



นายธนานันท์ ธเนศวรอนันต์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Mr. Tananun Tanesuan-anant

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
FACULTY OF MEDICINE
Chulalongkorn University
Academic Year 2020
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

โดย

นายธนานันท์ ฐเนศวรอนันต์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

อาจารย์ แพทย์หญิงปิยะดา สิทธิเดชไพบูลย์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

อาจารย์ แพทย์หญิงณิชา สมหล่อ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงปวีณา สุสันฐิตพงษ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ แพทย์หญิงปิยะดา สิทธิเดชไพบูลย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ แพทย์หญิงณิชา สมหล่อ)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงเลลानी ไพฑูรย์พงษ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ แพทย์หญิงกุลธิดา มณีนิล)



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6270037530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD:

Tananun Tanesuan-anant : Impact of nutritional status on treatment outcome in patients with non-small cell lung cancer receiving immunotherapy. Advisor: PIYADA SITTIDEATPHAIBOON, M.D. Co-advisor: Nicha Somlaw, M.D.

Background and purpose: Immunotherapy with the programmed death receptor-1/ligand-1 (PD-1/PD-L1) antibody has been changed the landscape treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). However, there are limited data on biomarkers which can predict treatment response to immunotherapy. Recent research suggests that body mass index (BMI) is associated with response to immunotherapy. Here we investigated the association of the nutrition status using Patient-Generated Subjected Global Assessment (PG-SGA) and other nutritional parameters with immunotherapy response NSCLC patients.

Methods: In this prospective cohort study, patients with metastatic NSCLC treated with immunotherapy were enrolled. The nutrition status was determined according to PG-SGA at baseline and 12 weeks following treatment. The body composition was also determined using bioelectrical impedance analysis (BIA), and blood for nutrition parameters were collected. Dietary intakes by food records were analyzed using INMUCAL-N program. Cox regression analysis and log-rank tests were used to determine the association of nutrition status by PG-SGA with treatment outcomes in terms of progression-free survival (PFS).

Results: The study included 20 patients with 18 patients (90%) were malnutrition assessed by PG-SGA. Median follow-up time was 7 months. Patients with normal nutrition status (PG-SGA A) was significant longer PFS than those with malnutrition (PG-SGA B and C) ($P = 0.03$). The association between PFS and other factors were significantly improved survival outcome in BMI ≥ 18.5 and association with neutrophil to lymphocyte ration (NLR), pre-albumin and high sensitivity C-Reactive protein (hs-CRP) subgroup.

Conclusions: Nutritional status was assessed by PG-SGA associated with treatment outcome of immunotherapy in advanced stage non-small cell lung carcinoma patients. Malnutrition assessed by PG-SGA had trend to poorer treatment outcome in progression-free survival.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2020

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

อาจารย์ พญ. ปิยะดา สิทธิเดชไพบูลย์ อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์, อาจารย์ พญ. ณิชาสมลหล่อ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ ที่ได้ให้ความรู้และคำแนะนำที่เป็นประโยชน์แก่ผู้วิจัยมาโดยตลอด รวมถึงเจ้าหน้าที่หน่วยมะเร็งวิทยาและเจ้าหน้าที่หน่วยโภชนาการ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยทุกท่าน

ผศ.พญ. ปวีณา สุสันฐิตพงษ์ ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์, รศ.พญ. เลลानी ไพฑูรย์พงษ์ และ อาจารย์ พญ. กุลธิดา มณีนิล กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ให้ความรู้แนวทางการวิจัยและข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณครอบครัวของข้าพเจ้า ขอบคุณเพื่อนแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ที่ให้ความช่วยเหลือข้าพเจ้ามาโดยตลอด

ธนานันท์ ธเนศวรอนันต์

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (BACKGROUND AND RATIONALE).....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (RESEARCH QUESTION).....	4
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (OBJECTIVE).....	4
1.4 สมมุติฐาน (HYPOTHESIS).....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (CONCEPTUAL FRAMEWORK).....	5
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (ASSUMPTION).....	5
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (OPERATIONAL DEFINITION).....	5
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	6
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	6
บทที่ 2.....	7
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
บทที่ 3.....	9

3.1 รูปแบบการวิจัย (RESEARCH DESIGN).....	9
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (RESEARCH METHODOLOGY)	9
3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation).....	10
3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	11
3.6 การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION).....	13
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (DATA ANALYSIS).....	14
3.8 ปัญหาทางจริยธรรม (ETHICAL CONSIDERATIONS)	14
3.9 ข้อจำกัดทางการวิจัย (LIMITATION)	15
บทที่ 4	16
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา	16
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	17
4.3 ผลการศึกษาวิจัย.....	19
บทที่ 5	28
5.1 อภิปรายผลการศึกษา	28
5.2 สรุปผลการศึกษา	30
5.3 ข้อดีของการศึกษานี้.....	30
5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้.....	30
5.5 ข้อเสนอแนะ	30
ภาคผนวก.....	31
แบบบันทึกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	31
แบบประเมินภาวะทางโภชนาการ Patient-Generated Subjective Global Assessment	39
แบบบันทึกการรับประทานอาหาร (Food diary).....	41
บรรณานุกรม.....	44
ประวัติผู้เขียน.....	48



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยที่เกี่ยวข้องของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ.....	18
ตารางที่ 2 แสดงการวิเคราะห์ univariate และ multivariate ของระยะเวลาปลอดโรคและระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาภูมิคุ้มกัน	21
ตารางที่ 3 แสดงประสิทธิภาพการรักษา อัตราการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการควบคุมโรคของการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัด	23
ตารางที่ 4 แสดงปริมาณมวลกล้ามเนื้อและไขมันในแต่ละกลุ่มภาวะทางโภชนาการ	24
ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลพลังงานและจำแนกสารอาหารที่รับประทานด้วยโปรแกรม INMUCAL-N	25
ตารางที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของสถานะทางโภชนาการที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์.....	26

สารบัญภาพ

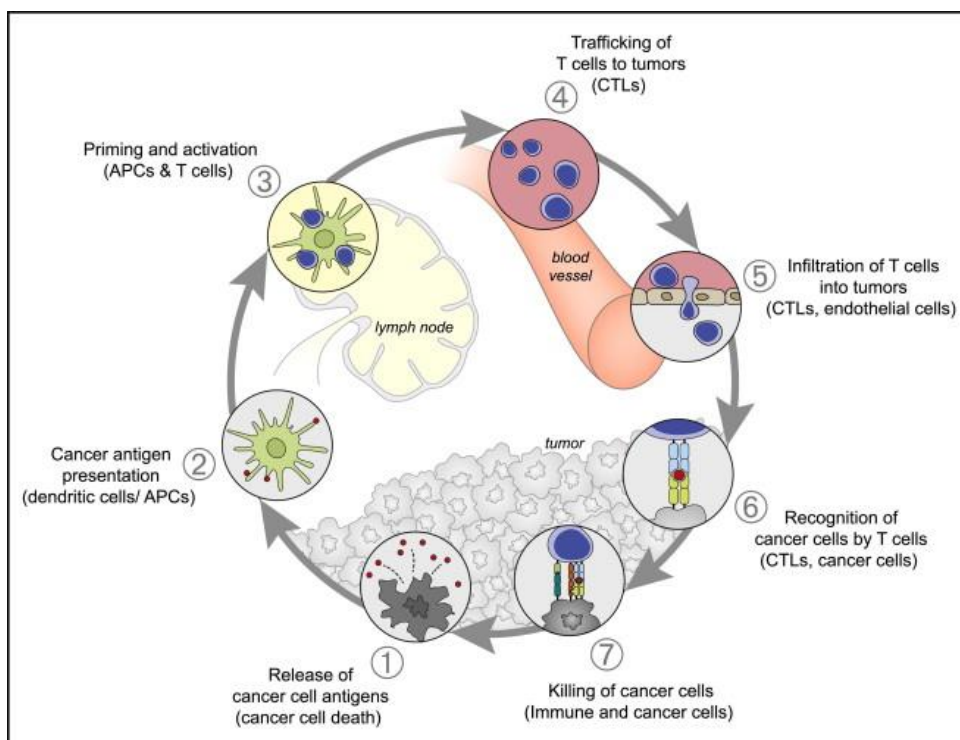
	หน้า
รูปที่ 1 แสดงวงจรของมะเร็งและภูมิคุ้มกัน (cancer immunity cell cycle) ⁽¹⁾	2
รูปที่ 2 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
รูปที่ 3 แสดงขั้นตอนการเก็บข้อมูลในงานวิจัย	13
รูปที่ 4 แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัคร เข้าร่วมโครงการวิจัย.....	16
รูปที่ 5 กราฟ Kaplan-Meier survival curve แสดงระยะเวลาของการปลอดโรค(PFS)และ ระยะเวลาการรอดชีวิต(OS) จำแนกในแต่ละกลุ่มของภาวะทางโภชนาการ (PG-SGA group) และ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะลุกลามแพร่กระจายที่รักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด ...	20
รูปที่ 6 แผนภูมิกราฟแท่งแสดงการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด.....	23
รูปที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนของโภชนาการที่เวลา 12 สัปดาห์.....	27

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (BACKGROUND AND RATIONALE)

การรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กในระยะแพร่กระจายได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวเร็ว จึงมีผลกระทบต่อเซลล์ปกติของร่างกาย เช่น เซลล์เม็ดเลือด เซลล์เยื่อหู เป็นต้น ทำให้มีผลข้างเคียงต่อการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ ต่อมาเป็นการนำยามุ่งเป้า (targeted therapy) ซึ่งออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งโดยเฉพาะ มีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีกว่า และมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาเคมีบำบัด แต่จำเป็นต้องมีเป้าหมายของเซลล์มะเร็งที่มีความจำเพาะต่อยา กลุ่มนี้ ซึ่งพบประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยมะเร็งปอด และในปัจจุบันได้มีการพัฒนายากลุ่มใหม่ที่เรียกว่า ยาภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) โดยอาศัยความรู้และความเข้าใจพื้นฐานของวัฏจักรมะเร็งและภูมิคุ้มกันของร่างกาย⁽¹⁾ (cancer immunity cell cycle) โดยมีการกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันต้านมะเร็งอย่างเป็นขั้นตอน ดังรูปที่ 1 ยาภูมิคุ้มกันบำบัดที่มีการนำมาใช้ในการรักษาเซลล์มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ไปที่ขั้นตอนของการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาว T cells ให้สามารถออกฤทธิ์กำจัดเซลล์มะเร็ง (priming and activation) โดยอาศัยโปรตีนที่สำคัญในการควบคุมการเกิดภูมิคุ้มกันต้านทานคือ Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) ซึ่งภาวะปกติจะทำงานโดยการส่งสัญญาณยับยั้งการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาว T Cells ในต่อมน้ำเหลืองไม่ให้เกิดการกระตุ้นมากเกินไปจนความจำเป็น เมื่อให้ยาที่ออกฤทธิ์ต้าน CTLA-4 (Anti CTLA-4) เข้าไปจับกับ CTLA-4 ทำให้ไม่สามารถส่งสัญญาณยับยั้งการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาว T cells จึงเกิดการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาว T cells ให้ทำงานเพิ่มมากขึ้นโดยไม่จำเพาะต่อแอนติเจน อีกขั้นตอนหนึ่งของการใช้ยาภูมิคุ้มกันบำบัดในการรักษาเซลล์มะเร็งคือการกระตุ้นการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาว T cells ที่เป็นเซลล์ออกฤทธิ์ (T effector, T eff) ตรงตำแหน่งที่เข้าสู่เนื้อเยื่อมะเร็ง โดยอาศัยโปรตีน programmed cell death ligand 1 (PD-L1) ในเนื้อเยื่อมะเร็ง⁽²⁾ และ programmed cell death 1 (PD-1) ที่อยู่บนผิวของเซลล์ออกฤทธิ์ (T eff) ทำหน้าที่เป็น immune-modulator การปรับปฏิกริยาระหว่าง PD-L1 และ PD-1 โดยการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ต้าน PD-L1 (Anti PD-L1) และ/หรือยาที่ออกฤทธิ์ต้าน PD-1 (Anti PD-1) ทำให้เซลล์มะเร็งที่มีแอนติเจนสามารถจับกับตัวรับสัญญาณบนผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาว T cells และเกิดการทำลายเซลล์มะเร็งในที่สุด การใช้ยาภูมิคุ้มกันบำบัดในการรักษาเซลล์มะเร็งปอดจะออกฤทธิ์ต่อเซลล์ภูมิคุ้มกันของร่างกายให้สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งได้จำเพาะและมีผลตอบสนองต่อการรักษาได้ยาวนาน อย่างไรก็ตามมีเพียงร้อยละ 10 ของผู้ป่วยมะเร็งปอดที่จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่มนี้



รูปที่ 1 แสดงวงจรของมะเร็งและภูมิคุ้มกัน (cancer immunity cell cycle) ⁽¹⁾

ปัจจุบันพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดประกอบไปด้วยหลายปัจจัย เช่น PD-1 หรือ PD-L1 expression ซึ่ง PD-1 เป็น check point molecule ที่อยู่บนผิวของเม็ดเลือดขาวชนิด T cell โดยเฉพาะอย่างยิ่ง CD8⁺ ซึ่งจะทำงานจับกับโมเลกุลอีกชนิดที่เรียกว่า PD-L1 ซึ่งอยู่เซลล์บนอื่นรวมทั้งบนเซลล์มะเร็งด้วย โดยพบว่าเซลล์มะเร็งที่มีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD8⁺ รุมล้อมอยู่มากจะตอบสนองต่อยาที่ไปยับยั้ง PD-1 ได้ดี, จำนวนการกลายพันธุ์ในก้อนมะเร็ง (Tumor Mutation burden ,TMB) เป็นอีกหนึ่งปัจจัยในการตอบสนองต่อยาภูมิคุ้มกันบำบัด กล่าวคือการทำลายเซลล์มะเร็งที่มีการกลายพันธุ์มากขึ้นก็มีโอกาสที่จะสร้างเนโอแอนติเจน (Neoantigen) มากขึ้นซึ่งมีลักษณะที่แตกต่างจากเนื้อเยื่อของร่างกายปกติและกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ไปจัดการกับก้อนมะเร็งได้ดีขึ้น เช่น การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ได้รับยา nivolumab ร่วมกับ ipilimumab เปรียบเทียบกับการได้รับยาเคมีบำบัด ⁽³⁾ พบว่าในผู้ป่วยที่มีจำนวนการกลายพันธุ์ในก้อนมะเร็งสูง (high TMB) มีระยะเวลาเฉลี่ยของการปลอดโรค (PFS) ที่ยาวนานกว่ากลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ในก้อนมะเร็งต่ำ (low TMB)

การสูบบุหรี่เป็นความเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งปอดและยังมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ(systematic review) รวบรวมมาทั้งสิ้น 68 ฉบับ⁽⁴⁾ โดยในงานวิจัย 3 ใน 9 ฉบับรายงานว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบค่าการแสดงออกของ PD-L1 สูงมากกว่า 50% (high PD-L1 > 50%) คือกลุ่มผู้ป่วยที่ยังคงสูบบุหรี่ (current smoker) หรือเคยสูบบุหรี่ (ever smoker) มาก่อน และมีหนึ่งงานวิจัย⁽⁵⁾ ที่มีการดูข้อมูลเปรียบเทียบการตอบสนองของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กด้วยยา Pembrolizumab ในผู้ป่วยที่เคยสูบบุหรี่ในอดีต (former smoker) กับผู้ป่วยที่ยังคงสูบบุหรี่ (current smoker) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม former smoker อัตราการตอบสนองของการรักษาโดยรวม (Overall response rate ,ORR) ที่ดีกว่าระยะเวลาของการปลอดโรค(PFS) และระยะเวลาการรอดชีวิต (overall survival; OS) ที่ยาวนานกว่ากลุ่ม current smoker รวมทั้งยังพบว่าผู้ป่วยที่หยุดสูบบุหรี่เมื่อรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่า

ภาวะทางโภชนาการก็เป็นอีกหนึ่งสิ่งสำคัญในการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดเช่นกัน โดยพบว่าภาวะผอมหนังหุ้มกระดูก (cancer cachexia) คือภาวะที่มีการสูญเสียมวลของกล้ามเนื้อในร่างกายจากหลายปัจจัยซึ่งไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการให้สารอาหารตามแบบแผนปกติ ซึ่งสามารถพบได้ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ทำให้เกิดสภาวะแวดล้อมของภูมิคุ้มกันที่มีทำงานน้อยลง (immunosuppressive environment) จากการที่มีภาวะการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic inflammation) โดย Pro-inflammatory cytokines จะถูกกระตุ้นจากตัวเซลล์มะเร็งโดยตรงและจากภาวะสูญเสียกล้ามเนื้อโดยทางอ้อม ซึ่งเป็นผลมาจากภาวะ cancer cachexia นำมาสู่การอักเสบเรื้อรังและเกิดการทำงานของภูมิคุ้มกันที่บกพร่องในที่สุด โดยพบว่าจะมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดลดลง จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังและมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กโดยการใช้ยา Pembrolizumab (Anti PD-1) พบว่าในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยและมีระดับอัลบูมิน (albumin) ในเลือดต่ำ ซึ่งบ่งบอกถึงภาวะ cancer cachexia นั้นมีการตอบสนองต่อยา Pembrolizumab ที่ไม่ดี และมีระยะเวลาการรอดชีวิตสั้นกว่า⁽⁶⁾ อธิบายจากการที่มีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำนั้น ทำให้เกิดการกวาดล้างในพลาสมา (plasma clearance) ที่สูงขึ้น จึงทำให้การออกฤทธิ์และการตอบสนองต่อการใช้ยาภูมิคุ้มกันบำบัดลดลง แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานทางการแพทย์ที่ชัดเจนมาอธิบายว่าภาวะทุพโภชนาการ มีผลทำให้การตอบสนองต่อยาภูมิคุ้มกันบำบัดแยกลงหรือไม่

จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้เพื่อศึกษาผลของภาวะทางโภชนาการต่อการตอบสนองของการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก

1.2 คำถามของการวิจัย (RESEARCH QUESTION)

คำถามหลัก (PRIMARY RESEARCH QUESTION)

- สถานะทางโภชนาการที่แตกต่างกัน มีผลกระทบต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กหรือไม่

คำถามรอง (SECONDARY RESEARCH QUESTION)

- รูปแบบของอาหารมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (OBJECTIVE)

วัตถุประสงค์หลัก :

- เพื่อประเมินระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปราศจากความก้าวหน้า (progression-free survival, PFS) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ได้รับการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดในสถานะทางโภชนาการที่แตกต่างกัน

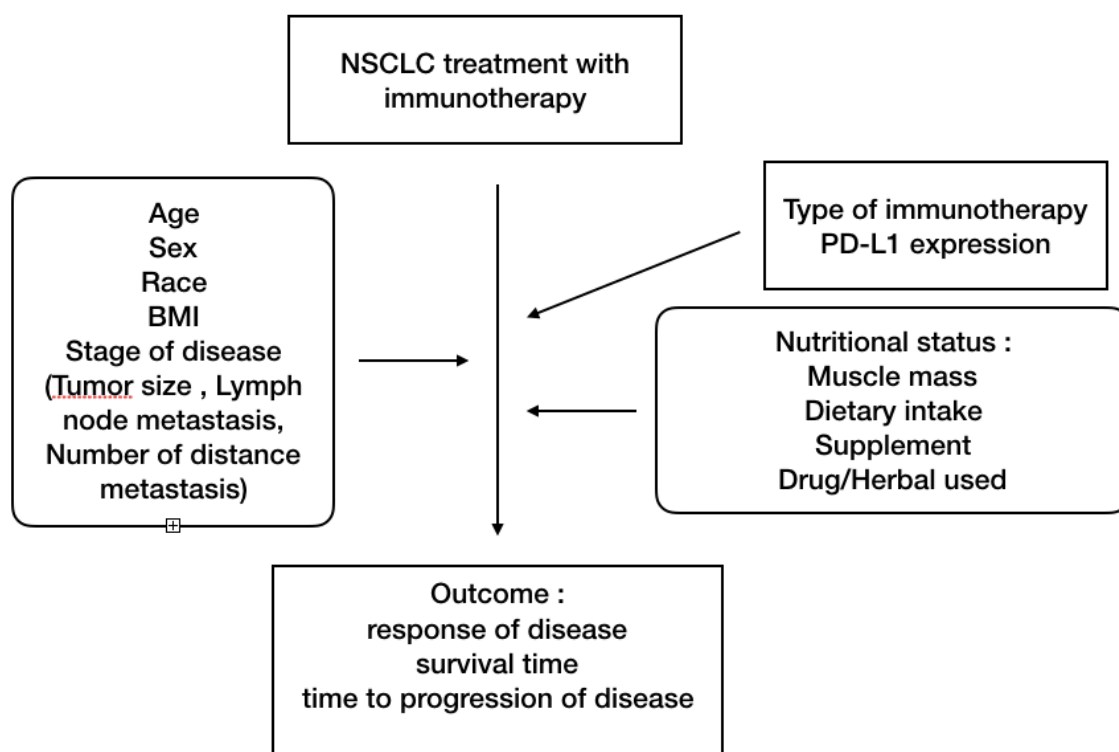
วัตถุประสงค์รอง :

- เพื่อประเมินอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival ,OS) , อัตราการตอบสนอง (objective response rate ,ORR) ต่อยาภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่มีสถานะทางโภชนาการที่แตกต่างกันและรูปแบบอาหารที่รับประทานที่แตกต่างกัน

1.4 สมมุติฐาน (HYPOTHESIS)

- ระดับของภาวะทุโภชนาการจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดน้อยกว่าภาวะโภชนาการปกติ

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (CONCEPTUAL FRAMEWORK)



รูปที่ 2 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (ASSUMPTION)

- ไม่มี

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (OPERATIONAL DEFINITION)

- **Nutrition status** ประเมินโดยใช้แบบประเมิน scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มได้แก่ ภาวะโภชนาการปกติ (คะแนน 0-1 หรือ PG-SGA A) ภาวะทุโภชนาการปานกลาง (คะแนน 2-8 หรือ PG-SGA B) และภาวะทุโภชนาการรุนแรง (คะแนนตั้งแต่ 9 ขึ้นไป หรือ PG-SGA C)
- **Immunotherapy** ได้แก่ ยาภูมิคุ้มกันบำบัดในกลุ่ม Immune checkpoint inhibitors ซึ่งได้แก่ยาที่ออกฤทธิ์ต้าน CTLA-4 (Anti CTLA-4) [Ipilimumab] และยาที่ออกฤทธิ์ต้าน PD-L1 (Anti PD-L1) และ/หรือยาที่ออกฤทธิ์ต้าน PD-1 (Anti PD-1) [Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab และ Durvalumab]

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

เป็นการศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับสถานะทางโภชนาการและการรับประทานอาหารเพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยความสัมพันธ์ที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

อาจได้จำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไป เนื่องจากอาจมีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดอย่างจำกัด และอาจมีผู้ป่วยสูญหายระหว่างการศึกษา การแก้ไข คือ ต้องสร้างความสัมพันธ์ สร้างแรงจูงใจที่ดีให้กับผู้ป่วย ให้ข้อมูลที่ชัดเจนเพื่อให้ผู้ป่วยเห็นความสำคัญของงานวิจัย และติดตามสอบถามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากข้อมูลการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ของสถานะทางโภชนาการกับยาภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดจำนวน 117 รายใน Monter cancer center ประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2014 ถึง 2017⁽⁷⁾ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่ม จากการวัดดัชนีมวลกาย (Body Mass Index, BMI) คือ น้ำหนักตัวต่ำกว่าเกณฑ์ (BMI < 18.5), น้ำหนักตัวปกติตามเกณฑ์ (BMI of 18.5 to < 25), น้ำหนักตัวมากกว่าเกณฑ์ (BMI 25 to 30) หรือภาวะอ้วน (obese, BMI > 30) โดยผลลัพธ์คือระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (OS) และระยะเวลาการปลอดโรค (PFS) พบว่ามีเพียงร้อยละ 20 ถึง 25 ในผู้ป่วยที่สามารถอธิบายปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองของการรักษา โดยผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน (obesity) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มประสิทธิภาพของการใช้ยา Anti PD-L1 และ Anti PD-1 ในกลุ่มที่มีภาวะน้ำหนักเกิน (overweight) ที่มีค่าดัชนีมวลกาย (BMI) มากกว่า 25 และกลุ่มที่มีภาวะอ้วน (obesity) ที่มีค่าดัชนีมวลกาย (BMI) มากกว่า 30 พบว่ามีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต (median OS, mOS) และค่ามัธยฐานของการปลอดโรค (median PFS, mPFS) ยาวนานกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการทางโภชนาการ (underweight) แต่อย่างไรก็ตามการประเมินภาวะทางโภชนาการด้วยดัชนีมวลกายและระดับของอัลบูมิน (albumin) ในเลือดกับการตอบสนองต่อยาภูมิคุ้มกันบำบัดเป็นเพียงปัจจัยที่ไม่ได้มีนัยสำคัญที่สามารถวัดได้อย่างแม่นยำมากนัก

การศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในประเทศจีน⁽⁸⁾ โดยเก็บข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 495 รายที่เป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็กและชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะที่ 3 และ 4 (advanced lung cancer stage IIIB and IV) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ยาพุ่งเป้าและยาภูมิคุ้มกันบำบัด เกี่ยวกับภาวะทางโภชนาการและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด โดยประเมินด้วยเครื่องมือที่เป็นที่ยอมรับในการวัดภาวะทางโภชนาการของผู้ป่วยมะเร็งคือ Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) ซึ่งแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มภาวะทางโภชนาการปกติ (well-nourished, PG-SGA A score 0-1), ภาวะทุพโภชนาการระดับปานกลาง (suspected malnutrition or moderate malnutrition, PG-SGA B score 2-8) และกลุ่มภาวะทุพโภชนาการระดับรุนแรง (severe malnutrition, PG-SGA C score ≥ 9) ศึกษาผลลัพธ์คือระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (OS) ซึ่งข้อมูลการศึกษาพบว่าคะแนน PG-SGA มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ต่อระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมในการรักษามะเร็งปอดระยะลุกลาม พบว่าร้อยละ 89 ของผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการที่ควรได้รับการแก้ไข และร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการที่ต้องได้รับการแก้ไขอย่างรีบเร่ง (severe malnutrition, PG-SGA score ≥ 9) มีการตอบสนองต่อการ

รักษาที่ด้อยกว่าและมีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตที่ต่ำกว่า โดยปัจจัยอื่นๆที่สัมพันธ์กับภาวะทุพโภชนาการคือ อายุ, เพศ, ผลทางพยาธิวิทยา, ระยะของโรค, การสูบบุหรี่, ดัชนีมวลกาย, ภาวะโลหิตจาง, ระดับอัลบูมิน (albumin) และ พรีอัลบูมิน (pre-albumin) ในเลือด แต่จากการศึกษาไม่ได้จำเพาะเจาะจงต่อกลุ่มการรักษาโดยการใช้ยาภูมิคุ้มกันบำบัด ซึ่งต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยโรคมะเร็งผิวหนัง (melanoma) ก็กับการรับประทานอาหารและการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด (Anti PD-1) จำนวน 113 ราย⁽⁹⁾ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 46 รายที่รับประทานอาหารที่มีไฟเบอร์สูง (high fiber diet) ผักและผลไม้ อย่างน้อย 5 ครั้งต่อวัน มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด (Anti PD-1) ที่ดีกว่า โดยไม่สัมพันธ์กับอายุ, เพศ หรือดัชนีมวลกาย (BMI) และยังพบอีกว่าผู้ป่วยที่รับประทานอาหารที่มีปริมาณน้ำตาลสูงหรือเนื้อสัตว์ที่ผ่านกระบวนการปรุงแล้ว จะมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดที่ต่ำกว่า แต่อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้กล่าวว่าการศึกษาวิจัยนั้นยังมีจำนวนประชากรที่น้อยและยังต้องการข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติม จึงควรมีการศึกษาและเก็บข้อมูลต่อไป

ปัจจัยที่พบว่าการรับประทานอาหาร ดัชนีมวลกาย ภาวะแวดล้อม ยา สภาวะทางจิต ซึ่งเป็นปัจจัยภายนอกที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ โดยส่วนประกอบของอาหารและลักษณะของการรับประทานก็มีผลต่อการตอบสนองของการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด

เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ยังไม่มีการศึกษาแบบไปข้างหน้า หรือ prospective study และขาดการประเมินทางโภชนาการด้วยวิธีที่ได้มาตรฐาน อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาถึงรูปแบบอาหารที่รับประทานในคนไทยถึงผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

บทที่ 3

3.1 รูปแบบการวิจัย (RESEARCH DESIGN)

เป็นการวิจัยแบบการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบไปข้างหน้า (Prospective cohort study) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่โรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กในระยะลุกลามแพร่กระจาย (Advance staged Non-small cell lung carcinoma) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด (Immunotherapy)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (RESEARCH METHODOLOGY)

ประชากร (POPULATION) และตัวอย่าง (SAMPLE)

1) ประชากร (POPULATION)

- ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ได้รับการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด
- ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา

2) เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยทุกรายที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี
- ผู้ป่วยรายใหม่หรือผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะที่ 4 โดยใช้เกณฑ์ของ American Joint Committee on Cancer classification, 8th edition ที่ได้รับการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด
- มีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยายืนยันว่าเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก
- สามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้ และสามารถมาตรวจติดตามได้อย่างต่อเนื่อง

3) เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

- เป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็กผสมกับเซลล์ไม่เล็ก
- มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR หรือความผิดปกติของยีน ALK ร่วมด้วย
- ผู้ป่วยวินิจฉัยมะเร็งชนิดอื่นร่วมด้วยขณะวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ยกเว้นเป็นมะเร็งผิวหนังที่ไม่ใช่ชนิด melanoma หรือโรคหายขาดจากมะเร็งอย่างน้อย 5 ปี
- หยุดการรักษาด้วยสาเหตุต่าง ๆ เช่น เกิดผลข้างเคียงต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด ก่อนการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

- เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาผลของระดับภาวะทุโภชนาการต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กในประเทศไทยมาก่อน จึงอาศัยข้อมูลการศึกษาวิจัยย้อนหลังจากการศึกษาของ Chung-Shien Lee และคณะ⁽⁷⁾ ผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษาคือ time-to-event โดยแบ่งกลุ่มประชากรเป็น 2 กลุ่มดังนี้ กลุ่มที่มีภาวะทุโภชนาการคือกลุ่มที่ประเมิน Score Patient-Generated Subjective Global assessment (PG-SGA) ชั้น B และ C และกลุ่มที่สอง คือกลุ่มที่มีภาวะทางโภชนาการปกติ คือกลุ่มที่ประเมิน Score PG-SGA ชั้น A Mc คือกลุ่มประชากรที่มีภาวะทุโภชนาการ มีระยะเวลารอดชีพโดยปราศจากโรค (PFS) ที่ 2.2 เดือน

Mt คือกลุ่มประชากรที่มีภาวะทางโภชนาการปกติ มีระยะเวลารอดชีพโดยปราศจากโรค (PFS) ที่ 5.2 เดือน

กำหนดให้ความเชื่อมั่นที่ 95% (ค่า $\alpha = 0.05$) และอำนาจการทดสอบ (Power) ที่ 80% (ค่า $\beta = 0.2$)

คำนวณหาขนาดตัวอย่างจากสูตร⁽¹⁰⁾

$$n = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{(b - \delta)^2 p_c p_t \Pr(\delta = 1)}$$

$$b = \log\left(\frac{\lambda_c}{\lambda_t}\right) = \log\left(\frac{\log(2)/m_c}{\log(2)/m_t}\right) = \log\left(\frac{m_t}{m_c}\right)$$

ดังนั้นจึงได้ขนาดตัวอย่าง 68 ราย

กำหนดอัตราการที่อาสาสมัครออกจากโครงการวิจัยกลางคัน (dropout rate) ร้อยละ 10 ดังนั้นขนาดตัวอย่างในการศึกษาวิจัยนี้ คือ 75 ราย

การสังเกตและการวัด (OBSERVATION AND MEASUREMENT)

- เก็บข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางคลินิกโดยใช้แบบบันทึกข้อมูล, แบบสอบถาม การตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และผลพยาธิวิทยา โดยเก็บข้อมูลก่อนได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัด ครั้งที่ 1 และครั้งที่ 4 (กล่าวคือระยะเวลาห่างกัน 9 สัปดาห์หลังได้รับยาครั้งแรก)
- การเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อวัดระดับ high sense C-Reactive Protein (hs-CRP), pre-albumin, neutrophil to lymphocyte ratio, Complete blood count (CBC), Blood urea nitrogen (BUN), Creatinine, Liver function test (LFT)

,Thyroid function test (TFT) โดยเก็บตัวอย่างเลือดก่อนได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดครั้งที่ 1 และครั้งที่ 4 (กล่าวคือระยะเวลาห่างกัน 9 สัปดาห์หลังได้รับยาครั้งแรก)

- วิเคราะห์มวลกล้ามเนื้อและมวลไขมันด้วยเครื่องมือ Bioelectrical impedance (BIA) รุ่น Inbody720 และการใช้แบบประเมิน Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), สมุดบันทึกการรับประทานอาหาร (Food diary) โดยนักโภชนาการเป็นผู้ประเมินและวิเคราะห์ข้อมูลสมุดบันทึกการรับประทานอาหาร
- วิเคราะห์รูปแบบอาหารจากสมุดบันทึกการรับประทานอาหารด้วยโปรแกรม INMU-CAL โดยรูปแบบอาหารที่วิเคราะห์เพื่อใช้เป็นปัจจัยพื้นฐานของชนิดอาหารที่รับประทานในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของภาวะทางโภชนาการ
- เก็บข้อมูลติดตามก่อนผู้ป่วยได้รับยาครั้งที่ 4 เพื่อติดตามการรักษา โดยเก็บข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลทางคลินิก แบบสอบถาม การตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและผลการตรวจทางภาพรังสีวินิจฉัย เพื่อการประเมินการดำเนินโรคมะเร็งที่กล่าวข้างต้น

3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

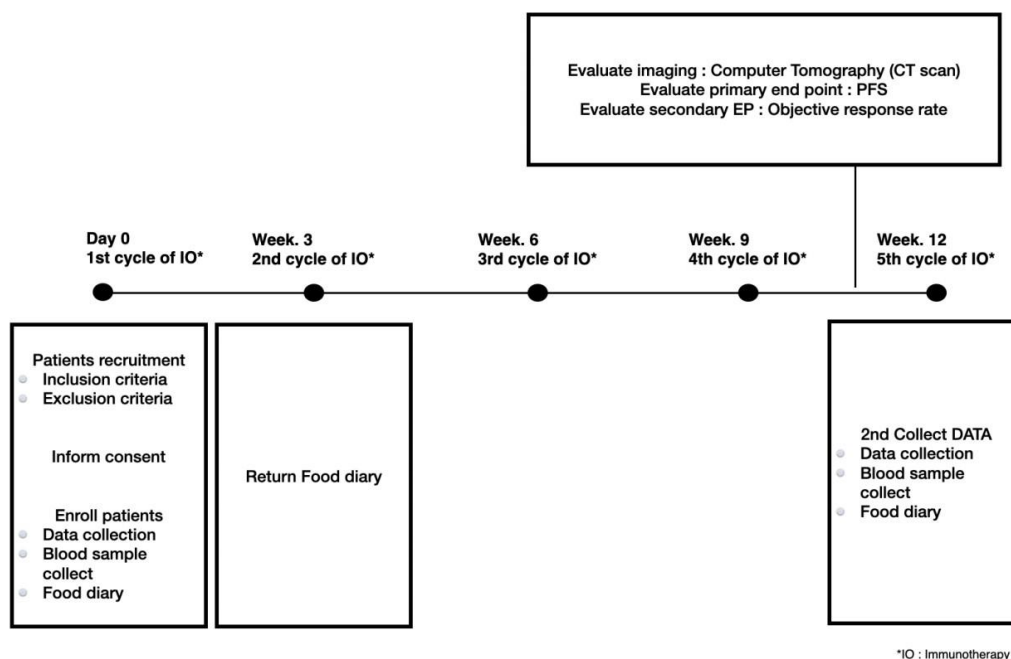
- ขั้นตอนเตรียมการ
 - ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง
 - เสนอโครงร่างงานวิจัย และขอความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 - ขออนุญาตใช้เวชระเบียนจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ก่อนเริ่มดำเนินการ
- ขั้นตอนดำเนินการ
 - ผู้ทำการวิจัยจะรวบรวมรายชื่อผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่วางแผนจะเข้ารับการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตามเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria) และเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria) ดังกล่าวข้างต้น
 - วิธีการเข้าถึงอาสาสมัครและกระบวนการขอความยินยอม
 - ผู้ทำการวิจัยจะดำเนินกระบวนการขอความยินยอม โดยติดต่ออาสาสมัครโดยตรง ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการทำวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ผู้วิจัยจะขอความยินยอมโดยสมัครใจและขออนุญาตอาสาสมัครลงนามในเอกสารให้ความยินยอมในวันที่มารับการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด

- อาสาสมัครผู้สนใจเข้าร่วมโครงการจะได้รับการให้ข้อมูล คำอธิบายเกี่ยวกับที่มา วัตถุประสงค์ของของงานวิจัย ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ประโยชน์ที่อาสาสมัคร จะได้รับ ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ตอบข้อสงสัยจนอาสาสมัครเข้าใจ และให้เวลา ตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย
- ผู้ทำการวิจัย จะทำการเก็บรวบรวมข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูล (case record form) โดยมีการประเมิน 2 ครั้งคือ ก่อนได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดครั้งที่ 1 และก่อนได้รับยา ภูมิคุ้มกันบำบัดครั้งที่ 4 (โดยมีระยะเวลาห่างกัน 9 สัปดาห์หลังจากได้ยาเคมีบำบัดครั้งที่ 1)
- ตรวจร่างกายตามแบบประเมินภาวะโภชนาการของ Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) โดยผู้วิจัย
- วัดเส้นรอบวงแขน (mid arm circumference) และไขมันบริเวณกล้ามเนื้อ Triceps เพื่อให้ได้ค่าที่ตรงกันทุกครั้ง โดยการวัดรอบวงที่แขนซ้ายที่จุดกึ่งกลาง ระหว่างเส้นตรงที่ลากจาก acromial process มายัง olecranon process โดย วางแขนสบาย งอศอกประมาณ 90 องศาโดยผู้วิจัย
- ตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานเพื่อวัดระดับ high sense C-Reactive Protein (hs-CRP), pre-albumin, neutrophil to lymphocyte ratio, Complete blood count (CBC), Blood urea nitrogen (BUN), Creatinine, Liver function test (LFT) ,Thyroid function test (TFT)
- ตรวจวิเคราะห์มวลไขมันและกล้ามเนื้อด้วยเครื่องมือ Bioelectrical impedance analysis (BIA) ด้วยเครื่อง Inbody 720 โดยได้รับการตรวจในทำยีน ใช้ระยะเวลา ประมาณ 1 นาที 30 วินาทีในการวิเคราะห์ข้อมูล
- อาสาสมัครจะได้รับสมุดบันทึกเพื่อจดบันทึกข้อมูลการรับประทานอาหาร (food diary) พร้อมรายละเอียดคำแนะนำในการบันทึก โดยได้รับคำอธิบายและแนะนำการลงบันทึก ข้อมูลจากนักโภชนาการ (dietician)
- ติดตามการรักษาในวันที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดรอบที่ 4 หรือที่ 9 สัปดาห์ เพื่อทำการเก็บข้อมูลและประเมินภาวะโภชนาการ PG-SGA รวมทั้งส่งตรวจทาง ห้องปฏิบัติการพื้นฐานและตรวจวิเคราะห์มวลไขมันและกล้ามเนื้อด้วยเครื่องมือ BIA และ ข้อมูลสมุดบันทึกการรับประทานอาหารเป็นครั้งที่ 2

- ข้อมูลทั้งหมดของผู้เข้ารับการศึกษาจะถูกบันทึกลงบนแบบบันทึกข้อมูล (case record form) และจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์เพื่อจะนำข้อมูลไปวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป โดยผู้ทำการวิจัยจะเป็นผู้รวบรวม

3.6 การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION)

- ผู้ดำเนินการวิจัยบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยตามแบบบันทึกข้อมูล
- ผู้ดำเนินการวิจัยบันทึกผลการศึกษา ได้แก่ ผลการตรวจร่างกายตามแบบประเมินภาวะโภชนาการของ PG-SGA, ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ, ผลตรวจวิเคราะห์มวลไขมันและกล้ามเนื้อด้วยเครื่องมือ BIA และผลบันทึกข้อมูลการรับประทานอาหารแล้วนำมาวิเคราะห์รูปแบบอาหารที่รับประทานด้วยโปรแกรม INMUCAL-N โดยนักโภชนาการ โดยเก็บข้อมูลก่อนได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัดครั้งที่ 1 และครั้งที่ 4 (กล่าวคือระยะเวลาห่างกัน 9 สัปดาห์หลังได้รับยาครั้งแรก)
- ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย
- ขั้นตอนการเก็บข้อมูลดังตารางแสดงรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงขั้นตอนการเก็บข้อมูลในงานวิจัย

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (DATA ANALYSIS)

- การวิเคราะห์ข้อมูลสถิติเชิงพรรณนา ซึ่งสามารถแบ่งตามประเภทของข้อมูล ดังนี้
 - ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ, ดัชนีมวลกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD) ถ้าข้อมูลมีการกระจายตัวปกติ (normal distribution) หรือแสดงเป็นค่ามัธยฐาน และค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (median \pm IQR) ถ้าข้อมูลมีการกระจายตัวไม่ปกติ (non-normal distribution)
 - ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ, ประวัติการสูบบุหรี่ แสดงผลเป็นร้อยละ
- การวิเคราะห์ข้อมูลสถิติเชิงอนุมาน เปรียบเทียบความแตกต่างในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะทุโภชนาการต่ำ (undernutrition) และกลุ่มที่มีภาวะโภชนาการเกิน (overnutrition) กับกลุ่มที่ไม่พบภาวะทุโภชนาการ (normal nutrition) การทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรเชิงปริมาณ จะใช้วิธี Student's t test หรือ Wilcoxon-Mann-Whitney test และตัวแปรเชิงคุณภาพ จะใช้วิธี Chi-square หรือ Fisher exact แล้วแต่ความเหมาะสม
- การวิเคราะห์ผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด ในรูปแบบของระยะเวลารอดชีพโดยปราศจากโรค (progression free survival, PFS) และ ระยะเวลารอดชีพโดยรวม (overall survival, OS) โดยใช้ survival analyses ด้วยวิธี Kaplan-Meier และ log-rank test คำนวณความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรแต่ละตัวกับ outcome (multivariate analysis) ด้วย Cox proportional hazards
- กำหนดค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 จะถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อค่า $p < 0.05$
- วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22

3.8 ปัญหาทางจริยธรรม (ETHICAL CONSIDERATIONS)

หลักเคารพในส่วนบุคคล

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการดำเนินการวิจัยอย่างชัดเจนจากการอธิบายและการอ่านรายละเอียดของวิธีวิจัยอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดี และสามารถตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในงานวิจัย ตามหลักความเคารพในส่วนบุคคล โดยหากตกลงยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัครโดยไม่มีการบันทึกในส่วนตัวในงานวิจัย รวมถึงแบบบันทึกข้อมูลที่จะระบุถึงตัวอาสาสมัครได้

หลักการให้ประโยชน์และไม่ก่อให้เกิดอันตราย

อาสาสมัครจะได้รับประโยชน์ในการตรวจคัดกรองสถานะทางโภชนาการ รวมถึงการตรวจหาความผิดปกติของค่าเลือด โดยไม่มีค่าใช้จ่ายใดๆทั้งสิ้น การเจาะเลือดมีอันตรายที่จะเกิดน้อยมาก ถ้าใช้วิธีปลอดเชื้อ อาสาสมัครจะได้รับการอธิบายให้ทราบและมีโอกาสในการตัดสินใจ อาสาสมัครสามารถปฏิเสธการตรวจได้

หลักความยุติธรรม

ผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดจะได้รับการตรวจประเมิน และเข้าถึงการรักษาเท่าเทียมกัน

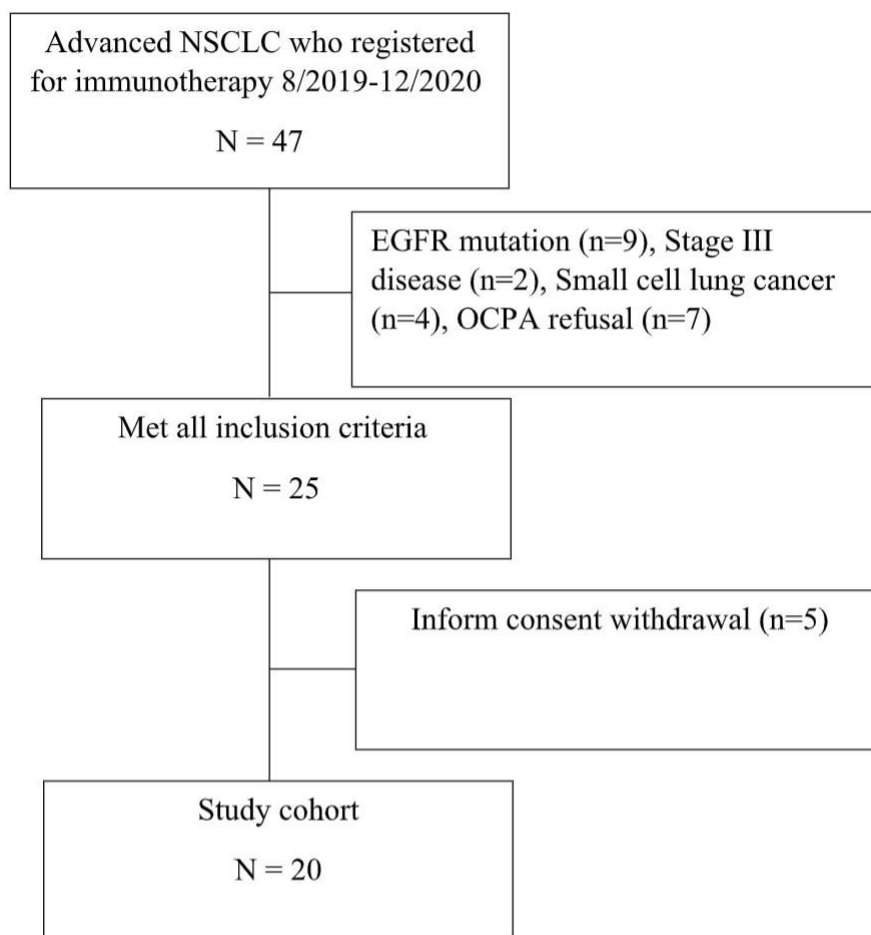
3.9 ข้อจำกัดทางการวิจัย (LIMITATION)

1. งานวิจัยชิ้นนี้สามารถติดตามผู้ป่วยได้เพียง 6 เดือน อาจจะทำให้ยังไม่เห็นผลการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน
2. งานวิจัยชิ้นนี้เป็นการเก็บผู้ป่วยทุกรายที่เข้าเกณฑ์แบบไปข้างหน้าในระยะเวลาที่จำกัด อาจจะมีผลทำให้จำนวนผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่มากพอได้
3. งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับสถานะทางโภชนาการและการรับประทานอาหาร มีปัจจัยหลายอย่างที่อาจรบกวนการแปลผล เช่น การจดบันทึกข้อมูลการรับประทานอาหารที่อาจมีความคลาดเคลื่อนหรือไม่ครบถ้วน การรับประทานยาหรืออาหารเสริมที่อาจรบกวนต่อการแปลผลได้

บทที่ 4

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

ตั้งแต่เดือน ตุลาคม พ.ศ. 2563 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดที่คลินิกมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งสิ้น 47 คน โดยอยู่ในเกณฑ์เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 25 คน และเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยครั้งนี้ทั้งสิ้น 20 คน ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา 5 คน แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัยแสดงในแผนภูมิรูปที่ 4



รูปที่ 4 แผนผังแสดงการคัดเลือกอาสาสมัคร เข้าร่วมโครงการวิจัย

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดระหว่าง ตุลาคม พ.ศ. 2563 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2564 จำนวนทั้งสิ้น 20 คน โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะอาหารกระจาย เป็นเพศชายจำนวน 15 คน(ร้อยละ 75) และเพศหญิงจำนวน 5 คน(ร้อยละ 25) ค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 67 ปี ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดมีระดับสมรรถภาพร่างกายอยู่ในเกณฑ์ดีถึงดีมาก(ECOG 0-1) ผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 50 มีประวัติสูบบุหรี่ ผู้ป่วยจำนวน 4 คน(ร้อยละ 20) มีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์น้ำหนักน้อยหรือผอม(BMI < 18.5 mg/m²) ผู้ป่วยจำนวน 13 คน(ร้อยละ 65) อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือท้วม(BMI 18.5-24.9 mg/m²) และผู้ป่วยจำนวน 3 คน(ร้อยละ 15) ค่าดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์อ้วน(BMI 25-29.9 mg/m²) ผู้ป่วยจำนวน 4 คน(ร้อยละ 20) มีมะเร็งแพร่กระจายไปยังสมอง และผู้ป่วยจำนวน 5 คน(ร้อยละ 25) มีมะเร็งแพร่กระจายไปยังตับ ในการรักษาผู้ป่วยจำนวน 5 คน (ร้อยละ 20) ได้รับการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดเป็นยาลำดับแรก(first-line of treatment) ผู้ป่วยจำนวน 10 คน (ร้อยละ 62.5) พบสถานะการแสดงออกของ PD-L1 เป็นบวก

สถานะทางโภชนาการประเมินโดย PG-SGA คำนวณคะแนนรวมตั้งแต่ 0 ถึง 35 คะแนน โดยแบ่งเป็นกลุ่มของสถานะทางโภชนาการได้เป็น 3 กลุ่มตามคะแนนรวม ดังนี้ PG-SGA กลุ่ม A (คะแนน 0-1), กลุ่ม B (คะแนน 2-8) และกลุ่ม C (คะแนน ≥9) ดังแสดงตามตารางที่ 1. ผู้ป่วย 2 คน (ร้อยละ 10) ในกลุ่มภาวะทางโภชนาการดี (PG-SGA A), ผู้ป่วย 13 คน(ร้อยละ 65) อยู่ในกลุ่มภาวะทุพโภชนาการปานกลางหรือเสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการ(PG-SGA B) และผู้ป่วยจำนวน 3 คน(ร้อยละ 15) อยู่ในกลุ่มภาวะทุพโภชนาการรุนแรง (PG-SGA C). เมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการและผู้ป่วยกลุ่มภาวะทางโภชนาการปกติ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ (PG-SGA B and C) มีค่าดัชนีมวลกายต่ำกว่าเกณฑ์หรือผอม (BMI <25 kg/m²), สัดส่วนของ NLR สูง (NLR ≥3) และระดับของพรีอัลบูมิน(pre-albumin) ต่ำกว่าผู้ป่วยโภชนาการปกติ รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยที่เกี่ยวข้องของผู้เข้าร่วมวิจัยดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานและปัจจัยที่เกี่ยวข้องของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ

Baseline characteristics	All patients N = 20	PG-SGA [†] A N = 2	PG-SGA [†] B N = 10	PG-SGA [†] C N = 8	PG-SGA [†] B+C N = 18	P value
Median age, years (IQR)	67 (60.23-73.8)	66.5 (61-72)	65.5 (57.3-75.8)	67 (65-76)	67 (61.81-72.30)	
<60	4 (20)	0	3 (30)	1 (12.5)	4 (28.5)	0.50
≥60	16 (80)	2 (100)	7 (70)	7 (87.5)	14 (71.5)	
Gender, n (%)						0.67
Male	15 (75)	1 (50)	8 (80)	6 (75)	14 (71.5)	
Female	5 (25)	1 (50)	2 (20)	2 (25)	4 (28.5)	
ECOG PS, n (%) [‡]						0.09
0	2 (10)	1 (50)	0	1 (12.5)	1 (6)	
1	18 (90)	1 (50)	10 (100)	7 (87.5)	17 (94)	
Smoking status, n (%)						0.64
Current/Former	10 (50)	1 (50)	6 (60)	3 (37.5)	9 (50)	
Never	10 (50)	1 (50)	4 (40)	5 (62.5)	9 (50)	
Histology, n (%)						#
Non-squamous	20 (100)	2 (100)	10 (100)	8 (100)	18 (100)	
Squamous	0	0	0	0	0	
Number of metastatic site(s), n (%)						0.39
1-2 sites	16 (80)	1 (50)	9 (90)	6 (75)	15 (20)	
≥3 sites	4 (20)	1 (50)	1 (10)	2 (25)	3 (80)	
Presence of brain metastasis, n (%)	4 (20)	0	2 (20)	2 (25)	4 (28.5)	0.73
Presence of liver metastasis, n (%)	5 (25)	0	1 (10)	4 (50)	5 (28)	0.10
Prior systemic treatment(s), n (%)						0.73
0	5 (25)	0	2 (20)	3 (37.5)	5 (28)	
1	13 (65)	2 (100)	7 (70)	4 (50)	11 (61)	
≥2	2 (10)	0	1 (10)	1 (12.5)	2 (11)	
Immunotherapy, n (%)						0.23
Combination	6 (30)	1 (50)	3 (30)	2 (25)	5 (28)	
Monotherapy	14 (70)	1 (50)	7 (70)	6 (75)	13 (72)	
Type of immunotherapy, n (%)						0.59
Atezolizumab	19 (95)	2 (100)	9 (90)	8 (100)	17 (90)	
Pembrolizumab	1 (5)	0	1 (10)	0	1 (10)	
PD-L1 status, n (%)						0.41
Negative	6 (37.5)	1 (100)	3 (33.3)	2 (33.3)	5 (28)	
Positive	10 (62.5)	0	6 (66.7)	4 (66.7)	10 (55)	
Not done	4	1	1	2	3 (17)	
BMI, kg/m ² , n (%)						0.001*
<18.5	4 (20)	0	0	4 (50)	4 (22)	
18.5-24.9	13 (65)	0	9 (90)	4 (50)	13 (72)	
25.0-29.9	3 (15)	2 (100)	1 (10)	0	1 (6)	
Anthropometric parameters Median (IQR)						
MAC (cm)	26.75 (18-32)	28(28)	28.25 (18-32)	26.5 (23-30)	26.61(24.9-28.3)	0.77
TSF (mm)	1 (0-2)	0.5(0-1)	1 (0.52-1.48)	1(0.66-1.84)	1.11(0.47-1.49)	0.39
Physical fitness						
Hand grip (kg)	17 (12-26)	~	17.15 (14-26)	14.4 (12-20)	17.5 (12-26)	0.30
Missing	3					
NLR, n (%)						0.01*
<3	6 (30)	2 (100)	4 (40)	0	4 (28.5)	
≥3	14 (70)	0	6 (60)	8 (100)	14 (71.5)	
PNI, n (%)						0.26
<45	8 (47.1)	0	4 (44.4)	4 (66.7)	8 (44)	
≥45	9 (52.9)	2 (100)	5 (55.6)	2 (33.3)	7 (39)	
Missing	3		1	2	3 (17)	
Pre-albumin (mg/dL)						0.004*
Median (IQR)	20.3 (16.9-24.9)	31 (25.6-35.4)	20.9 (18.8-26.8)	15.6 (7.9-20.1)	20.1 (7.1-31.9)	
<20		0	2 (25)	5 (29)	7 (47)	
≥20		2(100)	6 (75)	2 (71)	8 (53)	
Missing	3					
hs-CRP (mg/L)						0.08
Median (IQR)	23.1 (6.0-53.7)	2.7 (0.7-4.7)	19.0 (7.2-31.1)	52.3 (11.3-80.3)	23.7 (7.2-143)	
<5		2 (100)	1 (12.5)	1 (17)	2 (13)	
≥5		0	7 (87.5)	6 (83)	13 (87)	
Missing	3					

Data are median (IQR) or number of patients (%). P values per Fisher test for categorical data and Wilcoxon test for continuous data. Abbreviation. BIA Bioelectrical impedance analysis, BMI: body mass index, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, IQR: interquartile range, NLR: neutrophil to lymphocyte ratio, PD-L1: programmed death-ligand 1, PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment, PNI: prognostic nutritional index, MAC: Mid arm circumference, TSF: Triceps Skin Fold.

[†]PG-SGA denotes the Patient-Generated Subjective Global Assessment, Category A = well-nourished, Category B = suspected malnutrition or moderate malnutrition and Category C = severely malnourished

[‡]ECOG PS denotes the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale of performance status (PS) (a performance status grade of 0 indicates asymptomatic, 1 restricted in strenuous activity but ambulatory and 2 ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities.)

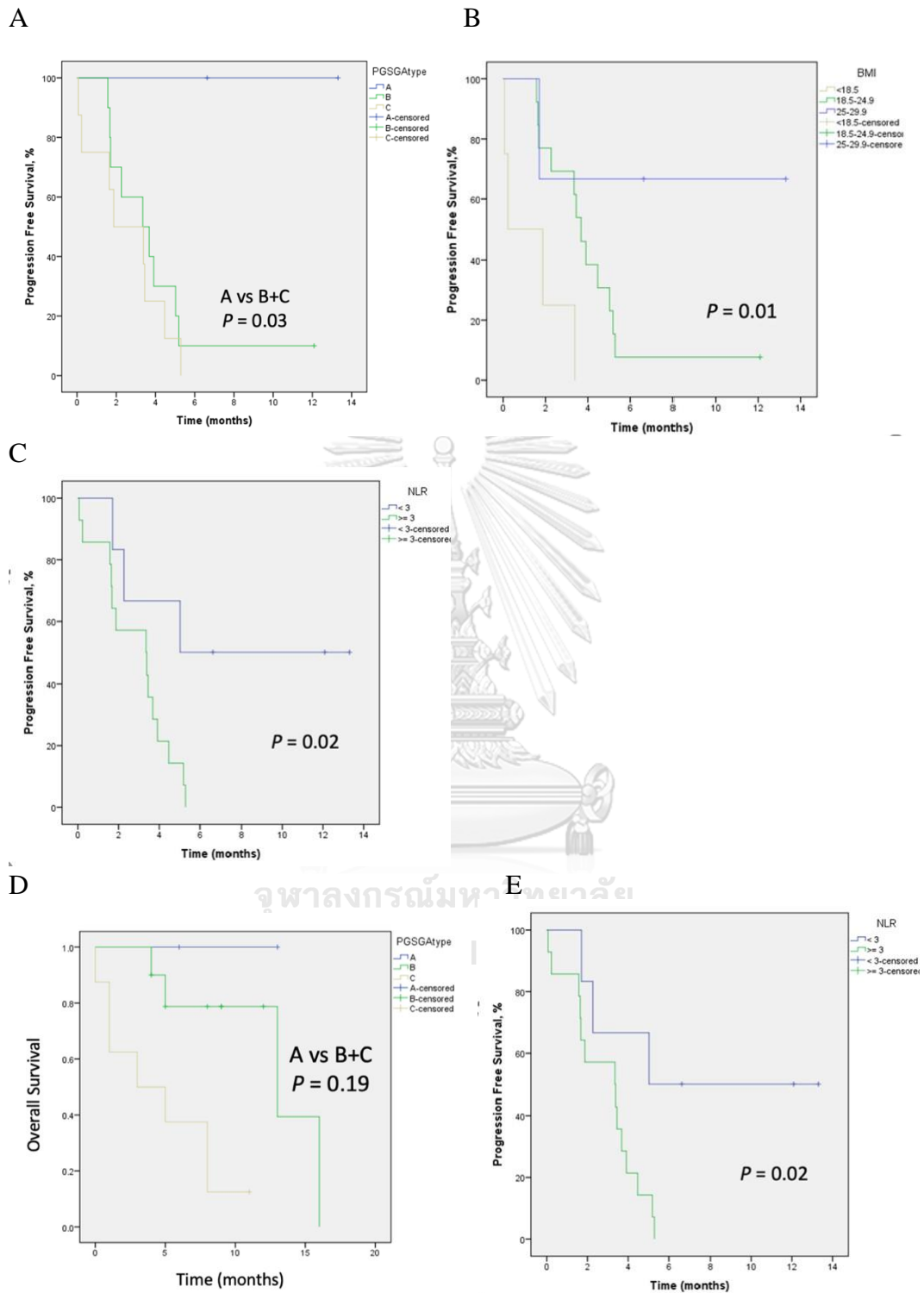
No statistics are computed because histology is a constant

~ Data was not record

4.3 ผลการศึกษาวิจัย

ภาวะทางโภชนาการและผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด

ผลการศึกษาวิจัยถึงวันสิ้นสุดการเก็บข้อมูล วันที่ 31 มกราคม พ.ศ. 2564 ค่ามัธยฐานระยะเวลาการติดตามการรักษาที่ 7 เดือน (95% CI 4.98-9.12) ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 14 คน (ร้อยละ 70) พบว่ามีการกำเริบของโรค และผู้ป่วยจำนวน 10 คน (ร้อยละ 50) เสียชีวิต ค่ามัธยฐานของการปลอดโรค (mPFS) และค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยรวม(mOS) ของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาวิจัยนี้เท่ากับ 3 เดือน (95% CI, 1.67-3.62) และ 9 เดือน(95% CI, 6.66-11.34) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีภาวะทางโภชนาการปกติหรือดี(PG-SGA A) มีค่ามัธยฐานระยะเวลาการปลอดโรค 9.5 เดือนและผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการปานกลาง (PG-SGA B) มีค่ามัธยฐานระยะเวลาการปลอดโรค 3 เดือน(95% CI 1.23-5.97) ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการรุนแรง(PG-SGA C) มีค่ามัธยฐานระยะเวลาการปลอดโรค 2 เดือน(95% CI 0.55-3.70) เมื่อเปรียบเทียบกันพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะทางโภชนาการดีมีระยะเวลาการปลอดโรคที่ยาวนานกว่าผู้ป่วยกลุ่มทุพโภชนาการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(95% CI 1.23-5.97, $p = 0.03$) ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีภาวะทางโภชนาการปกติหรือดี(PG-SGA A) มีค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิต 9.5 เดือน(95% CI 6.66-11.3) ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการปานกลาง (PG-SGA B) มีค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิต 8.5 เดือน(95% CI 5.54-11.46) ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการรุนแรง(PG-SGA C) มีค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิต 2 เดือน(95% CI 1.25-8) อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ($P = 0.19$)ในแง่ของระยะเวลาการมีชีวิตรอดเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะทางโภชนาการดีกับผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ กราฟแสดงระยะเวลาของการปลอดโรค(PFS)และระยะเวลาการรอดชีวิต(OS) จำแนกในแต่ละกลุ่มของภาวะทางโภชนาการ (PG-SGA group) และปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะลุกลามแพร่กระจายที่รักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดดังแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 กราฟ Kaplan-Meier survival curve แสดงระยะเวลาของการปลอดโรค(PFS)และระยะเวลาการรอดชีวิต(OS) จำแนกในแต่ละกลุ่มของภาวะทางโภชนาการ (PG-SGA group) และปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดระยะลุกลามแพร่กระจายที่รักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด

เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติ Log regression เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกและผลลัพธ์ของการรักษาพบว่า ระยะเวลาของการปลอดโรคที่สั้นหรือแ่ลงนั้น มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องหลายอย่างดังนี้ ภาวะน้ำหนักน้อยหรือผอมคือค่าดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 (HR 4.85; 95% CI 1.35-17.47; P = 0.01) อัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ที่มากกว่าเท่ากับ 3 (HR 3.99; 95% CI 1.10-14.39; P = 0.04) ระดับของ hs-CRP มากกว่า 5 (HR 1.02; 95% CI 1.00-1.03; P = 0.02) และระยะเวลาการปลอดโรคที่ยาวนานขึ้นนั้นสัมพันธ์กับระดับของพรีอัลบูมินที่มากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (HR 0.26; 95% CI 0.07-0.94); P = 0.03) แต่อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์ทางสถิติ multivariate รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 2

ระยะเวลาการรอดชีวิตที่สั้นลงนั้น มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องดังนี้ ภาวะน้ำหนักน้อยหรือผอมคือค่าดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18(HR 7.1; 95% CI 1.84-27.46; P = 0.004) อัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ที่มากกว่าเท่ากับ 3 (HR 1.03; 95% CI 1.01-1.05; P = 0.008) ระดับของ hs-CRP มากกว่า 5 (HR 1.02; 95% CI 1.00-1.03; P=0.02) และระยะเวลาการปลอดโรคที่ยาวนานขึ้นนั้นสัมพันธ์กับระดับของพรีอัลบูมินที่มากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (HR 0.86; 95% CI 0.77-0.99; P=0.03) เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติ multivariate พบว่าค่าดัชนีมวลกายและระดับของ hs-CRP ยังคงมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รายละเอียดตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการวิเคราะห์ univariate และ multivariate ของระยะเวลาปลอดโรคและระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาภูมิคุ้มกัน

PFS Variables†	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age (<60/ ≥60)	1.55 (0.49-4.92)	0.45		
Gender (Male/ female)	1.86 (0.60-5.78)	0.28		
ECOG PS (1/ 0)	4.54 (0.58-35.31)	0.15		
Smoking (current-former/never)	0.86 (0.33-2.23)	0.76		
No. metastatic site (≥3/<3)	0.71 (0.20-2.51)	0.60		
Brain metastasis (yes/ no)	1.24 (0.35-4.37)	0.74		
Liver metastasis (yes/ no)	1.38 (0.48-3.92)	0.55		
No. prior treatment (≥1/0)	1.29 (0.41-4.02)	0.66		
Combination IO (no/ yes)	2.40 (0.76-7.59)	0.14		
PD-L1 (negative/ positive)	0.25 (0.07-0.92)	0.04*	0.27 (0.05-1.51)	0.14
PG-SGA (B+C/A)	33.53 (0.19-5789.41)	0.18		
BMI (<18.5/≥18.5)	4.85 (1.35-17.47)	0.01*	2.01 (0.37-10.84)	0.42
NLR (≥3/<3)	3.99 (1.10-14.39)	0.04*	1.78 (0.41-7.66)	0.44
PNI (≥45/<45)	0.51 (0.18-1.43)	0.20		
Pre-albumin (≥20/<20)	0.26 (0.07-0.94)	0.03*	0.98 (0.83-1.16)	0.84
hs-CRP (≥5/<5)	1.02 (1.00-1.03)	0.02*	1.01 (0.98-1.04)	0.48

OS Variables†	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age (<60/ ≥60)	0.70 (0.14-3.34)	0.66		
Gender (Male/ female)	4.91 (0.59-40.8)	0.11		
ECOG PS (1/ 0)	0.04 (0-62.84)	0.38		
Smoking (current-former/never)	0.90 (0.26-3.14)	0.87		
No. metastatic site (≥3/<3)	0.96 (0.20-4.6)	0.96		
Brain metastasis (yes/ no)	0.61 (0.12-2.99)	0.55		
Liver metastasis (yes/ no)	0.76 (0.19-3.06)	0.71		
No. prior treatment (≥2/<2)	1.05 (0.12-9.13)	0.96		
Combination IO (no/ yes)	1.35 (0.34-5.43)	0.67		
PD-L1 (negative/ positive)	0.47 (0.09-2.44)	0.37		
PG-SGA (B+C/A)	24.33 (0.03-18898.5)	0.48		
BMI (<18.5/≥18.5)	7.1 (1.84-27.46)	0.004*	21.9 (2.24-215.8)	0.008*
NLR (≥3/<3)	40.8 (0.14-1235.86)	0.20		
PNI (≥45/<45)	0.36 (0.08-1.52)	0.16		
Pre-albumin (≥20/<20)	0.86 (0.77-0.99)	0.03*	1.14 (0.87-1.50)	0.34
hs-CRP (≥5/<5)	1.03 (1.01-1.05)	0.008*	1.06 (1-1.12)	0.04*
Energy (kcal/day)	0.10 (0.99-1.00)	0.79		
Protein (gm/day)	0.98 (0.89-1.08)	0.75		

ภาวะทางโภชนาการและการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด

ผู้ป่วยที่มีภาวะโภชนาการดี (PG-SGA A) พบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 2 รายมีประสิทธิภาพต่อการรักษาคือทำให้ก้อนยุบลง(Best overall response) ดังนี้ ประสิทธิภาพต่อการรักษาให้ก้อนยุบลงบางส่วน(partial response) 1 คน (ร้อยละ 50) และโรคคงที่(stable disease) 1คน(ร้อยละ 50) โดยที่ไม่พบผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคหรือโรคเป็นมากขึ้น(progression disease) ในผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการ(PG-SGA group B/C) พบว่าผู้ป่วย 3 ราย(ร้อยละ 17)มีประสิทธิภาพต่อการรักษาให้ก้อนยุบลงบางส่วน(partial response) 3 คน(ร้อยละ 17) โรคคงที่(stable disease) 3 คน(ร้อยละ 17) และมีการกำเริบของโรคหรือโรคเป็นมากขึ้น(progression disease) 12 คน(ร้อยละ 66) อัตราการตอบสนองโดยรวม(objective response rate) ในผู้ป่วยภาวะทางโภชนาการดี 1 คน(ร้อยละ 50) และผู้ป่วยทุพโภชนาการ 3 คน(ร้อยละ 17) อัตราการควบคุมโรคในผู้ป่วยภาวะทางโภชนาการดี 2 คน(ร้อยละ 100) และผู้ป่วยทุพโภชนาการ 6 คน(ร้อยละ 34)

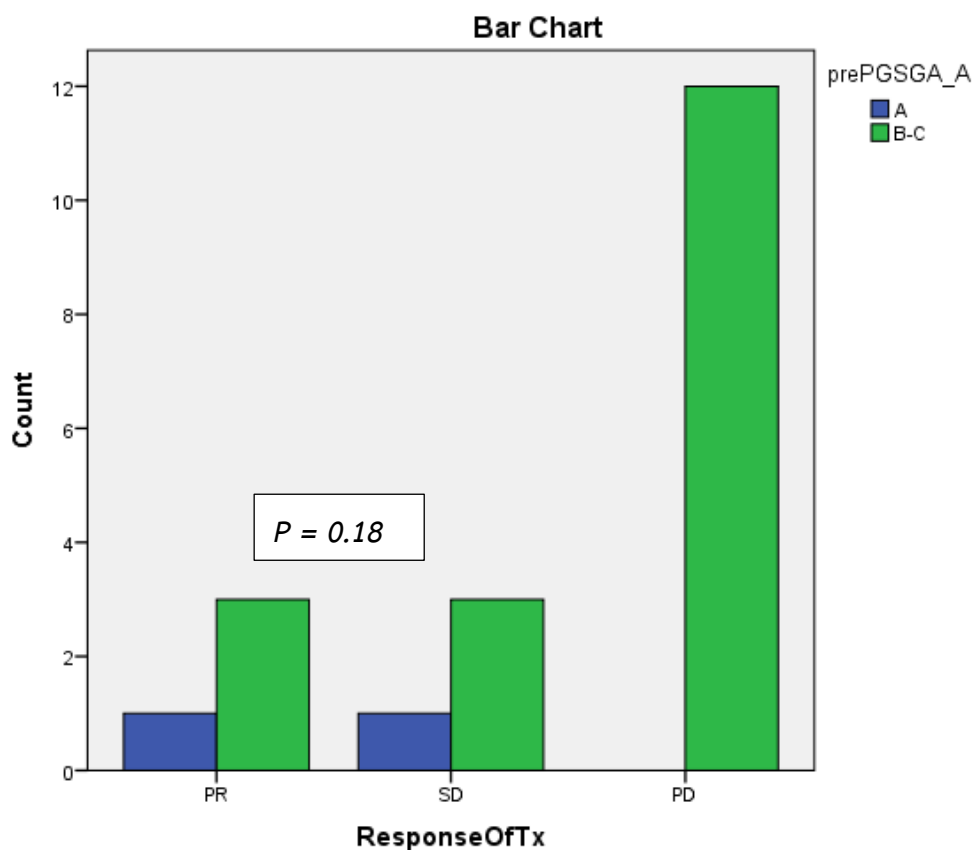
จากข้อมูลดังกล่าวแสดงพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโภชนาการดีมีประสิทธิภาพต่อการตอบสนองของการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดดีกว่าผู้ป่วยทุพโภชนาการรวมทั้งอัตราการตอบสนองและอัตราการควบคุมโรค แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงประสิทธิภาพการรักษา อัตราการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการควบคุมโรคของการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัด

Outcome	PG-SGA A N = 2	PG-SGA B+C N = 18	P value
Best overall response, n (%)			0.18
Complete response (CR)	0	0	
Partial response (PR)	1 (50)	3 (17)	
Stable disease (SD)	1 (50)	3 (17)	
Progressive disease (PD)	0	12 (66)	
Objective response rate [†] , n (%)	1 (50)	3 (17)	
Disease control rate [‡] , n (%)	2 (100)	6 (34)	

[†]Objective response rate was defined as the percentage of patients who had CR or PR.

[‡]Disease control rate was defined as the percentage of patients who had CR, PR or SD.



รูปที่ 6 แผนภูมิกราฟแท่งแสดงการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด

ภาวะทางโภชนาการและการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด

การวิเคราะห์มวลกล้ามเนื้อและมวลไขมัน พบว่าผู้ป่วยภาวะโภชนาการดี(PG-SGA A) มีค่าเฉลี่ยของเฟสแองเกิล(median phase angle) 7.04 โอห์ม กลุ่มผู้ป่วยทุพโภชนาการระดับปานกลาง(PG-SGA B) 9 โอห์ม และกลุ่มผู้ป่วยทุพโภชนาการรุนแรง(PG-SGA C) 6.91โอห์ม ปริมาณของ Fat free mass ในร่างกายของผู้ป่วยกลุ่ม PG-SGA A อยู่ที่ร้อยละ 63.1 กลุ่ม PG-SGA B ร้อยละ 56.6 และกลุ่ม PG-SGA C ร้อยละ 36.4 ตามลำดับ ปริมาณมวลกล้ามเนื้อ(Skeletal muscle mass) ในผู้ป่วยกลุ่ม PG-SGA A เท่ากับ 14.7 กิโลกรัม กลุ่ม PG-SGA B 24.2 กิโลกรัมและกลุ่ม PG-SGA C 17.9 กิโลกรัมตามลำดับ จากข้อมูลของภาวะทางโภชนาการในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มและปริมาณของมวลกล้ามเนื้อและมวลไขมันพบว่า ไม่ได้มีความสัมพันธ์และความเข้ากันไปในการตอบสนองต่อการรักษาหรือระยะเวลาของการปลอดโรคและระยะเวลาของการรอดชีวิต ถึงแม้ว่าจากข้อมูลข้างต้นจะพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มภาวะโภชนาการดีจะมีระยะเวลาการปลอดโรคที่ยาวนานกว่าก็ตาม แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยในการศึกษานี้มีปริมาณที่น้อย จึงยังไม่สามารถสรุปข้อเท็จจริงถึงความสัมพันธ์นี้ได้ซึ่งต้องการผู้เข้าร่วมวิจัยในปริมาณที่เพียงพอตามเป้าหมายเพื่อให้สามารถวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติได้อย่างถูกต้องมากขึ้น ข้อมูลสรุปของปริมาณมวลกล้ามเนื้อและไขมันดังในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงปริมาณมวลกล้ามเนื้อและไขมัน ในแต่ละกลุ่มภาวะทางโภชนาการ

Baseline characteristics	All patients N = 10	PG-SGA [†] A N = 1	PG-SGA [†] B N = 5	PG-SGA [†] C N = 4	P value
BIA variables, Median (IQR)					
Phase Angle (PA, Ohm)	8.30 (5.68-9.99)	7.04	9 (8.21-9.9)	6.91 (5.7-9.1)	0.10
Total Body Water, %	57.7 (40.4-73.7)	46.6	62.5 (40.4-73.7)	59.8 (46.4-64.5)	0.52
Extracellular Water, %	41.8 (39.2-50.3)	46.5	39.8 (39.2-50.3)	40.6 (39.7-41.2)	0.40
Intracellular Water, %	58 (49.7-60.8)	53.5	60 (49.7-60.8)	59.4 (57.8-60.3)	0.43
Fat Mass, %	22.9 (8.9-45.1)	36.9	15.4 (8.8-45.1)	18.8 (13-36.9)	0.50
Fat Free Mass, %	58.6 (26.1-90.2)	63.1	56.6 (38.7-90.2)	36.4 (26.1-63.1)	0.25
Muscle mass, %	41.6 (28.9-49.7)	49	41.7 (28.9-49.7)	42.2 (46.3-64.4)	0.53
Body Fat Mass (kg)	10.8 (5.1-19.8)	19.8	8.2 (6.2-13.6)	10.4 (5.1-15.7)	0.10
Skeletal Muscle Mass(kg)	21.3 (13.3-25.1)	16.7	24.2 (21.1-25.0)	17.9 (13.3-23.3)	0.06

Data are median (IQR) or number of patients (%). P values per Fisher test for categorical data and Wilcoxon test for continuous data. Abbreviation. BIA Bioelectrical impedance analysis

[†]PG-SGA denotes the Patient-Generated Subjective Global Assessment, Category A = well-nourished, Category B = suspected malnutrition or moderate malnutrition and Category C = severely malnourished

ภาวะทางโภชนาการและการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด

ข้อมูลการรับประทานอาหารจากผู้ป่วยจำนวน 8 คนมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมอินมูแคล (INMUCAL) ผู้ป่วยมีภาวะทุพโภชนาการระดับปานกลางหรือเสี่ยงจะมีภาวะทุพโภชนาการ (PG-SGA B) จำนวน 5 คน และผู้ป่วยมีภาวะทุพโภชนาการรุนแรง (PG-SGA C) จำนวน 3 คน พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการปานกลาง (PG-SGA B) ที่มีการตอบสนองของการรักษาครั้งที่จำนวน 2 คนใน 5 คน และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการรุนแรง (PG-SGA C) ที่เก็บข้อมูลการรับประทานอาหารมาวิเคราะห์นั้นไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดเลย จากการวิเคราะห์ข้อมูลการรับประทานอาหารพบว่า ผู้ป่วยกลุ่ม PG-SGA B มีการรับประทานอาหารที่มีพลังงานและปริมาณของโปรตีนที่น้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่ม PG-SGA C แต่มีการรับประทานอาหารที่มีไฟเบอร์ในปริมาณที่มากกว่า แต่อย่างไรก็ตาม การเก็บข้อมูลมาวิเคราะห์ลักษณะการรับประทานอาหารในการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดอยู่มาก เนื่องจากมีปริมาณผู้เข้าร่วมวิจัยที่น้อยและไม่ครบตามเกณฑ์กำหนดจึงไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัด ข้อมูลสรุปการรับประทานอาหารดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลพลังงานและจำแนกสารอาหารที่รับประทานด้วย โปรแกรม INMUCAL-N

Dietary intake analyzed by INMUCAL-N	All patients N = 8	PG-SGA [†] B N = 5	PG-SGA [†] C N = 3	P value
Energy (kcal)	1200.60 (986-1387)	1258 (991-1366)	1280 (986-1387)	0.84
Carbohydrate (g)	1657.75 (116-242)	165 (128-194)	161 (116-242)	0.72
Sugar (g)	49.25 (13-108)	50 (15-108)	44 (13-74)	0.73
Total protein (g)	49 (28-68)	47 (28-68)	53 (39-68)	0.56
Protein animal (g)	32.85 (9-54)	29.09 (9-52)	34.41 (23-54)	0.60
Protein vegetable (g)	11.08 (7-15)	9.37 (7-15)	13.57 (10-15)	0.21
Fat (g)	38.00 (19-59)	36 (19-59)	40 (23-41)	0.66
Saturation fat (g)	7.93 (1-13)	9.75 (1-13)	8.99 (5-10)	0.96
Cholesterol (mg)	254.13 (95-477)	233.81 (146-422)	225.54 (95-477)	0.86
Calcium (mg)	386.04 (220-553)	398.75 (282-553)	338.78 (220-473)	0.42
Phosphorus (mg)	556.53 (389-777)	553.25 (389-777)	497.01 (407-728)	0.87
Total iron (mg)	6.13 (5-7)	5.65 (5-7)	6.04 (6-7)	0.55
Iron animal (mg)	2.13 (1-3)	1.98 (1-3)	1.07 (2-3)	0.53
Iron vegetable (mg)	2.90 (1-4)	2.90 (1-3)	3.97 (3-4)	0.15
Potassium (mg)	1193.95 (900-1524)	1170.21 (1057-1524)	1156.82 (900-1282)	0.38
Sodium (mg)	1241.95 (469-1965)	1144.5 (469-1965)	1239.23 (606-1821)	0.94
Copper (mg)	0.60 (0-1)	0.56 (0-1)	0.45 (0-1)	0.56
Magnesium (mg)	72.49 (10-163)	67.56 (10-163)	30.37 (24-128)	0.69
Selenium (mg)	49.72 (22-78)	42.82 (32-75)	50.80 (22-78)	0.97
Zinc (mg)	4.34 (3-5)	4.34 (4-5)	4.47 (3-4)	0.46
Vitamin A (RAE)	286.33 (139-529)	296.46 (139-529)	222.92 (219-366)	0.78
Retinol (mcg)	176.39 (102-331)	143.77 (116-272)	9130.33 (102-331)	0.79
Beta carotene (mcg)	585.92 (29-1404)	519.98 (29-1101)	412.46 (137-1404)	0.79
Vitamin B1 (mg)	1.14 (1-2)	1 (1-2)	1.05 (0.3-1.8)	0.65
Vitamin B2 (mg)	1.18 (1-2)	1.14 (1-2)	1.04 (1-2)	0.54
Vitamin B6 (mg)	0.71 (0-1)	0.78 (0-1)	0.67 (0-1)	0.78
Vitamin B 12 (mg)	1.88 (1-4)	2.31 (1-4)	1.25 (1-2)	0.40
Vitamin C (mg)	79.55 (12-212)	73.68 (12-212)	51.02 (22-66)	0.32
Niacin (mg)	9.67 (5-13)	11.44 (6-13)	9.24 (5-10)	0.26
Vitamin E (mg)	5.39 (1-24)	2.11 (1-24)	2.33 (1-5)	0.53
Crude fiber (g)	0.28 (0-1)	0.11 (0-1)	0.24 (0-1)	0.98
Dietary fiber (g)	7.24 (3-12)	8.01 (5-12)	6.58 (3-7)	0.17
Phytate (mg)	23.91 (3-59)	26.04 (3-59)	21.11 (7-34)	0.70
Ash (g)	7.89 (4-11)	8.5 (4-11)	8.76 (6-9)	0.93
Moisture (g)	661.54 (467-783)	622.32 (557-783)	708.66 (467-783)	0.88

Data are median (IQR) or number of patients (%). P values per Fisher test for categorical data and Wilcoxon test for continuous data.

การเปลี่ยนแปลงภาวะทางโภชนาการเมื่อติดตามการรักษา

จากการศึกษาได้ประเมินภาวะทางโภชนาการ มวลกล้ามเนื้อและไขมัน ตัวอย่างเลือดเพื่อวิเคราะห์องค์ประกอบที่เกี่ยวข้องก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดและที่ 12 สัปดาห์ หลังเริ่มการรักษาโดยคำนวณค่าเฉลี่ยของความแตกต่าง(mean different) ใน 2 ช่วงเวลา พบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงร้อยละ 5 ($p = 0.02$)จากน้ำหนักเริ่มต้น และมีดัชนีมวลกายที่ลดลงร้อยละ 4.1($p=0.01$) ภาวะทางโภชนาการของผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลง 1 คนโดยเปลี่ยนแปลงจากทุพโภชนาการระดับปานกลางเป็นระดับรุนแรง โดยในผู้ป่วยรายนี้พบว่าการดำเนินของโรคที่เพิ่มขึ้นเมื่อระยะเวลา 12 สัปดาห์ จากสถานะทางโภชนาการที่ดูแย่งกลับพบว่าค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระดับของ pre-albumin มีปริมาณเพิ่มมากขึ้นและ hs-CRP มีระดับลดลง pre-albumin ซึ่งช่วยบอกระดับการอักเสบของร่างกาย(inflammatory marker)ที่ลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

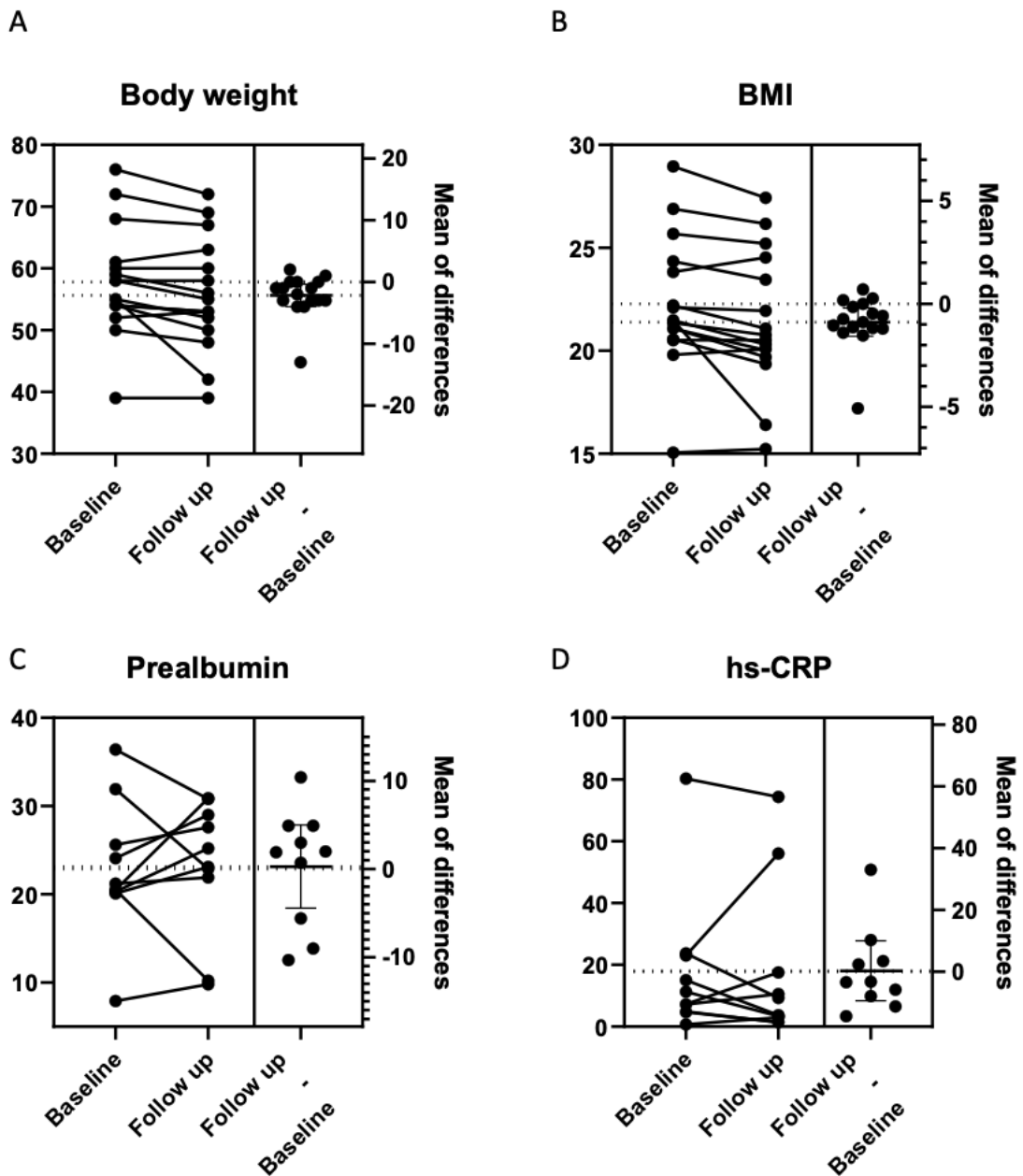
จากข้อมูลที่กล่าวมาข้างต้นพบว่าการเปลี่ยนแปลงของสถานะทางโภชนาการนั้นอาจไม่มีผลหรือความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงของการรักษา จากพารามิเตอร์ดังกล่าวบอกได้เพียงว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษามีแนวโน้มที่จะมีการเปลี่ยนแปลงทางโภชนาการที่แย่งลงได้ ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงทางโภชนาการและปัจจัยที่เกี่ยวข้องดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงของสถานะทางโภชนาการที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์

Nutrition variables	Baseline	12 weeks	P value
Body weight, kg (median, IQR)	56.7 (53.6-60.9)	53.8 (50.8-62.1)	0.02*
BMI, kg/m ² (median, IQR)	21.5 (20.7-24.2)	20.6 (19.8-24.3)	0.01*
PG-SGA [†] category, n (%)			<0.001*
A	2 (12.5)	2 (14.3)	
B	10 (62.5)	7 (50)	
C	4 (25)	5 (35.7)	
Not be evaluated		2	
BIA variables, Median (IQR)			
Phase Angle, ohm	8.30 (5.68-9.99)	8.19 (6.83-9.33)	0.97
Total Body Water, %	57.7 (40.4-73.7)	59.5 (47.83-65.26)	0.58
Extracellular Water, %	41.8 (39.2-50.3)	39.21 (38.75-41.03)	0.19
Intracellular Water, %	58 (49.7-60.8)	60.79 (58.66-61.25)	0.14
Fat Mass, %	22.9 (8.9-45.1)	19.25 (11.84-34.98)	0.62
Fat Free Mass, %	58.6 (26.1-90.2)	51.06 (24.99-85)	0.68
Muscle mass, %	41.6 (28.9-49.7)	42.56 (35.28-46.58)	0.72
Body Fat Mass (kg)	10.8 (5.1-19.8)	12.3 (4.5-32.1)	0.44
Skeletal Muscle Mass (kg)	21.3 (13.3-25.1)	23.1 (17.7-23.1)	0.09
Nutritional intake			
Energy (kcal/day)	1262.5 (991-1387)	1353 (1150-1910)	0.87
Protein (gm/day)	46.5 (28-68)	54.5 (48-61)	0.21
Pre-albumin, g/dL, median (IQR)	20.5 (18.3-26.1)	24.2 (18.9-29.5)	0.89
hs-CRP, mg/dL, median (IQR)	13.2 (4.8-38.9)	6.5 (2.6-27.2)	0.95

Abbreviation. BIA Bioelectrical impedance analysis, BMI: body mass index, hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, IQR: interquartile range, NLR: neutrophil to lymphocyte ratio, PG-SGA: Patient-Generated Subjective Global Assessment.

[†]PG-SGA denotes the Patient-Generated Subjective Global Assessment, Category A = well-nourished, Category B = suspected malnutrition or moderate malnutrition and Category C = severely malnourished



รูปที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของโภชนาการที่เวลา 12 สัปดาห์

บทที่ 5

5.1 อภิปรายผลการศึกษา

จากผลลัพธ์ของการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดร่วมหรือไม่ร่วมกับยาเคมีบำบัดดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่าผู้ป่วย 18 คน (ร้อยละ 90) ที่มีภาวะทุพโภชนาการ (PG-SGA group B+C) มีระยะเวลาของการปลอดโรคสั้นกว่าผู้ป่วยที่ภาวะโภชนาการดีหรือปกติ จากการวิเคราะห์ข้อมูล Univariate แสดงให้เห็นว่าดัชนีมวลกายที่น้อยหรือผอม ($BMI < 18.5$) ระดับของ prealbumin ที่ต่ำกว่า 20 และอัตราส่วนของเม็ดเลือดขาว Neutrophil ต่อ lymphocyte (NLR) ที่มากกว่า 3 นั้นมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการปลอดโรค แต่เมื่อวิเคราะห์ multivariate พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันทางสถิติ ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยอื่นๆกับผลลัพธ์ของการรักษา อย่างไรก็ตามผู้เข้าร่วมศึกษาในงานวิจัยนี้มีปริมาณน้อยรวมทั้งกลุ่มที่มีภาวะทางโภชนาการดีหรือปกติมีเพียง 2 คน ทำให้ไม่สามารถสรุปผลได้ชัดเจน อาจเพียงบอกได้ว่าผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการมีแนวโน้มที่จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดแยกจากผู้ป่วยที่มีภาวะทางโภชนาการดีหรือปกติ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการควรได้รับการแนะนำและรักษาอย่างทันที่เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ของการรักษาที่ดีขึ้นในแง่ของระยะเวลาการปลอดโรค

การศึกษาก่อนหน้านี้หลายการศึกษาแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของดัชนีมวลกายและการตอบสนองต่อยาภูมิคุ้มกันบำบัด⁽¹¹⁻¹³⁾ ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾ ในการศึกษาล่าสุดพบที่มีความหลากหลายในแง่ของความสัมพันธ์ของดัชนีมวลกายก่อนการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งผิวหนัง⁽¹¹⁾ จากการศึกษาของผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักน้อยหรือผอมที่ค่าดัชนีมวลกายน้อย < 18.5 มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ของการมีชีวิตรอดที่แยกจากผู้ป่วยที่ภาวะทางโภชนาการดีทั้งในแง่ของระยะเวลาการปลอดโรคและระยะเวลาการมีชีวิตรอด ดังนั้นจึงมีแนวโน้มว่าภาวะทุพโภชนาการอาจจะเป็นตัวบ่งบอกการพยากรณ์ของโรคที่แย่ในการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามแพร่กระจาย

การศึกษาก่อนหน้านี้ในเรื่องการวัดมวลของกล้ามเนื้อและมวลไขมัน (Body Impedance Analysis, BIA) เพื่อเฝ้าระวังในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด รวมทั้งวัดสัดส่วนขนาดของร่างกาย (anthropometric) และลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคมะเร็ง (clinical-oncological characteristics) สถานะทางสมรรถภาพ (performance status) และภาวะทางโภชนาการที่ประเมินด้วย PG-SGA แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มขึ้นของน้ำหนัก ดัชนีมวลกาย การรับประทานอาหารที่มี

พลังงานและโปรตีนที่เพิ่มมากขึ้นมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการรอดชีวิตที่ยาวนานขึ้น ระดับของ Resistance Reactance phase angle (PA) fat free mass skeletal muscle mass โดยสัมพันธ์กับภาวะทางโภชนาการและระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด⁽¹⁶⁻²⁰⁾ แต่ยังไม่มีความสัมพันธ์ในแง่ของการประเมินในผู้ป่วยที่เข้ายามิคุ้มกันบำบัด ในการศึกษาของผู้วิจัยพบว่าเมื่อติดตามที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ น้ำหนักของผู้ป่วยมีการลดลง ดัชนีมวลกายและภาวะทางโภชนาการที่แย่งซึ่งมีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ของระยะเวลาการรอดชีวิตที่ต่ำกว่า ในการวัดสัดส่วนของร่างกายพบว่าปริมาณของไขมันในร่างกายและมวลกล้ามเนื้อที่เพิ่มขึ้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและไม่พบความสัมพันธ์กับการตอบสนองของการรักษาด้วยยามิคุ้มกันบำบัด แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยมีปริมาณน้อย ทำให้การแปลผลไม่สามารถบอกได้ชัดเจนถึงผลลัพธ์ของการตอบสนองต่อการรักษาและปัจจัยต่างๆ ดังนั้นการประเมินมวลของกล้ามเนื้อและไขมันอาจจะช่วยบ่งบอกการเปลี่ยนแปลงขององค์ประกอบในร่างกายและช่วยในการตัดสินใจในการจัดการรักษาและป้องกันไม่ให้เกิดภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยซึ่งอาจมีผลกระทบต่อการรักษาในอนาคต

การอักเสบของระบบในร่างกายเป็นปัจจัยหนึ่งที่กระตุ้นให้เกิดการพัฒนาการเกิดมะเร็งขึ้น อัตราส่วนของเม็ดเลือดขาว Neutrophil ต่อ lymphocytes ratio (NLR) และระดับของ high sensitivity reactive protein (hs-CRP) เป็นเครื่องหมายการบ่งบอกการอักเสบของร่างกาย (inflammatory markers) สัมพันธ์กับผลลัพธ์ของระยะเวลาการรอดชีวิตที่สั้นลงในมะเร็งหลากหลายชนิด⁽²¹⁻²⁴⁾ ระดับของ NLR เป็นหนึ่งในตัวบ่งบอกพยากรณ์ของโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ในข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าระดับ NLR ก่อนการรักษาที่สูงมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการรอดชีวิตและระยะเวลาการรอดชีวิตที่สั้นลง และการตอบสนองของโรคที่ต่ำในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่รักษาด้วยยามิคุ้มกันบำบัด Nivolumab⁽²⁵⁾ ในการศึกษาของผู้วิจัยพบว่าระดับของ NLR และระดับของ hs-CRP มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาของการรอดชีวิตและระยะเวลาการรอดชีวิตในการวิเคราะห์ univariate แต่จากการวิเคราะห์ multivariate ไม่พบความสัมพันธ์กับระยะเวลาการรอดชีวิตซึ่งเป็นคำถามงานวิจัยหลักในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามผลลัพธ์ที่ได้จะช่วยแนวทางในการใช้ระดับของ NLR และ hs-CRP เป็นบ่งชี้การทำนายในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะลุกลามแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยามิคุ้มกันบำบัดในอนาคตต่อไป

5.2 สรุปผลการศึกษา

ภาวะทางโภชนาการที่ประเมินด้วย PG-SGA ยังไม่สามารถเป็นตัวบอกลถึงผลกระทบของการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามได้ เนื่องจากข้อจำกัดหลายประการ แต่อาจใช้เป็นแนวทางในการบ่งบอกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการจะมีผลกระทบต่อระยะเวลาของการปลอดโรคและระยะเวลารอดชีวิตจากการรักษาที่แย่กว่าผู้ป่วยภาวะทางโภชนาการปกติ รวมทั้งระดับของ pre-albumin และ hs-CRP ที่อาจเป็นตัวบ่งบอกในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัด

5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

เป็นการศึกษาถึงภาวะทางโภชนาการที่ประเมินด้วย Patient-Generated Global Assessment ซึ่งเป็นวัดภาวะทางโภชนาการที่มาตรฐาน ร่วมกับหาผลกระทบของผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยาภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะแพร่กระจาย และหาปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องซึ่งไม่เคยมีการศึกษามาก่อนหน้านี้ ซึ่งเป็นแนวทางในการนำไปใช้ประโยชน์เพื่อการศึกษาและเก็บข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป

5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายอย่างทั้งในแง่ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีกลุ่มประชากรน้อยในระยะเวลาการเก็บข้อมูลที่จำกัด รวมทั้งระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยที่สั้นจึงทำให้การแปลผลของข้อมูลสามารถวิเคราะห์ผลได้อย่างชัดเจนและถูกต้องแม่นยำ

5.5 ข้อเสนอแนะ

เพิ่มกลุ่มจำนวนของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาโดยเก็บในระยะเวลาที่ยาวนานขึ้นและหลากหลายสถาบันมากขึ้น รวมทั้งเพิ่มระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยเพื่อดูผลลัพธ์ของการรักษาและปัจจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อนำมาวิเคราะห์ข้อมูลให้ชัดเจนแม่นยำ

ภาคผนวก

แบบบันทึกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

CASE RECORD FORM (First visit form)

Date of enrollment ____ / ____ / ____

Subject ID _____

Gender () male () female

Age _____ (year)

Nationality _____ Religion () Buddhism () Islam () Christ () others

Reimburse system

() OCPA () Self-pay () Private insurance () unknown/unspecified

Baseline characteristic:

Height _____ (cm) BW _____ (kg) BMI _____ (kg/m²)

ECOG () 0 () 1 () 2 () 3 () 4

Smoking status () never smoke () former smoke () current smoke () unknown

Duration of smoke _____ (year) Duration of last smoke _____ (year)

Average smoke _____ (pack per day)

Family history of malignancy () No () Yes () Unknown Type of cancer

Co-morbid disease () CKD () DM () CAD () CVD () COPD

Nutritional status assessment:

PG-SGA () 0-1 () 2-3 () 4-8 () ≥ 9

() A () B () C

Hand grip strength _____

Mid arm circumference _____ (cm) Tricep skin fold _____ (mm)

Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)

Body water _____ Lean mass _____ Fat free mass _____ Weight _____

Diagnosis:

Date of diagnosis NSLC ____ / ____ / ____

Pathologic type () Histology () Cytology () Not done

Pathological number _____ Report institute ()KCMH ()Hi-tech ()Others

Tumor histology

()Adenocarcinoma ()Squamous cell carcinoma ()Large cell carcinoma

()Small cell carcinoma ()NSCLC NOS ()Others ()Unknown

Initial staging type ()Clinical staging ()pathologic staging

AJCC 8th edition ()0 ()IA ()IB ()IIA ()IIB ()IIIA ()IIIB ()IV

T stage ()Tx/T0 ()Tis ()T1mi ()T1a ()T1b ()T1c ()T2a ()T2b ()T3 ()T4

N stage ()N0 ()N1 ()N2 ()N3 ()unknown

M stage ()M0 ()M1a ()M1b ()M1c

Modality of imaging

() Chest X-ray _____ / _____ / _____

() CT chest _____ / _____ / _____

() PET scan _____ / _____ / _____

() Bone scan _____ / _____ / _____

() CT brain _____ / _____ / _____

() MRI brain _____ / _____ / _____

Molecular characteristic:

First EGFR mutation testing ()Not done ()Done Date ____/____/____

First EGFR material ()Tissue ()Plasma ()Others _____

First EGFR mutation status ()WT ()Exon19del ()L858R ()G719X ()T790M

()Insertion Exon20 ()Others _____

Second EGFR mutation testing ()Not done ()Done Date ____/____/____

Second EGFR material ()Tissue ()Plasma ()Others _____

Second EGFR mutation status ()WT ()Exon19del ()L858R ()G719X ()T790M

()Insertion Exon20 ()Others _____

ALK fusion gene status ()Not done ()Done Date ____/____/____

Technique of ALK testing ()IHC ()FISH Result ()Negative ()Positive

ROS1 fusion gene status ()Not done ()Done Date ____/____/____

Technique of ROS1 testing ()IHC ()FISH Result ()Negative ()Positive

PD-L1 expression staining ()Not done ()Done Date ____/____/____

Type of antibody staining _____ Result ()Negative ()Positive

PD-L1 specific positive score (%) _____

Laboratory investigation: Date ___/___/___ (baseline before systemic treatment)

Hb___(g/dl) Hct___(%) Platelet count _____

WBC _____ Neutrophil _____ Lymphocyte _____

NLR (neutrophil to lymphocyte ration) _____

BUN___(mg/dL) Creatinine___(mg/dL)

TB___(mg/dL) DB___(mg/dL) AST___(U/L) ALT___(U/L)

ALP___(mg/dL)

Albumin___(g/L) Globulin___(g/L)

Prealbumin___(g/L) hs-CRP___(mg/L)

TSH___(mIU/L) FT4___(ng/L) FT3___(pg/mL)

Previous antibiotic or corticosteroid used or ongoing used before F/U

ATB : _____ Duration ___/___/___ - ___/___/___

Diagnosis for antibiotic used : _____

Corticosteroid ()Hydrocortisone ()Dexamethasone ()Prednisolone

Dose _____(mg) Duration ___/___/___ - ___/___/___

Dose _____(mg) Duration ___/___/___ - ___/___/___

Dose _____(mg) Duration ___/___/___ - ___/___/___

Primary treatment for curative intention :

Treatment surgery ()No ()Yes Date ___/___/___

()Pneumonectomy ()Lobectomy ()Wedge resection

()Bilobectomy

Site of primary tumor ()Right ()Left

Location of primary tumor ()upper lobe ()middle lobe ()lower lobe

Systemic treatment for curative intention

()No CMT ()Adjuvant CMT ()Neoadjuvant CMT ()Concurrent CMT

()Concurrent + Consolidation CMT ()Neoadjuvant + Concurrent CMT

()Adjuvant EGFR TKI

Regimen for curative intention:

Platinum-based CMT () Cisplatin () Carboplatin

Plus () Vinorelbine () Paclitaxel () Etoposide () Pemetrexed () Others _____

First date of systemic curative intention ___/___/_____ Total cycle _____

Reason for stop systemic treatment of curative intention Date ___/___/___

() Complete Rx () Recurrence disease () Intolerance to Rx () Others _____

Radiotherapy treatment for curative intention ___/___/_____ to ___/___/_____

() No RT () Definitive RT () Adjuvant RT () Concurrent CRT () Sequential CMT>RT

Reason for definitive RT () Limit due to co morbidity () Patient refuse surgery

Patient status if recurrence/metastasis: Date ___/___/_____

Site of recurrent/metastasis

() Lung () Adrenal () Bone () Liver () Brain () Pleura () Pericardium

() Lymphnode () Peritoneum

Method by

() Clinical () CXR () CT () MRI () Bone scan () PET/CT () Cyto/Pathology

ECOG at recurrence or metastasis () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () unknown

Systemic treatment for recurrent /metastasis:

Total regimen of systemic Tx

() Only supportive treatment () 1 () 2 () 3 () 4 () unknown

First-line systemic Tx for metastasis Date ___/___/_____ to ___/___/_____

() Platinum single agent () Platinum/paclitaxel () Platinum/gemcitabine

() Platinum/docetaxel () Platinum/vinorelbine () Platinum/Pemetrexed

() Docetaxel () Pemetrexed () Gefitinib () Erlotinib () Afatinib () Osimertinib

() Crizotinib () Ceritinib () Pembrolizumab () Nivolumab () Atezolizumab

() Others _____

Maximum response of first-line systemic Tx

CR PR SD PD N/A

Total cycle of first-line systemic Tx _____

Reason to stop first-line systemic Tx complete Tx PD Intolerate N/A

Date of disease progression first-line systemic Tx ____/____/____

Second-line systemic Tx for metastasis Date ____/____/____ to ____/____/____

Platinum single agent Platinum/paclitaxel Platinum/gemcitabine
 Platinum/docetaxel Platinum/vinorelbine Platinum/Pemetrexed
 Docetaxel Pemetrexed Gefitinib Erlotinib Afatinib Osimertinib
 Crizotinib Ceritinib Pembrolizumab Nivolumab Atezolizumab
 Others _____

Maximum response of second-line systemic Tx

CR PR SD PD N/A

Total cycle of second-line systemic Tx _____

Reason to stop second-line systemic Tx

complete Tx PD Intolerate N/A

Date of disease progression second-line systemic Tx ____/____/____

Third-line systemic Tx for metastasis Date ____/____/____ to ____/____/____

Platinum single agent Platinum/paclitaxel Platinum/gemcitabine
 Platinum/docetaxel Platinum/vinorelbine Platinum/Pemetrexed
 Docetaxel Pemetrexed Gefitinib Erlotinib Afatinib Osimertinib
 Crizotinib Ceritinib Pembrolizumab Nivolumab Atezolizumab
 Others _____

Maximum response of Third-line systemic Tx

CR PR SD PD N/A

Total cycle of Third-line systemic Tx _____

Reason to stop Third-line systemic Tx complete Tx PD Intolerate N/A

Date of disease progression Third-line systemic Tx ____/____/____

Fourth-line systemic Tx for metastasis Date ____/____/____ to ____/____/____

- ()Platinum single agent ()Platinum/paclitaxel ()Platinum/gemcitabine
 ()Platinum/docetaxel ()Platinum/vinorelbine ()Platinum/Pemetrexed
 ()Docetaxel ()Pemetrexed ()Gefitinib ()Erlotinib ()Afatinib ()Osimertinib
 ()Crizotinib ()Ceritinib ()Pembrolizumab ()Nivolumab ()Atezolizumab
 ()Others _____

Maximum response of fourth-line systemic Tx

- ()CR ()PR ()SD ()PD ()N/A

Total cycle of fourth-line systemic Tx _____

Reason to stop fourth-line systemic Tx ()complete Tx ()PD ()Intolerate ()N/A

Date of disease progression fourth-line systemic Tx ____/____/____

Secondary malignancy:

- ()Yes ()No Date of diagnosis ____/____/____

Site _____ Stage _____

Name of whom fill CRF _____

CASE RECORD FORM (Follow-up form)

Date of follow-up ____/____/____

Subject ID _____

Baseline characteristic:

Height ____ (cm) BW ____ (kg) BMI ____ (kg/m²)

ECOG () 0 () 1 () 2 () 3 () 4

Nutritional status assessment :

PG-SGA () 0-1 () 2-3 () 4-8 () ≥ 9

() A () B () C

Hand grip strength _____

Mid arm circumference _____ (cm) Tricep skin fold _____ (mm)

Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)

Body water _____ Lean mass _____ Fat free mass _____ Weight _____

Previous antibiotic or corticosteroid used or ongoing used before F/U

ATB : _____ Duration ____/____/____ - ____/____/____

Diagnosis for antibiotic used: _____

Corticosteroid () Hydrocortisone () Dexamethasone () Prednisolone

Dose _____ (mg) Duration ____/____/____ - ____/____/____

Laboratory investigation: Date ____/____/____ (baseline before systemic treatment)

Hb ____ (g/dl) Hct ____ (%) Platelet count _____

WBC _____ Neutrophil _____ Lymphocyte _____

NLR (neutrophil to lymphocyte ration) _____

BUN ____ (mg/dL) Creatinine ____ (mg/dL)

TB ____ (mg/dL) DB ____ (mg/dL) AST ____ (U/L) ALT ____ (U/L) ALP ____ (mg/dL)

Albumin ____ (g/L) Globulin ____ (g/L)

Prealbumin ____ (g/L) hs-CRP _____ (mg/L)

TSH _____ (mIU/L) FT4 _____ (ng/L) FT3 _____ (pg/mL)

Patient status :

Systemic treatment

Date ____/____/____ to ____/____/____ Post Cycle _____

- () Pembrolizumab () Nivolumab () Atezolizumab
 () Platinum single agent () Platinum/paclitaxel () Platinum/gemcitabine
 () Platinum/docetaxel () Platinum/vinorelbine () Platinum/Pemetrexed
 () Docetaxel () Pemetrexed () Gefitinib () Erlotinib () Afatinib () Osimertinib
 () Crizotinib () Ceritinib () Others _____

Follow up :

Modality of imaging

- () Chest X-ray ____/____/____
 () CT chest ____/____/____
 () PET scan ____/____/____
 () Bone scan ____/____/____
 () CT brain ____/____/____
 () MRI brain ____/____/____

Response of treatment :

- () CR () PR () SD () PD () N/A

Total cycle of systemic Tx _____

Continue of systemic Tx () Yes () No

Reason to stop first-line systemic Tx () complete Tx () PD () Intolerate () N/A

Date of disease progression ____/____/____

Status, death () Yes () No


Caused of death () Cancer-related () Unknown () Others _____

If not death: patient condition

- () Alive with disease () Alive without disease () Lost to follow-up () Unknown

Name of whom fill CRF _____

แบบประเมินภาวะทางโภชนาการ Patient-Generated Subjective Global Assessment

ข้อมูลผู้ป่วย	
<p style="text-align: center;">Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) กรอบที่ 1-4 สำหรับผู้ป่วยเป็นผู้กรอกข้อมูล [กรอบที่ 1-4 เป็น PG-SGA ฉบับย่อ]</p> <p style="text-align: center;"></p> <p>1. นำหนักตัว <i>(ดูแผ่นงานที่ 1)</i></p> <p>สรุปน้ำหนักตัวปัจจุบัน และน้ำหนักตัวล่าสุดของฉันทันปัจจุบันฉันทันน้ำหนักตัวประมาณ _____ กิโลกรัม ฉันทันสูงประมาณ _____ เซนติเมตร</p> <p>1 เดือนก่อนฉันทันมีน้ำหนักประมาณ _____ กิโลกรัม 6 เดือนก่อนฉันทันมีน้ำหนักประมาณ _____ กิโลกรัม</p> <p>ระหว่าง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา น้ำหนักของฉันทัน :</p> <p><input type="checkbox"/> ลดลง (1) <input type="checkbox"/> ไม่เปลี่ยนแปลง (0) <input type="checkbox"/> เพิ่มขึ้น (0)</p> <p style="text-align: right;">คะแนนรวมของกรอบที่ 1 <input type="checkbox"/></p>	<p>2. การรับประทานอาหาร เมื่อเปรียบเทียบกับกรับประทานอาหารตามปกติของฉันทันคิดว่าในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา การรับประทานอาหารของฉันทัน</p> <p><input type="checkbox"/> ไม่เปลี่ยนแปลง (0) <input type="checkbox"/> เพิ่มขึ้นกว่าปกติ (0) <input type="checkbox"/> น้อยกว่าปกติ (1)</p> <p>ปัจจุบันฉันทันรับประทานอาหาร</p> <p><input type="checkbox"/> อาหารตามปกติ แต่ปริมาณน้อยกว่าเดิม (1) <input type="checkbox"/> อาหารตามปกติ แต่ปริมาณน้อยกว่าเดิมมาก (2) <input type="checkbox"/> เฉพาะอาหารเหลวเท่านั้น (3) <input type="checkbox"/> เฉพาะอาหารเสริมทางการแพทย์เท่านั้น (3) <input type="checkbox"/> แทบไม่รับประทานอาหารอะไรเลย (4) <input type="checkbox"/> รับประทานอาหารทางสายให้อาหาร หรือได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำ (0)</p> <p style="text-align: right;">คะแนนรวมของกรอบที่ 2 <input type="checkbox"/></p>
<p>3. อาการ: ระหว่าง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา ฉันทันรับประทานอาหารได้ไม่เพียงพอเนื่องจากฉันทันมีปัญหาดังต่อไปนี้ (เลือกได้มากกว่า 1 ข้อ)</p> <p><input type="checkbox"/> ไม่มีปัญหาในการรับประทานอาหาร (0) <input type="checkbox"/> เบื่ออาหาร, ไม่อยากรับประทานอาหาร (3) <input type="checkbox"/> คลื่นไส้ (1) <input type="checkbox"/> ท้องผูก (1) <input type="checkbox"/> เจ็บเสปในช่องปาก (2) <input type="checkbox"/> การรับรสเปลี่ยนหรือไม่รู้สึก (1) <input type="checkbox"/> มีปัญหาการกลืน (2) <input type="checkbox"/> ปวด, บริเวณ ? (3) _____ <input type="checkbox"/> อื่นๆ (1)** _____</p> <p>**ตัวอย่างเช่น ซึนเศร้า, ปัญหาทางการเงิน, หรือปัญหาสุขภาพอื่น</p> <p style="text-align: right;">คะแนนรวมของกรอบที่ 3 <input type="checkbox"/></p>	<p>4. กิจกรรมต่างๆ และการทำงานของร่างกาย:</p> <p>ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา ฉันทันทำกิจกรรมต่างๆได้ในระดับ</p> <p><input type="checkbox"/> ปกติ ไม่มีข้อจำกัด (0) <input type="checkbox"/> ไม่เป็นปกติ แต่ยังสามารถทำกิจกรรมได้ใกล้เคียงกับปกติ (1) <input type="checkbox"/> ไม่รู้สึกอยากทำอะไร อยู่บนเตียงหรือนั่งเก้าอี้ในเตียงตลอดเวลาบ่อยกว่าครั้งวัน (2) <input type="checkbox"/> ทำกิจกรรมได้เพียงเล็กน้อย และใช้เวลาส่วนใหญ่ของวันอยู่บนเตียงหรือเก้าอี้ (3) <input type="checkbox"/> ส่วนใหญ่จะนอนติดเตียง อยู่บนเตียงเกือบทั้งวัน (3)</p> <p style="text-align: right;">คะแนนรวมของกรอบที่ 4 <input type="checkbox"/></p>
<p>คะแนนรวมของกรอบที่ 1-4 <input type="checkbox"/> A</p>	

Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

<p>แผนงานที่ 1 - การให้คะแนนสำหรับน้ำหนักตัวที่ลดลง การประเมินคะแนนในส่วนนี้ใช้คะแนนตามน้ำหนักตัวที่ลดลงเมื่อ 1 เดือนก่อน ถ้าไม่มีข้อมูล 1 เดือนให้ใช้น้ำหนักตัวที่ 1 เดือนให้ใช้น้ำหนักตัวที่ 6 เดือนก่อนแทน โดยให้คะแนนตามตัวอักษร และถ้ามีน้ำหนักลดลงภายใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมารวมด้วย ให้เพิ่มอีก คะแนน โดยใส่คะแนนรวมในกรอบที่ 1 ของ PG-SGA</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>น้ำหนักที่ลดลงในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา</th> <th>คะแนน</th> <th>น้ำหนักที่ลดลงในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา</th> </tr> <tr> <td>10% หรือมากกว่า</td> <td>4</td> <td>20% หรือมากกว่า</td> </tr> <tr> <td>5 - 9.9%</td> <td>3</td> <td>10 - 19.9%</td> </tr> <tr> <td>3 - 4.9%</td> <td>2</td> <td>6 - 9.9%</td> </tr> <tr> <td>2 - 2.9%</td> <td>1</td> <td>2 - 5.9%</td> </tr> <tr> <td>0 - 1.9%</td> <td>0</td> <td>0 - 1.9%</td> </tr> </table>	น้ำหนักที่ลดลงในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา	คะแนน	น้ำหนักที่ลดลงในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา	10% หรือมากกว่า	4	20% หรือมากกว่า	5 - 9.9%	3	10 - 19.9%	3 - 4.9%	2	6 - 9.9%	2 - 2.9%	1	2 - 5.9%	0 - 1.9%	0	0 - 1.9%	<p>คะแนนเพิ่มเติมของกรอบที่ 1-4 (ดูจากส่วนที่ 1) <input type="checkbox"/> A</p> <p>5. แผนงานที่ 2 - โรคและความสัมพันธ์ของโรคกับความต้องการทางโภชนาการ: ให้ 1 คะแนนต่อ 1 โรคหรือภาวะความยากลำบากต่าง ๆ ที่มีผลต่อบุคคลที่ 1 หรือ 2 หรือมากกว่า (trauma)</p> <p><input type="checkbox"/> โรคมะเร็ง <input type="checkbox"/> โรคไต <input type="checkbox"/> การเอกซเรย์รังสีหรือการผ่าตัดหรือโรคร้าย <input type="checkbox"/> โรคไตวายเรื้อรัง <input type="checkbox"/> โรคความดันโลหิตสูง <input type="checkbox"/> การวินิจฉัยที่เกี่ยวกับข้ออื่น ๆ (ระบุ) _____</p> <p>ระยะของโรคหลัก (วงกลมหาทราบระยะของโรคหรือตามคะแนน) I II III IV อื่นๆ _____</p> <p>คะแนนจากแผนงานที่ 2 <input type="checkbox"/> B</p>																																																																																		
น้ำหนักที่ลดลงในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา	คะแนน	น้ำหนักที่ลดลงในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา																																																																																																			
10% หรือมากกว่า	4	20% หรือมากกว่า																																																																																																			
5 - 9.9%	3	10 - 19.9%																																																																																																			
3 - 4.9%	2	6 - 9.9%																																																																																																			
2 - 2.9%	1	2 - 5.9%																																																																																																			
0 - 1.9%	0	0 - 1.9%																																																																																																			
<p>6. แผนงานที่ 3 - ความต้องการทาง متابอลิซึม การให้คะแนนสำหรับการขาดแคลนสารอาหารที่จำเป็นโดยพิจารณาจากปริมาณโปรตีนที่ร่างกายต้องการ และ Catabolic needs ข้อสังเกต: การให้คะแนนตามปริมาณของสารอาหารใช้ หรือช่วงเวลาที่มีใช้ ให้เลือกเฉพาะที่มีคะแนนสูงกว่า คะแนนจะเพิ่มขึ้นถ้าผู้ป่วยมีไข้สูงเกิน และระยะเวลาขาดสารอาหาร ตั้งแต่ผู้ป่วยคนหนึ่งถึง > 38.8 °C (3 คะแนน) เป็นเวลา < 72 ชั่วโมง (1 คะแนน) และได้รับยาพรอดีนอล 10 มิลลิกรัมทุกวัน (2 คะแนน) จะได้รับคะแนนเชิงบวกส่วนนี้ 5 คะแนน (3+2)</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>อาการไข้</th> <th>ไม่มีไข้</th> <th>ไม่มีไข้</th> </tr> <tr> <td>> 37.2 และ < 38.3</td> <td>> 38.3 และ < 38.8</td> <td>> 38.8 °C</td> </tr> <tr> <td>< 72 ชั่วโมง</td> <td>72 ชั่วโมง</td> <td>> 72 ชั่วโมง</td> </tr> <tr> <td>ได้รับยาพรอดีนอล (< 10 มก.*)</td> <td>ได้รับยาพรอดีนอล (> 10 และ < 30 มก.*)</td> <td>ได้รับยาพรอดีนอล (> 30 มก.*)</td> </tr> </table> <p>*ขนาดของยาเมื่อเทียบกับเกรดโปรตีน/วัน</p>	อาการไข้	ไม่มีไข้	ไม่มีไข้	> 37.2 และ < 38.3	> 38.3 และ < 38.8	> 38.8 °C	< 72 ชั่วโมง	72 ชั่วโมง	> 72 ชั่วโมง	ได้รับยาพรอดีนอล (< 10 มก.*)	ได้รับยาพรอดีนอล (> 10 และ < 30 มก.*)	ได้รับยาพรอดีนอล (> 30 มก.*)	<p>คะแนนจากแผนงานที่ 3 <input type="checkbox"/> C</p>																																																																																								
อาการไข้	ไม่มีไข้	ไม่มีไข้																																																																																																			
> 37.2 และ < 38.3	> 38.3 และ < 38.8	> 38.8 °C																																																																																																			
< 72 ชั่วโมง	72 ชั่วโมง	> 72 ชั่วโมง																																																																																																			
ได้รับยาพรอดีนอล (< 10 มก.*)	ได้รับยาพรอดีนอล (> 10 และ < 30 มก.*)	ได้รับยาพรอดีนอล (> 30 มก.*)																																																																																																			
<p>7. แผนงานที่ 4 - การตรวจร่างกาย การประเมินแบบ Subjective ประกอบด้วย 3 ส่วนคือ: กล้ามเนื้อ ไต และปริมาณน้ำในร่างกาย แต่ละองค์ประกอบจะมีการกำหนดคะแนนที่เฉพาะเจาะจง</p> <p>0 = ไม่มีอาการผิดปกติ, 1+ = ผิดปกติเล็กน้อย, 2+ = ผิดปกติปานกลาง, 3+ = ผิดปกติรุนแรง คะแนนที่เฉพาะเจาะจงจะไม่นับรวมกัน แต่ใช้ใช้การประเมินเชิงอัตวิสัยโดยรวมที่มีความหมายขององค์ประกอบย่อยแต่ละส่วน</p> <p>ปริมาณน้ำในร่างกาย</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>อาการ</th> <th>ไม่มี</th> <th>น้อย</th> <th>ปานกลาง</th> <th>มาก</th> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> </table> <p>ปริมาณน้ำในร่างกาย</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>อาการ</th> <th>ไม่มี</th> <th>น้อย</th> <th>ปานกลาง</th> <th>มาก</th> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> <tr> <td>คอแห้ง</td> <td>0</td> <td>1+</td> <td>2+</td> <td>3+</td> </tr> </table>	อาการ	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง	มาก	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	อาการ	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง	มาก	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	คอแห้ง	0	1+	2+	3+	<p>คะแนนเพิ่มเติมของกรอบที่ 1-4 (ดูจากส่วนที่ 1) <input type="checkbox"/> A</p> <p>5. แผนงานที่ 2 - โรคและความสัมพันธ์ของโรคกับความต้องการทางโภชนาการ: ให้ 1 คะแนนต่อ 1 โรคหรือภาวะความยากลำบากต่าง ๆ ที่มีผลต่อบุคคลที่ 1 หรือ 2 หรือมากกว่า (trauma)</p> <p><input type="checkbox"/> โรคมะเร็ง <input type="checkbox"/> โรคไต <input type="checkbox"/> การเอกซเรย์รังสีหรือการผ่าตัดหรือโรคร้าย <input type="checkbox"/> โรคไตวายเรื้อรัง <input type="checkbox"/> โรคความดันโลหิตสูง <input type="checkbox"/> การวินิจฉัยที่เกี่ยวกับข้ออื่น ๆ (ระบุ) _____</p> <p>ระยะของโรคหลัก (วงกลมหาทราบระยะของโรคหรือตามคะแนน) I II III IV อื่นๆ _____</p> <p>คะแนนจากแผนงานที่ 2 <input type="checkbox"/> B</p>
อาการ	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง	มาก																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
อาการ	ไม่มี	น้อย	ปานกลาง	มาก																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
คอแห้ง	0	1+	2+	3+																																																																																																	
<p>8. แผนงานที่ 5 - การประเมิน PG-SGA โดยรวมแบบประเมินภาวะโภชนาการ</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>ระดับน้ำหนัก</th> <th>ข้อ A</th> <th>ข้อ B</th> <th>ข้อ C</th> </tr> <tr> <td>น้ำหนัก</td> <td>ภาวะทุพโภชนาการที่รุนแรง น้ำหนักที่ลดลง > 5% ใน 1 เดือน (ลดลง > 10% ใน 6 เดือน) หรือน้ำหนักที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง ปริมาณอาหารที่ได้รับลดลงอย่างชัดเจน</td> <td>ภาวะทุพโภชนาการปานกลาง หรือเสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการ น้ำหนักที่ลดลง < 5% ใน 1 เดือน (ลดลง < 10% ใน 6 เดือน) หรือน้ำหนักที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง ปริมาณอาหารที่ได้รับลดลงอย่างชัดเจน</td> <td>ภาวะทุพโภชนาการเล็กน้อย น้ำหนักที่ลดลง < 5% ใน 1 เดือน (ลดลง < 10% ใน 6 เดือน) หรือน้ำหนักที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง ปริมาณอาหารที่ได้รับลดลงอย่างชัดเจน</td> </tr> </table>	ระดับน้ำหนัก	ข้อ A	ข้อ B	ข้อ C	น้ำหนัก	ภาวะทุพโภชนาการที่รุนแรง น้ำหนักที่ลดลง > 5% ใน 1 เดือน (ลดลง > 10% ใน 6 เดือน) หรือน้ำหนักที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง ปริมาณอาหารที่ได้รับลดลงอย่างชัดเจน	ภาวะทุพโภชนาการปานกลาง หรือเสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการ น้ำหนักที่ลดลง < 5% ใน 1 เดือน (ลดลง < 10% ใน 6 เดือน) หรือน้ำหนักที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง ปริมาณอาหารที่ได้รับลดลงอย่างชัดเจน	ภาวะทุพโภชนาการเล็กน้อย น้ำหนักที่ลดลง < 5% ใน 1 เดือน (ลดลง < 10% ใน 6 เดือน) หรือน้ำหนักที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง ปริมาณอาหารที่ได้รับลดลงอย่างชัดเจน	<p>รวมคะแนน PG-SGA (คะแนนรวมจาก A+B+C+D) <input type="checkbox"/></p> <p>การจัดระดับ PG-SGA (ชั้น A, B หรือ C) <input type="checkbox"/></p>																																																																																												
ระดับน้ำหนัก	ข้อ A	ข้อ B	ข้อ C																																																																																																		
น้ำหนัก	ภาวะทุพโภชนาการที่รุนแรง น้ำหนักที่ลดลง > 5% ใน 1 เดือน (ลดลง > 10% ใน 6 เดือน) หรือน้ำหนักที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง ปริมาณอาหารที่ได้รับลดลงอย่างชัดเจน	ภาวะทุพโภชนาการปานกลาง หรือเสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการ น้ำหนักที่ลดลง < 5% ใน 1 เดือน (ลดลง < 10% ใน 6 เดือน) หรือน้ำหนักที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง ปริมาณอาหารที่ได้รับลดลงอย่างชัดเจน	ภาวะทุพโภชนาการเล็กน้อย น้ำหนักที่ลดลง < 5% ใน 1 เดือน (ลดลง < 10% ใน 6 เดือน) หรือน้ำหนักที่ลดลงอย่างต่อเนื่อง ปริมาณอาหารที่ได้รับลดลงอย่างชัดเจน																																																																																																		
<p>ข้อเสนอแนะสำหรับการตีความค่าดัชนีโภชนาการ: คะแนนรวมใช้กำหนดแนวทางในการดูแลและติดตามการให้สารอาหารที่เหมาะสม เช่น การให้สารน้ำที่ผู้ป่วยและครอบครัว หรือจัดการกับอาการทางจิตใจที่ต่างกัน การให้สารอาหารที่เหมาะสม (อาหารปกติ, อาหารเสริม, อาหารทางสายยาง หรืออาหารทางหลอดเลือดดำ)</p> <p>การให้คำปรึกษาเกี่ยวกับภาวะทุพโภชนาการ รวมถึงการพิจารณาการให้คำปรึกษาเกี่ยวกับภาวะทุพโภชนาการ</p> <p>การตีความเกี่ยวกับ อ้างอิงคะแนน PG-SGA</p> <p>0-1 ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการดูแลทางการแพทย์ทันที แต่ไม่จำเป็นต้องส่งโรงพยาบาลหรือส่งโรงพยาบาลฉุกเฉิน</p> <p>2-3 ให้ทราบถึงผู้ป่วยและครอบครัวเกี่ยวกับอาการของภาวะทุพโภชนาการ และ/หรือพิจารณาการส่งผู้ป่วยเข้าโรงพยาบาล</p> <p>4-8 ควรได้รับการดูแลทางการแพทย์ทันทีเกี่ยวกับอาการ ภาวะทุพโภชนาการ หรือภาวะทุพโภชนาการที่รุนแรง</p> <p>≥ 9 มีภาวะฉุกเฉินที่ต้องส่งผู้ป่วยเข้าโรงพยาบาลทันที</p> <p style="text-align: right;">© FD Ottery 2005, 2006, 2015 v3.22.15 Thailand 16-010 v07.09.17 email: faithhottercrrubhd@aol.com or info@pt-global.org</p>																																																																																																					

แบบบันทึกการรับประทานอาหาร (Food diary)

สมุดบันทึกการรับประทานอาหาร

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เลขประจำตัว.....

อายุ ปี

ส่วนสูง เซนติเมตร

น้ำหนัก กิโลกรัม



ตัวอย่างบันทึกการรับประทานอาหารและเครื่องดื่ม

วันเดือนปี 25/2/2563

วันทำงาน

วันหยุด

น้ำหนัก 45 กิโลกรัม

กิจกรรมทางกาย/ออกกำลัง เดินรอบบ้าน ระยะเวลา 20 นาที ชั่วโมง

สมุดบันทึกการรับประทานอาหาร (Food record)

เพื่อใช้ในการเก็บข้อมูลสำหรับโครงการวิจัย

มือ/เวลา	อาหาร/เครื่องดื่ม	ปริมาณที่รับประทาน	หมายเหตุ
เช้า	ข้าวต้มกุ้ง	ข้าวต้ม 10 ซ้อมโต๊ะ กุ้ง 4 ตัว	
	โอวัลตินร้อน	1 ซอง	สูตร 3 in 1
เที่ยง	บะหมี่หมูแดงน้ำใส	บะหมี่ 1 ก้อน หมู 5 ชิ้น	
		ลูกชิ้น 2 ลูก	
		ถั่วลันเตา 1 ซ้อมโต๊ะ	
		น้ำเต้าหู้ 1 ซ้อมชา	
		น้ำปลา 1 ซ้อมชา	
		1 ลูก	
15.00	Ensure	6 ซ้อม	
เย็น	ข้าวหัดกะเพราหมูสับ	ข้าวสวย 3 ทัพพี หมูสับ 3 ซ้อมโต๊ะ	
		กะเพรา 5 ใบ	
		น้ำมัน 2 ซ้อมชา	
20.00	Ensure	6 ซ้อม	

“การศึกษผลกระทบทของสถานะทางโภชนาการต่อผลลัพธ์ของการรักษา
ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ได้รับยาภูมิคุ้มกันบำบัด”

จัดทำโดย

หน่วยโภชนาการคลินิก ฝ่ายอายุรศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บันทึกการรับประทานอาหารและเครื่องดื่ม

คำแนะนำวิธีการจดบันทึกการรับประทานอาหาร

- บันทึกการอาหารและเครื่องดื่มทุกชนิดที่รับประทานตลอด 24 ชั่วโมง**
โดยบันทึกข้อมูลให้ครบถ้วนดังนี้
 - ชนิดรายการอาหาร/เครื่องดื่ม ที่รับประทาน เช่น ข้าวหัดหนู ไข่เจียว แกงจืดเต้าหู้หมูสับ นมเปรี้ยวรสส้ม
 - ลักษณะของอาหาร/เครื่องดื่มที่รับประทาน
 - สดส่วน ไขมัน : นมพร้อมมันเนน(Low fat) หูสามชั้น ออกไก่
 - วิธีการปรุงอาหาร : ผัด ทอด เจียว ต้ม นึ่ง ชุป นึ่งย่าง อบ
 - รายละเอียดอื่น ๆ : สูตรน้ำตาลน้อย สูตร ไม่มีน้ำตาลทราบดี

วันเดือนปี _____ วันทำงาน วันหยุด

น้ำหนัก _____ กิโลกรัม

กิจกรรมทางกายออกกำลัง _____ ระยะเวลา _____ นาที/ชั่วโมง

มือ/เวลา	อาหาร/เครื่องดื่ม	ปริมาณที่รับประทาน	หมายเหตุ

- มือหรือเวลาที่รับประทานอาหารหรือเครื่องดื่ม เช่น มีอยเข้า มือกลางวัน**
มีอย่างเข้า-บ่าย มีดเย็น มีก่อนนอน เวลา 8.00 น. เวลา 14.30 น. เป็นต้น
- ปริมาณที่รับประทาน** ระบุปริมาณอาหารและเครื่องดื่มที่รับประทานจริง เช่น ข้าวมันไก่ต้ม รับประทานข้าวมัน 2 ทัพพี เนื้อไก่ต้ม 5 ช้อนโต๊ะ น้ำมัน 2 ช้อนโต๊ะ น้ำมัน 1 ถ้วย หรือ กาแฟร้อน มีส่วนประกอบที่ดื่ม ผงกาแฟ 2 ช้อนชานมจิตร 150 มิลลิตร น้ำตาล 1 ช้อนชากับต้น
- บันทึกสิ่งที่ปรุงเพิ่มเติมจากอาหารที่เตรียมเสร็จแล้ว** เช่น นำปลาจิวข้าว น้ำตาล น้ำส้มสายชู ซอสพะเจ๊เทศ ใส่นม
- บันทึกอาหารว่าง ผลไม้ ขนม และเครื่องดื่มที่รับประทาน เช่น สาธุเคนคาปู**
ตลอดจนเครื่องดื่มอื่นที่ยกต่าง ๆ เครื่องดื่ม ไอศกรีม ถั่วลันเตาสด ถั่วทอด ข้าวโพดเผือกมันฝรั่ง ลูกอม ชา กาแฟ นม

บรรณานุกรม

1. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. 2013;39:1-10.
2. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. 2014;515:563-7.
3. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. 2018;378:2093-104.
4. Norum J, Nieder C. Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of the literature. 2018;3:e000406.
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. 2016;375:1823-33.
6. Coss CC, Clinton SK, Phelps MA. Cachectic cancer patients: immune to checkpoint inhibitor therapy? 2018;24:5787-9.
7. Lee C-S, Devoe CE, Zhu X, Fishbein JS, Seetharamu NJ. Pretreatment nutritional status and response to checkpoint inhibitors in lung cancer. 2020;9:LMT31.
8. Ge T, Lin T, Yang J, Wang M. Nutritional status and related factors of patients with advanced lung cancer in northern China: a retrospective study. 2019;11:2225.
9. Spencer CN, Gopalakrishnan V, McQuade J, Andrews MC, Helmink B, Khan MW, et al. The gut microbiome (GM) and immunotherapy response are influenced by host lifestyle factors. AACR; 2019.
10. Chow S, Wang H, Shao J. Sample size calculations in clinical research Chapman & Hall. CRC Biostatistics Series CRC Press; 2003.
11. Naik GS, Waikar SS, Johnson AE, Buchbinder EI, Haq R, Hodi FS, et al. Complex inter-relationship of body mass index, gender and serum creatinine on survival: exploring the obesity paradox in melanoma patients treated with checkpoint inhibition.

2019;7:1-17.

12. Richtig G, Hoeller C, Wolf M, Wolf I, Rainer BM, Schalter G, et al. Body mass index may predict the response to ipilimumab in metastatic melanoma: an observational multi-centre study. 2018;13:e0204729.
13. Kichenadasse G, Miners JO, Mangoni AA, Rowland A, Hopkins AM, Sorich MJJo. Association between body mass index and overall survival with immune checkpoint inhibitor therapy for advanced non-small cell lung cancer. 2020;6:512-8.
14. Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, Cannita K, Santini D, Perrone F, et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. 2019;7:1-11.
15. McQuade JL, Daniel CR, Hess KR, Mak C, Wang DY, Rai RR, et al. Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: a retrospective, multicohort analysis. 2018;19:310-22.
16. Crawford GB, Robinson JA, Hunt RW, Piller NB, Esterman AJJopm. Estimating survival in patients with cancer receiving palliative care: is analysis of body composition using bioimpedance helpful? 2009;12:1009-14.
17. Halpern-Silveira D, Susin LRO, Borges LR, Paiva SI, Assunção MCF, Gonzalez MCJScic. Body weight and fat-free mass changes in a cohort of patients receiving chemotherapy. 2010;18:617-25.
18. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, King J, Vashi PG, Grutsch JF, et al. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. 2008;7:1-6.
19. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. 2010;92:612-9.
20. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal AJCn. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis—clinical relevance and applicability of impedance parameters. 2012;31:854-61.
21. Yuan A, Hsiao Y-J, Chen H-Y, Chen H-W, Ho C-C, Chen Y-Y, et al. Opposite effects of M1 and M2 macrophage subtypes on lung cancer progression. 2015;5:1-12.

22. Tao H, Mimura Y, Aoe K, Kobayashi S, Yamamoto H, Matsuda E, et al. Prognostic potential of FOXP3 expression in non-small cell lung cancer cells combined with tumor-infiltrating regulatory T cells. 2012;75:95-101.
23. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. 2012;366:610-8.
24. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. 2013;88:218-30.
25. Jin J, Yang L, Liu D, Li WJ. Association of the neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in patients with lung cancer receiving immunotherapy: a meta-analysis. 2020;10:e035031.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ธนันท์ ธเนศวรอนันต์
วัน เดือน ปี เกิด	25 กันยายน 2528
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	พ.ศ.2554 แพทยศาสตร์บัณฑิต พ.ศ. 2556-2559 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ พ.ศ. 2556-2559 ประกาศนียบัตรชั้นสูง สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2562-2564 นิสิตปริญญาโท แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขา อายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY