

บทบรรณาธิการ

G-CSF in the Prevention of Febrile Neutropenia

ธานินทร์ อินทรกำธรชัย

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เป็นที่ทราบกันดีว่า ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือการปลูกถ่ายไขกระดูก Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) เป็นยาที่มีบทบาทอย่างสูงในด้านการรักษาแบบประคับประคอง คือป้องกันมิให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ life-threatening granulocytopenia (grade 3/4, WHO toxicity) และภาวะ febrile neutropenia (อุณหภูมิ $\geq 38.2^{\circ}\text{C}$ ร่วมกับระดับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำกว่า 500/ลบมม) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่อาจรุนแรงถึงชีวิต ตามข้อแนะนำของ American Society of Clinical Oncology (ASCO) และ European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ปี 2006 ผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดภาวะ febrile neutropenia $\geq 20\%$ หลังได้รับยาเคมีบำบัด ควรได้รับ G-CSF ในขนาด 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{วัน}$ ตั้งแต่หลังรับยาเคมีบำบัด course แรก (primary prophylaxis) หรือผู้ป่วยที่รับยาเคมีบำบัดที่แม้จะทำให้เกิดอุบัติการณ์ของ febrile neutropenia ไม่ถึงร้อยละ 20 แต่ผู้ป่วยมีภาวะที่ไม่เหมาะสมบางประการ เช่น อายุมากกว่า 65 ปี, poor performance status มีมะเร็งลุกลามเข้าไขกระดูก หรือ poor nutrition status ก็ควรพิจารณาได้รับยา G-CSF เป็น primary prophylaxis เช่นกัน^{1,2} การที่คำแนะนำของการให้ G-CSF ของ ASCO เปลี่ยนจากเดิม ที่แนะนำให้ primary prophylaxis เมื่ออุบัติการณ์ของการเกิด febrile neutropenia $\geq 40\%$ ³ เป็นร้อยละ 20 เนื่องจากการศึกษาในระยะหลัง ซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีกลุ่มควบคุม พบว่า primary G-CSF prophylaxis สามารถลดอุบัติการณ์ของ febrile

neutropenia ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ใช้ในกรณีของ chemotherapy regimen ที่อุบัติการณ์ของการเกิด febrile neutropenia ในกลุ่มควบคุมสูงไม่ถึงร้อยละ 40^{4,5}

ถึงแม้เราจะมีแนวทางมาตรฐานการบริหารยา G-CSF ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ชัดเจนดังกล่าวข้างต้น ยา G-CSF ยังคงเป็นยาที่มีราคาแพง และมักเป็นภาระทางเศรษฐกิจต่อโรงพยาบาล ที่มีผู้ป่วยมะเร็งที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะในยุคที่การประกอบวิชาชีพเวชกรรมอยู่ภายใต้ข้อกำหนดหลายๆ อย่าง โดยเฉพาะระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า แนวทางของข้อแนะนำของการให้ G-CSF ที่อาจจะเป็นทางเลือกที่ดีกว่าคือความสามารถที่จะ identify ผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงของการเกิด febrile neutropenia (predictive model) ที่สูงจริงๆ เพื่อให้เกิดความคุ้มค่ามากที่สุด และ/หรือการใช้ G-CSF ขนาดต่ำเป็น primary prophylaxis

Lymar และคณะรายงานผู้ป่วย intermediate grade NHL ซึ่งรักษาด้วย CHOP 577 ราย (ผู้ป่วยบางรายได้ G-CSF เป็น primary prophylaxis) พบว่าผู้ป่วย 160 ราย มี febrile neutropenia (224 episodes) โดยร้อยละ 50 เกิด febrile neutropenia หลังได้รับยา course แรก บัจฉัยทางคลินิกที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะ febrile neutropenia ได้แก่ อายุ ≥ 65 ปี มีโรคไตโรคหัวใจร่วมด้วย ระดับฮีโมโกลบิน < 12 กรัม/ดล เมื่อแรกรับ ได้รับยาเคมีบำบัดขนาด $> 80\%$ ของ average relative dose intensity และไม่ได้รับ G-CSF เป็น prophylaxis⁶ ในปี ค.ศ. 2000 ธานินทร์ อินทร

กำรช้ย และคณะรยงนงนผู้ป่วย intermediate grade NHL (working formulation F, G, H) 145 รยง ซึ่งร้กษดด้วย CHOP (ผู้ป่วยทุกรยงไม่ได้รับ G-CSF) พบว่ร้อยละ 33 ของผู้ป่วยเกิด febrile neutropenia หลัง course แรกของการร้กษ โดยบ้จ้ยงนงนคลินิกที่สัมพันธ์กับการเกิดภวระดงกล่ว ได้แก่การที่มีระดับแอลบูมินในเลือดต่ำ (HR 11.2, 95% CI 4.2-9.9) พบลิโม่พมในไขกระดูก (HR 4.9, 95% CI 1.7-14.1) และระดับซีรัม LDH ในเลือดสูง (HR 3.1, 95% CI 1.7-14.1)⁷ จากบ้จ้ยงนงนดงกล่ว สมารถจ้แนกผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามโอกสเสี่ยงของการเกิด febrile neutropenia ได้แก่กลุ่มเสี่ยงสูง ปานกลาง และต่ำ โดยมีโอกสเกิด febrile neutropenia หลังได้รับ CHOP ครั้งแรกเท่กับร้อยละ 72 (95% CI 58-83), ร้อยละ 17 (95% CI 8-32) และร้อยละ 2 (0.05-12) ตามล้ดดับ⁷

ล้ห้รับการศ้กษถึงประลธิภพของ G-CSF ขนาดต่ำ ในการบ้กนการเกิด febrile neutropenia ยงมีไม่มกนัก Juan และคณะรยงนงนผู้ป่วย solid tumors 44 รยง ซึ่งร้กษดด้วย standard chemotherapy regimen หลังได้รับยเคม้บ้บ้ด cose แรก ผู้ป่วยถูกลุ่มเข้กรับ G-CSF 263 ไมโครกรม/วัน หรือ 131.5 ไมโครกรม/วัน โดยให้วันที่ +5 ถึง +14 ผลการศ้กษพบว่ระดับ nadir ของ ANC ในผู้ป่วยท้งสองกลุ่มไม่ต้งกัน อุบ้ติการณ้ของ febrile neutropenia และการรับไว้ร้กษในร้กษยบถลไม่ต้งกัน⁸ Hara และคณะรยงนงนผู้ป่วย NHL 19 รยง ด้รับ G-CSF (lenograstim) ขนาด 50 ไมโครกรมต่อวันหลังร้กษดด้วยยเคม้บ้บ้ด พบว่จ้นนวนวันที่มีไข้หลังด้รับยเคม้บ้บ้ด course แรกไม่ต้งจากกลุ่ม historical control (n = 141) ซึ่งด้รับ G-CSF ขนาด 100 ไมโครกรม/วัน⁹

ในวารสารฉบับนี้ แสงสุริย จุฑา และคณะ และเอกอมร เทพพรหม และคณะ รยงนงนประลธิภพของ G-

CSF ขนาดต่ำในการบ้กนการเกิด neutropenia หลังด้รับยเคม้บ้บ้ดในผู้ป่วย NHL แสงสุริย จุฑา และคณะศ้กษประลธิภพของ G-CSF โดยให้เป็น secondary prophylaxis ในผู้ป่วย 28 รยงซึ่งพบมีระดับ ANC < 1,000/ลบ.มม. หลังด้รับ CHOP ครั้งแรก หลังด้รับ CHOP course ที่ 2 ผู้ป่วยถูกน้มาลุ่มเปรียบเทียบระหว่กกลุ่มผู้ป่วยที่ด้รับ G-CSF (lenograstim) 50 ไมโครกรม/วัน และกลุ่มที่ด้รับ 100 ไมโครกรม/วัน ผลการศ้กษพบว่ระดับ nadir ของ ANC ไม่ต้งกันในผู้ป่วย 2 กลุ่ม แต่ต้งจากระดับ ANC หลังด้รับ CHOP course แรกอยงมีน้ยล้ค่าถุทางสถิติ เอกอมร เทพพรหม และคณะรยงนงนผู้ป่วย 36 รยง ซึ่งร้กษดด้วย CHOP หรือ Rituximab-CHOP ผู้ป่วยด้รับ G-CSF (filgrastim) ขนาด 2.5 ไมโครกรม/กก./วัน ในวันที่ 5-10 หลังด้รับยเคม้บ้บ้ด พบมีอุบ้ติการณ้ของ ANC < 500/ลบ.มม. ในร้อยละ 8 ของผู้ป่วย (กลุ่มความเสี่ยงสูงพบร้อยละ 18 กลุ่มความเสี่ยงต่ำพบร้อยละ 4) โดยผู้ป่วยทุกรยงไม่มีไข้ร่วมด้วย

จากรยงนงนการศ้กษต้งต้ง ดงกล่ว จ้งดูเหมือนว่าการให้ G-CSF ในขนาดต่ำน้จะด้ผลในการบ้กนการเกิด febrile neutropenia ในผู้ป่วย NHL ที่ได้ยเคม้บ้บ้ด อยงไรก็ดี ตาม ASCO และ EORTC recommendation G-CSF ควรให้เป็น primary prophylaxis ต่อเมื่อ chemotherapy regimen น้ทำให้เกิด febrile neutropenia $\geq 20\%$ ซึ่งผู้ป่วยที่ด้รับ CHOP แต่ละรยงจะมีความเสี่ยงไม่เท่กันที่จะเกิด febrile neutropenia การศ้กษซึ่งควรทำต่อไปในอนาคต เพื่อให้ได้กลุ่มประชากรเป้าหมยที่จะให้ผลค้มค่าที่สุดต่อการให้ G-CSF คือ การเปรียบเทียบขนาดของ G-CSF ที่จะเหมะสมที่สมารถบ้กนภวระดง febrile neutropenia ในเฉพาะกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Smith TJ, Khatchersian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors : An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-205.
2. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006 May 31; (Epub ahead of print)
3. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18:3558-85.
4. Timmer-Bonte J, Adang E, Smit H, et al. Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibiotics in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2991-7.
5. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:1178-84.
6. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003;44:2069-76.
7. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, et al. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000;37:351-60.
8. Juan O, Campos JM, Caranana V, et al. A randomized, crossover comparison of standard-dose versus low-dose lenograstim in the prophylaxis of post-chemotherapy neutropenia. *Cancer* 2001;4:241-6.
9. Hara T, Tsurumi H, Kasahara S, et al. Low-dose granulocyte colony-stimulating factor overcomes neutropenia in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma with higher cost-effectiveness. *Int J Hematol* 2005;5:430-6.

