

Risk Factors of Febrile Neutropenia in Patients with Lymphoma Receiving Chemotherapy.

Chonnigarn Sirichantharawat,¹ Rapeepen Pathnapalagonskoon²

¹Department of Internal Medicine, Phetchabun Hospital

²Department of Day Chemotherapy, Phetchabun Hospital

ABSTRACT

Background : Febrile neutropenia is a serious complication after receiving chemotherapy and cause of death is important

Objective : To study incidence and risk factors of febrile neutropenia in lymphoma receiving chemotherapy

Methods : This is an analytical retrospective study. The lymphoma patients who had been treated with chemotherapy in phetchabun hospital and had been enrolled from 1 October 2016 - 30 September 2019. The data from medical records were reviewed of personal demographic and disease characteristics. Statistical analyzed using descriptive statistic, chi-square test, Fisher exact test and binary logistic regression

Results : There were 135 patients diagnosed with lymphoma receiving chemotherapy. The incidence of febrile neutropenia was 32.6% (44 of 135). Known source of infections in 29 patients (65.9%). The most common sites of infections was lungs (27.7%). The mortality rate was 15.9%. In univariate analysis the significant risk factors associated for febrile neutropenia were albumin, hemoglobin and LDH. In multivariable analysis shown that the risk factors of febrile neutropenia were albumin <3.5 g/dl (Adj. OR= 9.17; 95%CI= 2.78-30.24, p<.001) and hemoglobin < 12g/dl (Adj. OR= 6.28; 95%CI=1.51-26.09, p=.012) respectively.

Conclusion : The serum albumin and hemoglobin levels were found that to be statistically significant predictors of febrile neutropenia. Therefore, Risk factor assessment and appropriated prevention should be provided.

Keywords : Lymphoma Fever Neutropenia Chemotherapy

Contact : Lymphoma Fever Neutropenia Chemotherapy

Address : Department of Day Chemotherapy

Phetchabun hospital

E-mail : chonniamp@gmail.com, r.pathna@gmail.com



ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัด

ชนิกานต์ ศิริจันทร์วัจ¹, ระพีเพ็ญ พัฒนาพลกรสกุล²

¹นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเพชรบูรณ์

²พยาบาลวิชาชีพชำนาญการพิเศษ งานเคมีบำบัด โรงพยาบาลเพชรบูรณ์

บทนำ

ความเป็นมา : ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและส่งผลกระทบต่อ การเสียชีวิตได้

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไข้ร่วมกับ เม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัด

วิธีการศึกษา : การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมี บำบัด โรงพยาบาลเพชรบูรณ์ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2559-30 กันยายน 2562 ได้แก่ ข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิก วิเคราะห์ ข้อมูลโดยใช้สถิติพรรณนา ไคสแควร์ ฟิชเชอร์เอ็กซ์แซค และการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 135 ราย พบภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ จำนวน 44 ราย (ร้อยละ 32.6) พบตำแหน่งที่ติดเชื้อจำนวน 29 ราย (ร้อยละ 65.9) โดยพบการติดเชื้อในปอดมากที่สุดจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 22.7) เสียชีวิต 7 ราย (ร้อยละ 15.9) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติเมื่อวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว ($p < 0.05$) ได้แก่ ระดับ albumin ระดับ hemoglobin และ ระดับ LDH การวิเคราะห์ หลายตัวแปรพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำได้แก่ albumin $< 3.5 \text{ g/dl}$ (Adj. OR= 9.17; 95%CI= 2.78-30.24, $p < .001$) และ hemoglobin $< 12 \text{ g/dl}$ (Adj. OR= 6.28; 95%CI= 1.51-26.09, $p = .012$)

สรุปและข้อเสนอแนะ : ระดับ albumin และ ระดับ hemoglobin เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ จึงควรมีการประเมินปัจจัยเสี่ยงและกำหนดแนวทางการป้องกันที่เหมาะสม

คำสำคัญ : มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ไข้ เม็ดเลือดขาวต่ำ เคมีบำบัด

ติดต่อ : ชนิกานต์ ศิริจันทร์วัจ, ระพีเพ็ญ พัฒนาพลกรสกุล

สถานที่ติดต่อ : งานเคมีบำบัด โรงพยาบาลเพชรบูรณ์

อีเมล : chonniamp@gmail.com, r.pathna@gmail.com



บทนำ

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เป็นโรคมะเร็งที่พบอุบัติการณ์มากที่สุดทางโลหิตวิทยาและพบมากเป็นลำดับที่ 7 จาก 10 อันดับโรคมะเร็งในประเทศไทย¹ ยาเคมีบำบัดมีบทบาทมากที่สุดในการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองให้หายขาด ควบคุมโรค และบรรเทาอาการ^{2,3} ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและรุนแรงที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา ได้แก่ ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งส่งผลต่อประสิทธิภาพของการรักษาเนื่องจากเป็นสาเหตุการติดเชื้อที่สามารถนำไปสู่การดำเนินโรคที่รุนแรง เพิ่มจำนวนวันนอนในโรงพยาบาล และเป็นอันตรายต่อชีวิตผู้ป่วย

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอัตราการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นร้อยละ 13.16-41^{4,5,6,7,8} อัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อในภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำพบร้อยละ 12.1-38.46^{5,9,10,11} โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ เช่น ระดับ albumin <3.5 g/dl^{6,7,12,13,14} ระดับ hemoglobin <12 g/dl^{7,12,13,14} อายุ ≥ 65 ปี^{4,13,15} เพศหญิง¹⁵ ไม่ได้รับการป้องกัน (prophylaxis)^{12,13,14} ระยะของโรค¹⁵ การมีโรคอื่นร่วมด้วย^{4,15} มะเร็งลุกลามเข้าไขกระดูก¹⁵

โรงพยาบาลเพชรบูรณ์เริ่มให้บริการผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาตั้งแต่ปี พ.ศ.2559 มีการเพิ่มสูตรยาในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง จากการรักษาพบการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ 64 ครั้งในปี 2559-2562 ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการประเมินประสิทธิภาพการรักษาและจากการศึกษาที่ผ่านมาเป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP และ R-CHOP regimen ผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัดทุกสูตรยา ในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ ทั้งนี้ผลการศึกษจะเป็นประโยชน์ในการประเมินคุณภาพการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและการวางแผนในการพัฒนาการดูแลรักษาให้มีประสิทธิภาพสูงสุดเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ลดอัตราการติดเชื้อและการเสียชีวิตของผู้ป่วย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ การติดเชื้อและการเสียชีวิตจากภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัด
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัด

วิธีการศึกษา

การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เวชระเบียนผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดทุกสูตรยา ในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2559-30 กันยายน 2562 โดยค้นหาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ตามรหัส ICD-10 ด้วยรหัส C819 (Hodgkin's disease), C831 (Diffuse non-Hodgkin's lymphoma-small cleaved cell), C833 (Diffuse non-Hodgkin's lymphoma-large cell), C851 (B-cell lymphoma, unspecified), C852 (Mediastinal large B-cell lymphoma), C859 (Non-Hodgkin's lymphoma, unspecified) โดยมีเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกจากการศึกษา ดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า (inclusion)

1. ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
2. มีรายงานผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น CBC, albumin, LDH
3. มีรายงานผลการตรวจ bone marrow aspiration with biopsy, CT Scan

เกณฑ์คัดออก (Exclusion)

1. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ครบตามสูตรยา
2. ผู้ป่วยที่ขอไปรักษาต่อที่อื่นระหว่างการรักษายังไม่ครบ
3. ผู้ป่วยที่เสียชีวิตในระหว่างการรักษาด้วยสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ



เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูล ผู้วิจัยสร้างขึ้นจากกรอบแนวคิดที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมและผ่านการตรวจสอบผู้ทรงคุณวุฒิ จำนวน 3 ท่าน ได้แก่ อาจารย์ผู้เชี่ยวชาญการสอนและที่ปรึกษางานวิจัย 1 ท่าน อายุรแพทย์ 1 ท่าน ผู้ปฏิบัติการพยาบาลชั้นสูงสาขากายภาพบำบัด 1 ท่าน แพทย์และศัลยศาสตร์ 1 ท่าน ประกอบด้วย

ส่วนที่ 1. ข้อมูลส่วนบุคคล เช่น เพศ อายุ ความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน (ECOG), การมีโรคร่วม (Comorbid disease)

ส่วนที่ 2. ข้อมูลทางคลินิก เช่น ชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง, ระดับอัลบูมินในกระแสเลือด, ระดับฮีโมโกลบิน, ระดับ LDH ในกระแสเลือด, สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ, การได้รับ prophylaxis, ระยะของโรค, bone marrow involvement, การเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia), การติดเชื้อและตำแหน่งที่ติดเชื้อ, การเสียชีวิต

นิยามศัพท์

1. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้แก่ ปัจจัยด้านต่างๆ ดังนี้

1.1 ความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน หมายถึง การประเมินสภาวะร่างกายของผู้ป่วยโดยใช้ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score ประเมินเป็นคะแนน ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายที่ดี (ECOG score 0-2) ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่แข็งแรง มีข้อจำกัดในการดำเนินชีวิตประจำวัน (ECOG score 3-4)

1.2 การมีโรคร่วม (Comorbid disease) หมายถึง โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคไตวายเรื้อรัง โรคตับ โรคเอดส์ และ SLE

1.3 ชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง หมายถึง มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL), Indolent lymphoma, Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) และ Hodgkin's lymphoma

1.4 ระดับอัลบูมินในเลือด หมายถึง ระดับ albumin ≥ 3.5 g/dl อยู่ในเกณฑ์ปกติ, albumin < 3.5 g/dl เป็นระดับที่ต่ำกว่าค่าปกติ

1.5 ระดับฮีโมโกลบิน หมายถึง ระดับ hemoglobin ≥ 12 g/dl อยู่ในเกณฑ์ปกติ, hemoglobin < 12 g/dl เป็นระดับที่ต่ำกว่าค่าปกติ

1.6 ระดับ LDH ในกระแสเลือด หมายถึง ระดับ LDH < 225 อยู่ในเกณฑ์ปกติ, ระดับ LDH ≥ 225 เป็นระดับที่สูงกว่าค่าปกติ

1.7 การได้รับ prophylaxis หมายถึง การได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Granulocyte colony-stimulating factors: G-CSFs) โดยได้รับยาภายหลังได้ยาเคมีบำบัดใน 24 ชม.

1.8 สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ หมายถึง สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่มีใช้ในโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ ได้แก่ CVP ประกอบด้วยยา vincristine, cyclophosphamide, prednisolone

CHOP ประกอบด้วยยา vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, prednisolone

R-CHOP ประกอบด้วยยา rituximab, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, prednisolone

R-CVP ประกอบด้วยยา rituximab, vincristine, cyclophosphamide, prednisolone

ESHAP ประกอบด้วยยา etoposide, cisplatin, cytarabine, methyl prednisolone

CHOEP ประกอบด้วยยา vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, Etoposide, prednisolone

ABVD ประกอบด้วยยา doxorubicin, vinblastine, bleomycin, dacarbazine

1.9 ระยะของโรค หมายถึง การประเมินระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเพื่อนำมาเป็นแนวทางในการวางแผนการรักษา แบ่งเป็น 4 ระยะ คือ

ระยะที่ 1 (stage I) มีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองหรือนอกต่อมน้ำเหลืองบริเวณเดียว

ระยะที่ 2 (stage II) มีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองหรือนอกต่อมน้ำเหลือง 2 ตำแหน่งขึ้นไป โดยอยู่ด้านเดียวกันของกระบังลม

ระยะที่ 3 (stage III) มีรอยโรคที่ต่อมน้ำเหลืองหรือนอกต่อมน้ำเหลืองอยู่คนละด้านของกระบังลม

ระยะที่ 4 (stage IV) มีรอยโรคกระจายออกไปเกินตำแหน่ง ได้แก่ กระจายไป ตับ ไชกระดูก ปอด ม้าม

1.10 Bone marrow involvement หมายถึง การทำ bone marrow aspiration with biopsy และมีรายงานผลตรวจทางพยาธิวิทยา

1.11 การเสียชีวิต หมายถึง การเสียชีวิตขณะนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยเสียชีวิตขณะที่ยังมีภาวะติดเชื้อหรือเป็นภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ

2. การเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) หมายถึง การวินิจฉัยเมื่อผู้ป่วยมีไข้สูงกว่าหรือเท่ากับ 38.3 องศาเซลเซียส 1 ครั้ง หรือไข้สูงกว่าหรือเท่ากับ 38 องศาเซลเซียส ต่อเนื่องกันเกิน 1 ชม. ร่วมกับผู้ป่วยมีจำนวนเม็ดเลือดขาว Absolute Neutrophil Count (ANC) น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรหรือ ANC น้อยกว่า 1,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรและมีแนวโน้มจะลดต่ำลงจนน้อยกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรใน 48 ชม. ถัดไป

การเก็บรวบรวมข้อมูล

บันทึกข้อมูลผู้ป่วยแต่ละรายตามแบบบันทึกข้อมูล ได้แก่ อายุ เพศ ECOG score โรคประจำตัว ชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ผลตรวจทางพยาธิวิทยา ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนรับยาเคมีบำบัด ระยะของโรค สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ การได้รับ prophylaxis การเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ การติดเชื้อและตำแหน่งติดเชื้อ การเสียชีวิตในภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ

การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยนำแบบบันทึกข้อมูลที่ตรวจสอบความครบถ้วนของข้อมูลแล้ว ประมวลผลเบื้องต้นด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม SPSS version 23 วิเคราะห์ดังนี้

1. วิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคล ข้อมูลทางคลินิก การติดเชื้อ การเสียชีวิต ด้วยสถิติพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2. วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำโดยใช้ Chi-square test
3. วิเคราะห์ปัจจัยทำนายการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยใช้ Binary Logistic Regression นำเสนอค่า Odds ratio และ 95% confidence interval (CI) กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05

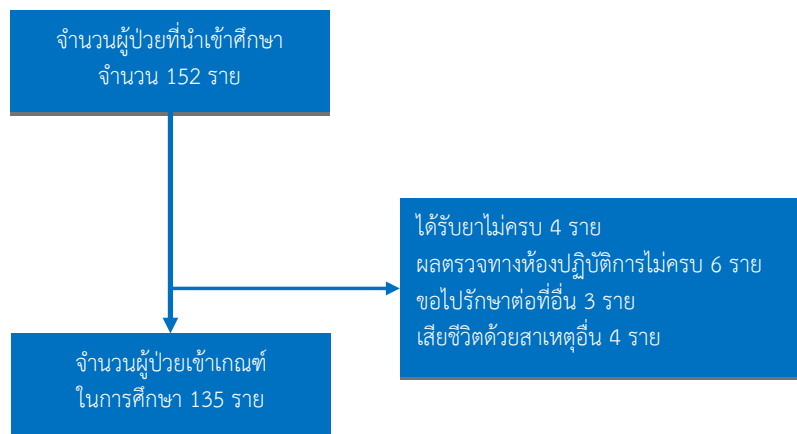
จริยธรรมในการวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านกระบวนการพิจารณาของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดเพชรบูรณ์ เมื่อวันที่ 26 มีนาคม 2563

ผลการศึกษา

จำนวนผู้ป่วยที่นำเข้าสู่ศึกษาทั้งหมด 152 ราย พบว่าสามารถศึกษาได้จริง 135 ราย เนื่องจากมีผู้ป่วยที่ไม่มารับยาเคมีบำบัดได้ครบตามสูตรยา 4 ราย ผู้ป่วยที่ขอไปรักษาต่อที่อื่นระหว่างการรักษา 3 ราย ผู้ป่วยที่เสียชีวิตในระหว่างการรักษาด้วยสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ 4 ราย มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนให้เคมีบำบัดไม่ครบ 6 ราย ดังรูปที่ 1

รูปที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษา



ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง มีอายุน้อยกว่า 60 ปีมากที่สุด ร้อยละ 52.6, ส่วนใหญ่เป็นเพศชายร้อยละ 68.1, เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) มากที่สุด ร้อยละ 73.3, ความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน (ECOG) 0-2 ร้อยละ 95.6, ค่า albumin < 3.5 ร้อยละ 58.5, ค่า hemoglobin < 12 ร้อยละ 73.3, ค่า LDH ≥ 225 ร้อยละ 57, ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 68.1, ยาเคมีบำบัดที่ได้รับส่วนใหญ่เป็นสูตร CHOP ร้อยละ 56.3, ได้รับ prophylaxis ร้อยละ 54.8, ระยะของโรคอยู่ใน stage III-IV ร้อยละ 79.3, ไม่มี bone marrow involvement ร้อยละ 80, และในการศึกษารังนี้พบว่าการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) ร้อยละ 32.6

การติดเชื้อและการเสียชีวิตในภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำทั้งหมด 44 ราย ร้อยละ 32.6 ตรวจพบตำแหน่งที่ติดเชื้อจำนวน 29 ราย ร้อยละ 65.9 ไม่พบตำแหน่งที่ติดเชื้อจำนวน 15 ราย ร้อยละ 34.1 โดยพบการติดเชื้อในปอดมากที่สุดจำนวน 10 ราย ร้อยละ 22.7 รองลงมาเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือด 6 ราย ร้อยละ 13.6 การติดเชื้อทางเดินอาหารจำนวน 6 ราย ร้อยละ 13.6 การติดเชื้อที่ผิวหนังและกล้ามเนื้อจำนวน 4 ราย ร้อยละ 9.1 การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะจำนวน 2 ราย ร้อยละ 4.5 การติดเชื้อที่ตับและทางเดินน้ำดีจำนวน 1 ราย ร้อยละ 2.3 ดังตารางที่ 1 และเสียชีวิตทั้งสิ้นจำนวน 7 ราย ร้อยละ 15.9 โดยผู้ป่วยที่เสียชีวิตเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL มากที่สุดจำนวน 4 ราย ร้อยละ 57.1 ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 การติดเชื้อในภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ จำแนกตามตำแหน่งของการติดเชื้อ

ตำแหน่งการติดเชื้อ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
Pneumonia	10	22.7
Primary Bacteremia	6	13.6
- Escherichia coli	4	9.0
- Klebsiella pneumonia	1	2.3
- Stenotrophomonas maltophilia	1	2.3
Gastrointestinal tract infection	6	13.6
Skin and soft tissue infection	4	9.1
Urinary tract infection	2	4.5
Hepatobiliary tract infection	1	2.3
Asymptomatic	15	34.1
รวม	44	100

ตารางที่ 2 ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อในภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ จำแนกตามชนิดของมะเร็ง

ชนิดของมะเร็ง	จำนวน (คน)	ร้อยละ
DLBCL	4	57.1
Indolent lymphoma	2	28.6
PTCL	1	14.3
รวม	7	100

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ albumin < 3.5g/dl เกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าส่วนที่ไม่เกิด ร้อยละ 90.9 และ 42.9 ตามลำดับ มีระดับความเข้มข้นของ hemoglobin < 12g/dl เกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าส่วนที่ไม่เกิด ร้อยละ 93.2 และ 63.7 ตามลำดับ มีระดับ LDH ในกระแสเลือด ≥ 225 เกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าส่วนที่ไม่เกิด ร้อยละ 70.5 และ 50.5 ตามลำดับ เมื่อทดสอบความสัมพันธ์พบว่าระดับ albumin ระดับความเข้มข้นของ hemoglobin และระดับ LDH ในกระแสเลือด มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับการเคมีบำบัด

ปัจจัย	ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ		Crude OR	95%CI	p-value
	เกิด (n= 44)	ไม่เกิด (n= 91)			
อายุ(ปี)					
≥ 60	21 (47.7)	43 (47.3)	1.02	0.49-2.09	1.000
< 60	23 (52.3)	48 (52.7)			
เพศ					
หญิง	10 (22.7)	33 (36.3)	0.52	0.23-1.18	0.166
ชาย	34 (77.3)	58 (63.7)			
ECOG					
3-4	3 (6.8)	3 (3.3)	2.15	0.42-11.09	.391 ^a
0-2	41 (93.2)	88 (96.7)			
Albumin					
< 3.5	40 (90.9)	39 (42.9)	0.08	0.03-0.23	<.001
≥ 3.5	4 (9.1)	52 (57.1)			
Hemoglobin					
< 12	41 (93.2)	58 (63.7)	0.13	0.04-0.45	0.001
≥ 12	3 (6.8)	33 (36.3)			
LDH					
≥ 225	31 (70.5)	46 (50.5)	2.33	1.08-5.02	0.045
< 225	13 (29.5)	45 (49.5)			
โรคประจำตัว					
มี	12 (27.3)	31 (34.1)	0.73	0.33-1.60	0.550
ไม่มี	32 (72.7)	60 (65.9)			
Prophylaxis					
ไม่ได้รับ	20 (45.5)	41 (45.1)	1.02	0.49-2.09	1.000
ได้รับ	24 (54.5)	50 (54.9)			
Stage					
III-IV	39 (88.6)	68 (74.7)	2.64	0.93-7.49	0.101
I-II	5 (11.4)	23 (25.3)			
BM involvement					
มี	13 (29.5)	14 (15.4)	2.31	0.97-5.46	0.089
ไม่มี	31 (70.5)	77 (84.6)			

^aFisher's Exact test

ปัจจัยทำนายการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ

ผลการวิเคราะห์หลายตัวแปรในการหาปัจจัยทำนายการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัดพบว่าปัจจัยที่ทำนายการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับ albumin ($OR= 9.17$; $95\%CI= 2.78-30.24$) และ ระดับความเข้มข้นของ hemoglobin ($OR= 6.28$; $95\%CI= 1.51-26.09$) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปัจจัยทำนายการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัดโดยใช้สถิติ binary logistic regression

ปัจจัย	B	S.E.	Adjusted OR	95%CI	p-value
Albumin <3.5 g/dl	2.216	.609	9.17	2.78-30.24	<.001
Hemoglobin <12 g/dl	1.837	.727	6.28	1.51-26.09	0.012
LDH ≥ 225	.618	.473	1.86	.734-4.68	0.191

อภิปรายผล

1. อัตราการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด พบร้อยละ 32.6 ของผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งพบว่าสูงกว่าสถาบันอื่นๆ เช่น รพ.จุฬาลงกรณ์ รพ.สุรศักดิ์ประชารักษ์ และ รพ.มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่อยู่ระหว่างร้อยละ 13-27^{4,5,6} ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา CHOP และ R-CHOP ในการรักษาของโรงพยาบาลเพชรบูรณ์ มีการใช้สูตรยาเคมีบำบัดในการรักษาให้เหมาะสมกับชนิดของโรคและการตอบสนองต่อการรักษาเพิ่มขึ้น เช่น มีการใช้สูตรยา CHOEP ใน PTCL และ ESHAP regimen ใน relapse/refractory DLBCL ซึ่งยาในกลุ่มนี้มียาเคมีบำบัดที่กดการทำงานของไขกระดูกในระดับสูงและเป็นเวลานาน มีโอกาสเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ $>20\%$ ¹⁶ ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยได้รับ ESHAP 5 ราย เกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ทั้ง 5 ราย และรับ CHOEP 6 ราย เกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ 3 ราย อย่างไรก็ตามการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศที่พบการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับ CHOP or R-CHOP regimen ร้อยละ 31.4-41^{7,8}

2. อัตราการติดเชื้อในภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำพบ ร้อยละ 65.9 โดยพบการติดเชื้อในปอดมากที่สุด ร้อยละ 22.7 พบผู้ป่วยเสียชีวิตในภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ร้อยละ 15.9 ในศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ มีระดับ Absolute Neutrophil Count (ANC) ที่มีระดับความรุนแรงมาก (grade 3-4) ร้อยละ 79.55 ซึ่งมีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงถึงร้อยละ 48-50¹⁶ จึงอาจเป็นสาเหตุที่เกิดการติดเชื้อค่อนข้างสูงในการศึกษานี้ยังสอดคล้องกับกับศึกษาของต่างประเทศที่พบการติดเชื้อในภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัด ร้อยละ 63.4 และพบผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อ ร้อยละ 12.1¹¹ สำหรับในประเทศไทยการศึกษาศาสนาอื่นที่ผ่านมาเป็นการศึกษาในกลุ่มมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง พบอัตราการติดเชื้อร้อยละ 33.3-63.7 ตำแหน่งที่พบการติดเชื้อในปอดมากที่สุดร้อยละ 26-40 และเสียชีวิตจากการติดเชื้อ ร้อยละ 16.1-38.46^{5,9,10} อย่างไรก็ตามถึงแม้จะมีอัตราการติดเชื้อค่อนข้างสูง แต่อัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อใกล้เคียงกับสถาบันอื่น ทั้งนี้เนื่องจากยังไม่พบเชื้อกลุ่มดื้อยาและเชื้อส่วนใหญ่ยังคงเป็นแบคทีเรียแกรมลบเช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้า^{4,5,10} ซึ่งตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะที่ใช้

3. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ พบว่าตัวแปรที่เกี่ยวข้องได้แก่ ระดับ albumin ($OR= 9.17$; $95\%CI= 2.78-30.24$) และ ระดับความเข้มข้นของ hemoglobin ($OR= 6.28$; $95\%CI= 1.51-26.09$) ผู้ป่วยที่มีระดับ albumin < 3.5 g/dl มีโอกาสเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ 9.64 เท่าของผู้ป่วยที่มีระดับ albumin ≥ 3.5 g/dl ผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นของ hemoglobin < 12g/dl มีโอกาสเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ 6.28 เท่าของผู้ป่วยที่มีระดับ hemoglobin ≥ 12 g/dl สอดคล้องกับการ

ศึกษาในต่างประเทศที่ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัด CHOP/R-CHOP โดยการวิเคราะห์แบบ Multivariate พบว่าระดับ albumin < 3.5 g/dl ระดับความเข้มข้นของ hemoglobin < 12 g/dl เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{7,13,14} และสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศไทยที่ศึกษาผลการรักษาผู้ป่วย NHL ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมา พบว่า ระดับอัลบูมินในกระแสเลือด < 3.5 g/dl เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ อย่างมีนัยสำคัญ⁶ นอกจากนี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับยาเคมีบำบัดพบว่า ระดับ albumin < 4 g/dl และ hemoglobin < 10 g/dl เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ¹² และผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่าตัวแปรด้าน อายุ เพศ ECOG score ระยะของโรค (stage) bone marrow involvement การได้รับ prophylaxis การมีโรคร่วม ไม่มีผลต่อการเกิดภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ เช่นเดียวกับในการศึกษาที่ผ่านมา⁶

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะในการนำผลวิจัยไปใช้

1. ควรกำหนดแนวทางในการประเมินปัจจัยเสี่ยงและแนวทางในการป้องกันการเกิดภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ
2. ควรมีการเตรียมผู้ป่วยก่อนให้ยาเคมีบำบัดด้วยการให้เลือดในผู้ป่วยที่พบว่าระดับ Hb < 12 g/dl และให้การดูแลผู้ป่วยแบบสหสาขาวิชาชีพด้วยการ ส่งพบโภชนาการให้คำแนะนำด้านการรับประทานอาหารเพื่อเพิ่มระดับอัลบูมินในกระแสเลือด การทำอาหารปั่นในผู้ป่วยบางราย รวมถึงส่งพบทันตแพทย์หากพบว่าผู้ป่วยมีปัญหาทางการบดเคี้ยว
3. ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงสาเหตุของภาวะซีด และ ระดับอัลบูมินในกระแสเลือดต่ำ เพื่อประโยชน์ในการรักษาและป้องกันการเกิดภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำในอนาคต

ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป

การศึกษานี้มีจำนวนค่อนข้างน้อย เนื่องจากข้อมูลบางส่วนในเวชระเบียนไม่ครบ ทำให้ไม่สามารถนำข้อมูลส่วนนั้นมาวิเคราะห์ได้ และยังไม่ได้มีการศึกษาถึงปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งควรทำการศึกษาต่อไป

สรุป

ระดับ Albumin และ ระดับ Hemoglobin เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ จึงควรนำผลการศึกษานี้ไปพัฒนาปรับปรุงผู้ป่วยให้มีความพร้อมต่อการรับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เพื่อให้เกิดผลการรักษาสูงสุด มีภาวะแทรกซ้อนข้างเคียงน้อยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ. Hospital- based Cancer Registry 2014[อินเทอร์เน็ต]. 2553 [เข้าถึงเมื่อ 3 ก.พ.2563]. เข้าถึงได้จาก <http://www.nci.go.th>
2. ถนอมศรี ศรีชัยกุล, ถัดตา สรคุณพิพิธกุล. วิวัฒนาการของมะเร็งระบบน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin lymphoma [อินเทอร์เน็ต]. 2553 [เข้าถึงเมื่อ 3 ก.พ.2563]. เข้าถึงได้จาก <http://www.thailymphoma.org>.
3. Coleman M, Castillo JJ, Cheson DB, Dunleavy K, Freedman SA, Friedberg WJ, et al. Understanding non-Hodgkin lymphoma. Lymphoma Research Foundation [Internet]. 2017 [cite 2020 feb 3]; Available from: <http://www.lymphoma.org>.
4. จิตติมา ปุชิตเสถียร, พลภัทร โรจนนครินทร์. ภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดนิโตรฟิลต่ำพบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กินที่ได้รับยาเคมีบำบัด CHOP แม้จะรับ G-CSF แบบป้องกัน. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2560; 27(1): 45-55

5. จิรภัทร จิตโสภักดิ์. ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์. สวรรค์ประชารักษ์เวชสาร 2556; 10(2): 41-55
6. ณรงค์ ชัยวุฒินันท์, อุมพร อุดมทรัพย์ากุล. ผลการรักษาผู้ป่วย non-Hodgkin lymphoma ในโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช.วารสารการแพทย์ 2562; 33(3): 403-416
7. Morrison AV, Weller AE, Habermann MT, Li S, Fisher IR, Cheson DB, et al. Patterns of growth factor usage and febrile neutropenia among older patient with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with CHOP or R-CHOP: The intergroup experience. Leuk Lymphoma 2017; 58(8), 1814-1822
8. Usami E, Kimura M, IWAI M, Takenaka S, Terramachi H, Yoshimura. Chemotherapy continuity and incidence of febrile neutropenia with CHOP therapy in and outpatient setting. Molecular and Clinical Oncology 2016; 4, 591-596
9. ธงชัย สิลายุทธชัย, นงลักษณ์ คณิตทรัพย์. ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำของผู้ป่วยหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2553;20(3): 197-203
10. ปิยะวดี เทพรัตน์, นงลักษณ์ คณิตทรัพย์. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำของผู้ป่วยมะเร็งหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด. ธรรมศาสตร์เวชสาร 2558;15(2): 200-208
11. Dendle C, Glibertson M, Spelman T, Stuart LR, Korman MT, Thursky K, et al. Infection is an independent predictor of death in diffuse large B-cell lymphoma. Scientific Reports 2017; 7, 1-10
12. วันเพ็ญ เอื้อเย่เผ่าพันธ์, ชีระ ฤชตระกูล, กิตติพงษ์ หาญเจริญ, สุคนธาศิริ. การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อชักนำให้โรคสงบสมบูรณ์ที่โรงพยาบาลศิริราช. Graduate Research Conference Khon Koen University 2557: 1675-1685
13. Yokoyama M, Kusano Y, Nishihara A, Inoue N, Nishimura N, Mishima Y, et al. Incidence and risk factors of febrile neutropenia in Japanese patients with non- Hodgkin B-cell lymphoma receiving R-CHOP: 2 year experience in a single center. Support Care Cancer 2020; 28, 571-579
14. Yokoyama M, Kusano Y, Takahashi A, Inoue N, Ueda K, Nishimura N, et al. Incidence and risk factors of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma receiving R-CHOP in a single center in Japan. Support Care Cancer 2017; 25, 3313-3320
15. Choi WY, Jeong HS, Ahn SM, Lee WH, Kang YS, Choi HJ, et al. Patients of neutropenia and risk factors for febrile neutropenia of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP. J Korean Med Sci 2014; 29(11), 1493-1500
16. ไนยรัฐ ประสงค์สุข. Common side effect of chemotherapy [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [เข้าถึงเมื่อ 3 ก.พ.2563]. เข้าถึงได้จาก <http://www.thethaicancer.com>