

อัตราารเกิด และปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กินที่ต้องรักษาตัว ในโรงพยาบาลชัยภูมิ

The Proportion and Associated Factors of Febrile Neutropenia among Non-Hodgkin Lymphoma Patients at Chaiyaphum Hospital

จิตติมา ปุชิตเสถียร, พ.บ.

Jittima Puchitsathian, M.D.

Abstract

Introduction: The CHOP-based chemotherapy regimen plus Rituximab followed by GCSF injection to prevent febrile neutropenia was used in Non-Hodgkin lymphoma patients in Thailand. This study aimed to evaluate the proportion of febrile neutropenia in the Rituximab and GCSF era and investigate potential risk factors for febrile neutropenia.

Methods: A retrospective study was conducted on adult patients diagnosed with Non-Hodgkin lymphoma at Chaiyaphum Hospital. Clinical characteristics of patients and potential risk factors for febrile neutropenia among Non-Hodgkin lymphoma were collected. The proportion of febrile neutropenia was calculated, and possible risk factors were analyzed.

Results: A total of 242 patients were enrolled. The most common subtype of Non-Hodgkin lymphoma was Diffuse large B cell lymphoma (71%). Rituximab was used at 51.2% (124/242), and GCSF was used as primary prophylaxis at 97.1% (235/242). Incidence of febrile neutropenia was 24.79 (60/242). Febrile

neutropenia occurred in 24.2% (30/124) vs 25.4% (30/188) among Rituximab use and non-Rituximab use respectively (p -value=0.82). Multivariate analysis showed a significant association between febrile neutropenia in co-morbid disease OR 2.27 (95% CI 1.07-4.84, p -value=0.03) and low serum albumin 2.57 (95% CI 1.24-5.33, p -value=0.01). The main source of infection in neutropenic patients was pneumonia. Septicemia occurred in 15% (9/60) and multiple sources of infection were found in 16.6% (10/60) of all febrile neutropenia patients.

Conclusion: The proportion of febrile neutropenia was not different among the CHOP and R-CHOP groups. GCSF prophylaxis should be used, especially in the presence of comorbid diseases and low serum albumin.

Keywords: Febrile neutropenia, G-CSF prophylaxis, R-CHOP

บทคัดย่อ

ที่มา: การรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตร CHOP ร่วมกับ แอนตี้ซีดี 20 (Rituximab) ปัจจุบันได้รับคำแนะนำให้มีการใช้ ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (GCSF) เพื่อป้องกันการเกิดไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ โดยการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ในการศึกษาอัตราการเกิดไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะดังกล่าวหลังจากยาเคมีบำบัดสูตร CHOP และ R-CHOP

วิธีการศึกษา: เป็นวิธีการศึกษาภาคตัดขวางแบบย้อนหลังของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กินในโรงพยาบาลชัยภูมิ ระหว่าง 1 ม.ค. 2559–1 ม.ค. 2567 โดยรวบรวมข้อมูลทางคลินิกของตัวโรค การได้รับแอนตี้ซีดี 20 และ ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว อัตราในการเกิดไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ เพื่อมาวิเคราะห์ปัจจัย

วันที่รับ (received) 3 มีนาคม 2567

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 20 มิถุนายน 2567

วันที่ตอบรับ (accepted) 25 มิถุนายน 2567

Published online ahead of print 23 กรกฎาคม 2567

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลชัยภูมิ จังหวัดชัยภูมิ

Department of Medicine, Chaiyaphum Hospital, Chaiyaphum

Corresponding Author: จิตติมา ปุชิตเสถียร

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลชัยภูมิ จังหวัดชัยภูมิ

Email: Kcjt09@gmail.com

doi: <https://doi.org/10.14456/r3medphj.2024.4>

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 242 คน ได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวเพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิร้อยละ 97 อัตราการเกิดไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ร้อยละ 24.7(60/242) ในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับแอนตี้ซีดี 20 ไม่แตกต่างกัน การศึกษาแบบพหุตัวแปรพบว่าปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำได้แก่ การมีโรคร่วม Odd Ratio 2.27 (95% CI : 1.07-4.84, p -value=0.033) และอัลบูมินในเลือดต่ำ Odd ratio 2.57 (95% CI 1.24-5.33, p -value=0.011)

สรุป: อัตราการเกิดไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกินสูตร CHOP ไม่เพิ่มในกลุ่มที่ได้รับแอนตี้ซีดี 20 แต่ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวร่วม และอัลบูมินในเลือดต่ำพบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงเพิ่มในการเกิดไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

คำสำคัญ: ไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ, ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว, มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน

บทนำ

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Lymphoma) เป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่เกิดจากความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (Lymphocyte) ที่เจริญเติบโตที่ผิดปกติ จนทำให้เกิดภาวะอ่อนที่เกิดจากต่อมน้ำเหลืองโต ปริมาณเม็ดเลือดขาวที่ผิดปกติในเลือด ภาวะไข้ ซีด และแกร็ดเลือดต่ำตามมา มะเร็งต่อมน้ำเหลืองสามารถแบ่งได้หลายชนิดตามรูปแบบเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (Subtype) โดยทั่วไปในทางเวชปฏิบัติอาจแบ่งเป็น มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฮอดจกิน (Hodgkin lymphoma) และ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน (Non Hodgkin lymphoma) อุบัติการณ์อัตราส่วน นอนฮอดจกิน ต่อชนิดฮอดจกินประมาณ 6 ต่อ 1² โดยในประเทศไทยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกิน มีอุบัติการณ์ 10/100000 ต่อปี แม้มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกินจะเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์ที่สูงแต่ก็มีโอกาสหายขาดจากโรคได้สูงเช่นกัน โดยเฉพาะมะเร็งชนิด Diffuse large B-Cell Lymphoma ซึ่งเป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาชนิดที่พบมากที่สุดในประเทศไทย¹ ในปัจจุบันมีการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองหลายวิธี ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัด การรักษาด้วย Monoclonal Antibody ที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง การรักษาที่จำเพาะต่อยีนที่กลายพันธุ์ การปลูกถ่ายไขกระดูก การฉายแสง โดยการให้ยาเคมีบำบัดยังคงเป็นการรักษาที่ได้ผลที่ดีที่สุด และมีโอกาสในการหายขาดสูง โดยเฉพาะผู้ป่วยในประเทศไทยซึ่งได้รับการรักษาโดยวิธีนี้มากที่สุด หนึ่งในสูตรยาที่ใช้เป็นมาตรฐานที่ใช้รักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกินคือสูตร CHOP ซึ่งประกอบไปด้วย Cyclophosphamide Doxorubicin Vincristine และ Prednisolone และหากเซลล์มะเร็งมี ซีดี 20 (CD20) เป็นบวก สามารถใช้ แอนตี้ ซีดี 20 (Rituximab) ร่วม

ด้วยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาเนื่องจากมีผลการศึกษาร่วมกันสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และอัตราการหายขาดจากตัวโรคได้¹ ดังนั้นยาเคมีบำบัดสูตร CHOP ร่วมกับการใช้ Rituximab จึงถูกใช้มากที่สุดในมะเร็งทางโลหิตวิทยาของโรงพยาบาลชัชวามิ อย่างไรก็ตามในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยาถือเป็นสิ่งที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ เนื่องจากยาเคมีบำบัดมีต่อผลโดยตรงต่อเซลล์เม็ดเลือดจึงกีดการทำงานของไขกระดูก ส่งผลให้เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำลง ทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อง่ายกว่าปกติ โดยเฉพาะช่วง 7-14 วัน หลังจากให้ยาเคมีบำบัด หากผู้ป่วยมีไข้จากการได้รับเชื้อโรคต่างๆ เข้ามาในช่วงเวลาดังกล่าวจะทำให้การติดเชื้อมีความรุนแรงมากกว่าปกติเนื่องจากร่างกายไม่สามารถกำจัดเชื้อเนื่องจากภูมิคุ้มกันถูกกดจากการให้ยาเคมีบำบัด จึงเกิดความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย หรือแม้แต่เชื้อรา โดยมีชื่อเรียกภาวะนี้ว่าภาวะการเกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำภายหลังการได้ยาเคมีบำบัด (Febrile neutropenia)³ โดยในการประเมินความเสี่ยงการติดเชื้อภายหลังการให้ยาเคมีบำบัด มีปัจจัยที่ต้องพิจารณาคือ ความเสี่ยงจากตัวผู้ป่วย จากตัวโรค และความเสี่ยงจากสูตรยา จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าความเสี่ยงที่เกิดจากตัวผู้ป่วยได้แก่ อายุที่เกิน 65 ปี มีโรคประจำตัว ตัวโรคอยู่ในระยะแพร่กระจาย (Advance disease) การมีแผลหรือการผ่าตัดก่อนให้ยา การที่ตัวโรคกระจายเข้าไขกระดูก ภาวะสมรรถภาพกิจวัตรประจำวันไม่ดี มีโรคตับและไตที่ผิดปกติร่วมด้วย ส่วนความเสี่ยงของสูตรยาในสูตร R-CHOP นั้น พบอุบัติการณ์มากกว่า ร้อยละ 20 ปัจจัยจากตัวโรคที่เอ็งก็ ส่งผลทำให้ภูมิคุ้มกันในร่างกายต่ำลงเนื่องจากเป็นมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองโดยตรงจึงทำให้การสร้างแอนตี้บอดีที่ผิดปกติ อุบัติการณ์ของการเกิดไข้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ หลังจากการได้ยาเคมีบำบัดสูตร CHOP และ R-CHOP นั้นพบอุบัติการณ์การเกิด Febrile Neutropenia โดยสามารถพบในผู้ป่วยที่ได้รับ CHOP-21 คิดเป็นร้อยละ 17-50⁴ และ R-CHOP-21 คิดเป็นร้อยละ 19^{3,5} ซึ่งอุบัติการณ์แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดที่พบในการศึกษาดังกล่าวได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี มีภาวะสมรรถภาพกิจวัตรประจำวันไม่ดี และตัวโรคกระจายเข้าไขกระดูก อย่างไรก็ตามการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว หรือ Granulocyte-colony Stimulating Factor (G-CSF) สามารถลดโอกาสเกิด เกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำได้อย่างมีนัยสำคัญ⁶ ดังนั้น โดยในสูตร CHOP และ R-CHOP ถือเป็นสูตรการรักษาที่ควรให้ G-CSF ควบคู่เพื่อเป็นการป้องกันปฐมภูมิ (Primary prophylaxis) ต่อการเกิดไข้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ในประเทศไทยได้มีการศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของการเกิดไข้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำโดย ศ.นพ.ธานินทร์ เรื่อง A predictive model for

life threatening neutropenia after first course of CHOP in patient with aggressive non Hodgkin lymphoma⁶ ในปี 2000 โดยรวบรวมผู้ป่วย Non Hodgkin Lymphoma ที่รักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยจำนวน 145 คน ที่อายุมากกว่า 15 ปี และไม่ได้รับ G-CSF โดยผลการศึกษาพบว่า มีอุบัติการณ์การเกิด Febrile Neutropenia ทั้งหมดร้อยละ 33.1 ซึ่งถือว่าสูงกว่าค่าเฉลี่ยของต่างประเทศ ปัจจุบันที่มีผลต่อการเกิด Febrile Neutropenia ได้แก่ ระดับ แอล ดี เอช ที่สูง มะเร็งกระจายเข้าไขกระดูก และ ระดับอัลบูมินที่ต่ำ อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวเกิดในการศึกษาดังกล่าวได้มีการศึกษาในยุคก่อนที่จะมี Rituximab และได้ศึกษาเพียงอุบัติการณ์การเกิด ใน Cycle ที่ 1 ของการให้เคมีบำบัดเท่านั้น ส่วนการศึกษาของ พญ.จิตติมา⁷ เรื่อง High Incidence of Febrile Neutropenia in Non-Hodgkin Lymphoma Patients Receiving CHOP Chemotherapy Despite G-CSF Prophylaxis ตีพิมพ์ ในปี 2017 โดยศึกษาในผู้ป่วย Non-Hodgkin Lymphoma โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป โดยมีผู้เข้าร่วม 195 คน ผู้ป่วยร้อยละ 71.3 ได้รับ G-CSF หลังเคมีบำบัดครั้งแรก อุตบัติการณ์การเกิดไข้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ คิดเป็น ร้อยละ 25 (50/195) ของผู้ป่วยทั้งหมดซึ่งมากกว่าอุบัติการณ์ ของต่างประเทศเช่นกัน แต่น้อยกว่าอุบัติการณ์ของการศึกษา ของศ.นพ.ธานินทร์ ที่ไม่ได้รับ G-CSF โดยกลุ่มที่ได้รับ G-CSF เป็นการป้องกันแบบประจําภูมิ เกิดไข้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลต่ำ ร้อยละ 26.7 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับกลับเกิด น้อยกว่าคือพบเพียง ร้อยละ 4.2 (1/24) แต่กลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็น ผู้ป่วยที่มีอายุน้อย และไม่มีปัจจัยเสี่ยง จากการศึกษาแบบพหุ ตัวแปรพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้เกิด ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี (Odds ratio [OR] 2.77, 95% Confidence interval [CI] 1.11-6.88, *p*-value 0.028) และผู้ป่วยที่มีโรคอื่นร่วม (OR 3.01, 95% CI 1.21-7.45, *p*-value 0.017)

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษา Retrospective descriptive cross sectional study

ประชากรที่ศึกษาคือผู้ป่วยที่ลงทะเบียนผู้ป่วยมะเร็งโลหิต วิทยาตั้งแต่ 1 มกราคม 2559-มกราคม 2567 อายุ 15 ปี ขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด นอนฮอดจกิน และได้รับยาเคมีบำบัด สูตร CHOP ตั้งแต่ 1 ครั้ง โดยการรักษาด้วย Rituximab ร่วมด้วยหรือไม่ขึ้นกับ สิทธิการ รักษาและแพทย์ผู้รักษา และการใช้ ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (G-CSF) ปริมาณที่ใช้ หรือ ระยะเวลาที่ใช้ขึ้นกับแพทย์ผู้รักษา Exclusion Criteria คือข้อมูลสูญหาย ไม่สามารถติดตามได้ และ ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร Mini CHOP ข้อมูลจากเวชระเบียนที่

เก็บได้แก่ ข้อมูลทั่วไป ได้แก่เพศ อายุ โรคร่วม การติดเชื้อ Human Deficiency Virus(HIV) Hepatitis B Virus (HBV) Hepatitis C Virus (HCV) การได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือฉายแสง ก่อนหน้า การประเมินสมรรถภาพร่างกาย (ECOG) ข้อมูลเกี่ยวกับตัวโรค ได้แก่ ชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ระยะของโรค การประเมิน International Prognostic Score ตามตัวโรค (IPI risk) การมีตัวโรคเข้าไขกระดูก (Bone marrow involvement) การมีก้อนใหญ่กว่า 7.5 เซนติเมตร (Bulky) การมีโรคแพร่กระจายนอกต่อมน้ำเหลือง (Extra nodal) อาการไข้ เบื่ออาหาร (B symptom) ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการ รักษา ได้แก่ Complete Blood Count (CBC) Blood Urea Nitrogen(BUN) Creatinine (Cr) Liver Function Test(LFT) Echocardiogram ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษา ได้แก่ การให้ยาเคมี บำบัด การได้รับ Rituximab การได้รับ G-CSF ข้อมูลเกี่ยวกับการเกิด Febrile Neutropenia ได้แก่ ตำแหน่งที่ติดเชื้อ ข้อมูลทางจุลชีพที่เพาะเชื้อ การติดเชื้อดื้อยา และระยะเวลาการนอน โรงพยาบาล ผลการรักษาหลังจากติดเชื้อ และผลลัพธ์สุดท้าย หลังจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครบ

การวิจัยนี้ผ่านคณะกรรมการวิจัยโรงพยาบาลชัยภูมิ ตามหนังสืออนุมัติเลขที่ 015/2567 วันที่ 1 มีนาคม 2567

คำนิยาม

ภาวะการเกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ต่ำภายหลังการได้ยาเคมีบำบัด (Febrile neutropenia)

ไข้ หมายถึง การที่อุณหภูมิของร่างกายวัดทางปากได้มากกว่า 38.3 องศาเซลเซียส หรือวัดได้เท่ากับ 38.0 องศาเซลเซียสและ สูงเป็นเวลานานกว่า 1 ชั่วโมง³

เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia) หมายถึง จำนวน เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลน้อยกว่า 500 ตัว/ไมโครลิตร หรือน้อย กว่า 1,000 ตัว/ไมโครลิตรแต่มีแนวโน้มที่จะลดต่ำลงจนถึง < 500 ตัว/ไมโครลิตร ภายใน 48 ชั่วโมง³

การใช้สถิติ

การคำนวณตัวอย่างประชากรจากการทบทวนวรรณกรรม ที่อุบัติการณ์ ร้อยละ 20 (ระดับความเชื่อมั่น 95% ค่าความ คลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ ซึ่งให้เท่ากับ 0.05) ได้จำนวนประชากร ที่ต้องศึกษา 195 คน

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistics) ในการอธิบายลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ และใช้สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics) ในการทดสอบความสัมพันธ์ ด้วยการใช้การวิเคราะห์ไคสแควร์ (Chi-Square Test) หรือ Fisher's Exact Test และการวิเคราะห์ ความถดถอยโลจิสติก (Logistic Regression Analysis) เพื่อ

หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยและการเกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ โดยแสดงผลในรูปของ Odds Ratio (OR) และ 95% Confidence Interval (CI) โดยกำหนดให้ ค่า p -value < 0.05 สำหรับผลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จากทะเบียนผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาทั้งหมด 290 คน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2559–1 มกราคม 2567 พบว่าเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกินทั้งหมด 245 คนได้รับยาเคมีได้รับสูตร CHOP ทั้งหมด 242 คน ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Diffuse large B-cell lymphoma พบมากที่สุดคือ ร้อยละ 71.4 (173/242) ในกลุ่มประชากรที่ศึกษาทั้งหมด อัตราการเกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล ชัยภูมิ (Incidence proportion) คำนวณได้จากจำนวนผู้ป่วยรายใหม่ในช่วงเวลาหนึ่งหารด้วยจำนวนประชากรกลุ่มเสี่ยงในช่วงเวลาเดียวกันคิดเป็นร้อยละ 24.7 (60/242)

จากการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ เพศ อายุ โรคร่วม (Co-morbid disease) การติดเชื้อ HIV การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และซี การได้รับยาเคมีบำบัดหรือฉายแสงมาก่อนหน้าการรักษา ดัชนีมวลกาย สมรรถภาพกิจวัตรประจำวัน (ECOG) โดยวิเคราะห์ในกลุ่มเป็นและไม่เป็นไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำโดยวิธี Pearson Chi-Square และ Fisher's Exact Test พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ได้แก่ ดัชนีมวลกาย และการมีโรคอื่นร่วม (Comorbid) โดยพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานและกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งรวม จะมีจำนวนผู้ที่การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคนี้อันร่วมดังแสดงในตารางที่ 1 โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น HIV เป็นโรคร่วม ทั้ง 5 คนนั้นไม่มีผู้ใดที่เกิด Febrile Neutropenia หลังจากให้ยาเคมีบำบัด เมื่อพิจารณาระดับ CD4 level พบว่าผู้ป่วย 3 คนมีระดับ CD4 มากกว่า 200 (366, 346, 357 ตามลำดับ) และอีก 2 คน พบว่า ต่ำกว่า 200 (119 และ 150) แต่เนื่องจากจำนวนประชากรที่ศึกษายังมีจำนวนน้อยเกินไป จึงไม่สามารถสรุปได้ว่า การติดเชื้อ HIV และระดับ CD4 ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด Febrile Neutropenia

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยเกี่ยวกับตัวโรคได้แก่ ชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ระยะของโรคโดยวิธี Pearson Chi-Square และ Fisher's Exact Test พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ได้แก่ IPI สูง ระยะของโรคเป็นระยะแพร่กระจาย (Advanced stage) การมีก้อนโตมากกว่า 7.5 เซนติเมตร

(Bulky disease) ดังตารางที่ 2 และกลุ่มความเสี่ยงสูง (IPI high risk) จะมีจำนวนการเกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่สุด คือ 33 คน และ ระยะ Advance Stage จะมีจำนวนการเกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำสูงกว่าระยะ Limited Stage และกลุ่มผู้ป่วยที่ Bulky Disease จะมีการเกิดใกล้เคียงกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะดังกล่าวที่ร้อยละ 43.5 และ 56.5 ตามลำดับ

ในการศึกษานี้ได้มีการให้ GCSF เป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ (Primary prophylaxis) คิดเป็นร้อยละ 97.1 (235/242) โดยกลุ่มที่ได้รับ GCSF 5 วัน ร้อยละ 48.5 (114/235) และได้รับ 7 วัน ร้อยละ 51.5(121/235) พบการเกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่ร้อยละ 13.9 และร้อยละ 34.7 ตามลำดับ

กลุ่มที่ได้รับการรักษา ครอบคลุมการให้ยาเคมีบำบัด ส่วนใหญ่จะไม่พบการเกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ที่ร้อยละ 84.8 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาไม่ครอบคลุมภาวะแทรกซ้อน (Complication) จะพบการเกิดสูงถึงร้อยละ 58.0 ดังนั้น ภาวะการเกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำจึงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดการรักษา และเมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องหยุดการรักษา ก่อนครอบคลุมการให้ยาด้วยสาเหตุนี้พบว่า มีอัตราการหายขาดจากตัวโรค หรือ Complete Remission Rate (CR rate) เพียงร้อยละ 7.1 (2/28) ซึ่งถือว่าต่ำมาก เนื่องจากกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำและได้รับการรักษาครอบคลุมการรักษาพบว่า มีอัตราการหายขาดจากตัวโรค (CR rate) ร้อยละ 58.2 (88/151)

เมื่อพิจารณาผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC BUN Cr LFT Albumin LDH พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำของผู้ป่วย ได้แก่ ระดับของ ฮีโมโกลบิน (Hb) เกร็ดเลือด (Ptt) และ อัลบูมิน (Albumin) โดย กลุ่มที่มีเกร็ดเลือดต่ำ จะมีการเกิด ร้อยละ 52.4 และ กลุ่มที่มี อัลบูมินในเลือดต่ำ การเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ร้อยละ 38.4 ดังตารางที่ 2

เมื่อนำปัจจัยต่างๆมาวิเคราะห์ Univariate Analysis พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำได้แก่ การมีดัชนีมวลกาย ต่ำกว่าปกติ การมีโรคร่วม มี B symptom กลุ่ม Intermediate Risk และ High Risk ของ IPI เมื่อเทียบกับกลุ่ม Low Risk การมีระยะของโรค ใน Advanced Stage การมีอัลบูมิน ในเลือดต่ำ เกร็ดเลือดต่ำ และฮีโมโกลบินต่ำ ส่วนการวิเคราะห์ Multivariate Analysis พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้แก่ การมีดัชนีมวลกาย ต่ำกว่าปกติ การมีโรคร่วม การมี อัลบูมินในเลือดต่ำ และ การได้รับ GCSF เป็น การป้องกันแบบปฐมภูมิ (Primary prophylaxis)

7 วัน เมื่อเทียบกับแบบ 5 วัน ส่วน IPI ในกลุ่ม Intermediate risk และ High risk เมื่อเทียบกับกลุ่ม Low risk พบว่า นัยสำคัญทางสถิติมีค่าใกล้เคียง 0.05 ดังตารางที่ 3

ไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเกิดหลังรอบการให้ยาครั้งที่ 1 สูงที่สุด คิดเป็นร้อยละ 51.6 (31/60) ของการเกิดทั้งหมด รองลงมาครั้งที่ 4 คือ ร้อยละ 15 (9/60) และพบว่าผู้ป่วยบางรายพบการติดเชื้อหลายตำแหน่งและเพาะเชื้อขึ้นมากกว่า 1 ชนิด คิดเป็นร้อยละ 16.6 (10/60) ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลต่ำ โดยตำแหน่งที่พบการติดเชื้อสูงสุดคือที่ปอด (Pneumonia) คิดเป็นร้อยละ 38.3 (23/60) รองลงมาคือไข้โดยไม่พบสาเหตุชัดเจน ร้อยละ 33.3 (20/60) และติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ ร้อยละ 13.3 (8/60) และพบว่าผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด ร้อยละ 15 (9/60) ของผู้ป่วยจากผู้ที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำทั้งหมด เชื้อก่อโรคที่พบมากที่สุดคือเชื้อแบคทีเรีย เรียงลำดับ

คือ P. Aeruginosa ร้อยละ 11.6 (7/60) รองลงมาคือ K. Pneumoniae และ A. Baumannii ร้อยละ 10 และ 6 ตามลำดับ เชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่พบมีเชื้อดื้อยาคิดเป็นร้อยละ 25 (6/24) ของเชื้อแบคทีเรียที่เพาะขึ้นทั้งหมด ข้อมูลสรุปดังแผนภูมิที่ 1 และ 2 ด้านความรุนแรงของตัวโรคพบว่าผู้ป่วยที่ต้องเข้ารักษาตัวในหอผู้ป่วยหนัก (ICU) และใส่ท่อช่วยหายใจร้อยละ 28.3 (17/60) ผลการรักษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้ออยู่ที่ร้อยละ 23.3 (14/60) ในผู้ป่วยที่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และคิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 5.7 (14/242) ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กินทั้งหมดที่เข้ามารักษาในโรงพยาบาลชัยภูมิตั้งแต่เริ่มมีการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP ระยะการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ยต่อครั้ง ของผู้ป่วยเฉลี่ยอยู่ที่ 14.5 วัน และเมื่อพิจารณารายที่นอน โรงพยาบาลนานที่สุดและค่าใช้จ่ายสูงสุดพบว่า สูงถึง 107 วัน และมีค่ารักษาสูงถึง 701,697 บาท

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางประชากรของกลุ่มศึกษา

Patient characteristic N= 242	febrile neutropenia		p-value
	Yes N= 60 (24.8%)	No N= 182 (75.2%)	
เพศ			0.332
ชาย	32 (22.5)	110 (77.5)	
หญิง	28 (28.0)	72 (72.0)	
อายุ			0.631
< 60 ปี	21 (23.1)	70 (76.9)	
> 60 ปี	39 (25.8)	112 (74.2)	
ดัชนีมวลกาย			0.042* ^t
ต่ำ	20 (39.2)	31 (60.8)	
ปกติ	27 (23.5)	88 (76.5)	
น้ำหนักเกิน	5 (17.2)	24 (82.8)	
อ้วน	8 (21.1)	30 (78.9)	
อ้วนอันตราย	0 (0)	9 (100)	
Comorbid โรคร่วม			0.009* ^t
DM	7 (63.6)	4 (36.4)	
CVS disease	1 (14.3)	6 (85.7)	
Liver disease	3 (50.0)	3 (50.0)	
Renal disease	1 (20.0)	4 (80.0)	
Immune deficiency disease	0 (0.0)	5(100.0)	
Pulmonary disease	0 (0.0)	1 (100.0)	
Cancer	3 (75.0)	1 (25.0)	

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางประชากรของกลุ่มศึกษา (ต่อ)

Patient characteristic N= 242	febrile neutropenia		p-value
	Yes N= 60 (24.8%)	No N= 182 (75.2%)	
No	38 (21.2)	141 (78.8)	
อื่นๆ	7 (29.2)	17 (70.8)	
มีประวัติได้รับเคมีบำบัด/ฉายแสง			0.498 [†]
เคย	4 (33.3)	8 (66.7)	
ไม่เคย	56 (24.3)	174 (75.7)	
Extra nodal			0.715
มี	23 (26.1)	65 (73.9)	
ไม่มี	37 (24.0)	117 (76.0)	
Bone Marrow Involvement			0.094 [†]
มี	16 (36.4)	28 (63.6)	
ไม่มี	42 (21.8)	151 (78.2)	
ไม่ได้ทำ	2 (40.0)	3 (60.0)	

ตารางที่ 2 แสดงทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มศึกษา

Patient characteristic N= 242	febrile neutropenia		p-value
	Yes N= 60 (24.8%)	No N= 182 (75.2%)	
ลักษณะทางคลินิกของตัวโรค			
International prognostic score (IPI)			0.002*
ความเสี่ยงต่ำ (Low risk)	4 (7.8)	47 (92.2)	
ความเสี่ยงปานกลาง(Intermediate risk)	23 (24.7)	70 (75.3)	
ความเสี่ยงสูง(High risk)	33 (33.7)	65 (66.3)	
Stage (ระยะของโรค)			0.038*
ระยะไม่แพร่กระจาย (Limited stage)	17 (17.7)	79 (82.3)	
ระยะแพร่กระจาย (Advance stage)	43 (29.5)	103 (70.5)	
ก้อนใหญ่เกิน 7.5 เซนติเมตร (Bulky disease)			0.029*
มี	10 (43.5%)	13 (56.5)	
ไม่มี	50 (22.8%)	169 (77.2%)	
การประเมินสมรรถภาพร่างกาย (ECOG score)			<0.001** [†]
0	0 (0.0)	5 (100.0)	
1	37 (19.3)	155 (80.7)	
2	14 (42.4)	19 (57.6)	
3	9 (75.0)	3 (25.0)	
4	0 (0.0)	0 (0.0)	
การใช้ Filgrastim (GCSF)			0.002** [†]

ตารางที่ 2 แสดงทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของกลุ่มศึกษา (ต่อ)

Patient characteristic N= 242	febrile neutropenia		p-value
	Yes N= 60 (24.8%)	No N= 182 (75.2%)	
ป้องกันแบบปฐมภูมิ 5 วัน	16 (13.9)	99 (86.1)	
ป้องกันแบบปฐมภูมิ 7 วัน	42 (34.7)	79 (65.3)	
ป้องกันแบบทุติยภูมิ	2 (66.7)	1 (33.3)	
ใช้ pegfilgastrim	0 (0.0)	1 (100.0)	
ไม่ได้ให้	0 (0.0)	2 (100.0)	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
Hemoglobin			0.010*
< 12 กรัม/เดซิลิตร	47 (30.1)	109 (69.9)	
>12 กรัม/เดซิลิตร	13 (15.1)	73 (84.9)	
Platelet count			0.002*
< 140,000 ตัวต่อไมโครลิตร	11 (52.4)	10 (47.6)	
> 140,000 ตัวต่อไมโครลิตร	49 (22.2)	172 (77.8)	
Albumin N= 224			<0.001*
≤ 3.5 กรัม/เดซิลิตร	38 (38.4)	61 (61.6)	
> 3.5 กรัม/เดซิลิตร	20 (16.0)	105 (84.0)	
Rituximab			0.825
ใช้	30 (24.2)	94 (75.8)	
ไม่ใช้	30 (25.4)	88 (74.6)	
คอร์สยาเคมีบำบัด			<0.001*
รักษาครบคอร์ส	23 (15.2)	128 (84.8)	
หยุดเพราะภาวะแทรกซ้อน (Complication)	29 (58.0)	21 (42.0)	
ติดตามการรักษาไม่ได้ (Loss follow up)	7 (28.0)	18 (72.0)	
สิ้นสุดการศึกษา (End of study)	1 (6.3)	15 (93.8)	
Lactate dehydrogenase (LDH)			0.127
≤ 250 ยูนิต/ลิตร	16 (19.0)	68 (81.0)	
> 250 ยูนิต/ลิตร	41 (28.1)	105 (71.9)	

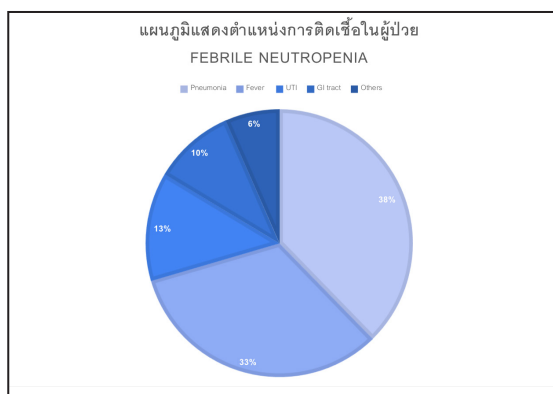
ตารางที่ 3 Univariate analysis and multivariate analysis of risk factors for febrile neutropenia

Univariate analysis of risk factors for febrile neutropenia			
Risk factors	Odds ratio	95% Confidence interval	p-value
อายุ >60 ปี	1.16	0 .63-2.13	0.631
ดัชนีมวลกาย	0.86	0.43-1.74	0.688
ปกติ			
ต่ำกว่าเกณฑ์	2.10	1.03-4.27	0.040*

ตารางที่ 3 Univariate analysis and multivariate analysis of risk factors for febrile neutropenia (ต่อ)

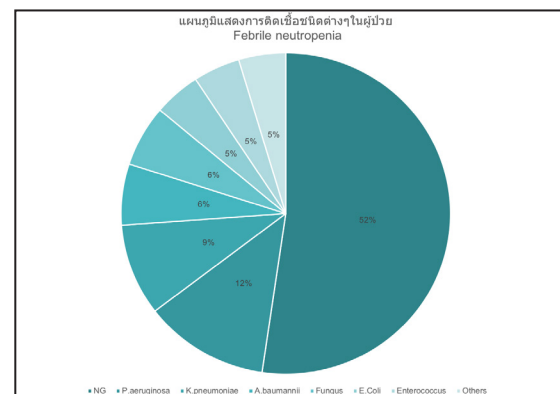
Univariate analysis of risk factors for febrile neutropenia			
Risk factors	Odds ratio	95% Confidence interval	p-value
สูงกว่าเกณฑ์	0.67	0.32-1.40	0.291
Comorbid disease	1.99	1.06-3.73	0.032*
B symptoms	12.58	1.68-94.22	0.014*
IPI			
ความเสี่ยงต่ำref (Low risk)			
ความเสี่ยงปานกลาง (Intermediate risk)	3.86	1.25-11.88	0.019*
ความเสี่ยงสูง (High risk)	5.96	1.97-17.98	0.002*
Advanced stage of disease	1.94	1.03-3.65	0.040*
Bulky disease	2.60	1.07-6.28	0.034*
Alb < 3.5 (กรัม/เดซิลิตร)	3.27	1.74-6.12	<0.001*
Hb level (กรัม/เดซิลิตร)	0.77	0.66-0.90	0.001*
Hb < 12 กรัม/เดซิลิตร	2.42	1.22-4.78	0.011*
Platelet < 140,000	3.86	1.54-9.62	0.004*
Multivariate analysis of risk factors for febrile neutropenia			
Risk factors	Odds ratio	95% Confidence interval	p-value
ดัชนีมวลกาย (BMI)			
ต่ำกว่าเกณฑ์ (under)	2.17	0.95-4.92	0.064
สูงกว่าเกณฑ์ (over)	0.56	0.22-1.39	0.212
Comorbid disease	2.27	1.07-4.84	0.033*
Low albumin	2.57	1.24-5.33	0.011*
Intermediate IPI	4.21	0.95-18.63	0.058
High IPI	6.08	0.99-37.33	0.051

แผนภูมิที่ 1 แสดงตำแหน่งการติดเชื้อของร่างกาย



Others: Soft tissue infection, Dental root abscess
UTI: urinary tract infection

แผนภูมิที่ 2 แสดงชนิดของเชื้อที่พบ



Others: *P.mirabilis*, *S.pneumoniae* NG: No growth

วิจารณ์

การเกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกินและเข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในบางรายรุนแรงถึงขั้นผู้ป่วยต้องหยุดการรักษาและส่งผลถึงอัตราการตายขาดจากตัวโรคซึ่งจะลดน้อยลงมากเมื่อพิจารณาการศึกษาภาวะไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในโรงพยาบาลชัชวณุมิพบว่าเกิดอุบัติการณ์ทั้งสิ้นร้อยละ 24.7 และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ ศ.นพ. ธานินทร์⁶ ซึ่งทำในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เกิดอุบัติการณ์ร้อยละ 33 ในรอบที่ 1 ในผู้ป่วย 145 คน พบว่าอุบัติการณ์ที่เกิดในโรงพยาบาลชัชวณุมิต่ำกว่า ปัจจัยที่แตกต่างกันคือ เมื่อเปรียบเทียบการให้ G-CSF พบว่าการศึกษาของ ศ.นพ. ธานินทร์ทำในยุคที่ไม่มีการใช้ G-CSF เป็นการป้องกันแบบปฐมภูมิ ดังนั้นจากการเปรียบเทียบนี้ G-CSF จึงมีประโยชน์ในแง่การลดอุบัติการณ์การเกิดได้จริงแต่การศึกษาผู้ป่วยไม่ได้ใช้แอนติซีดี 20 (Rituximab) จากการศึกษาของ พญ.จิตติมา⁷ ซึ่งเกิดอุบัติการณ์ไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ร้อยละ 25 โดยศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจกินที่ได้รับสูตร CHOP จำนวน 195 คน พบว่ามีการใช้ G-CSF เป็น การป้องกันแบบปฐมภูมิร้อยละ 75 ส่วนการศึกษาของโรงพยาบาลชัชวณุมิใช้ G-CSF เป็น การป้องกันแบบปฐมภูมิคิดเป็นร้อยละ 97.1 (235/242) โดยพบว่าอุบัติการณ์ไม่แตกต่างกันมาก เมื่อเปรียบเทียบการอุบัติการณ์การเกิดกับ ต่างประเทศ พบว่าจากการศึกษาของพบว่าอุบัติการณ์การเกิดในคนไทยสูงกว่าเล็กน้อย (19-21% Vs 24.7%) เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับ Rituximab พบว่า อุบัติการณ์การเกิดในกลุ่มที่ได้รับ Rituximab ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (24% Vs 25% p -value.0.82) ดังนั้นแม้ว่าการรักษามาตรฐานในปัจจุบันที่มีการเพิ่ม แอนติบอดีต่อ ซีดี 20 แต่ไม่ได้ทำให้เพิ่มอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนเรื่องการติดเชื้อมากขึ้นแต่อย่างใด และในปัจจุบันผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับ G-CSF เพื่อป้องกันการเกิดไข้ที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำโดยในการศึกษานี้มีผู้ป่วยได้รับ สูงถึง ร้อยละ 97 และมีอุบัติการณ์การเกิดไข้ที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 24.7 แต่อาจไม่สามารถเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ G-CSF ได้เนื่องจาก ไม่ได้เนื่องจากได้รับเพียง 3 คน ซึ่งคิดเป็น ร้อยละ 1 ของผู้ป่วยทั้งหมด และ 2 คน ได้รับ G-CSF เป็นการป้องกันแบบทุติยภูมิภายหลัง จากการศึกษาของ พญ.จิตติมา⁷ มีข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับ G-CSF เป็น การป้องกันแบบทุติยภูมิ มีจำนวนทั้งสิ้น ร้อยละ 24 ของผู้ป่วยทั้งหมดแต่ส่วนใหญ่ และมีอุบัติการณ์การเกิดไข้ที่มีเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลต่ำซ้ำ ร้อยละ 25 ซึ่งจะพบว่า อุบัติการณ์ใกล้เคียงกับ ผู้ป่วยที่ได้รับแบบปฐมภูมิ แต่กลุ่มที่ไม่ได้รับเลยกลับมีอัตราเกิดการติด

เชื้อต่ำมาก โดยเกิดเพียงร้อยละ 4 อย่างไรก็ตามที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ร้อยละ 80 อายุต่ำกว่า 65 ปี และไม่มีโรคร่วม และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในโรงพยาบาลชัชวณุมิ พบว่า ใน ผู้ป่วยที่อายุน้อย มักจะได้รับ G-CSF แบบปฐมภูมิ เพียง 5 วัน โดยจากการศึกษาพบว่า อัตราการเกิด ไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในกลุ่มที่ได้รับ 5 วัน นั้นเกิดน้อยกว่า กลุ่มที่ได้รับ 7 วัน คือ ร้อยละ 16 และร้อยละ 42 (p -value.002) ตามลำดับ และเมื่อพิจารณา Baseline Characteristic พบว่า กลุ่มที่ได้รับ G-CSF 7 วัน มักจะเป็นผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเกิดไข้ที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอยู่แล้ว ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี Advance Stage Disease มีโรคร่วม ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาจึงเห็นความสำคัญของการให้ G-CSF ที่นานขึ้น การศึกษาประโยชน์ของ G-CSF ในการป้องกันภาวะไข้ที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำนั้นอาจจะไม่ได้คำตอบจากการศึกษาที่อย่างชัดเจน เนื่องจากการศึกษาแบบ Non-randomized Control Trial ไม่สามารถควบคุมปัจจัยอื่นๆให้ใกล้เคียงกันได้ แต่แนวโน้มว่าในผู้ป่วยที่อายุน้อย และไม่มีปัจจัยเสี่ยงนั้น การพิจารณาว่าจะให้แบบ ป้องกันแบบทุติยภูมิ หรือ ให้แบบปฐมภูมิระยะเวลา 5 วัน อาจไม่ได้เพิ่มอุบัติการณ์ไข้ที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำซึ่งอาจจะพิจารณาเป็นรายๆไป เพื่อประหยัดค่าใช้จ่ายในการรักษาในประเทศที่มีความจำกัดด้านทรัพยากรเช่นประเทศไทย

ผลการวิเคราะห์สถิติ แบบพหุตัวแปร พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิด ไข้ที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำได้แก่ การมีอัลบูมินในเลือดต่ำ (OR 2.57, 95%CI 1.24-5.33, p -value 0.011) และผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่นนอกเหนือจากมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (OR 2.27, 95%CI 1.07-4.84, p -value 0.033) ซึ่งไม่แตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ โดยในการศึกษานี้ได้ทดลองตัดกลุ่มอายุที่ 60 ปี เนื่องเราทราบอยู่แล้วว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี นั้นเป็นความเสี่ยงต่อการเกิดอยู่แล้ว ผลการวิจัยพบว่า ไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่าและน้อยกว่า 60 ปี ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่ต้องการหาเพิ่มเติมนั้น พบว่ายังไม่มียปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติม แต่ดูแนวโน้มแล้วปัจจัยที่น่าจะมีผล ได้แก่ High IPI (OR 6.08, 95%CI 0.99-37.33, p -value 0.051) ดัชนีมวลกายต่ำกว่าปกติ (OR 2.17, 95%CI 0.95-4.92, p -value 0.064) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิตินั้นอาจเป็นเพราะประชากรที่ศึกษายังมีจำนวนน้อยเกินไป อีกทั้งเนื่อง จากเป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง เป็นส่วนใหญ่จึงไม่สามารถควบคุมปัจจัยการศึกษาได้แบบการศึกษาไปข้างหน้า

ข้อมูลการติดเชื้อของผู้ป่วยนั้นพบว่าตำแหน่งที่มีการติดเชื้อส่วนใหญ่พบว่าเป็นการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจ (Pneumonia) ระบบทางเดินปัสสาวะ และเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียแกรมลบ ซึ่งไม่ได้แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้า

มากนัก เนื่องจากแนวทางการรักษาให้คำแนะนำในการรักษาด้วยการให้ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่ครอบคลุม *Pseudomonas Aeruginosa* และ *Enterobacter*^๑ การติดเชื้อแกรมบวมในผู้ป่วยชาวไทยนั้นยังน้อยกว่าต่างประเทศไม่แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ อาจเป็นเพราะอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ (Antibiotic primary prophylaxis) ยังน้อยกว่าต่างประเทศ แต่สิ่งที่น่าสนใจจากการศึกษานี้คือ พบเชื้อแบคทีเรียที่หายากถึงร้อยละ 25 (6/24) ของเชื้อแบคทีเรียที่เพาะขึ้นแสดงให้เห็นว่าในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย ไข้ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในโรงพยาบาลชัยภูมิ อาจจะต้องคำนึงถึงการให้ยาฆ่าเชื้อเพื่อให้ครอบคลุมเชื้อดื้อยาร่วมด้วยเสมอหากพบว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยง เช่น ได้รับยาฆ่าเชื้อที่มีฤทธิ์ครอบคลุมภายใน 3 เดือน เคยมีประวัติ Colonization ของเชื้อดื้อยา มีสายสวนปัสสาวะ หรือพักในหอผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อเชื้อดื้อยา^๑ ทั้งนี้ทั้งนั้น จากการศึกษาข้างต้นยังสามารถศึกษาต่อยอดได้ในอนาคตในรูปแบบการศึกษาไปข้างหน้าเกี่ยวกับปัจจัยที่อาจมีผลเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ เช่น การปฏิบัติตัวของผู้ป่วยเมื่อกลับจากโรงพยาบาล การกินอาหารที่ถูกสุขอนามัยในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ภาวะทางจิตใจหรือภาวะซึมเศร้าที่อาจส่งผลต่อภูมิคุ้มกัน การซื้อยาเกินที่อาจส่งผลต่อการเกิดเชื้อดื้อยา เป็นต้น

สรุป

อัตราการเกิดไข้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดต่อมน้ำเหลืองที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลชัยภูมิ (Incidence proportion) คิดเป็นร้อยละ 24.7 (60/242) ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดจากการศึกษาแบบพหุตัวแปร พบว่าการมีอัลบูมินในเลือดต่ำ (OR 2.57, 95%CI 1.24-5.33, *p*-value 0.011) และผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่นนอกเหนือจากมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (OR 2.27, 95%CI 1.07-4.84, *p*-value 0.033)

เอกสารอ้างอิง

1. คณะอนุกรรมการปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับกรวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง. การจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษา โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง. 2022 [เข้าถึงเมื่อ 2024 Feb 28] ;1:2-4 เข้าถึงได้จาก: https://www.tsh.or.th/file_upload/

files/Lymphoma%20Guideline%202022.pdf

2. Prayoonwiwat W, Srichaikul T. Clinicopathological analysis of malignant lymphoma study in 100 cases from Pramongkutklao hospital. *Intern Med* 1986;2: 193-200.
3. Rice L, Jung M. Neutrophilic Leucocytosis, Neutropenia, Monocytosis, and Monocytopenia. In: Hoffman R, Edward J. Benz J, Silerstein LE, Heslop HF, Weitz JI, Anastasi J, editors. *Hematology Basic Principle and Practice*. 1. Philadelphia: ELSEVIER SAUNDERS; 2013. p. 640-5.
4. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 2011;22: 664-70.
5. Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 1.2013. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:257-72; quiz 73.
6. Intragumtomchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000;37:351-60.
7. Jittima P, Ponlapat R. High Incidence of Febrile Neutropenia in Non-Hodgkin Lymphoma Patients Receiving CHOP Chemotherapy Despite G-CSF Prophylaxis. *J Hematol Transfus Med* 2017;27:45-55.
8. คณะอนุกรรมการจัดทำกรให้คำแนะนำในการรักษาและป้องกันภาวะไข้ในผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยาที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ. คำแนะนำในการรักษาและป้องกันภาวะไข้ในผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยาที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ พ.ศ. 2567. 2024 [เข้าถึงเมื่อ 2024 Mar 27] ;1: 1-30 เข้าถึงได้จาก: https://www.tsh.or.th/file_upload/files/FN%20guidance%202024.pdf