

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของการใช้ยาเคมีบำบัดสูตร ดีวีดี (Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and reduced-dose dexamethasone) ในการรักษาผู้ป่วย มัลติเพิล มัยอิโลมา ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก รวมถึงผู้ป่วย มัลติเพิล มัยอิโลมา ที่ต้องการรักษาเคมีบำบัดสูตรอื่นๆ ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า: รายงานเบื้องต้น

ลินดา แซ่โจ้ว และ วิเชียร มงคลศรีตระกูล

แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ: วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของการใช้ยา DVd regimen (Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine และ reduced dose dexamethasone) ในการรักษาผู้ป่วย multiple myeloma (MM) ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก รวมถึงผู้ป่วยที่ต้องการรักษา ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าฯ **วิธีการ :** ผู้ป่วยใหม่ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยจำนวน 8 คน และผู้ป่วยเก่าที่ต้องการรักษา 2 คนได้รับเคมีบำบัดสูตร DVd ทุก 4 สัปดาห์ต่อรอบ ผู้ป่วยใหม่ที่มีแผนจะทำการปลูกถ่ายไขกระดูกต่อจะให้ยา 3 รอบ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีแผนปลูกถ่ายไขกระดูกจะให้การรักษา 6 รอบ โดยมีการประเมินผลหลังการให้ที่ 3 และ 6 รอบ **ผลการศึกษา :** ผลการศึกษาในผู้ป่วยใหม่หลังได้ยา DVd 3 รอบ พบการตอบสนองโดยรวม (Complete Response, CR, +Very Good Partial Response, VGPR, + Partial Response, PR) 6/8 คน (75%), CR 1/8 คน (12.5%), VGPR 1/8 คน (12.5%) และ PR 4/8 คน (50%) ภาวะแทรกซ้อนนอกกระบบโลหิตวิทยาที่พบบ่อยได้แก่ การติดเชื้อ 3 คน (37.5%) (ส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อ herpes) รองลงมาคือ peripheral neuropathy และ mucositis สำหรับภาวะแทรกซ้อนทางโลหิตวิทยา ที่พบคือ neutropenia มี 2 คน (25%) เป็น grade 1 และ 2 ส่วนการติดเชื้อที่ผิวหนัง, พิษต่อหัวใจ และ ผื่นรุ่ม พบไม่บ่อย และไม่พบ Palmar-plantar erythrodysesthesia ในผู้ป่วยที่ได้เข้าร่วมวิจัยครั้งนี้ **สรุป :** จากการศึกษาเบื้องต้นพบว่าประสิทธิภาพของ DVd ในการรักษาในผู้ป่วย MM ที่ได้รับวินิจฉัยใหม่ ให้ผลการตอบสนองโดยรวมไม่แตกต่างจาก VAD และข้อดีคือผลข้างเคียงไม่มากกว่า VAD ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่ได้ศึกษาก่อนหน้านี้ แต่มีความสะดวกทำให้ผู้ป่วยสามารถให้การรักษาแบบคนไข้นอกได้ โดยไม่ต้องนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ยา ลดความเสี่ยงในการติดเชื้อจากการใส่ central line และ การรั่วไหลของยา สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่เคยได้รับการรักษาอื่นมาก่อน ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าในกลุ่มผู้ป่วยใหม่ ซึ่งการใช้ร่วมกับยาใหม่ เช่น bortezomib หรือ thalidomide อาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

Key Words : ● Multiple myeloma ● Pegylated liposomal doxorubicin ● DVd

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2551;18:215-22.

โรคมัลติเพิล มัยอิโลมา (Multiple myeloma) เป็นโรคที่เกิดจากการเพิ่มจำนวนที่ผิดปกติของพลาสมา เซลล์ (Plasma cell)

ได้รับต้นฉบับ 1 สิงหาคม 2551 ให้ลงตีพิมพ์ 23 สิงหาคม 2551

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ : นพ. วิเชียร มงคลศรีตระกูล แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 e-mail : mwchean@pmk.ac.th

ในไขกระดูก มักพบในผู้สูงอายุ จัดเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับสองของมะเร็งทางเลือดรองจากมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ซึ่งอุบัติการณ์ทั่วโลกพบ 1.5 ต่อ 100,000 คนในผู้ชาย และ 1.3 ต่อ 100,000 คนในผู้หญิง¹ ผู้ที่เป็นโรคนี้อาจมีพลาสมาเซลล์ มากกว่าคนปกติหลายเท่า จำนวนเซลล์ที่มากขึ้นนี้ทำให้เกิดอาการต่างๆ เช่น อาการปวดกระดูก (60%) เกิดภาวะโลหิตจาง เหนื่อยง่าย ภาวะแคลเซียมใน

เลือดสูงผิดปกติ (20%) ภาวะติดเชื้อง่าย และอาจเกิดภาวะไตทำงานผิดปกติ (25%)² ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับลักษณะโรคของผู้ป่วยแต่ละคน ถ้าอาการของโรคเป็นมาก มักจะเสียชีวิตจากการติดเชื้อส่วนที่พบได้ไม่บ่อย คือ ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทจากภาวะที่เลือดข้นผิดปกติ (Hyperviscosity)³ อัตราเฉลี่ยการมีชีวิตของผู้ป่วยหลังได้รับการวินิจฉัยประมาณ 33 เดือน จากการศึกษาในผู้ป่วย 1,027 คน⁴ อัตรารอดชีวิตที่ 5 ปีของผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสูตรเคมีบำบัดมาตรฐานเท่ากับร้อยละ 29⁵

ปัจจุบันการรักษาโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา มียาเคมีบำบัดที่เป็นที่ยอมรับเป็นมาตรฐาน ได้แก่ melphalan และ prednisolone ทางปาก (MP)⁶ หรือ vincristine และ doxorubicin หยอดทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับ dexamethasone ขนาดสูงโดยการรับประทาน (VAD)^{7,8} การใช้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม alkylating agent เป็นส่วนประกอบ เช่นสูตร vincristine, BCNU, melphalan, cyclophosphamide, และ prednisolone (VBMP)⁹ ให้ผลดีในระดับหนึ่ง คือ ช่วยให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้นและลดความทุกข์ทรมาน แต่มีโอกาสหายขาดต่ำ นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาเคมีบำบัดที่มีขนาดสูงและตามด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกของตนเอง (Autologous stem cell transplantation, ASCT) ซึ่งจะทำได้ต้องขึ้นกับอายุ สภาพร่างกายและความพร้อมของผู้ป่วย ส่วนผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษา (Refractory) หรือผู้ป่วยที่หายแล้วเกิดมีโรคกลับเป็นใหม่ (Relapse) ในปัจจุบันมีการรักษาใหม่ เช่น bortezomib¹¹, thalidomide, lenalidomide

VAD regimen จัดเป็นการรักษามาตรฐานที่ใช้ทั้งในผู้ป่วยอายุน้อย (<65 ปี) ที่ต้องได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกรวมถึงผู้ป่วยอายุมาก (>65 ปี) ที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก เป็นสูตรยาเคมีบำบัดที่สามารถนำมาใช้เพิ่มการตอบสนองทั้งในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยหรือพวกที่ดื้อต่อการรักษา¹¹⁻¹³ โดยมีรายงานอัตราการตอบสนองร้อยละ 55-84 ในผู้ป่วยที่แรกได้รับการวินิจฉัย และ median remission duration 18 เดือน อย่างไรก็ตาม VAD มีข้อเสียที่การบริหารยาที่ต้องใช้การให้ยาทางสายน้ำเกลือต่อเนื่องกันเป็นเวลา 96 ชั่วโมง ในแต่ละรอบ ซึ่งต้องมี central venous line ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ และการรับยาเพิ่มขึ้น และ เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้ รวมถึงภาวะ cardiotoxicity จากผลของยา doxorubicin และผลข้างเคียงของ steroid ขนาดสูง¹³⁻¹⁶ จึงได้มีการพัฒนายาที่ช่วยลดผลข้างเคียงของยาต่อหัวใจ โดยการใช้ pegylated liposomal doxorubicin แทนที่ doxorubicin ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในรูปไลโปโซม ทำให้ยามีค่าครึ่งชีวิตยาวนานขึ้น และอยู่ในกระแสเลือดนานขึ้นสามารถให้ยาโดยใช้เวลา 1-2 ชั่วโมงการบริหารยาง่ายขึ้น และมี

การศึกษาในต่างประเทศว่ายานี้สามารถลดความเสี่ยงต่อภาวะเป็นพิษต่อหัวใจ ภาวะการกดไขกระดูก และภาวะผมร่วง อย่างมีนัยสำคัญ¹⁶⁻²¹

สำหรับงานวิจัยนี้ผู้วิจัยต้องการศึกษาถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัยของการใช้ยาเคมีบำบัดสูตร DVD regimen (Liposomal doxorubicin, vincristine และ reduced-dose dexamethasone) ซึ่งเป็นสูตรยาเคมีบำบัดที่มีการพัฒนามาจากสูตร VAD regimen โดยมีการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของ ยา doxorubicin ให้อยู่ในรูปของไลโปโซม (Pegylated liposomal doxorubicin) และลดขนาดของ dexamethasone (phase II)¹¹ ซึ่งเดิมต้องให้ในสูตร VAD นาน 8-12 วัน แต่ในสูตร DVD จะลดขนาด สเตียรอยด์ให้ผู้ป่วยใน 4 วันแรกในรูปยากิน สามารถเป็น OPD case ได้ และที่สำคัญประสิทธิภาพจากการศึกษาในต่างประเทศ เทียบเท่ากับสูตร VAD regimen (Phase III multicenter RCT)²³ ถ้าเทียบกับสูตร VAD ซึ่งการบริหารยาก่อนข้างยุ่งยากและคนไข้ต้องนอนโรงพยาบาลหลายวัน และผลข้างเคียงจากการได้ยาเคมี doxorubicin ในแง่ผลที่กีดการทำงานของหัวใจจะมากกว่า ได้มีการศึกษาวิจัยในประเทศตะวันตก ที่สามารถนำมาใช้ในมนุษย์ได้อย่างปลอดภัยและยอมรับจากองค์การอาหารและยา ให้ยานี้ใช้ในสูตรการรักษาโรคมะเร็งผู้ป่วยหลายชนิด ได้แก่ โรคมัลติเพิล มัยอีโลมา มะเร็งรังไข่ มะเร็งเต้านม แต่เนื่องจากยานี้เป็นยาใหม่ ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย เช่น ในต่างประเทศผลข้างเคียงที่สามารถพบได้บ่อย เป็นในเรื่องของผื่นที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า (Palmar-plantar erythrodysesthesia) แต่มียาที่ได้ศึกษาว่าจะช่วยลดอุบัติการณ์ดังกล่าว และยังไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายถึงชีวิต ดังนั้นการวิจัยนี้เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของการใช้ยาสูตร DVD regimen ในการรักษาผู้ป่วย มัลติเพิล มัยอีโลมาซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก รวมถึงผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษา ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วิธีการ

การศึกษาเป็นแบบ prospective study โดยมีกลุ่มเป้าหมายคือ ผู้ป่วยโรคมัลติเพิล มัยอีโลมา ที่แรกได้รับการวินิจฉัย (Newly diagnosed) ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปีที่มีแผนการรักษาที่จะปลูกถ่ายไขกระดูกหรืออายุมากกว่า 65 ปีที่ไม่สามารถปลูกถ่ายไขกระดูก หรือผู้ป่วยมัลติเพิล มัยอีโลมาที่ดื้อต่อการรักษาในเคมีบำบัดสูตรอื่นๆ ตั้งแต่ 1 กรกฎาคม 2549 จนถึงธันวาคม 2550 โดยผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกตามเกณฑ์

จะได้รับเคมีบำบัดสูตร Dvd regimen ทุก 4 สัปดาห์ต่อรอบ ผู้ป่วยใหม่ที่ยังวางแผนปลูกถ่ายไขกระดูก จะให้ 3-6 รอบ จากนั้น ประเมินผลที่ 3 รอบ และก่อนที่จะให้ยาครั้งต่อไป หรือ ก่อนที่จะ เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูก ส่วนผู้ป่วยเก่าที่ติดต่อการรักษาหรือ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถปลูกถ่ายไขกระดูก จะวางแผนการให้ 6 รอบ แต่จะมีการประเมินหลังการให้ 3 รอบเช่นเดียวกับผู้ป่วยใหม่

สูตรยา Dvd regimen²² แต่ละรอบประกอบด้วย pegylated liposomal doxorubicin 40 mg/m² ใน 5% DW 250 cc ทางหลอดเลือดดำใน 2 ชั่วโมง วันที่ 1 ร่วมกับ vincristine 1.4 mg/m² ขนาดสูงสุด 2.0 มก.ทางหลอดเลือดดำใน 5 นาที วันที่ 1 ร่วมกับ dexamethasone 40 mg/d x 4 วัน รอบ ละ 28 วัน โดยขนาดของยาจะมีการปรับเปลี่ยนตามการกดของไข กระดูกในผู้ป่วยแต่ละคน มีการให้ G-CSF เป็นยากระตุ้นเม็ด เลือดขาวจะให้ผู้ป่วยในรายที่มีปัญหา เม็ดเลือดขาว ชนิด นิวโตรฟิลต่ำนาน หรือ มีไข้ที่เกิดจากเม็ดเลือดขาวต่ำในการให้ยาครั้ง ก่อนหรือปรับลดขนาดยาเคมีบำบัดลง ให้วิตามิน บี 6 จะให้ใน ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรนี้ เพื่อลดผลข้างเคียงของการ เกิด ผื่นพืพื (Palmar Plantar Erythrodysesthesia) หากผู้ป่วย เกิดผื่นพืพื จะได้รับการรักษาโดยวิตามินบี 6 (200mg/day) จากนั้นค่อยให้ยาต่อ หรือเลื่อนการให้ยา โดยใช้เกณฑ์การ ประเมินผลการรักษาของ International Myeloma Working Group

ผลการวิจัย

ลักษณะของผู้ป่วย

ในช่วงเวลารวม 18 เดือน ของการศึกษา แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ศึกษาในผู้ป่วยรายใหม่ซึ่งได้รับการวินิจฉัยจำนวน 8 คน และผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมัลติเพิลมา ก่อนและ ได้รับการรักษามาก่อน แต่ติดต่อการรักษาต่อยาเคมีบำบัดสูตรอื่น มาแล้ว หรือผู้ป่วยที่หายแล้วมีการกลับเป็นซ้ำของโรค ซึ่งในงาน วิจัยนี้ มีจำนวน 2 คน เนื่องจากในกลุ่มผู้ป่วยเก่าที่ได้เข้าการวิจัย นี้มีจำนวนน้อยกว่าเกณฑ์อาจเนื่องจากการตัดผู้ป่วยที่เคยได้ยา VAD ออกไปทำให้ปริมาณผู้ป่วยที่ได้รับการศึกษาในกลุ่มนี้น้อย และไม่สามารถใช้เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยใหม่ แต่จะศึกษาใน เรื่องของความปลอดภัยและ การตอบสนองของยา เช่นเดียวกัน ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกตามเกณฑ์ ผู้ป่วยได้รับเคมีบำบัด สูตร Dvd ทุก 4 สัปดาห์ต่อรอบ ผู้ป่วยใหม่และเก่า จะมีการ ประเมินหลังการให้ 3 รอบ ได้แจกแจงลักษณะ ของผู้ป่วยที่เข้า รับการศึกษาทั้ง 2 กลุ่มได้ดังนี้ (ตารางที่ 1)

กลุ่มผู้ป่วยใหม่ทั้งหมด 8 คน เป็น เพศชาย 6 คน (75%)

มัธยฐานอายุ 49 ปี (42-70 ปี) สภาพของผู้ป่วยก่อนการรักษา (Performance status) เท่ากับ 0-2 (75%) ระยะของโรคตามการ วินิจฉัยตาม International staging system (ISS) พบ stage III มากที่สุด จำนวน 4 คน (50%) ชนิดของโมโนโคลนอลโปรตีน (Monoclonal protein) ที่ตรวจพบส่วนใหญ่เป็น IgGKappa จำนวน 5 คน (62.5%) อาการและอาการแสดงที่พบในผู้ป่วย ได้แก่ อาการ bone pain พบเป็นอาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาพบ แพทย์ (100%) รองลงมาเป็นปัญหาเรื่องโลหิตจางจากการตรวจ พบ 7 คน (87.5%) แต่ไม่ได้มีอาการทุกคน รองลงมาเป็นปัญหา เรื่อง neuropathy พบ 6 คน (75%) และ hypercalcemia พบ 3 คน (37.5%) อาการอื่นๆ ที่พบในผู้ป่วยแต่ไม่มาก ได้แก่ การ ตรวจพบ organomegaly, renal insufficiency และ hyperviscosity syndrome พบประมาณร้อยละ 12 ของจำนวนผู้ป่วยทั้ง หมด และผลการประเมินหัวใจของผู้ป่วยก่อนการรักษาโดย ประเมินจากค่า left ventricular ejection function (LVEF) ค่ามัธยฐานอยู่ที่ร้อยละ 63.5 (56-75%) รายละเอียดของผู้ป่วย ใหม่ และผู้ป่วยเก่า แสดงไว้ในตารางที่ 1

ผลของการรักษา (ตารางที่ 2)

ผลการรักษาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้แสดง ในตารางที่ 2 หลัง ได้ยา Dvd ไป 3 รอบ ในผู้ป่วยใหม่พบว่า การตอบสนองโดยรวม (3 Partial response) 6/8 (75%), Complete Response และ Very good partial response (CR+VGPR) อยู่ที่ 25%, Partial response (PR) = 50% Stable disease (SD) 12.5% และ Progressive disease (PD) 12.5% สำหรับผู้ป่วยกลุ่มเก่า ไม่มีใครได้ CR หรือ VGPR ผู้ป่วย 1 คนได้ PR อีก 1 คนโรค ลุกลามขึ้น (PD)

ส่วนประเมินการทำงานของหัวใจในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (ตาราง ที่ 2) ในผู้ป่วยกลุ่มใหม่ 7 ใน 8 คน (87.5%) ไม่มีปัญหาเรื่อง LVEF ที่ลดลง มี 1/8 คน (12.5%) ที่มี LVEF ที่ลดลงร้อยละ 10-20 และในผู้ป่วยกลุ่มเก่ามี ปัญหา LVEF ลดลง 1 คน แต่ไม่ เกินร้อยละ 10 ของ baseline เดิม

ส่วนใหญ่หลังได้ยาผู้ป่วยในกลุ่มใหม่จะมี performance status ดีขึ้น 6/8 คน (75%) และไม่มีใครมี performance status เลวลงหลังได้ยา แต่ในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดต่อการรักษามาก่อน หลังได้ยามีผู้ป่วย 1 คนอาการเลวลง มีปัญหาติดเชื้อบ่อย (ตารางที่ 2)

Safety and Adverse events (ตารางที่ 3)

สำหรับภาวะแทรกซ้อนนอกกระบบโลหิตวิทยา ที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อ 3/8 คน ส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อ herpes และ มักมีการติดเชื้อมากกว่า 1 ครั้ง ปัญหา peripheral neuropathy

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

	กลุ่มผู้ป่วยใหม่ 8 ราย	กลุ่มผู้ป่วยเก่า 2 ราย
เพศ ; ชาย/หญิง	6: 2	1:1
อายุ ; ปี (ช่วงอายุ)	49 (42-70)	57.5 (52-63)
Performance status (ECOG) :		
0 - II (%)	7/8 (75)	2/2 (100)
III - IV (%)	1/8 (12.5)	0
Stage (ISS)		
Stage I, II, III (%)	2 (25), 2 (25), 4 (50)	0, 1 (50), 1 (50)
Monoclonal protein		
IgG, IgA (%)	5 (62.5), 2 (25),	1 (50), 0
Kappa, Lamda, Light chain disease (%)	5 (62.5), 3(37.5), 1 (12.5)	1 (50), 1 (50), 1 (50)
Median b2 microglobulin (Range)	6.62 ug/mL (1.3-13.7)	4.55 ug/mL (1.2-7.9)
CBC Median hemoglobin (g/dL)	9.35 (7-13)	9.7 (6.8 -12.6)
Median WBC COUNT (cell/uL)	6,900 (3,700-17,200)	4,695 (2,800-6,590)
Median platelet count(cell/uL)	206,500 (144,000-396,000)	175,000 (124,000-224,000)
Median serum calcium (Range)	9.4 mg/dL (5.9-10.9)	9 mg/dL (8.4-9.6)
Median serum albumin (Range)	3.25 g/dL (2.2-4.5)	3.25 g/dL (3.2-3.3)
Median serum creatinine (Range)	1 mg/dL (0.9-4.7)	1.0 mg/dL (0.9-1.1)
Median Bone marrow plasma cell (%)	30 (15-95)	60 (30-90)
Radiologic abnormalities (%)		
- Pathological fracture	5/8 (62.5)	2/2 (100)
- Lytic lesion	8/8 (100)	2/2 (100)
- Osteopenia	7/8 (87.5)	2/2 (100)
- Plasmacytoma	1/8 (12.5)	1/2 (50)
Signs and symptoms (%)		
- Neuropathy	6/8 (75)	2/2 (100)
- Organomegaly	1/8 (12.5)	0
- Hyperviscosity syndrome	1/8 (12.5)	0
- Anemia (Hb < 12 F ; < 13 M)	7/8 (87.5)	1/2 (50)
- Renal insufficiency (Cr > 2)	1/8 (12.5)	0
- Hypercalcemia (Ca > 10)	3/8 (37.5)	0
- Bone symptoms	8/8 (100)	2/2 (100)
%LVEF (range)	63.5 (56-75)	64.75 (55-75)

พบมากเช่นกัน รองลงมาคือปัญหา mucositis grade 1 หรือ 2 จำนวน 2/8 คน (25%) พบว่ามีผู้ป่วย 1 รายเกิด hematuria (12.5%) ไม่พบการเกิด Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) ในผู้ป่วยที่ได้เข้าร่วมวิจัยครั้งนี้ นอกจากนี้ ไม่มีใครต้องออกจากการศึกษาจากผลข้างเคียงของยา

สำหรับภาวะแทรกซ้อนทางโลหิตวิทยาที่พบคือ ปัญหา neutropenia ในผู้ป่วยใหม่มี 2 คน (25%) เป็น grade 1 และ 2 ไม่พบ grade 3 และ 4 แต่ในผู้ป่วย ที่มี neutropenia พบว่า 1 รายเกิด pneumonia หลังให้รอบที่ 2 และผู้ป่วยคนเดียวกัน พบว่ามีการติดเชื้อ herpes ร่วมกับการติดเชื้อซ้ำ สำหรับอีก 1 ราย

ตารางที่ 2 แสดงผลการรักษาหลังได้ยา DVd 3 cycles

	กลุ่มผู้ป่วยใหม่ (จำนวน 8 คน)	กลุ่มผู้ป่วยเก่า (จำนวน 2 คน)
Median follow up (Range)	8 mo (3-18)	9 mo (3-7)
Overall response (PR-CR)	6/8 (75)	1/2 (50)
CR, VGPR, PR (%)	1 (12.5), 1 (12.5), 4 (50)	0, 0, 1 (50)
SD, PD (%)	1 (12.5), 1 (12.5)	0, 1 (50)
Cardiac function (LVEF%)		
Increased, Stable, Decreased LVEF (%)	3 (37.5), 4 (50), 1 (12.5)	0, 1, 1
Performance status (ECOG)		
Improved, Stable, Worsen (%)	6 (75), 2 (25), 0 (0)	0, 1 (50), 1 (50)

ตารางที่ 3 แสดงผลข้างเคียงที่พบจากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้ DVd regimen ในผู้ป่วย multiple myeloma

Event	กลุ่มผู้ป่วยใหม่ (n=8)	กลุ่มผู้ป่วยเก่า (n=2)
Non Hematological events (%)		
Mucositis grade 1-2	2/8 (25)	1/2 (50)
Peripheral neuropathy	3/8 (37.5)	1/2 (50)
Infection	3/8 (37.5)	1/2 (50)
Herpes simplex viral infection	2/8 (25)	0
Respiratory tract infection	1/8 (12.5)	0
Urinary tract infection	1/8 (12.5)	1/2 (50)
Recurrent infection	1/8 (12.5)	1/2 (50)
Alopecia	1/8	1/2 (50)
Hematological events (%)		
Neutropenia		
Grade 1-2 (ANC < 1500), 3-4 (ANC < 500)	2 (25), 0	1, 0

พบ neutropenia แต่ไม่มีการติดเชื้อ และได้รับ G-CSF แบบป้องกัน ไม่พบภาวะ anemia (grade 3 และ 4) และ thrombocytopenia

สำหรับผู้ป่วยเก่า 1 คน ที่มีปัญหา neutropenia grade 1 และ 2 เช่นเดียวกัน และพบว่ามีการติดเชื้อไม่ทราบ source ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลด้วยปัญหาติดเชื้อประมาณ 1 สัปดาห์ หลังได้ยาตั้งแต่รอบที่ 1 และมี การติดเชื้อซ้ำ หลังได้ รอบที่ 2 แม้ว่าจะได้ให้ G-CSF และ ลดขนาดยา และเลื่อนการให้ยาในรอบต่อไป

การติดตามผู้ป่วย

หลังจากติดตามผู้ป่วยต่อไปหลังได้ยา DVd 3 รอบพบว่าผู้ป่วยที่เป็นผู้ป่วยใหม่ยังมีชีวิตอยู่ ทั้งหมด และมี 3 คน ได้เข้า

ทำ autologous stem cell transplantation (ASCT) และ 5 คนที่เหลือ ได้รับยาต่อ บางส่วนเปลี่ยนการรักษา และมี 1 คน ได้ CR รอคิวทำ ASCT (ตารางที่ 4)

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นแบบไปข้างหน้าในช่วงเวลา 18 เดือน ซึ่งจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้จากการศึกษานี้มีจำนวนน้อย อาจเนื่องจากระยะเวลายาว และ ตลอดจนปัญหาการตัดผู้ป่วยเก่าที่เคยได้ VAD มาก่อนออกไป ทำให้ได้จำนวนผู้ป่วยน้อยลง อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้ น่าจะ นำมาใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานต่อไปในอนาคต

ตารางที่ 4 ผลการติดตามผู้ป่วยหลังได้ยาครบ 3 รอบ

	กลุ่มผู้ป่วยใหม่ (n=8)	กลุ่มผู้ป่วยเก่า (n=2)
ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่	8/8	1/2
Transplantation (3)	3	0
Non transplant patient (5)		
Change treatment (PD)	1	0
Continue steroid (CR)	1	0
Continue DVd (PR+SD)	3	1

ผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยใหม่หลังได้ยา DVd 3 รอบ พบว่า ได้การตอบสนอง (CR+VGPR+PR) ถึงร้อยละ 75 เป็น CR 12%, VGPR 12% และ PR 50% ซึ่งผลการวิจัยนี้ ให้ผลสอดคล้องกับงานวิจัย ของ Hussein และคณะ¹¹ ในการศึกษา phase II พบว่าได้ CR 12%, major response 55% แต่การตอบสนองโดยรวมในงานของ Hussein จะเท่ากับ 88% และหากเทียบกับ VAD ซึ่งเป็นสูตรมาตรฐานเดิมที่มีผู้รายงานไว้ได้ การตอบสนองโดยรวมร้อยละ 55-84 ก็ให้ผลไม่ต่างกัน แต่ปัจจุบันมียาใหม่ที่เป็น targeted therapy ได้แก่ bortezomib ที่สามารถให้ร่วมกับเคมีบำบัด โดยช่วยเพิ่ม CR และ VGPR ในการ induction ผู้ป่วย และช่วยเพิ่มเรื่อง overall survival และ progression-free survival หลังทำ ASCT ได้ สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม refractory หรือ relapse ในการศึกษาครั้งนี้เพียง 2 รายเท่านั้น การตอบสนองได้เพียง PR 1 ราย แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วย น้อยจึงไม่อาจสรุปชัดเจน

สำหรับในด้านของความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการใช้ยานี้ DVd regimen ในผู้ป่วยกลุ่มใหม่ พบว่าสามารถทนต่อการให้ยาสูตรนี้ได้ค่อนข้างดี ไม่พบผลข้างเคียงเฉียบพลันในขณะให้ยา ไม่มีผู้ป่วยคนใดออกจากการศึกษาเพราะทนผลข้างเคียงไม่ได้ แต่มีการลดขนาดของยา liposomal doxorubicin ลงร้อยละ 50 ในการให้ผู้ป่วย 2 คนที่เป็นผู้ป่วยใหม่ เนื่องจากผู้ป่วยคนที่หนึ่งมีปัญหาไตวาย glomerular filtration rate (GFR) ต่ำกว่า 30 เนื่องจากไม่มีข้อมูลว่าการให้ยาในผู้ป่วยไตวายที่มี GFR น้อยจะปลอดภัย จึงได้ลดขนาดยา และคนที่ 2 ลดลงในรอบแรก เนื่องจากต้องให้การฉายรังสีรักษาพร้อมด้วยเนื่องจากคนไข้มีปัญหา neuropathy รุนแรงจากก้อนที่บริเวณ lumbosacral area แตรอบ อื่นๆ ให้ยาในขนาดปกติ ขณะที่ให้การรักษาไม่มีผู้ป่วยรายใดได้รับเลือดหรือได้รับส่วนประกอบของเลือด สำหรับภาวะแทรกซ้อนนอกระบบโลหิตวิทยาส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อและไม่พบการเกิด palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE)

ในผู้ป่วยที่ได้เข้าร่วมวิจัยครั้งนี้ ซึ่งแตกต่างจาก ในต่างประเทศ ที่มีรายงานว่า การพบผื่น PPE เป็นผลข้างเคียงที่พบได้ค่อนข้างบ่อยเป็นผลของการ leak ของ liposome แต่ในงานวิจัยได้มีการป้องกันด้วยวิตามินบี 6 ซึ่งจากการศึกษาว่าการให้วิตามินบี 6 จะช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิด PPE พบว่ามีผู้ป่วย 1 รายเกิด hematuria (12.5%) ได้สับคั้นด้านรังสี และ การติดเชื้อ ไม่พบโรคของทางเดินปัสสาวะ ซึ่งอาจเกิดจากผลของยา pegylated liposomal doxorubicin สำหรับ ผมร่ว ก็พบผลข้างเคียงนี้เล็กน้อยเช่นเดียวกันกับที่เคยศึกษามาในต่างประเทศ สำหรับปัญหาทางโลหิตวิทยาที่พบคือ neutropenia ที่ไม่รุนแรง การประเมินการทำงานของหัวใจในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 2) ในผู้ป่วยกลุ่มใหม่ มี 1 คน (12.5%) ที่มี LVEF ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 10 แต่ผู้ป่วยไม่มีอาการ สำหรับผู้ป่วยกลุ่มเก่ามีปัญหา LVEF ลดลง 1 คน แต่ไม่เกินร้อยละ 10 ของ baseline เดิม มีผู้ป่วยใหม่ 1 รายหลังได้ยาครบ สามารถไปทำ ASCT ต่อได้ โดยไม่มีปัญหาอะไรในระหว่างทำสอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมาในเรื่องของ pegylated liposomal doxorubicin ที่ช่วยลด cardiotoxicity ซึ่งน่าจะเหมาะในผู้ป่วยที่สูงอายุ หรือมี cardiovascular risk

สรุป

DVd regimen จากการศึกษานี้เบื้องต้นในผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดแดงผิดปกติในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าในผู้ป่วยใหม่ พบว่า ประสิทธิภาพของการรักษาไม่แตกต่างจากสูตร VAD ในเรื่องของ การตอบสนองโดยรวม ซึ่งเห็นผลการตอบสนองตั้งแต่รอบ 2 ขึ้นไป แต่ผลข้างเคียง น้อยกว่า VAD ในด้านการติดเชื้อที่ผิวหนัง พิษต่อหัวใจ การกดไขกระดูก และผมร่ว ก็สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในงานวิจัยนี้ และประโยชน์ของการใช้ DVd นี้ คือผู้ป่วยไม่ต้องนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ยา ลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่ central line และ การรั่วของยาที่เกิดได้ในการให้ VAD regimen

สิ่งที่แตกต่างในเรื่องของผลข้างเคียงจากงานวิจัยนี้ คือ การไม่เกิดผื่น PPE อาจเนื่องจากจำนวนตัวอย่างน้อย และระยะเวลาการให้ไม่นานพอ และปัญหาเรื่อง peripheral neuropathy ซึ่งพบได้บ่อยในการศึกษา แต่ไม่รุนแรงซึ่งอาจเกิดจาก vincristine และมักเป็นมากขึ้นถ้าได้รับยาต่อเนื่องๆ สำหรับผู้ป่วยที่ต่อการรักษา ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าและ การเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังให้ยาจะรุนแรงกว่า ซึ่งอาจเป็นจากการกดไขกระดูก จากยาอื่นๆ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาทั้งหลายในรายงานฉบับนี้ควรต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในฐานคนไข้ที่มากกว่านี้เพื่อให้ได้ผลสรุปที่ชัดเจน

เอกสารอ้างอิง

- Parkin MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics 2002*. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
- Le RA, Getz MA, Witz TE, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78:21-33
- Longo D. Plasma cell disorder. In: Fauci A, et al, ed. *Harrison's Principles of internal medicine*. 14th ed. New York, New York: McGraw-Hill 1998:712-8.
- Kyle RA, Arkoma SV. Drug therapy: Multiple myeloma. N Eng J Med 2004;351:1860-73.
- Raja N, Anderson K. Thalidomide- a revival story. N Eng J Med 1999;341:1606-9.
- Gregory WM, Richards MA, Maples JS. Combination chemotherapy versus Mephalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. J Clin Oncol 1992;10:334-42.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-base regimens as primary treatment for multiple myeloma. Am J hematol 1990;33:86-9.
- Alexanian R, Dimopoulos MA, Delassalle K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. Blood 1992;80:887-90.
- Case DC, Lee BJ, Clarkson BD. Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalan, prednisolone, cyclophosphamide, vincristine and BCNU: M-2 protocol. Am J Med 1977;63:897-903.
- Attal M, Harousseau J, Stoppa J, et al. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Eng J Med 1996;335:91-7.
- Hussein MA. Modification to therapy for multiple myeloma: pegylated liposomal doxorubicin in combination with vincristine, reduced-dose dexamethasone, and thalidomide. Oncologist. 2003;8(suppl 3):39-45.
- Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. N Eng J Med. 1984;310:1353-6.
- Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. Am J Hematol 1990;33:86-9.
- Samson D, Gaminara E, Newland A, et al. Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first line therapy for multiple myeloma. Lancet 1989;2:882-5.
- Lokhorst HM, Meuwissen OJ, Bast EJ, Dekker AW. VAD chemotherapy for refractory multiple myeloma. Br J Haematol 1989;71:25-30.
- Theodoulou M, Hudis C. Cardiac profiles of liposomal anthracyclines: greater cardiac safety versus conventional doxorubicin? Cancer 2004;100:2052-65
- Berry G, Billingham M, Alderman E, et al. The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardio toxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. Ann Oncol 1998;9:711-6.
- Northfelt DW, Martin FJ, Working P, et al. Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surface-bound polyethylene glycol: pharmacokinetics, tumor localization, and safety in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Pharmacol 1996;36:55-63.
- O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardio toxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first line treatment of metastatic Breast cancer. Ann oncol.2004; 15: 440-9
- Safra T, Muggia F, Jeffers S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) : reduced clinical cardio toxicity in patients reaching or exceeding cumulative dosed of 500 mg/m². Ann Oncol 2000;11:1029-33.
- Tsiara SN, Kaposali E, Christou L, Panteli A, Pitsivelis N, Bourantas KL. Administration of a modified chemotherapeutic regimen containing vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone to multiple myeloma patients : preliminary data; Eur J Haematol 2000;65:118-22.
- Hussein MA, Wood L, His E, et al. A phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and reduced-dose dexamethasone combination therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients. Cancer 2002;95:2160-8.
- Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A, Hussein MA. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. Cancer. 2006;106:848-58.

Efficacy and Safety of Pegylated Liposomal Doxorubicin, Vincristine, and Reduced-dose Dexamethasone (DVd) Combination Therapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Refractory or Relapsed Multiple Myeloma Patients in Phramongkutklao Hospital: A Preliminary Report

Linda Sae-Ngow and Wichean Mongkonsritragoon

Division of Hematology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital

Objective : To assess a response rate, safety and tolerability of pegylated liposomal Doxorubicin, vincristine, and reduced-dose Dexamethasone (DVd) combination therapy in newly diagnosed and refractory or relapsed multiple myeloma patients. **Method :** Eight newly diagnosed and 2 relapsed/refractory multiple myeloma patients at Phramongkutklao hospital were enrolled to receive DVd every 4 weeks/cycle for 3 or 6 cycles during July 2006 to December 2007 and evaluated for response after 3 cycles. **Results :** The overall response rate in new cases was 75% (6/8): complete response and very good partial response (CR+VGPR) 25% (2/8) and partial response (PR) 50% (4/8). No patient discontinued the treatment due to adverse events. The common toxicity was neutropenia grade 1 and 2. Non-hematologic toxicities were infections, peripheral neuropathy and mucositis. Cardiotoxicity, alopecia, skin infection were uncommon and no palmar-plantar erythrodysesthesia was reported in this study. **Conclusions:** This preliminary study suggested that the DVd regimen had similar efficacy as VAD regimen in newly diagnosed MM, while the overall toxicities were not increased. Furthermore, it could reduce hospitalization day due to the outpatient administrations. However, combination with newer agents may be required for relapsed/refractory cases. More studies in Thai myeloma patient should be done to confirm this result.

Key Words : ● Multiple myeloma ● Pegylated liposomal doxorubicin ● DVd

J Hematol Transf Med 2008;18:215-22.