

## ปัจจัยที่มีผลต่อ neutropenia ในผู้ป่วย solid malignancies ที่ได้รับเคมีบำบัด ในหน่วยเคมีบำบัด

### Predicting Neutropenia Factors in Solid Malignancies Patients Received Chemotherapy

ไพฑูรย์ บุญศรีรัมย์, พ.บ.\*

Phaitoon Boonsriram, M.D.\*

\*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลบุรีรัมย์ จังหวัดบุรีรัมย์ ประเทศไทย 31000

\*Department of Medicine, Buri Ram Hospital, Buri Ram Province, Thailand, 31000

Corresponding author. E-mail address: phaitoon33999@gmail.com

Received: 17 Feb 2022. Revised: 14 Mar 2022. Accepted: 25 Jun 2022

#### บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : Febrile neutropenia เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด ใน solid malignancies และ hematologic malignancies การทราบถึงปัจจัยที่พยากรณ์การเกิด neutropenia ช่วยให้แพทย์รักษาได้อย่างเหมาะสม และลดการเกิด febrile neutropenia
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาหาปัจจัยพยากรณ์การเกิด neutropenia ในผู้ป่วย solid malignancies ที่ได้รับเคมีบำบัด ในหน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลบุรีรัมย์
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาแบบ retrospective matched case-control study ในผู้ป่วย solid malignancies ที่รับเคมีบำบัดชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลบุรีรัมย์ โดยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม พ.ศ.2556 ถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ.2564 แบ่งผู้ป่วยออกเป็น กลุ่มที่เกิด neutropenia กับกลุ่มที่ไม่เกิด neutropenia จับคู่ 1:1 ในผู้ป่วยที่ได้เคมีบำบัดชนิดเดียวกัน ในรอบเคมีบำบัดเดียวกัน และวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ด้วย Multivariable binary logistic regression with cluster robusts
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วยที่ศึกษาจำนวน 407 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่เกิด neutropenia 204 คน non-neutropenia 203 คน พบว่าปัจจัยที่พยากรณ์การเกิด neutropenia ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ มีประวัติ Common Toxicity Criteria For Adverse Event (CTCAE) v4.0 (p-value < 0.021)
- สรุป** : ในผู้ป่วยที่เกิด ภาวะ CTCAE v 4.0 ระหว่างรอบของการให้เคมีบำบัดควรพิจารณาเลื่อนเคมีบำบัดหรือลดขนาดยาเคมีบำบัดในรอบถัดไป เพื่อลดการเกิด neutropenia และ febrile neutropenia
- คำสำคัญ** : ภาวะที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ยาเคมีบำบัด มะเร็งชนิดเป็นก้อน ยาเคมีบำบัดที่ชักนำการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

## ABSTRACT

- Background** : Febrile Neutropenia is a serious complication of chemotherapy in solid malignancies and haematologic malignancies. Exploring of predicting factors for neutropenia, may be one of the indicators for appropriate chemotherapy administration and reducing febrile neutropenia.
- Objective** : To study predicting neutropenia factors in solid malignancies patients received chemotherapy.
- Methods** : A retrospective matched case-control study was performed in oncology unit, Buri Ram hospital between 1<sup>th</sup> March 2013 and 30<sup>th</sup> November 2021. There were 407 solid malignancies patients who received the same regimens and cycles of chemotherapy met inclusion criteria for statistical analysis. Analysis with Multivariable binary logistic regression with cluster robusts.
- Results** : According to 204 neutropenia and 203 non-neutropenia patients, the common toxicity criteria for adverse event (CTCAE) v4.0 were significant predicting neutropenia factors (p-value < 0.021).
- Conclusion** : This study may suggest for chemotherapy dose reduction or delaying chemotherapy in solid malignancies patients who have history of CTCAE v4.0 during chemotherapy.
- Keywords** : Neutropenia, Chemotherapy, Solid malignancies, Chemotherapy induced Febrile Neutropenia.

## หลักการและเหตุผล

Febrile Neutropenia (FN) เกิดได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด ร้อยละ 10 - 50 ใน solid malignancies และมากกว่าร้อยละ 80 ใน hematological malignancies<sup>(1)</sup> FN มีความสำคัญ เนื่องจากเป็นสาเหตุให้เกิดความเจ็บป่วยและ อัตราการเสียชีวิต ในผู้ป่วยมะเร็ง<sup>(2)</sup> อัตราการเสียชีวิต มีความสัมพันธ์กับ FN ร้อยละ 2 - 20<sup>(2-6)</sup> และเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยของการให้เคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ จากการศึกษา พบว่าที่ absolute neutrophil count (ANC) < 100 จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตมากขึ้น<sup>(7)</sup> โดยเฉพาะในกลุ่มที่ admit ICU.<sup>(8)</sup> FN ส่งผลต่อการรักษาโรคไม่ว่าจะทำให้ผู้ป่วยต้องเลื่อนการรักษาหรือเกิดความไม่ร่วมมือในการรักษา อันเนื่องมาจากผลข้างเคียง ทำให้โรคที่กำลังรักษาอยู่เกิดการกำเริบ ในบางรายอาจถึงขั้นเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนเหล่านั้น

มีการศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด neutropenia ใน gynecologic malignancies<sup>(9)</sup> ที่ได้รับเคมีบำบัด พบว่า ในกลุ่มคนไข้ที่อายุมากกว่า 70 ปี ได้รับเคมีบำบัดน้อยกว่า 5 รอบ โรคระยะแพร่กระจาย สูตรเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม platinum เป็นตัวหลัก สูตรเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม taxane เป็นส่วนประกอบ และสูตรเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบเคมีหลายชนิด FN สัมพันธ์กับสภาวะร่างกายที่ไม่แข็งแรง คนที่เคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อน การศึกษาหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด neutropenia โดยเฉพาะ ถ้านำปัจจัยเหล่านั้นมาพยากรณ์การเกิด neutropenia ได้ก็ย่อมจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่จะได้รับการรักษาอย่างปลอดภัย มีความร่วมมือต่อการรักษา แพทย์ผู้ให้การรักษา ก็สามารถวางแผนการรักษาได้อย่างมั่นใจ และ

สถานพยาบาลสามารถลดค่าใช้จ่ายที่จะต้องใช้ในการดูแลภาวะแทรกซ้อนจากการให้เคมีบำบัด

อย่างไรก็ตาม การศึกษาก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อ febrile neutropenia ไม่ได้ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะ neutropenia และการศึกษาที่ผ่านมามักจะศึกษาเมื่อเกิด febrile neutropenia แล้ว แต่ไม่ได้ศึกษา predictive factor ก่อนเกิด FN หรือ neutropenia

## วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาหาปัจจัยพยากรณ์ การเกิด neutropenia ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด

## วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษา prognostic factor research รูปแบบ retrospective matched case-control design

บันทึกข้อมูลตามแบบฟอร์มสำหรับบันทึกข้อมูล โดยจะไม่มีการระบุชื่อ นามสกุล หรือ Hospital Number (HN) ของผู้ป่วย ซึ่งถ้าหากแบบฟอร์มสำหรับบันทึกข้อมูล เกิดการสูญหายสู่ภายนอกผู้อื่นจะไม่สามารถทราบได้ว่าเป็นข้อมูลของผู้ป่วยรายใด เนื่องจากมีเฉพาะผู้ทำวิจัยคนเดียวเท่านั้นที่เก็บหมายเลขต้นขั้วของแบบฟอร์มสำหรับบันทึกข้อมูลไว้

### กลุ่มตัวอย่าง

#### เกณฑ์คัดเข้า

ผู้ป่วย solid malignancies อายุ 15 ปี ขึ้นไป ที่รับเคมีบำบัดชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ที่หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลบุรีรัมย์ ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม พ.ศ.2556 ถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ.2564

#### เกณฑ์คัดออก

ผู้ป่วยที่เป็น hematologic malignancy หรือ ได้รับการรักษาโดย targeted therapy, Immunotherapy ตัวแปรต้น (study determinants) : ANC ค่าการทำงานของไต creatinine (Cr) ค่าอัลบูมินในเลือด (serum albumin) ชนิดของมะเร็ง ระยะของมะเร็ง สูตรเคมี

บำบัด จำนวนรอบของเคมีบำบัด ประวัติการเกิด CTCAE v 4.0 (acute kidney injury (AKI), diarrhea, emesis, others)

ตัวแปรตาม (study endpoints) : Neutropenia

**ขนาดตัวอย่าง** ทบทวนเวชระเบียน จากการประมาณขนาดการศึกษา พบสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิด neutropenia ในผู้ป่วยที่เคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อนร้อยละ 30 และพบสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิด neutropenia ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อนร้อยละ 10 ที่ power 90% และ alpha error 0.05 (two - sided) อัตราส่วนผู้ป่วย 1:1 โดยใช้สมการ two sample comparison of proportions จากโปรแกรม STATA 16 ประมาณจำนวนผู้ป่วย ได้จำนวนผู้ป่วย neutropenia 203 คน และ non-neutropenia 204 คน รวมเป็น 407 คน จากการรวบรวมเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด เก็บ ANC ที่รอบก่อน neutropenia และต้องตรงกับรอบของผู้ป่วยที่ไม่เกิด neutropenia คัดผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษาครั้งนี้ทั้งสิ้น 407 คน

## ขั้นตอนการศึกษา

1. เลือก unperfected match ด้วยสูตรเคมีบำบัด เก็บ ANC ที่รอบก่อน neutropenia ที่ตรงกัน
2. ทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย Solid malignancies ที่มารับการรักษา ที่หน่วยเคมีบำบัดตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม พ.ศ.2556 ถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ.2564 โดย ศูนย์คอมพิวเตอร์ เป็นผู้คัดแยกผู้ป่วยที่เกิด neutropenia ระหว่างการให้เคมีบำบัดได้จำนวนทั้งสิ้น 204 คน ตามประชากรที่ตั้งไว้ โดยได้รับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมของโรงพยาบาลบุรีรัมย์

3. หลังจากได้ข้อมูลของกลุ่มประชากรที่เกิด neutropenia แล้วจำนวน 204 คน ได้จับคู่ผู้ป่วยอีกกลุ่มที่ไม่เกิด neutropenia ในระหว่างการให้เคมีบำบัดโดยจะต้องได้รับเคมีบำบัดสูตรเดียวกัน และรอบเดียวกันกับกลุ่มที่เกิด neutropenia ได้จำนวนประชากร 203 คน

## การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติสำเร็จรูปในการวิเคราะห์ข้อมูลศึกษา Prognostic factor research รูปแบบ retrospective matched case-control design คำนวณสถิติเชิงพรรณนา โดยใช้ความถี่ ร้อยละ แบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่เกิด neutropenia กับกลุ่มที่ไม่เกิด neutropenia จับคู่ 1:1 ในผู้ป่วยที่ได้เคมีบำบัดชนิดเดียวกันในรอบเดียวกัน สถิติ วิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ด้วย Multivariable logistic regression กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่  $p\text{-value} < 0.05$  ใช้โปรแกรม STATA 16 ในการวิเคราะห์ข้อมูล

## ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดบุรีรัมย์ กระทรวงสาธารณสุข เลขที่หนังสือรับรอง BR 04-01/01.0

## ผลการศึกษา

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยมะเร็ง solid malignancies โรงพยาบาลบุรีรัมย์ จำนวน 407 คน อายุเฉลี่ยที่เกิด neutropenia อยู่ที่  $58(\pm 11)$  ปี ส่วนที่ไม่เกิด neutropenia อยู่ที่  $57(\pm 11)$  ปี เพศและโรคประจำตัวของทั้ง 2 กลุ่ม แสดงให้เห็นว่ามีจำนวนใกล้เคียงกันและไม่มีความแตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลประชากรที่ศึกษาและโรคประจำตัว

Characteristics	Neutropenia (n=204)	Non-Neutropenia (n=203)	p-value
เพศชาย, n(%)	95(46.6%)	94(46.3%)	1.000
อายุ (ปี), mean $\pm$ SD	58( $\pm$ 11)	57( $\pm$ 11)	0.468
โรคประจำตัว, n(%)			
เบาหวาน	29(14.2%)	23(11.3%)	0.458
ความดันโลหิตสูง	42(20.6%)	45(22.2%)	0.718
ไขมันในเลือดสูง	30(14.7%)	18(8.9%)	0.090
ไตเสื่อมเรื้อรัง	4(2.0%)	5(2.5%)	0.750
โรคตับ	3(1.5%)	4(2.0%)	0.724
โรคหลอดเลือดสมอง	7(3.4%)	6(2.9%)	0.787
โรคอื่นๆ	30(14.8%)	29(14.3%)	1.000

โรคมะเร็งที่พบได้สูงสุด 3 อันดับแรก ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งลำไส้ตรง และ มะเร็งเต้านม และ ระยะ 3 พบปริมาณสูงสุด (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ชนิดของมะเร็ง และระยะของโรคมะเร็ง

ลักษณะเฉพาะ	Neutropenia (n=204)	Non-Neutropenia (n=203)	p-value
ระยะของโรคมะเร็ง n(%)			0.849
ระยะที่ 1	15(7.4%)	13(6.4%)	
ระยะที่ 2	29(14.2%)	30(14.8%)	
ระยะที่ 3	98(48.0%)	91(44.8%)	
ระยะที่ 4	62(30.4%)	69(34.0%)	

**ตารางที่ 2** ชนิดของมะเร็ง และระยะของโรคมะเร็ง (ต่อ)

ลักษณะเฉพาะ	Neutropenia (n=204)	Non-Neutropenia (n=203)	p-value
<b>ชนิดของมะเร็ง n(%)</b>			
มะเร็งศีรษะและลำคอ	8(3.9%)	6(3.0%)	0.787
มะเร็งเต้านม	42(20.6%)	41(20.2%)	1.000
มะเร็งปอด	18(8.8%)	31(15.3%)	0.049
มะเร็งกระเพาะอาหาร	8(3.9%)	3(1.5%)	0.220
มะเร็งตับและท่อน้ำดี	7(3.4%)	4(2.0%)	0.543
มะเร็งตับอ่อน	1(0.5%)	1(0.5%)	1.000
มะเร็งลำไส้ตรง	48(23.5%)	35(17.2%)	0.140
มะเร็งลำไส้ตรง	25(12.3%)	38(18.7%)	0.076
มะเร็งไต	1(0.5%)	0(0%)	1.000
มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ	9(4.4%)	3(1.5%)	0.140
มะเร็งอวัยวะเพศชาย	3(2.0%)	4(1.5%)	0.724
มะเร็งชนิด Germ cell	2(1.0%)	4(2%)	0.449
Ovary มะเร็งรังไข่	17(8.3%)	11(5.4%)	0.328
Cervix มะเร็งปากมดลูก	5(2.4%)	4(2.0%)	1.000
มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก	2(1.0%)	3(1.5%)	0.685
มะเร็งเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	2(1.0%)	3(1.5%)	0.685
มะเร็งผิวหนัง	1(0.5%)	0(0.0%)	1.000
มะเร็งอื่นๆ	5(2.4%)	12(6.0%)	0.089

จำนวนรอบของเคมีบำบัด ก่อนที่จะเกิด Neutropenia ต่ำสุด คือ รอบที่ 1 สูงสุด รอบที่ 11 และ รอบของเคมีบำบัดก่อนเกิด Neutropenia พบบ่อยที่สุด คือ เคมีบำบัดรอบที่ 1 (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 3** รอบของเคมีบำบัดก่อนเกิด Neutropenia (n=407)

รอบเคมีบำบัด	Neutropenia (n=204)	Non-Neutropenia (n=203)
1	72(51.4%)	68(48.6%)
2	39(49.4%)	40(50.6%)
3	39(49.4%)	40(50.6%)
4	16(47.0%)	18(53.0%)
5	17(48.6%)	18(51.4%)
6	3(50.0%)	3(50.0%)
7	8(53.3%)	7(46.7%)
8	1(50.0%)	1(50.0%)
9	2(50.0%)	2(50.0%)
10	6(50.0%)	6(50.0%)
11	1(100.0%)	0(0.0%)

ประวัติการเกิด CTCAE v4.0 จากการวิเคราะห์ พบเป็นปัจจัยให้เกิด neutropenia (p-value 0.012, 95%CI 1.23 - 5.46) ที่พบบ่อยสุด คือ diarrhea พบในกลุ่ม neutropenia มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด neutropenia แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ กลุ่ม neutropenia และ ไม่เกิด neutropenia ได้แก่ ANC 3,571(±3,126), 3,946(±2,069) serum albumin 3.77(±0.56), 3.89 (±0.57) creatinine (Cr) 0.87(±0.27), 1.02(±1.47) (ตารางที่ 4 และ 5)

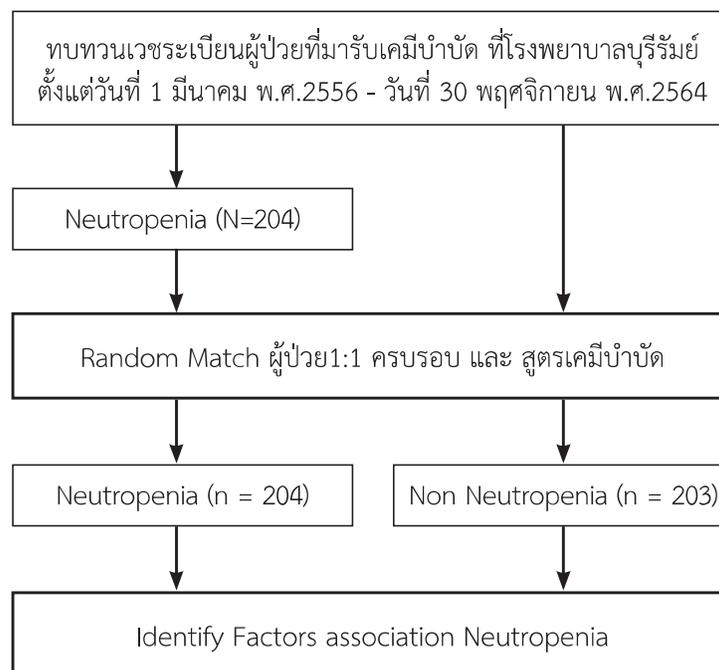
ตารางที่ 4 CTCAE v4.0 และ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเกิด Neutropenia

Characteristics	Neutropenia (n=204)	Non-Neutropenia (n=203)	AuROC	p-value
CTCAE v4.0 n(%)				
AKI	1(0.5%)	0(0.0%)		1.000
Diarrhea	5(2.4%)	1(0.5%)		0.215
Emesis	2(1.0%)	3(1.5%)		0.685
Others	19(9.3%)	9(4.4%)		0.076
ANC(mean ± sd)	3,571(±3,126)	3,946(±2,069)	61.6	0.164
Albumin (mean ± sd)	3.77(±0.56)	3.89(±0.57)	51.5	0.611
Cr (mean±sd)	0.87(±0.27)	1.02(±1.47)	53.1	0.246

CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events versions 4.0), AKI (acute kidney injury), ANC(absolute neutrophil count), Cr (creatinine)

ตารางที่ 5 Multivariable Logistic Regression

Patient Factors	Odds ratios	95%CI	p-value
<b>ชนิดของมะเร็ง</b>			
มะเร็งกระเพาะอาหาร	1.60	0.96-2.66	0.070
มะเร็งลำไส้ตรง	1.71	0.76-3.86	0.193
มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ	3.30	0.84-12.88	0.086
มะเร็งรังไข่	3.70	0.97-14.13	0.056
ANC < 5,000 cell/mm <sup>3</sup>	1.56	0.92-2.65	0.096
มี CTCAE (v4.0) ระหว่าง รอบเคมีบำบัด	2.60	1.23-5.46	0.012
สูงอายุ (> 60 yrs.)	0.95	0.63-1.42	0.790



ภาพที่ 1 Study flow diagram

## วิจารณ์

จากที่ทราบว่าเป็น febrile neutropenia (FN) เกิดได้บ่อยในผู้ที่ได้รับเคมีบำบัดร้อยละ 10 - 50 ใน solid malignancies และมากกว่าร้อยละ 80 ใน hematological malignancies<sup>(1)</sup> FN มีความสำคัญ เนื่องจากเป็นสาเหตุให้เกิดความเจ็บป่วยและการตายในผู้ป่วยมะเร็ง<sup>(2)</sup> ซึ่งสาเหตุหลักที่จะทำให้เกิด neutropenia ในผู้ป่วยมะเร็งคือ เกิดจากการรักษาไม่ว่าจะเป็นการได้รับเคมีบำบัด หรือการได้รับรังสีรักษา<sup>(10)</sup> พบว่า มีปัจจัยหลักที่ทำให้เกิด neutropenia แบ่งออกเป็น 2 ปัจจัยหลักคือ ปัจจัยด้านผู้ป่วย (patient-specific risk factors) ได้แก่ ชนิดของมะเร็ง ระยะของโรคมะเร็ง โรคประจำตัว สมรรถนะของร่างกายผู้ป่วยและอายุ และปัจจัยด้านสูตรของยาเคมีบำบัด (regimen-specific risk factors) ได้แก่ สูตรเคมีบำบัดที่แตกต่างกัน<sup>(11)</sup> รวมถึงเคยมีการศึกษาก่อนหน้ายังพบว่า รอบของเคมีบำบัดที่ได้รับก็มีความสัมพันธ์ โดยเฉพาะเคมีบำบัดรอบที่ 1 พบ neutropenia ได้บ่อยที่สุด<sup>(12)</sup> ซึ่งพบว่าสอดคล้องกับการศึกษาในครั้งนี

จากการศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่เกิด neutropenia จะมีอายุประมาณ 60 ปี ซึ่งเป็นช่วงอายุที่พบมะเร็งค่อนข้างบ่อย และที่พบคือ กลุ่มมะเร็งลำไส้ระยะ 3 เป็นส่วนใหญ่ กลุ่มนี้มักผ่านการรักษาโดยการผ่าตัดหรือการฉายรังสีนำมาก่อนที่จะได้รับการรักษาโดยเคมีบำบัด การที่ผู้ป่วยถูกตัดลำไส้ อาจมีผลต่อการดูดซึมสารอาหาร ทำให้ภาวะร่างกายมีภาวะทุพโภชนาการจาก short bowel syndrome<sup>(13,14)</sup> หรือในรายที่ได้รับการฉายรังสีมาก่อนมักרבกวนคุณภาพชีวิตผู้ป่วยมากและอาจมีผลต่อการเกิด neutropenia จากการได้รับรังสี<sup>(15,16)</sup> บริเวณ pelvic bone และโดยหลักการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้การให้เคมีบำบัดมักให้จำนวนรอบเคมีมากกว่ามะเร็งกลุ่มอื่นคือให้ทั้งหมด 12 รอบ (FOLFOX4, mFOLFOX6) ซึ่งเคมีสูตรดังกล่าวจัดอยู่ในกลุ่ม intermediate risk for febrile neutropenia (โอกาสเกิด febrile neutropenia ร้อยละ 10 - 20) ตามการจัดแบ่งของ NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guideline version 1.022 ซึ่งไม่ได้เป็นกลุ่มที่มีโอกาสเกิด febrile

neutropenia สูงที่สุด (high risk for febrile neutropenia (โอกาสเกิด febrile neutropenia มากกว่าร้อยละ 20) ซึ่งอธิบายได้จากสูตรเคมีบำบัดในกลุ่มเสี่ยงสูงจะมีการให้ G-CSF (Granulocyte-colony-stimulating factor) ร่วมด้วยในสูตรยาเพื่อลดการเกิด neutropenia ซึ่งต่างจากกลุ่มเสี่ยงปานกลางที่ไม่ได้ให้ G-CSF จำนวนการให้เคมีสะสมปริมาณมากอาจส่งผลต่อ neutropenia และมีความห่างของรอบสั้นกว่าสูตรเคมีอื่น คือ ทุก 2 สัปดาห์ ส่วนมะเร็งเต้านมที่พบ neutropenia ได้บ่อย อาจเนื่องมาจากเป็นมะเร็งที่มีการรักษาร่วมทั้งการผ่าตัด การฉายรังสี และกลุ่มนี้ มีหลายสูตรเคมีบำบัดที่ให้ต่อเนื่องกัน นอกจากนี้สูตรเคมีหลักของมะเร็งเต้านม คือ สูตร doxorubicin cyclophosphamide paclitaxel ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม high risk for febrile neutropenia ผลการศึกษาในกลุ่มผู้สูงอายุ (มากกว่า 60 ปี) พบโอกาสเกิด neutropenia ได้น้อยกว่ากลุ่มช่วงอายุอื่น อาจเป็นเพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มักได้รับการรักษาที่ไม่ครบตามแนวทางการรักษาทั่วไป เช่น ปฏิเสธการผ่าตัด หรือฉายรังสี เนื่องด้วยอายุมากจึงเลือกการรักษาโดยเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว อีกทั้งแพทย์ผู้รักษาอาจเป็นผู้ตัดสินใจลดขนาดเคมีบำบัดลงกว่าขนาดปกติเมื่อเทียบกับพื้นที่ผิวกาย (BSA) เนื่องจากเป็นผู้สูงอายุ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า<sup>(17)</sup>

### การประยุกต์นำผลวิจัยไปใช้ในทางปฏิบัติ ข้อเสนอแนะ

การทบทวนประวัติผู้ป่วยก่อนและระหว่างการให้เคมีบำบัด มีความสำคัญโดยเฉพาะประวัติการเกิด CTCAE v4.0 เนื่องจากเป็นกลุ่มที่มีโอกาสเกิด neutropenia ได้ง่าย และควรเฝ้าระวังการเกิด neutropenia ในมะเร็งที่พบมีแนวโน้มที่จะเกิด neutropenia ได้ง่าย ได้แก่ มะเร็งรังไข่ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งกระเพาะอาหาร และ มะเร็งลำไส้

ข้อจำกัดของการศึกษา คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในผู้ป่วยหลายรายขาดไปค่อนข้างมาก แพทย์ผู้ให้การรักษาโดยเคมีบำบัดมีหลายแผนกซึ่งมีความคุ้นเคยประสบการณ์

การเลือกรักษาเคมีบำบัดที่ต่างกัน นอกเหนือจาก แพทย์อายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา ยังมีแพทย์แผนกศัลยกรรม สูติรีเวชกรรม ซึ่งความต่างเหล่านี้ อาจมีผลต่อการเลือก สูตรยาเคมีบำบัด การเลือกตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อนให้การรักษา การประเมินอายุของผู้ป่วยกับขนาดยาเคมี และระยะห่างระหว่างรอบเคมีบำบัด และช่วงเวลา ที่ทำการศึกษาคือ ตั้งแต่มีนาคม พ.ศ.2556 - พฤศจิกายน พ.ศ.2564 รวมระยะเวลา 8 ปี อาจทำให้มีสูตรเคมีบำบัด เลือกใช้มากขึ้น

## สรุป

ในผู้ป่วยที่เกิด ภาวะ CTCAE ระหว่างรอบของการให้เคมีบำบัดอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิด neutropenia ในการให้เคมีบำบัดในรอบถัดไป แต่เนื่องจากการทำวิจัยครั้งนี้ เป็นเพียง exploring of predicting factors อาจจะต้องทำการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อดูว่า CTCAE สามารถทำนายการเกิด neutropenia ได้มากน้อยเพียงใด การศึกษานี้เป็นการศึกษาเบื้องต้น (preliminary study) จึงยังไม่พบการศึกษาลักษณะ เดียวกันก่อนหน้านี้ ข้อมูลที่ศึกษาอาจใช้เป็นพื้นฐานในการศึกษาวิจัยต่อในภายหลัง

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลบุรีรัมย์ ที่อนุญาตและสนับสนุนการวิจัย ศ.ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ที่ปรึกษาศูนย์ระดับตติวิยาคลินิกและสถิติศาสตร์คลินิก มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้คำปรึกษาด้านระเบียบวิธีวิจัย และการวิเคราะห์ข้อมูล พ.ต.ท.หญิง ภัศรา อังกินันท์ ที่ช่วยเรียบเรียงบทความ ตลอดจนเจ้าหน้าที่ผู้เกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการรวบรวมข้อมูลและทำวิจัยฉบับนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Yapici O, Gunseren F, Yapici H, Merdin A, Yaylali ÜÜ, Merdin FA. Evaluation of febrile neutropenic episodes in adult patients with solid tumors. *Mol Clin Oncol* 2016;4(3): 379-82. doi: 10.3892/mco.2015.722.
2. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106(10): 2258-66. doi: 10.1002/cncr.21847.
3. Pathak R, Giri S, Aryal MR, Karmacharya P, Bhatt VR, Martin MG. Mortality, length of stay, and health care costs of febrile neutropenia-related hospitalizations among patients with breast cancer in the United States. *Support Care Cancer* 2015;23(3):615-7. doi: 10.1007/s00520-014-2553-0.
4. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18(16): 3038-51. doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.3038.
5. Clark OA, Lyman G, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3): CD003039. doi: 10.1002/14651858.CD003039.
6. Dulisse B, Li X, Gayle JA, Barron RL, Ernst FR, Rothman KJ, et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *J Med Econ* 2013;16(6): 720-35. doi: 10.3111/13696998.2013.782034.

7. Moreira-Pinto J, Leão I, Palmela C, Branco F, Godinho J, Simões P, et al. Febrile Neutropenia in Patients with Solid Tumors Undergoing Intravenous Chemotherapy. *Oncol Res Treat* 2020;43(11):605-12. doi: 10.1159/000506109.
8. Aagaard T, Reekie J, Jørgensen M, Roen A, Daugaard G, Specht L, et al. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. *Cancer Med* 2020;9(9):3033-42. doi: 10.1002/cam4.2955.
9. Hashiguchi Y, Kasai M, Fukuda T, Ichimura T, Yasui T, Sumi T. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in patients with gynecologic malignancy. *Anticancer Drugs* 2015;26(10):1054-60. doi: 10.1097/CAD.0000000000000279.
10. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004;100(2):228-37. doi: 10.1002/cncr.11882.
11. Dale DC, Crawford J, Lyman G. Chemotherapy-induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review [abstract 1638]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:410a.
12. Gómez H, Hidalgo M, Casanova L, Colomer R, Pen DL, Otero J. Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multivariate analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16(6):2065-9. doi: 10.1200/JCO.1998.16.6.2065.
13. Mitsuru Muto, Tatsuru Kaji, Shun Onishi, Keisuke Yano, Waka Yamada, Satoshi Ieiri. An overview of the current management of short-bowel syndrome in pediatric patients. *Surgery Today* 2022;52:12-21.
14. Grebeldinger S, Marinković S. Short bowel syndrome--surgical aspects. [Article in Croatian]. *Med Pregl* 1998;51(9-10):405-9.
15. Cesaire M, Le Mauff B, Rambeau A, Toutirais O, Thariat J. Mechanisms of radiation-induced lymphopenia and therapeutic impact. *Bull Cancer* 2020;107(7-8):813-22. doi: 10.1016/j.bulcan.2020.04.009.
16. Iorio GC, Spieler BO, Ricardi U, Dal Pra A. The Impact of Pelvic Nodal Radiotherapy on Hematologic Toxicity: A Systematic Review with Focus on Leukopenia, Lymphopenia and Future Perspectives in Prostate Cancer Treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;168: 103497. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103497.
17. Flores IQ, Ershler W. Managing neutropenia in older patients with cancer receiving chemotherapy in a community setting. *Clin J Oncol Nurs* 2010;14(1):81-6. doi: 10.1188/10.CJON.81-86.