

ย่อวารสาร

Therapy-related myeloid neoplasms in 109 patients

after radiation monotherapy

(เนื้องอกสายมัยอีลอยด์ที่สัมพันธ์กับการรักษาในอดีต ในผู้ป่วย 109 คน

ภายหลังการฉายแสงรังสีรักษาเพียงอย่างเดียว)

Anand Ashwin Patel, Alexandra E. Rojek, Michael W. Drazer, Howard Weiner, Lucy A. Godley, Michelle M. Le Beau, and Richard A. Larson.
Blood Adv. 2021;5(20):4140-8.

บทนำ

เนื้องอกสายมัยอีลอยด์ที่สัมพันธ์กับการรักษาในอดีต (therapy-related myeloid neoplasms; t-MNs) เป็นผลแทรกซ้อนระยะยาวของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และ/หรือ การฉายแสงรังสีชนิดก่อไอออน ประกอบด้วย myelodysplastic syndrome (MDS), MDS/myeloproliferative neoplasm overlap syndrome และ acute myeloid leukemia (AML) ทั้งนี้ มีการรายงานชัดเจนเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของยาเคมีบำบัดกับความเสี่ยงของการเกิด t-MN แต่ความสัมพันธ์ของการฉายแสงรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวกับการเกิด t-MN ตามมานั้นยังเป็นที่ยกเถียง

วิธีการศึกษา

ผู้วิจัยได้คัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย t-MN ที่เคยได้รับการฉายแสงรังสีรักษาก่อนการวินิจฉัย t-MN ในช่วงปี ค.ศ. 1971 ถึง 2020 จากทะเบียนผู้ป่วย Therapy-Related Leukemia registry ที่มหาวิทยาลัยชิคาโก โดยคัดออกผู้ป่วย primary myeloid malignancy และผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการวินิจฉัย t-MN ทั้งนี้ยังรวมเอาผู้ป่วยที่เคยได้รับแร่ไอโอดีน 131 เข้าในการศึกษาด้วย เพราะแร่นี้ปล่อยรังสีแกมมาได้ แต่ไม่รวมเอาผู้ป่วยที่ได้รับรังสีเอกซ์ในการวินิจฉัยโรคจากการถ่ายภาพรังสีหรือซีทีสแกน

ผลการศึกษา

ลักษณะของผู้ป่วย

มีผู้ป่วยที่เกิดโรค t-MN ภายหลังการฉายรังสีรักษาเพียงอย่างเดียวจำนวน 109 คน โดยเป็น t-MDS 48 คน และ t-AML 61 คน ข้อบ่งชี้สำหรับการฉายรังสีรักษาส่วนใหญ่คือ มะเร็งต่อมลูกหมากหรืออวัยวะ (44 คน) มะเร็งเต้านม (31 คน) และมะเร็งทางนรีเวช (15 คน) ส่วนน้อยคือ มะเร็งต่อมไทรอยด์ (4 คน) มะเร็งศีรษะและคอ (4 คน) มะเร็งไตรอยด์ (3 คน) มะเร็งปอด (2 คน) medulloblastoma (1 คน) และโรคที่ไม่ใช่มะเร็งอีก 5 คน ทั้งนี้ อายุกลางขณะฉายแสงเท่ากับ 64 ปี (พิสัยตั้งแต่ 0 ถึง 83 ปี)

Table 1 แสดงผลการตรวจทางโครโมโซม พบว่า ร้อยละ 76 ของผู้ป่วยมี clonal cytogenetic abnormalities และ ร้อยละ 45 ของผู้ป่วยพบความผิดปกติเกี่ยวกับการสูญเสียแขนข้างยาวของโครโมโซม 5 (22 คน), เกี่ยวกับโครโมโซม 7 (11 คน) หรือเกี่ยวกับทั้งสองโครโมโซม (16 คน) ทั้งนี้ในกลุ่มผู้ป่วย 18 คนที่พบ 17p deletion มี 17 คนที่มีความผิดปกติของโครโมโซม 5 และ/หรือ 7 รวมด้วย สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มี complex karyotype 43 คน (ร้อยละ 39 ของผู้ป่วยทั้งหมด) พบ 35 คนที่มี clonal abnormalities ของโครโมโซม 5 และ/หรือ 7 หนึ่งเมื่อทำการวิเคราะห์ลักษณะโครโมโซมด้วย European LeukemiaNet 2017 risk stratification พบว่าร้อยละ 6, 46 และ 48 ของผู้ป่วยจัดอยู่ในกลุ่ม favorable, intermediate และ poor risk ตามลำดับ

การรักษาผู้ป่วยแต่ละรายขึ้นอยู่กับความต้องการของผู้ป่วย สภาพความแข็งแรงของผู้ป่วย ผลตรวจโครโมโซม และสถานะภาพของโรคขณะเริ่มเดิมก่อนฉายแสง ทั้งนี้มีข้อมูลการรักษาในผู้ป่วย 84 คนดังนี้ คือ 26 คนได้รับยาเคมีบำบัดสูตร cytarabine ร่วมกับ anthracycline, 35 คนได้รับ hypomethylating agent, 18 คนได้รับการรักษาตามอาการ และ 5 คนได้รับการรักษาวิธีอื่นๆ โดยมีผู้ป่วย 14 คน (ร้อยละ 17) ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น

Latency period และผลลัพธ์ของโอกาสรอดชีวิต

ระยะเวลาจากตั้งแต่การได้รับการฉายรังสีรักษาจนได้รับการวินิจฉัย t-MN (median latency period) คือ 6.5 ปี (interquartile range [IQR] 3-11 ปี) โดยระยะเวลาสั้นที่สุดพบในกลุ่มผู้ป่วยที่มี recurring translocation (15 คน) คือ 2.3 ปี ($p = 0.002$) นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์ระยะเวลา latency period สำหรับข้อบ่งชี้ของการฉายแสงต่างๆ พบว่าระยะเวลาสั้นที่สุดคือในกลุ่มผู้ป่วย 4 คนที่เป็นโรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ (2.1 ปี) สำหรับระยะเวลากลางของมะเร็งเต้านมเท่ากับ 6 ปี มะเร็งต่อมลูกหมากหรืออวัยวะเท่ากับ 5.6 ปี มะเร็งทางนรีเวชเท่ากับ 7.7 ปี มะเร็งอื่นๆ เท่ากับ

Table 1 Cytogenetic abnormalities, latencies, and OS of patients with t-MNs after RT monotherapy

Karyotype	Number of patients (%)	Median latency, y (IQR)	1-y OS % (95%CI)	5-y OS % (95%CI)
Normal	26 (24%)	7.2 (3-10)	77 (62-95)	41 (25-66)
Clonal abnormalities				
Abnormal 5, 7, or both*	49 (45%)	6.6 (4-11)	37 (24-53)	2 (0-15)
Abnormal 5	22	4.4 (3-11)	36 (21-63)	5 (1-31)
Abnormal 7	11	6.6 (6-10)	46 (24-87)	0
Abnormal 5 and 7	16	6.5 (5-8)	31 (15-65)	0
Recurring translocations				
t(8;21)	1	2.1	100	100
t(21q22)	2	3.7	0	0
t(15;17)	4	2.2	50	50
inv(16)	5	2	75	75
t(16;16)	1	2.3	100	100
t(11q23.3)/KMT2A	1	7.1	0	0
inv(3q)	1	35	100	NA
Trisomy 8	11 (10%)	6.5 (4-15)	55 (32-94)	36 (17-80)
Other clonal abnormalities	8 (7%)	12.9 (9-45)	63 (37-100)	13 (2-78)
All cytogenetic analyses	109	6.5 (3-11)	52 (44-63)	22 (15-32)

NA, not available. *Seventeen patients in this category also had loss of 17p.

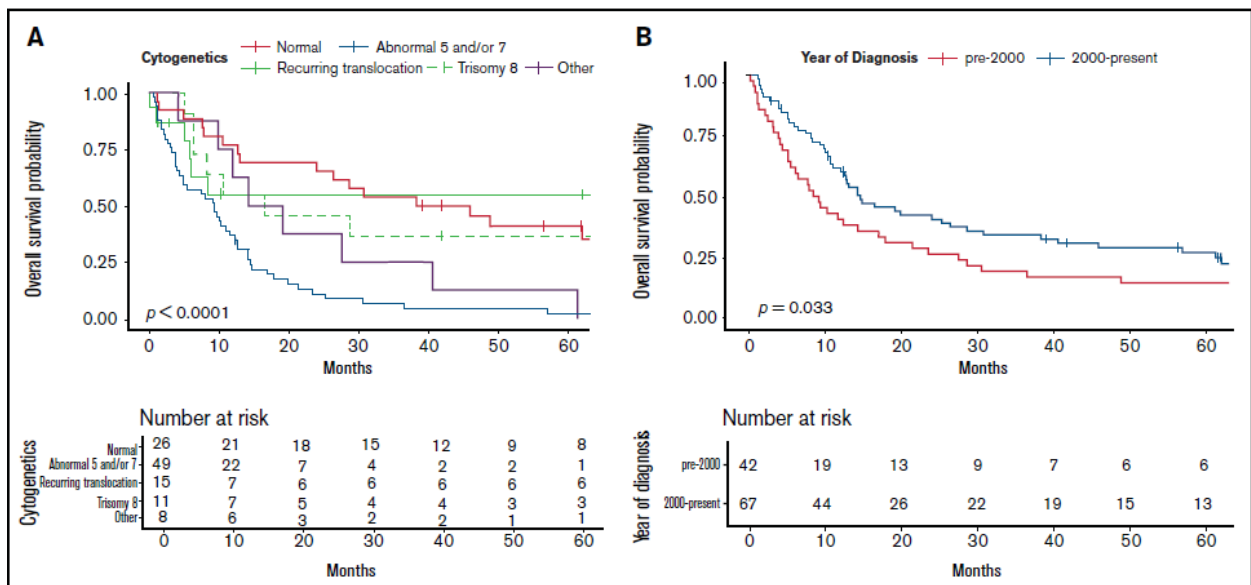


Figure 1 โอภาสรอดชีวิต (OS) ของผู้ป่วยที่เกิดโรค t-MN. (A) OS according to cytogenetic subgroups. (B) OS by year of t-MN diagnosis.

Table 2 OS of patients by initial t-MN-directed therapy

Initial therapy	No. patients (%)	1-y OS % (95% CI)	5-y OS % (95% CI)
Intensive induction	38 (45%)	67 (53-84)	27 (16-47)
HMA	24 (29%)	52 (38-78)	21 (9-50)
Other therapy	5 (6%)	40 (14-100)	20 (3-100)
Best supportive care	17 (20%)	29 (14-61)	18 (6-49)
All therapies	84	54 (44-66)	24 (16-35)

HMA, hypomethylating agent.

6.2 ปี และภาวะที่ไม่ใช่มะเร็งเท่ากับ 4.7 ปี ดังนั้นระยะเวลากลางสำหรับข้อบ่งชี้ต่างๆ ไม่แตกต่างกัน แสดงว่า t-MN สัมพันธ์กับการฉายแสง และไม่สัมพันธ์กับโรคเดิมที่รักษาด้วยการฉายแสง

ค่ากลางของโอกาสรอดชีวิต (median overall survival) เท่ากับ 13 เดือน (IQR 5-46 เดือน) โดยโอกาสรอดชีวิตที่ 1 ปี และ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 52 และ 22 ตามลำดับ (Table 1) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครโมโซม 5 และ/หรือ 7 มีโอกาสรอดชีวิตที่ 1 ปีและ 5 ปี ต่ำกว่ากลุ่มอื่นชัดเจน (Table 1, Figure 1A) และมีค่ากลางของโอกาสรอดชีวิตเท่ากับ 9 เดือน (IQR 3-15 เดือน) เนื่องจากในช่วงปี ค.ศ. 1971 ถึง 2020 มีการเปลี่ยนแปลงพัฒนาวิธีการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว ผู้วิจัยจึงแยกผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มตามเวลาที่ได้รับการวินิจฉัย t-MN คือ กลุ่มที่วินิจฉัยก่อนปี ค.ศ.2000 จำนวน 42 คน และกลุ่มที่วินิจฉัยตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 เป็นต้นไปจำนวน 67 คน พบว่า กลุ่มที่วินิจฉัยตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 เป็นต้นไปมีโอกาสรอดชีวิตสูงกว่า โดยมีโอกาสรอดชีวิตที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 60 (95%CI เท่ากับร้อยละ 49 ถึง 74) และโอกาสรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 27 (95%CI เท่ากับร้อยละ 18 ถึง 41) ดังแสดงในรูป 1B ทั้งนี้สัดส่วนผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครโมโซม 5 และ/หรือ 7 พบในกลุ่มที่วินิจฉัยก่อนปี ค.ศ. 2000 มากกว่ากลุ่มที่วินิจฉัยตั้งแต่ปี ค.ศ.2000 เป็นต้นไป (ร้อยละ 62 และ 34 ตามลำดับ)

Table 2 แสดงโอกาสรอดชีวิตแยกตามวิธีการรักษาเริ่มต้น พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบประคับประคองเพียงอย่างเดียวมีโอกาสรอดชีวิตต่ำกว่าวิธีอื่น โดยมีค่ากลางของโอกาสรอดชีวิตเพียง 6 เดือน (IQR 4-13 เดือน) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูก

ถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น (14 คน) มีโอกาสรอดชีวิตที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 79 (95%CI เท่ากับร้อยละ 60 ถึง 100) และโอกาสรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 47 (95%CI เท่ากับร้อยละ 27 ถึง 84) โดยกลุ่มที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (70 คน) มีโอกาสรอดชีวิตที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 49 (95%CI เท่ากับร้อยละ 38 ถึง 62) และโอกาสรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 19 (95%CI เท่ากับร้อยละ 12 ถึง 32; $p = 0.018$)

อภิปราย

การศึกษานี้พบความผิดปกติเกี่ยวกับโครโมโซม 5 และ/หรือ 7 เท่ากับร้อยละ 45 ซึ่งมากกว่าอุบัติการณ์ที่พบใน de novo AML ที่พบร้อยละ 10 ถึง 20 นอกจากนี้การศึกษานี้พบโครโมโซมปกติเพียงร้อยละ 24 ซึ่งน้อยกว่าที่พบใน de novo AML ที่พบร้อยละ 40 อย่างไรก็ตามผลโครโมโซมของการศึกษานี้ต่างกับผลที่เคยรายงานโดย Nardi และคณะในผู้ป่วย 47 คนที่เป็น t-MN หลังการฉายแสงเพียงอย่างเดียว ซึ่งรายงานว่ามีโครโมโซมปกติร้อยละ 43 และมีความผิดปกติของโครโมโซม 5 และ/หรือ 7 เพียงร้อยละ 26 เป็นที่น่าสังเกตจากการศึกษานี้ว่า ความชุกของความผิดปกติของโครโมโซม 5 และ/หรือ 7 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย t-MN ก่อนปี ค.ศ. 2000 สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย t-MN ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 เป็นต้นไป ซึ่งอาจสะท้อนถึงวิวัฒนาการของเทคนิคการฉายรังสีรักษาจากอดีตถึงปัจจุบัน

ยิ่งยง ชินธรรมมิตร

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

