

งานประชุมวิชาการและการประชุมใหญ่ประจำปี 2567

สมาคมมะเร็งวิทยาไทย ร่วมกับ บริษัท แอคคอร์ด เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด

เสนอบันทึกรายการบรรยายพิเศษ เรื่อง

THE ADVANTAGE OF PREMEDICATION : THE POWER OF ANTI-EMETIC DRUG & G-CSF

วันที่ 6 กันยายน 2567 | ณ โรงแรมเชอราตัน หัวหิน รีสอร์ทแอนด์สปา



ผู้ดำเนินการบรรยาย

พศ.พ.ว. ฉลอง ชิวกรียงไกร

ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่



ผู้บรรยาย

รศ.พญ. โอรีน เรืองขจร

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

The Advantage of Premedication: The Power of Anti-emetic Drug & G-CSF

รศ.พญ. โอรีน เรืองขจร

อาการไม่พึงประสงค์จากยาเคมีบำบัดที่พบได้ เรียงตามลำดับนับตั้งแต่เริ่มรับยาภายใน 24 ชั่วโมงแรก คือ acute emesis และหากเกิดในช่วง 2-5 วัน เรียกว่า delayed emesis การกดการทำงานของไขกระดูก (myelosuppression) มักจะพบได้ในช่วงวันที่ 7-14 หลังได้รับยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงจากการรับยาเคมีบำบัดอื่นๆ อีก เช่น เยื่ออักเสบ (mucositis) ผมร่วง (hair loss) โรคมะเร็งอย่างอื่น (secondary malignancy) ในวันนี้จะพูดในเรื่องของการใช้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (CINV) และการใช้ยาป้องกันภาวะ febrile neutropenia (FN)

หากสงสัยภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด แพทย์จำเป็นต้องทำการวินิจฉัยหาสาเหตุอื่นด้วย คือ Bowel obstruction, Opioid drugs, Brain metastasis และ Electrolytes imbalance เช่น hypercalcemia จากผลการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งมักมีความกลัวหรือวิตกกังวลเมื่อต้องเข้ารับยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น ได้แก่ ผมร่วง, ภาวะคลื่นไส้อาเจียนจากยาเคมีบำบัด (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV), อาการอ่อนเพลีย (fatigue), เบื่ออาหาร (appetite), น้ำหนักลด (weight loss), ภาวะกดการทำงานของไขกระดูก, การติดเชื้อ (infection) และความเจ็บปวด (pain) ซึ่งอาจจะส่งผลต่อความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยได้

CINV สามารถแบ่งได้เป็น 3 รูปแบบหลัก^{1,2} คือ

- Acute emesis คือ เกิดการอาเจียนภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยาเคมีบำบัด โดยมีกลไกที่เกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาท serotonin
- Delay emesis คือ เกิดการอาเจียนหลังจาก 24 ชั่วโมงถึงภายใน 5 วันแรกหลังได้รับยาเคมีบำบัด โดยเกิดจากหลายกลไก ได้แก่ adrenal hormones, substance P, NK1, disruption of blood-brain barrier, GI motility, dopamine และ histamine
- Anticipatory emesis คือ เกิดการอาเจียนก่อนที่จะได้รับยาเคมีบำบัด โดยเกิดจาก psychological effect

นอกจากนี้ การที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดและได้รับยาป้องกันการอาเจียนที่เหมาะสมแล้วยังเกิดการอาเจียน จะเรียกว่า breakthrough emesis และกรณีผู้ป่วยได้รับยาป้องกันการอาเจียนแล้วและได้ rescue therapy แต่ที่ยังมีการอาเจียนอยู่ จะเรียก refractory emesis

ส่วนสำคัญภายในสมองที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการอาเจียน (chemoreceptor trigger zone) หรือ vomiting center คือส่วนของ area postrema ที่อยู่ใน medulla oblongata รวมถึง enterochromaffin cells บริเวณผนังเยื่อทางเดินอาหาร (gastrointestinal mucosa) ที่มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้น

การอาเจียน โดยความรุนแรงของการอาเจียน (grading) พิจารณาได้จากจำนวนครั้งของการอาเจียน³ ดังนี้

- Grade 1: มีอาการอาเจียน 1-2 ครั้ง
- Grade 2: มีอาการอาเจียน 3-5 ครั้ง หรือจำเป็นต้องได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก
- Grade 3: มีอาการอาเจียนอย่างน้อย 6 ครั้ง หรือจำเป็นต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล

- Grade 4: มีอาการอาเจียนรุนแรงที่เป็นอันตรายถึงชีวิต (life-threatening)
- Grade 5: เสียชีวิต

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด CINV แบ่งได้เป็นปัจจัยด้านตัวผู้ป่วยเอง (patients' factor) และชนิดของยาเคมีบำบัด (chemotherapeutic factor) โดยปัจจัยที่เกิดจากตัวผู้ป่วยเอง⁴ ได้แก่

- เพศหญิง
- อายุน้อยกว่า 50 หรือ 60 ปี ขึ้นกับคำแนะนำของแต่ละองค์กรทางการแพทย์
- ไม่ดื่มแอลกอฮอล์
- มีภาวะวิตกกังวล
- นอนน้อยกว่า 7 ชั่วโมง
- เคยมีประวัติ morning sickness หรือ motion sickness
- เคยมีประวัติ CINV มาก่อนในการได้รับยาเคมีบำบัดรอบก่อนหน้า

ดังนั้น หากผู้ป่วยได้รับยาป้องกันการคลื่นไส้อาเจียนที่เหมาะสมและเพียงพอใน cycle แรกของการได้รับยาเคมีบำบัด จะสามารถช่วยป้องกัน CINV เมื่อได้รับยาเคมีบำบัดในรอบถัดๆ มาได้ดียิ่งขึ้น ในทางตรงกันข้าม หากไม่สามารรถป้องกันการอาเจียนในรอบแรกได้อย่างมีประสิทธิภาพ ความเสี่ยงในการเกิด CINV เมื่อผู้ป่วยรับยาเคมีบำบัดในรอบถัดมาก็จะสูงมากขึ้น

หากผู้ป่วยไม่ได้รับยาป้องกันการอาเจียน จะแบ่งกลุ่มยาเคมีบำบัดในรูปแบบฉีด (IV form) ตามความเสี่ยงในการทำให้เกิด CINV ออกเป็น 4 กลุ่ม^{3,4,5} ดังนี้

- High-emetic-risk chemotherapy (HEC) คือ เมื่อรับยาเคมีบำบัดจะทำให้เกิดอาเจียนมากกว่าร้อยละ 90 เช่น cisplatin, carboplatin AUC \geq 4-5, cyclophosphamide \geq 1.5 g/m², doxorubicin \geq 60 mg/m², ifosfamide \geq 2 g/m², adriamycin and cyclophosphamide เป็นต้น
- Moderate-emetic-risk chemotherapy (MEC) คือ เมื่อรับยาเคมีบำบัดจะทำให้เกิดอาเจียนร้อยละ 30-90 เช่น carboplatin AUC \leq 3, cyclophosphamide $<$ 1.5 g/m², daunorubicin, epirubicin, ifosfamide $<$ 2 g/m² เป็นต้น
- Low-emetic-risk chemotherapy (LEC) คือ เมื่อรับยาเคมีบำบัดจะทำให้เกิดอาเจียนร้อยละ 10-30 เช่น docetaxel, etoposide, 5-Fluorouracil, gemcitabine, methotrexate, paclitaxel เป็นต้น
- Minimal emetic-risk chemotherapy (minimal EC) คือ เมื่อรับยาเคมีบำบัดจะทำให้เกิดอาเจียนน้อยกว่าร้อยละ 10 เช่น bleomycin, bevacizumab, trastuzumab เป็นต้น

สำหรับยาเคมีบำบัดหรือยาฆ่าเชื้อในแบบรับประทาน (oral form) จัดแบ่งความเสี่ยงในการเกิด CINV ได้ 2 กลุ่มดังนี้

- Moderate-to-high emetic risk: lenvatinib, olaparib, niraparib, rucaparib
- Minimal-to-low emetic risk: capecitabine, etoposide, lapatinib, gefitinib, pazopanib, nintedanib, sunitinib

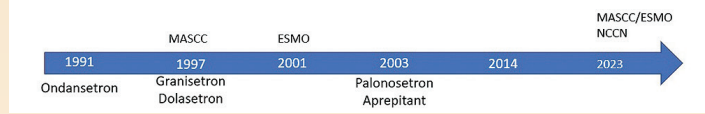
HEC >90%	MEC >30 to 90%	LEC 10 to 30%	Minimal EC <10%
Cisplatin	Carboplatin	Docetaxel	Bleomycin
Carboplatin AUC ≥4 ^{NCCN}	Cyclophosphamide <1.5 g/m ²	Etoposide	Vins
Carboplatin AUC ≥5 ^{ASCO, ESMO}	D Daunorubicin	5-FU	Bevacizumab
Cyclophosphamide ≥1.5 g/m ²	Epirubicin	Gemcitabine	Pembrolizumab
Doxorubicin ≥60 mg/m ^{2DFI}	Doxorubicin < 60 mg/m ^{2DFI}	Methotrexate	Durvalumab
Ifosfamide ≥2 g/m ^{2DFI}	Ifosfamide <2 g/m ^{2DFI}	Mitomycin	Atezolizumab
AC combinations	Trabectedin	Paclitaxel	Cemiplimab
Carmustine	Idarubicin	Paclitaxel nab-albumin	Nivolumab
Dacarbazine	Irinotecan	PLD	Dostarlimab
Streptozocin	Oxaliplatin	Topotecan	Ipilimumab
		Cetuximab	Rituximab
		Mirvetuximab-soravtansine	Trastuzumab
		Tisotumab-vedotin	
	Lenvatinib	Capecitabine	Etoposide
	Olaparib	Niraparib	Pazopanib
	Rucaparib		Lapatinib
			Sunitinib
			Gefitinib

ASCO 2020, MASCC/ ESMO 2023, NCCN 2024
Dana-Faber cancer institute/ Brigham and Women's Hospital 2023

ยาที่ใช้ในการป้องกันการอาเจียนแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มหลักดังนี้

- High therapeutic index ได้แก่ ยากลุ่ม 5-HT₃ RA, corticosteroids, NK1-RA, olanzapine
 - Lower therapeutic index ได้แก่ ยากลุ่ม dopamine antagonist เช่น metoclopramide
 - Adjuvant drugs ได้แก่ ยากลุ่ม benzodiazepines (lorazepam, diazepam), antihistamine (diphenhydramine, famotidine), herbs (ginger, peppermint)
- 5-HT₃ RA ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) ได้แก่ ondansetron, dolasetron, granisetron และ palonosetron โดย palonosetron (PALSET[®]) เป็น second-generation 5-HT₃ RA ที่มี affinity สูงและมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ยาวนานถึง 40 ชั่วโมง ในขณะที่ ondansetron และ granisetron มีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 4 และ 9 ชั่วโมง ตามลำดับ การที่ palonosetron มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานเพราะ มีคุณสมบัติเป็น receptor internalization ทำให้การถูกทำลายของตัวยาลดลง จึงมีประโยชน์ในเรื่องของการป้องกัน delayed emesis นอกจากนี้ palonosetron ยังออกฤทธิ์แบบ receptor signaling cross-talk กับ NK1 receptor ช่วยเสริมการออกฤทธิ์ต้านอาเจียน รูปแบบยา palonosetron มีในรูปแบบฉีด ขนาด 0.25 mg และรับประทาน ขนาด 0.5 mg

5-HT ₃ RA	Half life (hr)	Dose (mg)
Ondansetron (Zofran, Onsia)	4	oral 12-24 or iv 8-16*
Dolasetron (Anzemet)	7.5	oral/iv 100
Granisetron (Kytril)	9	oral 2 or iv 1
PALonosetron	40	iv 0.25** oral 0.5



Corticosteroids ที่นิยมใช้ใน CINV เช่น IV/oral dexamethasone หรือ IV/oral methylprednisolone โดยขนาดที่ใช้จะขึ้นอยู่กับยาเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับว่าจัดอยู่ใน HEC หรือ MEC

สำหรับยาในกลุ่ม NK1 RA ได้แก่ aprepitant, fosaprepitant, casopitant, rolapitant การบริหารยาและขนาดที่ใช้ขึ้นกับตัวยานี้ เช่น aprepitant ในวันแรกใช้ 125 mg (oral) ตามด้วย 80 mg ในวันที่ 2 และ 3 หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด หรือ aprepitant ในรูปแบบ IV form ขนาด 130 mg ในวันที่ได้รับยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ยังมีการใช้แบบ combination ของ 5-HT₃ RA และ NK1 RA ได้แก่ netupitant 300 mg ร่วมกับ palonosetron 0.5 mg ในรูปแบบรับประทาน และ fosnetupitant 235 mg ร่วมกับ palonosetron 0.25 mg ในรูปแบบฉีด โดยใช้ในวันแรกที่ได้รับยาเคมีบำบัด

จากข้อแนะนำตาม American Society of Clinical Oncology (ASCO) guideline 2020¹ แนะนำการใช้ยาป้องกันภาวะ CINV โดยจำแนกตามความเสี่ยงที่ทำให้เกิดการอาเจียน ดังตารางที่ 1 ซึ่งแนะนำขนาดยา olanzapine ทั้ง 5 และ 10 mg ส่วนยา 5-HT₃ RA ไม่มีบทบาทใน delayed emesis นอกจากนี้ การใช้ NK1 RA ในการป้องกัน delayed emesis ขึ้นกับตัวยานี้และ regimen ที่เลือกใช้ โดยการป้องกัน delayed emesis ในกรณี MEC จะให้ยาป้องกัน CINV ไปถึง day 3 ขณะที่ HEC (รวมถึงยาเคมีบำบัดสูตร AC) จำเป็นต้องให้ยาป้องกัน CINV ไปจนถึง day 4 ส่วนยาเคมีบำบัดกลุ่ม MEC ถ้าเป็นสูตร CBP AUC≥4 ให้ป้องกัน CINV ด้วย NK1 RA

และงด dexamethasone ในการป้องกัน delayed emesis แนะนำการใช้ยา 1 ชนิด ได้แก่ 5-HT₃ RA หรือ dexamethasone ในการป้องกัน acute emesis ในผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด LEC โดยที่ไม่ต้องป้องกัน delayed emesis ในผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด LEC หรือ minimal EC รวมถึง acute emesis ในผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด minimal EC

ตารางที่ 1 แสดงยาที่ใช้สำหรับป้องกันภาวะ CINV ตาม ASCO guideline 2020

Chemotherapy	Acute emesis	Delayed emesis
HEC	5-HT ₃ RA + Dexamethasone 12 mg* + NK1 RA + Olanzapine 10 or 5 mg	Dexamethasone 8 mg* day 2-4 (omit for AC regimen) ± NK1 RA day 2,3 + Olanzapine 10 or 5 mg day 2-4
MEC	5-HT ₃ RA + Dexamethasone 8 mg + NK1 RA if CBP AUC≥4	Dexamethasone 8 mg day 2, 3 (omit for CBP AUC≥4) ± NK1 RA day 2,3
LEC	5-HT ₃ RA or dexamethasone 8 mg	No routine prophylaxis
Minimal EC	No routine prophylaxis	No routine prophylaxis

Remark: CBP=carboplatin,

*If no NK1 RA, adjust dose of dexamethasone to 20 mg (acute emesis) and 16 mg (delayed emesis).

สำหรับคำแนะนำการใช้ยาสำหรับป้องกัน CINV ตามคำแนะนำของ Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society for Medical Oncology (MASCC/ESMO) antiemetic guideline 2023³ สำหรับในกลุ่มยา HEC แนะนำการใช้ยาเพื่อป้องกัน acute emesis และ delayed emesis จำนวน 4 และ 2 ชนิด ตามลำดับ เช่นเดียวกับ ASCO guideline โดย 5-HT₃ RA ที่แนะนำให้ใช้ป้องกัน acute emesis สำหรับ HEC และ MEC เฉพาะ oxaliplatin คือ palonosetron ในการป้องกัน CINV ของยา carboplatin AUC≥5 ให้ NK1 RA รวมด้วยทั้งใน acute และ delayed emesis และไม่จำเป็นต้องให้ steroid ในการป้องกัน delayed emesis สำหรับยาเคมีบำบัด MEC (steroids sparing) นอกจากนี้ ยังแนะนำให้ใช้ยา 1 ชนิด ได้แก่ 5-HT₃ RA หรือ dexamethasone หรือ dopamine RA ในการป้องกัน acute emesis ส่วนในผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด LEC ไม่แนะนำให้ routine prophylaxis เพื่อป้องกัน delayed emesis เช่นเดียวกับผู้ที่ได้รับ minimal EC ก็ได้แนะนำให้ใช้ยาป้องกัน CINV ทั้ง acute และ delayed emesis เช่นเดียวกับ ASCO guideline

สำหรับ National Comprehensive Cancer Network หรือ NCCN guideline ได้แนะนำให้ยาป้องกัน CINV สำหรับ HEC รวมถึง carboplatin AUC≥4 และ regimen AC 1-3 แบบ³ ดังนี้

- **Option A (preferred) ใช้ยาในรูปแบบ combinations ดังนี้**
 - Acute emesis: Olanzapine 5-10 mg PO once plus NK1 RA plus 5-HT₃ RA plus Dexamethasone 12 mg PO/IV once
 - Delayed emesis: Olanzapine 5-10 mg PO daily on day 2-4 plus Aprepitant 80 mg PO daily on day 2,3 (if aprepitant PO is used on day 1) plus Dexamethasone 8 mg PO/IV daily on day 2-4
- **Option B ใช้ยาในรูปแบบ combinations คล้าย Option A โดยเลือกใช้ 5HT-RA ตัว palonosetron จะทำให้งดการใช้ NK1-RA ในช่วง acute emesis และงด dexamethasone ในช่วง delayed emesis ได้ดังนี้**
 - Acute emesis: Olanzapine 5-10 mg PO once plus Palonosetron 0.25 mg IV once plus Dexamethasone 12 mg PO/IV once
 - Delayed emesis: Olanzapine 5-10 mg PO daily on day 2-4
- **Option C ใช้ยาในรูปแบบ combinations คล้าย Option A แต่งด olanzapine ทั้งใน acute และ delayed emesis ดังนี้**
 - Acute emesis: NK1 RA plus 5-HT₃ RA plus Dexamethasone 12 mg PO/IV once
 - Delayed emesis: Aprepitant 80 mg PO daily on day 2,3 (if aprepitant PO is used on day 1) plus Dexamethasone 8 mg PO/IV daily on day 2-4
- **ข้อแนะนำสำหรับการใช้ยาเพื่อป้องกัน CINV กรณีได้รับยาเคมีบำบัดที่จัดอยู่ในกลุ่ม MEC ในรูปแบบ combinations ดังนี้**
 - **Option D ใช้ยาป้องกัน CINV 2 กลุ่มหลัก ในช่วง acute emesis คือ 5HT-RA และ steroids**
 - Acute emesis: 5-HT₃ RA (prefer palonosetron 0.25 mg IV once) plus Dexamethasone 12 mg PO/IV once
 - Delayed emesis: Dexamethasone 8 mg PO/IV daily on day 2,3 หรือ 5-HT₃ RA monotherapy
 - **Option E เสริม olanzapine เป็นยาป้องกันตัว CINV ตัวที่ 3 ในช่วง acute emesis**
 - Acute emesis: Olanzapine 5-10 mg PO once plus Palonosetron 0.25 mg IV once plus Dexamethasone 12 mg PO/IV once
 - Delayed emesis: Olanzapine 5-10 mg PO daily on day 2,3

- Option F เสริม NK1-RA เป็นยาป้องกันตัว CINV ตัวที่ 3 ในช่วง acute emesis
 - Acute emesis: NK1 RA plus 5-HT₃ RA plus Dexamethasone 12 mg PO/IV once
 - Delayed emesis: Aprepitant 80 mg PO daily on day 2,3 (if aprepitant PO is used on day 1) ± Dexamethasone 8 mg PO/IV daily on day 2,3

โดยจะเห็นว่า NCCN แนะนำการใช้ palonosetron เป็น preferred 5-HT₃ RA เพื่อป้องกัน CINV ในช่วง acute emesis และยังสามารรถออกฤทธิ์ครอบคลุมในการป้องกัน delayed emesis รวมถึงมีฤทธิ์เป็น NK1 RA และ steroids-sparing effect จึงมีประโยชน์ในการลดการใช้ยาเหล่านี้ได้ในการป้องกันการอาเจียนจากยาเคมีบำบัดในกลุ่ม HEC

ASCO 2020 vs MASCC/ESMO 2023 vs NCCN 2024			
Chemotherapy	Acute emesis	NCCN 2024	Delayed emesis
HEC, AC CBP AUC ≥4, AC (NCCN)	5HT ₃ -RAs (prefer PAL) + Dexamethasone + NK1-RAs + Olanzapine	4-drugs omit NK1-RA, PAL → omit Dexa omit OLZ → omit OLZ	X Dexamethasone day 2-4 (Omit in AC) +/- NK1-RAs day 2,3 + Olanzapine day 2-4
MEC	5HT ₃ -RAs (prefer PAL for Oxa) + Dexamethasone + NK1-RAs if CBP AUC ≥5	2-drugs, prefer PAL → Dexa or 5HT ₃ PAL + Dexa 12+ OLZ → OLZ	X X ± NK1-RAs* day 2,3
LEC	5HT ₃ -RAs or Dexamethasone or Dopamine-RA	2 drugs + NK1 → ± NK1 ± Dexa	+ Dexa 8mg, omit for CBP AUC ≥4
Minimal EC	No routine prophylaxis		No routine prophylaxis

ตัวอย่าง standing order ของการให้ยาเคมีบำบัด paclitaxel + carboplatin AUC5 ในการรักษามะเร็งรังไข่และมะเร็งปากมดลูก มีการใช้ dexamethasone 20 mg IV + palonosetron 0.25 mg IV (หรือ dexamethasone 12 mg IV + netupitant 300/palonosetron 0.5 mg 1 cap PO) + olanzapine 5 mg 1 tab PO เป็น pre-medication ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดสำหรับป้องกัน CINV โดยให้ home medications เป็น olanzapine 5 mg 1 tab PO hs on day 2-3, dexamethasone 4 mg 1 tab PO bid on day 2-3

กรณีผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดที่มีความเสี่ยงที่จัดอยู่ใน category ที่ต่างกัน เช่น cisplatin (จัดเป็น HEC) + topotecan (จัดเป็น LEC) ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาสำหรับป้องกันภาวะ CINV ในระดับ HEC สำหรับ acute และ delayed emesis

สำหรับผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด regimen BEP (cisplatin+etoposide+bleomycin) ที่ต้องได้รับ 5-HT₃ RA ในช่วง day 1-5 ในการป้องกัน CINV เนื่องจากมีการให้ยา cisplatin ในช่วงดังกล่าว จากการที่ palonosetron มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว จึงสามารถให้ palonosetron วันเว้นวันได้ คือ เฉพาะวันที่ 1, 3 และ 5 ที่ต้องได้รับ cisplatin เท่านั้น

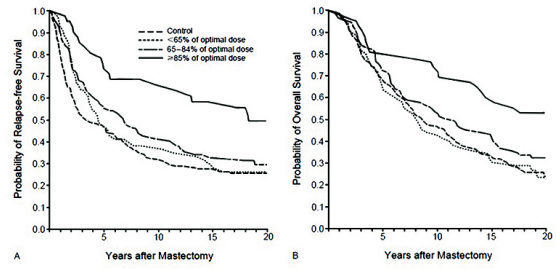
Febrile neutropenia (FN) เป็นภาวะที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต การเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล และส่งผลให้เกิดการบริหารยาเคมีบำบัดไม่เป็นไปตามแผน (chemotherapy disruption) สาเหตุการเกิด FN มากกว่าร้อยละ 90 มีสาเหตุมาจากยาเคมีบำบัดไปทำให้มีระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ (chemotherapy-induced neutropenia, CIN) โดยนิยามที่ใช้วินิจฉัย FN คือ การมีไข้และระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ โดย ASCO และ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ให้นิยามเรื่องไข้ว่าเป็นภาวะที่เมื่อวัดอุณหภูมิทางปากได้ ≥38.3°C หรือ ≥38.0°C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ส่วน The European Society for Medical Oncology (ESMO) และ The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ให้นิยามว่าภาวะที่มีอุณหภูมิมากกว่า 38.3°C หรือมากกว่า 38.0°C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ร่วมกับมีระดับ absolute neutrophil count (ANC) น้อยกว่า 0.5 x 10⁹/L (ASCO, ESMO&EORTC, NCCN) หรือมีแนวโน้มจะต่ำลงน้อยกว่า 0.5 x 10⁹/L ในเวลา 48 ชั่วโมง (ESMO&EORTC, NCCN)^{6, 7, 8}

การศึกษาในมะเร็งเต้านม พบว่า การให้ยาเคมีบำบัดในขนาดที่เหมาะสมหรืออย่างน้อยร้อยละ 85 ของ optimal dose จะช่วยฆ่าเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ และเพิ่ม relapse-free survival รวมถึง overall survival การศึกษาในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) พบว่าการลดขนาดยา CHOP regimen ลงมากกว่าร้อยละ 90 (RDI ≤90%) มีผลลด overall survival ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ การเลื่อนเวลา (delayed) ของการให้ยาเคมีบำบัด anthracycline-based chemotherapy ออกไปมากกว่า 2 รอบ หรือระยะ interval ถูกทำให้ล่าช้าออกไปมากกว่าหรือเท่ากับ 15 วัน จะส่งผลทำให้ progression-free survival ลดลง

สำหรับข้อมูลใน epithelial ovarian cancer (EOC) ที่ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 150 ราย พบว่าสาเหตุหลักในการเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดหรือลดขนาดยาเคมีบำบัด มีสาเหตุมาจาก neutropenia เป็นหลัก โดยขนาดยาถูกปรับลดร้อยละ 52 ประมาณ 1.1 cycle โดยเฉลี่ย แต่การศึกษาดังกล่าวไม่พบความแตกต่างระหว่าง progression-free survival และ overall survival เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ลดขนาดยาและไม่ลดขนาดยาเคมีบำบัดในการรักษา อาจเนื่องจากการศึกษานี้มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย การศึกษาต่อมาใน EOC ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดทั้งแบบ neo-adjuvant และ adjuvant chemotherapy จำนวน 634 ราย การศึกษานี้

มีการปรับลดขนาดยาถึงร้อยละ 15 ซึ่งถือว่าเป็นระดับที่น้อย และไม่มีผลต่อ progression-free survival และ overall survival

≥85% of optimal dose → increase RFS & OS



Bonadonna G et al. Breast cancer and CAF chemotherapy. New Eng J Med 1995

การให้ยาสำหรับ prophylaxis CIN คือ G-CSFs (granulocyte colony-stimulating factors) มี 2 แบบ คือ

1. Primary prophylaxis คือ ให้ยาป้องกันการเกิด neutropenia ก่อนผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก และครั้งถัดมา
2. Secondary prophylaxis คือ การให้ยาเคมีบำบัดไปก่อน แล้วเมื่อผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะเกิด หรือเกิด neutropenia แล้วจึงพิจารณาให้ยาป้องกัน การพิจารณาให้ยาเพื่อป้องกัน CIN ในรอบถัดไป

ความเสี่ยงของผู้ป่วยที่จะเกิดภาวะ CIN เกิดได้จากปัจจัยของผู้ป่วยเอง และปัจจัยด้านสูตรยาเคมีบำบัดดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงความเสี่ยงของผู้ป่วยที่จะเกิดภาวะ CIN^{6, 7, 9, 10}

<ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 65 or 70 yrs • Advanced diseases • Poor performance status • Bone marrow metastasis • Previous CT/RT 	<ul style="list-style-type: none"> • Low BMI < 23 kg/m², dehydration • Low level of CBC, albumin ≤ 3.5 g/L • Alkaline phosphatase > 120, LDH > 400 u/L • Previous FN • Chemotherapy regimens
--	---

โดยแบ่งความเสี่ยงของ chemotherapy regimen ตามสัดส่วนหรือร้อยละของการเกิด FN หากไม่มีการให้ยา prophylaxis ออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้คือ

- High risk (ร้อยละ ≥ 20) ได้แก่
 - Doxorubicin/gemcitabine สำหรับ kidney cancer
 - ICE regimen (ifosfamide, carboplatin, etoposide) สำหรับ Non-Hodgkin lymphoma
 - Topotecan, doxetaxel สำหรับ ovarian cancer
 - MAID regimen (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine), doxorubicin, ifosfamide/doxorubicin สำหรับ soft tissue sarcoma
 - Topotecan สำหรับ small cell lung cancer
 - VeIP regimen (vinblastine, ifosfamide, cisplatin), VIP regimen (etoposide, ifosfamide, cisplatin), TIP regimen (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)
- Intermediate risk (ร้อยละ 10-20) เช่น
 - Cisplatin/topotecan, paclitaxel/cisplatin, topotecan, irinotecan สำหรับ cervical cancer
 - Cisplatin/paclitaxel, cisplatin/vinorelbine, cisplatin/docetaxel, cisplatin/etoposide, carboplatin/paclitaxel, docetaxel สำหรับ non-small cell lung cancer
 - Carboplatin/docetaxel สำหรับ ovarian cancer
 - BEP regimen (bleomycin, etoposide, cisplatin), etoposide/cisplatin สำหรับ testicular cancer
 - Docetaxel สำหรับ uterine sarcoma
 - Low risk (<ร้อยละ 10)

ตามคำแนะนำของ NCCN guideline กรณีผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม high risk ควรได้รับ G-CSFs เป็น primary prophylaxis ในการได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก แต่กรณีผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม intermediate risk ควรพิจารณาการใช้ G-CSFs ขึ้นกับความเสี่ยงของผู้ป่วยดังนี้คือ เคยได้รับยาเคมีบำบัดหรือฉายรังสีมาก่อน, persistent neutropenia, bone marrow involvement by tumor, เพิ่งได้รับการผ่าตัด และ/หรือ มี open wound, liver dysfunction (bilirubin > 2.0), renal dysfunction (creatinine clearance < 50), อายุมากกว่า 65 ปี โดย ESMO & EORTC แนะนำว่าหากได้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม intermediate risk และผู้ป่วยมีอย่างน้อย 1 ปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ให้พิจารณาใช้ G-CSFs เป็น primary prophylaxis ส่วนคำแนะนำของ ASCO guideline นอกจากจะพิจารณาปัจจัยเสี่ยงเช่นเดียวกันแล้ว ยังเพิ่มปัจจัยเสี่ยงในเรื่องของ CVD, infection and HIV infection ร่วมด้วย

สำหรับการให้ G-CSFs เป็น secondary prophylaxis พิจารณาจากการเกิด FN จากการให้ยาเคมีบำบัดรอบก่อน หรือมีการเกิด CIN และส่งผลให้ต้องปรับลดขนาดยา หรือยื้อระยะระหว่างรอบยาเคมีบำบัด จากการให้ยาเคมีบำบัดรอบก่อนหน้า หรือ FN ที่เกิดขึ้นมีผลให้ต้องลดขนาดยาหรือยื้อระยะเวลาในการให้ยาเคมีบำบัดออกไป จำเป็นต้องให้ G-CSFs เป็น secondary prophylaxis

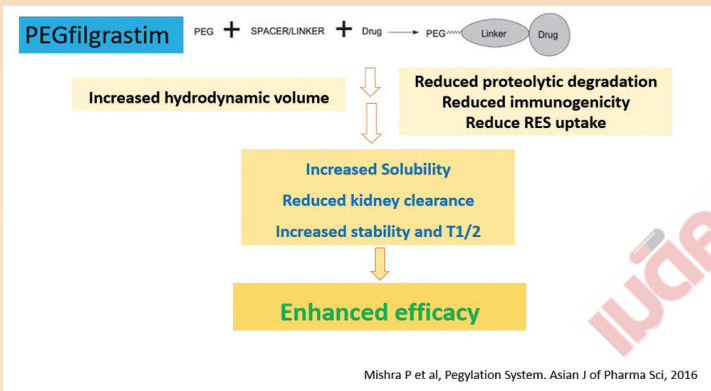
และหากมีการให้ G-CSFs เพื่อ prophylaxis อย่างเหมาะสมแล้วยังเกิด FN ในการให้ยาเคมีบำบัดรอบถัดไป ก็จำเป็นต้องมีการลดขนาดยาหรือเปลี่ยน regimen ในการรักษา

การใช้ G-CSFs ในผู้ที่กำลังเกิด FN กรณีได้ pegfilgrastim ที่ออกฤทธิ์เป็น long-acting เพื่อ prophylaxis มาแล้วจะไม่จำเป็นต้องได้ยาในกลุ่มดังกล่าวเพิ่ม แต่หากได้รับ filgrastim ที่เป็น short-acting ก็ให้พิจารณาให้ใช้ G-CSFs ต่อไป หรือใน MASCC guideline พิจารณาให้ therapeutic G-CSFs ในกลุ่มที่มีโอกาสเสียชีวิตสูงตาม MASCC Febrile Neutropenia Risk Index โดยหาก score < 15 จะมีอัตราการเสียชีวิต > ร้อยละ 40 จำเป็นต้องได้ G-CSFs สำหรับการรักษาระยะ FN¹¹

ยา G-CSFs แบ่งเป็น 2 generations คือ

1st generation G-CSFs ออกฤทธิ์แบบ short-acting ได้แก่ filgrastim ที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น (3.5 ชั่วโมง) โดยขนาดที่ใช้คือ 5 mcg/kg daily บริหารยาทาง subcutaneous จนกว่าจะเกิด neutrophil recovery โดยการปรับขนาดยาตามน้ำหนักผู้ป่วย และติดตามระดับ neutrophil และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ bone pain, headache, fatigue, nausea

2nd generation G-CSFs ออกฤทธิ์แบบ long-acting ได้แก่ pegfilgrastim โดยมีการทำ Pegylation กับโมเลกุลของ filgrastim ทำให้มีข้อดีคือ ช่วยลดการเกิด proteolytic degradation, ลด immunogenicity และลด RES uptake ทำให้ตัวยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานและถูกขับออกจากร่างกายได้ช้า ลดความถี่ในการบริหารยาและมีประสิทธิผลในการรักษามากขึ้น โดยทั่วไประยะเวลาที่ค่า ANC จะเพิ่มขึ้นจากการได้รับยาอยู่ที่วันที่ 9 โดยเฉลี่ย ผู้ป่วยน้ำหนัก 20-120 kg สามารถใช้ 6 mg (0.6 cc) เป็น fixed dose ผิดครั้งเดียว หลังจากให้ยาเคมีบำบัดครบอย่างน้อย 24 ชม.



มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด doxorubicin 60 mg/m² ร่วมกับ docetaxel 75 mg/m² ในรอบที่ 1 และได้รับ filgrastim 5 mcg/kg/day หรือ pegfilgrastim 6 mg ในการป้องกัน FN พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ pegfilgrastim เกิด FN น้อยกว่า คือ ร้อยละ 9 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ filgrastim ที่เกิด FN ร้อยละ 15 และกลุ่มที่ได้รับ pegfilgrastim มีการนอนโรงพยาบาลเป็นระยะเวลาสั้นกว่า (18 วัน) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ filgrastim (31 วัน) และพบว่าทั้ง 2 กลุ่ม มีระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่ทำให้ระดับ ANC > 2,000 อยู่ที่ 9 วัน จึงมี consensus guideline recommendation ถึงความปลอดภัยในการใช้ pegfilgrastim 6 mg เป็น fixed dose ที่มีประสิทธิผลเทียบเท่าการใช้ filgrastim 5 mcg/kg daily เป็นเวลา 11 วัน และหากเป็นยาเคมีบำบัดสูตรที่ split-dose ให้ใช้ pegfilgrastim เมื่อให้ยาเคมีบำบัดชนิดสุดท้ายเป็นเวลา 24 ชั่วโมง เช่น การให้ gemcitabine + docetaxel ให้วันที่ 1 และ 8 ดังนั้นการพิจารณาให้ G-CSFs จะให้ในวันที่ 9 หรือหลังยารวันที่ 8 ครบอย่างน้อย 24 ชั่วโมง

ข้อมูลการศึกษาในรูปแบบ RCT ที่ศึกษาการใช้ pegfilgrastim ใน EOC เปรียบเทียบกับ filgrastim ในผู้ที่ได้ platinum-based chemotherapy ที่มีอายุอย่างน้อย 18 ปี โดยมี ECOG เท่ากับ 0-2 พบว่าจำนวนรอบที่ได้รับยาเคมีบำบัดอยู่ที่ 7 รอบ โดยเฉลี่ย ผลการศึกษาพบว่า รายที่ได้ pegfilgrastim ทุกรอบเกิด FN ร้อยละ 2.7 และ myelosuppression grade 3-4 อยู่ที่ร้อยละ 20 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ filgrastim ที่เกิด FN ร้อยละ 7.8 และ myelosuppression grade 3-4 อยู่ที่ร้อยละ 41 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งกลุ่มที่ได้ filgrastim ในรอบที่ 1 อาจมีการเปลี่ยนมาใช้ pegfilgrastim ในรอบถัดมา ซึ่งหากวิเคราะห์เฉพาะแยกแยะระหว่างรอบที่ผู้ป่วยได้รับ pegfilgrastim เปรียบเทียบกับ filgrastim พบว่าผลการศึกษาไปในทิศทางเดียวกันคือ กลุ่มที่ได้รับ pegfilgrastim เกิด FN, myelosuppression grade 3-4 และ G-CSFs pain น้อยกว่า filgrastim อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากข้อมูล systematic review และ meta-analysis ที่ตีพิมพ์ใน International Journal of Clinical Oncology พบว่า pegfilgrastim มีประสิทธิภาพมากกว่า filgrastim ทั้งเรื่องการลดอัตราการเกิด FN และ pain ที่เป็นผลข้างเคียงของ G-CSFs จึงได้มีการแนะนำให้ใช้ pegfilgrastim single dose เป็น primary prophylaxis

งานวิจัยในส่วนของยาชีววัตถุคล้ายคลึง หรือ biosimilar study ของยา pegfilgrastim ที่เป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน และไม่ได้ใช้ยา tamoxifen, aromatase inhibitors หรือ trastuzumab ที่มี ECOG 0-2 โดยได้รับยาเคมีบำบัดคือ docetaxel 75 mg/m² + doxorubicin 50 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² q 3 wk เป็นเวลา 6 รอบ และได้รับ pegfilgrastim (PEG-Kine, US-Neulasta หรือ EU-Neulasta) ซึ่งมี primary outcome คือ ระยะเวลาของการเกิด severe FN และมี secondary outcome คือ ANC nadir และอุบัติการณ์ของ FN ผลการศึกษาพบว่า ระยะเวลาของการเกิด severe FN ใกล้เคียงกัน เมื่อเปรียบเทียบ pegfilgrastim ทั้ง 3 ยี่ห้อ คือ ระยะเวลาเฉลี่ยที่ประมาณ 1 วัน รวมถึงระดับการเกิด ANC nadir ใกล้เคียงกัน ทั้งจำนวนวัน (ประมาณ 7 วัน) และปริมาณ ANC ต่ำที่สุด รวมถึง day on recovery (ประมาณ 9 วัน) และอัตราการเกิด FN ก็ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จึงเป็นที่มาของการรับรองทั้งจาก US FDA และ EMA ถึงการใช้ pegfilgrastim ในรูปแบบยาชีววัตถุคล้ายคลึง ว่ามีประสิทธิภาพและสามารถ maintain RDI > ร้อยละ 85

Factors	PEG-Kine, N=298	US-Neulasta, N= 147	EU-Neulasta, N = 147
DSN in Cycle 1			
Mean, days	1.6	1.4	1.6
Nadir of ANC			
Day in ANC nadir	7.1	7.1	7.3
Depth of ANC (x10 ⁹ /L)	0.6	0.4	0.4
Day on recovery	9.4	9.5	9.2
FN rate, n (%)			
C1	5.1	4.1	3.4
C2	0	0.7	0
C3	0	0	0.7
C4	0	0	0
C5	0.7	0	0
C6	0	0	0
Overall	5.8	4.8	3.4

Pegfilgrastim injection ขนาด 6 mg/0.6 mL ในรูปแบบ prefilled syringe มีข้อบ่งชี้สำหรับ primary และ secondary prophylaxis FN ซึ่งมีความปลอดภัย มีการออกฤทธิ์ที่ยาวนาน สามารถให้เป็น single fixed dose ในผู้ที่มีน้ำหนัก 20-120 kg โดยบริหารยาทาง subcutaneous ให้ผู้ป่วยหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดตัวสุดท้ายเป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง ทั้งนี้ ในอนาคตจะมี G-CSFs ในรูปแบบ self-injection ที่ผู้ป่วยสามารถบริหารยาเองได้โดยสะดวก

PALonosetron (PALSET®)

- Long-acting
- NK1-RA & Steroids-sparing
- Safety
- Sustain concentration
- Single fixed dose 6 mg/ 0.6 mL
- SC 24 hrs after last date of ChT

Q&A session

Q: การให้ยาเคมีบำบัดที่มี regimen การให้ทุกสัปดาห์ แนะนำการใช้ G-CSFs อย่างไร ?

A: ตัวอย่างการใช้ gemcitabine + docetaxel ให้วันที่ 1 และ 8 การพิจารณาให้ G-CSFs จะให้ในวันที่ 9 หรือ หลังให้ยารวันที่ 8 ครบอย่างน้อย 24 ชั่วโมง กรณีเลือกใช้ pegfilgrastim จะเทียบเท่า 11 daily dose ของ filgrastim จึงอาจจำเป็นต้องรอการให้ยาเคมีบำบัดถัดไป 12 วัน

Q: การให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่ประกอบด้วย paclitaxel + cisplatin หรือ carboplatin ลำดับการให้ยา ก่อนหลังผลต่อการพิจารณาการให้ 5-HT3 RA เช่น palonosetron หรือไม่อย่างไร ?

A: การบริหารยาสูตรนี้ จะให้ paclitaxel ก่อน carboplatin การให้ palonosetron ที่มีค่าครึ่งชีวิต 40 ชม. ก่อนเริ่ม paclitaxel จะมีการออกฤทธิ์ยาวนานมากพอในขณะที่ให้ยา carboplatin ที่กระตุ้นให้เกิด CINV ได้มาก กรณีเป็น cisplatin ที่บริหารยาโดย drip 24 ชม. ผลของยาด้านอาเจียนอาจลดลง อาจแก้ไขโดยลดระยะเวลาการบริหารยา cisplatin ให้สั้นลง (1 mg/min) ยาเพื่อป้องกัน CINV แนะนำให้ตาม standard recommendation หากมี breakthrough emesis จึงค่อยเสริมยากลุ่ม adjuvant drugs เช่น dopamine antagonist เข้าไป

เอกสารอ้างอิง

- Razvi Y, Chan S, McFarlane T, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. Support Care Cancer. 2019;27(1):187-95.
- Jordan K, Gralla R, Jahn F, Molassiotis A. International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. Eur J Pharmacol. 2014;722:197-202.
- Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. ESMO Open. 2024;9(2):102195.
- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38(24):2782-2797.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology: antiemesis. v. 2.2024; 2024.
- Aspro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer. 2011;47(1):18-32.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v111-v118.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 3.2022. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf. Accessed January 27, 2023.
- Hashiguchi Y, Kasai M, Fukuda T, Ichimura T, Yasui T, Sumi T. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in patients with gynecologic malignancy. Anticancer Drugs. 2015;26(10):1054-1060.
- Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2014;90(3):190-199.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000;18(16):3038-3051.