

ย่อวารสาร

Value of different modalities of granulocyte-macrophage colony stimulating factor applied during or after induction therapy of acute myeloid leukemia

J Clin Oncol 1997;15:3496-506.

การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute myeloid leukemia) ในปัจจุบันด้วยยาเคมีบำบัดซึ่งประกอบด้วย anthracycline (เช่น daunomycin หรือ idarubicin) หรือ anthracenedione (เช่น mitoxantrone) ร่วมกับ cytarabine ในระยะ induction สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวให้อยู่ระยะสงบ (complete remission) ได้ประมาณ 70% และในกลุ่มที่ได้ remission พบว่าผู้ป่วยน้อยกว่า 50% มีระยะปลอดโรค (disease-free) และมีชีวิตอยู่ (survive) ในระยะเวลา 3 ปี ทั้งๆ ที่ใช้ intensive postremission programs หรือการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งอาจเกิดจากเซลล์มะเร็งไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด หรือโรคติดเชื้อในช่วงเม็ดเลือดขาวต่ำ การนำ hematopoietic growth factors (HGFs) เช่น granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) อาจได้ประโยชน์อย่างน้อย 2 ทาง การให้ HGFs หลังจากการให้ยาเคมีบำบัดในระยะที่ไขกระดูกมี hypoplasia จะช่วยกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวให้เร็วมากขึ้น ทำให้ลดความรุนแรง อุบัติการณ์โรคติดเชื้อ และการใช้ยาปฏิชีวนะ หรือ HGFs อาจกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดีขึ้น การศึกษานี้จึงได้ศึกษาเปรียบเทียบผลของการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันด้วยยาเคมีบำบัด โดยการให้ GM-CSF ไปในระหว่างหรือหลังจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเทียบกับกลุ่มที่ไม่ให้ GM-CSF ด้วย โดยพิจารณาผลการตอบสนองต่อการรักษา survival และผลข้างเคียงรวมทั้งผลแทรกซ้อน

วิธีการศึกษาโดยคัดเลือกผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (acute myeloid leukemia) ครั้งแรกและยังไม่ได้รับการรักษาอายุระหว่าง 15-60 ปี (เฉลี่ย 42 ปี) จำนวน 253 คน ให้ยาเคมีบำบัด 3 cycles โดย cycle 1 ให้ daunomycin 45 mg/m² ทางหลอดเลือดดำในวันที่ 1, 2, 3 และ cytarabine 200 mg/m² หยดทางหลอดเลือดดำ วันที่ 1-7 cycle 2 ให้ amsacrine 120 mg/m² ทางหลอดเลือดดำวันที่ 4-6 และ cytarabine 1 g/m² ทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 1-6 ถ้าผู้ป่วยได้ complete remission จะให้ cycle 3 คือ mitoxantrone 10 mg/m² ทางหลอดเลือดดำ และ etoposide 100 mg/m² ทางหลอดเลือดดำ วันที่ 1-5 และแบ่งผู้ป่วยอย่างสุ่มตัวอย่างเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มแรกให้ GM-CSF ขนาด 5 µg/kg เฉพาะช่วงให้ยาเคมีบำบัด (n=64), กลุ่ม 2 ให้พร้อมและหลังจากให้ยาเคมีบำบัด (n=66), กลุ่ม 3 ไม่ให้ GM-CSF (n=63) และกลุ่ม 4 ให้เฉพาะหลังจากให้ยาเคมีบำบัดเท่านั้น (n=60)

ผลการศึกษาพบว่าทั้ง 4 กลุ่ม หลังจากให้ยาเคมีบำบัด cycle 1, 2 ได้ complete remission (CR) 77% หลังจากติดตามผู้ป่วย 42 เดือน, survival และระยะปลอดโรค (disease free หรือ DFS survival) ช่วง 3 ปี 38% และ 37% ตามลำดับ ค่า CR, survival และ DFS ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ค่า neutrophil และ monocyte recovery เพิ่มขึ้นเร็วกว่าในกลุ่มที่ได้ GM-CSF หลังจากให้ยาเคมีบำบัด (26 วัน เทียบกับกลุ่มไม่ให้เป็น 30 วัน, neutrophils ค่า p=0.001 ส่วน monocyte ค่า p=0.005) ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น platelet recovery

ery โรคติดเชื้อ การใช้ยาปฏิชีวนะ จำนวนวันที่อยู่โรงพยาบาล ไม่แตกต่างกันในระหว่างกลุ่ม

โดยสรุปแล้ว ผลการให้ GM-CSF ในระหว่างหรือหลังจากการให้ยาเคมีบำบัดไม่แตกต่างกันในผลการรักษา แต่ในกลุ่มที่ได้ GM-CSF ในช่วงการให้ยาเคมีบำบัดจะพบผลข้างเคียง เช่น ไข้ บวม พิษต่อตับได้น้อยกว่า ซึ่งอธิบายว่าจากผลของ GM-CSF ต่อเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว และมีการหลังสาร

วิจารณ์

ในปัจจุบันการใช้ hemopoietic growth factors (HGFs) มีที่ใช้เพิ่มมากขึ้นในโรคทางโลหิตวิทยา ปัญหาที่สำคัญทางการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (AML) คือ bone marrow aplasia) ซึ่งผู้ป่วยอาจเสียชีวิตจากการติดเชื้อในระยะนี้ได้ ถ้าขาด supportive care ที่เหมาะสม มีการใช้ G-CSF และ GM-CSF (granulocyte, granulocyte-macrophage colony stimulating factors) กับผู้ป่วยที่อยู่ในระยะนี้เพิ่มมากขึ้น ทั้งที่ผลของ hematologic recovery เร็วขึ้น แต่การศึกษาหลายฉบับไม่พบความแตกต่างในด้านความถี่ ความรุนแรงของการติดเชื้อรวมทั้งการใช้ยาปฏิชีวนะ มี 2 รายงานที่พบว่ามี complete remission rate เพิ่มขึ้น และรายงานที่พบว่ามี survival advantage สำหรับในรายงานนี้พบว่าผลของ GM-CSF ไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับรับ GM-CSF แม้ว่าจะมี neutrophil และ monocyte recovery เร็วกว่า

vasoactive cytokines เช่น interleukin-1 (IL-1) หรือ tumor necrosis factor (TNF) ทำให้เกิดผลข้างเคียงดังกล่าวเกิดขึ้น

นพ.ธิตชัย เกษสมบัติ

แพทย์ประจำบ้านกองอายุรกรรม

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ประมาณ 4 วันก็ตาม โดยสรุปในปัจจุบันการให้ growth factors ทั้ง 2 ชนิด จึงยังไม่ถือเป็น standard treatment ในผู้ป่วย AML หลังจากได้ induction chemotherapy สำหรับการให้ growth factors พร้อมๆ หรือก่อนให้ induction chemotherapy เมื่อทำให้ leukemic cells เข้าสู่ cell cycle เพื่อที่จะได้ไวต่อยาเคมีบำบัด (เรียกวิธี priming) นั้นในปัจจุบันไม่มีที่ใช้แล้ว เพราะไม่พบว่าผู้ป่วยจะได้ประโยชน์ แต่ทำให้เกิดปัญหาของจำนวน leukemic cells เพิ่มขึ้นและเกิดภาวะ hyperleukocytosis จนเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย

นพ.อภิชัย ลีละศิริ

หน่วยโลหิตวิทยา

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Alternating MOPP and ABVD chemotherapy plus mantle-field radiation therapy in patients with massive mediastinal Hodgkin's disease

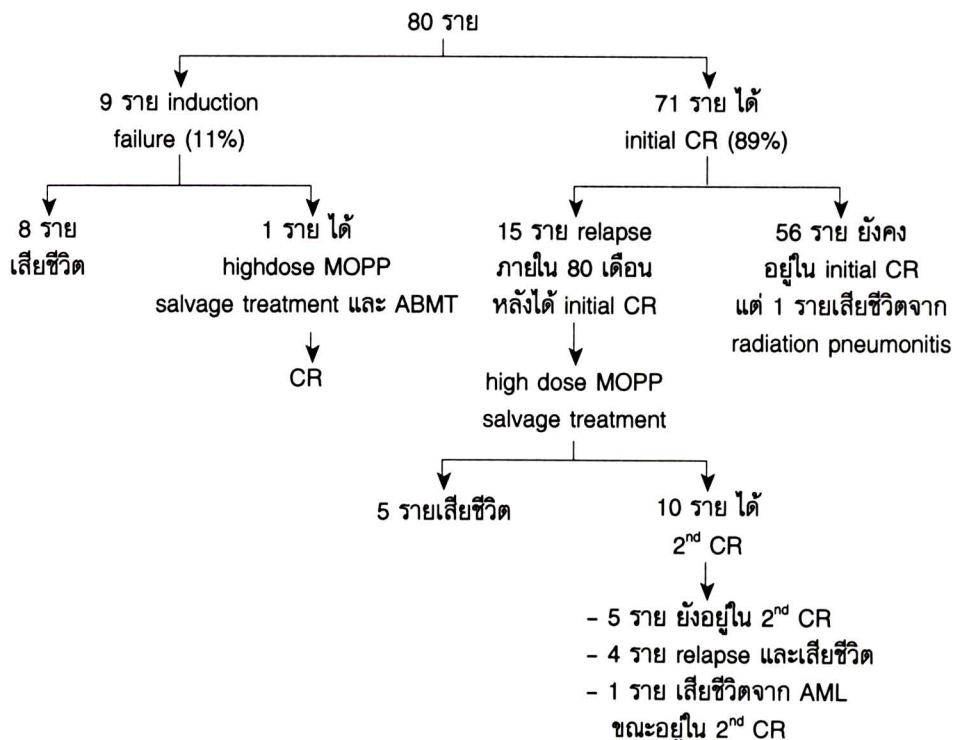
โดย Longo DL, Glastein E, Duffey PL, et al J Clin Oncol 1997;15:3338-46

ผู้ป่วย Hodgkin's disease (HD) ซึ่งมี bulky mediastinal mass (ขนาด $>1/3$ ของ intrathoracic diameter ที่ระดับ T₅-T₆ หรือ matimal dimension มากกว่า 10 ซม.) พบได้ประมาณ 3% ของ HD ทั้งหมด ผู้ทำรายงานได้ทำการรักษาผู้ป่วยที่เป็น bulky mediastinal HD ด้วย alternating MOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine และ prednisolone) สลับกับ ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine และ dacarbazine) อย่างละ 1 เดือนเป็นเวลา 6 เดือน หลังจากนั้นจะได้ mantle-field radiation (MFR) ขนาด 10 Gy ที่ตำแหน่งเดิมของโรค ตามด้วย 25-35 Gy ที่ residual disease การศึกษาทำตั้งแต่ พ.ศ. 2524 ถึง 2532 ที่ National Cancer

Institute ในสหรัฐอเมริกา หลังจากนั้นมีการติดตามผลการรักษาเป็นเวลาเฉลี่ย (median) 10 ปี

ผลการรักษา ผู้ป่วยทั้งสิ้น 80 คน เป็นผู้ชาย 46 คน อายุระหว่าง 11-51 ปี เฉลี่ย (median 25 ปี) มี B symptoms (ไข้ เหงื่อออกกลางคืน น้ำหนักลดมากกว่า 10% ในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา) 39 คน เป็น stage I และ II 57 คน stage III และ IV 23 คน histology ส่วนใหญ่เป็น nodular sclerosis (69 คน) ผู้ป่วย 3 รายได้ chemotherapy น้อยกว่า 6 ครั้ง เนื่องจากมี progressive disease ในระหว่างรักษาถึงได้เปลี่ยนไปให้ MFR แต่ไม่มีใครได้ complete remission (CR) ผู้ป่วยที่เหลือ 77 ราย ได้ chemotherapy ≥ 6 ครั้ง 76 ราย ได้ MFR หลังจากเสร็จสิ้น chemo แล้ว

สรุปผลการรักษาและติดตามเป็นเวลาเฉลี่ย 10 ปี



กล่าวโดยรวม จากการศึกษาครั้งนี้ ได้ CR 89% มี disease free survival (DFS) ที่ 15 ปี = 78% และ overall survival (OS) = 75% ผู้ป่วย stage I และ II มี DFS และ OS ที่ 15 ปี = 76% และ 79% ส่วนผู้ป่วย stage III และ IV มี DFS และ OS = 82% และ 64% ตามลำดับ อายุ, stage, เพศ, B symptoms จำนวนของ extranodal sites, LDH (lactic dehydrogenase) level, ESR และจำนวนเกร็ดเลือด ไม่มีผลต่อ treatment outcome ผู้ป่วย 19% เสียชีวิตจาก progressive disease (treatment failure) การเกิด radiation pneumonitis พบ 13 ใน 80 คน ในช่วง 3 เดือนแรก โดยจะพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้ รังสีรักษามากกว่า 15

Gy ที่ initial extent ของโรค และได้ total dose มากกว่า 40 Gy longterm effects พบ 66% hypothyroidism 10% chronic lung problems 3 ใน 61 ราย เกิด second malignancy (acute leukemia, mucoepidermoid carcinoma ของ parotid gland, และ breast cancer) 6 ใน 61 ราย เกิด cardiac problems (non-fatal)

น.พ.วรุฒม์ เรืองอัครเดช
แพทย์ประจำบ้านกองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วิจารณ์

การรักษา HD ในปัจจุบันมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้หายขาด (cure) โดยมี morbidity และ long term toxicity น้อยที่สุด ผู้ป่วยที่อยู่ใน early stage (IA, IB, IIA, IIB ที่ไม่มี bulky disease และมี B symptoms 1-2 อย่าง) สามารถรักษาด้วยรังสีรักษาผู้ป่วยที่เป็น advanced stage (IIB ที่มี B symptoms ทั้ง 3 อย่าง, IIIA, IIIB, IVA, IV B) ควรให้การรักษาด้วย combination chemotherapy เป็นหลักผู้ป่วยที่เป็น bulky mediastinal disease เป็นผู้ป่วยที่ควรพัฒนาให้ combined modality คือ ทั้ง chemotherapy และ radiation เนื่องจากผลการรักษาดีกว่าเมื่อเทียบกับ radiation อย่างเดียว (freedom from relapse 80% VS 50%) การให้ radiation มักทำหลังจากเสร็จสิ้น chemo แล้ว เพราะบริเวณ radiation part จะแคบลง ซึ่งจะทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อข้างเคียงน้อยลงโดยเฉพาะปอด

การศึกษานี้ใช้ MOPP สลับกับ ABVD เพื่อที่จะลด toxicity ของทั้ง 2 regimens คือ ปัญหา acute leukemia และ infertility จาก MOPP และปัญหา fatal pulmonary fibrosis, cardiac toxicity จาก ABVD พบว่าผลการตอบสนองดีมากถึง 89% ได้ initial CR ส่วนปัญหา acute leukemia พบเพียง 1 คน ผู้ป่วยบางคนทั้งชายและหญิงสามารถมีลูกได้ ส่วนปัญหาของ pulmonary disease นั้น พบน้อยลงถ้าให้จำนวน total radiation และปริมาณรังสีที่ initial disease น้อย จึงสรุปว่า combined modality เป็นการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วย bulky mediastinal HD ในประเทศไทยเนื่องจากยังไม่มียา dacarbazine ดังนั้นอาจจะใช้ hybrid regimen ซึ่งได้แก่ MOPP/ABV แล้วตามด้วย radiation สามารถได้ผลดีเช่นกัน

น.พ.อภิชัย ถิระศิริ
หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า