

การพัฒนาเครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

พิชญุตม์ รัตนธัญพัทธ์^{1,2}, นราวดี เนียมหุ่น³, อภิชาติ ตันตระวารศิลป์^{4,5}, บุษยมาส ชิวสกุลยง⁶, ชิดชนก เรือนก้อน^{3,7}

¹นิสิตปริญญาโท หลักสูตรการจัดการเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

³ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

⁴ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

⁵ศูนย์ระบาดวิทยาคลินิกและสถิติศาสตร์คลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

⁶หน่วยวิชามะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

⁷ศูนย์วิจัยเภสัชระบาดวิทยาและสถิติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อพัฒนาเครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอด **วิธีการ:** การศึกษารูปแบบ retrospective cohort study เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่เข้ารับการรักษาในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง วันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2565 กลุ่มตัวอย่างแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำและกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ การศึกษาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ จากนั้นนำผลที่ได้ไปพัฒนาเครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกโดยการถ่วงน้ำหนักคะแนนด้วยสถิติ mixed effect model การศึกษาหาจุดตัดของคะแนนเสี่ยงด้วยวิธีการโค้ง receiver operating characteristic (ROC) และนำเสนอความสามารถของคะแนนเสี่ยงในการทำนายภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ **ผลการวิจัย:** กลุ่มตัวอย่าง 799 รายที่เข้ารับการรักษาทั้งหมด 2,617 ครั้ง เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ 20 ครั้ง และไม่เกิดภาวะดังกล่าว 2,597 ครั้ง ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลก่อนการรับยาเคมีบำบัดที่น้อยกว่า 3,000 cell/mm³ การได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum กลุ่ม vinca alkaloids และกลุ่ม topoisomerase II inhibitors เมื่อนำปัจจัยที่พบมาพัฒนาเกณฑ์คะแนนเสี่ยง ได้คะแนนเสี่ยงที่มีช่วงคะแนน 0 - 6.5 คะแนน พื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับร้อยละ 83.63 จุดตัดคะแนนที่ได้มีดังนี้ ความเสี่ยงต่ำ (< 2.0 คะแนน) ความเสี่ยงปานกลาง (2.0 - 2.5 คะแนน) และความเสี่ยงสูง (> 2.5 คะแนน) ได้ค่า LHR+ (95%CI) เท่ากับ 0.37 (0.19 - 0.73), 2.54 (1.55 - 4.14), และ 12.99 (5.79 - 29.11) ตามลำดับ **สรุป:** เครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกที่พัฒนาขึ้นเพื่อทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอด มีความถูกต้องสูงและมีความสามารถในการทำนายดี อย่างไรก็ตามควรมีการทดสอบยืนยันก่อนนำไปใช้ในสถานพยาบาลอื่น ๆ ที่มีบริบทแตกต่างออกไป

คำสำคัญ: ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ มะเร็งปอด ยาเคมีบำบัด เครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิก

รับต้นฉบับ: 2 พ.ค. 2567, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 29 พ.ค. 2567, รับลงตีพิมพ์: 4 มิ.ย. 2567

ผู้ประสานงานบทความ: ชิดชนก เรือนก้อน ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200 E-mail: chidchanok.r@cmu.ac.th

Development of Clinical Prediction Rules for Neutropenia in Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital

Pitchayut Rattanatanyapat^{1,2}, Narawadee Niamhun³, Apichat Tantraworasin^{4,5},
Busyamas Chewaskulyong⁶, Chidchanok Ruengorn^{3,7}

¹Graduate Student in the Master of Pharmacy Management Program, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

²Department of Pharmaceutical Care, School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao

³Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

⁴Department of Surgery, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

⁵Clinical Epidemiology and Clinical Statistic Center, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

⁶Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

⁷Pharmacoepidemiology and Statistics Research Center, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

Abstract

Objective: To develop clinical prediction rules for chemotherapy-induced neutropenia in lung cancer patients.

Methods: A retrospective cohort study was conducted by retrospectively collecting data from medical records and electronic medical records of lung cancer patients receiving care at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Faculty of Medicine, Chiang Mai University between January 1, 2016, and October 31, 2022. There were two groups of subjects, i.e., those with neutropenia and those without. The study analyzed the relationship of various factors and neutropenia, then used the results to develop clinical prediction rules by weighting scores with mixed effect model. The study determined cut-offs of the risk scores using receiver operating characteristic curve and presented the performance of the risk scores in predicting neutropenia. **Results:** The subjects were 799 patients with a total of 2,617 treatment visits. Neutropenia occurred in 20 visits and did not occur in 2,597 visits. Factors significantly associated with neutropenia before receiving chemotherapy included neutrophil count $<3,000$ cells/mm³, and being treated with platinum compounds, vinca alkaloids, and topoisomerase II inhibitor chemotherapies. Risk scores developed from significant factors ranged from 0-6.5. Area under the ROC curve was 83.63%. Derived cut-off risk scores were low risk (<2.0), moderate risk (2.0-2.5), and high risk (>2.5), with LHR+ (95%CI) of 0.37 (0.19-0.73), 2.54 (1.55-4.14), and 12.99 (5.79-29.11), respectively. **Conclusion:** The developed clinical prediction tool for chemotherapy-induced neutropenia in lung cancer patients demonstrated high accuracy and good predictive ability. However, it should be further validated before implementation in other healthcare settings with different contexts.

Keywords: neutropenia, lung cancer, chemotherapy, clinical prediction rules

บทนำ

โรคมะเร็งปอดมีอุบัติการณ์การเกิดโรคที่สูงเป็นอันดับต้น ๆ จากรายงานขององค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 2020 พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 22.4 คนต่อประชากร 100,000 คน และมีอุบัติการณ์การเสียชีวิตประมาณ 1.8 ล้านคนต่อปี (1) ปัจจัยที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคที่สำคัญ คือ การสูบบุหรี่ นอกจากการสูบบุหรี่แล้ว ยังมีสาเหตุของโรคจากมลพิษทางอากาศที่เกิดขึ้น เช่น ปัญหาฝุ่นควัน เป็นต้น ในเขตภาคเหนือของประเทศไทยพบโรคมะเร็งปอดได้สูงที่สุดในประเทศ โดยใน พ.ศ. 2556-2560 อุบัติการณ์การเกิดผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 12,434 รายหรือ 60.2 คนต่อประชากร 100,000 คน (2)

การรักษาโรคมะเร็งปอดด้วยยาเคมีบำบัดยังคงเป็นทางเลือกหลักที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีข้อบ่งใช้ในการรักษามะเร็งได้หลายชนิด และสามารถใช้ได้หลายระยะการดำเนินไปของโรค อย่างไรก็ตามยาเคมีบำบัดเป็นยาที่ออกฤทธิ์แบบไม่เฉพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งทำให้เซลล์ปกติในร่างกายถูกทำลายไปด้วย ดังนั้น การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจึงมักเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ (3) เช่น อาการคลื่นไส้และอาเจียน อาการเบื่อเมื่อกอักเสบ อาการท้องเสียเฉียบพลัน ยาอาจส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อตับ เกิดความเป็นพิษต่อไต กดการทำงานของไขกระดูก ส่งผลให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) ซึ่งเป็นหนึ่งในอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (4) โดยพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 14.64 (5) จากผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้งหมด อาการที่สะท้อนความรุนแรงในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ คือ การเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) โดยพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 13 - 21 จากผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้งหมด (6) ซึ่งส่งผลให้ต้องชะลอการรับยาในรอบถัดไป และส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา เฉพาะการรักษาในโรคมะเร็งปอดพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำสูงสุดคือร้อยละ 19.8 เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร โรคมะเร็งเต้านม และโรคมะเร็งลำไส้ นอกจากนี้ยังพบอุบัติการณ์การเสียชีวิตจากภาวะดังกล่าวขณะรักษาในโรงพยาบาลร้อยละ 12.9 (7)

แนวทางการป้องกันการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำสอดคล้องกับการป้องกันการเกิดภาวะไข้

จากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ คือ การป้องกันตามความเสี่ยงที่เครือข่ายมะเร็งครบวงจรแห่งชาติของอเมริกา (National Comprehensive Cancer Network: NCCN) (8) กำหนดคือ ให้มีการป้องกันในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (มากกว่าร้อยละ 20) ทุกราย และในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง (ร้อยละ 10 - 20) ที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ รวมด้วยอย่างน้อย 1 ข้อ ซึ่งหนึ่งในนั้น คือ การมีประวัติการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ อย่างไรก็ตามพบว่ามีผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่ำและปานกลางจำนวนมากที่ไม่ได้รับการป้องกันหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (6)

ผลกระทบที่เกิดขึ้นจากการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำทำให้มีการพัฒนาเครื่องมือคัดกรองหรือเกณฑ์ทำนายทางคลินิก เพื่อใช้ในการวางแผนการให้ยาเคมีบำบัดและการติดตามผู้ป่วย เช่น The FEbrile Neutropenia after ChEmotherapy (FENCE) score (9) ที่ใช้ทำนายการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดในรอบแรก อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบการพัฒนาเกณฑ์การทำนายทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดต่อเนื่องต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ และยังไม่พบการศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำทั้งในระดับที่รุนแรงและไม่รุนแรง ซึ่งเป็นตัวส่งสัญญาณที่สำคัญของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของการได้รับยาเคมีบำบัด นอกจากนี้โรคมะเร็งปอดยังเป็นปัญหาที่สำคัญทางสุขภาพในเขตภาคเหนือ ซึ่งโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ได้มีการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดเป็นจำนวนมาก และยังไม่พบการศึกษาในกลุ่มประชากรในระดับภูมิภาคและในประเทศไทย จากช่องว่างทางการศึกษาที่ได้กล่าวมาข้างต้น ผู้วิจัยจึงต้องการพัฒนาเครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งปอดจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เพื่อใช้คัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าวให้กับบุคลากรทางการแพทย์สำหรับการตัดสินใจให้การป้องกันต่อไป

วิธีการวิจัย

การศึกษาแบบ retrospective cohort study ครั้งนี้ได้รับการอนุมัติการทำวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เลขที่ exemption 0002/2566 ลงวันที่ 8 กุมภาพันธ์ 2566

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่ได้รับยาเคมีบำบัด ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง วันที่ 31 ตุลาคม พ.ศ. 2565 โดยเกณฑ์คัดเลือกเข้า ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งปอดทุกระยะที่ได้รับยาเคมีบำบัด เกณฑ์การคัดเลือกออก คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษาพร้อมด้วย ตัวอย่างมี 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ และกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้โปรแกรม G*Power โดยใช้สูตรสำหรับ logistic regression กำหนดความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่งเท่ากับ 0.05 และอำนาจการทดสอบเท่ากับ 80 จากการศึกษาในห้องเรียนการศึกษานี้พบโอกาสการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 0.76 ของจำนวนครั้งในการรักษา และพบความสัมพันธ์ของปัจจัยของการใช้ยากลุ่ม platinums ซึ่งเป็นปัจจัยที่คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างได้สูงที่สุด โดยมีค่า OR เท่ากับ 3.45 เมื่อคำนวณขนาดตัวอย่างจะได้เท่ากับ 376 ครั้ง จึงกำหนดขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ไม่น้อยกว่า 376 ครั้ง

วิธีการดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นรายครั้ง ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลที่เก็บก่อนการได้รับยาเคมีบำบัดในแต่ละรอบ ได้แก่ อายุ เพศ ปริมาณฮีโมโกลบิน ปริมาณเกล็ดเลือด ปริมาณเม็ดเลือดขาว ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ปริมาณเอนไซม์ AST ปริมาณเอนไซม์ ALP ปริมาณบิลิรูบิน ปริมาณครีตินิน การทำงานของไต (estimated glomerular filtration rate: eGFR) ตามสมการ CKD-epi และข้อมูลเกี่ยวกับการรักษา ได้แก่ จำนวนยาเคมีบำบัดที่ได้รับ และชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ คือ ยากลุ่ม taxanes ได้แก่ docetaxel หรือ paclitaxel ยากลุ่ม platinums ได้แก่ carboplatin, cisplatin หรือ oxaliplatin ยากลุ่ม antimetabolites ได้แก่ capecitabine, gemcitabine, methotrexate หรือ pemetrexed ยากลุ่ม vinca alkaloids ได้แก่ vincristine หรือ vinorelbine ยากลุ่ม alkylating agents ได้แก่ cyclophosphamide และ temozolomide ยากลุ่ม topoisomerase II inhibitors ได้แก่ irinotecan หรือ

topotecan ยากลุ่ม topoisomerase I inhibitors ได้แก่ etoposide และยาอื่น ๆ ได้แก่ doxorubicin หรือ bleomycin ส่วนผลลัพธ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ เก็บข้อมูลก่อนการเริ่มยาเคมีบำบัดในรอบถัดไป โดยกำหนดนิยามของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ คือ ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่ต่ำกว่า 1,500 cell/mm³ จากการคำนวณด้วยสูตร ดังนี้

$$\frac{\text{White blood cell count} \times (\% \text{Neutrophil} + \% \text{band})}{100}$$

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม STATA version 18 ข้อมูลเชิงปริมาณแบบต่อเนื่องที่กระจายตัวแบบปกติ แสดงผลโดยใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลที่กระจายตัวแบบไม่ปกติแสดงโดยใช้ค่ากลาง ค่าสูงสุด-ต่ำสุด และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range: IQR) ข้อมูลเชิงกลุ่มใช้ความถี่และร้อยละ การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำใช้ Fisher's exact test การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำใช้ mixed effect models, univariable logistic regression และ multivariable logistic regression แสดงผลในรูปแบบ odds ratio (OR) และ 95% confidence interval (CI) โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ P < 0.05

การพัฒนาเครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกหรือคะแนนความเสี่ยงทำโดยนำค่าสัมประสิทธิ์เบต้า (β -coefficients) ของปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติจาก multivariable logistic regression ที่มีค่าน้อยที่สุดเป็นค่าอ้างอิงหรือตัวหารของสัมประสิทธิ์เบต้าของปัจจัยอื่น ๆ เพื่อให้ได้คะแนนที่ถ่วงน้ำหนักที่อยู่ในรูปทศนิยม 1 ตำแหน่ง จากนั้นวิเคราะห์ความถูกต้องของคะแนนรวมความเสี่ยงด้วยเทคนิคโค้ง receiver operating characteristic curve (ROC) และ 95% CI ตลอดจนคำนวณหาจุดตัดที่แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ ปานกลาง และสูง การศึกษานำเสนอค่า likelihood ratio of positive (LHR+) และ 95% CI เพื่อแสดงความสามารถของจุดตัดในการทำนาย

ผลการวิจัย

ลักษณะของตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 799 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ จำนวน 19 คน และกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะดังกล่าว จำนวน 780 คน

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม ก่อนการเข้ารับ
ยาเคมีบำบัด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง
สถิติ ยกเว้นปัจจัยปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลก่อน

การเข้ารับยาเคมีบำบัดที่มีความแตกต่างกันอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.024) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (n = 799 คน)

ปัจจัย	เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิลต่ำ (n = 19 คน)	ไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิลต่ำ (n = 780 คน)	P
เพศ			
ชาย	11 (57.89)	468 (60.00)	1.000
หญิง	8 (42.11)	312 (40.00)	
อายุ (ปี)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	62.26 ± 10.41	63.25 ± 9.35	
< 60	11 (57.89)	437 (56.03)	1.000
≥ 60	8 (42.11)	343 (43.97)	
ปริมาณฮีโมโกลบิน (g/dL)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	11.14 ± 1.35	11.30 ± 1.83	
< 12	15 (78.95)	487 (62.44)	0.158
≥ 12	4 (21.05)	293 (37.56)	
ปริมาณเกล็ดเลือด (cell/mm³)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	341,421.10 ± 99,184.63	329,766.70 ± 133,060.00	
<140,000	0 (0.00)	25 (3.21)	1.000
≥ 140,000	19 (100.00)	755 (96.79)	
ปริมาณเม็ดเลือดขาว (cell/mm³)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	6,937.90 ± 1,845.26	8,870.46 ± 4,272.47	
< 5,000	4 (21.05)	96 (12.31)	0.282
≥ 5,000	15 (78.95)	684 (87.69)	
ปริมาณนิวโทรฟิล (cell/mm³)			
มัธยฐาน (IQR) (ต่ำสุด-สูงสุด)	3,134.40 (2,143.40) (1,609.20 - 8,156.70)	5,291.20 (3,724.28) (1,191.80 - 39,600.00)	
< 3,000	7 (36.84)	124 (15.90)	0.024*
≥ 3,000	12 (63.16)	656 (84.10)	
ปริมาณเอนไซม์ AST (U/L)			
มัธยฐาน (IQR) (ต่ำสุด-สูงสุด)	21.00 (8) (13 - 54)	21.00 (11) (7 - 165)	
< 35	18 (94.74)	681 (87.31)	0.495
≥ 35	1 (5.26)	99 (12.69)	
ปริมาณเอนไซม์ ALP (U/L)			
มัธยฐาน (IQR) (ต่ำสุด-สูงสุด)	76.00 (14) (46 - 349)	90.00 (48) (23 - 869)	
< 120	16 (84.21)	575 (73.72)	0.430
≥ 120	3 (15.79)	205 (26.28)	

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (n = 799 คน) (ต่อ)

ปัจจัย	เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (n = 19 คน)	ไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (n = 780 คน)	P
ปริมาณบิลิรูบิน (mg/dL)			
มัธยฐาน (IQR) (ต่ำสุด-สูงสุด)	0.33 (0.14) (0.14 - 0.90)	0.37 (0.23) (0.00 - 2.35)	
< 1	19 (100.00)	760 (97.44)	1.000
≥ 1	0 (0.00)	20 (2.56)	
ปริมาณครีตินิน (mg/dL)			
มัธยฐาน (IQR) (ต่ำสุด-สูงสุด)	0.80 (0.35) (0.48 - 1.30)	0.80 (0.30) (0.20 - 7.31)	
< 0.9	12 (63.16)	512 (65.64)	0.811
≥ 0.9	7 (36.84)	268 (34.36)	
การทำงานของไต (ml/min)			
ค่าเฉลี่ย ± SD	89.11 ± 18.13	87.14 ± 20.06	
< 90	11 (57.89)	402 (51.54)	0.647
≥ 90	8 (42.11)	378 (48.46)	
จำนวนยาเคมีบำบัด (รายการ)			
< 2	4 (21.05)	177 (22.69)	1.000
≥ 2	15 (78.95)	603 (77.31)	

ตัวอย่างทั้งหมด 799 คนมีจำนวนครั้งของการรักษาทั้งหมดรวม 2,617 ครั้ง เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ จำนวน 20 ครั้ง และไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ จำนวน 2,597 ครั้ง ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างระหว่างเข้ารับการรักษาจำแนกตามการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำซึ่งนับเป็นจำนวนครั้ง แสดงดังตารางที่ 2

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ โดยใช้สถิติ univariable mixed effect logistic regression พบว่า ปริมาณเม็ดเลือดขาวบำบัดที่น้อยกว่า 5,000 cell/mm³ ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลก่อนการเข้ารับยาเคมีบำบัดที่น้อยกว่า 3,000 cell/mm³ การได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum และยาเคมีบำบัดกลุ่ม vinca alkaloids และยาเคมีบำบัดกลุ่ม topoisomerase II inhibitors ส่งผลเพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05) ส่วนการได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม taxanes ส่งผลลดโอกาสในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.009)

เมื่อวิเคราะห์ด้วยสถิติ multivariable mixed effect logistic regression พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ได้รับยาเคมีบำบัด คือ ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลก่อนการเข้ารับยาเคมีบำบัดที่น้อยกว่า 3,000 cell/mm³ การได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum และยาเคมีบำบัดกลุ่ม vinca alkaloids และยาเคมีบำบัดกลุ่ม topoisomerase II inhibitors เพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05) ดังแสดงในตารางที่ 3

การพัฒนาเครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิก

จากปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำจำนวน 4 ปัจจัย สามารถคำนวณคะแนนความเสี่ยงของแต่ละปัจจัยดังแสดงในตารางที่ 4 ทุกปัจจัยมีคะแนนรวมของความเสี่ยงเป็น 6.5 คะแนน การวิเคราะห์ความถูกต้องของคะแนนเสี่ยงรวมโดยเทคนิคโค้ง ROC พบว่า พื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ ร้อยละ 83.63 (95%CI: 0.75 - 0.93) ซึ่งหมายความว่า เครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกสามารถทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำได้ดี ดังแสดงในรูปที่ 1

ตารางที่ 2. ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างระหว่างเข้ารับการรักษาจำแนกตามจำนวนครั้งของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (n = 2,617 ครั้ง)

ปัจจัย	เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (n = 20 ครั้ง)	ไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (n = 2,597 ครั้ง)
เพศ		
ชาย	11 (55.00)	1,558 (60.01)
หญิง	9 (45.00)	1,039 (39.99)
อายุ (ปี): ค่าเฉลี่ย ± SD		
< 60	61.40 ± 11.07	62.65 ± 9.25
≥ 60	12 (60.00)	1,510 (58.14)
≥ 60	8 (40.00)	1,087 (41.86)
ปริมาณฮีโมโกลบิน (g/dL)		
ค่าเฉลี่ย ± SD	10.56 ± 1.28	10.89 ± 1.75
< 12	18 (90.00)	1,885 (72.58)
≥ 12	2 (10.00)	712 (27.42)
ปริมาณเกล็ดเลือด (cell/mm³)		
ค่าเฉลี่ย ± SD	304,300.00 ± 88,351.63	313,194.50 ± 126,313.50
<140,000	1 (5.00)	105 (4.04)
≥ 140,000	19 (95.00)	2,492 (95.96)
ปริมาณเม็ดเลือดขาว (cell/mm³)		
ค่าเฉลี่ย ± SD	6,047.00 ± 1,925.89	8,024.86 ± 3,608.59
< 5,000	7 (35.00)	434 (16.71)
≥ 5,000	13 (65.00)	2,163 (83.29)
ปริมาณนิวโทรฟิล (cell/mm³)		
มัธยฐาน (IQR) (ต่ำสุด-สูงสุด)	2,611.36 (2,428.13) (1,544.52 - 7,155.80)	4,680.00 (3,269.86) (952.20 - 39,600.00)
< 3,000	12 (60.00)	537 (20.68)
≥ 3,000	8 (40.00)	2,060 (79.32)
ปริมาณเอนไซม์ AST (U/L)		
มัธยฐาน (IQR) (ต่ำสุด-สูงสุด)	19.00 (5) (13 - 56)	21.00 (10) (6 - 250)
< 35	18 (90.00)	2,280 (87.79)
≥ 35	2 (10.00)	317 (12.21)
ปริมาณเอนไซม์ ALP (U/L)		
มัธยฐาน (IQR) (ต่ำสุด-สูงสุด)	71.50 (36) (44 - 414)	86.00 (40) (23 - 1,150)
< 120	17 (85.00)	2,062 (79.40)
≥ 120	3 (15.00)	535 (20.60)
ปริมาณบิลิรูบิน (mg/dL)		
มัธยฐาน (IQR) (ต่ำสุด-สูงสุด)	0.35 (0.18) (0.11 - 0.97)	0.35 (0.20) (0.00 - 3.47)
< 1	20 (100.00)	2,559 (98.54)
≥ 1	0 (0.00)	38 (1.46)

ตารางที่ 2. ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างระหว่างเข้ารับการรักษาจำแนกตามจำนวนครั้งของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (n = 2,617 ครั้ง) (ต่อ)

ปัจจัย	เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (n = 20 ครั้ง)	ไม่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (n = 2,597 ครั้ง)
ปริมาณครีตินิน (mg/dL)		
ค่าเฉลี่ย ± SD	0.78 ± 0.20	0.84 ± 0.36
< 0.9	15 (75.00)	1,731 (66.65)
≥ 0.9	5 (25.00)	866 (33.35)
การทำงานของไต (ml/min)		
ค่าเฉลี่ย ± SD	91.62 ± 16.80	88.26 ± 18.87
< 90	7 (35.00)	1,179 (45.40)
≥ 90	13 (65.00)	1,418 (54.60)
จำนวนยาเคมีบำบัด (รายการ)		
< 2	3 (15.00)	949 (36.54)
≥ 2	17 (85.00)	1,648 (63.46)
รายการยาเคมีบำบัด		
ยากลุ่ม taxanes	9 (45.00)	1,900 (73.16)
ยากลุ่ม platinum	17 (85.00)	1,633 (62.88)
ยากลุ่ม antimetabolites	5 (25.00)	550 (21.18)
ยากลุ่ม vinca alkaloids	5 (25.00)	112 (4.31)
ยากลุ่ม alkylating agents	0 (0.00)	33 (1.27)
ยากลุ่ม topoisomerase II inhibitors	1 (5.00)	8 (0.31)
ยากลุ่ม topoisomerase I inhibitors	0 (0.00)	7 (0.27)
ยาอื่น ๆ		
ยา doxorubicin	0 (0.00)	33 (1.27)
ยา bleomycin	0 (0.00)	1 (0.04)

เครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกที่พัฒนาขึ้นสามารถแบ่งกลุ่มความเสี่ยงได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มความเสี่ยงต่ำ คะแนนน้อยกว่า 2.0 คะแนน กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง คะแนนระหว่าง 2.0 - 2.5 คะแนน และกลุ่มความเสี่ยงสูง คะแนนมากกว่า 2.5 คะแนน โดยค่า LHR+ (95%CI) อยู่ในเกณฑ์ที่ดี เท่ากับ 0.37 (0.19 - 0.73), 2.54 (1.55 - 4.14), 12.99 (5.79 - 29.11) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 5

การอภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกทีพัฒนาเครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดใน

ทุกระยะ การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 0.76 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ คือ ร้อยละ 14.64 (5) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างระหว่างการวิจัยในเรื่องช่วงอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่น้อยกว่า 65 ปี ขนาดยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ระยะของโรค โรคร่วมของผู้ป่วย (10) และการป้องกันด้วยการใช้ยา G-CSF (granulocyte colony stimulating factors) (11)

การศึกษานี้พบว่า การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำมีความสัมพันธ์กับการมีระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่ต่ำกว่า 3,000 cell/mm³ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา (12) โดยปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลเป็นปัจจัยที่สำคัญและสอดคล้องกับการประเมินภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ตามเกณฑ์การวินิจฉัย

ตารางที่ 3. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำโดยการวิเคราะห์เชิงเดี่ยวและแบบพหุปัจจัย

ข้อมูล		Crude OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
เพศ	ชาย	1.00 (อ้างอิง)	0.704	-	-
	หญิง	1.19 (0.47 - 3.02)			
อายุ (ปี)	< 60	1.00 (อ้างอิง)	0.874	-	-
	≥ 60	0.93 (0.36 - 2.36)			
ปริมาณฮีโมโกลบิน (g/dL)	< 12	1.00 (อ้างอิง)	0.109	-	-
	≥ 12	0.30 (0.68 - 1.31)			
ปริมาณเกล็ดเลือด (cell/mm ³)	< 140,000	1.00 (อ้างอิง)	0.877	-	-
	≥ 140,000	0.85 (0.11 - 6.70)			
ปริมาณเม็ดเลือดขาว (cell/mm ³)	< 5,000	1.00 (อ้างอิง)	0.049*	-	-
	≥ 5,000	0.36 (0.15 - 0.99)			
ปริมาณนิวโทรฟิล (cell/mm ³)	< 3,000	5.72 (2.31 - 14.17)	<0.001*	3.63 (1.41 - 9.37)	0.008*
	≥ 3,000	1.00 (อ้างอิง)		1.00 (อ้างอิง)	
ปริมาณเอนไซม์ AST (U/L)	< 35	1.00 (อ้างอิง)	0.789	-	-
	≥ 35	0.82 (0.18 - 3.64)			
ปริมาณเอนไซม์ ALP (U/L)	< 120	1.00 (อ้างอิง)	0.554	-	-
	≥ 120	0.68 (0.19 - 2.41)			
ปริมาณครีตินิน (mg/dL)	< 0.9	1.00 (อ้างอิง)	0.431	-	-
	≥ 0.9	0.66 (0.23 - 1.87)			
การทำงานของไต (ml/min)	< 90	1.00 (อ้างอิง)	0.372	-	-
	≥ 90	1.54 (0.60 - 3.98)			
จำนวนยาเคมีบำบัด (รายการ)	< 2	1.00 (อ้างอิง)	0.057	-	-
	≥ 2	3.38 (0.97 - 11.85)			
การได้รับยาเคมีบำบัด		1.00 (อ้างอิง)		-	-
	taxanes	0.28 (0.11 - 0.73)	0.009*	5.92 (1.46 - 23.99)	0.013*
	platinums	3.45 (0.99 - 12.06)	0.052	-	-
	antimetabolites	1.28 (0.45 - 3.69)	0.646	-	-
	vinca alkaloids	7.66 (2.53 - 23.18)	<0.001*	14.12 (3.96 - 50.31)	<0.001*
	topoisomerase II inh.	19.03 (1.52 - 237.54)	0.022*	14.54 (1.46 - 145.03)	0.023*

หมายเหตุ * P < 0.05

ของ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) คือ การมีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยกว่า 1,500 cell/mm³ จะส่งผลกระทบต่อทำให้ต้องเลื่อนการเข้ารับยาเคมีบำบัดในรอบถัดไป หรือการลดขนาดยาเคมีบำบัดซึ่งจะส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของการรักษาใน

อนาคต (13) อีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญที่ส่งผลต่อการเกิดปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่ลดลง คือ การใช้ยาเคมีบำบัด อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาเคมีบำบัดคือ การกดการทำงานของไขกระดูก (14) โดยกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะนี้ ได้แก่ ยากลุ่ม platinums

ตารางที่ 4. การพัฒนาเกณฑ์คะแนนเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

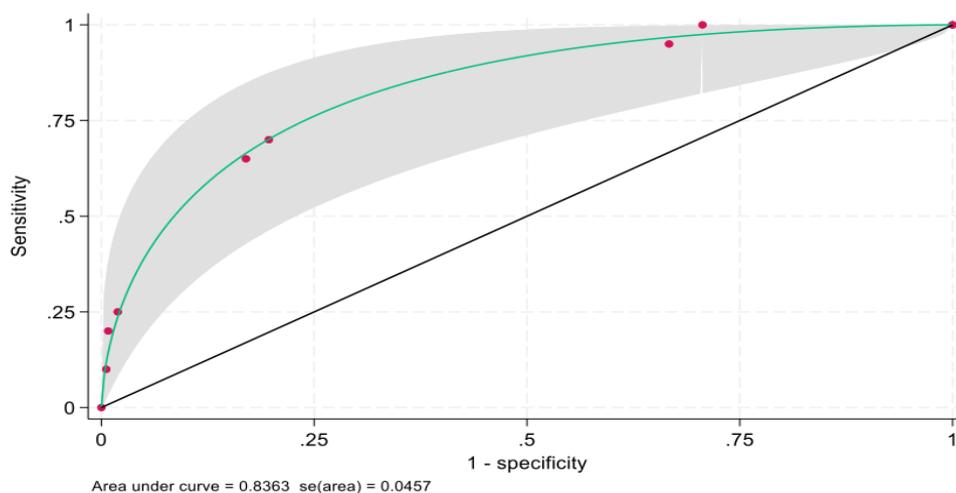
ปัจจัย	Adjusted OR (95% CI)	P	ค่าสัมประสิทธิ์ (β -coefficients)	การคำนวณ คะแนน	คะแนนความเสี่ยง ที่ปรับแล้ว
ปริมาณนิวโทรฟิล (เซลล์ต่อมิลลิเมตร ³)					
< 3,000	3.63 (1.27 - 10.41)	0.016	1.29	1	1
\geq 3,000	1.00 (อ้างอิง)	-	-	0	0
การได้รับยาในกลุ่ม platinum					
ได้รับ	5.90 (1.35 - 25.79)	0.018	1.77	1.37	1.5
ไม่ได้รับ	1.00 (อ้างอิง)	-	-	0	0
การได้รับยาในกลุ่ม vinca alkaloids					
ได้รับ	13.99 (3.47 - 56.38)	< 0.001	2.64	2.05	2
ไม่ได้รับ	1.00 (อ้างอิง)	-	-	0	0
การได้รับยาในกลุ่ม topoisomerase II inhibitors					
ได้รับ	14.49 (1.59 - 132.33)	0.018	2.67	2.07	2
ไม่ได้รับ	1.00 (อ้างอิง)	-	-	0	0
รวม					6.5

ยาในกลุ่ม vinka alkaloids และยาในกลุ่ม topoisomerase II inhibitor (11)

ยาในกลุ่ม platinum ออกฤทธิ์ไม่จำเพาะกับ cell cycle โดยจับกับสาย DNA ในรูปแบบ intra-stranded crosslink และ inter-stranded crosslink ทำให้เกิดการทำลาย DNA และยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (15) การกีดขวางการทำงานของไซโทครอกเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งถือเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาในกลุ่มนี้ อุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำจากยาในกลุ่มนี้ คือ ร้อย

ละ 48.60 โดยแบ่งเป็นระดับไม่รุนแรง ร้อยละ 23.60 และระดับรุนแรง ร้อยละ 25.00 (16)

ยาในกลุ่ม vinca alkaloids เป็นยาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของไมโครทิวบูล (microtubule inhibiting agents) ที่ออกฤทธิ์จำเพาะกับการแบ่งเซลล์ในระยะ mitosis phase โดยยับยั้งกระบวนการ polymerization โดยยาในกลุ่มนี้มีรายงานการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำที่สูงกว่ายาในกลุ่ม taxanes โดยมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับรุนแรง ร้อยละ 70.92 ซึ่งสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยา docetaxel ที่เกิดภาวะเม็ด



รูปที่ 1. พื้นที่ใต้โค้ง ROC ของเครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกที่ทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

ตารางที่ 5. การจัดกลุ่มความเสี่ยงของเครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำและความสามารถของจุดตัดด้วย likelihood ratio of positive (LHR+)

กลุ่ม (คะแนน)	ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ		LHR+ (95% CI)	P
	ใช่ (n = 20 ครั้ง)	ไม่ใช่ (n = 2,597 ครั้ง)		
ต่ำ (<2.0)	6 (0.29)	2,086 (99.71)	0.37 (0.19 - 0.73)	<0.001
ปานกลาง (2.0-2.5)	9 (1.81)	461 (98.09)	2.54 (1.55 - 4.14)	0.002
สูง (>2.5)	5 (8.09)	50 (90.91)	12.99 (5.79 - 29.11)	<0.001

เลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ร้อยละ 61.50 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (17)

ยากกลุ่ม topoisomerase II inhibitors ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ DNA โดยการจับกับเอนไซม์ topoisomerase II inhibitors และสาย DNA ทำให้เกิดการแตกของสาย DNA ซึ่งการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับยา etoposide โดยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับไม่รุนแรง และระดับรุนแรงร้อยละ 41.10 และ 47.10 ตามลำดับ (18)

การใช้ยากกลุ่ม taxanes ส่งผลเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (11) แต่จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงเดียวในการศึกษาครั้งนี้พบว่า การใช้ยากกลุ่ม taxanes ส่งผลลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งผลที่แตกต่างอาจเกิดมาจากปัจจัยกวนต่าง ๆ เช่น ขนาดการใช้ยา การใช้ยาป้องกัน แต่อย่างไรก็ตามจากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงพหุพบว่า การใช้ยากกลุ่ม taxanes ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

ถึงแม้ปัจจุบันจะมีการพัฒนาเครื่องมือ FENCE score (9) แต่พบว่ามีปัจจัยในการประเมินหลายปัจจัยซึ่งซับซ้อนสำหรับการประยุกต์ใช้ในทางคลินิก และไม่เฉพาะเจาะจงต่อโรคมะเร็งปอด ซึ่งอาจส่งผลต่อความสามารถของเครื่องมือที่ใช้ในการทำนาย นอกจากนี้ยังมีการพัฒนา MASCC score (19) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้เพื่อจำแนกการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเท่านั้น ไม่สามารถใช้ในการประเมินเพื่อป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าวได้ เครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกที่พัฒนาขึ้นในการศึกษาครั้งนี้สามารถทำนายการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำได้ในระดับดี โดยมีค่า AUC ระหว่าง 0.80 – 0.89 (20)

จากการวิเคราะห์และหาจุดตัดของเครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกที่พัฒนาขึ้น สามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มความเสี่ยงสูง ความเสี่ยงปานกลาง และความเสี่ยงต่ำ โดยเมื่อพิจารณาค่า LHR+ พบว่า เครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกมีความสามารถในการแบ่งกลุ่มความเสี่ยงและทำนายการเกิดโรคในเกณฑ์ดี คือ กลุ่มความเสี่ยงสูงมีค่า LHR+ เท่ากับ 12.99 โดยสามารถเพิ่มโอกาสในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำประมาณร้อยละ 45 และกลุ่มความเสี่ยงต่ำมีค่า LHR+ น้อยกว่า 1 แสดงว่าลดโอกาสในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำหรือไม่เกิดภาวะดังกล่าว (21)

เครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกที่พัฒนาขึ้น สามารถใช้ในผู้ป่วยมะเร็งปอดทั้งชนิด small cell lung cancer (SCLC) และ non-small cell lung cancer (NSCLC) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในทุกระยะของโรค โดยเป็นผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และไม่ได้รับการรักษาด้วยรังสีรักษา หากใช้เครื่องมือที่พัฒนาขึ้นและพบว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงหรือมีคะแนนมากกว่า 2.5 คะแนน ควรพิจารณาป้องกันการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำด้วยยา G-CSF หลังได้รับยาเคมีบำบัด

อย่างไรก็ตาม การศึกษาในครั้งนี้ยังมีข้อจำกัดอยู่หลายประการ ซึ่งอาจส่งผลต่อความสมบูรณ์ของผลการศึกษา ได้แก่ การรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์อาจส่งผลต่อความสมบูรณ์ของข้อมูล ทำให้ขาดข้อมูลปัจจัยเสี่ยงที่อาจส่งผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ เช่น น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย พื้นที่ผิวของร่างกาย สภาพาร่างกายของผู้ป่วย โรคประจำตัวและโรคร่วมของผู้ป่วย ขนาดการใช้ยาเคมีบำบัดรอบของการเข้ารับยาเคมีบำบัด ชนิดและระยะของโรคมะเร็งปอด และการใช้ยาที่อาจส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล เช่น ยา G-CSF นอกจากนี้ การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ด

เลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่าการศึกษาอื่น ๆ ทำให้
อำนาจในการทดสอบทางสถิติอาจไม่เพียงพอในการ
วิเคราะห์ในบางปัจจัย รวมถึงจากการคำนวณขนาดกลุ่ม
ตัวอย่างอาจไม่สามารถวิเคราะห์ความแตกต่างของบาง
ปัจจัยได้ เช่น ปริมาณเม็ดเลือดขาว และการทำงานของไต
เป็นต้น นอกจากนี้อาจมีข้อจำกัดในการนำผลการศึกษาไป
ขยายยังโรงพยาบาลที่มีความแตกต่างกันซึ่งอาจจำเป็นที่
จะต้องมีการตรวจสอบความเที่ยงตรงภายใน (internal
validation) และการตรวจสอบความเที่ยงตรงภายนอกต่อไป
(external validation)

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาในอนาคตควรมียืนยันผลการศึกษาค้างนี้
โดยควรทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าและศึกษาปัจจัยอื่น ๆ
ที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำที่
ครอบคลุมมากขึ้น นอกจากนี้ ควรทำการศึกษาเพื่อยืนยัน
ความสามารถของเครื่องมือที่พัฒนาขึ้นโดยนำไปใช้ประเมิน
ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดในสถานพยาบาลอื่น ๆ (verification)
ที่มีลักษณะใกล้เคียงกับโรงพยาบาลที่เป็นสถานที่วิจัย และ
หากต้องการนำเครื่องมือไปใช้ในสถานพยาบาลอื่น ๆ ที่มี
บริบทแตกต่างออกไป ควรมีการทดสอบยืนยันก่อนนำไปใช้

สรุป

การศึกษาพบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด
ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด
ที่ได้รับยาเคมีบำบัด ได้แก่ ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิว
โทรฟิลก่อนการเข้ารับยาเคมีบำบัด การได้รับยาเคมีบำบัด
กลุ่ม platinum การได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม vinca alkaloids
และการได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม topoisomerase II inhibitors
เครื่องมือบ่งชี้ทางคลินิกที่พัฒนาขึ้นจากปัจจัยดังกล่าวมี
คะแนนอยู่ในช่วง 0 - 6.5 คะแนน ซึ่งสามารถแบ่งผู้ป่วยเป็น
กลุ่มความเสี่ยงต่ำ คะแนนน้อยกว่า 2.0 คะแนน กลุ่มความ
เสี่ยงปานกลาง คะแนน 2.0 - 2.5 คะแนน และกลุ่มความ
เสี่ยงสูง คะแนนมากกว่า 2.5 คะแนน เครื่องมือที่พัฒนาขึ้น
มีความถูกต้องสูงและมีความสามารถในการทำนายดี

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคณาจารย์จากคณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่ได้ถ่ายทอด
ความรู้ แนวคิดในการวิจัยครั้งนี้ ขอขอบคุณคณาจารย์จาก
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยาที่ได้ให้ความ

ช่วยเหลือ ขอขอบคุณบุคลากรโรงพยาบาลมหาราชนคร
เชียงใหม่ที่ได้อนุเคราะห์ข้อมูล ตลอดจนความช่วยเหลือ
ตลอดการวิจัยเป็นอย่างดี และขอขอบคุณทุนสนับสนุนจาก
ทุนรายได้คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ประจำปี
2566

เอกสารอ้างอิง

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-49.
- Pongnikorn D, Daoproser K, Wongkaew B, Sangkam B, Praditkay M, Meemak R. Trends in cancer incidence and mortality in upper northern Thailand, 1993-2017: results from development of northern population-based cancer registry network. *Lampang: Lampang Cancer Hospital*; 2020.
- Altun I, Sonkaya A. The most common side effects experienced by patients were receiving first cycle of chemotherapy. *Iran J Public Health* 2018; 47: 1218-9.
- Ba Y, Shi Y, Jiang W, Feng J, Cheng Y, Xiao L, et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges: Committee of Neoplastic Supportive-Care (CONS), China Anti-Cancer Association Committee of Clinical Chemotherapy, China Anti-Cancer Association. *Cancer Biol Med* 2020; 17: 896-909.
- Suwannapong Y, Chinwong D, Niamhun N. The prevalence of neutropenia in chemotherapy cancer patients at a provincial hospital, Thailand. *Eur J Pub Health* 2020; 30(Supplement 5) :ckaa165.880, doi.org/10.1093/eurpub/ckaa165.880
- Rapoport BL, Aapro M, Paesmans M, van Eeden R, Smit T, Krendyukov A, Klastersky J. Febrile neutropenia (FN) occurrence outside of clinical trials: occurrence and predictive factors in adult patients treated with chemotherapy and an expected

- moderate FN risk. Rationale and design of a real-world prospective, observational, multinational study. *BMC Cancer*. 2018; 18: 917.
7. Kim D, Lee S, Youk T, Hong S. Incidence and clinical outcomes of febrile neutropenia in adult cancer patients with chemotherapy using korean nationwide health insurance database. *Yonsei Med J* 2021; 62: 479-86.
 8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines® for hematopoietic growth factors V.3. 2024 [online]. 2024 [cited Feb 25, 2024] . Available from: [www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf)
 9. Aagaard T, Roen A, Reekie J, Daugaard G, Brown PN, Specht L, et al. Development and validation of a risk score for febrile neutropenia after chemotherapy in patients with cancer: The FENCE Score. *JNCI Cancer Spectr* 2018; 2: pky053.
 10. Blayney DW, Schwartzberg L. Chemotherapy-induced neutropenia and emerging agents for prevention and treatment: A review. *Cancer Treat Rev* 2022; 109: 102427.
 11. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, Dale DC. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 1917-27.
 12. Ikesue H, Watanabe H, Hirano M, Chikamori A, Suetsugu K, Ryokai Y, et al. Risk factors for predicting severe neutropenia induced by pemetrexed plus carboplatin therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Biol Pharm Bull* 2015; 38: 1192-8.
 13. Watanabe H, Ikesue H, Oshiro M, Nagata K, Mishima K, Takada A, et al. Risk factors for predicting severe neutropenia induced by amrubicin in patients with advanced lung cancer. *Chemotherapy* 2012; 58: 419-25.
 14. Jenkins P, Freeman S. Pretreatment haematological laboratory values predict for excessive myelosuppression in patients receiving adjuvant FEC chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 34-40.
 15. Zhang C, Xu C, Gao X, Yao Q. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics* 2022; 12: 2115-32.
 16. Gargiulo P, Arenare L, Gridelli C, Morabito A, Ciardiello F, Gebbia V, et al. Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of 6 randomized trials. *BMC Cancer* 2021; 21: 549.
 17. Douillard JY, Laporte S, Fossella F, Georgoulas V, Pujol JL, Kubota K, et al. Comparison of docetaxel- and vinca alkaloid-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 939-46.
 18. Kukec RR, Grabnar I, Vovk T, Mrhar A, Kovac V, Cufer T. Febrile neutropenia in chemotherapy treated small-cell lung cancer patients. *Radiol Oncol* 2015; 49: 173-80.
 19. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51.
 20. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol* 2022; 75: 25-36.
 21. McGee S. Simplifying likelihood ratios. *J Gen Intern Med*. 2002; 17: 646-9.