยละ 36.0 ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.011, 0.016 และ 0.021 ตามลำดับ) (ตารางที่ 3)

การวิเคราะห์ตัวแปรตัวเดียวของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ ยาเคมีบำบัดระหว่างผู้ป่วยกลุ่มเกิดและไม่เกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงพบว่าขนาดยาสะสมของ paclitaxel

>1,900 มิลลิกรัมและขนาดยาสะสมของ carboplatin >3,950 มิลลิกรัมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.037 และ 0.047 ตามลำดับ) แสดงดังตารางที่ 4

ปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ตัวแปรตัวเดียวมีจำนวนทั้งสิ้น 5 ปัจจัยได้แก่ อายุ ≥50 กับ ≥60 ปี ระดับของ hematocrit ที่น้อยกว่าร้อยละ 36 ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด ขนาดยาสะสมของ paclitaxel >1,900 มิลลิกรัมและขนาดยาสะสมของ carboplatin >3,950 มิลลิกรัม ซึ่งผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงจำนวน 45 คน ดังนั้นจะสามารถนำปัจจัยเสี่ยงเข้าไปวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหุตัวแปรได้ประมาณ 4 ปัจจัย ซึ่งเมื่อพิจารณาแล้วพบว่า มี 2 ปัจจัยที่จะทำให้มีปัญหการเกิดสหสัมพันธ์ (multi-

ตารางที่ 2 ลักษณะประชากรทั่วไปของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยาเคมีบำบัดของกลุ่มตัวอย่าง

ปัจจัย	จำนวนกลุ่มตัวอย่าง (n = 82)
จำนวนรอบของการได้รับยาเคมีบำบัด (รอบ, mean ±SD)	6.07 ± 1.99
ขนาดยาเฉลี่ยของ paclitaxel (มิลลิกรัม, mean ±SD)	252.92 ± 27.00
ขนาดยาเฉลี่ยของ carboplatin (มิลลิกรัม, mean ±SD)	477.46 ± 105.78
ขนาดยาสะสมของ paclitaxel (มิลลิกรัม, mean ±SD)	1,529.46 ± 505.07
ขนาดยาสะสมของ carboplatin (มิลลิกรัม, mean ±SD)	2,755.00 ± 1,114.94

Risk Factors of Chemotherapy-Induced Anemia in Ovarian Cancer Patients Treated with Paclitaxel+Carboplatin

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์หัตถ์แปรตัวเดียวของปัจจัยทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยกลุ่มเกิดและไม่เกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง

ปัจจัย	ผู้ป่วยกลุ่มเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง (n = 45)		กลุ่มไม่เกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง (n = 37)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
	อายุ (ปี)				
≥30	45	57.0	34	43.0	0.088
≥40	42	56.8	32	43.2	0.458
≥50	33	66.0	17	34.0	0.011
≥60	15	78.9	4	21.1	0.016
≥70	1	100.0	0	0.0	1.000
หมู่โลหิต					0.683
A	12	52.2	11	47.8	
B	16	64.0	9	36.0	
AB	1	33.3	2	66.7	
O	16	51.6	15	48.4	
ระยะของโรคแบ่งตาม FIGO					0.707
I	19	50.0	19	50.0	
II	1	33.3	2	66.7	
III	22	61.1	14	38.9	
IV	3	60.0	2	40.0	
พื้นที่ผิวของร่างกายก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (ตารางเมตร, mean ±SD)	1.45±0.16		1.44±0.14		0.804
ระดับของฮีโมโกลบิน <12 กรัมต่อเดซิลิตรก่อนได้รับยาเคมีบำบัด	27	54.0	23	46.0	0.842
ระดับของ hematocrit <36% ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด	32	65.3	17	34.7	0.021
ระดับของ Creatinine clearance ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด (มิลลิลิตร/นาที, mean±SD)	67.96±23.60		72.46±19.22		0.353

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์หัตถ์แปรตัวเดียวของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยาเคมีบำบัดระหว่างผู้ป่วยกลุ่มเกิดและไม่เกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง

ปัจจัย	ผู้ป่วยกลุ่มเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง (n = 45)		กลุ่มไม่เกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง (n = 37)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
	จำนวนรอบของการได้รับยาเคมีบำบัด (รอบ, mean±SD)	6.33±2.42		5.76±1.23	
ขนาดยาเฉลี่ยของ paclitaxel (มิลลิกรัม, mean±SD)	253.12±26.78		252.68±27.65		0.942
ขนาดยาเฉลี่ยของ carboplatin (มิลลิกรัม, mean±SD)	466.04±109.50		491.36±100.82		0.284

ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะโลหิตจางชนิดปานกลางถึงรุนแรงในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่รักษาด้วยยาสูตรผสม Paclitaxel กับ Carboplatin

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ตัวแปรตัวเดียวของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยาเคมีบำบัดระหว่างผู้ป่วยกลุ่มเกิดและไม่เกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง (ต่อ)

ปัจจัย	ผู้ป่วยกลุ่มเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง (n = 45)		กลุ่มไม่เกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง (n = 37)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
	ขนาดยาสะสมของ paclitaxel (n, ร้อยละ)				
≥1,500 มิลลิกรัม	26	57.8	19	42.2	0.561
≥1,600 มิลลิกรัม	19	65.5	10	34.5	0.152
≥1,700 มิลลิกรัม	13	65.0	7	35.0	0.295
≥1,800 มิลลิกรัม	9	75.0	3	25.0	0.129
≥1,900 มิลลิกรัม	8	88.9	1	11.1	0.037
ขนาดยาสะสมของ carboplatin (n, ร้อยละ)					
≥2,750 มิลลิกรัม	25	55.6	20	44.4	0.892
≥2,950 มิลลิกรัม	23	59.0	16	41.0	0.478
≥3,150 มิลลิกรัม	16	55.2	13	44.8	0.968
≥3,350 มิลลิกรัม	14	56.0	11	44.0	0.892
≥3,550 มิลลิกรัม	12	63.2	7	36.8	0.408
≥3,750 มิลลิกรัม	9	60.0	6	40.0	0.659
≥3,950 มิลลิกรัม	7	87.5	1	12.5	0.047

collinearity) คืออายุ >50 กับ >60 ปี ดังนั้นจึงควรเลือกอายุ ≥50 ปี เนื่องจากเป็นอายุที่น้อยกว่า ซึ่งผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เหลืออยู่จำนวน 4 ปัจจัยด้วยการถดถอยโลจิสติกแบบพหุตัวแปรโดยวิธีย้อนกลับแล้วพบว่าเหลืออยู่เพียงสองปัจจัยคืออายุ ≥50 ปี (OR = 3.97; p=0.008) ร่วมกับได้รับขนาดยาสะสมของ carboplatin >3,950 มิลลิกรัม (OR = 10.30; p=0.044) มีความสัมพันธ์กับการเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงดังตารางที่ 5

จากนั้นทำการวิเคราะห์ ROC Curve เพื่อหาความสามารถในการทำนายการเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงของปัจจัยเสี่ยงทั้งสองปัจจัยในตารางที่ 5 ซึ่งได้เท่ากับ 0.743 หมายความว่าโมเดลนี้สามารถทำนายการเกิด ภาวะดังกล่าวได้ร้อยละ 74.3 แสดงดังภาพที่ 1

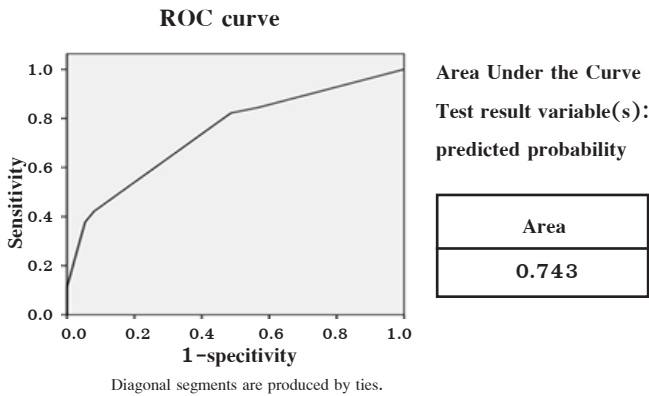
วิจารณ์

Hensley ML และคณะทำการศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการให้เลือดของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด EOC ที่ได้รับ

ตารางที่ 5 การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหุตัวแปรโดยวิธีย้อนกลับเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง

ปัจจัย	Odds ratio	95%CI	p-value
ขนาดยาสะสมของ carboplatin ≥3,950 มิลลิกรัม	10.30	1.07-99.28	0.044
อายุ ≥50 ปี	3.97	1.42-11.09	0.008

ภาพที่ 1 ROC Curve จากปัจจัยเสี่ยงในตารางที่ 5



ยาสูตรผสม paclitaxel กับ carboplatin เปรียบเทียบกับ ยาสูตรผสม paclitaxel กับซิสพลาติน(cisplatin) โดยศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวน 180 คน ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการให้เลือดที่มีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่การได้รับยาสูตรผสม paclitaxel กับ carboplatin ร่วมกับระดับของฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตร⁽⁵⁾

Heddens D และคณะทำการศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการให้เลือดของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด EOC ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มียาแพลทินัม (Platinum-Based) โดยศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวน 820 คน ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการให้เลือดที่มีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไปร่วมกับ ระดับของฮีโมโกลบินก่อนได้รับยาเคมีบำบัดน้อยกว่า 10.5 กรัมต่อเดซิลิตร⁽⁶⁾

Kim JH และคณะทำการศึกษาเพื่อหาปัจจัยทำนายการให้เลือดของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ชนิด EOC ที่ได้รับยาสูตรผสม paclitaxel กับ carboplatin โดยศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวน 76 คน พบว่าระยะเวลาที่ระดับของฮีโมโกลบินน้อยกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตรที่มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20.0 ของระยะเวลาทั้งหมดที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁷⁾

ผลการศึกษาพบว่า อายุ 50 ปีขึ้นไปมีความสัมพันธ์กับการเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ ($p=0.008$) สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Heddens D และคณะ⁽⁶⁾ ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่าอายุที่มากขึ้นร่างกายจะมีกระบวนการเสื่อมตามอายุ (aging process) ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ไขกระดูกมีการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงทดแทนเซลล์เก่าช้าลง ทำให้จำนวนเม็ดเลือดแดงและระดับของฮีโมโกลบินลดลง ซึ่งอายุที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการทำหน้าที่ของไตที่ลดลง ทำให้การสร้าง erythropoietin ลดลง โดยที่ไม่จำเป็นต้องมีโรคไตร่วม จึงทำให้เกิดภาวะโลหิตจางตามมาได้ แต่ในส่วนที่ไม่สอดคล้องคือผลของการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยเริ่มเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงที่อายุน้อยกว่าคือ 50 ปีขึ้นไป แต่ผลการศึกษาของ Heddens D และคณะพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไปเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁶⁾

ผลการศึกษาพบว่าขนาดยาสะสมของ carboplatin >3,950 มิลลิกรัมมีความสัมพันธ์กับการเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.044$) ซึ่งในอดีตยังไม่เคยมีการศึกษาในเรื่องนี้มาก่อน ผลดังกล่าวอาจเนื่องมาจาก carboplatin เมื่อเข้าสู่เซลล์จะเกิดกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาโดยอาศัยกระบวนการไฮโดรไลซิส (hydrolysis) เพื่อให้ได้ active metabolite คือสารประกอบแพลทินัม ซึ่งร้อยละ 90.0 กำจัดยาผ่านทางไต (ร้อยละ 70.0 ขับออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง) การกำจัดยาออกจากร่างกายโดยไต (renal clearance) เท่ากับ 1.38 ± 0.36 ลิตร/ชั่วโมง/1.73 ตารางเมตร โดยมีค่าครึ่งชีวิต 7-8 วัน ดังนั้นการได้ carboplatin ในขนาดยาสะสมที่มากขึ้นจะไปสะสมที่ไต จึงทำให้เกิดพิษต่อไต ส่งผลให้เกิดการขาดฮอร์โมนอีริโทโปอิติน ซึ่งในภาวะปกติร้อยละ 90.0 ของฮอร์โมนนี้สร้างจากเนื้อไตและไปออกฤทธิ์กระตุ้นให้ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดแดง ดังนั้นเมื่อเกิดไตบกพร่องจึงมีการสร้างฮอร์โมนนี้ลดลงมีผลให้การสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไขกระดูกลดลงและเกิดภาวะโลหิตจางตามมา

สรุปและข้อเสนอแนะ

ควรเฝ้าระวังการใช้ carboplatin ในผู้ป่วย EOC ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปโดยเฉพาะผู้ที่มีขนาดยาสะสม ตั้งแต่ 3,950 มิลลิกรัมขึ้นไป แต่ทั้งนี้ต้องดูผลการรักษาเป็นหลัก สำหรับจุดเด่นของการศึกษานี้คือสามารถเก็บข้อมูลที่ต้องการได้อย่างครบถ้วน ส่วนจุดด้อยคือไม่สามารถหาเวลาที่ปลอดภัยเหตุการณ์ได้ ดังนั้นข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไปจึงควรทำการศึกษาค่า time to event ของการเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรง โดยใช้การวิเคราะห์การรอดชีพ (survival analysis) ด้วยวิธี Cox regression

การนำไปใช้ประโยชน์

ให้ข้อมูลผลการวิจัยแก่สูตินรีแพทย์อนุสาขามะเร็งรีเวชและทีมนำทางคลินิก (patient care team) สูตินรีเวชกรรม เพื่อร่วมกันจัดทำเป็นแนวทางการเฝ้าระวังการเกิด CIA ชนิดปานกลางถึงรุนแรงในผู้ป่วย EOC ที่ได้รับยาสูตรผสม paclitaxel กับ carboplatin โดยเน้นปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญในโมเดลสุดท้าย โดยทำการกำหนดค่าในโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับการเตรียมยาเคมีบำบัดและโปรแกรมคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลเพื่อแสดงกล่องข้อความแจ้งเตือน (pop up) ถ้ามีการสั่งยา carboplatin ในผู้ป่วย EOC แล้วมีขนาดยาสะสมตั้งแต่ 3,950 มิลลิกรัมขึ้นไป เพื่อให้แพทย์ เภสัชกร พยาบาลและบุคลากรที่เกี่ยวข้องได้ทราบเพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะดังกล่าว สำหรับการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะดังกล่าวนั้นควรแนะนำให้ผู้ป่วยกินยา ferrous fumarate อย่างสม่ำเสมอรวมถึงอาหารที่ช่วยบำรุงเลือดและให้คำแนะนำเรื่องอาการของภาวะซีดให้ผู้ป่วยสามารถสังเกตตนเองได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณนายแพทย์กิจจา เจียรวัฒน์กนก ประธานคณะกรรมการบริหารจัดการงานวิจัยและวารสารโรงพยาบาลนครพิงค์ผู้ช่วยให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการนำเสนอผลงานวิจัย แพทย์หญิงอัญชลี ชัยนวล สูตินรีแพทย์ อนุสาขามะเร็งรีเวช ผู้ช่วยให้คำปรึกษาทางวิชาการและ

เภสัชกรหญิงรศนา ธนะทิพานนท์ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม ผู้ให้โอกาสในการทำวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. Cancer in Thailand 2010–2012. กรุงเทพมหานคร: สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2015.
2. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. Cancer Biology & Medicine 2017;14:9–32.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: ovarian cancer, version 1.2016. J Natl Compr Canc Netw 2016;14:1134–63.
4. Xu H, Xu L, Page JH, Cannavale K, Sattayapiwat O, Rodriguez R, et al. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010–2013. Clinical Epidemiology 2016;8:61–71.
5. Hensley ML, Lebeau D, Leon LF, Venkatraman E, Waltzman R, Sabbatini P, et al. Identification of risk factors for requiring transfusion during front-line chemotherapy for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2001;81:485–9.
6. Heddens D, Alberts DS, Hannigan EV, Williams SD, Garcia D, Roe DJ, et al. Prediction of the need for red cell transfusion in newly diagnosed ovarian cancer patients undergoing platinum-based treatment. Gynecol Oncol 2002;86:239–43.
7. Kim JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, et al. The prognostic impact of duration of anemia during chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. Oncologist 2011;16:1154–61.
8. Dunton CJ. Management of treatment-related toxicity in advanced ovarian cancer. Oncologist 2002;7:11–9.
9. Groopman JE, Itri LM. ภาวะโลหิตจางจากยาเคมีบำบัด in adults: incidence and treatment. Journal of the National Cancer Institute 1999 Oct 6;91:1616–34.
10. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. Am J Epidemiol 2007;165:710–8.

Abstract: Risk Factors of Moderate to Severe Chemotherapy-Induced Anemia in Ovarian Cancer Patients Treated with Paclitaxel + Carboplatin Regimens

Pongsatorn Chingchai, M.Pharm. (Clinical Pharmacy)

Pharmacy Department, Nakornping Hospital, Chiangmai Province, Thailand

Journal of Health Science 2019;28(Suppl 2):S130-S138.

Among the total incidence of chemotherapy-induced anemia (CIA) in epithelial ovarian cancer (EOC) patients treated with paclitaxel/carboplatin regimens of 92.8%, there are 64.4% in moderate to severe CIA which may be lethal. The etiology of moderate to severe CIA is multifactorial, including cumulative dose of paclitaxel and/or carboplatin. There is no previous study to elaborate the risk factors of moderate to severe CIA in these cases, and thus, it was the objectives of this study. It was conducted as a retrospective cohort study in a general hospital after institutional ethical approval. Cases were recruited from in-patient records if all of the inclusion criteria were met, i.e. diagnosed with epithelial ovarian cancer and treated with paclitaxel+carboplatin regimens between 2009 and 2016. Data from all recruited cases included the stages of diseases classified by International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), hemoglobin and hematocrit levels (baseline and within 3 weeks after received chemotherapy in each cycle), chemotherapy cycles, average doses, cumulative doses, etc. Moderate to severe CIA was defined as a hemoglobin level below 10 g/dL within 3 weeks after received chemotherapy. Significant risk factors between groups primarily identified by univariate analysis ($p < 0.05$) were selected for further analysis by backward multivariable logistic regression for a receiver operating characteristic (ROC) curve. There were 82 eligible cases, of whom 45 (54.9%) were categorized as cases with moderate to severe CIA. Backward multivariable logistic regression analysis suggested statistical significances in moderate to severe CIA cases with >50 years ($OR=3.97$; $p=0.008$) and carboplatin cumulative doses of over 3,950 mg ($OR=10.30$; $p=0.044$). ROC curve analysis of the risk factors predicted 74.3% of moderate to severe CIA. In conclusion, EOC cases who were over 50 years treated with cumulative doses of carboplatin of over 3,950 mg were at significant risk and should be further monitored clinically.

Keywords: chemotherapy-induced moderate to severe anemia, epithelial ovarian cancer, paclitaxel plus carboplatin regimen, ROC curve