

นิพนธ์ต้นฉบับ

Mortality in pediatric acute lymphoblastic leukemia in induction phase of chemotherapy at Hatyai Hospital

Najwa Yudhasompop, Nishanan Panichnantho

Department of pediatrics, Hatyai Hospital

Received December 25, 2025 Revised March 23, 2025 Accepted March 26, 2025

Abstract

Background: Acute lymphoblastic leukemia is the most common cancer in children, accounting for 40 percent of Thai pediatric cancers. The overall 5-year survival rate has risen due to the use of intensive chemotherapy. The mortality rate is highest during the induction phase of chemotherapy.

Objective: To study the mortality rate and factors influencing mortality in induction phase of chemotherapy pediatric acute lymphoblastic leukemia patients at Hatyai Hospital.

Method: We performed a retrospective study, collecting data from the Hatyai Hospital database between August 2011 to April 2021. Patients aged under 15 years old who were newly diagnosed with acute lymphoblastic leukemia and treated with the Thai-POG chemotherapy protocols at Hatyai Hospital were included. The mortality rate, cause of death, and the factors associated with mortality during induction phase of chemotherapy were analyzed.

Results: A total of 197 patients were included in this study and 55% of them were male. The most common age range was 4-10 years old (43.7%). Common presentations were fever (79.2%), hepatomegaly (74.6%), lymphadenopathy (62.4%), splenomegaly (59.4%), and anemia (25.9%), respectively. The induction phase mortality rate was 14.7%, and infection was the most common cause of death (79.3%). Risk factors found to increase mortality during the induction phase included thrombocytopenia $\leq 20,000/\text{cu.mm.}$ increased risk by 3.65 times compared with patient platelet $>20,000$ (95% CI 1.15-11.60, p value 0.028), Invasive aspergillosis infection increased risk by 64.1 times compared with patients without invasive aspergillosis (95% CI 6.24-657.96, p value 0.001). Sepsis increased risk by 32.0 times compared with patient without sepsis (95% CI 7.77-132.17, p value 0.001)

Conclusion: The induction phase mortality rate was 14.7%, and the major cause of death was infection. Thrombocytopenia $\leq 20,000/\text{cu.mm.}$, invasive aspergillosis infection, and sepsis increased the risk of mortality in induction phase of chemotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients at Hatyai Hospital.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, mortality rate, induction phase, risk factors

การเสียชีวิตในระยะชักนำให้โรคสงบของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด

ลิมโฟบลาสต์ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่

ณัฏวาทย์ ยุทธสมภพ, นิษานันท์ พานิชนัน โท

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลขนาดใหญ่

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในเด็กโดยมีอุบัติการณ์ร้อยละ 40 ของโรคมะเร็งในเด็กไทยทั้งหมด ปัจจุบันอัตราการรอดชีวิต 5 ปี เพิ่มขึ้นเนื่องจากการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดที่แพร่หลายมากขึ้น พบอัตราการเสียชีวิตสูงสุดในช่วงให้ยาเคมีบำบัดระยะชักนำให้โรคสงบ (induction chemotherapy) เมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดระยะอื่น ๆ

วัตถุประสงค์: เพื่อทราบอัตราการเสียชีวิตในระยะชักนำให้โรคสงบ และศึกษาปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตในระยะชักนำให้โรคสงบของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่

วิธีการศึกษา: ศึกษาโดยการสังเกตแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 15 ปี ที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ตั้งแต่เดือน สิงหาคม พ.ศ.2554 - เมษายน พ.ศ.2564 เพื่อนำมาวิเคราะห์เชิงพรรณนา หาอัตราการเสียชีวิตในระยะชักนำให้โรคสงบ สาเหตุของการเสียชีวิต วิเคราะห์เปรียบเทียบอาการและอาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกเริ่ม และภาวะแทรกซ้อนระหว่างให้ยาเคมีบำบัด เพื่อหาปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตในระยะชักนำให้โรคสงบ

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 197 ราย เป็นเพศชาย 109 ราย (ร้อยละ 55) พบกลุ่มอายุ 4-10 ปีมากที่สุด (ร้อยละ 43.7) อาการและอาการแสดงที่พบบ่อย คือไข้ (ร้อยละ 79.2) ตับโต (ร้อยละ 74.6) ต่อมทอนซิลโต (ร้อยละ 62.4) ม้ามโต (ร้อยละ 59.4) และซิด (ร้อยละ 25.9) อัตราการตายในระยะชักนำให้โรคสงบคิดเป็นร้อยละ 14.7 สาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญคือการติดเชื้อคิดเป็นร้อยละ 79.3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับเกล็ดเลือดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20,000 /ลบ.มม. โดยมีความเสี่ยงเพิ่ม 3.6 เท่าเมื่อเทียบกับระดับเกล็ดเลือดที่มากกว่า 20,000 /ลบ.มม. (95% CI 1.15-11.60; p value 0.028) การติดเชื้อราแอสเพอิจิลัสแบบรุกรานโดยมีความเสี่ยงเพิ่ม 64.1 เท่าเทียบกับเมื่อไม่มีการติดเชื้อราแอสเพอิจิลัสแบบรุกราน (95% CI 6.24-657.96; p value 0.001) การติดเชื้อในกระแสเลือดโดยมีความเสี่ยงเพิ่ม 32.043 เท่าเทียบกับเมื่อไม่มีการติดเชื้อในกระแสเลือด (95% CI 7.77-132.17; p value 0.001)

สรุป: อัตราการตายในระยะชักนำให้โรคสงบคิดเป็นร้อยละ 14.7 การติดเชื้อคือสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญที่สุด ระดับเกล็ดเลือดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20,000 /ลบ.มม. การติดเชื้อราแอสเพอิจิลัสแบบรุกราน และการ

ติดเชื้อในกระแสเลือดเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในระยะชักนำไปโรคสงบของผู้ป่วยเด็ก
โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่

คำสำคัญ: โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ อัตราการตาย ระยะชักนำไปโรคสงบ
ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิต

บทนำ

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ (acute lymphoblastic leukemia, ALL) เป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็กของประเทศไทย พบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในเด็กประมาณร้อยละ 40 ของโรคมะเร็งในเด็กไทยทั้งหมด จากการสำรวจอุบัติการณ์ระหว่างปี พ.ศ.2546-2548 โดยชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย (Thai Pediatric Oncology group) พบว่ามีผู้ป่วยเด็กรายใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ประมาณ 1,000 รายต่อปี^{1,2}

ปี พ.ศ. 2503-2533 การพยากรณ์โรคของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ดีขึ้นเป็นอย่างมาก ซึ่งเป็นผลจากการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดหลายตัวร่วมกัน ผู้ป่วยที่รอดชีวิตโดยปลอดโรคในระยะยาวเพิ่มเป็นร้อยละ 80³ สาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ และการกลับเป็นซ้ำของตัวโรคมะเร็ง⁴ การให้ยาเคมีบำบัดในระยะชักนำให้โรคสงบ (induction phase) พบรายงานการเสียชีวิตมากกว่าการให้ยาเคมีบำบัดระยะอื่น ๆ เนื่องจากผู้ป่วยยังมีอาการของโรคมะเร็งและให้ยาเคมีบำบัดเต็มที่ รายงานการเสียชีวิตในช่วงระยะชักนำให้โรคสงบ (induction phase death) ตั้งแต่ร้อยละ 0.73-20.8⁵⁻⁷

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตและปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตในระยะชักนำให้โรคสงบของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ที่เข้ารับการรักษาและติดตามอาการที่หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็กโรงพยาบาลขนาดใหญ่ ในระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2554 - 30 เมษายน พ.ศ. 2564 โดยมีเกณฑ์การคัดเข้าเป็นผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ครั้งแรก และเข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดระยะชักนำให้โรคสงบ (induction phase) ตามแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็กจากชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย (Thai-POG protocols) ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2554 - 30 เมษายน พ.ศ. 2564 และมีเกณฑ์การคัดออกในผู้ป่วยที่มีการบันทึกเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ หรือ ผู้ป่วยที่ปฏิเสธการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัด เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์โดยจัดทำแบบบันทึกข้อมูลประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย อาการและอาการแสดงแรกเริ่ม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกเริ่ม ภาวะแทรกซ้อนระหว่างให้ยาเคมีบำบัด สาเหตุของการเสียชีวิต วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานด้วยสถิติเชิงพรรณนา แสดงด้วยค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน และ

วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในช่วงให้ยาเคมีบำบัดระยะชักนำให้โรคสงบ ด้วยสถิติ Chi-square test, Fisher's exact test, multivariate logistic regression analysis ด้วยโปรแกรม SPSS นำเสนอเป็นค่า Odds ratio (OR), 95% Confidence Interval (95%CI) ใช้ระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ p value < 0.05

โครงการวิจัยได้รับการผ่านอนุมัติโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาล หาดใหญ่ เลขที่โครงการ HYH EC 037-65-01

ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหาดใหญ่ ระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2554 - 30 เมษายน พ.ศ. 2564 พบมีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 197 คน เป็นเพศชาย 109 คน (ร้อยละ 55) พบอยู่ในกลุ่มอายุ 4 - <10 ปี มากที่สุด 85 คน (ร้อยละ 43) ค่าอายุมัธยฐาน (median age) เท่ากับ 5 ปี เมื่อแบ่งตามชนิดย่อย (subtype) พบเป็นชนิด B cell 171 คน (ร้อยละ 86.8) ชนิด T cell 26 คน (ร้อยละ 13.1) และพบมีความผิดปกติทางพันธุศาสตร์ของเซลล์จากไขกระดูก (cytogenetic abnormalities) 21 คน (ร้อยละ 10.7) อาการและอาการแสดงที่พบบ่อยได้แก่ ไข้ (ร้อยละ 79) ตับโต (ร้อยละ 74) ต่อมไทรอยด์โต (ร้อยละ 62) ม้ามโต (ร้อยละ 59) และซีด (ร้อยละ 25) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกวินิจฉัย พบว่าค่ามัธยฐานของเม็ดเลือดขาว 11,150 เซลล์/ลบ.มม. ตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (lymphoblast) ร้อยละ 21 และมีเกล็ดเลือดต่ำ ค่ามัธยฐาน 44,000 /ลบ.มม. ดังตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐาน อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในโรงพยาบาลหาดใหญ่

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) (N=197)
ชาย	109 (55)
อายุ	
- < 1 ปี	4 (2.0)
- 1-4 ปี	64 (32.5)
- 4-10 ปี	86 (43.7)
- > 10 ปี	43 (21.8)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ) (N=197)
Subtype of ALL:	
- B- cell	172 (87.3)
- T-cell	25 (12.7)
Abnormal cytogenetics	21 (10.7)
อาการและอาการแสดง	
- Fever	156 (79.2)
- Hepatomegaly	147 (74.6)
- Splenomegaly	117 (59.4)
- Lymphadenopathy	123 (62.4)
- Anemia	51 (25.9)
- Bleeding	39 (19.7)
- Bone pain	6 (3.0)
- Jaundice	3 (1.5)
- Exophthalmos	2 (1.0)
- Testicular mass	2 (1.0)
- Mediastinum mass	2 (1.0)
- Gum hypertrophy	1 (0.5)

ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกวินิจฉัยของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิด
 ลิมโฟบลาสต์

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	Median (IQR)
White blood cell count (cells/cu.mm.)	11,150 (4,725-47,005)
Blast (%)	21 (0-71)
Hemoglobin (g/dL)	7.8 (5.5-9.2)
Platelet count (/cu.mm.)	44,000 (18,500-99,000)
Blood urea nitrogen (mg/dL)	10 (8-13)
Serum Creatinine (mg/dL)	0.4 (0.3-0.55)
Serum Potassium (mmol/L)	3.9 (3.6-4.2)
Serum phosphorus (mmol/L)	4.5 (3.6-5.1)
Serum uric acid (mmol/L)	5.2 (3.8-8.0)
Serum calcium (mmol/L)	9.1 (8.6-9.5)
AST (U/L)	32 (19-51)
ALT (U/L)	18 (10-33)
ALP (U/L)	129 (97-172)
Serum albumin (g/dL)	129 (97-172)
LDH (U/L)	519 (344-1214)

ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนที่พบระหว่างการรักษาด้วยเคมีบำบัดระยะชักนำให้โรคสงบ ได้แก่ ติดเชื้อในกระแสเลือด 58 คน มีกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (ARDS) 12 คน ติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสแบบรุกราน 3 คน ไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) 3 คน ส่วนภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ พบได้น้อย เช่น การติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection, UTI) ภาวะเลือดออกรุนแรง (life threatening bleeding) ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ (deep vein thrombosis) เป็นต้น

ผลการรักษาพบว่ามีผู้เสียชีวิตตลอดการรักษาจำนวน 45 คน (ร้อยละ 22.8) โดยเสียชีวิตในช่วงให้ยาเคมีบำบัดระยะชักนำให้โรคสงบ (induction phase) 29 คน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 14.7 ของผู้ป่วยทั้งหมด และคิดเป็นร้อยละ 64 ของผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมด สาเหตุของการเสียชีวิตในช่วงให้ยาเคมีบำบัดระยะชักนำให้โรคสงบมีสาเหตุจากการติดเชื้อ (infectious cause) มากที่สุด 23 คน (ร้อยละ 79.3) โดยเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือดมากที่สุด 20 คน (ร้อยละ 69) และการติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสแบบรุกราน 3 คน (ร้อยละ 10.3) สาเหตุ

ที่ไม่ได้มาจากการติดเชื้อ ได้แก่ กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome, ARDS) และภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) ที่ต้องรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy, RRT) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สาเหตุการเสียชีวิตระหว่างการให้เคมีบำบัดระยะ induction ของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์

สาเหตุการเสียชีวิต	ผู้เสียชีวิตจำนวน (ร้อยละ) n = 29
โรคติดเชื้อ	23 (79.3)
Sepsis	20 (69)
- <i>Escherichia coli</i>	4 (13.8)
- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (13.8)
- <i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (10.3)
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (10.3)
- <i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3.5)
- <i>Burkholderia cepacia</i>	1 (3.5)
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3.5)
- Clinical sepsis but negative of hemoculture	3 (10.3)
Invasive Aspergillosis	3 (10.3)
ไม่ใช่โรคติดเชื้อ	6 (20.7)
Acute respiratory distress syndrome (ARDS)	3 (10.3)
Acute renal failure	3 (10.3)

เมื่อนำข้อมูลต่าง ๆ ระหว่างผู้ป่วยที่เสียชีวิต และผู้ป่วยที่รอดชีวิต มาทำการวิเคราะห์ พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับเกล็ดเลือดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20,000 / ลบ.มม (OR 3.6, p value 0.028, 95% CI 1.15-11.602) การติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสแบบรุกราน (invasive aspergillosis) (OR 64.1, p value 0.001, 95% CI 6.24-657.96) และ การติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) (OR 32.0, p value 0.001, 95% CI 7.77-132.17) โดยเชื้อที่พบ ดังตารางที่ 4 และ 5

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในระหว่างการให้เคมีบำบัดระยะชักนำโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยเด็ก
โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์

ปัจจัย	เสียชีวิต	รอดชีวิต	p value
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
	n = 29	n = 168	
อายุ (เดือน) < 12 เดือน	3 (10.3)	1 (0.6)	0.711
เพศชาย	14 (48.2)	104 (61.9)	0.423
อาการและอาการแสดง			
Fever	26 (89.7)	116 (69.0)	0.277
Lymphadenopathy	17 (58.6)	93 (55.3)	0.510
Hepatomegaly	22 (75.9)	110 (65.5)	0.900
Splenomegaly	18 (62.0)	86 (51.2)	0.846
Anemia	11 (37.9)	36 (21.4)	0.178
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันแรกรับ			
White blood cell counts ≥ 100,000 (cells/cu.mm.)	7 (24.1)	24 (14.3)	0.165
Hemoglobin ≤ 8 (g/dL)	16 (55.1)	98 (58.3)	0.770
Platelet count ≤ 20,000 (/cu.mm.)	11 (37.9)	41 (24.4)	0.132
Serum potassium > 6 (mg/dL)	1 (3.4)	5 (2.9)	1.000
Serum calcium < 7 (mg/dL)	1 (3.4)	7 (4.1)	1.000
Serum phosphorus > 6.5 (mg/dL)	1 (3.4)	9 (5.4)	1.000
Uric acid > 8 (mg/dL)	13 (44.8)	39 (23.2)	0.012*
Serum albumin < 3.5 g/dL	6 (20.6)	43 (25.6)	0.561
ภาวะแทรกซ้อน			
Sepsis	24 (82.7)	34 (20.2)	0.001*
ARDS	12 (41.4)	0 (0)	0.001*
Invasive aspergillosis	3 (10.3)	2 (1.2)	0.005*
RRT	7 (24.1)	7 (4.2)	0.001*

* p value < 0.05 มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในระหว่างการให้เคมีบำบัดระยะ induction ของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ ด้วยวิธี multivariate logistic regression

ปัจจัย	Prognostic factor		
	Odds ratio	p value	95% CI
เพศชาย	0.628	0.428	0.198-0.1985
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันแรกรับ			
White blood cell counts $\geq 100,000$ (cells/cu.mm.)	0.946	0.938	0.231-3.864
Platelet count $\leq 20,000$ (/cu.mm.)	3.649	0.028*	1.148-11.602
Serum uric acid > 8 (mg/dL)	1.856	0.323	0.544-6.327
ภาวะแทรกซ้อน			
Invasive aspergillosis	64.094	0.001*	6.244-657.962
RRT	3.220	0.103	0.755-13.152
ARDS	5.827	0.997	0.344-13.111
Sepsis	32.043	0.001*	7.769-132.166

* p value < 0.05 มีนัยสำคัญทางสถิติ

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้พบผู้ป่วยเด็กวินิจฉัยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์จำนวน 197 คน เป็นชนิด B cell ร้อยละ 86.8 ซึ่งมากกว่าชนิด T cell ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Elizabeth A. Raetz ซึ่งพบชนิด B cell ร้อยละ 85 – 88⁸ และใกล้เคียงกับการศึกษาจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าโดยนายแพทย์ปิยะ และคณะ ในปี พ.ศ.2562 ซึ่งพบชนิด B cell ร้อยละ 80.5⁹ จำแนกตามกลุ่มอายุ การศึกษาของโรงพยาบาลหาดใหญ่พบว่า ผู้ป่วยมีอายุมัธยฐาน (median age) ที่ 5 ปี กลุ่มอายุที่มีผู้ป่วยเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสต์มากที่สุดคือกลุ่มอายุ 4 - 10 ปี รองลงมาคือกลุ่มอายุ 1 - 4 ปี 10-15 ปี และน้อยกว่า 1 ปี ตามลำดับ ซึ่งต่างจากการศึกษาของสมาคมโลหิตวิทยาในเด็กแห่งประเทศไทย (Thai Pediatric Oncology Group) ในช่วงปี พ.ศ.2546 - 2548 ซึ่งพบว่า ช่วงอายุที่มีผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์มากที่สุดคือกลุ่มอายุ 1 - 4 ปี รองลงมาคือกลุ่มอายุ 5-9 ปี 10-14 ปี และน้อยกว่า 1 ปีตามลำดับ²

สาเหตุของการเสียชีวิตในช่วงให้ยาเคมีบำบัดระยะชักนำให้โรคสงบจากการศึกษานี้พบว่ามีสาเหตุจากการติดเชื้อ มากที่สุด 23 คน (ร้อยละ 79.3) โดยเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือดมากที่สุด 20 คน (ร้อยละ 69) โดยพบการติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบสูงสุด และการติดเชื้อราแอสเปออร์จิลลัสแบบรุกราน 3

คน (ร้อยละ 10.3) เมื่อเทียบกับการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อระหว่างให้ยาเคมีบำบัด 4 คน จากผู้ป่วย 409 คน (ร้อยละ 0.98) โดยเสียชีวิตในระยะชักนำให้โรคสงบ 2 คน และทั้งสองคนเกิดจากการติดเชื้อ *Bacillus cereus*¹⁰ เช่นเดียวกับการศึกษาในประเทศแคนาดา พบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อระหว่างการให้เคมีบำบัดระยะชักนำให้โรคสงบ 83 คน จากผู้ป่วย 425 คน (ร้อยละ 19.5) โดยพบการติดเชื้อในกระแสเลือดสูงสุด ร้อยละ 56.5 รองลงมาคือการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ร้อยละ 8.2 การติดเชื้อในอุจจาระร้อยละ 8.2 และการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ร้อยละ 4.7 เมื่อแยกสาเหตุการติดเชื้อในกระแสเลือดพบเชื้อ *coagulase negative Staphylococcus* ร้อยละ 12.9 *viridans group Streptococcus* ร้อยละ 12.9 *Staphylococcus aureus* ร้อยละ 11.8 *Escherichia coli* ร้อยละ 7.1 และ *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 7.1¹¹ การศึกษาในสหราชอาณาจักรพบการติดเชื้อเป็นสาเหตุสำคัญในการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ และพบการเสียชีวิตจากการติดเชื้อให้ยาเคมีบำบัดระยะชักนำสูงกว่าระยะอื่น ร้อยละ 48 พบการติดเชื้อจากแบคทีเรีย ร้อยละ 68 โดยเกิดจากแบคทีเรียแกรมลบสูงสุด ร้อยละ 64 พบเชื้อ *Pseudomonas spp.* (ร้อยละ 22) *Escherichia coli* (ร้อยละ 20) *Enterococcus spp.* (ร้อยละ 14) และพบการติดเชื้อรา ร้อยละ 20¹²

เมื่อเปรียบเทียบในทวีปเอเชีย การศึกษาในประเทศญี่ปุ่น พบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อเสียชีวิตจากเชื้อราระหว่างการให้เคมีบำบัดในช่วงระยะชักนำ 41 คน จากผู้ป่วย 5620 คน (ร้อยละ 0.73) มีการติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสแบบรุกรานและเสียชีวิต 1 คน⁶ ต่างกับการศึกษาในประเทศปากีสถาน ที่พบผู้ป่วยเสียชีวิตระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดในระยะชักนำให้โรคสงบ 10 คน (ร้อยละ 60) แต่พบว่าเกิดจากสาเหตุที่ไม่ใช่การติดเชื้อคือ ภาวะเลือดออกรุนแรง 5 คน (ร้อยละ 60) กลุ่มอาการที่เกิดตามหลังการที่เซลล์มะเร็งมีการสลายตัวอย่างรวดเร็ว (tumor lysis syndrome) 1 คน (ร้อยละ 10) และเกิดจากการติดเชื้อในกระแสเลือด 4 คน (ร้อยละ 40)⁷ ซึ่งอาจเกิดจากความพร้อมของการจัดสรรส่วนประกอบของเลือดชนิดต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วย

เมื่อทำการวิเคราะห์ พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษานี้ ได้แก่ ระดับเกล็ดเลือดที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20,000 /ลบ.มม (OR 3.6, p value 0.028, 95% CI 1.15-11.60) การติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสแบบรุกราน (invasive aspergillosis) (OR 64.1, p value 0.001, 95% CI 6.24-657.96) และ การติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) (OR 32.0, p value 0.001, 95% CI 7.77-132.17) ผลการศึกษานี้ต่างจากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ที่พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตคือ ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 12 เดือน (RR 7.17, 95% CI 4.48 - 11.49) การใส่ท่อช่วยหายใจ (RR 39.38, 95% CI 29.64- 52.32) การได้รับ extracorporeal membrane oxygenation (RR 50.32, 95% CI 32.81-77.17) และการได้รับการรักษาด้วยวิธีการฟอกเลือด (hemodialysis)(RR 11.95, 95% CI 8.24- 17.33)¹³

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเม็ดเลือดขาวแรกวินิจฉัยกับการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดในระยะชักนำให้โรคสงบ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาจากประเทศเกาหลีโดย Kong และคณะ ที่พบว่าระดับเม็ดเลือดขาวตั้งต้น

ที่สูงสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น¹⁴ ซึ่งอาจอธิบายได้จากการที่การศึกษาข้างต้นใช้ค่าระดับเม็ดเลือดขาวตั้งต้นที่ 200,000 เซลล์/ลบ.มม. เป็นเกณฑ์ในการนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ ซึ่งสูงกว่าในการศึกษาของโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่ใช้ค่าระดับเม็ดเลือดขาวตั้งต้นที่ 100,000 เซลล์/ลบ.มม.

ความผิดปกติของระดับเกลือแร่ในเลือดจากกลุ่มอาการที่เกิดตามหลังการที่เซลล์มะเร็งมีการสลายตัวอย่างรวดเร็ว (tumor lysis syndrome) และภาวะไตวายที่ต้องการรักษาด้วยวิธีบำบัดทดแทนไต (RRT) ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดในระยะชักนำให้โรคสงบในการศึกษานี้ ซึ่งสอดคล้องกับ Hassan AM และคณะที่ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 14 ปีที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์จำนวน 398 ราย พบภาวะ tumor lysis syndrome 74 ราย (ร้อยละ 19) มีผู้ป่วยที่ต้องให้การรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) 5 ราย (ร้อยละ 6.6) แต่ไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิต¹⁵ ซึ่งอาจอธิบายได้จากการตรวจติดตามระดับเกลือแร่ต่าง ๆ ในเลือดอย่างเหมาะสม การให้สารน้ำที่เหมาะสม การรักษาภาวะเกลือแร่ในเลือดผิดปกติที่รวดเร็วขณะเข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และการให้การรักษาด้วยวิธีบำบัดทดแทนไตที่รวดเร็วยิ่งขึ้น หรือจำนวนผู้ป่วยที่พบภาวะร่วมดังกล่าวจำนวนไม่มากพอ ซึ่งอาจต้องเก็บข้อมูลเพิ่มเติมในอนาคต

การศึกษาในครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดในระยะชักนำให้โรคสงบ แตกต่างจากรายงานการศึกษาจากประเทศสหรัฐอเมริกา ผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์อายุต่ำกว่า 19 ปี จำนวน 8,516 คน พบอัตราการตายในระยะชักนำให้โรคสงบคิดเป็นร้อยละ 1.12 และพบว่าในผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจร่วมกับใช้ยากระตุ้นหัวใจ (vasoactive infusions) มีอัตราการตายในระยะชักนำให้โรคสงบเกือบร้อยละ 50⁵ แต่การศึกษาของโรงพยาบาลขนาดใหญ่ครั้งนี้ไม่ได้เก็บรวบรวมการใช้ยากระตุ้นหัวใจร่วมด้วย

การศึกษาที่ผ่านมาของประเทศไทย การติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสแบบรุกรานในผู้ป่วยเด็ก พบว่าร้อยละ 60 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว และปอดเป็นอวัยวะที่พบการติดเชื้อบ่อยที่สุด (ร้อยละ 80) มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสแบบรุกรานร้อยละ 53¹⁶ การศึกษาของประเทศสหรัฐอเมริกาในผู้ป่วยเด็กที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็ง พบว่าส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว และปัจจัยสำคัญของการติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสแบบรุกรานคือ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) การได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive) และการได้รับยาปฏิชีวนะก่อนหน้า โดยพบอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 85¹⁷ ยังไม่มีการศึกษาการติดเชื้อราแอสเปอร์จิลลัสแบบรุกรานในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวขณะให้ยาเคมีบำบัดในระยะชักนำโรคสงบ จึงเป็นสิ่งที่น่าจะทำการศึกษาในอนาคต

บทสรุป

อัตราการตายในระยะชักนำให้โรคสงบของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในเด็กเป็นร้อยละ 14.7 โดยสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญคือการติดเชื้อคิดเป็นร้อยละ 79.3 และพบว่าการติดเชื้อราแอสเพอร์จิลลัสแบบบูรณ การติดเชื้อในกระแสเลือด และระดับเกล็ดเลือดแรกวินิจฉัยที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยในกลุ่มนี้

ข้อจำกัดของการศึกษา

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้เป็นการเก็บข้อมูลวิจัยแบบย้อนหลัง ข้อมูลบางส่วนจึงไม่ครบถ้วน ข้อมูลที่หายไปอาจส่งผลกระทบต่อการวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วยนั้น ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ การศึกษาโดยเก็บข้อมูลอย่างเป็นระบบในอนาคต การประเมินภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาได้แก่ การติดเชื้อ tumor lysis syndrome ภาวะเลือดออก การหายใจล้มเหลว จะช่วยในการวางแผนการดูแลผู้ป่วยและการวิจัยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยสำเร็จได้ด้วยคำแนะนำจาก พญ.ทิพาพร ทองมาก และขอขอบคุณ พญ.พัลลภา บรรรเจ็ดลักษณ์ คุณปรานี ร่มพรม คุณสุภาพร หมุรรอด จากหน่วยโรคเลือดและมะเร็งในเด็ก รวมไปถึงเจ้าหน้าที่ทุกท่านของกลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลหาดใหญ่ ที่ร่วมกันช่วยดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งเด็ก

เอกสารอ้างอิง

1. วนิตา พงศ์สถาพร. มะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์ในเด็ก. วารสารโรคมะเร็ง. 2559;36:68-75.
2. Wiangnon S, Veerakul G, Nuchprayoon I, Seksarn P, Hongeng S, Krutvecho T, et al. Childhood cancer incidence and survival 2003-2005, Thailand: Study from the Thai Pediatric Oncology Group. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12: 2215-20.
3. Silverman L. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Orkin S, Fisher D, Look A, Lux S, Ginsburg D, Nathan D. Oncology of Infancy and Childhood. 1st edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009: 297-330.
4. Hao T, Hiep P, Hao N, Ha C. Causes of death in childhood acute lymphoblastic leukemia at Hue central hospital for 10 years (2008-2018). Glob Pediatr Health. 2020;7:1-8.
5. Seif A, Fisher B, Li Y, Torp K, Rheam D, Huang Y, et al. Patient and hospital factors associated with induction mortality in acute lymphoblastic leukemia, Pediatr Blood Cancer. 2014;61:846-52.

6. Nakagawa S, Kato M, Imamura T, Imai C, Koh K, Kawano Y, et al, In-hospital management might reduce induction deaths in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: Results from a Japanese cohort. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021;43:39-46.
7. Khan MI, Naseem L, Manzoor R, Yasmeen N. Mortality analysis in children during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. *JIMDC.* 2017;6:69-72.
8. Raetz E, Teachey D. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016:580-8.
9. ปิยะ รุจกิจยานนท์. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในเด็ก (Childhood Acute Leukemia), [อินเทอร์เน็ต]. สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย. [เข้าถึงเมื่อ 15 มกราคม 2565]. เข้าถึงได้จาก: <http://tsh.or.th/Knowledge/Details/46>
10. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, et.al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol.* 2017;28:386-92.
11. Afzal S, Ethier MC, Dupuis LL, Tang L, Punnett AS, Richardson SE, et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:1064-8.
12. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: An analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood.* 2014;124:1056-61.
13. Seif A, Rheingold A, Fisher B, Huang YS, Li Y, Kersun L, et al. Induction mortality in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL): A retrospective cohort analysis from the pediatric health systems information (PHIS) database. *Blood.* 2010;116:3239.
14. Kong SG, Seo JH, Jun SE, Lee BK, Lim YT. Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at presentation. *Blood Res.* 2014;49:29-35.
15. Hassan AM, Sadek A, Hassan ES, Abbas AA. Tumor lysis syndrome in children with acute leukemia: Incidence and outcome. *JAppl Hematol.* 2013;4:100-3.
16. Anugulruengkitt S, Trinavarat P, Chantranuwat P, Sritippayawan S, Pancharoen C, Thanyawee P. Clinical features and survival outcomes of invasive aspergillosis in pediatric patients at a medical school in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2016;99:150-158.

17. Abbasi S, Shenep J, Hughes W, Flynn P. Aspergillosis in children with cancer: A 34-year experience. *Clin Infect Dis.* 1999;29:1210–1219.