

ความเข้มสัมพัทธ์ของยาเคมีบำบัดกับการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ระยะต้น ณ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

ปวิตรา เชียงอารีย์¹, จิรัฏฐ์ ธีราประดิษฐ์², สุภัสรณ์ สุนงกช³

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

²กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

³สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มของยาสัมพัทธ์ (relative dose intensity : RDI) ของสูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐานกับการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาติดตามข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดและได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดเป็นครั้งแรก ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ถูกนำคำนวณเป็น RDI การศึกษาติดตามผลของการรักษาเป็นระยะเวลา 5 ปีในผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มี RDI < ร้อยละ 85 และ กลุ่มผู้ป่วยที่มี RDI $\geq$ ร้อยละ 85 การศึกษาใช้สถิติ Cox proportional hazards model ในการวิเคราะห์อัตราส่วนความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต อัตราส่วนความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านม และอัตราส่วนความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดจำนวน 601 ราย แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มี RDI < ร้อยละ 85 จำนวน 151 ราย (ร้อยละ 25.12) และ กลุ่มผู้ป่วยที่มี RDI $\geq$ ร้อยละ 85 จำนวน 450 ราย (ร้อยละ 74.88) กลุ่มที่มี RDI $\geq$ ร้อยละ 85 มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่มี RDI < ร้อยละ 85 (HR = 0.66 ; 95%CI 0.41, 1.06) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราส่วนความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านม ความเสี่ยงต่อการเกิดพิษทางระบบโลหิตวิทยาและพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม **สรุป:** ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดทั้งในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดในขนาด RDI < ร้อยละ 85 และ RDI $\geq$ ร้อยละ 85 ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านอัตราส่วนความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต อัตราส่วนความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ และอัตราเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา

คำสำคัญ: ยาเคมีบำบัด มะเร็งเต้านม อัตราการรอดชีวิต พิษทางระบบโลหิตวิทยา พิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

รับต้นฉบับ: 13 ก.ค. 2564, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 17 ก.ย. 2564, รับผิดชอบพิมพ์: 22 ก.ย. 2564

ผู้ประสานงานบทความ: สุภัสรณ์ สุนงกช สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

E-mail: supsub2@kku.ac.th

Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival of Early-Stage Breast Cancer Patients at Maharat Nakhonratchasima Hospital

Pawitra Chiengaree¹, Jirat Teerapradith², Suphat Subongkot³

¹Pharmacy Department, Maharat Nakhonratchasima Hospital

²Department of Surgery, Maharat nakhonratchasima Hospital

³Division of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

Abstract

Objectives: To study the relationship between relative dose intensity (RDI) of standard chemotherapy regimen and survival among early-stage breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. **Methods:** This research was a retrospective cohort study in early-stage breast cancer patients who had undergone surgery and received the first adjuvant chemotherapy at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. Chemotherapy doses received by patients retrieved from hospital electronic medical record were used to calculate RDI. The study evaluated treatment outcomes of those with $RDI < 85\%$ and those with $RDI \geq 85\%$ for a period of 5 years. The study utilized the Cox proportional hazards model to analyze hazard ratio of mortality, recurrence, and adverse event. **Results:** A total of 601 patients were included in the study. There were 151 patients (25.12%) in the $RDI < 85\%$ group and 450 patients (74.88%) in the $RDI \geq 85\%$ group. Patients with $RDI \geq 85\%$ had lower hazard ratio of mortality (HR of 0.66; 95% CI 0.41, 1.06) but not statistically significant. In addition, there were no statistically significant differences between groups in terms of hazard ratio of recurrence, hematologic toxicity and cardiovascular toxicity. **Conclusions:** Among early stage breast cancer patients who were treated with surgery and adjuvant chemotherapy of $RDI < 85\%$ and $RDI \geq 85\%$, there were no statistically significant differences in hazard ratio of mortality, recurrence, and adverse events.

Keywords: chemotherapy, breast cancer, mortality rate, hematologic toxicity, cardiovascular toxicity

บทนำ

มะเร็งเป็นหนึ่งในสาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยที่สุดโดยมีผู้เสียชีวิตประมาณ 7 ล้านคนในแต่ละปีทั่วโลก ปัจจุบันมีผู้ป่วยโรคมะเร็ง 24.6 ล้านคน และในปี พ.ศ. 2563 องค์การอนามัยโลกได้คาดการณ์ว่าจะมีผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 16 ล้านคนและเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง 10 ล้านคน (1) สถาบันมะเร็งแห่งชาติรายงานว่ ในปี พ.ศ. 2562 ประเทศไทยพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมากเป็นอันดับหนึ่งจากมะเร็งทั้งหมดที่พบในเพศหญิง (2)

วิวัฒนาการของการรักษาในปัจจุบัน ทำให้อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมลดลง ผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้นที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน มีโอกาสหายขาดและลดการกลับมาเป็นซ้ำของโรคได้ (3) ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น สามารถให้ทั้งก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) และหลังผ่าตัด (adjuvant chemotherapy) ซึ่งมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง อย่างไรก็ตาม อาการไม่พึงประสงค์ เช่น พิษทางระบบโลหิตวิทยา อาจเป็นเหตุให้เกิดการลดขนาดของยาเคมีบำบัดได้ ซึ่งความเข้มของยาสัมพัทธ์ (relative dose intensity: RDI) ที่ได้รับเมื่อเทียบกับมาตรฐานจะส่งผลต่อการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น และช่วยชะลอการดำเนินของโรคในผู้ป่วยระยะลุกลาม (4)

RDI หมายถึง ค่าที่คำนวณได้จากสัดส่วนระหว่างขนาดยาจริงที่ผู้ป่วยได้รับกับขนาดยามาตรฐานซึ่งมีความสำคัญต่อผลลัพธ์ทางการรักษาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มต้น สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นการให้ยาเคมีบำบัดความเข้มข้นในขนาดสูงเกินกว่าร้อยละ 85 ส่งผลให้ระยะปลอดโรคและอัตราการรอดชีวิตดีขึ้น การลดขนาดยาเคมีบำบัดจากมาตรฐานที่การรักษากำหนดเนื่องจากปัจจัยหลายอย่าง เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง ทำให้ RDI ลดลงและจะส่งผลให้ระยะเวลาการปลอดโรคและการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลงตามลำดับ (5)

การศึกษาถึงผลของ RDI ในต่างประเทศพบว่า RDI ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น แต่เนื่องจากความแตกต่างทางด้านภูมิศาสตร์และประชากรศาสตร์ ทำให้การประยุกต์ใช้ข้อมูลการศึกษาดังกล่าวในประเทศไทยเป็นไปได้ยาก และ

ที่มาของการศึกษาผลของ RDI ในผู้ป่วยในภาคตะวันออกเฉียงเหนือซึ่งเป็นภูมิภาคซึ่งพบอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมสูง โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา เป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ที่รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมด้วยยาเคมีบำบัดจำนวนมาก แต่มีผู้ป่วยจำนวนมากที่ได้รับยาเคมีบำบัดได้ไม่ตรงตามขนาดมาตรฐานเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ การศึกษาถึง RDI กับอัตราส่วนความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต การกลับเป็นซ้ำ และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะเกิดประโยชน์ โดยสามารถนำผลไปใช้เป็นแนวทางในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นเพื่อให้เกิดประสิทธิผลและความปลอดภัยในการรักษา ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิต่อไป

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษา retrospective cohort study ซึ่งผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยขอนแก่นตามเลขที่ใบรับรอง HE622229

ตัวอย่าง

การศึกษาติดตามเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นทุกรายจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา โดยมีเกณฑ์ในการคัดเข้า คือ 1) ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นครั้งแรกหลังจากผ่าตัดก่อนมะเร็งออกแล้ว ณ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ในระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2555 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2561 2) อายุ 18 ปี ขึ้นไป 3) มีข้อมูลชนิดและขนาดยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับครบทุกครั้ง 4) มีข้อมูลของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ฮีโมโกลบิน เม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล และเกล็ดเลือด เกณฑ์คัดออก คือ 1) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบบประคับประคอง 2) ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเป็นโรคมะเร็งมาก่อน และ 3) ผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งชนิดอื่นร่วมด้วย

การศึกษานี้คำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการศึกษาเชิงสังเกตแบบ cohort (6) ค่า p1 (สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี RDI < ร้อยละ 85 ซึ่งยังรอดชีวิตในปีที่สาม) และ p2 หรือ p1 (สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี RDI ≥ ร้อยละ 85 ซึ่งยังรอดชีวิตในปีที่สาม) มาจากการศึกษาของ Denduluri และคณะ โดยมีค่าเท่ากับ 0.41 และ 0.53 ตามลำดับ (7) การวิจัยเลือกค่าสัดส่วนที่เวลา 3 ปีเนื่องจากเป็นช่วงเวลาที่

ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (7) การศึกษากำหนดค่า r หรือ สัดส่วนของตัวอย่างในกลุ่มที่มี $RDI < \text{ร้อยละ } 85$ และ $RDI \geq \text{ร้อยละ } 85$ เท่ากับ 0.3 โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษานำร่องในผู้ป่วยของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จำนวน 60 รายที่พบว่า $RDI < \text{ร้อยละ } 85$ จำนวน 15 รายและมี $RDI \geq \text{ร้อยละ } 85$ จำนวน 45 ราย ค่าความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่ง คือ 0.05 และค่าความคลาดเคลื่อนชนิดที่สอง คือ 0.20 การคำนวณขนาดตัวอย่างได้จำนวนผู้ที่มี $RDI < \text{ร้อยละ } 85$ เท่ากับ 607 ราย และจำนวนผู้ที่มี $RDI \geq \text{ร้อยละ } 85$ เท่ากับ 183 ราย หากใช้ continuity correction ได้ตัวอย่างในกลุ่มที่มี $RDI < \text{ร้อยละ } 85$ เท่ากับ 643 ราย และกลุ่ม $RDI \geq \text{ร้อยละ } 85$ เท่ากับ 193 ราย ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้เท่ากับ 900 ราย ผู้วิจัยคัดกรองข้อมูลพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่ได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 1000 ราย มีผู้ที่เข้าเกณฑ์การศึกษา 601 ราย ผู้ป่วยไม่เข้าเกณฑ์การศึกษา 399 ราย เนื่องจากได้รับยาไม่ครบตามจำนวนรอบการรักษา หรือมีผลการนับจำนวนเม็ดเลือดไม่ครบทุกรอบที่เข้ารับยาเคมีบำบัด

การเก็บข้อมูล

การศึกษานี้เก็บข้อมูลผู้ป่วยดังต่อไปนี้ 1) ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ วันเดือนปีเกิด ส่วนสูง และสมรรถนะร่างกาย โดยแหล่งข้อมูล คือ ใบประกอบการส่งใช้ยาและเวชระเบียนของผู้ป่วย 2) ข้อมูลการรักษาและการตรวจวินิจฉัยโรค ได้แก่ ระยะของมะเร็ง ประเภทของโรคมะเร็งเต้านม ชนิดและขนาดของยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ แหล่งข้อมูล คือ ใบประกอบการส่งใช้ยาและเวชระเบียนของผู้ป่วย 3) ข้อมูลผลการรักษา ได้แก่ การกลับมาเป็นซ้ำของโรค การรอดชีวิต แหล่งข้อมูล คือ ใบประกอบการส่งใช้ยา เวชระเบียนของผู้ป่วย และข้อมูลทะเบียนราษฎร์ และ 4) ผลการเกิดอาการข้างเคียง ได้แก่ พิษทางระบบโลหิตวิทยา และ พิษต่อหัวใจและหลอดเลือด แหล่งข้อมูล คือ ใบประกอบการส่งใช้ยา ผลทางห้องปฏิบัติการ และเวชระเบียน การศึกษาใช้นิยามการเกิดพิษจากการรักษาตาม Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) version 5

การคำนวณ RDI

RDI เป็นสัดส่วนขนาดยาเคมีบำบัดที่ให้แก่ผู้ป่วยจริงกับขนาดยาเคมีบำบัดที่เป็นมาตรฐาน โดยหน่วยของขนาดยาคิดเป็นมิลลิกรัมต่อตารางเมตร (mg/m^2) ที่ครบ

จำนวนทุกรอบการรักษา โดยได้นำถึง interval จริงทั้งหมดของการบริหารยาด้วย (8)

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลถูกตรวจสอบและบันทึกด้วยโปรแกรม Microsoft excel 2016 จากนั้นใช้โปรแกรมสำเร็จรูป STATA 15 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA) วิเคราะห์ข้อมูลดังนี้ 1) การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม RDI ในเรื่องข้อมูลประชากรศาสตร์ที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องใช้ t test ส่วนตัวแปรไม่ต่อเนื่องใช้ Fisher's exact test 2) การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่ม RDI กับข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ สัดส่วนของฮีโมโกลบิน เม็ดเลือดขาว จำนวนนับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลในเลือด เกร็ดเลือด และการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายที่ลดลง ใช้ chi-square หรือ Fisher's exact test และ 3) การหาความสัมพันธ์ระหว่าง RDI กับความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและการกลับมาเป็นซ้ำของโรคโดยใช้ hazard ratio (95%CI) การวิเคราะห์ข้อมูลกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติเป็น $P < 0.05$

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 601 ราย ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของตัวอย่าง โดยรวมผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 50.92 ± 9.95 ปี และมีค่าเฉลี่ย RDI ของยาเคมีบำบัดที่ได้รับเท่ากับร้อยละ 89.93 ± 10.80 ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่มี $RDI < \text{ร้อยละ } 85$ จำนวน 151 ราย (ร้อยละ 25.12) และผู้ป่วยที่มี $RDI \geq \text{ร้อยละ } 85$ จำนวน 450 ราย (ร้อยละ 74.88) ในผู้ที่มี $RDI < \text{ร้อยละ } 85$ ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 99.34) มีอายุเฉลี่ย 50.24 ± 9.50 ปี โดยมีค่าเฉลี่ย RDI เท่ากับร้อยละ 75.52 ± 8.80 ส่วนใหญ่มีสมรรถนะร่างกายระดับ 1 (ร้อยละ 95.36) และพบผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะ IIA มากที่สุด (ร้อยละ 42.38)

ผู้ป่วยที่มี $RDI \geq \text{ร้อยละ } 85$ จำนวน 450 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 99.67) อายุเฉลี่ย 51.16 ± 10.11 ปี โดยมีค่าเฉลี่ย RDI เท่ากับร้อยละ 94.77 ± 6.07 ส่วนใหญ่มีค่าสมรรถนะร่างกายระดับ 1 (ร้อยละ 96.44) ตัวอย่างส่วนใหญ่พบว่ามียาเคมีบำบัดอยู่ในระยะ IIA (ร้อยละ 45.33)

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัด

ข้อมูลทั่วไป	รวม (n=601)	ขนาดความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด		P
		< 85% (n=151)	≥ 85% (n=450)	
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)				0.440
ชาย	2 (0.33)	1 (0.66)	1 (0.22)	
หญิง	599 (99.67)	150 (99.34)	449 (99.78)	
อายุ (ค่าเฉลี่ย±SD) (ปี)	50.92 ± 9.95	50.24 ± 9.50	51.16 ± 10.11	0.325
RDI (ค่าเฉลี่ย±SD) (ร้อยละ)	89.93 ± (10.80)	75.52 ± 8.80	94.77 ± 6.07	<0.001
สมรรถนะร่างกาย, จำนวน (ร้อยละ)				0.243
0	19 (3.16)	7 (4.64)	12 (2.67)	
1	578 (96.17)	144 (95.36)	434 (96.44)	
2	4 (0.67)	0 (0.00)	4 (0.89)	
ระยะของโรคมะเร็ง, จำนวน (ร้อยละ)				0.857
IA	87 (14.48)	23 (15.23)	64 (14.22)	
IB	7 (1.16)	3 (1.99)	4 (0.89)	
IIA	268 (44.59)	64 (42.38)	204 (45.33)	
IIB	60 (9.98)	16 (10.60)	44 (9.78)	
IIIA	83 (13.81)	23 (15.23)	60 (13.33)	
IIIB	27 (4.49)	5 (3.31)	22 (4.89)	
IIIC	69 (11.48)	17 (11.26)	52 (11.56)	
พยาธิสภาพ				0.448
ductal	498 (82.86)	131 (86.75)	367 (81.56)	
lobular	13 (2.16)	3 (1.99)	10 (2.22)	
carcinoma, NOS	86 (14.31)	16 (10.60)	70 (15.56)	
undifferentiated	4 (0.67)	1 (0.66)	3 (0.67)	
การลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง, จำนวน (ร้อยละ)				0.138
0	279 (46.81)	61 (40.94)	218 (48.77)	
1-3	183 (30.70)	55 (36.91)	128 (28.64)	
4+	134 (22.48)	33 (22.15)	101 (22.60)	
ตัวรับฮอร์โมน, จำนวน (ร้อยละ)				0.105
ER-/PR-	188 (31.49)	56 (37.09)	132 (29.60)	
ER+ และ/หรือ PR+	409 (68.51)	95 (62.91)	314 (70.40)	
Ki 67				1.000
Ki67-	5 (2.63)	1 (2.33)	4 (2.72)	
Ki67+	185 (97.37)	42 (97.67)	143 (97.28)	
HER-2 overexpression, จำนวน (ร้อยละ)				0.057
negative	281 (48.70)	62 (41.89)	219 (51.05)	
positive	296 (51.30)	86 (58.11)	210 (48.95)	

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัด (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	รวม (n=601)	ขนาดความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด		P
		< 85% (n=151)	≥ 85% (n=450)	
สูตรยาเคมีบำบัด, จำนวน (ร้อยละ)				<0.001
AC	111 (18.47)	26 (17.22)	85 (18.89)	
AC + T	264 (43.93)	40 (26.49)	224 (49.78)	
AC + D	27 (4.49)	9 (5.96)	18 (4.00)	
FAC	190 (31.61)	72 (47.68)	118 (26.22)	
FEC	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.22)	
Lipodox+C+D	1 (0.17)	0 (0.00)	1 (0.22)	
CMF	3 (0.50)	3 (1.99)	0 (0.00)	
FEC + D	4 (0.67)	1 (0.66)	3 (0.67)	
ยาต้านฮอร์โมน, จำนวน (ร้อยละ)				0.314
ไม่ได้รับ	191 (31.78)	53 (35.10)	138 (30.67)	
ได้รับ	410 (68.22)	98 (64.90)	312 (69.33)	

หมายเหตุ: RDI = relative dose intensity; NOS = not otherwise specified; ER = estrogen receptor; PR = progesterone receptor; HER-2 = human epidermal growth factor receptor 2; AC = doxorubicin, cyclophosphamide; AC-P = doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel; AC-D = doxorubicin, cyclophosphamide, docetaxel; FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide; FEC = 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; FEC-D = 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide, docetaxel; CMF = cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil; lipodox+C+D = liposomal doxorubicin, cyclophosphamide, docetaxel

เมื่อเปรียบเทียบ RDI เฉลี่ยและชนิดของสูตรยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างกลุ่มที่มี RDI < ร้อยละ 85 และมี RDI ≥ ร้อยละ 85 พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) อย่างไรก็ตามลักษณะทั่วไปอื่น ๆ ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังผลที่แสดงในตารางที่ 1

อัตราการรอดชีวิต

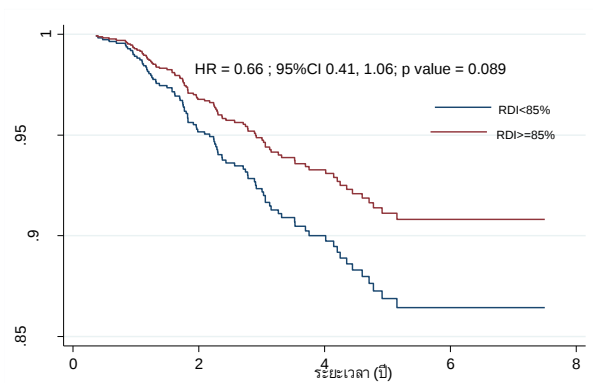
การติดตามการรอดชีวิตของผู้ป่วยจำนวน 601 รายเป็นเวลาเฉลี่ย 4.09 ± 0.70 ปี พบว่าในกลุ่มที่มี RDI < ร้อยละ 85 จำนวน 151 ราย คิดเป็นหน่วยการศึกษารวม 586.23 ราย-ปี มีผู้ป่วยเสียชีวิตมีจำนวน 31 ราย โดยคิดเป็นอุบัติการณ์เสียชีวิต 5.29 ต่อ 100 ราย-ปี มีอัตราการรอดชีวิตในปีที่ 5 คิดเป็นร้อยละ 75.52 และผู้ป่วยจำนวน 53 รายที่ยังได้รับการติดตามและยังมีชีวิตอยู่ สำหรับกลุ่มที่มี RDI ≥ ร้อยละ 85 จำนวน 450 ราย คิดเป็นหน่วยการศึกษารวม 1645.99 ราย-ปี มีผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 63 ราย ซึ่งคิดเป็นอุบัติการณ์เสียชีวิต 3.83 ต่อ 100 ราย-ปี มี

อัตราการรอดชีวิตในปีที่ 5 คิดเป็นร้อยละ 80.94 มีผู้ป่วยจำนวน 99 รายที่ยังได้รับการติดตามและยังมีชีวิตอยู่

เมื่อวิเคราะห์อัตราการรอดชีพด้วย multivariate cox regression analysis โดยควบคุมปัจจัยด้านระยะของโรค มะเร็ง การลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ตัวรับฮอร์โมน ยาเคมีบำบัด และยาต้านฮอร์โมน พบว่า กลุ่มที่มี RDI ≥ ร้อยละ 85 มีอัตราส่วนความเสี่ยงต่อการตาย 0.66 เท่าหรือลดลงร้อยละ 34 (HR = 0.66; 95%CI 0.41, 1.06; $P = 0.089$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี RDI < ร้อยละ 85 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 1)

อัตราการกลับเป็นซ้ำ

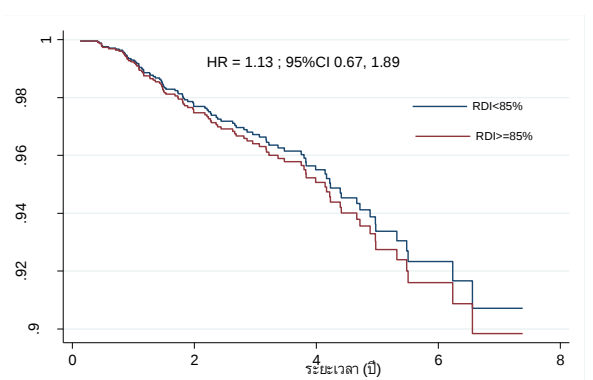
การติดตามการกลับเป็นซ้ำของโรคของผู้ป่วย 601 รายโดยมีระยะเวลาติดตามเฉลี่ย เท่ากับ 6.34 ± 0.9 ปี พบว่า กลุ่มที่มี RDI < ร้อยละ 85 จำนวน 151 ราย คิดเป็นหน่วยการศึกษารวม 581.74 ราย-ปี มีผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำจำนวน 23 ราย ซึ่งคิดเป็นอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำ 3.95 ต่อ 100 ราย-ปี มีระยะเวลาปลอดโรคเป็นเวลา 5 ปี ซึ่งคิดเป็น



รูปที่ 1. กราฟ Cox proportional hazards แสดงอัตราส่วนความเสี่ยงต่อการตายของกลุ่มที่มี RDI $\geq$ ร้อยละ 85 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี RDI < ร้อยละ 85

ร้อยละ 79.92 มีผู้ป่วยจำนวน 51 รายที่ยังได้รับการติดตามและยังมีชีวิตอยู่ สำหรับกลุ่มที่มี RDI $\geq$ ร้อยละ 85 พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 450 ราย รวมเป็นหน่วยการศึกษา 1600 ราย-ปี มีผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำจำนวน 69 ราย ซึ่งคิดเป็นอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำ 4.37 ต่อ 100 ราย-ปี มีระยะเวลาปลอดโรคเป็นเวลา 5 ปี ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 79.06 มีผู้ป่วยจำนวน 97 รายที่ยังได้รับการติดตามและยังมีชีวิตอยู่

เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ multivariate cox regression โดยควบคุมปัจจัยด้านระยะของโรคมะเร็ง การลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง ยาเคมีบำบัด และยาต้านฮอโมน พบว่า กลุ่มที่มี RDI $\geq$ ร้อยละ 85 มีอัตราส่วนความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำมากกว่า 1.13 เท่า (HR = 1.13; 95%CI 0.67, 1.89) เมื่อเทียบกับผู้ที่มี RDI < ร้อยละ



รูปที่ 2. กราฟ Cox proportional hazards แสดงระยะเวลาการปลอดโรคของกลุ่มที่มี RDI $\geq$ ร้อยละ 85 เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยยาเคมีบำบัดที่ได้รับ RDI < ร้อยละ 85

85 แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.646) ดังแสดงในรูปที่ 2

อาการไม่พึงประสงค์

กลุ่มที่มี RDI < ร้อยละ 85 จำนวน 151 ราย ไม่พบโลหิตจางในระดับความรุนแรง 3 – 4 แต่พบเม็ดเลือดขาวต่ำในระดับความรุนแรง 3 – 4 ทั้งหมด 1 ราย (ร้อยละ 0.66) พบเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในระดับความรุนแรง 3 – 4 1 ราย (ร้อยละ 0.66) พบเกล็ดเลือดต่ำในระดับความรุนแรง 3 – 4 ทั้งหมด 1 ราย (ร้อยละ 0.66) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มี RDI $\geq$ ร้อยละ 85 พบโลหิตจางในระดับความรุนแรง 3-4 ทั้งหมด 9 ราย (ร้อยละ 2.0) พบเม็ดเลือดขาวต่ำในระดับความรุนแรง 3 - 4 ทั้งหมด 1 ราย (ร้อยละ 0.22) พบเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในระดับความรุนแรง 3 – 4 ทั้งหมด 1 ราย (ร้อยละ 0.22) และพบเกล็ดเลือดต่ำในระดับความรุนแรง 3 – 4 ทั้งหมด 1 ราย (ร้อยละ 0.22) ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ การลดลงของ left ventricular ejection fraction (LVEF) พบว่า กลุ่มที่มี RDI < ร้อยละ 85 ไม่พบการลดลงของ LVEF ในระดับความรุนแรง 3 – 4 ส่วนของกลุ่มที่มี RDI $\geq$ ร้อยละ 85 พบการลดลงของ LVEF ในระดับความรุนแรง 3 – 4 จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.22) ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลการทดสอบทางสถิติพบว่า อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งสองระบบไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มี RDI < ร้อยละ 85 และ RDI $\geq$ ร้อยละ 85 ดังแสดงในตารางที่ 2

การอภิปรายผล

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาเคมีบำบัดโดยมี RDI $\geq$ ร้อยละ 85 มีแนวโน้มอัตราการรอดชีวิตในระยะเวลา 5 ปีที่สูงกว่ากลุ่มที่มี RDI < ร้อยละ 85 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Loibl และคณะ (8) และ Schraa และคณะ (9) นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์โดยควบคุมปัจจัยทาง ได้แก่ ระยะของโรคมะเร็ง การลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง สูตรยาเคมีบำบัด และยาต้านฮอโมน ก็ยังพบว่า กลุ่มที่มี RDI $\geq$ ร้อยละ 85 มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเต้านมไม่แตกต่างจากกลุ่มที่มี RDI < ร้อยละ 85 ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ

ตารางที่ 2. อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ

อาการไม่พึงประสงค์	RDI < ร้อยละ 85 (n=151)	RDI ≥ ร้อยละ 85 (n=450)	P
อาการเป็นพิษทางระบบโลหิต			
โลหิตจาง			
grade 1-5	90 (59.60)	293 (65.11)	0.241
grade 3-4	0 (0.00)	9 (2.00)	0.121
เม็ดเลือดขาวต่ำ			
grade 1-5	23 (15.23)	49 (10.89)	0.192
grade 3-4	1 (0.66)	1 (0.22)	0.440
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ			
grade 1-5	28 (18.54)	64 (14.22)	0.239
grade 3-4	1 (0.66)	1 (0.22)	0.440
เกล็ดเลือดต่ำ			
grade 1-5	28 (18.54)	64 (14.22)	0.239
grade 3-4	1 (0.66)	1 (0.22)	0.440
อาการเป็นพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (LVEF)			
grade 1-5	0 (0.00)	3 (0.67)	0.576
grade 3-4	0 (0)	1 (0.22)	1.000

LVEF: left ventricular ejection fraction

Ladwa และคณะ (10) ผลการศึกษานี้แตกต่างกับงานวิจัยของ Bonadonna (11) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่พบว่า RDI สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิต ความแตกต่างของผลการวิจัยอาจเกิดเนื่องจาก 1. สูตรยาเคมีบำบัดที่แตกต่าง โดย CMF เป็นสูตรยาที่พบมากในการศึกษาของ Bonadonna แต่ AC+T เป็นสูตรยาที่พบมากในการศึกษานี้ 2. ระยะเวลาการติดตามผลในการศึกษานี้ที่สั้นกว่า (20 ปีเมื่อเปรียบเทียบกับ 5 ปี) การศึกษานี้เป็นแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง หากผู้ป่วยเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคแต่ขาดการติดต่อ จะส่งผลให้ขนาดกลุ่มตัวอย่างลดลงและลดโอกาสในการพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 3. การศึกษานี้ไม่ได้ควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจส่งผลต่อการรักษา เช่น การดูแลสุขอนามัยของผู้ป่วย ภาวะโภชนาการ และสภาพแวดล้อมทางสังคม ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการศึกษาแบบย้อนหลังนี้

ผลการศึกษาเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยาเคมีบำบัดระยะสั้นที่ศึกษา ได้แก่ อาการเป็นพิษทางระบบโลหิตวิทยา และอาการไม่พึงประสงค์ระยะยาว ได้แก่ อาการเป็นพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่า กลุ่มที่มี RDI < ร้อยละ 85 จำนวน 151 ราย ไม่เกิดโลหิตจางใน

ระดับ 3 – 4 แต่พบเม็ดเลือดขาวต่ำในระดับ 3 – 4 จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.66) พบเม็ดเลือดนิวโทรฟิลขาวต่ำในระดับ 3 – 4 จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.66) พบเกล็ดเลือดต่ำในระดับ 3 – 4 จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.66) แต่กลุ่มที่มี RDI ≥ ร้อยละ 85 พบโลหิตจางในระดับ 3-4 ในจำนวนที่สูงกว่าคือ 9 ราย (ร้อยละ 2.0) สอดคล้องกับทฤษฎีที่ว่า ยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในขนาดการรักษามาตรฐานมีประสิทธิภาพที่ดี แต่สามารถเกิดอาการข้างเคียงทางระบบโลหิต เช่น ภาวะกดไขกระดูกได้ อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่มีค่า RDI < ร้อยละ 85 และกลุ่มที่มี RDI ≥ ร้อยละ 85 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Denduluri และคณะ (7) สำหรับอาการเป็นพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ การลดลงของ LVEF พบว่า กลุ่มที่มี RDI < ร้อยละ 85 ไม่ทำให้เกิดการลดลงของ LVEF ในระดับความรุนแรง 3 – 4 ในขณะที่กลุ่มที่มี RDI ≥ ร้อยละ 85 พบการลดลงของ LVEF ในระดับความรุนแรง 3 – 4 ทั้งหมด 1 ราย (ร้อยละ 0.22) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามมาตรฐานการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับประกอบด้วย anthracyclines

alkylating agents และยาต้าน microtubule ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ RDI $\geq$ ร้อยละ 85 นั้นจะได้รับขนาดยาที่เป็นพิษต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่า จึงมีโอกาสพบการลดลงของ LVEF ได้มากกว่า ผลดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษา Curigliano และคณะ (12) อย่างไรก็ตาม ปัจจัยอื่น ๆ นอกเหนือจาก RDI มีผลต่ออาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นด้วย ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือไม่ได้มีการควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผลต่ออาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นจึงไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอาการไม่พึงประสงค์ของทั้งสองกลุ่ม

การรักษาด้วยฮอร์โมนอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเคมีบำบัดได้สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าตัวรับฮอร์โมนเป็นบวก Davies และคณะ (13) พบว่า การได้รับฮอร์โมนรักษาเป็นเวลา 10 ปีภายหลังจากที่ได้รับยาเคมีบำบัดครบทุกรอบแล้วนั้น สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ นอกจากนี้การศึกษาของ Hershman และคณะ (14) ยังพบว่า หากผู้ป่วยได้รับยาฮอร์โมนไม่ต่อเนื่องจะส่งผลให้เพิ่มอัตราการเสียชีวิตได้ ในการศึกษาปัจจุบันยังขาดการรายงานความต่อเนื่องในการรับยาฮอร์โมนของผู้ป่วย การศึกษาในอนาคตควรติดตามข้อมูลส่วนดังกล่าว

สรุป

ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้นที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เมื่อเปรียบเทียบอัตราส่วนความเสี่ยงต่อการตาย อัตราส่วนความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ อาการข้างเคียงในระบบโลหิต และความเป็นพิษต่อระบบหัวใจระหว่างกลุ่มที่มี RDI $\geq$ ร้อยละ 85 กับผู้ที่มี RDI < ร้อยละ 85 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามผลการศึกษ้อัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยในระยะเวลา 5 ปี พบว่า กลุ่มที่มี RDI $\geq$ ร้อยละ 85 มีแนวโน้มต่อการเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ RDI < ร้อยละ 85 คิดเป็นร้อยละ 34 (HR = 0.66; 95% CI 0.41, 1.06) ดังนั้นในการรักษา มะเร็งระยะต้นด้วยยาเคมีบำบัดเพื่อให้ได้ประสิทธิผลและความปลอดภัย ผู้ป่วยควรได้รับการประเมิน RDI เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูงสุดต่อการรักษา

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ประสบความสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี จากความกรุณาและความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจาก ผศ.มานิตย์

แซ่เตียว คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี และ ผศ.สุธาร จันทะวงศ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการทำงานวิจัย ขอขอบคุณเงินทุนสนับสนุนจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น รวมถึงบุคลากรโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาทุกคนที่ให้ความช่วยเหลือทางด้านข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยและสิ่งอำนวยความสะดวกต่าง ๆ

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cancer prevention and control [online]. 2021 [cited May 23, 2021]. Available from: www.who.int/nmh/a5816/en/.
2. National Cancer Institute. Hospital-based cancer registry 2019 [online]. 2021 [cited May 23, 2021]. Available from: www.nci.go.th/th/File_download/Nci%20Cancer%20Registry/Hospital-Based%202019%20NCI.pdf
3. Laoitthi P, Parinyanitikul N. Breast cancer: epidemiology prevention and screening recommendations. Chulalongkorn Medical Journal 2016; 60: 497-507.
4. Denduluri N, Patt DA, Wang Y, Bhor M, Li X, Favret AM, et al. Dose delays, dose reductions, and relative dose intensity in patients with cancer who received adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in community oncology practices. J Natl Compr Canc Netw 2015; 13: 1383-93.
5. Shayne M, Crawford J, Dale DC, Culakova E, Lyman GH. Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2006; 17: 255-62.
6. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. 5th ed. Pacific Grove, CA: Duxbury; 2000.
7. Denduluri N, Patt D, Wang Y, Bhor M, Li X, Favret AM, et al. Chemotherapy dose intensity and overall survival among patients with advanced breast or ovarian cancer. Clin Breast Cancer 2018; 18: 380-86.

8. Loibl S, Skacel T, Nekljudova V, Luck HJ, Schwenkglenks M, Brodowicz T. Evaluating the impact of relative total dose intensity (RTDI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic breast cancer pooled analysis. *BMC Cancer* 2011; 11: 131. doi: 10.1186/1471-2407-11-131
9. Schraa SJ, Frerichs KA, Agterof MJ, Hunting JCB, LosM, Jong PCD. Relative dose intensity as a proxy measure of quality and prognosis in adjuvant chemotherapy for breast cancer in daily clinical practice. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 2017; 79: 152-57.
10. Ladwa R, Kalas T, Pathmanathan S, Woodward N, Wyld D, Sanmugarajah J. Maintaining dose intensity of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2018; 18: 1181-7.
11. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node positive breast cancer. *New Engl J Med* 1995, 14: 901-16.
12. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, Azambuja ED, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: *Ann Oncol* 2012; 7: 155-66.
13. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805-16.
14. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 529-37.