

บทความพิเศษ

กลไกการเกิดโลหิตจางและบทบาทของ Erythropoietin ในการรักษา Myeloma

อภิชัย ลีละสิริ

หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วัตถุประสงค์

1. สาเหตุของโลหิตจางในผู้ป่วย myeloma
2. ผลการรักษาโลหิตจางใน myeloma ด้วย erythropoietin จาก randomized clinical trials
3. แนวทางการรักษาโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา

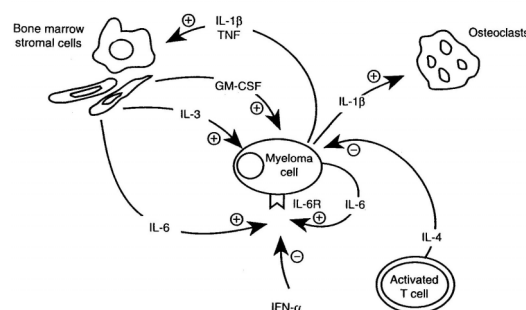
ปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วย myeloma¹ ได้แก่ โลหิตจาง ภาวะแทรกซ้อนทางกระดูก เช่น กระดูกหัก hypercalcemia ภาวะไตวาย การติดเชื้อง่าย เลือดออกง่าย และ hyperviscosity syndrome จาก myeloma protein

โลหิตจางพบได้บ่อยในผู้ป่วย myeloma มีสาเหตุต่างๆ เช่น มี เซลล์มะเร็ง plasma cells เข้าไปแทนที่ เซลล์เม็ดเลือดปกติในไขกระดูก เกิดจากมี blunted erythropoietin response โดย inhibitory cytokines เช่น IL-1, TNF- β , IL-6 และ IFN- γ เป็นต้น โลหิตจางอาจเกิดจากไตวาย จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิด alkylating agents นอกจากนี้มีรายงานว่า malignant plasma cells สามารถสร้าง Fas-ligand และ TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand)

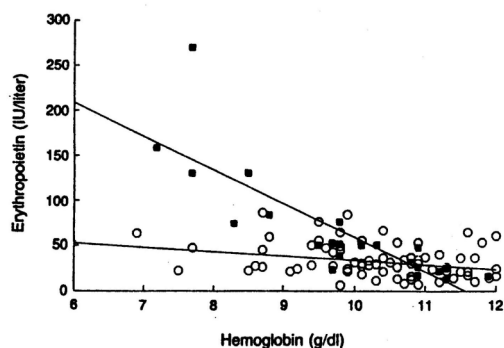
ได้รับต้นฉบับ 25 กรกฎาคม 2546 ให้ลงตีพิมพ์ 15 สิงหาคม 2546
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ รศ. นพ. อภิชัย ลีละสิริ หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ทำให้เกิด apoptosis ของ erythroblasts ตัวอ่อน²⁵

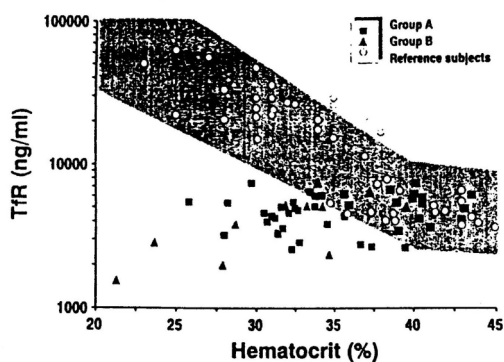
รูปที่ 1 แสดง ปฏิสัมพันธ์ ระหว่าง bone marrow stromal cells และ myeloma cell โดยที่เซลล์ชนิดแรกจะสร้าง GM-CSF, IL-3, IL-6 มากระตุ้น myeloma cell⁷ หลังจากนั้น myeloma cell จะสร้าง IL-6 มากระตุ้นตนเอง (autocrine factor)⁸ รวมทั้ง IL-1 β และ TNF มากระตุ้น stromal cells นอกจากนั้น IL-1 β ยังกระตุ้น osteoclasts⁹ ทำให้เกิด bone resorption ส่วน activated T cells ยังสร้าง IL-4 มายับยั้ง



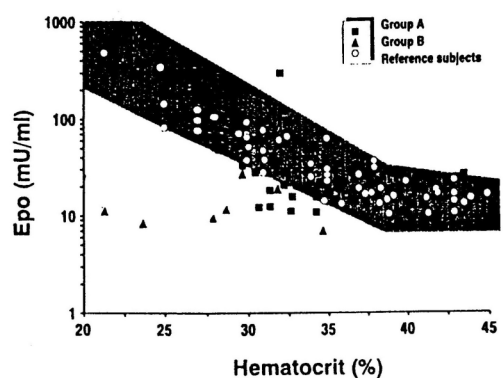
รูปที่ 1 แสดง cytokine network ใน myeloma⁶



รูปที่ 2 แสดง EPO response¹¹ ในผู้ป่วยโลหิตจางจากโรคเม็ดเลือดแดง (วงกลม) เทียบกับจากการขาดธาตุเหล็ก (สี่เหลี่ยม)



A



B

รูปที่ 3 แสดง erythropoiesis ในผู้ป่วย myeloma¹² แสดงโดยระดับ serum transferrin receptor (A) และ EPO level (B)

myeloma cell ได้¹⁰ แสดงให้เห็นความสำคัญของ T cells ในการกำจัดเซลล์มะเร็ง

ในด้าน blunted erythropoietin response มีการศึกษาที่พบว่าระดับ EPO ในผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดแดงมีระดับต่ำ ไม่ได้สัดส่วนกับความรุนแรงของโลหิตจาง¹¹ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กที่มี hemoglobin เท่าๆ กัน ดังรูปที่ 2 นอกจากนี้มีรายงานจากเบลเยียม¹² ศึกษาผู้ป่วย myeloma 62 ราย พบว่า serum transferrin receptor (TfR) ต่ำกว่าค่าของคนปกติ ซึ่งบ่งถึง erythropoiesis ที่ลดลง นอกจากนี้การศึกษานี้ยังสนับสนุนการศึกษาแรกที่แสดงว่าระดับ serum EPO มีค่าต่ำกว่าผู้ป่วยโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กเช่นกัน ดังรูปที่ 3

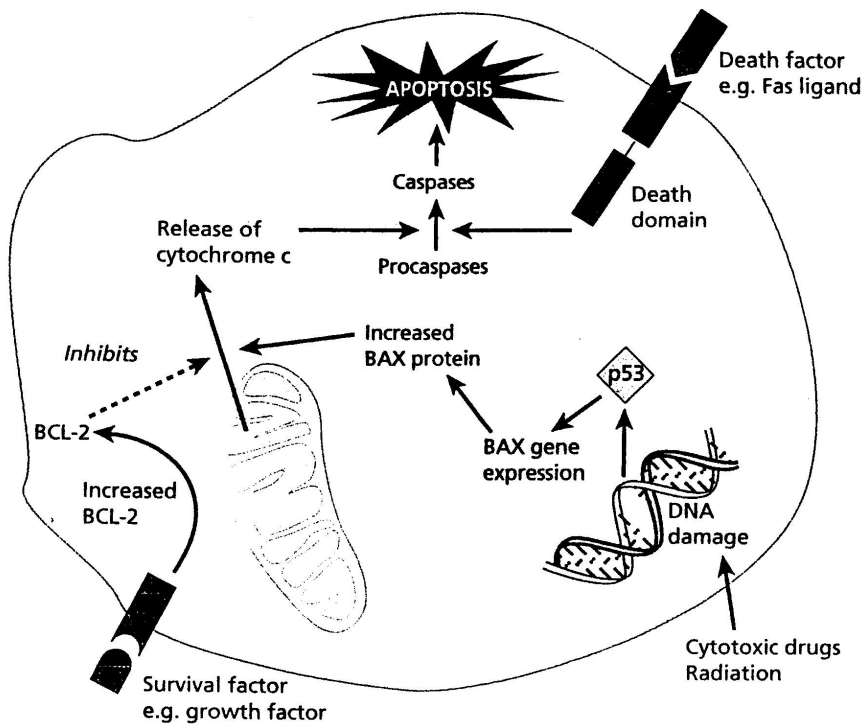
กลไกการเกิด apoptosis โดย Fas-ligand จะจับกับ death domain ซึ่งต่อมาจะกระตุ้น procaspases ให้กลายเป็น caspases ซึ่งเป็น cysteine proteases ทำให้เกิด endonuclease digestion ของ DNA และเกิด apoptosis ตามมา ดังรูปที่ 4

ผลของโลหิตจางทำให้เกิดอาการต่างๆ มากมาย ซึ่งแพทย์ส่วนใหญ่มักไม่ค่อยนึกถึง หรืออาจไม่มีเวลาในการซักถามผู้ป่วย อาการดังกล่าวได้แก่ อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ความจำไม่ดี ง่วงนอนบ่อย ไม่ค่อยอยากทำอะไร ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจอยู่อาจเกิดหัวใจวายได้ นอกจากนั้นยังทำให้ผู้ป่วยไม่ยอมรับการรักษาโดยรวมทำให้คุณภาพชีวิตลดลง

ความชุกของโลหิตจางใน myeloma¹³ จากรายงานต่างๆ ส่วนใหญ่พบมากกว่าร้อยละ 80 ในต่างประเทศ ผู้ป่วยอย่างน้อยร้อยละ 20 มีโลหิตจางแล้วตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัย myeloma ส่วนข้อมูลของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า พบสูงถึงร้อยละ 93

ความรุนแรงของโลหิตจาง เมื่อจัดตามข้อกำหนดของ National Cancer Institute ของสหรัฐอเมริกาโดยใช้ค่า hemoglobin (Hb) มีดังนี้

- ค่าปกติในผู้ชาย 14-18 กรัม/ดล. และผู้หญิง



รูปที่ 4 แสดงการเกิด apoptosis โดยกลไกต่างๆ

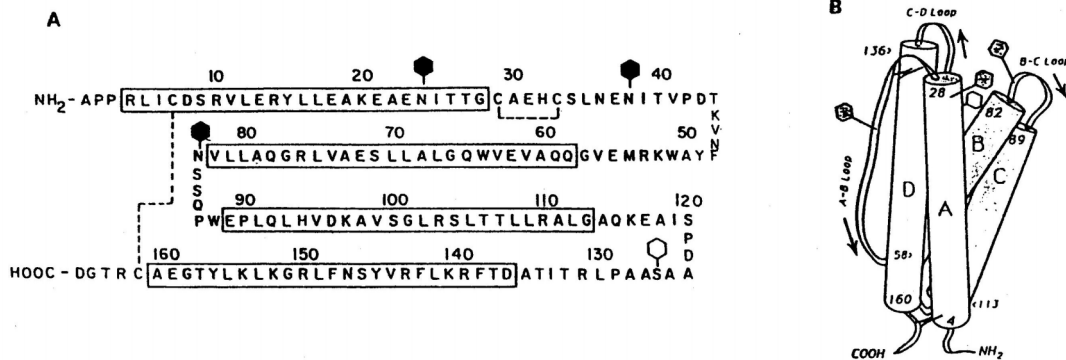
12-16 กรัม/ดล.

- Grade 1 mild มีค่า Hb ระหว่าง 10 กรัม/ดล. ถึงค่าปกติ
- Grade 2 moderate ค่า Hb ระหว่าง 8-10 กรัม/ดล.
- Grade 3 severe ค่า Hb ระหว่าง 6.5-7.9 กรัม/ดล.
- Grade 4 life-threatening ค่า Hb ต่ำกว่า 6.5 กรัม/ดล.

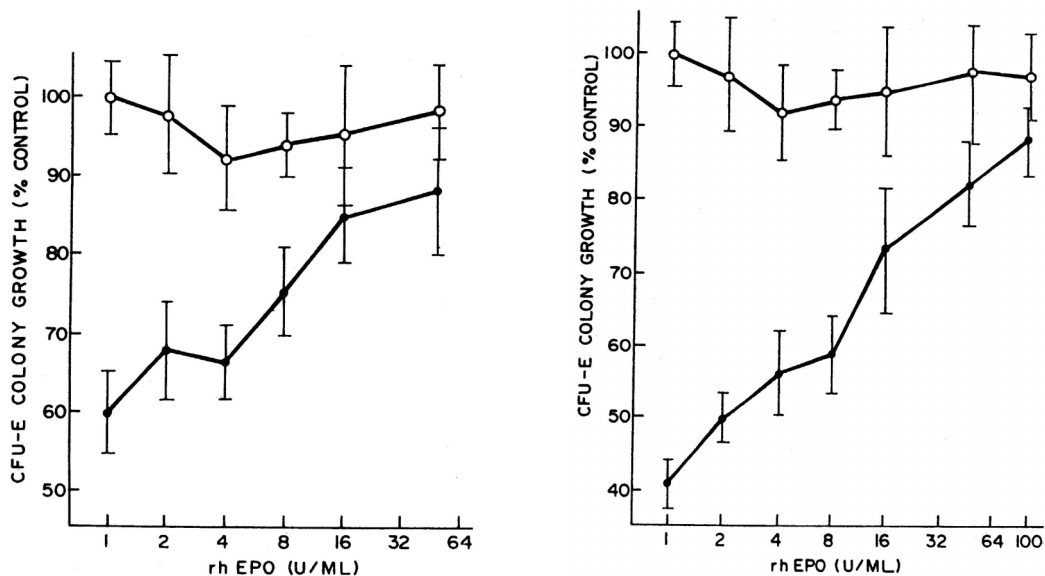
การรักษาโลหิตจางใน myeloma ที่สำคัญที่สุดคือการรักษาโรค ได้แก่ เคมีบำบัด รังสีรักษา ในปัจจุบันผู้ป่วยที่ต่อเคมีบำบัดก็มีการรักษาด้วย biological therapy เช่น thalidomide¹⁴ ซึ่งเป็น antiangiogenesis และ bortezomib (PS-341) ซึ่งเป็น proteasome inhibitor¹⁵ เป็นต้น เมื่อโรคดีขึ้นจะพบว่าโลหิตจางดีขึ้นด้วย อย่างไรก็ตามบ่อยครั้งที่ผู้ป่วยต้องการรักษาและ

มีอาการของโลหิตจางมาก จำเป็นต้องให้เลือด ซึ่งวิธีนี้ไม่มีผลข้างเคียงหลายอย่างเช่น ปฏิกิริยาจากการให้เลือด การติดเชื้อ ปริมาตรน้ำเกิน เหล็กเกิน (secondary hemochromatosis), transfusion related acute lung injury (TRALI), transfusion associated graft versus host disease (TA-GVHD) และ immunosuppression เป็นต้น

เนื่องจากผลข้างเคียงจากการให้เลือดดังกล่าว วิธีที่อาจใช้ทดแทนการให้เลือดที่ใช้กันมากในปัจจุบันได้แก่ การให้ erythropoietin (EPO) EPO เป็น cytokine ที่สร้างจาก peritubular cells ที่ไต ในภาวะปกติระดับ EPO จะอยู่ระหว่าง 4-30 mu/mL¹⁶ แต่ในภาวะขาดออกซิเจนโลหิตจาง หรือมีการลดลงของ oxygen tension ในเลือด จะเกิดการกระตุ้น oxygen sensor ที่เซลล์ดังกล่าวให้มีการสร้าง EPO มากขึ้น โดยเฉพาะในกรณีที่โลหิตจางรุนแรงจากการเสียเลือด หรือในโรคไขกระดูก



รูปที่ 5 แสดง amino acid sequence (A) และ tertiary structure (B) ของ human EPO¹⁷



รูปที่ 6 แสดง inhibition CFU-E โดย IFN γ ในความเข้มข้น 100 U/mL และ 1,000 U/mL สามารถแก้ไขได้โดย EPO¹⁸

ผลอาจพบว่า EPO เพิ่มสูงขึ้นได้ถึง 1,000 เท่า

Human EPO¹⁷ ประกอบด้วย amino acid 165 ตัวเรียงกันเป็น α -helical sequence 4 แถว มี N-glycosylation ที่ amino acid ตำแหน่งที่ 24, 38 และ 83 มี O-glycosylation ที่ตำแหน่ง 126 และมี disulfide bond 2 ตำแหน่ง ดังรูปที่ 5

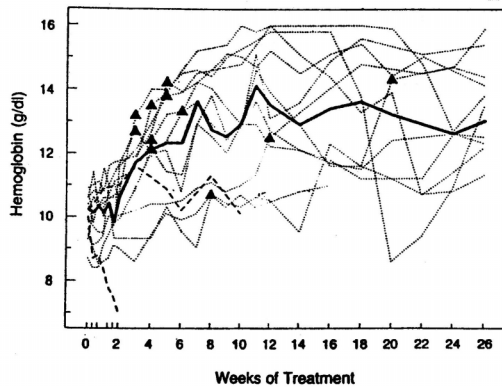
การนำ EPO มาใช้รักษาภาวะโลหิตจาง ส่วนหนึ่งเป็นผลจากการวิจัยที่พบว่า CFU-E (colony forming unit-erythroid) ที่ถูกยับยั้งการเจริญเติบโตจาก rhIFN

สามารถที่จะแก้ไขได้โดยการเติม EPO ลงไปใน media นั้น ถ้าให้ EPO ความเข้มข้นเพิ่มขึ้น การแก้ไขจะดีขึ้นด้วย โดยพบว่า CFU-E จะมีจำนวนเพิ่มขึ้น¹⁸ ดังรูปที่ 6

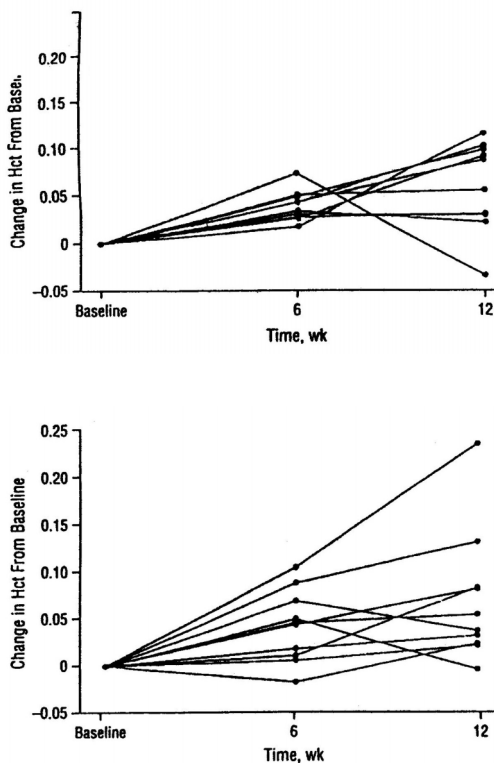
ในปัจจุบันมีการใช้ Erythropoietin (EPO) รักษาโลหิตจางจากภาวะต่างๆ ที่ FDA ยอมรับแล้วคือ โลหิตจางจากภาวะไตวายเรื้อรัง ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่ได้รับยา zidovudine (AZT) ผู้ป่วยมะเร็งชนิด nonmyeloid ที่กำลังได้ยาเคมีบำบัด และผู้ป่วยโลหิตจางที่มี Hb ระหว่าง 10-13 กรัม/ดล. ที่จะรับการผ่าตัด elective ที่

ไม่ใช่ผ่าตัดหัวใจและหลอดเลือด เพื่อจะลดการให้เลือดจากผู้ป่วยโรคอื่น

การนำ EPO มาใช้รักษาโลหิตจางจาก myeloma มีการศึกษาระยะแรกตั้งแต่ ค.ศ. 1990 จากออสเตรเลียใน

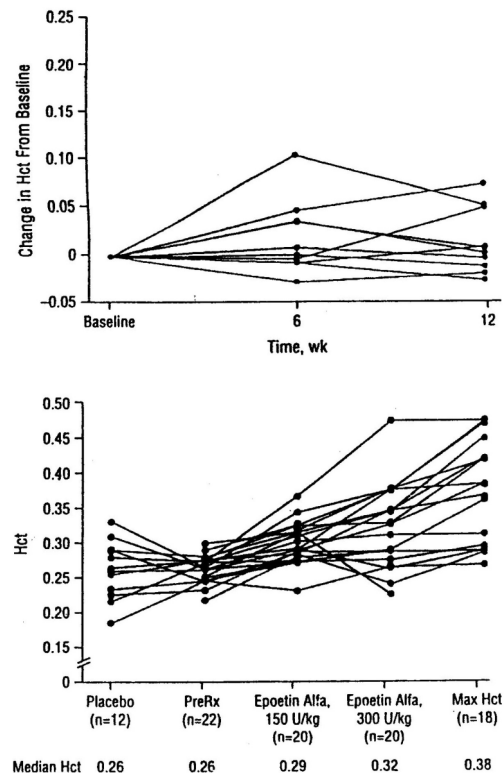


รูปที่ 7 แสดง EPO α และ Hb response¹⁹



ผู้ป่วย 13 ราย¹⁹ โดยให้ EPO α ขนาด 150 U/Kg ฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน สำหรับ criteria ของการตอบสนอง จะต้องมีการเพิ่มขึ้นของ Hb ตั้งแต่ 2 กรัม/ดล.ขึ้นไปโดยไม่ต้องให้เลือด พบว่าผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 85) มีการตอบสนองอย่างชัดเจน ดังรูปที่ 7 พบว่าระหว่างการศึกษ BFU-E มีจำนวนเพิ่มขึ้น ส่วน serum iron และ ferritin ลดลง ที่สำคัญผู้ป่วยมีอาการสบายที่ดีขึ้น และไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษา

การศึกษาต่อมาในปี 1995 เป็น prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind ในผู้ป่วย myeloma 25 ราย 20 (ผู้ชาย 12 ราย และผู้หญิง 13 ราย) แบ่งเป็น stage IIA 9 ราย และ IIIA



รูปที่ 8 แสดงการตอบสนองต่อ EPO α ซ้ายบน เป็นผู้ป่วยที่ได้ EPO α ขวาบน เป็นผู้ที่ได้ placebo ซ้ายล่าง เป็นผู้ป่วยที่เคยได้ placebo แล้วเปลี่ยนมาให้ EPO α จะพบว่าการตอบสนอง ส่วน ขวาล่าง แสดงระดับ Hct ที่เพิ่มขึ้นหลังจากได้ EPO α ²⁰

16 ราย ขนาดของ EPO α 150 U/Kg ฉีดใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง 6 สัปดาห์ สำหรับ criteria complete response (CR) คือค่า final Hct $\geq$ ร้อยละ 38 โดยไม่ต้องให้เลือด partial response (PR) คือมี Hct เพิ่มขึ้นจากเดิมตั้งแต่ร้อยละ 6 ขึ้นไปโดยไม่ต้องให้เลือด หลังจากให้ยาไป 12 สัปดาห์ ผู้ที่ไม่ตอบสนองในกลุ่ม placebo จะได้รับ EPO α ในขนาดเดียวกัน 6 สัปดาห์ (open-label study) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย 10 รายที่ได้ EPO α มี 6 รายได้ CR 1 รายได้ PR และ 3 รายไม่ตอบสนอง ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ placebo ไม่มีรายใดที่ตอบสนอง ซึ่งเมื่อผู้ป่วยกลุ่มนี้ 10 รายมาได้รับ EPO α มี 3 รายได้ CR, 1 รายได้ PR และไม่ตอบสนอง 6 ราย จึงสรุปว่าผู้ป่วยทั้งสิ้น 11 รายใน 20 ราย (ร้อยละ 55) ตอบสนองต่อ EPO α การศึกษานี้พบว่าเคมีบำบัดระดับ EPO ก่อนการรักษาระยะเวลาของโรค และ reticulocyte count ไม่สามารถทำนายถึงการตอบสนองต่อ EPO นอกจากนั้น การรักษาด้วย EPO α ไม่มีผลต่อการดำเนินของโรค myeloma และไม่พบว่าผู้ป่วยรายใดเกิดอาการโลหิตสูง

รายงานฉบับที่ 3 เป็น multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วย myeloma 145 ราย²¹ อายุระหว่าง 40-80 ปี โดยมีค่า baseline Hb น้อยกว่า 11 กรัม/ดล. ระยะเวลาการรักษาในช่วง double-blind 12 สัปดาห์ และ open label 12 สัปดาห์เช่นกัน โดยใช้ EPO α ขนาด 150 U/Kg ฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 3 ครั้ง หลังจากให้ยา 4 สัปดาห์แล้ว ถ้า Hb เพิ่มขึ้นไม่มากกว่า 1 กรัม/ดล. จะเพิ่มขนาดยาเป็น 300 U/Kg สัปดาห์ละ 3 ครั้ง criteria ในการตอบสนองคือต้องมี Hb เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 กรัม/ดล. โดยไม่ต้องให้เลือด การศึกษานี้มี primary endpoint ที่ transfusion requirement ส่วน secondary endpoint ได้แก่ การตอบสนอง คุณภาพชีวิต global assessment และการเปลี่ยนแปลงของ ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะของผู้ป่วย

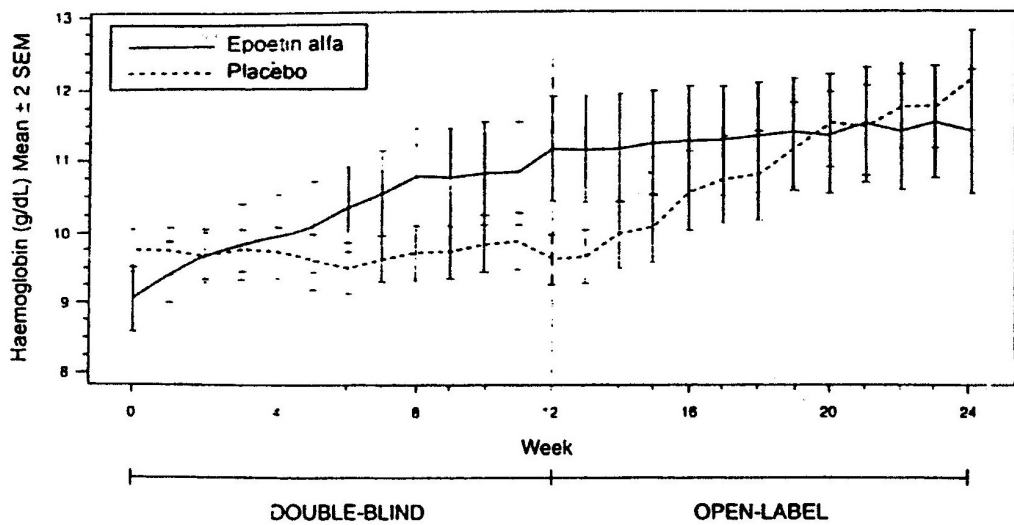
	EPO α N=69	Placebo N=76
M:F	34:35	31:45
Median age	67.3	65.0
Median Cr μ mol/L	106.3	102.4
Stage I:II:III %	4:37:58	6:34:59
Median Hb	9.3 $\pm$ 1.27	9.6 $\pm$ 0.95
Median EPO mu/mL	116	93
PS 0-1:2-3 %	60:39	58:42

ตารางที่ 2 แสดงผลการรักษา

	EPO α N=69	Placebo N=76	P
PRC Tx	28%	47%	0.017
Increased			
mean Hb	1.8	0	< 0.001
QOL	more improvement		< 0.05
PS	more improvement		0.038

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ EPO α ได้รับเลือดเพียงร้อยละ 28 เทียบกับร้อยละ 47 ในกลุ่ม placebo (p = 0.017) นอกจากนั้นยังมีค่าเฉลี่ย Hb เพิ่มขึ้น 1.8 กรัม/ดล. แต่ผู้ป่วยที่ได้ placebo ไม่พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ Hb (p < 0.001) นอกจากนั้นผู้ป่วยที่ได้ EPO α มีคุณภาพชีวิตและ performance status ที่ดีขึ้นอย่างชัดเจน เมื่อผู้ป่วยที่เคยได้รับ placebo มาได้รับ EPO α ในช่วง open-label จะพบว่าค่า Hb เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ในรูปที่ 9

ในด้านผลข้างเคียง พบว่าไม่ต่างกันชัดเจนใน 2 กลุ่ม โดยผู้ป่วยที่ได้ EPO α พบว่ามีอาการปวดบริเวณที่ฉีด และปวดกระดูกเพิ่มขึ้นเล็กน้อย คือร้อยละ 13 และร้อยละ 7.2 เทียบกับร้อยละ 3.9 และร้อยละ 2.6 ในกลุ่ม placebo ความดันโลหิตสูงพบในกลุ่ม EPO α



รูปที่ 9 แสดงการตอบสนองของ Hb ในกลุ่ม EPO α และ placebo ใน double-blind และ open-label phase²¹

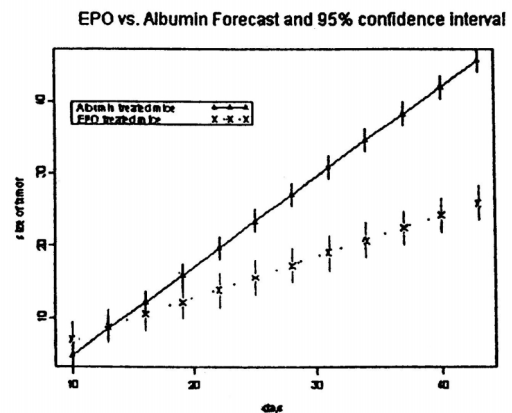
ร้อยละ 4.3 เทียบกับร้อยละ 1.3 ในกลุ่ม placebo

การศึกษา EPO ในผู้ป่วย myeloma ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เป็น retrospective study ศึกษาผู้ป่วยทั้งสิ้น 44 ราย (ผู้ชาย 14 ราย และผู้หญิง 30 ราย) อายุเฉลี่ย (median) 61.5 ปี (range, 41-88 ปี) เป็น stage IA:IIA:IIIA:IIIB เท่ากับ 6:4:25:9 ราย ผู้ป่วย 41 ราย (ร้อยละ 93.2) มีโลหิตจางโดยใช้ WHO criteria ตั้งแต่แรกวินิจฉัย พบว่า 35 ราย (ร้อยละ 79.5) มี Hct น้อยกว่าร้อยละ 30 และ 8 ราย (ร้อยละ 18.2) มี Hct น้อยกว่าร้อยละ 20 ผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 22.7) ได้รับการรักษาด้วย EPO เทียบกับ 29 ราย (ร้อยละ 65.9) ได้รับ bisphosphonate จะเห็นได้ว่าแนวโน้มของแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วย myeloma อาจมุ่งเน้นไปในด้าน skeletal complications มากกว่าโลหิตจาง

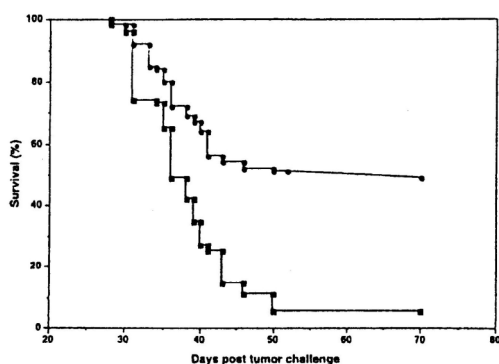
ผลการศึกษาโดยอาศัย criteria response คือมี Hct เพิ่มขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 6 ขึ้นไป โดยไม่ต้องให้เลือด พบว่าผู้ป่วย 6 ราย (ร้อยละ 60) มี response ส่วน 3 ราย (ร้อยละ 30) มี Hct เพิ่มขึ้น แต่น้อยกว่าร้อยละ 6 จากค่า baseline ผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 10) ไม่มีการเพิ่มขึ้นของ Hct

นอกจาก EPO จะช่วยเพิ่มระดับ Hb และ Hct แล้ว ยังมีรายงานในสัตว์ทดลองที่เป็น myeloma โดยพบว่าหนูที่เป็น myeloma ที่ไม่ได้เคมีบำบัด เมื่อฉีด EPO จะพบว่าขนาดของมะเร็งลดลง²² รวมทั้งอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น เมื่อเทียบกับ placebo²³ ดังรูปที่ 10 และ 11 กลไกเข้าใจว่าเกิดจาก EPO ทำให้มีระดับ CD4 และ CD8 เพิ่มขึ้น จึงสามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งได้

ข้อห้ามในการใช้ EPO รักษาโลหิตจางได้แก่ผู้ป่วย



รูปที่ 10 แสดง EPO สามารถลดขนาดมะเร็ง (myeloma) ได้²²



รูปที่ 11 แสดง EPO สามารถทำให้ขนาดมะเร็ง (myeloma) ลดลง และมีอัตราการรอดชีวิตดีขึ้น²³

ความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ ผู้ป่วยที่แพ้ผลิตภัณฑ์จาก mammalian cell เนื่องจาก EPO สร้างจาก chinese hamster ovary cells รวมทั้งผู้ป่วยที่แพ้ human albumin

อย่างไรก็ตามในการรักษาโลหิตจางจากมะเร็งอาจมีคำถามจากผู้รักษาหลายข้อ ได้แก่ เมื่อใดควรจะรักษาโลหิตจาง จะเริ่มที่ระดับ Hb เท่าใดดี เช่น ≥ 12 , 10-12 หรือ ≤ 10 กรัม/ดล. จะให้ EPO หรือให้เลือด การให้ prophylactic EPO ร่วมกับการให้เคมีบำบัดในผู้ป่วยที่ Hb ยังสูงกว่า anemic range ชนิดของ EPO ที่จะใช้ ขนาด regimen รวมทั้งระยะเวลาในการรักษา นอกจากนี้ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่าง EPO และการให้เลือด ค่าใช้จ่าย เป็นสิ่งที่แพทย์ผู้รักษาต้องคำนึงถึง

ในเมื่อปัจจุบันยังไม่มี standard treatment ที่ชัดเจน แพทย์จึงอาจใช้แนวทางการรักษาโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ซึ่งเสนอโดยสมาคมโลหิตวิทยา (ASH) และ สมาคมมะเร็ง (ASCO) ของสหรัฐอเมริกา²⁴ ซึ่งมีข้อแนะนำดังนี้

1. ควรเริ่มการรักษาโลหิตจางด้วย EPO เมื่อ Hb น้อยกว่า 10 กรัม/ดล. แต่อาจให้เลือดแทน EPO ได้
2. เมื่อ Hb < 12 แต่ > 10 กรัม/ดล. การให้ EPO ต้องพิจารณาตามอาการของผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตาม อาจให้เลือดทดแทน EPO ได้เช่นกัน

3. ขนาด EPO ที่ใช้ได้แก่ 150 U/Kg ฉีดใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ถ้ายังไม่มี การเพิ่มขึ้นของ Hb ให้เพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่าคือ 300 U/Kg การให้ยา อาจให้ขนาด 40,000 U สัปดาห์ละครั้งก็ได้

4. หลังจากรักษาด้วย EPO 6-8 สัปดาห์ไปแล้ว ถ้ายังไม่มี การตอบสนอง (Hb เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 1-2 กรัม/ดล.) ถือว่าเป็น nonresponder แพทย์ที่รักษาควรตรวจหาสาเหตุอย่างอื่นที่ทำให้โลหิตจาง และควรหยุดการรักษาด้วย EPO ไปก่อน

5. เมื่อ Hb เพิ่มขึ้นถึง 12 กรัม/ดล.แล้ว ควรปรับลดขนาดยา EPO ลง

6. การตรวจดู serum iron, TIBC (total iron binding capacity), transferrin saturation หรือ ferritin เป็นระยะอาจได้ประโยชน์ แต่ยังไม่มีความชัดเจนที่เหมาะสมว่าควรทำเมื่อใดและบ่อยเพียงใด

7. การให้ EPO ใน low-risk MDS มีรายงานฉบับเดียวในปัจจุบันที่เป็น well-designed, placebo-controlled randomized trial สนับสนุนการใช้

8. ยังไม่มีการศึกษาที่มีคุณภาพดีที่สนับสนุนการใช้ EPO ในผู้ป่วย myeloma, NHL และ CLL ที่ไม่ได้รักษาด้วยเคมีบำบัด

9. ผู้ป่วย myeloma, NHL และ CLL ควรเริ่มรักษาด้วยเคมีบำบัดก่อน หลังจากนั้นจึงจะพิจารณาใช้ EPO

สรุป โลหิตจางพบได้บ่อยในผู้ป่วย myeloma ทั้งก่อนและระหว่างการรักษา การหาสาเหตุของโลหิตจางมีความจำเป็น ผู้ป่วยที่สาเหตุของโลหิตจาง ไม่ได้เกิดจากขาดสารอาหาร เลือดออก ไตวาย หรือจากยา การรักษาด้วย EPO สามารถเพิ่มระดับ Hb ได้ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และมี good compliance ต่อการรักษาอย่างต่อเนื่อง

เอกสารอ้างอิง

1. Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997;336:1657-64.
2. Tucci M, Grinello D, Cafforio P, Silvestris F, Dammacco F. Anemia in multiple myeloma: role of deregulated plasma cell apoptosis. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1527-33.
3. Smith CA, Farrah T, Goodwin RG. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. *Cell* 1994;76:959-62.
4. Tartaglia LA, Goeddel DV. Two TNF receptors. *Immunol Today* 1992;13:151-3.
5. Ashkenazi A, Dixit V. Death receptors: Signaling and modulation. *Science* 1998;281:1305-8.
6. Klein B, Bataille R. Cytokine network in human multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North America* 1992;6:273-84.
7. Zhang XG, Bataille R, Jourdan M, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor synergizes with interleukin-6 in supporting the proliferation of human myeloma cells. *Blood* 1990;76:2599-605.
8. Kawano M, Hirano T, Matsuda T, et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myeloma. *Nature* 1988;332:83-5.
9. Kawano M, Yamamoto I, Iwato K, et al. Interleukin-1beta rather than lymphotoxin as the major bone resorbing activity in human multiple myeloma. *Blood* 1989;73:1646-9.
10. Taylor CW, Grogan TM, Salmon SE. Effects of interleukin-4 on the in vitro growth of human lymphoid and plasma cell neoplasms. *Blood* 1990;75:1114-8.
11. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1689-92.
12. Beguin Y, Yerna M, Loo M, Weber M, Fillet G. Erythropoiesis in multiple myeloma: defective red cell production due to inappropriate erythropoietin production. *Br J Haematol* 1992;82:648-53.
13. Ludwig H, Rai K, Blade J, et al. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. *Hematol J* 2002;3:121-30.
14. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.
15. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.
16. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood* 1991;77:419-34.
17. Koury MJ, Bondurant MC. The molecular mechanism of erythropoietin action. *Eur J Biochem* 1992;210:649-63.
18. Means RT Jr, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by γ interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood* 1991;78:2564-7.
19. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990;322:1693-9.
20. Garton JP, Gertz MA, Witzig TE, et al. Epoetin alfa for the treatment of the anemia of multiple myeloma. *Arch Intern Med* 1995;155:2069-74.
21. Dammacco F, Castoldi G, Rodger S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;113:172-9.
22. Katz O, Barzilay E, Herman A, et al. Erythropoietin reduces tumor load in a MOPC-315 myeloma mouse model. *Blood* 2002;100:382b.
23. Mittelman M, Neumann D, Peled A, Kanter P, Haran-Ghera N. Erythropoietin induces tumor regression and antitumor immune responses in murine myeloma models. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5181-6.
24. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002;100:2303-20.

CME Credit

จงเลือกข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงข้อเดียวลงในแบบส่งคำตอบ CME Credit ท้ายเล่ม

- ข้อใดที่ **ไม่ใช่** สาเหตุของโลหิตจางในผู้ป่วย myeloma
 - Renal failure
 - Osteoclast stimulation by IL-1 β
 - Blunted erythropoietin response
 - Apoptosis of immature erythroblasts
 - Malignant plasma cell infiltration in marrow
- ความรุนแรงของโลหิตจางที่ถือเป็น **life-threatening** จาก NCI-USA criteria ถือว่า hemoglobin เท่าใด
 - < 5.5 g/dL
 - < 6.5 g/dL
 - 6.5-7.9 g/dL
 - 8.0-9.9 g/dL
 - 10.0-12.0 g/dL
- จาก randomized clinical trials ข้อใดที่ **ไม่ใช่** ผลของการให้ erythropoietin ในผู้ป่วย myeloma
 - Decreased M protein
 - Improved quality of life
 - Increased blood pressure
 - Increased hemoglobin level
 - Decreased transfusion requirement
- ขนาดของ erythropoietin ที่แนะนำให้เริ่มใช้ในผู้ป่วย myeloma ที่มี hemoglobin น้อยกว่า 10 g/dL ได้แก่
 - 50 U/kg SQ x 2/week
 - 100 U/kg SQ x 2/week
 - 100 U/kg SQ x 3/week
 - 150 U/kg SQ x 3/week
 - 300 U/kg SQ x 3/week
- ในการรักษาโลหิตจางด้วย erythropoietin ในผู้ป่วย myeloma ถ้าใช้ขนาดยาตามที่กำหนดรักษานานเท่าใดจึงจะบอกว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา
 - 3 สัปดาห์
 - 4 สัปดาห์
 - 8 สัปดาห์
 - 10 สัปดาห์
 - 12 สัปดาห์