

นิพนธ์ต้นฉบับ

เปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ระหว่างการปลูกถ่ายไขกระดูกกับการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูง

ธนฤต สมประเสริฐกุล, จันทราภา ศรีสวัสดิ์, วิชัย ประยูรวิวัฒน์, อภิชัย ลีละศิริ และ ตันตัย น้าเบญจพล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ความเป็นมา : การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ในผู้ใหญ่กลุ่มเสี่ยงปานกลางและเสี่ยงสูงในระยะ post-remission ยังมีความหลากหลายอยู่มาก ผู้ป่วยที่มีผู้บริจาคเป็นพี่น้องที่มี HLA ตรงกันจะได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก ส่วนในรายที่ไม่มีผู้บริจาคจะได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนาดสูง (high dose cytarabine) แต่ประสิทธิภาพของ 2 วิธีนี้เปรียบเทียบกันยังไม่แน่ชัด **วัตถุประสงค์ :** เปรียบเทียบผลการรักษาในระยะ post-remission ระหว่างการปลูกถ่ายไขกระดูกกับการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง **วิธีการ :** เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยการศึกษาจากแฟ้มประวัติผู้ป่วย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์กลุ่มเสี่ยงปานกลางและเสี่ยงสูงที่ได้ complete remission (CR) หลังการรักษาในระยะ induction ในแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่ พ.ศ. 2542-2551 **ผลลัพธ์ :** ผู้ป่วยทั้งหมด 34 รายที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย 17 ราย (ชาย 10 ราย) ในกลุ่มปลูกถ่ายไขกระดูกและ 17 ราย (ชาย 9 ราย) ในกลุ่มยาเคมีบำบัดขนาดสูง อายุเฉลี่ยในกลุ่มปลูกถ่ายไขกระดูกเท่ากับ 37.1 ปี และ กลุ่มยาเคมีบำบัดขนาดสูง 40.7 ปี ($p = 0.412$) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่รอดชีวิตโดยปราศจากโรค (disease free survival-DFS) และ อัตราการรอดชีวิตทั้งหมด (overall survival-OS) ของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 49.5 เดือนและ 48.9 เดือนตามลำดับ ค่ามัธยฐานของ DFS ในกลุ่มปลูกถ่ายไขกระดูกเท่ากับ 52.9 เดือนและในกลุ่มยาเคมีบำบัดขนาดสูงเท่ากับ 45.4 เดือน ($p = 0.64$) ส่วนค่ามัธยฐานของ OS ในกลุ่มปลูกถ่ายไขกระดูกเท่ากับ 52.9 เดือนและในกลุ่มยาเคมีบำบัดขนาดสูงเท่ากับ 43.3 เดือน ($p = 0.83$). **บทสรุป :** การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์กลุ่มเสี่ยงปานกลางและเสี่ยงสูง ในระยะ post-remission ด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกมีแนวโน้มว่าอาจดีกว่าการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูงแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเป็นจากประชากรที่ศึกษายังมีจำนวนน้อย และต้องการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีขนาดใหญ่ขึ้นต่อไป

Key Words : ● มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ ● การปลูกถ่ายไขกระดูก ● ยาเคมีบำบัดขนาดสูง

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2554;21:253-9.

บทนำ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (acute myeloid leukemia-AML) เป็นกลุ่มความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ทำให้เซลล์ตัวอ่อนเหล่านี้ไม่สามารถเจริญเติบโตไปเป็นเซลล์ตัวแก่ (differentiation block) แต่กลับมีการแบ่งตัวมากขึ้น (proliferation) ในระยะของเซลล์ตัวอ่อน จึงมีจำนวนของ blast cell เพิ่มขึ้นอย่างมากในไขกระดูกกีดเบียดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดปกติอุบัติการณ์ของ AML ในประชากรทั่วไปเท่ากับ 2-3 รายต่อประชากร 100,000 คนต่อปี สำหรับในประเทศไทยยังไม่มี

การศึกษาถึงอุบัติการณ์ที่แน่นอน แต่พบว่า อุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว มีอัตราการเพิ่มขึ้น 10 เท่า ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา ส่วนใหญ่พบในผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 15 ปี โดยพบเป็นร้อยละ 70-80 ของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันในผู้ใหญ่¹

การรักษาผู้ป่วย AML ใช้เวลานานและค่าใช้จ่ายสูง มีภาวะแทรกซ้อนมาก ก่อนการรักษาจึงควรประเมินสภาพร่างกาย จิตใจ และปัญหาทางเศรษฐกิจและสังคมของผู้ป่วยให้ดี โดยจุดประสงค์ของการรักษาผู้ป่วยในระยะแรก คือการทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบ (complete remission-CR) อย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามการที่ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ CR ไม่ได้หมายความว่าเซลล์มะเร็งหมดไปจากร่างกาย แต่เซลล์มะเร็งยังมีอยู่ในจำนวนที่น้อยเกินกว่าวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการธรรมดาจะตรวจได้ การรักษาหลังระยะโรคสงบ (post-remission) จึงมีความจำเป็น เพื่อให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคหรือ

ได้รับต้นฉบับ 20 พฤษภาคม 2554 ให้ลงตีพิมพ์ 28 สิงหาคม 2554

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ. จันทราภา ศรีสวัสดิ์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400 email: ctrapasri@yahoo.co.th

โรคสงบนานที่สุด โดยการรักษามาตรฐานสำหรับการทำให้โรคสงบ (remission induction) ได้แก่ 3+7 regimen ซึ่งได้แก่ cytosine arabinoside (cytarabine) 100-200 มก/ตรม. พื้นที่ผิวกาย/วัน หยดตลอดเวลาทางหลอดเลือดดำ 7 วัน ร่วมกับ anthracycline เป็นเวลา 3 วัน ซึ่งสามารถทำให้ผู้ป่วยมี CR ประมาณร้อยละ 60-80^{2,3} ส่วนการรักษาในระยะ post-remission มีหลายชนิด ทั้ง consolidation therapy, intensification therapy, maintenance therapy, autologous stem cell transplantation (ASCT) และ allogeneic stem cell transplantation (allo SCT) ซึ่งการเลือกใช้ post-remission therapy ชนิดใดขึ้นอยู่กับชนิดของ AML สภาพความพร้อมของผู้ป่วยแต่ละราย และลักษณะการพยากรณ์ของโรคเป็นสำคัญ โดยผู้ป่วยในกลุ่มความเสี่ยงต่ำคือมี การเปลี่ยนแปลงของโครโมโซมเป็นแบบ t(8;21), t(15;17) หรือ inv (16) การรักษาในช่วง post-remission ด้วย high-dose cytarabine (HIDAC) สามารถทำให้ผู้ป่วยได้ failure-free survival ที่ดี^{4,5} ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางและความเสี่ยงสูง การรักษาในช่วง post-remission therapy ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มปกปิดทั้ง 2 ฝ่ายที่แสดงให้เห็นประโยชน์ของการทำ allo SCT ที่ชัดเจน

การศึกษาโดย Zander AR และคณะ⁶ ที่ M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute ศึกษาการรักษาระยะ post-remission พบว่าการทำ allo SCT โดยใช้ผู้บริจาคที่มี human leukocyte antigen (HLA) ตรงกันจะลดอัตราการเกิดโรคกลับซ้ำและเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตทั้งหมด (overall survival-OS) เฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงปานกลางและความเสี่ยงสูงเท่านั้น

การศึกษาของ Burnett AK และคณะ⁷ ของ UK MRC AML 10 trial พบว่าการทำ allo SCT จะมีระยะเวลาที่รอดชีวิตโดยปราศจากโรค (disease-free survival-DFS) ที่ดีกว่าในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางและความเสี่ยงสูง คือร้อยละ 50 เทียบกับร้อยละ 39 ($p = 0.004$) แต่มี OS ที่ดีกว่าเฉพาะในกลุ่มเสี่ยงปานกลาง คือร้อยละ 55 กับร้อยละ 44 ($p = 0.02$)

จากการศึกษาของ Cornelissen JJ และคณะ⁸ ในนามของ HOVON/SAKK ในปี 2006 พบว่า ในกลุ่มที่ได้ทำ allo SCT จะพบมี DFS ที่นานกว่าคือร้อยละ 48 เปรียบเทียบกับร้อยละ 27 ในกลุ่ม high-dose chemotherapy และ ASCT โดยจะมีนัยสำคัญในกลุ่มความเสี่ยงปานกลางและความเสี่ยงสูง ส่วน OS จะพบว่าดีกว่าคือร้อยละ 54 เปรียบเทียบกับร้อยละ 46 แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ

การศึกษาของ Schiller GJ และคณะ⁹ เปรียบเทียบการรักษาในระยะ post-remission ระหว่างเคมีบำบัดที่มี high-

dose cytarabine เทียบกับการทำ allo SCT ใน CR ครั้งแรก พบว่า ในกลุ่มที่ทำ allo SCT จะมีอัตราการเกิดโรคกลับซ้ำที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการให้เคมีบำบัดแต่พบมีอัตราตายจากการรักษา (treatment-related mortality-TRM) ที่มากกว่า และมี DFS ไม่แตกต่างกันที่การติดตามเป็นระยะเวลา 5 ปี

การศึกษาโดย Cassileth PA และคณะ¹⁰ เปรียบเทียบระหว่างการให้ HIDAC กับการทำ ASCT และ allo SCT พบว่า DFS เหลือของผู้ป่วยทั้งสามกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในกลุ่มที่ได้ HIDAC จะมี OS ที่นานกว่าอีกสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ

เนื่องจากยังมีความหลากหลายในวิธีการรักษาผู้ป่วย AML ในระยะ post-remission และผลการรักษาที่ได้จากแต่ละการศึกษา ก็ยังมีความแตกต่างกันอยู่ค่อนข้างมาก ซึ่งอาจเป็นผลจากการดูแลผู้ป่วยในด้านการรักษาประคับประคองที่แตกต่างกัน การป้องกันและรักษา graft-versus host disease ที่แตกต่างกัน จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ ที่ต้องการศึกษาถึงผลของการรักษาผู้ป่วย AML ในระยะ post-remission ระหว่างการให้ HIDAC เปรียบเทียบกับการทำ allo SCT ในแผนกโลหิตวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เพื่อให้ทราบถึงผลของการรักษาจากทั้งสองวิธีเปรียบเทียบกัน เพื่อเป็นข้อมูลในการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาถึง DFS ในการรักษาผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์กลุ่มเสี่ยงปานกลางและเสี่ยงสูง ระหว่างการรักษาด้วยการทำ allo SCT เปรียบเทียบกับการให้ HIDAC ในผู้ป่วยที่ได้ complete remission (CR) จากการรักษาระยะ Induction

วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาถึง OS ในการรักษาผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์กลุ่มเสี่ยงปานกลางและเสี่ยงสูง ระหว่างการรักษาด้วยการทำ allo SCT เปรียบเทียบกับการให้ HIDAC ในผู้ป่วยที่ได้ CR จากการรักษาระยะ induction

วิธีการ

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังโดยการศึกษาจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่แผนกโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าระหว่าง 1 ม.ค. 2542 – 31 ธ.ค. 2551 ประชากรที่เข้ารับการศึกษาคือ inclusion criteria) ได้แก่

1. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AML ตาม French-American-British (FAB) classification และมีความเสี่ยงปานกลางหรือสูง โดยนิยามความเสี่ยงต่ำคือ AML ที่มีการเปลี่ยนแปลงของ

โครโมโซมเป็นแบบ t(8;21), t(15;17) หรือ inv (16) ความเสี่ยงสูง คือ AML การเปลี่ยนแปลงของโครโมโซมเป็นแบบ -5, -7, 7q-, ความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 3, 9, 11 และ ความผิดปกติของโครโมโซมแบบซับซ้อน ส่วนความเสี่ยงปานกลางคือ AML ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซม (normal cytogenetics) หรือ ความผิดปกติของโครโมโซมที่ไม่เข้าเกณฑ์ความเสี่ยงต่ำหรือสูง

2. อายุ 16-70 ปี
3. ไม่เคยได้รับการรักษาที่เกี่ยวข้องโรคมาก่อน
4. หัวใจบีบตัวปกติ (left ventricular ejection fraction LVEF > 50%)

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ได้แก่

1. หน้าที่ไตผิดปกติ (ระดับครีเอตินินมากกว่า 2 มก/ดล)
2. หน้าที่ตับผิดปกติ (เอนไซม์ตับเกินกว่า 3 เท่าของค่าปกติ)
3. AML ที่เปลี่ยนมาจาก myeloproliferative neoplasm
4. กำลังมีการติดเชื้อรุนแรง
5. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น myelodysplastic syndrome มาก่อนภายใน 3 เดือน
6. Acute promyelocytic leukemia
7. AML ที่มีการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซมเป็น t(8;21) และ inv 16

เกณฑ์การถอนผู้เข้าร่วมการวิจัยหรือยุติการเข้าร่วมการวิจัย (withdrawal or termination criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่ได้ CR หลังการรักษาในระยะ remission induction หรือ ผู้ป่วยที่เสียชีวิตในระหว่างการรักษาในช่วง remission induction

การรักษา ได้แก่

Remission induction: cytosine arabinoside 100 มก/ตรม.พื้นที่ผิวกาย/วัน หยดตลอดเวลาทางหลอดเลือดดำ 7 วัน ร่วมกับ idarubicin 10-12 มก/ตรม.พื้นที่ผิวกาย/วัน ทางหลอดเลือดดำ 3 วัน ประเมินไขกระดูกวันที่ 14 และ/หรือ 28 ของการรักษา ถ้ายังไม่ได้ CR หลังการให้ยาครั้งแรก ผู้ป่วยก็จะได้รับยาเคมีบำบัดสูตรเดิมอีก 1 ครั้ง ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่ได้ CR หลังจากได้ยา 2 ครั้งแล้วจะถือว่าเป็นกลุ่มที่ต่อการรักษาจะถูกถอนออกจากการวิจัย

Post-remission therapy: หลังจากที่ได้ CR แล้ว ในกลุ่มที่ไม่มีผู้บริจาคเป็นพี่น้องที่มี HLA ตรงกันจะได้รับ post-remission therapy ด้วย cytosine arabinoside 2-3 ก/ตรม.พื้นที่ผิวกาย/วัน ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 1, 3 และ 5 ให้ 2-4 ชุด ส่วนในกลุ่มที่มีผู้บริจาคเป็นพี่น้องที่มี HLA ตรงกันจะรับการ ทำ allo SCT

Conditioning regimens: สำหรับ myeloablative SCT

จะใช้ busulfan 1 มก/กก/วัน ทางปากเป็นเวลา 4 วัน ตั้งแต่วันที่ -7 ถึง วันที่ -4 ร่วมกับ cyclophosphamide 60 มก/กก/วัน เป็นเวลา 2 วัน ตั้งแต่วันที่ -3 ถึงวันที่ -2 ส่วนกลุ่มที่ทำ Non-myeloablative SCT จะใช้ fludarabine 25 มก/ตรม.พื้นที่ผิวกาย/วัน เป็นเวลา 5 วัน ตั้งแต่วันที่ -10 ถึงวันที่ -6 ร่วมกับ anti-thymocyte globulin 2 มก/ตรม.พื้นที่ผิวกาย/วัน เป็นเวลา 5 วัน ตั้งแต่วันที่ -6 ถึงวันที่ -2 และ busulfan 0.5 มก/กก ทางปากทุก 6 ชั่วโมงเป็นเวลา 4 วัน ตั้งแต่วันที่ -6 ถึงวันที่ -3

การป้องกัน GVHD: methotrexate ร่วมกับ calcineurin inhibitor

เกณฑ์การตอบสนอง ได้แก่

- Complete remission (CR) คือ ตรวจร่างกายปกติ ตรวจ complete blood count ปกติ ไขกระดูกปกติ และ blast น้อยกว่าร้อยละ 5
- Disease-free survival (DFS) คือ วันที่ได้ CR จนถึงวันที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค หรือเสียชีวิต
- Overall survival (OS) คือ วันที่ได้ CR จนถึงวันที่เสียชีวิตจากสาเหตุต่างๆ

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่รอดชีวิตโดยปราศจากโรค (median disease free survival-DFS) และ อัตราการรอดชีวิตทั้งหมด (overall survival-OS) ใช้การคำนวณโดยวิธี Kaplan-Meier และความแตกต่างระหว่าง Kaplan-Meier curve คำนวณโดย two-tailed log-rank test การเปรียบเทียบอายุของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกกับกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงโดยใช้ t-test

ผลการศึกษา

ระหว่าง 1 มค. 2542 ถึง 31 ธค. 2551 เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยได้ทั้งหมด 100 ราย แต่ 66 รายไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยเนื่องจากเป็นโรคที่ต่อการรักษา 18 ราย เป็นการรักษาแบบประคับประคอง (palliative treatment) 15 ราย ไม่มาตรวจตามนัด 19 ราย เสียชีวิตตั้งแต่ระยะแรก 12 ราย และ ข้อมูลไม่ครบถ้วน 2 ราย โดยในกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยทั้งหมด มีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำทั้งหมด 4 ราย

เหลือผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย 34 ราย คุณลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยได้แสดงไว้ใน table 1 โดยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก 17 ราย เป็นผู้ชาย 10 ราย เพศหญิง 7 รายส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง 17 ราย เป็นเพศชาย 9 ราย เพศหญิง 8 รายอายุเฉลี่ยของทั้ง 2 กลุ่ม เท่ากับ

Table 1 Baseline characteristics of patients

Characteristics	Allo SCT	HIDAC	p value
No. of patient	17	17	
Median age	37.1	40.7	0.412
Men/women	10/7	9/8	
FAB subtype			
M1	8	7	
M2	0	4	
M4	5	2	
M5	1	3	
M6	1	0	
M7	0	0	
Number of induction courses requiring to achieve CR 1/2	9/8	11/6	
Cytogenetics			
Intermediate*/high**	15/2	16/1	0.540

*intermediate risk cytogenetic: normal cytogenetics and not meet criteria for good and high risk;

**high risk cytogenetics: -5, -7, 7q-, abnormalities of chromosome 3, 9, 11, and complex abnormalities;

CR = complete remission; Allo SCT = Allogeneic stem cell transplantation; HIDAC = High-dose cytarabine

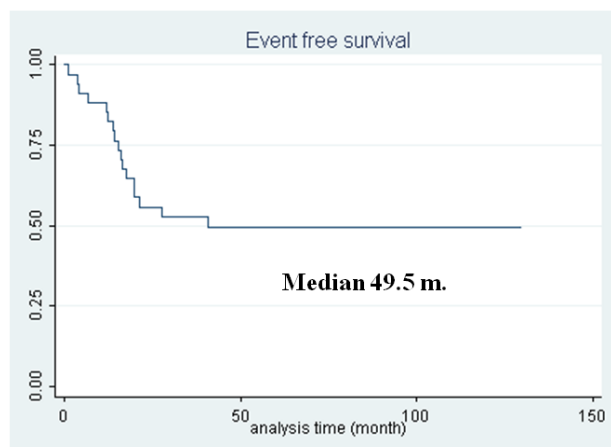
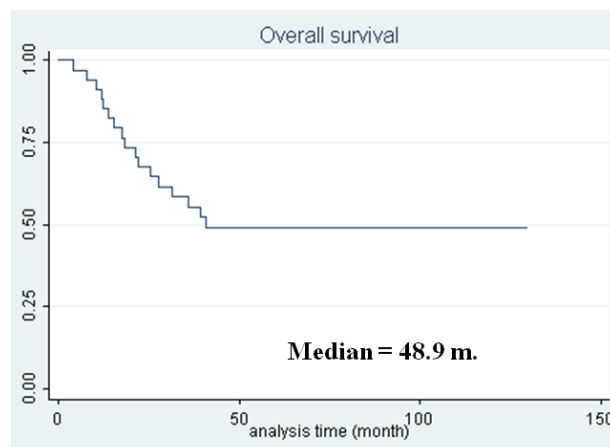
37.1 และ 40.7 ปี ตามลำดับซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.412$) และมีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของทั้ง 2 กลุ่มเท่ากับ 2 และ 1 รายตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.54$) เช่นเดียวกัน

ผลการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา post-remission ด้วย HIDAC 17 ราย ยังมีชีวิตอยู่ 8 ราย มีการกลับเป็นซ้ำของโรคทั้งหมด 9 ราย และทุกรายเสียชีวิตหลังโรคกลับซ้ำ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา post-remission ด้วย allo SCT 17 ราย ทุกรายเป็นได้มาจากพี่น้องที่มี HLA ตรงกันโดยได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ myeloablative ทั้งหมด 15 ราย แต่มีผู้ป่วย 2 รายที่อายุมากคือ 55 และ 59 ปีที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ non-myeloablative มีผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่ 9 ราย มีการกลับเป็นซ้ำของโรคทั้งหมด 4 ราย และทุกรายเสียชีวิตหลังโรคกลับซ้ำ และเสียชีวิตจากการรักษา (TRM) 4 ราย คำนวณค่ามัธยฐานของ

DFS และ OS ในผู้ป่วยทั้งหมดได้เท่ากับ 49.5 เดือน (รูปที่ 1) และ 48.9 เดือน (รูปที่ 2) ตามลำดับ ค่ามัธยฐานของ DFS ในกลุ่ม allo SCT group เท่ากับ 52.9 เดือน และในกลุ่ม HIDAC เท่ากับ 45.4 เดือน ($p = 0.64$). (รูปที่ 3) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน ค่ามัธยฐานของ OS ในกลุ่ม allo SCT เท่ากับ 52.9 เดือนและในกลุ่ม HIDAC เท่ากับ 43.3 เดือน ($p = 0.83$). (รูปที่ 4) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ที่ระยะการติดตามเฉลี่ย 52 เดือน

วิจารณ์

จากการศึกษาี้ ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ 34 รายในระยะ post-remission ที่มีความเสี่ยงปานกลางและความเสี่ยงสูง พบมีค่ามัธยฐานของ DFS และ OS ประมาณ 4 ปี และเมื่อเปรียบเทียบการรักษาทั้ง 2 วิธี คือการ

**Figure 1** Disease free survival of all patients (N = 34)**Figure 2** Overall survival of all patients (N = 34)

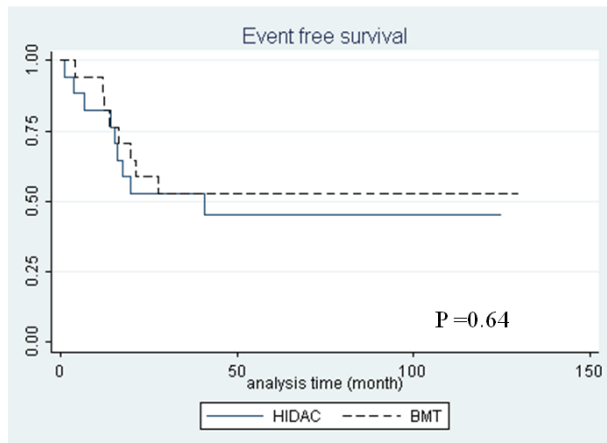


Figure 3 Comparison of the disease free survival of transplantation (BMT) vs. high dose Ara C (HIDAC) groups

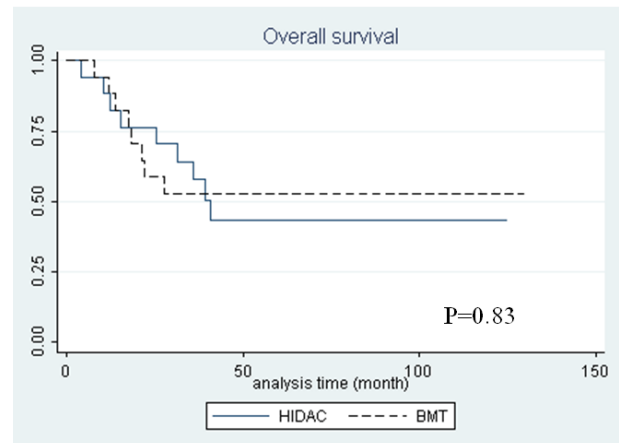


Figure 4 Comparison of the overall survival of transplantation (BMT) vs. high dose Ara C (HIDAC) groups

ปลูกถ่ายไขกระดูกและการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูง ทั้ง 2 วิธี การปลูกถ่ายไขกระดูกมีแนวโน้มว่าอาจดีกว่าการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูงแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มประชากรที่เหมือนกัน

สำหรับการรักษาระยะ post-remission ด้วย HIDAC เปรียบเทียบกับ allo SCT ในผู้ป่วย AML ที่มีความเสี่ยงปานกลางและเสี่ยงสูง จากการศึกษาของ European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group และ Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto (EORTC/GIMEMA) โดย Robert AZ. และคณะ¹³ ในผู้ป่วย AML 623 ราย พบว่า การรักษาด้วย ASCT และ allo SCT สามารถเพิ่ม DFS ได้ดีกว่า HIDAC แต่ในแง่ของ OS ไม่แตกต่างกันทั้งในกลุ่ม ASCT, allo SCT และ HIDAC

จากการศึกษา Schiller GJ และคณะ⁹ และ Tsimberidou AM และคณะ¹⁴ เปรียบเทียบการรักษา post-remission therapy ด้วย HIDAC และ allo SCT พบว่า การทำ allo SCT ในผู้ป่วยที่ได้ CR ครั้งแรก ไม่มีประโยชน์ทั้งในแง่ DFS และ OS เมื่อเปรียบเทียบกับรักษาด้วย HIDAC เพราะว่าผู้ป่วยในกลุ่ม HIDAC มีอัตราการเสียชีวิตจากการรักษาต่ำกว่า และถ้ามีการกลับเป็นซ้ำของโรค ยังสามารถให้การรักษาด้วย ASCT หรือ allo SCT ได้และให้ผลการรักษาที่ดีเช่นกัน

จากการศึกษาของ Harousseau JL และคณะ¹¹ เปรียบเทียบการรักษาทั้ง ASCT, allo SCT และ HIDAC เช่นเดียวกับของ Cassileth PA และคณะ¹⁰ พบว่าทั้งสามกลุ่มมี DFS และ OS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งจากการศึกษาข้างต้นพบว่า

การรักษา post-remission therapy ในผู้ป่วย AML ที่มีความเสี่ยงปานกลางและเสี่ยงสูง ด้วย HIDAC และ allo SCT ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน จึงมีการศึกษารวบรวมแบบ systematic review และ meta-analysis ของ Koreth J และคณะ¹⁵ รวบรวมผู้ป่วย 6,007 ราย จาก 24 การศึกษา สรุปได้ว่า การทำ allo SCT จะเพิ่ม DFS และ OS ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงปานกลางและเสี่ยงสูงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่จะไม่ได้ประโยชน์ในผู้ป่วย AML ที่มีความเสี่ยงต่ำ

จากการศึกษาครั้งนี้ที่พบว่าการรักษาด้วย HIDAC และ allo SCT ในผู้ป่วย AML ที่มีความเสี่ยงปานกลางและเสี่ยงสูงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในแง่ของ DFS และ OS เพราะในกลุ่ม HIDAC มีผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมากกว่า ในขณะที่ในกลุ่ม allo SCT ก็มีอัตราการตายจากการรักษา (transplantation related mortality) ที่สูงกว่า แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดหลายประการ กล่าวคือ เป็นการศึกษแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังทำให้ข้อมูลบางส่วนอาจไม่ครบถ้วนและไม่ใช้การศึกษาแบบไปข้างหน้าแบบสุ่ม (randomized control trial) ทำให้เกิดความลำเอียง (bias) ได้ นอกจากนั้นจำนวนผู้ป่วยในการศึกษายังน้อยอยู่ จึงไม่สามารถสะท้อนถึงประชากรผู้ป่วย AML ทั้งประเทศไทยได้ จึงควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าแบบสุ่ม และร่วมหลายสถาบัน เพื่อให้ได้จำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น เพื่อเป็นข้อมูลในการพิจารณาในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนจากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

- Nanakorn T and Intragumtornchai T. Acute myeloid leukemia. In: Nanakorn T, et al. (Eds). *Essential hematology for general practitioners*, 2nd Ed. Bangkok : Chulalongkorn University Publishing, 2010:309-20.
- Champlin R, Gale RP. Acute myelogenous leukemia: Recent advances in therapy. *Blood* 1987;69:1551-62.
- Cline MJ, Golde DW, Billing RJ, et al. Acute leukemia: Biology and treatment. *Ann Intern Med* 1979;91:758-73.
- Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999;17:3767-75.
- Bloomfield CD, Lawrence DL, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration following high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998;58:4173-9.
- Zander AR, Keating M, Dicke K, et al. A comparison of marrow transplantation with chemotherapy for adults with acute leukemia of poor prognosis in first complete remission. *J Clin Oncol* 1988;6:1548-57.
- Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002;118:385-400.
- Cornelissen JJ, Theobald M, Verdonck LF, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 2007;109:3658-66.
- Schiller GJ, Nimer SD, Territo MC, Ho WG, Champlin RE, Gajewski JL. Bone marrow transplantation versus high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 1992;10:41-6.
- Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998;339:1649-56.
- Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1997;90:2978-86.
- Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, et al. Risk adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the german multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia* 2003;17:1521-8.
- Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995;332:217-23.
- Tsimberidou AM, Stavroyianni N, Viniou N, et al. Comparison of allogeneic stem cell transplantation, high-dose cytarabine, and autologous peripheral stem cell transplantation as postremission treatment in patients with de novo acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2003;97:1721-31.
- Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009;301:2349-61.
- Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008;358:1909-18.
- Suciu S, Mandelli F, Witte TD, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003;102:1232-40.
- Brunet S, Esteve J, Berlanga J, et al. Treatment of primary acute myeloid leukemia: results of a prospective multicenter trial including high-dose cytarabine or stem cell transplantation as post-remission strategy. *Haematologica* 2004;89:940-9.
- Jourdan E, Boiron JM, Dastugue N, et al. Early allogeneic stem-cell transplantation for young adults with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: an intent-to-treat long-term analysis of the BGMT experience. *J Clin Oncol* 2005;23:7676-84.
- Geller RB, Saral R, Piantadosi S, et al. Allogeneic bone marrow transplantation after high-dose busulfan and cyclophosphamide in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1989;73:2209-18.
- Archimbaud E, Thomas X, Michallet M, et al. Prospective genetically randomized comparison between intensive postinduction chemotherapy and bone marrow transplantation in adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1994;12:262-7.
- Keating S, Willemze R, Suciu S, et al. The influence of HLA-matched sibling donor availability on treatment outcome for patients with AML: an analysis of the AML 8A study of the EORTC Leukaemia Cooperative Group and GIMEMA. *Br J Haematol* 1998;102:1344-53.
- Sierra J, Brunet S, Graña A, et al. Feasibility and results of bone marrow transplantation after remission induction and intensification chemotherapy in de novo acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:1353-63.
- Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000;96:4075-83.
- Yu YB, Gau JP, You JY, et al. Cost-effectiveness of postremission intensive therapy in patients with acute leukemia. *Ann Oncol* 2007;18:529-34.

High Dose Cytarabine Compared with Allogeneic Stem Cell Transplantation in Management of Intermediate and High Risk Acute Myeloid Leukemia in First Remission

Thanakrit Somprasertkul, Chantrapa Sriswadi, Wichai Prayoonwiwat, Apichai Leelasiri
and Tontanai Numbenjapol

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Medical College, Bangkok, Thailand, 10400

Background : Post-remission therapy in intermediate and high risk adult acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR) are allogeneic stem cell transplantation (allo SCT) in the patients who have human leukocyte antigen (HLA) matched sibling donors and high-dose cytarabine (HIDAC) in patients who cannot find a suitable donor. However, the comparative efficacies of these 2 modalities are uncertain. **Objective :** We compared the outcomes of HIDAC with allo SCT in post-remission therapy. **Methods :** We retrospectively reviewed the medical records of patients who were diagnosed as intermediate and high risk AML and obtained CR after induction therapy at Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Medical College between 1999-2008. **Results :** Thirty four patients were enrolled in this analysis. Seventeen (10 men) and 17 (9 men) patients were treated with allo SCT and HIDAC, respectively. The median age of the allo SCT group was 37.1 years and for HIDAC group was 40.7 years ($p = 0.412$). The median disease free survival (DFS) and overall survival (OS) in all patients were 49.5 and 48.9 months, respectively. The median DFS in allo SCT group and HIDAC group was 52.9 and 45.4 months ($p = 0.64$), respectively. The median OS in allo SCT and HIDAC group was 52.9 and 43.3 months ($p = 0.83$), respectively. **Conclusion :** Post-remission therapy with allo SCT showed a trend towards better survival compared with HIDAC therapy. However, there is no statistical significance, probably because the number of patients in this study is small. Further studies in larger sample sizes are required.

Key Words : ● Acute myeloid leukemia ● High-dose cytarabine ● Allogeneic stem cell transplantation
J Hematol Transfus Med 2011;21:253-9.

