

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลแพร์

ทิพวรรณ เทียมแสน¹

ปรียาภรณ์ วรรณตอน²

ศิริลักษณ์ ปัญโญ²

บทคัดย่อ

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตพบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เนื่องจากไขกระดูกถูกกดการทำงาน ทำให้แพทย์อาจต้องปรับลดขนาดยา หรือเลื่อนวงรอบการให้ยาออกไป และผู้ป่วยอาจต้องนอนโรงพยาบาลในกรณีมีอาการรุนแรง ทำให้ส่งผลกระทบต่อการรักษา การแพร่กระจายของโรค และคุณภาพชีวิต การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจากการได้รับยาเคมีบำบัด โดยการศึกษาเชิงพรรณนาด้วยการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลแพร์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2555 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 จำนวน 220 ราย เพื่อค้นหาข้อมูลการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต ประกอบด้วยภาวะโลหิตจาง (anemia) เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) และเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) แล้ววิเคราะห์หาอุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนทั้ง 4 แบบ ผลการศึกษาพบว่า อุบัติการณ์ของภาวะ anemia พบมากที่สุด (ร้อยละ 100) ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา docetaxel และ paclitaxel สำหรับภาวะ leukopenia และ neutropenia พบมากที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel ในสัดส่วนร้อยละ 100 และร้อยละ 64.71 ตามลำดับ ภาวะแทรกซ้อนที่พบน้อยที่สุดคือ ภาวะ thrombocytopenia โดยพบเพียงร้อยละ 11.76 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel ด้านความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรพบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบความรุนแรงสูงสุดของภาวะ anemia (ระดับ 3) ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา FAC และ AC ความรุนแรงสูงสุดของภาวะ leukopenia (ระดับ 3) พบในกลุ่มที่ได้รับสูตรยา FAC และ paclitaxel ส่วนความรุนแรงสูงสุดของทั้งภาวะ neutropenia (ระดับ 4) และภาวะ thrombocytopenia (ระดับ 3) พบในกลุ่มที่ได้รับสูตรยา FAC ผลการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุกราย ควรได้รับการประเมินและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตอย่างสม่ำเสมอ (วารสารโรคมะเร็ง 2562;39:121-132)

คำสำคัญ: เคมีบำบัด โลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ

¹ วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนี แพร์ ² โรงพยาบาลแพร์

Hematological Toxicity in Breast Cancer Patients undergoing Chemotherapy at Phrae Hospital

by Tipawan Tiemsan¹, Preeyaporn Wacton², Siriluk Panyo²

¹Boromarajonani College of Nursing, Phrae, ²Phrae Hospital

Abstract Hematological toxicity related to bone marrow suppression is a common treatment complication of patients undergoing chemotherapy. This may cause dose adjustment, delay treatment, or hospitalization, leading to diminished treatment efficacy, clinical status and quality of life. The objective of this descriptive retrospective study was to examine the incidence and severity of hematologic toxicity among breast-cancer patients undergoing chemotherapy. Two hundred and twenty (220) patients underwent chemotherapy at the Chemotherapy Unit, Phrae Hospital, between January 2012 and December 2016. Data collected from patients' records were reviewed for hematological toxicity, comprising anemia, leukopenia, neutropenia, and thrombocytopenia. The incidence and severity of hematological toxicity were analyzed. The findings showed that the highest incidence of anemia was observed in 100% of patients treated with docetaxel and paclitaxel protocols, with leukopenia and neutropenia of 100% and 64.71%, respectively, among patients treated with the paclitaxel protocol. The lowest incidence of thrombocytopenia was found in 11.76% of cases treated with the paclitaxel protocol. The severity of hematological toxicity varied significantly across chemotherapy regimens; the highest severity of anemia (grade 3) was observed among patients treated with the fluorouracil, doxorubicin (Adriamycin), and cyclophosphamide (FAC) and AC protocols, with grade 3 leukopenia in FAC and paclitaxel protocols; both grade 4 neutropenia and grade 3 thrombocytopenia were observed among patients treated with the FAC protocol. It is suggested that hematologic-toxicity complications should be examined regularly and cautiously for breast-cancer patients undergoing chemotherapy. (*Thai Cancer J* 2019;39:121-132)

Keywords: chemotherapy, anemia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสุขภาพของผู้หญิงทั่วโลก มีรายงานการพบอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 16 ของโรคมะเร็งในผู้หญิง เช่นเดียวกับประเทศไทยที่พบโรคมะเร็งชนิดนี้สูงถึง 28.6 ต่อประชากรแสนคน และเป็นอันดับหนึ่งของโรคมะเร็งที่พบในผู้หญิง^{1,2} ปัจจุบันการรักษามะเร็งเต้านมมีความก้าวหน้าไปมาก สามารถรักษาให้หายหรือควบคุมการเติบโตของก้อนมะเร็งได้ ซึ่งวิธีการรักษาหลักที่ช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาว ประกอบด้วย การผ่าตัด รังสีรักษา และเคมีบำบัด^{3,4} โดยทีมแพทย์จะพิจารณาเลือกใช้วิธีการรักษา

จากปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ ชนิดและระยะของโรคมะเร็ง อายุ ภาวะสุขภาพ และโรคประจำตัวอื่น ๆ ของผู้ป่วย รวมทั้งพิจารณาถึงความสมดุลระหว่างผลไม่พึงประสงค์กับประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ เช่น อาจใช้วิธีการรักษาหลักร่วมกับการใช้ฮอร์โมน อิมมูน และการให้ยาต้านมะเร็งแบบมุ่งเป้า (target therapy) ร่วมด้วย เพื่อหวังผลการรักษาให้หายขาด (curative) ควบคุมขนาดก้อนมะเร็งและไม่ให้แพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น หรือประคับประคองอาการผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายให้ทุกข์ทรมานน้อยที่สุดและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น⁴⁻⁶

เคมีบำบัดเป็นหนึ่งในวิธีการรักษามะเร็งเต้านม

ที่มีประสิทธิภาพที่มักใช้ควบคู่กับการผ่าตัด ทั้งรูปแบบของการให้ก่อนเพื่อช่วยลดขนาดของก้อนมะเร็งให้เล็กลงก่อนการผ่าตัด หรือให้ภายหลังจากการผ่าตัด เพื่อช่วยกำจัดเซลล์มะเร็งที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย ออกนอกเต้านมและต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง ซึ่งการผ่าตัดไม่สามารถกำจัดออกไปได้หมด โดยหวังผลให้สามารถลดจำนวนเซลล์มะเร็งลงให้ได้มากที่สุด เพื่อช่วยให้หายขาดจากโรค ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ และช่วยให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น^{7,8} อย่างไรก็ตาม แม้ยาเคมีบำบัดจะมีประโยชน์ในการช่วยทำลายเซลล์มะเร็งได้ทุกส่วนของร่างกาย และช่วยให้ผลการรักษามีประสิทธิภาพมากกว่าการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือฉายรังสีเพียงวิธีเดียว แต่เนื่องจากยาเคมีบำบัดไม่สามารถแยกเซลล์มะเร็งออกจากเซลล์ปกติ โดยเฉพาะเซลล์ปกติของร่างกายที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น เซลล์ไขกระดูก เยื่อบุทางเดินอาหาร รากผม เล็บ เซลล์เหล่านี้จึงมักได้รับผลกระทบจากเคมีบำบัด และก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ หรือภาวะแทรกซ้อนต่อผู้ป่วยหลายประการ ได้แก่ ภาวะซีด เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร มีไข้ มีแผลในเยื่อบุทางเดินอาหาร ผื่นร่วง เล็บดำ เป็นต้น ซึ่งความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนที่พบในผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับชนิด ปริมาณ วิธีการให้ยา และปัจจัยของตัวผู้ป่วยเอง⁸⁻¹⁰

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตพบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เนื่องจากไขกระดูกเป็นเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเป็นจำนวนมากและรวดเร็ว จึงทำให้ถูกยาเคมีบำบัดกดการทำงาน ส่งผลให้มีการผลิตเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง และ

เกล็ดเลือดได้น้อยลง โดยเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดจะลดจำนวนลงถึงระดับต่ำสุดภายในระยะเวลา 7-14 วัน และเม็ดเลือดแดงจะลดสู่ระดับต่ำสุดภายในระยะ 3-4 สัปดาห์หลังจากได้ยาเคมีบำบัด หลังจากนั้นจะค่อย ๆ เพิ่มจำนวนสู่ระดับปกติ ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงต่ำจะส่งผลให้มีอาการอ่อนเพลีย ซีด เวียนศีรษะ ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นเร็ว ปวดศีรษะ¹¹⁻¹⁴ และหากมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจะส่งผลให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อได้ง่ายกว่าปกติ และในผู้ป่วยที่ภาวะของเกล็ดเลือดต่ำจะทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายหยุดยาก ซึ่งหากผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว แพทย์อาจต้องพิจารณาขนาดยาเคมีบำบัดหรือเลื่อนระยะเวลาของการให้ยาออกไป ส่งผลให้ประสิทธิภาพการรักษาโรคลดลงหรือเกิดความล้มเหลวของการรักษา เซลล์มะเร็งมีโอกาสแพร่กระจายมากขึ้น และผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตลดลง^{9,15,16} นอกจากนี้บางรายจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มขึ้น เช่น ต้องได้รับเลือด ยาปฏิชีวนะ หรือยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ล้วนแต่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและต้นทุนการรักษาพยาบาล

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตมีโอกาสเกิดกับผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาเคมีบำบัด แต่หากผู้ป่วยได้รับคำแนะนำให้ดูแลตนเองอย่างถูกต้องระหว่างการรักษา ยาเคมีบำบัด ก็จะช่วยป้องกันหรือชะลอเวลาให้เกิดข้างลงหรือลดความรุนแรงลงได้ และหากทีมผู้ให้การรักษาพยาบาลสามารถประเมินภาวะนี้ตั้งแต่ในระยะแรกหรือความรุนแรงต่ำ ก็จะช่วยให้อาการทุเลาลง ผู้ป่วยได้ง่ายและรวดเร็วกว่าภาวะแทรกซ้อนที่มีระดับรุนแรงสูง^{5,6} พยาบาลผู้ปฏิบัติการบริหารยาเคมีบำบัด ซึ่งเป็นบุคลากรที่ให้การดูแลผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับ

ยาเคมีบำบัดอย่างใกล้ชิด นอกจากจะต้องเป็นผู้ที่มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยาเคมีบำบัด และวิธีการบริหารยาเคมีบำบัดที่ถูกต้องแล้ว ยังต้องสามารถบริหารจัดการเพื่อป้องกันและบรรเทาความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตได้ด้วย หน่วยเคมีบำบัดโรงพยาบาลแพร์ ให้บริการดูแลรักษาผู้ป่วยเต้านมด้วยยาเคมีบำบัดมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาประกอบด้วย AC protocol, FAC protocol, CMF protocol, docetaxel protocol และ paclitaxel protocol แต่ยังไม่เคยทำการศึกษาการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การทราบถึงข้อมูลดังกล่าว จะมีประโยชน์ต่อทีมดูแลรักษาผู้ป่วยเพื่อใช้เป็นแนวทางในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต พัฒนารูปแบบการดูแลและการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยให้สามารถดูแลตนเองได้อย่างถูกต้อง เพื่อป้องกันหรือบรรเทาความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อน มีภาวะสุขภาพที่จะสามารถรับยาเคมีบำบัดได้ตามวงรอบ มีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดี รวมทั้งช่วยลดต้นทุนการรักษาพยาบาลทั้งระดับครอบครัวและภาพรวมของระบบบริการสาธารณสุข

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้คือ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้ารับการรักษาดูแลด้วยยาเคมีบำบัด ณ หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลแพร์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.

2555-เดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 จำนวน 220 ราย ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) ได้แก่ เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีโรคร่วมทางระบบโลหิตวิทยา ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด และได้รับยาเคมีบำบัดครบจำนวนครั้งตามแผนการรักษาของแพทย์ และกำหนดเกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) คือ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ครบจำนวนครั้งตามแผนการรักษาของแพทย์ ถูกส่งต่อไปรับการรักษาที่อื่น หรือเสียชีวิตระหว่างรับการรักษา โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลแพร์ (เอกสารการรับรอง 10/2558 ลงวันที่ 12 พฤษภาคม 2558)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การศึกษานี้เก็บรวบรวมข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยจากเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับการรักษาดูแลด้วยยาเคมีบำบัด ที่หน่วยเคมีบำบัดของโรงพยาบาลแพร์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2555 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 จำนวน 220 ราย ประกอบด้วย อายุ ดัชนีมวลกาย ระยะของมะเร็งเต้านม ชนิดของการผ่าตัด ชนิดยาด้านการอาเจียน สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ (5 สูตร ได้แก่ AC, FAC, CMF, docetaxel และ paclitaxel) โรคร่วม และการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต ได้แก่ ภาวะ anemia, leukopenia, neutropenia และ thrombocytopenia โดยแบ่งระดับความรุนแรงออกเป็น 5 ระดับ คือ ระดับต่ำสุด (ระดับ 1) จนถึงระดับสูงสุด (ระดับ 5) ตามเกณฑ์ของ Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology

Criteria for Adverse Events, (CTCAE) Version 3.0¹⁷

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (retrospective-descriptive design) วิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยด้วยค่าจำนวนและร้อยละ วิเคราะห์ความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต ได้แก่ anemia, leukopenia, neutropenia และ thrombocytopenia ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้ง 5 สูตรด้วยสถิติ nonparametric test for trend และกำหนดค่า P ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยา

เคมีบำบัดที่หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลแพร่ ระหว่างปี พ.ศ. 2555-2559 มีจำนวน 220 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 74.09) มีอายุระหว่าง 30-59 ปี ร้อยละ 55.91 มีดัชนีมวลกายก่อนรับยาเคมีบำบัดในระดับปกติ ร้อยละ 68.18 ป่วยด้วยมะเร็งเต้านมระยะที่ 2 ร้อยละ 81.36 ได้รับการผ่าตัดชนิด modified-radical mastectomy ร้อยละ 61.36 ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัด FAC ร้อยละ 83.18 ได้รับยาต้านการอาเจียน (pre-medication) แบบสูตรผสมระหว่างยา ondansetron, dexamethasone, chlorpheniramine และ ranitidine และร้อยละ 26.82 พบมีโรคร่วมดังรายละเอียดในตารางที่ 1

อุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อน

ทางระบบโลหิตที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการ

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง (n=220)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
อายุ (ปี)	
15-29	4 (1.82)
30-59	163 (74.09)
60 ปีขึ้นไป	53 (24.09)
ดัชนีมวลกายก่อนรับยา	
น้อยกว่าปกติ (12-18.49)	17 (7.73)
ปกติ (18.50-24.99)	123 (55.91)
มากกว่าปกติ (25.00-40)	80 (36.36)
ระยะของโรค	
ระยะที่ 1	16 (7.27)
ระยะที่ 2	150 (68.18)
ระยะที่ 3	40 (18.18)
ระยะที่ 4	14 (6.36)

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง (n=220) (ต่อ)

ลักษณะ	จำนวน (ร้อยละ)
ชนิดของการผ่าตัด	
Modified Radical Mastectomy	179 (81.36)
Mastectomy with Axillary Dissection	3 (1.36)
Mastectomy with Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy	33 (15.00)
Breast Conservation Therapy	2 (0.91)
Breast Conservation Therapy with Axillary Lymph Node Dissection	3 (1.36)
สูตรยาเคมีบำบัด	
FAC	135 (61.36)
AC	50 (22.73)
Paclitaxel	17 (7.70)
CMF	12 (5.45)
Docetaxel	6 (2.73)
ยาต้านอาการคลื่นไส้อาเจียน	
Ondansetron + Dexamethasone + Chlorpheniramine + Ranitidine	183 (83.18)
Metoclopramide	27 (12.27)
Ondansetron	9 (4.09)
Ondansetron + Dexamethasone	1 (0.45)
โรคร่วม	
ไม่มีโรคร่วม	161 (73.18)
ความดันโลหิตสูง	19 (8.64)
ไทรอยด์	3 (1.36)
เบาหวาน	2 (0.91)
ไขมันในเลือดสูง	2 (0.91)
จิตเภท	1 (0.45)
ความดันโลหิตสูงร่วมกับโรคอื่น	28 (12.73)
เบาหวานร่วมกับโรคอื่น	4 (1.82)

FAC: 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamide, AC: Doxorubicin + Cyclophosphamide, CMF: Cyclophosphamide + Methotrexate + 5-Fluorouracil

รักษาด้วยยาเคมีบำบัด 5 สูตร คือ AC, FAC, CMF, docetaxel และ paclitaxel พบว่าภาวะ anemia พบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุกสูตร โดยพบอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา docetaxel และ paclitaxel และพบร้อยละ 93.43, 92.67 และ 83.33 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา FAC, AC และ CMF ตามลำดับ และมีระดับความรุนแรงที่เกิดจากยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรแตกต่างกัน ($P<0.001$) คือมีความรุนแรงสูงสุดระดับ 3 จากสูตรยา AC และ FAC และความรุนแรงสูงสุดระดับ 2 จากสูตรยา CMF, docetaxel และ paclitaxel (ตารางที่ 2)

ภาวะ leukopenia พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุกสูตรเช่นเดียวกันกับภาวะ anemia โดยพบอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel และพบร้อยละ 66.66, 55.48 และ 44.47 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา CMF, FAC และ AC ตามลำดับ สูตรยาที่พบภาวะ leukopenia น้อยที่สุดได้แก่ สูตรยา docetaxel โดยพบเพียงร้อยละ 16.67 และพบระดับความรุนแรงที่เกิดจากยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรแตกต่างกัน ($P=0.001$) โดยพบความรุนแรงสูงสุดระดับ 3 จากสูตรยา paclitaxel และ FAC ความรุนแรงสูงสุดระดับ 2 จากสูตรยา AC และ CMF ส่วนสูตรยา docetaxel ก่อให้เกิดภาวะ leukopenia รุนแรงสูงสุดระดับ 1 (ตารางที่ 2)

ภาวะ neutropenia พบอุบัติการณ์มากที่สุด ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร paclitaxel (ร้อยละ 64.71) รองลงมาในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา FAC, AC และ CMF ในสัดส่วนร้อยละ 29.8, 16.67 และ 8.33 ตามลำดับ สูตรยาที่ไม่พบภาวะ neutropenia คือ สูตรยา

docetaxel และพบระดับความรุนแรงที่เกิดจากยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรแตกต่างกัน ($P=0.001$) โดยพบความรุนแรงสูงสุดระดับ 4 จากสูตรยา FAC ความรุนแรงสูงสุดระดับ 3 จากสูตรยา AC และ paclitaxel ส่วนสูตรยา CMF ก่อให้เกิดภาวะ neutropenia รุนแรงสูงสุดระดับ 1 (ตารางที่ 2)

ภาวะ thrombocytopenia เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบทั้งอุบัติการณ์และความรุนแรงน้อยที่สุด โดยพบในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel, FAC และ AC ร้อยละ 11.76, 6.57 และ 2.08 ตามลำดับ และไม่พบภาวะนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา docetaxel และ CMF และพบว่าระดับความรุนแรงที่เกิดจากยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรแตกต่างกัน ($P=0.002$) โดยพบความรุนแรงสูงสุดระดับ 3 จากสูตรยา FAC ความรุนแรงสูงสุดระดับ 2 จากสูตรยา paclitaxel และรุนแรงสูงสุดระดับ 1 จากสูตรยา AC ดังรายละเอียดในตารางที่ 2

วิจารณ์และสรุป

จากผลการศึกษานี้พบว่า ภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตทั้ง 4 แบบ มีโอกาสเกิดได้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทุกราย กล่าวคือ พบภาวะ anemia ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุกสูตร และมีอุบัติการณ์มากที่สุดถึงร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา docetaxel และ paclitaxel มีความรุนแรงสูงสุดระดับ 3 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา AC และ FAC สอดคล้องกับผลการทบทวนงานวิจัยในอดีตที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ anemia จากการรับยาเคมีบำบัด Groopman E และ Itri LM¹⁸ พบว่า ยาเคมีบำบัดสูตร docetaxel และ paclitaxel

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์และความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต จำแนกตามสูตรยาเคมีบำบัด (n=220)

ภาวะ แทรก ซ้อน	สูตรยา										P
	AC		FAC		CMF		Docetaxel		Paclitaxel		
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
Anemia											
ไม่เกิด	16	8.33	54	6.57	12	16.67	0	0	0	0	<0.001
ระดับ 1	88	45.83	390	47.45	36	50.00	18	50.00	36	17.65	
ระดับ 2	76	39.58	342	41.61	24	33.33	18	50.00	168	82.35	
ระดับ 3	12	6.25	36	4.38	0	0	0	0	0	0	
ระดับ 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Leukopenia											
ไม่เกิด	108	56.25	360	43.80	24	33.33	30	83.38	0	0	0.001
ระดับ 1	80	41.67	402	48.91	42	58.33	6	16.67	120	58.82	
ระดับ 2	4	2.08	54	6.57	6	8.33	0	0	72	35.29	
ระดับ 3	0	0	6	0.73	0	0	0	0	12	5.88	
ระดับ 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Neutropenia											
ไม่เกิด	160	83.33	582	70.20	66	91.67	36	100.00	72	35.29	0.001
ระดับ 1	20	10.42	150	18.25	6	8.33	0	0	84	41.18	
ระดับ 2	8	4.17	60	7.30	0	0	0	0	36	17.65	
ระดับ 3	4	2.08	18	2.19	0	0	0	0	12	5.88	
ระดับ 4	0	0	12	1.46	0	0	0	0	0	0	
Thrombocytopenia											
ไม่เกิด	188	97.92	768	93.43	72	100.00	36	100.00	180	88.24	0.002
ระดับ 1	4	2.08	36	4.38	0	0	0	0	12	5.88	
ระดับ 2	0	0	12	1.46	0	0	0	0	12	5.88	
ระดับ 3	0	0	6	0.73	0	0	0	0	0	0	
ระดับ 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

FAC: 5-Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamide, AC: Doxorubicin + Cyclophosphamide, CMF: Cyclophosphamide + Methotrexate + 5-Fluorouracil

ก่อให้เกิดภาวะ anemia รุนแรงสูงสุดถึงระดับ 4 เช่นเดียวกับการศึกษาของ Xu H และคณะ¹⁹ ที่พบว่ายาเคมีบำบัดที่มี AC เป็นส่วนประกอบ ก่อให้เกิดภาวะ anemia ที่มีความรุนแรงสูงสุดถึงระดับ 3 และการศึกษาของ จุฬารัตน์ จตุพรวิสุทธิ์และวารุณี รัตโนทัย¹⁴ ที่พบว่า สูตรยาที่ก่อให้เกิดภาวะ anemia มากที่สุดได้แก่ ยาเคมีบำบัดกลุ่มแอนทราซัยคลิน (anthracycline - based) โดยเริ่มพบอุบัติการณ์หลัง การได้รับยาเพียง 1 รอบ อุบัติการณ์ของภาวะ anemia ที่พบจากการศึกษาครั้งนี้ สูงกว่าอุบัติการณ์ที่พบจาก

ผลการศึกษาแบบไปข้างหน้าของ สุทธิณี อธิเมสินทร์ และ วิชัย ศรีมนินทรนิมิต²⁰ ที่พบอุบัติการณ์ของภาวะ anemia ร้อยละ 61.1 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัด และมีอุบัติการณ์สะสมและระดับความรุนแรงเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 19.5 หลังการได้รับยาครั้งที่ 1 เป็นร้อยละ 46.7 หลังการรับยาครั้งที่ 5 ความรุนแรงเพิ่มจากระดับ 2 เป็นระดับ 3 และยังมีการศึกษาพบว่า ภาวะโลหิตจางส่งผลให้โรคมะเร็งมีการกลับเป็นซ้ำเพิ่มขึ้น และมีอัตราการรอดชีพโดยรวมลดลง²¹

ภาวะ leukopenia และ neutropenia เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบอุบัติการณ์และความรุนแรงค่อนข้างสูงเช่นเดียวกัน ในการศึกษาที่พบอุบัติการณ์ของภาวะ leukopenia สูงถึงร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel และพบความรุนแรงสูงสุดระดับ 3 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา FAC และ paclitaxel สำหรับอุบัติการณ์ของภาวะ neutropenia พบสูงสุตร้อยละ 64.70 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel และมีความรุนแรงสูงสุดถึงระดับ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา FAC สอดคล้องกับการศึกษาของ Hashiguchi Y และคณะ²² ที่พบว่า การได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม Taxanes มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็ง โดยมีอัตราการเกิดเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องสัมพันธ์กับจำนวนรอบของการได้รับยาเคมีบำบัด จากร้อยละ 20 หลังการได้รับยาครบที่ 1 เป็นร้อยละ 56.0 หลังการรับยาครบที่ 2 อภิขญา ลือพีช และขวัญจิต ด่านวิไล²³ พบภาวะ neutropenia รุนแรงระดับ 2 ขึ้นไป ถึงร้อยละ 72.55 ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยร้อยละ 57.70 เริ่มเกิดภาวะนี้ตั้งแต่หลังการรับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1

ซึ่งยาเคมีบำบัดที่ก่อให้เกิดภาวะ neutropenia มากที่สุดได้แก่ สูตรยาที่มี AC เป็นส่วนประกอบ โดยมีโอกาสเกิดมากกว่าสูตรยาที่ไม่มี AC เป็นส่วนประกอบ ถึง 1.7 เท่า และเป็นเหตุให้ผู้ป่วยร้อยละ 29.13 ต้องถูกเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 7 วันหรือนานกว่านั้น ผู้ป่วยร้อยละ 17.37 ถูกปรับลดขนาดยาลงร้อยละ 15 ของขนาดยาเดิมอย่างน้อย 1 ครั้ง

ภาวะ leukopenia และ neutropenia ถือเป็นภาวะที่ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยอย่างมาก เพราะทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำ มีโอกาสติดเชื้อได้สูงมาก และอาจเกิดภาวะไข้จากระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) เป็นเหตุผลที่ทำให้แพทย์ต้องเลื่อนเวลาการให้ยาเคมีบำบัดออกไป เพื่อให้การดูแลรักษาจนกว่าระดับ neutrophil จะเพิ่มขึ้นถึงระดับที่ปลอดภัย และสามารถให้ยาเคมีบำบัดต่อได้ ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของการรักษา ดังเช่นการศึกษาของ Huang A และคณะ²⁴ ที่พบว่า ภาวะ leukopenia ที่เกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัด ส่งผลให้การตอบสนองต่อการรักษาลดลง มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งเพิ่มมากขึ้น และอัตราการรอดชีพโดยรวมลดลง Tai E และคณะ²⁵ พบว่าอัตราการเข้าอนโรพยาบาลจากภาวะ neutropenia ที่เกิดจากยาเคมีบำบัดในประเทศอเมริกา สูงถึงร้อยละ 5.2 และค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาภาวะดังกล่าวสูงถึง 2.7 พันล้านบาทต่อปี ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 8.3 ของค่าใช้จ่ายสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด ดังนั้น การประเมินและเฝ้าระวังการเกิดภาวะนี้ เป็นสิ่งที่ต้องให้ความสำคัญอย่างมาก ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับทราบข้อมูลเกี่ยวกับช่วงเวลาที่ยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะนี้มากที่สุด คือ 7-14 วัน

หลังรับยาเคมีบำบัด ซึ่งผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงการคลุกคลีกับผู้วยติดเชื้อ ควรใช้ผ้าปิดปากและจมูก หากต้องเข้าไปในสถานที่ที่มีคนแออัดหรือการระบายอากาศไม่ดี ล้างมือบ่อยๆ รับประทานอาหารที่ส่งเสริมการสร้างภูมิคุ้มกันและผ่านการปรุงสุก และพักผ่อนให้เพียงพอ หากพบว่ามีไข้ควรรีบมารับการตรวจรักษาโดยเร็ว ห้ามซื้อยามารับประทานเองโดยเด็ดขาด เนื่องจากภาวะนี้หากเกิดในระดับที่รุนแรง อาจมีอันตรายต่อผู้ป่วยถึงขั้นเสียชีวิตได้^{6,10,11,15}

ภาวะแทรกซ้อนที่มีอุบัติการณ์และความรุนแรงค่อนข้างต่ำในการศึกษาครั้งนี้ ได้แก่ ภาวะ thrombocytopenia โดยพบอุบัติการณ์ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel และ FAC ร้อยละ 11.76 และ 2.08 ตามลำดับ และมีความรุนแรงสูงสุด ระดับ 2 ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา paclitaxel สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Ten Berg MJ และคณะ²⁶ ที่พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะ thrombocytopenia ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดพบเพียงร้อยละ 21.8 ซึ่งส่วนใหญ่มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรผสมที่มียาหลายตัว ส่วนยาเคมีบำบัดสูตรที่เป็นยาเดี่ยวพบอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 6.2 อย่างไรก็ตาม ถึงแม้จะเป็นภาวะที่มีโอกาสเกิดน้อยและความรุนแรงค่อนข้างต่ำ แต่ในรายที่มีความรุนแรงระดับ 2 หรือมากกว่าคือมีเกล็ดเลือดต่ำกว่า $100,000/\text{mm}^3$ อาจส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายกว่าปกติได้¹¹ ผู้ป่วยบางรายอาจจำเป็นต้องได้รับการรักษา เช่น การให้เกล็ดเลือด หรือให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด ซึ่งล้วนแต่ส่งผลกระทบต่อภาวะสุขภาพและค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล ดังเช่น ผลการศึกษาของ Weycker D และคณะ¹⁶ ที่พบว่าค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วย

มะเร็งที่มีภาวะ thrombocytopenia สูงกว่าค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีภาวะดังกล่าวถึง 1,908 ดอลลาร์สหรัฐ ช่วงเวลาที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะนี้คือ 7-14 วันหลังรับยาเคมีบำบัด ดังนั้น ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำการสังเกตอาการแสดงของภาวะเกล็ดเลือดต่ำ เช่น มีเลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล มีจุดจ้ำเลือดตามผิวหนัง มีเลือดปนออกมากับปัสสาวะหรืออุจจาระ ซึ่งหากมีอาการดังกล่าว ควรรีบมารับการตรวจรักษา เพราะอาจมีเลือดออกในอวัยวะในร่างกายซึ่งมีอันตรายถึงชีวิตได้^{5,6,11}

โดยสรุปพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกรายมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต และมีโอกาสเกิดเพิ่มสูงขึ้นตามจำนวนครั้งของการรับยา ซึ่งอุบัติการณ์และความรุนแรงที่เกิดกับผู้ป่วยแต่ละรายจะมีความแตกต่างกันไปตามสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ดังนั้นทีมบุคลากรที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วย ควรเพิ่มความระมัดระวังในการประเมินผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนให้มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดในครั้งหลังๆ รวมทั้งต้องให้ความรู้เรื่องการดูแลตนเองแก่ผู้ป่วยเพื่อให้สามารถดูแลตนเองได้อย่างถูกต้อง

ข้อเสนอแนะ

1. ทีมดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ควรนำผลการศึกษานี้เป็นข้อมูลสำหรับการจัดโปรแกรมหรือกิจกรรมการดูแล และให้คำแนะนำผู้ป่วยให้สามารถดูแลตนเองได้อย่างถูกต้อง เพื่อช่วยป้องกัน ชะลอเวลาหรือลดความรุนแรงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมี

บำบัดในครั้งหลัง ๆ ควรได้รับการกระตุ้นเตือนให้สังเกตอาการของตนเองขณะอยู่ที่บ้าน เพื่อให้รีบกลับมารับการตรวจรักษาโดยเร็วหากมีอาการแสดงของภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิต

2. ควรมีการทำวิจัยต่อยอด เช่น การทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective design) เพื่อลดข้อจำกัดเกี่ยวกับความครบถ้วนของข้อมูล และทำให้สามารถติดตามภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ของผู้ป่วยร่วมด้วย หรือทำการศึกษาวิจัยต่อยอดในประเด็นที่มีความสัมพันธ์สอดคล้องกัน เช่น ปัจจัยทำนายการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนวิจัยจากสถาบันพระบรมราชชนกประจำปี พ.ศ. 2559 คณะผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลแพร่ คณะกรรมการจริยธรรมวิจัย โรงพยาบาลแพร่ ที่ให้ความอนุเคราะห์การทำวิจัย หัวหน้างานและเจ้าหน้าที่เวชระเบียนโรงพยาบาลที่ให้ความช่วยเหลือค้นเวชระเบียนผู้ป่วย ศ.ดร.นพ.ชยันต์ธร ปทุมานนท์ รศ.ชไมพร ทวีศรี และ ดร.สุรางค์รัตน์ พ้องพาน ที่ปรึกษาการทำวิจัยครั้งนี้ ผู้อำนวยการและคณะอาจารย์วิทยาลัยพยาบาลวิฑูรย์วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนี แพร่ ที่ให้คำปรึกษาและอำนวยความสะดวกให้การทำวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. World Cancer Research Fund international. Breast cancer statistics. Available at: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specificcancers/breast-cancer-statistics>. Accessed January 20, 2019.

2. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2556. กรุงเทพฯ : บีที เอส เพรส; 2558.
3. National Cancer Institute. Cancer Treatment. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment>. Accessed January 20, 2019.
4. American Cancer Society. Treating Breast Cancer. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment.html>. Accessed January 24, 2019.
5. สุวรรณิ สิริเลิศตระกูล, สุวลักษณ์ วงศ์จรรโลงศิลป์, ประไพ อริยประยูร, แม้นมมา จิระจรัส. การพยาบาลผู้ป่วยมะเร็ง. สมุทรปราการ: สันทวิกิจ พรินต์; 2555.
6. วงจันทร์ เพชรพิเชฐชัย. การพยาบาลที่เป็นเลิศในการดูแลผู้ป่วยมะเร็ง. สงขลา: ชวนเมืองการพิมพ์; 2554.
7. Breastcancer.org. Chemotherapy. Available at: <http://www.breastcancer.org/treatment/chemotherapy>. Accessed January 24, 2019.
8. Hussain SA, Palmer DH, Stevens A, Spooner D, Poole CJ, Rea DW. Role of chemotherapy in breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2005;5:1095-110.
9. มะเร็งวิทยาสมาคมแห่งประเทศไทย. ทำความรู้จักกับยาเคมีบำบัด. เข้าถึงได้จาก: <http://www.ththaicancer.com/PDF/People/ทำความรู้จักกับยาเคมีบำบัด.pdf>. สืบค้นเมื่อ 21 กุมภาพันธ์ 2561.
10. สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. ความรู้เกี่ยวกับยาเคมีบำบัด. เข้าถึงได้จาก: <https://www.chulacancer.net/patient-list-page.php?id=323>. สืบค้นเมื่อ 21 กุมภาพันธ์ 2561.
11. วรณพร สิงห์น้อย. ผลเสียต่อไขกระดูกจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Bone Marrow Toxicity from Chemotherapy). เข้าถึงได้จาก: <http://www.med.cmu.ac.th/dept/obgyn/2011/index.php>. สืบค้นเมื่อ 21 กุมภาพันธ์ 2561.
12. George MR, Pamela SB, Morey B, David C, Asher CK, Charles C, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia: NCCN clinical practice guidelines in oncology. JNCCN 2012;10:628-53.
13. Bryer E, Henry D. Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. Int J Clin Transfus Med 2018; 6:21-31.
14. จุฬารัตน์ จตุพรวิสุทธิ์, วารุณี รัตนชัย. ความชุกของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยมะเร็งนอกระบบโลหิตวิทยาที่ได้รับ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลกลาง. วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า 2553;27:211-21.

15. Saloustros E, Tryfonidis K, Georgoulas V. Prophylactic and therapeutic strategies in chemotherapy-induced neutropenia. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:851-63.
16. Weycker D, Hatfield M, Grossman A, Hanau A, Lonshteyn A, Sharma A, Chandler D. Risk and consequences of chemotherapy induced thrombocytopenia in US clinical practice. *BMC Cancer* 2019;19:151.
17. The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. Cancer therapy evaluation program, common terminology criteria for adverse events, (CTCAE) version 3.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. Accessed July 20, 2019.
18. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-34.
19. 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. *Clin Epidemiol* 2016;8:61-71.
20. Ithimakin S, Srimuninnimit V. Cancer anemia survey in division of medical oncology at Siriraj Hospital (CAS). *J Med Assoc Thai* 2009;92 Suppl 2:S110-8.
21. Dubsky P, Sevela P, Jakesz R, Hausmaninger H, Samonigg H, Seifert M, et al. Anemia is a significant prognostic factor in local relapse-free survival of premenopausal primary breast cancer patients receiving adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:2082-7.
22. Hashiguchi Y, Kasai M, Fukuda T, Ichimura T, Yasui T, Sumi T. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in patients with gynecologic malignancy. *Anticancer Drugs* 2015;26:1054-60.
23. อภิษฎา ลือพีช, ขวัญจิต ด่านวิไล. อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. *วารสารเภสัชกรรมไทย* 2560;9: 180-91.
24. Huang A, Ma A, Jin B, Han B. Chemotherapy-induced leukopenia as a prognostic factor in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy. *Int J Clin Exp Med* 2016;9:5241-8.
25. Tai E, Guy GP, Dunbar A, Richardson LC. Cost of cancer-related neutropenia or fever hospitalizations, United States, 2012. *J Oncol Pract* 2017;13:e552-e561.
26. Ten Berg MJ, van den Bemt PM, Shantakumar S, Bennett D, Voest EE, Huisman A, et al. Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study. *Drug Saf* 2011;34:1151-60.