

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาเปรียบเทียบผลการเริ่มรักษาโรคมัลติเพิลล์มัยอีโกลมาครั้งแรกด้วยเคมีบำบัดแบบเดิมหรือยากลุ่มใหม่ ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ไกรพล ทักษ์ประดิษฐ์ และ ตันตณัย นำเบญจพล

หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า E-mail: tnumbenjapon@gmail.com

บทคัดย่อ : การรักษาผู้ป่วยมัลติเพิลล์มัยอีโกลมาที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยด้วยยากลุ่มใหม่มีอัตราการตอบสนองที่ดีขึ้น และมีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival) มากขึ้น แต่อัตราการอยู่รอดโดยรวม (overall survival) ไม่ได้ดีขึ้นในทุกการศึกษา เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบเดิม **วัตถุประสงค์ :** เพื่อเปรียบเทียบผลของการเริ่มรักษามัลติเพิลล์มัยอีโกลมาด้วยยาใหม่กับเคมีบำบัดแบบเดิมในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า **วิธีการ :** เป็นการศึกษาย้อนหลัง ทบทวนผลการรักษาผู้ป่วยมัลติเพิลล์มัยอีโกลมารายใหม่ ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบเดิมหรือยากลุ่มใหม่ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540 ถึงปี 2553 **ผลการวิจัย :** มีผู้ป่วยในการวิจัยนี้ 61 รายได้รับเคมีบำบัดแบบเดิม 48 รายและยากลุ่มใหม่ 13 ราย โดยในกลุ่มหลังมีผู้ป่วยที่มีโรคในระยะที่สามมากกว่า (ร้อยละ 69.2 เทียบกับ 27.1; $p = 0.008$) ระยะเวลาการติดตามเฉลี่ย 34 เดือน (12 - 106 เดือน) อัตราการตอบสนองจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบเดิมและยากลุ่มใหม่อยู่ที่ร้อยละ 79.5 และ 84.6 ตามลำดับ ($p = 1.000$) แต่ยากลุ่มใหม่ได้รับการตอบสนองอย่างน้อย very good partial response (VGPR) มากกว่า (ร้อยละ 60.0 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 23.8, $p = 0.038$) โดยเคมีบำบัดแบบเดิมและยากลุ่มใหม่ มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ เฉลี่ย 15 และ 12 เดือน ($p = 0.304$) และอัตราการอยู่รอดโดยรวม 41 และ 30 เดือน ($p = 0.507$) ตามลำดับ มีเพียงการได้รับการตอบสนองอย่างน้อย VGPR เท่านั้น ที่สัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบดีขึ้น ($p = 0.010$) **สรุป :** ยากลุ่มใหม่ให้การตอบสนองอย่างน้อย VGPR ที่มากกว่า แต่เนื่องจากขนาดตัวอย่างน้อย ลักษณะประชากรที่ไม่สมดุลกันทั้งสองกลุ่ม และ ผลของการรักษาในครั้งต่อไป (salvage therapy) รวมทั้งการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ การศึกษาจึงไม่สามารถแสดงให้เห็นความแตกต่างในด้านอัตราการรอดชีวิตได้

Key Words : ● มัลติเพิลล์มัยอีโกลมา ● ยากลุ่มใหม่ ● การเริ่มรักษาครั้งแรก

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2554;21:83-93.

บทนำ

โรคมัลติเพิลล์มัยอีโกลมา (multiple myeloma) เป็นโรคมะเร็งของเซลล์พลาสมา (plasma cell neoplasm) ซึ่งมีการสร้าง M-protein ออกมาในซีรัมหรือปัสสาวะ โดยมีการดำเนินโรคที่ช้า แต่ก็นำมาซึ่งภาวะทุพพลภาพเป็นอย่างมาก จนไปถึงการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนของโรค โดยเฉพาะไตวายเรื้อรัง ภาวะแคลเซียมเกิน การติดเชื้อ และการลุกลามไปที่กระดูก

ความชุกของ มัลติเพิลล์มัยอีโกลมา พบได้ร้อยละ 1 ของโรคมะเร็งทั้งหมดและคิดเป็นร้อยละ 10 - 20 ของโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาทั้งหมด¹ ในประชากรไทยจากการสำรวจช่วงปี 2543 - 2545 พบ

อุบัติการณ์ของ มัลติเพิลล์มัยอีโกลมา 0.6 รายต่อประชากร 100,000 รายในเพศชาย และ 0.5 รายต่อประชากร 100,000 รายในเพศหญิง²

การรักษามัลติเพิลล์มัยอีโกลมาในอดีตมักเริ่มด้วยยาเคมีบำบัดชนิด alkylating agent ร่วมกับสเตียรอยด์ เช่น การรักษาด้วยสูตร melphalan ร่วมกับ prednisolone (MP) ซึ่งมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (response rate; RR) ร้อยละ 34 แต่มีอัตราการได้ very good partial response (VGPR) เพียงร้อยละ 5 complete response (CR) เพียงร้อยละ 3³ และ median overall survival (OS) 30 เดือน

Hoering A และคณะได้แสดงถึงความสำคัญของการได้ CR หลังจากการรักษาในช่วง induction พบว่าการได้ CR ที่ยาวนานมีความสัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอด (overall survival; OS) ที่ยาวขึ้น⁴ การนำยาในกลุ่มใหม่ (novel agents) ได้แก่ immunomodulatory drugs (thalidomide และ lenalidomide) และ proteasome

ได้รับต้นฉบับ 20 มกราคม 2554 ให้ลงตีพิมพ์ 8 พฤษภาคม 2554

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. ตันตณัย นำเบญจพล หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 E-mail: tnumbenjapon@gmail.com

inhibitors (bortezomib) มาใช้ในการรักษา จึงอาจช่วยเพิ่มโอกาสในการรักษาแก่ผู้ป่วยได้ โดยรายงานของการรักษาด้วยสูตร thalidomide ร่วมกับ dexamethasone (Td) ในผู้ป่วยมัลติเพิลมีโยลมา ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยพบว่ามีอัตราการตอบสนองที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ สเตียรอยด์ขนาดสูง (ร้อยละ 63 เทียบกับ 41 ตามลำดับ)^{5,6} และเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย MP (ร้อยละ 68 เทียบกับ 51 ตามลำดับ)⁷ และในกรณีที่โรคกลับเป็นซ้ำหลังจากการให้เคมีบำบัดและหลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยใช้สเต็มเซลล์ของผู้ป่วยเอง (autologous stem cell transplantation; ASCT) การรักษาแบบ salvage ด้วย thalidomide อย่างเดียวมีอัตราการได้ partial response (PR) ประมาณร้อยละ 20-30 และมี event free survival (EFS) ร้อยละ 20 และ OS ร้อยละ 48 ที่ 2 ปี^{8,9}

ส่วนในการเพิ่ม bortezomib เข้าไปใน MP (VMP) พบว่าให้อัตราการตอบสนอง (ร้อยละ 71 เทียบกับ 35) ระยะเวลาที่โรคลุกลาม (time to progression 24 เดือน เทียบกับ 16.6 เดือน) OS (ลดลงไม่ถึง 50% เทียบกับ 43.1 เดือน) และ ระยะเวลาที่ต้องให้การรักษาอีกครั้ง (time to next therapy 28.1 เดือน เทียบกับ 17.6 เดือน) ดีกว่าสูตร MP อย่างเดียว^{10,11} นอกจากนี้ในกรณีที่โรคกลับเป็นซ้ำ พบว่าหลังจากการ salvage แล้ว OS หลังจากการเริ่ม salvage ด้วยยา กลุ่มใหม่ไม่ได้แตกต่างกันทั้งในกลุ่มที่ได้ VMP หรือ MP ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยากกลุ่มใหม่ ในการ salvage ไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบเดิม หรือด้วยยากกลุ่มใหม่มาก่อน นอกจากนี้ผู้ที่มีโรคกลับเป็นซ้ำภายใน 12 เดือนหลังจากได้ VMP จะไม่ได้ประโยชน์จากการรักษาซ้ำด้วย bortezomib

การใช้ยากกลุ่มใหม่ในการรักษามัลติเพิลมีโยลมานั้นนอกจากได้ผลดีในการรักษาโรคตั้งแต่วินิจฉัยแล้ว ยังได้ผลดีในการรักษาแบบ salvage ผู้ป่วยที่มีโรคกลับเป็นซ้ำด้วยทำให้ผู้ป่วยมีอายุที่ยืนยาวยิ่งขึ้น ซึ่งอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การรักษาด้วยยาในกลุ่มใหม่ เทียบกับเคมีบำบัดแบบเดิมนั้นมี OS ไม่แตกต่างกัน แม้ว่า PFS จะยาวนานกว่าก็ตาม นอกจากนี้การรักษาด้วยยากกลุ่มใหม่หลายๆ ตัวร่วมกันแต่แรกอาจทำให้ มีทางเลือกในการ salvage น้อยลงเมื่อโรคที่โรคกลับเป็นซ้ำอีกด้วย

ในประเทศที่การเข้าถึงยามีอยู่อย่างจำกัดผู้ป่วยจำนวนมาก อาจไม่ได้รับการรักษาด้วยยาใหม่ๆ หรือการปลูกถ่ายไขกระดูกซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูง แต่อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบบเดิม ก็ให้การตอบสนองและอัตราการรอดชีวิตที่ดีในระดับหนึ่งจึงไม่ควรมองข้ามไป นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆ ซึ่งอยู่นอกเหนือจากการควบคุมในการศึกษาต่างๆ เช่น สภาวะทางสังคม ความเสี่ยงจาก

การติดเชื้อในชุมชน ความสม่ำเสมอในการรักษา ซึ่งในแต่ละกลุ่มประชากรอาจแตกต่างกัน และนำมาซึ่งผลการรักษา ในทางคลินิกจริงที่แตกต่างกันได้ ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาร่วมกันผลของการรักษาโรค มัลติเพิลมีโยลมา ด้วยวิธีต่างๆ สำหรับผู้ป่วยไทย ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วัสดุและวิธีการ

ประชากร

เป็นผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในหรือผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น มัลติเพิลมีโยลมา ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ WHO 2008¹ ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่เดือนมกราคมปี 2540 จนถึงเดือนธันวาคมปี 2553 โดยจะต้องมีระยะเวลาติดตามการรักษาอย่างน้อย 1 ปี

ผู้วิจัยได้ทำการทบทวนประวัติการรักษาของผู้ป่วยแล้วแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มตามการรักษาที่ได้รับครั้งแรก คือผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบเดิม (conventional therapy; CONVENT) เช่น สูตร MP, VAD หรือ DVd เป็นต้น และ ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มใหม่ (novel agent; NOVEL) ได้แก่ การรักษาที่ประกอบด้วย bortezomib, thalidomide หรือ lenalidomide ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 65 ปี ทางผู้วิจัยจะเปรียบเทียบประโยชน์ของการปลูกถ่ายไขกระดูกโดยใช้เซลล์ ของผู้ป่วยเอง ด้วยซึ่งหากแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแล้วจะนำมาวิเคราะห์ใน multivariate analysis ต่อไป

ผู้ป่วยที่ข้อมูลที่สำคัญขาดหายไปจนไม่สามารถนำมาร่วมวิเคราะห์ได้จะถูกตัดออกจากการวิจัย

เกณฑ์การตอบสนองและการวัดผลการรักษา

การตอบสนองของการรักษาจะประเมินเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างน้อย 2 รอบของการรักษา ผลการตอบสนองที่ดีที่สุดจากการรักษาจะถูกบันทึกไว้ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับสูตรการรักษาที่ให้ยาตลอดจนถึงระยะที่โรคคงที่ (plateau phase) จะบันทึกผลการตอบสนองที่ดีที่สุดที่ได้ในช่วง 12 เดือนแรกของการรักษา

การตอบสนองต่อการรักษาใช้เกณฑ์ตาม International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria (IMWG criteria)¹² โดยมีรายละเอียดพอสังเขปดังนี้ Complete Response (CR) หมายถึงการตรวจไม่พบ M-protein ด้วยวิธี immunofixation ทั้งในซีรัมและในปัสสาวะร่วมกับก้อน plasmacytoma หายไป และมี plasma cell < 5% ในไขกระดูก, stringent Complete Response (sCR) หมายถึงการเข้าสู่ CR โดยที่ไม่พบ clonal plasma cell ในไขกระดูกร่วมกับการตรวจ free light chain ratio อยู่ในเกณฑ์ปกติ, Very Good Partial Response (VGPR) หมายถึง

การตรวจพบ M-protein ลดลง $\geq 90\%$ ในซีรัมและ M-protein ในปัสสาวะ < 100 มก. ใน 24 ชั่วโมง, Partial Response (PR) หมายถึงระดับ serum M-protein ลดลงไปจากเดิม $\geq 50\%$ และ urine M-protein ลดลงไป $\geq 90\%$ หรือ < 200 มก. ใน 24 ชั่วโมง ในกรณีที่ตัวโรคตั้งแต่แรกวินิจฉัยไม่สามารถวัด M-protein ได้ให้ใช้การลดลงของส่วนต่างของ free light chain $\geq 50\%$ แทน M-protein และ หากไม่สามารถวัด free light chain ได้ให้ใช้การลดลงของ plasma cells ในไขกระดูกมากกว่า $\geq 50\%$ หากไขกระดูกตอนที่วินิจฉัยมี plasma cells $\geq 30\%$ ร่วมกับก้อน plasmacytoma (ถ้ามี) ลดขนาดลงไป $\geq 50\%$

Stable Disease (SD) หมายถึงไม่เข้าเกณฑ์ทั้ง CR, VGPR, PR และ PD ส่วน Progressive Disease (PD) หมายถึงมีการเพิ่มขึ้นของการตรวจต่างๆ จากระดับที่เคยต่ำสุดอย่างน้อย 25% ได้แก่ ระดับ M-protein (อย่างน้อย 0.5 ก./ดล. สำหรับในซีรัมหรืออย่างน้อย 200 มก. ใน 24 ชั่วโมง ในปัสสาวะ) หากไม่สามารถวัด M-protein ได้ให้ใช้ระดับของ free light chain ที่เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 10 มก./ล แทน จำนวน plasma cells ในไขกระดูกเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 10% มีรอยโรคที่กระดูกใหม่หรือของเดิมใหญ่ขึ้น หรือขนาดของก้อน plasmacytoma ใหญ่ขึ้น หรือเกิดภาวะแคลเซียมสูง (> 11.5 มก./ดล.) ซึ่งเกิดจากโรคของ plasma cells

อัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) จะนับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับการรักษา จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยสาเหตุใดๆ หรือครั้งสุดท้ายที่บ้านที่กว่าผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ อัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) จะนับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับการรักษาจนโรคลุกลาม หรือผู้ป่วยเสียชีวิต หรือครั้งสุดท้ายที่มีการบันทึกว่าโรคสงบอยู่ และช่วงเวลาโรคสงบ (time to progression; TTP) จะนับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับการรักษาจนถึงวันที่โรคลุกลาม (PD) หรือครั้งสุดท้ายที่มีการบันทึกไว้ว่าโรคสงบ

ผู้ป่วยที่โรคสงบหรือมีชีวิตอยู่จนถึงวันสุดท้ายของการศึกษาจะถูกตัดออกไปที่วันสุดท้ายของการศึกษา (30 ธันวาคม 2553) โดยจุดประสงค์หลักของการวิจัยนี้คือ OS และจุดประสงค์รองได้แก่ PFS และอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในแต่ละกลุ่มการรักษา

สถิติและการวิเคราะห์

ในการวิจัยนี้แสดงข้อมูลลักษณะของประชากรทั้งสองกลุ่มในเรื่องอายุ เพศ ระยะของโรค (ตาม international staging score; ISS¹²) การใช้ bisphosphonate ร่วมในการรักษา และการปลูกถ่ายไขในในกลุ่มที่อายุไม่เกิน 65 ปี

โดยข้อมูลเชิงปริมาณจะแสดงในรูปของค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) และ ข้อมูลเชิงกลุ่มแสดงในรูปของจำนวนและร้อยละ

การตอบสนองต่อการรักษาจะแบ่งออกเป็น อย่างน้อย VGPR, PR และต่ำกว่า PR โดยปัจจัย ที่มีผลต่อการตอบสนองจะถูกนำมาวิเคราะห์ใน univariate analysis และ multivariate analysis ด้วยวิธี χ^2 -test และ Cox regression analysis ตามลำดับ

ปัจจัยที่อาจมีผลต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยในแต่ละระยะได้แก่ ระยะของโรค (ระยะที่ 1 เปรียบเทียบกับ ระยะที่ 2 เปรียบเทียบกับ ระยะที่ 3) การตอบสนองต่อการรักษา (การตอบสนองอย่างน้อย VGPR เปรียบเทียบกับการได้ PR เปรียบเทียบกับการตอบสนองต่ำกว่า PR) การเริ่มรักษาครั้งแรก (CONVENT เปรียบเทียบกับ NOVEL) การใช้หรือไม่ใช้ bisphosphonate ร่วมในการรักษา การปลูกถ่ายไขกระดูก แบบใช้ไขกระดูกของผู้ป่วยเองในผู้ป่วยอายุไม่เกิน 65 ปี มะวิเคราะห์ในเรื่องอัตราการรอดชีวิต การประเมิน OS และ PFS ใช้วิธีของ Kaplan-Meier และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วยการทดสอบ log-rank และ Cox regression analysis โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$

ข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยจะถูกบันทึกโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลลงในโปรแกรมเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ

ผลการวิจัย

ลักษณะประชากรและการรักษา

จากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมัลติเพิลล์มัยโอโลมามีจำนวนทั้งหมด 106 ราย โดยมีผู้ที่ถูกคัดออกจากการวิจัยไป 45 ราย เนื่องจากมีระยะเวลาการติดตามการรักษา น้อยกว่า 12 เดือน 30 ราย ข้อมูลที่สำคัญขาดหายไป 11 ราย ได้รับการวินิจฉัยเป็น solitary plasmacytoma 2 ราย ได้รับการวินิจฉัยและเริ่มรักษาก่อนระยะเวลาที่งานวิจัยกำหนดไว้ 1 ราย และมีผู้ป่วย 1 รายได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกโดยมีผู้บริจาคที่มีการเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อเพียงครั้งเดียว (haploidentical transplantation) ซึ่งการรักษานี้ไม่ได้เป็นการรักษามาตรฐานสำหรับมัลติเพิลล์มัยโอโลมาเนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตจากการรักษาที่สูงมากถึงร้อยละ 10 - 30^{13,14} การนำมาวิเคราะห์ร่วมด้วยอาจทำให้ผลการวิเคราะห์คลาดเคลื่อนไปได้ จึงตัดผู้ป่วยรายนี้ออกจากการวิเคราะห์ผลโดยผู้ป่วยรายนี้ยังมีชีวิตอยู่จนถึงวันสุดท้ายของงานวิจัย

ผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ได้จำนวน 61 ราย เป็นเพศหญิง 37 ราย (ร้อยละ 60.7) อายุเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 61.9 \pm 11.4 ปี มีระยะเวลาในการติดตามการรักษาเฉลี่ย 37.5 เดือน (พิสัย 12 - 106 เดือน) โดยในกลุ่ม NOVEL มีระยะเวลาในการติดตามการรักษาล้นกว่าในกลุ่ม CONVENT (21.5 เดือนในกลุ่ม

NOVEL เปรียบเทียบกับ 38.7 เดือนในกลุ่ม CONVENT) ผู้ป่วยในโรคระยะที่ 1, 2 และ 3 มีจำนวน 12 ราย (19.7%), 9 ราย (14.8%) และ 22 ราย (36.1%) ตามลำดับ โดยมีผู้ป่วย 18 ราย (29.5%) ไม่สามารถระบุระยะของโรคได้ ผู้ป่วยได้รับการรักษาครั้งแรกด้วย CONVENT 48 รายและ NOVEL 13 ราย โดยในกลุ่ม NOVEL มีผู้ป่วยที่มีโรคระยะที่ 3 มากกว่า (66.1% เปรียบเทียบกับ 26.1%; $p = .023$) ดังตารางที่ 1

การตอบสนองต่อการรักษา

เคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับได้แก่สูตร MP, VAD, DVd, HOP, CP และ VCAMP ในกลุ่ม CONVENT และ Vd, VMP, Td และ MPT ในกลุ่ม NOVEL ดังที่แสดงในตารางที่ 2 การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแสดงในตารางที่ 3 โดยกลุ่ม NOVEL มีอัตราการตอบสนองอย่างน้อย VGPR ขึ้นไปสูงกว่ากลุ่ม CONVENT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (60.0% เปรียบเทียบกับ 23.8%; $p = 0.038$) มีผู้ป่วยที่ได้ sCR 2 รายโดยมีผลการตรวจ immunofixation ได้ผลลบและผล free light chain ratio อยู่ในเกณฑ์ปกติแต่ไม่ได้ส่งตรวจ flow cytometry เพื่อ

ยืนยันว่าไม่พบ clonal plasma cell ในไขกระดูก ผู้ป่วยเหล่านี้จึงถูกจัดเข้าในกลุ่ม CR

ปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลต่ออัตราการตอบสนองได้แสดงในตารางที่ 4

อัตราการอยู่รอด

ที่วันสุดท้ายของการศึกษามีจำนวนผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่ 26 ราย (CONVENT 15 ราย และ NOVEL 11 ราย) และมีผู้ป่วย 12 รายที่โรครังสงบอยู่ในวันสุดท้ายของการติดตาม (CONVENT 8 รายและ NOVEL 4 ราย) กลุ่ม CONVENT มีแนวโน้มที่จะมีค่ามัธยฐานของอัตราอยู่รอด (median OS) สูงกว่ากลุ่ม NOVEL โดยกลุ่ม CONVENT มี median OS 41 เดือน (95% confidence interval [CI] 32.58 - 49.42) เปรียบเทียบกับกลุ่ม NOVEL ซึ่งมี median OS 30 เดือน (95% CI 21.57 - 38.43) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.507$) (รูปที่ 1) เช่นเดียวกับในด้าน PFS ในกลุ่ม CONVENT มี median PFS 15 เดือน (95% CI = 6.56 - 23.44) เปรียบเทียบกับกลุ่ม NOVEL มีค่าเฉลี่ยของ PFS 12 เดือน (95% CI = 4.82 - 19.18) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	Total (N=61)	CONVENT (N=46)	NOVEL (N=15)	p-value
Age (yr.)				
Mean±SD.	61.9±11.4	60.93±12.36	65.07±7.47	0.127
Range	29-86			
Gender				0.059
Female	37 (60.7%)	31 (67.4%)	6 (40.0%)	
Male	24 (39.3%)	15 (32.6%)	9 (60.0%)	
Creatinine				0.588
Mean±SD.	1.56	1.47±1.28	1.73±1.70	
Range	0.1-6.7	0.1-5.9	0.6-6.7	
Stage				0.023
I	12 (19.7%)	9 (19.6%)	3 (20.0%)	
II	9 (14.8%)	8 (17.4%)	1 (6.7%)	
III	22 (36.1%)	12 (26.1%)	10 (66.7%)	
N/A	18 (29.5%)	17 (37.0%)	1 (6.7%)	
Bisphosphonate use				0.150
Zoledronate	24 (39.3%)	18 (39.1%)	6 (40.0%)	
Pamidronate	9 (14.6%)	9 (19.6%)	0 (0%)	
None	28 (45.9%)	19 (41.3%)	9 (60.0%)	
Transplantation (for age \leq 65; n = 37; CONVENT n = 31; NOVEL n = 6)				0.038
ASCT	7 (18.9%)	7 (22.6%)	0 (0%)	
AlloSCT*	1 (2.7%)	0 (0%)	1 (16.7%)	
None	29 (78.4%)	24 (77.4%)	5 (83.3%)	

*Not included in the transplantation outcome analysis

Table 2 Responses to the first-line regimens

Regimen	CR at least	VGPR	PR	SD	PD	Not evaluated
Conventional Chemotherapy						
MP (n=24)	0	3	13	6	1	1
VAD (n=8)	0	0	4	1	0	3
DVd (n=11)	4	2	4	0	1	0
HOP (n=1)	0	0	1	0	0	0
CP (n=1)	0	0	1	0	0	0
VCAMP (n=1)	0	1	0	0	0	0
Novel agents						
Vd (n=8)	2	3	2	1	0	0
VMP (n=1)	0	1	0	0	0	0
Td (n=2)	0	0	1	1	0	0
MPT (n=4)	2	1	1	0	0	0

MP = melphalan + prednisolone; VAD = vincristine + doxorubicin + dexamethasone; DVd = liposomal doxorubicin + vincristine + dexamethasone; HOP = Adriamycin + vincristine + prednisolone; CP = cyclophosphamide + prednisolone; VCAMP = vincristine + cyclophosphamide + doxorubicin + melphalan + prednisolone; Vd = bortezomib + dexamethasone; VMP = bortezomib + melphalan + prednisolone; Td = thalidomide + dexamethasone; MPT = melphalan + prednisolone + thalidomide.

Table 3 Responses to first-line treatment

Characteristics	Total (N=61)	CONVENT (N=46)	NOVEL (N=15)	p-value
Response type				0.343
CR at least	8 (13.1%)	4 (8.7%)	4 (26.7%)	
VGPR	11 (18.0%)	6 (13.0%)	5 (33.3%)	
PR	27 (44.3%)	23 (50%)	4 (26.7%)	
SD	9 (14.8%)	7 (15.2%)	2 (13.3%)	
PD	2 (3.3%)	2 (4.3%)	0 (0%)	
Not evaluated	4 (6.6%)	4 (8.7%)	0 (0%)	

Table 4 The univariate analysis of response rates

Characteristics	At least VGPR	PR	Less than PR	Total
First line treatment				
CONVENT	10 (23.8%)	23 (54.8%)	9 (21.4%)	42 (100%)
NOVEL	9 (60.0%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)	15 (100%)
p-value				0.038
Bisphosphonate use				
Used	9 (29.0%)	18 (58.1%)	4 (12.9%)	31 (100%)
None	10 (38.5%)	9 (34.6%)	7 (26.9%)	26 (100%)
p-value				0.074

* Patients without complete evaluation were not included

เช่นกัน ($p = 0.304$) (รูปที่ 1)

เนื่องจากอัตราการได้การตอบสนองอย่างน้อย VGPR ในรายงานนี้มีสูงถึงร้อยละ 54.5 ซึ่งสูงกว่ารายงานอื่นๆ โดยเฉพาะในกลุ่ม CONVENT จึงแยกผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดสูตร DVD ซึ่งมี liposomal doxorubicin ออกมาเป็นกลุ่มย่อยเพื่อเปรียบเทียบอัตราการอยู่รอดกับยาในกลุ่มอื่น พบว่า median OS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.793$) (รูปที่ 2) โดยกลุ่ม CONVENT ที่ไม่ใช้ DVD เป็นการรักษารั้งแรกมี median OS 40 เดือน (95% CI 31.93 - 48.07) กลุ่มที่ใช้ DVD เป็นการรักษารั้งแรกมีอัตราการอยู่รอดลดลงไม่ถึงร้อยละ 50 และกลุ่ม NOVEL มี median OS 30 เดือน (95% CI 21.57 - 38.43) เช่นเดียวกับ PFS ซึ่งในกลุ่มย่อยนี้มี median PFS 18 เดือน (95% CI 7.96 - 28.05) 15 เดือน (95% CI 2.87 - 27.13) และ 12 เดือน (95% CI 4.82 - 19.18) ตามลำดับซึ่งความแตกต่างเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (รูปที่ 2, $p = 0.547$)

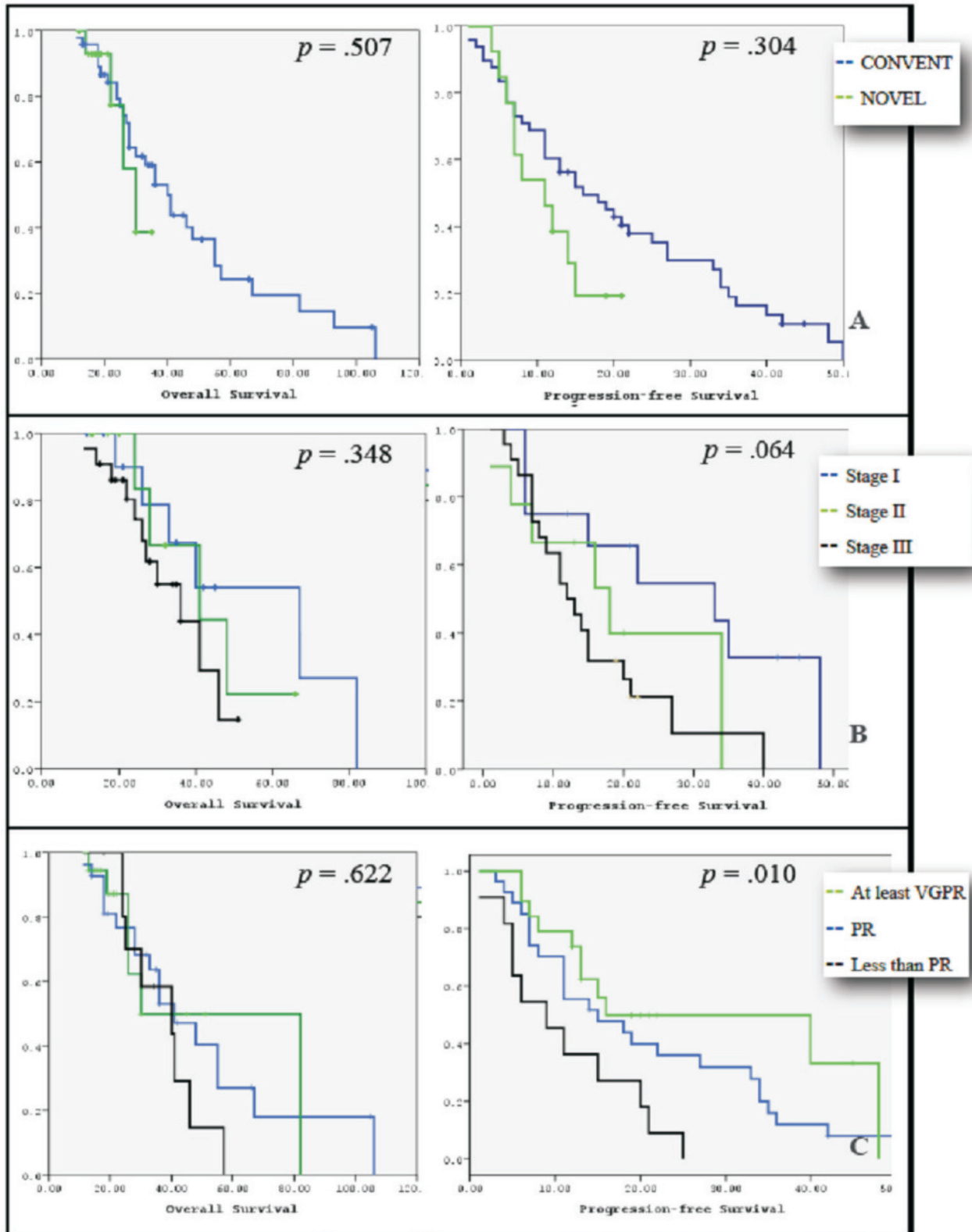
จากการวิเคราะห์ที่ไม่พบว่ามีการปัจจัยใดมีผลต่อ OS แต่สำหรับ PFS แล้ว ระดับการตอบสนองต่อการรักษาในระดับอย่างน้อย VGPR ขึ้นไปสัมพันธ์กับการมี PFS ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.010$) (ตารางที่ 5 และ 6)

ในผู้ป่วยกลุ่ม CONVENT ที่โรคกลับมาเป็นซ้ำได้รับ salvage therapy ตั้งแต่ 1-4 ครั้ง ในขณะที่กลุ่ม NOVEL ได้รับการ salvage 1-2 ครั้งหลังจากโรคกลับมาเป็นซ้ำ โดยในกลุ่ม CONVENT ได้รับการ salvage ด้วยเคมีบำบัดแบบเดิม 24 รายและยาในกลุ่มใหม่ 11 ราย ในขณะที่กลุ่ม NOVEL ได้รับการ salvage ด้วยเคมีบำบัดแบบเดิม 4 รายและยาในกลุ่มใหม่ 6 ราย ในผู้ป่วย 22 รายที่ได้รับการประเมินหลังจากการ salvage ด้วยเคมีบำบัดแบบเดิมมีอัตราการตอบสนองร้อยละ 27.3 (CR 1 ราย VGPR 1 รายและ PR 4 ราย) ส่วนในผู้ป่วย 13 รายที่ได้รับการประเมินหลังการ salvage ด้วยยาในกลุ่มใหม่มีอัตราการตอบสนองร้อยละ 69.2 (CR 4 ราย VGPR 2 รายและ PR 3 ราย)

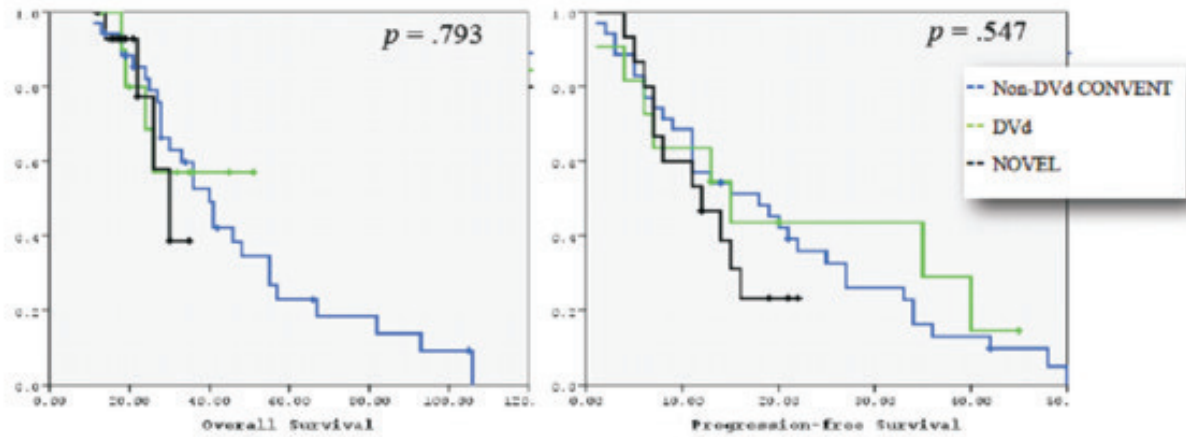
Table 5 The Univariate analysis for overall survival

Characteristics (N of events)	Median OS	Std. Error	95% Confidence Interval		p-value
			Lower bound	Upper bound	
ISS staging					
Stage 1 (n=12)	67	17.60	32.51	101.49	0.348
Stage 2 (n=9)	41	13.00	15.52	66.48	
Stage 3 (n=22)	36	6.98	22.33	49.68	
Bisphosphonate					
Used (n=33)	46	9.31	27.76	64.24	0.188
None (n=28)	30	2.68	24.74	35.26	
First line treatments					
CONVENT (n=46)	41	4.30	32.58	49.42	0.507
NOVEL (n=15)	30	4.30	21.57	38.43	
Responses					
At least VGPR (n=19)	30	15.31	0.00	60.01	0.622
PR (n=27)	41	7.08	27.13	54.88	
Less than PR (n=11)	40	11.98	16.52	63.49	
Transplantation (for age ≤ 65 ; n = 36)*					
ASCT (n=7)	41.33*	5.45	30.65	52.02	0.685
None (n=29)	46.49*	5.41	35.88	57.10	

*Result in means for survival time because too few patients had the event. (1 in ASCT and 2 in non-ASCT had event. Median OS for non-ASCT = 40 months (95% CI = 28.35 - 51.65)



รูปที่ 1 อัตราการอยู่รอด : **A** แบ่งตามการเริ่มต้นรักษาครั้งแรก OS และ PFS ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = .507$ และ $.304$ ตามลำดับ) **B** เมื่อแบ่งตามระยะของโรคแล้วในการศึกษาไม่ได้แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่อง OS และ PFS ($p = .348$ และ $.064$ ตามลำดับ) **C** ในผู้ป่วยที่มีระดับการตอบสนอง at least VGPR มี PFS ที่ดีขึ้น ($p = .010$) แต่ OS ยังคงไม่แตกต่างจากการตอบสนองในระดับที่น้อยกว่า ($p = .622$)



รูปที่ 2 อัตราการรอดและอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบยังคงไม่แตกต่างอย่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากผู้ที่ได้รับเคมีบำบัดสูตร DVd

Table 6 The univariate analysis of progression free survival

Characteristics (N of events)	Median PFS	Std. Error	95% Confidence Interval		p-value
			Lower bound	Upper bound	
ISS staging					
Stage 1 (n=12)	33	12.93	7.66	58.34	0.064
Stage 2 (n=9)	18	7.17	3.95	32.06	
Stage 3 (n=22)	12	2.35	7.40	16.60	
Bisphosphonate					
Used (n=33)	15	5.01	5.17	24.83	0.196
None (n=28)	11	4.24	2.69	19.31	
First line treatment					
CONVENT (n=46)	15	4.31	6.56	23.44	0.304
NOVEL (n=15)	12	3.66	4.82	19.18	
Response					
At least VGPR (n=19)	16	13.11	0.00	41.70	0.010
PR (n=27)	15	5.79	3.64	26.36	
Less than PR (n=11)	9	3.30	2.53	15.47	
Transplantation (for age ≤ 65; n = 36)					
ASCT (n=7)	27	6.38	13.62	40.38	0.596
None (n=29)	13	6.28	0.69	25.31	

วิจารณ์

โรคมัลติเพิลมายอิโลมาปัจจุบันถือว่ายังไม่มีการรักษาใดที่ทำให้หายขาดได้ แต่ด้วยการดำเนินโรคที่ช้าและการ salvage โรคที่กลับมาเป็นซ้ำมักทำให้โรคสงบได้ต่อไปอีกระยะหนึ่งทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะได้รับยาที่ใช้ในการรักษา มัยอิโลมา เกือบทุกชนิดหาก

ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ จนเป็นเหตุให้เสียชีวิตเสียก่อน ด้วยประสิทธิภาพของยากกลุ่มใหม่ทำให้มีอัตราและคุณภาพของการตอบสนองที่มากขึ้นกว่าเดิมซึ่งอาจทำให้อัตราการอยู่รอดที่ขึ้นดั่งในการศึกษาของ IFM 2005-01 study¹⁵ อย่างไรก็ตามประโยชน์ในด้าน OS ไม่ได้แตกต่างจากการเริ่มรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบเดิมในทุก

การศึกษาเช่นการศึกษาเปรียบเทียบสูตร MP กับ TD แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาในกลุ่มใหม่ (thalidomide) กลับทำให้ OS ลดลงกว่าเดิมโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ที่อายุมากกว่า 75 ปีและ performance status ไม่ดี¹⁶ ซึ่งอาจสะท้อนให้เห็นถึงพื้นฐานของประชากรและการใช้อื่นๆ ในการรักษาที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา การศึกษาอื่นๆ เกี่ยวกับอัตราการอยู่รอดจากการใช้ยาในกลุ่มใหม่ในการเริ่มรักษา มัลย์อิลมา นั้นก็มักจะไม่ได้เปรียบเทียบกับสูตรเคมีบำบัดที่เป็นมาตรฐานโดยตรงแต่กลับนำไปเปรียบเทียบกับยาเพียงชนิดเดียวเช่น dexamethasone เป็นต้น

ในการศึกษานี้ได้เปรียบเทียบประโยชน์ของการเริ่มรักษาของการใช้เคมีบำบัดสูตรเดิมเทียบกับยาในกลุ่มใหม่โดยประชากรในการศึกษานี้ได้รับการวินิจฉัยที่อายุเฉลี่ยประมาณ 61 ปีซึ่งค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับอายุเฉลี่ย 70 ปีที่ WHO รายงานไว้¹ แต่ก็ตรงกับที่รายงานในรายงานของกระทรวงสาธารณสุขปี 2553 ซึ่งผู้ป่วยส่วนมากได้รับการวินิจฉัยที่ช่วงอายุ 55-65 ปี² แสดงให้เห็นความแตกต่างของประชากรไทยเมื่อเทียบกับทั่วโลก ความแตกต่างนี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนมากน่าจะมีความทนต่อการรักษาด้วยสูตรยาต่างๆ และการ salvage ได้ดี

เมื่อพิจารณาเรื่องอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยแบ่งตามระยะของโรคแล้วมีแนวโน้มว่าโรคในระยะต้นจะมีอัตราการอยู่รอดที่ดีกว่าระยะท้ายๆ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งอาจเกิดจากประชากรในการศึกษานี้ค่อนข้างน้อย อย่างไรก็ตามในการศึกษาถึงผลของระดับ β -2 microglobulin ซึ่งใช้ประกอบใน ISS นั้นมีความสามารถในการพยากรณ์โรคได้จนถึงปีที่สองจากวันที่วินิจฉัย¹⁷ ซึ่งในการศึกษานี้มีระยะการติดตามการรักษาโดยเฉลี่ย 33 เดือนโดยมีช่วงการติดตามการรักษาตั้งแต่ 12 - 106 เดือน การพยากรณ์โรคโดย ISS จึงอาจขาดความแม่นยำไปในผู้ป่วยที่มีชีวิตยืนยาวขึ้นจากการรักษาที่ดีขึ้นในปัจจุบัน การประเมินระยะของโรคอีกครั้งในผู้ป่วยที่โรคกลับมาเป็นซ้ำก่อนที่จะ salvage อาจทำให้การพยากรณ์โรคแม่นยำมากขึ้นในผู้ป่วยที่อายุยืนยาวมากขึ้นจากการรักษาในปัจจุบัน

คุณภาพของการตอบสนองของกลุ่ม COVENT โดยเฉลี่ยค่อนข้างดี (ได้อย่างน้อย VGPR ร้อยละ 23.8) ในการศึกษานี้ซึ่งนับว่าสูงเมื่อพิจารณาถึงคุณภาพของตอบสนองที่ไม่ดีของการรักษาด้วยสูตร MP และ VAD แต่เนื่องจากในกลุ่มนี้มีการให้สูตร DVd ด้วยซึ่งมีอัตราการได้อย่างน้อย VGPR ถึงร้อยละ 54.5 จึงอาจดึงให้อัตราการตอบสนองดีขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (ตารางที่ 2) แม้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาของการใช้ทั้งสองกลุ่มจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่เมื่อคิดเฉพาะผู้ที่ได้อย่างน้อย VGPR แล้วกลุ่ม NOVEL มีอัตราการตอบสนองที่สูงกว่าแสดงถึงประโยชน์ของยาในกลุ่มใหม่ที่ให้คุณภาพของ

การตอบสนองที่ดีกว่า ซึ่งการได้อย่างน้อย VGPR ในการศึกษานี้สัมพันธ์กับ PFS ที่ยาวนานขึ้นกว่าผู้ที่ได้รับของการตอบสนองต่ำกว่านี้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ไม่ได้ขึ้นอยู่กับการเริ่มต้นรักษาด้วยยาในกลุ่มใด อย่างไรก็ตาม OS กลับไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งตรงกับในหลายๆ การศึกษาซึ่งอาจอธิบายได้จากการ salvage ด้วยยาในกลุ่มใหม่ในการศึกษานี้

การเริ่มรักษาด้วยยาในกลุ่มใหม่ไม่ได้เพิ่ม PFS และ OS ในการศึกษานี้เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบเดิมอาจเกิดจากความแตกต่างกันของลักษณะประชากรทั้งสองกลุ่มซึ่งกลุ่ม NOVEL มีจำนวนประชากรที่น้อยกว่ามาก มีผู้ป่วยที่มีโรคระยะที่สามจำนวนมาก มีระยะการติดตามการรักษาที่สั้นกว่าและมีการได้รับการ salvage น้อยกว่า โดยผู้ป่วยในกลุ่ม CONVENT ได้รับการ salvage ตั้งแต่ 1-4 ครั้งในการศึกษานี้ ในขณะที่ในกลุ่ม NOVEL ได้รับการ salvage 1-2 ครั้งซึ่งในข้อหลังนี้อาจถูกจำกัดโดยทางเลือกของยาที่เหลืออยู่สำหรับการ salvage นอกจากนี้อัตราการอยู่รอดที่ดีของกลุ่ม CONVENT อาจเกิดจากการที่มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกร่วมด้วยในขณะที่ในกลุ่ม NOVEL ไม่มีผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกเข้ามาร่วมในการวิเคราะห์อัตราการอยู่รอดเลยเนื่องจากระยะเวลาการติดตามการรักษาน้อยกว่า 12 เดือน อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่ในกลุ่ม NOVEL มีอยู่อีกประมาณร้อยละ 73 และโรคยังคงสงบอยู่อีกประมาณร้อยละ 26.7 การติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปอาจแสดงให้เห็นประโยชน์ในด้าน OS และ PFS ของการเริ่มรักษาด้วยยาในกลุ่มใหม่ได้ดีขึ้น

จากข้อมูลในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมัลย์อิลมา ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยทุกรายอาจไม่จำเป็นต้องเริ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่มใหม่ ซึ่งโรงพยาบาลทั่วไปที่ยังไม่สามารถใช้ยาในกลุ่มใหม่ได้ด้วยเหตุผลต่างๆ อาจเริ่มต้นการรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบเดิมที่มีอยู่ในโรงพยาบาลก่อนแล้วจึงส่งตัวผู้ป่วยมารักษาต่อในโรงพยาบาลส่วนกลางจนเมื่อโรคกลับมาเป็นซ้ำและต้องการยาที่ไม่ใช่ในโรงพยาบาล จึงส่งตัวมารักษาต่อในโรงพยาบาลที่มียาในการ salvage โดยไม่มีผลเสียต่อ OS อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยมีแผนการที่จะรับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์จำเป็นต้องหลีกเลี่ยงยาเคมีบำบัดแบบ alkylating agent ก่อนการเก็บเซลล์

ข้อดีของการศึกษานี้คือความไม่ครบถ้วนของปัจจัยที่อาจมีผลต่ออัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยเช่น performance status โรคอื่นที่เป็นร่วม ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ผลโครโมโซมจากไขกระดูกของผู้ป่วยซึ่งไม่ได้ส่งตรวจกันอย่างแพร่หลายในเวลานั้น เป็นต้น นอกจากนี้การประเมินการตอบสนองของโรคนั้นไม่ได้ทำโดยครบถ้วนในครั้งเดียวและไม่เป็นรูปแบบเดียวกันทำให้ไม่สามารถระบุ

คุณภาพของการตอบสนองได้อย่างถูกต้องซึ่งจากที่กล่าวมาเป็นจุดอ่อนของการศึกษาแบบย้อนหลัง นั้นเอง

ด้วยการที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิทำให้มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาก่อนแล้วโดยที่ไม่ได้มีการบันทึกการรักษาอย่างครบถ้วนจึงทำให้เหลือจำนวนประชากรที่น่าวิเคราะห์ได้น้อยมาก (61 จาก 106 ราย) และด้วยจำนวนประชากรที่น้อยนี้เองทำให้ผลของสูตรยาต่างๆ ในกลุ่ม CONVENT และ กลุ่ม NOVEL จะไม่อาจนำมาวิเคราะห์ได้ การทำการศึกษาในกลุ่มประชากรที่มากขึ้นและมีระยะเวลาในการติดตามการรักษาที่ยาวนานขึ้นหรือการศึกษาแบบสุ่ม (randomized controlled trial) อาจให้คำตอบที่ดีกว่านี้ได้ในเรื่องของประโยชน์จากการเริ่มรักษาผู้ป่วยด้วยยาใหม่

สรุป

เนื่องจากขนาดตัวอย่างน้อย ความไม่สมดุลย์ในลักษณะประชากรทั้งสองกลุ่ม และผลของการรักษาต่อๆมา ทำให้การศึกษานี้ไม่สามารถแสดงให้เห็นประโยชน์ของการเริ่มรักษาผู้ป่วยด้วยยาใหม่ ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยด้วยยาใหม่ในด้านของ OS และ PFS อย่างไรก็ตามการรักษาที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับการตอบสนองระดับอย่างน้อย VGPR สัมพันธ์กับการมี PFS ที่ดีขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ พ.ท.หญิง ผศ. จันทราภา ศรีสวัสดิ์ หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่ให้คำปรึกษาในโครงการวิจัยนี้ และ คุณฉลพพรช พันธ์พานิชย์ นักสถิติชีววิทยา หน่วยวิจัยกองอายุรกรรม ศูนย์วิจัยและพัฒนาทางชีววิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า งานวิจัยนี้ได้รับเงินทุนสนับสนุนจากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th ed. Geneva: WHO press, 2008.
2. Kluhprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, et al. Cancer in Thailand Vol.V, 2001-2003. Available online at http://www.nci.go.th/cancer_record/cancer_rec1.html.
3. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.

4. Hoering A, Crowley J, Shaughnessy JD, Hollmig K, et al. Complete remission in multiple myeloma examined as time-dependent variable in terms of both onset and duration in total therapy protocols. *Blood* 2009;114:1299-305.
5. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-6.
6. Rajkumar SV, Hussein M, Catalano J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24:7517.
7. Ludwig H, Tothova E, Hajek R, et al. Thalidomide-dexamethasone versus melphalan-prednisolone as first line treatment in elderly patients with multiple myeloma: second interim analysis [abstract]. *Hematologica* 2007;1:446.
8. Barlogie B, Desikan R, Eddlemor P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001;98:492-4.
9. Cibeira MT, Rosinol L, Ramiro L, et al. Long-term results of thalidomide in refractory and relapsed multiple myeloma with emphasis on response duration. *Eur J Haematol* 2006;77:486-92.
10. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259-66.
11. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.
12. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
13. San Miguel JF, Mateos MV. How to treat a newly diagnosed young patient with multiple myeloma. *Hematology* 2009;555-65.
14. Gahrton G. Progress in allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2010;85:279-89.
15. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4621-9.
16. Ludwig H, Hajek R, Tóthová E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2009;113:3435-42.
17. Cuzick J, De Stavola BL, Cooper EH, et al. Long-term prognostic value of serum beta 2 microglobulin in myelomatosis. *Br J Haematol* 1990;75:506-10.

Comparison between the Outcomes of Conventional Chemotherapy and Novel Agents as the First-line Treatment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma at Phramongkutkiao Hospital

Kaipol Takpradit and Tontanai Numbenjapon

Division of Hematology, Department of Medicine, Phramongkutkiao Hospital

Abstract : Novel therapy for newly diagnosed multiple myeloma (MM) provided better objective responses and longer progression-free survival (PFS), but not longer overall survival (OS), compared with conventional chemotherapy. **Objectives :** To compare the outcomes of conventional chemotherapy (CONVENT) and novel agents (NOVEL) as the first-line treatment for MM at Phramongkutkiao hospital. **Materials and Methods :** We retrospectively compared outcomes of patients with newly diagnosed myeloma treated with either NOVEL or CONVENT from 1997 to 2010. **Results :** Sixty-one eligible patients were enrolled into the study. There were 48 and 13 in CONVENT and NOVEL groups, respectively. The NOVEL group had more stage III diseases than the CONVENT group (69.2% vs 27.1%; $p = 0.008$). The median follow-up was 34 months, range 12 - 106 months. Objective responses after CONVENT and NOVEL were 79.5% and 84.6%, respectively ($p = 1.000$). There were more patients achieving at least very good partial response (VGPR) in NOVEL than in CONVENT groups (60.0% vs 23.8%; $p = 0.038$). Median PFS and OS in CONVENT vs. NOVEL were 15 vs. 12 months ($p = 0.304$) and 41 vs. 30 months, respectively ($p = 0.507$). Only the response after a first-line treatment significantly related to PFS ($p = 0.010$). **Conclusions:** Novel agents yielded deeper responses when used as first line therapy. However, survival benefit could not be demonstrated probably due to the small sample size, imbalance in baseline characteristics and several subsequent treatments including stem cell transplantation.

Key Words : ● Myeloma ● Novel agents ● Upfront therapy

J Hematol Transfus Med 2011;21:83-93.

