

ย่อวารสาร

Single Autologous Stem-cell Transplantation Followed by Maintenance Therapy with Thalidomide is Superior to Double Autologous Transplantation in Multiple Myeloma: Results of a Multicenter Randomized Clinical Trial

Abderrahman Abdelkefi, Saloua Ladeb, Lamia Torjman, et al. On Behalf of the Tunisian Multiple Myeloma Study Group. *Blood*. 2008;111:1805-10.

Autologous stem cell transplantation (ASCT) เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วย multiple myeloma เนื่องจากสามารถเพิ่ม event free survival (EFS) และ overall survival (OS) เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาเคมีบำบัดแต่เพียงอย่างเดียว^{1,2} และการทำ ASCT สองครั้งต่อเนื่องกัน (Tandem-ASCT) ให้ผลการรักษาดีกว่าการทำ ASCT ครั้งเดียว โดยมี EFS และ OS ที่ 7 ปี นานกว่า³ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบการทำ ASCT ครั้งที่สองทันที กับทำหลังจากผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ นอกจากนี้ พบว่า thalidomide มีประสิทธิภาพในการเป็นทั้ง frontline therapy (ร่วมกับ dexamethasone) และ ในการเป็น maintenance แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบกับ ASCT

ระเบียบวิธีวิจัย

ผู้ป่วย multiple myeloma, Durie-Salmon stage II-III ที่ไม่เคยได้รับการรักษาและอายุน้อยกว่า 60 ปี

Induction therapy: Thalidomide 200 mg ต่อวัน เป็นเวลา 75 วัน ร่วมกับ dexamethasone 20 mg/m² (Thal-Dex) วันที่ 1-4, 9-12 และ 17-20 ในเดือนที่ 1 และ 3 และเฉพาะวันที่ 1-4 ในเดือนที่ 2

Stem cell collection: Cyclophosphamide ร่วมกับ G-CSF และเก็บ peripheral blood CD34 cell ให้ได้อย่างน้อย 6x10⁶/kg

Randomization:

Arm A: Tandem-ASCT โดยใช้ melphalan 200 mg/m² เป็น conditioning regimen และทำ ASCT ครั้งที่สองภายใน 6 เดือนหลังการทำครั้งแรก ในกรณีที่ผู้ป่วย relapse หรือ progression ให้ thalidomide 200 mg ต่อวัน เป็น salvage therapy

Arm B: ASCT ครั้งเดียว 3 เดือนต่อมาให้ thalidomide

100 mg ต่อวัน เป็นเวลา 6 เดือน และทำ ASCT ครั้งที่สองเป็น salvage therapy

Primary และ secondary end point คือ OS และ progression free survival (PFS) ตามลำดับ ประเมินผลการตอบสนองตามเกณฑ์ของ EBMT คือ complete remission (CR) หมายถึง ไม่พบ paraprotein ในซีรัมหรือปัสสาวะโดยวิธี immunofixation เป็นเวลา 6 สัปดาห์ และ plasma cell ในไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 5 ส่วน very goodpartial response (VGPR) หมายถึง paraprotein ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 90

ผลการศึกษา

จากผู้ป่วย 202 คน มีผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่ม 195 คน (Arm A 97 คน และ B 98 คน) หลังได้รับ induction therapy พบว่า arm A และ arm B ได้ CR+VGPR ร้อยละ 40 และ 41 ตามลำดับ (P = 0.8) ผลการตอบสนองหลัง tandem-ASCT ใน arm A และ thalidomide ใน arm B ได้ CR+VGPR ร้อยละ 54 และ 68 ตามลำดับ (P = 0.04) หลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 33 เดือนพบว่า 3-year OS ใน arm A และ arm B เท่ากับ ร้อยละ 65 และ 85 ตามลำดับ (P = 0.04) และ 3-year PFS เท่ากับ ร้อยละ 57 และ 85 ตามลำดับ (P = 0.02) และพบว่าใน arm B ผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์จาก thalidomide maintenance คือ ผู้ป่วยที่ไม่ได้การตอบสนองอย่างน้อย VGPR หลังจากทำ ASCT จากการวิเคราะห์ multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่มีผลลด PFS ได้แก่ deletion ของ chromosome 13 (P<0.05), β_2 -microglobulin (>3mg/L; P<0.01) และชนิดของการรักษา (Arm A; P<0.04)

ใน arm A มีผู้ป่วยที่ได้รับ thalidomide เป็น salvage therapy จำนวน 18 คน ใน arm B มีผู้ป่วยที่ได้รับการทำ ASCT ครั้งที่สองจำนวน 9 คน มีผู้ป่วยเสียชีวิตใน arm A 19 คน จากผล

ข้างเคียงของการทำ ASCT 4 คน และจาก disease 15 คน ใน arm B มีผู้ป่วยเสียชีวิต 9 คน จาก ASCT 2 คน และจาก disease 7 คน นอกจากนี้พบว่า ใน arm A ผู้ป่วยที่ได้รับยา thalidomide เป็น salvage therapy ต้องหยุดยา thalidomide เนื่องจากผลข้างเคียงของยา ร้อยละ 23 ในขณะที่ arm B ผู้ป่วย 78 คน ที่ได้รับยา thalidomide ในขนาด maintenance ต้องหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียง ร้อยละ 9 โดย peripheral neuropathy เป็นสาเหตุสำคัญที่สุดที่นำไปสู่การหยุดยา ในขณะที่ผลข้างเคียงอื่นๆ ของการรักษาไม่แตกต่างกันระหว่าง arm A และ arm B

อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

การให้ thalidomide maintenance หลัง ASCT เพิ่มคุณภาพของการตอบสนองการรักษามากกว่าการทำ ASCT ครั้งที่ 2 ซึ่งมีผลให้ PFS และ OS นานกว่า แต่พบประโยชน์เฉพาะผู้ป่วยที่ไม่ได้การตอบสนองอย่างน้อย VGPR ดังนั้นประโยชน์ของ thalidomide น่าจะเป็นผลของ cytoreduction ที่ทำให้การตอบสนองเพิ่มขึ้น มากกว่าการป้องกันการกลับซ้ำในผู้ป่วยที่มีผลการตอบสนองดีอยู่แล้ว อย่างไรก็ตามผู้ป่วยใน arm A ในการศึกษานี้ ไม่ได้รับ thalidomide maintenance ซึ่งมีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ประโยชน์จากการให้ maintenance⁴ นอกจากนี้ในประเทศที่ทำการศึกษานี้ไม่มียาใหม่ที่มีประสิทธิภาพใช้ ในการ salvage ซึ่งอาจมีผลทำให้ OS ในผู้ป่วย arm A น้อยกว่า

เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วย multiple myeloma จากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ The Intergroupe Francophone du Myelome (IFM)⁴ ซึ่งให้ induction therapy ด้วย vincristine, adriamycin, และ dexamethasone (VAD) 4 ครั้ง ตามด้วย tandem-ASCT และเปรียบเทียบระหว่าง no maintenance therapy, pamidronate 90 mg ทุก 4 สัปดาห์ และ pamidronate ร่วมกับ thalidomide 400 mg ต่อวัน โดยสามารถลดขนาดลงได้ถ้าผู้ป่วยมีผลข้างเคียง พบว่าผู้ป่วยมี 3-year EFS ร้อยละ 36, 37 และ 52 ตามลำดับ ($P < 0.009$) และมี 4-year OS ร้อยละ 77, 74, และ 87 ตามลำดับ ($P < 0.04$) ในผู้ป่วยที่ relapse จะได้รับ salvage therapy ด้วย thalido-

mid, lenalidomide, bortezomib หรือ stem cell transplantation ผู้ป่วยในการศึกษา IFM มี CR+VGPR หลังทำ tandem-ASCT ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ แต่ มี 4-year OS ดีกว่าในการศึกษานี้ ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากใน IFM ผู้ป่วยมี salvage therapy ที่มีประสิทธิภาพมากกว่า

ผู้ป่วยที่ได้รับ thalidomide maintenance มี grade 3-4 neuropathy เพียงร้อยละ 4 ซึ่งต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใช้ thalidomide maintenance ขนาดเฉลี่ย 200 mg ต่อวัน เป็นเวลาเฉลี่ย 15 เดือน ซึ่งพบ neuropathy รุนแรงถึงร้อยละ 39 ดังนั้นการให้ thalidomide ขนาดต่ำ ในระยะเวลาสั้น หรือจนผู้ป่วยได้ VGPR เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพ มีผลข้างเคียงน้อยกว่า และอาจลดการดื้อยา thalidomide ได้

การศึกษานี้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพที่เหนือกว่า ของ thalidomide ใน regimen ที่เหมาะสม เมื่อเทียบกับ ASCT ครั้งที่สอง ในการรักษา multiple myeloma และ แสดงถึงบทบาทของ targeted therapy ที่นับวันจะทวีความสำคัญมากขึ้น ในการรักษามะเร็งทางโลหิตวิทยา

นพชาญ เอื้อประเสริฐ

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

1. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francophone du Myelome. *N Engl J Med.* 1996;335:91-7.
2. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;348:1875-83.
3. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-502.
4. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289-94.