



ความชุกของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับการรักษาเริ่ด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสีรักษา

พัชรินทร์ อุตศรี พ.บ.¹

ลักขณา บุญญภาศ พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ¹

อภิษฐา สุเทพวานนท์ พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา^{1*}

¹ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: Suthepwanon@gmail.com

Vajira Med J. 2021; 65 Suppl: S15-26

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2021.49>

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำระดับรุนแรงเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ป่วยเอชไอวีหลังได้รับการรักษาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง ซึ่งภาวะดังกล่าวส่งผลต่อภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหรือถึงขั้นเสียชีวิตได้ งานวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งและได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง

วิธีดำเนินการวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจากบันทึกเวชระเบียน โดยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งและได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง ที่แผนกผู้ป่วยนอกหรือในของโรงพยาบาลวชิรพยาบาล ตั้งแต่ เดือนมกราคม พ.ศ. 2556 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2560 โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ปัจจัยเกี่ยวกับโรคมะเร็ง ปัจจัยเกี่ยวกับโรคเอชไอวี และวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยจำนวน 39 รายได้รับการคัดเลือก พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งชนิดที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ มีจำนวนคนใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดที่ไม่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับโรคเอดส์ (20 และ 19 ราย ตามลำดับ) พบความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในทุกระดับความรุนแรง จำนวน 23 ราย (ร้อยละ 58.9) ค่ามัธยฐานของอายุ คือ 50.53 ปี (IQR 40.92-60.14) พบเป็นเพศหญิงมากกว่าอยู่เล็กน้อย (ร้อยละ 61.5) ค่ามัธยฐานระดับของค่า CD4 ก่อนวินิจฉัยมะเร็ง คือ 304.9 (IQR 175 – 387) และพบร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และทุกรายของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับเคมีบำบัดจากการศึกษาไม่พบภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยหลังฉายแสง ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุของผู้ป่วยที่มากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี และมะเร็งโรคเลือด โดยไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ เพศ ดัชนีมวลกาย สภาพของร่างกาย โรคร่วม การได้รับยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส ระดับของค่า CD4 ระดับไวรัสในร่างกาย และชนิดยาด้านไวรัส

สรุป: ความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในทุกระดับความรุนแรง พบร้อยละ 58.9 ของผู้ป่วยเอชไอวีที่เป็นมะเร็ง โดยส่วนใหญ่พบในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งเต้านม

คำสำคัญ: เม็ดเลือดขาวต่ำ, เอชไอวี, เคมีบำบัด

วันที่รับบทความ 1 เมษายน 2564 วันแก้ไขบทความ 26 พฤศจิกายน 2564 วันตอบรับบทความ 29 พฤศจิกายน 2564



Prevalence of Neutropenia in HIV-Infected Patients with Malignancy Receiving Chemotherapy or Radiotherapy

Patcharin Uttasri MD¹

Lakkana Boonyagars MD¹

Apisada Suthepwanon MD^{1*}

¹ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author, e-mail address : Suthepwanon@gmail.com

Vajira Med J. 2021; 65 Suppl: S15-26

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2021.49>

Abstract

Background: Serious neutropenia is a common complication of chemotherapy and radiation among HIV-infected patients with malignancy leading to morbidities and deaths. This study was intended to investigate the prevalence and risk factors associated with neutropenia in HIV-infected patients with malignancy receiving chemotherapy and/or radiotherapy.

Methods: A retrospective cohort study was conducted by extensive reviewing patients' medical records. Cancer patients with HIV infection who received medical attendances at Vajira hospital from January 1, 2013 to December 31, 2017 were participated. Clinical data including demographics, cancer types, stages and treatment, and HIV-related factors were collected and analyzed.

Results: There were 39 eligible patients, 20 had AIDS-defining cancers and 19 had non-AIDS-defining ones. The prevalence of all grade neutropenia was 58.9% (23 of 39). Slightly more common in females (61.5%). The median age was 50.53 (IQR 40.92-60.14). Median CD4 cell count prior to cancer diagnosis was 304.9 cells/ μ L (IQR 175 – 387). Eighty percent of lymphoma patients and all breast cancer patients developed neutropenia after chemotherapy. On the other hand, neutropenia did not occur among HIV-infected cancer patients receiving radiotherapy. Independent risk factors associated with neutropenia included those who aged more than 55 years and had hematologic malignancies. There was no statistically significant association with sex, body mass index, ECOG performance status, comorbidities, prophylactic treatment against opportunistic infection, CD4 count, HIV viral load, and specific type of anti-retroviral drugs.

Conclusion: The prevalence of neutropenia among cancer patients with HIV infection was 58.9%. Most occurred among patients with lymphoma and breast cancer.

Keywords: neutropenia, HIV, chemotherapy

บทนำ

ประเทศไทยเป็นหนึ่งในประเทศทางเอเชียแปซิฟิกที่ยังคงมีสถิติผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ค่อนข้างสูง โดยจากสถิติในปี พ.ศ. 2559 พบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยประมาณ 450,000 ราย คิดเป็นความชุกร้อยละ 1.1 ของประชากร และยังพบว่ามีผู้ป่วยรายใหม่ 6,200 คนต่อปี (เฉลี่ยวันละ 17 คน) และเสียชีวิต 15,000 คนต่อปี (เฉลี่ยวันละ 43 คน) มีเพียงประมาณร้อยละ 68 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส¹ ดังนั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังคงเป็นกลุ่มที่มักจะมีโรคติดเชื้อแทรกซ้อน² และความเสี่ยงในการเป็นโรคมะเร็งบางชนิดเพิ่มมากขึ้น อาทิ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งหลอดเลือดชนิด Kaposi sarcoma เป็นต้น³ ส่วนมะเร็งที่ไม่เกี่ยวข้องกับเอชไอวี ก็พบว่าเกิดขึ้นกับผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีได้เช่นกันกับประชากรทั่วไป ในประเทศไทยที่พบบ่อย คือ มะเร็งเต้านม⁴

การรักษา มะเร็งในปัจจุบันมีหลายวิธี เพื่อให้ได้ประสิทธิผลการรักษาที่ดีที่สุดมักเป็นการผสมผสาน ระหว่างการรักษาดังต่อไปนี้ ได้แก่ การผ่าตัด การฉายแสง (radiotherapy) เกล็ดรังสี (radiopharmaceuticals) ยาเคมีบำบัด ยาออกฤทธิ์พุ่งเป้า (molecular-targeted therapy) ภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการรักษาด้วยวิธีใดจะขึ้นกับชนิดของมะเร็งแต่ละชนิด ระยะของโรค และสภาพร่างกายของผู้ป่วยแต่ละราย⁴ อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี หากจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ก็มักจะเป็นปัญหาในการตัดสินใจรักษา เนื่องจากผลข้างเคียงที่สำคัญประการหนึ่งของยาเคมีบำบัด ก็คือ การกดการทำงานของไขกระดูก โดยเฉพาะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล บางรายเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรง (serious neutropenia) จนส่งผลให้เกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด และอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ส่วนการรักษาด้วยการฉายแสง โดยเฉพาะอย่างยิ่งตรงบริเวณกระดูกที่มีไขกระดูกสร้างเม็ดเลือด ก็ส่งผลให้มีผลข้างเคียงต่อการทำงานของไขกระดูกที่พร้อมลงได้และเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้เช่นกัน⁵

ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) ระดับรุนแรงหรือระดับสี่ หมายถึง ภาวะที่พบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร ส่วนภาวะ

เม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับมีไข้ (febrile neutropenia) หมายถึง ภาวะที่พบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร หรือคาดว่าจะลดลงจนน้อยกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตรในช่วง 48 ชั่วโมงข้างหน้า ร่วมกับการวัดไข้ได้ ≥ 38.3 องศาเซลเซียสหนึ่งครั้งหรือไข้ ≥ 38 องศาเซลเซียสติดต่อกันเกินหนึ่งชั่วโมง จากการวัดทางรักแร้⁶

การศึกษาในมะเร็งในระบบโลหิต (hematologic malignancies) ในประเทศเกาหลี พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจำนวน 26 ราย และได้รับยาเคมีบำบัดรวม 48 ครั้ง พบว่าเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับมีไข้ ประมาณร้อยละ 46 และพบระยะภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำนานขึ้น (เฉลี่ย 7-15 วัน) ร้อยละ 25 และพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ คือ อายุ ชนิดของยาเคมีบำบัด และระดับ CD4 count⁷ ส่วนในประเทศไทยมีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งโรคลือดที่ภูมิคุ้มกันปกติและได้รับยาเคมีบำบัด จำนวน 145 ราย และได้รับยาเคมีบำบัดรวม 893 ครั้ง พบว่าเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับมีไข้ เพียงร้อยละ 14.9⁸

การศึกษาในมะเร็งชนิดก้อน (solid malignancies) ในผู้ป่วยเอชไอวี ในประเทศแอฟริกาใต้ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมและได้รับการรักษาเคมีบำบัด มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำภายหลังได้รับการรักษาไประยะเวลาสามเดือนครึ่ง ประมาณร้อยละ 25 และที่หนึ่งปี ประมาณร้อยละ 50 โดยพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำมาจาก ค่าระดับเม็ดเลือดขาวรวมทุกชนิด (total white blood cell count) และค่าระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลก่อนเริ่มให้ยาเคมีบำบัด⁹

ในประเทศไทย ยังไม่เคยมีการศึกษาถึงความชุก (prevalence) หรือปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในประชากรกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งและได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง อีกทั้งปัจจุบันการดูแลรักษาหรือป้องกันสำหรับภาวะนี้ในกลุ่มประชากรที่ติดเชื้อเอชไอวี ก็ยังคงไม่ได้มีแนวทางกำหนดที่ชัดเจน ดังนั้นข้อมูลที่จะได้จากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้จะเป็นประโยชน์ในการนำไปใช้ในการดูแลหรือกำหนดแนวทางเพื่อป้องกันผลข้างเคียงจากการรักษา มะเร็งที่เกี่ยวข้องกับภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยเอชไอวีในประเทศไทย

วัตถุประสงค์

1. วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำในประชากรกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งและได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง

2. วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำของโรคมะเร็งระบบโลหิตและมะเร็งชนิดก้อนแต่ละชนิดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

วิธีการดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยโดยศึกษาแบบย้อนหลังจากผลไปหาเหตุ (retrospective cohort study) ผู้วิจัยได้สืบค้นประวัติการวินิจฉัยและการรักษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งและได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง ทั้งที่แผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในของโรงพยาบาลวชิรพยาบาล ในช่วง 5 ปีย้อนหลัง ตั้งแต่ เดือนมกราคม พ.ศ. 2556 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2560

เกณฑ์การคัดเข้า คือ ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่เข้ารับการรักษานิวโทรฟิลต่ำหรือหน่วยรังสีรักษา ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคติดเชื้อเอชไอวีและโรคมะเร็ง และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือได้รับการฉายแสง

เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยที่ไม่มีผลการตรวจจำนวนเม็ดเลือด ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือฉายแสง หรือข้อมูลสูญหายหรือไม่สมบูรณ์จนไม่สามารถวิเคราะห์ข้อมูลได้

นิยามตัวแปร

1. ภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ หมายถึง ภาวะที่พบว่าเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล น้อยกว่าปกติ แบ่งตามระดับความรุนแรงเป็น 4 ระดับ⁶ ได้แก่

ระดับที่ 1 คือ น้อยกว่า 2000 เซลล์ต่อไมโครลิตร

ระดับที่ 2 คือ น้อยกว่า 1500 เซลล์ต่อไมโครลิตร

ระดับที่ 3 คือ น้อยกว่า 1000 เซลล์ต่อไมโครลิตร

ระดับที่ 4 คือ น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อไมโครลิตร

2. ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมของมะเร็ง (overall survival) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง จนถึงเสียชีวิตไม่ว่าจะจากสาเหตุใดก็ตาม

การเก็บรวบรวมข้อมูล

หลังจากได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลวชิรพยาบาล และได้รับทุนสนับสนุนจากกองทุนวิจัยมหาวิทยาลัยนวมินทราชินราธิราช จึงทำการเก็บข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์จากเวชสถิติ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งและเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาล ทั้งที่เป็นผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ในช่วง 5 ปีย้อนหลัง ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 โดยจะเก็บข้อมูล 4 ส่วนหลัก ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย สภาพร่างกาย (ECOG performance status) โรคประจำตัว

ส่วนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคมะเร็ง ได้แก่ ชนิดของมะเร็ง ระยะของมะเร็ง ชนิดการรักษาที่ได้รับ การได้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (granulocyte stimulating factor) ตำแหน่งการฉายแสง และปริมาณของการฉายแสง

ส่วนที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคเอชไอวี ได้แก่ สูตรยาต้านไวรัส ระดับของค่า CD4 count ระดับไวรัสเอชไอวี (HIV viral load) การได้รับยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส

ส่วนที่ 4 ข้อมูลของการเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ข้อมูลภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับมีไข้ ได้แก่ การเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำเกิดขึ้นวันที่เท่าใดหลังจากได้รับการรักษา ระดับความรุนแรงของนิวโทรฟิลต่ำ และข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับเม็ดเลือด การทำงานของตับ และการทำงานของไต ก่อนเริ่มการรักษา

จากนั้นนำข้อมูลบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลและทำการวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลเชิงปริมาณนำเสนอ โดยค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ และเปรียบเทียบความแตกต่างของค่ามัธยฐานระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่มในแต่ละตัวแปรด้วย student T-test กรณีที่มีการแจกแจงข้อมูลแบบปกติ และด้วย Mann

Whitney U test ในกรณีที่มีการแจกแจงแบบข้อมูลไม่เป็นปกติตามเหมาะสม กำหนดนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p\text{-value} < 0.05$

2. ข้อมูลเชิงคุณภาพ นำเสนอโดยใช้ค่าร้อยละ และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่มในแต่ละตัวแปรด้วย Chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสม กำหนดนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p\text{-value} < 0.05$

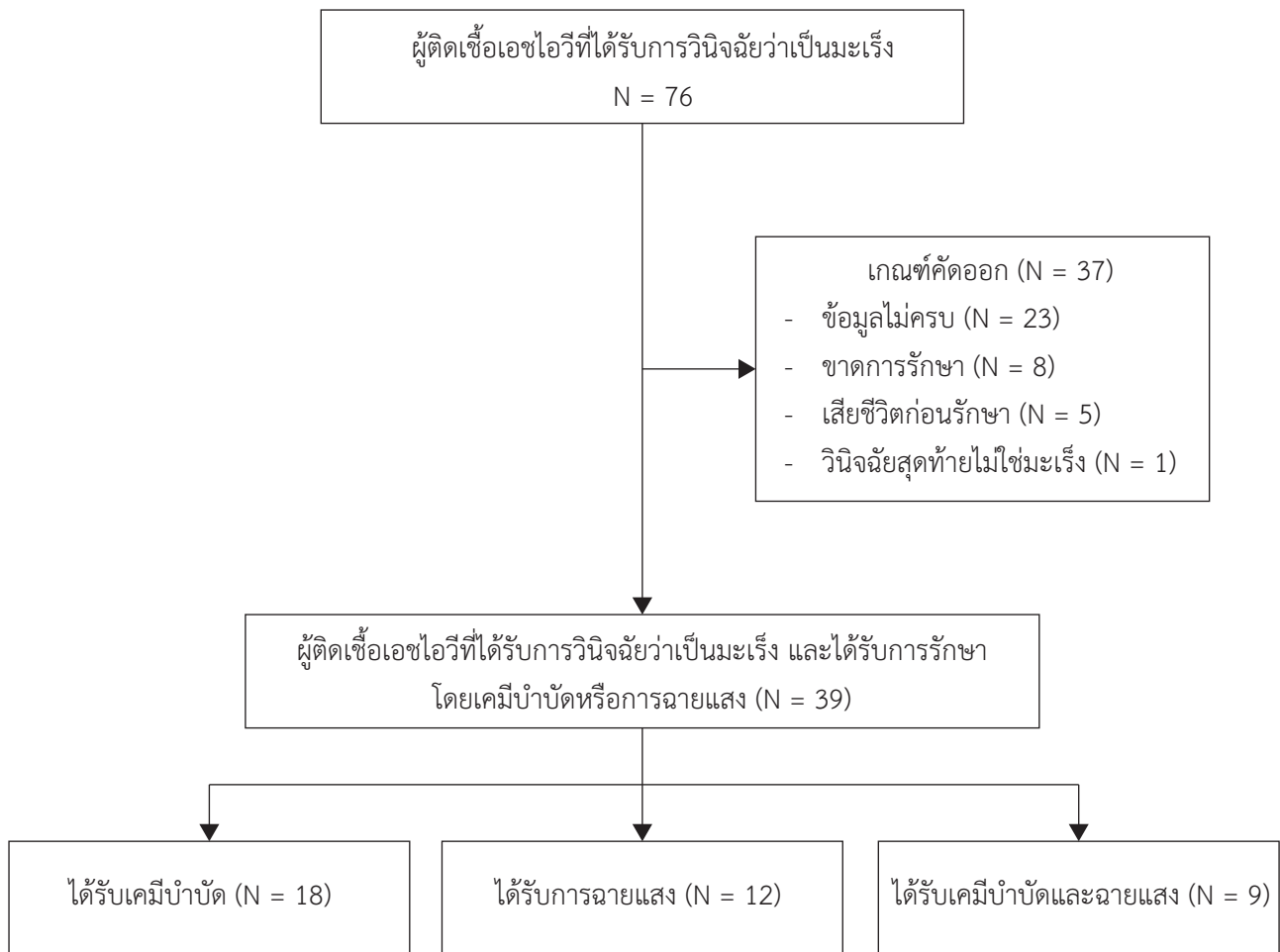
ตัวแปรใดที่ผลวิเคราะห์ข้อมูลแบบเชิงเดี่ยว (univariate analysis) พบว่ามีนัยสำคัญที่ค่า $p\text{-value} < 0.1$ จะถูกนำมาวิเคราะห์โดยใช้การวิเคราะห์พหุปัจจัย (multivariate

analysis) ต่อไป กำหนดนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p\text{-value} < 0.05$

3. การประมวลผลข้อมูลที่ได้มาโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for Window Version 22, SPSS Inc., 2009

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคเริม และเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาล ทั้งที่เป็นผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกในช่วง 5 ปีย้อนหลัง ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 พบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา จำนวน 39 ราย รายละเอียดดังแสดงในแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1: แสดงแผนภูมิการคัดเลือก และเหตุคัดออกของกลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วย 39 ราย แสดงดังตารางที่ 1 ค่ามัธยฐานของอายุ คือ 50.53 ปี (IQR 40.92-60.14) พบเป็นเพศหญิงมากกว่าอยู่เล็กน้อย ร้อยละ 61.5 ค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกาย คือ 20.65 (IQR 16.97-24.33) ส่วนในด้านสภาพร่างกาย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ใน ECOG PS ระดับ 1 ร้อยละ 56.4 และพบว่ามีโรคร่วมของผู้ป่วย ร้อยละ 51.3 โดยโรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือ ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 40) รองลงมา คือ ไขมันในเลือดสูงและเบาหวาน (ร้อยละ 35 และ 25 ตามลำดับ)

ข้อมูลเกี่ยวกับสุขภาพของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี พบระดับของค่า CD4 count ก่อนเริ่มยาต้านไวรัส มีค่ามัธยฐาน คือ 282.16 (IQR 107 – 395 cells/ μ L) และระดับของค่า CD4 ก่อนเริ่มวินิจฉัยมะเร็ง มีค่ามัธยฐาน คือ 304.9 (IQR 175 – 387 cells/ μ L) ส่วนปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวี (HIV viral load) พบว่า ร้อยละ 79.5 สามารถควบคุมเชื้อไวรัสเอชไอวีได้ (ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวี น้อยกว่า 200 copies/mL) และพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 32 (13/38 ราย) ที่ได้รับยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนเริ่มรักษา ยาที่ใช้ส่วนใหญ่ คือ co-trimoxazole และ fluconazole

ร้อยละ 31.5 (12/38 ราย) และ 21.1 (8/38 ราย) ตามลำดับ ยาต้านไวรัสที่ได้รับมียา zidovudine (AZT) เป็นส่วนประกอบเพียงร้อยละ 28.2 ดังตารางที่ 1

ผลตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดหรือฉายแสงส่วนใหญ่อยู่ในระดับปกติ ค่าเม็ดเลือดขาวรวม มีค่ามัธยฐาน 6400/ mm^3 (IQR 5200 – 7600) และค่าเม็ดเลือดขาวสมบูรณ์ (absolute neutrophil count) มีค่ามัธยฐาน 3762/ mm^3 (IQR 2763 - 5135)

ข้อมูลที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง

ข้อมูลเกี่ยวกับสุขภาพของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ที่เป็นมะเร็งโดยพบจำนวนโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับเอชไอวี ใกล้เคียงกับจำนวนโรคมะเร็งที่ไม่เกี่ยวข้องกับเอชไอวี คือ ร้อยละ 51.2 และ 48.52 ตามลำดับ ซึ่งมะเร็งที่พบมากที่สุด คือ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งปากมดลูกในจำนวนเท่ากัน พบร้อยละ 25.6 รองลงมาคือ มะเร็งเต้านม พบร้อยละ 17.9 ตามลำดับ ส่วนระยะของโรคมะเร็ง (stage) พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งในระยะที่ 2 มากที่สุด คือ ร้อยละ 46.1 รองลงมาคือระยะที่ 3 และระยะที่ 4 ร้อยละ 20.5 และ 17.9 ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1:

แสดงข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่วินิจฉัยเดือนมกราคม พ.ศ. 2556 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2560

ข้อมูล	จำนวน 39 ราย	ร้อยละ
อายุ, ค่ามัธยฐาน (IQR)	50.53 (40.92-60.14)	
เพศ, หญิง	24	61.5
ดัชนีมวลกาย, ค่ามัธยฐาน (IQR)	20.65 (16.97-24.33)	
< 18.5	10	25
18.5-22.9	21	54
> 23	8	21
สภาพร่างกายตาม ECOG		
0	9	23.1
1	22	56.4
2	7	17.9
3	1	2.6

ตารางที่ 1:

แสดงข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่วินิจฉัยเดือนมกราคม พ.ศ. 2556 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2560 (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน 39 ราย	ร้อยละ
โรคร่วม*		
ไม่มี	19	48.7
มี	20	51.3
โรคเบาหวาน	5	25
โรคความดันโลหิตสูง	8	40
โรคไขมันในเลือดสูง	7	35
โรคตับอักเสบบีเรื้อรัง	4	20
โรคอื่นๆ	8	40
ระดับของค่า CD4 (IQR)		
ก่อนได้รับยาต้านไวรัส, ค่ามัธยฐาน (IQR)	282.16 (107 – 395)	
≤ 100	8	20.5
101-200	7	17.9
201-349	6	15.3
>350	18	46.1
ก่อนวินิจฉัยมะเร็ง, ค่ามัธยฐาน (IQR)	304.9 (175 – 387)	
≤ 100	2	5.1
101-200	11	28.2
201-349	14	35.9
>350	12	30.8
ระดับไวรัสเอชไอวี		
ควบคุมได้ (suppressed)	31	79.5
ควบคุมไม่ได้ (unsuppressed)	5	12.8
ไม่ทราบ	3	7.7
การได้รับยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส		
ไม่ได้รับ	25	64.1
ได้รับ	13	33.3
ยา co-trimoxazole	12	31.5
ยา fluconazole	8	21.1
ไม่ทราบ	1	2.5
ยาด้านไวรัสเอชไอวี		
สูตรยาผสมที่มียา zidovudine	11	28.2
สูตรยาผสมที่ไม่มียา zidovudine	28	71.8

ตารางที่ 1:

แสดงข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่วินิจฉัยเดือนมกราคม พ.ศ. 2564 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2560 (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน 39 ราย	ร้อยละ
ชนิดของมะเร็ง		
มะเร็งชนิดที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์		
มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนอนฮอดจ์กิน	10	25.6
มะเร็งปากมดลูก	10	25.6
มะเร็งหลอดเลือดชนิดคาโปซี	0	0
มะเร็งชนิดที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์		
มะเร็งเต้านม	7	17.9
มะเร็งศีรษะและลำคอ	4	10.2
มะเร็งปอด	2	5.12
มะเร็งอื่นๆ	6	15.3
ระยะของโรคมะเร็ง		
ระยะที่ 1	6	15.4
ระยะที่ 2	18	46.2
ระยะที่ 3	8	20.5
ระยะที่ 4	7	17.9

หมายเหตุ *ผู้ป่วย 1 รายพบโรคร่วมมากกว่า 1 โรค

การรักษาผู้ป่วยนั้นส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว 18 ราย (ร้อยละ 46.1) ซึ่งพบมากในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยมากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยนั้นสูตรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ คือ สูตรยา CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisolone) รองลงมา คือ การฉายแสงรักษาเพียงอย่างเดียว 12 ราย (ร้อยละ 30.7) ซึ่งพบมากในการรักษามะเร็งปากมดลูก และรองลงมา คือ ส่วนที่ได้รับทั้งยาเคมีบำบัดรวมกับการฉายแสงรักษา 9 ราย (ร้อยละ 23.1) ซึ่งพบมากในการรักษามะเร็งศีรษะและคอ โดยสูตรเคมีบำบัดที่ได้รับเพื่อรักษามะเร็งศีรษะและคอ คือ สูตรยา platinum-based

ความชุกของภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำ

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือฉายแสงจนกระทั่งจบการรักษา พบว่า ในจำนวนผู้ป่วย 39 ราย พบว่า มีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาว

ชนิดนิวโตฟิลต่ำ ร้อยละ 58.9 (23/39 ราย) แบ่งเป็นปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำร้อยละ 51.3 (20/39 ราย) และใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำร้อยละ 7.7 (3/39 ราย) ระดับของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำโดยที่พบส่วนใหญ่อยู่ระดับเกรดที่ 2 และ 3 เท่ากัน คือ ร้อยละ 7.6 รองลงมาเกรดที่ 4 ร้อยละ 6.7 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงเพียงอย่างเดียวทั้งหมดไม่พบภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำ ส่วนในกลุ่มที่พบภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำพบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกราย และร้อยละ 90 ในกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ส่วนที่พบมีภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำ พบเฉพาะในกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว โดยวิธี Chi-square และ Fisher's exact test และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำโดยใช้ Odd Ratio (OR) ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 พบว่า

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทฟิลต่ำ คือ มะเร็งระบบโลหิต เทียบกับมะเร็งชนิดก้อน (OR=9.643; $p = 0.028$) และการรักษาที่ได้รับเคมีบำบัดอย่างเดี่ยวหรือร่วมกับฉายแสงเทียบกับการฉายแสงเพียงอย่างเดียว (OR=6.75; $p < 0.001$) ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติระหว่างเพศ อายุ ดัชนีมวลกาย สภาพร่างกาย โรคร่วมของผู้ป่วย การได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว การได้รับยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส ระดับไวรัสเอชไอวี ระดับของค่า CD4 count และสูตรยาต้านไวรัส ดังรายงานในตารางที่ 2

ตารางที่ 2:

แสดงปัจจัยที่มีผลต่อภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทฟิลต่ำโดยการวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยว

ปัจจัย	ภาวะเม็ดเลือดขาว นิวโทฟิลต่ำ		OR	95%CI	P-value
	ไม่มี (%) (16 ราย)	มี (%) (23 ราย)			
อายุ					
≥ 55 ปี	2 (12.5)	10 (43.5)	2.471	0.988 - 29.343	0.076
เพศ					
ชาย	4 (25)	11 (47.8)	2.750	0.681 - 11.111	0.192
ดัชนีมวลกาย					
< 18.5	14 (87.5)	15 (65.2)	3.733	0.674 - 20.686	0.152
สภาพร่างกายตาม ECOG					
2-3	3 (18.8)	5 (21.7)	1.204	0.243 - 5.958	1.000
โรคร่วม					
มี	6 (37.5)	14 (60.9)	2.063	0.697 - 9.643	0.151
ระดับไวรัสเอชไอวี					
ควบคุมไม่ได้	5 (33.3)	4 (19)	0.471	0.102 - 2.172	0.443
ยาต้านไวรัสที่มียา AZT					
ได้รับ	5 (31.3)	6 (26.1)	0.776	0.190-3.175	0.734
ยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส					
ยา Co-trimoxazole	5 (33.3)	7 (30.4)	0.875	0.217 - 3.525	1.00
ยา Fluconazole	1 (6.7)	7 (30.4)	6.125	0.669 - 56.095	0.114
การได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว					
ได้รับ	0	6 (26.1)	0.515	0.370 - 0.717	0.064
ชนิดของโรคมะเร็ง					
มะเร็งโรคเลือด	1 (6.3)	9 (39.1)	9.643	1.079 - 86.214	0.028
วิธีการรักษาที่ได้รับ					
ยาเคมีบำบัด หรือยาเคมีบำบัดร่วมกับฉายแสง	4 (25)	23 (100)	6.750	2.732 - 16.677	< 0.001

การวิเคราะห์พหุปัจจัย โดยใช้ logistic regression analysis ปัจจัยอิสระที่มีผลต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำ ได้แก่ อายุตั้งแต่ 55 ปี โดยมีโอกาสเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำเพิ่มขึ้น 8.9 เท่าเมื่อเทียบกับอายุน้อยกว่า 55 ปี ($p = 0.18$) และมะเร็งระบบโลหิต มีโอกาสเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำเพิ่มขึ้น 15.8 เท่าเมื่อเทียบกับมะเร็งชนิดก่อน ($p = 0.018$)

ในการศึกษาระยะเวลานานับจากหลังให้ยาเคมีบำบัดในการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำ ในทุกระดับความรุนแรง พบว่า มะเร็งโรคลือดมีแนวโน้มที่จะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำอย่างรวดเร็ว และมีความเสี่ยงสูงกว่ามะเร็งชนิดก่อนโดยใช้การคำนวณสถิติ Log-rank test พบ p-value 0.055 ดังรูปที่ 1

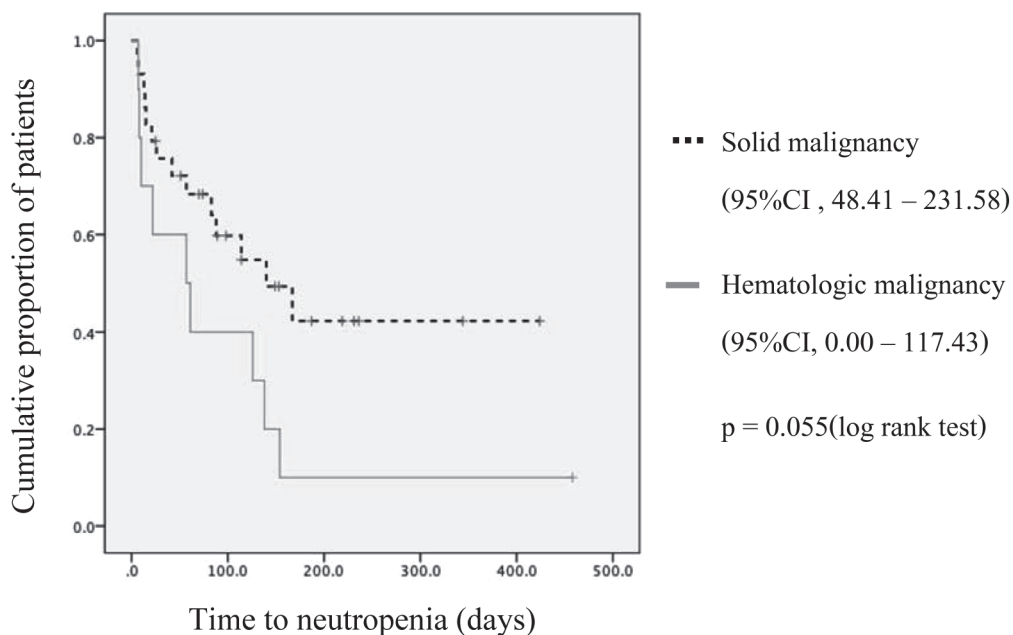
วิจารณ์

ในปัจจุบัน ผู้ป่วยเอชไอวีได้รับการรักษาต้านไวรัสมากขึ้น จึงมีโอกาสพบโรคมะเร็งทั้งที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์หรือไม่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์¹¹ การศึกษาทางระบาดวิทยาในโรงพยาบาลวชิรพยาบาลนั้น พบว่าโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ มีจำนวนคนใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งทั้งที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลการศึกษา

ผู้ป่วยเอชไอวีในอเมริกาก่อนหน้านี้¹² ที่พบอุบัติการณ์มะเร็งที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ มีหลายชนิดและสูงขึ้นถ้าเทียบกับโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ และหลังมีการให้ยาต้านไวรัสพบอุบัติการณ์ มะเร็งหลอดเลือดชนิดคาโปซี มีปริมาณลดลง แต่ในส่วนของมะเร็งที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคเอดส์ ไม่พบว่ามีลดลง¹¹

ความชุกของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำหลังการรักษาที่พบมากกว่าครึ่งของผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 ครั้งในช่วงที่มีการให้ยาเคมีบำบัดทั้งหมด โดยพบภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำในทุกระดับความรุนแรง ร้อยละ 90 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหลังได้รับเคมีบำบัด โดยเป็นระดับรุนแรงมากถึง ร้อยละ 50 ซึ่งสอดคล้องการศึกษาในประเทศเกาหลีที่ผู้ป่วยเอชไอวีที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองจำนวน 26 ราย และได้รับยาเคมีบำบัดรวม 48 ครั้ง พบว่าเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับมีไข้ ประมาณร้อยละ 46⁷ นอกจากนี้พบภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทุกราย

เมื่อนำมาพิจารณาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำที่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุตั้งแต่ 55 ปี สอดคล้องกับการศึกษาในประเทศเกาหลี



รูปที่ 1: แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดมะเร็งและระยะเวลาของการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำชนิดนิวโตฟิลต่ำ

และญี่ปุ่นที่พบว่า อายุที่มากขึ้นเพิ่มปัจจัยเสี่ยงการเกิดภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ^{7,13} ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวกับเอชไอวีนั้นระดับของค่า CD4 count ก่อนวินิจฉัยมะเร็งกลับไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปัจจัยด้านการรักษาพบว่า การได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวเพื่อป้องกันการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำมีแนวโน้มที่จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำถ้าเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว น่าจะมีเหตุอธิบายว่าผู้ป่วยที่แพทย์เลือกให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวน่าจะมีความเสี่ยงทางคลินิกอื่นๆ ที่มีแนวโน้มจะเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรง

อุบัติการณ์การเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงเพียงอย่างเดียวไม่พบภาวะการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำในช่วงหลังการฉายแสงอธิบายได้จากตำแหน่งที่ฉายแสงเป็นตำแหน่งที่ไม่ได้โดนไขกระดูกเป็นหลัก ประกอบกับปริมาณฉายแสงที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 200 เซนติเกรย์ และระยะเวลาฉายแสงที่สั้นจึงอาจไม่พบภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำ

ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งที่ติดเชื้อเอชไอวี ในทางคลินิกแนวทางการรักษาด้วยการฉายแสง น่าจะสามารถใช้แนวทางเดียวกันกับผู้ป่วยมะเร็งทั่วไปได้ ส่วนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดนั้นน่าจะพิจารณาเผื่อระวังผลข้างเคียงภายหลังการได้รับยาให้มากขึ้น โดยอาจกำหนดแนวทางการติดตามอาการและเจาะตรวจเลือดเป็นระยะเพิ่มเติมจากการติดตามผู้ป่วยมะเร็งทั่วไป โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 55 ปี และเป็นมะเร็งระบบโลหิต

ข้อจำกัดงานวิจัย

ข้อจำกัดในงานวิจัยนี้ เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้มีข้อมูลเกี่ยวกับประวัติและการรักษาบางส่วนหายไป ส่งผลต่อจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยลดลง อีกทั้งทำให้ข้อมูลความหลากหลายของมะเร็งแต่ละชนิดลดลง ส่งผลต่อความสำคัญทางสถิติ

สรุป

จากการศึกษาความชุกภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโตฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ติดเชื้อเอชไอวี พบว่าเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโตฟิลต่ำมากกว่าครึ่ง ส่วนใหญ่เกิดกับผู้ป่วยที่ได้รับเคมี

บำบัดเพื่อรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งเต้านม แต่ไม่พบภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำในผู้ป่วยหลังได้รับการฉายแสงเพียงอย่างเดียว ส่วนปัจจัยอิสระ คือ อายุตั้งแต่ 55 ปี และมะเร็งโรคเลือดสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำ และเมื่อพิจารณาระยะเวลานับจากหลังให้ยาเคมีบำบัด พบการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำของมะเร็งระบบโลหิตมีแนวโน้มที่จะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำอย่างรวดเร็วและมีความเสี่ยงสูงกว่ามะเร็งชนิดก่อนอื่นๆ ดังนั้น ผลการวิจัยนี้อาจเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการพิจารณาวางแผนการป้องกันการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตฟิลต่ำในผู้ป่วยเอชไอวีที่เข้ารับการรักษาโรคมะเร็งที่มีปัจจัยเสี่ยง

เอกสารอ้างอิง

1. Jutrakul P. Worrying situation of Thai adolescents with higher HIV infection [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 27]. Available from: <http://www.thaihealth.or.th/Content/41145>.
2. Global information and education on HIV and AIDS. HIV and AIDS in Thailand [Internet]. 2019 [cited 2019 Jan 27]. Available from: <https://www.avert.org/professionals/hiv-around-world/asia-pacific/thailand>.
3. Veterans affairs benefits and health care. HIV-related infections and cancers [Internet]. 2019[cited 2019 Jan 27]. Available from: <https://www.hiv.va.gov/patient/diagnosis/OI-index.asp>.
4. National cancer institute. Type of cancer treatment [Internet]. 2019[cited 2019 Jan 27]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>.
5. Manus MM, Lamborn K, Khan W, Varghese A, Graef L, Knox S. Radiotherapy-Associated Neutropenia and Thrombocytopenia : Analysis of Risk Factors and Development of a Predictive Model. Blood 1997;89(7):2303–10.

6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073.
7. Park J, Kim TM, Hwang JH, Kim NH, Choe PG, Song KH, et al. Risk factors for febrile neutropenia during chemotherapy for HIV-related lymphoma. *J Korean Med Sci* 2012;27(12):1468–71.
8. Kiertiburanakul S, Likhitpongwit S, Ratanasiri S, Sungkanuparph S. Malignancies in HIV-infected Thai patients. *HIV Med* 2007;8(5):322–3.
9. Ngidi S, Magula N, Sartorius B, Govender P, Madiba TE. Incidence of chemotherapy-induced neutropenia in HIV-infected and uninfected patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk* 2017;107(7): 595–601.
10. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649–55.
11. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS : From Epidemiology to Therapeutic Challenges *AIDS* 2014;28(4):453–65.
12. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148(10):728.
13. Yokoyama M, Kusano Y, Nishihara A, Inoue N, Nishimura N, Mishima Y, et al. Incidence and risk factors for febrile neutropenia in Japanese patients with non-Hodgkin B cell lymphoma receiving R-CHOP: 2-year experience in a single center (STOP FN in NHL 2). *Support Care Cancer* 2020;28(2):571–9.