

ORIGINAL ARTICLE

ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมัยอีลอยด์ หลังได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก

Predictive Factors Associated with In-Hospital Mortality in Acute Myeloid Leukemia Patients after Induction Chemotherapy

ธิรยา เอกบุญยืน, พ.บ., ว.ว.อายุรศาสตร์โรคเลือด

Thiraya Akeboonyuen, M.D., Dip. Thai Board of Hematology

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า

Department of Medicine, Phrapokklao Hospital

Received: August 6, 2024 Revised: October 17, 2024 Accepted: October 25, 2024

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: การให้ยาเคมีบำบัดครั้งแรกซึ่งเป็นยาเคมีขนาดสูงในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมัยอีลอยด์มีเป้าหมายเพื่อให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบ ในปัจจุบันยังพบว่าผลการรักษา ภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตมีความแตกต่างกันขึ้นกับสภาวะผู้ป่วย ประสิทธิภาพการรักษาและทรัพยากรในแต่ละสถาบัน

วัตถุประสงค์: เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลหลังได้ยาเคมีบำบัดครั้งแรก ภาวะแทรกซ้อนและอัตราการรอดชีพที่ 30 วัน

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมัยอีลอยด์ อายุมากกว่า 15 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ตั้งแต่มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2565 วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงด้วย Cox regression และอัตราการรอดชีพด้วย Kaplan Meier

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยจำนวน 90 ราย อายุเฉลี่ย 44 ปี ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรเจ็ดบวกสาม จำนวน 78 ราย (ร้อยละ 86.6) ระยะเวลาอนโรยในโรงพยาบาลเฉลี่ย 31.8 วัน มีผู้ป่วยเสียชีวิต 19 ราย (ร้อยละ 21) สาเหตุการเสียชีวิตร้อยละ 89 เกิดจากการติดเชื้อในระหว่างเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยที่รอดชีพพบการติดเชื้อจุลชีพดื้อยาร้อยละ 47.3 ติดเชื้อที่ปอดร้อยละ 78.9 ติดเชื้อในกระแสเลือดร้อยละ 68.4 โดยพบว่าการติดเชื้อที่ปอดเพิ่มความเสี่ยงเสียชีวิต 3.42 เท่า ($p=0.04$) และอัตราการรอดชีพที่ 30 วัน ร้อยละ 78.4

สรุป: ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อในปอดหลังได้ยาเคมีบำบัดครั้งแรก เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตที่ 30 วัน

คำสำคัญ: มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมัยอีลอยด์, ปัจจัยเสี่ยง, การเสียชีวิต, เคมีบำบัด

ABSTRACT

BACKGROUND: Induction chemotherapy is a high-intensive regimen for remission induction among those with acute myeloid leukemia. Outcomes of treatment, complications and mortality rates tend to differ between centers depending on patients' particular conditions, medical experiences, and resources.

OBJECTIVES: This study aimed to evaluate the factors associated with in-hospital mortality after induction chemotherapy, including complications and 30-day survival rates.

METHODS: This retrospective study included adult patients diagnosed with acute myeloid leukemia who were receiving induction chemotherapy between January 2016 and December 2022. Prognostic factors were analyzed by Cox regression analysis, and survival was analyzed by Kaplan Meier.

RESULTS: Ninety patients with a mean age of 44 were enrolled. Seventy-eight patients (86.6%) received the 7+3 regimen. The average length of hospital stay was 31.8 days, and 19 patients (21%) died during hospitalization within 30 days after chemotherapy. The leading cause of death (89%) was febrile neutropenia. In 47.3% of patients, complications arose due to multidrug-resistant organisms. Lung infection and septicemia were identified in 78.9% and 68.4% of cases, respectively. According to multivariate analysis, lung infection was a predictor of in-hospital death (HR 3.42, $p=0.04$), while the 30-day survival rate was 78.4%.

CONCLUSIONS: Patients who developed lung infection after induction chemotherapy were associated with 30-day mortality.

KEYWORDS: acute myeloid leukemia, predictor, mortality, chemotherapy

Thaiclinicaltrials.org number, TCTR20240810001

บทนำ

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมัยอีลอยด์เป็น มะเร็งเม็ดเลือดที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ มีความรุนแรงของโรค มาก ปัจจุบันการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนาดสูงยัง เป็นการรักษามาตรฐานทำให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบร่วมกับการดูแลประคับประคองที่ดีขึ้นทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลา รอดชีพนานขึ้น แต่ปัญหาสำคัญที่พบในระหว่างการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ การเสียชีวิตในช่วงแรกโดยเฉพาะตาม หลังการให้ยาเคมีบำบัดครั้งแรกและการกลับเป็นซ้ำของโรค ในโรงพยาบาลระดับโรงเรียนแพทย์และในต่างประเทศ การให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักทำในห้องแยก ปลอดเชื้อ มีการเฝ้าระวังติดตามภาวะแทรกซ้อนอย่าง ใกล้ชิด พบอัตราการเสียชีวิตระหว่างการรักษาช่วงอินตัก ชันในประเทศทางตะวันตก^{2,5} ร้อยละ 5-10 ส่วนใน ประเทศไทยและอินเดีย^{1,3,4} พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 6-43 ขึ้นกับสถาบันการแพทย์ โดยพบอัตราการเสียชีวิต สูงขึ้นในโรงพยาบาลที่มีข้อจำกัดด้านทรัพยากรการรักษา โรงพยาบาลพระปกเกล้าเป็นโรงพยาบาลศูนย์ประจำ จังหวัด ซึ่งมีอัตราครองเตียงสูง ไม่มีการจำกัดการรับ ผู้ป่วย หอผู้ป่วยอายุรกรรมยังเป็นหอผู้ป่วยรวมเป็นส่วน ใหญ่ หอผู้ป่วยเคมีบำบัดเพิ่งเปิดให้บริการในปี พ.ศ. 2562 และเป็นเตียงรวมเช่นกัน ไม่มีหอผู้ป่วยที่เป็นห้อง แยกเดี่ยวหรือห้องแรงดันบวกสำหรับให้ยาเคมีบำบัด เฉพาะ การศึกษาในประเทศไทยที่มีก่อนหน้านี้มีแต่ข้อมูล การศึกษาอัตราการรอดชีพและการเสียชีวิตโดยรวม แต่ ยังไม่เคยมีการวิเคราะห์การเสียชีวิตและปัจจัยเสี่ยงที่มี ผลต่อการเสียชีวิตในช่วงการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่ง เป็น สาเหตุการเสียชีวิตสำคัญที่พบในโรงพยาบาล มีข้อมูล การศึกษาก่อนหน้านี้ถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต หลังได้ยาอินตักชันใน 4 สัปดาห์⁵ ได้แก่ อายุมาก มีสภาวะ ร่างกายไม่ดี มีค่าบีลิมิตสูง ค่าครีเอทีนีนสูง ตรวจพบ พันธุกรรมผิดปกตินอกจากกลุ่ม Core binding factor และ -Y และการติดเชื้อในปอด ปัจจัยที่มีผลต่อการเสีย ชีวิตใน 60 วัน⁶ ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี การติดเชื้อ แบคทีเรียแกรมลบ มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันโมโน บลาสต์ ค่าซีอาร์พีสูง มีพันธุกรรมพยากรณ์โรคไม่ดี ค่าอัลบูมินน้อยกว่า 3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แอลดีเอช มากกว่าหรือเท่ากับ 600 ยูนิตต่อลิตร ตรวจพบการกลาย

พันธุ์ของยีน TET2 และ RUNX1 นอกจากนี้ยังพบว่าค่า คะแนนการประเมินสภาวะผู้ป่วย (ECOG performance status) เมื่อแรกวินิจฉัยรวมถึงการมีปริมาณเม็ดเลือดขาว สูงมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตใน 15 วันแรก หลังเริ่ม ยาเคมีบำบัด⁷ งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่ มีผลต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลพระปกเกล้าของผู้ป่วย มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมัยอีลอยด์ที่เข้ารับ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดใน 30 วันแรก ภาวะแทรกซ้อน ที่เกิดขึ้น สาเหตุการเสียชีวิต เชื้อจุลชีพก่อโรค รวมถึง อัตราการรอดชีพและอัตราโรคเข้าสู่ภาวะสงบ เพื่อนำไป ใช้เป็นข้อมูลประกอบในการพัฒนาคุณภาพการดูแลรักษา และเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เป้าหมายเพื่อลด อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยได้ ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์จังหวัดจันทบุรี เลขที่ 085/65

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมัยอีลอยด์ อายุมากกว่า 15 ปี ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พระปกเกล้า ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2565 เกณฑ์การคัดเข้าคือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมี บำบัดอินตักชันทุกราย ส่วนเกณฑ์การคัดออกคือ ผู้ป่วย ที่เปลี่ยนแผนการรักษาเป็นรักษาประคับประคองหรือให้ ยาที่มีขนาดยาต่ำหรือเสียชีวิตก่อนให้ยาเคมีบำบัด

ขั้นตอนการดำเนินวิจัย

ผู้ป่วยที่วินิจฉัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันราย ใหม่ที่จะให้ยาเคมีบำบัดจะถูกปรับไว้ในหอผู้ป่วย ซึ่ง ประกอบด้วยหอผู้ป่วยทั่วไป ซึ่งเป็นเตียงรวมโดยจะมี ห้องแยกในวอร์ดเพียง 4 เตียง แต่ไม่เป็นระบบปิด หอ ผู้ป่วยพิเศษ ซึ่งเป็นห้องแยกเดี่ยวแต่ไม่ใช่ห้องแรงดัน บวก และหอผู้ป่วยเคมีบำบัดเป็นเตียงรวม ยาเคมีบำบัด อินตักชัน ได้แก่ ยาสูตรเจ็ดบวกสามในผู้ป่วยมะเร็งเม็ด เลือดขาวเฉียบพลันมัยอีลอยด์และ All trans retinoic acid ร่วมกับ Idarubicin ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน โปรมัยอีโลไซต์ โดยเป็นการให้ยาทางเส้นเลือด

Peripheral ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยา Acyclovir และ Bactrim เพื่อป้องกันการติดเชื้อ แต่ไม่มีการให้ยาป้องกันการติดเชื้อราและยาปฏิชีวนะแบบป้องกันก่อนให้ยาเคมีบำบัดเป็นมาตรฐาน

การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง

อ้างอิงจากอัตราการเสียชีวิตในการศึกษาที่ร้อยละ 21 กำหนดค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ค่าความแม่นยำไม่เกิน 0.05

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}{d^2}$$

จากการคำนวณตามสูตรควรมีกกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา 363 ราย แต่การศึกษานี้เก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกรายที่เข้าเกณฑ์การศึกษาในช่วงปี พ.ศ. 2559-2565 ได้ 90 ราย นิยามคำศัพท์

เคมีบำบัดอินตักชัน หมายถึง ยาเคมีบำบัดขนาดสูงที่ใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันเพื่อให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบ ได้แก่ สูตรเจ็ดบวกสาม ประกอบด้วยยา Cytarabine 7 วัน ร่วมกับ Idarubicin 3 วัน สำหรับมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมัยอีลอยด์ และสูตร Idarubicin ร่วมกับ All trans retinoic acid ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดโปรมัยอโลไซต์

In hospital mortality หมายถึง การเสียชีวิตในโรงพยาบาล โดยวิเคราะห์การเสียชีวิตที่ 30 วัน หลังได้รับยาเคมีบำบัดอินตักชัน

การวิเคราะห์ข้อมูล

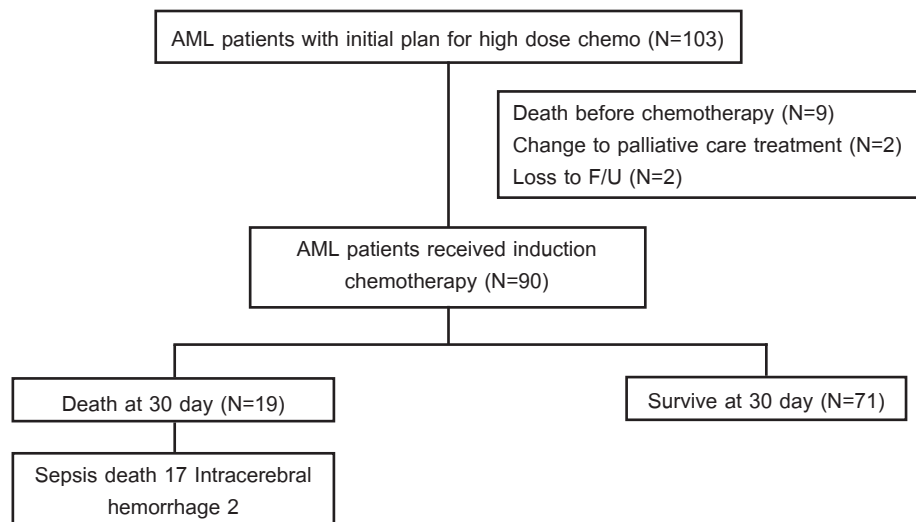
ข้อมูลตัวแปรกลุ่ม (categorical variables) รายงานเป็นความถี่และร้อยละ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square ข้อมูลตัวเลขต่อเนื่องวิเคราะห์ในรูปแบบค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลตัวเลขที่แจกแจงไม่ปกติแสดงค่ามัธยฐานเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วย Mann Whitney U test หรือ Independent t-test วิเคราะห์อัตราการเสียชีวิตด้วย Kaplan-Meier วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงด้วย Cox regression analysis ทั้ง Univariate และ Multivariate รายงานเป็น Hazard ratio กำหนดค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 โดยใช้โปรแกรม SPSS version 26

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมัยอีลอยด์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอินตักชันในการศึกษานี้จำนวนทั้งหมด 90 ราย อายุเฉลี่ย 44 ปี มีผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จำนวน 5 ราย สัดส่วนเพศหญิงต่อเพศชาย 1.1 ผู้ป่วยร้อยละ 78 ไม่มีโรคประจำตัว วินิจฉัยเป็น De novo AML ร้อยละ 71 Secondary AML ร้อยละ 15.6 และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันโปรมัยอโลไซต์ ร้อยละ 13.3 ผู้ป่วย 81 ราย ที่มีผลตรวจโครโมโซม พบโครโมโซมปกติร้อยละ 42.2 โครโมโซมบ่งชี้การพยากรณ์โรคดีร้อยละ 24.3 และโครโมโซมพยากรณ์โรคไม่ดีร้อยละ 12.2 ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยถึงเริ่มการรักษามีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 7 วัน ระยะเวลานอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 31.7 วัน ผู้ป่วยร้อยละ 72.2 ได้รับยาเคมีบำบัดที่หอผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป รักษาที่หอผู้ป่วยมะเร็ง ห้องพิเศษ หอผู้ป่วยวิกฤต ร้อยละ 12.2 ร้อยละ 10 และร้อยละ 5.6 ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ที่ 30 วัน หลังเริ่มยาเคมีบำบัด มีผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 19 ราย (ร้อยละ 21) ผู้ป่วยรอดชีวิต 71 ราย (ร้อยละ 78.8) (รูปที่ 1)

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 30 วัน และผู้รอดชีวิต พบมีอายุเฉลี่ย 50.7 ปี และ 41.8 ปี ($p=0.007$) ตามลำดับ เป็นผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปมากกว่าในกลุ่มเสียชีวิต ($p<0.001$) พบมีไข้ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดร้อยละ 84.2 เทียบกับร้อยละ 52.1 ($p=0.01$) มีปริมาณเม็ดเลือดขาวตั้งต้นสูงกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญ (38.4 เทียบกับ 15.3×10^9 ต่อลิตร) ($p=0.92$) มีผู้ป่วยเพียง 1 ราย ที่มีผลตรวจระดับอนุพันธุ์สารจึงไม่ได้นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้ การจำแนกความเสี่ยงผู้ป่วยยังใช้อ้างอิงจากผลตรวจโครโมโซมเป็นหลักโดยพบผู้ป่วยมีผลตรวจโครโมโซมบ่งชี้การพยากรณ์โรคไม่ดี ร้อยละ 21 เทียบกับกลุ่มรอดชีวิต ร้อยละ 9.9 แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันการติดเชื้อราทั้งหมด 11 ราย (ร้อยละ 12.2) โดยในกลุ่มเสียชีวิตมีผู้ป่วยได้รับยาป้องกันเชื้อราเพียง 1 ราย อีก 10 ราย ที่ได้ยาป้องกันเชื้อราไม่เสียชีวิต แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)



รูปที่ 1 แผนผังผู้ป่วย

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา เปรียบเทียบกลุ่มที่เสียชีวิตและรอดชีวิต

ปัจจัย	ผู้ป่วยทั้งหมด (N=90) (%)	เสียชีวิต (n=19) จำนวน (%)	รอดชีวิต (n=71) จำนวน (%)	p-value
อายุ (ปี) mean±SD	43.7±12.8	50.7±9.6	41.8±13.0	0.007
อายุ ≥60 ปี	5 (5.5)	4 (21)	1 (1.4)	<0.001
เพศหญิง	48 (53.3)	11 (57.9)	37 (52.1)	0.65
Underlying disease	20 (22.2)	6 (31.5)	14 (19.7)	0.41
Diabetes mellitus	6 (6.7)	2 (10.5)	4 (5.6)	
HIV disease	1 (1.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	
Diagnosis				0.07
1. De novo AML	64 (71.1)	12 (63.1)	52 (73.2)	
2. Secondary AML	14 (15.6)	6 (31.5)	8 (11.2)	
3. Acute promyelocytic leukemia	12 (13.3)	1 (5)	11 (15.4)	
Acute monoblastic leukemia	12 (13.3)	3 (15.8)	9 (12.7)	0.72
ผลตรวจโครโมโซม	81			
- Normal	38 (42.2)	7 (36.8)	31 (43.6)	
- Core binding factor	8 (8.9)	1 (5.2)	7 (9.8)	
- T (15;17)	12 (13.3)	1 (5.2)	11 (15.4)	
- Poor risk	11 (12.2)	4 (21.1)	7 (9.9)	0.18
เคมีบำบัดสูตรเจ็ดบวกสาม	78 (86.6)	18 (94.7)	60 (84.5)	
Idarubicin+ATRA	12 (13.3)	1 (5.2)	11 (15.4)	
WBC counts, median (IQR)	15.4 (4, 83)	38.4 (1.5, 112.5)	15.3 (4.5, 81.5)	0.92
Platelets, median (IQR)	46 (23, 79)	46 (31, 79)	46 (19, 82)	0.85
Hemoglobin, mean±SD	7.2±2.1	7.2±1.7	7.3±2.2	0.72
%Blasts, mean±SD	54.7±30	54.6±28.6	54.71±30.5	0.99
Hyperleukocytosis	18 (20)	5 (26.3)	13 (18.3)	0.44
LDH, mean±SD	827.7±1110.6	790.8±513.2	837.3±1223.1	0.88
Prothrombin time (sec)	15±2.2	15.9±3.7	14.8±1.6	0.06
Length of stay (days), mean±SD	31.8±10.8	21.6±11	34.5±9	<0.001

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา เปรียบเทียบกลุ่มที่เสียชีวิตและรอดชีวิต (ต่อ)

ปัจจัย	ผู้ป่วยทั้งหมด (N=90) (%)	เสียชีวิต (n=19) จำนวน (%)	รอดชีวิต (n=71) จำนวน (%)	p-value
หอผู้ป่วยที่เริ่มยาเคมีบำบัด				0.08
- หอผู้ป่วยมะเร็ง	11 (12.2)	1 (5.2)	10 (14)	
- หอผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป	65 (72.2)	12 (63.1)	53 (74.6)	
- ห้องพิเศษ	9 (10)	3 (33.3)	6 (8.4)	
- หอผู้ป่วยวิกฤติ	5 (5.6)	3 (33.3)	2 (2.8)	
Time to treatment (day)	7 (3, 16.5)	7 (3, 16)	5 (2, 26)	0.59
Fever before chemotherapy	53 (58.8)	16 (84.2)	37 (52.1)	0.01
Antifungal prophylaxis	11 (12.2)	1 (5.3)	10 (14.1)	0.29

ภาวะแทรกซ้อนหลังได้ยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีการเพาะเชื้อพบจุลชีพก่อโรค ร้อยละ 84.2 เป็นเชื้อจุลชีพดื้อยาร้อยละ 47.3 ซึ่งมากกว่ากลุ่มผู้รอดชีวิตพบติดเชื้อที่ปอด 15 ราย (ร้อยละ 78.9) ติดเชื้อในกระแสเลือด 13 ราย (ร้อยละ 68.4) มีภาวะช็อคจากการติดเชื้อและย้ายเข้าหอผู้ป่วยวิกฤติ 14 ราย (ร้อยละ 73.6) มีภาวะ

หายใจล้มเหลว 15 ราย (ร้อยละ 78.9) มีภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร 5 ราย และเลือดออกตำแหน่งอื่น 10 ราย ทั้งหมดพบมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนการติดเชื้อแอสเพอจิลัสทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเสียชีวิตและรอดชีวิต

ปัจจัย	ผู้ป่วยทั้งหมด	ผู้ป่วยเสียชีวิต (N=19)	ผู้รอดชีวิต (N=71)	p-value
Invasive pulmonary aspergillosis	22 (24.4)	5 (26.3)	17 (23.9)	0.83
Identify pathogen	47 (52.2)	16 (84.2)	31 (43.6)	0.002
Drug resistance organism	19 (21.1)	9 (47.3)	10 (14)	
Pneumonia	42 (46.7)	15 (78.9)	27 (38)	0.001
Bacteremia	40 (44.4)	13 (68.4)	27 (38)	0.02
Septic shock	17 (18.9)	14 (73.6)	3 (4.2)	<0.001
Transfer to ICU	20 (22.2)	14 (73.6)	6 (8.4)	<0.001
Acute respiratory failure	20 (22.2)	15 (78.9)	5 (7)	<0.001
Upper GI hemorrhage	9 (0.1)	5 (26.3)	4 (5.6)	0.008
Other site bleeding	17 (18.9)	10 (52.6)	7 (9.8)	<0.001

เมื่อวิเคราะห์ด้วย Univariate พบปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตภายใน 30 วัน หลังได้ยาเคมีบำบัด ได้แก่ อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป วินิจฉัยเป็น Secondary AML การมีไข้ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด การติดเชื้อที่ปอด มีเลือดออก

ในทางเดินอาหาร และเพาะเชื้อพบจุลชีพก่อโรคในกระแสเลือด เมื่อวิเคราะห์ด้วย Multivariate analysis พบมีเพียงการติดเชื้อที่ปอดหลังได้ยาเคมีบำบัด เพิ่มความเสี่ยงเสียชีวิต 3.42 เท่า ($p=0.04$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงด้วย Univariate and multivariate cox regression analysis

Parameter	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	p-value	Adjusted HR (95%CI)	p-value
Age ≥60 y	4.96 (1.44, 17.08)	0.01	1.53 (0.38, 6.23)	0.55
Co morbidity	1.64 (0.62, 4.32)	0.32		
Fever before chemotherapy	4.17 (1.22, 14.33)	0.02	3.35 (0.94, 11.95)	0.06
Hyperleukocytosis	1.63 (0.59, 4.52)	0.35		
Monocytic AML	1.25 (0.36, 4.3)	0.72		
High risk chromosome	1.98 (0.66, 5.98)	0.22		
Secondary AML	2.67 (1.01, 7.02)	0.05	1.56 (0.46, 5.25)	0.47
Antifungal prophylaxis	0.36 (0.05, 2.72)	0.32		
Pneumonia	4.62 (1.53, 13.95)	0.007	3.42 (1.08, 10.82)	0.04
Gastrointestinal bleeding	3.75 (1.35, 10.46)	0.01	1.42 (0.36, 5.54)	0.62
Invasive pulmonary aspergillosis (IPA)	1.14 (0.41, 3.16)	0.80		
Bacteremia	2.84 (1.08, 7.48)	0.04	2.43 (0.87, 6.79)	0.09

สาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่ (ร้อยละ 89.4) เกิดจากการติดเชื้อร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ เชื้อจุลินทรีย์ที่พบบ่อยที่สุดคือ *Acinetobacter Baumannii* ร้อยละ 36.8 รองลงมาคือ *Corynebacterium* ถัดมาคือ *Enterococcus faecium* และเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* CRE ผู้ป่วย 2 รายเสียชีวิตเนื่องจากเลือดออกในสมองและลิ้มเลือดอุดตันในปอดเนื่องจาก Hyperleukocytosis ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันโพรมัยโอโลไซต์มีทั้งหมด 12 ราย เสียชีวิต 1 ราย สาเหตุการเสียชีวิตเนื่องจากลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดสมอง อัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาคือ ร้อยละ 21 เมื่อแยกโรคเป็น AML กับ APL อัตราเสียชีวิตที่ 30 วัน อยู่ที่ร้อยละ 23 และ 8 ตามลำดับ เมื่อจำแนกตามอายุผู้ป่วยพบอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปี และมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ที่ร้อยละ 17 และ 80 ตามลำดับ อัตรารอดชีพที่ 30 วัน ร้อยละ 78.4 ผู้ป่วยร้อยละ 60 เข้าสู่ภาวะโรคสงบหลังได้ยาเคมีบำบัด คำมีฐานระยะเวลารอดชีวิตรวม 1 ปี

อภิปรายผล

เป็นที่ทราบกันดีว่าการติดเชื้อในระหว่างเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต^{1,3,8} โดยเฉพาะการติดเชื้อที่ปอดและในกระแสเลือด³ ผลจากการศึกษานี้พบว่าการติดเชื้อที่ปอดเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการ

เสียชีวิตภายใน 30 วัน ซึ่งส่วนใหญ่เกิดในช่วงสัปดาห์ที่ 2 ถึง 3 หลังเริ่มยาเคมีบำบัดอินดักชัน ซึ่งเป็นช่วงที่ผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวต่ำและภูมิคุ้มกันต่ำลงมาก ทั้งจากการนอนโรงพยาบาลมาเป็นเวลานาน ภาวะโภชนาการลดลง การยับยั้งร่างกายลดลงทำให้ขับเสมหะได้ไม่ดี โอกาสติดเชื้อในโรงพยาบาลมากขึ้น ในรายที่เสียชีวิตพบการติดเชื้อที่ปอดแบบลุกลามหลายกลีบ เป็นปอดติดเชื้อแบบรุนแรง ส่วนใหญ่มีภาวะหายใจล้มเหลวร่วมด้วยและที่พบส่วนใหญ่เป็นเชื้อจุลินทรีย์ดื้อยาในโรงพยาบาล การติดเชื้อแทรกซ้อนในระหว่างเม็ดเลือดขาวต่ำทำให้การติดเชื้อลุกลามและควบคุมได้ยาก แม้ส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแล้วก็ตาม ส่วนในรายที่ไม่เสียชีวิตการติดเชื้อที่ปอดส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อแบบไม่รุนแรง ร้อยละ 88 ในกลุ่มนี้ไม่มีภาวะหายใจล้มเหลว ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่น่าจะสัมพันธ์กับการติดเชื้อที่ปอด เช่น ผู้ป่วยอายุมาก การมีโรคร่วม มีภาวะโภชนาการไม่ดี หรือสภาวะร่างกายไม่ดี (poor performance status) ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ได้ เนื่องจากไม่ได้มีการเก็บข้อมูลในส่วนนี้ อย่างละเอียดและมีข้อมูลไม่ครบถ้วนเนื่องจากการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง จากการศึกษาอื่นพบว่าอายุมากเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเสียชีวิต^{5,6} ส่วนการศึกษานี้มีผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปเพียง 5 ราย แต่พบอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 80 ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่นที่เป็นที่ทราบกันว่าส่งผลต่อการเสียชีวิต ได้แก่ การมีพื้นฐานกรรม

โรคไม่ตี แต่ไม่พบว่ามีผลสำคัญในการศึกษาครั้งนี้ อาจเป็นไปได้ว่าการจำแนกกลุ่มการพยากรณ์โรคยังไม่ละเอียดเพียงพอ เนื่องจากจำแนกตามผลตรวจโครโมโซมเป็นหลัก หากมีการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ที่ละเอียดขึ้นอาจให้ผลการศึกษที่ต่างออกไป ส่วน Secondary AML ที่น่าจะส่งผลต่อการเสียชีวิต แต่ไม่พบมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษาครั้งนี้ อาจเป็นจากข้อจำกัดเรื่องจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาที่ไม่มากพอ การให้ยาป้องกันเชื้อราและการติดเชื้อราแอสเพอจิิลสจากการศึกษาไม่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต เช่นเดียวกับการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้⁹ เป็นไปได้ว่าการตรวจประเมินการติดเชื้อราจากภาพรังสีปอดหรือตรวจหาเชื้อในเลือดทำได้รวดเร็วขึ้นทำให้สามารถให้ยารักษาเชื้อราได้อย่างทันท่วงที รวมถึงยารักษาเชื้อราที่มีประสิทธิภาพสามารถเข้าถึงได้ง่ายมากขึ้น อาจเป็นปัจจัยที่ช่วยลดการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้จากผลการศึกษาพบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยหลังได้ยาเคมีบำบัดอินดักชันที่ร้อยละ 21 ยังมากกว่าที่คาดการณ์ไว้ สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อแทรกซ้อนในระหว่างเม็ดเลือดขาวต่ำและมีภาวะเลือดออกรุนแรง อัตราการรักษาให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบร้อยละ 55.1 ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมัยอีลอยด์ และร้อยละ 91.6 ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวโปรมัยอีโลไซต์ ใกล้เคียงกับสถาบันอื่นในประเทศไทย¹⁰

ข้อดีของการศึกษานี้คือ เป็นการศึกษาที่รวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์การเสียชีวิตในช่วงการให้ยาอินดักชันในระดับโรงพยาบาลศูนย์ประจำจังหวัด ซึ่งมีภาระการดูแลผู้ป่วยจำนวนมากแต่ทรัพยากรทางการตรวจและรักษามีจำกัด น่าจะเป็นประโยชน์สำหรับใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงในการดูแลรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลระดับเดียวกัน

ข้อจำกัดในการศึกษานี้ที่สำคัญคือมีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาน้อยกว่าที่ควรจะเป็นทำให้ผลการวิเคราะห์อาจไม่สามารถแสดงให้เห็นความแตกต่างของปัจจัยที่สำคัญบางอย่าง เช่น ผู้ป่วยอายุมาก ผลตรวจโครโมโซมที่บ่งชี้การพยากรณ์โรคไม่ตี ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เป็นต้น และเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังที่ทำให้ข้อมูลบางส่วนเก็บได้ไม่ครบถ้วนหรือไม่บันทึกไว้ เช่น ECOG status ผลตรวจโครโมโซมที่มีไม่ครบทุกราย ทำให้ไม่สามารถนำ

มาวิเคราะห์ได้ครบถ้วน หากมีการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มากขึ้นหรือทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าอาจได้ข้อมูลที่สมบูรณ์กว่านี้และสามารถตอบคำถามการวิจัยได้ถูกต้องและน่าเชื่อถือมากขึ้น

ข้อเสนอแนะเพิ่มเติมจากการศึกษานี้คือ ควรเพิ่มการศึกษาหรือแนวทางปฏิบัติถึงแนวทางการตรวจคัดกรอง การวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยการติดเชื้อที่ปอดให้เร็วขึ้น ควบคุมการติดเชื้อและรักษาการติดเชื้อที่ปอดโดยอาจต้องอาศัยการปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญการติดเชื้อและแพทย์เวชบำบัดวิกฤต มาร่วมประเมินและปรับการรักษาตามข้อมูลเชื้อจุลชีพที่พบบ่อยในโรงพยาบาล เป็นต้น รวมถึงการดูแลสถานะแวดล้อมรอบตัวผู้ป่วยระหว่างที่เข้ารับการรักษาเพื่อลดการติดเชื้อก็เป็นสิ่งสำคัญที่ทั้งทีมผู้ดูแลต้องให้ความสำคัญ

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

1. Kayal S, Jain H, Nayak L, Thorat J, Bhattacharyya J, Das D, et al. Induction related mortality score in acute myeloid leukemia: prospective validation study (pRISM) of the hematology cancer consortium (HCC). *Blood* 2022;140 (Suppl 1):3223-4.
2. Zeidan AM, Podoltsev NA, Wang X, Zhang C, Bewersdorf JP, Shallis RM, et al. Patterns of care and clinical outcomes with cytarabine-anthracycline induction chemotherapy for AML patients in the United States. *Blood Adv* 2020;4:1615-23.
3. Wanitpongpan C, Teawtrakul N, Lanamtien T, Chansung K, Sirijeerachai C, Amampai W, et al. Clinical factors predictive of mortality in acute leukemia patients with febrile neutropenia. *Am J Blood Res* 2021;11:59-65.
4. Mishra K, Kumar S, Ninawe S, Bahl R, Meshram A, Singh K, et al. The clinical profile, management, and outcome of febrile neutropenia in acute myeloid leukemia from resource constraint settings. *Ther Adv Infect Dis* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 14];8:20499361211036592. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8358573/pdf/10.1177_20499361211036592.pdf
5. Sasaki K, Kadia T, Begna K, DiNardo CD, Borthakur G, Short NJ, et al. Prediction of early (4-week) mortality in acute myeloid leukemia with intensive chemotherapy. *Am J Hematol* 2022;97:68-78.

6. Mendes FR, da Silva WF, da Costa Bandeira de Melo R, Silveira DRA, Velloso EDRP, Rocha V, et al. Predictive factors associated with induction-related death in acute myeloid leukemia in a resource-constrained setting. *Ann Hematol* 2022;101:147-54.
7. Malkan UY, Gunes G, Eliacik E, Haznedaroglu IC, Etgul S, Aslan T, et al. The factors affecting early death after the initial therapy of acute myeloid leukemia. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:22564-9.
8. Nuñez MJ, Sgromo M, Lacal V, Nuñez S, Sabater L, Corazza R, et al. Febrile Neutropenia in Acute Myeloblastic Leukemia (AML) clinical and microbiological features of infectious episodes and evaluation of mortality. *International Journal of Infectious Diseases* 2018;73: 84-5.
9. Charoenprasert K. Incidence of invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia patients receiving intensive chemotherapy at Sisaket hospital. *Journal of Hematology and Transfusion Medicine* 2018;28:145-53.
10. Wanitpongpan C, Utcharyaprasit E, Owattanapanich W, Tantiworawit A, Rattarittamrong E, Niparuck P, et al. Types, clinical features, and survival outcomes of patients with acute myeloid leukemia in Thailand: a 3-year prospective multicenter study from the Thai Acute Leukemia Study Group (TALSG). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2021 [cited 2024 Feb 14];21(7):e635-e643. Available from: [https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(21\)00107-5/fulltext](https://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(21)00107-5/fulltext)