

นิพนธ์ต้นฉบับ

การรักษาผู้ป่วย Myelodysplastic Syndrome (MDS) ด้วย Valproic Acid

ธงชัย เบญจเจริญวงศ์

กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและกายวิภาค โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์

บทคัดย่อ: Myelodysplastic syndrome (MDS) เป็นกลุ่มโรคของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีเซลล์เม็ดเลือดลดลงและมีความผิดปกติในการสร้างเม็ดเลือดร่วมกับความผิดปกติของ epigenetics การรักษา MDS มีค่าใช้จ่ายสูงและบางการรักษาที่ไม่สามารถทำได้ในหลายพื้นที่ของประเทศไทย รายงานผู้ป่วยนี้แสดงผลการรักษาผู้ป่วย 4 รายด้วย valproic acid แบบ controlled release อย่างเดียว ปรับให้ระดับความเข้มข้นในกระแสเลือด 50-100 µg/mL ซึ่ง valproic acid มีฤทธิ์เป็น histone deacetylase inhibitor อาจทำให้การทำงานของยีนที่ปกติดีขึ้น และเป็นยาที่ราคาไม่แพง มีผลข้างเคียงน้อย และสามารถรับประทานได้ พบว่าผู้ป่วยทั้ง 4 ราย ตอบสนองต่อการรักษาภายใน 1-6 เดือน ดังนั้น valproic acid จึงอาจพิจารณาเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย MDS

Key Words : ● Myelodysplastic syndrome ● Valproic acid ● การรักษา ● Histone deacetylase inhibitor

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2555;22:107-14.

บทนำ

Myelodysplastic syndrome (MDS) เป็นโรคทางโลหิตวิทยาที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดในไขกระดูก ในด้านการเจริญเติบโต การพัฒนาการ และการทำงานของเซลล์ โดยมีการแสดงออกในรูปของ ineffective hematopoiesis ภาวะไขกระดูกไม่ทำงาน และจำนวนเม็ดเลือดในกระแสเลือดผิดปกติ และอาจมีการดำเนินโรคต่อเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้ถึงร้อยละ 30^{1,2}

การวินิจฉัยและจำแนกประเภทของโรค พัฒนาขึ้นในปี ค.ศ. 1982 ตาม French-American-British (FAB) classification อาศัยลักษณะของเซลล์ที่ผิดปกติ และจำนวนเซลล์ตัวอ่อน (blast) ในไขกระดูกเป็นเกณฑ์ และได้แบ่งโรคเป็น 5 กลุ่มคือ refractory anemia (RA), refractory anemia with ring sideroblast (RARS), refractory anemia with excess blast (RAEB), refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-T) และ chronic myelomonocytic leukemia (CMML) ขณะนั้นการให้วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวใช้จำนวน blast มากกว่าร้อยละ 30 แต่เมื่อมีการประเมินผลทางคลินิก (clinical outcome) และการเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวของโรคในแต่ละกลุ่มย่อย พบว่ามีความแตกต่างกันมาก ดังนั้น ในปี ค.ศ. 2001 World Health Organization (WHO) ได้ทำการปรับปรุงการจำแนกโรคใหม่ ให้วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว

ก็ต่อเมื่อมีจำนวน myeloblast มากกว่าร้อยละ 20 ทำให้กลุ่ม refractory anemia with excess blasts in transformation ถูกตัดออก และ chronic myelomonocytic leukemia จัดเข้าอยู่ในกลุ่มย่อยของ myelodysplastic / myeloproliferative neoplasm ดังนั้น กลุ่มย่อยใหม่ที่ WHO จัด จะได้เป็น RA, RARS, RA with multilineage dysplasia (RCMD), และ RCMD with RS (RCMD-RS)³

พยากรณ์โรคใน ผู้ป่วย MDS ได้มีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยอาศัย จำนวน blast ใน ไขกระดูก, number of cytopenia และ cytogenetic profile ได้ผู้ป่วย 4 กลุ่มคือ low risk, intermediate 1 risk, intermediate 2 risk และ high risk ตาม International prognostic scoring system (IPSS)³ พบว่า พยากรณ์โรคในกลุ่มต่างๆ ในด้านการดำเนินโรคเป็น acute myeloid leukemia (AML) และ survival แตกต่างกัน^{3,4}

การเลือกการรักษา อาศัยปัจจัยด้าน อายุ ความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน (performance status) โรคร่วม กลุ่มเสี่ยงตาม IPSS และ ความรุนแรงของโรคดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 โดย International working group of MDS ได้ให้คำจำกัดความการตอบสนองต่อการรักษาโดยวิธีต่างๆ¹ ขึ้นกับเป้าหมายของการรักษา ได้เป็น 4 ด้านคือ

1. การเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรค (altering the natural history of the disease)
2. การตอบสนองระดับพันธุกรรม (cytogenetic response)
3. มีการเพิ่มขึ้นของระดับความเข้มข้นของเลือด (hematologic improvement)

ได้รับต้นฉบับ 5 มกราคม 2555 ให้ลงตีพิมพ์ 14 กุมภาพันธ์ 2555

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.ธงชัย เบญจเจริญวงศ์ กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและกายวิภาค โรงพยาบาลชุมพรเขตรอุดมศักดิ์ จ.ชุมพร

e-mail: tongchaiben@gmail.com

Table 1 Available treatment options for myelodysplastic syndrome ³

Best supportive care: transfusion, antibiotics
Hematopoietic growth factors: erythropoietin, G-CSF
Transcriptional modifying (epigenetic) therapy
Hypomethylating agents: 5-azacytidine, decitabine
Histone deacetylase inhibitors
Immunomodulatory agents: lenalidomide, antithymocyte globulin, cyclosporin A, thalidomide
Low-dose chemotherapy (cytarabine)
Intensive (AML-like) chemotherapy
Allogeneic blood or marrow cell transplantation

Table 2 Characteristics of the patients prior to valproic acid treatment

No.	Sex	Age (y)	Subtype	Karyotype	IPSS
1	Female	65	RA	Not done	Not available
2	Female	44	RCMD	46,XX[18]	0.5
3	Male	53	RCMD	46,XY[6]	0.5
4	Male	56	RA	46,XY[15]	0

RA = Refractory anemia; RCMD = Refractory cytopenia with multi-lineage dysplasia;

IPSS = International prognostic scoring system

Table 3 Clinical courses and previous treatments of patients and hematologic responses

No	MDS duration prior to treatment (m)	Previous treatments	Growth factor	Responses to VPA	Time to response (m)	Time to follow up (m)
1	10	PRC	No	Hb	6	11
2	5	Oxymetholone	No	Hb Platelet	1 6	9
3	5	PRC	No	Hb Platelet	6 7	9
4	11	PRC	Yes	Hb	1	10

VPA = valproic acid; PRC = packed red cell transfusion

4. เพิ่มคุณภาพชีวิต (quality of life)

จากตัวอย่างการรักษาตามตัวอย่างในตารางที่ 1 พบว่า epigenetic therapy, immunomodulator และ hematopoietic growth factor เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย แต่ในประเทศไทยการรักษาโดยวิธีดังกล่าว มีค่าใช้จ่ายที่สูงมาก และหลายๆแห่งในประเทศไทยก็ยังไม่มียา ดังกล่าว ทำให้การรักษา MDS มีความยุ่งยาก และลำบาก ดังนั้น จึงต้องอาศัย หลักการ best supportive care ในการดูแลผู้ป่วยเป็นหลัก

จากการสืบค้นวิธีการรักษาผู้ป่วย MDS ได้พบว่า มีการใช้ valproic acid (VPA) อย่างเดียว หรือ ให้ร่วมกับ all-trans retinoic acid ⁵ พบว่า ฆนดยา VPA ที่ใช้ให้ได้รับระดับของการรักษา เฉลี่ย 1,250 mg (900-2,550 mg) ทำให้ผู้ป่วย 8 ราย

(ร้อยละ 44) ตอบสนองต่อการรักษา รวมทั้ง 1 รายที่ได้รับการตอบสนองระดับบางส่วน (partial response) โดยใช้เวลาในการรักษา เฉลี่ย 30 วัน (14-38 วัน) ช่วงเวลาในการตอบสนองคงอยู่เฉลี่ย 4 เดือน และมีผู้ป่วยจำนวน 5 รายที่มีอาการของโรคกลับมาซึ่งได้เปลี่ยนมาให้ VPA ร่วมกับ ATRA 4 ราย พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษา 2 ราย

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วย 4 ราย ได้รับการวินิจฉัย เป็น MDS โดยลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยได้แสดงไว้ในตารางที่ 2 ผู้ป่วยได้รับการรักษาก่อนเริ่ม VPA ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3

หลังจากเริ่มการรักษาด้วย VPA ได้ตรวจเลือดเป็นระยะเพื่อ

Table 4 The average hemoglobin levels, platelet counts and number of packed red cell (PRC) transfusion before and after valproic acid (VPA) treatment

	Patient No. 1		Patient No. 2		Patient No. 3		Patient No. 4	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
	VPA	VPA	VPA	VPA	VPA	VPA	VPA	VPA
Hb (g/dL)	5.7	7.0	9.7	10.7	6.3	7.4	7.1	10.3
Platelet counts ($\times 10^9/L$)	360	314	49	90	46	76	212	240
PRC transfusion (units/m)	1	0.4	0	0	1	0.6	2.2	0.1

ปรับขนาดยาให้ระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด 50-100 $\mu g/mL$ และติดตามผลการตอบสนองต่อการรักษา ผลการตอบสนองต่อการรักษา แสดงไว้ในตารางที่ 3-4 และรูปที่ 1-8 ไม่มีรายใดมีการเปลี่ยนแปลงเป็น มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (AML)

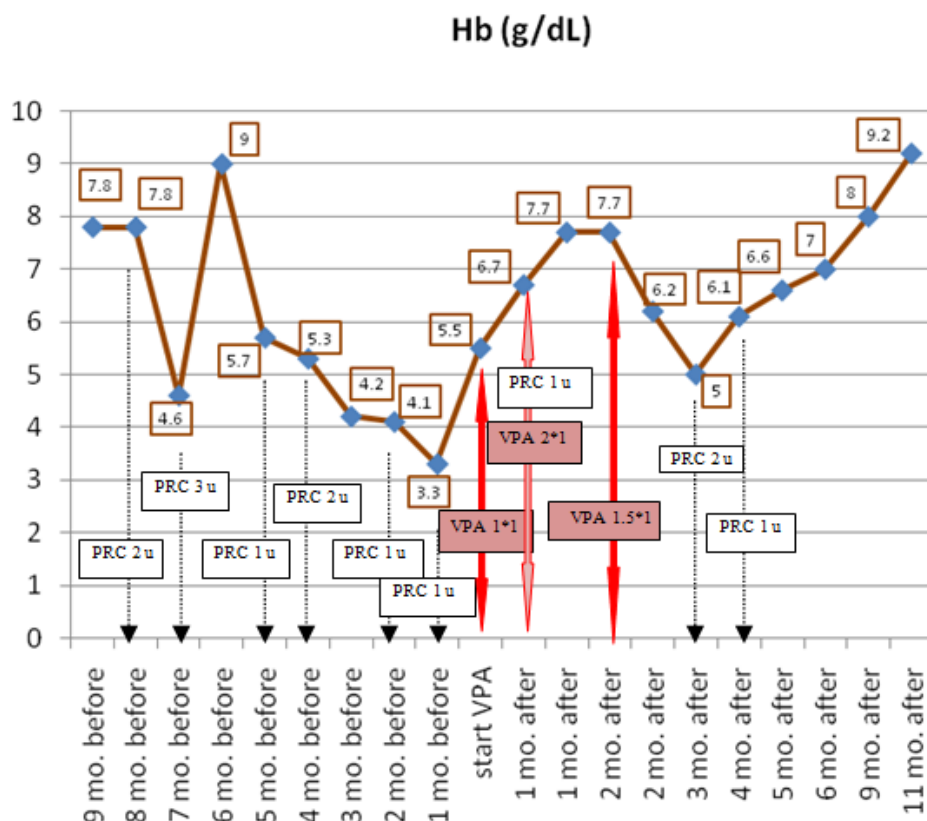
จากตารางที่ 4 และ รูปที่ 1-8 พบว่าหลังจากการให้ VPA มีแนวโน้มของการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน และจำนวนเกล็ดเลือดในผู้ป่วยทุกราย และมีการให้เลือดลดลง

วิจารณ์

บทความนี้ได้รายงานผู้ป่วย 4 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น MDS และจัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ โดยที่ รายที่ 1 ไม่ได้มีการส่งตรวจโครโมโซม จึงไม่สามารถกำหนดกลุ่มได้ชัดเจน การ

รักษาด้วย VPA มีแนวโน้มของการตอบสนองต่อการรักษาด้านการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน และ เกล็ดเลือด และการลดลงของการให้เลือด แต่การติดตามผลการรักษาในด้านอื่นเช่น การตอบสนองในด้านพันธุกรรม การเปลี่ยนแปลงของไขกระดูก ยังไม่สามารถบอกได้เนื่องจากระยะเวลาในการติดตามผลการรักษาที่ยังสั้นเกินไป

MDS กับการรักษาด้วย VPA มีรายงานการรักษาไม่มาก ในการศึกษาได้ใช้ VPA อย่างเดียวในการรักษา พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างดี ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องรับการให้เลือด และผลข้างเคียงของเลือดบวมเท่าก่อนการรักษา ระยะเวลาในการตอบสนองอยู่ในช่วง 1-6 เดือน แต่เนื่องจากไม่ได้ติดตามผู้ป่วยต่อเนื่อง เนื่องจากการย้ายสถานที่ทำงานของผู้รายงาน จึงไม่สามารถรายงานการตอบสนองระยะยาว การตอบสนองในด้านพันธุกรรม

**Figure 1** Hematologic response of hemoglobin in patient No.1

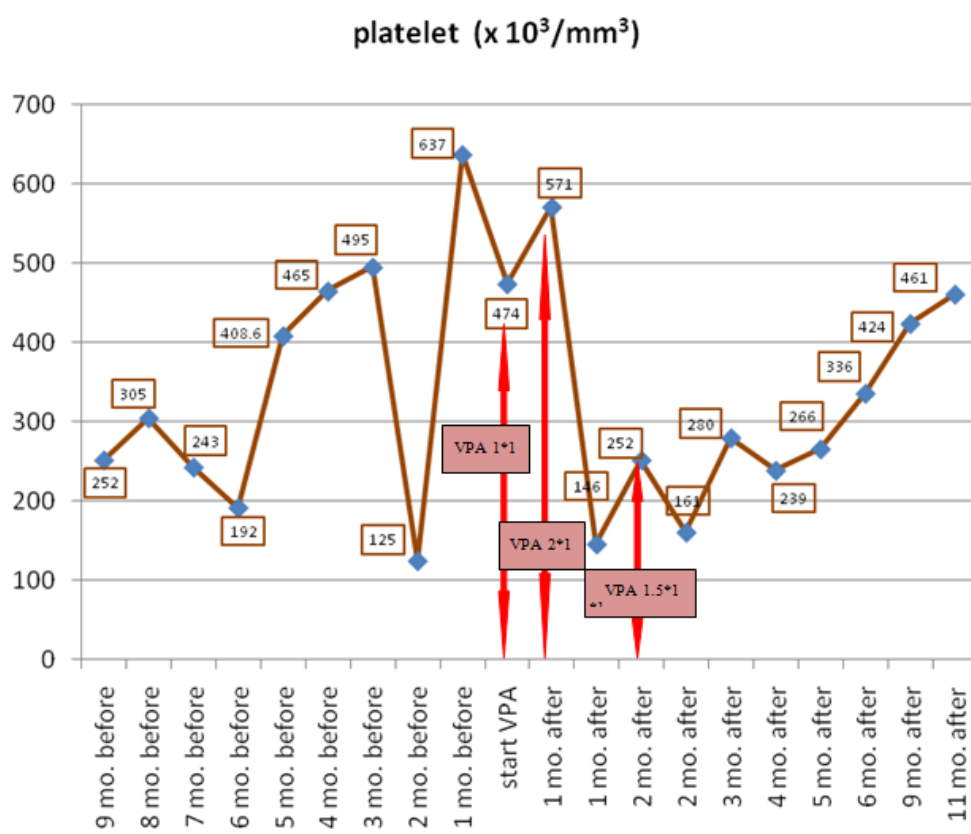


Figure 2 Hematologic response of platelet in patient No.1

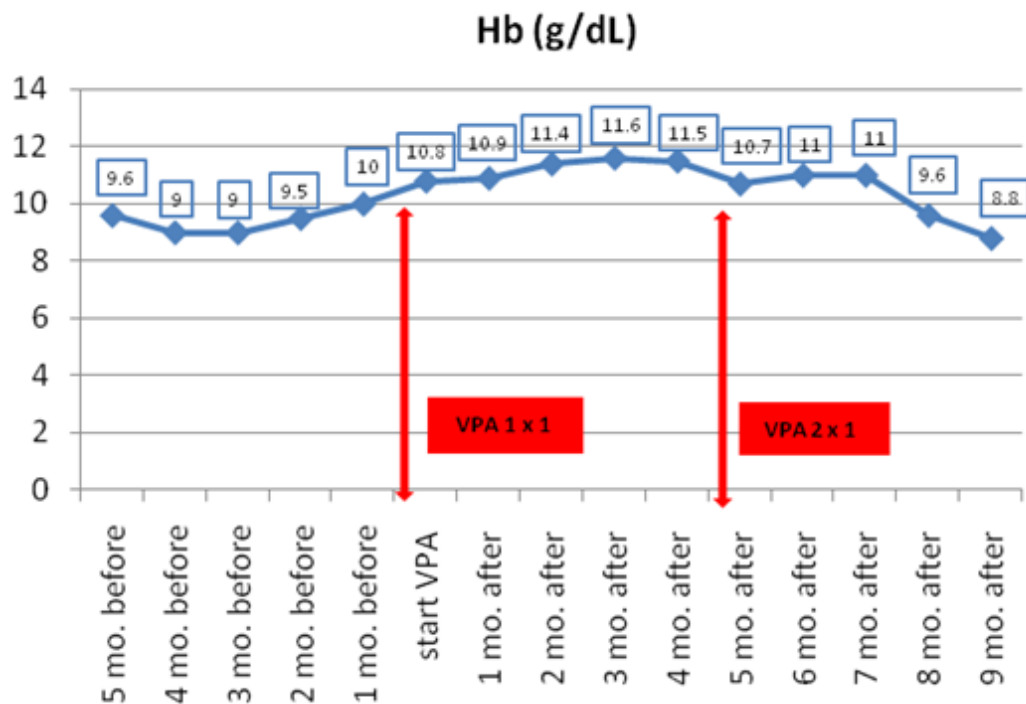


Figure 3 Hematologic response of hemoglobin in patient No.2

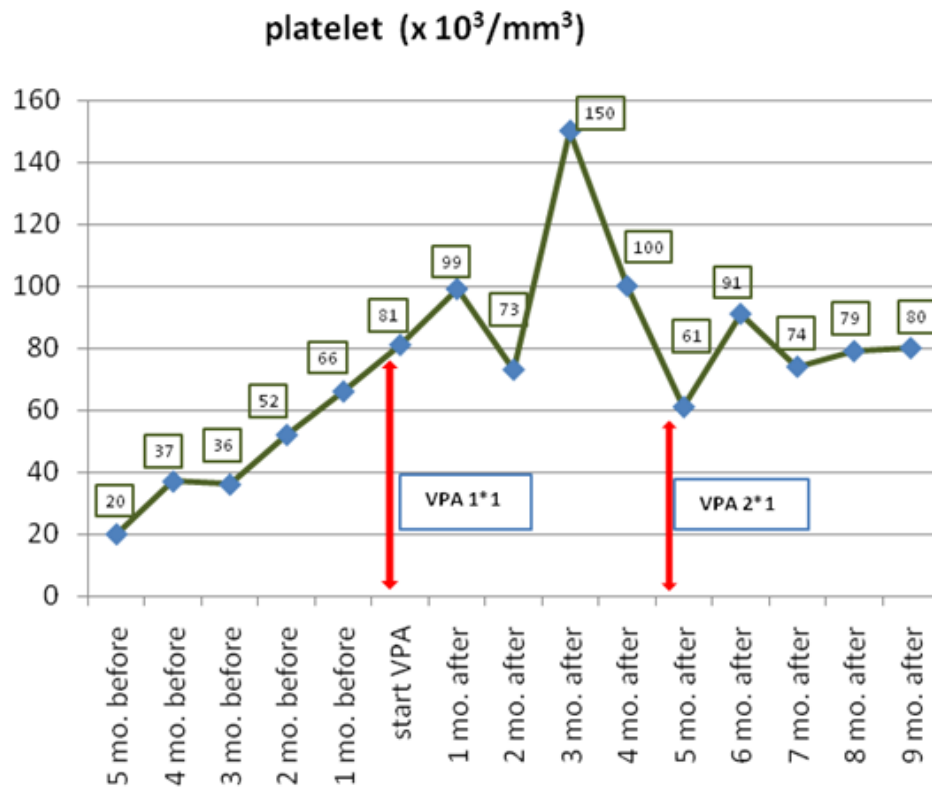


Figure 4 Hematologic response of platelet in patient No.2

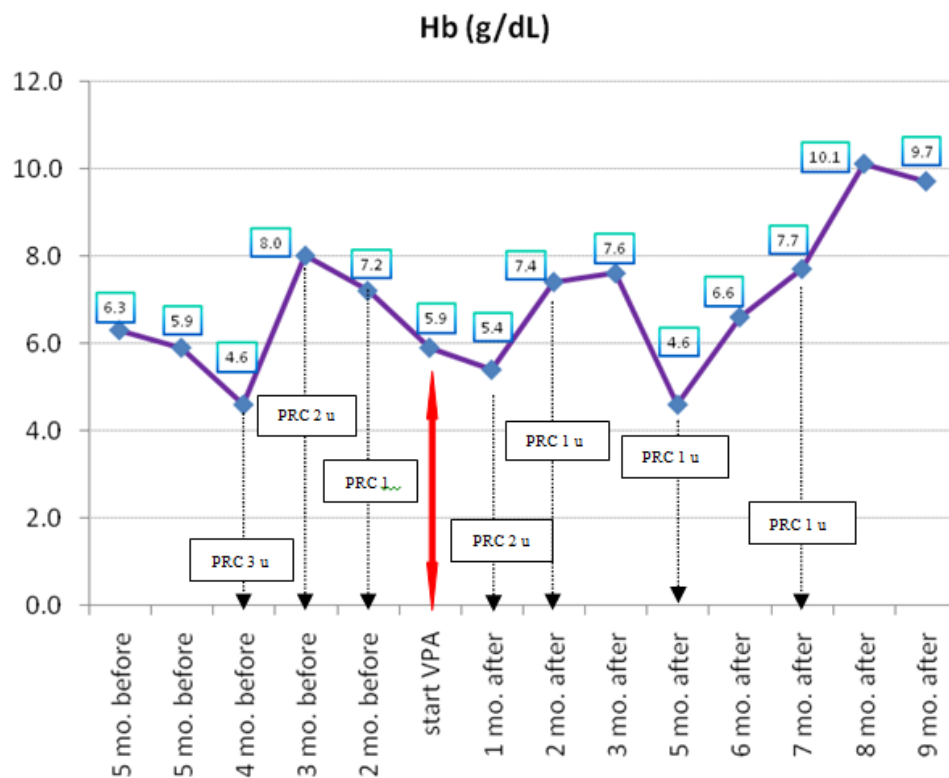


Figure 5 Hematologic response of hemoglobin in patient No.3

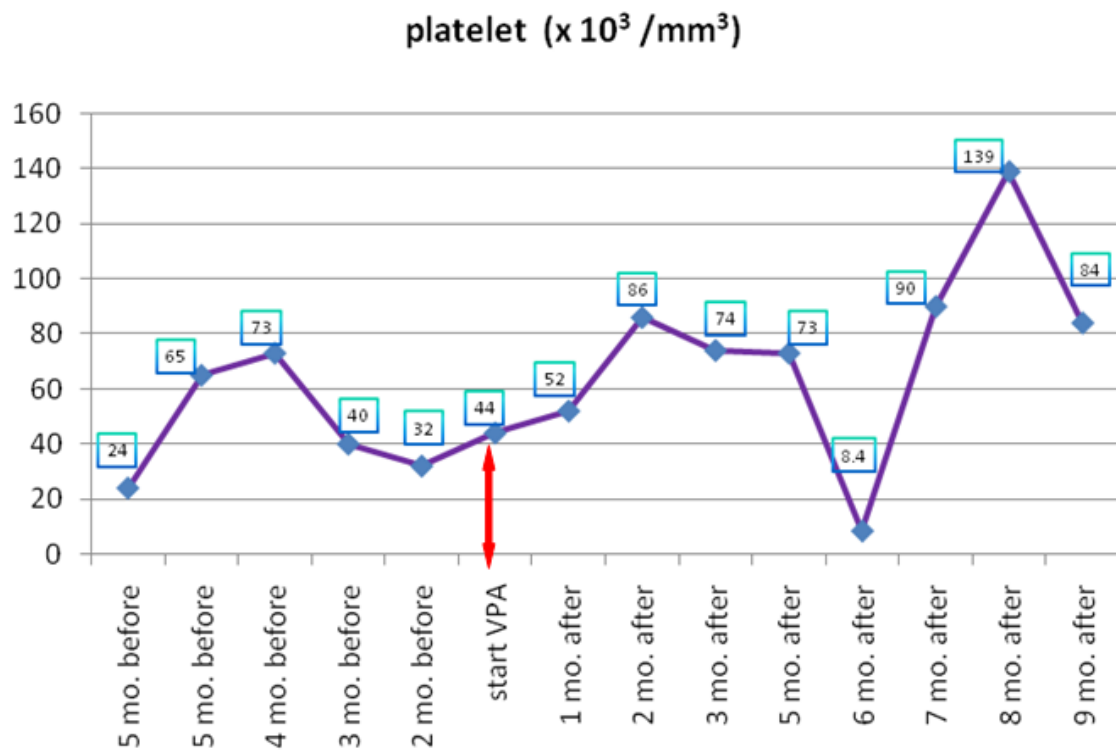
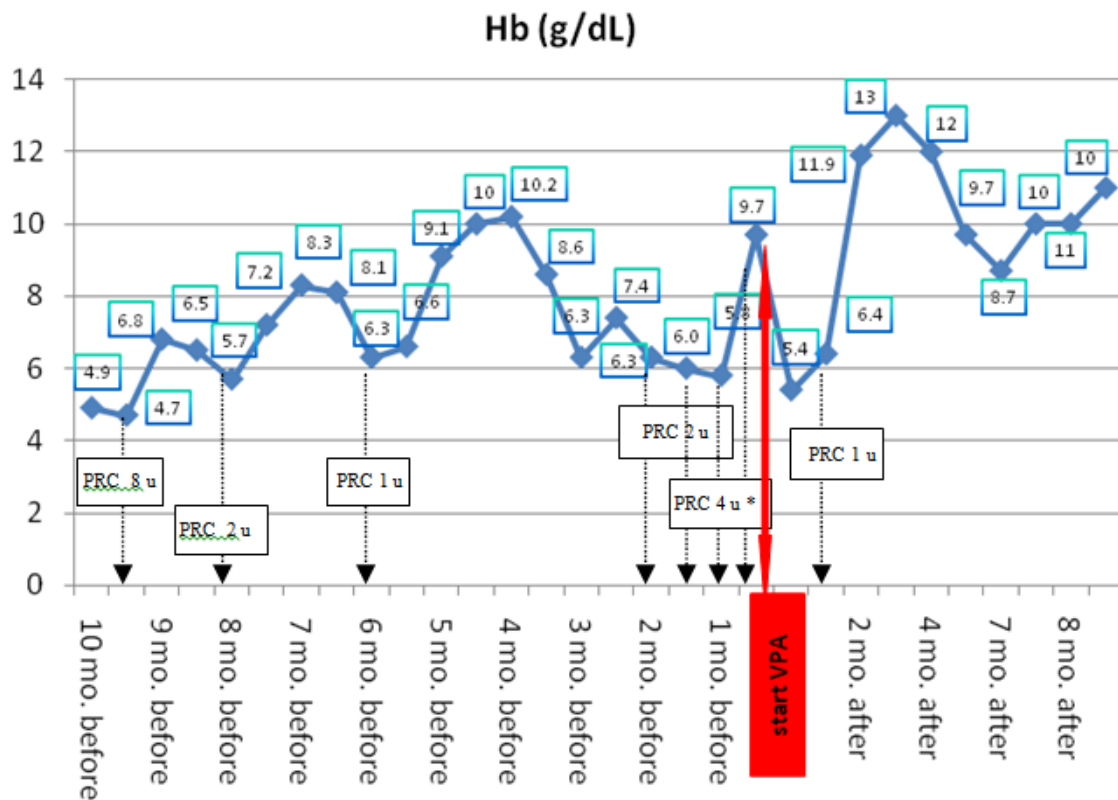


Figure 6 Hematologic response of platelet in patient No.3



* PRC transfusion prior to visit

Figure 7 Hematologic response of hemoglobin in patient No.4

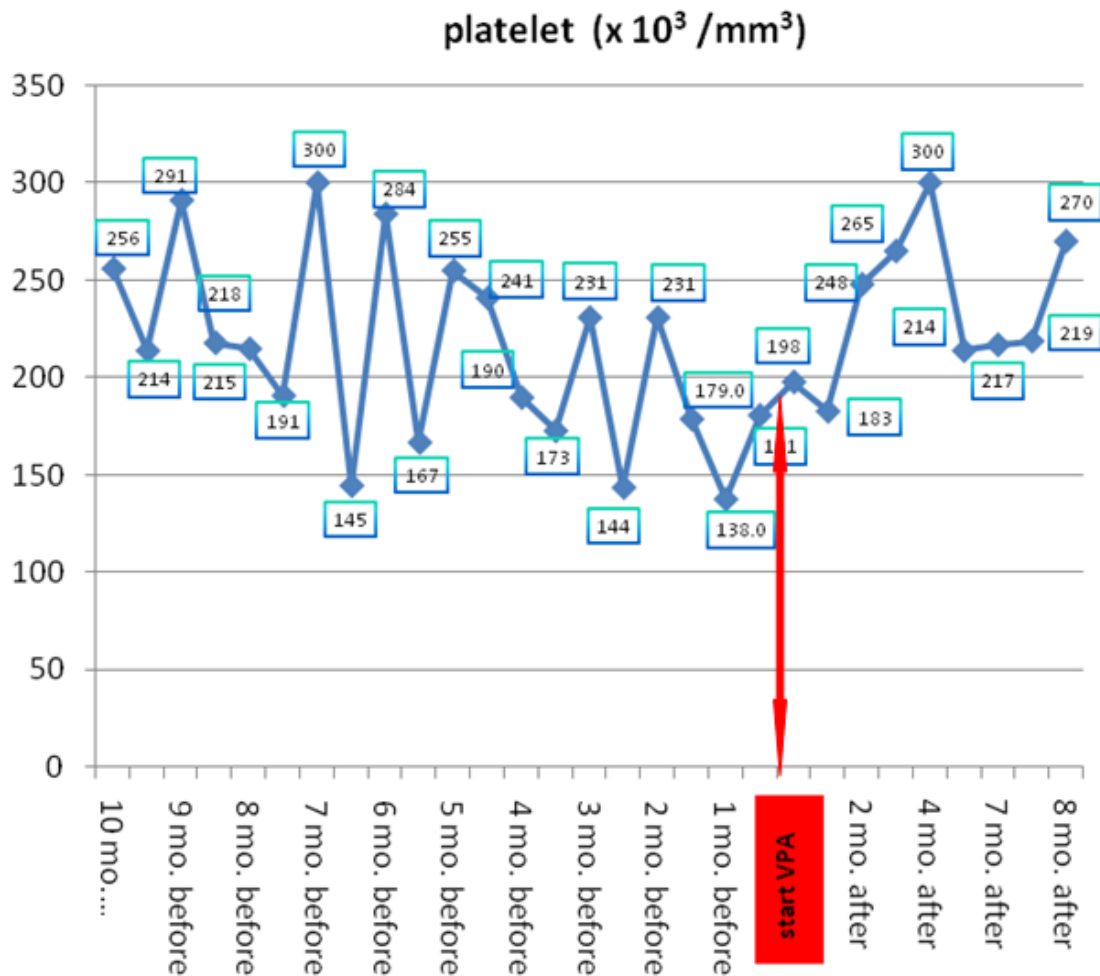


Figure 8 Hematologic response of platelet in patient No.4

(cytogenetic) และ การดำเนินโรค (natural history) ของโรค ได้ในรายงานนี้

การใช้ VPA อาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษา MDS สำหรับ โลหิตแพทย์ที่ไม่สามารถให้การรักษแบบที่มีการแนะนำ ในแนวทางการรักษาได้

เอกสารอ้างอิง

1. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et. al. Diagnosis and Classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008;93:1713-8.
2. Cheson BD, Greenberg PL, Bennette JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et. al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2008;108:419-25.
3. Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood* 2008;111:4841-51.
4. 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.
5. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Bernhardt A, Hidelbrandt B, Haas R. Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. *Blood* 2004;104:1266-9.

Original Article

Treatment of Myelodysplastic Syndrome (MDS) Patients with Valproic Acid

Thongchai Benjchareonwong

Department of clinical pathology and anatomy, Chumporm Khet Udomsak hospital

Abstract: MDS is a group of disorders of hematopoietic stem cells characterized by cytopenia and ineffective hematopoiesis associated with epigenetic abnormalities. Treatments of MDS are costly and may not be available in some areas of Thailand. This is a report of the uses of single-agent controlled-release valproic acid (target serum concentration 50-100 µg/mL) in 4 cases of MDS; refractory anemia (2) and refractory cytopenia with multi-lineage dysplasia (2). Valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, that may enhance normal gene expression, is inexpensive, non-toxic and can be administered orally. After the valproic acid treatments, there were hematological improvements within 1-6 months in all 4 patients. Therefore, valproic acid alone may be a good alternative for the treatment of MDS.

Key Words : ● Myelodysplastic syndrome ● Valproic acid ● Treatment ● Histone deacetylase inhibitor

J Hematol Transfus Med 2012;22:107-14.