บทความฟื้นวิชา

Arsenic Trioxide as A Selective Anticancer Agent: Rational and Clinical Utility

ชัชวาล นาคะเกศ และ วิเชียร มงคลศรีตระกูล

หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วัตถุประสงค์

1. มีความเข้าใจในกลไกการออกฤทธิ์ของยา Arsenic trioxide ในการรักษา Acute Leukemia โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ANLL(M3)
2. ข้อบ่งชี้ในการนำยามาใช้ทางคลินิกรวมทั้งทราบถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างการรักษาด้วยยาและสามารถเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน และให้การรักษาได้อย่างถูกต้องตามหลักวิชาการและตามข้อมูลที่มีการศึกษาวิจัยทางคลินิก

มะเร็งเม็ดโลหิตขาวเฉียบพลันชนิด promyelocyte (acute promyelocytic leukemia : APL) เป็นประมาณร้อยละ 10-15 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันทั้งหมด เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดนี้จะหยุดการเจริญเติบโตที่ระยะ promyelocyte ซึ่งลักษณะอาการทางคลินิกของมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดนี้มักมาด้วยกลุ่มอาการเลือดออกผิดปกติ (bleeding syndrome) disseminated intravascular coagulation (DIC) และ hyperfibrinolysis[1,2]

ภาวะมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด promyelocyte นี้ทางด้านพันธุกรรมนั้นมีลักษณะพิเศษที่เกี่ยวข้องกับ balanced reciprocal translocation ระหว่าง chromosome คู่ที่ 15 และ 17 [t (15;17)(q22;q21)] ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้ทำให้เกิดการรวมตัวกันของสารพันธุกรรม promyelocytic leukemia-retinoic acid receptor-alpha (PML-RARα) และ RARα-PML fusion gene ซึ่งยีนที่ผิดปกติตัวแรกนั้นเชื่อว่าเป็นตัวการของการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว[3] ในบางกรณีที่พบได้ไม่บ่อย คือ มีการเปลี่ยนแปลงของสารพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับ Chromosome คู่ที่ 17q21 และ RARα โดยเฉพาะอย่างยิ่ง t(11;17)(q23;q21) และการรวมตัวกันระหว่าง RARα และ promyelocytic leukemia zinc finger (PLZF) ซึ่งทำให้เกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีลักษณะพิเศษที่ตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างไปจากมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มี t(15;17)

การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดนี้ได้เปลี่ยนแปลงไปมากในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา ในช่วงปลายทศวรรษ 1970 ถึงต้นทศวรรษ 1980 การใช้ anthracycline-containing chemotherapy ร่วมกับการรักษาประคับประคองได้ผลการรักษาที่ค่อนข้างดีมากให้แง่อัตราการได้

ได้รับต้นฉบับ 10 มีนาคม 2546 ให้ลงตีพิมพ์ 10 มิถุนายน 2546
ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ รศ.นพ.วิเชียร มงคลศรีตระกูล หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

complete remission (CR ร้อยละ 60-70) การนำเอา all trans retinoic acid (ATRA) มาใช้ในปี ค.ศ. 1986 โดยใช้เป็นสารกระตุ้นให้มีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่แก่มากขึ้นทำให้ผลการรักษาเป็นไปในทางที่ดีขึ้นกว่าก่อนมาก และลดผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการให้ยาเคมีบำบัด โดยที่ CR rate สูงถึงร้อยละ 85-95 และโอกาสรอดชีวิตโดยปลอดโรค (disease -free survival DFS) ที่ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 50-70 ร่วมกับการให้ consolidation chemotherapy[4]

เมื่อไม่นานมานี้ได้มีการศึกษาในประเทศจีนพบว่าการให้ยาโบราณที่มีส่วนประกอบเป็น Arsenic โดยเฉพาะอย่างยิ่ง arsenic trioxide (As_2O_3) ได้ผลในการรักษาผู้ป่วย acute promyelocytic leukemia ไม่ว่าในรายที่เป็นครั้งแรกหรือในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย ATRA หรือ เคมีบำบัดอย่างอื่น หรือรายที่กลับเป็นซ้ำ

ประวัติศาสตร์การใช้ Arsenic compounds ทางการแพทย์

As_2O_3 แม้ว่าจะทราบว่าเป็นสารพิษแต่ก็มีการนำทาใช้ทางการแพทย์มาเป็นเวลานานแล้ว โดยมีบันทึกว่าในปี ค.ศ. 1865 มีการใช้สารประกอบสารหนู (arsenic compounds) ในรูปของ Potassium arsenite (Fowler's solution) ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (chronic myeloid leukemia = CML)[5] การรักษาด้วยยาดังกล่าวไม่ได้รับความนิยมเนื่องจากสารประกอบนี้มีความเป็นพิษสูงจึงไม่ได้ใช้ในการรักษาต่อมา สารประกอบอินทรีย์ arsenic หลายตัวยังได้รับการใช้ในทางคลินิกเช่น ใช้ในการรักษาอหิวาตกโรคก่อนที่จะมีการใช้ยาปฏิชีวนะ melasoprol ซึ่งในปัจจุบันยังคงใช้รักษา Trypanosomiasis[6,7] ในตัวยาสมุนไพรโบราณของจีนมีการใช้สารประกอบสารหนู 2 ชนิดมานานกว่า 500 ปีแล้ว ตามหลักของการใช้พิษรักษาอาการจากสารพิษอีกชนิดหนึ่ง: ชนิดแรกนั้นเป็น white arsenic ประกอบไปด้วยส่วนประกอบหลัก คือ As_2O_3 ซึ่งพบในบันทึก "Compendium of Materia Medica" โดย Li Shizhen ในปี ค.ศ. 1518-1593 และได้ใช้ในการรักษาหอบหืดและโรคผิวหนังบางชนิด ใช้สมานแผล และใช้ในการผ่าตัดบางอย่าง สารอีกชนิดหนึ่งคือ realgar ประกอบไปด้วย arsenic sulfide (As_4S_4) ซึ่งใช้ในรูปของยาเม็ดขจัดพิษ ใช้สำหรับการรักษาอาการเจ็บคอและการติดเชื้อในช่องปาก

ในปี ค.ศ. 1971 มีกลุ่มผู้ศึกษาวิจัยจากมหาวิทยาลัย Harbin ทางตะวันออกเฉียงเหนือของจีนได้ใช้ white arsenic เพื่อการรักษาโรคมะเร็งโดยทำการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยจำนวนมาก และพบว่าสารประกอบดังกล่าวมีผลต่อมะเร็งบางชนิดในมนุษย์ เช่น มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และมะเร็งเม็ดเลือดขาว ในปี ค.ศ. 1992 จึงได้รายงานการรักษาผู้ป่วย acute promyelocytic leukemia ด้วยการให้สาร Ailin-I ซึ่งมีส่วนผสมเป็นร้อยละ 1 As_2O_3 และส่วนประกอบของปรอท ผลการศึกษาพบว่า ในจำนวนผู้ป่วย 32 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าว 21 รายสามารถเข้าสู่ CR ได้ ร้อยละ 65.6 และ DFS ที่ 5 ปี คิดเป็นร้อยละ 50 และ DFS ที่ 10 ปี คิดเป็นร้อยละ 18[8]

ผลของ As_2O_3 ในหลอดทดลอง

As_2O_3 มีผลต่อเซลล์ APL โดยเป็นแบบ dose - dependent ต่อเซลล์ APL NB4 และเซลล์ APL ที่มี t(15;17) และมี PML-RARαgene[9,10] มีการศึกษาพบว่าขนาดที่สูง (0.5-2 μmol/L) ของ As_2O_3 ทำให้เกิด apoptosis ได้ ในทางตรงกันข้ามหากเพาะเลี้ยงเซลล์ APL ที่ As_2O_3 ความเข้มข้นต่ำๆ (0.1-0.5 μmol/L) เป็นระยะเวลานานประมาณ 7-12 วัน พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ไปเป็นตัวแก่มากขึ้นและมีการเพิ่มของอัตราส่วนระหว่างนิวเคลียสและไซโตปลาสซึม มีการจับตัวกันแน่นขึ้นของโครมาตินและมีneutrophilic granules ในไซโตปลาสซึม[9]

ผลของ As_2O_3 ในขนาดสูงต่อการเกิด Apoptosis

มีหลายขบวนการที่เกี่ยวข้องกับการเกิด Apoptosis

Fas-Fas ligand pathway

Mitochondrial mediated apoptosis

Endoplasmic reticulum pathway

Mitochondria เป็นกลไกสำคัญในการควบคุมการเกิด Apoptosis การผิดรูปของ mitochondrial transmembrane potentials และการเปิดของ mitochondrial permeability transition (PT) จะทำให้เกิดการปล่อย Cytochrome C และสารตัวอื่นๆ ที่กระตุ้นให้เกิด Apoptosis เข้าสู่ไซโตปลาสซึม สารทั้งหมดที่กล่าวมานี้จะกระตุ้น caspase cascade และในที่สุดก็จะทำให้เกิด Apoptosis ผลของ As_2O_3 ในขนาดสูงนั้นไม่จำกัดเฉพาะต่อเซลล์ APL เท่านั้น แต่ยังมีผลต่อเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง myeloma cells เซลล์มะเร็งอื่นบางชนิด เช่น มะเร็งหลอดอาหาร และ neuroblastoma[11] As_2O_3 ออกฤทธิ์ต่อ mitochondria โดยการจับกับ sulfhydryl (SH) ที่อยู่ที่ผนังของ mitochondria เกิดเป็น 5 member ring structure ทำให้เกิดการผิดรูปของผนัง mitochondria ต่อจากนั้นทำให้สารที่ทำให้เกิด Apoptosis เข้าสู่ไซโตปลาซึม ก่อให้เกิดขบวนการ Apoptosis ต่อไป[12]

As_2O_3 ขนาดต่ำต่อการเกิด Cell differentiation โดยผ่านทาง retinoic acid (RA) pathway

As_2O_3 ขนาดต่ำ (0.1-0.5 μmol/L) จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ให้เจริญกลายเป็นตัวแก่ขึ้นโดยจากการศึกษาใน Cell NB4-R2 ซึ่งมี PML-RARα mutation ในขณะที่ในเซลล์ HM-60 พบว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย As_2O_3 ขนาดต่ำ ซึ่งเป็นเซลล์ที่ไม่มี PML-RARα mutation จึงเป็นไปได้ว่าฤทธิ์ของ As_2O_3 ขนาดต่ำจะผ่านทาง RA pathway

As_2O_3 ออกฤทธิ์ต่อ PML-RARα Chimeric Protein และทำให้ histone acetylation เพิ่มขึ้น

As_2O_3 ทำให้เกิดการ acetylation ของ histones H_3 และ H_4 ซึ่งจะช่วยในการ transcription ของยีน

การศึกษาในมนุษย์เกี่ยวกับการรักษา APL ด้วย As_2O_3

ในปี ค.ศ. 1996 มีการศึกษาในประเทศจีนได้รายงานการใช้ 1% As_2O_3 ในผู้ป่วย APL จำนวน 30 รายที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกพบว่า 22 ราย (ร้อยละ 73.3) ได้ CR ในขณะที่ผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำ พบว่า 22 รายจาก 42 ราย (ร้อยละ 52.4) ได้ CR[13] ในการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำพบว่า การให้ยาในขนาด 10 mg ต่อวันเป็นเวลาตั้งแต่ 28 ถึง 54 วัน พบว่า 15 จาก 16 ราย (ร้อยละ 93.8) ได้ CR และยังมีรายงานการศึกษาอื่นๆ อีก[14,15](ตารางที่ 1)

จากการศึกษาต่างๆ พบว่าการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ตัวแก่ขึ้นของ promyelocyte เป็น myelocyte จะเห็นได้หลังจากการรักษาประมาณ 2 ถึง 3 สัปดาห์ และพบว่าจะเกี่ยวข้องกับภาวะ hyperleukocytosis เมื่อได้รับ As_2O_3 เป็นเวลา 3 ถึง 4 สัปดาห์จะพบเซลล์ที่เสื่อมสภาพจำนวนมากในไขกระดูก

ขนาดยาและเภสัชจลนศาสตร์

ขนาดยามาตรฐานที่แนะนำให้ใช้คือ 0.16 mg/kg/day โดยใช้ในรูปของสารละลาย 1% As_2O_3 เจือจางเป็น 250 ถึง 500 มิลลิลิตร ใน 5% Dextrose NSS และให้ทางหลอดเลือดดำในเวลา 2 ถึง 4 ชั่วโมง เป็นระยะเวลานาน 28 ถึง 54 วัน (เฉลี่ย 31วัน)[14,15]

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่าหลังจากการให้ยา As_2O_3 ระดับยาในพลาสมาจะสูงจนถึงระดับสูงสุดที่ C_{max} 6.85 μmol/L (5.54-7.30) ค่าครึ่งชีวิตในพลาสมา ($t_{1/2\alpha}$) เป็น 0.89±0.29 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตในเนื้อเยื่อ

ตารางที่ 1 แสดงการใช้ Arsenic Compound เพื่อรักษาโรค APL

ปี	ผู้ทำการวิจัย	สารเคมีที่ใช้	วินิจฉัยโรค	จำนวนผู้ป่วย	จำนวน CR (ร้อยละ)
1992	Sun HD, et al.	Ailin-1 (AI-1)	Primary+relapsed	32	65.6
1995	Huang SL et al.	composite indigo naturalis tablets	Primary	60	98
1996	Zhang P, et al.	As_2O_3	Primary	30	73.3
			Relapsed	42	52.4
1996	Chen GQ, et al.	As_2O_3	Primary	16	93.7
1998	Soignet SL, et al.	As_2O_3	Relapsed+refractory	12	92
1999	Niu C, et al.	As_2O_3	Primary	11	72.7
			Relapsed	47	85.1
1999	Soignet SL,et al.	As_2O_3	Relapsed+refractory	40	85
1999	Lu DP,et al	As_2O_3	Primary	93	79

($t_{1/2}\beta$) เป็น 12.13±3.31ชั่วโมง โดยจะขับออกทางปัสสาวะคิดเป็นร้อยละ 1-8 ของปริมาณ As_2O_3 ที่อยู่ในร่างกายทั้งหมด สารประกอบ As จะสะสมอยู่ในผมและเล็บจะอยู่ได้นานเป็นเดือนๆ[14]

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงโดยส่วนใหญ่จะมีความรุนแรงน้อยถึงปานกลางเช่น ปฏิกิริยาที่ผิวหนัง อาการทางระบบทางเดินอาหาร อาการทางระบบประสาทส่วนปลาย การเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และผลข้างเคียงดังกล่าวจะเกิดน้อยในผู้ป่วยที่ได้รับ As_2O_3 ขนาดต่ำ พบว่าผู้ป่วยประมาณ ร้อยละ 50 ถึง 60 เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง (hyperleukocytosis) ซึ่งอาการเกิดเหมือนกับ retinoic acid syndrome ซึ่งถ้าหากเกิดภาวะดังกล่าวต้องให้การรักษาเหมือนกับการรักษา ATRA syndrome และในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนแล้วเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ การใช้ As_2O_3 จะเกิดความผิดปกติของการทำงานของตับได้บ่อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครั้งแรก[16] (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลข้างเคียงจาก As_2O_3 ที่ได้รับรายงานจากการศึกษาในสหรัฐอเมริกา สำหรับการรักษา APL ที่กลับเป็น ซ้ำ[17,18]

ข้อจำกัดขนาดยา	:	น้ำหนักเพิ่ม บวม Neuropathy (กลับฟื้นปกติได้)
พบบ่อย	:	อ่อนเพลีย คลื่นไส้ น้ำตาลในเลือดสูง ปวดหัว บวม QT prolongation หายใจไม่สะดวก ไข้ ท้องเสีย อาเจียน
สำคัญที่สุด	:	Hyperleukocytosis APL differentiation syndrome Disseminated intravascular coagulation

การรักษาหลังจากได้ complete remission และอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกและผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำ

การศึกษาในปี ค.ศ. 1992 โดย Harbin Medical University พบว่าในผู้ป่วย APL 32 รายที่ได้รับการรักษาด้วย As_2O_3 จน complete remission จากนั้นรักษาต่อด้วย As_2O_3 พบว่าได้ complete remission นาน 20-32 เดือน และการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบ PML-RARα gene มีการศึกษาโดย Shanghai institute of Hematology ทำในผู้ป่วยที่เป็น APLที่กลับเป็นซ้ำแล้วรักษาใหม่ด้วย As_2O_3 โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม คือที่ได้รับเคมีบำบัดอย่างเดียว ได้รับ As_2O_3ต่ออย่างเดียวและได้ร่วมกันทั้งเคมีบำบัดและ As_2O_3 พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบผสมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับความผิดปกติของขบวนการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการรักษาด้วย As_2O_3

การรักษาด้วย As_2O_3 ให้ผลเช่นเดียวกับการรักษาด้วย ATRA ในแง่ความสามารถในการแก้ไขภาวะความผิดปกติของเลือดออกใน APL มีการศึกษาพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของค่าที่แสดงถึงการแข็งตัวของเลือดในแง่ที่พบว่ามีการลดลงของระดับ tissue factor antigen และ procoagulant activity ในเซลล์ในไขกระดูกในวันที่ 7 หลังการได้รับ As_2O_3 และ หายไปในวันที่ 14 ของการรักษา และระดับของ fibrinogen และ α_2 antiplasmin activityในพลาสมาต่ำในตอนเริ่มรักษาและจะเพิ่มขึ้นหลังจากได้รับการรักษาแล้ว[19]

ผลของสารประกอบ arsenic อื่นๆ ในสิ่งมีชีวิต

ในปี ค.ศ. 1995 Huang และคณะ ได้รายงานการรักษาผู้ป่วย APL จำนวน 60 รายโดยใช้ composite indigo naturalis tablets ซึ่งมีส่วนประกอบของ As_4S_4 ร่วมกับการให้เคมีบำบัด พบว่าในผู้ป่วยจำนวน 59 รายได้ CR ร้อยละ 98 และ Lu และคณะได้ทำการศึกษาจำนวน 100 รายพบว่า 79 ราย คิดเป็นร้อยละ 84.9 ได้ CR และอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 3 ปีเป็นร้อยละ 84.4 โดยให้ As_4S_4 ขนาด 0.5 กรัมและเพิ่มเป็น 1.0 กรัมต่อวัน จนกระทั่งได้ CR โดยจากการศึกษาพบว่าจะต้องให้ยานานประมาณ 2 ถึง 4 สัปดาห์ และระยะห่างระหว่างการให้ยาแต่ละครั้งเป็น 2 ถึง 3 สัปดาห์แต่ในแง่เภสัชจลนศาสตร์และผลข้างเคียงยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม[20]

เอกสารอ้างอิง

1. *Giuseppe Avvisati, Francesco Co Coco, Franco Mandelli. Acute promyelocytic leukemia: clinical and morphologic features and prognostic factors. Seminar in Hematol 2001;38:4-12.*
2. *Zhu Chen, Guo-Qiang Chen, Zhi-Xiang Shen, Sai-Juan Chen, Zhen-Yi Wang. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic compounds. In Vitro and In Vivo studies. Seminar in Hematol 2001; 38:26-36.*
3. *Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARα, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute pormyelocytic leukemia. Blood 1999;93: 3167-215.*
4. *Chen Z, Tong JH, Dong S, et al. Retinoic acid regulatory pathways, chromosomal translocations and acute promyelocytic leukemia. Genes Chromosomes Cancer 1996;15:147-56.*
5. *Brenner MK, Pinke D. Cure of leukemia. Semin Hematol 1997;36(suppl 7):59-72.*
6. *Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelcytic leukemia (APL). II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. Blood 1997;89:3354-60.*
7. *Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). Blood 1999:94(suppl 1):698a.*
8. *Sun HD, Ma L, Hu XC, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia by Al-1 therapy. Chin J integrat Chin Trad Med Westren Med 1992;12:170-2.*
9. *Chen GQ, Shi XG, Tang W, et al. Use of arsenic*

trioxide in treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I As_2O_3 exerts dose-dependent dual effect on APL cells in vitro and in vivo. Blood 1997;89:3345-53.

10. *Chen GQ, Zhu J, Shi XG, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia : As_2O_3 induces NB4 cell apoptosis with down regulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RARα/PML proteins. Blood 1996;88:1052-61.*
11. *Zhu XH, Shen YL, Jing YK, et al. Apoptosis and growth inhibition in malignant lymphocytes after treatment with arsenic trioxide at clinically achievable concentrations. J Natl Cancer Inst 1999;91:772-8.*
12. *Pershagen G. The epidemiology of human arsenic exposure, in fowler BA(ed): Biological and Environmental Effects of Arsenic. Oxford, UK, Elsevier Science, 1983:199-229.*
13. *Zhan P, Wang Sy, Hu LH, et al. Aresenic trioxide treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. Chin J Hematol 1996;17:58-60.*
14. *Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia(APL). II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. Blood 1997;89:3354-60.*
15. *Soignet SL, Frankel S, Tallman MS, et al. Multiple centers trial of arsenic trioxide (AT) in acute promyelocytic leukemia (APL). Blood 1999;94(suppl 1):698a.*
16. *Niu C, Yan H, Yu T, et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. Remission induction, follow-up and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed patients. Blood 1999;94:3315-24.*
17. *Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter studies of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol 2001;19: 3852-60.*
18. *Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. N Eng J Med 1998; 339:1341-8.*
19. *Zhu J, Koken MH, Auignon F, et al. Arsenic induced PML targeting onto nuclear bodies: Implications for the treatment of APL. Pro Natl Acad Sci USA 1997; 94:3978-83.*
20. *Lu DP, Qiu JY, Jinag B, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with tetra-arsenic tetrasulfide. A mono-instituitional study. Blood 1999; 94(suppl1):698a.*

CME Credit

จงเลือกข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงข้อเดียวลงในแบบส่งคำตอบ CME Credit ท้ายเล่ม

1. Arsenic trioxide มีการศึกษาว่าได้ผลในการรักษามะเร็งชนิดใด
   A. Acute promyelocytic leukemia
   B. Esophageal cancer
   C. Germ cell tumor
   D. Lymphoma
   E. Thymoma

2. กลไกการออกฤทธิ์ของ Arsenic trioxide ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว ANLL (M3)
   A. ออกฤทธิ์เป็น differentiating agent ทำให้ leukemic cellที่ immature เจริญกลายเป็น mature myeloid cells
   B. ทำให้เกิดการตายของ leukemic cell โดยตรงผ่านทาง apoptosis
   C. ทำให้เกิดความผิดปกติของ metabolic enzyme ใน cell
   D. ถูกทั้งข้อ A และ B
   E. ถูกทั้งข้อ A, B และ C

3. ผลข้างเคียงใดเกิดขึ้นได้จากการรักษาด้วย Arsenic trioxide ยกเว้น
   A. hyperleukocytosis syndrome
   B. cardiac arrhythmia
   C. irreversible neuropathy
   D. Hyperglycemia
   E. Disseminated intravascular coagulation (DIC)

4. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ Arsenic trioxide
   A. กลไกการออกฤทธิ์ส่วนหนึ่งเหมือนกับการใช้ยากลุ่ม all trans-retinoic Acid (ATRA)
   B. Arsenic trioxide ดีกว่าการให้ ATRA ในการรักษา Acute promyelocytic Leukemia ในแง่เกิดความผิดปกติในด้าน coagulation abnormality น้อยกว่า
   C. การรักษาด้วย Arsenic trioxide ทำให้เกิด ATRA syndrome like ได้
   D. การรักษาด้วย Arsenic trioxide ทำให้เกิด regression ของ PML-RARα gene ได้
   E. As_2O_3 มีผลต่อเซลล์ APL โดยเป็นแบบ dose-dependent

5. ในการศึกษาที่มีรายงานแนะนำให้ใช้ Arsenic trioxide ในขนาดเท่าใด
   A. 0.05 mg/kg/day
   B. 0.10 mg/kg/day
   C. 0.16 mg/kg/day
   D. 0.20 mg/kg/day
   E. 0.25 mg/kg/day

คติธรรมนำกำยัดจุดอ่อน

คำพูดสำคัญยิ่ง
แต่การกระทำสำคัญยิ่งกว่า

พระครูปริยัติปัญญาวุธ
วัดโคกงาม อ.ด่านซ้าย จ.เลย