

การเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดต่างแบบแผนในผู้ป่วยเด็ก Advanced Neuroblastoma

ปัญญา เสกสรรค์ พ.บ., นเรศรัตน์ นฤนาทวานิช พ.บ.

เรื่องย่อ Neuroblastoma เป็นมะเร็งในเด็กที่พบบ่อยแต่ผลการรักษาในผู้ป่วยที่เป็น advanced stage ยังไม่ดีแม้ว่าจะมีพัฒนาการการรักษาโรคมะเร็งต่าง ๆ ขึ้นมาก จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเด็กไทยมักจะมีอายุมากกว่า 1 ปี มีตำแหน่งต้นกำเนิดของมะเร็งอยู่ที่ต่อม adrenal และมักจะเป็นโรค stage IV ซึ่งทั้งหมดเป็นปัจจัยบ่งชี้ว่าพยากรณ์โรคจะเลว เราได้ศึกษาผลการทดลองใช้ยาเคมีบำบัด 2 แบบ ในผู้ป่วยเหล่านี้ระหว่างแบบพื้นฐานที่ใช้ยา cyclophosphamide และ doxorubicin (CTX/DOX) เทียบกับแบบที่ใช้ยาดังกล่าวสลับกับ cisplatinum และ etoposide (CDDP/VP16) response rate ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่า 2 year survival ของกลุ่มที่ใช้ CTX/DOX สลับกับ CDDP/VP16 = 56.2% ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ใช้ CTX/DOX ซึ่งได้ 28.4% ($p < 0.05$) การกดไขกระดูกและการเสียชีวิตจากผลของยาเคมีบำบัดในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่พบมีภาวะไตทำงานผิดปกติและระดับ magnesium ต่ำบ่อยในกลุ่มที่ได้ CDDP/VP16 ซึ่งจะกลับเป็นปกติได้ด้วยการดูแลรักษาที่เหมาะสม โดยสรุปการใช้ยา CTX/DOX สลับกับ CDDP/VP16 ช่วยทำให้อัตรการรอดชีวิตของผู้ป่วย advanced neuroblastoma เพิ่มขึ้นโดยมีพิษจากยาเคมีบำบัดอยู่ในเกณฑ์รับได้

Abstract Comparison of Different Chemotherapeutic Regimens on Clinical Outcome in Infants and Children with Advanced Neuroblastoma

Panya Seksarn M.D. Naresrut Naruenatwanich M.D.

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok.

Thai J Hematol Transf Med 1993 ; 3(4) : 291-298.

Neuroblastoma is one of the most common malignant neoplasms of childhood which outlook in patient with advanced stage remains poor despite improvement in cancer treatment. Our study indicated that most Thai patients were older than 1 year of age, had adrenal primary site and were stage IV disease which were all predictors of unfavorable outcome. We analyzed the results of two clinical trials comparing the administration of basic regimen : cyclophosphamide and doxorubicin (CTX/DOX) with and without addition of cisplatinum and etoposide (CDDP/VP16) combination. The response rates were not significantly different between the two groups but 2 year survival was 56.2% in CTX/DOX alternate with CDDP/VP16 group compared with 28.4% for CTX/DOX group ($p < 0.05$). Myelosuppression and fatal death were not different between the two treatment groups but renal insufficiency and hypomagnesemia were frequent among CDDP/VP16 group which were reversible with appropriate care. Thus, CTX/DOX alternate with CDDP/VP16 improved the survival of patients with advanced neuroblastoma with acceptable toxicity.

พัฒนาการในการรักษาโรคมะเร็งในเด็กมีมากมาย ในช่วงไม่กี่สิบปีที่ผ่านมา มีผลให้มะเร็งหลายชนิดสามารถรักษาให้หายขาดได้^{1,2} มีข้อยกเว้นคือโรค neuroblastoma ซึ่งปรากฏว่าในผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรคไปไกลในขณะวินิจฉัย มักจะมีการตอบสนองต่อการรักษาเพียงช่วงสั้นคือเฉพาะในระยะต้น แต่มักจะพบมีการกลับเป็นใหม่เมื่อรักษาต่อไป^{3,4} ซึ่งก็ได้มีความพยายามในหลาย ๆ สถาบันในต่างประเทศเพื่อหาวิธีการรักษาหรือยาเคมีบำบัดใหม่ ๆ ที่จะทำให้ผลการรักษาโรคนีดีขึ้น

สำหรับในประเทศไทย โรค neuroblastoma จัดเป็นมะเร็งในเด็กที่พบได้บ่อยพอควรอยู่ในอันดับต้น ๆ⁵ ผลการรักษาที่ผ่านมามีจะไม่ดี เพราะผู้ป่วยไทยมักจะมาพบแพทย์เมื่อมีการลุกลามของโรคไปไกลแล้ว⁶ เดิมการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้มักนิยมใช้ยาเคมีบำบัด cyclophosphamide และ doxorubicin เป็นยาหลักในการรักษาเพราะมีรายงานว่าได้ผลพอสมควร⁷ แต่ในระยะหลังมีรายงานถึงการใช้ยาใหม่คือ cisplatin (CPDD) ร่วมกับยากลุ่ม Epipodophyllotoxin โดยเฉพาะ VM26 ในการรักษาโรคนี^{8,9} ว่าทำให้ผลการรักษาดีขึ้นไปอีก จึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจหากจะได้ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการใช้ยาเคมีบำบัดแบบในผู้ป่วยโรคนีที่มีการลุกลามของโรคไปไกลว่าได้ผลแตกต่างกันเพียงใด เพราะการใช้เคมีบำบัดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้

มีการพัฒนาปรับเปลี่ยนแบบแผนการรักษาตามข้อมูลความรู้ที่เปลี่ยนไปเป็นระยะ ๆ

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วย

ผู้ป่วย neuroblastoma วินิจฉัยใหม่ในแผนกกุมารเวชศาสตร์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2529 ถึงเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2533 เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษา การวินิจฉัยโรคอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อจากการผ่าตัด หรือการตรวจไขกระดูกพบเซลล์มะเร็ง ร่วมกับมีก้อนในท้องที่มีลักษณะจำเพาะและ/หรือร่วมกับมี catecholamine ในปัสสาวะสูง ข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมดจะได้จากเวชระเบียนร่วมกับแฟ้มบันทึกประวัติของหน่วยโลหิตวิทยา เป็นการศึกษาย้อนหลังซึ่งทำการเก็บรวบรวมในแง่ของอายุ, เพศ, ตำแหน่งต้นกำเนิดของโรค, ระยะของโรค, การรักษาที่ได้รับ และติดตามผลการรักษาผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องจนถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2535

ระยะของโรค

ผู้ป่วยจะถูก staging ตามระบบของ Children Cancer Study Group¹⁰ ดังแสดงในตารางที่ 1 การตรวจที่มักจะทำเพื่อทราบระยะของโรค นอกเหนือจากการผ่าตัดซึ่งมักทำเฉพาะในรายที่ไม่พบการลุกลามของ

ตารางที่ 1 การแบ่งระยะของ Neuroblastoma (Children's cancer study group)

| | |
|---------|--|
| ระยะ 1 | มะเร็งอยู่เพียงในอวัยวะต้นกำเนิด |
| ระยะ 2 | มะเร็งลุกลามออกไปนอกอวัยวะต้นกำเนิด แต่ไม่ข้ามเส้นกึ่งกลางตัวอาจมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงข้างเดียวกัน |
| ระยะ 3 | มะเร็งลุกลามข้ามเส้นกึ่งกลางตัว อาจมีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองทั้ง 2 ข้าง |
| ระยะ 4 | มะเร็งลุกลามไปไกลเข้ากระดูก ไขกระดูก สมอง ผิวหนัง ตับ ปอด เนื้อเยื่ออ่อน หรือต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ไกลออกไป |
| ระยะ 4s | ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 1 ปี ซึ่งควรจะอยู่ในระยะ 1 หรือ 2 แต่มีการลุกลามไปที่อวัยวะใดอวัยวะหนึ่งดังต่อไปนี้คือตับ ผิวหนัง หรือไขกระดูก (โดยไม่มีหลักฐานทางรังสีว่ามีการลุกลามเข้ากระดูก) |

ตารางที่ 2 CU protocol for treatment of neuroblastoma

| Protocol 1 | | | |
|---|-------------------------|----|---------|
| Cyclophosphamide | 150 mg/m ² | IV | Day 1-7 |
| Doxorubicin | 35-45 mg/m ² | IV | Day 8 |
| Protocol 2 | | | |
| Cis-platinum | 90 mg/m ² | IV | Day 1 |
| VP 16 | 200 mg/m ² | IV | Day 3 |
| ใช้ protocol 1 และ 2 สลับกันทุก 3 อาทิตย์ | | | |

โรคไปทีอื่น จะประกอบด้วย การตรวจทางรังสีของช่องท้องและช่องทรวงอก การตรวจไขกระดูกและการตรวจกระดูก (skeletal survey) IVP bone scan และ CT scan ของช่องท้องทำในผู้ป่วยเกือบทุกรายในการศึกษานี้ด้วย

การรักษา

การผ่าตัดมักจะทำในรายที่ไม่พบการลุกลามของโรคไปไกลซึ่งไม่พบในการศึกษานี้ จึงมักจะเป็นการทำผ่าตัดแบบ second-look operation หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดจนก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กแล้ว การให้รังสีรักษาจะใช้เฉพาะในกรณีภาวะฉุกเฉิน เช่น มีการลุกลามเข้าไขสันหลังจนเกิดอัมพาต หรือตาจะบอด การรักษาที่ใช้เป็นหลักในผู้ป่วยทั้งหมด คือการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งก่อนปี พ.ศ. 2532 ผู้ป่วยจะได้รับยาตาม protocol 1 (ตารางที่ 2) จัดเป็นแผนการรักษาแบบที่ 1 ซึ่งประกอบด้วยยาเคมีบำบัด 2 ชนิดคือ cyclophosphamide และ doxorubicin แต่ตั้งแต่ต้นปี 2533 เป็นต้นมา ผู้ป่วยจะได้ยาเคมีบำบัด protocol 1 สลับกับ protocol 2 ซึ่งมียาเพิ่มอีก 2 ชนิดคือ Cisplatinum และ VP16 ซึ่งจัดเป็นแผนการรักษาแบบที่ 2 ระยะเวลาดำเนินการให้ยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 12 เดือน

การประเมินผลการรักษา complete response (CR) หมายถึงพบมีการหายไปของก้อนมะเร็ง โดยมีหลักฐานโดยการตรวจทางรังสี ระยะเวลารอดชีวิต (survival time) คือระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรักษาจนผู้ป่วยเสียชีวิต หรือสิ้นสุดการศึกษา

สถิติ

การเปรียบเทียบข้อมูลของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเกี่ยวกับ เพศ อายุ ตำแหน่งต้นกำเนิดของโรคระยะของโรค และผลการรักษาใช้ Student's t test หรือ Fisher's exact test ขึ้นกับความเหมาะสม สำหรับ survival rate ของผู้ป่วยใช้ time table life span และ estimated proportion rate" เป็นตัวแสดง การเปรียบเทียบ survival rate ใช้ generalized Wilcoxon test

ผลการศึกษา

ผู้ป่วย neuroblastoma ที่ถูกวินิจฉัยในช่วงเวลาดังกล่าวมี 23 ราย ผู้ป่วย 2 ราย ปฏิเสธการรักษาตั้งแต่ต้นจึงถูกตัดออกจากการศึกษา มีผู้ป่วย 1 รายที่เป็น stage IVs ซึ่งมักมีพยากรณ์โรคที่ดิ่งจึงถูกตัดออกเพื่อศึกษาเฉพาะผู้ป่วย advanced stage ผู้ป่วยที่เหลือพบว่ามี 9 ราย (45%) ได้รับการติดตามผลการรักษาจนขาด follow up (เวลาเฉลี่ย 6.4 เดือน) มี 7 ราย (35%) ได้รับการติดตามผลการรักษาจนเสียชีวิต (เวลาเฉลี่ย 6.2 เดือน) และมี 4 ราย (20%) ยังมีชีวิตอยู่จนสิ้นสุดการศึกษา (เวลาเฉลี่ย 15.2 เดือน) สำหรับแผนการรักษาผู้ป่วย 14 ราย (70%) ได้รับการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดตามแผนการรักษาแบบที่ 1 และ 6 ราย (30%) ได้รับการรักษาโดยแผนการรักษาแบบที่ 2 ข้อมูลของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ได้แสดงเปรียบเทียบไว้ในตารางที่ 3 ซึ่งจะเห็นได้ว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งด้านอายุ เพศ ตำแหน่ง

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย neuroblastoma ทั้ง 2 กลุ่ม

| | กลุ่มที่ได้รับ CTX & DOX N = 14 | กลุ่มที่ได้รับ CTX & DOX/ CDDP & VP16 N = 6 | P |
|------------------------|------------------------------------|---|----------|
| อายุ | mean 4 ปี median 3 1/2 ปี | mean 2.8 ปี median 3 ปี | NS NS |
| เพศ ชาย/หญิง | 8/6 | 3/3 | NS |
| ตำแหน่งต้นกำเนิดของโรค | | | |
| ต่อม adrenal | 12 (85.7%) | 4 (66.6%) | |
| ช่องท้อง non adrenal | 1 (7.1%) | 1 (16.6%) | NS |
| ช่องทรวงอก และอื่น ๆ | 1 (7.1%) | 1 (16.6%) | |
| ระยะของโรค | | | |
| ระยะที่ 3 | 1 (7.2%) | 0 (0%) | NS |
| ระยะที่ 4 | 13 (92.8%) | 6 (100%) | |

NS = Non significant

S = significant

ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบ CR rates และ 2 year survival ของผู้ป่วย Neuroblastoma แยกตามแผนการรักษา

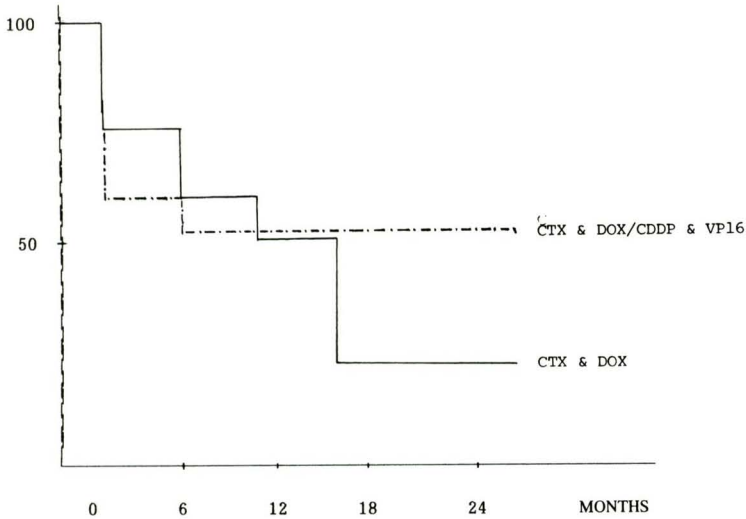
| แผนการรักษา | N | CR | | P | 2 Year survival | P |
|-----------------------|----|----|-------|-------|-----------------|-------|
| | | N | % | | | |
| CTX & DOX | 14 | 6 | 42.8% | 0.314 | 28.4% | <0.05 |
| CTX & DOX/CDDP & VP16 | 6 | 4 | 66.6% | | 56.2% | |

ต้นกำเนิดของโรค และระยะของโรค กล่าวคือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอายุมากกว่า 1 ปี ถึง 85% พบทั้งเพศชายและหญิงพอ ๆ กัน ตำแหน่งต้นกำเนิดส่วนใหญ่จะอยู่ในช่องท้องที่ adrenal gland ถึง 80% และระยะของโรคแทบทั้งหมดเป็น stage IV

ผลการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดทั้งสอง

แบบพบว่า complete response ในกลุ่มที่ใช้ยา 4 ชนิด (CTX & DOX/CDDP & VP16) ไม่ต่างจากในกลุ่มที่ใช้ยา 2 ชนิด (CTX & DOX) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (66.6% VS 42.8% p>0.3) ดังตารางที่ 4 และหากเปรียบเทียบ 2 year survival rate ของทั้งสองกลุ่ม (แผนภูมิที่ 1) พบว่าในกลุ่มที่ใช้ยา 4 ชนิด จะสูงกว่า

แผนภูมิที่ 1 Survival of patients according to protocols



ตารางที่ 5 พิษจากยาเคมีบำบัด

| | CTX & DOX (N = 14) | CTX & DOX/ CDDP & VP16 (N = 6) | P |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|----|
| Severe neutropenia (<500 ANC) | 11 (78.5%) | 4 (66.6%) | NS |
| Fatal infection | 2 (14.3%) | 1 (16.6%) | NS |
| Cardiac toxicity | 0 | 0 | NS |
| Renal dysfunction | 0 | 6 (100%) | S |
| Hypomagnesemia | 0 | 6 (100%) | S |

NS = non significant
 S = significant

กลุ่มที่ใช้ 2 ชนิด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (56.2% VS 28.4% $p < 0.05$) แสดงว่าการใช้ยา CTX & DOX สลับกับ CDDP & VP16 ทำให้ผลการรักษาดีขึ้นในผู้ป่วย advanced stage neuroblastoma

ในกลุ่มที่รับยาเคมีบำบัด CTX/DOX พบว่า 78% ของผู้ป่วยจะมีเม็ดเลือดขาวต่ำมาก (severe neutropenia) ซึ่งมักจะต้องรับไว้โรงพยาบาลเพื่อใหยาปฏิชีวนะ มีผู้ป่วย 2 ราย (14.3%) เสียชีวิตจากการติดเชื้อหลังได้ยาเคมีบำบัด ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีพิษต่อหัวใจ โดยอาการทางคลินิกหรือการตรวจหัวใจด้วยเครื่อง

มือพิเศษ

ส่วนในกลุ่มที่รับยาเคมีบำบัด CTX/DOX สลับกับ CDDP/VP16 พบว่า 66% ของผู้ป่วยจะมีเม็ดเลือดขาวต่ำมาก มีผู้ป่วย 1 ราย (16.6%) เสียชีวิตจากการติดเชื้อหลังได้ยาเคมีบำบัด ไม่พบมีผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงทางหัวใจเช่นกัน แต่พบว่าผู้ป่วยทุกรายจะมีการทำงานของไตผิดปกติและ magnesium ต่ำ หลังจากได้ยา CDDP/VP16 สำหรับผลข้างเคียงทางการได้ยินของหูมิได้ทำการศึกษาย่างละเอียดในผู้ป่วยเหล่านี้ เพราะส่วนใหญ่มีอายุน้อย (ตารางที่ 5)

วิจารณ์

เป็นที่ยอมรับกันมานานแล้วว่า โรค neuroblastoma เป็นมะเร็งในเด็กชนิดหนึ่งในจำนวนไม่กี่ชนิดที่ผลการรักษาไม่ดีขึ้นเลย แม้จะได้มีความพยายามคิดค้นยาใหม่หรือวิธีการใหม่ ๆ มาเพื่อรักษา โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรคไปมาก (advanced stage) แม้แต่การรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูก (Bone marrow transplantation) หลังจากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาขนาดสูงมาก ๆ ซึ่งพบว่าผลคล้ายจะดีขึ้นบ้าง^{12,13} แต่จะต้องเป็นผู้ป่วยรายที่ได้ CR ก่อนทำการปลูกถ่ายไขกระดูก แต่โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้อยู่ในปัจจุบันพบว่ามีโอกาสน้อยกว่า 50% ที่จะ induction ให้เกิด CR ได้ รวมทั้งค่าใช้จ่ายในการปลูกถ่ายที่ค่อนข้างสูง จึงไม่เหมาะสมสำหรับประเทศไทย

การรักษาผู้ป่วย advanced neuroblastoma ในช่วง 10 ปีก่อน ยาที่ใช้เป็น conventional treatment คือ cyclophosphamide (CTX) และ doxorubicin (DOX)⁷ ซึ่งพบว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยมี CR ได้ประมาณ 52% แต่เป็นที่น่าเสียดายว่าเมื่อติดตามผลการรักษาต่อไปผู้ป่วยจะมี long term survival ประมาณ 22% เท่านั้น ในขณะที่เดียวกันก็พบว่ามียารายงาน การใช้ยา cisplatinum (CDDP) ร่วมกับ teniposide (VM26)^{8,9} ว่าทำให้ survival rate ดีขึ้น ซึ่งเป็นผลตามหลังจากทดลองใช้ยา cisplatinum ในผู้ป่วยที่ relapse แล้วได้ผลดี⁴ เช่นเดียวกับยา VM26 แต่โดยที่ VM26 มีโอกาสแพ้มากและยาไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย ขณะที่ etoposide (VP16) มี activity ของยาใกล้เคียงกับ VM26^{15,16} ประกอบกับมีการใช้ CDDP ร่วมกับ VP16 ในสัตว์ทดลองพบว่า synergistic effect¹⁷ จึงเห็นควรพิจารณานำมาใช้สลับกับ CTX & DOX ในผู้ป่วย neuroblastoma เพื่อดูว่าจะทำให้ survival ดีขึ้นมาน้อยเพียงใด

ผลจากการศึกษานี้คงจะเห็นได้ว่า CR rate โดยการใช้ยาต่างแผนการรักษาได้ผลที่ไม่แตกต่างกัน แต่ 2 year survival rate จะดีกว่าในกลุ่มที่ได้ยา CTX/

DOX สลับกับ CDDP/VP16 คือประมาณ 56% ซึ่งน่าสนใจที่จะต้องรักษาและติดตามต่อไปว่า long term survival ซึ่งมักจะดูกันที่ 4 ปี จะยังคงดีอยู่หรือไม่ เพราะมีรายงานจาก St. Jude ว่าได้ผลดีเช่นกันโดยใช้ยาแบบเดียวกันนี้¹⁸ หากพบว่าดีน่าจะพิจารณาว่าเป็นการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย neuroblastoma ต่อไป โดยเฉพาะถ้า rate ที่ได้ใกล้เคียงกับผลการรักษาของ solid tumor อื่น ๆ ในเด็ก

ปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์โรค neuroblastoma เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าประกอบไปด้วยอายุ ระยะของโรค ตำแหน่งต้นกำเนิดของโรค นอกเหนือจากนั้นจะเป็นปัจจัยทางการตรวจในห้องปฏิบัติการ เช่น serum ferritin, histopathology, DNA ploidy^{19,20} ซึ่งในผู้ป่วยที่ศึกษานี้พบว่า อายุส่วนใหญ่มากกว่า 1 ปี ระยะของโรค stage IV และตำแหน่งต้นกำเนิดเป็นที่ adrenal glands เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งปัจจัยทั้งหมดนี้เป็นปัจจัยลบทั้งสิ้น ซึ่งย่อมทำให้ผลการรักษาโรคนี้นในเด็กไทยที่ผ่านมาได้ผลไม่ดี การใช้ยาตามคำแนะนำในการศึกษานี้น่าจะเป็นแนวทางที่เหมาะสมสำหรับการรักษาต่อไปในอนาคต

Toxicity ของยาเป็นสิ่งที่ต้องพิจารณาไปด้วย เมื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดใด ๆ ซึ่งจากรายงานนี้จะเห็นได้ว่า myelosuppression จากการใช้ยาเคมีบำบัดมากขึ้นรวมถึงการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ มิได้มีความแตกต่างจากยาเดิมที่ใช้อยู่ ซึ่งน่าจะเป็นผลจาก supportive care ที่ดีและยาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้รับยา CDDP จะพบมี toxicity ที่สำคัญทางไต และการสูญเสียของ magnesium²¹ ซึ่งพบว่ามีมากขึ้นกับจำนวนยาที่ได้รับ ผู้ป่วยมักจะมี serum creatinine เพิ่มถ้าได้ CDDP สะสมเกิน 350 mg/m² การให้ hydration ร่วมกับการให้ยา mannitol จะป้องกันและทำให้ความรุนแรงจนถึงไตยาน้อยลง ซึ่งผู้ป่วยทุกรายในรายงานนี้ได้รับ อย่างไรก็ตามการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดเช่นเดียวกับระดับของ magnesium

ซึ่งจะต้องให้ทดแทนถ้าต่ำลง จำเป็นต้องทำเสมอ toxicity ต่อการได้ยินเสียงสูงของหู มีรายงานพบได้บ่อย เช่นกันในผู้ป่วยที่รับยา CDDP²² แต่ในการศึกษานี้ไม่ได้ทำการศึกษาย่างละเอียดจึงระบุไม่ได้

สรุป

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ CDDP & VP16 สลับกับ CTX & DOX ในผู้ป่วย advanced neuroblastoma สามารถทำให้ผู้ป่วยมี survival rate ที่สูงขึ้นเมื่อเทียบกับยาเดิม CTX & DOX ที่ใช้อยู่ ผลข้างเคียงด้านไตและหูเป็นสิ่งที่ต้องระวังติดตามและป้องกันอย่างใกล้ชิด การติดตามผลการรักษาต่อไปในระยะยาวจำเป็นต้องศึกษาเพื่อทราบแน่ชัดว่ามี long term survival เป็นเช่นไร

เอกสารอ้างอิง

- Birch JM, Marsden HB, Jones PH, et al : Improvements in survival from childhood cancer: Results of a population-based survey over 30 years. *Br Med J* 1988 ; 296 : 1372-6.
- Crist WM, Kun LE : Common solid tumors of childhood. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 461-71.
- Finklestein JZ, Klemperer MR, Evans A, et al: Multiagent chemotherapy for children with metastatic neuroblastoma : a report from the Childrens Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1979 ; 6 : 179-88.
- Simone JV : The treatment of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1984 ; 2 : 717-8.
- Chantaphakul M, Limsuwan A, Khovidhunkit W, Dharmkrong-At A, Seksarn P, Singhapakdi S. Incidence of childhood malignancy in Chulalongkorn Hospital from 1986 to 1989. (abstr.) *Thai J Hematol Transf Med* 1991 ; 1 : 268.
- Hathirat P, Isarankura P, Kunavisarut S, Kraiphikul P, Pipatanakul S. Numhom S. Challenge of the two neural tumor: neuroblastoma and retinoblastoma. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1985 ; 16 : 681-7.
- Green AA, Hayes FA, Hustu HO : Sequential cyclophosphamide and doxorubicin for induction of complete remission in children with disseminated neuroblastoma. *Cancer* 1981 ; 48 : 2310-7.
- Hayes FA, Green AA, Casper J, et al : Clinical evaluation of sequentially scheduled cisplatin and VM26 in neuroblastoma. *Cancer* 1981 ; 48 : 1715-8.
- Shafford EA, Rogers DW, Pritchard J : Advanced neuroblastoma: Improved response-rate using multiagent regimen (OPEC) including sequential cisplatin and VM 26. *J Clin Oncol* 1981 ; 2 : 742-7.
- Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J : A proposed staging for children with neuroblastoma. *Children's Cancer Study Group A. Cancer* 1971 ; 27 : 374-8.
- Colton T: *Statistics in Medicine*. Boston: Little Brown, 1974 ; 237-50.
- Philip T, Bernard JL, Zucker JM, et al: High-dose chemoradiotherapy with bone marrow transplantations as consolidation treatment in neuroblastoma : An unselected group of stage IV patients over 1 year of age. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 266-71.
- Hartman O, Benhamou E, Beaujean F, et al: Repeated high-dose chemotherapy followed by purged bone marrow transplantation as consolidation therapy in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 1205-11.
- Philip T, Ghalie R, Pinkerton CR, et al: A phase II study of high-dose cisplatin and VP-16 in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 941-50.
- Nissen NI, Pajak TF, Leone LA, et al: Clinical Trial of VP16-213 (NSC 141540) IV twice weekly in advanced neoplastic disease. *Cancer* 1980 ; 45 : 232-5.
- Evans WE, Sinkule JA, Crom WR, et al: Pharmacokinetics of teniposide (VM26) and etoposide (VP16-213) in children with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982 ; 7 : 147-50.
- Mabel JA, Little AD: Therapeutic synergism in murine tumours for combination of dichlorodiamine-platinum with VP16-213 or BCNU. *Proc Am Assoc Cancer Res*

- 1979 ; 229-30. (abstr)
18. Bowman LC, Hancock ML, Santana VM et al : Impact of Intensified Therapy on Clinical Outcome in Infants and Children with Neuroblastoma : The St Jude Children's Research Hospital Experience, 1962 to 1988. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1599-608.
 19. Evans AE, D'Angio GJ, propert K, et al : Prognostic factors in neuroblastoma. *Cancer* 1987 ; 59 : 1853-9.
 20. Oppedal BR, Storm-mathisen J, Lie So, Brandtzaeg, P. Prognostic factors in neuroblastoma clinical, histopathologic, and immunohistochemical features and DNA ploidy in relation to prognosis. *Cancer* 1988 ; 62 : 772-80.
 21. Giaccone G, Donadio M, Ferrati P, et al : Disorders of serum electrolytes and renal function in patients treated with cisplatin on an outpatient basis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985 ; 21 : 433-7.
 22. Schell MJ, McHaney VA, Green AA, et al : Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1988 ; 7 : 754-60.