

นิพนธ์ต้นฉบับ

อุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจาง ในผู้ป่วยโรคมะเร็งนอกระบบโลหิตวิทยา ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลกลาง

จุฬารัตน์ จตุปารีสุทธิ์ พ.บ.*
วารุณี รัตโนทัย พย.บ.**

Abstract Incidence of Anemia in Non-hematologic Malignancy Patients Treated with Systemic Chemotherapy in Bangkok Metropolitan Administration General Hospital.

Chulaporn Jatuparisuthi M.D.*

Warunee Ratanothai B.Ns.**

* Department of Medicine, ** Department of Nursing

Metropolitan Administration General Hospital, Bangkok Province Thailand

J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2010;27:211-221

Objective : To evaluate the incidence of chemotherapy-related anemia and determine risk factors of anemia in non-hematologic malignancy patients.

Method : This study was performed by retrospectively reviewing data from BMA General Hospital's cancer patient medical records during January 2005 to December 2008. Factors to be ascertained were age, gender, co-morbidities, organ of primary cancer, staging, type of chemotherapy, number(s) of cycle treated and management of anemia. We analysed factors correlated with anemia by using odds ratio.

* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลกลาง จังหวัดกรุงเทพฯ

** ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลกลาง จังหวัดกรุงเทพฯ

Result : Of one hundred and forty-six patients treated with chemotherapy, there were thirty-eight patients (2 male and 36 female) developed anemia. Mean patient's age was 57 years. Mean hemoglobin level was 9.3 gram per decilitre. Incidence of anemia was 26.0 Percent. Factors related with anemia were female gender (odds ratio 5.70 (95% CI 0.88 -1.02), stage IV malignancy (odds ratio 4.16 (95% CI 0.19-0.49), and receiving platinum-based chemotherapy (odds ratio 3.22 (95% CI 0.19-0.49). Majority of anemic patients received blood transfusion while only minority obtained erythropoietin.

Conclusion : Chemotherapy-induced anemia was not uncommon condition. Female patients, advanced stage cancer and platinum-based regimen are relevant risk factors. Transfusion was frequent management of anemia in BMA General Hospital.

Keywords : anemia, non-hematologic, malignancy, chemotherapy.

บทนำ

ภาวะโลหิตจางตามนิยามของสมาคมแพทย์โรคมะเร็งทางคลินิกแห่งสหรัฐอเมริกา (American Society of Clinical Oncology) และสมาคมโลหิตแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกา (American Society of Hematology) ว่าจะระดับฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) ต่ำกว่าระดับ 12.0 กรัมต่อเดซิลิตร^{1,2} เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งนอกระบบโลหิตวิทยา พบอุบัติการณ์ของภาวะนี้ถึงร้อยละ 30 (โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย³ จนถึงเกือบร้อยละ 90 (โรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก)⁴ และอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด^{4,5} สาเหตุเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน⁶⁻⁹ ได้แก่ อายุ เพศ โรคร่วม (co-morbidity) ของผู้ป่วย และยิ่งขึ้นกับชนิดและระยะ (staging) ของโรคมะเร็ง ระยะเวลาการดำเนินโรค สูตรยาเคมีบำบัด และจำนวนรอบของยาเคมีบำบัดที่ใช้^{6,10} บางรายงานพบอุบัติการณ์สูงในผู้ป่วยที่ได้รับยา

กลุ่มแพลทินัม¹¹⁻¹³ ยาเคมีบำบัดทำให้เกิดภาวะโลหิตจางได้โดยยับยั้งการสร้างและการเจริญเติบโตของเม็ดเลือดแดง รวมทั้งการสังเคราะห์ฮอร์โมนอิริโทรพอยเอติน (erythropoietin) ที่ไต¹¹ ภาวะนี้ทำให้เกิดผลกระทบต่อผู้ป่วยโรคมะเร็งโดยปรากฏอาการโดยตรง ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย วิงเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ เจ็บหน้าอก อาการซีดเศร้า และคุณภาพชีวิตเสื่อมถอย¹⁴⁻¹⁶ ทั้งยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการถ่ายโลหิต ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งไม่สามารถรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างต่อเนื่องได้ตามแผนการรักษา นอกจากนี้ยังมีผล กระทบทางลบต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคมะเร็ง¹⁷ และยังมีการศึกษาจำนวนมาก ยืนยันว่า ระดับฮีโมโกลบินที่ต่ำกว่า 10.0 กรัมต่อเดซิลิตร ทั้งก่อนและหลังการบำบัดโรคมะเร็ง มีความสัมพันธ์กับการควบคุมโรคมะเร็ง และระยะเวลารอดชีวิตรวม (overall survival) ของผู้ป่วย¹⁸⁻²⁰ จึงมีแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็ง

ของสมาคมแพทย์โรคมะเร็งทางคลินิกแห่งสหรัฐอเมริกา ให้รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดแล้วเกิดภาวะโลหิตจางเมื่อระดับความเข้มข้น ฮีโมโกลบินต่ำกว่า 10.0 กรัมต่อเดซิลิตร

ปัจจุบันมีผู้ป่วยโรคมะเร็งนอกกระบบโลหิตวิทยามารับการบำบัดโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลกลางเป็นจำนวนมากขึ้นทุกปี และพบผลแทรกซ้อนของภาวะโลหิตจางเพิ่มมากขึ้น แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์ดังกล่าวนี้มาก่อน ข้อมูลที่ได้จะช่วยพัฒนาการดูแลรักษาภาวะนี้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อไป

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคมะเร็งนอกกระบบโลหิตวิทยาที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลกลาง ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2548 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2551 โดยมีเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออกดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า

1. ผู้ป่วยโรคมะเร็งนอกกระบบโลหิตวิทยาที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดตั้งแต่หนึ่งรอบขึ้นไป

เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีโรคร่วมในระบบโลหิตวิทยา ก่อนรักษา
2. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์หรืออยู่ระหว่างให้นมบุตร
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อการรักษาโรคอื่นๆ นอกเหนือจากโรคมะเร็ง ได้แก่

โรคภูมิคุ้มกันตัวเองบางชนิด โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

4. ผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางตั้งแต่ก่อนเริ่มรักษา

นิยามตัวแปร

ภาวะโลหิตจาง (chemotherapy-induced anemia) หมายถึง ภาวะที่ระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน (hemoglobin Level) ต่ำกว่า 10.0 กรัมต่อเดซิลิตร จากการตรวจนับเม็ดเลือดสมบูรณ์ (complete blood count; CBC) ด้วยเครื่องตรวจนับเม็ดเลือดอัตโนมัติ (automated system)

โรคมะเร็งนอกกระบบโลหิตวิทยา (non-hematologic malignancy) ได้แก่ โรคมะเร็งที่มีต้นกำเนิด (primary origin) จากอวัยวะต่างๆ ในร่างกายทุกส่วน นอกจากไขกระดูกและต่อมน้ำเหลือง (hemo-and lymphoprogenitor stem cells)

ระยะของโรคมะเร็ง (staging) ได้แก่ การแบ่งระยะของโรคมะเร็งเป็นระยะต่างๆ โดยอาศัยข้อมูลทางพยาธิวิทยาตามระบบของ TNM Staging

จำนวนรอบของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (cycle of chemotherapy) หมายถึงจำนวนครั้งของการบริหารยาเคมีบำบัดให้แก่ผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้กำหนดให้บริหารยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรยาไม่น้อยกว่าหนึ่งรอบ และไม่มากกว่าหกรอบ

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หมายถึง การรักษาด้วยยาสังเคราะห์ (synthetic agents) หรือกึ่งสังเคราะห์ (semi-synthetic agents) ที่ออกฤทธิ์ในการทำลายเซลล์ (cytotoxic agents) ด้วยกลไกต่างๆ โดยมีจุดประสงค์เพื่อการบำบัดรักษาโรคมะเร็ง

วิธีดำเนินการวิจัย

ทำการค้นหา ทบทวน และเก็บรวบรวม ข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่โรงพยาบาลกลาง ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2548 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2551 ในด้านการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดและโรคร่วมที่เกี่ยวข้อง และบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลที่จัดเตรียมไว้

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้โปรแกรม คอมพิวเตอร์สำเร็จรูปทางสถิติ ในการบันทึกและวิเคราะห์ข้อมูล ใช้สถิติเชิงพรรณนาแสดงข้อมูลเชิงปริมาณเป็นค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน พิสัย มัชยฐานตามความเหมาะสม และแสดงข้อมูลเชิงคุณภาพเป็นร้อยละ การเปรียบเทียบปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอุบัติการณ์ใช้การทดสอบ Odds Ratio

ผลการวิจัย

ในระยะเวลา 4 ปีที่ศึกษามีผู้ป่วยโรคมะเร็งนอกระบบโลหิตวิทยาที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลกลางทั้งหมด 186 ราย ในจำนวนนี้ได้รับยาเคมีบำบัด 146 ราย คิดเป็นร้อยละ 78.5 เป็นผู้ป่วยหญิง 118 ราย และผู้ป่วยชาย 28 ราย เป็นอัตราส่วนเพศหญิง : ชาย = 4.2 : 1 ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม 78 ราย (ร้อยละ 52.4) โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย 37 ราย (ร้อยละ 25.3) โรคมะเร็งรังไข่ 15 ราย

ตารางที่ 1 การแจกแจงผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เกิดภาวะโลหิตจาง (n = 38)

	ปัจจัย	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	ชาย	2 (7.1)
	หญิง	36 (30.5)
อายุ	ค่ามัชยฐาน (พิสัย)	55.5 (25 – 84)
	ค่าเฉลี่ย (SD)	57.0 (12.0)

(ร้อยละ 10.2) โรคมะเร็งปอด 9 ราย (ร้อยละ 6.2) และโรคมะเร็งอื่นๆ ได้แก่ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งมดลูก มะเร็งของต่อมเพศ (Malignant Germ Cell tumor; yolk sac tumor) และมะเร็งแพร่กระจายที่ไม่ทราบอวัยวะต้นกำเนิด (Carcinoma of Unknown Primary Sites; CUPs) รวมกัน 7 ราย (ร้อยละ 4.8)

เกิดภาวะโลหิตจางทั้งหมด 38 ราย (ร้อยละ 26.0) แบ่งตามชนิดของโรคมะเร็งดังนี้ มะเร็งเต้านม 20 ราย (ร้อยละ 52.6) มะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง 3 ราย (ร้อยละ 7.8) โรคมะเร็งรังไข่ 7 ราย (ร้อยละ 18.4) โรคมะเร็งปอด 4 ราย (ร้อยละ 10.5) และโรคมะเร็งอื่นๆ 4 ราย (ร้อยละ 10.5) ผู้ป่วยทั้งหมดมีอายุระหว่าง 25-84 ปี อายุเฉลี่ย 57.0 (SD 12.0) ปี มัชยฐาน 55.5 ปี แบ่งตามชนิดของมะเร็งดังนี้ มะเร็งเต้านมอายุระหว่าง 39-76 ปี อายุเฉลี่ย 54.3 (SD 10.3) ปี มะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรงอายุระหว่าง 58-84 ปี อายุเฉลี่ย 69.6 (SD 13.2) ปี มะเร็งรังไข่อายุระหว่าง 51-70 ปี อายุเฉลี่ย 60.2 (SD 7.3) ปี มะเร็งปอดอายุระหว่าง 55-71 ปี อายุเฉลี่ย 64.2 (SD 6.8) ปี มะเร็งอื่นๆ อายุระหว่าง 25-66 ปี อายุเฉลี่ย 48.5 (SD 20.7) ปี โดยผู้ป่วยโรคมะเร็งที่อายุน้อยที่สุดที่ตรวจพบภาวะโลหิตจางเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งของต่อมเพศ (germ cell tumor) มีอายุเพียง 25 ปี ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การแจกแจงผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เกิดภาวะโลหิตจาง (n = 38) (ต่อ)

	ปัจจัย	จำนวน (ร้อยละ)
ระดับความเข้มข้นฮีโมโกลบิน (กรัม / เดซิลิตร)	ค่ามัธยฐาน (พิสัย)	9.4 (8.8 – 9.9)
	ค่าเฉลี่ย (SD)	9.3 (0.5)
	ชนิดของโรคมะเร็ง	
	มะเร็งเต้านม	20 (52.6)
	มะเร็งรังไข่	7 (18.4)
	มะเร็งปอดและหลอดลม	4 (10.5)
	มะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง	3 (7.8)
	มะเร็งอื่น ๆ	4 (10.5)
โรคร่วม (co-morbidities)	ความดันโลหิตสูง	7 (18.4)
	ความดันโลหิตสูง + ไขมันในโลหิตสูง	3 (7.8)
	ไขมันในโลหิตสูง	2 (5.2)
	เบาหวาน	1 (2.6)
	ความดันโลหิตสูง + ไขมันในโลหิตสูง + เบาหวาน	1 (2.6)
	อื่น ๆ	2 (5.2)
	ไม่มีโรคร่วม	12 (31.5)
ระยะของโรคมะเร็ง (staging)	I	0 (0)
	II	11 (28.9)
	III	14 (36.8)
	IV	13 (34.2)

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางมีระดับความเข้มข้นฮีโมโกลบินพิสัย 8.1 - 9.9 กรัมต่อเดซิลิตร เฉลี่ย 9.3 (SD 0.5) กรัมต่อเดซิลิตร มัชยฐาน 9.4 กรัมต่อเดซิลิตร จำแนกตามชนิดของมะเร็ง ดังนี้ มะเร็งเต้านม ค่าเฉลี่ย 9.2 (SD 0.4) กรัมต่อเดซิลิตร มัชยฐาน 9.3 กรัมต่อเดซิลิตร มะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง ค่าเฉลี่ย 9.5 (SD 0.2) กรัมต่อเดซิลิตร มัชยฐาน 9.6 กรัมต่อเดซิลิตร

มะเร็งรังไข่ ค่าเฉลี่ย 9.5 (SD 0.2) กรัมต่อเดซิลิตร มัชยฐาน 9.6 กรัมต่อเดซิลิตร มะเร็งปอด ค่าเฉลี่ย 9.1 (SD 0.7) กรัมต่อเดซิลิตร มัชยฐาน 9.3 กรัมต่อเดซิลิตร มะเร็งอื่น ๆ ค่าเฉลี่ย และมัชยฐาน เท่ากับ 9.2 (SD 0.6) และ 9.3 กรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ศึกษา 38 ราย มีโรคร่วม 16 ราย (ร้อยละ 42.1) เป็นโรคความดันโลหิตสูง

7 ราย (ร้อยละ 18.4) โรคมะเร็งในโลหิตสูง 2 ราย (ร้อยละ 5.2) โรคมะเร็งในโลหิตสูงและไขมันในโลหิตสูง 3 ราย (ร้อยละ 7.8) โรคมะเร็งเบาหวาน 1 ราย (ร้อยละ 2.6) โรคมะเร็งในโลหิตสูง เบาหวานและไขมันในโลหิตสูง 1 ราย (ร้อยละ 2.6) ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิด บี เรื้อรัง 1 ราย (ร้อยละ 2.6) และมียีนมะเร็ง *Brca1* เป็นบวก 1 ราย (ร้อยละ 2.6)

เมื่อพิจารณาระยะของโรคมะเร็งในกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาพบว่า ผู้ป่วยเป็นมะเร็งระยะแพร่กระจายหรือระยะที่สี่ 13 ราย (ร้อยละ 34.2) ระยะที่สาม 14 ราย (ร้อยละ 36.8) ระยะที่สอง 11 ราย (ร้อยละ 28.9) โดยผู้ป่วยระยะที่สองที่เกิดภาวะโลหิตจางนั้นเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม 10 ราย (ร้อยละ 26.3) และผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง 1 ราย (ร้อยละ 2.6) ทั้งสองกลุ่มได้รับยาเคมีบำบัดเสริมทั้งก่อนและหลังผ่าตัด (neo-

adjuvant and adjuvant chemotherapy)

สูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยทั้ง 38 รายได้รับพบว่า เป็นสูตรที่มียาในกลุ่มแอนทราซัยคลินเป็นส่วนประกอบ (anthracycline – based regimen) 18 ราย (ร้อยละ 47.4) สูตรที่มียาในกลุ่มแพลทินัม (platinum – based regimen) 13 ราย (ร้อยละ 34.2) สูตรยาฟลูออโรไพริมิดีนเป็นส่วนประกอบ (fluoro - pyrimidine – based regimen) 3 ราย (ร้อยละ 7.9) สูตรยา cyclophosphamide / methotrexate / 5 - FU; CMF 1 ราย (ร้อยละ 2.6) ยาเจมซัยตาบีนเป็นยาเดี่ยว (gemcitabine single agent) 1 ราย (ร้อยละ 2.6) ยาโทโปทีแคนเป็นยาเดี่ยว (topotecan single agent) 1 ราย (ร้อยละ 2.6) และยาเพมเม็ตเทริกเซตเป็นยาเดี่ยว (pemetrexed single agent) 1 ราย (ร้อยละ 2.6) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยมะเร็งได้รับ (n = 38)

สูตรยาเคมีบำบัด	จำนวน (ร้อยละ)
ประเภทของยาเคมีบำบัด	
ยาเคมีบำบัดหลายตัวรวมกัน (combination chemotherapy)	35 (92.1)
ยาเดี่ยว (single agent chemotherapy)	3 (7.1)
ลักษณะการบริหารยาเคมีบำบัด	
Adjuvant chemotherapy	22 (57.9)
Neoadjuvant chemotherapy	1 (2.6)
Palliative chemotherapy	15 (39.5)
องค์ประกอบของยาเคมีบำบัด (chemotherapy regimens)	
Platinum – based	13 (34.2)
Anthracyclin - based	18 (47.4)
Fluoropyrimidine - based	3 (7.9)
อื่น ๆ	4 (10.5)

จำนวนรอบของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับพบว่า เกิดภาวะโลหิตจางหลังได้รับยาเคมีบำบัด 1 รอบ 7 ราย (ร้อยละ 18.4) 2 รอบ 17 ราย (ร้อยละ 44.7) 3 รอบ 8 ราย (ร้อยละ 21.0) 4 รอบ 5 ราย (ร้อยละ 13.1) และ 6 รอบ 1 ราย (ร้อยละ 2.6) ผู้ป่วยโลหิตจางจากยาเคมีบำบัดได้รับการรักษาด้วยการถ่ายโลหิต 21 ราย (ร้อยละ 55.3) ชะลอการให้ยาเคมีบำบัด 11 ราย (ร้อยละ 28.9) ยาอีริโทรพอยเอติน (erythropoietin) 3 ราย (ร้อยละ

7.9) ยาเม็ดธาตุเหล็ก 2 ราย (ร้อยละ 5.3)

เมื่อนำปัจจัยต่างๆ มาหาความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจาง โดยการคำนวณค่า Odds Ratio พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโลหิตจาง ได้แก่ เพศหญิง มะเร็ง stage IV สูตรยาพลาทินัมเป็นส่วนประกอบ (platinum – based regimen) ได้ยาเคมีบำบัดน้อยกว่า 2 รอบ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะโลหิตจางของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด (n = 38)

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ผู้ป่วยเกิดโลหิตจาง จำนวน	ร้อยละ	OR (95% CI)
อายุ (ปี)				
< 70	130	33	25.4	0.74 (0.02 – 0.24)
≥ 70	16	5	31.3	
เพศ				
ชาย	28	2	7.1	5.70 (0.88 – 1.02)
หญิง	118	36	30.5	
โรคร่วม (co – morbidity)				
ไม่มี	97	23	23.7	1.42 (0.24 – 0.55)
มี	49	15	30.6	
ระยะของมะเร็ง (staging)				
ต่ำกว่า Stage IV	121	25	20.7	4.16 (0.19 – 0.49)
Stage IV	25	13	52.0	
สูตรยาเคมีบำบัด				
non platinum - based	118	25	21.2	3.22 (0.19 – 0.49)
platinum - based	28	13	46.4	
จำนวนรอบ (cycle)				
≤ 2	78	24	30.8	1.71 (0.48 – 0.78)
> 2	68	14	20.6	

วิจารณ์

อุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ในการศึกษาที่พบร้อยละ 26.0 ต่ำกว่าการศึกษาของศุทธิณี อิทธิเมทิน²¹ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า พบ ร้อยละ 61.1 เมื่อแยกตามชนิดของโรคมะเร็งพบว่าอุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่และมะเร็งปอดเท่ากับร้อยละ 52.6, 18.4 และ 10.5 ตามลำดับ แตกต่างจากการศึกษาอ้างอิงที่พบอุบัติการณ์สูงในผู้ป่วยมะเร็งปอด ศีรษะและคอ และมะเร็งของเนื้อเยื่ออ่อน (sarcoma) มากกว่า²¹ อธิบายได้ว่าอุบัติการณ์ที่แตกต่างกันเนื่องจากการให้คำจำกัดความภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็งแตกต่างกัน ในประเทศไทยยังไม่มี การให้คำจำกัดความภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็งว่าอยู่ที่ระดับใด ได้แต่ถือตามคำจำกัดความของสมาคมโลหิตวิทยาในประเทศสหรัฐอเมริกาบ้างของประเทศในแถบยุโรปบ้าง ซึ่งไม่ตรงกันทีเดียว อย่างไรก็ตาม หากถือเอาระดับความเข้มข้นฮีโมโกลบินที่ต่ำกว่า 10.0 กรัมต่อเดซิลิตรซึ่งเป็นภาวะโลหิตจางที่ต้องได้รับการรักษาตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งของสมาคมแพทย์โรคมะเร็งทางคลินิกแห่งสหรัฐอเมริกาและสมาคมโลหิตแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกา (ASCO / ASC Clinical Practice Guidelines for Treatment of Cancer Anemic Patients 2010)¹⁻² แล้ว ก็ยังพบอุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางในการศึกษาที่ต่ำกว่าการศึกษาอ้างอิงอยู่พอสมควร ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมในการศึกษานี้มีสัดส่วนที่สูงกว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด และอวัยวะสืบพันธุ์สตรีทำให้อุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางผันแปรตามไปด้วย

ปัจจัยที่มีผลต่ออุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางมากที่สุด คือ เพศ พบว่าผู้ป่วยเพศหญิงเกิดภาวะโลหิตจางมากกว่าเพศชาย อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (มากกว่าร้อยละ 70) เป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ ซึ่งเป็นผู้ป่วยเพศหญิง ทำให้สัดส่วนของผู้ป่วยเพศหญิงมีมากกว่าเพศชาย อาจทำให้ค่าสถิติที่ได้โน้มเอียงไปทางนั้น

ปัจจัยต่อมาได้แก่ ระยะของโรคมะเร็งพบว่า ผู้ป่วยมะเร็ง Stage IV มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะโลหิตจางจากยาเคมีบำบัดมากกว่าผู้ป่วยมะเร็งระยะที่ต่ำกว่า Stage IV อธิบายได้ว่าอุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางจะสูงขึ้นเมื่อโรคมะเร็งดำเนินไปในทางเลวลง⁹ อาจเนื่องจากผู้ป่วยโรคมะเร็ง Stage IV ส่วนใหญ่มี performance status ไม่ดี อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังไม่อาจแยกได้ว่าภาวะโลหิตจางที่เกิดขึ้นนั้นเกิดจากโรคมะเร็งเลวลงเอง หรือเกิดจากผลของยาเคมีบำบัดที่มีต่อการสร้างเม็ดโลหิตแดงของไขกระดูก

ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มียากลุ่มพลาตินัมเป็นส่วนประกอบ (platinum – based chemotherapy) เกิดภาวะโลหิตจางมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลุ่มพลาตินัม สอดคล้องการศึกษาอ้างอิง^{6,8,13,21} อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่ในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม และได้รับยาสูตรที่มีแอนทราซัยคลินเป็นส่วนประกอบ (anthracyclin - based regimens) โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มียากลุ่มพลาตินัมเป็นส่วนประกอบ เมื่อลองวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะโลหิตจางกับการได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มียากลุ่มแอนทราซัยคลินเป็นส่วนประกอบก็พบว่าค่า odds ratio เท่ากับ 1.01 ซึ่งยังต่ำกว่ากรณี

ที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่มพลาตินัม แสดงให้เห็นว่าการได้รับยากลุ่มพลาตินัมสัมพันธ์กับภาวะโลหิตจางของผู้ป่วยโรคมะเร็งในการศึกษานี้จริง

การศึกษานี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเกิดภาวะโลหิตจางเมื่อได้รับยาเคมีบำบัดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 รอบ ซึ่งพบทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มแอนทราซัยคลินและยากลุ่มพลาตินัม โดยกลุ่มพลาตินัมพบมากกว่า แม้ผู้ป่วยจากการศึกษาอ้างอิงจะมีความเสี่ยงต่อภาวะโลหิตจางเพิ่มมากขึ้นเมื่อจำนวนครั้งของการได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มมากขึ้นไม่ว่าจะเป็นยาในกลุ่มใดก็ตาม²² การศึกษานี้ยังไม่สามารถอธิบายความสัมพันธ์นี้ได้ชัดเจนพอ ควรออกแบบการศึกษาที่สามารถระบุถึง จำนวนสูตร (lines) จำนวนครั้ง (cycles) รวมทั้งขนาดยา (actual dosage) ที่แท้จริงของยาเคมีบำบัดในแต่ละสูตรที่ผู้ป่วยเคยได้รับน่าจะตอบคำถามถึงความสัมพันธ์นี้ได้ว่าเป็นจริงหรือไม่

การรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดพบว่าส่วนใหญ่ยังเป็นการถ่ายโลหิต (ร้อยละ 55.3) และชะลอการให้ยาเคมีบำบัดออกไป (ร้อยละ 28.9) ซึ่งการรักษาทั้งสองล้วนมีความเสี่ยง ได้แก่ การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการถ่ายโลหิต การติดเชื้อ และผู้ป่วยไม่ได้รับยาเคมีบำบัดตรงตามกำหนด ซึ่งมีผลกระทบต่ออัตราการตอบสนองต่อการบำบัดโรคมะเร็ง คุณภาพชีวิต และระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง ยาอีริโทรพอยเอตินเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าพิจารณามากขึ้นในอนาคต เนื่องจากปัจจุบันมียาอีริโทรพอยเอตินทั้งยาต้นแบบ และยา generic ในหลายรูปแบบ หลายขนาด และราคาไม่แพง ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และทำให้การ

บำบัดโรคมะเร็งประสบผลสำเร็จมากขึ้นด้วย

สรุป

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลกลางเกิดภาวะโลหิตจางต่ำกว่าอุบัติการณ์ทั่วไป แต่ยังพบอุบัติการณ์สูงในผู้ป่วยบางกลุ่มได้แก่ ผู้ป่วยเพศหญิง ผู้ป่วยมะเร็ง Stage IV และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มพลาตินัมเป็นส่วนประกอบ (platinum – based regimen) การรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็งส่วนใหญ่ยังเป็นการถ่ายโลหิต ผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ได้รับยาอีริโทรพอยเอติน ข้อมูลเบื้องต้นที่ได้จากการศึกษานี้จะช่วยพัฒนางานบริการผู้ป่วยโรคมะเร็งนอกระบบโลหิตวิทยาของโรงพยาบาลกลางให้มีประสิทธิภาพต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ นายแพทย์ชูวิทย์ ประดิษฐบาทุกา ผู้อำนวยการโรงพยาบาลกลาง ที่อนุญาตให้ทำวิจัย และนำเสนอผลงานฉบับนี้ขอขอบคุณ นายแพทย์ธีรยุทธ นัมคณิสสรณ์ ที่ช่วยตรวจทานงานวิจัย และขอบคุณทีมสหสาขาวิชาชีพ โรงพยาบาลกลางที่ช่วยกันดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Clinical Oncology / American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:4996-5010.

2. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of Epoetin in Patients With Cancer: Evidence – based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol.* 2002 ;20:4083-107.
3. Dunne JR, Gannon CJ, Osborn TM, Taylor MD, Malone DL, Napolitano LM, et al. Preoperative anemia in colon cancer: assessment of risk factors. *Am Surg.* 2002;68(6):582-87.
4. Pujade – Lauraine E, Gascon P. The Burden of Anaemia in patients with cancer . *Oncology* 2004;67 (Suppl 1) :1-4.
5. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of Cancer - related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol.*2003;14(4) :511-19.
6. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy – induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91 (19):1616-34.
7. Smith RE Jr, Tchekmedyian S. Practitioner’s practical model for managing cancer – related anemia. *Oncology (Williston Park).* 2002;16 (Suppl 10): 55-63.
8. Seshadri T, Prince HM, Bell DR, Coughlin PB, James PP, Richardson GE, et al. The Australian Cancer Anemia Survey: a snapshot of anaemia in adult patients with cancer. *Med J Aust.* 2005; 182(9):453-7.
9. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 (Suppl 7A):11-26s.
10. Skillings JR, Sridhar FG, Wong C, Paddock L. The Frequency of Red Cell Transfusion for Anemia in Patients Receiving Chemotherapy. *Am J Clin Oncol.* 1993;16(Suppl 1):22-5.
11. Langer CJ, Choy H, Glaspy JA, Colowick A. Standards of care for anemia management in oncology focus on lung carcinoma. *Cancer.* 2002;95:613-23.
12. Morere JF, Role of epoetin in the management of anaemia in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2004;46: 149-56.
13. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S, Astoul P, Baldeyrou P, Bardet E, et al. Standards, options and recommendations for the management of non – small cell lung cancer patients. *Bull Cancer.* 2003; 90:151-66.
14. Glaspy J. Anemia and fatigue in cancer patients. *Cancer.* 2001;92(Suppl 6):1719 -24.
15. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer–related anemia with erythropoietic

- agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol.* 2003;14:511-9.
16. Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2004;15:979-86.
17. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer.* 2001;91:2214-21.
18. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive stage non – small cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 1991;9:1618-26.
19. Nisman B, Barak V, Hubert A, Kaduri L, Lyass O, Baras M, et al. Prognostic factors for survival in metastatic breast cancer during first – line paclitaxel chemotherapy. *Anticancer Res.* 2003;23 (2C):1939-42.
20. Dunst J, Kuhnt T, Strauss HG, Krause U, Pelz T, Koelbl H, et al. Anemia in cervical cancers impact on survival, pattern of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:778-87.
21. Ithimakin S, Srimuninnimit V. Cancer Anemia Survey in Division of Medical Oncology at Siriraj Hospital (CAS). *J Med Assoc Thai.* 2009;92 (Suppl 2):S 110-8.
22. Ludwig H, Van Belle S, Barrett – Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004;40:2293-306.