

การใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว ในผู้ป่วยมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นรินทร์ วรรณิ*

นพวรรณ จารุรักษ์**

Voravud N, Charuruks N. Clinical use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factors (rhG-CSF) in cancer patients of Chulalongkorn Hospital. Chula Med J 1998 Jul; 42(7): 541-63

Granulocyte colony-stimulating factors (rhG-CSF) are involved in the production and maturation of bone marrow myeloid stem cells and progenitor cells. Advances in molecular biology and genetic engineering have now made recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) available to clinicians in sufficient quantities to be used in clinical oncology. Clinical studies with rhG-CSF in Chulalongkorn Hospital commenced in 1994 and have been undertaken in a variety of clinical setting including prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia and treatment of febrile neutropenia. This review examines the clinical evidence supporting the use of rhG-CSF in the management of different setting of cancer patients and summarizes our clinical and laboratory studies combining their administration with chemotherapy and in the treatment of chemotherapy-induced neutropenia. The potential impact of CSF therapy extends not only to the management and prevention of neutropenic sepsis, but also to the antineoplastic effects attainable by chemotherapeutic agents, whose therapeutic dose range is currently often limited by myelosuppression and the morbidity and mortality of neutropenic sepsis.

Key words: *Granulocyte colony-stimulating factors, Chemotherapy-induced neutropenia, Febrile neutropenia.*

Reprint request : Voravud N, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. May 15, 1998.

*ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การใช้ G-CSF ในผู้ป่วยมะเร็ง

อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (response rate) ของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดขึ้นอยู่กับปริมาณของยาที่ใช้ต่อหน่วยเวลา (dose intensity)⁽¹⁾ ถ้าให้ยาเคมีบำบัดในระดับที่สูงและตรงเวลาผลการตอบสนองจะยิ่งสูงขึ้น แต่การให้เคมีบำบัดในขนาดที่สูงอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่สูงได้เช่นกัน ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำโดยเฉพาะอย่างยิ่งเม็ดเลือดขาว neutrophil นอกจากนี้ยังอาจส่งเสริมให้เกิดการติดเชื้อและเพิ่มอัตราการตายของผู้ป่วยจากผลแทรกซ้อนของการติดเชื้อที่รุนแรงในขณะที่เม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ⁽²⁾ การที่เม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดยังเป็นอุปสรรคต่อการให้ยาเคมีบำบัด (dose-limiting toxicity) ทำให้ไม่สามารถให้ยาได้ตรงเวลาตามแผนของการรักษาที่วางไว้⁽³⁻⁴⁾

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) เป็น hematopoietic growth factor ที่มีคุณสมบัติทางเคมีเป็นสารประกอบประเภท glycoprotein ประกอบด้วย 174 amino acids สร้างโดย mononuclear phagocytes, fibroblasts และ endothelial cells ที่ไขกระดูก มีหน้าที่กระตุ้นการแบ่งตัว (proliferation) ของเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาว neutrophils (myeloid progenitor cells) และกระตุ้นให้เกิดการพัฒนาเปลี่ยนแปลง (differentiation) และการเจริญเติบโตเป็นเซลล์ตัวแก่ (maturation) ของเซลล์เม็ดเลือดขาว จึงมีการนำ G-CSF มาใช้ทางคลินิกเพื่อกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวให้เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งที่อาจมีปัญหาเรื่องเม็ดเลือดขาวต่ำ⁽⁵⁾ G-CSF หรือ recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) ในประเทศไทยขณะนี้ มี 2 ชนิด คือ rhG-CSF ที่สร้างมาจากยีน G-CSF ในแบคทีเรีย *Escherichia coli* rhG-CSF ชนิดนี้มีชื่อสามัญว่า Filgrastim และ rhG-CSF ที่ผลิตจากเซลล์รังไข่ของหนู (Chinese Ovary Hamster cell) มีชื่อสามัญว่า Lenograstim rhG-CSF ที่สกัดจาก *E. coli* หรือ Filgrastim จะแตกต่างจาก G-CSF ในร่างกายมนุษย์ คือประกอบด้วย 175 amino acids มี methionine เป็น

amino acid ที่ปลายสุด และไม่มี glycosylated chain ต่างจาก G-CSF ของมนุษย์ที่เป็นแบบ glycosylation ส่วน Lenograstim ประกอบด้วย 174 amino acids และมี glycosylated chain ซึ่งคล้ายคลึงกับ G-CSF ในมนุษย์มากกว่า อย่างไรก็ตามพบว่า การทำหน้าที่ของ recombinant G-CSF (rhG-CSF) ทั้ง 2 ชนิดนี้ไม่แตกต่างจาก G-CSF ของมนุษย์^(6,7)

ผลของขบวนการ glycosylation

ขบวนการ glycosylation มีผลต่อหน้าที่ของ cytokine ของ CSF หลายชนิด เช่น non-glycosylated erythropoietin มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ glycosylated erythropoietin ในหลอดทดลอง (in vitro) แต่มีฤทธิ์น้อยกว่าเมื่ออยู่ในร่างกาย (in vivo) เนื่องจาก non-glycosylated erythropoietin ถูกกำจัดโดยตับได้เร็วกว่าชนิด glycosylated erythropoietin⁽⁸⁾ สำหรับ glycosylated granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) มีรายงานว่าลดความสามารถในการจับกับ receptor⁽⁹⁾ และอาจมีผลทำให้ประสิทธิภาพลดลง

สำหรับผลของ glycosylation ต่อ rhG-CSF นั้น พบว่ายาในขนาดที่เท่ากัน glycosylated rhG-CSF มีความคงทนมากกว่า non-glycosylated rhG-CSF ในเลือด⁽¹⁰⁾ และมีฤทธิ์มากกว่าเมื่อทดสอบในห้องทดลองเพาะเลี้ยงเซลล์ (in vitro colony cultures)⁽¹¹⁾ ซึ่งอาจเกิดจากการที่ความคงทนแตกต่างกันของ rhG-CSF ทั้งสองแบบ ระหว่างการศึกษาทดลองเพาะเลี้ยงเซลล์ อย่างไรก็ตามการศึกษาระยะสั้นก็พบว่าผลต่อเม็ดเลือดขาว neutrophils ของ glycosylated rhG-CSF ดีกว่าชนิด non-glycosylated⁽¹²⁾

การศึกษาทางคลินิกแบบ randomization เปรียบเทียบผลของยา rhG-CSF ทั้งชนิด glycosylated และ non-glycosylated ในขนาด 10 µg/กิโลกรัม/วัน ฉีดใต้ผิวหนัง ในอาสาสมัครปกติ พบว่า glycosylated rhG-CSF มีฤทธิ์ดีกว่าในการเคลื่อนย้าย (mobilization) ของ เซลล์ตัวอ่อน (stem cells)⁽¹³⁾ ต่อมา Watt และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้รายงานผลการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ rhG-CSF ชนิด glycosylated และ

non-glycosylated ศึกษาด้วยวิธี randomized double-blind crossover โดยเปรียบเทียบผลต่อเม็ดเลือดขาว และระดับของยาในเลือดในอาสาสมัครปกติ 20 คน โดยใช้ rhG-CSF ขนาด 5 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 6 วันติดต่อกัน 4 สัปดาห์ต่อมาจึงเปลี่ยน (crossover) เพื่อฉีด rhG-CSF อีกชนิดหนึ่ง ในขนาดยาที่เท่ากันเป็นเวลา 6 วัน พบว่าระดับสูงสุดของเม็ดเลือดขาวที่ถูกกระตุ้นโดย glycosylated rhG-CSF ขนาด 5 μg /กิโลกรัม/วัน สูงกว่า non-glycosylated rhG-CSF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$) รวมทั้งระดับสูงสุดของเซลล์ตัวอ่อน granulocyte-monocyte colony stimulating forming cells (GM-CFC) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) โดยที่ระดับของ GM-CFC ในวันที่ 5, 6 และ 7 ในผู้ที่ได้ glycosylated rhG-CSF สูงกว่าผู้ที่ได้ non-glycosylated rhG-CSF 28% ($p=0.003$) และพบว่าระดับความเข้มข้นของ rhG-CSF ในเลือดของผู้ที่ได้รับการฉีด non-glycosylated rhG-CSF สูงกว่าผู้ที่ได้ glycosylated rhG-CSF แสดงว่าความแตกต่างกันของประสิทธิภาพของ rhG-CSF ทั้งสองชนิดในการศึกษาดังกล่าวไม่ได้เกิดขึ้นจากความคงทน (stability) ของยา แต่เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาโดยตรง จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นจึงพอสรุปได้ว่า rhG-CSF ชนิด glycosylated มีประสิทธิภาพดีกว่า non-glycosylated ในการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว neutrophils เมื่อใช้ขนาดที่เท่ากันในผู้ป่วย อย่างไรก็ตามในประเทศไทยนิยมใช้ glycosylated rhG-CSF ขนาด 2 μg /กิโลกรัม/วัน และใช้ non-glycosylated rhG-CSF 5 μg /กิโลกรัม/วัน ตามคำแนะนำของบริษัทผู้ผลิตยา

ประสบการณ์ของการใช้ non-glycosylated (Filgrastim) และ glycosylated rhG-CSF (Lenograstim) ในผู้ป่วยมะเร็งของโรงพยาบาลทรวงอก แบบ primary prophylaxis 81 ราย⁽¹⁵⁾ มีผู้ป่วยที่ได้รับ Filgrastim 41 ราย และ Lenograstim (granocyte¹) 40 ราย ขนาดของยา Filgrastim ที่ใช้คือ 5 μg /กิโลกรัม/วัน ส่วน Lenograstim ขนาด 2 μg /กิโลกรัม/วัน พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะเม็ด

เลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ได้ Filgrastim (Neupogen¹) ซึ่งพบร้อยละ 35 และอุบัติการณ์ของภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) ในผู้ป่วยที่ได้ Filgrastim (Neupogen¹) เกิดขึ้นร้อยละ 25 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้ Lenograstim (Granocyte¹) พบเพียงร้อยละ 10.7 และระดับต่ำสุดเฉลี่ยของเม็ดเลือดขาว neutrophils ในผู้ที่ได้รับ Filgrastim (Neupogen¹) มีค่าเฉลี่ย 800/ mm^3 (พิสัย 20-30,000/ mm^3) ส่วนระดับต่ำสุดของเม็ดเลือดขาว neutrophils ของผู้ที่ได้ Lenograstim (granocyte¹) มีค่าเฉลี่ย 1215/ mm^3 (พิสัย 10-38,700/ mm^3) ข้อมูลดังกล่าวมีปัจจัยที่มีผลต่อการแปลผลหลายประการ ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่างกัน ชนิดและขนาดของยาเคมีบำบัดที่ไม่เหมือนกัน รวมทั้งปัจจัยการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน การศึกษาเปรียบเทียบที่ควรทำต่อไปเพื่อเปรียบเทียบผลของยา rhG-CSF ทั้งสองชนิดนี้ควรเป็น การศึกษาแบบ prospective randomized double-blind ในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดเดียวกัน และมีปัจจัยการพยากรณ์โรคเหมือนกัน จึงจะทำให้การแปลผลข้อมูลที่ได้จากการศึกษาถูกต้องสมบูรณ์

สำหรับผลข้างเคียงของยารhG-CSFพบว่าชนิด non-glycosylated rhG-CSF (Neupogen¹) มีอาการปวดกล้ามเนื้อ มากกว่าคิดเป็นร้อยละ 32 ในขณะที่ชนิด glycosylated rhG-CSF (granocyte¹) คิดเป็นร้อยละ 20 ผลข้างเคียงที่พบมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้ non-glycosylated rhG-CSF น่าจะเกิดเนื่องมาจากการใช้ขนาดยาสูงมากกว่าในการรักษาผู้ป่วย

ส่วนการเปรียบเทียบการระหว่างผลการรักษาด้วย rhG-CSF ทั้งสองชนิดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่เกิดไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ของโรงพยาบาลทรวงอก⁽¹⁶⁾ ยังไม่สามารถสรุปผลได้แน่นอน เนื่องจากยังมีผู้ป่วยจำนวนไม่มากพอ โดยมีผู้ป่วย 40 ราย ได้รับ non-glycosylated rhG-CSF และ เพียง 11 ราย ที่ได้รับ glycosylated rhG-CSF

สมาคมมะเร็งวิทยา ประเทศสหรัฐอเมริกาได้ให้ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ hematopoietic colony-stimulating factors ทางคลินิก ในปี ค.ศ. 1994⁽¹⁷⁾ และมีการปรับปรุง

แก้ไขข้อบ่งชี้เพิ่มเติมของการใช้ยาดังกล่าว ในปี ค.ศ. 1996⁽¹⁸⁾ ดังมีรายละเอียดพอสรุปได้ดังนี้

1. Primary Prophylaxis CSF

การใช้ยา rhG-CSF ในการป้องกันการตกต่ำของเม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด พบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของการมีไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ประมาณ ร้อยละ 50 จากการศึกษาระบบ randomization 3 รายงาน ซึ่งรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดที่มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดขาวมาก อุตติการณ์ของผลการแทรกซ้อนดังกล่าวเกิดขึ้นได้มากกว่าร้อยละ 40 ในกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา CSF ดังนั้นจึงแนะนำให้ฉีด rhG-CSF ป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด เมื่อคาดว่าอุบัติการณ์ของไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเกิดได้เท่ากับหรือสูงกว่าร้อยละ 40 ส่วนประโยชน์ของการใช้ rhG-CSF แบบ primary prophylaxis ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่ลดการสร้างเม็ดเลือดขาวรุนแรงน้อยกว่านั้นยังไม่ทราบแน่ชัด

ในบางกรณีแพทย์อาจพบผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แต่มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหรือเกิดการติดเชื้อซึ่งเกิดเนื่องจากการยับยั้งการทำหน้าที่สร้างเม็ดเลือดของไขกระดูกจากยาเคมีบำบัดที่ใช้ ดังนั้นการใช้ rhG-CSF ป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อหลังได้ยาเคมีบำบัด จึงอาจมีประโยชน์ทั้งที่ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาเพียงพอมานับสนับสนุน ปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดประกอบด้วย การที่เม็ดเลือดขาวต่ำจากโรคเดิม ผู้ป่วยเคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน หรือเคยได้รับการฉายแสงรังสีรักษาที่กระดูกเชิงกรานหรือตำแหน่งอื่นที่มีไขกระดูกอยู่มาก ประวัติการมีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดครั้งก่อนในปริมาณยาที่เท่ากับครั้งนี้หรือน้อยกว่าภาวะที่เพิ่มอัตราเสี่ยงของการติดเชื้อรุนแรง ได้แก่ โรคระยะที่เป็นมาก

ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ แผลเปิด หรือมีการติดเชื้ออยู่แล้ว performance status ที่ไม่ดี ผู้ป่วยมะเร็งที่มี ภาวะต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นมีโอกาสเกิดการติดเชื้อร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำได้ง่ายหลังได้รับยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาฉีดยา rhG-CSF เพื่อป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดที่ยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดของไขกระดูก

2. Secondary Prophylaxis rhG-CSF

มีหลักฐานสนับสนุนการใช้ยา rhG-CSF เพื่อลดภาวะไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดครั้งต่อ ๆ ไป หลังจากพบว่าผู้ป่วยเกิดผลแทรกซ้อนดังกล่าวขึ้นจากการให้ยาเคมีบำบัดครั้งก่อน ถึงแม้ว่าการมีไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจะไม่เกิดขึ้นก็ตาม อาจพิจารณาใช้ rhG-CSF เมื่อพบว่ามีความล่าช้าของการฟื้นตัวจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด ทำให้ต้องลดขนาดของยาเคมีบำบัดที่ใช้ในครั้งต่อไปมากเกินไป หรือเกิดความล่าช้าในการให้ยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามเนื่องจากยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่ชัดเจนที่สนับสนุนการเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดโดยการใช้ rhG-CSF แบบ secondary prophylaxis) แพทย์อาจพิจารณาเลือกวิธีการลดขนาดของยาเคมีบำบัดที่ใช้แทนการใช้ rhG-CSF ก็ได้

3. CSF Therapy

การศึกษายังไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่าการใช้ CSF ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ แต่ยังไม่แน่ชัดว่าได้ประโยชน์สำหรับผู้ป่วยหรือไม่ ดังนั้นการใช้ยา CSF ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและไม่มีไข้ จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ทั่วไป

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ การรักษาด้วย rhG-CSF ร่วมกับยาปฏิชีวนะไม่พบชัดเจนว่าจะได้ประโยชน์เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามในบางกรณีผู้ป่วยมีปัจจัยการพยากรณ์โรคบางอย่างที่ทำนายถึงความรุนแรงของโรคทางคลินิกได้ เช่น ปอดบวม ความดันโลหิต

คำ อวัยวะหลายอย่างล้มเหลว sepsis syndrome หรือการติดเชื้อราการใช้ rhG-CSF ร่วมกับยาปฏิชีวนะอาจได้ประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงสูงดังกล่าว ถึงแม้ว่าประโยชน์ของการรักษาด้วย rhG-CSF ในสถานะการนี้เหล่านั้นยังไม่มีการพิสูจน์ชัดเจนก็ตาม

4. การใช้ rhG-CSF เพื่อเพิ่มขนาดความเข้มข้นของยาเคมีบำบัด

การใช้ rhG-CSF หลังจากได้ยาเคมีบำบัดเพื่อป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเพื่อที่จะให้ยาเคมีบำบัดในขนาดที่สูงขึ้นนั้น ไม่มีข้อมูลทางคลินิกเพียงพอที่สนับสนุนว่าการใช้ rhG-CSF วิธีดังกล่าวจะได้ประโยชน์กับผู้ป่วย อย่างไรก็ตามในกรณีที่ใช้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูงสามารถเพิ่มการควบคุมโรคมะเร็งได้ อาจพิจารณาใช้ rhG-CSF เมื่อยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยดังกล่าวมีอุบัติการณ์ของผลแทรกซ้อนของใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40

5. การใช้ rhG-CSF ร่วมกับการปลูกถ่าย Progenitor-Cell

rhG-CSF สามารถลดระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำและลดผลแทรกซ้อนของการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับการปลูกไขกระดูก (autologous bone marrow transplantation) ข้อมูลที่มีสนับสนุนประโยชน์ของการใช้ rhG-CSF ในการเปลี่ยนไขกระดูกแบบ allogeneic ด้วย แต่ได้ผลไม่ดีกว่าที่ใส่ในผู้ป่วยที่เปลี่ยนไขกระดูกแบบ autologous การใช้ rhG-CSF ยังได้ประโยชน์ในการทำ peripheral-blood progenitor-cell transplantation ด้วย ดังนั้น rhG-CSF จึงมีบทบาทในการช่วยเพิ่มการติด (engraftment) ของเซลล์เม็ดเลือดขาวหลังการปลูกถ่ายเซลล์อ่อนหรือไขกระดูก โดยเฉพาะในรายที่มีความล่าช้าของการติด (engraftment) ของเซลล์ตัวอ่อน ข้อมูลที่มีชี้บ่งว่า rhG-CSF มีประสิทธิภาพในการเคลื่อนย้าย peripheral blood progenitor cell สำหรับการปลูกเซลล์อ่อน

ของเม็ดเลือดขาว ดังนั้น จึงแนะนำให้ใช้ rhG-CSF ในการปลูกถ่ายเซลล์เม็ดเลือดขาวและไขกระดูก

6. การใช้ rhG-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว

เนื่องจากมะเร็งเม็ดเลือดขาวมี receptor ต่อ rhG-CSF ดังนั้น การใช้ rhG-CSF อาจกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาหลายรายงานพบว่าการใช้ rhG-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวหลังจากที่ได้รับรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (induction chemotherapy) สามารถลดระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำหลังยาเคมีบำบัดได้ แต่ประโยชน์อื่น ๆ ของ rhG-CSF ไม่ว่าจะเป็นการลดระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลของผู้ป่วย ลดอุบัติการณ์โรคติดเชื้อ เพิ่มอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด และผลลัพธ์ระยะยาวยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีรายงานหลายรายงานในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่อายุมาก พบว่าการใช้ rhG-CSF สามารถลดระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำได้ ร่วมกับการป้องกันการติดเชื้อในบางรายงาน เมื่อให้ rhG-CSF หลังจากผู้ป่วยได้รับ induction chemotherapy ครบแล้ว แต่ไม่พบว่ามีเพิ่มขึ้นของอัตราการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (complete remission) หรือผลการรักษาระยะยาวที่ 2 ปี และไม่พบว่ามีผลเสียในการให้ rhG-CSF หลังจากผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้รับยาเคมีบำบัดแบบ induction ครบแล้ว

สมาคมมะเร็งวิทยาประเทศสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ใช้ rhG-CSF ได้หลังจากผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวอายุเท่ากับหรือเกิน 55 ปี โดยให้หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดแบบ induction แล้ว ถึงแม้ว่ามีข้อมูลจำกัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวอายุน้อยการใช้ rhG-CSF ในผู้ป่วยดังกล่าวก็น่าที่จะลดระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดได้เช่นเดียวกัน ส่วนวิธีอื่นในการใช้ rhG-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว เช่น การให้ rhG-CSF ก่อนหรือให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดเพื่อกระตุ้นเซลล์มะเร็งให้เข้าสู่วัฏจักรเซลล์ ซึ่งอาจทำให้ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดีขึ้นนั้นยังไม่แนะนำให้ใช้ทั่วไป ควรใช้ในงานศึกษาวิจัยทางคลินิกเท่านั้น

ส่วนใน myelodysplastic syndrome ยา rhG-CSF สามารถเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ได้ในรายที่เม็ดเลือดขาวต่ำในโรคนี้ ขณะนี้ไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่สนับสนุนการใช้ยา rhG-CSF ระยะยาวในผู้ป่วยเหล่านี้ ดังนั้นจึงควรพิจารณาให้ใช้ rhG-CSF เป็นครั้งคราวในระหว่างที่ผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวต่ำ และมีการติดเชื้อบ่อย ๆ

7. การใช้ rhG-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษา

ในขณะนี้ไม่แนะนำให้ใช้ rhG-CSF ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงรังสีรักษา โดยเฉพาะการฉายแสงที่บริเวณทรวงอก (mediastinum) เพราะ rhG-CSF จะทำให้เม็ดเลือดมีการแบ่งตัว มีเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดออกมาจากไขกระดูกและผนังเส้นเลือดลอยไปตามกระแสเลือดผ่านหัวใจ การฉายแสงไปยังตำแหน่งดังกล่าวจะทำให้ลายเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดที่ไวต่อแสงรักษามากกว่าเซลล์ตัวแก่ มีผลทำให้เม็ดเลือดตกต่ำได้ นอกจากนี้แสงรังสียังอาจเสริมฤทธิ์กับเคมีบำบัดในการทำลายเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดด้วย

ตารางที่ 1. ข้อบ่งชี้ของ Filgrastim ที่อนุมัติโดยองค์การอาหารและยา

ข้อบ่งชี้	ขนาด (µg/กิโลกรัม/วัน)	
	อเมริกาและยุโรป	ประเทศไทย
ป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็ง ที่ไม่ใช่มะเร็งเม็ดเลือดขาว	5 µg/กิโลกรัม/วัน SC หรือ IV	5 µg/กิโลกรัม/วัน IV
การเปลี่ยนไขกระดูก	10 µg/กิโลกรัม/วัน SC หรือ IV	10 µg/กิโลกรัม/วัน SC หรือ IV
Severe Chronic Neutropenia	5 µg/กิโลกรัม/วัน SC	5 µg/กิโลกรัม/วัน SC
Peripheral Blood Progenitor Cells Harvesting	10 µg/กิโลกรัม/วัน SC หรือ IV	10 µg/กิโลกรัม/วัน SC หรือ IV

ตัวย่อ: IV= intravenous administration
 SC= subcutaneous administration

8. การใช้ rhG-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งเด็ก

ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนในการใช้ rhG-CSF ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเด็ก ดังนั้นข้อเสนอแนะการใช้ rhG-CSF จึงอนุโลมให้ใช้กับผู้ป่วยเด็กได้ด้วย อย่างไรก็ตามขนาดของ rhG-CSF ที่เหมาะสมสำหรับเด็กยังไม่ทราบแน่นอน ดังนั้นจึงต้องการข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกทางการใช้ rhG-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งเด็ก

สำหรับข้อบ่งชี้ของการใช้ rhG-CSF ในประเทศต่าง ๆ ที่อนุมัติโดยองค์การอาหารและยาของประเทศต่าง ๆ⁽¹⁹⁾ มีดังนี้

1. ประเทศสหรัฐอเมริกา และยุโรป (ตารางที่ 1)
 - 1.1 ลดอุบัติการณ์การติดเชื้อของผู้ป่วย มะเร็งชนิดต่าง ๆ ที่ไม่ใช่มะเร็งเม็ดเลือดขาวหลังได้รับยาเคมีบำบัด ขนาดที่ใช้คือ 5 µg/กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้าเส้นเลือดดำประมาณ 15-30 นาที ให้ (Filgrastim) rhG-CSF 24 ชั่วโมง หลังได้รับยาเคมีบำบัด จนกระทั่ง absolute neutrophil count มากกว่า 10x10⁹/ลิตร และพ้นระยะที่เม็ดเลือดขาวต่ำสุด
 - 1.2 ลดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหลังการปลูกไขกระดูก

ขนาดที่ใช้คือ 10 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดใต้ผิวหนังหรือเส้นเลือดดำ ให้จนกว่า absolute neutrophil count มากกว่า 1×10^9 /ลิตร ติดต่อกัน 3 วัน ถ้า absolute neutrophil count กลับลดลงต่ำกว่า 1×10^9 /ลิตร อีก ให้ฉีด CSF ใหม่ขนาด 5 μg /กิโลกรัม/วัน

1.3 การให้ rhG-CSF เพื่อลดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ใช้ การติดเชือก และแผลในปากและคอ ในผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวต่ำเรื้อรังและรุนแรง

เริ่มต้นใช้ Filgrastim ที่ขนาด 5-6 μg /กิโลกรัม/วัน และปรับขนาดของยาตามผลการตอบสนอง รักษาระดับของเม็ดเลือดขาวไว้ที่ $1.5-10 \times 10^9$ ลิตร

1.4 กระตุ้นการเคลื่อนย้าย (mobilization) เม็ดเลือดตัวอ่อน (hematopoietin) ใช้ Filgrastim¹ ขนาด 10 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าเส้นเลือดดำหรือให้ทางเส้นเลือดดำแบบต่อเนื่อง เริ่มให้ rhG-CSF อย่างน้อย 4 วัน ก่อนการเก็บแยกเม็ดเลือดครั้งแรก และให้ต่อไปเรื่อย ๆ จนถึงการเก็บแยกเม็ดเลือดครั้งสุดท้าย

2. ประเทศอังกฤษอนุมัติให้ใช้ยา Filgrastim ในข้อบ่งชี้เพื่อแก้ไขภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดบวมพร่อง ขนาดที่ใช้คือ 1-4 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง อาจต้องใช้น้ำหนัก 300 μg /วัน เพื่อป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ปรับขนาดของยาเพื่อรักษาระดับของ absolute neutrophil count เท่ากับหรือมากกว่า 2×10^9 ลิตร

ในยุโรปอนุมัติให้ใช้ Lenograstim¹ ซึ่งเป็น rhG-CSF ที่สร้างมาจากเซลล์รังไข่ของหนู (Chinese Ovary Hamster cell line) หรือ Figrastim¹ ที่ได้มาจากแบคทีเรีย Escherichia coli ในข้อบ่งชี้ของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด และในการปลูกไขกระดูก โดยใช้ขนาดของ rhG-CSF ที่เท่ากัน

3. ประเทศญี่ปุ่นอนุมัติให้ใช้ยา Lenograstim สำหรับป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดขนาด 5 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ หรือ 2 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดใต้ผิวหนัง หรือเข้าเส้นเลือดดำสำหรับเด็ก ส่วนใน

การเปลี่ยนไขกระดูกใช้ Lenograstim ขนาด 5 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าเส้นเลือดดำทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ในทำนองเดียวกันในโรคมะเร็งชนิด acute lymphoblastic leukemia แนะนำให้ฉีด Lenograstim เข้าเส้นเลือดดำขนาด 5 μg /กิโลกรัม/วัน หลังผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ สำหรับ myelodysplastic syndromes และ aplastic anemia ให้ฉีด Lenograstim ขนาด 5 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำในโรค severe chronic neutropenia ไม่ว่าจะ เป็นชนิดที่เป็นมาตั้งแต่เกิด (congenital) หรือไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic neutropenia) ใช้ Lenograstim ขนาด 2 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหลอดเลือดดำ (ตารางที่ 2)

4. ประเทศไทย องค์การอาหารและยาอนุมัติให้ใช้ยา Lenograstim ในข้อบ่งชี้ต่างๆ ดังต่อไปนี้ (ตารางที่ 2)

4.1 การป้องกันเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยมะเร็งชนิด solid tumor ใช้ Lenograstim ขนาด 5 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ หรือ 2 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ส่วนมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute lymphoblastic leukemia (ALL) และ acute myelogenous leukemia (AML) ใช้ Lenograstim ขนาด 5 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่

4.2 Myelodysplastic Syndrome (MDS) ใช้ Lenograstim ขนาด 5 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ

4.3 Aplastic Anemia ในผู้ใหญ่ใช้ Lenograstim ขนาด 5 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ส่วนในเด็กใช้ขนาด 5 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือ 2 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

4.4 Congenital or Idiopathic Neutropenia แนะนำให้ใช้ Lenograstim ขนาด 2 μg /กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หรือหลอดเลือดดำ

ตารางที่ 2. ข้อบ่งชี้ของการใช้ Lenograstim ที่ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยา

ข้อบ่งชี้	ขนาด $\mu\text{g/กิโลกรัม}$		
	ประเทศไทย	ยุโรป	ญี่ปุ่น
ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด			
Solid Tumor	5 IV หรือ 2 SC ^a 2 IV หรือ SC ^b	5 IV ^{a,b} -	5 IV หรือ 2 SC ^a 2 IV หรือ SC ^b
ALL	5 IV ^{a,b}	5 IV ^{a,b}	5 IV ^{a,b}
AML	5 IV ^{a,b}	-	5 IV ^{a,b}
การเปลี่ยนไขกระดูก	5 IV ^{a,b}	5 IV ^{a,b}	5 IV ^{a,b}
Myelodysplastic Syndrome	5 IV ^{a,b}	-	5 IV ^{a,b}
Aplastic Anemia	5 IV ^{a,b}	-	5 IV ^{a,b}
Congenital/Idiopathic Neutropenia	2 IV หรือ SC ^{a,b}	-	2 IV หรือ SC ^{a,b}
Peripheral Blood Progenitor Cell Harvesting			
Autologous PBPC	2-5 SC	5-10 SC	-
Allogeneic PBPC	7.5-10 SC	-	-
เม็ดเลือดขาวต่ำ			
จากการรักษาโรคมุ้มน้ำคั่ง (AIDS)			
ในผู้ป่วยเปลี่ยนไตและได้ยากเคมีคุ้มกัน	-	-	5 IV ^{a,b}
	-	-	2 SC ^{a,b}

a ผู้ใหญ่

b เด็ก

คำย่อ IV= intravenous administration; SC= subcutaneous administration

การใช้ยา CSF ในโรงพยาบาลอาจพาลงกรณ์นิยมนำ rhG-CSF มาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดใน 3 ลักษณะใหญ่ ๆ คือ⁽²¹⁾

1. Prophylaxis of Chemotherapy-Induced Neutropenia ใช้ในการป้องกันภาวะ neutropenia โดยการให้ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งผู้ป่วยจะสามารถได้รับยาเคมีบำบัดในขนาดที่สูงพอ และสามารถได้รับยาตรงตามระยะเวลาของการรักษาโดยไม่ต้องเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดเนื่องจาก neutropenia ในการรักษาด้วยเคมีบำบัดโดย

ทั่วไป ระยะห่างของเวลาในการให้ยาค้างต่อไปจะประมาณ 21-28 วัน เนื่องจากต้องการให้ร่างกายฟื้นตัวจากผลข้างเคียงของยา และเมื่อเกิดผลข้างเคียงจากการให้เคมีบำบัดที่จะเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยแล้ว โดยทั่วไปการให้ยาเคมีบำบัดในครั้งต่อไปจำเป็นต้องลดขนาดของยาลงเพื่อป้องกันผลข้างเคียงนั้น แต่ภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ (neutropenia) สามารถป้องกันได้โดยฉีด rhG-CSF ทำให้ไม่ต้องลดขนาดของยาเคมีบำบัดลง ซึ่งภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ (neutropenia) นอกจากจะเกิดอันตรายมีผลคุกคามต่อชีวิต

ของผู้ป่วย เนื่องจากการติดเชื้อแล้วยังก่อให้เกิดการสิ้นเปลืองเนื่องจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะและการต้องอยู่ในโรงพยาบาลและจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย นอกเหนือจากผลการตอบสนองต่อผลการรักษาที่อาจจะลดลงเนื่องจากลดขนาดของยาเคมีบำบัดลงดังกล่าว

การใช้ rhG-CSF แบบ prophylaxis ยังอาจแบ่งลักษณะการใช้ออกเป็น 2 แบบ คือ

1.1 Primary Prophylaxis คือจะให้ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในการรักษาครั้งแรกของผู้ป่วยเลย ในรายที่มีโอกาสเกิดภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ (neutropenia) สูงจากยาเคมีบำบัดชนิดที่มีผลในการกดการทำงานของไขกระดูก (myelosuppressive agents) อย่างรุนแรง

1.2 การป้องกันทุติยภูมิ (Secondary Prophylaxis) ใช้ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยที่มีประวัติตกต่ำของเม็ดเลือดขาวในการรักษาครั้งก่อน จึงให้เพื่อป้องกันภาวะ febrile neutropenia ในการรักษาครั้งต่อ ๆ ไป

2. การรักษาภาวะไข้และเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ (febrile neutropenia) ใช้รักษาเมื่อเกิดภาวะ febrile neutropenia แล้ว เพื่อหวังผลในการลดระยะเวลาและความรุนแรงที่เม็ดเลือดขาวตกต่ำ เนื่องจากโอกาสเกิดการติดเชื้อจะขึ้นอยู่กับระยะเวลาและความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ (neutropenia) หากระดับของ neutrophil ในกระแสเลือดต่ำกว่า $100/\text{mm}^3$ และต่ำต่อเนื่องเป็นระยะเวลา นานกว่า 3 สัปดาห์ อัตราการตายจากการติดเชื้อจะสูงถึง 80%⁽²²⁾

3. ใช้ในการเปลี่ยนไขกระดูก (bone marrow transplantation) และการถ่ายเซลล์อ่อนของเม็ดเลือด (peripheral blood progenitor cell transplantation)

ประสบการณ์การใช้ rhG-CSF ของหน่วย Medical Oncology โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การใช้ rhG-CSF ของหน่วย Medical Oncology

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงตุลาคม 2535 - กุมภาพันธ์ 2538 มีการใช้ rhG-CSF ทั้งชนิด non-glycosylated rhG-CSF (Filgrastim) และ glycosylated rhG-CSF (Lenograstim) ซึ่งจะศึกษาการใช้ rhG-CSF ทั้ง 2 แบบคือ primary prophylaxis⁽¹⁵⁾ และ febrile neutropenia⁽¹⁶⁾

Primary prophylaxis จากการใช้ rhG-CSF ในผู้ป่วยทั้งหมด 81 ราย⁽¹⁵⁾ (เป็นผู้ป่วยที่ได้อำนาจ Filgrastim 41 ราย และ Lenograstim 40 ราย) ทั้งหมดนี้เป็นผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดกดไขกระดูก (myelosuppressive agent) ในขนาดที่สูงใน course แรกของการรักษาด้วยเคมีบำบัดดังแสดงตามตารางที่ 2.

rhG-CSF ชนิด Filgrastim ซึ่งบรรจุในรูปสารละลายใต้อิมมูโนในขนาด 300 μg ต่อ 1 ml มีขนาดบรรจุ 300 และ 480 μg โดยจะฉีดวันละ 1 ครั้ง และฉีดขนาด 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{วัน}$ ทางชั้นใต้ผิวหนัง ส่วนชนิด Lenograstim ซึ่งบรรจุในรูปผงสีขาวขนาดบรรจุ 100 และ 250 mg โดยผสมกับสารละลายน้ำปริมาตร 1 ml จะได้สารละลายใต้อิมมูโนในขนาด 2-5 mg /kg/วัน ทางชั้นใต้ผิวหนังเช่นกัน ระยะเวลาที่ฉีดประมาณ 5-10 วัน สำหรับการฉีด rhG-CSF ทั้ง 2 ชนิด หรือจนกว่าพ้นระยะที่ระคาย จำนวนนับสัมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาว neutrophil จากต่ำสุด (absolute neutrophil count (ANC) nadir) ซึ่งมักจะเกิดประมาณ 7-14 วัน ภายหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด)

ลักษณะผู้ป่วยทั้ง 81 ราย ในการศึกษาครั้งนี้ ดังตารางที่ 3 ประกอบด้วยผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ ที่ได้รับยาเคมีบำบัดหลายชนิด ดังรายละเอียดในตารางที่ 4

ผลของการใช้ rhG-CSF ดังตารางที่ 5 ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดและได้ rhG-CSF ร่วมด้วยทั้งหมด 192 cycles ยังปรากฏภาวะไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) ทั้งหมด 36 ครั้ง (18.7%), นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (กำหนดให้ neutropenia หมายถึงระดับของ neutrophil ต่ำกว่า $1,000/\text{mm}^3$) แต่ไม่ปรากฏว่ามีไข้อีกจำนวน 59 cycles (30%)

ตารางที่ 3. ลักษณะของผู้ป่วยในการศึกษา

ลักษณะของผู้ป่วย	Filgrastim	Lenograstim	Total
จำนวนครั้งที่ศึกษา	108	85	193
จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษา	41	40	81
เพศ (ชาย : หญิง)	21:20	24:16	45:36
อายุเฉลี่ย (Median age)	54 (24-78)	51 (17-80)	52 (17-80)

ตารางที่ 4. โรคมะเร็งและชนิดของเคมีบำบัด

Malignancy	Chemotherapy regimens	No. of cycle		
		A*	B**	Total
Head and neck	Ifosfamide	0	6	6
	Carboplatin, Epirubicin, Bleomycin	0	3	3
	Cisplatin, 5FU	3	2	5
	Cisplatin, Epirubicin	0	2	2
	Carboplatin, 5FU	0	2	2
	Carboplatin, VP 16	0	1	1
	Taxol	2	0	2
Lung Cancer	Carboplatin, VP 16	6	13	19
	Cisplatin, VP 16	6	5	11
	Cyclophosphamide, VP 16, Vincristine	0	1	1
	Cyclophosphamide, VO 16, Epirubicin	0	1	1
	Cisplatin, Epirubicin, Cyclophosphamide	0	6	6
	Taxol	25	19	44
	Taxol, Carboplatin	4	0	4
Breast cancer	Cyclophosphamide, Methotrexate, 5FU	0	1	1
	Ifosfamide, Mitoxantrone	0	2	2
	Taxol	16	4	20
Stomach	5FU, VP-16, Leucovorin	0	3	3
Pancreas	Carboplatin, Epirubicin, Leucovorin	0	2	2
Thymoma	Cisplatin, Epirubicin, Cyclophosphamide	0	1	1
Ovary	Ifosfamide	0	1	1
	Taxol	6	4	10

ตารางที่ 4. (ต่อ)

Malignancy	Chemotherapy regimens	No. of cycle		
		A*	B**	Total
Ovary	Ifosfamide	0	1	1
	Taxol	6	4	10
Unknown primay	Carboplatin, VP 16	0	2	2
	Taxol	0	8	8
Germ cell	Cisplatin, VP 16, Bleomycin	3	0	3
	Cisplatin, VP 16, Ifosfamide	1	0	1
	Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin, Methotrexate	2	0	2
	VP 16, Cyclophosphamide, Dactinomycin	2	0	2
Choriocarcinoma	VP 16, Methotrexate, Cyclophosphamide, Vincristine	0	2	2
Sarcroma	Ifosfamide, VP 16	0	13	13
	Ifosfamide, Epirubicin	6	4	10
Prostate	Ifosfamide, Epirubicin	1	0	1
Bladder	Cisplatin, 5FU, Interferon	1	0	1

Note* Glycosylated rhG-CSF (Lenograstim)

** Non-glycosylated rhG-CSF (Filgrastim)

ตารางที่ 5. ผลของการใช้ rhG-CSF เพื่อป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากการให้เคมีบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

	Glycosylated rhG-CSF	Non-glycosylated rhG-CSF	รวม
อุบัติการณ์ของภาวะเม็ดเลือดขาวตกต่ำ	30(35%)	29(27%)	59(30%)
อุบัติการณ์ของภาวะไข้มืดเลือดขาวตกต่ำ (Febrile neutropenia)	9(10.7%)	27(25%)	36(18.7%)
ค่าเฉลี่ยระดับต่ำสุดของ Granulocyte (Median absolute Granulocyte count (ANC) nadir)	1,215(10-38,700)	800(20-30,000)	960(10-38,700)
ค่าเฉลี่ยของระยะเวลา (วัน)			
rhG-CSF	9(5-15)	10(5-8)	10(5-18)
ยาปฏิชีวนะ*	7.5(7-11)	7(3-31)	7(3-31)
เม็ดเลือดขาวตกต่ำ (ANC < 1,000/mm ³)	0(0-8)	1(0-9)	1(0-9)
ผลบวกของการเพาะเชื้อจากเลือด	0	6	6
อัตราตายจากการติดเชื้อ	0	2(1.8%)	2(1%)

หมายเหตุ *ในกรณีผู้ป่วยที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวตกต่ำและมีไข้

แม้ว่าผู้ป่วยที่ได้ rhG-CSF prophylaxis จะเกิดภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ (neutropenia) แต่ในผู้ป่วยเหล่านั้นความรุนแรงก็จะน้อยกว่า สังเกตได้จากระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวตกต่ำจะสั้น และจำนวนที่ระดับ ANC ต่ำสุดคือ $960/\text{mm}^3$ ทั้งนี้ rhG-CSF นอกจากจะเพิ่มระดับของเม็ดเลือดขาว neutrophil แล้ว ยังเพิ่มหน้าที่ของเม็ดเลือดขาว neutrophil ทำให้การติดเชื้อในผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวตกต่ำเหล่านี้ลดลง

ถึงกระนั้น ในการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วย 2 ราย (1%) ที่แม้ว่าจะได้รับ rhG-CSF prophylaxis แล้วก็ตาม มีการเสียชีวิตเนื่องจากการติดเชื้อในขณะที่ระดับ ANC ตกต่ำ โดยระดับ ANC ต่ำสุดในผู้ป่วย 2 รายนี้คือ $86/\text{mm}^3$ และ $20/\text{mm}^3$ ในวันที่ 9 ของเคมีบำบัด และเสียชีวิตใน 4 และ 5 วันต่อมาหลังจากเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวตกต่ำ

การให้ยาเคมีบำบัดทุกครั้ง โดยกลุ่มที่ไม่ได้ยา rh-G-CSF มีอุบัติการณ์ของไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำสูงกว่าร้อยละ 40 การศึกษาผลของยา rh-G-CSF แบบ primary prophylaxis ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบผู้ป่วยร้อยละ 18.7 เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและมีไข้และระยะเวลาเฉลี่ยที่เม็ดเลือดขาวต่ำกว่า $1000/\text{mm}^3$ เป็น 1 วันเท่านั้น แสดงว่า rh-G-CSF สามารถลดความรุนแรงและระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดได้ในทำนองเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ

ส่วนผลข้างเคียงของการใช้ rhG-CSF ที่พบมากที่สุดคืออาการปวดกล้ามเนื้อ (27%) ในระดับความรุนแรงต่ำและปานกลาง (grade I-II) ส่วนอาการปวดกระดูกประมาณ 5% ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบ คือ และไข้ต่าง ๆ และผื่นแดงประมาณ 1-2 วัน วันหลังจากฉีด rhG-CSF และอาการนี้จะอยู่ในระยะเวลาสั้น ๆ ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6. ผลข้างเคียงของการใช้ rhG-CSF Prophylaxis ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

	Glycosylated rhC-CSF	Non-glycosylated rhG-CSF	Total
ปวดกระดูก	5(5.8%)	4(3.7%)	9(4.6%)
ปวดกล้ามเนื้อ	17(20%)	35(32%)	52(27%)
ไข้	3(3.5%)	5(4.6%)	8(4%)
ผื่นผิวหนัง	—	2(1.8%)	2(1%)

มีรายงานการศึกษาแบบ randomized 3 รายงานถึงประสิทธิภาพของการใช้ rh-G-CSF ในการป้องกันเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดแบบ primary prophylaxis การศึกษา 2 รายงานทำให้ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด small cell lung cancer^{23,24} การศึกษาที่ 3 ทำในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin's lymphoma²⁵ ที่ได้รับยาเคมีบำบัด การศึกษาทั้ง 3 รายงานพบว่า rh-G-CSF ลดความรุนแรงและระยะของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และลดอุบัติการณ์ของภาวะไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดได้ประมาณร้อยละ 50 ใน

เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานการศึกษาอื่น ๆ ผลข้างเคียงของ rhG-CSF คล้ายกับผู้ป่วยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ คือผลข้างเคียงแบบปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและกระดูกแต่พบน้อยกว่า คิดเป็นร้อยละ 15-20⁽²³⁻²⁵⁾

การใช้ G-CSF รักษาภาวะไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia)

การศึกษากการใช้ rhG-CSF ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะไข้และเม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำ (febrile neutropenia) ทั้งชนิด Filgrastim และ Lenograstim⁽¹⁶⁾ โดยกำหนดให้

ภาวะไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) คือ ผู้ป่วยที่มีไข้เกินกว่า 38°C และมี absolute neutrophil count (ANC) น้อยกว่า 1,000/mm³ ภายหลังจากให้เคมีบำบัด non-glycosylated rhG-CSF จะฉีดในขนาด 5-10 µg/กิโลกรัมต่อวัน และขนาด 2-5µg/kg/day สำหรับ glycosylated rhG-CSF ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 1 ครั้ง ทุกวันติดต่อกันจนกระทั่งระดับเม็ดเลือดขาว ขึ้นถึง 10,000/mm³ ซึ่งเป็นระดับที่คิดว่าจะปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาเกล็ดเลือดต่ำ (thombocytopenia) ร่วมด้วย โดยเกร็ดเลือด น้อยกว่า 25,000/mm³ เพื่อไม่ให้เกิดปัญหาเลือดออกในบริเวณที่ฉีด ยาอาจพิจารณาให้ rhG-CSF ทางหลอดเลือดดำ โดยผสมใน 5% D/W 20-50 cc หยคนาน 30 นาที หรืออาจผสมด้วย human albumin ในปริมาณ 2 มิลลิกรัม ของ human albumin ต่อ มิลลิลิตร ในกรณี Filgrastim เพื่อป้องกันการตก

ตะกอนและยาติดข้างหลอดแก้วหรือ PVC สำหรับ Lenograstim หากให้ทางหลอดเลือดดำ ขนาดที่แนะนำคือ 5 µg/กิโลกรัม/วัน โดยผสมใน 0.9% NSS หรือ 5% D/W ในความเข้มข้นของ 2.5 µg ต่อ มิลลิลิตร

เมื่อพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) จะต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อหาสาเหตุของการติดเชื้อและให้ยาปฏิชีวนะในทันที รวมทั้งติดตามผลการตรวจนับเม็ดเลือดขาวทุกวันเมื่อปกติจึงหยุดฉีด rhG-CSF ตาม protocol ที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้

ในผู้ป่วย 51 ราย ที่เกิดภาวะไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) ในการศึกษาครั้งนี้ จำนวน 11 ราย (12 ครั้ง) รักษาด้วย Lenogastrim ส่วนผู้ป่วยอีก 40 ราย (54 ครั้ง) ใช้ rhG-CSF ชนิด Filgrastim (ตารางที่ 7 และ 8)

ตารางที่ 7. ลักษณะของผู้ป่วยมะเร็งที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดและเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia)

Characteristics of patients	Non glycosylated rhG-CSF	Glycolylated rhG-CSF
จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา	40	11
จำนวนครั้งของภาวะ febrile neutropenia ที่ศึกษา	54	12
เพศ		
ชาย : หญิง	19:21	7:4
อายุเฉลี่ย (Median age)	55	53
Range	40-76	25-72
ฉายแสงร่วมกับเคมีบำบัด (concomittent chemoradiation)	6	3
Mean Heamatologic Prestudy value x 10 ³ µ/l		
Total WBC	0.85	1.1
Absolute granulocyte count	0.215(.026-.96)	.545(.090-.94)
Platelet Count	139(16-495)	87(20-289)

ตารางที่ 8. ชนิดของโรคมะเร็งและชนิดของเคมีบำบัด

Malignancy	Chemotherapy regimens	Non glycosylated	Glycosylated
		rhG-CS	raG-CSF
Lung	Carboplatin, VP-16	5	6
	Epirubicin, Endoxan, VP-16	1	-
	Cisplatin, mitomycin C, Vincristine	3	-
	Cisplatin, VP-16	1	-
	Taxol	3	1
	VP-16 oral	2	-
Head and Neck	Cisplatin, Epirubicin	2	-
	Cisplatin, Epirubicin, Bleomycin	3	-
	Ifosfamide	2	-
Breast	5FU, Endoxan, Epirubicin	3	-
	5FU, Endoxan, Methotrexate	2	-
	5FU, Carboplatin,	1	-
	Ifosfamide, Mitoxantone	1	-
Hepatoma and Chorango carcinoma	Epirubicin	1	-
	Chemoembolization (5FU, MMC)	1	1
Stomach	5FU, VP-16, Leucovorin	2	-
	5FU, Cisplatin, Epirubicin, Leucovorin	1	-
Colonrectal	5FU, Interferon	3	-
	5FU, Leucovorin	1	-
	Cisplatin, 5FU	1	-
Germ cell	Cisplatin, VP-16, Bleomycin	-	3
Sarcoma	Ifosfamide, VP-16	6	-
	Ifosfamide, Epirubicin	2	-
	Ifosfamide, Adriamycin, Vincristine, Cisplatin	1	-
	Methotrexate (high dose)	1	-
Ovary	Ifosfamide	1	1
Blader	Cisplatin, 5FU, Interferon	1	-
	5FU, Interferon	1	-
Unknown Primary	Taxol	3	-

ตารางที่ 9. ผลการศึกษาการใช้ rhG-CSF ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia) ในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

	Non glycosylated rhG-CSF	Glycosylated rhG-CSF	Total
Septic shock จากภาวะ febrile neutropenia	6(11.1%)	1(8.3%)	7(10.6%)
อัตราการตายจากการติดเชื้อ	4(7%)	1(8.3%)	5(7.5%)
ระยะเวลาเฉลี่ย : (วัน) (median duration)			
: fever	4.5(1-35)	4.5(2.10)	4(1-35)
: neutropenia (ANC<1,000/mm ³)	4(1-13)	4(2-8)	4(1-13)
: Antibiotics treatment	8(2-32)	7.5(4.14)	8(2-32)
: rhG-CSF treatment	5(1-18)	6(2-11)	5.5(1-17)
: Hospitalization	10(2-35)	9(6-16)	10(2-35)
ระดับ granulocyte ต่ำสุด (AGC nadir)/mm ³	180(20-950)	130(10-500)	175(10-950)
ตรวจพบเชื้อที่เป็นสาเหตุ	25(46.3%)	3(25%)	28(42.4%)

rhG-CSF สามารถช่วยลดระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวตกต่ำ คือระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 4 วัน และระยะเวลาของการใช้ยาปฏิชีวนะที่สั้นก็ทำให้ระยะเวลาของการอยู่ในโรงพยาบาล (hospitalization) สั้นเช่นกัน ซึ่งทำให้ลดค่าใช้จ่ายลงและน่าจะเป็นประโยชน์ที่สำคัญ โดยทั่วไปอัตราการตายของผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวตกต่ำและมีการติดเชื้อจะประมาณ 10% แม้ว่าจะให้ยาปฏิชีวนะแล้ว⁽²¹⁾ จะเห็นได้ว่าอัตราการตายของผู้ป่วยในการศึกษานี้ลดลงเมื่อผู้ป่วยได้รับ rhG-CSF เพื่อเร่งให้ผู้ป่วยฟื้นตัวจากภาวะเม็ดเลือดขาวตกต่ำนี้เร็วขึ้น

เมื่อเปรียบเทียบการศึกษานี้ที่เป็น randomized ศึกษาผลของยา rh-G-CSF เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด²⁶ พบว่ายา rh-G-CSF สามารถลดระยะเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำ และระยะเวลาให้ยาปฏิชีวนะเช่นเดียวกับการใช้ rh-G-CSF ในผู้ป่วยของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ แต่ที่ rh-G-CSF มีประโยชน์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือระยะเวลาที่หายจากภาวะไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำสั้นลง (p=0.01) และระยะเวลาที่อยู่โรงพยาบาลสั้นลง (p=0.02) แสดงว่า rh-g-CSF เมื่อให้ร่วมกับยาปฏิชีวนะสามารถลดระยะเวลาฟื้นตัวจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและลด

ตารางที่ 10. ผลข้างเคียงของการใช้ rhG-CSF ในผู้ป่วยภาวะไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำ (Febrile Neutropenia)

Toxicities	Grade (WHO)	Filgrastim (n=54)	Lenograstim (n=12)
ปวดกล้ามเนื้อ	I	10(18.5%)	2(16.6%)
	II	4(7.4%)	0
ปวดกระดูก	I	4(7.4%)	0
	II	0	1(8.3%)
ผื่นผิวหนัง	I	1(1.8%)	0

ระยะเวลาใช้ ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่มีไข้ และเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด

แม้ผลข้างเคียงของ rhG-CSF จะไม่มีความรุนแรง และพบไม่มากนัก แต่การใช้ rhG-CSF โดยไม่มีข้อจำกัดก็ไม่ใช่สิ่งที่เหมาะสมกับสภาพเศรษฐกิจของประเทศ เนื่องจาก rhG-CSF มีราคาแพง (ดังตารางที่ 11) จึงไม่สามารถใช้ rhG-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับเคมีบำบัดชนิดใดก็ได้ทุกราย ดังนั้นการใช้ rhG-CSF ควรเลือกใช้ในรายที่คิดว่ามีโอกาเสี่ยงต่ออันตรายจากภาวะเม็ดเลือดเม็ดเลือดขาวตกต่ำมากที่สุด ซึ่งการใช้ rhG-CSF ที่ก่อนให้เกิดต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness) ที่ดีที่สุดคือ

1. ให้ในรายที่การให้ยาเคมีบำบัดเพื่อหวังผลในการรักษาหายขาด (curative intent)
2. ในรายที่ความแรงของเคมีบำบัด (dose intensity) มีความสำคัญต่อผลการรักษา
3. เลือกให้ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดประเภทที่มีโอกาเสี่ยงและความโน้มเอียงที่จะเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวตกต่ำสูง
4. ผู้ป่วยที่มีโอกาสูงต่อการติดเชื้อจากสาเหตุบางอย่าง
5. ควรให้ rhG-CSF ในระยะเวลาและขนาดที่เหมาะสม นั่นคือหลีกเลี่ยงการให้พร้อมกับให้เคมีบำบัด และให้ในระยะเวลาที่สั้นที่สุดที่จะสามารถป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวตกต่ำได้

การศึกษาแบบ randomization เปรียบเทียบผลของการใช้ rhG-CSF หรือ rhGM-CSF ร่วมกับยาปฏิชีวนะ เทียบกับการใช้ยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยมะเร็งที่เกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ จำนวน 121 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับ rG-CSF หรือ rhGM-CSF ร่วมกับยาปฏิชีวนะมีระยะเวลาของเม็ดเลือดขาวต่ำสั้นกว่า และมีระยะเวลาอยู่โรงพยาบาลของผู้ป่วยน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีด CSF และค่าใช้จ่ายของการใช้ CSF ร่วมกับยาปฏิชีวนะต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ CSF⁽²⁶⁾

การใช้ rhG-CSF จะเป็นประโยชน์คุ้มค่ากับต้นทุนจริงหรือไม่ นั้น ยังไม่สามารถตอบได้ในการศึกษาครั้งนี้ แม้ว่าจะระยะเวลาของการอยู่ในโรงพยาบาลและระยะเวลาของการใช้ยาปฏิชีวนะจะสั้น แต่การใช้ rhG-CSF ที่มีราคาแพงก็อาจจะมีผลได้ไม่คุ้มค่ากับราคาของยา ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาที่พบว่า การได้รับ rhG-CSF สามารถลดระยะเวลาของการอยู่ในโรงพยาบาล และการใช้ยาปฏิชีวนะได้จริง⁽²³⁻²⁵⁾ ทั้งนี้ควรทำการศึกษาเปรียบเทียบกับ การไม่ใช้ (randomized-placebo control) ผลที่ได้รับจากการใช้ rhG-CSF ต่าง ๆ เช่น การประหยัดค่าใช้จ่ายจากระยะเวลาที่ได้อยู่ในโรงพยาบาล และการใช้ยาปฏิชีวนะ ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ได้รับเมื่อสามารถให้เคมีบำบัดได้ตามระยะเวลาและขนาดที่เหมาะสมที่สุด รวมทั้งคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและความสามารถจะทำงานเพื่อก่อให้เกิดผลผลิตต่อสังคมที่อาจเสียไปหากผู้ป่วยต้องเผชิญกับภาวะการติดเชื้อจาก

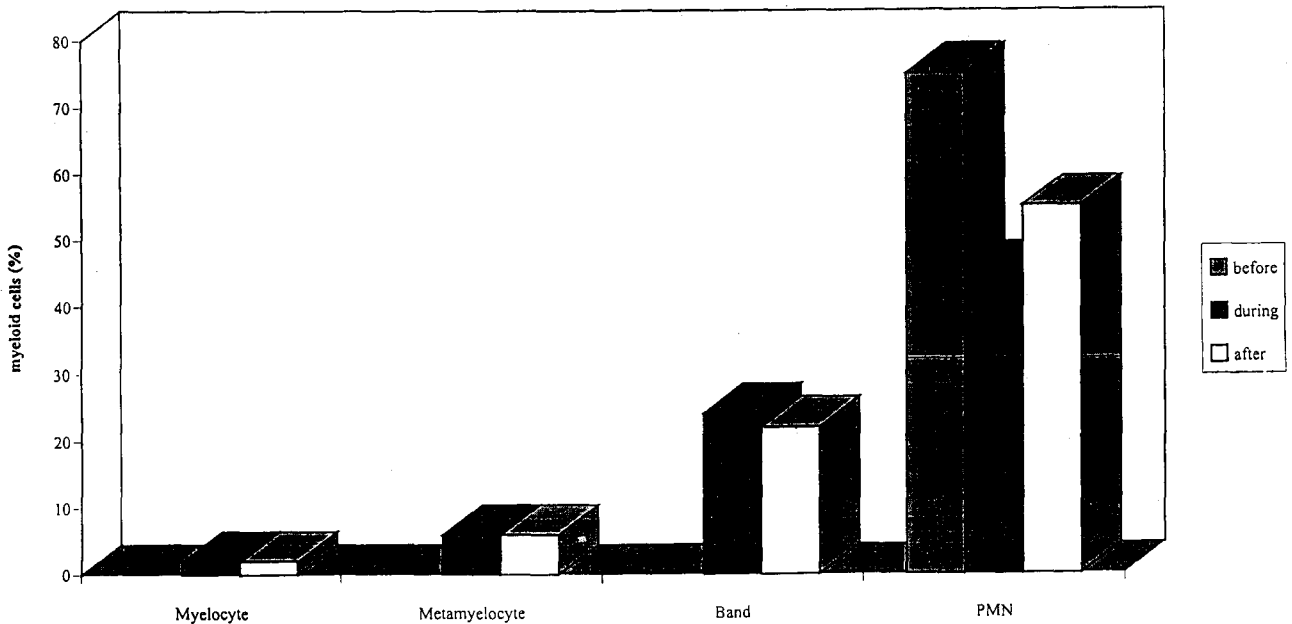
ตารางที่ 11. ค่าใช้จ่ายของการใช้ rhG-CSF ในแต่ละประเภท (ราคาห้องยาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในขณะที่ทำการศึกษา ปี พ.ศ. 2537)

การใช้ยา	Filgrastim (บาท/ชุด)	Lenograstim (บาท/ชุด)
	(5-10µgm/kg/d)	(2-4 µgm/kg/d)
Primary Prophylaxis	34,100-53,900	18,850-37,100
Secondary Prophylaxis	34,100-53,900	18,850-37,100
Treatment of Febrile Neutropenia	17,050-26,950	9,425-18,550

เม็ดเลือดขาวตกต่ำ ทั้งหมดนี้จะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยและสังคมได้มากกว่าต้นทุนที่เสียไปจริงหรือไม่ และเพื่อให้การจัดสรรทรัพยากรทางด้านสาธารณสุขอันมีจำกัดเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ จึงต้องทำการศึกษาหาวิธีการรักษาและป้องกันอันตรายอันเกิดจากการที่เม็ดเลือดขาวตกต่ำที่ให้ประโยชน์สูงสุดโดยเสียค่าใช้จ่ายน้อยที่สุดต่อไป

การศึกษาทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่ได้รับ rhG-CSF หน่วย Medical Oncology คณะแพทยศาสตร์

คณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ ที่ไม่ใช้มะเร็งเม็ดเลือดขาว ที่ได้รับยา rhG-CSF เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากยาเคมีบำบัดจำนวน 11 ราย ด้วยกล้องจุลทรรศน์พบว่าค่าเฉลี่ยร้อยละของเม็ดเลือดขาว neutrophil ในระยะต่าง ๆ ของการวิวัฒนาการของเซลล์ myelocytes metamyelocytes bands และ segmented neutrophils ในผู้ป่วยที่ได้รับ rhG-CSF เพื่อป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด (primary prophylaxis) เท่ากับ 2, 6, 24 และ 45 ตามลำดับ (รูปที่ 1) และในผู้ป่วยที่ใช้ rhG-CSF เพื่อป้องกันภาวะแทรก

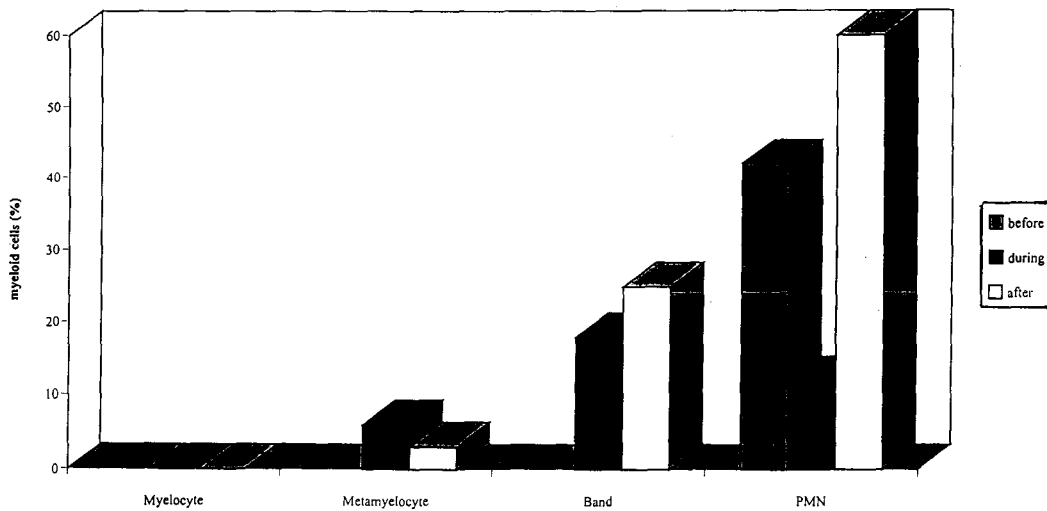


รูปที่ 1. ผลของการฉีด rhG-CSF แบบ primary prophylaxis ต่อเซลล์มะเร็งเลือดก่อนระหว่างและหลังการฉีดยา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ร่วมมือกับภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูงตร ศึกษาทางห้องปฏิบัติการถึงผลการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยมะเร็งของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ได้รับยา rhG-CSF การศึกษาพบการเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดขาวหลายประการซึ่งเป็นผลของยา rhG-CSF ต่อผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และได้รับ rhG-CSF เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากยาเคมีบำบัดดังมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1. ผลต่อรูปร่างของเม็ดเลือดขาว⁽³⁰⁾

ซ้อนจากยาเคมีบำบัดที่ทำให้เกิดไข้มากกว่า 38°C จากการลดต่ำลงของเม็ดเลือดขาว neutrophils น้อยกว่า 0.50×10^9 /ลิตร (secondary prophylaxis) จากยาเคมีบำบัดครั้งก่อน เท่ากับ 0, 6, 18 และ 12 ตามลำดับ (รูปที่ 2) พบว่าเม็ดเลือดขาวระยะ myelocytes เป็นระยะอ่อนของเม็ดเลือดขาว neutrophil ที่สุดที่ตรวจพบด้วยกล้องจุลทรรศน์ การตรวจด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์เลือดอัตโนมัติพบว่าเครื่องมือมีความไวในการตรวจหาเม็ดเลือดขาว neutrophils ระยะตัวอ่อนเท่ากับร้อยละ 100 โดยไม่พบผลลบถว (false negative) แต่พบผลลบถว



รูปที่ 2. ผลของ rhG-CSF แบบ secondary prophylaxis ต่อเซลล์เม็ดเลือดขาว ก่อนระหว่างและหลังการฉีดยา

(false positive) ของการตรวจร้อยละ 23 และพบความจำเพาะของการตรวจ (specificity) ร้อยละ 54.8

2. ผลต่อเอนไซม์ alkaline phosphatase⁽³⁰⁾

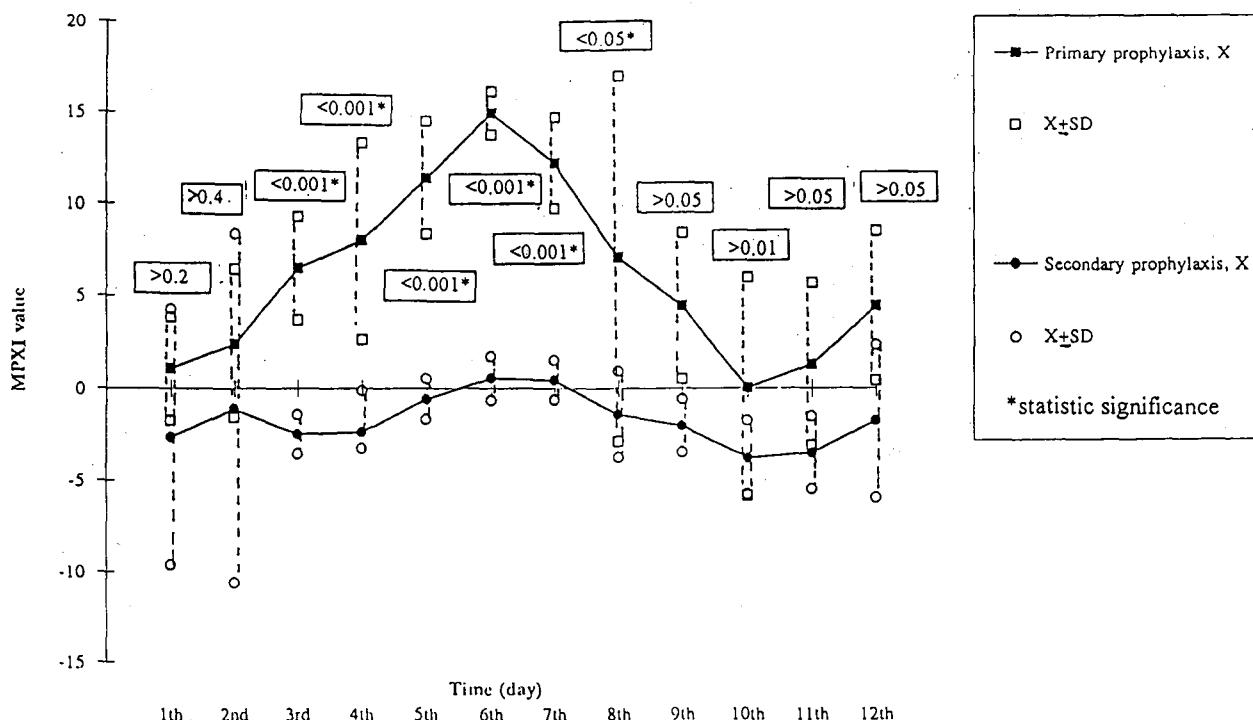
คณะผู้วิจัยได้ศึกษาผลของ rhG-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่าง ๆ ที่ไม่ใช่มะเร็งเม็ดเลือดขาว พบว่าระดับของเอนไซม์แตกต่างกันตั้งแต่ 28-78 U โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 42 ซึ่งถือว่าอยู่ในระดับปกติ Teshima⁽³¹⁾ และ Sato⁽³²⁾ พบว่าระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase ขึ้นอยู่กับขนาดของ rhG-CSF ที่ใช้ ดังนั้นแสดงว่า Figrastim ขนาด 5 mg/กิโลกรัม/วัน หรือ Lenograstim ขนาด 2 mg/กิโลกรัม/วัน ซึ่งเป็นขนาดที่ใช้ทั่วไปในประเทศไทยในการฉีดป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด ยังไม่มีผลพอกที่จะกระตุ้นการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ดังกล่าว

ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับ rhG-CSF จะมีการเพิ่มของเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดชนิด neutrophils และในรายที่ได้รับ granulocyte-macrophage colony-stimulating factor จะกระตุ้นการสร้างเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาวทั้งชนิด neutrophil และ monocyte/macrophage ในกรณีหลังจะมีลักษณะรูปร่างที่ตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์คล้ายคลึงกับปฏิกิริยา leukemoid และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว โดยเฉพาะชนิดที่เรียกว่า chronic myelogenous leukemia (CML)⁽³³⁾ วิธี

หนึ่งที่อาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้คือ การตรวจระดับของเอนไซม์ alkaline phosphatase ระดับ leucocyte alkaline phosphatase จะปกติหรือเพิ่มขึ้นในปฏิกิริยา leukemoid ส่วนในโรคมะเร็ง CML จะมีระดับเอนไซม์ปกติ สำหรับผลการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ดังกล่าวข้างต้นพบว่าขนาดของ rhG-CSF ที่ใช้ในผู้ป่วยไม่มีผลต่อระดับเอนไซม์ leucocyte alkaline phosphatase⁽³⁰⁾

3. ผลต่อเอนไซม์ myeloperoxidase⁽³⁴⁾

คณะผู้วิจัยได้ศึกษาผลของ rhG-CSF ต่อหน้าที่ของเม็ดเลือดขาว โดยวัดค่าของเอนไซม์ myeloperoxidase ด้วย flow cytochemistry blood autoanalyzer เป็นค่าเฉลี่ย mean peroxidase index (MPXI) ในผู้ป่วยมะเร็ง 15 รายที่ไม่ใช่มะเร็งเม็ดเลือดขาว ที่ได้รับการฉีดยา rhG-CSF ป้องกันการตกต่ำของเม็ดเลือดขาวหลังได้รับยาเคมีบำบัด จากการศึกษาพบว่าถึงแม้ rhG-CSF สามารถกระตุ้นให้มีการสร้างเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นได้ถึง 15 เท่า ระดับเฉลี่ย MPXI เพิ่มขึ้นจากระดับก่อนฉีดยา rhG-CSF เท่ากับ 1.1 (± 2.8) กลายเป็น 6.5 (± 6.8) $p < 0.05$ และพบว่าค่า MPXI เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้ rhG-CSF แบบ primary prophylaxis มากกว่าการให้แบบ secondary prophylaxis (รูปที่ 3) การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ MPXI และปริมาณเม็ดเลือดขาว



รูปที่ 3. การเปลี่ยนแปลงของค่า myelo peroxidase index (MPXI) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา rhG-CSF

neutrophil จากการฉีดยา rhG-CSF อาจเป็น biomarker ซึ่งใช้วัดประสิทธิภาพของการรักษาด้วย rhG-CSF

ความรู้จากวิชาอนุชีววิทยา โมเลกุลและพันธุวิศวกรรมศาสตร์ ได้เอื้ออำนวยให้สามารถผลิตโปรตีนชนิดต่าง ๆ มาใช้ทางการแพทย์ได้ rhG-CSF เป็นตัวอย่างของความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ เป็นการผสมผสานความรู้จากห้องปฏิบัติการนำมาสู่การประยุกต์ใช้รักษาผู้ป่วยทางคลินิก การทราบถึงกลไกการควบคุมการสร้างเม็ดเลือดที่ไขกระดูก โดย hematopoietic growth factors ชนิดต่าง ๆ และ genes ที่ควบคุม ทำให้สามารถผลิตสารเหล่านี้ในปริมาณที่มากเพียงพอที่จะใช้เป็นยารักษาได้ในปัจจุบันนี้ นอกจากจะมียา rhG-CSF ที่ใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งและโรคอื่น ๆ ที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำแล้ว ยังมี erythropoietin ซึ่งเป็น growth factor ที่ทำหน้าที่กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง ใช้รักษาภาวะโลหิตจางจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง และผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (AIDS) ในอนาคตอันใกล้

นี้จะมียากระตุ้นการสร้างเกร็ดเลือดที่เรียกว่า thrombopoietin ซึ่งในขณะนี้อยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยในมนุษย์ถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาดังกล่าว ผู้ป่วยมะเร็งจำนวนไม่น้อยเกิดภาวะเกร็ดเลือดต่ำจากยาเคมีบำบัดหรือจากสาเหตุอื่น ๆ ทำให้ไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ การมียาต่างๆ เหล่านี้ทำให้แพทย์ผู้รักษามีความสะดวกมากขึ้นในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องเม็ดเลือดต่ำ ตลอดจนสามารถให้ยาเคมีบำบัดในขนาดที่เหมาะสมตรงเวลาในผู้ป่วยแต่ละรายและสามารถป้องกันและผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดต่อไขกระดูก การที่ผลข้างเคียงของการรักษาโรคมะเร็งลดลงจากการใช้ growth factors ร่วมกับยาเคมีบำบัด และมียาใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งมากขึ้น อาจช่วยให้ผลการรักษาโรคมะเร็งดีขึ้น ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นในระหว่างการรักษา และอาจส่งผลให้อัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งรวมทั้งอัตราการหายขาดจากโรคมะเร็งหลังการรักษาเพิ่มสูงขึ้นต่อไปในอนาคต ในขณะนี้ทางหน่วย Medical Oncology ร่วมกับภาควิชา

เวชศาสตร์ชั้นสูงตร และภาควิชาเภสัชวิทยา ได้ศึกษาการใช้ hematopoietic growth factors ชนิดอื่นๆ ทางคลินิกและห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การใช้ erythropoietin ในการรักษาภาวะซีดจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง และการใช้ granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ในการป้องกันและรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด ข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษาเหล่านี้จะนำไปประยุกต์ใช้ในการพัฒนาวิธีการรักษาโรคมะเร็งให้มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นต่อไป

อ้างอิง

1. Voravud N. Principles of Chemotherapy. In: Sutaparuk S, ed. Rationales of Drug Use in Medical Practice. Bangkok: Unity Publication, 1996:1-44.
2. Sculier JP, Weerts D, Klastersky J. Causes of death in febrile granulocytopenic cancer patients receiving empirical antibiotic therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1984 Jan;20 (1):55-60
3. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, Sternberg C, Wong G, Grous J, Yagoda A, Fain K, Moore MA. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988 Jun 2;318 (22):1414-22
4. Hollingshead LM, Goa KL. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rG-CSF). A review of its pharmacological properties and prospective role in neutropenia conditions. *Drugs* 1991 Aug;42 (2):300-30
5. Bronchud MH, Scarffe JH, Thatcher N, Crowther D, Souza LM, Alton NK, Testa NG, Dater TM. Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small-cell lung cancer 1987;56 (6): 809-13. *Br J Cancer* 1987 Dec;56(6):809-13
6. Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, Chazin VR, Bruszewski J, LuH. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factors: Effects on normal and leukemic myeloid myeloid cells. *Science* 1986 Apr 4;232 (4746):61-5
7. Kubota N, Orita T, Hattori K, Oh-eda M, Ochi N, Yamazaki T. Structural characterization of natural and recombinant human granulocyte colony-stimulating factors. *J Biochem* 1990 Mar;107(3):486-92
8. Fukuda M, Sasaki H, Fukuda MN. Erythropoietin metabolism and the influence of carbohydrate structure. In: Baldamus CA, Scigalla P, Wiczorek L, Koch KM., eds. *Erythropoietin: from Molecular Structure to Clinical Application*. Basel: Karger, 1989:78-89
9. Cebon J, Nicola N, Ward M, Gardner L, Dempsey P, Layton J, Duhrsen U, Burgess AW, Nice E. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor from human lymphocytes: the effect of glycosylation on receptor binding and biological activity. *J Biol Chem* 1990 Mar 15;265(8):4483-91
10. Kishita M, Motojima H, Oh-eda M, Kojima T,

- etal. Stability of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in serum. Clin Report 1992;26:221
11. Nissen C, Dalle Carbonare V, Moser Y. In vitro Comparison of the biological potency of glycosylated versus non-glycosylated rhG-CSF. Drug Investi 1994 Jun; 7 (6): 346-52
 12. Decleva E, Cramer R, Zabucchi G, Glycosylation improves the priming effect exerted by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lenograstim) on human neutrophil superoxide production Int J Tissue React 1995;17(5-6):191-8
 13. Hoglund M, Bengtsson M, Cour-Chabernaude V, Dabouz-Harrouche F. Glycosylated rHu G-CSF is more potent than non-glycosylated rhU G-CSF in mobilization of peripheral blood progenitor cells (PBPC) in healthy volunteers. Blood 1995;56:464
 14. Watts MJ, Addison SG, Long SG, Hartley S, Warrington S, Boyce M, Linch DC. Crossover study of the haematological effects and pharmacokinetics of glycosylated and non-glycosylated G-CSF in healthy volunteers. Br J Hematol 1997 Aug;98(2):474-9
 15. Voravud N, Sriuranpong V, Nithipaijit N, Charuruk N. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factors (rhG-CSF) in primary prevention of chemotherapy-induced neutropenia. Chula Med J 1995 May;39(5):361-72
 16. Voravud N, Sriuranpong V, Nithipaijit N, Charuruks N. Non-glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) treatment for patients with febrile neutropenia following chemotherapy. Chula Med J. 1995 Feb; 39(2):107-18
 17. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors:evidence-based, clinical practice guide- lines. J Clin Oncol 1994 Nov;12(11):2471-508
 18. American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1996. Jun: 14(6); 1957-60
 19. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-met HuG-CSF): the the first 10 years. Blood 1996 Sep 15; 88(6):1907-29
 20. Voravud N, Granulocyte Colony-Stimulating Factor Biologic and Clinical Application. In: Maireung P, ed. Update in Internal Medicine. Faculty of Medicine, Khonkaen University, 1993:152-65
 21. Martha E. Vincent MaryAnn Foote, and George Morstyn, Phrmacology of filgrastim (r-methuG-CSF), In: Morstyn G, Dexter M, eds. Filgrastim (r-metHuG-CSF) in Clinical Practice. George Morstyn, T. Micheal Dexter. New York: Marcel Dekker, 1994:35-50

22. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966 Feb;64(2):328-40
23. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993;29A(3):319-24
24. Crawford J, Ozer H, Stoller R., Johnson D, Lyman G, Tabbara I, Kris M, Grous J. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991 Jul 18;325(3):164-70.
25. Pettengell R, Gurney H, Radford J, et al. Granulocyte colony stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* Sept 15;80(6):1430-6
26. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-lined, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994 Oct 1;121(7):492-501.
27. Mayordoma JI, Rivera F, Diaz-Puente MT, Laines P. et al. Improving treatment of chemotherapy induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *J Natl Cancer Inst* 1995 June 7;87(11):803-8
28. Mayordomo JI, Rivera F, Dias-Puente MT. Decreasing morbidity cost of treating febrile neutropenia by adding filgrastim (r-med Hug-CSF) and GM-CSF to standard antibiotic therapy: results of a randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:437
29. Green JA, Treillelt V., Manegold C. G-CSF with CDE chemotherapy in small cell lung cancer: interim results from a randomized, placebo-controlled trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:243
30. Charuruks. N, Krailadsiri P, Voravud N. Leucocyte alkaline phosphatase activity and peripheral changes of granulocyte following administration of granulocyte colony-stimulating factor. *J Med Assoc Thai* 1996 Dec;79(12):801-7
31. Teshima T, Shibuya T, Harada M, Akashi K, Taniguchi S, OKamura T, Niho Y. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor suppresses induction of neutrophil alkaline phosphatase synthesis by granulocyte colony-stimulating factor. *Exp Hematol* 1990 May;18(4):316-21
32. Sato N, Takatani O, Koeffler HP, Sato H, Asano S, Takaku F. Modulation by retinoids and interferons of alkaline phosphatase activity in granulocytes induced by granulocyte colony-stimulating factor. *Exp Hematol* 1989 Mar;17(3):258-62
33. Sato N, Mori M, Oshimura M, Ueyama Y, Miwa

T, Ohsawa N, Kasaka K, Asano S. Factor(s) responsible for the increase in alkaline phosphatase activity of postmitotic granulocyte from normal individuals and patients with chronic myeloid leukemia. Blood 1982 Jan;59(1):141-7

34. Charuruks N, Voravud V, Sriuranpong P. MPXI and early neutrophilia: new potential therapeutic biomarkers for recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. J Clin Lab Anal 1998;12:41-6