

นิพนธ์ต้นฉบับ

ลักษณะทางคลินิกและการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด Multiple Myeloma ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วิรครอง เจริญพงษ์ และ วิเชียร มงคลศรีตระกูล

หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ: Multiple myeloma เป็นมะเร็งของ plasma cell ซึ่งพบเป็นอันดับสองในกลุ่มของมะเร็งทางโลหิตวิทยา รองจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด non-Hodgkin lymphoma โรคนี้พบมากในผู้สูงอายุ อาการที่ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์คือ ชีต เหนื่อย อ่อนเพลีย ปวดกระดูก กระดูกหัก ไตวาย ภาวะแคลเซียมสูง และการติดเชื้อ การรักษาที่ให้การให้ยาเคมีบำบัดและการปลูกถ่ายไขกระดูกโดยใช้เซลล์ตัวเอง (Autologous stem cell transplantation) แต่เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุมากไม่สามารถทำการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ จึงได้รับการรักษาโดยยาเคมีบำบัดและการรักษาแบบประคับประคองเป็นหลัก ซึ่งผลการรักษามักจะไม่หายขาด แต่ปัจจุบันมีการศึกษาด้วยยาตัวใหม่เพื่อช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้น **วัตถุประสงค์:** เพื่อทำการศึกษากายวิภาคและการแสดง การรักษาและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งไขกระดูกชนิด multiple myeloma **รูปแบบการวิจัย:** Observational study **ประชากรที่ทำการศึกษาและวิธีการวิจัย:** ผู้ป่วย 57 คนที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด multiple myeloma ในช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2544 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2550 ข้อมูลพื้นฐาน โรคประจำตัว อาการและการแสดง การตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษาและอัตราการรอดชีวิต ถูกบันทึกในแฟ้มหน่วยโลหิตวิทยา **ที่ทำการวิจัย:** หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า **ผลการวิจัย:** จากผู้ป่วยทั้งหมด 57 คน พบผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปีร้อยละ 19.2 และอายุมากกว่า 70 ปีร้อยละ 38.5 อายุเฉลี่ย เท่ากับ 62 ปี ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการซีดร้อยละ 77 อาการเนื่องจากแคลเซียมในเลือดสูงร้อยละ 33.3 และระดับ serum creatinine 2 mg/dL ร้อยละ 22.8 ค่า b2-microglobulin level 3.5 mg/dL ร้อยละ 33.2 พบ M protein ร้อยละ 92.9 พบชนิด non-secretory myeloma ร้อยละ 7.1 และพบชนิด light-chain disease ร้อยละ 10.7 พบความผิดปกติบนภาพถ่ายรังสีได้ร้อยละ 85.9 จากการวิเคราะห์ตัวแปร พบว่า อายุ ระดับ b2-microglobulin, creatinine, แคลเซียม, albumin และ International Myeloma Working Group Staging System (ISS) ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตโดยพบค่าเฉลี่ยการรอดชีวิตอยู่ที่ 54 เดือน **สรุป:** โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด multiple myeloma มีแนวโน้มพบมากขึ้นในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าทั้งผู้สูงอายุและอายุน้อย ควรจะมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับยาใหม่และการปลูกถ่ายไขกระดูกโดยใช้เซลล์ตัวเอง เพื่อพัฒนาการรักษาผู้ป่วยต่อไป

Key Words : ● Multiple myeloma ● Clinical manifestation ● Survival

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2551;18:207-13.

โรคมะเร็งมัยอีโลมา (Multiple myeloma) เป็นมะเร็งของพลาสมา เซลล์ (Plasma cell) ซึ่งเป็น B-lymphoid cell โดยพบว่ามีการแบ่งตัวของ plasma cell ในไขกระดูกเป็นจำนวนมาก จนทำให้เกิดการทำงานของเซลล์ปกติในไขกระดูก และมีการหลั่งสาร cytokines ออกมาทำให้เกิดความผิดปกติหลายอย่างตามมา การ

รักษามัยอีโลมา ทำได้โดยใช้ยาเคมีบำบัด และ/หรือการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก ซึ่งขึ้นกับลักษณะอาการของโรคและสถานะของผู้ป่วยแต่ละคน เนื่องจากโรคกลุ่มนี้พบในผู้สูงอายุ ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการปลูกถ่ายไขกระดูก จึงมักได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและการรักษาประคับประคอง ซึ่งให้ผลดีระดับหนึ่ง มีโอกาสหายขาดต่ำ แต่ช่วยให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้น และลดความทุกข์ทรมานลงไปได้ ปัจจุบันมีการศึกษาสูตรยาเคมีบำบัดออกมาหลายสูตร เพื่อหาวิธีที่จะปรับปรุงผลการรักษาให้ดีขึ้น ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้ามีผู้ป่วยมัยอีโลมาอยู่จำนวนมาก แต่ไม่ได้มีการรวบรวมข้อมูลเกี่ยว

ได้รับต้นฉบับ 1 กันยายน 2551 ให้ลงตีพิมพ์ 23 กันยายน 2551

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ : นพ. วิเชียร มงคลศรีตระกูล แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400 e-mail : mwchean@pmk.ac.th

กับผู้ป่วยและโรคในช่วง 7 ปีที่ผ่านมา เพื่อใช้ในการบอกความรุนแรงของโรค และการตอบสนองต่อการรักษาของโรค ดังนั้นควรจะมีการศึกษาเพื่อเป็นฐานข้อมูลในการทำการศึกษากลับมาเกี่ยวกับรักษาโรคนี้ในอนาคตต่อไป

โรค multiple myeloma (MM) พบประมาณร้อยละ 1 ของโรคมะเร็งทั้งหมด และร้อยละ 10 ของมะเร็งทางโลหิตวิทยา โดยพบเป็นอันดับสองรองลงมาจากมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Non Hodgkin lymphoma) จากอุบัติการณ์ในแต่ละปีทั่วโลกพบผู้ป่วยประมาณ 1.5 ต่อ 100,000 ประชากร^{1,2} และพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง อายุเฉลี่ยประมาณ 65-70 ปี¹ อาการส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมักมาด้วยอาการ เหนื่อยเพลีย ปวดเมื่อยกระดูก และติดเชื้อได้ง่าย³ เมื่อโรคเป็นมากขึ้น ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติของกระดูก (ปวดกระดูก กระดูกหักง่าย แคลเซียมในเลือดสูง) อาการซีด ไตวาย ติดเชื้อซ้ำซ้อน และเสียชีวิตในที่สุด⁴ ในอดีตอายุเฉลี่ยหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรค ถ้าไม่ได้รับการรักษาจะมีชีวิตส่วนใหญ่ประมาณ 6 เดือน กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ส่วนใหญ่จะมีชีวิตนานขึ้นประมาณ 3 ปี⁵ อัตราการรอดชีวิตในระยะเวลา 5 ปีของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยยาเคมีบำบัดสูตรทั่วไปประมาณร้อยละ 29 ซึ่งอัตรานี้คงที่มาตลอด 40 ปี⁶ ซึ่งโรคนี้ยังคงมีอัตราเสียชีวิตที่สูงถึงแม้ได้รับการรักษาแล้วก็ตามจากการที่โรคไม่ตอบสนองต่อยา อัตราการเสียชีวิตจากโรค MM อยู่ในช่วง 3.7-6 ต่อ 100,000 คน ในประชากรยุโรป

การรักษาโดยทั่วไป คือการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งมีหลายสูตร เช่น melphalan/prednisolone ทางปาก (MP)⁶ สูตรยาฉีด vincristine, adriamycin และ dexamethasone (VAD)^{7,8} อีกทั้งยาในกลุ่ม alkylating agent-based combination ได้แก่ ยา vincristine, BCNU, melphalan, cyclophosphamide, prednisolone (VBMP)⁹ การให้ยาเคมีบำบัดจะเริ่มให้ในผู้ป่วยรายใหม่ที่มีอาการ และตลอดการรักษาผู้ป่วยมักได้ยาหลายสูตรโดยปัจจัยที่มีผลต่อการเลือกให้ยาในตอนแรกคือ อายุ, performance status และโรคที่เป็นร่วมด้วย³ ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี มี performance status ดี และไม่มีข้อห้ามอื่น ควรได้รับการรักษาด้วย ยาสูตร VAD⁷ หรือ pulse dexamethasone¹⁰ เป็น induction chemotherapy ประมาณ 3 รอบ แล้วประเมินผลการรักษา ถ้าได้ complete remission (CR) ให้ดำเนินการทำ autologous stem cell transplantation (ASCT) เนื่องจากมีข้อมูลยืนยันว่าจะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการมีชีวิตรอดและระยะปลอดโรคได้ดีกว่าเคมีบำบัดธรรมดาอย่างชัดเจน^{11,12} ส่วนการทำ tandem (Double) transplant นั้น อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้ CR หรือ near CR (คือ CR ที่ยัง

ตรวจพบ M-protein จำนวนน้อย โดยวิธี immunofixation) หลังการทำ ASCT ครั้งแรกเท่านั้น¹³ สำหรับการให้ maintenance therapy หลัง ASCT ด้วย interferon-alfa นั้น ยังไม่มีการวิจัยที่ออกมายืนยันว่ามีประโยชน์จริง¹⁴ ตลอดจน thalidomide ซึ่งกำลังอยู่ในระหว่างการหาข้อสรุปถึงประโยชน์และผลข้างเคียงในการรักษาเพิ่มเติมอยู่¹⁵

ส่วนในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี ที่ไม่สามารถทำการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ ล่าสุดได้มีงานวิจัยสนับสนุนว่ายาตัวแรก ที่ควรเลือกใช้ก็คือ MP¹⁶ โดยควรพิจารณาให้ร่วมกับ thalidomide (MPT) ซึ่งมีช่วยเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและทำให้เวลาในการตอบสนองต่อการรักษาเร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตลอดจนมีการติดตามผลการรักษาระยะยาวพบว่า MPT ช่วยเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดและระยะปลอดโรคอย่างชัดเจนเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี ที่ไม่สามารถทำการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ อย่างไรก็ตามจะต้องมีการระมัดระวังถึงผลข้างเคียงของยา thalidomide เช่น thromboembolism, neurological toxicities และ ท้องผูก เป็นต้น¹⁶

ส่วนผู้ป่วยที่กลับเป็นโรคซ้ำ (Relapsed) หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา (Refractory) การรักษามาตรฐานในปัจจุบันคือการรักษาโดยใช้ยา bortezomib¹⁷ อาจจะใช้ร่วมกับ pulse dexamethasone เพื่อให้อัตราการตอบสนองสูงขึ้น และล่าสุดได้มีการศึกษาถึงยากกลุ่มใหม่ เช่น ยา bortezomib ในการใช้เป็น front line therapy และ maintenance therapy, ยา lenalidomide ในการใช้ร่วมกับ MP¹⁶ ซึ่งผลตอบสนองที่ได้ต้องใช้เวลาในการศึกษาต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

ศึกษาผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิด multiple myeloma ที่มาตรวจที่ แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่วินิจฉัยตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2544 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2550

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน

จากการศึกษาพบว่าจำนวน 57 คนเป็นเพศชาย 29 คน (ร้อยละ 50.8) อายุที่พบมากที่สุดอยู่ในช่วง 70-79 ปี (ร้อยละ 33.3) อายุเฉลี่ย 62 ปี (41-86 ปี) ดูตารางที่ 1 และผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ประกอบอาชีพ (ร้อยละ 43.3) ผู้ป่วย 35 คนมีโรคประจำตัว ที่พบบ่อยที่สุด คือ ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 19) รองลงมาคือ โรคเบาหวาน (ร้อยละ 12.2)

ตารางที่ 1 ช่วงอายุของผู้ป่วย Multiple myeloma

Age (years)	Number (%)
40-49	11(19.2)
50-59	15(26.3)
60-69	9(15.7)
70-79	19(33.3)
3 80	3(5.2)

การวินิจฉัย

จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจากต่างแผนก เพื่อทำการวินิจฉัย multiple myeloma พบว่าส่งมาจากแผนกโรคกระดูกมากที่สุด (ร้อยละ 75) รองมาเป็นแผนกอายุรศาสตร์ทั่วไป และแผนกโรคไต (ร้อยละ 8.3 และ 4.1 ตามลำดับ) ระยะที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ แบ่งตาม Durie-Salmon Staging พบระยะ IIIA มากที่สุด (ร้อยละ 70) รองลงมา คือ IIIB (ร้อยละ 17.5) IIA (ร้อยละ 8.7) และ IA (ร้อยละ 3.5) และหากแบ่งตาม International Myeloma Working Group Staging System (N=38) จะพบระยะ III มากที่สุดเช่นกัน (ร้อยละ 28) ตามด้วย I (ร้อยละ 15.7) และ II (ร้อยละ 5.2)

ชนิดของ serum M-protein (N=56) ที่พบมากที่สุดคือ IgG (ร้อยละ 62.5) โดยพบชนิด kappa 20 คน lambda 12 คน รองลงมาเป็น IgA (ร้อยละ 12.5), light chain disease 6 คน (ร้อยละ 10.7) เป็น kappa 4 คน และ lambda 2 คน ส่วน non-secretory ร้อยละ 7.1 และ IgD 1 ราย ผลตรวจ urine Bence-Jones protein พบให้ผลลบ 31 คน (ร้อยละ 77.5) ไม่ได้ส่งตรวจ 17 คน

จาก X-ray พบผู้ป่วย 37 คน (ร้อยละ 65) มี lytic bone lesion มากกว่า 1 ตำแหน่งและ 8 รายไม่มี lesion และพบว่าผู้ป่วย 16 คน (ร้อยละ 28) มี plasmacytoma

อาการทางคลินิก

อาการที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์มากที่สุดคือ ปวดกระดูกและ/หรือกระดูกหัก (ร้อยละ 36) รองลงมาคือ ภาวะโลหิตจาง (ร้อยละ 29) ความผิดปกติทางระบบประสาท (ร้อยละ 12) ภาวะติดเชื้อ (ร้อยละ 6) น้ำหนักลด (ร้อยละ 6) ภาวะไตเสื่อม และ ก้อนซึ่งเป็น plasmacytoma (ร้อยละ 5) และเลือดออกผิดปกติ (ร้อยละ 1)

การตรวจร่างกายที่พบผิดปกติมากที่สุดคือ โลหิตจาง (ร้อยละ 77) รองลงมาเป็น การตรวจพบความผิดปกติทางระบบประสาท (ร้อยละ 14) โดยเป็น radicular pain มากที่สุด พบก้อนซึ่งเป็น plasmacytoma (ร้อยละ 7) เลือดออกตามไรฟัน และม้ามโตอย่างละ 1 คน

Performance status ของผู้ป่วยเมื่อแรกวินิจฉัย พบว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วยอยู่ใน ECOG 1 (ร้อยละ 66) รองลงมาคือ ECOG 2, 0 และ 3 (ร้อยละ 26.3, 3.5 และ 3.5 ตามลำดับ) ผู้ป่วย 12 คนมีภาวะติดเชื้อ เมื่อแรกวินิจฉัย โดยพบ pneumonia 5 คน ซึ่งเชื้อก่อโรคที่พบคือ *Streptococcus pneumoniae* 4 คน และ *P.aeruginosa* 1 คน ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ 5 คน, ซึ่งเชื้อก่อโรคที่พบคือ *E. coli* 3 คน *Klebsiella pneumoniae* 1 คนและ ไม่ทราบเชื้อ 1 คน ส่วนที่เหลือพบการติดเชื้อที่ผิวหนัง และแผลกดทับ อย่างละ 1 คน (ไม่ทราบเชื้อก่อโรค)

ผู้ป่วย 21 คนพบกระดูกหัก (Pathological fracture) โดยกระดูกสันหลังระดับ T-L พบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 61.9) รองลงมาเป็นกระดูกซี่โครงและกระดูกช่วงแขนขา (ร้อยละ 19)

ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ

จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (Hb) เท่ากับ 8.9 ± 2.2 g/dL (Mean $\pm$ SD) ค่าเฉลี่ยเม็ดเลือดขาวเท่ากับ $6.3 \pm 2.6 \times 10^9/L$ และค่าเฉลี่ยเกล็ดเลือดเท่ากับ $226.2 \pm 97.0 \times 10^9/L$ มีผู้ป่วย 2 คนที่พบ plasma cell ในกระแสเลือด จำนวนเฉลี่ย plasma cell ในไขกระดูก คือ $60.05 \pm 26.66\%$ (10-98%)

ค่ากลางของแคลเซียมที่พบเท่ากับ 9.2 mg/dL และมีผู้ป่วย 19 คน (ร้อยละ 33.3) มีค่าแคลเซียมเท่ากับหรือมากกว่า 10 mg/dL ค่ากลางของการทำงานของไต BUN และ Cr เท่ากับ 21 mg/dL และ 0.9 mg/dL ตามลำดับ และพบผู้ป่วย 13 คน (ร้อยละ 22.8) มีค่า Cr เท่ากับหรือมากกว่า 2 mg/dL ค่ากลางของ beta2 microglobulin เท่ากับ 3.7 mg/L ค่ากลางของ albumin, globulin, total bilirubin(TB), AST, ALT และ AP เท่ากับ 3.3 g/dL, 6.1 g/dL, 0.5 mg/dL, 24.5 u/L, 26.5 u/L และ 83 u/L ตามลำดับ

จากการตรวจ X-ray พบ osteolytic lesion มากที่สุด (ร้อยละ 48) รองลงมาคือ osteoporosis และ pathological fracture (ร้อยละ 27 และ 22 ตามลำดับ) โดยร้อยละ 3 มีภาพรังสีปกติ ผลการตรวจหาการติดเชื้อเอชไอวีและตับอักเสบบีและซี (N=50) ไม่พบความผิดปกติ

การรักษา

การรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกแข็งเม็ดเลือดขาวชนิด multiple myeloma ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จะเริ่มจากการให้ยาเคมีบำบัด ซึ่งสูตรแรกที่มีการเลือกใช้มากที่สุดคือ MP (ร้อยละ 49) รองลงมาคือ VAD (ร้อยละ 29) หลังจากนั้นผู้ป่วย 27 คน ที่จำเป็นต้องได้รับการเปลี่ยนยาเคมีบำบัด ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการดำเนินของโรคที่เป็นมากขึ้น โดยสูตรที่เลือกใช้มากที่สุดคือ MP รองลงมาคือ corticosteroids (ร้อยละ 51 และ 14.8

ตามลำดับ) ผู้ป่วย 10 คนที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่สาม โดยสูตรที่เลือกใช้มากที่สุดคือ bortezomib-based และ dexamethasone (ร้อยละ 40 และร้อยละ 40) ผู้ป่วย 3 คนได้รับยาเคมีบำบัดสูตรที่สี่ คือ bortezomib-based 1 คน, DVd regimen 1 คน และ Arsenic trioxide+ prednisolone 1 คน

ส่วนการรักษาอื่นๆ ที่ร่วมกับยาเคมีบำบัด ประกอบด้วย ยาแก้ปวดชนิด opioid (ร้อยละ 78.9) ยา bisphosphonate (ร้อยละ 49.1), growth factor ทั้ง G-CSF และ erythropoietin (ร้อยละ 8.7 และ 8.7 ตามลำดับ) และยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (ร้อยละ 1.7) มีผู้ป่วย 5 รายที่ได้รับ ASCT ซึ่งระยะเวลาที่ดำเนินการอยู่ในช่วงปี พ.ศ. 2550-2551 แสดงในตารางที่ 2 ผู้ป่วย 1 ราย ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบที่มี HLA เหมือนกันเพียงครึ่งเดียว (Haplo-identical) เนื่องจากไม่สามารถเก็บ stem cell ของตัวเองได้ และมีการดำเนินของโรคเป็นมากขึ้น

อัตราการรอดชีวิต

จากการศึกษาพบผู้ป่วยเสียชีวิต 12 คน และระยะการมีชีวิตรอดเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมด (Median overall survival) เท่ากับ 54 เดือน แสดงในรูปที่ 1

อัตราการรอดชีวิตแบ่งตามกลุ่มอายุ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่อายุ ≥ 65 ปี มี median survival time น้อยกว่ากลุ่มที่อายุ < 65 ปี (29 เดือนและ 54 เดือน ตามลำดับ $p=.129$) อัตราการรอดชีวิตแบ่งตามค่า beta2 microglobulin กลุ่มที่ 1 beta2 microglobulin < 3.5 mg/L, กลุ่มที่ 2 3.5-5.5 mg/L และกลุ่มที่ 3 ≥ 5.5 mg/L พบว่ามี median survival time 17, 8 และ 12

เดือนตามลำดับ ($p=.969$) อัตราการรอดชีวิต แบ่งตามค่า creatinine (< 2 mg/dL และ ≥ 2 mg/dL), albumin (< 3.5 mg/dL และ ≥ 3.5 mg/dL) และ International Staging System (ISS) พบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

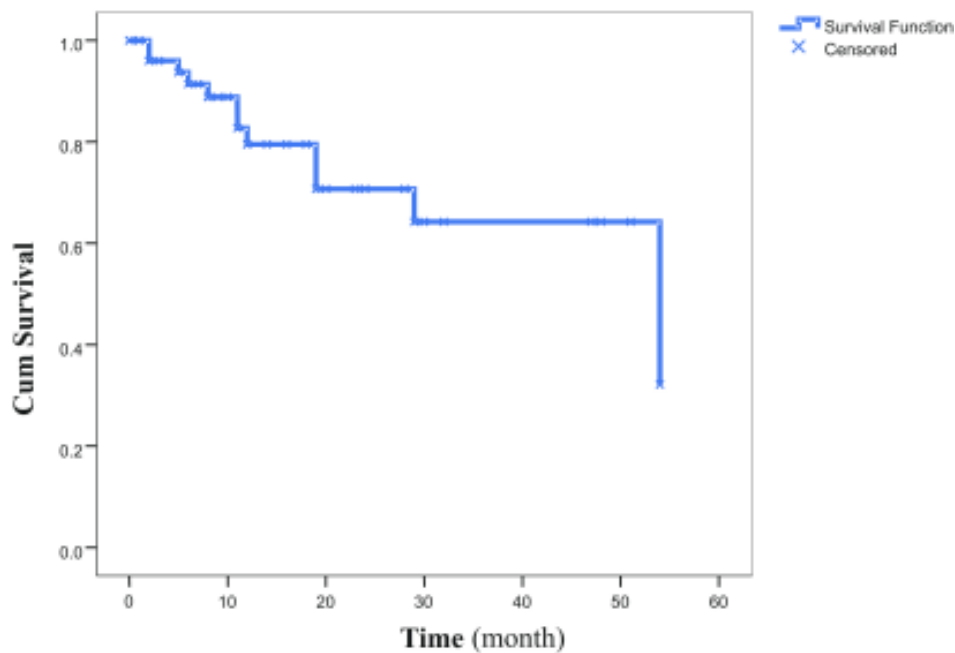
วิจารณ์

จากการศึกษาเก็บข้อมูลผู้ป่วย multiple myeloma ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า พบผู้ป่วยทั้งหมด 57 คน ใน 7 ปี โดยพบสูงสุดในปี พ.ศ. 2547 ผู้ป่วย 18 คน (ร้อยละ 31.5) ส่งตัวมารับการรักษาจากโรงพยาบาลอื่น และผู้ป่วย 24 คน (ร้อยละ 42) ได้รับการปรึกษาจากต่างแผนกเพื่อทำการวินิจฉัย multiple myeloma เพศชายพอๆ กับ เพศหญิง อายุที่พบส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 50 ปีขึ้นไป (ร้อยละ 78) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีประวัติมะเร็งในครอบครัว

ระยะที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์มักเป็น advanced stage ชนิดของ M-protein ที่พบมากที่สุดคือ IgG มากที่สุด รองลงมาเป็น IgA ตรวจ urine Bence-Jone protein ให้ผลบวกเพียงร้อยละ 22.5 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี lytic bone lesion โดยผู้พบมากกว่า 1 ตำแหน่งได้ร้อยละ 36.8 และถ้าพบกระดูกหัก (Pathological fracture) จะพบกระดูกสันหลังระดับ T-L พบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 62) และผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่พบ plasmacytoma (ร้อยละ 72) อาการที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์มากที่สุดคือ ปวดกระดูกและ/หรือกระดูกหักรองลงมาคือ ภาวะซีดส่วนการตรวจร่างกายที่พบมาก

ตารางที่ 2 ข้อมูล ASCT ของผู้ป่วยทั้ง 5 ราย

	PATIENT 1	PATIENT 2	PATIENT 3	PATIENT 4	PATIENT 5
อายุ	42	57	58	56	42
Disease status before SCT	Stable disease	Complete remission	Partial remission	Partial remission	Partial remission
No. of CMT before SCT	1	5	2	4	1
Frontline ASCT	Y	Y	N	N	Y
CMT for mobilization	Ifosfamide	Ifosfamide	Cyclophosphamide	Ifosfamide	Ifosfamide
Conditioning regimen	Melphalan 200 mg/m ²	Melphalan 200 mg/m ²	Bu/Cy	Melphalan 200 mg/m ²	Melphalan 200 mg/m ²
Day of engraftment	D+11	D+14	D+15	D+12	D+13
Current Status	Complete remission	Complete remission	Complete remission	Relapse	Complete remission



รูปที่ 1 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรค multiple myeloma ตลอดการศึกษา

ที่สุดคือ ซีด รองลงมาเป็นการตรวจพบความผิดปกติทางระบบประสาท เมื่อแรกวินิจฉัยผู้ป่วยส่วนมากมี performance status ดี ผู้ป่วย 12 คนมีภาวะติดเชื้อโดยส่วนใหญ่พบ pneumonia และติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ซีดเล็กน้อย เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดมักจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ ค่าการทำงานของไต (BUN/Cr) มีความแตกต่างในผู้ป่วยแต่ละคน แต่จะพบว่าโดยส่วนใหญ่จะอยู่ในเกณฑ์ที่ Cr ไม่เกิน 2 mg/dL ค่า beta2 microglobulin ของผู้ป่วยมักจะมากกว่า 5.5 mg/L ส่วนค่า albumin ของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะน้อยกว่า 3.5 g/dL และส่วนใหญ่ค่าการทำงานของไตมักจะปกติ

การรักษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จะเริ่มจากการให้ยาเคมีบำบัด MP และ VAD ผู้ป่วย 5 รายที่ได้รับ ASCT ทั้งหมดยังมีชีวิตอยู่ และส่วนใหญ่อยู่ในระยะ complete remission ค่ากลางระยะการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยทั้งหมด (Median time) เท่ากับ 54 เดือน โดยพบว่าอายุ ค่า albumin, beta2 microglobulin และค่า creatinine ไม่มีผลต่ออัตราการมีชีวิตรอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Kyle และคณะ⁵ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุมากกว่า 70 ปีขึ้นไป median age เท่ากับ 66 ปี ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกันมากนัก แต่ถ้าดูสัดส่วนผู้ป่วยที่อายุในช่วง 40-49 ปี พบว่าผู้ป่วยของเรามีจำนวนมากกว่าประมาณสองเท่า (ร้อยละ 19.2 เทียบกับร้อยละ 8) ซึ่งบ่งบอกว่าแนวโน้มที่จะตรวจพบโรคมะเร็งไขกระดูกชนิด multiple myeloma ในคนอายุน้อย

นั้นมีโอกาสมากขึ้นในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

การศึกษาของ Kyle และคณะ⁵ พบว่า อาการปวดกระดูกเป็นอาการสำคัญที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์มากที่สุด (ร้อยละ 58) ซึ่งอาการปวดจะเป็นแบบระดับอ่อน และเป็นมากขึ้นเวลาออกแรง อาการที่พบบรองลงมาคือ อาการเหนื่อยเพลีย (ร้อยละ 32) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับค่า hemoglobin ที่ต่ำกว่าในกลุ่มที่ไม่มีอาการเหนื่อยเพลีย พบใช้จาก multiple myeloma ได้ร้อยละ 0.7 ซึ่งการศึกษาของเราพบว่าผู้ป่วยที่มาด้วยไข จะเป็นปัญหาจากการติดเชื้อทั้งหมด

ECOG status ของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์พบว่าไม่ต่างกัน แต่การศึกษาของ Kyle และคณะ⁵ พบว่า ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะมีประวัติมะเร็งในครอบครัว โดยพบญาติสายตรงร้อยละ 42 พบ multiple myeloma ร้อยละ 2 และพบมะเร็งโรคเลือดชนิดอื่นร้อยละ 6 ซึ่งการศึกษาของเราไม่พบความเกี่ยวข้องนี้อาจจะเป็นมาจากส่วนหนึ่งไม่ได้ซักถามประวัติจากคนไข้หรือญาติ

การตรวจร่างกายแรกพบ พบว่าการศึกษาของ Kyle และคณะ⁵ พบตับโต ร้อยละ 4 ม้ามโตร้อยละ 1 และต่อมน้ำเหลืองโต ร้อยละ 1 ซึ่งการศึกษาของเราไม่พบตับและต่อมน้ำเหลืองโต แต่พบผู้ป่วย 1 รายที่มีม้ามโต ซึ่งมีภาวะ amyloidosis ร่วมด้วย

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีภาวะโลหิตจางเหมือนกัน เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดที่ตรวจพบมักจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยที่มีค่า creatinine มากกว่าเท่ากับ 2 mg/dL ประมาณร้อยละ 20 ไม่ต่างกัน ส่วนค่า calcium พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในการศึกษา

มากกว่า (ร้อยละ 33.3 เทียบกับร้อยละ 15) ซึ่งอาจจะเป็นมาจากที่ว่าผู้ป่วยมาพบแพทย์ช้า ทำให้การดำเนินของโรคเป็นมากกว่า โดยผู้ป่วยบางรายมาพบแพทย์ครั้งแรกด้วยอาการซึมซึ่งเป็นผลมาจากภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ชนิดของ monoclonal protein เหมือนกัน แต่การศึกษาของเราไม่พบ bclonal และ IgM ซึ่งอาจมาจากจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีจำนวนไม่มากพอที่จะพบ เพราะอุบัติการณ์ของ bclonal และ IgM พบน้อยมาก และผลการตรวจไขกระดูกพบว่าค่า median ของ plasma cell ไม่ต่างกันโดยพบประมาณร้อยละ 50-60

การรักษาพบว่าสูตรเคมีบำบัดสูตรแรกที่เราเลือกใช้คือ MP มากที่สุดเหมือนกัน โดยการศึกษาของ Kyle และคณะ⁵ พบร้อยละ 56 รองลงมาเป็นสูตรผสมของ alkylating agents ซึ่งต่อมากพบว่าผู้ป่วย 6 คนเกิด acute leukemia และ 9 คนเกิด myelodysplastic syndrome ตามมา หลังจากวินิจฉัย ผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตเพียงแค่ 2 เดือนเท่านั้น ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของเรา เพราะสูตรเคมีบำบัดที่เราเลือกเป็นอันดับสองจะเป็น VAD และใช้ alkylating agent น้อยมาก และจากการติดตามก็ไม่พบผู้ป่วยรายใดเกิด acute leukemia หรือ myelodysplastic syndrome ส่วนการใช้ novel agents นั้น คงต้องรอเก็บข้อมูลต่อไป

อัตราการรอดชีวิตจากการศึกษาของ Kyle และคณะ⁵ พบว่าในช่วงเวลาปี 1985-1998 อัตราการรอดชีวิต 33 เดือน โดยพบว่าน้อยกว่าการศึกษาของเราซึ่งน่าจะเป็นมาจากช่วงเวลาที่ศึกษาของเราอยู่ในช่วงที่ supportive care ทำได้มากกว่า (ปี 2002-2007) จากการศึกษาของ Shajik และคณะ¹⁸ พบว่าช่วง 10 ปีที่ผ่านมาอัตราการรอดชีวิต 44.8 เดือน ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของเรา นอกจากนี้ จากการศึกษาของ Kyle และคณะ พบว่า อายุ, plasma cell labeling index, platelet count, serum albumin และ creatinine มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต แต่จากการศึกษาของเราไม่พบว่าอายุ เพศ ค่า creatinine, serum albumin beta 2 microglobulin และ ISS มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจจะอธิบายได้จากจำนวนผู้ป่วยที่ไม่มากพอที่จะพบความแตกต่างนี้

สรุป

โรคมะเร็งไขกระดูกชนิด Multiple myeloma เป็นโรคที่มีความสำคัญ พบได้ทั้งผู้สูงอายุและอายุน้อย และมีแนวโน้มพบมากขึ้นในช่วงเวลา 7 ปีที่ผ่านมา อาการที่พบบ่อยที่สุดคืออาการปวดกระดูกและอาการซีด อัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยประมาณ 54 เดือน ซึ่งปัจจุบันมียาใหม่ๆ และการปลูกถ่ายไขกระดูกโดยใช้สเต็มเซลล์ตัวเองทำให้ผลการรักษาดีขึ้น การที่เราได้ทราบอาการ

และอาการแสดงสามารถทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่รวดเร็วขึ้น และมีผลต่อการรักษาที่ตามมา อย่างไรก็ตามควรจะมีการศึกษาประสิทธิภาพของยาใหม่ที่จะเข้ามาเพื่อเป็นแนวทางดูแลผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Barlogie B, John S, Nikhil M, Joshua E. Plasma cell myeloma. In: Lichtman MA, Beutler E, Kaushansky K, Kipps TJ, eds. *Williams Hematology*. 7th ed. United States: McGraw-Hill 2006:1501-33.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics* 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
3. Kyle RA, Rajkumar SV. Drug Therapy: Multiple Myeloma. *N Eng J Med* 2004;351:1860-73.
4. Munshi NC, Longo DL, Anderson KC. Plasma Cell Disorder. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, and Hauser SL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. United States: McGraw-Hill 2008:700-7.
5. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
6. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisolone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998;16:3832-42.
7. Alexanian R, Barlogie B, Trucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990; 33:86-9.
8. Alexanian R, Dimopoulos MA, Delasalle K, Barlogie B. Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* 1992; 80:88-90.
9. Raje N, Powles R, Kulkarni, et al. A comparison of vincristine and doxorubicin infusional chemotherapy with methylprednisolone (VAMP) with the additional of weekly cyclophosphamide (C-VAMP) as induction treatment followed by autografting in previously untreated myeloma. *Br J Haematol* 1997;97:153-60.
10. The UK Myeloma Forum Guideline Working Group. Diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 115:522-40.
11. Attal M, Harousseau J, Stoppa J, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Eng J Med* 1996; 335:91-7.
12. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Eng J Med* 2003;348:1875-83.
13. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-502.

14. Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003;4:379-98.
15. Attal M, Harousseau J, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289-94.
16. Robert O, Jeffery Z, Bhoomi M. Initial therapy of multiple myeloma patients who are not candidates for stem cell transplantation. Presented at ASH, Dec.2006:338-47.
17. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of Bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Eng J Med* 2003;348:2609-17.
18. Kumar S, Rajkumar V, Dispenzieri A, et al. Therapies Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel. *Blood* 2008;1:2516-20.

Clinical Manifestations and Treatments of Multiple Myeloma: Phramongkutklao Experience

Wirongrong Charoenpong, Wichean Mongkonsritragoon

Hematology unit Department of Internal medicine Phramongkutklao hospital, Bangkok, Thailand

Background: Multiple myeloma (MM) is the second most common hematologic malignancy after non-Hodgkin lymphoma. The prevalence is highest among elderly. The presenting symptoms are anemia, bone symptoms, renal failure, hypercalcemia and infection. The standard of care is chemotherapy and autologous stem cell transplantation. However, many patients are not fit for transplantation and treated with chemotherapy and supportive care. Although, myeloma is incurable, there are many novel therapeutic options. **Objective:** To determine the clinical manifestations, treatments and overall survival of newly diagnosed MM. **Study design:** Observational study. **Material and methods:** During January 2001 to December 2007, 57 newly diagnosed myeloma patients were enrolled. Information recorded in hematology files includes socio-demographic, co-morbidities, clinical manifestations, physical findings, laboratory findings, treatments and overall survival. **Setting:** Hematology unit, Department of Medicine, Phramongkutklao hospital. **Results:** Of 57 patients, 19.2% were younger than 50 years, and 38.5% were older than 70 years. The median age was 62 years. Anemia was the initial presentation in 77% of patients, hypercalcemia (calcium level ≥ 10 mg/dL) in 33.3%, and serum creatinine levels ≥ 2 mg/dL in 22.8%. β_2 -microglobulin levels were increased (≥ 3.5 mg/dL) in 33.2%. M-protein was found in 92.9%. Non-secretory myeloma was recognized in 7.1% of patients, whereas light-chain disease was presented in 10.7%. Conventional radiograph showed abnormalities in 85.9%. Univariate analysis revealed that age, β_2 -microglobulin level, serum creatinine, calcium, albumin and International Myeloma Working Group Staging System (ISS) did not affect survival. The median overall survival was 54 months. **Conclusion:** The incidence of multiple myeloma is increasing in Phramongkutklao hospital, not only in older but also in younger patients. Further study may reveal whether novel agents and newer approaches for transplantation will provide better outcomes in myeloma patients.

Key Words : ● Multiple myeloma ● Clinical manifestation ● Survival

J Hematol Transf Med 2008;18:207-13.

