

## 血液生成生長因子的應用

譯者：鍾立民醫師

### 定義

Febrile neutropenia(FNP)是指中性球數目(ANC) < 500/ul 的情況下，腋溫 > 38.5°C 持續一小時以上謂之。

FNP，及其他併發症/死亡的發生率除了急性白血病外，多數標準劑量的化學治療雖然有相當的機率產生白血球低下，但是 FNP、其餘 neutropenic complications 及中性球低下合併死亡的發生率仍是相對偏低(表一)；因此 G-CSF/GM-CSF 並不建議例行性使用。

表一：

白血球低下 (< 1000/ul)	2-28%
中性球低下並發燒(ANC <500/ul)	up to 10-57%
感染 WHO grade 3-4	up to 16%
中性球低下並發燒導致死亡	0-7%

使用 G-CSF/GM-CSF 來預防 FNP 的適應症，唯有在 FNP 的可能性 > 40%，或劑量減低將影響病情預後時考慮投與；通常 G-CSF/GM-CSF 的使用可能會讓 ANC 恢復較快、發燒及感染率下降、或靜脈注射抗生素減少乃至於住院天數縮短；但是感染性死亡率及總存活率則未改變。

### GCSF 使用原則

@ Primary 預防性使用:

由下列原因造成 Reduced marrow reserve (ANC <1500/ul) : Yes[III,C]

: 之前曾接受多次化療

放射治療涵蓋 > 20% marrow preserve

HIV 感染 Yes[II,B]

Performance status 變差

化療後合併嚴重感染 Yes

@ Secondary 預防性使用:

下次化療如果合併感染將有致命危險 Yes

化療劑量調整將低於閾值

化療療程延誤

治療計劃延誤將影響治癒率、無病存活率、總存活率 Yes

@ 針對中性球低下但沒有發燒、感染疑慮患者 No[II,D]

@ 針對中性球低下合併發燒(FNP): 一般患者 No[C]

@ 針對中性球低下合併發燒(FNP): 高危險群

FNP 超過七日 Yes

低血壓、敗血症、肺炎、嚴重黴菌感染

### 治療劑量、投予途徑

在化學治療最後一日結束後 24–72 小時，經皮下或靜脈注射給予 G-CSF 5 ug/kg/day 或 GM-CSF 250ug/m<sup>2</sup>/day，直到 ANC > 10000/ul 且穩定為止。(ESMO)

### 注意事項

接受胸部放射治療的同時給予 G(M)-CSF，將增加併發症及死亡率[I,A]；化學治療前或治療時給予 G(M)-CSF 可能增加嚴重血小板低下的風險。

高危險群患者使用 G(M)-CSF 的原則

急性白血病患者、自體/異體血液幹細胞移植患者的治療，面對 FNP 或其他致命合併症的風險更高。除了自體/異體血液幹細胞移植(含 graft failure)外，急性骨髓性白血病患者診斷時合併 FNP 的發生率約有 35–48%，急性淋巴芽球性白血病患者在誘導治療期間亦有 13–30% FNP 的發生率。而死亡率亦有如下統計資料：自體血液幹細胞移植(0–10%)、異體血液幹細胞移植(25–40%)、Graft failure (80%)、急性骨髓性白血病患者診斷後兩個月內(20–26%)、急性淋巴芽球性白血病患者在誘導治療期間(2–10%)。G(M)-CSF 使用原則如下：(見表二)

自體血液幹細胞移植後使用 G(M)-CSF: 週邊幹細胞移植可使得 ANC 恢復較快，但無其他顯著臨床效益，對一般性風險患者、於臨床試驗外並不建議使用。

異體血液幹細胞移植後使用 G(M)-CSF: 在異體骨髓移植患者的使用是合理的，移植後 5 至 7 天開始投予 5ug/kg/day G-CSF[I,A]即可，臨床效益仍限於 ANC 恢復較快；異體週邊幹細胞移植方面關於 G(M)-CSF 使用的相關資料仍十分有限。

週邊幹細胞的驅動 mobilization：自體週邊幹細胞收集時，hGFs +/- chemotherapy 的效果顯著，可藉由 hGFs 驅動而收集的週邊幹細胞在輸入 recipient 後，ANC 的恢復較輸入 marrow cells 的患者快[I,A]。異體週邊幹細胞移植方面可增加 donor 收取幹細胞時的便利性，而急性 GVHD 發生率不變，同樣的，ANC 的恢復也比輸入 marrow cells 的患者快[I,A]。

表二：

適應症	血液生成生長因子使用與否	臨床效益影響與否
自體骨髓移植	yes	ANC[I],發燒[I,C],感染[I,C],靜脈抗生素使用[I,C]減少;感染死亡率/總存活率不變[I,A]
自體週邊幹細胞移植	no	ANC[I]恢復快;發燒[I],靜脈抗

異體骨髓移植	yes	生素使輸注後用[I],感染死亡率/ 總存活率[L,A] 皆不影響
Graft failure	yes	ANC[L,A]恢復快;其餘不受影響 死亡率稍減[III-IV,B]
急性骨髓性白血病	no	ANC[L,A]恢復快; 感染死亡率 / 總存活率[L,C] 皆不影響
急性淋巴芽球性白血病	yes?	NC[L,A]恢復快; 感染死亡率/ 總 存活率[L,C] 皆不影響

紅血球生成素在癌症患者的應用 ASCO、NCCN 和 ESMO 在這方面尚未有明確的適應症，根據根據 1994 – 1995 三篇在 Blood 發表的相關文章，對於某些癌症患者可考慮 cost – effective 予以選擇性使用。建議如下：

1. 血清 EPO 濃度少於 100 mUs/ml，且經 2 –4 週試用 EPO (150 Us/kg，每週三次) Hb 上升 0.5 g/dL 以上者。
2. 經 2 –4 週試用 EPO，血清 Ferritin 濃度少於 400 ng/ml 者。
3. 經 2 –4 週試用 EPO，reticulocyte count 增加 more than 40000/uL 者。
4. 第一次化療後 Hb 下降 more than 2 g/dL 者。

#### 血小板生成素(介白素 – 11, Neumega)在癌症患者的應用

ASCO、NCCN 和 ESMO 在這方面尚未有明確的適應症，根據 1996 Blood 及 1998 Oncology 兩篇發表的相關文章，在多次化療後血小板數曾低於 20000/uL 者可考慮使用；少數證據顯示 Neumega 可促進 megakaryocyte 分化成熟，臨床上縮短血小板恢復時間，降低血小板輸注需求，但 cost – effective 和相關臨床效益仍待更進一步證實。

#### 參考資料

1. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment- induced neutropenia. N Engl J Med 1993;328:1323-1332
2. ASCO Recommendations for the use of hematopoietic colony- stimu- lating factors:evidenced-based,clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1994; 12:2471-2508,
3. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony stimula- ting factors: evidenced-based,clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2000;18:3558- 3585
4. Henry D, Abels R, Larholt K. Prediction of response to rHuEPO therapy in cancer Patients ( Letter ) Blood 1995;85:1676-78 . Comment on Blood 1994;84:1056-63

5. Cazzola M, Messinger D, Battistel V, et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with MM or NHL : dose finding and identification of predictors of response. Blood 1995;86:4446-53
6. Rubenstein EB, Elting

#### ASCO 2000 Recommendation :沒發燒

除了可以治癒的腫瘤外（如 germ cell tumor, lymphoma, leukemia），在經歷嚴重的 FNP 之後，降低化療劑量需列為治療上的優先考慮。沒有任何報告過的 regimens 能顯示維持治療劑量合併使用 Secondary Prophylaxis 會有較好的 DFS 或總存活率。在缺乏臨床數據或其他必須維持化療劑量強度的理由，醫師仍應對前次治療後發生 FNP 或產生嚴重或較長的 neutropenia 的病人優先考慮降低化療劑量。

#### 2000 Recommendation :發燒

GCSFs 不應常規合併抗生素治療 Uncomplicated Fever 及 neutropenia 的病人。Uncomplicated fever and neutropenia 的定義為：發燒少於 10 天；沒有 pneumonia, cellulitis, abscess, sinusitis, hypotension, multiorgan dysfunction, or invasive fungal infection，雖然研究證實可以減少 neutropenia (<500/ $\mu$ L) 的時間，但臨床上的好處並未隨之增加。

對某些 high-risk 的病人 GCSFs 也許可以考慮使用，但臨床益處仍未被證實。這些病人包括：profound (absolute neutrophil count[ANC]<100/ $\mu$ L) neutropenia, uncontrolled primary disease, pneumonia, hypotension, multiorgan dysfunction (sepsis syndrome), and invasive fungal infection。大於 65 歲及治療後的 lymphopenia 也許也是個危險因子，但仍未被證實。

#### Guidelines for Use of CSFs in Patients With Acute Leukemia and Myelodysplastic syndromes

##### A. Acute Myeloid Leukemia(AML)

2000 Recommendation: 當縮短住院天數的好處已大於 CSF 價錢的考量，CSF 是可以使用的。在最初或重覆的 Induction 化療完成後數天內給予 CSF 可以稍微縮短 neutropenia 的時間。雖然 55 歲以上的病人對 CSF 的使用會有較大的幫助，但實際上對於縮短住院天數及降低嚴重感染的發生率的好處卻是影響輕微且充滿變數。且沒有研究顯示可以改善 complete response rates，或 long term outcome。總之，選擇使用 CSF 時必須在費用，及任何可能縮短住院天數與稍微加速造血功能恢復的好處間取得平衡，如 55 歲以上的老人。現在仍不確定 CSFs 能顯著的加速 ANC 恢復至 100 至 200/ $\text{mm}^3$ 。大部份的病人能恢復到此數值，就足以對抗感染，也能安全的出院。仍無法證實在化療前或同時給予 CSFs 有何益處，

所以仍不建議如此使用。AML in remission 的病人接受 consolidation chemotherapy 後給予 CSFs 似乎可以更顯著的縮短 neutropenia 的時間。雖然對延長 complete response 時間或改善整體存活率並無顯著益處，但是目前的證據顯示完成 consolidation chemotherapy 之後，是建議使用 CSFs 的。

#### B. Myelodysplastic Syndromes

1996 Recommendation: Neutropenia 的病人合併 MDS，使用 CSFs 可以增加 ANC。對這些病人目前仍缺乏證據支持常規，長期，及持續的使用 CSFs。但對部分嚴重 neutropenia 和反覆感染的病人是可以考慮給予 CSFs 的。

2000 Recommendation: 無改變

#### C. Acute Lymphoblastic Leukemia(ALL) (此項為新加入項目)

2000 Recommendation: 建議外最初的 induction 或第一個 postremission course 幾天內開始給予 G-CSF 可以縮短少於 1000/mm<sup>3</sup> ANC 的 neutropenia 時間約一個星期。

但在縮短住院天數及降低感染率方面則無明顯幫助。雖然有研究顯示可以改善 Complete response rate，特別是對老人而言，但是並不能延長 disease-free 及整體存活率。G-CSF 可以跟 corticosteroid/antimetabolite 一起給予，但對延長化療對骨髓抑制的時間則無定論。跟 AML 一樣，CSFs 無法明顯的加速 ANC 回到 100 至 200/mm<sup>3</sup>。ALL 的小孩使用 G-CSF 確實可以稍微減低抗生素的使用及減少住院天數，但扣掉 CSF 的費用能省得錢也不多。成人則無報告。

#### D. Leukemia in Relapse (此項為新加入項目)

2000 Recommendation: 並無足夠的證據能建議到底對於 refractory or relapsed ALL 要不要用 CSFs。雖然可以減低 neutropenia 的時間，但對降低感染率則無幫助，而且可能因此某些 myeloid malignancies 病人反而有反效果發生，因為它同時也有刺激 leukemia 成長的效果而可能降低化療的作用。因此，目前沒有證據證實 CSFs 對 refractory or relapsed myeloid leukemia 有何益處，使用上要靠臨床的判斷，甚至都不要用。

#### Guidelines for Use of CSFs in patients Receiving Concurrent Chemotherapy and

Irradiation 1996 Recommendation: CSFs 不可用於同時接受化療及放射治療的病人。

2000 Recommendation: CSFs 同樣不可用於同時接受化療及放射治療的病人，特別是有包括縱隔腔 (mediastinum) 部位。如果病人未接受化療，但放療的面積較大，如果預期 neutropenia 的時間會很長，則可以考慮使用 CSFs。

Guidelines for Use of CSFs in the Pediatric Population 1996 Recommendation: 沒有足夠關於小孩的數據，因此這些建議也可應用在小孩。但是最佳的劑量則仍未有定論。

2000 Recommendation: 無改變