

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนียและแนวทางป้องกันในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ

ยุทธพงศ์ สุวรรณพงศ์

บทคัดย่อ ภาวะนิวโทรพีเนีย (neutropenia) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด ทำให้ถูกละเลยในการรักษา และเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่รุนแรง การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนียและพัฒนาแนวทางป้องกันในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ณ หน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลน่าน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 30 เมษายน พ.ศ. 2567 จำนวน 261 ราย เก็บรวบรวมข้อมูลประวัติผู้ป่วยจากเวชระเบียน วิเคราะห์ข้อมูล ด้วยสถิติเชิงพรรณนาและสถิติถดถอยโลจิสติก ผลการศึกษา พบผู้ป่วยเกิดภาวะนิวโทรพีเนีย 168 ราย (ร้อยละ 64.37) มีความรุนแรงระดับ 2 ขึ้นไป (ระดับ ANC <1,500 cell/mm²) 128 ราย (ร้อยละ 49.04) พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนียความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไปได้แก่ เพศหญิง (OR=2.47; 95%CI: 1.44-4.23; P=0.001) โรคมะเร็งในระยะที่ 3 (OR=2.61; 95%CI: 1.18-5.72; P=0.017) ยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 (OR=6.61; 95%CI: 1.27-34.47; P=0.025) ทีมสหสาขาวิชาชีพได้ร่วมกันพัฒนาแนวทางการป้องกันมาใช้ในหน่วยแบ่งเป็น 2 แนวทาง เชิงรุก ได้แก่ การปรับลดขนาดยาเคมีบำบัดหรือให้ยา G-CSF ในผู้ป่วยเพศหญิงที่ได้รับสูตร FOLFOX4 และเชิงรับ ได้แก่ การให้ความรู้เพื่อส่งเสริมการดูแลตนเองอย่างเหมาะสม ช่วยป้องกันและลดความเสี่ยงภาวะนิวโทรพีเนียที่รุนแรง ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (วารสารโรคมะเร็ง 2567;44:143-156)

คำสำคัญ: ภาวะนิวโทรพีเนีย มะเร็งลำไส้ ยาเคมีบำบัด

หน่วยเภสัชกรรมเคมีบำบัด กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลน่าน

Risk Factors Associated Neutropenia and Prevention Strategies in Colorectal Cancer Patients Undergoing Chemotherapy

By Yuthapong Suwannapong

Chemotherapy Pharmacy Unit, Pharmacy Department, Nan Hospital

Abstract Neutropenia is a common adverse effect in patients undergoing chemotherapy, leading to treatment delays, prolonged therapy duration, and an increased risk of severe infections. This study aims to identify factors associated with neutropenia and develop preventive measures in colorectal cancer patients receiving intravenous chemotherapy. The study included 261 colorectal cancer patients receiving intravenous chemotherapy at the chemotherapy unit of Nan hospital from January 1, 2021, to April 30, 2024. Patient history data were collected from medical records and analyzed using descriptive statistics and logistic regression. The results indicated that 168 patients (64.37%) experienced neutropenia, with 128 patients (49.04%) having at least one episode of grade 2 or higher severity ($ANC < 1,500$ cells/mm³). Factors significantly associated with grade 2 or higher neutropenia included female gender (OR=2.47; 95%CI: 1.44-4.23; $P=0.001$), stage 3 cancer (OR=2.61; 95%CI: 1.18-5.72; $P=0.017$), FOLFOX4 chemotherapy regimen (OR=6.61; 95%CI: 1.27-34.47; $P=0.025$). The multidisciplinary team collaboratively developed preventive measures implemented in the unit. Proactive measures include dose reduction of chemotherapy or administration of G-CSF in female patients receiving FOLFOX4 regimens. Reactive measures involve educating and promoting appropriate self-care practices to prevent and reduce the risk of severe neutropenia. These strategies aim to enhance treatment efficacy and improve patients' quality of life (*Thai Cancer J* 2024;44:143-156)

Keywords: neutropenia, colon cancer, chemotherapy

บทนำ

ภาวะนิวโทรพีเนีย (neutropenia) ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยและมีผลกระทบต่อการรักษาโรคมะเร็งเป็นอย่างมาก ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้นและอาจถูกเลื่อนการรับยาเคมีบำบัดไปเป็นสาเหตุให้ต้องใช้เวลาในการรักษาที่ยาวนานขึ้น บางครั้งอาจต้องหยุดยาเคมีบำบัดทำให้สูญเสียโอกาสในการรักษาโรคมะเร็งและเพิ่มภาระค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วย¹⁻³ จากการทบทวนวรรณกรรมพบผู้ป่วยภาวะนิวโทรพีเนียที่มีระดับ absolute neutrophils count (ANC) อยู่ในช่วง 500-1,000 cell/mm^3 จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อร้อยละ 14 หากระดับ ANC ลดลงระดับน้อยกว่า 500 cell/mm^3 นานต่อเนื่องมากกว่า 10 วัน หรือ ระดับ ANC น้อยกว่า 100 cell/mm^3 จะมีความเสี่ยงติดเชื้อเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 24-60 อาจนำไปสู่การติดเชื้อร้ายแรง (severe sepsis) จนอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้^{4, 5}

ข้อมูลจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี 2563 มีผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้รายใหม่มีจำนวนอยู่ที่ 9,197 ราย และในปี 2565 เพิ่มขึ้นเป็นจำนวน 11,307 ราย ซึ่งมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นทุกปี พบในกลุ่มผู้ที่มีอายุมากกว่า 45 ปี และมีอัตราส่วนของเพศชายและหญิงที่ใกล้เคียงกัน⁶ สาเหตุเกิดจากหลายปัจจัย รวมถึงพฤติกรรมบริโภคอาหารที่เปลี่ยนไปและปัจจัยทางพันธุกรรม^{7, 8} ตามแนวทางมาตรฐานการรักษามะเร็งลำไส้ของประเทศไทยแนะนำให้ผ่าตัดร่วมกับใช้ยาเคมีบำบัดซึ่งมีประสิทธิภาพและสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้⁹ อย่างไรก็ตามภาวะนิวโทรพีเนียมักพบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด เนื่องจากจำเป็นต้องได้รับยาเคมีบำบัดต่อเนื่องทุก 2 สัปดาห์ เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3-6 เดือน จากการศึกษาของ Crawford J และคณะ ในผู้ป่วยลำไส้ระยะลุกลามที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX พบเกิดภาวะนิวโทรพีเนียสูงถึงร้อยละ 58¹⁰

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนียในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด แบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก ได้แก่ 1) ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย เช่น ชนิดและระยะของโรค ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (performance status) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและอายุ และ 2) ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยาเคมีบำบัด เช่น สูตรยา ขนาดยาและจำนวนครั้งของการได้รับยาเคมีบำบัด ดังนั้นความเสี่ยงต่อภาวะนิวโทรพีเนียจึงแปรผันไปตามสภาพของผู้ป่วยและสภาวะแวดล้อม จากการศึกษาของ Abdel-Razaq W และคณะ พบว่าปัจจัยด้านเพศและด้านมะเร็งระยะที่ 4 สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนียในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX FOLFIRI และ FOLFOXIRI¹¹ สำหรับการศึกษาในประเทศไทยพบเพียงหนึ่งการศึกษา ทำในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนียได้แก่ ด้านเพศหญิงและรอบการรับยาเคมีบำบัดที่เพิ่มขึ้น¹² อย่างไรก็ตามยังขาดข้อมูลการศึกษาในยาเคมีบำบัดสูตรอื่นที่แนะนำให้ใช้ตามแนวทางมาตรฐานการรักษามะเร็งลำไส้ในประเทศไทย เช่น สูตร bi-weekly FOLFIRI ซึ่งเป็นข้อมูลสำคัญในการพิจารณาเลือกใช้ยาเคมีบำบัดให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อลดความเสี่ยงต่อภาวะนิวโทรพีเนียที่อาจนำไปสู่ภาวะนิวโทรพีเนียร่วมกับมีไข้ (febrile neutropenia) ที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงได้ นอกจากนี้ ในปัจจุบันหน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลน่านยังขาดแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนในการป้องกันและจัดการกับภาวะนิวโทรพีเนียในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด ส่งผลให้การดูแลและรักษาผู้ป่วยทำได้ไม่ครอบคลุมเต็มประสิทธิภาพ

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนียในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ณ โรงพยาบาลน่าน

วัตถุประสงค์รอง เพื่อพัฒนาแนวทางการป้องกันและเฝ้าระวังภาวะนิวโทรพีเนียในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ ที่ได้รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการวิจัยโรงพยาบาลน่าน รหัสโครงการ 032/2567 ทำการวิจัยในรูปแบบผสม (mix methods) ประกอบด้วย การทบทวนเวชระเบียนของโรงพยาบาลน่าน ย้อนหลังตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 ถึงวันที่ 30 เมษายน พ.ศ. 2567 เพื่อค้นหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนียในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด และการสนทนากลุ่มในสหสาขาวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง เพื่อร่วมกันกำหนดแนวทางป้องกันภาวะนิวโทรพีเนียนำมาใช้ในหน่วยงาน แบ่งการศึกษาเป็น 2 ระยะ

ระยะที่ 1

กลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลน่าน เกณฑ์การคัดเข้า คือ ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือลำไส้ตรงที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร bi-weekly FOLFOX4 mFOLFOX6 หรือ FOLFIRI สำหรับผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดมากกว่า 1 สูตรให้พิจารณาสูตรยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดภาวะนิวโทรพีเนีย เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ที่ข้อมูลการรักษาไม่สมบูรณ์หรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว

การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง ภาวะนิวโทรพีเนียเกิดขึ้นได้ร้อยละ 10 ส่วนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด เพศหญิงมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็น 4.21 เท่า อายุที่มากกว่า 55.6 ปีมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็น 2.89 เท่า และโรคเบาหวานมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 3.07 เท่า¹¹ เมื่อคำนวณกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สูตร proportions two independent groups จากโปรแกรม G*Power version 3.1.9.4 กำหนดระดับความเชื่อมั่นเท่ากับ 0.05 (two-side) และ power เท่ากับร้อยละ 80 พบว่าแต่ละปัจจัยต้องใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 100, 212 และ 186 ราย ตามลำดับ จากการเก็บรวบรวมข้อมูลเวชระเบียนของโรงพยาบาลน่าน คัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 261 ราย จำนวนกลุ่มตัวอย่างครอบคลุมแต่ละปัจจัยที่สนใจศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วย 1) แบบบันทึกข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ ชนิดโรค ระยะโรค สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ และ 2) แบบบันทึกข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ ระดับ ANC

การวิเคราะห์ข้อมูล ประมวลผลโดยโปรแกรมสถิติ Stata version 14.2 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาเพื่อหาค่า ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ตัวแปรอิสระเพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนียโดยใช้สถิติถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว (univariate logistic regressions) และสถิติถดถอยโลจิสติกแบบพหุตัวแปร (multiple logistic regressions)

ระยะที่ 2

การพัฒนาแนวทางการป้องกันภาวะนิวโทรพีเนีย นำผลการศึกษาข้อมูลเชิงปริมาณจากระยะที่ 1 มาเป็นพื้นฐานในการอภิปรายกลุ่มสนทนา ประกอบด้วยแพทย์ 1 คน เภสัชกร 2 คน และพยาบาล 2 คน ที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ร่วมกันวิเคราะห์ข้อมูลและหาแนวทางการจัดการที่เหมาะสม ให้สอดคล้องกับบริบทของหน่วยงาน

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วย 1) แบบแนวคำถามการสนทนากลุ่มเกี่ยวกับการทบทวนข้อมูลปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนียจากระยะที่ 1 แนวทางการป้องกันภาวะนิวโทรพีเนียที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ปัญหาที่พบ ข้อเสนอแนะแนวทางการจัดการเชิงป้องกันและเชิงตอบสนองที่เหมาะสม และ 2) แบบบันทึกข้อสรุปรายงานการประชุม

ข้อคิดเห็นและคำแนะนำจากการสนทนากลุ่มจะถูกนำมาสรุปเป็นแนวทางอย่างเป็นระบบ ตรวจสอบและจัดทำให้เป็นแนวปฏิบัติในหน่วยงานต่อไป

ผลการศึกษา

ระยะที่ 1

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งหมด 261 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 59.77 อายุเฉลี่ย 61.94 ± 10.44 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย $24.63 \pm 3.77 \text{ kg/m}^2$ ไม่พบโรคร่วม ร้อยละ 53.85 โรคร่วมที่พบมากที่สุด คือ ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 33.72 ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของ Oxaliplatin มากที่สุด คือ สูตร mFOLFOX6 ร้อยละ 40.23 และ FOLFOX4 ร้อยละ 37.16

จากตารางที่ 1 พบภาวะนิวโทรพีเนียที่มีระดับ ANC ต่ำกว่า $2,000 \text{ cell/mm}^3$ จำนวน 168 ราย คิดเป็นร้อยละ 64.37 ส่วนใหญ่เกิดภาวะนิวโทรพีเนีย ความรุนแรงระดับ 2 มีระดับ ANC ต่ำกว่า $1,500 \text{ cell/mm}^3$ จำนวน 111 ราย คิดเป็นร้อยละ 42.53 พบภาวะนิวโทรพีเนีย ความรุนแรงระดับ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX จำนวน 1 ราย และ FOLFIRI จำนวน 4 ราย

ส่วนผู้ป่วยที่เกิดภาวะนิวโทรพีเนีย ความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป พบจำนวน 128 ราย คิดเป็นร้อยละ 49.04 ส่วนใหญ่เกิดขึ้นหลังได้รับยาเคมีบำบัดรอบที่ 1 ร้อยละ 9.96 และรอบที่ 2 ร้อยละ 9.20 พบมากในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 ร้อยละ 21.07 และ mFOLFOX6 ร้อยละ 19.54

จากตารางที่ 2 เมื่อวิเคราะห์โดยใช้สถิติถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนีย ความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป ประกอบด้วย เพศ ระยะการดำเนินของโรค สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับและโรคเบาหวาน

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานประชากรที่ศึกษา (N=261)

ข้อมูลการศึกษา	จำนวน (คน)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	156	59.77
หญิง	105	40.23
อายุ		
<65 ปี	150	57.47
≥65 ปี	111	42.53
สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ		
5-FU (bi-weekly)	14	5.36
FOLFOX4	97	37.16
mFOLFOX6	105	40.23
FOLFIRI	45	17.24
ระยะโรค		
2	50	19.16
3	111	42.53
4	89	34.10
ไม่ได้ระบุ	11	4.21
ภาวะนิวโทรพีเนีย		
เกิด	168	64.37
ไม่เกิด	93	35.63
ความรุนแรงภาวะนิวโทรพีเนีย		
ระดับ 0 ANC >2,000 cell/mm ³	93	35.63
ระดับ 1 ANC 1,500–2,000 cell/mm ³	40	15.33
ระดับ 2 ANC 1,000–1,499 cell/mm ³	111	42.53
ระดับ 3 ANC 500–999 cell/mm ³	12	4.60
ระดับ 4 ANC <500 cell /mm ³	5	1.92

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนีย ความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยการวิเคราะห์สถิติถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว (N=128)

ปัจจัย	neutropenia		non neutropenia		Crude OR	95%CI	P value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ			
	(คน)		(คน)				
เพศ							
ชาย	64	41.03	92	58.97	1		
หญิง	64	60.95	41	39.05	2.24	1.35-3.72	0.002*
อายุ							
<65 ปี	68	45.33	82	54.67	1		
≥65 ปี	60	54.05	51	45.67	1.42	0.87-2.32	0.164
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²)							
≤18.5	22	44.00	28	56.00	1		
>18.5	106	50.24	105	49.76	1.28	0.69-2.39	0.428
การดำเนินของโรคมะเร็ง							
ระยะ 2	16	32.00	34	68.00	1		
ระยะ 3	63	56.76	48	43.24	2.79	1.38-5.63	0.004*
ระยะ 4	44	49.44	45	50.56	2.08	1.01-4.29	0.048*
ไม่ได้ระบุ	5	45.45	6	54.55	1.77	0.47-6.77	0.399
ประวัติได้รับยาเคมีบำบัด							
สูตรอื่นมาก่อน							
ไม่เคยได้รับ	108	50.47	106	49.53	1		
เคยได้รับ	20	42.55	27	57.45	0.73	0.38-1.38	0.327
สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ							
5-FU (bi-weekly)	2	14.29	12	85.71	1		
FOLFOX4	55	56.70	42	43.30	7.86	1.67-37.01	0.009*
mFOLFOX6	51	48.57	54	51.43	5.67	1.21-26.57	0.028*

ปัจจัย	neutropenia		non neutropenia		Crude OR	95%CI	P value
	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ			
FOLFIRI	20	44.44	25	55.56	4.80	0.96-23.97	0.056
เบาหวาน							
ไม่เป็น	114	53.02	101	46.98	1		
เป็น	14	30.43	32	69.57	0.39	0.20-0.77	0.007*
ความดัน							
ไม่เป็น	92	53.18	81	46.82	1		
เป็น	36	40.91	52	59.09	0.61	1.02-0.36	0.062
ไขมัน							
ไม่เป็น	101	51.27	96	48.73	1		
เป็น	27	42.19	37	57.81	0.69	1.23-0.39	0.208

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

จากตารางที่ 3 เมื่อวิเคราะห์โดยใช้สถิติถดถอยโลจิสติกแบบพหุตัวแปร พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนีย ความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป ประกอบด้วย เพศหญิง (OR=2.47; 95%CI: 1.44-4.23; $P=0.001$) โรคเบาหวานในระยะที่ 3 (OR=2.61; 95%CI: 1.19-5.72; $P=0.017$) สูตรยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 (OR=6.61; 95%CI: 1.27-34.27; $P=0.025$) อย่างไรก็ตาม พบปัจจัยโรคเบาหวานสัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนียที่ลดลง (OR=0.32; 95%CI: 0.15-0.65; $P=0.002$)

ตาราง 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนีย ความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ได้รับการยาเคมีบำบัด โดยการวิเคราะห์สถิติถดถอยโลจิสติกแบบพหุตัวแปร (N=128)

ปัจจัย	neutropenia		non neutropenia		Crude OR	95%CI	P value
	จำนวน (คน)	ร้อยละ	จำนวน (คน)	ร้อยละ			
เพศ							
ชาย	64	41.03	92	58.97	1		
หญิง	64	60.95	41	39.05	2.47	1.44-4.23	0.001*

ปัจจัย	neutropenia		non neutropenia		Crude OR	95%CI	P value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ			
	(คน)		(คน)				
การดำเนินของโรคมะเร็ง							
ระยะ 2	16	32.00	34	68.00	1		
ระยะ 3	63	56.76	48	43.24	2.61	1.19-5.72	0.017*
ระยะ 4	44	49.44	45	50.56	2.24	0.92-5.45	0.077
ไม่ได้ระบุ	5	45.45	6	54.55	1.69	7.04-0.41	0.470
สูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ							
5FU (Bi-weekly)	2	14.29	12	85.71	1		
FOLFOX4	55	56.70	42	43.30	6.61	1.27-34.27	0.025*
mFOLFOX6	51	48.57	54	51.43	4.64	0.88-24.56	0.071
FOLFIRI	20	44.44	25	55.56	3.86	0.63-23.72	0.145
เบาหวาน							
ไม่เป็น	114	53.02	101	46.98	1		
เป็น	14	30.43	32	69.57	0.32	0.15-0.65	0.002*

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ระยะที่ 2

ผลการสนทนากลุ่ม ผู้เข้าร่วมได้แสดงความคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ โดยมีข้อมูลสำคัญดังนี้ ความชุกและปัจจัยเสี่ยงของภาวะนิวโทรพีเนีย จากการวิเคราะห์ข้อมูลจากการสนทนากลุ่มพบว่า ภาวะนิวโทรพีเนียมีแนวโน้มเกิดขึ้นบ่อยในผู้ป่วยเพศหญิง ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลเชิงปริมาณที่พบในระยะเวลาที่ 1 ของการศึกษา ดังที่ผู้เข้าร่วมการสนทนารายหนึ่งได้กล่าวว่า "นิวโทรพีเนียส่วนใหญ่จะเกิดในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย"

นอกจากนี้ ผู้เข้าร่วมการศึกษายังได้ระบุถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดภาวะนิวโทรพีเนียในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX โดยมีการแสดงความคิดเห็นว่า "สูตร FOLFOX นี้ ค่อนข้างแรง เกิดนิวโทรพีเนียได้บ่อยกว่าสูตรอื่น" สะท้อนให้เห็นถึงความจำเป็นในการเฝ้าระวังและติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรดังกล่าว

แนวทางการจัดการภาวะนิวโทรพีเนีย

การป้องกัน

ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้เสนอแนวทางการป้องกันภาวะนิวโทรพีเนียในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยเฉพาะในผู้ป่วยเพศหญิง ดังข้อเสนอแนะที่ว่า "ถ้าเป็นผู้หญิง ก็ควรให้ยา G-CSF หรือลดขนาดยาลงบ้าง"

ก็น่าจะดี" แนวทางนี้ได้รับการสนับสนุนจากผู้เข้าร่วมท่านอื่น ซึ่งเน้นย้ำถึงความสำคัญของการป้องกัน เพื่อหลีกเลี่ยงการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัด โดยระบุว่า "เห็นด้วย ดีกว่าให้ยาเคมีไปแล้ว ต้องมาเลื่อนรับยารอบใหม่ ออกไป บางคนเลื่อน 2-3 ครั้ง กว่าผลเลือดจะผ่าน"

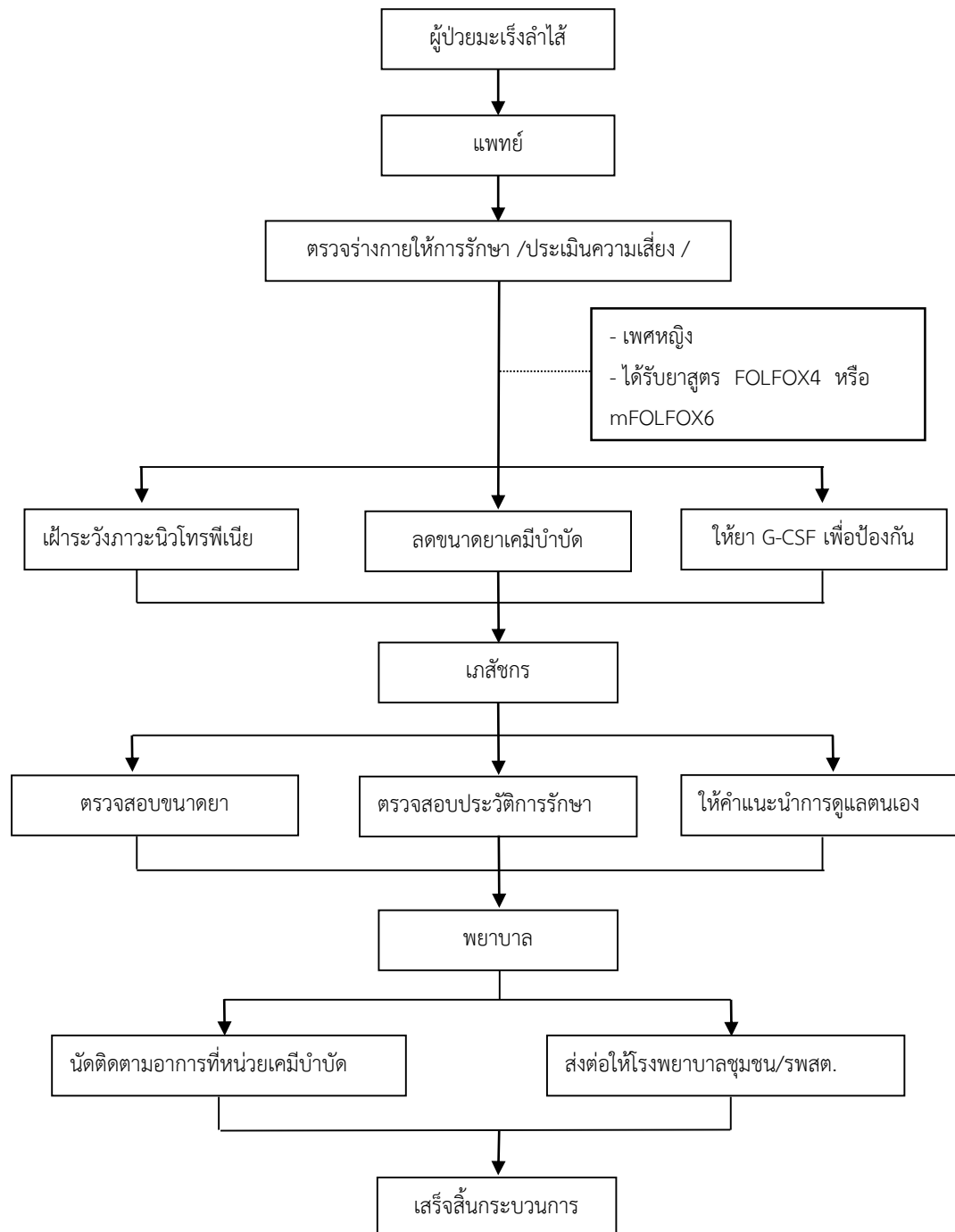
การติดตามและลดภาระค่าใช้จ่าย

มีข้อเสนอแนะในการพัฒนาระบบการติดตามอาการที่มีประสิทธิภาพ และลดภาระค่าใช้จ่ายสำหรับผู้ป่วยที่อาศัยในพื้นที่ห่างไกล โดยเสนอให้ "คนที่เกิดนิวโทรพีเนียบ่อย ๆ ให้ไปเจาะเลือดที่โรงพยาบาลชุมชน ใกล้บ้านดีไหม คนบ้านไกลจะได้ประหยัดค่าเดินทางไม่ต้องไปที่โรงพยาบาลนาน" ข้อเสนอแนะสะท้อนให้เห็นถึงความจำเป็นในการพัฒนาเครือข่ายการดูแลสุขภาพที่ครอบคลุม และเข้าถึงได้สำหรับผู้ป่วยในทุกพื้นที่

ผลการศึกษาชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของการพัฒนาแนวทางการป้องกันและจัดการภาวะนิวโทรพีเนียที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยง เช่น เพศและสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ นอกจากนี้ การพัฒนาระบบการติดตามอาการที่มีประสิทธิภาพและการสร้างเครือข่ายการดูแลสุขภาพที่ครอบคลุม จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วยและลดภาระค่าใช้จ่ายในระยะยาว โดยสามารถสรุปเป็นแนวทางการป้องกันภาวะนิวโทรพีเนียในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด มาใช้ในหน่วยงาน (แสดงในภาพที่ 1) แบ่งเป็น 2 มาตรการหลัก คือ

1. มาตรการเชิงรุก มุ่งเน้นการลดความเสี่ยงภาวะนิวโทรพีเนีย การปรับลดขนาดยาเคมีบำบัดหรือการให้ยา G-CSF เพื่อกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวร่วมด้วย ช่วยลดความรุนแรงของการเกิดภาวะนิวโทรพีเนียร่วมกับมีไข้ได้¹³ นอกจากนี้มีการแก้ไขแบบคำสั่งการใช้ยา (standing order) โดยปรับเพิ่มข้อมูลประวัติการรักษาครั้งก่อน เช่น การได้รับยา G-CSF และการปรับลดขนาดยา นอกจากนี้ได้ปรับเพิ่มยา G-CSF ในแบบคำสั่งการใช้ยาเพื่อให้แพทย์สามารถสั่งใช้ได้สะดวกเพิ่มมากขึ้น

2. มาตรการเชิงรับ มุ่งเน้นให้เภสัชกรและพยาบาลประจำหน่วยเคมีบำบัดเฝ้าระวังร่วมกับสร้างความรู้และความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับการป้องกันภาวะนิวโทรพีเนีย แก่ผู้ป่วยทุกครั้งก่อนพบแพทย์ ผู้ที่มีประวัติเคยเกิดภาวะนิวโทรพีเนียมาก่อน จะมีการนัดติดตามอย่างใกล้ชิดที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน เพื่อให้สามารถเฝ้าระวังและจัดการภาวะนิวโทรพีเนียได้อย่างทันท่วงที



ภาพที่ 1 แนวทางการป้องกันภาวะนิวโทรพีเนียในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้

อภิปรายผล

จากผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร bi-weekly FOLFOX4 mFOLFOX6 และ FOLFIRI ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดสูตรพื้นฐานที่ใช้ในการรักษามะเร็งลำไส้ของประเทศไทย⁹ พบอุบัติการณ์ภาวะนิวโทรพีเนียทุกระดับความรุนแรง ร้อยละ 64.37 และความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป ร้อยละ 49.04 สูงกว่าการศึกษาของกนกกัญญา สุทธิสาร และคณะ ซึ่งทำการศึกษากับผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเฉพาะสูตร FOLFOX4 เท่านั้น ซึ่งพบภาวะนิวโทรพีเนียทุกระดับความรุนแรง ร้อยละ 50 และความรุนแรงระดับ 2 ขึ้นไป

ร้อยละ 40.79¹² และการศึกษาครั้งนี้ ทำในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่และครอบคลุมยาเคมีบำบัดหลายสูตรที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ของประเทศไทยในปัจจุบัน

การศึกษาครั้งนี้ พบปัจจัยด้านเพศหญิงสัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนีย อาจเนื่องจากฮอร์โมน estrogen ในเพศหญิงมีบทบาทสำคัญต่อระบบภูมิคุ้มกัน อาจทำให้เกิดการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดแตกต่างจากเพศชาย¹⁴ นอกจากนี้ การเผาผลาญยาเคมีบำบัดในเพศหญิงอาจแตกต่างจากเพศชายทำให้มีความไวต่อการเกิดผลข้างเคียงมากขึ้นและไขกระดูกของเพศหญิงมีได้มากกว่า ทำให้เสี่ยงต่อภาวะนิวโทรพีเนียเพิ่มมากขึ้น^{11, 15} ส่วนปัจจัยด้านสูตรยาเคมีบำบัด จากการศึกษาของ André T. และคณะ ซึ่งพบว่าการได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum เช่น Oxaliplatin เป็นส่วนประกอบในสูตร FOLFOX4 และ mFOLFOX6 จะเพิ่มความเสี่ยงทำให้เกิดภาวะนิวโทรพีเนียโดยเฉพาะความรุนแรงระดับ 3-4 มากขึ้น¹⁶ อาจต้องปรับลดขนาดยาหรือเปลี่ยนไปใช้ยาเคมีบำบัดสูตรอื่นหากจำเป็น ส่วนปัจจัยด้านระยะการดำเนินของโรค จากการศึกษาในครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ในระยะที่ 3 จะมีความเสี่ยงภาวะนิวโทรพีเนียเพิ่มขึ้น อาจเนื่องจากเป็นระยะโรคที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ทำให้มีการใช้ยาเคมีบำบัดในขนาดปกติ ส่วนระยะที่ 4 มีการลุกลามของโรคไปอวัยวะส่วนอื่น เป้าหมายการรักษาเป็นเพียงประคับประคองจึงอาจมีการปรับลดขนาดยาเคมีบำบัดทำให้พบภาวะนิวโทรพีเนียลดลง

ช่วงอายุเป็นอีกปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะนิวโทรพีเนียในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันที่เสื่อมลงและการกำจัดยาที่ลดลง^{11,17,18} รวมไปถึงผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยหรือ BMI ต่ำกว่า 18.5 kg/m² จะมีความเสี่ยงต่อภาวะนิวโทรพีเนียเพิ่มขึ้น อาจเนื่องจากการขาดสารอาหารที่สำคัญต่อการสร้างเซลล์เม็ดเลือดและการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน¹⁹ นอกจากนี้พบว่าโรคเบาหวานยังมีผลต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันและเม็ดเลือดขาวลดลง มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและภาวะนิวโทรพีเนียสูงขึ้นอีกด้วย^{11,20} อย่างไรก็ตาม การศึกษาในครั้งนี้ ไม่พบความสัมพันธ์ในปัจจัยด้านช่วงอายุที่มากกว่า 65 ปี ด้าน BMI น้อยกว่า 18.5 kg/m² ด้านประวัติการได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน และด้านโรคร่วม เช่น ความดันโลหิตสูงและไขมันน้ำตาลสูง จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมร่วมกับการดูแลและติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิด เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่อาจเกิดขึ้นได้

ปัจจุบันพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนียในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดยังไม่สามารถทำนายได้อย่างชัดเจน การให้ยา G-CSF จะช่วยลดความรุนแรงของภาวะนิวโทรพีเนียร่วมกับมีใช้ลงได้¹³ อย่างไรก็ตาม การสร้างความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องในการดูแลตนเองจึงเป็นอีกหนึ่งแนวทางที่ช่วยป้องกัน และลดความรุนแรงของภาวะนิวโทรพีเนียร่วมกับมีใช้ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะนิวโทรพีเนียลงได้

การศึกษานี้ ไม่ครอบคลุมยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษามะเร็งลำไส้สูตร Capecitabine และ Capecitabine ร่วมกับ Oxaliplatin เนื่องจากมีรายงานการใช้ค่อนข้างน้อยในโรงพยาบาลแห่งนี้ นอกจากนี้ การเก็บรวบรวมข้อมูลเวชระเบียนย้อนหลังอาจทำให้ขาดข้อมูลด้านปัจจัยอื่น การเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าร่วมกับเพิ่มข้อมูลพฤติกรรมดูแลตนเองและการบริโภคอาหารของผู้ป่วยมะเร็งในประเทศไทยร่วมด้วย จึงน่าจะเป็นแนวทางการศึกษาที่เหมาะสมต่อไป

สรุป

ผู้ป่วยเพศหญิงที่เป็นมะเร็งลำไส้ในระยะ 3 และได้รับยาเคมีบำบัดสูตร FOLFOX4 มีความสัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนียที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การกำหนดแนวทางการป้องกันและเฝ้าระวังที่เป็นมาตรฐานของหน่วยงานอย่างชัดเจนจะช่วยลดความเสี่ยงภาวะนิวโทรพีเนียที่อาจนำไปสู่ภาวะนิวโทรพีเนียร่วมกับมีไข้ที่รุนแรงได้ อย่างไรก็ตาม ปัจจัยอื่นเช่น ช่วงอายุ BMI ต่ำ ประวัติการได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน ภาวะความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดสูง ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์กับภาวะนิวโทรพีเนีย จึงควรติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิดระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัดด้วยเช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2005;103:1916-24.
2. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in the US: A beast of burden that needs to be tamed. *Oncologist*. 2022;27:625-36.
3. Ozer H. The timing of chemotherapy-induced neutropenia and its clinical and economic impact. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20:11-5.
4. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27:v111-v8.
5. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;90:190-9.
6. National Cancer Institute. *Cancer in Thailand 2016-2018*. Bangkok: Ministry of Public Health; 2020.
7. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2044-58.
8. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:925-43.
9. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. *แนวทางการขอรับค่าบริการสาธารณสุข กรณีโรคมะเร็งในผู้ใหญ่ ปี พ.ศ. 2566*. นนทบุรี: สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ; 2566.
10. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia. *Cancer*. 2004;100:228-37.

11. Abdel-Razaq W, Almutairi F, Alzahrani MA, Albassam E, Alobedy FF, Alshehri AM, et al. Risk factors of chemotherapy-induced neutropenia associated with FOLFOX, FOLFIRI, and FOLFOXIRI regimens used in patients with advanced and metastatic colorectal cancer. *Int J Med Res Health Sci*. 2019;8:129-36.
12. S. Kanokkanya SB. Factors predicting neutropenia among patients with cancer receiving FOLFOX 4 chemotherapy regimen. *Journal of nursing science & health*. 2021;44:17-28.
13. Adamo V, Antonuzzo L, Danova M, De Laurentiis M, Marchetti P, Pinto C, et al. Supportive therapies in the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia and appropriate use of granulocyte colony-stimulating factors: a Delphi consensus statement. *Support Care Cancer*. 2022;30:9877-88.
14. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003;21:1431-9.
15. Özdemir BC, Csajka C, Dotto GP, Wagner AD. Sex differences in efficacy and toxicity of systemic treatments: An undervalued issue in the era of precision oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36:2680-3.
16. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2343-51.
17. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr., Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999;341:2061-7.
18. He X, Clarke SJ, McLachlan AJ. Clinical pharmacology of chemotherapy agents in older people with cancer. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2011;2011:628670.
19. Abdel-Rahman O. Effect of body mass index on 5-FU-based chemotherapy toxicity and efficacy among patients with metastatic colorectal cancer; A pooled analysis of 5 randomized trials. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18:e385-e93.
20. Alenzi EO, Kelley GA. The association of hyperglycemia and diabetes mellitus and the risk of chemotherapy-induced neutropenia among cancer patients: A systematic review with meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2017;31:267-72.