Alterations of Hematological Index and Coagulation Profile during Radiation Therapy of Breast Cancer Patients

Suriya Khueachanta[1], Thaval Rerksngarm[2] and Wimolpak Sriwai[3]*

[1]*Graduate Program in Medical Technology, Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University, Rangsit Campus, Pathum Thani Province, Thailand*
[2]*Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Pathum Thani University, Pathum Thani Province, Thailand*
[3]*Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University, Rangsit Campus, Pathum Thani Province, Thailand*

Abstract

There is little evidence guiding the timing and thresholds to be attained of pre- and post-radiation therapy blood assessments. Several studies have shown significant differences between populations, emphasizing the need for population-specific appropriate times for blood tests to obtain hematological index as well as coagulation profile. This cross-sectional study sought to determine the appropriate length of time between the radiotherapy (RT) sessions of breast cancer patients attending the radiation therapy unit of Maha Vajiralongkorn Thanyaburi Hospital. The subjects were 135 patients with breast cancer who had undergone chemotherapy as pre-operative systemic therapy and post-operative radiation therapy of 45-50 Gy in 25 fractions over 5 weeks. Blood samples were collected from all patients before each RT session and one week after the last session. All blood samples were subjected to standard hematological analysis, reticulocyte count, and coagulogram. There were statistically significant reductions in the mean total white blood cell count, lymphocyte, and platelet count after 1-week post-irradiation compared to the baseline and continuous decline for nearly 5 weeks of RT sessions. Lymphocytes were found to be more sensitive to RT than other blood components. No statistical differences were observed for hemoglobin, hematocrit, and reticulocyte count. RT led to statistically significant increases in PT, aPTT and INR values. There were no significant alterations in hematological index as well as coagulation profile in relation to patients' age range. No patients experienced the day break in treatment. The findings demonstrated that irradiation affects white

***Corresponding author E-mail address:** swimol@yahoo.com
Received: 24 June 2022 Revised: 3 February 2023 Accepted: 16 February 2023

blood cells and blood coagulation system. The current timeframe for blood tests may thus be safe, however, this practice may not be necessary. It is recommended that patients have a blood count taken prior to the beginning of treatment to see whether the blood has normal amounts of blood parameters and coagulogram. If they are normal, the weekly laboratory monitoring throughout the therapy session may not be required unless clinically indicated.

Keywords: Radiotherapy, Breast cancer, Hematological index, Complete blood count, CBC, Leukopenia, Coagulopathy, aPTT, PT, INR

การเปลี่ยนแปลงของดัชนีเม็ดเลือดและค่าการแข็งตัวของเลือดระหว่างการฉายรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

สุริยะ เครือจันต๊ะ[1] ถวัลย์ ฤกษ์งาม[2] และ วิมลพักตร์ ศรีไวย์[3*]

[1]บัณฑิตศึกษาสาขาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต จังหวัดปทุมธานี
[2]สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยปทุมธานี จังหวัดปทุมธานี
[3]ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต จังหวัดปทุมธานี

บทคัดย่อ

ปัจจุบันยังไม่มีแนวปฏิบัติที่ชัดเจนเกี่ยวกับระยะเวลาที่เหมาะสมในการตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงของเลือดก่อนและหลังการฉายรังสีบำบัดซึ่งมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มประชากร และมีความจำเป็นในการศึกษาวิจัยหาระยะเวลาเหมาะสมระหว่างการฉายรังสีรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจากการประเมินค่าดัชนีเม็ดเลือดและค่าการแข็งตัวของเลือด การศึกษาครั้งนี้เป็นแบบ cross-sectional analysis ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมและให้ยาเคมีบำบัดครบแล้ว และเข้ารับการรักษาในหน่วยรังสีบำบัด โรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณธัญบุรี จำนวน 135 ราย ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยรังสีรวมปริมาณ 45-50 Gy จำนวน 25 ครั้ง (fractions) ใน 5 สัปดาห์ โดยเก็บตัวอย่างเลือดก่อนการฉายรังสีทุกรอบและหลังการฉายรังสีรอบสุดท้ายเพื่อตรวจวิเคราะห์ค่าทางโลหิตวิทยา จำนวนเรติคูโลซัยต์ และตรวจการแข็งตัวของเลือด ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยจำนวนเม็ดเลือดขาวรวมลิมโฟซัยต์และเกล็ดเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและลดลงต่อเนื่องตลอด 5 สัปดาห์ โดยลิมโฟซัยต์มีความไวต่อรังสีมากกว่าเซลล์เม็ดเลือดชนิดอื่น ค่าฮีโมโกลบิน ฮีมาโทคริต และจำนวนเรติคูโลซัยต์ ก่อนและหลังสิ้นสุดการฉายรังสีไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่า PT, aPTT และ INR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ช่วงอายุผู้ป่วยไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงค่าดัชนีเม็ดเลือดและค่าการแข็งตัวของเลือด และไม่มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดพักระหว่างการรักษา การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ารังสีรักษามีผลต่อเซลล์เม็ดเลือดขาวและระบบการแข็งตัวของเลือด ช่วงเวลาการตรวจเลือดปัจจุบันมีความปลอดภัย และแนะนำให้เจาะเลือดผู้ป่วยก่อนเริ่มการทำรังสีรักษาเพื่อตรวจค่าพารามิเตอร์ทางโลหิตวิทยาและการแข็งตัวของเลือด ถ้าค่าต่าง ๆ อยู่ในช่วงปกติ อาจไม่ต้องมีการตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการทุกสัปดาห์ตลอดช่วงการรักษา เว้นแต่กรณีมีข้อบ่งชี้สำคัญ

คำสำคัญ: การฉายรังสี มะเร็งเต้านม ดัชนีเม็ดเลือด ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ โปรทรอมบินไทม์ ระดับการแข็งตัวของเลือด

***ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address:** swimol@yahoo.com
รับบทความ: 24 มิถุนายน 2565 แก้ไขบทความ: 3 กุมภาพันธ์ 2566 รับตีพิมพ์บทความ: 16 กุมภาพันธ์ 2566

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบมีอุบัติการณ์มากที่สุดในผู้หญิงไทย[1] และอเมริกัน[2] การศึกษาพบว่าผลการรักษามะเร็งเต้านมระยะแรกมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีสูงมากกว่าร้อยละ 90[2] การรักษามะเร็งเต้านมที่ได้ผลดีและเป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน ได้แก่ การรักษาโดยการผ่าตัด การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน การรักษาด้วยยาที่มีการออกฤทธิ์จำเพาะหรือการให้ยารักษาแบบมุ่งเป้า และการรักษาโดยการฉายรังสีรักษา[3] ซึ่งแพทย์จะเป็นผู้พิจารณาตามความเหมาะสมและเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยแต่ละราย การฉายรังสีเพื่อการรักษามะเร็งเต้านมมีประโยชน์ในการควบคุมโรคเฉพาะที่[4] แต่รังสียังสามารถทำลายทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วได้[5] แม้จะมีการฉายรังสีเฉพาะตำแหน่งและมีการใช้อุปกรณ์เครื่องมือ และการรักษาด้านรังสีรักษาที่ช่วยลดปริมาณรังสีต่อเนื้อเยื่อปกติโดยรอบและอวัยวะข้างเคียงแล้วก็ตาม[6, 7] นอกจากนี้รังสียังมีผลต่อเนื้อเยื่อไขกระดูกและเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด[8-11] โดยมีผลให้เกิดการกดไขกระดูกทำให้สร้างเม็ดเลือดได้น้อยลง ส่งผลให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia)[8, 11, 12] ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)[8, 13] และมีภาวะโลหิตจาง[14, 15] รวมทั้งยังพบว่ารังสีมีผลทำให้เกิดการแตกของเม็ดเลือดแดง[16] ซึ่งอาจส่งผลต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoiesis) จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการฉายรังสีมีผลทำให้จำนวนเรติคูโลซัยต์ (reticulocyte number) ลดลง[17] ซึ่งจำนวนเรติคูโลซัยต์ ในเลือดมักถูกใช้เป็นตัวบ่งชี้การเปลี่ยนแปลงการสร้างเม็ดเลือดแดง ในขณะที่การศึกษาในมนุษย์ยังมีข้อมูลน้อย[18] ทำให้เกิดคำถามว่าการรักษาด้วยรังสีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนเรติคูโลซัยต์หรือไม่ นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยในมนุษย์ที่พบว่าการฉายรังสีมีผลทั้งทำให้เกิดความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด[19, 20] และไม่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด[21] โดยการทดลองฉายรังสีในเฟอเรท (ferret) มีผลทำให้ค่า PT และ aPTT เพิ่มขึ้น[19, 20] อย่างไรก็ตามการศึกษาผลของรังสีรักษาต่อการแข็งตัวของเลือดในมนุษย์ยังมีข้อมูลน้อย ดังนั้นการศึกษาเพิ่มเติม โดยเฉพาะในผู้ป่วยคนไทยเพื่อให้มีข้อมูลสำหรับการใช้ประโยชน์ต่อไปจึงมีความจำเป็น

ภาวะแทรกซ้อนที่เป็นผลจากการรักษาด้วยรังสีที่มักทำให้การรักษาหยุดชะงักและเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ ซึ่งแพทย์รังสีรักษาอาจพิจารณาให้ยาช่วยเพื่อบรรเทาอาการ หรืออาจให้ผู้ป่วยพักฉายรังสี (rest radiotherapy) จนกระทั่งค่าเม็ดเลือดต่าง ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติจึงจะเริ่มการฉายรังสีต่อไป Recht และคณะ[22] รายงานว่าการพักการฉายรังสีรักษามีความสัมพันธ์กับการลดความน่าจะเป็นของการควบคุมโรคให้อยู่เฉพาะที่ และการศึกษาของ Fowler และคณะ[23] พบว่า มีแนวโน้มที่เซลล์เนื้องอกจะขยายตัวอย่างรวดเร็วในช่วงพักการรักษาและทำให้ยากต่อการกำจัด ดังนั้นระยะการพักฉายรังสีที่เหมาะสมของผู้ป่วยจึงเป็นสิ่งสำคัญ หากระยะพักฉายรังสีนานเกินไปก็มีโอกาสที่การรักษาจะล้มเหลวสูงขึ้น แต่หากระยะพักฉายรังสีสั้นเกินไปสภาพร่างกายของผู้ป่วยอาจทนไม่ไหว จึงจำเป็นต้องมีการประเมินความพร้อมของร่างกายเพื่อให้ร่างกายมีความพร้อมและได้รับการแก้ไขเมื่อพบความผิดปกติก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยรังสีรอบต่อไป ดังนั้นการตรวจค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ความเข้มข้นของเลือด การสร้างเม็ดเลือดแดงทดแทน และค่าการแข็งตัวของเลือดน่าจะเป็นตัวบ่งชี้ที่สามารถนำมาใช้ในการประเมินความพร้อมทางร่างกายของผู้ป่วยก่อนการทำรังสีรักษาได้

ผลการศึกษาในต่างประเทศพบว่าระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการตรวจเลือดระหว่างการทำรังสีรักษามีความแตกต่างกันไป โดย Yang และคณะ[24]

รายงานว่า จำนวนเซลล์เม็ดเลือดลดลงอย่างมากในสัปดาห์แรกของการทำรังสีรักษา และแนะนำว่าไม่จำเป็นต้องเจาะเลือดตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count: CBC) ทุกสัปดาห์ ถ้าผลเลือดก่อนการทำรังสีรักษาอยู่ในระดับปกติ ขณะที่ Lundgren และคณะ[25] ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ ทรวงอก และอุ้งเชิงกรานพบว่า จำนวนเม็ดเลือดขาวและจำนวนเกล็ดเลือดลดลงอย่างมาก ตั้งแต่สัปดาห์ที่สามและโดยเฉพาะอย่างยิ่งสัปดาห์ที่สี่หลังจากการเริ่มต้นรังสีรักษาและแนะนำว่าไม่จำเป็นต้องเจาะเลือดตรวจจำนวนเม็ดเลือดขาวและจำนวนเกล็ดเลือดรายสัปดาห์ แต่ให้ตรวจวัดจำนวนเม็ดเลือดขาวและจำนวนเกล็ดเลือดก่อนเริ่มและในสัปดาห์แรกของการทำรังสีรักษา นอกจากนี้ผู้ป่วยมะเร็งถือว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism)[26] จึงควรประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดหลอดเลือดดำในผู้ป่วยแต่ละราย[27] เพื่อเลือกวิธีป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดหลอดเลือดดำให้เหมาะสม ฐิตารีย์ สุวรรณาลัย[28] ได้เสนอแนวปฏิบัติการติดตามผล CBC ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่รักษาด้วยการฉายรังสี โดยแนะนำให้ตรวจ CBC ก่อนฉายรังสีรักษา และระหว่างฉายรังสีสัปดาห์ที่ 1 และ 3 เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้ารับรังสีรักษามีรายละเอียดต่างจากการศึกษาอื่นที่กล่าวมา เช่น กลุ่มตัวอย่างเป็นคนไทย[29] สูตรยาเคมีบำบัดและลำดับของการใช้รังสีเคมีบำบัดมีความแตกต่างจากงานวิจัยที่ผ่านมา รวมทั้งผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เข้ารับรังสีรักษาในโรงพยาบาลแต่ละแห่งในประเทศไทยมีรายละเอียดต่างกัน จึงยังไม่มีข้อตกลงร่วมหรือแนวปฏิบัติที่ชัดเจนเกี่ยวกับระยะเวลาที่เหมาะสมในการตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงของเลือดสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม คณะผู้วิจัยจึงได้ติดตามตรวจวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของดัชนีเม็ดเลือดและค่าการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด จำนวนเรติคูโลซัยต์ ค่า activated partial thromboplastin time (aPTT) และค่า prothrombin time (PT) ระหว่างการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมออกและรักษาโดยยาเคมีบำบัดแล้ว ทั้งก่อนและระหว่างการทำรังสีรักษาในโรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณธัญบุรี เพื่อประกอบการพิจารณาพยากรณ์ความพร้อมของร่างกายผู้ป่วยก่อนการฉายรังสีในรอบต่อไป

วัสดุและวิธีการ

ประชากรที่ศึกษา

การวิจัยได้ศึกษาในอาสาสมัครผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหญิง อายุ > 18 ปี ที่มีผลชิ้นเนื้อ (pathological report) ยืนยันการวินิจฉัยโรคเป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านม และผ่านการรักษาด้วยการผ่าตัดเต้านมออกแบบ MRM (modified radical mastectomy) และได้รับการรักษาหลังการผ่าตัด (adjuvant therapy) โดยการให้ยาเคมีบำบัดครบแล้วและยังไม่เริ่มยาต้านฮอร์โมน ที่มารับการรักษาต่อด้วยการฉายรังสีที่แผนกรังสีรักษา โรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณธัญบุรี ระหว่างเดือนพฤษภาคม ถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562 โดยมีเกณฑ์คัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติเคยรักษาด้วยรังสีมาก่อน มีประวัติโรคมะเร็งชนิดอื่นหรือโรคของระบบเลือดอื่น ๆ หรือเคยได้รับการรักษาโดยการให้ยารักษาแบบมุ่งเป้า การศึกษาครั้งนี้ มีผู้มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 135 ราย โดยได้รับปริมาณรังสีรวมในช่วง 45-50 Gy จำนวน 25 ครั้ง ตลอดช่วงการรักษา 5 สัปดาห์

การพิทักษ์สิทธิ์ของกลุ่มตัวอย่าง

โครงการวิจัยได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 3 หมายเลขหนังสือรับรอง COA No. 028/2562 และโรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณ-

ธัญบุรี หมายเลขหนังสือรับรอง MTH 2019-06 ผู้วิจัยเคารพในการขอความยินยอมโดยให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนและให้อาสาสมัครตัดสินใจอย่างอิสระ ไม่เปิดเผยข้อมูลส่วนตัวของอาสาสมัครและนำเสนอเป็นข้อมูลวิชาการในภาพรวมเท่านั้น

รูปแบบงานวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ (cross-sectional analytic studies)

การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

อาสาสมัครได้รับการเจาะเก็บเลือดก่อนการทำรังสีรักษารอบที่ 1 (baseline) ก่อนการทำรังสีรักษารอบที่ 2-4 (R1, R2, R3, R4) และหลังการทำรังสีรักษารอบสุดท้าย (R5) ดังแสดงใน Fig. 1 เลือดที่ได้นำมาตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) ด้วยเครื่องวิเคราะห์เซลล์เม็ดเลือดอัตโนมัติ XS-800 (Sysmex Co., Kobe, Japan) เพื่อตรวจวัดปริมาณเม็ดเลือดขาวรวม (total white blood cell count: WBC) ค่าสัมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์ (absolute lymphocyte count: ALC) ค่าสัมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count: ANC) ปริมาณฮีโมโกลบิน (hemoglobin: Hb) ค่าฮีมาโทคริต (hematocrit: Hct) และปริมาณของเกล็ดเลือด (platelet count: Plt) รวมทั้งได้รับการตรวจวัดการแข็งตัวของเลือด (coagulogram) ด้วยเครื่องวิเคราะห์การแข็งตัวของเลือดอัตโนมัติ CA-500 (Sysmex Co., Kobe, Japan) เพื่อตรวจวัดค่า prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) และค่า International Normalized Ratio (INR) และนับจำนวนเรติคูโลซัยต์ (reticulocyte count) โดยการย้อมด้วยสี 1% new methylene blue

ค่าพารามิเตอร์ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดที่ได้นำไปประเมินระดับความรุนแรงของผลข้างเคียงจากรังสีต่อเซลล์เม็ดเลือดโดยใช้เกณฑ์ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (National Cancer Institute) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0[30] กำหนดระดับความรุนแรงเป็น 5 ระดับ จากระดับที่ 1 (mild) ถึงระดับที่ 5 (death related to adverse event)

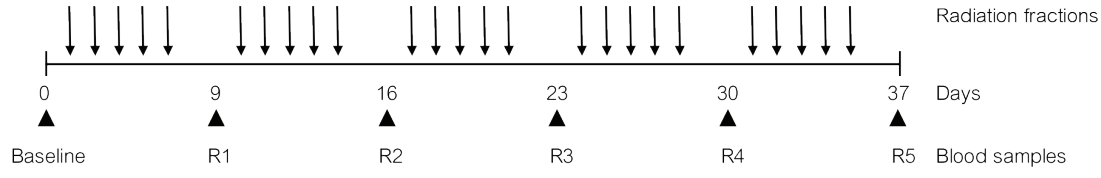

Fig. 1 Schematic presentation of the blood collection timeline of the breast cancer patients who had undergone post-operative radiation therapy of 45-50 Gy in 25 fractions over 5 weeks. The arrow represents radiation fractions of 2 Gy/day. The approximate days of blood collection are indicated under the time axis at the end of each group of 5 fractions (arrow head).

การวิเคราะห์ทางสถิติ

สถิติเชิงพรรณนานำเสนอในรูปความถี่และร้อยละ ระดับค่าพารามิเตอร์ของเลือดนำเสนอในรูปค่าเฉลี่ย ($\overline{X}$) ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) วิเคราะห์ความแตกต่างค่าเฉลี่ยของค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ของแต่ละสัปดาห์ด้วยวิธี ANOVA และการเปรียบเทียบหลังการทดสอบรวมโดยใช้ Tukey's B test กำหนดระดับความมีนัยสำคัญที่ระดับ $p < 0.05$ และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างช่วงอายุกับค่าพารามิเตอร์ทางโลหิตวิทยาและการแข็งตัวของเลือดโดย general linear model (GLM)

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด 135 ราย เป็นเพศหญิง อายุระหว่าง 26-81 ปี (เฉลี่ย 51.8 ± 10.2 ปี) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัวอื่น (ร้อยละ 76.3) แต่พบมีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย 30 ราย (ร้อยละ 22.2) และมีโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วย 2 ราย (ร้อยละ 1.5) (Table 1) พบผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัดสูตร adriamycin ร่วมกับ cyclophosphamide (AC) คิดเป็นร้อยละ 7.4 หรือสูตรยา AC ตามด้วยยา paclitaxel คิดเป็นร้อยละ 85.2 และไม่ทราบชนิดคิดเป็นร้อยละ 7.4

Table 1 Baseline characteristics of the 135 patients with breast cancer from data study.

Characteristics	n (%)	Mean(SD)									
		WBC	ANC	ALC	Plt	Hb	Hct	ARC	PT	aPTT	INR
Age (in years)											
Mean: 51.8	135										
SD: 10.2											
20-39	15 (11.1)	5.0	3.5	1.2	281.1	11.7	35.9	43.5	11.2	35.1	0.9
		(1.8)	(1.1)	(0.3)	(54.8)	(1.3)	(2.0)	(12.3)	(0.8)	(3.6)	(0.1)
40-59	86 (63.7)	5.4	3.6	1.4	308.4	11.7	34.8	45.0	11.2	34.8	0.9
		(1.5)	(1.3)	(0.5)	(77.5)	(1.1)	(3.3)	(18.0)	(0.9)	(4.0)	(0.1)
≥60	34 (25.2)	6.1	3.6	1.5	283.4	11.1	35.1	42.4	11.0	34.5	0.9
		(1.9)	(1.3)	(0.5)	(71.9)	(1.4)	(4.3)	(16.1)	(0.5)	(3.5)	(0.1)
Chemotherapy	135										
AC	10 (7.4)	5.7	4.0	1.4	305.2	11.3	37.4	40.9	11.1	34.5	0.9
		(1.6)	(1.3)	(0.5)	(45.1)	(1.2)	(3.4)	(17.9)	(0.7)	(2.9)	(0.1)
AC+Paclitaxel	115	5.5	3.6	1.4	296.9	11.6	34.8	44.9	11.1	34.8	0.9
	(85.2)	(1.6)	(1.2)	(0.4)	(74.0)	(1.2)	(3.4)	(17.1)	(0.8)	(3.9)	(0.1)
Unknown	10 (7.4)	5.3	3.3	1.5	318.5	11.8	35.2	39.2	11.1	34.0	0.9
		(1.9)	(1.1)	(0.7)	(103.4)	(1.3)	(4.0)	(14.0)	(0.6)	(3.6)	(0.1)
Underlying disease	135										
Hypertension (>130/85)	30 (22.2)										
Type 2 Diabetes Mellitus	2 (1.5)										
No underlying disease	103 (76.3)										

WBC: white blood cell count ($\times 10^3$ / μL); ANC: absolute neutrophil count ($\times 10^3$ / μL); ALC: absolute lymphocyte count ($\times 10^3$ / μL); Plt: platelets ($\times 10^3$ / μL); ARC: absolute reticulocyte count ($\times 10^3$ / μL); Hb: hemoglobin in g/dL; Hct: percent hematocrit; PT: prothrombin time in second; aPTT: activated partial thromboplastin time in second; INR: International Normalized Ratio; AC: Adriamycin+Cyclophosphamide.

จากการทดสอบด้วย GLM พบว่าค่าดัชนีเม็ดเลือดและค่าการแข็งตัวของเลือดก่อนการฉายรังสี (baseline) ของผู้ป่วยทุกช่วงอายุ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) และกลุ่มยาเคมีบำบัดทั้งสามสูตรไม่มีอิทธิพลต่อค่าดัชนีทางเม็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับรังสีรักษา ($p > 0.05$)

ผลการทำรังสีรักษาต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนของเม็ดเลือดขาว (WBC)

เมื่อใช้เกณฑ์ค่าต่ำสุดของความผิดปกติ (lower limit of normal range: LLN) ที่ 3,600 เซลล์ต่อไมโครลิตร ในการแปลผลเพื่อตรวจหาความผิดปกติของค่า WBC พบว่าค่าเฉลี่ยจำนวนเม็ดเลือดขาว ก่อนการทำรังสีรักษาอยู่ในช่วงปกติที่ 5,536.0 ± 1,652.0 เซลล์ต่อไมโครลิตร (ค่าอ้างอิง WBC 3,600-10,600 เซลล์ต่อไมโครลิตร)[31] โดยค่าเฉลี่ยของเม็ดเลือดขาวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังการทำรังสีรักษารอบที่ 1 (R1) (5,072.0 ± 1,589.0 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ($p < 0.01$) รอบที่ 2 (R2) (5,173.0 ± 1,525.0 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ($p < 0.05$) รอบที่ 3 (R3) (5,023.0 ± 1,591.0 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ($p < 0.01$) และลดลงต่ำสุดหลังการทำรังสีรักษารอบที่ 5 (R5) (4,778.0 ± 2,782.0 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดเลือดขาวก่อนการทำรังสีรักษา (baseline) ส่วนค่าเฉลี่ยของเม็ดเลือดขาวหลังการทำรังสีรักษารอบที่ 4 (R4) (5,044.0 ± 2,809.0 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยของเม็ดเลือดขาวก่อนการทำรังสีรักษารอบที่ 1 (Fig. 2A)

เมื่อพิจารณาระดับความรุนแรงตาม CTCAE version 5.0 พบความชุกโดยรวมของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (WBC < 3,600 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ก่อนการฉายรังสีรักษาอยู่ที่ประมาณร้อยละ 11.9 (n = 16) และเมื่อเสร็จสิ้นการฉายรังสี (R5) พบความชุกภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 27.4 (n = 37) ซึ่งเป็นภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่มีความรุนแรงเล็กน้อยระดับที่ 1 (mild leukopenia) (จำนวน WBC 3,000 ถึงน้อยกว่า 3,600 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ร้อยละ 17.0 (n = 23) และที่มีความรุนแรงปานกลางระดับที่ 2 (moderate leukopenia) (จำนวน WBC 2,000 ถึงน้อยกว่า 3,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ร้อยละ 10.4 (n = 14) (Table 2)

ผลการทำรังสีรักษาต่อการเปลี่ยนแปลงค่าสัมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (ANC)

ค่าเฉลี่ยของค่าสัมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมก่อนและหลังการทำรังสีรักษาไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ยก่อนการทำรังสีรักษาอยู่ในช่วงปกติเท่ากับ 3,586.0 ± 1,292.0 เซลล์ต่อไมโครลิตร (ค่าอ้างอิง ANC 2,300-8,700 เซลล์ต่อไมโครลิตร)[31] แต่มีแนวโน้มลดลงตามระยะเวลาการได้รับรังสีรักษา (Fig. 2B) และค่าเฉลี่ยของค่าสัมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลหลังการทำรังสีรักษารอบที่ 1 ถึง 5 มีค่าเท่ากับ 3,441.0 ± 1,320.0, 3,526.0 ± 1,306.0, 3,518.0 ± 1,376.0, 3,601.0 ± 2,085.0 และ 3,406.0 ± 1,991.0 เซลล์ต่อไมโครลิตร ตามลำดับ

เมื่อใช้เกณฑ์ค่าต่ำสุดของความผิดปกติ (LLN) ที่ 2,300 เซลล์ต่อไมโครลิตร ในการแปลผลเพื่อตรวจหาความผิดปกติของค่า ANC พบความชุกโดยรวมของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลน้อยกว่า 2,300 เซลล์ต่อไมโครลิตร ก่อนการฉายรังสีรักษาอยู่ที่ประมาณร้อยละ 14.8 (n = 20) เมื่อเสร็จสิ้นการฉายรังสี (R5) พบความชุกโดยรวมเพิ่มขึ้นคิดเป็นร้อยละ 19.3 (n = 37) ซึ่งแบ่งเป็นภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่ลดลงในระดับที่ 1 (ANC 1,500

ถึงน้อยกว่า 2,300 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ร้อยละ 16.3 (n = 22) และระดับที่ 2 ซึ่งมีความรุนแรงเล็กน้อย (mild neutropenia) (ANC 1,000 ถึงน้อยกว่า 1,500 เซลล์ต่อไมโครลิตร) คิดเป็นร้อยละ 3 (n = 4) และในระหว่างรอบการฉายรังสีพบมีผู้ป่วย 3 ราย จากทั้งหมด 135 ราย ที่มีจำนวน ANC ต่ำกว่าเกณฑ์สำคัญทางการแพทย์ (medically significant) (ANC น้อยกว่า 1,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร) แต่ผู้ป่วยทั้งสามรายนี้ยังมีประวัติการเข้ารับรังสีบำบัดโดยไม่มีการหยุดพักหรือชะลอการฉายรังสี

ผลการทำรังสีรักษาต่อการเปลี่ยนแปลงค่าสัมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์ (ALC)

ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของค่าสัมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์ ก่อนการทำรังสีรักษาอยู่ในช่วงปกติ (ค่าอ้างอิง ALC 1,000-3,200 เซลล์ต่อไมโครลิตร)[31] โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1,375 ± 500.6 เซลล์ต่อไมโครลิตร แต่หลังการทำรังสีรักษา (R1 ถึง R5) ALC มีค่าลดลงต่ำกว่าก่อนการทำรังสีรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) และมีแนวโน้มลดลงตามระยะเวลาการได้รับรังสีรักษา (Fig. 2C) คือลดลงต่ำสุดหลังการทำรังสีรักษารอบที่ 5 (R5) โดย ALC หลังการทำรังสีรักษารอบที่ 1 ถึง 5 (R1-R5) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1,110 ± 418.0, 1,051 ± 463.5, 930.2 ± 416.6, 944.8 ± 790.7 และ 901.0 ± 702.7 เซลล์ต่อไมโครลิตร ตามลำดับ

พบความชุกโดยรวมของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์ต่ำ (ALC น้อยกว่า 1,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ก่อนการฉายรังสีรักษาอยู่ที่ประมาณร้อยละ 25.2 (n = 34) เมื่อเสร็จสิ้นการฉายรังสี (R5) พบความชุกโดยรวมของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์ต่ำเพิ่มเป็นร้อยละ 74.1 (n = 100) ซึ่งแบ่งเป็นภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์ต่ำที่มีความรุนแรงเล็กน้อยระดับที่ 1 (mild lymphopenia) (จำนวน ALC 800-1,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร) ร้อยละ 25.2 (n = 34) เป็นภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์ต่ำที่มีความรุนแรงปานกลาง ระดับที่ 2 (moderate lymphopenia) (ALC 500 ถึง 800 เซลล์ต่อไมโครลิตร) คิดเป็นร้อยละ 29.6 (n = 40) และเป็นภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์ต่ำที่มีความรุนแรง ระดับที่ 3 (severe lymphopenia) (ALC น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร) คิดเป็นร้อยละ 19.3 (n = 26)

ผลการทำรังสีรักษาต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนเกล็ดเลือด (platelet count)

ผลการตรวจนับจำนวนเกล็ดเลือดก่อนและหลังการทำรังสีรักษาในแต่ละสัปดาห์พบว่า ค่าเฉลี่ยจำนวนเกล็ดเลือดมีแนวโน้มลดลงตลอดระยะเวลาการได้รับรังสีรักษา (Fig. 2D) โดยก่อนการทำรังสีรักษามีค่าเฉลี่ยจำนวนเกล็ดเลือด 2.9 ± 0.7 $\times 10^5$ ต่อไมโครลิตร ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ค่าอ้างอิง platelet count 1.5-4.5 $\times 10^5$ ต่อไมโครลิตร)[32] และลดลงเหลือ 2.8 ± 0.9 $\times 10^5$ ต่อไมโครลิตร หลังการทำรังสีรักษารอบที่ 1 (R1) ($p < 0.01$) และยังพบว่าค่าเฉลี่ยจำนวนเกล็ดเลือดลดลงต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) ตั้งแต่หลังการทำรังสีรักษารอบที่ 2-5 (R2, R3, R4 และ R5) เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยจำนวนเกล็ดเลือดก่อนการทำรังสีรักษา โดยมีค่าเฉลี่ยจำนวนเกล็ดเลือดหลังการทำรังสีรักษารอบที่ 2-5 (R2, R3, R4 และ R5) เท่ากับ 2.6 ± 0.7, 2.5 ± 0.7, 2.4 ± 0.6 และ 2.2 ± 0.6 x10^5 ต่อไมโครลิตร ตามลำดับ

เมื่อใช้เกณฑ์ค่าต่ำสุดของความผิดปกติ (LLN) ที่ 1.5 × 10^5 ต่อไมโครลิตร ในการแปลผลเพื่อตรวจหาความผิดปกติของจำนวนเกล็ดเลือด พบว่า หลังเสร็จสิ้นการฉายรังสีรอบสุดท้าย (R5) พบความชุกโดยรวมของการเกิดภาวะจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ

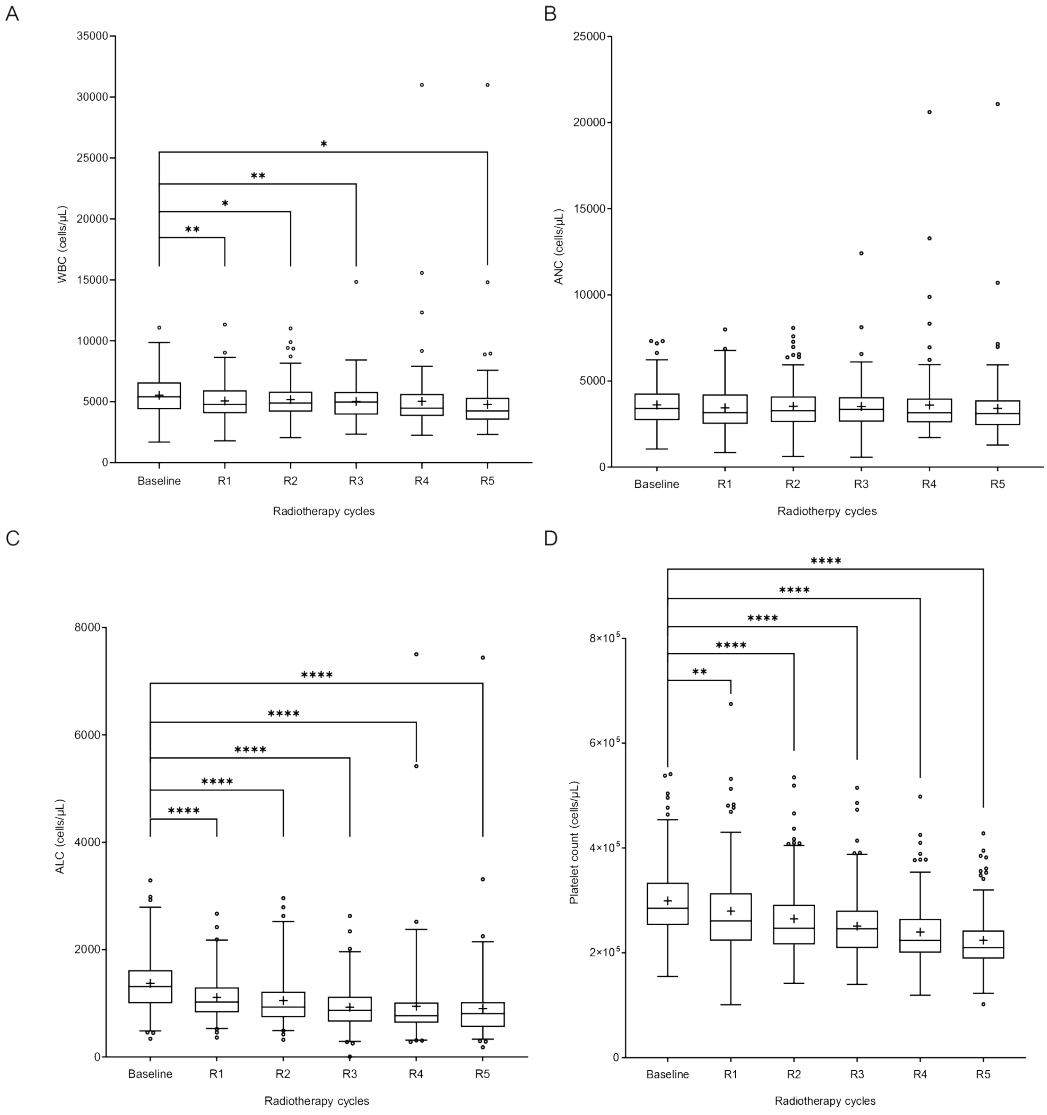

Fig. 2 Multiple box plot of the statistics of the platelet number distributions in relation to the treatment period (weeks). Blood samples were assayed for total WBC (Panel A), ANC (Panel B), ALC (Panel C), and platelet number (Panel D) before radiotherapy (Baseline) and during the first (R1), second (R2), third (R3), and fourth (R4) weeks, as well as one-week post-treatment (R5) of the breast cancer patients (n = 135). The vertical lines represent range of cell number with boxes indicating interquartile range. The horizontal lines in the boxes represent median cell number and "+" represents mean value. The whiskers represent the highest and lowest values, excluding outliers and extremes. The circles represent patients whose cell number value were more than 1.5 x the interquartile range. Significant comparisons are indicated by asterisks (**: $p < 0.01$; **: $p < 0.01$; ****: $p < 0.0001$; one-way ANOVA).

Table 2 Frequency distributions of blood parameters and coagulation parameters at time of before (base line) and after 5 radiotherapy sessions (R1-R5) of 135 breast cancer patients.

Assays	Reference intervals	Baseline n (%)	R1 n (%)	R2 n (%)	R3 n (%)	R4 n (%)	R5 n (%)
WBC ($x10^3$ / μL)	3.6-10.6						
CTCAE Grade1 (<LLN-3.0)		9 (6.7)	14 (10.4)	12 (8.9)	13 (9.6)	22 (16.3)	23 (17.0)
CTCAE Grade2 (<3.0-2.0)		6 (4.4)	5 (3.7)	4 (3.0)	7 (5.2)	5 (3.7)	14 (10.4)
CTCAE Grade3 (<2.0-1.0)		1 (0.7)	2 (1.5)	0	0	0	0
CTCAE Grade4 (<1.0)		0	0	0	0	0	0
ANC ($x10^3$ / μL)	2.3-8.7						
CTCAE Grade1 (<LLN-1.5)		17 (12.6)	21 (15.6)	17 (12.6)	13 (9.6)	15 (11.1)	22 (16.3)
CTCAE Grade2 (<1.5-1.0)		2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (3.0)
CTCAE Grade3 (<1.0-0.5)		0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
CTCAE Grade4 (<0.5)		0	0	0	0	0	0
ALC ($x10^3$ / μL)	1.0-3.2						
CTCAE Grade1 (<LLN-0.8)		24 (17.8)	38 (28.2)	33 (24.4)	37 (27.4)	27 (20.0)	34 (25.2)
CTCAE Grade2 (<0.8-0.5)		7 (5.2)	25 (18.5)	38 (28.2)	39 (28.9)	56 (41.5)	40 (29.6)
CTCAE Grade3 (<0.5-0.2)		3 (2.2)	2 (1.5)	4 (3.0)	13 (9.6)	16 (11.9)	25 (18.5)
CTCAE Grade4 (<0.2)		0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Platelets ($x10^3$ / μL)	150-450						
CTCAE Grade1 (<LLN-75)		0	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.7)	6 (4.4)
CTCAE Grade2 (<75-50)		0	0	0	0	0	0
CTCAE Grade3 (<50-25)		0	0	0	0	0	0
CTCAE Grade4 (<25)		0	0	0	0	0	0
Hemoglobin (g/dL)	12.0-15.0						
CTCAE Grade1 (<LLN-10.0)		71 (52.6)	79 (58.5)	73 (54.8)	80 (59.3)	82 (60.7)	87 (64.4)
CTCAE Grade2 (<10.0-8.0)		12 (8.9)	8 (5.9)	6 (4.4)	4 (3.0)	7 (5.2)	3 (2.2)
CTCAE Grade3 (<8.0)		1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
Hematocrit (%)	35-49						
<LLN		66 (48.9)	70 (51.9)	65 (48.2)	67 (49.6)	70 (51.9)	81 (60.0)
ARC ($x10^3$ / μL)	20-115						
> 115		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
20-115		124 (91.9)	125 (92.6)	120 (88.9)	122 (90.4)	128 (94.8)	128 (94.8)
< 20		11 (8.2)	10 (7.4)	15 (11.1)	13 (9.6)	7 (5.2)	7 (5.2)
INR	0.8-1.2						
CTCAE Grade1 (>1.2-1.5)		0	0	8 (5.9)	16 (11.9)	16 (11.9)	20 (14.8)
CTCAE Grade2 (>1.5-2.5)		0	0	0	0	0	0

Table 2 Frequency distributions of blood parameters and coagulation parameters at time of before (base line) and after 5 radiotherapy sessions (R1-R5) of 135 breast cancer patients. (Cont.)

Assays	Reference intervals	Baseline n (%)	R1 n (%)	R2 n (%)	R3 n (%)	R4 n (%)	R5 n (%)
CTCAE Grade3 (>2.5)		0	0	0	0	0	0
PT (second)	11.0-14.0						
<11		68 (50.4)	50 (37.0)	19 (14.1)	12 (8.9)	14 (10.4)	8 (5.9)
11-14		67 (49.6)	85 (63.0)	108 (80.0)	103 (76.3)	105 (77.8)	103 (76.3)
>14		0	0	8 (5.9)	20 (14.8)	16 (11.9)	24 (17.8)
aPTT (second)	27.0-40.0						
<27		4 (3.0)	0 (0)	4 (3.0)	4 (3.0)	4 (3.0)	0 (0)
27-40		128 (94.8)	132 (97.8)	90 (66.7)	74 (54.8)	63 (46.7)	52 (38.5)
>40.0		3 (2.2)	3 (2.2)	41 (30.4)	57 (42.2)	68 (50.4)	83 (61.5)

LLN: Lower limit of normal; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0; WBC: white blood cell count; ANC: absolute neutrophil count; ALC: absolute lymphocyte count; ARC: absolute reticulocyte count; INR: International Normalized Ratio; PT: prothrombin time; aPTT: activated partial thromboplastin time

ที่มีความรุนแรงเล็กน้อยระดับที่ 1 (mild thrombocytopenia) (จำนวนเกล็ดเลือด 0.75 ถึงน้อยกว่า 1.5×10^5 ต่อไมโครลิตร) เพิ่มขึ้นร้อยละ 4.4 (n = 6) เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยจำนวนเกล็ดเลือดก่อนการทำรังสีรักษา

ผลการทำรังสีรักษาต่อการเปลี่ยนแปลงค่าฮีโมโกลบิน (hemoglobin) และค่าฮีมาโทคริต (hematocrit)

ผลการศึกษาพบว่าก่อนการฉายรังสีฮีโมโกลบินมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 11.6 ± 1.2 กรัมต่อเดซิลิตร (ค่าอ้างอิง Hb 12-15 กรัมต่อเดซิลิตร)[31] และฮีมาโทคริตมีค่าเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 35.0 ± 3.5 (ค่าอ้างอิง Hct ร้อยละ 35-49)[31] และเมื่อเสร็จสิ้นการฉายรังสี (R5) ค่าฮีโมโกลบินมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 11.5 ± 1.0 กรัมต่อเดซิลิตร (Fig. 3A) และค่าร้อยละฮีมาโทคริตมีค่าเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 34.3 ± 3.0 (Fig. 3B) โดยค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบินและค่าเฉลี่ยร้อยละฮีมาโทคริตหลังการทำรังสีรักษาไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนการทำรังสีรักษา ($p < 0.05$)

พบความชุกโดยรวมของการเกิดภาวะโลหิตจาง (Hb < 12 กรัมต่อเดซิลิตร) ก่อนการฉายรังสีรักษาอยู่ที่ร้อยละ 62.2 (n = 84) เมื่อเสร็จสิ้นการฉายรังสีพบความชุกภาวะโลหิตจางเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 63.0 (n = 85) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นภาวะโลหิตจางที่มีความรุนแรงเล็กน้อยระดับที่ 1 ถึงปานกลางระดับที่ 2 คือมีระดับฮีโมโกลบินระหว่าง 8 ถึง 12 กรัมต่อเดซิลิตร อย่างไรก็ตาม ในระหว่างรอบการฉายรังสีพบมีผู้ป่วย 11 ราย จากทั้งหมด 134 ราย ที่มีระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยต่ำกว่าเกณฑ์สำคัญทางการแพทย์ (medically significant) (Hb น้อยกว่า 9.5 กรัมต่อเดซิลิตร) แต่ผู้ป่วยทั้ง 11 รายนี้ยังมีประวัติการเข้ารับรังสีบำบัดโดยไม่มีการหยุดพักหรือชะลอการฉายรังสี

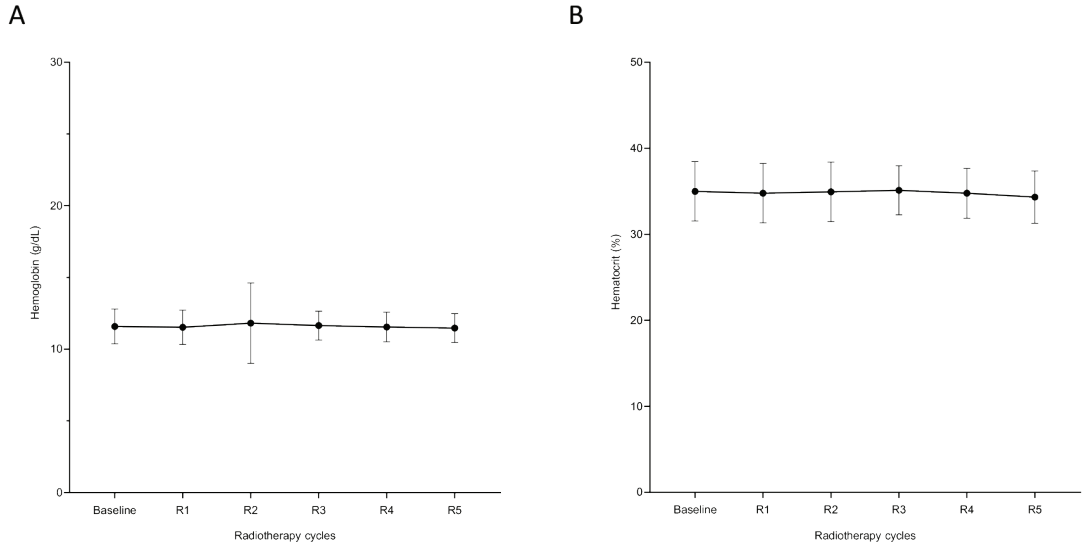

Fig. 3 Variation of means of hemoglobin level (Panel A) and hematocrit percentage (Panel B) by radiation treatment of the patients with breast cancer in relation to the treatment period (weeks). The means of hemoglobin level of post-radiation exposure (R1, R2, R3, R4, and R5) presented no significant variation as compared with the pre-treatment values (Baseline). P-values were determined using one-way ANOVA test. Error bars indicate the standard deviation (SD) for n = 135 patients.

ผลการทำรังสีรักษาต่อการเปลี่ยนแปลงค่าสัมบูรณ์ของเรติคูโลซัยต์ (absolute reticulocyte count: ARC)

จากผลการตรวจนับ ARC ก่อนและหลังการทำรังสีรักษาในแต่ละสัปดาห์พบว่า ค่า ARC ก่อนการทำรังสีรักษาอยู่ในช่วงปกติ โดยมีค่าอยู่ในช่วง 25.7-64.7×10^3 เซลล์ต่อไมโครลิตร (ค่าอ้างอิง ARC 20-115×10^3 เซลล์ต่อไมโครลิตร)[31] ค่า ARC ก่อน (baseline) และหลังการทำรังสีรักษา (R5) ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p > 0.05$) และมีค่าลดลงหลังการได้รับรังสีรักษารอบที่ 2 (R2) และ 3 (R3) เมื่อเทียบกับ R1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) (Fig. 4) และกลับเพิ่มสูงขึ้นในรอบที่ 4 (R4)

ผลการทำรังสีรักษาต่อการเปลี่ยนแปลงค่าโปรทรอมบินไทม์ (PT)

จากการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยโปรทรอมบินไทม์ก่อนการทำรังสีรักษาเท่ากับ 11.1 ±0.8 วินาที ซึ่งอยู่ในช่วงปกติ (ค่าอ้างอิง PT 11.0 -14.0 วินาที)[33] และมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังการทำรังสีรักษารอบที่ 1 (R1) (11.4 ± 0.9 วินาที) ($p < 0.05$) จากนั้นก็เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) หลังการทำรังสีรักษารอบที่ 2, 3, 4 และ 5 (R2, R3, R4 และ R5) โดยมีค่าเฉลี่ยโปรทรอมบินไทม์เท่ากับ 11.9 ± 1.2, 12.3 ± 1.2, 12.6 ± 1.4 และ 12.9 ± 1.4 วินาที ตามลำดับ (Fig. 5A) หลังเสร็จสิ้นการฉายรังสีมีความชุกของการเกิด prolonged PT (มากกว่า 14.0 วินาที) เพิ่มขึ้นร้อยละ 17.8 (n = 24)

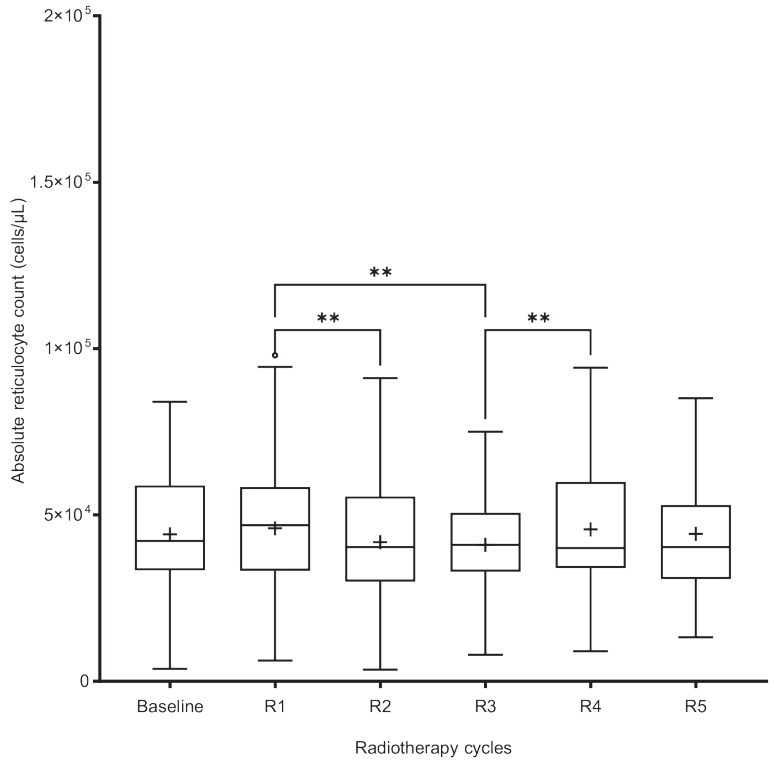

Fig. 4 Box plots of percentage changes in absolute reticulocyte count following radiotherapy at various time points (weeks). The figures show the relative counts of reticulocyte before and after 5 radiotherapy sessions. The box plot fences represent the first and third quartiles. Whiskers cover the extent of the data on 1.5 x the interquartile range. The lines bisecting the boxes represent the medians and "+" represents the means. The circles represent patients whose platelet number values were more than 1.5 x the interquartile range. Significant comparisons are indicated by asterisks (**: $p < 0.01$; one-way ANOVA). (n = 135).

ผลการทำรังสีรักษาต่อการเปลี่ยนแปลงค่าแอ็คติเวเต็ดพาเชียลโปรทรอมบินไทม์ (aPTT)

ผลการวัดระยะเวลาที่เลือดจะแข็งตัว พบว่าค่าเฉลี่ย aPTT ก่อนการทำรังสีรักษาอยู่ในช่วงปกติ (ค่าอ้างอิง aPTT 27.0-40.0 วินาที)[33] คือมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 34.7 ± 3.8 วินาที โดยค่าเฉลี่ย aPTT หลังการทำรังสีรักษารอบที่ 1 (R1) (35.2 ± 3.1 วินาที) ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ย aPTT ก่อนการทำรังสีรักษา แต่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังการทำรังสีรักษารอบที่ 2 (R2) (36.2 ± 5.1 วินาที) ($p < 0.001$) และยังพบว่าค่าเฉลี่ย aPTT เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องหลังการทำรังสีรักษารอบที่ 3, 4 และ 5 (R3, R4 และ R5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.0001$) คือมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 38.3 ± 4.6, 38.6 ± 4.3 และ 39.6 ± 3.5 วินาที ตามลำดับ (Fig. 5B) โดยหลังเสร็จสิ้นการฉายรังสีรอบสุดท้าย (R5) พบความชุกของการเกิด prolonged aPTT (มากกว่า 40.0 วินาที) เพิ่มขึ้นร้อยละ 61.5 (n = 83)

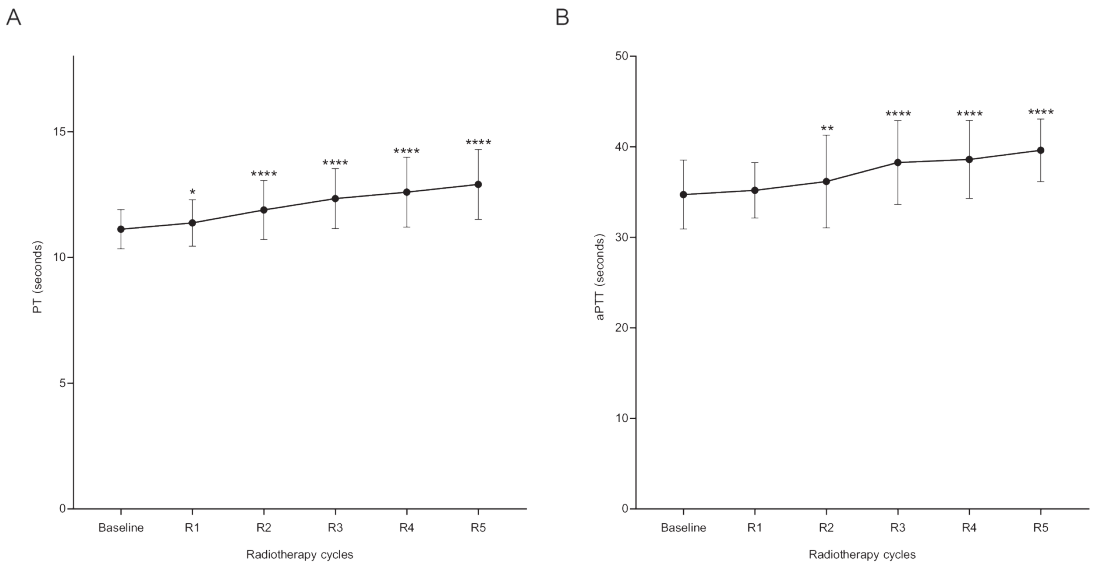

Fig. 5 Radiotherapy increases prothrombin time (PT) and activated prothrombin time (aPTT) values of the patients with breast cancer. Plasma was assayed for PT (Panel A) and aPTT (Panel B) prior to each radiotherapy cycle (Baseline, R1, R2, R3, and R4) and one week after post-radiation exposure (R5). A statistically significant increase in PT value was observed for R1, R2, R3, R4, and R5 at one-week post-irradiation when compared to baseline. Similarly, a statistically significant increase in aPTT value was observed for R2, R3, and R4, as well as for the R5 at one-week post-irradiation when compared to baseline. P-values were determined using one-way ANOVA test. Significant comparisons are indicated by asterisks (*: $p < 0.05$; **: $p = 0.0054$; ****: $p < 0.0001$). Error bars indicate the standard deviation (SD) for n = 135 patients.

ผลการทำรังสีรักษาต่อการเปลี่ยนแปลงค่า International Normalized Ratio (INR)

ผลของการทำรังสีรักษาต่อค่าเฉลี่ยอัตราส่วนมาตรฐาน INR สำหรับเปรียบเทียบค่าการแข็งตัวของเลือดพบว่า ค่าเฉลี่ย INR ก่อนการทำรังสีรักษามีค่า 0.9 ± 0.10 ซึ่งอยู่ในระดับปกติ (ค่าอ้างอิง INR 0.8 -1.2)[34] หลังการทำรังสีรักษาค่าเฉลี่ย INR มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาการได้รับรังสีรักษา (Fig. 6) คือพบว่า ค่าเฉลี่ย INR เพิ่มสูงสุดหลังการทำรังสีรักษารอบที่ 5 (R5) โดยมีค่าเฉลี่ย INR หลังการทำรังสีรักษารอบที่ 1-5 (R1 ถึง R5) เท่ากับ 0.9 ± 0.1, 1.0 ± 0.1, 1.0 ± 0.1, 1.1 ± 0.2 และ 1.1 ± 0.2 ตามลำดับ และหลังเสร็จสิ้นการฉายรังสี (R5) พบความชุกของการเกิด prolonged INR ระดับที่ 1 (> 1.2-1.5 วินาที) เพิ่มขึ้นร้อยละ 14.8 (n = 20) เมื่อเทียบกับ baseline

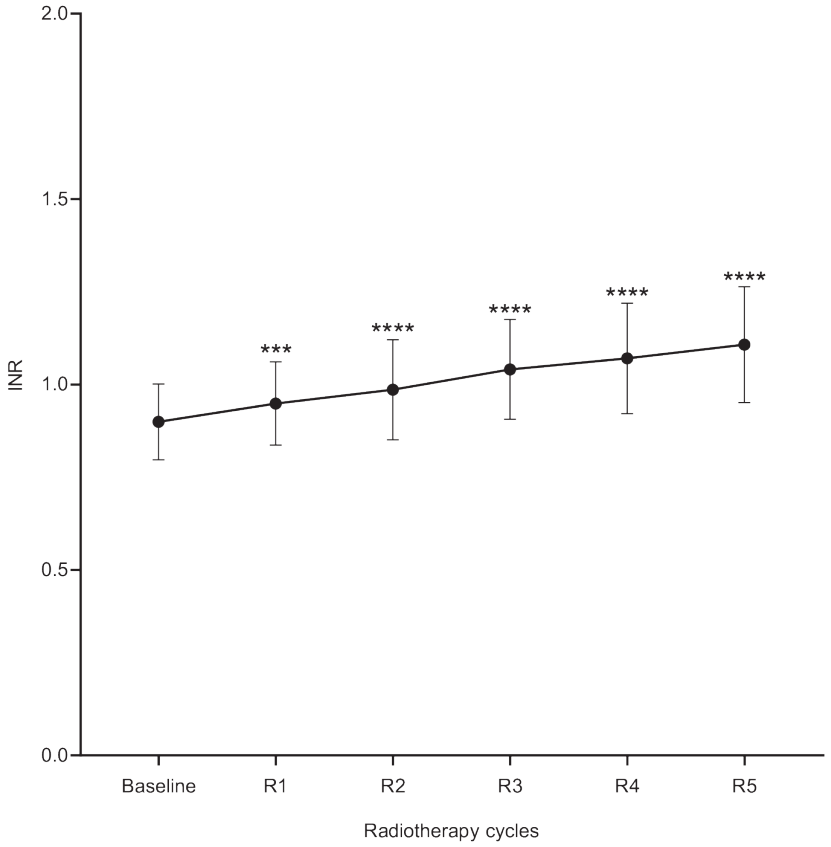

Fig. 6 Radiotherapy results in statistically significant increases in INR values during the radiotherapy (R1, R2, R3, R4, and R5) of the patients with breast cancer. Twenty breast cancer patients receiving 5 fractions of total 45-50 Gy exposure had CTCAE Grade1 (INR levels > 1.2-1.5). P-values were determined using one-way ANOVA test. Significant comparisons are indicated by asterisks (***: p = 0.0002; ****: p < 0.0001). Error bars indicate the standard deviation (SD) for n = 135 patients.

วิจารณ์

การรักษามะเร็งเต้านมด้วยการฉายรังสีนั้น นอกจากรังสีจะสามารถทำลายเซลล์มะเร็งแล้ว ยังสามารถทำลายเซลล์ปกติที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วได้ด้วย[5] โดยเฉพาะไขกระดูกซึ่งทำหน้าที่สร้างเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด เนื่องจากมีการแบ่งเซลล์เป็นจำนวนมากจึงได้รับผลข้างเคียงจากการทำรังสีรักษาได้ง่าย[8-10, 35] โดยในช่วงของการทำรังสีรักษามักพบการลดลงของเม็ดเลือดขาว[12] เม็ดเลือดแดง[14, 15] และเกล็ดเลือด[8, 13] ด้วยเหตุนี้ จึงเป็นเรื่องปกติที่ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาต้องมีการตรวจเลือดเป็นประจำเพื่อตรวจจำนวนเม็ดเลือดขาว ฮีโมโกลบิน และเกล็ดเลือดว่ายังอยู่ในระดับที่เหมาะสมหรือไม่

ปัจจุบันยังไม่มีแนวปฏิบัติที่ชัดเจนเกี่ยวกับระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการตรวจติดตามการ

เปลี่ยนแปลงของเลือดก่อนการฉายรังสีบำบัด ซึ่งพบว่าระยะเวลามีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มประชากรชนิดของมะเร็ง และวิธีการบำบัด[24, 36] ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ติดตามวิเคราะห์ดัชนีเม็ดเลือดและค่าการแข็งตัวของเลือดเพื่อประเมินระยะของการพักการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มารับบริการในโรงพยาบาลมหาวชิราลงกรณธัญบุรี

ผลการศึกษาพบว่าก่อนการทำรังสีรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีจำนวน WBC และ ANC อยู่ในช่วงที่เหมาะสมสำหรับการบริหารยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา คือจำนวน WBC ควรมากกว่า 1,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร และจำนวน ANC ควรมากกว่า 1,500 เซลล์ต่อไมโครลิตร[30] เพื่อลดความเสี่ยงของการติดเชื้อ หลังการทำรังสีรักษาพบว่าจำนวน WBC ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่หลังการทำรังสีรักษารอบที่ 1 โดยจำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงอย่างต่อเนื่องตลอดระยะรอบเวลาการฉายรังสี ในอัตราเฉลี่ยประมาณร้อยละ 2.9 ต่อสัปดาห์ ($p < 0.05$) และในรอบที่ 5 พบปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลงจากก่อนการฉายรังสีถึงร้อยละ 14.6 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่มีความรุนแรงเล็กน้อยในระดับที่ 1 ร้อยละ 17.0 และระดับที่ 2 ร้อยละ 10.4 สอดคล้องกับการศึกษาของ ฐิตารีย์ สุวรรณาลัย[28] ที่ได้ศึกษาผลของการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในคนไทย และพบว่าค่าเฉลี่ยจำนวนเม็ดเลือดขาวรวมลดลงต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าก่อนการฉายรังสีและลดลงถึงระดับที่มีความรุนแรงเล็กน้อยคือระดับที่ 1 AE เมื่อสิ้นสุดการรักษา ทำนองเดียวกัน Yang และคณะ[24] ได้ศึกษาผลของการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ต่อมลูกหมาก ปอด ระบบสืบพันธุ์และศีรษะและคอ ที่เข้ารับการทำรังสีรักษา และพบว่าเม็ดเลือดขาวลดลงมากที่สุดในช่วงสัปดาห์แรกของการรักษา โดยลดลงร้อยละ 16 เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาและลดลงอย่างต่อเนื่องทุกสัปดาห์จนถึงสัปดาห์สุดท้ายของการรักษา โดยมีอัตราการลดลงของ WBC ร้อยละ 3.3 ต่อสัปดาห์ ($p < 0.001$) และในสัปดาห์ที่ 7 ของการรักษามีค่าเฉลี่ยจำนวนเม็ดเลือดขาวลดลงร้อยละ 30 Zachariah และคณะ[36] ได้ศึกษาผลของการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ ที่ได้เข้ารับการฉายรังสีรักษาบริเวณศีรษะและคอ พบว่าค่าเฉลี่ยจำนวนเม็ดเลือดทุกชนิดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยลดลงมากที่สุดในช่วงสัปดาห์แรกของการรักษา และพบว่าค่าเฉลี่ยต่ำสุดของ WBC ในระหว่างการรักษามะเร็งที่ทรวงอกมีค่าประมาณ 6,800 เซลล์ต่อไมโครลิตร ซึ่งเกิดขึ้นในช่วงกลางถึงปลาย (middle-to-end) ของการรักษา และยังพบว่าผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ย WBC น้อยก่อนเริ่มการรักษาด้วยการฉายรังสี จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อในช่วงปลายของการรักษาและเพิ่มโอกาสที่จะต้องหยุดพักการฉายรังสี (rest RT) และความเสี่ยงจะมากขึ้นตามระยะเวลาที่ดำเนินไป

Neutropenia คือภาวะที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า 1,500 เซลล์ต่อไมโครลิตร โดยค่า ANC แสดงให้เห็นถึงจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลที่สามารถต่อสู้การติดเชื้อโดยวิธีการจับกินสิ่งแปลกปลอม (phagocytosis) ซึ่งความเสี่ยงของการติดเชื้อจะแปรผกผันกับจำนวนนับของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ถ้านิวโทรฟิลต่ำไม่มาก (mild neutropenia) คือมีจำนวน ANC 1,000 ถึง 1,500 เซลล์ต่อไมโครลิตร จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียสูงกว่าคนทั่วไปเล็กน้อย แต่เมื่อ ANC น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจะเพิ่มขึ้นสูงมาก[37] ในการศึกษาครั้งนี้พบจำนวน ANC มีแนวโน้มลดลงเล็กน้อยตามระยะเวลาการได้รับรังสีรักษา แต่การลดลงไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนการทำรังสีรักษา หลังสิ้นสุดการทำรังสีรักษาไม่พบผู้ป่วยที่มี ANC ระดับที่ 3 และไม่พบการรายงานเกี่ยวกับ

การติดเชื้อหรือการหยุดพักหรือชะลอการฉายรังสีในผู้ป่วยเหล่านี้ นอกจากนี้จำนวน ANC ในผู้ป่วยสามารถเพิ่มสูงกลับเข้าสู่ระดับมากกว่า 1,500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ในการตรวจเลือดก่อนการฉายรังสีรักษาในรอบถัดไป ซึ่งส่วนหนึ่งอาจอธิบายได้ว่าการที่ผู้ป่วยมะเร็งบางรายที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำมากแต่ไม่เกิดภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนรุนแรง อาจเนื่องจากนิวโทรฟิลที่เหลืออยู่ยังสามารถทำหน้าที่ได้เพียงพอ สอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่าจำนวนนิวโทรฟิลอาจไม่สัมพันธ์กับความสามารถในการทำหน้าที่ของนิวโทรฟิล[38] ในทางกลับกัน ผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำเล็กน้อยหรือปานกลางอาจเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อได้ เนื่องจากการทำงานของนิวโทรฟิลที่เหลืออยู่อาจไม่เพียงพอ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าไม่สามารถใช้ตัวเลขจำนวนนิวโทรฟิลมาทำนายความสามารถในการทำหน้าที่ของนิวโทรฟิลได้ และจากการที่เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมีครึ่งชีวิตในกระแสเลือดค่อนข้างสั้นประมาณ 12-18 ชั่วโมง และจะถูกสร้างทดแทนที่ไขกระดูกได้จำนวนมากประมาณ 1-2 × 10^{11} เซลล์ต่อวัน[39] ทำให้เมื่อผู้ป่วยได้รับรังสีจากการรักษาปริมาณนิวโทรฟิลจะลดลง แต่ด้วยอัตราการสร้างนิวโทรฟิลทดแทนที่สูงจึงทำให้จำนวนนิวโทรฟิลสามารถเพิ่มกลับมาได้อย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับจำนวนของนิวโทรฟิลและความสำคัญทางคลินิกในการทำหน้าที่ของนิวโทรฟิลจำเพาะในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อใช้ข้อมูลในส่วนนี้สำหรับเฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อและใช้ประกอบการพิจารณาตัดสินใจในการใช้ยาปฏิชีวนะต่อไป

นอกจากนี้การศึกษาครั้งนี้ยังพบว่าค่าเฉลี่ยของค่าสัมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์ (ALC) หลังการทำรังสีรักษามีค่าลดลงต่ำกว่าก่อนการทำรังสีรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) และมีแนวโน้มลดลงตามระยะเวลาการได้รับรังสีรักษา โดยพบว่าหลังเสร็จสิ้นการรักษาหนึ่งสัปดาห์ ALC มีค่าลดลงประมาณร้อยละ 42.7 เมื่อเทียบกับค่าก่อนการทำรังสีรักษา และพบภาวะลิมโฟซัยต์ต่ำ (lymphopenia) เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 44.1-74.1 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระหว่างการรักษาด้วยรังสี แต่ก็เป็นระดับที่ไม่รุนแรงโดยส่วนใหญ่เป็นระดับที่ 1 ถึง 2 เมื่อเสร็จสิ้นการฉายรังสีพบมีความชุกของ ALC ที่ระดับ 3 ขึ้นไป คือมี ALC น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร เพิ่มเป็นร้อยละ 19 ($n = 26$) ซึ่งบ่งชี้ว่าเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์ มีความไวต่อรังสีรักษามากกว่าเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล และมีความสามารถในการฟื้นตัวจากการถูกทำลายด้วยรังสีน้อยกว่าเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่ามีการลดลงของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์ หลังการทำรังสีรักษา[24] ถึงร้อยละ 51-67[25, 36] ทำนองเดียวกัน ฐิตารีย์ สุวรรณาลัย[28] พบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลลดลงมากที่สุดเมื่อเทียบกับเซลล์เม็ดเลือดชนิดอื่น โดยลดลงประมาณร้อยละ 45 เมื่อสิ้นสุดการรักษา โดยอยู่ที่ระดับ 2 AE นอกจากนี้ Nakamura และคณะ[40] พบว่าลิมโฟซัยต์ มีความไวต่อรังสีมากแม้ในปริมาณรังสีที่ต่ำ โดยพบปริมาณรังสีที่ระดับประมาณ 3 Gy สามารถลดสัดส่วนการรอดชีวิตของลิมโฟซัยต์เป็นร้อยละ 10 (D10) ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการลดจำนวนของลิมโฟซัยต์ ในเลือดอย่างมีนัยสำคัญดังเช่นที่พบในการทดลองครั้งนี้ การที่เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์มีความไวต่อรังสีรักษาอาจส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่เกิดจากจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยต์ต่ำได้ จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารพบว่าผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 37 เกิดภาวะลิมโฟซัยต์ต่ำที่ระดับ 4 ในระหว่างการรักษาด้วยรังสี[41] ในขณะที่ Sun และคณะ[42] พบภาวะลิมโฟซัยต์ต่ำเกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมประมาณร้อยละ 45.4-55.7 ในระหว่างการรักษาด้วยรังสี แต่ก็เป็นระดับที่ไม่รุนแรงโดยส่วนใหญ่เป็น CTCAE ระดับที่ 1

ถึง 2 (ALC ช่วง 500-1,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร) มีเพียงร้อยละ 3 ที่มีภาวะลิมโฟซัยต์ต่ำระดับ CTCAE 3 (ALC ช่วง 200-500 เซลล์ต่อไมโครลิตร) และไม่มีผู้ป่วยรายใดมีภาวะลิมโฟซัยต์ต่ำถึงระดับ CTCAE 4 (ALC ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร) และมีรายงานว่าการมีภาวะลิมโฟซัยต์ต่ำที่ระดับต่ำสุด (nadir) มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์หรือการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี[42, 43] Cho และคณะ[43] ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรกที่รักษาด้วยการผ่าตัดเต้านมบางส่วนตามด้วยรังสีรักษา แล้วติดตามวัดจำนวนลิมโฟซัยต์ในเลือดหลังการรักษา 3 ถึง 5 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่มี ALC ต่ำกว่า 1,479 เซลล์ต่อไมโครลิตร มีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำของเนื้องอกในเต้านมข้างเดียวกันภายใน 10 ปี สูงกว่าผู้ป่วยที่มี ALC มากกว่า 1,479 เซลล์ต่อไมโครลิตรอย่างมีนัยสำคัญ โดยคิดเป็นร้อยละ 16.2 เทียบกับร้อยละ 1 ตามลำดับ ($p = 0.0034$) สอดคล้องกับการศึกษาของ Sun และคณะ[42] ที่พบว่าอัตราส่วนระหว่างจำนวนต่ำสุดของลิมโฟซัยต์ กับจำนวนลิมโฟซัยต์ ก่อนการรักษาด้วยรังสี (nadir-PLC/pre-PLC ratio) ที่อัตรา < 0.8 จะมีระยะเวลาการปลอดจากโรคมะเร็งที่ไม่ดี (poor disease-free survival)

เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าภาวะโลหิตจางหลังการฉายรังสีเกิดจากการหยุดการผลิตเซลล์เม็ดเลือดแดง การสูญเสียเลือดในระหว่างมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และมีการแตกของเม็ดเลือดแดง[44, 45] การศึกษาครั้งนี้จึงต้องการประเมินผลของการฉายรังสีเพื่อรักษามะเร็งเต้านมที่มีต่อเซลล์เม็ดเลือดแดง โดยการวัดค่าฮีโมโกลบินและค่าฮีมาโทคริตเพื่อบ่งชี้ภาวะโลหิตจาง โดยการจำแนกภาวะโลหิตจางใช้เกณฑ์ค่าฮีโมโกลบินที่ระดับต่ำกว่า 12.0 กรัมต่อเดซิลิตร หรือค่าฮีมาโทคริตลดลงต่ำกว่าร้อยละ 35[31] จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบินและค่าเฉลี่ยฮีมาโทคริตหลังการทำรังสีรักษาไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าก่อนการทำรังสีรักษา และพบความชุกโดยรวมของการเกิดภาวะโลหิตจางก่อนและหลังเสร็จสิ้นการฉายรังสีรักษาอยู่ที่ร้อยละ 62.2 และร้อยละ 62.9 ตามลำดับ ซึ่งเป็นภาวะโลหิตจางที่มีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง คือมีระดับฮีโมโกลบิน 8 ถึง 12 กรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งเป็นระดับที่สามารถแก้ไขได้ง่าย สอดคล้องกับผลงานวิจัยของ Yang และคณะ[24] ที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงระดับฮีโมโกลบินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม Harrison และคณะ[46] ได้ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ ได้แก่ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม มะเร็งศีรษะและคอ มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งปอดและหลอดลม และมะเร็งปากมดลูก ทั้งหมด 547 ราย พบความชุกโดยรวมของการเกิดภาวะโลหิตจาง (ฮีโมโกลบิน <12 กรัมต่อเดซิลิตร) ก่อนการฉายรังสีรักษาอยู่ที่ประมาณร้อยละ 41 เป็นหญิงร้อยละ 28 และชายร้อยละ 54 และเมื่อเสร็จสิ้นการฉายรังสีพบภาวะโลหิตจางสูงขึ้นเป็นหญิงร้อยละ 43 และชายร้อยละ 63 โดยมีความชุกโดยรวมเป็นร้อยละ 54 ซึ่งมักเป็นภาวะโลหิตจางที่มีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง คือมีระดับฮีโมโกลบิน 10 ถึง 12 กรัมต่อเดซิลิตร และเมื่อตรวจนับปริมาณเรติคูโลซัยต์ ซึ่งเป็นค่าที่แสดงอัตราการเปลี่ยนแปลงการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoiesis) ตอบสนองต่อภาวะโลหิตจาง โดยจำนวนเรติคูโลซัยต์ที่เพิ่มขึ้น บ่งชี้ถึงการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงทดแทนของไขกระดูก และจำนวนเรติคูโลซัยต์ที่ต่ำลงบ่งชี้ถึงการสร้างเม็ดเลือดแดงลดลง ซึ่งอาจเกิดจากการกดการสร้างที่ไขกระดูก เช่น การบาดเจ็บ การเป็นโรคมะเร็ง การได้รับรังสีหรือเคมีรักษา[17] การติดเชื้อ การเป็นโรคไต การเป็นโรคตับ และการขาดสารอาหาร ผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า ARC ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 3 (R3) เมื่อเทียบกับค่าหลังการทำรังสีรักษาในสัปดาห์ที่ 1 (R1) ($p < 0.001$) ซึ่ง

แสดงว่ามีการลดการสร้างเม็ดเลือดแดงเล็กน้อย และกลับมาเพิ่มขึ้นหลังการทำรังสีรักษาในสัปดาห์ที่ 4 (R4) อย่างไรก็ตามค่า ARC ตลอดการทำรังสีรักษาอยู่ในช่วงปกติ โดยข้อมูลจากผลการทดลองบ่งชี้ว่าการสร้างเม็ดเลือดแดงลดลงเล็กน้อยในช่วงแรกของการฉายรังสีและมีการเร่งสร้างเม็ดเลือดแดงทดแทนในช่วงกลางถึงปลายของการฉายรังสี ซึ่งส่วนหนึ่งอาจอธิบายได้จากการที่เม็ดเลือดแดงไม่มีนิวเคลียสและไมโตคอนเดรียจึงทนต่อการถูกทำลายจากการฉายรังสี และการที่เม็ดเลือดแดงมีอายุขัยโดยเฉลี่ย 120 วัน[47] จึงทำให้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนของระดับค่าฮีโมโกลบินและค่าฮีมาโทคริต และในการทดลองครั้งนี้พบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่มีภาวะโลหิตจางเล็กน้อยถึงปานกลางหลังการฉายรังสีจึงไม่เกิดการกระตุ้นการสร้างเรติคูโลซัยต์ ที่ชัดเจน

เกล็ดเลือดเป็นองค์ประกอบสำคัญของการเกิดลิ่มเลือดและการแข็งตัวของเลือด ซึ่งปกติเกล็ดเลือดจะมีอายุขัยในกระแสเลือดประมาณ 7-10 วัน และจะถูกทำลายที่ม้ามและตับในที่สุด ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบภาวะจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) (จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 1.5×10^5 ต่อไมโครลิตร) ในผู้ป่วยก่อนการฉายรังสีรักษา แต่ค่าเฉลี่ยของจำนวนเกล็ดเลือดมีแนวโน้มลดลงต่อเนื่องตลอดระยะเวลาการได้รับรังสีรักษา และเมื่อเสร็จสิ้นการฉายรังสี พบจำนวนเกล็ดเลือดลดลงจากก่อนการฉายรังสีถึงร้อยละ 25.0 แสดงว่าจำนวนเกล็ดเลือดจะลดลงตามระยะเวลาการได้รับรังสี แต่ยังอยู่ในระดับที่มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากเกล็ดเลือดต่ำน้อย และนอกจากนี้ยังพบความชุกโดยรวมของการเกิดภาวะจำนวนเกล็ดเลือดต่ำประมาณร้อยละ 4 ซึ่งเป็นภาวะเกล็ดเลือดต่ำระดับที่ 1 คือมีจำนวนเกล็ดเลือด 0.75 ถึงน้อยกว่า 1.5×10^5 ต่อไมโครลิตร ถ้าระหว่างการให้เคมีบำบัดและการฉายรังสีมีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 1.0×10^5 ต่อไมโครลิตร[48] การให้เคมีบำบัดและการฉายรังสีควรต้องทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากอาจทำให้ภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรงขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงต่อการมีเลือดออกภายในร่างกายได้ โดยสรุปการรักษาด้วยรังสีรักษาในมะเร็งเต้านมและมะเร็งหลายชนิด อาจส่งผลต่อจำนวนเกล็ดเลือดในกระแสเลือดได้[9,42,49] สอดคล้องกับการวิจัยก่อนหน้านี้ที่ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งที่รับการฉายรังสีในแต่ละสัปดาห์ พบจำนวนเกล็ดเลือดลดลงที่ร้อยละ 12.0 ถึง 14.6 และการศึกษาของ Yang และคณะ[24] ที่พบจำนวนเกล็ดเลือดลดลงประมาณร้อยละ 9 ในช่วงสัปดาห์แรกของการรักษาด้วยการฉายรังสี และลดลงในอัตราเฉลี่ยร้อยละ 1.4 ต่อสัปดาห์ ($p < 0.02$)

การศึกษาก่อนหน้านี้รายงานว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมส่วนใหญ่มีภาวะเลือดแข็งตัวเร็วกว่าปกติ (hypercoagulable state)[26] ซึ่งมีโอกาสเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงสูงกว่าผู้ป่วยอื่น ๆ[50] และส่งผลให้เกิดความเจ็บป่วยแทรกซ้อนเนื่องจากปัญหาภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) ที่อาจรุนแรงจนถึงเสียชีวิตได้ นอกจากนี้การรักษามะเร็งเต้านมในประเทศไทยส่วนใหญ่เป็นการรักษาโดยการผ่าตัดเป็นอันดับแรก และส่วนมากต้องรักษาด้วยวิธีอื่นร่วมเพื่อเสริมให้ผลการรักษาดีขึ้นโดยเฉพาะการได้รับเคมีบำบัด ซึ่งอาจส่งผลต่อค่าพารามิเตอร์การแข็งตัวของเลือด Wall และคณะ[51] ได้ศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยเคมีบำบัด พบการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง (arterial thrombosis) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดหลายชนิดถึงร้อยละ 1.3[52] ขณะที่ Levine และคณะ[53] ได้ทำการทดลองแบบสุ่มเปรียบเทียบความเสี่ยงในการเกิดโรคลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolic disease) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่สองที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับฮอร์โมนเทียบกับ

การรักษาด้วยเคมีบำบัด พบผลของการรักษาด้วยเคมีบำบัดมีส่วนทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) ถึงร้อยละ 4.3 ของผู้ป่วย การศึกษาครั้งนี้ได้ติดตามผลของรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาโดยเคมีบำบัดมาก่อน โดยได้ประเมินการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยด้วยการติดตามค่าพารามิเตอร์การแข็งตัวของเลือด ได้แก่ PT, aPTT และค่า INR ซึ่งเป็นค่าปรับอัตราส่วนค่า PT ผู้ป่วยต่อค่า PT คนปกติ และเป็นค่าที่คำนึงถึงชนิดของน้ำยาที่ใช้ทดสอบที่ต่างกันระหว่างห้องปฏิบัติการ เพื่อให้ได้ค่ามาตรฐานสำหรับใช้เปรียบเทียบผลที่ได้กับผลจากห้องปฏิบัติการแห่งอื่นได้ ผลการทดลองครั้งนี้พบว่าค่า PT, aPTT และ INR ก่อนการทำรังสีรักษาส่วนใหญ่อยู่ในช่วงค่าอ้างอิง ขณะที่ผู้ป่วยร้อยละ 50.4 (n = 68) มีค่า PT สั้นกว่าปกติ ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า PT ที่สั้นลงสัมพันธ์กับการเพิ่มการสร้าง plasma microparticle tissue factor มากขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม[54] และมีผู้ป่วยร้อยละ 3 (n = 4) มีค่า aPTT สั้นกว่าปกติ ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า aPTT ที่สั้นลงสัมพันธ์กับการเพิ่มการสร้างทรอมบินมากขึ้น[55] ค่า PT และ aPTT ที่สั้นลงทำให้ผู้ป่วยมะเร็งมีความเสี่ยงที่จะเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (prothrombotic state) และส่งเสริมการเกิดลิ่มเลือดในคนไข้โดยตรงอีกด้วย[54] เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างของพารามิเตอร์การแข็งตัวของเลือดก่อนและหลังการทำรังสีรักษา พบว่าหลังเสร็จสิ้นการรักษาค่าเฉลี่ย PT, aPTT และค่า INR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) เมื่อเทียบกับค่าก่อนการฉายรังสี โดยพบความชุกของ aPTT มีค่ามากกว่า 40 วินาที คิดเป็นร้อยละ 61.5 (n = 83) สัมพันธ์กับการศึกษาก่อนนี้โดย Krigsfeld และคณะ[20] ที่พบค่า PT และ aPTT มีระยะเวลานานกว่าปกติหลังการฉายรังสี เนื่องจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดบางตัว เช่น Factor VII, II, V และ IX[19] จากข้อมูลที่ได้บ่งชี้ว่าค่า aPTT ไม่เพียงแต่มีความไวต่อการตรวจภาวะเลือดแข็งตัวช้ากว่าปกติ (hypocoagulable states) แต่ยังมีความไวต่อการตรวจภาวะเลือดแข็งตัวเร็วกว่าปกติด้วย นอกจากนี้การพิจารณาภาวะเลือดแข็งตัวช้ากว่าปกติ ยังสามารถพิจารณาจากค่า INR ได้ด้วย โดยผู้ป่วยจะถูกพิจารณาว่ามีภาวะเลือดแข็งตัวช้ากว่าปกติ หากพบ INR มีค่ามากกว่า 1.4[56] ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าก่อนการฉายรังสีรักษาพบค่า INR อยู่ในช่วงปกติ เมื่อเสร็จสิ้นการฉายรังสีพบความชุกของ INR ระดับที่ 1 เพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 20.0 อย่างไรก็ตามผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงทางคลินิก จึงทำให้ไม่อาจอาศัยเกณฑ์ปกติเพียงอย่างเดียวสำหรับการประเมินค่าพารามิเตอร์การแข็งตัวของเลือดได้ และไม่เป็นที่ชัดเจนว่าค่า INR ที่เพิ่มขึ้นในระดับที่ 1 มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นที่จะพบภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อตรวจวัดปริมาณของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและหาความสัมพันธ์ของการเพิ่มขึ้น (prolonged) ของค่า PT, aPTT และ INR กับความสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษา เพื่อใช้ข้อมูลในส่วนนี้สำหรับเฝ้าระวังผู้ป่วยต่อไป

ข้อจำกัดในงานวิจัยครั้งนี้ คือ ไม่มีข้อมูลระยะของมะเร็งจากผลการตรวจชิ้นเนื้อและข้อมูลการฉายรังสีในผู้ป่วยว่าเป็นแบบฉายเฉพาะบริเวณผนังทรวงอกหรือแบบฉายผนังทรวงอกและต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง ซึ่งจะบ่งชี้ถึงปริมาณรังสีต่อเนื้อเยื่อโดยรอบและอวัยวะข้างเคียงที่อาจมีผลต่อพารามิเตอร์ที่ต้องการศึกษา โดยเฉพาะพารามิเตอร์เกี่ยวกับเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ และเนื่องจากไม่มีการเข้าถึงบันทึกทางการแพทย์ จึงไม่เป็นที่แน่ชัดว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาครั้งนี้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาหรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงหรือไม่ งานวิจัยครั้งนี้จึงสามารถรายงานได้เฉพาะผลต่อการทำรังสีรักษา

ในรอบต่อไปเท่านั้น และการวิจัยครั้งนี้ไม่ได้แยกวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยตามสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ จึงยังไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างผลของยาเคมีบำบัดแต่ละสูตรกับการเปลี่ยนแปลงของค่าพารามิเตอร์ทางโลหิตวิทยาและค่าการแข็งตัวของเลือดได้

สรุป

จากการศึกษาผลของการทำรังสีรักษาของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดเต้านมออกและรักษาโดยยาเคมีบำบัดครบแล้ว พบว่าช่วงอายุผู้ป่วยไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ทางโลหิตวิทยาและค่าการแข็งตัวของเลือด การฉายรังสีเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะจำนวน WBC, ALC และเกล็ดเลือดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และส่งผลให้ PT, aPTT และ INR มีค่า prolonged หลังจากทำรังสีรักษา อย่างไรก็ตามในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงทางคลินิกและไม่มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดพักระหว่างการรักษา ดังนั้นช่วงเวลาการตรวจเลือดที่ใช้ในปัจจุบันจึงมีความปลอดภัย แต่การงดเจาะเลือดทุกสัปดาห์เพื่อเฝ้าระวังติดตามการรักษาด้วยรังสีควรพิจารณาอย่างระมัดระวังตามความเหมาะสมเป็นรายบุคคล

เอกสารอ้างอิง

1. National Cancer Institute. Hospital-based cancer registry 2016. 1st ed. Bangkok: Pornsup Printing Co., LTD.; 2018. 72 p. (in Thai)
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021; 71: 7-33.
3. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, *et al.* De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol 2017; 28: 1700-12.
4. Hanna TP, Shafiq J, Delaney GP, Vinod SK, Thompson SR, Barton MB. The population benefit of evidence-based radiotherapy: 5-Year local control and overall survival benefits. Radiother Oncol 2018; 126: 191-7.
5. Dritschilo A, Sherman DS. Radiation and Chemical Injury in the Bone Marrow. Environ Health Perspect 1981; 39: 59-64.
6. Niemantsverdriet M, van Goethem MJ, Bron R, *et al*. High and low LET radiation differentially induce normal tissue damage signals. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 83: 1291-7.
7. World Health Organization. Technical specifications of radiotherapy equipment for cancer treatment Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2021 [October 1, 2021].
8. Kotenko KV, Bushmanov A, Suvorova LA, Galstian IA, Nadezhina NM, Nugis V. [Hematopoiesis during remote period after acute radiation syndrome]. Radiats Biol Radioecol 2011; 51: 60-9. (in Russian)

9. Gluzman-Poltorak Z, Vainstein V, Basile LA. Association of Hematological Nadirs and Survival in a Nonhuman Primate Model of Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome. Radiat Res 2015; 184: 226-30.
10. Calvi LM, Frisch BJ, Kingsley PD, *et al.* Acute and late effects of combined internal and external radiation exposures on the hematopoietic system. Int J Radiat Biol 2019; 95: 1447-61.
11. Luntsi G, Daniel VS, Nwobi CI, Paul BT. Effect of Low Dose (Diagnostic X-Rays) on Peripheral White Blood Cells Count in Guinea Pigs (Cavia porcellus). 2019.
12. Salako O, Okunade KS, Adeniji AA, Fagbenro GT, Afolaranmi OJ. Chemotherapy induced neutropenia and febrile neutropenia among breast cancer patients in a tertiary hospital in Nigeria. Ecancermedicalscience 2021; 15: 1188.
13. Lauffer DC, Miglierini P, Kuhn PA, *et al.* Impact of adjuvant radiotherapy on biological and clinical parameters in right-sided breast cancer. Cancer Radiother 2021; 25: 469-75.
14. Gerber LH, Stout N, McGarvey C, *et al.* Factors predicting clinically significant fatigue in women following treatment for primary breast cancer. Support Care Cancer 2011; 19: 1581-91.
15. Raza U, Sheikh A, Jamali SN, Turab M, Zaidi SA, Jawaid H. Post-treatment Hematological Variations and the Role of Hemoglobin as a Predictor of Disease-free Survival in Stage 2 Breast Cancer Patients. Cureus 2020; 12: e7259.
16. Puchala M, Szweda-Lewandowska Z, Kiefer J. The influence of radiation quality on radiation-induced hemolysis and hemoglobin oxidation of human erythrocytes. J Radiat Res 2004; 45: 275-9.
17. Tanke HJ, van Vianen PH, Emiliani FM, *et al.* Changes in erythropoiesis due to radiation or chemotherapy as studied by flow cytometric determination of peripheral blood reticulocytes. Histochemistry 1986; 84: 544-8.
18. Rode I, Horvath M, Petranyi J, Kiss B. Investigation of a valuable biochemical indicator in radiotherapy. I. Immunological tests and reticulocyte number. Strahlentherapie 1979; 155: 387-91. (in German)
19. Krigsfeld GS, Sanzari JK, Kennedy AR. The effects of proton radiation on the prothrombin and partial thromboplastin times of irradiated ferrets. Int J Radiat Biol 2012; 88: 327-34.
20. Krigsfeld GS, Savage AR, Sanzari JK, Wroe AJ, Gridley DS, Kennedy AR. Mechanism of hypocoagulability in proton-irradiated ferrets. Int J Radiat Biol 2013; 89: 823-31.

21. Begtrup KM, Hojbjerg JA, Offersen BV, Hvas AM. Adjuvant radiotherapy does not affect hemostasis. Platelets 2019; 30: 387-95.
22. Recht A, Come SE, Gelman RS, *et al.* Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of early-stage, node-positive breast cancer: sequencing, timing, and outcome. J Clin Oncol 1991; 9: 1662-7.
23. Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 457-67.
24. Yang FE, Vaida F, Ignacio L, *et al.* Analysis of weekly complete blood counts in patients receiving standard fractionated partial body radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 617.
25. Lundgren MdSFdS, Cavalcanti MdSdM, Sampaio Dd. Weekly monitoring of the effects of conventional external beam radiation therapy on patients with head and neck, chest, and pelvis cancer by means of blood cells count. Radiologia Brasileira 2008; 41: 29-33. (in Portuguese)
26. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. Am J Med 2006; 119: 60-8.
27. Zakai NA, Ohira T, White R, Folsom AR, Cushman M. Activated partial thromboplastin time and risk of future venous thromboembolism. Am J Med 2008; 121: 231-8.
28. Suwannalai T. Routine blood monitoring during adjuvant radiotherapy for breast cancer patients. J Thai Assn of Radiat Oncol 2015; 21: 34-49. (in Thai)
29. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, *et al.* A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). J Thorac Oncol 2014; 9: 154-62.
30. National Cancer Institute: CTEP: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Internet]. National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2017 [cited 2022 May 13]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
31. Ifc. In: Keohane EM, Otto CN, Walenga JM, editors. Rodak's Hematology (Sixth Edition). St. Louis (MO): Elsevier; 2020. p. IFC1-IFC2.
32. Fritsma GA, Walenga JM. 39 - Thrombotic disorders and laboratory assessment. In: Keohane EM, Otto CN, Walenga JM, editors. Rodak's Hematology (Sixth Edition). St. Louis (MO): Elsevier; 2020. p. 720-45.
33. Ronald H. Hematology Basic Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia Pa: Churchill Livingstone Elsevier : MD Consult; 2009.

34. Marcogliese AN, Yee DL. Chapter 162 - Resources for the Hematologist: Interpretive Comments and Selected Reference Values for Neonatal, Pediatric, and Adult Populations. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, *et al*., editors. Hematology (Seventh Edition): Elsevier; 2018. p. e1-e26.
35. Luntsi G, S. Daniel V, I. Nwobi C, T. Paul B. Effect of Low Dose (Diagnostic X-Rays) on Peripheral White Blood Cells Count in Guinea Pigs (Cavia porcellus) 2019 [cited 2021 October 21]. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/63050.
36. Zachariah B, Jacob SS, Gwede C, *et al.* Effect of fractionated regional external beam radiotherapy on peripheral blood cell count. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 465-72.
37. Weksler BB, Schechter GP, Ely S. Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology: Wolters Kluwer Health; 2018.
38. Hubel K, Hegener K, Schnell R, *et al.* Suppressed neutrophil function as a risk factor for severe infection after cytotoxic chemotherapy in patients with acute non-lymphocytic leukemia. Ann Hematol 1999; 78: 73-7.
39. Lee A, Whyte MK, Haslett C. Inhibition of apoptosis and prolongation of neutrophil functional longevity by inflammatory mediators. J Leukoc Biol 1993; 54: 283-8.
40. Nakamura N, Kusunoki Y, Akiyama M. Radiosensitivity of CD4 or CD8 Positive Human T-Lymphocytes by an in Vitro Colony Formation Assay. Radiat Res 1990; 123: 224-7.
41. van Rossum PSN, Deng W, Routman DM, *et al.* Prediction of Severe Lymphopenia During Chemoradiation Therapy for Esophageal Cancer: Development and Validation of a Pretreatment Nomogram. Pract Radiat Oncol 2020; 10: e16-e26.
42. Sun GY, Wang SL, Song YW, *et al.* Radiation-Induced Lymphopenia Predicts Poorer Prognosis in Patients With Breast Cancer: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial of Postmastectomy Hypofractionated Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; 108: 277-85.
43. Cho O, Chun M, Kim SW, Jung YS, Yim H. Lymphopenia as a Potential Predictor of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence in Early Breast Cancer. Anticancer Res 2019; 39: 4467.
44. Stohlman FJ, Brecher G, Schneiderman M, Cronkite EP. The Hemolytic Effect of Ionizing Radiations and Its Relationship to the Hemorrhagic Phase of Radiation Injury. Blood 1957; 12: 1061-85.
45. Krylov VN, Deriugina AV, Pleskova SN, Kalinin VA. Apoptotic nature of erythrocyte hemolysis induced by low doses of ionizing radiation. Biophysics (Oxf) 2015; 60: 79-84.

46. Harrison L, Shasha D, Shiaova L, White C, Ramdeen B, Portenoy R. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. Semin Oncol 2001; 28: 54-9.
47. Franco RS. Measurement of red cell lifespan and aging. Transfus Med Hemother 2012; 39: 302-7.
48. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 1341-6.
49. Blank KR, Cascardi MA, Kao GD. The utility of serial complete blood count monitoring in patients receiving radiation therapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 317-21.
50. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, *et al.* Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore) 1999; 78: 285-91.
51. Wall JG, Weiss RB, Norton L, *et al.* Arterial thrombosis associated with adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B Study. Am J Med 1989; 87: 501-4.
52. Weiss RB, Tormey DC, Holland JF, Weinberg VE. Venous thrombosis during multimodal treatment of primary breast carcinoma. Cancer Treat Rep 1981; 65: 677-9.
53. Levine MN, Gent M, Hirsh J, *et al.* The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. N Engl J Med 1988; 318: 404-7.
54. Mi XK, Liu QR, Zhu L, Sang MX, Guo LR, Shan BE. Mechanism of the high coagulation state of breast cancer tissue factor. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017; 21: 2167-71.
55. Korte W, Clarke S, Lefkowitz JB. Short activated partial thromboplastin times are related to increased thrombin generation and an increased risk for thromboembolism. Am J Clin Pathol 2000; 113: 123-7.
56. Tuan TA, Ha NTT, Xoay TD, My TTK, Nghiem LT, Dien TM. Hypocoagulable Tendency on Thromboelastometry Associated with Severity and Anticoagulation Timing in Pediatric Septic Shock: A Prospective Observational Study. Front Pediatr 2021; 9: 676565.