

นิพนธ์ต้นฉบับ

Chronic Myelogenous Leukemia (CML)

ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

อภิชัย ลีละสิริ, นฤพนธ์ วุฒิเดชกำจร, วิชัย ประยูรวิวัฒน์, วิเชียร มงคลศรีตระกูล, จันทราภา ศรีสวัสดิ์,
ต้นตัญญี นำเบญจพล และ *ถนอมศรี ศรีชัยกุล

แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า, *โรงพยาบาลวิชัยยุทธ

บทคัดย่อ : CML เป็นโรคในกลุ่ม myeloproliferative disorders ซึ่งมีความผิดปกติของ pluripotent stem cell ผู้ป่วยมักมีอาการซีด ม้ามโต จาก excessive growth ของ granulocytic cells และผู้ป่วยส่วนใหญ่พบมีเกร็ดเลือดสูง จุดประสงค์ของการวิจัยเพื่อ ศึกษาอาการ อาการแสดง รวมทั้งผลการรักษา CML ในผู้ป่วยไทย การศึกษาทำโดยรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วย CML ทั้งหมดที่มารักษาที่หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่ พ.ศ. 2526-2542 ผลการศึกษาพบผู้ป่วย CML ทั้งสิ้น 84 ราย เป็นผู้ชาย 50 ราย (59.5%) และผู้หญิง 34 ราย (40.5%) อายุเฉลี่ย (median) 37.5 ปี (พิสัย 15-76 ปี) อาการนำที่มาพบแพทย์ได้แก่ อ่อนเพลีย 63.1% ปวด/แน่นท้อง 47.6% ไข้ 23.8% เลือดออกง่าย 15.5% ก้อนตามร่างกาย 2.4% การตรวจร่างกายพบ ม้ามโต 90.5% ซีด 67.9% ตับโต 59.5% ไข้ 21.4% และต่อมน้ำเหลืองโต 16.7% ผลการตรวจเลือด ฮีโมโกลบินเฉลี่ย (mean) 9.5 ± 2.6 กรัม/ดล. เม็ดเลือดขาว (mean) $250,987 \pm 189,190$ ต่อไมโครลิตร และเกร็ดเลือด (mean) $425,559 \pm 287,767$ ต่อไมโครลิตร การตรวจไขกระดูกพบผู้ป่วยทุกรายมี hypercellularity with granulocytic hyperplasia การตรวจโครโมโซมจากไขกระดูก และ/หรือเลือดพบ Philadelphia chromosome 87.3% ระยะของโรคในขณะวินิจฉัยเป็น chronic phase 57.1% accelerated phase 21.4% และ blastic phase 21.4% การรักษาประกอบด้วย ยา hydroxyurea, busulfan, interferon alpha, Ara C + 6TG, Ara C + adriamycin หรือ mitoxantrone ผู้ป่วย 14 ราย (16.7%) ได้รับการฉายแสงที่ม้ามเนื่องจากม้ามโตมากและเจ็บ การดำเนินโรคพบว่าในขณะทั่วไคระห์ข้อมูล ผู้ป่วย 11 ราย (13.1%) ยังมีชีวิตอยู่ 32 ราย (38.1%) ไม่มาพบแพทย์ติดต่อกันนานกว่า 3 เดือน 41 ราย (48.9%) เสียชีวิต โดยสาเหตุที่สำคัญได้แก่ การติดเชื้อ พบว่าอัตราการมีชีวิตรอดเฉลี่ย (overall median survival) 37.02 เดือน โดยสรุป CML เป็นโรคที่พบได้ไม่น้อยในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า การวินิจฉัยตั้งแต่ระยะแรก รวมทั้งการรักษาใหม่ๆ เช่น การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด สามารถทำให้อัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยนานขึ้น

Key Words : ● Chronic myelogenous leukemia ● Philadelphia chromosome
● Hematopoietic stem cell transplantation

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2543;10:267-75.

ได้รับต้นฉบับ 20 พฤศจิกายน 2543 และให้ตีพิมพ์ 16 ธันวาคม 2543
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.อ.อภิชัย ลีละสิริ หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุร-
กรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

Chronic myelogenous leukemia (CML) จัดเป็นโรคในกลุ่ม myeloproliferative disorders ชนิดหนึ่งซึ่งมีความผิดปกติที่ระดับ pluripotent stem cell ผู้ป่วยมักมีปัญหาเนื่องจาก excessive growth ของ granulocytic cells¹ สาเหตุของ CML ยังไม่ทราบแน่นอน พบว่าผู้ที่ได้รับ ionizing radiation มีอุบัติการณ์ของ CML สูงขึ้น การศึกษาในต่างประเทศพบ CML บ่อยกว่าในคนสูงอายุ โดยมีอายุเฉลี่ย (mean) ประมาณ 53 ปี² CML เป็นโรคที่มีการดำเนินโรคช้า อาการที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ได้แก่ อ่อนเพลีย ไม่มีแรง เหนื่อยง่าย น้ำหนักลด น้ำหนักลด ปวดท้อง แน่นท้อง คลำก้อนได้ในท้อง บางรายมีอาการเนื่องจากเม็ดเลือดขาวอุดตันหลอดเลือด (hyperleukocytosis) เช่นมีการมองเห็นผิดปกติ vertigo หรือ priapism การตรวจร่างกาย 80-90% ของผู้ป่วยมีม้ามโต ส่วนตับโตพบประมาณ 50% ต่อมาน้ำเหลืองมักไม่โต สำหรับใช้ในในระยะแรกจะไม่มีพบ แต่ในระยะหลังอาจพบได้ การเปลี่ยนแปลงทางเลือดพบ anemia ซึ่งระยะแรกจะไม่รุนแรงมาก ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมี ฮีโมโกลบินระหว่าง 8.5-11.9 กรัม/ดล.³ เม็ดเลือดขาวมักเกิน 1 แสน ต่อไมโครลิตร differential count มักมี neutrophils และ band form รวมกันประมาณ 50% myelocyte ประมาณ 20% ที่เหลือเป็น metamyelocyte, promyelocyte และ myeloblast มากกว่า 80% จะพบ nucleated red blood cells ด้วย เกร็ดเลือดส่วนใหญ่จะสูงกว่าปกติ โดย 70% ของผู้ป่วยจะมีเกร็ดเลือดระหว่าง 150,000-700,000 ต่อไมโครลิตร 25% มีเกร็ดเลือดเกิน 700,000 ต่อไมโครลิตร และ 5% มีเกร็ดเลือดต่ำกว่าปกติ³ การตรวจไขกระดูกพบ hypercellular marrow และมี myeloid hyperplasia อย่างมาก เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนจะพบน้อยมาก พบ megakaryocyte มีจำนวนสูงขึ้น ส่วนปรากฏการณ์ของ myelofibrosis นั้นมีผู้ศึกษาไว้พบประมาณ ร้อยละ 30-40⁴

การวินิจฉัย CML ใช้ลักษณะทางคลินิก ได้แก่

อาการ อาการแสดง และผลการตรวจเลือดที่กล่าวมาแล้ว ร่วมกับการตรวจเพิ่มเติม ได้แก่

1. Leukocyte alkaline phosphatase (LAP) ใน CML จะมีค่าต่ำมาก ส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 0-12 score
2. Philadelphia (Ph) chromosome ซึ่งเป็นผลจาก translocation ระหว่าง long arm ของ chromosome 9 กับ 22 t 9;22 (q34;q11) ซึ่งพบในผู้ป่วย CML ถึง ร้อยละ 90-95^{5,6}

ระยะของโรค อาจแบ่งได้เป็น 3 ระยะ คือ

1. Chronic phase ซึ่งเป็นระยะแรก ระยะนี้ ม้ามอาจโตไม่มาก เม็ดเลือดขาวยังสูงไม่มาก การรักษาผู้ป่วยในระยะนี้มักได้ผลดี โดยเฉพาะถ้าทำ hematopoietic stem cell transplantation ระยะ chronic phase มีเวลาประมาณ 3-5 ปี⁵

2. Accelerated phase เป็นระยะคล้าย transitional period ก่อนที่โรคจะดำเนินไปเป็นระยะที่ 3 ระยะนี้มีเกณฑ์การวินิจฉัยดังนี้

● มีไข้เกิน 38.5°ซ โดยไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อหรือสาเหตุอื่น

● ปวดกระดูก

● Basophils ในเลือดมากกว่า 20%

● เกร็ดเลือดต่ำลง

● Blasts ในไขกระดูกสูงเกิน 10% แต่ไม่เกิน 30% ผู้ป่วยในระยะนี้มักมีเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นทุกๆ ที่ได้ยา

ลดระดับเม็ดเลือดขาว (busulfan, hydroxyurea) หลายรายต้องการยาขนาดเพิ่มขึ้น นอกจากนั้นยังพบว่าม้ามมีขนาดโตขึ้น

3. Blastic phase เป็นระยะสุดท้าย ซึ่งผู้ป่วยทุกรายจะกลายเป็น acute leukemia ระยะนี้มักสั้นประมาณ 6 เดือน แต่ถ้าได้รับการรักษาที่เหมาะสม หรือรายที่กลายเป็น acute lymphoblastic leukemia อาจมีชีวิตรอดนานขึ้น การตรวจไขกระดูกพบมี blasts มากกว่า 30% หรือมี extramedullary infiltrates of blast cells^{7,8}

การรักษา

การรักษา CML ในระยะ chronic phase ในปัจจุบันมักนิยมใช้ hydroxyurea⁹ เพื่อลดระดับเม็ดเลือดขาว ไม่ค่อยนิยมใช้ busulfan แล้ว ข้อดีของ hydroxyurea ได้แก่ ยาออกฤทธิ์เร็ว และเมื่อหยุดยา ฤทธิ์หมดเร็ว ไม่สะสมเหมือน busulfan และไม่เกิด pulmonary fibrosis หรือ Addison like syndrome ดังที่พบใน busulfan มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ busulfan มี expected median survival 60 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยได้ hydroxyurea มี expected median survival นานกว่า 90-100 เดือน¹⁰

นอกจากนั้นยังพบว่าการใช้ interferon alpha สามารถควบคุมระดับเม็ดเลือดขาวให้อยู่ในระดับปกติได้ และยังสามารถลดระดับเกร็ดเลือดได้ดี ที่สำคัญคือสามารถทำให้จำนวน Ph positive clone ลดลงด้วย¹¹⁻¹³ พบว่า cytosine arabinoside ขนาดต่ำร่วมกับ interferon alpha สามารถทำให้ผู้ป่วยมีจำนวน Ph positive cells ลดลงได้ถึงร้อยละ 50¹⁴

ในผู้ป่วยที่มี้ามโตมากจนเกิด pressure symptom หรือ splenic infarction การให้รังสีรักษาที่้ามอาจให้ผลดี

ส่วนการรักษาผู้ป่วยในระยะ accelerated หรือ blastic phase ส่วนใหญ่จะให้ combination chemotherapy เหมือนกับที่ใช้รักษาผู้ป่วย acute leukemia

ในปัจจุบัน การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) เป็นวิธีเดียวที่สามารถรักษาโรคนี้ให้หายขาดได้¹⁵ จะพิจารณาทำในผู้ป่วยที่มีพี่น้องที่ HLA identical และอายุไม่มากกว่า 50-55 ปี จะได้ผลดีถ้าทำในระยะ chronic และทำเร็วภายใน 1 ปีหลังจากที่วินิจฉัยโรค

วัตถุประสงค์

เนื่องจากข้อมูลผู้ป่วย CML ส่วนใหญ่เป็นของต่างประเทศ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้อาจไม่เหมือนกับผู้ป่วยใน

ประเทศไทย ซึ่งจะมีผลต่อการรักษาเป็นอย่างมาก ได้มีการศึกษา CML ในโรงพยาบาลรามธิบดี ซึ่งทำเมื่อ พ.ศ. 2533¹⁶ การวิจัยครั้งนี้จึงทำเพื่อศึกษาอุบัติการณ์ ช่วงอายุ เพศ อาการ และอาการแสดง รวมถึงการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยา การตรวจไขกระดูก และการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ รวมถึงการรอดชีวิต (survival) ของผู้ป่วย CML ที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วิธีการ

ทำโดยการศึกษารวบรวมข้อมูลจากแฟ้มประวัติของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย CML ที่เข้ารับการรักษานในหน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในช่วงเวลาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2526 ถึงปี พ.ศ. 2542 สามารถรวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย CML และมีข้อมูลสำคัญครบถ้วน ได้จำนวน 84 ราย เป็นผู้ชาย 50 ราย และผู้หญิง 34 ราย โดยศึกษาข้อมูลต่างๆ ของผู้ป่วยดังนี้

1. อาการสำคัญที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์
2. ความผิดปกติที่พบจากการตรวจร่างกาย
3. การเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยา
4. ความผิดปกติที่พบจากการตรวจไขกระดูก
5. ความผิดปกติจากการตรวจโครโมโซม
6. การรักษาชินิตต่างๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ
7. การติดตามระยะเวลาการดำเนินโรคสู่ระยะ

blastic phase

8. สถานะของผู้ป่วย การรอดชีวิต และ สาเหตุของการเสียชีวิต

การคำนวณทางสถิติ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive study) มีการใช้สถิติเพื่อหาค่าเฉลี่ย (mean) ค่ามัธยฐาน (median) และร้อยละ (percentage) โดยใช้ค่าพิสัย (range) และ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) แสดงการกระจายข้อมูล และแสดงค่า

median survival โดยวิธี Kaplan-Meier method¹⁷

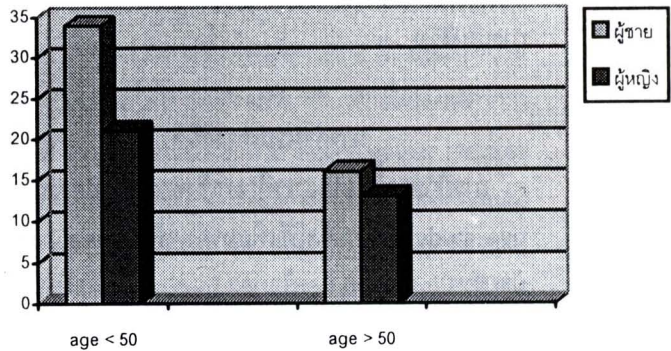
ผลการศึกษา

อายุและเพศ

จากจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 84 ราย เป็นผู้ชาย 50 ราย (59.5%) และผู้หญิง 34 ราย (40.5%) อายุของผู้ป่วยที่พบอยู่ในช่วงระหว่าง 15-76 ปี โดยมีค่ามัธยฐาน 37.5 ปี ช่วงอายุที่พบมากที่สุดคือระหว่าง 20-29 ปี (ตารางที่ 1) โดยพบว่าเป็นผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี 55 ราย (65.5%) และผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี 29 ราย (34.5%) ทั้ง 2 กลุ่มอายุ พบว่าเป็นผู้ชายมากกว่าผู้หญิง (รูปที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วย CML ที่ได้รับการวินิจฉัยและรับการรักษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ช่วงปี พ.ศ. 2526-2542 จำแนกตามช่วงอายุ

ช่วงอายุที่พบ	จำนวนผู้ป่วย (ราย)
น้อยกว่า 20 ปี	4
20 - 29 ปี	29
30 - 39 ปี	15
40 - 49 ปี	7
50 - 59 ปี	15
60 - 69 ปี	8
มากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี	6



รูปที่ 1 แสดงจำนวนของผู้ป่วย CML จำแนกตามอายุ และเพศ

อาการของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์

จากการศึกษาพบว่าอาการที่พบมากที่สุดคือ อ่อนเพลีย ไม่มีแรง 53 ราย (63.1%) อาการอื่นที่พบรองลงมาได้แก่ แน่นท้อง 40 ราย (47.6%) คลำก้อนได้ในท้อง 35 ราย (41.7%) ซีด 23 ราย (27.4%) ไข้ 20 ราย (23.8%) เลือดออกบริเวณอวัยวะต่างๆ 13 ราย (15.5%) นอกจากนี้ยังพบอาการอื่นๆ อีกจำนวนเล็กน้อยคือ ปวดท้อง 6 ราย (7.1%) ขาบวมทั้ง 2 ข้าง 3 ราย (3.6%) ก้อนบริเวณผิวหนัง 2 ราย (2.4%) ตามัว การเห็นภาพลดลง 1 ราย (1.2%) 1 ราย มีอาการ priapism (1.2%) มีผู้ป่วย 2 รายที่ตรวจพบโดยบังเอิญ โดยไม่มีอาการ (2.4%)

อาการแสดง

อาการแสดงที่ตรวจพบมีดังนี้ ม้ามโต 76 ราย (90.5%) ตับโต 50 ราย (59.5%) ซีด 57 ราย (67.9%) ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีไข้ร่วมด้วยมีเพียง 18 ราย (21.4%) ส่วนการตรวจต่อมน้ำเหลืองพบว่ามีผู้ป่วยที่มีต่อมน้ำเหลืองโต 14 ราย (16.7%)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จากการตรวจ CBC (complete blood count) ในผู้ป่วย 84 ราย พบว่า 69 ราย (82.1%) มีภาวะโลหิตจาง (ค่าฮีโมโกลบิน น้อยกว่า 12 กรัม/ดล. ในผู้หญิง และน้อยกว่า 13 กรัม/ดล. ในผู้ชาย) ค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบินคือ 9.57±2.60 กรัม/ดล.

การนับจำนวนเม็ดเลือดขาว พบว่าค่าเฉลี่ย คือ 250,987±189,190.22 ต่อไมโครลิตร โดยมี ผู้ป่วย 5 ราย (6.0%) เม็ดเลือดขาวอยู่ระหว่าง 10,001-50,000 ต่อไมโครลิตร 19 ราย (22.6%) อยู่ระหว่าง 50,001-100,000 ต่อไมโครลิตร 59 ราย (70.2%) อยู่ระหว่าง 100,001-1,000,000 ต่อไมโครลิตร และมีผู้ป่วย 1 ราย (1.2%) มีเม็ดเลือดขาวมากกว่า 1,000,000 ต่อไมโครลิตร ส่วนเกร็ดเลือด มีค่าเฉลี่ย 425,559±287,767.53 ต่อไมโครลิตร โดยพบว่า

ผู้ป่วย 40 ราย (47.6%) มีเกร็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ คือ 150,000-450,000 ต่อไมโครลิตร 31 ราย (36.9%) มีเกร็ดเลือดอยู่ระหว่าง 450,000-1,000,000 ต่อไมโครลิตร และ 2 ราย (2.4%) มีเกร็ดเลือดสูงกว่า 1,000,000 ต่อไมโครลิตร ผู้ป่วย 11 ราย (13.1%) มีเกร็ดเลือดน้อยกว่า 150,000 ต่อไมโครลิตร

การเปลี่ยนแปลงในไขกระดูกพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 84 ราย มี hypercellularity และ myeloid hyperplasia โดยพบว่า 80 ราย (95.2%) มีเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนลดลง 4 ราย (4.8%) มีเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อนอยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่วนจำนวนของเกร็ดเลือดตัวอ่อน (megakaryocytes) พบว่าผู้ป่วย 40 ราย (47.6%) มีจำนวนเพิ่มขึ้น 23 ราย (27.4%) อยู่ในเกณฑ์ปกติ 21 ราย (25.0%) มีจำนวนลดลง ผู้ป่วย 6 ราย (7.1%) พบ myelofibrosis ร่วมด้วย

การตรวจโครโมโซม พบ Philadelphia chromosome 62 ราย (73.8%) ผู้ป่วย 13 ราย (15.5%) ไม่พบผลการตรวจ ส่วนที่เหลือ 9 ราย (10.7%) ตรวจไม่พบ Philadelphia chromosome

ระยะของโรคในขณะที่ได้รับการวินิจฉัย

ผู้ป่วย 48 ราย (57.1%) อยู่ในระยะ chronic phase 18 ราย (21.4%) อยู่ในระยะ accelerated phase และที่เหลือ 18 ราย (21.4%) อยู่ในระยะ blastic phase

การรักษา

ผู้ป่วยทั้ง 84 รายได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ดังนี้ คือ 47 ราย (56.0%) ได้รับ busulfan 30 ราย (35.7%) ได้รับ hydroxyurea 18 ราย (21.4%) ได้รับ interferon alpha ในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ในระยะ accelerated หรือ blastic phase การรักษาจะเปลี่ยนไป คือ 42 ราย (50.0%) ใดยา cytosine arabinoside ร่วมกับ 6-thioguanine (6-TG), 28 ราย ใดยา doxorubicin ร่วมกับ cytosine arabinoside ผู้ป่วย 17 ราย (20.2%) ใดยา mitoxantrone ร่วมกับ 6-TG และ cytosine ara-

binoside 4 ราย ได้ cytosine arabinoside ร่วมกับ interferon 2 ราย ได้ mitoxantrone ร่วมกับ cytosine arabinoside 1 ราย ได้ mitoxantrone ร่วมกับ 6-TG 1 ราย ได้ doxorubicin ร่วมกับ cytosine arabinoside และ 6-TG 1 ราย ได้ methotrexate ทางน้ำไขสันหลัง เนื่องจากมีโรคกระดูกไขสันหลัง 1 ราย ได้ 6-TG ร่วมกับ CCNU และได้รับการตัดม้ามด้วย นอกเหนือจากยาเคมีบำบัดแล้ว ผู้ป่วย 14 ราย (16.7%) ได้รับรังสีรักษาที่ม้ามร่วมด้วย

การดำเนินโรคสู่ระยะ blastic phase

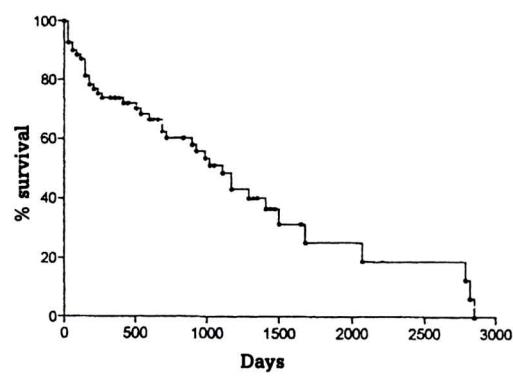
จากการแบ่งผู้ป่วยขณะวินิจฉัยตามระยะของโรค พบว่าเป็น chronic phase 48 ราย accelerated phase 18 ราย และ blastic phase 18 ราย ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 66 รายที่ยังไม่เข้าสู่ระยะ blastic phase มีผู้ป่วย 28 รายที่เปลี่ยนเข้าสู่ระยะ blastic phase โดยเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ chronic phase 17 ราย และอยู่ในระยะ accelerated phase 11 ราย

ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยโรคจนเข้าสู่ระยะ blastic phase ในผู้ป่วยที่เริ่มต้นจากระยะ chronic phase มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 27.6 ± 14.5 เดือน ส่วนผู้ป่วยที่เริ่มต้นจากระยะ accelerated phase มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 17.4 ± 16.3 เดือน

ส่วนผู้ป่วยอีก 38 รายที่ยังไม่เปลี่ยนเข้าสู่ระยะ blastic phase พบว่า 10 รายยังมีชีวิตอยู่ 9 ราย เสียชีวิตแล้ว และอีก 19 รายไม่มาติดตามการรักษา

การติดตามผลเมื่อสิ้นสุดการศึกษาวิจัย

ในจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 84 ราย ผู้ป่วย 11 ราย (13.1%) ยังมีชีวิตอยู่และมารับการรักษาที่โรงพยาบาลอยู่ 32 ราย (38.1%) ขาดการติดต่อเป็นเวลานานอย่างน้อย 6 เดือน ผู้ป่วยที่เหลือ 41 ราย (48.9%) เสียชีวิต โดยสาเหตุการเสียชีวิตมีดังนี้ 34 ราย (82.9%) เสียชีวิตจากการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยมี 4 รายที่เกิด hypoplasia ของไขกระดูกก่อนเสียชีวิต โดยที่ยังไม่มีการเปลี่ยนเข้าสู่ระยะ blastic phase ผู้ป่วย 4 ราย (9.8%) เสียชีวิต



รูปที่ 2 แสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย 84 ราย

จากภาวะ hyperleukocytosis และ 1 ราย (2.4%) เสียชีวิตจากภาวะไตวายเฉียบพลัน 1 ราย (2.4%) จากเลือดออกในสมอง และอีก 1 ราย (2.4%) ไม่ทราบสาเหตุการเสียชีวิต

วิจารณ์

CML เป็นโรคที่พบได้ในทุกช่วงอายุ จากการศึกษาของ Kardinal และคณะ³ พบผู้ป่วย CML ได้ตั้งแต่อายุ น้อยกว่า 1 ปี จนถึง 90 ปี โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง 39-48 ปี และประมาณ ร้อยละ 67 มีอายุน้อยกว่า 50 ปี โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 15-76 ปี เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ทำเฉพาะผู้ป่วยที่มาปรึกษาในแผนกอายุรกรรม ซึ่งรับผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีเป็นต้นไป

ช่วงอายุที่พบมากที่สุดในการศึกษาครั้งนี้คือ 20-29 ปี โดยมีค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 37.5 ปี ซึ่งใกล้เคียงกับ ผลการศึกษาของโรงพยาบาลรามาธิบดี โดยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง แสงสุรีย์ จูฑา และคณะ¹⁶ ซึ่งพบว่าช่วงอายุ

ของผู้ป่วยอยู่ระหว่าง 17-72 ปี และค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 36.5 ปี การศึกษาในต่างประเทศโดย Sawyers และคณะ² พบค่าเฉลี่ย (median) ของผู้ป่วยอยู่ที่ 53 ปี โดยการศึกษาจากโรงพยาบาลรามาธิบดีพบว่า 87% ของผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 50 ปี แต่ Kardinal และคณะ พบว่า 67% ของผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 50 ปี ซึ่งพบว่าใกล้เคียงกับการศึกษาครั้งนี้ โดยพบว่า 65.5% ของผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 50 ปี

สำหรับอัตราส่วนระหว่างเพศชายและหญิง จากการศึกษาพบว่า ประมาณ 1.5:1 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Kardinal และของโรงพยาบาลรามาธิบดี

สำหรับอาการของผู้ป่วย จากการศึกษาพบว่าส่วนใหญ่เป็นอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจง และอาการไม่รุนแรง ได้แก่ อ่อนเพลีย ไม่มีแรง 63.1% แน่นท้อง 47.6% ซึ่งเป็นอาการที่ค่อนข้างเรื้อรัง ผู้ป่วยอาจไม่ได้ให้ความสำคัญ ทำให้มาพบแพทย์ช้า โดยผู้ป่วยส่วนหนึ่งมาพบแพทย์เมื่อมีอาการที่แสดงถึงระยะของโรคที่เป็นมากขึ้นแล้ว เช่น ไข้ 23.8% เลือดออกง่าย 15.5% มีก้อนบริเวณผิวหนัง 2.4% นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วย 2.4% ตรวจพบโรคโดยที่ไม่มีอาการ ในรายงานของ Sawyers และคณะ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร เช่นเดียวกัน ที่น่าสังเกต คือพบผู้ป่วยที่ไม่มีอาการสูงถึง 40%²

การตรวจร่างกายพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (90.5%) จะมีม้ามโต และ 67.9% ตรวจพบว่าซีด ดับโตพบเพียง 59.5% ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของโรงพยาบาลรามาธิบดี การตรวจร่างกายที่บ่งว่าผู้ป่วยอยู่ในระยะที่เป็นมากพบค่อนข้างสูง คือ มีไข้ 21.4% ต่อมาน้ำเหลืองโต

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลของผู้ป่วย CML ระหว่างผู้ป่วยไทยและผู้ป่วยต่างประเทศ

	รพ.รามาธิบดี	รพ.พระมงกุฎเกล้า	ต่างประเทศ
อายุเฉลี่ย (ปี)	36.5	37.5	53
อายุ < 50 ปี (%)	87.1	65.5	67
เพศชาย : หญิง	1.3 : 1	1.5 : 1	2 : 1

16.7% ซึ่งใกล้เคียงกับระยะของโรค คือพบว่าผู้ป่วยอยู่ในระยะ accelerated phase 21.4% และ blastic phase 21.4% ในขณะที่ได้รับการวินิจฉัย

ในด้านผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จากการตรวจ CBC พบว่าผู้ป่วย 69 ราย (82.1%) มีภาวะโลหิตจาง โดยมีค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบิน 9.57 ± 2.60 กรัม/ดล. ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่โรงพยาบาลรามาริบัติ สำหรับเม็ดเลือดขาวพบว่าการศึกษากันทั้ง 2 แห่งพบว่าผู้ป่วยทุกรายมีเม็ดเลือดขาวสูงกว่าปกติ โดยพบว่า 70.2% มีเม็ดเลือดขาวอยู่ระหว่าง 100,001-1,000,000 ต่อไมโครลิตร ส่วนเกร็ดเลือดพบว่า ผู้ป่วย 86.9% มีเกร็ดเลือดมากกว่า 150,000 ต่อไมโครลิตร ซึ่งใกล้เคียงกับของรามาริบัติ

ในด้านการตรวจไขกระดูก พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดมี hypercellularity และ myeloid hyperplasia มีการลดลงของเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน ส่วน myelofibrosis นั้นพบร่วมด้วยเพียง 7.1% ซึ่งต่างจากการศึกษาของต่างประเทศที่พบ myelofibrosis รวมด้วยถึง 30-40%⁴ เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาภาวะ myelofibrosis ที่พบร่วมในขณะวินิจฉัยโรค แต่จากรายงานของต่างประเทศ เป็นภาวะ myelofibrosis ที่เกิดขึ้นในขณะวินิจฉัยโรคและหลังจากที่ได้รับการรักษาโรคไปแล้ว ทำให้พบภาวะนี้สูงขึ้น

การตรวจโครโมโซม พบ Philadelphia chromosome 87.3% ซึ่งใกล้เคียงกับของรามาริบัติ (83.6%) แต่ต่างจากการศึกษาของ Rowley และคณะ⁶ ที่พบถึง 90-95%

ในส่วนของการรักษาผู้ป่วย CML ระยะ chronic phase มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง busulfan และ hydroxyurea พบว่าผู้ป่วยที่ได้ hydroxyurea มี expected median survival นานกว่า นอกจากนี้ยังมีการใช้ interferon alpha เปรียบเทียบกับ busulfan และ hydroxyurea โดย Hehlmann และคณะ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ interferon มี cytogenetic response ดีกว่า

Guihot และคณะศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย interferon อย่างเดียว กับการรักษาด้วย cytarabine ร่วมกับ interferon พบว่าได้ผลดีกว่า แต่ในการศึกษารั้งนี้ไม่สามารถเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างยาชนิดใดชนิดหนึ่งได้ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยามากกว่า 1 ชนิด เป็นที่น่าสังเกตว่า มีผู้ป่วย 4 รายที่เสียชีวิตจากภาวะ hypoplastic marrow โดยโรคยังอยู่ในระยะ chronic phase ผู้ป่วยทั้ง 4 รายนี้ได้รับยา busulfan เป็นเวลานาน ซึ่งจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่าภาวะ hypoplasia ของไขกระดูก เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของยา busulfan

ในส่วน of overall median survival โดยนับจากวันที่วินิจฉัยโรค การศึกษารั้งนี้พบว่า เท่ากับ 37 เดือน ซึ่งสูงกว่ารายงานจากรามาริบัติ¹⁶ ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยในช่วงเวลาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2520-2533 และพบว่า overall median survival เพียง 27 เดือน ความแตกต่างเนื่องจากการศึกษาในทำในช่วงเวลาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2526-2542 ซึ่งในช่วงเวลาหลังนี้ มีการพัฒนาในด้านการรักษามากขึ้น ทั้งยาที่ใช้รักษาโรค รวมทั้ง supportive care

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า การรักษา CML ที่ดีที่สุด และสามารถทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายขาดได้ คือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) แต่เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีข้อจำกัด คือ การหาพี่น้องที่มี HLA

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลของผู้ป่วย CML ระหว่างโรงพยาบาลรามาริบัติ และโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

	โรงพยาบาล รามาริบัติ	โรงพยาบาล พระมงกุฎเกล้า
ฮีโมโกลบิน < 12 g/dL (%)	88.9	82.1
เม็ดเลือดขาว > 10,000/ μ L (%)	97.7	100
เกร็ดเลือด < 150,000/ μ L (%)	6.8	13.1
Ph chromosome +ve (%)	83.6	87.3
Median overall survival	27 เดือน	37 เดือน

identical และค่าใช้จ่ายที่ค่อนข้างสูง สำหรับเรื่องของอายุของผู้ป่วยไม่ค่อยมีปัญหามากนัก เนื่องจาก CML ในผู้ป่วยไทยพบในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า และในปัจจุบัน ประเทศไทยมีการพัฒนาการรักษาที่ดีขึ้น จึงควรมีการศึกษาต่อไปถึงผลการรักษาผู้ป่วย CML ด้วยวิธีต่างๆ รวมทั้ง การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดดังกล่าว เพื่อดูว่าจะมีความแตกต่างจากของต่างประเทศมากน้อยเพียงใด

เอกสารอ้างอิง

1. Lichtman MA, Liesveld JE. Chronic myelogenous leukemia and related disorders in Williams Hematology 6th edition. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). McGraw-Hill. New York 2001: 1085-124.
2. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:1330-40.
3. Kardinal CG, Bateman JR, Weiner J. Chronic granulocytic leukemia. Review of 536 cases. *Arch Intern Med* 1979;136:305-13.
4. Clough V, Geary CG, Hashmi K, et al. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia. *Br J Haematol* 1979;42: 515-26.
5. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The Biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341: 164-72.
6. Rowley JD, Testa JR. Chromosome abnormalities in malignant hematologic diseases. *Adv Cancer Res* 1982;36:103-48.
7. Kantarjian H, Dixon D, Keating MJ, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988;61:1441-6.
8. Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 1988;25:19-61.
9. Kennedy BJ. Hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1972;29:1052-6.
10. Bolin RW, Robinson WA, Sutterland J, Hamman RF. Busulfan versus hydroxyurea in long term therapy of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1982;50:1683-6
11. Kurzrock R, Estrov Z, Kantarjian H, Talpaz M. Conversion of interferon-induced, long-term cytogenetic remissions in chronic myelogenous leukemia to polymerase chain reaction negativity. *J Clin Oncol* 1998; 16:1526-31.
12. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Long-term follow-up of the Italian trial of interferon- α versus conventional chemotherapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 1998;92:1541-8.
13. Giles FJ, Shan J, Chen S, et al. A prospective randomized study of alpha-2b interferon plus hydroxyurea or cytarabine for patients with early chronic phase chronic myelogenous leukemia: The International Oncology Study Group CML1 Study. *Leukemia and Lymphoma* 2000;37:367-77.
14. Kantarjian HM, O'Brian S, Smith TL, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon alpha and low-dose cytarabine. *J Clin Oncol* 1999;17:284-92.
15. Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML : A report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone marrow Transplant* 1996;17(suppl 3):S5-S6.
16. Jootar S, Chancharunee S, Ongphiphadhanakul B, Atichartakarn V. Multivariate analysis of prognostic factors in chronic myelogenous leukemia. *J Med Assoc Thai* 1990;73:662-9.
17. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53: 475

Chronic Myeloid Leukemia (CML) at Phramongkutklo Hospital

Apichai Leelasiri, Nareupol Wuthidejkumjorn, Wichai Prayoonwiwat,
Wichean Mongkolsritrakul, Chantrapar Srisawat, Tontanai Numbenjapol
and Tanomsri Srichaikul

Division of Hematology, Department of Medicine, Phramongkutklo Hospital

Background: CML is one of myeloproliferative diseases which has abnormality of pluripotent stem cell. The patients usually have problems from excessive growth of granulocytic cell line. Some patients also have thrombocytosis. **Objective:** To study clinical manifestations of CML in Thai patients and the result of treatment. **Method:** The study is descriptive and was done by collection the data of CML patients seen at hematology division, Phramongkutklo hospital during 1983-1999. **Results:** There are 84 CML patients. Fifty are male (59.5%) and 34 are female (40.5%). Median age 37.5 years (range, 15-76). The presenting symptoms are fatigue 63.1%, abdominal discomfort 47.6%, fever 23.8%, bleeding 15.5%, soft tissue mass 2.4%. The physical examinations reveal splenomegaly 90.5%, anemia 67.9%, hepatomegaly 59.5%, fever 21.4% and lymphadenopathy 16.7%. Investigations show mean hemoglobin 9.5 ± 2.6 gm/dL, WBC $250,987 \pm 189,190/\mu\text{L}$, platelet $425,559 \pm 287,767/\mu\text{L}$. All bone marrow specimens are hypercellular. Cytogenetic studies show Philadelphia chromosome 87.3%. At diagnosis, the patients are in chronic phase 57.1%, accelerated phase 21.4% and blastic phase 21.4%. The treatments consist of hydroxyurea, busulfan, interferon α , AraC + 6TG, AraC + Adriamycin or Mitoxantrone. There are 14 patients (16.7%) receiving splenic irradiation for painful splenomegaly. At the time of analysis, 11 patients (13.1%) are alive, 32 patients (38.1%) lost to follow-up and 41 patients (48.9%) are dead. The most common cause of death is infection. Overall median survival is 37.02 months. **Conclusion:** CML is not uncommon at Phramongkutklo hospital. Early diagnosis and new treatment such as stem cell transplantation can improve survival of these patients.

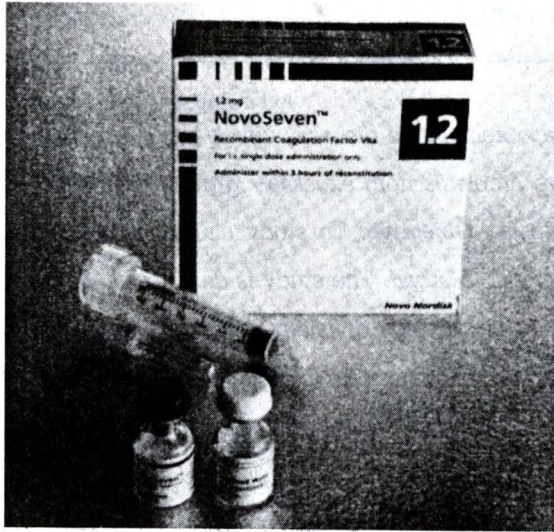
Key Words : ● Chronic myelogenous leukemia ● Philadelphia chromosome
● Hematopoietic stem cell transplantation

Thai J Hematol Transf Med 2000;10:267-75.

Enhancing the natural coagulation pathway for Haemophilic patients with inhibitors

NovoSeven®

Recombinant Coagulation Factor VIIa



Provides local haemostasis by forms a haemostatic plug only where needed

- ◆ No risk of transferring human virus
- ◆ Minimum risk of thrombosis
- ◆ Very few side effect
- ◆ No anamnestic respond
- ◆ High hemostatic efficacy rates

Reference:

H.R.Roberts. Clinical experience with activated factor VII : focus on safety aspects. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* . 1998; 9 (suppl 1) : S115-8.
U.Hedner. Recombinant activated factor VII as a universal haemostatic agent. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* . 1998; 9 (suppl 1) : S147-52

Further information available upon request

Novo Nordisk Pharma(Thailand) Ltd.

139 Sethiwan Tower, 4th Floor, Pan Road, Silom, Bangrak, Bangkok 10500

Tel. 2379263-4, 2666043-5

