

## ย่อวารสาร

## Defining the Appropriate Dosage of Folinic Acid After High-dose Methotrexate for Childhood Acute Lymphatic Leukemia That will Prevent Neurotoxicity without Rescuing Malignant cells in the Central Nervous System

Ian J.Cohen, MB, ChB *J Pediatr hematol Oncol* 2004;26:156-163

การรักษา ALL ในเด็กด้วยการให้ Methotrexate มีผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลางได้ เช่น neurotoxicity, white matter change, demyelination, และมีการเปลี่ยนแปลงของระดับ CSF marker การให้ Folinic acid rescue สามารถป้องกันภาวะดังกล่าวได้ การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาว่าการให้ Folinic acid rescue จะสามารถป้องกัน Methotrexate-induced neurotoxicity โดยไม่ลดอัตราการหายขาดของ childhood ALL หรือไม่ มีข้อมูลที่เคยศึกษาแล้วทั้งในแนวที่สนับสนุนและคัดค้านทฤษฎีดังกล่าว จึงมีการทบทวนวารสารเหล่านี้ รวมทั้งติดต่อขอข้อมูลเพิ่มเติมไปยังผู้วิจัยต่างๆ สรุปผลได้ดังต่อไปนี้

ขนาดยาของ Folinic acid rescue ที่เหมาะสมสามารถป้องกันการเกิด neurotoxicity ได้ แม้จะเป็น high-dose methotrexate ก็ตาม โดยขนาดยาที่น้อยที่สุดและปลอดภัยของ Folinic acid rescue ขึ้นอยู่กับขนาดยาของ methotrexate ที่ให้ แต่ไม่เป็นสัดส่วนกัน ถ้าให้ low-dose methotrexate สามารถให้ Folinic acid ในขนาด equimolar dose ได้ ส่วน high-dose methotrexate (มากกว่า 1 กรัมต่อตารางเมตร) จะต้องใช้ Folinic acid เป็นร้อยละ มิลลิกรัม นอกจากนี้ยังขึ้น

อยู่กับระยะเวลาระหว่างการให้ Methotrexate กับการเริ่มให้ Folinic acid rescue ซึ่งมีความสำคัญน้อยกว่า โดย methotrexate ที่ให้ไม่ควรเกิน 42-48 ชั่วโมง เนื่องจากจะพ่นเซลล์ปกติไม่ทัน

จากการศึกษาของ Borsi และคณะ พบว่า การให้ high-dose methotrexate ร่วมกับการให้ Folinic acid rescue ขนาด 158-315 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเหมือนการรักษา osteosarcoma พบว่าการพยากรณ์โรคดีกว่ากลุ่มที่ได้ Folinic acid rescue ขนาด 315-588 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร แต่ relapse rate ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แสดงว่าการให้ Folinic acid ในขนาดสูงไม่ได้พ่นเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวและทำให้อัตราการหายขาดลดลง Folinic acid มีการสะสมในน้ำไขสันหลังได้ แต่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก โดยจากการศึกษาของ Mehta และคณะ พบว่าการให้ Folinic acid rescue ทุก dose ตั้งแต่ dose ที่ 2 เป็นต้นไป ระดับของ Folinic acid จะเพิ่มขึ้นและลดลงอย่างรวดเร็วจนเท่ากับระดับ folinic acid ก่อนให้ จึงไม่รบกวนต่อการให้ CNS prophylaxis นอกจากนี้การให้ Folinic acid ยังสามารถป้องกัน neurotoxicity จาก massive intrathecal overdose ได้ถ้า

ให้ในขนาดที่เพียงพอ ไม่มีการศึกษาที่ยืนยันว่าการให้ Folinic acid หลังการให้ high-dose methotrexate จะไม่มีผลต่อการทำลายเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวและการเริ่ม Folinic acid rescue ซ้ำลงจะไม่เพิ่มการทำลายเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว แต่กลับเพิ่มผลข้างเคียงทางระบบประสาท

การให้ Methotrexate ระดับของยาที่เป็น therapeutic level คือ  $10^6$  mol ซึ่งจำเป็นต้องให้ intravenous Methotrexate 6 กรัมต่อตารางเมตร จึงจะได้ therapeutic level ทุกราย แต่การรักษา Childhood ALL protocol ใช้เพียง 5 กรัมต่อตารางเมตรจึงต้องเพิ่มยาทาง intrathecal route จึงจะเพียงพอ ขนาดของยา folinic acid ที่เหมาะสมหลังให้ high-dose methotrexate จากการทบทวนวารสารต่างๆ แสดงดังตาราง

#### Suggested Folinic Acid Doses After MTX Based on Published Literature

| MTX                     | Folinic acid (total dose) |
|-------------------------|---------------------------|
| 100 mg/m <sup>2</sup>   | 10 mg/m <sup>2</sup>      |
| 1 g/m <sup>2</sup>      | 60 mg/m <sup>2</sup>      |
| 2.5 g/m <sup>2</sup>    | 75 mg/m <sup>2</sup>      |
| 5 g/m <sup>2</sup>      | 105 mg/m <sup>2</sup>     |
| 8 g/m <sup>2</sup>      | 180 mg/m <sup>2</sup>     |
| 5 g/m <sup>2</sup> + IT | 150 mg/m <sup>2</sup>     |

**สุรีย์พร พงษ์เสวลักษณ์**

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย