

นิพนธ์ต้นฉบับ

การตอบสนองต่อ Erythropoietin ขนาดต่ำของผู้ป่วย Myelodysplastic Syndrome

ลัดดา สรคุณพิพิธกุล อภิชัย ลีละสิริ และ ถนอมศรี ศรีชัยกุล

แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลวิชัยยุทธ

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาการตอบสนองต่อการรักษาด้วยอิริโทรพอยอิตินขนาดต่ำในผู้ป่วยกลุ่มอาการไขกระดูกเจริญผิดปกติ (MDS) ว่ามีผลเกี่ยวข้องกับระดับซีรัมอิริโทรพอยอิตินในเลือดหรือไม่ **ผู้ป่วยและวิธีการ** เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย MDS คนไทยระหว่างเดือนมกราคม 2534 - เดือนพฤษภาคม 2556 จำนวน 25 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ 22 ราย และผู้ป่วยความเสี่ยงสูง 3 ราย ตามระบบการให้คะแนนการพยากรณ์โรคนานาชาติ (IPSS) **ผลการศึกษา** ในกลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ 22 รายที่ได้ตรวจระดับซีรัมอิริโทรพอยอิตินก่อนเริ่มการรักษา มีค่าต่ำ (4-72 มิลลิยูนิตต่อ มล.) ได้รับการรักษาเริ่มต้นด้วยอิริโทรพอยอิตินขนาดต่ำ (4,000-10,000 ยูนิตต่อสัปดาห์) พบว่าผู้ป่วย 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 82 ตอบสนองต่อการรักษา มีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 1.85 กรัมต่อเดซิลิตรภายใน 4 สัปดาห์ โดยผู้ป่วย 11 รายตอบสนองดีมาก ไม่ต้องได้รับเลือดอีก และระยะเวลารอดชีวิตอยู่ที่ 3-12 ปี โดยมี median survival time เท่ากับ 10 ปี แต่ผู้ป่วย 7 รายซึ่งตอบสนองในระยะแรก มีอาการซีดเพิ่มขึ้น จำเป็นต้องเพิ่มขนาดอิริโทรพอยอิติน โดยบางรายให้ร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (G-CSF) มีระยะเวลารอดชีวิตอยู่ที่ 3-14 ปี โดยมี median survival time เท่ากับ 7 ปี พบว่าระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.66$) ส่วนผู้ป่วยความเสี่ยงสูง 2 ราย มีระดับอิริโทรพอยอิตินสูง (> 200 มิลลิยูนิตต่อ มล.) มีระยะเวลารอดชีวิต ที่ 14 และ 16 เดือนตามลำดับ อีกหนึ่งรายมีระดับซีรัมอิริโทรพอยอิตินต่ำ (8.6 มิลลิยูนิตต่อ มล.) ตอบสนองต่ออิริโทรพอยอิตินขนาดต่ำ มีระยะเวลารอดชีวิตที่ 78 เดือน **สรุป** ผู้ป่วย MDS ไทยที่มีความเสี่ยงต่ำ มีระดับซีรัมอิริโทรพอยอิตินต่ำ หรือไม่สูงมาก ส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยอิริโทรพอยอิตินขนาดต่ำได้ดีมาก และอาจไม่จำเป็นต้องใช้ยาขนาดสูง

Keywords : ● Low risk Thai MDS ● Low dose of erythropoietin therapy ● Low serum level of erythropoietin
วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2557;24:277-82.

บทนำ

กลุ่มอาการไขกระดูกเจริญผิดปกติ (myelodysplastic syndrome, MDS) เป็นโรคของไขกระดูกที่มีการสร้างเม็ดเลือดผิดปกติ มักจะเกิดตามหลังปัจจัยเสี่ยง เช่น อายุมาก ได้รับสารที่มีพิษต่อไขกระดูก เช่น เคมีบำบัด (กลุ่ม alkylating agents, topoisomerase II inhibitor) ได้รับรังสี เบนซีน กาว¹⁻⁴

กลุ่มอาการไขกระดูกเจริญผิดปกติ (MDS) เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดที่มีกระบวนการตายของเซลล์ผิดปกติ ก่อนจะมีการจำแนกประเภทและการแก่ตัวของเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดต่ำและมีลักษณะผิดปกติไป ในระยะท้ายของโรคจะกลายเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว⁵ การจำแนกพวกของ MDS ทำ

ได้หลายวิธี เช่น การจำแนกแบบฝรั่งเศส-อเมริกา-บริติช (FAB)⁶ การจำแนกแบบองค์การอนามัยโลก (WHO)⁷ หรือแบ่งความเสี่ยงต่ำและความเสี่ยงสูง โดยใช้ระบบการให้คะแนนการพยากรณ์โรคนานาชาติ (International prognostic scoring system, IPSS)⁸ การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มความเสี่ยงต่ำคือการให้ erythropoietin หรือร่วมกับ G-CSF⁹⁻¹⁰ สำหรับกลุ่มความเสี่ยงต่ำที่ตรวจโครโมโซมพบ 5q ตอบสนองต่อยา lenalidomide¹¹ ในกลุ่มความเสี่ยงสูงการรักษาประกอบด้วยทำให้ยา hypomethylating agent หรือร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก¹²⁻¹³ การรักษาตามอาการอื่นๆ คือการให้เลือดถ้ามีภาวะโลหิตจางมาก ผลเสียคือทำให้เกิดภาวะเหล็กเกิน ต้องได้รับยาขับเหล็ก ในปัจจุบันการรักษาด้วยอิริโทรพอยอิตินอย่างเดียวหรือให้ร่วมกับ G-CSF เพื่อจะลดภาวะแทรกซ้อนจากการรับเลือด เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น ปัจจัยสำคัญที่บ่งชี้ต่อการตอบสนองต่อการรักษา

ได้รับต้นฉบับ 21 พฤษภาคม 2557 รับลงตีพิมพ์ 1 สิงหาคม 2557
ต้องการสำเนาต้นฉบับ ติดต่อ ลัดดา สรคุณพิพิธกุล แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลวิชัยยุทธ ถนนพระราม 6 เขตพญาไท กรุงเทพฯ 10400

คือระดับอิริโทรพอยอิติน¹⁴ มีรายงานในผู้ป่วยคนผิวขาวพบว่าถ้าระดับซีรั่มอิริโทรพอยอิตินต่ำกว่า 200 มิลลิยูนิตต่อ มล. จะตอบสนองต่อการรักษาดีกว่า ขนาดอิริโทรพอยอิตินที่ให้คือ 60,000-80,000 ยูนิตต่อสัปดาห์¹⁵ สำหรับระดับซีรั่มเฟอร์ริติน (ferritin) ในเลือด เป็นปัจจัยบ่งชี้การพยากรณ์โรค¹⁶ เพราะผู้ป่วยความเสี่ยงสูงมีระดับซีรั่มเฟอร์ริตินสูงกว่าผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำกว่า ผู้ป่วยที่มีระดับซีรั่มเฟอร์ริตินต่ำกว่า 500 นาโนกรัมต่อ มล. มีระยะเวลารอดชีวิตนานกว่า¹⁷ มีการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยคนไทยที่โรงพยาบาลรามธิบดีพบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีคืออายุมากกว่า 70 ปี และมีจำนวนเม็ดเลือดต่ำทุกชนิด¹⁸

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาการตอบสนองต่อการรักษาด้วยอิริโทรพอยอิตินขนาดต่ำในผู้ป่วยที่เป็น MDS ว่าเกี่ยวข้องกับระดับซีรั่มอิริโทรพอยอิตินหรือไม่

ผู้ป่วยและวิธีการ

การศึกษานี้ได้ผ่านการอนุมัติโดยคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลวิชัยยุทธ ได้ศึกษาผู้ป่วยย้อนหลังระหว่างเดือนมกราคม 2534 - เดือนพฤษภาคม 2556 ในผู้ป่วย MDS จำนวน 25 ราย ผู้ป่วยทุกคนได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายอย่างละเอียด ได้รับการตรวจเลือดและไขกระดูก ตรวจระดับซีรั่มอิริโทรพอยอิตินด้วยวิธี Chemiluminescent immunometric assay (ค่าปกติ 3.7-29.5 มิลลิยูนิตต่อ มล.) ระดับซีรั่มเฟอร์ริติน ซีรั่มครีเอทีนินและโครโมโซมก่อนให้การรักษา โดยแยกโรคที่ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางอย่างอื่น

แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มความเสี่ยงต่ำ 22 ราย และความเสี่ยงสูง 3 ราย โดยใช้ระบบการให้คะแนนการพยากรณ์โรคนานาชาติ (IPSS) ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำได้รับการรักษาเริ่มต้นด้วยอิริโทรพอยอิตินขนาดต่ำ 4,000-10,000 ยูนิตต่อสัปดาห์ ด้วย

ข้อจำกัดในด้านราคายาที่สูง ในรายที่ตอบสนองน้อยหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา ได้รับการรักษาโดยเพิ่มขนาดอิริโทรพอยอิตินหรือให้ร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (G-CSF) ในบางราย รวมทั้งการรักษาด้วยการให้เลือด ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงที่ไม่ตอบสนองต่ออิริโทรพอยอิตินจะได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด hypomethylating agent และเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก

การตอบสนองต่อการรักษา วิเคราะห์จากจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยอิริโทรพอยอิติน คือ มีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นเท่ากับหรือมากกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตร ภายหลังการรักษา 4 สัปดาห์ ระยะเวลารอดชีวิตและจำนวนผู้ป่วยที่กลายเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว

สถิติและการวิเคราะห์

ใช้ Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 16 ค่าสถิติ p ที่ต่ำกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการวิเคราะห์การรอดชีวิตใช้การวิเคราะห์ของ Kaplan-Meier

ผลการศึกษา

ลักษณะทางอาการของผู้ป่วย MDS ทั้งหมด 25 ราย แบ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงต่ำ 22 ราย กลุ่มเสี่ยงสูง 3 รายมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 71 และ 57 ปี มีระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ย 9.6 และ 8.6 กรัมต่อเดซิลิตร ระดับซีรั่มเฟอร์ริตินเฉลี่ย 664 และ 892.1 นาโนกรัมต่อ มล. ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีผลโครโมโซมปกติ (Table 1) ผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำมีระดับซีรั่มอิริโทรพอยอิตินเท่ากับ 4-72 มิลลิยูนิตต่อ มล. ตอบสนองต่อการรักษาด้วยอิริโทรพอยอิตินขนาดต่ำ 18 รายคิดเป็นร้อยละ 82 พบว่าระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 1.85 กรัมต่อเดซิลิตรภายใน 4 สัปดาห์ (Table 2) โดยผู้ป่วย 11 รายตอบสนองดีมาก ไม่ต้องได้รับเลือดและมีระยะเวลารอดชีวิตระหว่าง 3 ถึง 12 ปี โดยมี median survival time เท่ากับ 10 ปี ส่วนผู้ป่วยอีก 7 ราย ตอบสนองดีในช่วงแรก หลังจากนั้นต้องเพิ่มขนาดอิริโทรพอยอิติน และในบางรายใช้ยากระตุ้น

Table 1 Characteristics of studied MDS patients. Number expressed as mean (range)

Findings	Low risk (n = 22)	High risk (n = 3)
Age (yrs)	71 (48-91)	57 (43-78)
Hb (g/dL)	9.6 (5.5-11.9)	8.6 (5.4-11.5)
Serum erythropoietin (mU/mL)	24.7 (4.3-72)	137.7 (13.1-200)
Serum ferritin (ng/mL)	664 (131.4-2833)	892.1 (192.3-1282)
Karyotype:		
Normal (46XX or 46XY)	21 cases	2 cases
Abnormal	1 case of del (5), del (13)	1 case of del (13)

Table 2 Outcome of low-dose erythropoietin treatment

Findings	Low risk (n=22)	High risk (n=3)
Serum erythropoietin level (range)	4.3-72 mU/mL	> 200 mU/mL in 2 cases and 8.6 mU/mL in one case
Respond to low dose erythropoietin (Increase Hb level 1.85 g/dL in 4 wk)	18/22 (82%)	1/3
Continue with low dose	11/18 (61%)	
Increased dose ± G-CSF	7/18 (39%)	

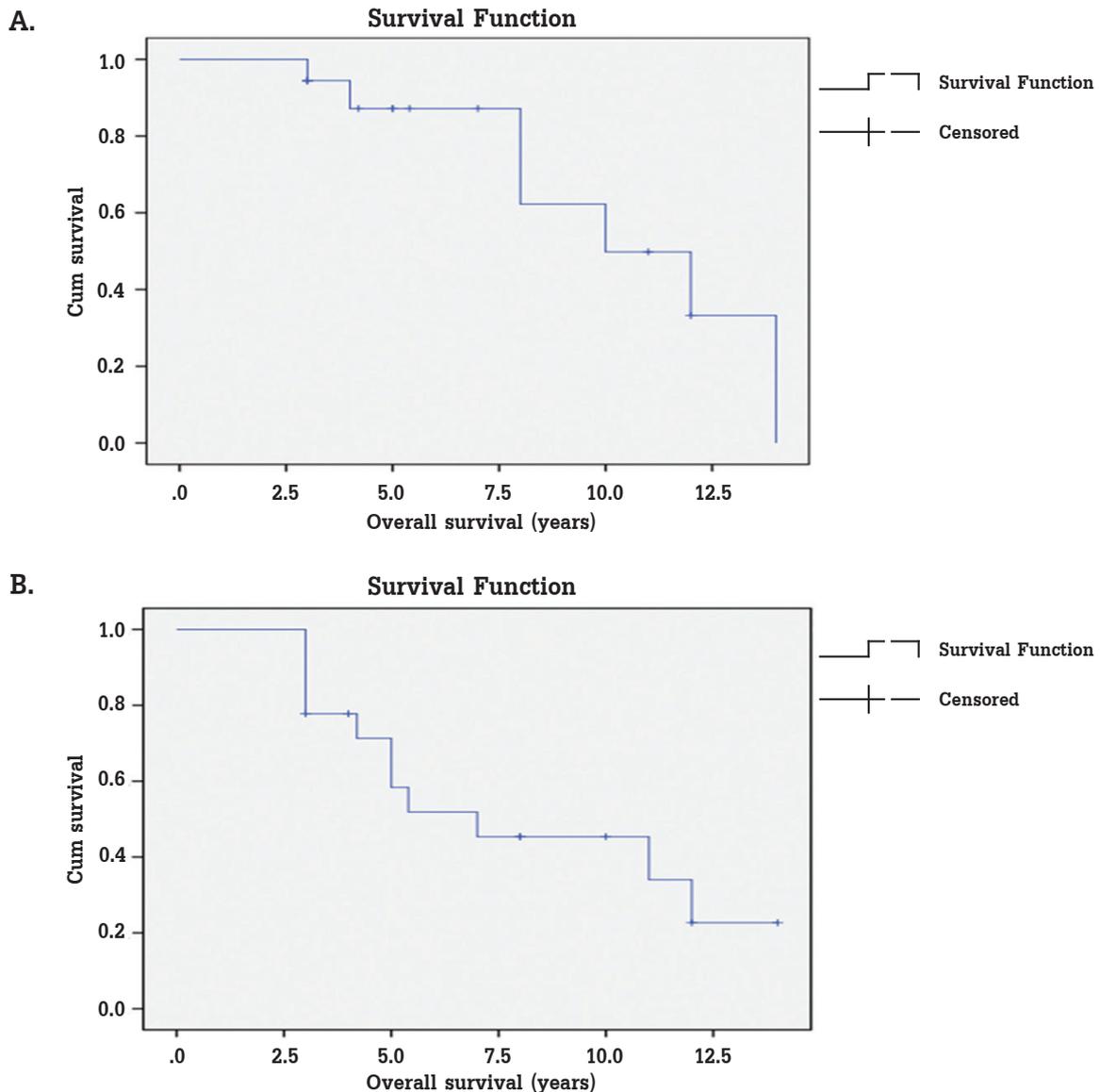


Figure 1 Overall survival of 18 responders to low-dose erythropoietin. **A.** Eleven patients who did not require an increase in erythropoietin dose. **B.** Seven patients who subsequently need an increase in erythropoietin dose.

เม็ดเลือดขาว (G-CSF) ร่วมด้วย ระยะเวลารอดชีวิตระหว่าง 3 ถึง 14 ปี โดยมี median survival time เท่ากับ 7 ปี มีผู้ป่วย 1 ราย เสียชีวิตจากมะเร็งเม็ดเลือดขาว มีระยะเวลารอดชีวิตที่ 69 เดือน ระยะเวลารอดชีวิตในผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำที่ตอบสนองต่อ

อีริโทรพอยอิตินขนาดต่ำและที่ต้องเพิ่มขนาดหรือใช้ G-CSF ร่วม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Figure 1, p = 0.66) ส่วนผู้ป่วย 4 ราย ที่ไม่ตอบสนองต่ออีริโทรพอยอิติน ได้รับการรักษาโดยการให้เลือดและยาขับเหล็ก

ผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูงหนึ่งรายที่มีระดับซีรัมอิริโทรพอย-
อิตินต่ำ (8.6 มิลลิยูนิตต่อ มล.) จึงได้รับการรักษาด้วยอิริโทร-
พอยอิตินขนาดต่ำพบว่าตอบสนองดีมาก ระยะเวลารอดชีวิต 78
เดือน และเสียชีวิตจากมะเร็งเม็ดเลือดขาว ส่วนอีกสองรายมีระดับ
ซีรัมอิริโทรพอยอิตินสูงมากกว่า 200 มิลลิยูนิตต่อ มล. รายแรก
ได้ hypomethylating agent มีชีวิตรอดที่ 14 เดือน รายที่สอง
ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก มีชีวิตรอดที่ 16 เดือน (Table 2)

วิจารณ์

อิริโทรพอยอิตินเป็นยาที่มีราคาแพง เป็นปัญหาในเวชปฏิบัติ
ของระบบสาธารณสุขในประเทศไทย¹⁹ มีการศึกษาพิจารณาต้นทุน
โดยวัดผลลัพธ์เป็นคุณภาพชีวิตที่ปรับ (cost-utility analysis)²⁰
พบว่าการรักษาด้วยยาอิริโทรพอยอิตินในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับ
ยาเคมีบำบัดที่มีระดับฮีโมโกลบินเท่ากับ 9-10 กรัมต่อเดซิลิตร
เป็นการเพิ่มค่ารักษาที่มีประโยชน์ไม่มาก เมื่อเปรียบเทียบกับ
การให้เลือด การรักษาด้วยยาอิริโทรพอยอิตินขนาดต่ำช่วยลดค่าใช้จ่าย
และสามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยในเวชปฏิบัติเพิ่มขึ้น ยังไม่เคยมี
การศึกษาการใช้ยาอิริโทรพอยอิตินขนาดต่ำในผู้ป่วย MDS มาก่อน
การศึกษานี้เป็นรายงานแรกที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย MDS ที่มีความ
เสี่ยงต่ำส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยอิริโทรพอยอิติน
ขนาดต่ำ 4,000-10,000 ยูนิตต่อสัปดาห์ แม้ว่าผู้ป่วยบางรายต้อง
การขนาดยาอิริโทรพอยอิตินเพิ่มขึ้นก็ตาม

การศึกษานี้พบว่าร้อยละ 82 ของผู้ป่วย MDS กลุ่มความ
เสี่ยงต่ำมีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นเท่ากับหรือมากกว่า 1 กรัมต่อ
เดซิลิตร ภายใน 4 สัปดาห์ และมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าร้อยละ
50 เปรียบเทียบได้กับการศึกษาของกลุ่ม Group Francophone
des Myelodysplasies (GFM)²¹ ที่ให้การรักษาผู้ป่วย MDS ที่ม
ีความเสี่ยงต่ำด้วยยาอิริโทรพอยอิตินชนิดแอลฟาหรือเบต้าขนาด
มาตรฐาน 60,000 ยูนิตต่อสัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 62 มีระดับ
ฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นเท่ากับหรือมากกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตรภายใน
12 สัปดาห์ และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีร้อยละ 64

ผู้ป่วย MDS ที่มีระดับซีรัมอิริโทรพอยอิตินต่ำที่ตอบสนอง
ต่อการรักษาด้วยอิริโทรพอยอิตินขนาดต่ำในการศึกษานี้ สามารถ
เปรียบเทียบกับผลการรักษาของกลุ่ม Eastern Cooperative
Oncology Group (ECOG)¹⁰ ที่รายงานผู้ป่วยที่มีระดับซีรัม
อิริโทรพอยอิตินต่ำกว่า 200 มิลลิยูนิตต่อ มล.ตอบสนองต่อการ
รักษาด้วยยาอิริโทรพอยอิติน (ร้อยละ 45) ได้ดีกว่าผู้ป่วยที่มี
ระดับซีรัมอิริโทรพอยอิตินสูง (≥ 200 มิลลิยูนิตต่อ มล.) ที่ตอบ
สนองต่อการรักษาด้วยยาอิริโทรพอยอิตินเพียงร้อยละ 5 ผู้ป่วยที่
ได้รับการรักษาด้วยยาอิริโทรพอยอิติน 1,500 ยูนิต/กก./วัน (63,000

ยูนิตต่อสัปดาห์ ในผู้ป่วยน้ำหนัก 60 กก.) แม้ว่าจะมีคุณภาพชีวิต
ที่ดีแต่อัตราการรอดชีวิตและระยะเวลาที่กลายเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว
ไม่ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น¹⁰ เช่นเดียวกับการศึกษาในผู้ป่วย MDS ที่
มีระดับซีรัมอิริโทรพอยอิตินต่ำที่ประเทศอิตาลีก็ตอบสนองต่อการ
รักษาด้วยอิริโทรพอยอิติน (80,000 ยูนิตต่อสัปดาห์) ดีกว่าผู้ป่วย
กลุ่มอื่น¹⁵ แต่ขนาดยาอิริโทรพอยอิตินที่ใช้ในรายงานต่างๆ สูงกว่า
การศึกษานี้ 6-15 เท่า

การรักษาด้วยยาอิริโทรพอยอิตินขนาดต่ำ เป็นการรักษาที่ต้นทุน-
ประสิทธิภาพสูง (cost-effectiveness) ประหยัดค่าใช้จ่าย และ
สามารถพัฒนาอย่างยั่งยืนในผู้ป่วย MDS กลุ่มความเสี่ยงต่ำใน
ประเทศไทยและประเทศอื่นๆ ที่มีทรัพยากรจำกัด การศึกษานี้
มีข้อจำกัดเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อย การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน
มากขึ้นในอนาคตจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยไทยที่เป็น MDS ยิ่งขึ้น

สรุป

การรักษาด้วยยาอิริโทรพอยอิตินขนาดต่ำ มีประสิทธิภาพสูง
ในผู้ป่วย MDS กลุ่มความเสี่ยงต่ำส่วนใหญ่ ระดับซีรัมอิริโทรพอย-
อิตินที่ต่ำเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา
อิริโทรพอยอิตินขนาดต่ำ

เอกสารอ้างอิง

1. Pfeilstöcker M, Karlic H, Nösslinger T, Sperr W, Stauder R, Krieger O, et al. Myelodysplastic syndromes, aging, and age: correlations, common mechanisms, and clinical implications. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1900-9.
2. Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood* 1985;65:1364-72.
3. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, Smith TL, Cork A, McCredie KB, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical, cytogenetic, and prognostic features. *J Clin Oncol* 1986;4:1748-57.
4. Chen YH, Su WL, Liou SH. Benzene-induced myelodysplastic syndrome. *J Am Board Fam Pract* 2001;14:71-4.
5. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1995;16:247-62.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
7. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit Z, et al. The 2008 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.

8. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
9. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3607-13.
10. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood* 2009;114:2393-400.
11. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
12. Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223-32.
13. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006;106:1794.
14. Mundle S, Lefebvre P, Vekeman F, Duh MS, Rastogi R, Moyo V. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. *Cancer* 2009;115:706-15.
15. Azzara A, Carulli G, Galimberti S, Barate C, Fazzi R, Cervetti G, et al. High-dose (40,000 IU twice/week) alpha recombinant human erythropoietin as single agent in low/intermediate risk myelodysplastic syndromes: a retrospective investigation on 133 patients treated in a single institution. *Am J Hematol* 2011;86:762-7.
16. Kikuchi S, Kobune M, Iyama S, Sato T, Murase K, Kawano Y, et al. Prognostic significance of serum ferritin level at diagnosis in myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2012;95:527-34.
17. Neukirchen J, Fox F, Kundgen A, Nachtkamp K, Strupp C, Haas R, et al. Improved survival in MDS patients receiving iron chelation therapy - a matched pair analysis of 188 patients from the Dusseldorf MDS registry. *Leuk Res* 2012;36:1067-70.
18. Kittiya M, Chuncharunee S, Atichartakarn A, Jootar S, Angchaisuksiri P, Puavilai T, et al. Characteristics and prognostic factors of myelodysplastic syndrome patients in Ramathibodi Hospital: A retrospective study. *J Hematol Transfus Med* 2011;21:177-86.
19. Thaweethamcharoen T, Sakulbumrungsil R, Nopmaneejumruslers C, Vasuvattakul S. Cost-utility analysis of erythropoietin for anemia treatment in Thai end-stage renal disease patients with hemodialysis. *Value in Health Regional Issues* 2014;3:44-9.
20. Roungrong J, Teerawattananon Y, Chaikledkaew U. Cost-utility analysis of recombinant human erythropoietin in anemic cancer patients induced by chemotherapy in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2008;91 Suppl 2:S119-25.
21. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Ravzy O, Picard F, Bardet V, et al. Predictive factor of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008;111:570-82.

Response to Low Dose Erythropoietin in Patients with Low-Risk Myelodysplastic Syndrome

Ladda Sorakhunpipitkul, Apichai Leelasiri and Tanomsri Srichaikul

Department of Medicine, Vichaiyut Hospital Medical Center, Bangkok

Abstract:

Objective: To study the response to low dose erythropoietin (Epo) therapy in Thai MDS patients, and correlate the response with serum erythropoietin level. **Methods:** A retrospective study in 25 Thai MDS patients at Vichaiyut hospital during Jan 1991- May 2013 was conducted. Serum Epo level was determined before the initiation of Epo therapy. **Results:** The patients were divided into low risk (n = 22) and high risk (n = 3) groups according to the International prognostic scoring system (IPSS). Twenty- two low risk cases had low level of 4-72 mU/mL and were initially treated by low dose Epo therapy (4,000-10,000 U/wk). Eighteen out of 22 patients (82%) responded with rising hemoglobin at an average of 1.85 g/dL in 4 weeks. Eleven responders continued on low-dose regimen and did not require blood transfusion and had survived 3-12 years with the median survival time of 10 years. Seven responders later had progressive anemia requiring an increase in dosage of Epo with or without granulocyte stimulating factor (G-CSF), and survived 3-14 years with the median survival time of 7 years. The median survival of the two subgroups was not significantly different (p = 0.66). Of 3 high risk patients, 2 had elevated serum Epo (> 200 mU/mL) and survived 14-16 months, while the remaining patient with normal serum Epo responded to low dose Epo treatment and survived 78 months. **Conclusion:** Most Thai patients with low-risk MDS patients had normal or slightly elevated serum erythropoietin and responded very well to low dose erythropoietin therapy, and might not need standard dose therapy.

Keywords : ● Low risk Thai MDS ● Low dose of erythropoietin therapy ● Low serum level of erythropoietin
J Hematol Transfus Med 2014;24:277-82.