

การศึกษาผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระยะที่ยังไม่เกิดอาการ เมื่อใช้ยาเคมีบำบัดชนิด  
แอนทราซัยคลิน (ด็อกโซลูบิซิน) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมโดยใช้ระดับเอ็นทีโปรบีเอ็นพี



นาย อรรถพร กิตติวรารุฒิ

## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**EARLY DETECTION OF ASYMPTOMATIC ANTHRACYCLINE (DOXORUBICIN)  
INDUCED CARDIOTOXICITY BY ELEVATION OF SERUM NT-Pro BNP**



**Mr. Annop Kittiwarawut**

สถาบันวิทยบริการ

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine**

**Department of Medicine**

**Faculty of Medicine**

**Chulalongkorn University**

**Academic Year 2008**

**Copyright of Chulalongkorn University**

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษากล้ามเนื้อเชิงต่อระบบหัวใจในระยะที่ยังไม่เกิด  
อาการ เมื่อใช้ยาเคมีบำบัดชนิด แอนทราซัยคลิน  
(ด็อกโซลูบิซิน) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมโดยใช้ระดับ  
เอ็นทีโพรบีเอ็นที

โดย

นาย อรรถนพ กิตติวราวุฒิ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราวุฒย์)      คณบดีคณะแพทยศาสตร์

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัครวานนท์)      ประธานกรรมการ

.....  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์)      อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

.....  
(อาจารย์ นายแพทย์ ณิชู พสุธารชาติ)      กรรมการ

.....  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิเชียร ศรีมนินทรนิมิต)      กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

อรรถณพ กิตติวราวุฒิ : การศึกษาผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระบะที่ยังไม่เกิดอาการเมื่อใช้ยาเคมีบำบัดชนิด แอนทราซัยคลิน (คืออกโซลูบิซิน) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมโดยใช้ระดับเอ็นทีโพรบีเอ็นทีในซีรัม (Early Detection of Asymptomatic Anthracycline (Doxorubicin) Induced Cardiotoxicity by Elevation of serum NT-pro BNP) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์, 79 หน้า.

**ที่มา** ยาเคมีบำบัดกลุ่มแอนทราซัยคลิน (Doxorubicin) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม แต่มีผลข้างเคียงที่เป็นข้อจำกัดในการรักษาคือ ผลต่อระบบหัวใจ ในบางกรณีอาจเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นผลข้างเคียงที่รุนแรงได้ NT-pro BNP เป็นโปรตีนที่ถูกปล่อยออกมาในซีรัมของผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายที่ผิดปกติ มีความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้ตรวจผลข้างเคียงต่อการทำงานของหัวใจจากแอนทราซัยคลินในระบะที่ยังไม่เกิดอาการ

**ผู้ป่วยและวิธีการ** ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพศหญิง ในช่วง พศ. 2550 – 2551 ที่ได้รับการรักษาด้วย doxorubicin ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) ร่วมกับ cyclophosphamide ( $600 \text{ mg/m}^2$ ) ทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ รวม 4 ครั้ง ณ หน่วยมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ไปข้างหน้า โดยตรวจ echocardiogram, NT-pro BNP, troponin-T, CK-MB ก่อนและหลังให้ยาเคมีบำบัด วิเคราะห์หาความชุกผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง LVEF, พารามิเตอร์อื่น, และปัจจัยทางคลินิก และระดับ NT-pro BNP, Troponin-T, CK-MB ในซีรัม

**ผลการวิจัย** ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 30 คน ทั้งหมดสุขภาพแข็งแรง ECOG PS 0-1, มี LVEF ลดลงจาก  $69.37 \pm 5.97 \%$  เป็น  $66.43 \pm 6.25\%$  ( $P = 0.025$ ) แบ่ง cardiac toxicity NCI-CTC version 2.0 เป็น grade I 4คน (13.3%) ,grade II 2คน(6.7%) ไม่พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดภาวะหัวใจวายแม้แต่รายเดียว ขนาดสะสมของ doxorubicin เฉลี่ย  $237.83 \text{ mg/m}^2$  , ผลต่างของ NT-pro BNP ระหว่างสัปดาห์ที่ 3 และสัปดาห์ที่ 0 ในกลุ่มที่มีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจะมีระดับที่สูงขึ้นตั้งแต่หลังได้รับแอนทราซัยคลินครั้งที่หนึ่ง มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ ( $p = 0.058$ ) ไม่พบความแตกต่างของ Troponin-T และ CK-MB

**สรุปผลการวิจัย** มีความเป็นไปได้ที่จะนำระดับ NT-pro BNP ในซีรัมมาใช้เป็นเครื่องมือวินิจฉัยผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากแอนทราซัยคลินในระบะที่ยังไม่เกิดอาการ ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น

ภาควิชา .....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต .....  
สาขาวิชา .....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....  
ปีการศึกษา .....2551.....

# # 5074849130: MAJOR MEDICINE (ONCOLOGY)

KEYWORDS: CARDIOTOXICITY / ANTHRACYCLINE / DOXORUBICIN / NT-Pro BNP / LVEF

ANNOP KITTIWARAWUT: EARLY DETECTION OF ASYMPTOMATIC ANTHRACYCLINE (DOXORUBICIN) INDUCED CARDIOTOXICITY BY ELEVATION OF SERUM NT-Pro BNP.

ADVISOR: ASST. Prof.VIROTE SRIURANPONG, M.D., 79 pp.

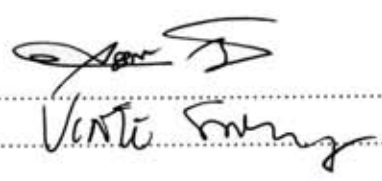
**Background.** Cardiac dysfunction is one of the major limitations of anthracycline treatment in cancer patients. Current reliable investigation to detect early cardiac damage from anthracycline is not available. There are several serum cardiac markers useful in other types of cardiomyopathy including NT-pro BNP, Troponin-T, and CK-MB. We chose to investigate potential application of these serum biomarkers in the cancer patients receiving anthracycline

**Patients and methods.** We prospectively collected data from a cohort of 30 female breast cancer patients who receiving doxorubicin and cyclophosphamide (AC) regimen IV every 3 weeks for 4 cycles for preoperative or postoperative adjuvant treatment. Cardiac function evaluations by echocardiography were done at baseline and after the 4<sup>th</sup> cycle chemotherapy. Patients' blood samplings were serially measured for cardiac biomarkers at baseline, after the 1<sup>st</sup> cycle, and after the 4<sup>th</sup> cycle chemotherapy.

**Results.** All patients were in good performance status with ECOG scale 0-1. The mean cumulative dose of doxorubicin in this study was 236.69 mg/m<sup>2</sup>. There was no symptomatic heart failure detected during study period. However, there were significant asymptomatic reductions of left ventricular ejection fraction (LVEF) from 69.37 ± 5.97% at baseline to 66.43 ± 6.25% (p = 0.025). The frequencies of LVEF declination were 13.3% in grade I and 6.7% in grade II by NCI-CTC version 2.0. We found the difference of serum NT-pro BNP between week 3 and week 0 in cardiotoxic group more increase than normal group (p = 0.058). While Troponin-T and CK-MB this difference was not found.

**Conclusion.** Asymptomatic reductions in cardiac function are common in patients treated with doxorubicin. NT-pro BNP may serve as a serum biomarker for early detection of cardiotoxicity induced by anthracycline. Further study in a larger population is warranted.

Department: .....Medicine..... Student's Signature.....  
Field of Study: .....Medicine.....Advisor's Signature.....  
Academic Year.....2008.....



## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. อาจารย์ นายแพทย์ ยงเกษม วรเศรษฐการกิจ ตรวจสอบติดตามการทำงานของหัวใจ
  2. อาจารย์นายแพทย์สืบพงศ์ ธนสารวิมล ให้คำปรึกษาการทำวิจัย
  3. อาจารย์แพทย์หญิงชนิศา วินะยานุวัตินุณ ให้คำปรึกษาการทำวิจัย
  4. นายแพทย์ณัฐพงศ์ โดพิบูลพงศ์ ให้คำปรึกษาการทำรายการอ้างอิง
  5. คุณปัทมา อังสพัทธ์ พยาบาลวิชาชีพพระดับ 6 ช่วยประสานงานผู้ป่วย
  6. คุณชวลิต แซ่ลือ พนักงานวิจัย ช่วยประสานงานและติดตามผู้ป่วย
- และขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกท่าน

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกัน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

7. รองศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์นรินทร์ หิรัญสุทธิกุล ผู้ให้คำปรึกษาการวิเคราะห์สถิติ
8. ดร. ณภัทรวรรต บัวทอง ผู้ให้คำปรึกษาเรื่องการวิเคราะห์สถิติ

ภาควิชารังสีวินิจฉัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

9. แพทย์หญิงชุตินา ไพบูลย์ แพทย์ประจำบ้าน ช่วยตรวจวัดผลการถ่ายภาพรังสีทรวงอก

รวมทั้งบิดา, มารดา, และครอบครัว

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1.ความสำคัญและที่มาของปัญหาในการวิจัย.....	1
1.2.คำถามการวิจัย.....	2
1.3.วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4.สมมติฐานของการวิจัย.....	2
1.5.กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6.การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	4
1.7.การดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	4
1.8.ปัญหาทางจริยธรรม.....	5
1.9.ข้อจำกัดในการวิจัย.....	6
1.10.ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	6
2. มะเร็งเต้านมกับยาเคมีบำบัดชนิดแอนทราซัยคลิน.....	7
3. ผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลิน.....	10
4. การตรวจเลือดหาตัวชี้วัดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาเคมีบำบัด.....	20
5. ปรีทอร์ศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	27
6. วัสดุและวิธีการ.....	31
7. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	37
8. อภิปรายผลการวิจัย.....	51
9. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	54

รายการอ้างอิง.....	56
ภาคผนวก.....	66
ภาคผนวก ก.....	67
ภาคผนวก ข.....	71
ภาคผนวก ค.....	73
ภาคผนวก ง.....	78
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	79



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 3.1	เปรียบเทียบระบบการแบ่งระดับผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจที่แตกต่างกัน 5 ระบบ.....16
ตารางที่ 3.2	การแบ่งผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจที่เกิดจากการใช้เคมีบำบัด (Chemotherapy- Related Cardiac Dysfunction) .....18
ตารางที่ 7.1	ข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคลและปัจจัยทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง.....38
ตารางที่ 7.2	ผลการตรวจก่อนได้รับเคมีบำบัด.....41
ตารางที่ 7.3	แสดงผลหลังจากได้รับการรักษามะเร็งเต้านมด้วยยาเคมีบำบัด.....42
ตารางที่ 7.4	เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์การทำงานของหัวใจที่วัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงและ อัตราส่วนระหว่างหัวใจและช่องอกจากภาพถ่ายรังสีปอดเปรียบเทียบก่อนและหลังได้ รับยาเคมีบำบัด.....44
ตารางที่ 7.5	แสดงความสัมพันธ์ของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลินกับ ปัจจัยพื้นฐาน ต่างๆ ที่มีลักษณะข้อมูลแบบ Binary data .....47
ตารางที่ 7.6	ผลการตรวจเลือด Biomarkers สัปดาห์ที่ 0, สัปดาห์ที่ 3 และสัปดาห์ที่ 12.....48
ตารางที่ 7.7	แสดงผลการตรวจเลือด Biomarker เมื่อแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็นกลุ่มที่ไม่เกิดผล ข้างเคียงและกลุ่มที่เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจตามระบบ NCI-CTC version2...49
ตารางที่ 7.8	แสดงผลต่างของระดับผลเลือด Biomarkers เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยา เคมีแอนทราซัยคลิน ระหว่างสัปดาห์ที่ 3 กับ สัปดาห์ที่ 0 (Difference) โดยแบ่งกลุ่ม ตัวอย่างออกเป็นกลุ่มที่ไม่เกิดผลข้างเคียงและกลุ่มที่เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ ตามระบบ NCI-CTC version 2.0.....50

## สารบัญภาพ

	หน้า
รูปที่ 1.1	กรอบแนวคิดการวิจัย.....3
รูปที่ 1.2	ตารางเวลาการรักษาและการตรวจติดตาม.....5
รูปที่ 4.1	แสดงโครงสร้างของกล้ามเนื้อหัวใจส่วน thin filament.....21
รูปที่ 7.1	แสดงถึงการทำงานของหัวใจค่าพารามิเตอร์ LVEF ที่เปลี่ยนแปลงไปหลัง ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มตัวอย่างแต่ละราย.....45
รูปที่ 7.2	แสดงพารามิเตอร์ fractional shortening ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดใน กลุ่มตัวอย่างแต่ละราย.....46
รูปที่ 7.3	แสดงถึงการทำงานของหัวใจค่าพารามิเตอร์ FS ที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้ รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มตัวอย่างแต่ละราย.....46



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.ความสำคัญและที่มาของปัญหาในการวิจัย (Background and Rationale)

ในประเทศไทยมะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งในเพศหญิงที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 รองจากมะเร็งปากมดลูก อุบัติการณ์ประมาณ 17.2 ต่อ 100,000 ประชากร โดยพบอุบัติการณ์ในกรุงเทพมหานครมากที่สุด มี age-specific incidence rate สูงสุดที่อายุ 45 ปี ข้อมูลจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ เก็บช่วงปี 1995-1997[1]

ยาเคมีบำบัดสูตรที่ใช้รักษามากที่สุดสูตรหนึ่งคือ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> ร่วมกับ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> ทางหลอดเลือดดำ รวม 4 ครั้ง เนื่องจากเป็นสูตรยาที่มีประสิทธิภาพสูงเท่าเทียมกับ CMF regimen (cyclophosphamide, methotrexate, 5-FU) ที่ใช้มากในอดีตโดยได้ survival benefit 3% ที่ 5 ปี และ 4% ที่ 10 ปีแต่มีข้อดีที่สามารถใช้ระยะเวลาในการรักษาสั้นกว่ามาก จาก 6 เดือนเหลือเพียง 3 เดือน [2] และจากพัฒนาการในการรักษามะเร็งเต้านมในปัจจุบันที่มีการใช้ยาเคมีบำบัดที่ดียิ่งขึ้น มีการรักษาแบบมุ่งเป้าต่อ HER2 ยาด้านฮอร์โมน วิธีการผ่าตัดและรังสีรักษาที่ก้าวหน้ามากขึ้นทำให้อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยยืนยาวขึ้นมาก ดังนั้นการคำนึงถึงผลข้างเคียงของวิธีการรักษาจึงมีความสำคัญมากขึ้น เพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วยในระยะยาว ผลข้างเคียงที่สำคัญอย่างหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงคือ Anthracycline induced cardiotoxicity ซึ่งสามารถเกิดได้ทั้ง

Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction 17% [3] และ Symptomatic congestive heart failure 5-48% ทั้งนี้ทราบความเสี่ยงที่แน่ชัดแล้วว่าสัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ คือขนาดยาสะสมของยา Doxorubicin (Cumulative dose) [4] โดยอุบัติการณ์สูงขึ้นมากเมื่อขนาดยาสะสมมากกว่า 500 mg/m<sup>2</sup> ถึงแม้สูตรยาที่ใช้รักษามะเร็งเต้านมในปัจจุบันมักจะได้

Doxorubicin cumulative dose ประมาณ 240 mg/m<sup>2</sup> แต่ก็พบรายงานว่าสามารถทำให้เกิด Asymptomatic cardiotoxicity ได้ โดยพบว่ามี การลดลงของการบีบตัวหัวใจห้องล่างซ้าย ในระดับสอง (grade 2 LVEF toxicity) ได้ถึง 6.6% [5] ซึ่งเมื่อเกิดแล้วอาจเกิดเป็น Symptomatic cardiomyopathy ได้ในระยะยาว เนื่องจากผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจอย่างถาวรจากยาแอนทราซัยคลิน

Anthracycline induced cardiotoxicity เมื่อเกิดภาวะหัวใจวาย New York Heart Association class III – IV และไม่ได้รับการรักษาจะมี mortality rate 40-50% ที่ 2 ปี เมื่อได้ขนาดยาสะสมของ doxorubicin ประมาณ 450 mg/m<sup>2</sup>[6-9] แต่หากตรวจพบตั้งแต่ระยะ asymptomatic และได้รับการรักษาจะทำให้พยากรณ์โรคดีขึ้นได้ ยาที่มีรายงานว่าสามารถใช้รักษาได้เช่น ACEI, beta-blocker [10-12]

ดังนั้นการมีเครื่องมือที่ไวพอที่จะตรวจพบตั้งแต่ยังระยะที่ไม่มีอาการจึงมีความสำคัญเพื่อเปลี่ยนพยากรณ์โรคให้ดีขึ้น

Natriuretic peptides เป็น Amino acid polypeptide ที่สร้างมาจากหัวใจส่วน Ventricles เป็นหลักซึ่งมีระดับใน Plasma หรือ Serum ที่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลวและ Ventricular pressure load ร่วมกับมี Negative predictive value ค่อนข้างสูง > 98% [13, 14] มีความไวดีพอที่จะตรวจพบความผิดปกติของการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายตั้งแต่ระยะที่ยังไม่มีอาการ [15] และมีหลายการศึกษาที่พยายามนำมาเป็นเครื่องมือสำหรับตรวจผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาต่างๆ [15-22] ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์การเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อแนะนำที่ชัดเจนว่าควรจะทำการตรวจเมื่อไร หรือค่าวิกฤติเท่าใดจึงเหมาะสม ในศึกษานี้จึงพิจารณานำมาเป็นเครื่องมือที่ในการศึกษา

## 2.คำถามการวิจัย (Research question)

### คำถามหลัก (Primary Research Question)

ความชุกของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจระยะกึ่งเฉียบพลันจากการใช้ยา Doxorubicin ร่วมกับ Cyclophosphamide สำหรับรักษามะเร็งเต้านมใน รพ.จุฬาลงกรณ์

### คำถามรอง (Secondary Research Question)

ระดับ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) ในซีรัมมีความสัมพันธ์กับค่า LVEF ที่วัดโดย Echocardiogram ในการหาความเป็นพิษต่อหัวใจที่เกิดจากยา Doxorubicin ร่วมกับ Cyclophosphamide ในระยะที่ยังไม่มีอาการได้หรือไม่

## 3.วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

1. ความชุกของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจระยะกึ่งเฉียบพลันจากการใช้ยา Doxorubicin ร่วมกับ Cyclophosphamide สำหรับรักษามะเร็งเต้านมใน รพ.จุฬาลงกรณ์
2. ศึกษาความสัมพันธ์ของค่า Serial NT-pro BNP กับ LVEF by Echocardiogram

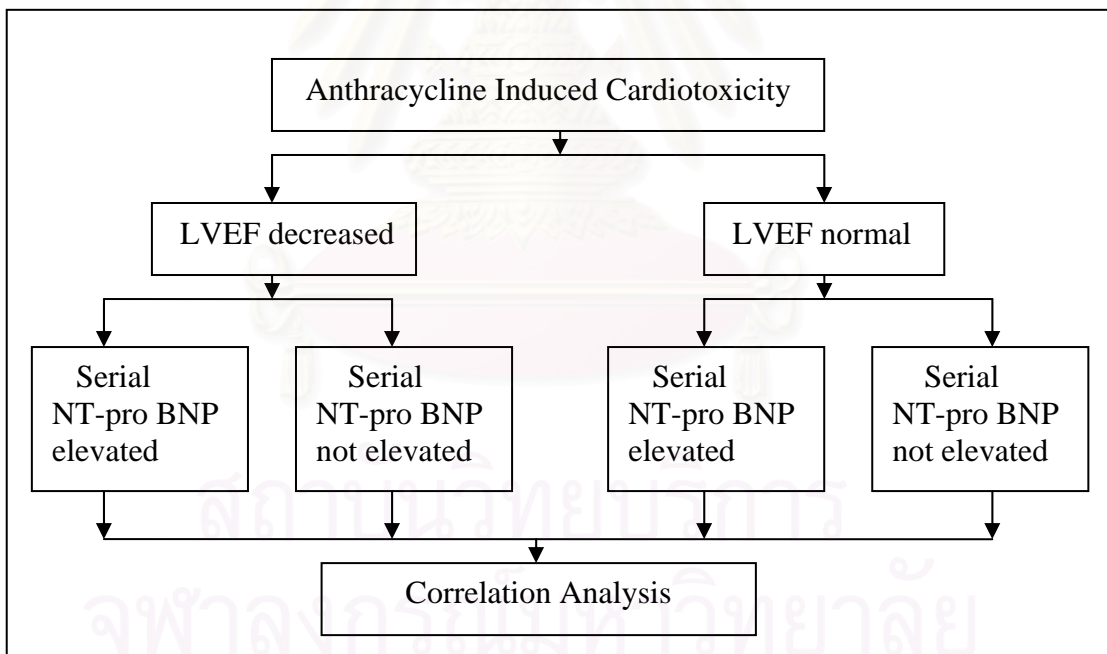
#### 4.สมมติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

H0: ความชุกของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากการใช้ยา Anthracycline สำหรับรักษามะเร็งเต้านมใน รพ.จุฬาลงกรณ์ ไม่มีความแตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ

Ha: ความชุกของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากการใช้ยา Anthracycline สำหรับรักษามะเร็งเต้านมใน รพ.จุฬาลงกรณ์ แตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ

#### 5.กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual framework)

การวิจัยนี้เป็นแนวคิดเพื่อหาวิธีการที่จะตรวจผลข้างเคียงต่อหัวใจในระยะที่ยังไม่เกิดอาการให้เร็วขึ้น ทดแทนการตรวจด้วย Echocardiogram ที่มีข้อจำกัดเรื่องความไว, ระยะเวลาและขั้นตอนในการนัดตรวจ



รูปที่ 1.1 กรอบแนวคิดการวิจัย

ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจ NT-pro BNP

- 1.การทำงานของไตที่ลดลงจะตรวจได้ค่า NT-pro BNP มากขึ้นกว่าปกติ
- 2.ความอ้วน (และ BMI) ที่มากขึ้นจะทำให้ตรวจค่า NT-pro BNP น้อยกว่าปกติ
- 3.มีผลบวกกลางถ้าใช้ยา Nesiritide อยู่ในขณะตรวจ

ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจ Echocardiogram

1. ปัจจัยภายใน (Intra-personal factor)

แก้ไขโดยทำการวัดผล LVEF และปัจจัยอื่นๆ ซ้ำหลายครั้ง เพื่อนำมาหาค่าเฉลี่ย, ควบคุมเครื่อง Echocardiogram ใช้เครื่องเดียวตลอดการศึกษา และวิธีการวัดและคำนวณ LVEF รวมถึงปัจจัยอื่นๆ ทำด้วยวิธีการเดิมในทุกครั้ง

2. ปัจจัยภายนอก (Inter-personal factor)

แก้ไขโดยมีอายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคหัวใจและหลอดเลือดเพียงท่านเดียวทำการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในทุกครั้งและไม่ได้รับข้อมูลทางคลินิกและผลตรวจเลือดของกลุ่มตัวอย่างที่มารับการตรวจ

**6. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)**

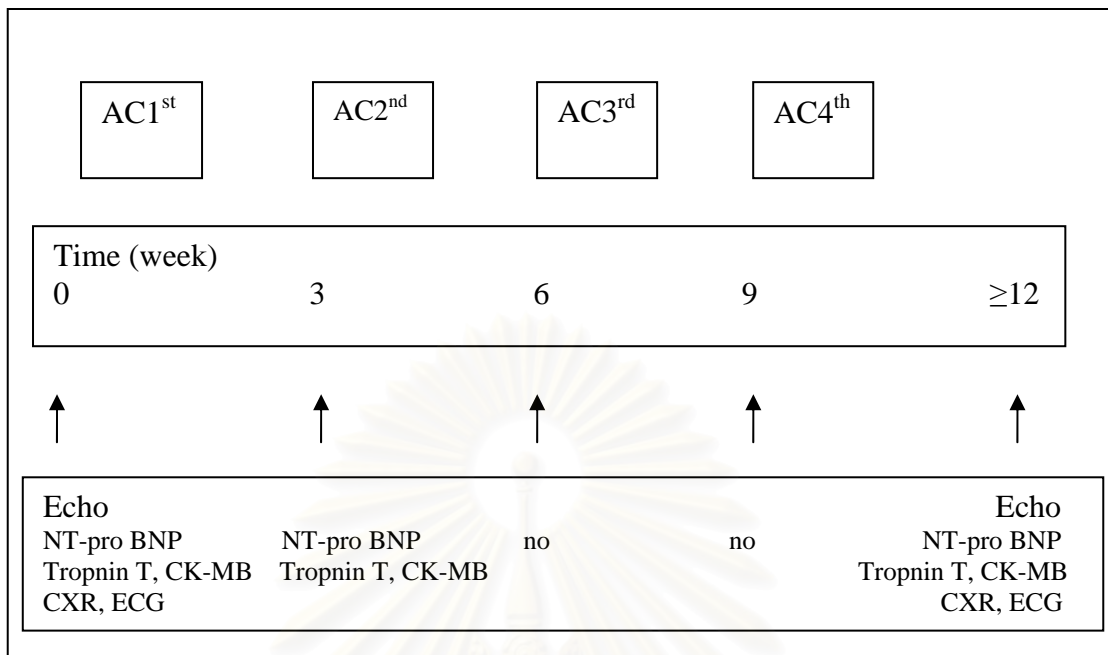
Performance Status ของผู้ป่วยใช้หลักเกณฑ์ตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG score) (ภาคผนวก)

Left ventricular systolic toxicity ประเมินตาม National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0 (ภาคผนวก)

**7. การดำเนินการวิจัยโดยย่อ**

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ไปข้างหน้า ศึกษาความชุกของการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ ในระยะที่ยังไม่เกิดอาการในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยา Doxorubicin และ Cyclophosphamide ที่มารับการรักษา ณ รพ.จุฬาลงกรณ์ และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง LVEF และพารามิเตอร์อื่นๆ ที่เปลี่ยนแปลงไป กับ ผลเลือด NT-pro BNP, Troponin-T, CK-MB

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



A= doxorubicin, C= cyclophosphamide, Echo= echocardiogram, CXR= chest X-ray, ECG= electrocardiogram

รูปที่ 1.2 ตารางเวลาการรักษาและการตรวจติดตาม

### 8. ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

เนื่องจากการศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิจัยในมนุษย์ ผู้ทำการวิจัยได้ทำการขอรับการพิจารณาทำการศึกษาวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งจะได้มีการเสนอแก่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนและได้รับการอนุมัติ เป็นที่เรียบร้อยแล้ว

ผู้วิจัยได้รับการสนับสนุนชุดน้ำยาตรวจ NT-proBNP ทั้งหมดโดยบริษัท โรชไดแอ็กโนสติกส์ (ประเทศไทย) จำกัด ทั้งนี้ทางบริษัทไม่มีอิทธิพลใดๆต่อการออกแบบการวิจัยและการแปลผลการศึกษา

## 9.ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

ด้วยข้อจำกัดเรื่องระยะเวลาในการทำวิจัยจึงศึกษาได้เพียงผลข้างเคียงของยาแอนทราซัยคลิน (Doxorubicin) ต่อหัวใจในระยะ subacute cardiotoxicity เท่านั้น ไม่สามารถติดตามข้อมูลถึง chronic cardiotoxicity ได้ ซึ่งมีความสำคัญต่อพยากรณ์โรค

## 10.ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัย (Expected Benefits and Application)

- 1) ทำให้ทราบความชุกของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระยะ Subacute ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ที่ให้การรักษาด้วยยา Doxorubicin และ Cyclophosphamide ที่มารับการรักษาที่ รพ. จุฬาลงกรณ์
- 2) โอกาสที่จะมีเครื่องมือในการตรวจหา Doxorubicin induced cardiotoxicity ในระยะที่ยังไม่เกิดอาการ โดยใช้การตรวจเลือดที่สามารถปฏิบัติได้ง่ายและราคาถูกกว่าการตรวจ Serial echocardiogram หรือ MUGA scan
- 3) เป็นข้อมูลที่ใช้ศึกษาต่อไปถึงผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระยะ Delayed cardiotoxicity
- 4) พัฒนาเครื่องมือที่ใช้ในการเฝ้าติดตามผลการรักษาผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากแอนทราซัยคลิน



## บทที่ 2

### มะเร็งเต้านมกับยาเคมีบำบัดชนิดแอนทราซัยคลิน

#### (Breast Cancer and Anthracycline)

อุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านมในประเทศไทยเป็นมะเร็งในเพศหญิงที่พบมากเป็นอันดับ 2 รองจากมะเร็งปากมดลูก อุบัติการณ์ประมาณ 17.2 ต่อ 100,000 ประชากร โดยพบอุบัติการณ์ในกรุงเทพมหานครมากที่สุด มี age-specific incidence rate สูงสุดที่อายุ 45 ปี ข้อมูลจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติ เก็บช่วงปี 1995-1997[1] และแนวโน้มอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นในอนาคตจึงน่าจะกลายเป็นปัญหา มะเร็งอันดับหนึ่งของหญิงไทย [23] จากพัฒนาการของการรักษามะเร็งเต้านมด้วยยาเคมีบำบัด การรักษาแบบมุ่งเป้า (Targeted therapy) ยาต้านฮอร์โมน การผ่าตัดและรังสีรักษาที่พัฒนาดีขึ้น ทำให้อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งในระยะต้นและระยะแพร่กระจายมีอายุที่ยืนยาวขึ้น [2, 24, 25] ทำให้ความสำคัญของผลข้างเคียงที่เป็นผลจากการรักษาที่จะเกิดขึ้นในระยะยาวเป็นปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงในการตัดสินใจเลือกการรักษาให้กับผู้ป่วย เพื่อพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้นร่วมกับอายุเฉลี่ยที่ยืนยาวขึ้นด้วย

#### แอนทราซัยคลิน (Anthracyclines)

เป็นยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพสูงสามารถนำมาใช้รักษามะเร็งได้หลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน มะเร็งตับ มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง เป็นต้น มีการค้นพบตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ.1960 จากแบคทีเรียชื่อ *Streptomyces peucetius var.caesius*. ภายหลังพัฒนาเป็นยาหลายตัวคือ Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin, และ Epirubicin รวมถึงพัฒนายาเพื่อลดผลข้างเคียงเรื่องการทำงานของหัวใจคือ Liposomal doxorubicin กลไกการออกฤทธิ์ผ่าน 2 กลไกหลักคือ ยับยั้งการสร้างสารพันธุกรรมดีเอ็นเอโดยจับยึดสายดีเอ็นเอไม่ให้แยกออกโดยไปยับยั้ง Topoisomerase II ทำให้ไม่สามารถสร้างสายดีเอ็นเอใหม่ได้จึงเกิดเซลล์ตาย (Apoptosis) อีกกลไกคือผ่านทางออกซิเจนอนุมูลอิสระที่ถูกสร้างขึ้นจาก Quinone structure ของแอนทราซัยคลินซึ่งเป็นพิษต่อโครงสร้างเซลล์และดีเอ็นเอโดยตรงทำให้เซลล์หยุดการแบ่งตัวและตาย (Apoptosis)

## ยาเคมีบำบัดที่มีแอนทราซัยคลินสำหรับมะเร็งเต้านมในระยะต้น (Adjuvant Anthracycline-Based Chemotherapy for Early Breast Cancer)

ยาเคมีบำบัดสูตรแรกที่ยอมรับเป็นมาตรฐานว่ามีประสิทธิภาพมากกว่าการไม่ให้เคมีบำบัด หลังการผ่าตัดคือสูตร oral CMF ประกอบด้วย Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil [26] สามารถลดอุบัติการณ์การเป็นซ้ำและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงเป็นที่นิยมใช้อย่างมากในตั้งแต่ปี ค.ศ.1976 เป็นต้นมา ต่อมาภายหลังมีการพัฒนาสูตรยาต่างๆมากขึ้นโดยมีส่วนประกอบที่มีแอนทราซัยคลิน จาก Meta-analysis EBCTCG พบว่า ยาเคมีบำบัดสูตรหลายชนิดที่มีส่วนประกอบของแอนทราซัยคลินมีประสิทธิภาพที่เหนือกว่า CMF พบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตสุทธิที่ 10 ปี ได้มากกว่า 4% และที่ 5 ปี ได้มากกว่า 3% , ลดอัตราการเป็นซ้ำได้ 12% (Risk reduction for recurrence 12%, 2p = 0.0001) , ลดอัตราการตายได้ 16% ( Risk reduction for death 16%, 2p < 0.00001) [2] โดยสูตรยาเคมีบำบัดที่นำมาเปรียบเทียบกับ CMF จะเป็นสูตรที่ประกอบด้วยยาอย่างน้อยสามชนิด เช่น intravenous CAF (Cyclophosphamide, Doxorubicin, 5-Fluorouracil) [27, 28], oral CAF [29], oral or intravenous ECMF (Epirubicin, Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil) [30], oral CEF (Cyclophosphamide, Epirubicin, Fluorouracil) [31], intravenous FEC (Cyclophosphamide, Epirubicin, Fluorouracil) [32] เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่าประโยชน์ของสูตรยาเคมีบำบัดที่มีแอนทราซัยคลินพบได้ในทุกประเภทของผู้ป่วยคือ กลุ่มอายุน้อยกว่า 50 ปี หรือมากกว่า 50 ปี, กลุ่มที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองหรือไม่มี, กลุ่มที่มีมะเร็งมีการแสดงออกของ Estrogen receptor หรือไม่มี ดังนั้นยาเคมีบำบัดสูตรที่มีแอนทราซัยคลินเป็นส่วนประกอบจึงได้รับการยอมรับเป็นมาตรฐานในการรักษามะเร็งเต้านมในระยะต้นทดแทน CMF regimen

ยาเคมีบำบัดสูตรหนึ่งที่ได้รับคามนิยมในปัจจุบันคือ AC regimen ประกอบด้วย Doxorubicin  $60\text{mg}/\text{m}^2$  และ Cyclophosphamide  $600\text{mg}/\text{m}^2$  บริหารยาทางหลอดเลือดให้ทุก 3 สัปดาห์ ทั้งหมด 4 ครั้ง ถึงแม้จะมีหลักฐานว่ามีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับ CMF ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการแสดงออกของ Estrogen receptor ทั้งในกลุ่มที่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง [33] และในกลุ่มที่ไม่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลือง [34] แต่มีความสะดวกในการบริหารยามากกว่าเพราะใช้ระยะเวลาในการรักษาสั้นเพียง 3 เดือน เทียบกับ 6 เดือนของ CMF regimen และผลข้างเคียงของยาสามารถยอมรับได้ รวมทั้งในปัจจุบันการรักษามักได้ยาหลายชนิดร่วมกัน และร่วมกับการให้รังสีรักษา หลังจากการให้ยาเคมีบำบัด ความจำเป็นที่ต้องขยับระยะเวลาในการให้ยาเคมีบำบัดจึงมีความจำเป็นเพื่อยังคงประโยชน์ของการรักษาร่วมอื่นๆที่ต้องตามมา

## เคมีบำบัดที่มีแอนทราซัยคลินสำหรับมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (Anthracycline-Based Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer)

จุดประสงค์ในการรักษามะเร็งในระยะแพร่กระจายคือเพื่อเพิ่มอายุของผู้ป่วยให้ยืนยาวขึ้น โดยจะต้องมีคุณภาพชีวิตที่ดีด้วย ดังนั้นการเลือกยาใดมาใช้จึงต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงและการบริหารยาที่เหมาะสม โดยมักจะเลือกใช้ยาเคมีบำบัดเพียงครั้งละหนึ่งชนิดไม่ให้เป็นสูตรผสมเพื่อลดผลข้างเคียงของยา แต่เดิมก่อนยุคที่จะมียากลุ่ม Taxanes ยาแอนทราซัยคลินเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาพบว่าให้ Doxorubicin เพียงตัวเดียวมีอัตราการตอบสนองของมะเร็ง 35 – 50% [35-37] โดยพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาแอนทราซัยคลินมาก่อน หรือได้รับมานานมากกว่า 12 เดือนขึ้นไป การเลือกใช้ยาสูตรหลายชนิดที่มีแอนทราซัยคลินสามารถทำให้อัตราการตอบสนอง (Response rate) ของมะเร็งเพิ่มขึ้นอาจมากถึง 60% แต่ข้อควรระวังก็จะเพิ่มผลข้างเคียงมากขึ้นด้วย ดังนั้นควรเลือกใช้ในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มที่มีความแข็งแรงเพียงพอ ปัจจุบันมีการใช้ยาต่อต้าน HER2 ซึ่งเป็นยาที่ช่วยเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดได้อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่ชนิดมะเร็งมีการแสดงออก HER2 แต่พบว่ามีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจเช่นกันแม้ลักษณะพยาธิสภาพจะแตกต่างจากแอนทราซัยคลินคือ โดยมากจะพบว่าสามารถกลับคืนได้ (Reversible) แต่เมื่อใช้ร่วมกับแอนทราซัยคลินจะพบอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจวายเพิ่มมากขึ้นอย่างชัดเจน ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ยาแอนทราซัยคลินและยาต่อต้าน HER2 ในเวลาเดียวกัน (Concurrent) โดยสามารถใช้ตามหลังในคนละช่วงเวลา (Sequential) ได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### บทที่ 3

#### ผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลิน

##### (Cardiotoxicity Induced by Anthracyclines)

ยาเคมีบำบัดกลุ่มแอนทราซัยคลินมีการนำมาใช้รักษามะเร็งอย่างกว้างขวางเนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพมากกลุ่มหนึ่ง สกัดได้จากแบคทีเรีย *Streptomyces peuceticus* [38] เช่น Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin มีการนำมาใช้รักษามะเร็งหลายๆ ชนิด เช่น มะเร็งเต้านม, มะเร็งรังไข่, มะเร็งกระเพาะอาหาร, มะเร็งต่อมลูกหมาก, มะเร็งเม็ดเลือดขาว, มะเร็งต่อมน้ำเหลือง เป็นต้น กลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสร้างสายดีเอ็นเอโดยตรง (DNA intercalation) และยับยั้ง Topoisomerase II enzyme ที่จำเป็นในกระบวนการแบ่งเซลล์ อย่างไรก็ตามพบว่ามีอุปสรรคที่สำคัญต่อการใช้ยา คือ ผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ ซึ่งมีการรายงานเป็นครั้งแรกตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ.1960 เป็นต้นมา [39] และการพัฒนาผลสำเร็จของการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันทำให้ผู้ป่วยมีอายุที่ยืนยาวขึ้น ผลข้างเคียงจากการรักษาจึงส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยได้ในระยะยาว การตัดสินใจเลือกการรักษาใดๆ จึงต้องพิจารณาผลดีและผลเสียอย่างรอบครอบ โดยเฉพาะผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลินเมื่อเกิดขึ้นแล้วจะเป็นแบบถาวร (Irreversible) โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดสะสมของยาแอนทราซัยคลินที่ได้รับ พยากรณ์โรคเมื่อเกิดหัวใจทำงานผิดปกติแล้วแย่มาก มีอัตราการตายมากกว่า 50% [6-9]

##### ระบาดวิทยาของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลิน

การรศึกษาอุบัติการณ์และความชุกยังไม่ทราบแน่ชัด เพราะว่าการศึกษาค่อนข้างยาก เนื่องจากการใช้ยามีขนาดสะสมที่แตกต่างกัน มีการแบ่งระดับของผลข้างเคียงที่ไม่เหมือนกัน [40] มีการใช้ในมะเร็งต่างชนิด และการใช้ในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่มีความเสี่ยงของโรกระบบหัวใจที่ไม่เท่ากัน รายงานอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจวาย (Congestive heart failure) พบได้ 3-5% ถ้าได้ขนาดยา Doxorubicin สะสม  $400 \text{ mg/m}^2$ , 4-26% ถ้าได้ขนาดยา Doxorubicin สะสม  $500-550 \text{ mg/m}^2$  และ 18-48% ถ้าได้ขนาดยา Doxorubicin สะสมมากกว่า  $700 \text{ mg/m}^2$  ขึ้นไป [4, 41, 42] ถ้าพิจารณาเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเท่านั้น ซึ่งการรักษา มักจะได้รับขนาดยา doxorubicin สะสมอยู่ในช่วง  $240-360 \text{ mg/m}^2$  พบว่ามีภาวะหัวใจวาย 1.6-4.09% [43, 44] และพบในระยะที่ยังไม่เกิดภาวะหัวใจวาย cardiac toxicity grade I เท่ากับ 16.8% และ grade II เท่ากับ 6.6% [5] และพบว่าเมื่อมีการใช้ยากุ่มอื่นๆ ร่วมด้วยเช่น Paclitaxel, Trastuzumab, Tamoxifen, Aromatase

inhibitor หรือ รังสีรักษาที่บริเวณหน้าอก เมื่อทำการติดตามไปในระยะยาวจะพบว่าอุบัติการณ์ของหัวใจวายจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ มีรายงานในผู้ป่วยเด็กพบอุบัติการณ์ 5–65% ในช่วงระยะเวลา 15-20 ปี

เมื่อมีอาการหัวใจวายพบอัตราการตายเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาภาวะหัวใจวายพบอัตราการตายมากกว่า 50% ที่สองปีหลังจบการรักษามะเร็ง [6-9] ดังนั้นการศึกษาหาอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงของระบบหัวใจตั้งแต่ระยะที่ไม่มีอาการทางคลินิกจึงมีความสำคัญ โดยเฉพาะเพื่อหาอุบัติการณ์การตายจากภาวะหัวใจวาย

### การแบ่งระยะของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลิน

สามารถแบ่งระยะของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจเป็น [45-47]

1.ระยะเฉียบพลัน (Acute Cardiotoxicity) เกิดอาการในขณะที่รับยาแอนทราซัยคลินหรือหลังจากได้รับยาครั้งแรก อาการและอาการแสดงที่พบคือ หัวใจเต้นผิดจังหวะหรือมีภาวะหัวใจวายชั่วคราว (Transient arrhythmia or Congestive heart failure), มีกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและหรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ อาการต่างๆมักหายไปได้เอง และพบได้น้อยที่จะรุนแรงมากจนถึงแก่ชีวิต

2.ระยะกึ่งเฉียบพลัน (Subacute Cardiotoxicity) พบได้ตั้งแต่หลังรับยาจนถึง 8 เดือนหลังรักษา โดยพบอุบัติการณ์สูงสุดที่ประมาณ 3 เดือนหลังได้รับยา

3.ระยะเรื้อรัง (Delayed cardiotoxicity) โดยทั่วไปพบแสดงอาการหลังได้รับยามากกว่า 5 ปี ขึ้นไป อาการแสดงของภาวะหัวใจวายเช่น ขาบวม เหนื่อยขณะออกแรง นอนราบไม่ได้ มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด โดยเป็นภาวะที่ไม่สามารถหายขาดได้ (Irreversible cardiomyopathy) พบว่าความสามารถในการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงเรื่อยๆ (Progressive decrease LVEF)

### ปัจจัยเสี่ยง

ความเสี่ยงมากขึ้นเมื่อขนาดยาสะสมของแอนทราซัยคลิน (Cumulative dose) มากขึ้น โดยเฉพาะเมื่อขนาด Doxorubicin สะสมมากกว่า 550 mg/m<sup>2</sup> ขึ้นไปอัตราการเกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วแบบ Exponential [4] พบว่ามีการลดลงของ LVEF ในระยะที่ยังไม่แสดงอาการทางคลินิกตั้งแต่ได้รับขนาดยาสะสม 240 mg/m<sup>2</sup> [5], ผู้ป่วยสูงอายุโดยเฉพาะมากกว่า 70 ปี หรืออายุน้อยกว่า 15 ปี, มีโรคร่วมเช่น ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจขาดเลือด ลิ้นหัวใจผิดปกติ, ได้รับรังสีรักษาที่บริเวณช่องอกมาก่อน ได้รับยา Trastuzumab ร่วมด้วย ได้รับยาเคมีบำบัดหลาย

ชนิดร่วมกัน เช่น Paclitaxel, Aromatase Inhibitor, Cyclophosphamide และเพศหญิงเองก็พบว่าปัจจัยเสี่ยงแบบอิสระ (Independent risk factor) เช่นกัน [46]

### พยาธิกำเนิด (Pathogenesis of anthracyclines cardiotoxicity)

ยาเคมีบำบัดกลุ่มแอนทราซัยคลิน ออกฤทธิ์ผ่าน 2 กลไก คือ

1. ปฏิกิริยาอนุมูลอิสระ (Free radical mediated action) เกิด Oxidative stress มีผลต่อโครงสร้างของเซลล์ นำไปสู่การตายของเซลล์ (apoptosis)
2. ปฏิกิริยาไม่พึ่งอนุมูลอิสระ (Non-free radical mediated action) ยับยั้งการ Replication ของ DNA โดยจับกับ Topoisomerase II enzyme ทำให้เกิดเป็น Complex ไม่สามารถแบ่งเซลล์ได้

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจอย่างแน่ชัดทั้งหมด โดยปฏิกิริยาอนุมูลอิสระเป็นหนึ่งในกลไกที่สำคัญต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ โดยแอนทราซัยคลินจะเพิ่มระดับของอนุมูลอิสระและยับยั้งกลไกปกติที่ใช้ต่อต้านอนุมูลอิสระและยับยั้งการซ่อมแซมของโครงสร้างเซลล์ (Antioxidant defense and repair pathways) เช่น Anthracycline-iron complex จะมีผลยับยั้ง Enzyme ที่ใช้ต่อต้านอนุมูลอิสระ เช่น Glutathione peroxidase enzyme [48] ไมโทคอนเดรียทำงานผิดปกติทำให้เซลล์ขาดพลังงาน ATP (Mitochondria dysfunction) เมตะโบลิสมของเซลล์ปกติมีกลไกที่กำจัดอนุมูลอิสระโดยกลไกเหล่านี้ แต่เมื่อมีความผิดปกติไปจึงทำให้เซลล์ตาย (Apoptosis) โดยเฉพาะในเซลล์หัวใจพบว่ามีกลไกที่ต่อต้านอนุมูลอิสระค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับอวัยวะอื่น [49] ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ดูเหมือนมีความจำเพาะต่อหัวใจมากกว่าเซลล์อื่นๆในร่างกาย

### ปฏิกิริยาระหว่างแอนทราซัยคลินและเหล็กที่ทำให้เกิดพิษต่อหัวใจ (Interaction of Anthracyclines with Iron induced cardiotoxicity) [50]

แอนทราซัยคลินเมื่อเข้าในร่างกายจะจับกับโมเลกุลเหล็ก (Iron) โดยสร้างพันธะระหว่างยากับเหล็กแบบ 1:1, 2:1 หรือ 3:1 โดย Doxorubicin สามารถจับกับเหล็กได้โดยตรงในสภาวะที่มีออกซิเจน เกิดเป็น Doxorubicin-iron complex II หรือ III โดย Doxorubicin-iron complex III จะสามารถเปลี่ยนเป็น Doxorubicin-iron complex II โดยใช้ Reducing agents เช่น NADPH cytochrome

P450 reductase, Glutathione, cysteine ซึ่งในปฏิกิริยานี้จะสร้างออกซิเจนอนุมูลอิสระออกมาและเปลี่ยน Anthracycline Quinone ไปเป็น Semiquinone free radicals ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระที่รุนแรงสามารถทำลายสายพันธุกรรมดีเอ็นเอและเกิดการตายของเซลล์ขึ้น (Apoptosis) โดยปกติร่างกายจะมีกลไกต่อต้านสารอนุมูลอิสระเช่น Catalase, Glutathione peroxidase, Glutathione transferase ซึ่งมีหลักฐานชัดเจนว่าเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีกลไกเหล่านี้น้อยกว่าเนื้อเยื่ออื่นๆ [49] นอกจากนี้ Doxorubicin ยังส่งผลกระทบต่อระบบรักษาสมดุลของเหล็กในเซลล์ (Cellular iron homeostasis) โดยผ่านทาง Doxorubicinol ซึ่งเป็นอนุพันธ์ในรูปแอลกอฮอล์ของ Doxorubicin จะไปยับยั้ง Iron regulatory protein (IRP) แบบไม่ย้อนกลับ ทำให้มีการปลดปล่อยเหล็กออกมาจับและทำปฏิกิริยากับ Doxorubicin จากความเข้าใจนี้นำไปสู่การนำสารจับเหล็ก (Iron chelators) มาเป็นยาที่ป้องกันการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ ปัจจุบันยาที่ได้รับการรับรองให้ใช้ได้ในช่วงนี้คือ Dexrazoxane ออกฤทธิ์ลดการสร้าง Anthracycline-iron binding และการสร้างออกซิเจนอนุมูลอิสระจากการศึกษาทางคลินิกพบว่ายานี้สามารถลดการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจาก Doxorubicin ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [51] ในผู้ป่วยเด็กพบว่าผลป้องกันชัดเจนเฉพาะในระยะสั้นเท่านั้น (short-term cardioprotection) [52] ดังนั้นข้อแนะนำในปัจจุบันใช้ Dexrazoxane ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้ขนาดยา Doxorubicin  $\geq 300 \text{ mg/m}^2$

## วิธีการวินิจฉัย

1. คลื่นเสียงความถี่สูง (Echocardiogram) โดยตรวจติดตามเป็นระยะเทียบกับพื้นฐานที่ก่อนเริ่มการรักษา ถ้าก่อนเริ่มใช้ยาผู้ป่วยมี LVEF  $< 50\%$  (Left ventricular ejection fraction) ไม่ควรใช้ยากลุ่มนี้ ลักษณะที่พบในระยะแรก การคลายตัวหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ (Left ventricular diastolic dysfunction) ต่อมาเกิดการบีบตัวหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ (Left ventricular systolic dysfunction) มีการลดลงของ LVEF ลิ้นหัวใจไมตรัลทำงานผิดปกติ จนในระยะสุดท้ายพบว่ากล้ามเนื้อหัวใจบางโดยทั่วๆ (Generalized dilatation) และบีบตัวน้อยผิดปกติ (Hypokinesia) มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่รักษาแอนทราซัยคลินพบว่า การเปลี่ยนแปลงของ Left ventricular shortening fraction มีความจำเพาะกับการเกิดภาวะหัวใจวาย [13]

2. รังสีนิวเคลียร์วินิจฉัย (Radionuclide angiography, Multiple Gated Acquisition scan [MUGA] scan) วัดค่า LVEF ที่เปลี่ยนแปลง พบว่ามีความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยที่ดี ข้อจำกัดคือ ราคาในการตรวจสูง และมีเครื่องมือในการตรวจไม่แพร่หลาย

3. การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiography) ไม่มีลักษณะที่จำเพาะต่อโรค อาจพบ Sinus tachycardia, Low voltage, Poor R wave progression, Nonspecific T wave changes

4. ระดับโทรโปนินทีในซีรัม (Serial serum Troponin-T) เป็นผลเลือดที่บ่งบอกถึงการบาดเจ็บต่อกล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial injury) ใช้ในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันหรือโรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ผลการศึกษาพบว่า การเพิ่มขึ้นของระดับ Troponin-T มีความสัมพันธ์กับค่า LVEF ที่ลดลง [14] และมีระดับที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากได้รับแอนทราซัยคลิน [53]

5. ระดับบีเอ็นพีในซีรัม หรือ ระดับเอ็นทีโพรบีเอ็นพีในซีรัม (Serial serum BNP or NT-pro BNP) เป็นผลเลือดที่บ่งบอกถึงการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายที่ผิดปกติ (Left ventricular dysfunction) และการมีปริมาณหรือความดันที่มากเกินไปในหัวใจห้องบนและหัวใจห้องล่าง (Volume and pressure overload in both the atria and the ventricles) ปัจจุบันมีข้อบ่งชี้ในการตรวจภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน และตรวจวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะหัวใจวาย [13] ด้วยกลไกการเกิดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดแอนทราซัยคลินที่ทำให้มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจและมีการขยายตัวของหัวใจจึงมีผู้ศึกษาเพื่อนำมาใช้ในการวินิจฉัยในข้อบ่งชี้นี้ จากการศึกษาพบว่าระดับที่เพิ่มขึ้นของบีเอ็นพีมีความสัมพันธ์กับค่า LVEF ที่ลดลงหลังได้รับยาแอนทราซัยคลิน [54] ระดับบีเอ็นพีที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการได้รับยาแอนทราซัยคลิน ค่าความสัมพันธ์  $r = 0.66$  ( $p < 0.01$ ) [22]

และระดับเอ็นทีโพรบีเอ็นพีที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับมวลหัวใจห้องล่างซ้าย (Left ventricle mass) ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ค่าความสัมพันธ์  $r = -0.645$  ( $p = 0.003$ ) [55]

6. ตัดชิ้นเนื้อหัวใจตรวจทางพยาธิวิทยา (Endomyocardial biopsy) ลักษณะที่พบเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจขนาดใหญ่ (Myocyte hypertrophy) และเสื่อมสภาพ (Degeneration), myofibrils หายไป, มีการยืดขยายของ Sarcoplasmic reticulum, Cytoplasm vacuolization, พบพังพืดในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Interstitial fibrosis) ทั้งนี้จะไม่พบการอักเสบของกล้ามเนื้อหัวใจ (Absence of myocarditis) โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ใช้วิธีการตรวจนี้ เนื่องจากความเสี่ยงสูง

ในปัจจุบันไม่มีข้อแนะนำการตรวจวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐาน (Gold standard) อย่างชัดเจน โดยทั่วไปแนะนำให้ตรวจติดตามการทำงานของหัวใจเป็นระยะด้วยวิธี Echocardiogram เนื่องจากความเสี่ยงในการตรวจต่ำ สามารถตรวจติดตามได้เป็นระยะบอกค่า LVEF ที่ลดลงซึ่งเป็นค่าที่บ่งถึงอาการทางคลินิกได้ และสามารถตรวจความผิดปกติทางกายภาพอื่นๆได้ เช่น ลิ้นหัวใจผิดปกติ, น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ ซึ่ง MUGA ไม่สามารถทำได้ แต่ข้อจำกัดคือผลตรวจจะมีความแตกต่างกันขึ้นกับผู้ทำการตรวจ สำหรับการตรวจด้วย MUGA ข้อดีคือได้ผลที่น่าเชื่อถือในการวัด LVEF ข้อจำกัดคือไม่สามารถประเมินภาวะหัวใจวายและความผิดปกติทางกายภาพอื่นๆของหัวใจได้ รวมทั้งข้อจำกัดในเรื่องอุปกรณ์ที่ใช้ตรวจที่มีไม่แพร่หลาย สำหรับการตรวจเลือดด้วย Troponin-T, BNP, NT-pro



BNP ยังไม่มีค่ามาตรฐานในการวินิจฉัยที่แน่นอนสำหรับการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติเนื่องจากยาแอนทราซัยคลินโดยเฉพาะ และต้องทำตรวจวัด LVEF ร่วมด้วย แต่ข้อดีคือมีความไวในการตรวจตั้งแต่ในระยะที่ยังไม่มีการลดลงของ LVEF จึงมีความเป็นไปได้สูงที่จะพัฒนาเพื่อใช้สำหรับการตรวจวินิจฉัยในระยะที่ยังไม่แสดงอาการ

### การแบ่งระดับผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ (Cardiotoxicity Grading)

ปัจจุบันมีระบบการแบ่งระดับผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจที่แตกต่างกันอย่างน้อย 5 ระบบดังแสดงในตารางที่ 3.1 และปี ค.ศ.2005 ได้มีการแบ่งอีกหนึ่งระบบตามกลไกและผลลัพธ์ของยา [56] คือผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจที่เกิดจากการใช้เคมีบำบัด (Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction) โดยแบ่งเป็น 2 ชนิด คือชนิดที่1 สาเหตุจากแอนทราซัยคลิน ซึ่งมีผลทำให้เกิดการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และ ชนิดที่2 สาเหตุจากยา Trastuzumab ซึ่งมีผลทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจทำงานบกพร่องเท่านั้นจึงสามารถฟื้นกลับเป็นปกติได้ (ตารางที่ 3.2) จากความหลากหลายของระบบต่างๆ ทำให้การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลในแต่ละการศึกษามีความยากลำบากพอสมควร แนวทางแก้ไขควรมีการประชุมเพื่อหาข้อตกลงร่วมกันเพื่อใช้ระบบใดระบบหนึ่งเป็นมาตรฐานเดียวกัน

ในความเห็นของผู้วิจัยคิดว่าการแบ่งด้วยระบบ National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.0 เป็นการแบ่งที่เหมาะสมที่สุดเนื่องจากว่า มีประโยชน์ในการรักษามากที่สุด เป็นเกณฑ์ที่ทำให้แพทย์ผู้รักษาเปลี่ยนแปลงการรักษา เช่น เมื่อการทำงานของหัวใจ LVEF ลดลงมากกว่า 10% จำเป็นต้องหยุดการรักษาชั่วคราวและติดตามผลจนกว่าค่าการทำงานของหัวใจจะดีขึ้น ทั้งนี้เกณฑ์นี้ใช้ในการวิจัยมาตรฐานอย่างแพร่หลายทั้งในยาเคมีบำบัด และการรักษาแบบมุ่งเป้า (Targeted therapy)

ตารางที่ 3.1 เปรียบเทียบระบบการแบ่งระดับผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ ที่แตกต่างกัน 5 ระบบ [40]

Classification System	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
NYHA	No limitation of activities	Mild limitation of activity	Marked limitation of activity	Confined to bed or chair
American College of Cardiology/American Heart Association	Stage A; at high risk but without structural heart disease or symptom	Stage B; structural heart disease but without signs or symptoms	Stage C; Structural heart disease with prior or current symptoms	Stage D; Refractory CHF requiring specialized interventions
Clinical toxicity criteria, version 2.0*	Asymptomatic decline of resting EF $\geq 10\%$ but $<20\%$ of baseline value, SF $\geq 24\%$ but $< 30\%$	Asymptomatic but resting EF less than LLN for laboratory or decline of resting EF of $\geq 20\%$ of baseline value; $<24\%$ SF	CHF responsive to Treatment	Severe or refractory CHF or requiring intubation

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3.1(ต่อ) เปรียบเทียบระบบการแบ่งระดับผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ ที่แตกต่างกัน 5 ระบบ

Classification System	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Common terminology criteria for adverse events version 3.0§	Asymptomatic, resting EF <60%-50%; SF <30%-24%	Asymptomatic, resting EF <50%-40%; SF <30%-24%	Symptomatic CHF responsive to intervention; EF <40%-20%; SF <15%	Refractory CHF or poorly controlled; EF <20%, intervention such as ventricular assist device, ventricular reduction surgery, or heart transplant indicated
Cardiac review and evaluation Committee	Decline in LVEF of at least 10% to <55% without signs or symptoms of CHF	Global decrease in LVEF	Signs or symptoms of CHF	Decline in LVEF of at least 5% to <55% with signs or symptoms of CHF
<p>Abbreviations: EF, ejection fraction; LLN, lower limit of normal; SF, shortening fraction.</p> <p>*Adverse events are cardiovascular (general) and cardiac left ventricular function;  <a href="http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf">http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf</a>.</p> <p>§Adverse events are cardiac general and left ventricular systolic dysfunction;  <a href="http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf">http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf</a>.</p>				

**ตารางที่ 3.2 การแบ่งผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจที่เกิดจากการใช้เคมีบำบัด (Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction) [56]**

	Type I (myocardial damage)	Type II (myocardial dysfunction)
Characteristic agent	Doxorubicin	Trastuzumab
Clinical course, response to CRCD therapy	May stabilize, but underlying damage appears to be permanent and irreversible; recurrence in months or years may be related to sequential cardiac stress	High likelihood of recovery (to or near baseline cardiac status) in 2-4 months (reversible)
Dose effects	Cumulative, dose related	Not dose related
Mechanism	Free radical formation, oxidative stress/damage	Blocked ErbB2 signaling
Ultrastructure	Vacuoles; myofibrillar disarray and dropout; necrosis (changes resolve over time)	No apparent ultra structural abnormalities
Noninvasive cardiac testing	Decreased ejection fraction by ultrasound or nuclear determination: global decrease in wall motion	Decreased ejection fraction by ultrasound or nuclear determination : global decrease in wall motion
Effect of rechallenge	High probability of recurrent dysfunction that is progressive, may result in intractable heart failure and death	Increasing evidence for the relative safety of rechallenge; additional data needed
Effect of late sequential stress	High likelihood of sequential stress related cardiac dysfunction	Low likelihood of sequential stress-related cardiac Dysfunction
Abbreviation: CRCD, chemotherapy-related cardiac dysfunction.		

### การรักษาผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากแอนทราซัยคลิน

ผลการทำลายเซลล์หัวใจจาก Doxorubicin ในระยะที่ไม่ทำให้เกิดอาการทางคลินิก เมื่อติดตามไปในระยะเวลาที่นานขึ้นจะพบว่าสามารถทำให้หัวใจทำงานลดลงได้เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนในที่สุดจะเกิดภาวะหัวใจวายขึ้น และเมื่อเกิดขึ้นแล้วจะมีอัตราการตายเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ดังนั้นการเริ่มต้นรักษาตั้งแต่ระยะแรกจึงมีความสำคัญ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ดีพอที่จะบอกว่ายาใดเป็นยาที่ใช้รักษาได้ดีที่สุด แต่แนะนำพิจารณาใช้ ACE Inhibitor เป็นตัวแรก เนื่องจากมีหลักฐานว่าเมื่อให้ Enalapril 1.25 – 2.5 mg/day และปรับขนาดเพิ่มขึ้นจนถึง 15 mg/day หรือ Ramipril 10 mg/day [7] สามารถทำให้ LVEF ที่ลดลงมีระดับกลับสู่ค่าปกติได้หลังจากให้ ACEI โดยระยะเวลาที่ใช้รักษาเฉลี่ย (median) 3 เดือน และผลข้างเคียงจากยาไม่มาก จากการศึกษาวิจัยพบว่าไม่มีผู้ป่วยคนใดที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีการทำงานของหัวใจดีขึ้นได้เอง ปี ค.ศ.2006 [5] มีการศึกษาการใช้ ACEI เพื่อป้องกันการลดลงของ LVEF ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดขนาดสูง โดยถ้าพบว่ามีเพิ่มขึ้นของผลเลือด Troponin-I จะทำการสลับระหว่างรักษาด้วย Enalapril 20 mg/day เป็นระยะเวลา 1 ปี เทียบกับไม่ให้การรักษา พบว่าการเกิด LVEF ลดลงมากกว่า 10% แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0% versus 43%,  $P < 0.001$ ) อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามดูประโยชน์เรื่องความสามารถในการออกกำลังกาย (exercise performance) พบว่ายังไม่มีความแตกต่างกัน [57]

ส่วนการรักษาด้วยยาอื่นๆ เช่น ยาขับปัสสาวะ จะใช้ตามข้อบ่งชี้ของภาวะหัวใจวาย ไม่ได้จำเพาะต่อผลข้างเคียงจากแอนทราซัยคลินเท่านั้น หรือ การใช้ยา  $\beta$  Receptor Blocker ใช้ตามข้อบ่งชี้เรื่อง Dilated Cardiomyopathy

ที่สำคัญที่สุดในการดูแลผู้ป่วย คือ การป้องกันไม่ให้เกิดผลข้างเคียงนี้จะเป็นทางออกที่ดีที่สุด โดยดูแลเรื่องปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เลือกผู้ป่วยให้เหมาะสม ควบคุมขนาดยาสะสมให้อยู่ในระดับที่ปลอดภัย ติดตามดูการทำงานของหัวใจเป็นระยะ

### ยาป้องกันผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจาก Doxorubicin

ปัจจุบันมียาเพียงตัวเดียวที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้เพื่อป้องกันการผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจาก Doxorubicin คือ Dexrazoxane โดยเป็น chelator ออกฤทธิ์ลดการจับกันของแอนทราซัยคลินกับเหล็ก (Iron) และ ลดการสร้างอนุมูลอิสระ แนะนำให้ใช้เมื่อจะได้รับขนาดยาสะสมของ Doxorubicin มากกว่าหรือเท่ากับ  $300 \text{ mg/m}^2$  ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะแพร่กระจายเท่านั้น ไม่แนะนำให้ใช้ใน Adjuvant setting และในผู้ป่วยเด็กเนื่องจากข้อมูลยังไม่เพียงพอ

## บทที่ 4

### การตรวจเลือดหาตัวชี้วัดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาเคมีบำบัด (Serum Biomarkers of Chemotherapy Induced Cardiotoxicity)

เนื่องด้วยพัฒนาการทางการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดและยาที่พัฒนาขึ้นใหม่ ทำให้ปัจจุบันผลการรักษาโรคมะเร็งมีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น ผู้ป่วยมีอายุที่ยืนยาวขึ้น ดังนั้นผลข้างเคียงต่อยาที่ใช้รักษาจึงเป็นปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงเพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นด้วย ผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจเป็นเรื่องที่สำคัญมากที่สุดเรื่องหนึ่ง เนื่องจากเป็นสาเหตุที่ทำให้อัตราการตายของผู้ป่วยเพื่อขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อเกิดอาการหัวใจวายขึ้นแล้วผู้ป่วยจะเสียคุณภาพชีวิตอย่างมาก ปัจจุบันจึงมีความพยายามหลายประการที่จะตรวจให้พบตั้งแต่ระยะที่ยังไม่เกิดอาการ หรือหาปัจจัยเสี่ยงใดๆที่จะทำนายการเกิดโรคในอนาคตได้ รวมทั้งพยายามหาหรือวิธีการบริหารยาที่จะมาแก้ไขผลข้างเคียงนี้ การตรวจเลือดหา Biomarker เป็นความพยายามหนึ่งที่มีการศึกษามากมายเพื่อนำมาใช้สำหรับวินิจฉัยในระยะไม่เกิดอาการ (Early diagnosis) และ ทำนายพยากรณ์โรค (Prognosis of disease) เพื่อทดแทนการตรวจที่ใช้ในปัจจุบันที่มีความไวและความจำเพาะต่อโรคไม่มาก (Sensitivity and specificity) เช่น การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Echocardiogram) หรือ รั้งสีนิวเคลียร์วินิจฉัย (Radionuclear scan) รวมทั้งเป็นวิธีการที่ไม่สะดวกและเสียค่าใช้จ่ายมากสำหรับการติดตามผู้ป่วยในระยะยาว เนื่องจากว่าผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาเคมีบำบัดเกิดขึ้นได้แม้หลังหยุดยามาแล้วมากกว่า 5 ปี

การตรวจเลือดหา Biomarker สามารถทำการตรวจซ้ำๆได้เนื่องจากความเสถียรต่ำ สามารถปฏิบัติซ้ำๆโดยไม่ให้ผลลัพธ์ที่คาดเคลื่อนเนื่องจากผู้ตรวจ (Operator dependent) สามารถนำมาใช้ในทางปฏิบัติได้ในวงกว้าง ดังนั้นจึงนำมาสู่ที่มาสำหรับการศึกษาหลายชิ้นที่พยายามหาความสัมพันธ์ของระดับเลือด Biomarkers กับการทำงานของหัวใจที่เปลี่ยนไป [58]

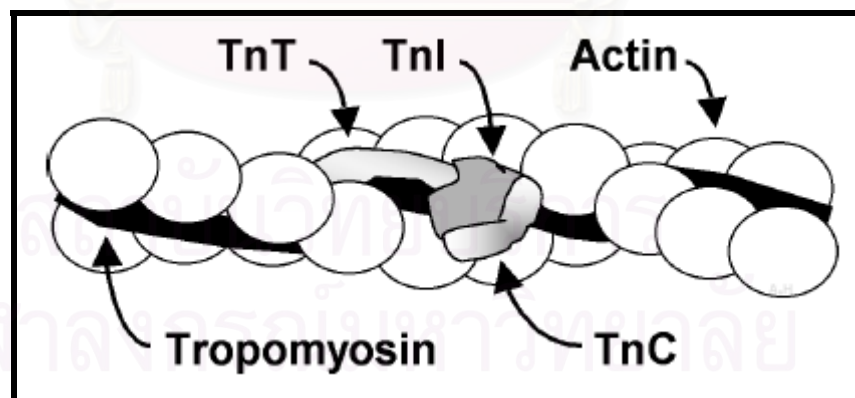
มีข้อเสนอแนะในระดับนานาชาติหลายรายงานแนะนำให้ [59-62] ทำการตรวจ LVEF ที่ก่อนได้รับยาแอนทราซัยคลิน (Baseline) ,หลังได้รับยาขนาดสะสมแล้วครั้งหนึ่ง และตรวจหลังจากนั้นเป็นระยะเมื่อได้รับยาแอนทราซัยคลินต่อ จากนั้นตรวจ LVEF หลังจากหยุดยาแล้วที่ 3, 6 และ 12 เดือน จะเห็นว่าถ้าต้องทำการตรวจ LVEF ตามแบบแผนนี้ทุกคนจะทำให้เสียค่าใช้จ่ายมาก รวมทั้งเป็นภาระงานที่มากสำหรับอายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือรังสีแพทย์ ประกอบกับในทางปฏิบัติผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ทำการตรวจติดตามจะพบว่ามีการทำงานของหัวใจเป็นปกติ ดังนั้นถ้าสามารถแบ่งแยกได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มใดเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงและทำการเฝ้าติดตามเฉพาะในกลุ่มนี้เท่านั้นจะเพิ่ม Cost-effective ของการตรวจได้ดีขึ้น

## Cardiac Biomarkers

เป็นการตรวจเลือดที่บ่งบอกถึง การบาดเจ็บต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (Myocardial injury) หรือ การทำงานของหัวใจห้องล่างที่ผิดปกติ (Ventricular dysfunction) ได้แก่ Troponin, cardiac peptide, CK-MB เป็นต้น

ลักษณะที่ดีเยี่ยมของ Biomarkers (Ideal Biomarkers) [63]

1. มีความจำเพาะ(Specificity) มีอัตราส่วนค่าในเนื้อเยื่อเทียบกับเลือดในระดับสูง (High tissue/serum ratio) และไม่พบในอวัยวะอื่นๆ หรือในอวัยวะเดียวกันแต่เกิดพยาธิสภาพแบบอื่น
2. มีความไว (Sensitivity) มีระดับที่ต่ำก่อนได้รับพิษ และมีการเพิ่มระดับขึ้นอย่างรวดเร็วหลังได้รับพิษ หลังจากนั้นระดับลดลงกลับสู่ปกติได้
3. คาดเดาได้ (Predictive) มีระยะเวลาที่อยู่ในเลือดนานพอที่จะตรวจวัดได้ อัตราส่วนที่เพิ่มขึ้นเป็นไปตามพยาธิสภาพที่เพิ่มขึ้นด้วย
4. ปฏิบัติซ้ำได้ง่ายและได้ผลถูกต้องแม่นยำ
5. เป็นการเชื่อมต่อผลจากห้องปฏิบัติการสู่การนำมาใช้ทางคลินิก
6. วิธีการต้องไม่มีความเสี่ยง (Non-invasive)



รูปที่ 4.1 แสดงโครงสร้างของกล้ามเนื้อหัวใจส่วน Thin filament ประกอบด้วย

Tropomyosin, Troponin complex และ 7 Actin monomers (คัดแปลงจาก Serum Troponins as Biomarkers of Drug-Induced Cardiac Toxicity, Toxicologic Pathology,32:106-121,2004)

## Cardiac Troponin

โครงสร้างของกล้ามเนื้อหัวใจประกอบด้วยเส้นใยหนาและบางสลับกันคือ Myosin (thick) และ Actin (thin) โดยโปรตีน Actin จะมีโครงสร้างเป็นเกลียวสองเส้นพันกัน (double helix) โดยพันรอบ myosin ที่เป็นแกนกลางไว้ thin filament จะมีโครงสร้างย่อยๆ ประกอบด้วย 7 Actin monomers และ Tropomyosin-troponin complex (แสดงในรูปที่ 4.1)

ในการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจหดและคลายตัว จะถูกควบคุมด้วย Tropomyosin และ Troponin complex โดย Troponin complex มีโปรตีนส่วนประกอบย่อยคือ Troponin T, Troponin I, และ Troponin C การหดคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจจะเกิดขึ้นเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์ โดยเมื่อระดับแคลเซียมในเซลล์ต่ำจะยับยั้งการทำงานของ Actin กับ Myosin และเมื่อระดับแคลเซียมในเซลล์สูงขึ้นจะเกิดการหดตัวระหว่าง Actin กับ Myosin

การตรวจระดับ Troponin ในเลือด มี 2 Isoform คือ Troponin I และ Troponin T โดยมีความจำเพาะต่อหัวใจต่างกันเล็กน้อย Troponin I มีความจำเพาะต่อหัวใจมากไม่พบว่ามีสารนี้ในเซลล์กล้ามเนื้อลายหรืออวัยวะตำแหน่งอื่นอีก แต่สำหรับ Troponin T ยังพบว่ามียกระดับสูงขึ้นเมื่อการบาดเจ็บต่อกล้ามเนื้อลายส่วนอื่นได้บ้าง โดยพบว่าในภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิต (Hemodynamic change) แม้จะไม่มีบาดเจ็บต่อกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรงก็ยังพบว่ามี troponin T สูงขึ้นได้ จึงมีการศึกษาที่จะนำ Troponin T มาใช้ในการตรวจผลข้างเคียงจากยาที่มีต่อหัวใจซึ่งอาจจะไม่ได้มีผลต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจโดยตรงเช่นกัน และสำหรับผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดแอนทราซัยคลินพบว่าระดับ Troponin T มีความสัมพันธ์กับการทำงานของหัวใจห้องล่างและการคลายตัวที่ผิดปกติ (Ventricular and diastolic dysfunction) [53, 64-66] และพบว่า Troponin I มีระดับที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงจากยาแอนทราซัยคลินเช่นกัน [67-69]

จากหลักฐานทางวิชาการต่างๆ สรุปเกี่ยวกับ Troponin ที่ใช้สำหรับตรวจผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาเคมีได้ดังนี้ [58]

- Troponin สามารถทำนายการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายที่ลดลงได้
- ระดับ Troponin ที่สูงขึ้นเร็วหลังได้รับยาเคมีบำบัดจะทำนายระดับความรุนแรงของการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายในอนาคตได้
- ผู้ป่วยที่มีระดับ Troponin สูงขึ้นอยู่ตลอดนานเกิน 1 เดือนหลังจากหยุดยาเคมีบำบัดแล้วจะสัมพันธ์กับโอกาสเกิดความผิดปกติของหัวใจ 85% ในช่วงหนึ่งปี



- ผู้ป่วยที่มีระดับ Troponin เป็นลบอย่างต่อเนื่อง (Persistently negative) จะมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจต่ำมาก Predictive negative value 99% อย่างน้อยภายในหนึ่งปีหลังจากหยุดยาเคมีบำบัด
- ทันทีก่อนการรับยาเคมีบำบัดสามารถนำ Troponin มาแบ่งกลุ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยได้

ข้อควรระวังสำหรับการใช้ Troponin เป็น Biomarker สำหรับทำนายผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจคือ Troponin I และ T ไม่ได้เป็น Biomarker ที่ดีสำหรับทำนายผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาทุกชนิด พบผลเป็นบวกได้จากภาวะอื่นๆ เช่น Troponin T พบสูงขึ้นได้ในภาวะไตวายเฉียบพลัน, ไตวายเรื้อรังที่มีการคั่งของเสียมาก (Severe uremia), มีอวัยวะในร่างกายล้มเหลวหลายๆ อวัยวะ, โรคติดเชื้อในเซลล์เม็ดเลือดแดง (Canine babesiosis, Tick-born protozoan parasite) Troponin I พบสูงขึ้นได้จากภาวะช็อคจากการติดเชื้อรุนแรง (Septic shock) และภาวะช็อคลงอย่างเฉียบพลัน

### Cardiac Natriuretic Peptides

BNP และ N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) (Amino terminal co-metabolite) เป็นฮอร์โมนที่หลั่งออกมาจากหัวใจอย่างรวดเร็ว โดยสร้างจากทั้งหัวใจห้องบนและห้องล่าง แต่จะหลั่งออกมาจากหัวใจห้องล่างเป็นส่วนใหญ่ ปัจจัยกระตุ้นคือมีภาวะกดดันที่หัวใจห้องบนหรือห้องล่างโดยกระตุ้นได้จากปริมาณของเหลวหรือแรงกดดันที่เพิ่มขึ้นก็ได้ (Volume and pressure overload) [70] จึงนำมาใช้เป็น Biomarker สำหรับตรวจหาโรคที่มีภาวะ Overload cardiomyopathy หรือ Ventricular wall distension เช่น ภาวะหัวใจวาย จากหลักการนี้จึงมีการพัฒนามาใช้สำหรับทำนายการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลิน เนื่องจากกลไกการเกิดหัวใจทำงานผิดปกติเป็นจากการขยายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจเป็นหลัก (Dilated cardiomyopathy) และระดับจะสูงขึ้นได้ตั้งแต่วัยที่ยังไม่มีอาการ (Asymptomatic left ventricular dysfunction) จึงน่าจะมีประโยชน์อย่างมากในการนำมาทำนายการเกิดโรคตั้งแต่ในวัยที่ยังไม่มีอาการหัวใจวาย อย่างไรก็ตามผลการศึกษามากมายขึ้นผลลัพธ์ยังมีความหลากหลายมาก ยังไม่สามารถแนะนำให้นำมาใช้ในวงกว้างได้ ปัญหาที่พบคือ ยังไม่มีระดับที่ใช้เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยที่สัมพันธ์กับผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากแอนทราซัยคลินที่ถูกต้องพอ ความหลากหลายของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาเนื่องจากยาแอนทราซัยคลินใช้รักษาโรคมะเร็งได้หลายชนิด ความหลากหลายของกลุ่มอายุที่ศึกษาซึ่งมีโรคประจำตัวที่แตกต่างกันไป, วิธีการตรวจวัด

ระดับ BNP ที่แตกต่างกัน ใช้ชุดตรวจทดสอบที่แตกต่างกัน จึงพบหลายการศึกษาที่ไม่พบว่ามีประโยชน์ทางคลินิก [18, 71-74]

อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาที่พบว่าระดับ BNP หรือ NT-pro BNP มีความสัมพันธ์และมีประโยชน์ที่จะใช้ทำนายผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลิน พบว่ามีความสัมพันธ์กับการคลายตัวของหัวใจที่ผิดปกติ (Diastolic dysfunction) [15, 16, 19] พบมีระดับที่เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับยาแอนทราซัยคลิน [17, 18, 22, 54] สัมพันธ์กับความผิดปกติของหัวใจห้องล่างซ้าย [20, 21, 55] ประโยชน์ด้านอื่นคือใช้ติดตามผลประเมินผลการรักษาภาวะหัวใจวายพบว่าอาการที่ดีขึ้นสัมพันธ์กับระดับ BNP ที่ลดลงหลังการรักษาด้วย ACEI หรือ Spironolactone

ปัจจัยที่ผลต่อระดับ BNP หรือ NT-pro BNP

- การทำงานของไตที่ผิดปกติ ส่งผลให้ NT-pro BNP มีค่าสูงกว่าปกติ และมีผลต่อ BNP เช่นกันแต่น้อยกว่า
- ความอ้วน พบว่ามีความสัมพันธ์เชิงลบกับระดับ BNP และ NT-pro BNP คือเมื่อ BMI (Body mass index) สูง ระดับ BNP และ NT-pro BNP จะต่ำกว่าปกติ
- อายุ, เพศ, เผ่าพันธุ์ (Ethnicity) มีผลต่อระดับค่าปกติ (Cutoff value) ที่แตกต่างกัน
- ยา Nesiritide เมื่อตรวจ BNP จะเกิดผลบวกลดลง เนื่องจากโมเลกุลของยา เหมือนกับ Endogeneous BNP แต่จะไม่มีผลกับการตรวจ NT-pro BNP
- มีความผิดปกติของหัวใจอยู่เดิม เช่น หัวใจเต้นผิดปกติ ลิ้นหัวใจผิดปกติ จะทำให้การแปลผลยากขึ้น
- การทำงานของธัยรอยด์ที่ผิดปกติ, ซีด ทำให้ผลเลือดสูงกว่าปกติ

ปัจจุบันองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ใช้ทั้ง BNP และ NT-pro BNP สำหรับตรวจหาภาวะหัวใจวายที่มีการทำงานหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัวผิดปกติเนื่องจากทั้งสอง Biomarkers มีความสัมพันธ์กับระดับ LVEF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (BNP  $r = 0.545$ ;  $p < 0.001$ , NT-pro BNP  $r = 0.484$ ;  $p < 0.001$ ) [75] และมีหลายการศึกษาที่ทำการศึกษเปรียบเทียบระหว่าง NT-pro BNP และ BNP พบว่าสามารถนำมาใช้ทางคลินิกเพื่อตรวจหาการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติ, อัตราตาย, อัตราการนอนโรงพยาบาลเนื่องจากหัวใจวาย ทั้งสอง Biomarkers มีประสิทธิภาพดีเท่าเทียมกัน [75-77] แต่บางการศึกษาสนับสนุน NT-pro BNP ว่ามีประสิทธิภาพเหนือกว่า BNP ในแง่บ่งบอกความรุนแรงของความผิดปกติหัวใจห้องล่างซ้ายและบอกพยากรณ์โรคได้ดีกว่า [78, 79] ประสิทธิภาพเหนือกว่าในบางลักษณะกลุ่มของผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยชาย, ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง (GFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), ผู้ป่วยสูงอายุ [76] นอกจากนี้ลักษณะพื้นฐานที่แตกต่าง

กันที่อาจเป็นผลให้ NT-pro BNP น่าจะมีประสิทธิภาพที่ดีกว่า คือ ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ NT-pro BNP ยาวกว่า BNP ( 70 นาที เทียบกับ 20 นาที) ซึ่งส่งผลให้ช่วงเวลาที่ตรวจพบความผิดปกติ นานกว่า [80] กระบวนการตรวจทางห้องทดลอง NT-pro BNP เป็นวิธีอัตโนมัติทั้งหมดจึงมีความคลาดเคลื่อนน้อยกว่า ความเสถียรของ NT-pro BNP ดีกว่าทำให้เก็บรักษาได้นานและง่ายกว่า พบว่ามีการสลายตัวของ BNP อย่างมีนัยสำคัญเมื่ออยู่ที่อุณหภูมิห้องนาน กว่า 4 ชั่วโมง [81] NT-pro BNP มีความสะดวกในทางปฏิบัติมากกว่าสามารถตรวจได้จากซีรัมและพลาสมา และมีความคงตัวดีเมื่อบรรจุในตู้หลอดแก้วและพลาสติก ในขณะที่ BNP ตรวจได้จากพลาสมาและต้องบรรจุในหลอดแก้วเท่านั้น เหตุผลเหล่านี้ทำให้มีความนิยมในการใช้ NT-pro BNP มากขึ้น

### **Creatine Kinase**

เป็น Enzyme ที่มีหน้าเปลี่ยน ADP ให้เป็น ATP พบได้ 3 Isoform ได้แก่ MM, MB และ BB โดยแต่ละชนิดจะมีความจำเพาะต่ออวัยวะที่แตกต่างกัน โดย CK-MM และ CK-MB จะพบในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ส่วน CK-BB จะพบในสมองและไต

แต่พบว่า CK-MB มีประสิทธิภาพในการตรวจวัดเป็น Biomarker ไม่ดีเนื่องจากช่วงระยะเวลาที่มีค่าเพิ่มขึ้นหลังจากมีการบาดเจ็บต่อกล้ามเนื้อหัวใจค่อนข้างสั้น (Short time window) และความจำเพาะต่อหัวใจไม่ดี พบได้แม้แต่ในการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ, ออกกำลังกายมากๆ, ได้รับยานอนหลับ หรือยาต้านภาวะซึมเศร้า (Benzodiazepines, Tricyclic antidepressant) จึงไม่เหมาะในการนำมาใช้สำหรับตรวจผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาเคมีบำบัด

### **Myoglobin**

เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ลำเลียงออกซิเจนไปสู่กล้ามเนื้อ ซึ่งพบได้ในกล้ามเนื้อทุกชนิด ดังนั้นจึงขาดความจำเพาะต่อกล้ามเนื้อหัวใจ จึงไม่เหมาะสำหรับนำมาใช้เป็น Biomarker

## Lactate dehydrogenase (LDH)

เป็น Enzyme ที่ทำหน้าที่ในการเปลี่ยน L-lactate ไปเป็น Pyruvate ซึ่งสามารถพบได้ใน  
หลายๆเนื้อเยื่อในร่างกาย มีทั้งหมด 5 Isoenzymes โดยชนิด LDH1 เป็นชนิดที่พบได้มากที่สุดใน  
หัวใจ อย่างไรก็ตามไม่จำเพาะต่อหัวใจเท่านั้น และพบว่ามีช่วงระยะที่ระดับเพิ่มขึ้นนานเกินไป คือ  
ระดับที่สูงสุด 0.5 – 2 วันหลังจากกล้ามเนื้อหัวใจบาดเจ็บ และมีระดับสูงอยู่นานถึง 2 สัปดาห์  
ดังนั้นจึงไม่เหมาะสำหรับนำมาใช้เป็น Biomarker



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 5

### ปริทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

แอนทราซัยคลินแม้จะมีการค้นพบและใช้ในทางคลินิกมากกว่า 40 ปี ก็ยังคงเป็นยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพดีและรักษาโรคมะเร็งได้ในหลายๆชนิด แต่ในขณะที่เดียวกันปัญหาเรื่องผลข้างเคียงต่างๆ โดยเฉพาะผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจก็มีรายงานถึงอุบัติการณ์ที่มากขึ้นร่วมไปกับการศึกษาถึงพยาธิกำเนิดและวิถีแก้ไขที่มากขึ้นตามไปด้วย เป็นที่ทราบแน่ชัดในปัจจุบันถึงเรื่องปัจจัยเสี่ยงที่แปรผันตรงกับ ขนาดยาสะสมของแอนทราซัยคลิน, อายุของผู้ป่วย, เพศหญิง, การมีโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจก่อนหน้าการรักษา, การได้รับรังสีรักษาพร้อมด้วยโดยเฉพาะที่ตำแหน่งหน้าอกข้างซ้าย เป็นต้น [42, 82] อย่างไรก็ตามยังมีความท้าทายอื่นๆที่ยังต้องการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต โดยเฉพาะการพยายามหาเครื่องมือที่จะช่วยแยกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงจากการใช้ยาแอนทราซัยคลิน และเครื่องมือที่สามารถวินิจฉัยผลข้างเคียงนี้ก่อนที่จะมีอาการของหัวใจวายเกิดขึ้นซึ่งจะส่งผลให้อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยยืนยาวขึ้นร่วมไปกับคุณภาพชีวิตที่ขึ้นด้วย

ในการรักษามะเร็งเต้านมมักจะได้รับขนาด Doxorubicin สะสมอยู่ในช่วง 240 -360 mg/m<sup>2</sup> เท่านั้น ซึ่งเป็นขนาดที่น้อยกว่าในการรักษาโรคมะเร็งในเด็กหรือมะเร็งโลหิตที่พบว่ามีอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจวายประมาณ 4 – 36% [41, 42, 83] อย่างไรก็ตามแม้ในขนาดยาสะสมที่น้อยก็สามารถทำให้เกิดการทำงานของหัวใจที่ลดลงแต่ยังไม่เกิดอาการทางคลินิก NCI-CTC version 2.0 grade 2 เท่ากับ 6.6% [5] อุบัติการณ์ภาวะหัวใจวาย 1.6% [84] และในปัจจุบันการรักษามะเร็งเต้านมมักจะได้รับยาหลายชนิดมากกว่าแอนทราซัยคลินซึ่งยังเพิ่มอุบัติการณ์ของหัวใจวายมากขึ้น ถ้าได้รับยา Paclitaxel ตามหลังจาก Doxorubicin เกิดภาวะหัวใจวายได้ 2.1% [84] ถ้าได้รับยาด้าน HER2 ร่วมด้วยเพิ่มภาวะหัวใจวายเป็น 4.5% [85] ดังนั้นการเรียนรู้ถึงผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากแอนทราซัยคลินจึงเป็นเพียงจุดเริ่มต้นเพื่อเฝ้าระวังต่อเนื่องไปตลอดการรักษาทั้งหมดที่ให้ไปในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายหนึ่งๆ

ลักษณะพยาธิสภาพของหัวใจที่ผิดปกติจากแอนทราซัยคลินจะเกิดการขยายตัวของหัวใจ (Dilated cardiomyopathy) โดยเฉพาะกับหัวใจห้องล่าง (Ventricle) ปัจจุบันการวินิจฉัยทำได้โดยใช้การตรวจวัดขนาดของช่องหัวใจ (Chamber diameter) หรือวัดแรงบีบตัวของหัวใจห้องล่าง (Left ventricular contractility) โดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (Echocardiogram) หรือวัด Left ventricular ejection fraction ด้วยรังสีนิวเคลียร์วินิจฉัย (MUGA scan) แต่อย่างไรก็ตามเมื่อผลการตรวจพบว่ามี การขยายตัวของขนาดช่องหัวใจหรือ LVEF ที่ลดลงแสดงว่าให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจขึ้นแล้ว จึงมีการศึกษามากมายเพื่อพยายามหาเครื่องมือใหม่ที่มีความไวมากเพียงพอที่จะวินิจฉัยได้ตั้งแต่

ยังไม่มีการแสดงออกทางคลินิก หนึ่งในเครื่องมือนั้นคือการตรวจ Serum Biomarkers เนื่องจากสามารถตรวจได้ง่ายเพียงการเก็บตัวอย่างเลือด ไม่จำเป็นต้องมีอุปกรณ์ตรวจที่มีราคาแพง ไม่จำเป็นต้องพึ่งบุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะ ดังนั้นโอกาสในการปฏิบัติได้จริงจึงเป็นไปได้สูง Biomarker หนึ่งที่ได้รับการศึกษามากคือ Natriuretic peptide

NT-pro BNP และ BNP เป็น Biomarker ที่มีประโยชน์อย่างมากในการช่วยวินิจฉัยภาวะหัวใจวาย เป็นโปรตีนที่สร้างมาจากหัวใจห้องล่างเป็นหลักและบางส่วนสร้างจากหัวใจห้องบน โดยระดับของ NT-pro BNP และ BNP ในเลือดมีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับการเกิดแรงกดดันที่หัวใจห้องล่างและสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะหัวใจวายที่เป็นผลจาก systolic dysfunction [5] ซึ่งกลไกการเพิ่มของระดับ NT-pro BNP เป็นไปในรูปแบบเดียวกับพยาธิสภาพของผลข้างเคียงจากแอนทราซัยคลิน ดังนั้นจึงมีการศึกษาหลายการศึกษาที่นำ NT-pro BNP และ BNP มาใช้เป็นเครื่องมือสำหรับวินิจฉัยผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระยะที่ยังไม่เกิดอาการจากแอนทราซัยคลินในหลายชนิด มะเร็งซึ่งส่วนหนึ่งเป็นการศึกษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยเด็ก [15-22, 54, 55] ที่สนับสนุนว่าระดับ NT-pro BNP และ BNP หลังได้รับยาแอนทราซัยคลินพบมีระดับที่เพิ่มขึ้น, พบว่ามีความสัมพันธ์กับการคลายตัวของหัวใจที่ผิดปกติ (Diastolic dysfunction), สัมพันธ์กับความผิดปกติของหัวใจห้องล่างซ้าย และนอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ที่ดีขึ้นหลังจากให้การรักษภาวะหัวใจวายด้วย ACEI หรือ Spironolactone [13] มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง NT-pro BNP และ Troponin I ในการตรวจหา Doxorubicin induced cardiotoxicity ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กพบว่า NT-pro BNP มีระดับที่สูงกว่าในกลุ่มที่การทำงานของหัวใจผิดปกติต่างจากกลุ่มที่การทำงานของหัวใจปกติอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ Troponin-I ไม่พบว่ามีค่าสูงกว่าค่าปกติในทั้งสองกลุ่ม [21] มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่หายจากการรักษามะเร็งด้วยยาแอนทราซัยคลิน พบว่าไม่มีผู้ป่วยมีค่า Troponin-T ที่สูงกว่าเกณฑ์ปกติแม้แต่รายเดียว ในขณะที่ NT-pro BNP มีกลุ่มที่มีระดับสูงกว่าปกติ 13% และพบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดยาสะสมของ Doxorubicin ( $p < 0.003$ ) และระดับ NT pro-BNP มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ End-diastolic left ventricular internal diameter ( $p < 0.01$ ) [86] ดังนั้น NT-pro BNP จึงน่าจะเป็น cardiac biomarker ที่มีความสามารถมากที่สุดที่จะตรวจพบผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจตั้งแต่ในระยะที่ยังไม่แสดงอาการและสามารถใช้ติดตามผู้ป่วยไปในระยะยาวเพื่อเฝ้าติดตามผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจระยะเรื้อรัง

การศึกษาถึงการใช้ NT-pro BNP หรือ BNP ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยแอนทราซัยคลินโดยเฉพาะยังมีจำนวนจำกัด ปี ค.ศ.2001 Meinardi และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับเคมีบำบัดสูตร FEC (fluorouracil, epirubicin (90 mg/m<sup>2</sup>), cyclophosphamide) 4-5 รอบ ร่วมกับรังสีรักษา โดยจะทำการประเมินการทำงานของหัวใจ 4 ครั้งีก่อนเริ่มการรักษา, หลังได้รับยาเคมีบำบัดครบ 1 เดือน, หลังได้รับรังสีรักษาครบ 1 เดือน, และที่หลัง

ได้รับเคมีบำบัดแล้ว 1 ปี ด้วย echocardiography, 24 ชั่วโมง Holter monitoring , พลาสมา BNP, และ ECG พบว่าระดับ BNP มีค่าเพิ่มขึ้นแตกต่างจากก่อนได้รับแอนทราซัยคลินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [18] มีการศึกษาอื่นที่ยืนยันผลหลังได้รับยาแอนทราซัยคลินแล้วมีระดับ BNP ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและพบว่ากลุ่มที่มีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระยะที่ยังไม่แสดงอาการจะมีระดับ BNP ที่สูงขึ้นแต่สามารถลดลงเป็นปกติได้ แต่กลุ่มที่มีอาการหัวใจวายจะมีระดับ BNP ที่สูงอย่างต่อเนื่องและระดับมากกว่า 100 ng/ml [87, 88] แต่การออกแบบการศึกษานี้ไม่สามารถนำมาเป็นเครื่องมือสำหรับวินิจฉัยผลข้างเคียงระบบหัวใจในระยะไม่เกิดอาการได้เนื่องจากว่าทำการตรวจ BNP เมื่อให้ยาเคมีบำบัดครบทั้งหมดแล้วจึงไม่เปลี่ยนแปลงการปฏิบัติเพื่อรักษาผู้ป่วย ผู้วิจัยจึงออกแบบการศึกษานี้ โดยตรวจการทำงานของหัวใจด้วย echocardiogram, NT-pro BNP, Troponin-T, CK-MB ที่ก่อนเริ่มการรักษา, หลังจากได้ยาเคมีบำบัดรอบที่หนึ่ง และหลังจากได้ยาเคมีบำบัดครบ 1 เดือน เพื่อจุดประสงค์สำหรับเป็นเครื่องมือสำหรับตรวจผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจตั้งแต่ระยะไม่เกิดอาการ

NT-pro BNP มีข้อได้เปรียบเหนือว่า BNP ในแง่ เช่น บ่งบอกความรุนแรงของความผิดปกติหัวใจห้องล่างซ้ายและบอกพยากรณ์โรคได้ดีกว่า [78, 79] ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ NT-pro BNP ยาวกว่า BNP ( 70 นาที เทียบกับ 20 นาที) ซึ่งส่งผลให้ช่วงเวลาที่จะตรวจพบความผิดปกตินานกว่า [80] ในบางลักษณะกลุ่มของผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยชาย, ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง (GFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), ผู้ป่วยสูงอายุ มีหลักฐานว่าผลตรวจดีกว่า[76] กระบวนการตรวจทางห้องทดลอง NT-pro BNP เป็นวิธีอัตโนมัติทั้งหมดจึงมีความคลาดเคลื่อนน้อยกว่า ความเสถียรของ NT-pro BNP สูงเก็บรักษาได้นานและง่ายกว่า พบว่ามีการสลายตัวของ BNP อย่างมีนัยสำคัญเมื่ออยู่ที่อุณหภูมิห้อง นาน กว่า 4 ชั่วโมง[81] NT-pro BNP มีความสะดวกในทางปฏิบัติมากกว่าสามารถตรวจได้จากซีรัมและพลาสมา และมีความคงตัวดีเมื่อบรรจุในทั้งหลอดแก้วและพลาสติก ในขณะที่ BNP ตรวจได้จากพลาสมาและต้องบรรจุในหลอดแก้วเท่านั้น เหตุผลเหล่านี้ทำให้มีความนิยมในการใช้ NT-pro BNP มากขึ้น

อย่างไรก็ตามยังพบปัญหาของการนำมาใช้ในทางปฏิบัติหลายกรณี เช่น ยังไม่มีค่า cutoff ที่แน่นอนสำหรับใช้วินิจฉัยการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติจากแอนทราซัยคลินโดยเฉพาะ, การศึกษาทำในผู้ป่วยชนิดมะเร็งที่หลากหลายได้ยาแอนทราซัยคลินในขนาดสะสมแตกต่างกัน, ใช้ชุดน้ำยาทดสอบที่แตกต่างกันของหลายบริษัทผู้ผลิต, ตารางระยะเวลาที่จะเจาะเลือดตรวจว่าควรห่างจากการให้แอนทราซัยคลินนานแค่ไหนยังไม่มีข้อแนะนำที่แน่นอน จึงส่งผลให้ผลการศึกษาที่ได้ยังมีแตกต่างกันทั้งให้ผลสนับสนุนและผลคัดค้านว่าระดับ NT-pro BNP ในเลือดมีสัมพันธ์กับการเกิดผล

ข้างเคียงต่อหัวใจ [15, 89] ดังนั้นหากจะนำ NT-pro BNP มาใช้ในทางคลินิกเพื่อตรวจวินิจฉัยผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลินในระยะเวลาที่ยังไม่แสดงอาการคงยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อแก้ไขข้อสงสัยเหล่านี้ให้ชัดเจนก่อน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 6

### วัตถุประสงค์และวิธีการ

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง (Population and sample)

ประชากรเป้าหมาย หมายถึง ผู้ป่วยหญิงไทยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านม  
ประชากรตัวอย่าง หมายถึง ผู้ป่วยหญิงไทยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมทั้งผู้ป่วยใน  
และผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัด  
Doxorubicin ร่วมกับ Cyclophosphamide (AC regimen) ตั้งแต่ พ.ศ. 2550 ถึง พ.ศ. 2551

#### เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้หญิงอายุ  $\geq 18$  ปี
2. ECOG 0 หรือ 1
3. ได้รับการยืนยันด้วยผลทางพยาธิว่าเป็นมะเร็งเต้านม
4. มีการทำงานของหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ (LVEF  $> 50\%$ )
5. มีการทำงานของไขกระดูกอยู่ในเกณฑ์ปกติ (Hb  $> 10\text{mg/dl}$ , ANC  $> 1,500$ , platelet  $> 100,000$ )
6. มีการทำงานของไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ (CCr  $> 50 \text{ mL/min}$ )
7. ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา (Inform consent)

#### เกณฑ์ในการคัดเลือกรับออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. เคยได้รับยา Anthracycline มาก่อน
2. โรคหัวใจ เช่น หัวใจขาดเลือด, หัวใจวาย, ลิ้นหัวใจผิดปกติที่มีอาการชัดเจน, หัวใจเต้นผิดจังหวะที่ทำให้เกิดอาการผิดปกติ, มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจมากจนเกิดอาการผิดปกติ, เคยมีภาวะหัวใจขาดเลือดที่มี Q wave, หรือมีความเห็นจากอายุรแพทย์โรคหัวใจว่ามีภาวะใดภาวะหนึ่งที่ไม่เหมาะสมกับการใช้ยาที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจ
3. โรคความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ (Diastolic pressure  $> 100 \text{ mmHg}$  or Systolic pressure  $> 200 \text{ mmHg}$ )
4. ตั้งครรภ์

## การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size)

การคำนวณขนาดตัวอย่างของข้อมูลเชิงวิเคราะห์ที่ไปข้างหน้า เพื่อศึกษาหาความชุก (Prevalence) ของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากการใช้ยาเคมีบำบัดแอนทราซัยคลินเพื่อรักษามะเร็งเต้านม โดยมีรายงานก่อนหน้านี้พบว่ามีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ Grade I LVEF toxicity 16.8% และ Grade II LVEF toxicity 6.6%

คำนวณขนาดตัวอย่างด้วยสูตร

$$N = Z_{\alpha}^2 PQ/d^2$$

P = อุบัติการณ์ Grade I และ II LVEF toxicity, Q = 1-P, d = Acceptance error

โดยกำหนดให้ความเชื่อมั่นที่ 95%

$\alpha = 0.05$  (two tailed),  $Z_{\alpha} = 1.96$

P = 0.23, Q = 0.77, d = 0.15

$$N = (1.96)^2(0.23)(0.77) / (0.15)^2 = 30$$

ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างประมาณ 30 คน

## การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

### ตัวแปรการวิจัยและวิธีการ

1. ระดับ Biomarker ในซีรัม ประกอบด้วย NT-pro BNP, Troponin-T, CK-MB โดยตรวจในกลุ่มตัวอย่างทุกรายๆ ละ 3 ครั้ง ตรวจที่สัปดาห์ที่ 0 คือก่อนได้รับยาเคมีครั้งแรก, สัปดาห์ที่ 3 คือก่อนได้ยาเคมีครั้งที่สอง และสัปดาห์ที่ 12 คือหลังได้รับยาเคมีครบ 4 ครั้งนาน 3 สัปดาห์ การเตรียมตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจ Biomarker โดยเจาะเลือด 3 มิลลิลิตรใส่ในหลอดฝาปิดที่ไม่มีสารป้องกันเลือดแข็งตัว (Clotted blood) ปั่นแยกซีรัมโดยใช้ Centrifuged 2,000 x g นาน 5 นาทีที่ 4°C แยกซีรัมใส่ในหลอดใหม่และแช่เย็นที่ -20°C จนกว่าจะนำมาตรวจวิเคราะห์ โดยเก็บไว้ไม่เกิน 6 เดือน

- 1.1 NT-pro BNP ใช้ผลิตภัณฑ์ proBNP II ของบริษัทโรชไดแอกโนสติกส์ (Roche® Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ตรวจวิเคราะห์ผลด้วย Elecsys ECLIA, Elecsys 2010 immunoassay analyzer โดยค่าน้อยที่สุดที่สามารถตรวจพบคือ 5 pg/mL ในการศึกษานี้ผลตรวจใดๆก็ตามที่น้อยกว่านี้จะ

กำหนดให้มีค่าเท่ากับ 5 pg/mL ค่ามากที่สุดที่สามารถตรวจพบคือ 35,000 pg/mL ค่าปกติสำหรับบ่งชี้ว่ามีความผิดปกติจากยาแอนทราซซิคลินยังไม่ทราบแน่ชัด (ค่าปกติในกรณีบ่งชี้ภาวะหัวใจวายจะแบ่งออกเป็นสองช่วงอายุ คือ ผู้หญิงอายุน้อยกว่า 50 ปี; < 155 pg/mL, ผู้หญิงอายุมากกว่า 50 ปี; < 222 pg/mL) ปัจจัยที่มีผลรบกวน ได้แก่ เม็ดเลือดแดงแตก (Hemolysis), ระดับ Bilirubin ที่มากกว่า 25 mg/dL, ระดับไขมันที่มากกว่า 1,500 mg/dL, Biotin มากกว่า 30 ng/mL ตัวอย่างซีรัมที่ตรวจจะยังคงมีความเสถียรเมื่อเก็บรักษาที่ -20°C ไม่เกิน 24 เดือน

1.2 Troponin-T ใช้ผลิตภัณฑ์ Troponin T STAT ของบริษัทโรชไดแอกโนสติกส์ (Roche® Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ตรวจวิเคราะห์ผลด้วย Elecsys ECLIA, Elecsys 2010 immunoassay analyzer โดยค่าน้อยที่สุดที่สามารถตรวจพบคือ 0.010 ng/mL ในการศึกษานี้ผลตรวจใดๆก็ตามที่น้อยกว่านี้จะกำหนดให้มีค่าเท่ากับ 0.010 ng/mL ค่ามากที่สุดที่สามารถตรวจพบคือ 25 ng/mL ค่าปกติ 0.000 – 0.100 ng/mL ปัจจัยที่มีผลรบกวน ได้แก่ เม็ดเลือดแดงแตก (Hemolysis), ระดับ Bilirubin ที่มากกว่า 27 mg/dL, ระดับไขมันที่มากกว่า 1,500 mg/dL, Biotin มากกว่า 50 ng/mL, มีสารออกซาเลตหรือฟลูออไรด์เจือปนอยู่ในหลอดเก็บตัวอย่างเลือด ตัวอย่างซีรัมที่ตรวจจะยังคงมีความเสถียรเมื่อเก็บรักษาที่ -20°C ไม่เกิน 12 เดือน

1.3 CK-MB ของบริษัทโรชไดแอกโนสติกส์ (Roche® Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ตรวจวิเคราะห์ด้วยเครื่องอัตโนมัติ Cobas Integra 400/700/800 ขอบเขตที่สามารถตรวจวิเคราะห์อยู่ในช่วงระหว่าง 0 – 500 U/L ค่าปกติ < 25 U/L ปัจจัยที่มีผลรบกวน ได้แก่ เม็ดเลือดแดงแตก (Hemolysis), ระดับ Bilirubin ที่มากกว่า 20 mg/dL, ระดับไขมันที่มากกว่า 500 mg/dL

2. การตรวจการทำงานของหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Echocardiogram) ตรวจในกลุ่มตัวอย่างทุกรายๆ ละ 2 ครั้ง ที่ก่อนเริ่มรักษาด้วยยาแอนทราซซิคลิน และหลังจากให้ยาแอนทราซซิคลินครั้งสุดท้ายมากกว่าหรือเท่ากับ 3 สัปดาห์ขึ้นไปเหตุผลที่เลือกตรวจระยะเวลานี้เนื่องจากจะตัดปัจจัยรบกวนของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาอื่นที่ใช้รักษา ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับต่อไปหลังจากนี้ เช่น Taxanes หรือ Trastuzumab ตรวจโดยใช้เครื่องมือของ ALOKA proSound SSD – 5500 SV, 2 Dimensional, M-mode ที่ตรวจโดยอายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคหัวใจและหลอดเลือดเพียงท่านเดียวตลอดการศึกษา โดยในการตรวจกลุ่ม

ตัวอย่างแต่ละรายในทุกครั้งจะทำการวัดซ้ำ 3-4 ครั้งในแต่ละ parameter และรายงานผลที่เป็นค่าเฉลี่ยจากการตรวจสอบครั้งที่ให้ผลใกล้เคียงกัน ตรวจสอบการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (Left ventricular ejection fraction, LVEF) ด้วยวิธี Teicholtz, long-axis view ตรวจสอบความสามารถในการบีบตัวของหัวใจห้องล่าง Fractional shortening (FS) , Left ventricular end diastolic dimension (LVDD), Left ventricular end systolic dimension (LVSD) โดยวิธี Manually edge detection โดยมีสูตรคำนวณดังนี้

$$\text{Fractional shortening} = \frac{\text{LVDD} - \text{LVSD}}{\text{LVDD}} \times 100\%$$

นิยามผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจตาม NCI-CTC version 2.0

- Grade I คือ ไม่มีอาการภาวะหัวใจวาย และ LVEF ลดลงสุทธิมากกว่าหรือเท่ากับ 10% แต่ลดลงไม่มากกว่า 20% จากค่าพื้นฐาน หรือ FS น้อยกว่า 30% แต่มากกว่า 24%
- Grade II คือ ไม่มีอาการภาวะหัวใจวาย และ LVEF ลดลงมากกว่า 20% จากค่าพื้นฐาน หรือ FS น้อยกว่า 24%
- Grade III คือ มีอาการภาวะหัวใจวายระหว่างการรักษา
- Grade IV คือ มีภาวะหัวใจวายรุนแรง หรือ จำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจ หรือ ควบคุมอาการหัวใจวายไม่ได้
- Grade V คือ เสียชีวิต

3. การถ่ายภาพรังสีทรวงอก ตรวจสอบในกลุ่มตัวอย่างทุกรายๆ ละ 2 ครั้ง ที่ก่อนเริ่มรักษาด้วยยาแอนทราซัยคลิน และหลังจากให้ยาแอนทราซัยคลินครั้งสุดท้ายมากกว่า 3 สัปดาห์ขึ้นไป พิจารณารายงานผลอย่างเป็นทางการว่ามีขนาดหัวใจโตผิดปกติหรือไม่ (Cardiomegaly) โดยกำหนดให้รายงานผลที่อ่านว่า Borderline heart size, Enlarged atrial or Ventricle, Mild cardiomegaly, Significant cardiomegaly ว่ามีขนาดหัวใจโตผิดปกติ และวัดอัตราส่วนระหว่างหัวใจและช่องทรวงอก (Cardiothoracic ratio, CTR) โดยรังสีแพทย์เพียงท่านเดียว และจะไม่ทราบข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง

4. การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography, ECG) ตรวจในกลุ่มตัวอย่างทุกรายๆ ละ 2 ครั้ง ที่ก่อนเริ่มรักษาด้วยยาแอนทราซัยคลิน และหลังจากให้ยาแอนทราซัยคลินครั้งสุดท้ายมากกว่า 3 สัปดาห์ขึ้นไป พิจารณารายงานผลอย่างเป็นทางการ
5. การประเมินผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและอาการภาวะหัวใจวายในระหว่างการรักษาทำโดยอายุรแพทย์มะเร็งวิทยา ของหน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จะทำการประเมินทุก 3 สัปดาห์ก่อนให้ยาเคมีแต่ละรอบและทำการจดบันทึกในเวชระเบียน และถ้ามาตรวจก่อนวันนัด ณ แผนกผู้ป่วยนอกหรือห้องฉุกเฉินหรือต้องรับเข้าไว้เป็นผู้ป่วยในด้วยอาการของภาวะหัวใจวาย หรือไปตรวจรักษาที่โรงพยาบาลอื่น และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นหัวใจวาย จะกำหนดให้เป็นผลบวกว่ามีภาวะหัวใจวายระหว่างการรักษาดูแลด้วยยาแอนทราซัยคลิน

#### การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บข้อมูลแบบติดตามไปข้างหน้าลงในแบบบันทึกข้อมูล (Clinical record form) โดยกลุ่มตัวอย่างทุกรายเมื่อแรกเริ่มเข้าร่วมในการศึกษาจะได้รับการซักประวัติ, ตรวจร่างกาย และตรวจเบื้องต้นทางห้องปฏิบัติการประเมินการทำงานของไขกระดูกและการทำงานของไต หลังจากนั้นทำการบันทึกลงในแบบบันทึกเป็นระยะตามตารางนัดหมาย ผู้วิจัยจะนำผลทั้งหมดบันทึกลงในคอมพิวเตอร์โดยใช้โปรแกรม Statistical Package for Social Sciences for Windows version 16.0

#### การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

**Primary endpoint** คือ ความชุกของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระยะกึ่งเฉียบพลันจากการให้ยาแอนทราซัยคลิน Doxorubicin ( $60\text{mg}/\text{m}^2$ ) ร่วมกับ Cyclophosphamide ( $600\text{mg}/\text{m}^2$ ) ทุก 3 สัปดาห์ ทั้งหมด 4 ครั้งสำหรับรักษามะเร็งเต้านมในหน่วยมะเร็งวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ ในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2550 ถึง พ.ศ. 2551

**Secondary endpoint** คือ หาความสัมพันธ์ของค่า Serial NT-pro BNP กับ LVEF จากการตรวจด้วย Echocardiogram ในการบ่งชี้ผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจที่เกิดจากยา Doxorubicin ร่วมกับ Cyclophosphamide ในระยะที่ยังไม่มีอาการได้หรือไม่

คำนวณทางสถิติด้วยโปรแกรม โปรแกรม Statistical Package for Social Sciences for Windows version 16.0 ข้อมูลที่ทำการศึกษาเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพคือ ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง ผลการตรวจเบื้องต้น ผลการตรวจการทำงานของหัวใจ จะสรุปเป็นความถี่, ร้อยละและค่าเฉลี่ย ข้อมูลเชิงปริมาณที่เปรียบเทียบภายในกลุ่มวิเคราะห์ด้วย paired T-test เช่น การทำงานของหัวใจที่เปลี่ยนแปลงไปก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด ข้อมูลเชิงปริมาณที่เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มวิเคราะห์ด้วย Mann – Whitney U test 2- tailed เช่น ผลการทำงานของหัวใจและผลเลือด Biomarker ระหว่างกลุ่มที่มีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลินและกลุ่มที่ปกติ ข้อมูลเชิงคุณภาพวิเคราะห์ด้วย Fisher's exact test



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 7

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยนี้ เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ไปข้างหน้า (Prospective cohort study) เพื่อศึกษาความชุกของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากการใช้ยา Doxorubicin ร่วมกับ Cyclophosphamide (AC Regimen) สำหรับรักษามะเร็งเต้านม และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของหัวใจ LVEF และ NT-pro BNP ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวนกลุ่มตัวอย่าง 30 คน ระยะเวลาในการเก็บรวบรวมข้อมูลช่วงปี พ.ศ. 2550 ถึง พ.ศ. 2551

โดยตรวจการทำงานของหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง 2 ครั้ง ที่ก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัด และหลังจากให้ยาเคมีบำบัดครบ ร่วมกับเก็บตัวอย่างเลือดส่งตรวจซีรัม NT-pro BNP, Troponin-T, CK-MB รวมสามครั้ง คือก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด, หลังจากได้ยาเคมีบำบัดครั้งที่ 1, และหลังจากได้ยาเคมีบำบัดครั้งที่ 4

#### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป (General information)

- 1.1 ข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคลและปัจจัยทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง
- 1.2 ผลการตรวจการทำงานของหัวใจก่อนเริ่มการรักษา

#### ส่วนที่ 2 การวิเคราะห์ข้อมูลชนิดตัดขวาง (Cross-sectional analysis)

- 2.1 ผลลัพธ์หลังจากได้รับการรักษามะเร็งเต้านมด้วยยาเคมีบำบัด
- 2.2 เปรียบเทียบผลการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง และ อัตราส่วนระหว่างหัวใจและช่องอกจากภาพถ่ายรังสีปอด เปรียบก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด
- 2.3 ความสัมพันธ์ของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลินกับปัจจัยพื้นฐานต่างๆที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ
- 2.4 ผลตรวจเลือดสัปดาห์ที่ 0, สัปดาห์ที่ 3 และสัปดาห์ที่ 12
- 2.5 ความแตกต่างของผล Biomarkers ระหว่างกลุ่มที่มีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ และกลุ่มปกติ

#### ส่วนที่ 3 วิเคราะห์ความเป็นไปได้ของการใช้ผลเลือด Biomarker สำหรับวินิจฉัยผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากแอนทราซัยคลิน

- 3.1 ผลต่างของระดับผลเลือด Biomarkers เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและหลังได้รับยาเคมีแอนทราซัยคลิน ระหว่างสัปดาห์ที่ 3 และ สัปดาห์ที่ 0 (Difference) โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น กลุ่มที่ไม่เกิดผลข้างเคียง และกลุ่มที่เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ

## ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป (General information)

### 1.1 ข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคลและปัจจัยทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง

ตารางที่ 7.1 ข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคลและปัจจัยทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง

Characteristics	Number of patients	%
Age (years)	mean 49.90 ± 10.96, min 33, max 66	
≤ 39	8	26.7
40-49	5	16.7
50-59	10	33.3
≥ 60	7	23.3
<b>Year of diagnosis</b>		
2007	16	53.3
2008	14	46.7
<b>AJCC Stage at registration</b>		
I	2	6.8
IIA	15	50.0
IIB	10	33.3
IIIA	1	3.3
IIIB	0	0
IIIC	1	3.3
IV	1	3.3
<b>Histology</b>		
Well	5	16.7
Moderate	12	40.0
Poor	11	36.6
Other	2	6.7



ตารางที่ 7.1 (ต่อ) ข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคลและปัจจัยทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง

Characteristics	Number of patients	%
<b>Positive node</b>		
0	18	60.0
1-3	10	33.3
≥4	2	6.7
<b>Hormone receptor status</b>		
ER positive, PR positive	13	43.3
ER negative, PR positive	2	6.7
ER positive, PR negative	3	10.0
ER negative, PR negative	12	40.0
<b>HER 2 status</b>		
Negative	21	70.0
Positive	6	20.0
Equivocal	3	10.0
<b>Triple negative marker</b>	5	16.7
<b>Laterality</b>		
Right	16	53.3
Left	14	46.7
<b>ECOG</b>		
0	9	30.0
1	21	70.0
<b>BSA (m2)</b>	mean 1.53, min 1.29, max 1.88	
<b>Aim of chemotherapy</b>		
Adjuvant	21	70.0
Neoadjuvant	8	26.7
Palliative	1	3.3

ตารางที่ 7.1 (ต่อ) ข้อมูลพื้นฐานส่วนบุคคลและปัจจัยทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง

Characteristics	Number of patients	%
<b>Comorbidity</b>		
No	16	53.3
Hypertension	6	20.0
Dyslipidemia	2	6.7
Diabetes	0	0
Other	6	20.0
<b>Smoking status</b>		
No	30	100
Yes	0	0
<b>Reproductive status</b>		
Pre menopause	14	46.7
Post menopause	16	53.3

Other co-morbidity; asthma, atrial fibrillation, polymyositis, myoma uteri, simple goiter, essential tremor

จากตารางที่ 7.1 กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีช่วงอายุ 50-59 ปี (33.3%) และ เป็นวัยหมดระดู 53.3% , stage IIA (50.0%) , และมะเร็งชนิดที่ย้อมติดตัวรับฮอร์โมน (Hormone receptor positive) และ มะเร็งชนิด HER 2 เป็นลบ เป็นลักษณะตามแบบประชากรทั่วไป คือ Hormone receptor เป็นบวกอย่างใดอย่างหนึ่งหรือทั้งสองชนิด ประมาณ 60.0% และ HER 2 เป็นลบ ประมาณ 70% ทั้งนี้มีกลุ่มตัวอย่างที่เป็นมะเร็งชนิดย้อมไม่ติดทั้งตัวรับฮอร์โมนและ HER2 (Triple negative) 16.7%, ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีลักษณะผลทางพยาธิวิทยาเป็น moderate and poor differentiation รวม 76.6%, ณ เวลาเริ่มต้นการรักษาผู้ป่วยทุกคนมีความแข็งแรง ECOG performance status score 0 และ 1 รวม 100% , มากกว่าครึ่งของกลุ่มตัวอย่างไม่มีโรคประจำตัวอื่นร่วม, ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนไม่มีคนที่สูบบุหรี่แม้แต่คนเดียว, แรกเริ่มผู้ป่วยเข้าในการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยคนใดที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแอนทราซัยคลิน, Paclitaxel, ฮอร์โมน, และ รังสีรักษามาก่อน ผลการตรวจร่างกาย และผลเลือดเพื่อประเมินการทำงานของไขกระดูกและการทำงานของไต อยู่ในเกณฑ์ปกติทุกคน

## 1.2 ผลการตรวจการทำงานของหัวใจก่อนเริ่มการรักษา

ตารางที่ 7.2 ผลการตรวจก่อนได้รับเคมีบำบัด (Baseline Investigation)

Investigation	Number	%
<b>ECG</b>		
Normal	23	76.8
Sinus tachycardia	1	3.3
Sinus bradycardia	1	3.3
Arrhythmia	1	3.3
QT prolong	1	3.3
LVH by voltage	0	0
Missing	3	10.0
<b>Chest X Ray</b>		
Normal	26	86.7
Cardiomegaly	3	10.0
Missing	1	3.3
<b>LVEF (%)</b>	mean $69.37 \pm 5.97$ , min 60, max 88	
<b>FS (%)</b>	mean $39.20 \pm 5.56$ , min 31.82, max 58.14	

LVEF; left ventricular ejection fraction, FS; fractional shortening

ขณะเริ่มต้นกลุ่มตัวอย่างทุกรายมีการทำงานของหัวใจอยู่ในเกณฑ์ที่ปลอดภัยจากการตรวจด้วย การถ่ายภาพรังสีทรวงอก, การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ, และการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง และได้รับอนุญาตจากอายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ปรึกษาร่วมของการศึกษาแล้วว่าสามารถให้การรักษาด้วยยาแอนทราซัยคลินได้

ส่วนที่ 2 การวิเคราะห์ข้อมูลชนิดตัดขวาง (Cross-sectional analysis)

2.1 ผลลัพธ์หลังจากได้รับการรักษามะเร็งเต้านมด้วยยาเคมีบำบัด

ตารางที่ 7.3 แสดงผลหลังจากได้รับการรักษามะเร็งเต้านมด้วยยาเคมีบำบัด

	Number	%
<b>Cardiotoxicity NCI - CTC version 2</b>		
Grade 0	24	80.0
Grade I	4	13.3
Grade II	2	6.7
<b>Surgery type</b>		
No surgery	1	3.3
MRM	24	80.0
WE	4	13.4
Skin sparing mastectomy	1	3.3
<b>Symptom of CHF</b>		
Yes	0	0
No	30	100
<b>Accumulative dose of Doxorubicin (mg/m<sup>2</sup>)</b> mean 237.83 ± 10.96, min 180, max 240		
<b>Reason for dose reduction</b>		
No reduction	28	93.4
Neutropenia grade 3	1	3.3
Nausea & vomiting grade 3	1	3.3

MRM; modified radical mastectomy, WE; wide excision

ตารางที่ 7.3 (ต่อ) แสดงผลหลังจากได้รับการรักษามะเร็งเต้านมด้วยยาเคมีบำบัด

	Number	%
<b>EKG</b>		
Normal	15	50.0
Sinus tachycardia	3	10.0
Arrhythmia	0	0
QT prolong	1	3.3
LVH by voltage	1	3.3
ICRBBB	2	6.7
Missing	8	26.7
<b>Chest X Ray</b>		
Normal	25	83.3
Cardiomegaly	3	10.0
Missing	2	6.7

LVH; left ventricular hypertrophy, ICRBBB; incomplete right bundle branch block

พบความชุกของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระยะกึ่งเฉียบพลันจากการใช้ยาเคมีบำบัดสูตร Doxorubicin และ Cyclophosphamide สำหรับรักษามะเร็งเต้านมที่ได้ขนาดยา Doxorubicin สะสมเฉลี่ย  $237.83 \text{ mg/m}^2$  ตาม NCI-CTC version 2.0 พบ Grade I เท่ากับ 13.3% และ Grade II เท่ากับ 6.7% โดยไม่พบว่ามีผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะหัวใจวายที่ก่อน, ระหว่าง, และหลังการรักษาแม่แต่ราย มีผู้ป่วย 2 รายที่ได้รับการลดขนาดยา Doxorubicin เนื่องจากเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง (Grade 3) จึงได้รับการลดขนาดยาประมาณ 10% ที่ยาเคมีรอบที่ 4 และ/หรือ 3

หลังรักษาด้วยแอนทราซัยคลิน ไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงของผลการถ่ายภาพรังสีทรวงอก และการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่แตกต่างจากผลตรวจพื้นฐาน (Fisher's exact  $p = 0.227$ ) และไม่พบลักษณะใดที่จำเพาะต่อโรค แต่มีข้อบกพร่องในการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ผลการตรวจหายไปจากเวชระเบียนและไม่สามารถติดตามได้จำนวน 8 ราย

2.2 เปรียบเทียบผลการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง และ อัตราส่วนระหว่างหัวใจและช่องอก จากภาพถ่ายรังสีปอด เปรียบก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด

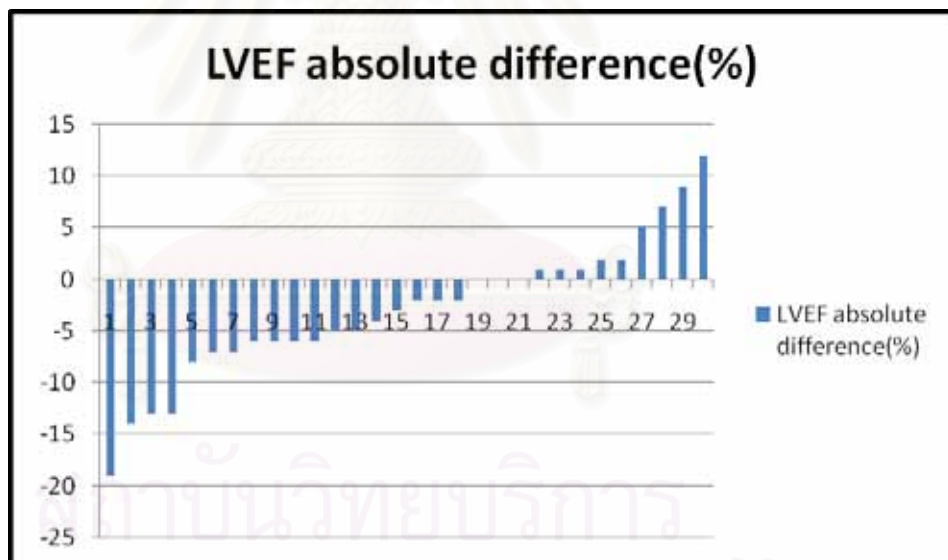
ตารางที่ 7.4 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์การทำงานของหัวใจที่วัดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง และ อัตราส่วน ระหว่างหัวใจและช่องอกจากภาพถ่ายรังสีปอด เปรียบก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัด

		<b>Before chemotherapy</b>	<b>After chemotherapy</b>	<b>P value</b>
<b>LVEF (%)</b>	Mean	69.37 ± 5.97	66.43 ± 6.25	0.025
	Min	60	50	
	Max	88	80	
<b>FS (%)</b>	Mean	39.20 ± 5.56	36.63 ± 5.11	0.033
	Min	31.82	24.44	
	Max	58.14	48.89	
<b>LVDD (mm)</b>	Mean	42.98 ± 3.45	43.60 ± 4.42	0.288
	Min	36	33	
	Max	50	50	
<b>LVSD (mm)</b>	Mean	26.10 ± 3.02	27.67 ± 3.90	0.005
	Min	18	20	
	Max	32	34	
<b>Duration between last doxo to echo (wk)</b>		mean 4.33 ± 3.83, min 3, max 24		
<b>CTR</b>	Mean	0.47 ± 0.040	0.47 ± 0.035	0.729
	Min	0.41	0.43	
	Max	0.55	0.54	

Abbreviation: LVEF, left ventricular ejection fraction; FS, fractional shortening; LVDD, left ventricular end diastolic diameter; LVSD, left ventricular end systolic diameter; CTR, cardiothoracic ratio, P value; paired T-test

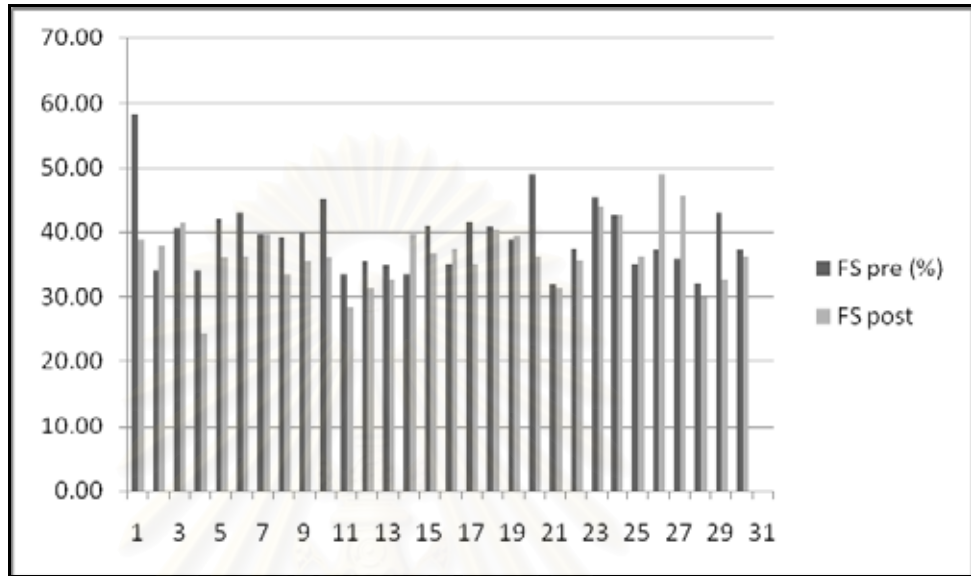
จากตารางที่ 7.4 ผลการเปลี่ยนแปลงพารามิเตอร์จากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง โดยตรวจวัดซ้ำหลังจากได้รับยาเคมีครั้งสุดท้ายเฉลี่ยประมาณ 4.33 สัปดาห์ เท่ากับระยะเวลา ประมาณ 4 เดือนหลังจากได้รับ Doxorubicin ครั้งแรก พบว่ามีการลดลงของ LVEF อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติจาก  $69.37 \pm 5.97\%$  เป็น  $66.43 \pm 6.25\%$  ( $P = 0.025$ ) และ FS ลดลงจาก  $39.20 \pm 5.56\%$  เป็น  $36.63 \pm 5.11\%$  ( $P = 0.033$ ) ในขณะที่พบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของค่า LVSD จาก  $26.10 \pm 3.02$  mm เป็น  $27.67 \pm 3.90$  mm ( $P = 0.005$ ) ส่วนการเปลี่ยนแปลงของ LVDD และ CTR ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งน่าจะเป็นข้อสนับสนุนว่าผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยา Doxorubicin ทำให้เกิดการขยายตัวของหัวใจส่งผลให้ความสามารถในการบีบตัวของหัวใจลดลง (Dilated cardiomyopathy)

รูปที่ 7.1 แสดงถึงการทำงานของหัวใจค่าพารามิเตอร์ LVEF ที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับการ รักษาด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มตัวอย่างแต่ละราย



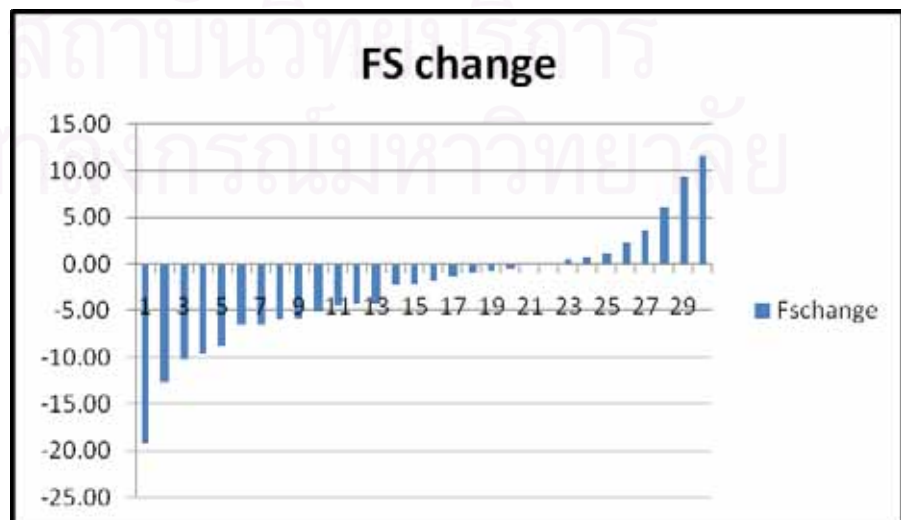
พบว่าจากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 30 คน มีผู้ที่ค่า LVEF เพิ่มขึ้นเกินกว่า baseline 9 คน (30%), คงที่ 3 คน (10%), และลดลง 18 คน (60%) โดยพบว่าผู้ที่มีค่า LVEF เพิ่มขึ้นมากที่สุดเท่ากับ 12% และผู้ที่มีค่า LVEF ลดลงมากที่สุดเท่ากับ 19% โดยทั้งหมดมี LVEF ลดลงเฉลี่ย 2.93%

รูปที่ 7.2 แสดงพารามิเตอร์ Fractional shortening ก่อนและหลังได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่มตัวอย่างแต่ละราย



พารามิเตอร์ FS เฉลี่ยก่อนได้ยาเคมีบำบัด 39.20 % และรายที่น้อยที่สุดคือ 31.82%, มากที่สุด 58.14% FS เฉลี่ยหลังได้รับยาเคมีบำบัด 36.63% และรายที่น้อยที่สุดคือ 24.44%, มากที่สุด 48.89%

รูปที่ 7.3 แสดงถึงการทำงานของหัวใจค่าพารามิเตอร์ FS ที่เปลี่ยนแปลงไปหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในกลุ่มตัวอย่างแต่ละราย





จากรูปที่ 7.3 แสดงให้เห็นว่าจากกลุ่มตัวอย่าง 30 คน ส่วนใหญ่มีการลดลงของ FS คือ 24 คน (80%) ค่าคงที่ 1 คน (3.3%), มีค่าเพิ่มขึ้น 5 คน (16.7%) ผู้ที่มีการลดลงของ FS มากที่สุดเท่ากับ 19.25% และผู้ที่มี FS เพิ่มขึ้นมากที่สุดเท่ากับ 11.68% โดยทั้งหมดพบว่า FS ลดลงเฉลี่ย 4.15 %

### 2.3 ความสัมพันธ์ของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลินกับปัจจัยพื้นฐานต่างๆที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ

ตารางที่ 7.5 แสดงความสัมพันธ์ของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลินกับปัจจัยพื้นฐาน ต่างๆ ที่มีลักษณะข้อมูลแบบ Binary data

Correlation of cardiotoxicity with	Pearson correlation coefficient	P value
Underlying disease	0.033	1.00
Reproductive status	0.033	1.00
Chest X-ray baseline	4.760	0.093
ECG baseline	2.652	0.120
ECOG	1.429	0.329

P value, Fisher's exact test, 2-sided, underlying disease; hypertension, diabetes, dyslipidemia, other

จากตารางที่ 7.5 ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจหลังจากได้รับยาแอนทราซัยคลินกับปัจจัยต่างๆ คือ การมีโรคประจำตัวอยู่ก่อนเริ่มต้นการรักษา สถานะการมีระดู การถ่ายภาพรังสีทรวงอกและการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่รายงานผลผิดปกติก่อนการเริ่มรักษา ความแข็งแรงก่อนเริ่มต้นรักษา (ECOG) ไม่พบว่ามีปัจจัยใดเลยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## 2.4 ผลตรวจเลือดสัปดาห์ที่ 0, สัปดาห์ที่ 3 และสัปดาห์ที่ 12

ตารางที่ 7.6 ผลการตรวจเลือด Biomarkers สัปดาห์ที่ 0, สัปดาห์ที่ 3 และสัปดาห์ที่ 12

	Week 0	Week 3	P 1	Week 12	P 2
<b>NT-pro BNP (pg/ml)</b>					
Mean	48.77 ± 37.48	48.47 ± 35.80	0.966	81.11 ± 57.49	0.001
Min	5	5		13.50	
Max	153.80	179.10		230.80	
<b>Troponin-T (ng/ml)</b>					
Mean	0.01 ± 0.001	0.01 ± 0.000	0.326	0.015 ± 0.013	0.039
Min	0.010	0.010		0.010	
Max	0.018	0.010		0.070	
<b>CK-MB (U/ml)</b>					
Mean	9.83 ± 10.84	10.53 ± 5.87	0.751	6.63 ± 2.24	0.140
Min	3	3		3	
Max	61	33		12	

P1; compare between wk0 and wk3, P2; compare between wk0 and wk12, p value; dependent T-test

ผลการตรวจเลือดดังแสดงในตารางที่ 7.6 พบว่าระดับของ NT-pro BNP และ Troponin-T จะมีระดับที่สูงขึ้นเมื่อได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดที่มากขึ้น โดยจะพบค่าสูงที่สุดเมื่อได้ยาเคมีแอนทราซัยคลินครั้งสุดท้ายมีระดับที่แตกต่างจากค่าที่ระดับพื้นฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p = 0.001$  และ  $0.039$  ตามลำดับ แต่ CK-MB ไม่มีรูปแบบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนกับขนาดสะสมของยาแอนทราซัยคลิน

## 2.5 ความแตกต่างของผล Biomarkers ระหว่างกลุ่มที่มีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ และกลุ่มปกติ

ตารางที่ 7.7 แสดงผลการตรวจเลือด Biomarker เมื่อแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น กลุ่มที่ไม่เกิดผลข้างเคียง (24 คน) และกลุ่มที่เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ (6 คน) ตามระบบ NCI-CTC versions 2.0

Biomarker	Normal (mean)	Cardiotoxicity (mean)	p valve
NT-pro BNP wk0	49.42 ± 37.14	45.66 ± 43.43	0.564
NT-pro BNP wk3	43.46 ± 27.54	72.50 ± 61.13	0.175
NT-pro BNP wk12	84.60 ± 61.45	67.73 ± 40.31	0.747
Troponin-T wk0	0.0103 ± 0.001	0.0100 ± 0.000	0.617
Troponin-T wk3	0.0100 ± 0.000	0.0100 ± 0.000	1.000
Troponin-T wk12	0.0165 ± 0.014	0.0107 ± 0.002	0.279
CK-MB wk0	10.29 ± 12.02	8.00 ± 3.41	0.733
CK-MB wk3	10.67 ± 6.25	10.00 ± 4.38	1.000
CK-MB wk12	6.42 ± 2.34	7.50 ± 1.64	0.176

Normal; NCI CTC grade 0, cardiotoxicity; NCI CTC grade I&II, p value; Mann – Whitney U test 2- tailed

จากตารางที่ 7.7 เมื่อทำการแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็นสองกลุ่มคือกลุ่มที่เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ และไม่เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ ไม่พบว่ามี Biomarkers ตัวใดเลยที่ระดับมีความแตกต่างกันในสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หากพิจารณา NT-pro BNP จะพบว่าในกลุ่มที่เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจระดับหลังได้รับแอนทราซัยคลินครั้งที่หนึ่ง (NT-pro BNP wk3) มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับระดับ NT-pro BNP ที่พื้นฐาน (NT-pro BNP wk0) ในขณะที่กลุ่มไม่เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจระดับ NT-pro BNP จะไม่เพิ่มขึ้นในทางตรงกันข้ามพบว่าระดับลดลงด้วย และไม่พบความแตกต่างนี้ในการตรวจ Troponin-T และ CK-MB

ส่วนที่ 3 วิเคราะห์ความเป็นไปได้ของการใช้ผลเลือด Biomarker สำหรับวินิจฉัยผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากแอนทราซัยคลิน

3.1 ผลต่างของระดับผลเลือด Biomarkers เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยาเคมีแอนทราซัยคลิน ระหว่างสัปดาห์ที่ 3 และ สัปดาห์ที่ 0 (Difference) โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น กลุ่มที่ไม่เกิดผลข้างเคียง และกลุ่มที่เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ

ตารางที่ 7.8 แสดงผลต่างของระดับผลเลือด Biomarkers เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยาเคมีแอนทราซัยคลิน ระหว่างสัปดาห์ที่ 3 กับ สัปดาห์ที่ 0 (Difference) โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น กลุ่มที่ไม่เกิดผลข้างเคียง (24 คน) และกลุ่มที่เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ (6 คน) ตามระบบ NCI-CTC versions 2.0

Difference biomarkers	Normal (mean)	Cardiotoxicity (mean)	Mean difference (95%CI)	P-value
Difference NT-pro BNP	-5.96 ± 38.81	22.37 ± 22.96	28.33 (-5.79 – 62.44)	0.058
Difference troponin-T	-0.0003 ± 0.0016	0.0000 ± 0.0000	0.0003 (-0.0011 – 0.0017)	0.617
Difference CK-MB	0.375 ± 13.22	2.00 ± 5.10	1.63 (-9.75 – 13.00)	1.000

Normal; NCI CTC grade 0, cardiotoxicity; NCI CTC grade 1&2, p –value; Mann – Whitney U 2 –tailed

พบว่า NT-pro BNP มีระดับมีเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับแอนทราซัยคลินเพียงครั้งแรกส่งผลให้ผลต่างเป็นบวกในกลุ่มที่เกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ ในขณะที่กลุ่มปกติผลต่างเป็นลบ โดยมีแนวโน้มว่ามีความแตกต่างกันในสองกลุ่ม ( $p = 0.058$ ) แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับ Troponin-T และ CK-MB ระหว่างสองกลุ่ม  $p = 0.617$  และ  $1.00$  ตามลำดับ

## บทที่ 8

### อภิปรายผลการวิจัย

ปัจจุบันแพทย์ผู้ให้การรักษาโรคมะเร็งเต้านมให้ความสำคัญกับการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจมาก แม้ว่าขนาดยาแอนทราซัยคลินที่ใช้จะน้อยกว่าขนาดยาสะสมที่ควรเฝ้าระวังการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจมาก คือน้อยกว่า 300 mg/m<sup>2</sup> แต่เนื่องจากพบรายงานว่ายังสามารถทำให้เกิดได้ เช่น การศึกษาของ North central cancer treatment group N9831 [5] ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 1,458 คน ที่ได้รับ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> ร่วมกับ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> ต่อด้วย Paclitaxel และ/หรือ Trastuzumab โดยมีขนาดยา Doxorubicin สะสม 240 mg/m<sup>2</sup> พบว่าเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจตาม NCI-CTC version 2.0 Grade I เท่ากับ 16.8% และ Grade II เท่ากับ 6.6% แต่ไม่พบการเกิดภาวะหัวใจวายที่แสดงอาการ

การศึกษานี้ได้ออกแบบเพื่อศึกษาความชุกของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจหลังจากใช้ยา Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> ร่วมกับ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> ซึ่งเป็นสูตรยาที่ใช้มากในทางปฏิบัติ ณ รพ.จุฬาลงกรณ์ และในอีกหลายๆสถาบัน รวมทั้งศึกษาความเป็นไปได้ที่จะนำ Serum NT-pro BNP มาเป็นเครื่องมือตรวจผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระยะยังไม่เกิดอาการ ซึ่งพบว่าความชุกของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจระยะกึ่งเฉียบพลันตามระบบ NCI-CTC version 2.0 Grade I เท่ากับ 13.3% และ Grade II เท่ากับ 6.7% โดยไม่พบที่เกิดภาวะหัวใจวายในกลุ่มตัวอย่างเลยแม้แต่รายเดียว ผลการศึกษาเป็นไปในแนวทางเดียวกับที่มีรายงานในต่างชาติ แสดงถึงว่ายาสูตรนี้มีความปลอดภัยสำหรับการใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม อย่างไรก็ตามการเฝ้าระวังเป็นเรื่องที่สมควรปฏิบัติเนื่องจากว่าปัจจุบันการรักษามะเร็งเต้านมมีแนวโน้มที่จะได้รับยารักษาอื่นๆ ตามมาซึ่งมีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ และผลของแอนทราซัยคลินเองก็มีผลในระยะยาวเช่นกัน

ลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างที่มาทำการรักษา ณ หน่วยมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีลักษณะที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีรายงานในการศึกษาใหญ่ๆของต่างประเทศ คือ เป็นมะเร็งที่มีการแสดงออกทางฮอร์โมนเป็นบวกประมาณ 60%, HER2 เป็นบวกประมาณ 20%, และเป็น Triple negative 16.7%

ในการศึกษานี้จากตารางที่ 7.5 พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจก่อนการใช้ยาแอนทราซัยคลิน เช่น การมีโรคอื่นร่วม สถานะการมีกระดูก และผลตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพื้นฐาน การถ่ายภาพรังสีทรวงอกพื้นฐาน ความแข็งแรงของผู้ป่วย ECOG score ทั้งหมดไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจหลังจากได้ยาแอนทราซัยคลิน ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาอื่นที่รายงานก่อนหน้านี้ที่สามารถนำมาเป็นเกณฑ์ความเสี่ยงเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่จะได้รับยา

แอนทราซัยคลินได้ [4, 7, 40-42, 82, 89] อาจจะเป็นผลจากที่การศึกษาก่อนหน้านี้ทำการศึกษาในหลายชนิดมะเร็ง หลายช่วงอายุ หลายขนาดยาสะสม ซึ่งมีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจที่หลากหลาย สำหรับการศึกษานี้ทำการศึกษาในลักษณะกลุ่มตัวอย่างที่มีความจำเพาะสูง ผู้ป่วยค่อนข้างแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัวที่มีความเสี่ยงต่อโรกระบบหัวใจมากนัก ไม่มีผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษามาก่อนเข้าการศึกษา ได้ขนาดยาสะสมเฉลี่ยของแอนทราซัยคลินเพียง 237.83 mg/m<sup>2</sup> จึงอาจเป็นเหตุให้ผลการศึกษาแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ดังนั้นหากจะใช้แอนทราซัยคลินสำหรับรักษามะเร็งเต้านมด้วยสูตร AC regimen การพิจารณาเพียงความเสี่ยงทางคลินิกทั่วไปก่อนเริ่มใช้ยาแอนทราซัยคลินในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอาจไม่เพียงพอที่จะแยกประชากรกลุ่มเสี่ยงได้

การตรวจวัดพารามิเตอร์การทำงานของหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง โดยระยะเวลาการตรวจห่างจากการให้ยาเคมีบำบัดครั้งสุดท้ายเฉลี่ย 4 สัปดาห์ พบว่า LVEF และ FS ก่อนและหลังได้รับแอนทราซัยคลินมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ LVEF จาก 69.37 ± 5.97 % ลดลงเป็น 66.43 ± 6.25 % (p = 0.022), FS จาก 39.20 ± 5.56 % ลดลงเป็น 36.63 ± 5.11 % (p = 0.023) และ LVSD มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 26.10 ± 3.02 mm เป็น 27.67 ± 3.90 mm ซึ่งทั้งหมดสนับสนุนว่าผลข้างเคียงจากแอนทราซัยคลินส่งผลให้เกิด Systolic dysfunction คือ มีการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายที่ลดลง และมีขนาดช่องหัวใจในระยะบีบตัวขยายขึ้น ส่วนผลต่อ Diastolic dysfunction ที่มีรายงานว่าสามารถพบการเปลี่ยนแปลงได้ไวกว่า Systolic dysfunction [90] ผู้วิจัยไม่ได้ออกแบบการศึกษาเพื่อเก็บข้อมูลไว้ตั้งแต่เบื้องต้นจึงไม่มีข้อมูล นอกจากนี้การใช้พารามิเตอร์จากการถ่ายภาพรังสีทรวงอก Cardiothoracic ratio (CTR) ไม่พบว่าสามารถใช้นิยามการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจได้ เนื่องจากไม่มีความแตกต่างกันของค่าก่อนและหลังได้ยาแอนทราซัยคลิน (p = 0.599)

การศึกษา Serum Biomarkers ตารางที่ 7.7 พบว่ามีเฉพาะ NT-pro BNP ที่มีแนวโน้มว่าสามารถแยกกลุ่มตัวอย่างออกเป็นกลุ่มที่การทำงานของหัวใจปกติและกลุ่มที่มีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจได้ตั้งแต่ในระบะที่ยังไม่เกิดอาการคือตั้งแต่หลังได้รับยาแอนทราซัยคลินครั้งแรก โดยพบว่าที่จุดตั้งต้น 2 กลุ่มมีระดับ NT-pro BNP ไม่แตกต่างกันทางสถิติ (p = 0.564) แต่เมื่อได้รับยา Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> ร่วมกับ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> เพียงหนึ่งครั้ง (NT-pro BNP wk3) กลุ่มที่มีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจะมีระดับ NT-pro BNP เพิ่มมากกว่า มีค่าเฉลี่ย 72.50 pg/mL ในขณะที่กลุ่มที่การทำงานของหัวใจปกติ ระดับ NT-pro BNP มีค่าเฉลี่ยลดลง 43.46 pg/mL แต่เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน (p = 0.175) เนื่องจากว่าผลตรวจเลือดมีความเบี่ยงเบนสูง (standard deviation) แต่ก็พบว่าแนวโน้มแตกต่างกันมากที่สุด ใน Biomarkers 3 ชนิด

สาเหตุของการตรวจ NT-pro BNP แล้วเกิดความเบี่ยงเบนของผลลัพธ์ค่อนข้างมากอาจเป็นไปได้จากกระบวนการเก็บตัวอย่างเลือดที่ในกลุ่มตัวอย่างแรกๆของการศึกษาพบว่ามีบางส่วนเกิดเม็ดเลือดแดงแตก (Hemolysis) เมื่อพบปัญหาได้ทำการแก้ไขกระบวนการเก็บตัวอย่างเลือดใหม่และตรวจสอบซ้ำก่อนเก็บแช่ช่องเย็น สาเหตุที่เป็นไปได้อีกกรณีคือการส่งตรวจเลือดไม่ได้ทำในครั้งเดียวทั้งหมด ด้วยข้อจำกัดของห้องปฏิบัติการทำให้สามารถส่งตรวจได้ครั้งละ 15-20 ตัวอย่าง โอกาสในการพัฒนาแก้ไขคือควรมีการส่งตัวอย่างเลือดควบคุมควบคู่ไปกับตัวอย่างเลือดในแต่ละรอบการตรวจเพื่อเป็นการควบคุมตรวจสอบคุณภาพลดความเบี่ยงเบนของการตรวจทางห้องปฏิบัติการตลอดการศึกษา

ไม่พบว่า Troponin-T และ CK-MB สัปดาห์ที่ 3 ในสองกลุ่มมีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p = 1.00$  และ  $1.00$  ตามลำดับ) ซึ่ง Cardiac Biomarkers สองชนิดนี้มีความจำเพาะต่อการบาดเจ็บต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจซึ่งใช้ร่วมวินิจฉัยเป็นมาตรฐานในโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแต่กลับไม่พบว่ามีความสามารถในการตรวจผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากยาแอนทราซัยคลินในระยที่ยังไม่แสดงอาการ อาจเป็นจากพยาธิสภาพของหัวใจไม่ได้ผ่านกลไก Myocardial injury เป็นหลักอาจผ่านทาง Dilated cardiomyopathy มากกว่าจึงทำให้พบความผิดปกติของ NT-pro BNP ตารางที่ 7.8 เมื่อพิจารณาผลต่างระหว่าง NT-pro BNP ที่ก่อนได้รับยาเคมีและหลังได้รับยาเคมีครั้งแรก 3 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่มีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจมีระดับ NT-pro BNP ที่เพิ่มขึ้นกว่าค่าที่พื้นฐานผลต่างเฉลี่ย  $22.37 \text{ pg/mL}$  มีแนวโน้มแตกต่างจากกลุ่มที่การทำงานของหัวใจปกติ ( $p = 0.058$ ) เป็นที่น่าสังเกตว่ากลุ่มที่การทำงานของหัวใจปกติระดับ NT-pro BNP หลังได้รับยาเคมีมีระดับที่ลดลง ผลต่างเฉลี่ย  $-5.96 \text{ pg/mL}$  แต่จะมีระดับที่เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับขนาดยาสะสมที่มากขึ้น (ตารางที่ 7.7) มีการศึกษาในหนูที่ให้ยา Doxorubicin พบว่าจะไปยับยั้ง Natriuretic peptide gene ทำให้มีการหลั่ง BNP ออกมาลดลง [91] และมีรายงานเบื้องต้นในคนที่ได้รับ Doxorubicin เช่นกันว่าทำให้เกิด Paradoxical effect มีระดับ NT-pro BNP ลดลงหลังได้รับยา [92] อาจเป็นข้ออธิบายถึงสาเหตุที่ทำให้ระดับ NT-pro BNP ลดลงชั่วคราวหลังได้รับแอนทราซัยคลิน แต่กลุ่มที่มีการทำงานของหัวใจผิดปกติระดับ NT-pro BNP จะสูงขึ้นกว่าค่าพื้นฐาน

## บทที่ 9

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ไปข้างหน้า (Prospective cohort study) เพื่อศึกษาความชุกของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากการใช้ยา Doxorubicin ร่วมกับ Cyclophosphamide (AC Regimen) สำหรับรักษามะเร็งเต้านมและศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์การทำงานของหัวใจจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงและระดับ NT-pro BNP, Troponin-T, CK-MB ในซีรัม ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงปี พ.ศ. 2550 ถึง พ.ศ. 2551

ผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระยะกึ่งเฉียบพลันที่เกิดจากการใช้ยาเคมีบำบัดสูตร AC regimen ที่มีขนาดสะสมของ Doxorubicin ไม่เกิน  $240 \text{ mg/m}^2$  ในการศึกษานี้ได้ผลที่ใกล้เคียงกับการศึกษาใหญ่ก่อนหน้าคือ N 9831 พบว่า LVEF toxicity Grade 1 เท่ากับ 13.3% และ Grade 2 เท่ากับ 6.7% โดยไม่พบว่ามีผู้ป่วยที่มีอาการหัวใจวายขณะได้รับและหลังได้รับเคมีในช่วงที่ทำการศึกษาแม้แต่รายเดียว

สนับสนุนว่าพยาธิสภาพของผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากแอนทราซัยคลินเป็นลักษณะ Dilated cardiomyopathy เนื่องจากผลตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงพบว่ามี การลดลงของความสามารถในการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF and Fractional shortening) ร่วมกับการเพิ่มขึ้นขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายขณะบีบตัว (Left ventricular end systolic diameter) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การตรวจวินิจฉัยด้วยภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่มีความไวเพียงพอ

การพิจารณาปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษาด้วยแอนทราซัยคลินด้วยปัจจัยทางคลินิกแบบเดิมอาจไม่เพียงพอสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วย AC regimen เนื่องจากในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจกับการมีโรคอื่นร่วม, สถานะการมีโรค, ผลตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพื้นฐาน, และการถ่ายภาพรังสีทรวงอกพื้นฐาน ความแข็งแรงของผู้ป่วย ECOG score

Biomarkers ที่น่าจะมีความสามารถในการวินิจฉัยผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระยะไม่แสดงอาการ มีเพียง NT-pro BNP เท่านั้นที่พบว่ามีความสัมพันธ์ที่สูงขึ้นทันทีหลังจากได้รับยาเคมีแอนทราซัยคลินตั้งแต่ครั้งแรกในกลุ่มที่พบว่ามีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจ

ยังจำเป็นต้องการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลและแก้ไขข้อด้อยของการศึกษานี้ที่พบว่าผลตรวจเลือดมี Standard deviation ค่อนข้างมาก ซึ่งอาจเป็นผลจากที่มีการแบ่งตัวอย่างเลือดตรวจเป็นรอบๆ ทำให้การ Standardized test มีความคลาดเคลื่อนกัน และเลือดที่เก็บไว้จำนวนหนึ่งมีเซลล์เม็ด



เลือดแดงแตกอาจเนื่องจากความยากในการเจาะเลือดหรือขั้นตอนที่ทำการเก็บรักษา แต่เนื่องจากไม่สามารถทำการเก็บเลือดได้ใหม่เพราะผู้ป่วยผ่านการให้ยาตามตารางการรักษาไปแล้วจึงจำเป็นต้องตรวจวัดผลตามทรัพยากรที่มี หรืออาจเป็นจากปัจจัยอื่นๆ ที่ต้องพยายามแก้ไขต่อไป

#### ข้อเสนอแนะ

1. ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น เพื่อให้ได้ผลที่ชัดเจนขึ้น
2. ติดตามกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษาต่อไปในระยะยาวเพื่อศึกษาถึงผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระยะเรื้อรังที่จะพบได้สูงสุดที่ประมาณ 5 ปี หลังได้รับยาแอนทราซัยคลิน
3. ออกแบบการเก็บรักษาตัวอย่างเลือดและการนำตัวอย่างเลือดส่งตรวจเพื่อแก้ปัญหาเรื่องค่าที่มีความคลาดเคลื่อนสูง
4. ศึกษาถึงผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจแบบ Diastolic dysfunction ที่มีข้อมูลว่าอาจจะบ่งพร่องก่อนจะพบการเกิด Systolic dysfunction
5. ในกลุ่มที่พบว่าผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจแล้วควรทำการศึกษาเกี่ยวกับยาที่ใช้รักษาผลข้างเคียง เช่น ACEI

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

- [1] Sriplung H, Sontipong S, Martin N, Wiangnon S, Vootiprux V, Cheirsilpa A, et al. Cancer incidence in Thailand, 1995-1997. **Asian Pac J Cancer Prev**2005 Jul-Sep; 6(3):276-81.
- [2] Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. **Lancet**2005 May 14-20; 365(9472):1687-717.
- [3] Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. **N Engl J Med**2005 Oct 20; 353(16):1673-84.
- [4] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. **Cancer**2003 Jun 1; 97(11):2869-79.
- [5] Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR, et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. **J Clin Oncol**2004 Sep 15; 22(18):3700-4.
- [6] Haq MM, Legha SS, Choksi J, Hortobagyi GN, Benjamin RS, Ewer M, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. **Cancer**1985 Sep 15; 56(6):1361-5.
- [7] Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. **Ann Oncol**2002 May; 13(5):699-709.
- [8] Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. **Cancer**1973 Aug; 32(2):302-14.
- [9] Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. **J Clin Oncol**1998 Nov; 16(11):3502-8.
- [10] Florenzano F, Salman P. Carvedilol for anthracycline cardiomyopathy prevention. **J Am Coll Cardiol**2007 May 29;49(21):2142; author reply -3.

- [11] Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**2006 Dec 5; 48(11):2258-62.
- [12] Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. **Circulation**2006 Dec 5; 114(23):2474-81.
- [13] Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. **Circulation**2007 Jul 31; 116(5):e99-109.
- [14] Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. **J Card Fail**2001 Mar; 7(1):21-9.
- [15] Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. **J Intern Med**2002 Mar; 251(3):228-34.
- [16] Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. **Med Pediatr Oncol**2001 Jul; 37(1):4-9.
- [17] Horacek JM, Pudil R, Tichy M, Jebavy L, Strasova A, Praus R, et al. The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. **Neoplasma**2005; 52(5):430-4.
- [18] Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, Dolsma WV, Boomsma F, van den Berg MP, et al. Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. **J Clin Oncol**2001 May 15; 19(10):2746-53.
- [19] Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Remes J, Puustinen J, Rantala A, et al. Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients. **Eur J Haematol**1998 Nov; 61(5):347-53.

- [20] Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? **Clin Chem**2005 Aug; 51(8):1405-10.
- [21] Soker M, Kervancioglu M. Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy. **Saudi Med J**2005 Aug; 26(8):1197-202.
- [22] Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T, Mizuno T, Kanda Y, Komuro I, et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. **Am Heart J**1998 Aug; 136(2):362-3.
- [23] Sriplung H. Projection of cancer problems. In: Sriplung H, Sontipong S, Martin M, editors. *Cancer in Thailand* Bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2003. p.82-4.
- [24] Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, Godwin J, et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. **Lancet**2008 Jan 5; 371(9606):29-40.
- [25] Giordano SH, Buzdar AV, Shu-Wan. Improvement in breast cancer survival: result from MD Anderson cancer center protocol from 1975-2000 (abstract 212). **Proc Am Soc Clin Oncol**2002; 21.
- [26] Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. **N Engl J Med**1995 Apr 6; 332(14):901-6.
- [27] Carpenter J, E. V-G, BS A, M S, DL S, N E. Five year results of a randomized comparison of cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil for node positive breast cancer [abstract], Southeastern cancer study group study **Proc Am Soc Clin Oncol**1994;13:68.
- [28] Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B, Lizon J, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. **Ann Oncol**2003 Jun; 14(6):833-42.

- [29] Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, Lew D, Martino S, Abeloff M, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. **J Clin Oncol**2005 Nov 20; 23(33):8313-21.
- [30] Poole CJ, Earl HM, Hiller L, Dunn JA, Bathers S, Grieve RJ, et al. Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. **N Engl J Med**2006 Nov 2; 355(18):1851-62.
- [31] Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. **J Clin Oncol**1998 Aug; 16(8):2651-8.
- [32] Mouridsen H, J A. adjuvant anthracycline in breast cancer: improve outcome in premenopause patient following substitution of methotrexate in CMF with epirubicin. **Proc Am Soc Clin Oncol**1999; 18:68a.
- [33] Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. **J Clin Oncol**1990 Sep; 8(9):1483-96.
- [34] Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. **J Clin Oncol**2001 Feb 15; 19(4):931-42.
- [35] Henderson IC, Allegra JC, Woodcock T, Wolff S, Bryan S, Cartwright K, et al. Randomized clinical trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. **J Clin Oncol**1989 May; 7(5):560-71.

- [36] Neidhart JA, Gochnour D, Roach R, Hoth D, Young D. A comparison of mitoxantrone and doxorubicin in breast cancer. **J Clin Oncol**1986 May; 4(5):672-7.
- [37] Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). **J Clin Oncol**2003 Feb 15; 21(4):588-92.
- [38] Arcamone F, Animati F, Bigioni M, Capranico G, Caserini C, Cipollone A, et al. Configurational requirements of the sugar moiety for the pharmacological activity of anthracycline disaccharides. **Biochem Pharmacol**1999 May 15; 57(10):1133-9.
- [39] Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. **Cancer**1967 Mar; 20(3):333-53.
- [40] Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. **Clin Cancer Res**2008 Jan 1; 14(1):14-24.
- [41] Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr., Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. **Ann Intern Med**1979 Nov; 91(5):710-7.
- [42] Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. **N Engl J Med**1998 Sep 24; 339(13):900-5.
- [43] Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. **J Clin Oncol**2005 Dec 1; 23(34):8597-605.
- [44] Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. **J Clin Oncol**2008 Aug 1; 26(22):3777-84.
- [45] Yahalom J, Portlock CS. Cardiac toxicity. In: Vincent T. DeVita J, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology 8ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008. p. 2679 - 88.
- [46] Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. **J Clin Oncol**2005 Oct 20; 23(30):7685-96.

- [47] Simmons A, Vacek JL, Meyers D. Anthracycline-induced cardiomyopathy. **Postgrad Med**2008 Nov; 120(4):67-72.
- [48] Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. **Semin Oncol**2006 Jun; 33(3 Suppl 8):S2-7.
- [49] Gianni L, CE M. The role of free radical formation in the cardiotoxicity of anthracycline. In: M. MF, M.D. G, J.L. S, editors. Cancer treatment and the heart. Balitmore: Johns Hopkins University Press; 1992. p. 9 - 46.
- [50] Xu X, Persson HL, Richardson DR. Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. **Mol Pharmacol**2005 Aug; 68(2):261-71.
- [51] Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. **J Clin Oncol**1997 Apr; 15(4):1318-32.
- [52] Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. **Pharmacol Rev**2004 Jun; 56(2):185-229.
- [53] Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoyek S, Aksoy S, et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. **Ann Oncol**2005 May; 16(5):798-804.
- [54] Erkus B, Demirtas S, Yarpuzlu AA, Can M, Genc Y, Karaca L. Early prediction of anthracycline induced cardiotoxicity. **Acta Paediatr**2007 Apr; 96(4):506-9.
- [55] Germanakis I, Kalmanti M, Parthenakis F, Nikitovic D, Stiakaki E, Patrianakos A, et al. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. **Int J Cardiol**2006 Apr 4; 108(2):212-5.
- [56] Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. **J Clin Oncol**2005 May 1; 23(13):2900-2.
- [57] Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. **J Clin Oncol**2004 Mar 1; 22(5):820-8.

- [58] Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. **Am J Clin Pathol**2008 Nov; 130(5):688-95.
- [59] Meinardi MT, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, de Vries EG, Sleijfer DT. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. **Cancer Treat Rev**1999 Aug; 25(4):237-47.
- [60] Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Radionuclide Imaging)--developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. **J Nucl Cardiol**1995 Mar-Apr; 2(2 Pt 1):172-92.
- [61] Lipshultz SE, Sanders SP, Goorin AM, Krischer JP, Sallan SE, Colan SD. Monitoring for anthracycline cardiotoxicity. **Pediatrics**1994 Mar; 93(3):433-7.
- [62] Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. **Pediatrics**1992 May; 89(5 Pt 1):942-9.
- [63] Wallace KB, Hausner E, Herman E, Holt GD, MacGregor JT, Metz AL, et al. Serum troponins as biomarkers of drug-induced cardiac toxicity. **Toxicol Pathol**2004 Jan-Feb; 32(1):106-21.
- [64] Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. **Ann Hematol**2003 Apr; 82(4):218-22.
- [65] Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. **Circulation**1997 Oct 21; 96(8):2641-8.
- [66] Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, Rifai N, Chadwick D, Takeda K, et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. **J Clin Oncol**1999 Jul; 17(7):2237-43.



- [67] Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. **Ann Oncol**2002 May; 13(5):710-5.
- [68] Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. **Circulation**2004 Jun 8; 109(22):2749-54.
- [69] Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. **J Am Coll Cardiol**2000 Aug; 36(2):517-22.
- [70] Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. **N Engl J Med**1998 Jul 30; 339(5):321-8.
- [71] Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, Nakamura S, Takeshima M, Takamatsu H, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. **Acta Haematol**2000; 104(4):158-63.
- [72] Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Remes J, Vuolteenaho O, Hartikainen J. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. **Eur J Haematol**1999 Feb; 62(2):135-41.
- [73] Daugaard G, Lassen U, Bie P, Pedersen EB, Jensen KT, Abildgaard U, et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. **Eur J Heart Fail**2005 Jan; 7(1):87-93.
- [74] Poutanen T, Tikanoja T, Riikonen P, Silvast A, Perkkio M. Long-term prospective follow-up study of cardiac function after cardiotoxic therapy for malignancy in children. **J Clin Oncol**2003 Jun 15; 21(12):2349-56.
- [75] Vanderheyden M, Bartunek, Claeys G, Manoharan G, Beckers JF, Ide L. Head to head comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in patients with/without left ventricular systolic dysfunction. **Clin Biochem**2006 Jun; 39(6):640-5.
- [76] Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of

patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. **Clin Chem**2006 Aug; 52(8):1528-38.

- [77] Yeo KT, Dumont KE, Brough T. Elecsys NT-ProBNP and BNP assays: are there analytically and clinically relevant differences? **J Card Fail**2005 Jun; 11(5 Suppl):S84-8.
- [78] Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. **Clin Chim Acta**2004 Mar; 341(1-2):41-8.
- [79] Tsutamoto T, Sakai H, Nishiyama K, Tanaka T, Fujii M, Yamamoto T, et al. Direct comparison of transcardiac increase in brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP and prognosis in patients with chronic heart failure. **Circ J**2007 Dec; 71(12):1873-8.
- [80] Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. **Hypertension**2000 Sep; 36(3):355-9.
- [81] Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. **Clin Chim Acta**2003 Dec; 338(1-2):107-15.
- [82] Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. **N Engl J Med**1995 Jun 29; 332(26):1738-43.
- [83] Limat S, Demesmay K, Voillat L, Bernard Y, Deconinck E, Brion A, et al. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. **Ann Oncol**2003 Feb; 14(2):277-81.
- [84] Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. **J Am Coll Cardiol**2007 Oct 9; 50(15):1435-41.
- [85] Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. **BMC Cancer**2007; 7:153.
- [86] Mavinkurve-Groothuis AM, Groot-Loonen J, Bellersen L, Pourier MS, Feuth T, Bokkerink JP, et al. Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. **Pediatr Blood Cancer**2009 Jan 6.

- [87] Perik PJ, De Vries EG, Boomsma F, van der Graaf WT, Sleijfer DT, van Veldhuisen DJ, et al. Use of natriuretic peptides for detecting cardiac dysfunction in long-term disease-free breast cancer survivors. **Anticancer Res**2005 Sep-Oct; 25(5):3651-7.
- [88] Pichon MF, Cvitkovic F, Hacene K, Delaunay J, Lokiec F, Collignon MA, et al. Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography. **In Vivo**2005 May-Jun; 19(3):567-76.
- [89] Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. **Clin Res Cardiol**2008 May; 97(5):318-26.
- [90] Schmitt K, Tulzer G, Merl M, Aichhorn G, Grillenberger A, Wiesinger G, et al. Early detection of doxorubicin and daunorubicin cardiotoxicity by echocardiography: diastolic versus systolic parameters. **Eur J Pediatr**1995 Mar; 154(3):201-4.
- [91] Chen S, Garami M, Gardner DG. Doxorubicin selectively inhibits brain versus atrial natriuretic peptide gene expression in cultured neonatal rat myocytes. **Hypertension**1999 Dec; 34(6):1223-31.
- [92] Batheja R, D T, M B. paradoxical decrease in plasma N - terminal - pro BNP (NT-pro BNP) levels in patients receiving doxorubicin chemotherapy and declining left ventricular ejection fraction (abstract) **J Am Coll Cardiol**2006;47:66a.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Previous taxane therapy

[1] yes [0] no

Other previous chemotherapy .....

Aim of chemotherapy

[1] Adjuvant [2] Neoadjuvant [3] Palliative [9] Unknown

Previous radiotherapy

[1] yes [0] no

Site  left right

Total dose ..... Gy, fraction .....

End date of last radiotherapy .....

Previous hormone therapy

[1] yes [0] no

Name of drug .....

Start date .....

End date .....

Previous surgery

[1] yes [0] no

Resection of primary site

[0]  no surgery [3]  breast conserving therapy

[1]  wide excision [4]  MRM with reconstruction

[2]  modified radical mastectomy

Resection of lymphnodes

Number LN positive .....

Total LN dissection .....

### 3. Physical examination

[0]  normal

[1]  abnormal .....

Weight .....kg Height ..... cm BSA .....m<sup>2</sup>

ECOG ..... [0-4]

Vital sign : BT..... ° c , PR ...../min , RR ...../min , BP .....mmHg

ECG

Date .....

Are there any clinically significant abnormal note in ECG?

[0]  no

[1]  yes .....

[1] Sinus tachycardia [2] Sinus bradycardia [3] Arrhythmia [4] QT  
prolong

[5] IRBBB [6] LVH by voltage

[99] Missing

Chest X ray

Date .....

Are there any clinically significant abnormal note?

[0]  no

[1]  yes ...cardiomegaly.....

[9] Missing

Cardiothoracic ration .....

LVEF by Echocardiography

Date of assessment .....

Result ..... %

Echocardiography

Structural or functional valvular abnormalities

[0]  no

[1]  yes .....

Wall motion abnormalities

[0]  no

[1]  yes .....

Laboratory analysis sample date .....

Hematology

Hb ....., Hct ....., WBC ....., ANC ....., Plt .....

Blood chemistry BUN ..... , Cr .....

4. Follow data

Wk0 date .....

Clinical CHF  Yes  No

LVEF ..... %

NT pro-BNP .....

Cardiothoracic ratio .....

Wk3 date .....

Clinical CHF  Yes  No

NT pro-BNP .....

Wk6 date .....

Clinical CHF  Yes  No

NT pro-BNP .....

Wk9 date .....

Clinical CHF  Yes  No

NT pro-BNP .....

Wk12 date .....

Clinical CHF  Yes  No

LVEF ..... %

NT pro-BNP .....

Cardiothoracic ratio .....

Total dose of doxorubicin .....  $\text{mg/m}^2$

Reason for dose reduction

[0] no reduction [1] neutropenia grade III [2] N/V grade III [4] no clinical benefit



## ภาคผนวก ข

### เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระยะที่ยังไม่เกิดอาการเมื่อใช้ยาเคมีบำบัดชนิดด็อกโซลูบิซิน ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมโดยใช้ระดับเอ็นทีโพรบีเอ็นพี

วันที่ให้คำยินยอม วันที่..... เดือน ..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาง /นางสาว ..... ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย (และจะได้รับการชดเชยจาก.....)

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอ  
ยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบ  
ทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ  
สามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะ  
ผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การ  
วิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ใน  
อนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในเอกสารยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้น  
จากการวิจัยหรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมใน  
โครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความ  
ยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย  
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน  
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

## ภาคผนวก ก

### เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย (Information sheet for research volunteer)

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาข้างเคียงต่อระบบหัวใจในระยะที่ยังไม่เกิดอาการเมื่อใช้ยาเคมีบำบัดชนิดคืออกโซลูบิซิน ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมโดยใช้ระดับเอ็นทีโพรบีเอ็นพี  
ผู้สนับสนุนการวิจัย ได้รับการสนับสนุน ชุมน้ำยาตรวจ NT-pro BNP จากบริษัท โรช ไคแอกโนสติกส์ (ประเทศไทย) จำกัด

#### แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ นพ.อรรถพร กิตติวรารุณี

ที่อยู่ 1873, รพ.จุฬาลงกรณ์, ถ.พระราม 4, แขวงปทุมวัน, เขตปทุมวัน, กทม. 10330

เบอร์โทรศัพท์ (ที่ทำงาน) 02-2564533

#### เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัยอย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

#### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ ศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ NT-pro BNP ที่เปลี่ยนแปลงว่าสามารถบ่งบอกถึงความเป็นพิษต่อหัวใจในระยะที่ยังไม่มีอาการ (Asymptomatic LVEF decrease) จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (ในประเทศไทย) คือ 30 คน

#### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำ วิจัยนัดหมาย คือ .....เพื่อ ตรวจสุขภาพร่างกายอย่างละเอียด ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 3 เดือน และมาพบแผนวิจัยหรือแพทย์ผู้รักษาร่วมในโครงการวิจัยทั้งสิ้น 5 ครั้ง

การวิจัยเป็นการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามะเร็งเต้านมตามมาตรฐานการรักษาในปัจจุบันที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่มียาคืออกโซลูบิซินร่วมด้วยโคลฟอสฟามาย โดยให้ทั้งหมด 4 ครั้ง ห่างกันครั้งละ 3 สัปดาห์ โดยเก็บตัวอย่างเลือดมาตรวจ NT-pro BNP, troponin-T, CK-MB ก่อนการให้ยาเคมีบำบัดในสองครั้งแรก และหลังจากได้ยาเคมีบำบัดครบทุกครั้ง ซึ่งในการให้ยาเคมีบำบัดต้องมีการเจาะเลือดตรวจก่อนทุกครั้งเป็นปกติ ทางผู้วิจัยขอตัวอย่างเลือดเพิ่มจากการเจาะเลือดครั้งนั้นๆ เพิ่ม ครั้งละ 4 ml , นอกจากนี้จะมีการประเมินการทำงานของหัวใจด้วย echocardiogram 2 ครั้ง ที่ก่อนได้รับยาคืออกโซลูบิซิน และหลังได้รับยาครบแล้วอย่างน้อย 3 สัปดาห์

### **ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบเพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยา อื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์หรือซื้อยาจากร้านขายยา หากไม่ได้รับอนุญาตจากแพทย์ในระหว่างอยู่ในโครงการวิจัย

### **ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด**

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ซ้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และ โอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

### **ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน**

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย แพทย์ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที

### **การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง**

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน หากอาการต่างดังกล่าวเป็นผลจาก การเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสม โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

## ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้สามารถเฝ้าระวังผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจจากการรักษาโรคมะเร็งเต้านมและอาจลดความรุนแรงของโรคที่เป็นผลข้างเคียงจากการรักษาได้ถ้าพบตั้งแต่ในระยะที่ไม่มีอาการ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยไม่มีสิทธิในการรักษาใดๆ ทางผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการทำการตรวจ Echocardiogram 2 ครั้ง / คน

สำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยที่มีสิทธิการรักษาอย่างใดอย่างหนึ่งสามารถเบิกค่าตรวจ Echocardiogram ได้ตามสิทธิ์เนื่องเป็นการตรวจตามมาตรฐาน ส่วนค่าตรวจเลือด NT-pro BNP, Troponin-T, CK-MB ทุกครั้ง ทางผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบ

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากการตรวจเลือดในการวิจัยเป็นสิ่งที่เกินกว่ามาตรฐาน ดังนั้นจึงควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ

## ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมโครงการวิจัย

สิ่งที่ท่านควรปฏิบัติคือ

- ท่านต้องให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่แพทย์ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง

- ท่านต้องแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

- ห้ามท่านใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่แพทย์ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา หรือการซื้อยาจากโบสถ์แพทย์ ที่ไม่ได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำวิจัย

- ท่านต้องแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

- ท่านต้องนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่หลีกเลี่ยงการรับประทานมาให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่มาพบ

## อันตรายที่อาจเกิดขึ้นในโครงการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ผู้สนับสนุนโครงการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน การเซ็นชื่อในเอกสารฉบับนี้ ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละ

สิทธิทางกฎหมาย ตามปกติที่ท่านพึงมีในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นพ.อรรณพ กิตติวราวุฒิ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

### **การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่ให้ความร่วมมือ และไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัย
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการที่เข้าได้กับภาวะหัวใจวายซึ่งจำเป็นต้องหยุดยาเคมีบำบัด

### **การปกป้องรักษาข้อมูลของอาสาสมัคร**

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยมีสิทธิ์สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่าน ได้ตลอดเวลาแม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ อาคารวอรวานิช ชั้น 4 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถ.พระราม 4 แขวงลุมพินี เขตปทุมวัน กทม.10330 (หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

### **สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้ร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย

4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่าน รวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับความทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับความทราบว่า การยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถถอนตัวจากโครงการ โดยไม่ได้รับผลเสียใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านมีข้อปัญหาทางด้านจริยธรรมการวิจัย สามารถติดต่อได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 10-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ง

### **Left ventricular systolic dysfunction Cardiac Toxicity Criteria (NCI-CTC version 2.0)**

Toxicity Grade	Features
I	Asymptomatic decline of resting EF $\geq$ 10% but <20% of Baseline value, shortening fraction (SF) <30 – 24%
II	Asymptomatic but resting EF less than LLN for laboratory or Decline of resting EF of $\geq$ 20% of baseline value; <24% SF
III	CHF responsive to treatment
IV	Severe or refractory CHF or requiring intubation
V	Death

Abbreviations: LVEF, left ventricular ejection fraction; NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; LLN, lower limit of normal; CHF, Congestive heart failure

Performance status ใช้หลักเกณฑ์ตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

#### **ECOG PERFORMANCE STATUS\***

Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead



## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นายอรรณพ กิตติวรารุติ

วันเดือนปีเกิด 11 มิถุนายน พ.ศ.2521 จังหวัดชลบุรี

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2539 – 2545

แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ 2545 – 2546

แพทย์ประจำโรงพยาบาลตระการพืชผล 2546 – 2548

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2545

ประกาศนียบัตรวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์คลินิก 2549

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย