

DRUGS

Cytarabine

Laddawan Senggunprai

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

Abstract

Cytarabine is an effective chemotherapeutic agent for the treatment various form of leukemias, particularly acute myelogenous leukemia (AML). Action of cytarabine is dependent upon intracellular phosphorylation, via cytidine kinase, to its active metabolite cytosine arabinoside triphosphate (Ara-CTP), the nucleotide responsible for the inhibition of DNA polymerase and can be incorporated in place of normal substrate of DNA synthesis, dCTP. Generally cytarabine is used in combination with an anthracycline in the treatment of AML. These regimens induce high complete response rates in newly diagnosed AML patients. However, clinical outcome is unsatisfactory, as most of the patients will eventually relapse and often with resistant disease and poor response to subsequent therapy. Efforts to improve clinical outcome for refractory or relapsed AML patients have focused on developing more effective combinations of antineoplastic agents. Several studies have shown the achievement of significant progress in the treatment, for instance the combination of topoisomerase-I inhibitor, topotecan or irinotecan, with cytarabine. Moreover high dose cytarabine therapy (HDAC) has represented a major focus of interest in AML clinical research as post-remission treatment. Many studies have demonstrated that repetitive HDAC offers substantial advantage in terms of prolonged disease free survival duration and diminished cumulative incidence of relapse, especially in subtype t(8;21) and inv(16)/t(16;16) AML patients.

Key words : cytarabine, acute myelogenous leukemia, high dose cytarabine

Cytarabine

ลัดดาวัลย์ เล็งกันไพร

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

ยา cytarabine เป็นยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวหลายชนิด โดยเฉพาะ acute myelogenous leukemia (AML) การออกฤทธิ์ของ cytarabine ต้องอาศัยกระบวนการ phosphorylation ภายในเซลล์โดยเอนไซม์ cytidine kinase เพื่อให้เกิดเป็น active metabolite คือ cytosine arabinoside triphosphate (Ara-CTP) Ara-CTP สามารถยับยั้งการทำงานของ DNA polymerase และสามารถแทรกตัวเข้าไปสลาย DNA ในกระบวนการสังเคราะห์ DNA แทนที่ dCTP ซึ่งเป็น normal substrate โดยปกติจะใช้ cytarabine ร่วมกับ anthracycline ในการรักษา AML ซึ่งให้ผลการรักษาที่ดีในระดับหนึ่ง แต่อย่างไรก็ตามมักพบการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคและการดื้อยาเกิดขึ้นในผู้ป่วย ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะเพิ่มผลสำเร็จในการรักษาผู้ป่วย AML โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory AML) และผู้ที่กลับมามีอาการของโรคอีกภายหลังจากการได้รับการรักษาแล้ว (relapsed AML) โดยการนำมียาอื่นมาใช้ร่วมกับยา cytarabine ซึ่งหลายการศึกษาให้ผลเป็นที่น่าพอใจ เช่นการนำ topotecan หรือ irinotecan ซึ่งออกฤทธิ์เป็น topoisomerase-I inhibitor มาใช้ร่วมกับ cytarabine นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา cytarabine ในขนาดสูงในการรักษาในระยะ post-remission phase เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา cytarabine ในขนาดสูงโดยการให้ยาหลาย ๆ ครั้ง (repetitive) มีผลช่วยลดอัตราการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคและเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตอยู่แบบปลอดโรค (disease free survival) ในผู้ป่วยได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วย AML subtype t(8;21) และ subtype inv(16)/t(16;16)

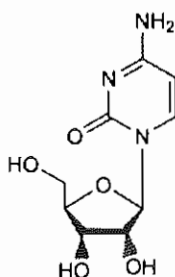
คำสำคัญ : cytarabine, acute myelogenous leukemia, high dose cytarabine

Cytarabine

Synonyms Cytosine arabinoside, Ara-C, Arabinosylcytosine

โครงสร้างทางเคมี

Cytarabine เป็นยาในกลุ่ม cytidine analogs มีชื่อทางเคมีคือ 4-amino-1- β -D-arabino-furanosyl-2(1H)-pyrimidinone molecular formula คือ $C_9H_{13}N_3O_5$



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ cytarabine

กลไกการออกฤทธิ์

เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายจะถูกเมตาบอลิซึมซึ่งเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ เกิดเป็นรูปที่สามารถออกฤทธิ์ได้คือ cytosine arabinoside triphosphate (Ara-CTP) โดยขั้นตอนในการเกิดกระบวนการเมตาบอลิซึมนี้คือ cytarabine หรือ Ara-C ถูกเปลี่ยนเป็น 5'-monophosphate nucleotide (Ara-CMP) โดยการทำงานของเอนไซม์ deoxycytidine kinase จากนั้น Ara-CMP เกิดปฏิกิริยา phosphorylation โดยการทำงานของ nucleoside monophosphate kinase ได้เป็น Ara-CDP และตามด้วยการเกิดปฏิกิริยา phosphorylation โดยเอนไซม์ nucleoside diphosphate kinase ได้เป็น Ara-CTP (รูปที่ 2)

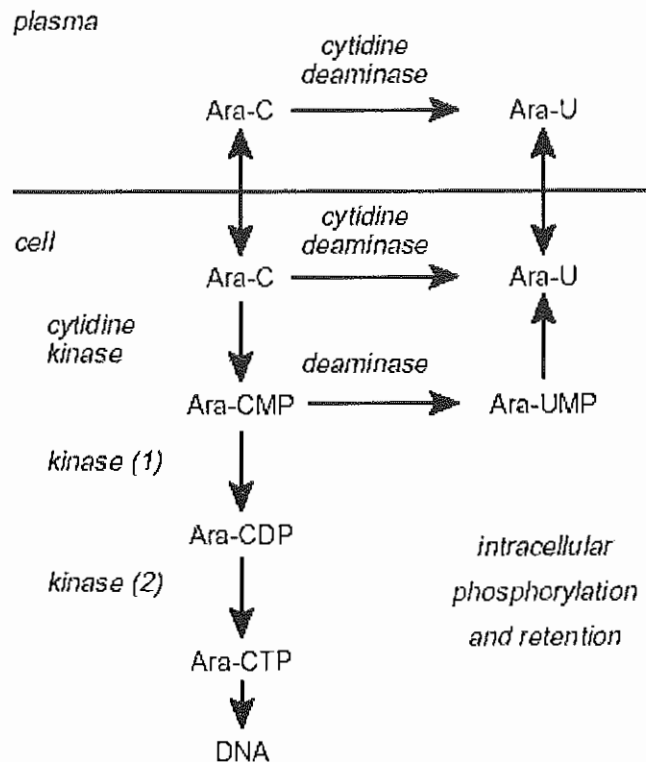
Ara-CTP ซึ่งเป็น active form สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ DNA โดยผ่านทางหลายกลไก ได้แก่

- ยับยั้งการทำงานของ α -DNA polymerase แบบ competitive inhibition โดยการแย่ง normal substrate ในการสังเคราะห์ DNA ซึ่งคือ deoxycytidine-5'-triphosphate (dCTP) ในการจับกับเอนไซม์

- ยับยั้งกระบวนการซ่อมแซม DNA
- แทรกตัว (incorporate) เข้าไปใน DNA ซึ่งก่อให้เกิดความผิดปกติในการสังเคราะห์สาย DNA เช่นเกิดการยับยั้งขั้นตอน chain elongation เป็นต้น ซึ่งเชื่อว่ากลไกนี้เป็นกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญที่สุดของยา^{1, 2}

เภสัชจลนศาสตร์

Cytarabine ถูกทำลายได้ในทางเดินอาหารเมื่อให้ยาแบบรับประทานสามารถดูดซึมได้ประมาณ 20% หรือน้อยกว่า เมื่อให้ยาแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ยามีการกระจายตัวไปทั่วร่างกายและเกิดปฏิกิริยา deamination อย่างรวดเร็ว ภายในกระแสเลือดเกิดเป็น inactive deaminated product คือ arabinosyl uracil (Ara-U) หลังจากฉีดยาเข้าได้ผิวหนังหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อพบระดับยาสูงสุดในเลือดภายใน 20-60 นาที 80% ของยาถูกขับออกจากร่างกายภายใน 24 ชั่วโมง น้อยกว่า 10% ของยาถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง การให้ยาแบบ continuous infusion พบว่ามีระดับยาอยู่ใน cerebrospinal fluid (CSF) สูงกว่าการให้ยาแบบฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ยา cytarabine มีการกำจัดแบบ biphasic elimination มี initial half-life ประมาณ 10 นาที และมี terminal half-life ประมาณ 1.5-2.5 ชั่วโมง การฉีดยา liposome cytarabine ซึ่งเป็นรูปแบบยาออกฤทธิ์เน้นใช้สำหรับการรักษา lymphomatous meningitis เข้าในช่องเยื่อหุ้มไขสันหลัง (intrathecal) พบว่ามีระดับยาสูงสุดอยู่ใน lumbar sac และ ventricle ต่างๆ ภายใน 5 ชั่วโมงหลังจากให้ยา และยามี terminal half-life อยู่ยาวนานหลายวัน^{1, 3, 4}



รูปที่ 2 Metabolic pathways of cytarabine⁵

กลไกการเกิดการดื้อต่อยา cytarabine

มีการศึกษากันอย่างแพร่หลายถึงกลไกการเกิดการดื้อยาของเซลล์มะเร็งต่อยา cytarabine กลไกเหล่านี้ได้แก่

1. เซลล์มะเร็งขาดเอนไซม์ deoxycytidine kinase ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน cytarabine ไปเป็น Ara-CMP จึงไม่มีการบวนการเมตาบอลิซึมให้เกิด Ara-CTP ซึ่งเป็น active product เกิดขึ้น

2. เซลล์มะเร็งมีการสร้าง dCTP เพิ่มขึ้น โดยการเพิ่ม activity ของเอนไซม์ CTP synthase เมื่อมี dCTP เพิ่มมากขึ้นทำให้สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ Ara-CTP ต่อเอนไซม์ α -DNA polymerase ดังนั้นกระบวนการสังเคราะห์ DNA จึงสามารถดำเนินต่อไปได้

3. เซลล์มะเร็งมีการเพิ่ม activity ของเอนไซม์ cytidine deaminase ทำให้ cytarabine ถูก

เปลี่ยนเป็น inactive product Ara-U มากขึ้น

4. มีการลดความสามารถในการจับกับ DNA polymerase ของ Ara-CTP^{2,6}

ข้อบ่งใช้ทางคลินิก

Cytarabine เป็นยาสำหรับใช้ในการรักษาโรคมะเร็งของระบบเลือด (hematologic malignancies) หลายชนิดได้แก่

- Acute myelogenous leukemia
- Meningeal leukemia
- non-Hodgkin's lymphoma
- Acute lymphoblastic leukemia
- Chronic myelogenous leukemia

สำหรับใน solid tumors ต่างๆ พบว่ามักจะใช้ cytarabine ไม่ค่อยได้ผล โดยเฉพาะเมื่อให้ยาเพียงตัวเดียว^{4,6}

วิธีการบริหารยาและขนาดยาในการรักษา

ยา cytarabine injection มักนิยมให้แก่ผู้ป่วยด้วยวิธี IV infusion โดยการเจือจางยาด้วยสารละลาย 5% dextrose หรือ normal saline ปริมาณ 50 มิลลิลิตรหรือมากกว่า และระยะเวลาในการให้ยาคือ 30 นาทีขึ้นไป สำหรับยา cytarabine ในขนาดสูงควรนำยามาละลายในสารละลาย 5% dextrose หรือ normal saline ปริมาณ 250-500 มิลลิลิตร และให้ยาเป็นระยะเวลานาน 1-3 ชั่วโมง นอกจากการให้ยาโดยวิธี IV infusion แล้วยังสามารถให้ยาโดยวิธีการฉีดแบบ SC, intrathecal และ intraperitoneally สำหรับขนาดยาในการรักษาโดยทั่วไปของ cytarabine injection ได้แก่

- 60-200 mg/m²/day โดยวิธี continuous IV infusion 5-10 วันติดต่อกัน
- 100 mg/m² IV or SC วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 5 วัน โดยให้ยาทุก ๆ 28 วัน
- 10-30 mg/m² intrathecal 3 ครั้งต่อสัปดาห์
- 1,000-3,000 mg/m² IV over a period of 1 to 3 hours ทุก ๆ 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 3-6 วัน
- 10 mg/m² SC ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 15-21 วัน⁴

อาการข้างเคียง

Cytarabine ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงในหลายระบบ²⁻⁵ onset ของการเกิดอาการข้างเคียงต่างๆ แสดงในตารางที่ 1

1. ระบบเลือด

Cytarabine มีฤทธิ์เป็น potent myelo-suppressive agent ทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้แก่ leucopenia และ thrombocytopenia ซึ่งพบค่อนข้างบ่อย และพบภาวะโลหิตจางเกิดขึ้นบ้าง

พบ myelosuppression เกิดขึ้นภายใน 4-12 วัน หลังจากได้รับยา และสามารถ recovery ได้ภายใน 2-3 สัปดาห์ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องติดตามผล blood count ของผู้ป่วยในระหว่างที่ได้รับยา cytarabine เสมอก่อนจะให้ยาใน course ต่อไป

2. ระบบทางเดินอาหาร

อาการข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งเป็นอาการที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ และสามารถป้องกันได้ด้วยยาแก้ อาเจียน, เบื่ออาหาร, ท้องเสีย, metallic taste, ช่องปากอักเสบและเป็นแผล, กระเพาะอาหารอักเสบ, ตับอ่อนอักเสบ, แผลในช่องทางเดินอาหาร

3. ผิวหนัง

พบการเกิดอาการข้างเคียงทางผิวหนังได้บ่อย ซึ่งได้แก่ erythema, skin ulceration, alopecia, pruritis, urticaria และ cellulitis

4. ตับ

อาการข้างเคียงเกี่ยวกับตับได้แก่ การทำงานของตับผิดปกติ มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณเอนไซม์ในตับ และเกิดภาวะ hyperbilirubinemia

5. ระบบประสาท

ในผู้ที่ได้รับยา cytarabine ในขนาดสูงพบว่า มีอุบัติการณ์ของการเกิดอาการข้างเคียงทางระบบประสาทประมาณ 16%-40% อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นมักเกิดขึ้นกับสมองส่วน cerebellar ได้แก่ สับสน, ataxia, nystagmus, slurred speech เป็นต้น พบว่าอาการจะเกิดในช่วงวันที่ 4-5 ของการรักษา และจะค่อยๆ พ้นคืนในอีก 4-7 วันต่อมา แต่ในผู้ป่วยบางคนพบว่าอาการทางระบบประสาทไม่สามารถฟื้นคืนกลับมาได้ ความรุนแรงของอาการข้างเคียงทางระบบประสาทมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ อายุของผู้ป่วย เพศ การทำงานของตับและไต อาการข้างเคียงอื่นๆทางระบบประสาทที่พบน้อย ได้แก่ peripheral and sensory neuropathies, brachial plexopathy, bilateral rectus muscle palsy, parkinsonism, dizziness, seizures และ headache

6. ระบบหายใจ

อาการข้างเคียงเกี่ยวกับระบบหายใจได้แก่ respiratory distress syndrome, sore throat, esophageal ulceration, esophagitis, pulmonary edema

7. ระบบไหลเวียนเลือด

อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้แก่ cardiomegaly, pericarditis และ thrombophlebitis

8. ไต

อาการข้างเคียงที่พบได้แก่ urinary retention, hyperuricemia

9. ตา

ยา cytarabine ทำให้เกิดอาการข้างเคียงเกี่ยวกับตาได้แก่ conjunctivitis, keratitis ซึ่งสามารถป้องกันได้ด้วยการใช้ยาหยอดตา glucocorticoid และทำให้เกิด photophobia

10. อื่น ๆ

อาการข้างเคียงอื่นๆที่พบซึ่งเรียกว่า "Ara-C syndrome" ได้แก่ อาการปวดกระดูกและกล้ามเนื้อ, เจ็บหน้าอก, เป็นไข้, อ่อนเพลีย, ตาแดงและผื่นที่ผิวหนัง อาการเหล่านี้มักจะเกิดขึ้นหลังจากได้รับยา

6-12 ชั่วโมงและตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids

ปฏิกิริยากับยาอื่น

1. การใช้ยา cytarabine ร่วมกับยาที่เป็นพิษต่อไต (nephrotoxic drugs) มีผลลดการกำจัด Ara-CTP ออกจากร่างกายทำให้เพิ่มโอกาสที่จะเกิดอาการพิษจากการใช้ cytarabine

2. Cytarabine มีผลลดการดูดซึมของ oral quinolones และ digoxin

3. Cytarabine มีผลลดประสิทธิภาพของยา flucytosine เนื่องจากยับยั้งการ uptake ยา flucytosine ของเซลล์⁴

ตารางที่ 1 Onset ของการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา cytarabine^{4, 5, 7-14}

Organ site	Side effect	Onset
Hematologic	Myelosuppression	E
Gastrointestinal	Nausea and vomiting	I
	Diarrhea	E
	Stomatitis	E
	Abdominal pain	E
Dermatology / skin	Rash	E
	Alopecia	E
Hepatic	Elevated liver function tests	E
	Hepatotoxicity	E
Central nervous system	Cerebellar toxicity	I to E
	Seizures	I
	Peripheral neuropathy	E
Respiratory	Respiratory distress syndrome	I
	Pulmonary edema	E
Ocular	Conjunctivitis	E
Reproductive	Infertility	L
Others	Ara-C syndrome	I
	Fever	I to E

I: immediate onset (hours to days), E: early onset (days to weeks), L: late onset (months to years)

ผลการศึกษาทางคลินิก

1. การใช้ cytarabine ในผู้ป่วย acute myelogenous leukemia

Acute myelogenous leukemia หรือ acute myeloid leukemia (AML) หรือ acute nonlymphocytic leukemia (ANLL) คือโรคมะเร็งทางระบบเลือดชนิดหนึ่งซึ่งพบ immature blood-forming cell จำนวนมากอยู่ในเลือดและไขกระดูก เซลล์เหล่านี้จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นเม็ดเลือดขาวชนิด granulocyte และ monocyte ซึ่งจะเพิ่มจำนวนขึ้นอย่างมากมายเรียกว่า leukemic blasts แต่เป็นเซลล์ที่ไม่สมบูรณ์และไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ และรบกวนกระบวนการสังเคราะห์เซลล์ที่ปกติ

Cytarabine เป็น first-line chemotherapeutic agent ในการรักษา AML ออกฤทธิ์เป็น S-phase specific drug โดยทั่วไปมักนำมาใช้ร่วมกับ anthracycline (daunorubicin hydrochloride หรือ idarubicin hydrochloride) นอกจากยา cytarabine จะถูกนำมาใช้เพื่อกำจัดเซลล์มะเร็ง (remission) ซึ่งเป็นการให้ยาในช่วงแรกของการรักษาที่เรียกว่า induction regimen แล้ว ยา cytarabine ยังมีประสิทธิภาพดีในช่วงของ consolidation therapy ซึ่งเป็นการรักษาเพื่อกำจัด leukemic cell ที่ยังหลงเหลืออยู่และเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) และในช่วง maintenance therapy ด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่ายา cytarabine จะมีประสิทธิภาพดีแต่ปัญหาที่มักจะพบเสมอในการรักษาผู้ป่วยคือ การเกิด early disease recurrence และปัญหาการเกิดการดื้อต่อยา¹⁵⁻¹⁷ จึงทำให้มีการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาเกี่ยวกับการนำ cytarabine มาใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นๆ ในการรักษา AML โดยเฉพาะ relapsed และ refractory AML ซึ่งมักจะได้ผลในการรักษาค่อนข้างต่ำ relapsed AML หมายถึงผู้ป่วยที่กลับมามีอาการของโรคอีกภายหลังจากการได้รับการรักษาแล้ว ส่วน refractory AML หมายถึงผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา การนำยามาใช้ร่วมกันนี้หวังผลเพื่อ

เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา เพิ่ม complete remission rate และลดอัตราการเกิดการดื้อต่อยาของเซลล์มะเร็ง

มีการศึกษาทางคลินิกในระยะ Phase I/II เสนอรายงานในปี 2004 ว่าได้ทำการศึกษาผลของการใช้ยา topotecan ซึ่งออกฤทธิ์เป็น topoisomerase-I inhibitor ร่วมกับ cytarabine ในผู้ป่วย relapsed or newly diagnosed myelodysplastic syndrome (MDS) และ chronic myelomonocytic leukemia (CMML) และ relapsed AML มีผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษา 21 คน (11 คนเป็น AML และ 10 คนเป็น MDS/CMML) ผู้ป่วยแต่ละคนได้รับการรักษาตาม regimen ดังนี้ 1.25 mg/m² topotecan โดยให้แบบ continuous intravenous infusion ทุกวันเป็นเวลา 5 วัน และ 1.0 g/m² cytarabine โดยให้แบบ infusion เป็นระยะเวลา 2 ชั่วโมง ทุกวัน เป็นเวลา 5 วัน รอบของการให้ยาซ้ำคือ 28 วัน ผู้ป่วยได้รับการให้ยาซ้ำทั้งหมด 37 รอบ ผลการศึกษาพบว่า non-hematological side effect ที่พบมากที่สุดคือ อาการไข้ ซึ่งพบในผู้ป่วย 17 ราย (89%) ไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากอาการพิษจากยา แต่มีผู้ป่วย 2 รายเสียชีวิตภายใน 1 เดือนหลังเข้าร่วมในการศึกษาเนื่องจากการดำเนินไปของโรค ในการศึกษาพบ complete remission ในผู้ป่วย 7 ราย (33%) ซึ่งเป็นผู้ป่วย AML 4 ราย, พบ partial remission ในผู้ป่วย 8 ราย (38%), ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของโรค 2 ราย (10%) และพบว่ามี การดำเนินไปของโรคเพิ่มขึ้นในผู้ป่วย 4 ราย (19%) ผลสรุปค่า median remission duration ของผู้ป่วย AML อยู่ที่ 11 สัปดาห์ (2-49 สัปดาห์) และ survival time ของผู้ป่วยอยู่ที่ 32 สัปดาห์ (2-119 สัปดาห์) การศึกษานี้สรุปผลว่า topotecan สามารถนำมาใช้ร่วมกับ cytarabine เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย AML และสามารถนำมาใช้ได้กับผู้ป่วยอายุ 60 ปีหรือมากกว่าเพราะค่อนข้างปลอดภัย¹⁸

ในปี 2005 มีรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา irinotecan ซึ่งออกฤทธิ์เป็น topoisomerase-I inhibitor เช่นเดียวกับยา topotecan ถึงประสิทธิภาพในการนำมาใช้ร่วมกับ cytarabine ซึ่งก่อนที่จะมี

การศึกษาทางคลินิกคณะผู้วิจัยได้มีการศึกษาแบบ *in vitro* ถึงผลของการใช้ยา irinotecan ร่วมกับ cytarabine ใน human AML cell line และพบว่ายา ทั้ง 2 ชนิดออกฤทธิ์เสริมกันในการกำจัดเซลล์มะเร็ง ในการศึกษาทางคลินิกได้มีการนำยา irinotecan มาใช้ร่วมกับ cytarabine ในผู้ป่วยที่เกิด refractory or relapsed AML หลังจากได้รับการรักษาด้วย high dose cytarabine และ anthracycline chemotherapy จำนวน 14 ราย ผู้ป่วยจะได้รับ irinotecan ในขนาดยา เริ่มต้นที่ 5 mg/m² แบบ intravenous infusion (over 90 min) วันละครึ่งเป็นระยะเวลา 5 วัน หลังจาก ได้รับ irinotecan เป็นเวลา 12 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะได้รับ ยา cytarabine ในขนาด 1 g/m² intravenous infusion (over 60 min) ขนาดยาสูงสุดของ irinotecan คือ 30 mg/m² ในการศึกษาครั้งนี้ได้มีการ เก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยเพื่อทำการวิเคราะห์ pharmacokinetics และ pharmacodynamic effects ของยาด้วย ผลการศึกษาพบ complete remission ในผู้ป่วย 2 ราย การศึกษานี้สรุปผลว่า irinotecan สามารถนำมาใช้ร่วมกับ cytarabine ได้อย่างปลอดภัย และช่วยเสริมฤทธิ์กันในการรักษา relapsed or refractory AML¹⁹

มีอีกชนิดหนึ่งที่มีรายงานการศึกษาออกมา ในปี 2005 ถึงประสิทธิภาพในการนำมาใช้ร่วมกับ cytarabine เพื่อรักษา relapsed และ refractory AML คือ clofarabine หรือ 2-chloro-2'-fluoro-deoxy-9-beta-D-arabinofuranosyladenine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม second generation nucleoside analog ยา clofarabine ออกฤทธิ์เป็น potent inhibitor of ribonucleotide reductase การศึกษานี้เป็นการศึกษา ทางคลินิกในระยะ phase I/II มีผู้ป่วยเข้าร่วมการ ศึกษา 32 ราย ขนาดยาที่ให้แก่ผู้ป่วยคือ clofarabine 40 mg/m² intravenous infusion (over 1 hr) และ หลังจากได้รับยา clofarabine 4 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะได้รับ cytarabine ขนาด 1 g/m² intravenous infusion (over 2 hr) ผู้ป่วยได้รับยาทั้ง 2 ชนิดนี้เป็นระยะเวลา 5 วัน ผลการศึกษาพบ complete remission ในผู้ป่วย 7 ราย (22%) และพบ complete remission with incomplete platelet recovery ในผู้ป่วย 5 ราย

(16%) ค่า overall response rate คือ 38% มีผู้ป่วย 3 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา การศึกษานี้สรุป ผลว่า clofarabine มีผลช่วยเพิ่มการสะสมของ Ara-CTP ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ของ cytarabine จึง มีผลเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา และสามารถให้ clofarabine ร่วมกับ cytarabine ได้อย่างปลอดภัย²⁰

นอกจากการใช้ยา 2 ชนิดร่วมกันในการรักษา AML ยังมีการศึกษาแบบ multicenter phase III ซึ่ง รายงานในปี 2004 ทำการศึกษาผลของการใช้ยา 3 ชนิดร่วมกันในการรักษา AML ได้แก่ cladribine, daunorubicin และ cytarabine ในการศึกษาแบ่งกลุ่ม ผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 (n=200) ได้รับยา daunorubicin + cytarabine + cladribine และกลุ่มที่ 2 (n=200) ซึ่งได้รับยา daunorubicin + cytarabine ขนาดยาที่ได้รับและเวลาในการให้ยา สำหรับยาแต่ละตัวคือ daunorubicin เท่ากับ 60 mg/m²/day วันที่ 1-3, cytarabine เท่ากับ 200 mg/m²/day วันที่ 1-7 และ cladribine เท่ากับ 5 mg/m²/day ในวันที่ 1-5 ผลการศึกษาพบว่าใน กลุ่มที่ได้รับยา 3 ชนิดมี complete remission rate 64% ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา 2 ชนิดซึ่งมี complete remission เท่ากับ 47% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การเกิดพิษจากยาเท่ากันในทั้งสองกลุ่ม ค่าความ น่าจะเป็นของการมีระยะเวลาของ 3-year leukemia-free survival (LFS) สำหรับผู้ป่วยกลุ่มแรกคือ 43% และสำหรับกลุ่มที่สองคือ 34% และในผู้ป่วยที่อายุ มากกว่า 40 ปีพบว่ากลุ่มผู้ได้รับยา 3 ชนิดมี LFS ที่สูงกว่ากลุ่มผู้ได้รับยา 2 ชนิดอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ การศึกษานี้สรุปว่าการใช้ยา cladribine ร่วมกับยา daunorubicin และ cytarabine ในการรักษา AML มีผลเพิ่ม complete remission rate และเพิ่ม survival ของผู้ป่วยได้²¹

2. การใช้ยา cytarabine ขนาดสูง (high dose cytarabine) ในการรักษา AML

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา cytarabine และ anthracycline ในช่วง induction therapy ของ ผู้ป่วย AML ซึ่งมีอายุน้อยกว่า 60 ปี พบว่ามี complete remission rate 70-80% อย่างไรก็ตาม

ผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคสูง ถ้าไม่ได้รับการรักษาต่อเนื่องในช่วง consolidation phase ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่า post-remission therapy หรือการรักษาในช่วง consolidation phase มีความสำคัญอย่างมากในการรักษาผู้ป่วย AML²²⁻²⁴ มีการศึกษาพบว่าการใช้ standard dose chemotherapy สำหรับ consolidation phase ทำให้ผู้ป่วย AML เพียง 25% ที่ยังคงสภาพ complete remission ไว้ได้^{25,26} ด้วยเหตุนี้จึงมีความพยายามที่จะใช้การรักษาแบบอื่นในช่วง post-remission เช่นการปลูกถ่ายไขกระดูก แต่เนื่องจากวิธีนี้สามารถใช้ได้ผลในผู้ป่วยอายุน้อยและยังมีข้อจำกัดอีกมาก จึงยังไม่เป็นที่นิยมใช้มากนัก^{27,28} อีกทางเลือกหนึ่งซึ่งมีผู้สนใจทำการศึกษาคือการใช้ high dose cytarabine (HDAC) ในการรักษาผู้ป่วย AML ในช่วง consolidation phase²⁹⁻³¹ ซึ่งหลายการศึกษาให้ผลเป็นที่น่าพอใจ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการตอบสนองในการรักษาด้วย HDAC คือ cytogenetic subtype ของผู้ป่วย AML³²

สามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วย AML ออกเป็น subtype ต่างๆ ตามลักษณะความผิดปกติของยีนของเซลล์มะเร็ง (cytogenetic abnormality) ซึ่งการทราบ cytogenetic subtype ของผู้ป่วยมีประโยชน์ในการนำมาใช้คาดการณ์ในการตอบสนองต่อการรักษาและการดำเนินไปของโรคได้ cytogenetic subtype ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย AML ได้แก่ subtype t(8;21)(q22;q22) คือกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด reciprocal translocation ของยีนใน chromosome 8 และ 21 พบประมาณ 5-12% ของผู้ป่วย AML, subtype inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) คือกลุ่มที่มีการเกิด inversion และ translocation ของ chromosome 16 พบได้ประมาณ 10-12% ของ AML และมักพบในผู้ป่วยอายุน้อย, subtype t(15;17)(q22;q12) คือกลุ่มที่พบการ fusion ของ retinoic acid receptor alpha gene (RARA) บน chromosome 17 กับ PML gene บน chromosome 15 เกิดการฟอร์มเป็น PML/RARA gene และ subtype ที่เกิดความผิดปกติบน chromosome 11q23 พบประมาณ 5-6% ของผู้ป่วย AML³³⁻³⁷ ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย HDAC คือ

subtype t(8;21)(q22;q22) และ inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)³²

ในปี 1999 Byrd และคณะได้รายงานผลการศึกษาของ The Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (กลุ่มผู้วิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับโรคมะเร็งในระดับนานาชาติ) ถึงผลการรักษาผู้ป่วย AML subtype t(8;21)(q22;q22) ที่อายุน้อยกว่า 60 ปีในช่วง consolidation therapy ด้วย one cycle HDAC เปรียบเทียบกับ repetitive cycle HDAC (3 cycle หรือมากกว่า) โดยในช่วง induction therapy ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาเหมือนกันและมี complete remission เกิดขึ้น ผู้เข้าร่วมในการศึกษามี 50 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับ 1 cycle HDAC จำนวน 29 รายและอีก 21 รายได้รับ ≥ 3 cycle HDAC ในกลุ่มที่ได้รับ 1 cycle HDAC จะได้รับยาใน cycle ต่อมาเป็น cyclophosphamide / etoposide และ mitoxantrone / diaziquone with or without filgrastim ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ≥ 3 cycle HDAC มี 5-year disease-free survival และ overall survival แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับ 1 cycle HDAC ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 2

การศึกษานี้สรุปผลว่าผู้ป่วย AML subtype t(8;21)(q22;q22) ที่ได้รับการรักษาในช่วง post-remission หรือ consolidation therapy ด้วยการให้ยา HDAC ซ้ำในหลายๆ dose (repetitive HDAC) มี disease-free survival และ overall survival ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วย subtype เดียวกันที่ได้รับ 1 cycle HDAC³⁸ นอกจากนี้รูปแบบการศึกษานี้ได้ถูกนำมาทำการศึกษาในผู้ป่วย AML subtype inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22) ซึ่งรายงานผลการศึกษาในปี 2004 โดย Byrd และคณะ การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วม 48 รายซึ่งมีอายุน้อยกว่า 60 ปี ผู้ป่วย 28 รายได้รับ 3-4 cycle HDAC และอีก 21 รายได้รับ 1 cycle HDAC ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ที่ได้รับ repetitive HDAC มี อัตราการเกิดเป็นซ้ำ (CIR; cumulative incidence of relapse) เท่ากับ 43% ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มผู้ที่ได้รับ 1 cycle HDAC

ซึ่งมีค่าเท่ากับ 70% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่า relapse-free survival (RFS) ในผู้ที่ได้รับ repetitive HDAC มีแนวโน้มที่จะมีค่าสูงกว่า แต่อย่างไรก็ตามพบว่า overall survival ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าไม่แตกต่างกัน การวิเคราะห์ข้อมูลของ CIR และ RFS โดยใช้สถิติ survival analysis ตามวิธีของ Kaplan-Meier ได้ผลดังกราฟในรูปที่ 3 และ 4 การศึกษาครั้งนี้สรุปผลว่าการรักษาผู้ป่วย AML ในช่วง consolidation therapy ด้วยการใช้ repetitive HDAC สามารถลดอัตราการเกิดเป็นซ้ำและมีประสิทธิภาพดีกว่า regimen ที่ให้ HDAC เพียง 1 ครั้งและตามด้วย alternative therapy ที่ไม่มี cytarabine³⁹ ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้อง

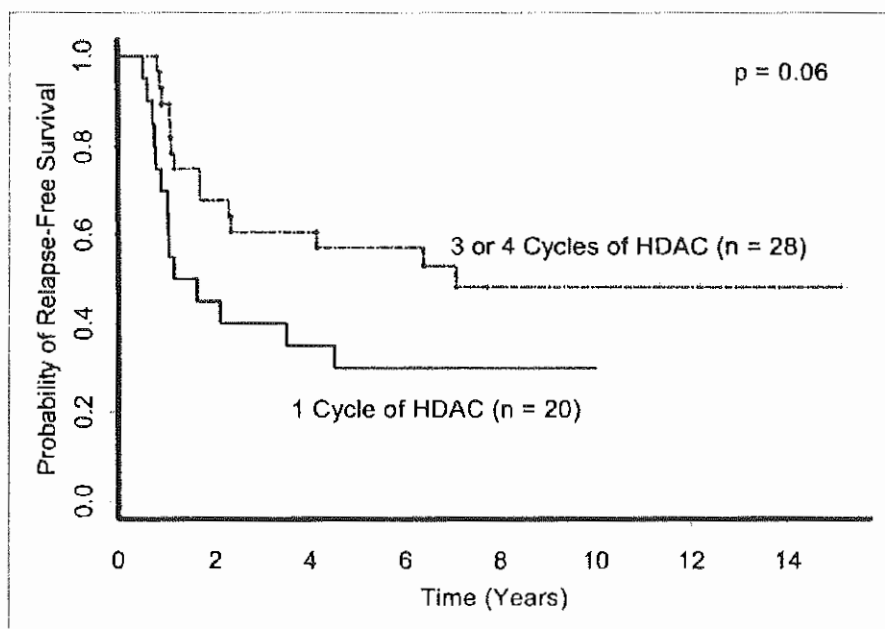
กับรายงานของ Tosi และคณะ⁴⁰ ที่กล่าวไว้ว่า inv(16)/t(16;16) blast cell มีความไวต่อ cytarabine เพิ่มมากขึ้นและ cytarabine เข้าสู่ DNA ของ blast cell ได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Braess และคณะ⁴¹ พบว่า leukemia blast ในผู้ป่วย inv(16)/t(16;16) AML มี high proliferation rate ซึ่งสอดคล้องกับการเพิ่มการ uptake ยา cytarabine เข้าสู่ DNA และเซลล์มีความไวต่อยา cytarabine มากขึ้น ทั้งนี้เนื่องจาก cytarabine เป็นยาประเภท S-phase specific drug ออกฤทธิ์ได้ดีขณะที่เซลล์มีการสังเคราะห์ DNA เตรียมไว้สำหรับการแบ่งเซลล์ ดังนั้นจึงไม่สามารถใช้ยาชนิดอื่นทดแทน cytarabine ในการรักษาผู้ป่วย inv(16)/t(16;16) AML ได้

ตารางที่ 2 Treatment outcome of t(8;21)(q22;q22) patients by number of high dose cytarabine treatments³⁸

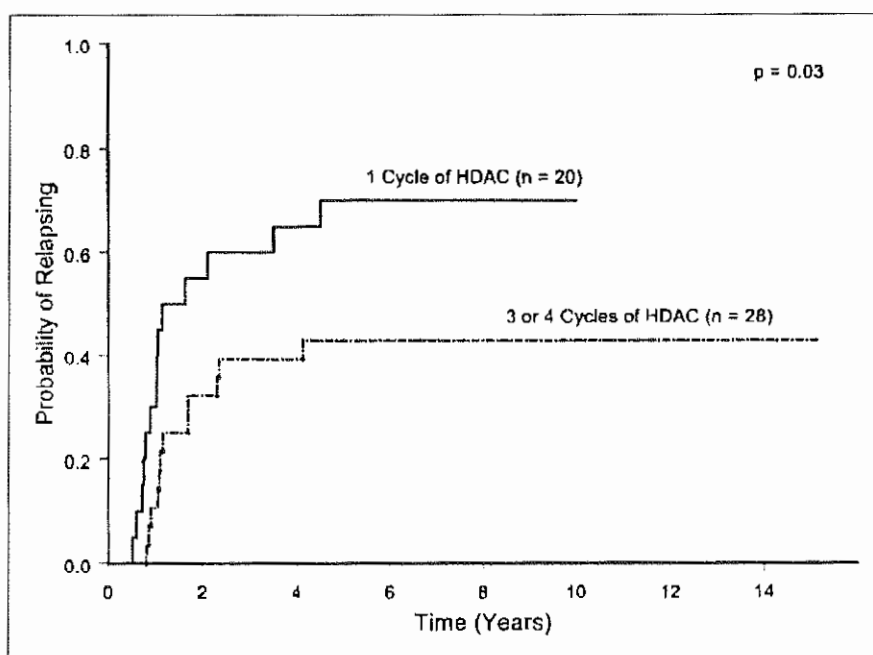
Treatment outcome measure	High dose cytarabine		p
	One cycle	≥ 3 cycles	
Patients with AML relapse			
Number	18	4	0.004
%	62	19	
Median remission duration (months)	10.5	>35	0.03
5-Year disease-free survival (%)	38	71	
95% confidence interval	19-62	44-89	
Median overall survival (months)	24.3	>43	0.04
5-Year overall survival (%)	44	76	
95% confidence interval	23-67	48-92	
Median follow-up (years)	4.7	5.6	

อย่างไรก็ตามการใช้ repetitive HDAC มีข้อจำกัดคือใช้ได้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า การใช้ regimen นี้ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีทำให้เกิดอาการพิษต่อระบบประสาทที่รุนแรง⁴² ด้วยเหตุนี้จึง

มีผู้รายงานการใช้ intermediate dose cytarabine (2 x 1 g/m² IV day 1, 3 และ 5) สำหรับ consolidation therapy ในผู้ป่วยกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี ซึ่งเป็นขนาดยาที่ค่อนข้างปลอดภัยและได้ผลการรักษาที่ดี⁴³



รูปที่ 3 ค่าความน่าจะเป็นของการเกิด relapse-free survival ในผู้ป่วยที่ได้รับ 1 cycle HDAC เปรียบเทียบกับ 3-4 cycle HDAC³⁹



รูปที่ 4 ค่าความน่าจะเป็นของการเกิดการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ในผู้ป่วยที่ได้รับ 1 cycle HDAC เปรียบเทียบกับ 3-4 cycle HDAC³⁹