บทความวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์:
การคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดในกลุ่มคนไข้จำเพาะ:
CPE: Chemotherapy dosing in special populations: Amputees and obese patients

ภญ.ณฐพร สารโกศล
ภบ., BCOP
Head of Department, Pharmacy
แผนกเภสัชกรรม โรงพยาบาลกรุงเทพขอนแก่น

บทนำ

ในการรักษาโรคมะเร็ง มีการรักษาได้หลายแบบ ไม่ว่าจะเป็น การรักษาด้วยการผ่าตัด การรักษาด้วยการฉายแสง และการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งการให้ยาเคมีบำบัดเป็นหนึ่งในการรักษาที่มีการใช้มานานและมีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับการรักษาอื่น[1] ทั้งนี้ยาเคมีบำบัดจัดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งโดยเข้าไปเกิดปฏิกิริยาเคมีระดับโมเลกุลกับ DNA ที่เป็นส่วนประกอบของโครโมโซมในนิวเคลียสโดยตรง หรือ ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์โดยยับยั้งการสร้างโปรตีน โดยการรบกวนกระบวนการสังเคราะห์ต้นกำเนิดของ DNA ส่งผลทำให้เซลล์มะเร็งหยุดการเพิ่มจำนวน[1] เนื่องจากมีผลต่อการสร้างสาย DNA, RNA และส่งผลให้เกิดความผิดปกติในการแบ่งเซลล์ ไม่เฉพาะต่อเซลล์มะเร็งเท่านั้น เซลล์ปกติทั่วไปก็ได้รับผลกระทบด้วยเช่นกัน และนำไปสู่อาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ เช่น ผมร่วง คลื่นไส้อาเจียน กดการสร้างไขกระดูก และเป็นหมัน[1] ดังนั้น เพื่อให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเกิดประสิทธิภาพสูงสุดและให้มีอาการข้างเคียงให้น้อยที่สุด จึงมีการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดที่จะให้แก่ผู้ป่วยให้เหมาะสม โดยใช้พื้นที่ผิวของร่างกาย (BSA; Body surface area) สูตรในการคำนวณพื้นที่ผิวของร่างกายนั้นมีการคิดค้นมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1916 โดย DuBois และ DuBois[2] ซึ่งเป็นสูตรสมการทางคณิตศาสตร์ที่ได้มาจากการวัดพื้นที่ผิวของร่างกายจากคนไข้เพียง 9 คน หลังจากนั้นก็มีการคิดสูตรของ Boyd[3] ในปี ค.ศ. 1935 , สูตรของ Gehan and George[4] ค.ศ. 1970, สูตรของ Haycock and Schawarz[5] ค.ศ. 1978, และ สูตรของ Mosteller[6] ในปี 1987 สูตรในการคำนวณพื้นที่ผิวนั้นที่แตกต่างกันนั้นอาจให้ผลลัพธ์ของการคำนวณต่างกันเล็กน้อย ทั้งนี้สูตรที่ได้รับความนิยมคือสูตรของ DuBois[7] และสูตรที่ใช้ได้ง่ายกว่าซึ่งเทียบเท่ากับ DuBois คือสูตรของ Mosteller[8]

ตารางที่ 1 แสดงสูตรการคำนวณพื้นที่ผิวของร่างกาย

DuBois & DuBois (1916)	$BSA = 0.20247 \times Ht\ (m)^{0.725} \times Wt\ (kg)^{0.425}$
Boyd (1935)	$BSA = 0.0003207 \times Ht\ (cm)^{0.3} \times Wt\ (g)^{0.7285-(0.0188 \times \log(wt))}$
Gehan & George (1970)	$BSA = 0.0235 \times Ht\ (cm)^{0.42246} \times Wt\ (kg)^{0.51456}$
Haycock et al. (1978)	$BSA = 0.024265 \times Ht\ (cm)^{0.3964} \times Wt\ (kg)^{0.5378}$
Mosteller (1987)	$BSA = \sqrt{\frac{Ht\ (cm) \times Wt\ (kg)}{3,600}}$

ถึงแม้ว่าการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดด้วยการหาพื้นที่ผิวของร่างกายยังมีข้อจำกัด ในเรื่องการขจัดยาออกและความแตกต่างระหว่างคนไข้ แต่ก็ยังเป็นที่นิยม และในการพัฒนายาใหม่รวมถึงการทำการศึกษายาใหม่ที่ใช้ในการรักษามะเร็งก็ยังนิยมใช้พื้นที่ผิวของร่างการในการคำนวณขนาดของยา[9,10]

การคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยบางกลุ่มที่เฉพาะอาจจะยังมีข้อมูลสนับสนุนไม่มากและยังต้องการการศึกษาที่จำเพาะเจาะจงมากกว่าที่มีในปัจจุบัน เช่น ผู้ป่วยกลุ่มที่อ้วนและผู้ป่วยที่ตัดแขน-ขา ทั้งนี้จึงขอรวบรวมข้อมูลการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยกลุ่มเฉพาะดังกล่าว ไว้ในบทความนี้

ผู้ป่วยอ้วน

โรคอ้วน[11] หมายถึง ภาวะที่ร่างกายมีไขมันที่มากเกินไป ซึ่งตัวชี้วัดภาวะอ้วนนี้ใช้ Body Mass Index (BMI) เป็นเกณฑ์ โดยที่องค์การอนามัยโลกได้กำหนดว่าผู้ที่มี BMI $\geq$30 kg/m^2 จัดว่าเป็นคนอ้วน และ BMI $\geq$ 25 kg/m^2 จัดว่าเป็นผู้ที่มีน้ำหนักเกิน สำหรับคำจำกัดความโรคอ้วนในคนเอเชียนั้นใช้จุดตัดที่ต่ำกว่าคนตะวันตก คือ ภาวะน้ำหนักเกิน เมื่อมี BMI $\geq$23-24.99 kg/m^2 และ ภาวะอ้วนเมื่อมี BMI $\geq$25 kg/m^2

เนื่องจากในสูตรการคำนวณพื้นที่ผิวมีข้อมูลน้ำหนักของผู้ป่วยมาเกี่ยวข้อง ในกลุ่มผู้ป่วยที่อ้วนจึงมีพื้นที่ผิวสูงกว่าผู้ที่ไม่อ้วน ซึ่งทำให้ผลการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดสูงขึ้นไปด้วย พบว่ามีการคำนวณพื้นที่ผิวของผู้ป่วยที่อ้วนด้วยการใช้ Ideal body weight หรือ มีการจำกัดการคำนวณพื้นที่ผิวของร่างกายไม่เกิน 2 m^2 ในการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดเพื่อป้องกันอาการข้างเคียงหรือพิษจากยาเคมีบำบัด[9, ,13,14,15]

ทั้งนี้ ในปี ค.ศ. 2012 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline (ASCO Guidelines) ได้มีการตีพิมพ์แนวทางการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินหรือผู้ป่วยอ้วน โดยในแนวทางดังกล่าวได้แนะนำว่าควรใช้น้ำหนักจริงของผู้ป่วย (Actual weight) ในการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อเป้าหมายในการรักษาคือ หายขาด (Curative intent) ใน Guideline ได้กล่าวเพิ่มเติมว่ายังไม่มีข้อมูลยืนยันว่าการใช้ Full dose ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่งผลเพิ่มความเป็นพิษของยาเคมีบำบัดทั้งในระยะสั้นและระยะยาว แต่ทั้งนี้ใน Guideline ดังกล่าวยังไม่มีการกล่าวถึงขนาดยาของยากลุ่ม Biologic drugs ในกลุ่มคนไข้นี้[9] ใน Guidelines นี้ได้กล่าวถึงการคำนวณขนาดยาบางตัวที่ยังคงให้มีการกำหนดขนาดยาสูงสุดไว้เช่นเดิม คือ Vincristine injection, Carboplatin และ Bleomycin โดยที่ Vincristine injection ที่เป็นส่วนหนึ่งของสูตรการรักษา CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydoxorubicin [doxorubicin], Vincristine, Prednisone) และ CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) จะถูกจำกัดขนาดยาสูงสุดไว้ที่ 2 mg เนื่องจากยามีพิษต่อระบบประสาท ส่วน Carboplatin injection นั้น การขจัดยาออกจากร่างกายขึ้นอยู่กับ Glomerular filtration rate (GFR) เป็นหลัก และสูตรที่ใช้ในคำนวณขนาดของยา คือ Calvert Formula โดย GFR สูงสุดไม่เกิน 125 mL/min และการคำนวน target Area Under the Curve (AUC) จะขึ้นอยู่กับสูตรในการรักษา

Calvert Formula

Total Carboplatin Dose (mg) = (target AUC) X (GFR+25)

ดังนั้นขนาดยา Carboplatin injection จะไม่เกิน AUC x 150 mL/min ในส่วนของยา Bleomycin injection ที่ใช้ในการรักษา Testicular cancer สูตร BEP (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin) นั้น ก็จะมีขนาดยาคงที่อยู่ที่ 30 units[9]

เมื่อพิจารณาถึงผลของการให้ยาเคมีบำบัดโดยคำนวณจากน้ำหนักจริงของผู้ป่วยที่อ้วนนั้น ในปี ค.ศ. 2013 Hourdequin KC และคณะ ได้ทำ Systematic review อาการข้างเคียง พิษจากยาเคมีบำบัด และ การรอดชีวิตของผู้ป่วยอ้วนที่ได้รับยาเคมีบำบัดโดยคำนวณขนาดยาจาก Actual body weight เทียบกับผู้ป่วยน้ำหนักปกติ พบว่า ในการศึกษาทั้งหมด 12 การศึกษา ผู้ป่วยอ้วนที่ได้รับยาเคมีบำบัดโดยการคำนวณจาก Actual body weight นั้น เกิดอาการข้างเคียง พิษจากยาเคมีบำบัด ไม่แตกต่าง หรือ น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ และการรอดชีวิตก็ไม่แตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ ซึ่งในการทำ Systematic review ครั้งนี้ ได้ทบทวนการได้รับยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยอ้วนทั้งหมด 9314 คน ซึ่งมีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Colorectal cancer คิดเป็น 55%, Breast

cancer คิดเป็น 29% และเป็นมะเร็งชนิดอื่นๆ อีก 13 ชนิด และมีรายการยาที่อยู่ในการทบทวนครั้งนี้ จำนวน 21 รายการ โดยผู้ป่วยส่วนมากได้รับยาเคมีบำบัดคือ 5-Fluorouracil injection และ Capecitabine oral tablet และการรักษาโดยส่วนมากเป็น Adjuvant setting อาการข้างเคียง พิษของยาเคมีบำบัดที่พิจารณามีดังนี้ Grade 3/4 Hematologic toxicity และ Grade 3/4 Non-Hematologic toxicity (CTCAE any version; Common terminology criteria for adverse events)[16] จากการศึกษานี้ก็เป็นอีกหนึ่งเสียงที่สนับสนุนให้มีการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดโดยใช้น้ำหนักจริงของผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะอ้วน

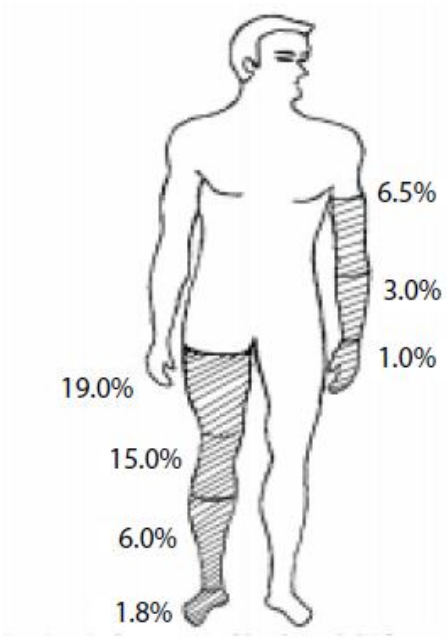
ผู้ป่วยมะเร็งที่สูญเสียแขน-ขา

มีผู้ป่วยบางกลุ่มที่สูญเสียอวัยวะ แขน-ขา และพบว่าเป็นมะเร็ง ในการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีการพิจารณาถึงน้ำหนักและ พื้นที่ผิวของอวัยวะที่สูญเสียไป

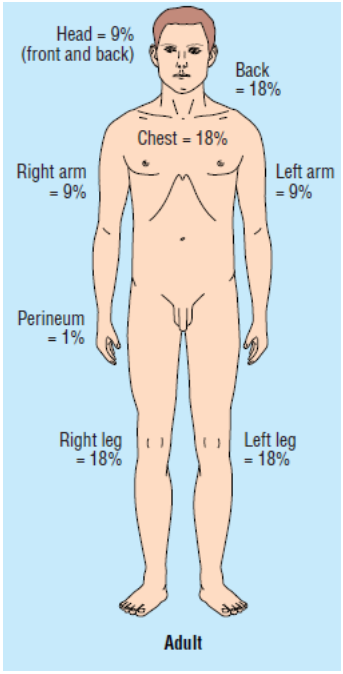
ในการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วยที่สูญเสียอวัยวะแขน-ขา นั้น พบว่ามีการปรับลดขนาดของยาเคมีบำบัด อยู่ 2 วิธี คือ การปรับขนาดยาโดยหักลบน้ำหนักอวัยวะที่เสียไป และ การปรับขนาดยาโดยหักลบพื้นที่ผิวของอวัยวะที่เสียไป หรือจะพิจารณาใช้น้ำหนักก่อนสูญเสียอวัยวะก็ได้เช่นกัน[17]

การปรับลดขนาดของยาเคมีบำบัดโดยหักลบน้ำหนักอวัยวะที่เสียไปนั้น มีการแบ่งสัดส่วนร้อยละของน้ำหนักอวัยวะดังรูปที่ 1 เช่น หากผู้ป่วยได้รับหัตถการ Below-knee-amputation จะหักลบน้ำหนักของอวัยวะออกจากน้ำหนักตั้งต้นของผู้ป่วยไป 6% หรือ ถ้าผู้ป่วยได้รับหัตถการ Above-knee-amputation จะหักลบน้ำหนักของอวัยวะออกจากน้ำหนักตั้งต้นของผู้ป่วยไป 15% และ การปรับลดขนาดของยาเคมีบำบัดโดยหักลบพื้นที่ผิวของอวัยวะที่เสียไปมีการแบ่งสัดส่วนร้อยละตามหลัก Rule of nines ดังรูปที่ 2 กล่าวคือ หากผู้ป่วยได้รับหัตถการ Below-knee-amputation จะหักลบพื้นที่ผิวอวัยวะนั้นออกจากพื้นที่ผิวเดิมของผู้ป่วยไป 9% และ หากผู้ป่วยได้รับหัตถการ Above-knee-amputation จะหักลบพื้นที่ผิวอวัยวะนั้นออกจากพื้นที่ผิวเดิมของผู้ป่วยไป 18%[17]

รูปที่ 1 แสดงสัดส่วนของน้ำหนักอวัยวะที่สูญเสียไป



รูปที่ 2 แสดงสัดส่วนพื้นที่ผิวที่สูญเสียไป ตามหลัก Rule of nines



ทั้งนี้ไม่ว่าจะเป็นการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดโดยใช้น้ำหนักเดิมของผู้ป่วย หรือ ปรับลดขนาดยาเคมีบำบัดโดยหักลบสัดส่วนของน้ำหนักอวัยวะหรือหักลบสัดส่วนพื้นที่ผิวของอวัยวะ ก็ยังไม่มีหลักฐานยืนยันว่าวิธีใดเหนือกว่าและยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่แน่นอน แต่เนื่องจากทั้งนี้ แม้ว่า Pharmacokinetics ของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเปลี่ยนไปจากการสูญเสียอวัยวะ แต่ Drug metabolism และ Drug excretion ยังคงเดิม ดังนั้นจึงมีการใช้น้ำหนักก่อนสูญเสียอวัยวะในการคำนวณพื้นที่ผิวของร่างกายเพื่อคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดจึงยังมีการนำไปใช้อยู่ [18]

บทสรุป

ยาเคมีบำบัดจัดเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจากเป็นยาที่มีพิษต่อเซลล์ ทั้งเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง ในการคำนวณขนาดยากลุ่มนี้ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องพิจารณาให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละราย การคำนวณขนาดยาโดยคำนวณจากพื้นที่ผิวของร่างกายแม้จะยังมีข้อจำกัดในด้านความแตกต่างของ Physiology ของผู้ป่วยแต่ละราย แต่ก็ยังเป็นที่นิยมและยอมรับในปัจจุบัน กลุ่มผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยที่อ้วน และ ผู้ป่วยที่สูญเสียอวัยวะแขน-ขา จำเป็นต้องพิจารณาการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดโดยใช้พื้นที่ผิวของร่างกายเป็นพิเศษ เพื่อให้มั่นใจว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเหมาะสมในการรักษา โดยที่กลุ่มผู้ป่วยที่อ้วนนั้น ทาง American Society of Clinical Oncology (ASCO) นั้นได้ออกแนวทางในการคำนวณขนาดยาสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ไว้ในปี ค.ศ. 2012 ว่าหากเป้าหมายในการรักษามะเร็งของผู้ป่วย คือ หายขาด (Curative intent) การคำนวณพื้นที่ผิวของร่างกายควรใช้น้ำหนักจริงของผู้ป่วย เพื่อป้องกันการได้รับยาต่ำกว่าขนาดในการรักษา ยกเว้น รายการยาบางรายการที่ยังคงมีขนาดยาสูงสุด และ ขนาดยาคงที่ในผู้ป่วยทุกราย (Vincristine injection, Bleomycin injection, Carboplatin injection) และสำหรับผู้ป่วยที่สูญเสียอวัยวะแขน-ขานั้น ในการคำนวณขนาดยาโดยใช้พื้นที่ผิวของร่างกาย มีการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดโดยใช้น้ำหนักก่อนสูญเสียอวัยวะ และมีการปรับลดขนาดยาโดยหักลบสัดส่วนน้ำหนักของอวัยวะที่เสียไป และ หักลบสัดส่วนของพื้นที่ผิวของอวัยวะที่เสียไป แต่ปัจจุบันนี้ก็ยังไม่มีหลักฐานยืนยันแน่ชัดว่าควรใช้วิธีใด

ทั้งนี้ไม่ว่าจะเป็นการคำนวณขนาดยาโดยใช้น้ำหนักจริงของผู้ป่วยที่อ้วน หรือ การหักลบพื้นที่ผิว/สัดส่วนน้ำหนักของอวัยวะที่เสียไปในการคำนวณขนาดยาเคมีบำบัดสำหรับกลุ่มผู้ป่วยเฉพาะยังคงต้องพิจารณาความเหมาะสมทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละรายเช่นเดิม

บรรณานุกรม

1. สุภัสร์ สุบงกช, มานิตย์ แซ่เตียว, สุธาร จันทะวงศ์. (2560). *เภสัชกรรมปฏิบัติในโรคมะเร็ง*-Oncology Pharmacy Practice. ขอนแก่น: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น
2. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Int Med. 1916;17:863-71.
3. Boyd E. Institute of Child Welfare, Monograph Series 10. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1935. The growth of the surface area of the human body.
4. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. Cancer Chemother Rep. 1970;54:225–35.
5. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children, and adults. J Pediatr. 1978;93(1):62–6.
6. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med. 1987;317(17):1098.
7. Redlarski G, Palkowski A, Krawczuk M. Body surface area formulae: an alarming ambiguity. Sci Rep. 2016;6:27966.
8. Furqan M, Haquae A. Surface area in children: A simple formula. Indian Pediatr. 2009;46(12): 1085-7.
9. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2012; 30(13):1553–61.
10. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. Br J Cancer. 2002;86(8):1297–302.
11. ลัดดา เหมาะสุวรรณ, อุไรพร จิตรแจ้ง. (2555). *คู่มือเครื่องชี้วัดทางโภชนาการและโรคที่เกี่ยวข้อง*. โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก ในพระบรมราชูปถัมภ์.
12. Griggs JJ, Sorbero ME, Lyman GH. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy. Arch Intern Med. 2005;165:1267–73.
13. Lyman GH. Commentary: chemotherapy dosing in obese patients with cancer-the need for evidence-based clinical practice guidelines. J Oncol Pract. 2011;7(1): 17–8.
14. Field KM, Kosmider S, Jefford M, et al. Chemotherapy dosing strategies in the obese, elderly, and thin patient: results of a nationwide survey. J Oncol Pract. 2008;4(3):108–13.
15. Schwartz J, Toste B, Dizon DS. Chemotherapy toxicity in gynecologic cancer patients with a body surface area (BSA)>2 m^2. Gynecol Oncol. 2009;114(1):53–6.
16. Hourdequin KC, Schpero WL, McKenna DR, et al. Toxic effect of chemotherapy dosing using actual body weight in obese versus normal-weight patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 2013;24(12): 2952-62.

17. Colangelo PM, Welch DW, Rich DS, et al. Two methods for estimating body surface area in adult amputees. Am J Hosp Pharm. 1984;41(12):2650-5.
18. Hutson PR. Using body surface area adjustments in amputees. Am J Hosp Pharm. 1985;42(5):1048–9.