

ภาวะฉุกเฉินทางมะเร็งวิทยาในเด็ก

Oncologic emergencies in pediatric patient

ปิยธิดา วงศ์มาศ

วัตถุประสงค์

1. ทราบอาการ อาการแสดง แนวทางการวินิจฉัยภาวะ hyperleukocytosis และ tumor lysis syndrome รวมถึงแนวทางการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม
2. ทราบอาการ อาการแสดง แนวทางการวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรคในภาวะ superior venacava syndrome รวมถึงแนวทางการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม
3. ทราบอาการ อาการแสดง แนวทางการวินิจฉัยภาวะ Typhilitis รวมถึงแนวทางการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม
4. ทราบการวินิจฉัยภาวะ febrile neutropenia รวมถึงแนวทางการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม

ภาวะฉุกเฉินทางมะเร็งวิทยาในเด็ก เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย แต่ทำให้เกิดทุพพลภาพและเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ หากไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างทันท่วงที การตระหนักถึงปัญหา การวินิจฉัยและวิธีการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม จะช่วยให้ลดความพิการและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้มากขึ้น ภาวะฉุกเฉินที่สำคัญมีดังต่อไปนี้

กลุ่มอาการจากภาวะเม็ดเลือดขาวสูงผิดปกติ และภาวะเม็ดเลือดขาวคั่ง

(Hyperleukocytosis and Leukostasis)

คำนิยามของภาวะเม็ดเลือดขาวสูงผิดปกติ หมายถึง ภาวะที่เม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดสูงมากกว่า 100,000 ลบ.มม. พบประมาณร้อยละ 5 ถึง 20 ของผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็งเลือดขาว พบบ่อยในมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด infantile ALL และ T-cell ALL

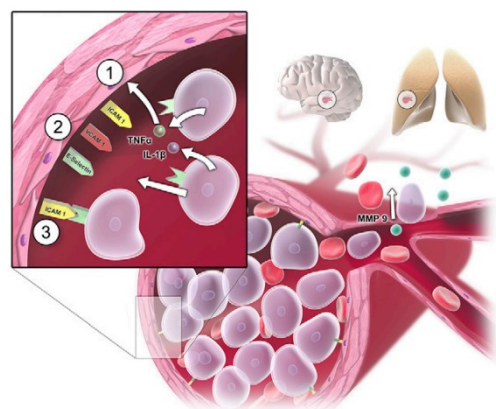
อาการและอาการแสดงของภาวะเม็ดเลือดขาวสูงผิดปกติ มักเกิดเมื่อมีภาวะเลือดหนืด ซึ่งจะพบในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML ที่มีเม็ดเลือดขาวสูงตั้งแต่ 200,000 ถึง 300,000 ลบ.มม. ขึ้นไป และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ALL ที่มีเม็ดเลือดขาวสูงตั้งแต่ 400,000 ถึง 500,000 ลบ.มม. ขึ้นไป

พยาธิสรีรวิทยา

เม็ดเลือดขาวที่สูงผิดปกติ ส่งผลให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวคั่งและเกิดอาการแสดงต่างๆ ขึ้นได้จากปัจจัยดังนี้

1. ตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาว (leukemic blasts) มีขนาดใหญ่ และมีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงรูปร่างได้น้อยกว่าเม็ดเลือดแดง และเม็ดเลือดขาวปกติ ประกอบกับการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดเส้นเล็กไหลค่อนข้างช้า ส่งผลให้เกิดการเกาะกันของ leukemic blasts เป็นกลุ่มก้อนของเม็ดเลือดขาว (leukemic thrombi) อุดตันในหลอดเลือดเส้นเล็กๆ เช่น หลอดเลือดฝอยในสมอง

2. Leukemic blasts มีความสามารถในการเกาะกับหลอดเลือดได้มากกว่าเซลล์ปกติ มีการศึกษาพบว่า leukemic blasts มีการหลั่ง tumor necrotic factor- α และ interleukin- 1β ซึ่งทำให้เยื่อผนังหลอดเลือดมีการแสดงออกของสารที่เพิ่มการเกาะติดมากขึ้น ได้แก่ E-selectin, P-selectin, intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)²



ภาพที่ 1 พยาธิสรีรวิทยาของภาวะเม็ดเลือดขาวคั่ง (leukostasis) ที่มา Rollig et al. (2016)

ด้วยปัจจัยดังกล่าว ทำให้เม็ดเลือดขาวเกาะผนังหลอดเลือด และรวมกันเป็นกลุ่มก้อนของเม็ดเลือดขาว (leukocyte plug) อุดตันหลอดเลือด เกิดภาวะเลือดหนืด (hyperviscosity) ขาดออกซิเจน (anoxia) และสูญเสียความแข็งแรงของหลอดเลือด (vascular integrity) ทำให้หลอดเลือดเปราะแตก นำไปสู่ภาวะเลือดออกในที่สุด

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยหลายรายที่มีภาวะ hyperleukocytosis อาจไม่มีอาการ แต่หากเริ่มมีภาวะ leukostasis จะทำให้เกิดอาการในหลายๆ ระบบ โดยเฉพาะอวัยวะที่มีหลอดเลือดขนาดเล็ก ดังนี้

1. อาการทางระบบประสาท ได้แก่ ปวดศีรษะ หูอื้อ (tinnitus) เดินเซ พฤติกรรมเปลี่ยน ชีพ ชัก หลอดเลือดสมองอุดตัน หรือแตก (stroke) ได้

ภาวะ hemorrhagic stroke เป็นภาวะที่ก่อให้เกิดทุพพลภาพอย่างมากในผู้ป่วย hyperleukocytosis พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute promyelocytic leukemia (M3) เนื่องจากมักมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดเล็กทั่วร่างกาย (disseminated intravascular coagulation) ซึ่งเป็นปัจจัยเสริมให้เลือดออกมากขึ้น

2. อาการทางระบบหายใจ ได้แก่ หอบ ออกซิเจนต่ำ (desaturation) อาจนำไปสู่ภาวะ acute respiratory distress syndrome และระบบหายใจล้มเหลวได้
3. อาการทางระบบขับถ่ายปัสสาวะ ได้แก่ ไตวาย ปัสสาวะไม่ออก
4. อาการทางระบบหัวใจ ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) หัวใจล้มเหลว (cardiac failure)
5. อาการอื่นๆ เช่น ข้วประสาทตาบวม (papilledema) อวัยวะเพศแข็งตัว (priapism) disseminated intravascular coagulation

การรักษา

1. กำจัดเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวออกไป (leukocyte reduction) เพื่อลดภาวะ hyperviscosity
- Leukocyte reduction มี 2 วิธี คือ leukapheresis และ exchange transfusion ทั้ง 2 วิธี มีประสิทธิภาพที่เท่าเทียมกัน ขึ้นอยู่กับอุปกรณ์และน้ำหนักตัวของผู้ป่วย หากผู้ป่วยน้ำหนักน้อยกว่า 12 กิโลกรัม การทำ exchange transfusion จะมีความปลอดภัยมากกว่า¹

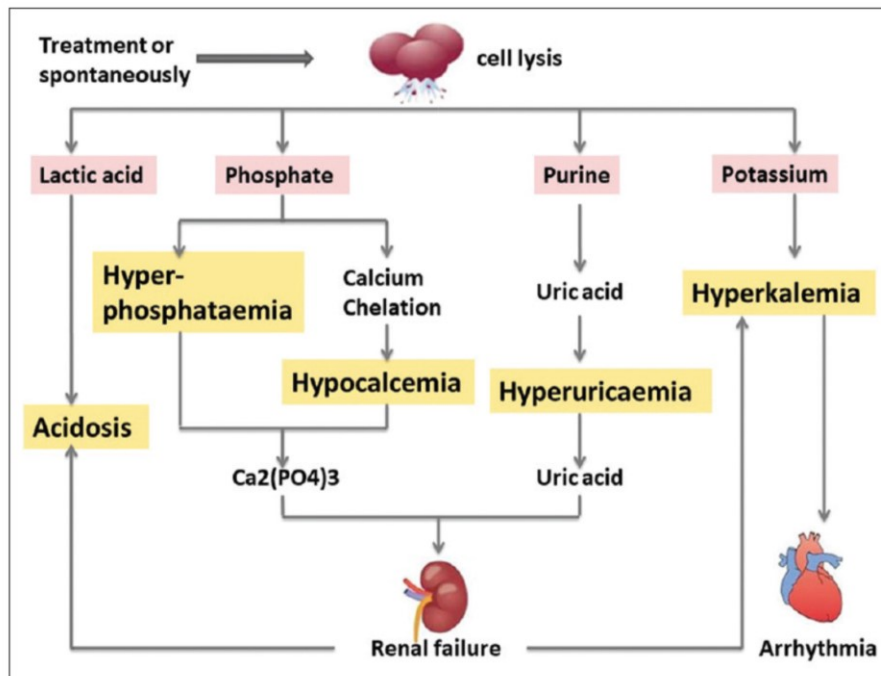
ข้อบ่งชี้ในการทำ leukocyte reduction

- 1) ผู้ป่วยที่มีอาการใดอาการหนึ่งของภาวะ leukostasis
 - 2) ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ แนะนำให้พิจารณาทำในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML ที่มีเม็ดเลือดขาวสูงตั้งแต่ 200,000 ลบ.มม. ขึ้นไป และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ALL หรือ CML ที่มีเม็ดเลือดขาวสูงตั้งแต่ 300,000 ลบ.มม. ขึ้นไป³
2. ให้ยาเคมีบำบัดที่จำเพาะกับตัวโรค
 3. ให้สารน้ำปริมาณมากทางหลอดเลือดดำ (aggressive hydration) 2-4 เท่าของปริมาณสารน้ำที่ผู้ป่วยต้องการในภาวะปกติ เพื่อลดภาวะเลือดหนืด
 4. การให้ส่วนประกอบของเลือด
 - **เกล็ดเลือด** ควรรักษาระดับเกล็ดเลือดให้มากกว่า 20,000 ลบ.มม. เพื่อลดความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมอง
 - **ส่วนประกอบของเม็ดเลือดแดง** หากระบบหัวใจและหลอดเลือดยังคงที่ ควรหลีกเลี่ยงการให้ส่วนประกอบของเม็ดเลือดแดง เนื่องจากการเพิ่มความเสี่ยงให้เลือดหนืดมากขึ้น
 - **พลาสมา** สามารถให้ได้หากผู้ป่วยมีระบบการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy)

กลุ่มอาการซึ่งเกิดจากการแตกสลายของเซลล์มะเร็ง (Tumor lysis syndrome)

เป็นกลุ่มอาการและความผิดปกติของสมดุลอิเล็กโทรไลต์ ซึ่งเกิดจากภาวะแตกสลายของเซลล์มะเร็ง

พยาธิสรีรวิทยา



ภาพที่ 2 พยาธิสรีรวิทยาของกลุ่มอาการซึ่งเกิดจากการแตกสลายของเซลล์มะเร็ง (Tumor lysis syndrome) ที่มา Kollathodi SB, et al. (2018)

เซลล์มะเร็งที่แตกสลาย ทำให้สารต่างๆ ที่อยู่ในเซลล์ถูกปล่อยมาในกระแสเลือด ได้แก่ โพแทสเซียม ฟอสเฟต และกรดยูริก โดยกรดยูริก จะถูกสลาย ทำให้ได้กรดยูริกปริมาณมาก

อิเล็กโทรไลต์ส่วนเกินนี้ทำให้เกิดกลุ่มอาการต่างๆ ได้แก่

1. โพแทสเซียมสูง เป็นภาวะสำคัญที่เป็นอันตรายต่อชีวิต เนื่องจากทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) และเสียชีวิตได้ มักเกิดภายใน 6 ชม. หลังจากให้ยาเคมีบำบัด ภาวะนี้พบมากขึ้น เมื่อไตมีภาวะการทำงานลดลงจากกรดยูริกที่ตกตะกอนในท่อไต ภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) หรือมีการให้สารน้ำที่มีโพแทสเซียมผสมอยู่
2. ฟอสเฟตสูง อาการที่พบได้ คือ คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว อ่อนเพลีย และชัก นอกจากนี้ ภาวะฟอสเฟตที่สูง จะจับกับแคลเซียม และตกตะกอนภายในท่อไตทำให้ไตวายเฉียบพลัน

3. แคลเซียมต่ำ ทำให้เกิดอาการทางระบบกล้ามเนื้อ คือ เป็นตะคริว เกร็ง มีอาการชา อาการทางระบบหัวใจ คือ หัวใจเต้นผิดปกติ หัวใจหยุดเต้น ความดันโลหิตต่ำส่วนอาการทางระบบประสาท ได้แก่ ชีမ် สับสน ชัก
4. กรดยูริกสูง ทางหลักในการขับกรดยูริก คือ ท่อไตฝอยส่วนต้น เมื่อเซลล์แตกสลายและมีกรดยูริกในปริมาณที่สูงเกินความสามารถในการขับกรดยูริกออกจากร่างกาย กรดยูริกส่วนเกินจะตกตะกอนเป็นผลึก และอุดตันในท่อไต ส่งผลให้เกิดไตวายเฉียบพลัน ทำให้มาด้วยอาการปวดหลัง ปัสสาวะเป็นเลือด หรือปัสสาวะออกลดลง

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการเซลล์แตกสลาย (Risk factors of tumor lysis syndrome)

1. โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว acute lymphoblastic leukemia หรือ acute myeloid leukemia ที่มีเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดมากกว่า 100,000 ลบ.มม.
2. มะเร็งที่แบ่งตัวเร็ว เช่น Burkitt lymphoma หรือ lymphoblastic lymphoma.
3. มะเร็งที่มีขนาดใหญ่ เช่น high-grade lymphoma ที่มีก้อนใหญ่ หรือค่า lactate dehydrogenase (LDH) มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ มะเร็งชนิดก้อนที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 10 ซม. ขึ้นไป
4. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติอยู่เดิมหรือมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ไต
5. การรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์จำเพาะอย่างสูงต่อเซลล์มะเร็ง (highly active, cell-cycle specific)
6. การรับประทานอาหารหรือใช้ยาที่มีผลทำให้ระดับกรดยูริกสูงขึ้นเช่น เครื่องดื่มคาเฟอีน ยาแอสไพริน ยาขับปัสสาวะ thiazide ยาลดความดันโลหิตบางชนิด เช่น methyldopa เป็นต้น

การวินิจฉัย

ยึดตามคำจำกัดความของ Cairo- Bishop คือ มีอาการของ tumor lysis syndrome ที่เข้าได้ 1 ข้อ (clinical tumor lysis syndrome) หากยังไม่มีอาการให้วินิจฉัยเมื่อมีความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการตั้งแต่ 2 ใน 4 ข้อขึ้นไป ซึ่งเกิดภายใน 3 วันก่อนให้การรักษา ไปจนถึงหลัง 7 วันหลังให้การรักษา ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เกณฑ์วินิจฉัยภาวะ tumor lysis syndrome (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4, 6 และ 16)

Laboratory tumor lysis syndrome	
Uric acid	ระดับในเลือด ≥ 8 มก/ดล. หรือมีค่าสูงขึ้นจากระดับตั้งต้น $\geq 25\%$
Potassium	ระดับในเลือด ≥ 6 meq/ดล. หรือมีค่าสูงขึ้นจากระดับตั้งต้น $\geq 25\%$
Phosphate	ระดับในเลือด ≥ 6.5 มก/ดล. หรือมีค่าสูงขึ้นจากระดับตั้งต้น $\geq 25\%$
Calcium	ระดับในเลือด ≤ 7 มก/ดล. หรือมีค่าต่ำลงจากระดับตั้งต้น $\geq 25\%$
Clinical tumor lysis syndrome	
1. ค่าCreatinineในเลือด ≥ 1.5 เท่าของค่าปกติสูงสุดตามช่วงอายุ 2. หัวใจเต้นผิดจังหวะหรือ เสียชีวิตเฉียบพลัน 3. มีอาการชัก	

การป้องกัน

กลุ่มอาการ tumor lysis syndrome เป็นภาวะที่เกิดขึ้นไม่บ่อย ประมาณ ร้อยละ 3 ถึง 6 ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งชนิดแบ่งตัวเร็ว แต่เป็นภาวะที่ส่งผลให้อัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 15 หลักสำคัญที่ช่วยลดอัตราการตายได้ คือ การวินิจฉัยที่

แม่นยำ และการป้องกันที่ดีดังต่อไปนี้

1. การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (aggressive hydration) เป็นวิธีการป้องกันที่ดีที่สุด หากผู้ป่วยยังไม่มีอาการของภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือปัสสาวะไม่ออก เพื่อเพิ่มอัตราการกรองผ่านหน่วยไต (glomerular filtration rate) ลดการตกตะกอนของผลึกยูริก และผลึกแคลเซียม - ฟอสเฟต ในท่อไต ชนิดของสารน้ำที่ให้ ขึ้นกับโซเดียมในเลือดและปริมาณน้ำในร่างกาย และไม่ควรมีการผสมโพแทสเซียม ยังไม่มีแนวทางการให้สารน้ำที่ชัดเจน มีบางการศึกษาพบว่า การให้ปริมาณสารน้ำมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ลิตร/ตร.ม/วัน เพื่อคงปริมาณปัสสาวะมากกว่า 4 มล./กก./ชม. ในผู้ป่วยทารก หรือมากกว่า 100 มล./ตร.ม/ชม. ในเด็กโตและรักษาความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะ (urine specific gravity) ให้น้อยกว่า 1.010 เป็นการป้องกันที่มีประสิทธิภาพ

2. การทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง (urine alkalization) เพื่อลดการตกตะกอนของผลึกยูริก แต่ในขณะเดียวกันทำให้ผลึกแคลเซียม ฟอสเฟตตกตะกอนมากขึ้น และการละลายน้ำของ xanthine ลดลงอีกด้วย การศึกษาในปัจจุบันจึงพบว่าการให้สารน้ำที่เพียงพออย่างเดียว มีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะ tumor lysis syndrome แนะนำให้ทำปัสสาวะเป็นด่างในกรณี metabolic acidosis และควรหยุดเมื่อมีภาวะฟอสเฟตสูง⁶

3. ยาลดกรดยูริก (hypouricemia) ได้แก่ ยา allopurinol ขนาด 50-100 มก./ตร.ม./วัน (สูงสุดไม่เกิน 300 มก./ตร.ม./วัน) หรือ 10 มก./กก./วัน ควรลดขนาดเหลือ 5 มก./กก./วัน ในผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันขนาด สูงสุด 800 มก./วัน หรือการใช้ยา rasburicase ซึ่งพบว่ามีความเสี่ยงสนับสนุนว่า มีประสิทธิภาพในการป้องกัน ภาวะ tumor lysis syndrome มากกว่ายา allopurinol แต่ยังไม่มีการนำมาใช้ในประเทศไทย
4. จำกัดปริมาณโพแทสเซียม ฟอสเฟต และยูริกในอาหาร

การรักษา

1. แก้ไขความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์
 - a. ลดระดับโพแทสเซียมในเลือด
 - b. ลดภาวะฟอสเฟตสูง โดยการให้สารน้ำและยากดที่จับฟอสเฟตในลำไส้
 - c. รักษาภาวะแคลเซียมต่ำ ไม่แนะนำให้แคลเซียมในผู้ที่ไม่มีอาการ เพื่อลดความเสี่ยงการ ตกตะกอนของผลึกแคลเซียมฟอสเฟต แนะนำให้แคลเซียมชนิดฉีดเป็นระยะเวลานานๆ ในช่วง มีอาการของแคลเซียมต่ำ⁴
2. การบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) เมื่อได้รับการรักษา ป้องกันภาวะ tumor lysis syndrome ที่เหมาะสมแล้ว แต่ยังมีภาวะเกลือแร่ผิดปกติรุนแรง ไตวายเฉียบพลัน หรือมีภาวะน้ำเกิน ควร พิจารณาในการทำ renal replacement therapy จนกว่าการทำงานของไตปกติ ไม่มีความผิดปกติของสมดุลเกลือ แร่ และปัสสาวะออกดี

กลุ่มอาการที่เกิดจากการกดเบียดหรืออุดตันหลอดเลือด superior vena cava (SVC syndrome)

เนื้องอกบางชนิดที่มีต้นกำเนิดที่บริเวณช่องอกด้านหน้า และมีขนาดใหญ่ มีโอกาสกดเบียดหลอดเลือด ค้ำใหญ่ superior venacava ซึ่งมีหน้าที่รับเลือดค้ำมาจากบริเวณศีรษะ ใบหน้า สมอง แขนทั้งสองข้าง และผนัง ทรวงอกด้านบน เพื่อไปพอกที่ปอด และทำให้เกิดกลุ่มอาการที่เรียกว่า superior venacava syndrome (SVC syndrome) หากเนื้องอกมีขนาดใหญ่มากจนกดเบียดทั้งหลอดเลือดและหลอดอาหารร่วมด้วย เรียกภาวะนี้ว่า superior mediastinum syndrome

อาการและอาการแสดงทางคลินิก

ภาวะเลือดคั่งที่คั่ง ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการหน้าบวม แขน และผิวหนังบริเวณทรวงอกบวม มีสีแดงหรือคล้ำ หลอดเลือดดำบริเวณใบหน้า ลำคอ และทรวงอกมีการขยายตัว มีอาการไอ เสียงแหบ หอบเหนื่อยจากทางเดินหายใจและสายเสียงที่บวมจนตีบแคบลง เลือดคั่งที่คั่งในสมอง ส่งผลให้เกิดภาวะสมองบวม ผู้ป่วยจะมีอาการซึม สับสน เป็นลมได้ อาการเป็นมากขึ้นเมื่อนอนราบ เนื่องจากปริมาตรช่องอกลดลง

หากเนื้องอกมีขนาดใหญ่มากอาจกดเบียดจนถึงทางเดินอาหาร ทำให้กลืนลำบาก แน่นหน้าอกได้

สาเหตุ

1. การกดเบียดจากภายนอก (extrinsic cause) มักพบในเนื้องอกชนิดที่อยู่บริเวณทรวงอกด้านหน้า ได้แก่
 - 1.1 มะเร็งต่อมน้ำเหลือง เช่น Hodgkin lymphoma หรือ T cell lymphoblastic lymphoma
 - 1.2 มะเร็งของเซลล์สืบพันธุ์ (germ cell tumor)
 - 1.3 เนื้องอกของต่อมไทมัส (thymoma)
 - 1.4 มะเร็งของต่อมไทรอยด์ (thyroid cancer)
2. การอุดตันจากบริเวณภายในหลอดเลือด (intrinsic cause) พบในผู้ป่วยที่ได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดดำ หรือ ผู้ป่วยที่มีปัญหาหลอดเลือดที่เกิดจากมะเร็ง เช่น lymphoma หรือ Wilms' tumor

การส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัย

ภาวะ SVC syndrome วินิจฉัยโดยอาศัยอาการและอาการทางคลินิกเป็นสำคัญ ร่วมกับการส่งตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม ได้แก่

1. ภาพถ่ายรังสีปอด (chest x-ray) เพื่อประเมินตำแหน่ง ขนาดของก้อน และการกดเบียดที่อาจเห็นได้ เช่น หลอดลม และภาวะอื่นๆ เช่น น้ำในเยื่อหุ้มปอด
2. Computer tomography ของทรวงอก (CT-chest) เป็นวิธีที่ทำให้เห็นภาพการกดเบียด หรือการอุดตันของหลอดเลือดดำ SVC ที่ชัดเจน และบางลักษณะของเนื้องอก อาจช่วยในการวินิจฉัยสาเหตุของโรค

การส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุ

เนื่องจากการรักษาที่จำเพาะของภาวะนี้ จำเป็นต้องยึดตามการรักษาสาเหตุเป็นสำคัญ จึงต้องมีการส่งตรวจเพิ่มเติมโดยพิจารณาจากหัตถการที่มีความรุนแรงน้อย และมีโอกาสน้อยที่ได้ใช้การดมยาดมสลบ ก่อน เพราะอาจจะทำให้อาการของ SVC obstruction แย่ลง การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่อาจช่วยวินิจฉัย ได้แก่

- 2.1 การเจาะไขกระดูกส่งตรวจ (bone marrow aspiration and biopsy) พิจารณาทำเมื่อผล complete blood count และ peripheral blood smear ผิดปกติ

2.2 Tumor marker alpha-fetoprotein (AFP) และ beta-human chorionic gonadotropin (Beta-HCG) ช่วยในการวินิจฉัย germ cell tumor และ LDH ที่สูงพบใน tumor ชนิดที่แบ่งตัวได้เร็ว รวมถึง lymphoma แต่ไม่ใช่ marker ที่มีความจำเพาะ

2.3 การเจาะตรวจน้ำในเยื่อหุ้มปอด (pleural fluid aspiration for cytologic and immunophenotypic study) พิจารณาทำเมื่อผู้ป่วยมีการกระจายของมะเร็งจนเกิดน้ำในเยื่อหุ้มปอด สามารถทำได้โดยการใส่ยาชาเฉพาะที่

2.4 การส่งตรวจชิ้นเนื้อมะเร็งจากทรวงอก (mediastinal biopsy) พิจารณาทำเมื่อการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นไม่สามารถนำไปสู่การวินิจฉัยโรค แต่ควรทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากต้องใช้ยาดมสลบ และมีความเสี่ยงของภาวะเลือดออก

การรักษา

การรักษาประคับประคอง (supportive treatment)

1. นอนยกศีรษะสูงเพื่อลดการบวมของศีรษะและใบหน้า
2. หลีกเลี่ยงยาที่ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว ยาดมสลบ
3. งดการแท่งน้ำเกลือที่แขน
4. ดูแลทางเดินหายใจ และให้ออกซิเจน
5. ให้อาหาร steroid เช่น dexamethasone 0.5-2 มก./กก./วัน เพื่อลดความบวมของทางเดินหายใจ แต่ข้อควรระวังคืออาจจะส่งผลการวินิจฉัยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง lymphoma

การรักษาจำเพาะ (specific treatment)

การรักษาเพื่อลดขนาดก้อน ขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็งที่นึกถึง การใช้ steroid ได้ผลดีในกลุ่มของมะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ยาเคมีบำบัด ช่วยลดขนาดของก้อนมะเร็งกลุ่ม germ cell บางชนิด หากเป็นมะเร็งที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด พิจารณาการรักษาโดยใช้รังสีรักษาร่วมด้วย เพื่อให้การรักษาตามแนวทางต่างๆ ยังไม่มีการตอบสนอง พิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัด

ภาวะลำไส้อักเสบ ในช่วงเม็ดเลือดขาวต่ำ (Typhlitis)

Typhlitis หรือ neutropenic enterocolitis เป็นภาวะลำไส้อักเสบซึ่งเกิดกับผู้ป่วยมะเร็งในช่วงที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยมาก โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว และผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก

พยาธิสรีรวิทยา

ยังไม่มีกลไกชัดเจน มีการศึกษาพบว่าเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่

- ผนังลำไส้ถูกทำลาย (mucosal injury) ระหว่างได้รับยาเคมีบำบัด (cytotoxic chemotherapeutic agents)
- เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่มีจำนวนต่ำมาก
- กลไกการป้องกันเชื้อโรคของร่างกาย (host defense) เสียไป

ทั้งหมดนี้ ทำให้เชื้อโรคในลำไส้ทั้งแบคทีเรียและเชื้อรา ทะลุผ่านเยื่อเมือก (mucosa) ไปได้ ลำไส้จึงเกิดการติดเชื้อ อักเสบทั่วๆ อาจรุนแรงถึงลำไส้ขาดเลือด ทะลุ นำไปสู่ภาวะช็อก (septic shock) ได้

ตำแหน่งที่เกิดได้บ่อย คือ ลำไส้ส่วน cecum อาจมีการอักเสบลุกลามไปจนถึง ascending colon และ ileum ส่วนปลาย (terminal ileum) ดังนั้นอาการที่พบบ่อย คือ ปวดท้องบริเวณ right lower quadrant

เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุ

- เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ Pseudomonas species, Escherichia coli, Klebsiella spp. และแบคทีเรียแกรมลบอื่นๆ
- เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ Staphylococcus aureus, α -hemolytic Streptococcus, Clostridium spp., enterococci, Bacteroides spp.
- เชื้อรา ได้แก่ Aspergillus spp., Candida spp. เป็นต้น

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยส่วนใหญ่ อาศัยประวัติ และตรวจร่างกายเป็นสำคัญ การตรวจทางรังสีวิทยา พิจารณาทำเมื่อสงสัยภาวะแทรกซ้อนจาก typhlitis

อาการที่พบในภาวะ typhlitis

- ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลวเป็นน้ำ หรือเป็นเลือด
- อาจตรวจพบเยื่อช่องปาก เจ็บคอร่วมด้วยได้ ซึ่งเป็นการบ่งบอกการอักเสบทั่วทั้งทางเดินอาหาร

การตรวจร่างกายที่อาจพบในภาวะ typhlitis

- ปวดและกดเจ็บที่ท้องน้อยด้านขวา (tenderness on palpation maximal in right lower quadrant)
- เสียงการเคลื่อนไหวของลำไส้ลดลง หรือ ขาดหายไป (decrease or absent bowel sounds)
- ท้องอืด (abdominal distention)
- คลำได้ก้อนที่ท้องน้อยด้านขวา (palpable mass in right lower quadrant)
- มีการอุดตันลำไส้ด้านขวาบางส่วน (partially obstructive right lower quadrant mass)
- สัญญาณของเยื่อช่องท้องอักเสบ (peritonitis) อาจบ่งบอกถึงการแตกทะลุของผนังลำไส้ และมีการติดเชื้อกระจายไปในช่องท้อง
- มีอาการขาดน้ำ (dehydration)
- มีการติดเชื้อรุนแรงจนมีภาวะช็อกได้ (septic shock)

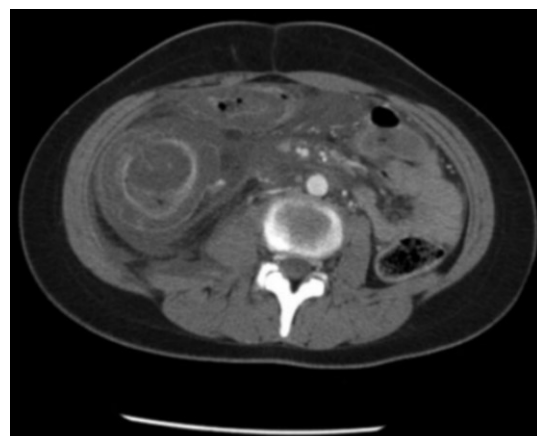
การตรวจทางห้องปฏิบัติการและทางรังสีวิทยา

- Complete blood count พบเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยเฉพาะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ มักมีจำนวนน้อยกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร

- การเพาะเชื้อในเลือด และอุจจาระ (Blood and stool culture) เพื่อบ่งบอกเชื้อสาเหตุ
- เอ็กซเรย์ช่องท้อง (Radiograph of the abdomen) พบลักษณะของผนังลำไส้หนาตัวขึ้น หากพบภาพสภาพรุนแรงจนลำไส้ทะลุ จะพบลมในผนังลำไส้ (pneumatosis intestinalis) พบลมรั่วในเยื่อช่องท้องได้ (free air in the peritoneum)

- อัลตราซาวด์ช่องท้อง (Ultrasonography) เป็นเทคนิคที่ใช้ในการช่วยวินิจฉัยมากขึ้นเพื่อหลีกเลี่ยงการสัมผัสรังสี อาจพบผนังลำไส้บริเวณ cecum หนาตัวขึ้น

- เอ็กซเรย์ช่องท้องด้วยระบบคอมพิวเตอร์ (CT scan) เป็นวิธีตรวจมาตรฐานในการวินิจฉัย typhlitis แต่เนื่องจากผู้ป่วยต้องสัมผัสรังสีปริมาณมาก จึงพิจารณาทำเมื่อการวินิจฉัยยังไม่แน่นอนจากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และเอ็กซเรย์ด้วยเทคนิคพื้นฐานจะพบผนังลำไส้บริเวณ cecum หรือ ascending colon หนาตัวทั่วๆ (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 3 ภาพเอ็กซเรย์ช่องท้องด้วยระบบคอมพิวเตอร์ พบการหนาตัวของผนังลำไส้ทั่วๆ ทั้งส่วน ascending และ transverse colon ที่มา Sundell et al. (2011)

- การตรวจ Barium enema เป็นวิธีที่ทำน้อยในการวินิจฉัย เนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะเกิดลำไส้ทะลุ ในรายที่ลำไส้อักเสบมาก ๆ จะพบว่ามีเยื่อพืดลำไส้ขรุขระ รอยของ haustration หายไป และบางรายอาจพบรูรั่ว (fistula)

- การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy) เป็นการตรวจที่ควรหลีกเลี่ยงเนื่องจากความเสี่ยงในการติดเชื้อ เลือดออกจากเมือกเลือดขาวดำ เกิดเลือดดำ และลำไส้มีความเสี่ยงแตกสูง แต่ในผู้ป่วยบางรายที่ได้ทำ อาจพบว่า เยื่อลำไส้มีแผล ขรุขระ มีปุ่มนูน (nodularity) มีเลือดออก อาจพบก้อนคล้ายเป็นมะเร็งได้

การรักษา

- พักการทำงานของลำไส้ หยุดการกินทางปาก (NPO)
- พิจารณาใส่ Nasogastric tube suctioning
- ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำให้เพียงพอ และแก้ไขสมดุลยอิเล็กโทรไลต์
- หากมีการ NPO นาน ควรมีการให้อาหารทางหลอดเลือดดำเพิ่มเติมด้วย (total parenteral nutrition)
- ให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ และ แบคทีเรียไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic bacteria)

เช่น Piperacillin-Tazobactam, Cefepime ร่วมกับ Metronidazole

- หากยังมีนิวโทรฟิลต่ำ และใช้นานกว่า 72 ชั่วโมง ควรให้ยาต้านเชื้อราไปด้วย
- หลังการรักษาด้วยยาไม่ดีขึ้น อาจต้องพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดเพิ่มเติม

ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัด คือ

1. ยังมีเลือดออกในทางเดินอาหารต่อเนื่อง ไม่สามารถควบคุมได้ถึงแม้เมือกเลือดขาว และเกล็ดเลือดมีจำนวนเพียงพอแล้ว

2. มีหลักฐานของลมรั่วในช่องท้องจากภาพเอกซเรย์ (มีลำไส้ทะลุ)

3. มีการติดเชื้อที่ควบคุมไม่ได้ด้วยยา (uncontrolled sepsis) หรือภาวะช็อก (septic shock) อาจเกิดจากลำไส้ขาดเลือดไปเลี้ยง (bowel infarction)

การผ่าตัดในภาวะนี้ อาจต้องมีการผ่าตัดลำไส้ส่วนที่มีการเน่าตายออก แก้ไขส่วนที่เป็นรูรั่ว (draining fistula) รวมไปถึงการระบายน้ำในช่องท้องที่มีการติดเชื้อร่วมด้วย

ภาวะไข้ ร่วมกับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (Febrile neutropenia)

หมายถึง ภาวะตามข้อวินิจฉัยต่อไปนี้

1. ภาวะไข้ โดยวัดอุณหภูมิทางปาก พบอุณหภูมิมากกว่าหรือเท่ากับ 38.3 องศาเซลเซียส 1 ครั้ง หรืออุณหภูมิตั้งแต่ 38 องศาเซลเซียสขึ้นไปติดต่อกัน 1 ชั่วโมง หรือ 2 ครั้ง ภายใน 24 ชั่วโมงร่วมกับ
2. เม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร หรือน้อยกว่า 1,000 เซลล์/ไมโครลิตร และมีแนวโน้มจะลดลงใน 48 ชั่วโมง

แนวทางการประเมินผู้ป่วยในภาวะ febrile neutropenia

ซักประวัติ

1. ชนิดของโรคมะเร็งที่เป็น เช่น ALL, AML เป็นต้น
2. ระยะการรักษา และผลการรักษา เช่น ผู้ป่วยที่มีการดำเนินของโรคแย่ลง (progressive disease) หรือมีภาวะโรคกลับเป็นซ้ำในไขกระดูก (relapse with bone marrow involvement) จะจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง
3. ชนิดและขนาดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ
4. ระยะเวลาหลังจากได้ยาเคมีบำบัดครั้งสุดท้าย
5. อาการที่มีร่วมกับอาการไข้ เพื่อหาตำแหน่งเฉพาะที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ เช่น ไอ น้ำมูก แผลในปาก ถ่ายเหลว แผลตามตัว เจ็บบริเวณทวารหนักเวลาถ่าย เป็นต้น
6. การใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่
7. โรคประจำตัวร่วมอื่นๆ (co-morbid disease) ประวัติการติดเชื้อ และการรักษาในอดีต

ตรวจร่างกาย ตรวจร่างกายอย่างละเอียดทุกระบบ เพื่อบ่งบอกตำแหน่ง และเชื้อที่เป็นสาเหตุ เพื่อให้ยาปฏิชีวนะได้ตรงกับเชื้อโรค และควรตรวจร่างกายครอบคลุมไปถึงน้ำหนัก ส่วนสูง ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการประเมินความเสี่ยงของการติดเชื้อได้

เชื้อก่อโรคในภาวะผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุ อาจแตกต่างกันออกไปตามแหล่งกำเนิดเชื้อ (source of infection) และ antibiogram ของแต่ละโรงพยาบาล เช่น จากรายงานของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ พ.ศ. 2561 เชื้อที่พบบ่อยในโรงพยาบาล¹² ได้แก่ กลุ่มแบคทีเรียกรัมลบ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ตามลำดับ ดังนั้นการเลือกยาปฏิชีวนะ จึงต้องคำนึงถึงแหล่งติดเชื้อ และเชื้อที่พบบ่อยในแต่ละโรงพยาบาลด้วย เชื้อที่พบบ่อยในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

- 1.แบคทีเรียแกรมลบ เช่น Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter spp. เป็นต้น
- 2.แบคทีเรียแกรมบวก ได้แก่ Staphylococci Coagulase-negative spp., Staphylococcus aureus Streptococci Alpha-hemolytic เช่น Streptococcus viridians, Streptococcus mitis เป็นต้น
- 3.เชื้อรา ได้แก่ Candida spp., Aspergillus spp., Zygomycetes, Cryptococci, Pneumocystis jiroveci

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ febrile neutropenia

1. Complete blood count
2. การเพาะเชื้อจากเลือด (blood culture) เพาะเชื้อจากทางหลอดเลือดดำทันทีที่วินิจฉัย หากผู้ป่วยมีการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ ควรเพาะเชื้อจากทั้งหลอดเลือดดำ สายสวนหลอดเลือดดำทุกสาย¹⁰
3. แนะนำเก็บตรวจปัสสาวะ (urinalysis) และเพาะเชื้อในปัสสาวะ (urine culture) ทุกรายที่สามารถทำ เทคนิคเก็บปัสสาวะอย่างสะอาด ช่วงกลางของปัสสาวะ (clean catch, mid stream) ได้
4. การตรวจอื่นๆ แนะนำให้ทำตามอาการที่จำเพาะ เช่น ฟิล์มเอ็กซเรย์ปอด ทำเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการทางระบบหายใจ¹⁰ ตรวจเพาะเชื้ออุจจาระ ในกรณีผู้ป่วยถ่ายเหลว เจาะตรวจน้ำไขสันหลัง เมื่อผู้ป่วยมีอาการของการระคายเคืองของเยื่อหุ้มสมอง(meningeal irritation) เป็นต้น¹³

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน (High risk febrile neutropenia)¹¹

ปัจจัยด้านผู้ป่วยและตัวโรค	ปัจจัยจำเพาะ
1.ชนิดตัวโรค ได้แก่ AML, Pre-B ALL, Burkitt's lymphoma, Relapse acute leukemia หรือ progressive disease	1.มีไข้มากกว่า 38.5 องศาเซลเซียส ความดันโลหิตต่ำหายใจหอบ ความเข้มข้นออกซิเจนน้อยกว่า 94%
2.ชนิดของยาเคมีบำบัด เช่น ยาเคมีบำบัดช่วงปลูกถ่ายไขกระดูกช่วง induction ALL ช่วงที่ได้ยา corticosteroidขนาดสูงหรือยาเคมีบำบัดขนาดสูงกว่าช่วง ALL maintenance	2.อาการและอาการแสดงอื่นๆ ได้แก่ ความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง มีแผลในช่องปากรุนแรง อาเจียน ปวดท้อง มีอาการที่บ่งถึงแหล่งติดเชื้อชัดเจน (focal infection) เช่น อาการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ
3.ระยะเวลาที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ หากเริ่มมีอาการหลังได้ยาเคมีบำบัดไม่เกิน 7 วัน ถือว่ามีความเสี่ยงสูง	3. มีผลเลือดที่ผิดปกติดังนี้ได้แก่ ความเข้มข้นเลือด (Hemoglobin) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 ก./ดล. เม็ดเลือดขาวทั้งหมด (wbc) น้อยกว่า 300 จำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลสมบูรณ์ (ANC) น้อยกว่า 100 เซลล์/ไมโครลิตร

4.ปัจจัยอื่นๆ เช่น มีสายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ ผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 5 ปี	4. มีรอยโรคใหม่จากภาพเอกซเรย์ปอด
---	----------------------------------

การรักษาภาวะ Febrile neutropenia

แนวทางการรักษา จะยึดตามความเสี่ยงของผู้ป่วยโดยจำแนกเป็นผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ (low risk febrile neutropenia) คือ ผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนตามตารางที่ 2 กับผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (high risk febrile neutropenia) คือ ผู้ป่วยที่มีปัจจัยความเสี่ยงสูงข้อใดข้อหนึ่ง

ใน **low risk febrile neutropenia** แนะนำให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานหากผู้ป่วยรับประทานยาได้ และสามารถรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ แต่ผู้ป่วยต้องมาติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในกรณีที่ไม่มีพบหาแหล่งติดเชื้อที่ชัดเจน ยาปฏิชีวนะที่ใช้ต้องครอบคลุมเชื้อที่พบบ่อยในภาวะนิวโทรฟิลต่ำ โดยสามารถเลือกใช้ยาชนิดเดียว เช่น fluoroquinolones, 4th generation cephalosporin หรือใช้ยาาร่วมกันสองขนาน เช่น fluoroquinolones ร่วมกับ amoxicillin/clavulanate

หากภาวะมีการตอบสนองที่ดี ไม่พบเชื้อในกระแสเลือด ไข้ลดลงต่อเนื่องกันมากกว่า 24 ชั่วโมง รวมทั้งมีหลักฐานการทำงานที่ดีขึ้นของไขกระดูก (bone marrow recovery) สามารถหยุดยามาเชื้อได้ สัญญาณของ bone marrow recovery ยังไม่มีเกณฑ์ที่ชัดเจน บางการศึกษาชี้ว่านิวโทรฟิลสมบูรณ์ (ANC) มากกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร ในช่วงหลังให้เคมีบำบัดเกิน 7-10 วัน (post-nadir phase)¹⁵

การรักษา **High risk febrile neutropenia** การพิจารณาใช้ยาปฏิชีวนะขึ้นอยู่กับแหล่งติดเชื้อ อาการ และสัญญาณชีพของผู้ป่วยด้วย โดยปัจจัยที่ควรคำนึงถึงมีดังนี้

1. หากไม่พบแหล่งติดเชื้อชัดเจน ควรให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมทันที ภายใน 60 นาทีที่วินิจฉัยได้ ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่ช่วยลดอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญ¹⁴ ยาปฏิชีวนะที่ใช้แนะนำยาหนึ่งขนาน (monotherapy) ที่สามารถครอบคลุมเชื้อ Pseudomonas Spp. ได้แก่ Anti-pseudomonal penicillin (piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanic acid) 4th generation cephalosporin หรือ Carbapenem ไม่แนะนำการใช้ยา Ceftazidime เพียงตัวเดียวในการรักษาเนื่องจากครอบคลุมเชื้อแกรมบวก และแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาได้ไม่ดีหากผู้ป่วยสัญญาณชีพไม่คงที่ กลุ่มที่สงสัยการติดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อยา หรือในโรงพยาบาลที่มีการระบาดของเชื้อดื้อยาเหล่านี้ แนะนำให้ยาตัวที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเพิ่มเติมอีกขนานหนึ่ง (second gram negative agent) หรือให้ยาในกลุ่ม glycopeptides เพิ่มเติม ได้แก่ vancomycin

หลังเริ่มให้ยาปฏิชีวนะ ประเมินอาการผู้ป่วย 24-72 ชั่วโมง

- กลุ่มผู้ป่วยที่อาการตอบสนองที่ดี ไม่พบเชื้อในกระแสเลือด ไข้ลดลงต่อเนื่องกันมากกว่า 24 ชั่วโมง รวมทั้งมีหลักฐานการทำงานที่ดีขึ้นของไขกระดูก (bone marrow recovery) สามารถหยุดยามาเชื้อได้

หากมีการให้ second gram negative agent หรือมีการให้ยา vancomycin ร่วมด้วย แนะนำให้หยุดการใช้ยากลุ่มนี้ ก่อน ก่อนที่จะหยุดยาปฏิชีวนะทั้งหมด

- กลุ่มที่อาการดีขึ้น แต่ยังมีไข้ แนะนำให้คงยาปฏิชีวนะนานเดิม
- กลุ่มที่มีไข้ อาการแย่ลง หรือสัญญาณชีพไม่คงที่ปรับเป็นยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อคือยา ทั้งกรัมบวก กรัมลบ และกลุ่มแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic bacteria)

ในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีไข้ และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลสมบูรณ์ยังต่ำเป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 96 ชั่วโมง แนะนำให้เริ่มยามาเชื้อราเพิ่มเติม ได้แก่ Caspofungin หรือ Liposomal amphotericin B โดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาหลักฐานการติดเชื้อรา แนะนำการตรวจ CT chest และตรวจทางรังสีในช่องท้อง มากกว่าการตรวจด้วยวิธี Fungal PCR, galactomannan หรือ beta-d glucan เนื่องจากผลความแม่นยำในการวินิจฉัยที่มากกว่า และจากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า ตำแหน่งที่มักพบการติดเชื้อในผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล คือ บริเวณปอด สำหรับ CT บริเวณไขสันหลัง ไม่ได้เป็นที่แนะนำ หากผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงบริเวณไขสันหลัง แต่อย่างไรก็ตาม อาจจะพิจารณาตามอาการ และความเสี่ยงที่ได้จะได้รับรังสีที่เป็นปริมาณมาก

2. หากสามารถระบุตำแหน่งการติดเชื้อได้ แนะนำให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมต่อแหล่งติดเชื่อนั้นทันที เช่น ให้ยา Vancomycin กรณี severe mucositis, severe pneumonia, central line infection, PIV vegetation หรือ เคยมีประวัติของการติดเชื้อ alpha-hemolytic Streptococcus ภาวะที่อาจจะมีการติดเชื้อ anaerobic ให้ยา clindamycin หรือ metronidazole ในกรณี typhlitis, perianal abscess หรือการติดเชื้อในช่องท้องเป็นต้น¹⁷

การใช้ G-CSF ในช่วง febrile neutropenia ช่วยลดระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ลดระยะเวลาการใช้ยาปฏิชีวนะ ลดระยะเวลาในการนอนรักษาในโรงพยาบาล แต่ไม่ช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วย¹³

บรรณานุกรม

1. Mullen EA, Gratias E. Oncologic emergencies. In: Orkin SH et al. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of infancy and childhood. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015:2267-91.
2. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2015;125(21):3246-52.
3. Freedman JL, Rheingold SR. Management of Oncologic Emergencies. In: Lanzkowsky P et al. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. London: academic press, 2016:605-19.
4. Jones GL, Will A, Jackson GH et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for standards in haematology. Br J Haematol. 2015;169:661–71.
5. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127(1):3-11.
6. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol. 2008;26(16):2767-78.
7. Wong Kee Song LM et al. Neutropenic enterocolitis (typhlitis). UpToDate version 23.0: 2019.
8. Mullassery D, Bader A, Battersby AJ, Mohammad Z, Jones EL, Parmar C et al. Diagnosis, incidence, and outcomes of suspected typhlitis in oncology patients--experience in a tertiary pediatric surgical center in the United Kingdom. J Pediatr Surg. 2009;44, 381–5.
9. Sundell N, Boström H, Edenholm M, Abrahamsson J. Management of neutropenic enterocolitis in children with cancer. Acta Paediatr. 2012;101(3):308-12.
10. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. J Clin Oncol. 2017;35(18):2082-94.
11. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol. 2012;30(35):4427-38.
12. Rheingold G, Large B. Oncologic emergencies. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principle and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippinott Williams and Wilkins. 2002. P.1177-1203.
13. National comprehensive cancer network. Hematopoietic Growth Factors. NCCN Guidelines Version 2 [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 3]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#growthfactors.
14. Kyriacou DN, Jovanovic B, Frankfurt O. Timing of initial antibiotic treatment for febrile neutropenia in the emergency department: the need for evidence-based guidelines. JNCCN 2014;12:1569-73.
15. 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.

16. ปฐมคม เป็รื่องประเสริฐ. Tumor lysis syndrome. ใน: กาญจนา ตั้งนรารัษกิจ, ปวีร์ ศรีสวัสดิ์, อังคณีย์ ชะนะกุล, สุวรรณิ วิษณุโยธิน, บรรณาธิการ. ปัญหาสารน้ำ อิเล็กโทรไลต์และโรคไตในเด็ก. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: เนติกุลการพิมพ์, 2560. หน้า 463-77.
17. พัชรื คำวิสัยศักดิ์. แนวทางการวินิจฉัยโรคเลือด. พิมพ์ครั้งที่ 1. ขอนแก่น: ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2561.
18. ชินดล วานิชพงษ์พันธุ์. ภาวะฉุกเฉินทางโลหิตวิทยาฉบับพกพา. พิมพ์ครั้งที่ 1. ขอนแก่น: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2560.
19. วรุฒิ เชยประเสริฐ. โรคมะเร็งในเด็กที่พบบ่อย: แนวทางวินิจฉัยและการรักษา. พิมพ์ครั้งที่ 1. เชียงใหม่: ภาควิชากุมารเวชศาสตร์คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2560.
20. ถนอมศรี ศรีชัยกุล. ภาวะแทรกซ้อนฉุกเฉินในโรคมะเร็ง. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2540;3:203-11.