

ประสิทธิภาพของยา Arsenic trioxide (As_2O_3) ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด Acute promyelocytic leukemia (APL) รายใหม่: ผลการรักษาในช่วง 10 ปี

สมชาย วงศ์ขันธ์, ปิติ อินทหพันธ์
กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น

Efficacy of Arsenic Trioxide in the Treatment of Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A 10-year Period Outcome

Somchai Wongkantee, Piti Inthaphan
Department of Internal Medicine, Khon Kaen Hospital

หลักการและวัตถุประสงค์: Acute promyelocytic leukemia (APL) เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่พบว่ามีเซลล์ชนิด promyelocytes จำนวนมากและไม่มีภาวะเจริญเป็นเม็ดเลือดขาวที่สมบูรณ์ All-trans retinoic acid (ATRA) ร่วมกับยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาแบบมาตรฐานของ APL โดยมีอัตราการเกิดโรคสงบร้อยละ 80 ส่วน arsenic trioxide (As_2O_3) เป็นยาที่สามารถใช้เป็นทางเลือกสำหรับการรักษา APL ในรายที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยหรือเกิดซ้ำ การศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยาทั้งสองสูตรยังมีอยู่อย่างจำกัดซึ่งเป็นวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยรวบรวมผู้ป่วยโรค APL ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยที่โรงพยาบาลขอนแก่นระหว่างเดือนมิถุนายน 2545 ถึงพฤษภาคม 2555 ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามชนิดยาที่ได้รับการรักษาคือ As_2O_3 หรือ ATRA ร่วมกับ Idarubicin ผลการศึกษาหลักคือการเปรียบเทียบอัตราการเกิดโรคสงบระหว่างการรักษาด้วยยาทั้งสองกลุ่ม

ผลการศึกษา: ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 45 รายที่รักษาด้วย ATRA ร่วมกับ Idarubicin และ 16 รายที่รักษาด้วย As_2O_3 อัตราการเกิดโรคสงบในกลุ่ม ATRA ร่วมกับ Idarubicin คือ ร้อยละ 84 (ผู้ป่วยจำนวน 38 ราย) และในกลุ่ม As_2O_3 คือ ร้อยละ 81 (ผู้ป่วยจำนวน 13 ราย) ($p=0.713$) ระยะเวลาการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหลังโรคสงบในเวลา 2 ปี ในกลุ่มที่ได้รับยา As_2O_3 และในกลุ่มที่ได้รับยา ATRA ร่วมกับ Idarubicin คิดเป็น 8 และ 9 เดือน ตามลำดับ

Background and Objective: Acute promyelocytic leukemia (APL) is characterized by hyperproliferation of promyelocytes along with arrest of further maturation. All-trans retinoic acid (ATRA) plus chemotherapy is the standard treatment for APL with more than 80% remission rate. Arsenic trioxide (As_2O_3) is an alternative treatment for APL in both new and relapsed APL cases. Head to head comparison data between these two treatment regimen are limited. This study aimed to compare the effectiveness of both treatment regimens for APL.

Methods: We conducted a retrospective study of all newly diagnosed APL cases at Khon Kaen Hospital from June 2002 through May 2012. Eligible patients were divided into two groups; ATRA plus Idarubicin or arsenic trioxide. The study was to evaluate whether the complete remission between both groups were not different.

Results: During the study period, there were 45 patients treated with ATRA plus Idarubicin and 16 patients treated with arsenic trioxide. The complete remission rate was 84% (38 patients) in ATRA plus chemotherapy group and 81% (13 patients) in arsenic trioxide group. The two-year disease-free survival (DFS) rate was 71% in the ATRA plus chemotherapy group and 69% in the arsenic trioxide group. The two-year relapse was 9 months in the ATRA plus chemotherapy group and 8 months in the arsenic trioxide group. The overall survival duration was 27 months in the ATRA plus chemotherapy group and 26 months in

($p = 0.804$) ส่วนระยะเวลาการมีชีวิตรอดหลังโรคสงบโดยติดตามตามการรักษา 3 ปี (3-yr follow-up median overall survival) ในกลุ่มที่ได้รับยา As_2O_3 และในกลุ่มที่ได้รับยา ATRA ร่วมกับ Idarubicin คิดเป็น 26 เดือนและ 27 เดือนตามลำดับ ($p = 0.834$)

สรุป: As_2O_3 มีประสิทธิภาพการรักษาไม่แตกต่างจากการรักษาด้วย ATRA ร่วมกับ Idarubicin ในผู้ป่วยโรค APL ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัย

คำสำคัญ: การรักษา, มะเร็งเม็ดเลือดขาว, การรอดชีวิต, การเกิดโรคสงบ

ศรีนครินทร์เวชสาร 2559; 31(5): 252-5. • Srinagarind Med J 2016; 31(5): 252-5.

บทนำ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวมีอุบัติการณ์ร้อยละ 3 ของมะเร็งทั้งหมดในประเทศไทย โดยแต่ละปีจะมีผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 255,932 ราย และเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับแปดในเพศชายและอันดับสิบในเพศหญิง^{1, 2} โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด Acute promyelocytic leukemia (APL) เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่งของมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดไม่อิลลอยด์ ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา All-trans retinoic acid (ATRA) และยาเคมีบำบัดสูตรพื้นฐานได้ดีมาก^{3, 4} มีอัตราการหายจากโรคสูง^{5, 6} แต่อย่างไรก็ตาม ATRA มีราคาค่อนข้างแพง

Arsenic trioxide (As_2O_3) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการใช้รักษา APL ได้เช่นกัน โดยหากใช้ร่วมกับ ATRA จะทำให้เกิด complete remission ได้ถึงร้อยละ 93.4-100⁷⁻⁹ นอกจากนี้ ยังพบว่าการรักษาผู้ป่วย APL รายใหม่ชาวจีนด้วย As_2O_3 มีอัตราการหายขาดร้อยละ 73.3 (ผู้ป่วย 22 ราย จากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา 30 ราย)¹⁰ การศึกษานี้ ต้องการศึกษาระยะเปรียบเทียบผลการรักษา APL ด้วยยา ATRA และ As_2O_3

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น APL ที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลขอนแก่น ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน 2545 ถึง 31 พฤษภาคม 2555 ที่มีอายุระหว่าง 15-70 ปี ได้รับการรักษาด้วย As_2O_3 หรือ ATRA ร่วมกับ Idarubicin โดยมีระดับ Eastern Cooperative Oncology Group ที่ 0-2 ผู้ป่วยที่มีลักษณะใดลักษณะหนึ่งต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการศึกษา ได้แก่ 1) มีภาวะติดเชื้อ 2) ตั้งครรภ์ 3) ติดเชื้อ HIV 4) ผู้ป่วยที่ทนต่อผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดไม่ได้ หรือ 5) ผู้ป่วยที่สืบค้นไม่พบเวชระเบียน

the arsenic trioxide group after three years of follow-up.

Conclusions : Arsenic trioxide treatment is not different from ATRA plus Idarubicin for newly diagnosed APL in terms of complete remission rate.

Keywords: treatment, leukemia, survival, remission

ผู้วิจัยจะบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลการรักษาและผลการรักษาของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาโดยศึกษาจากบันทึกเวชระเบียน ผลการรักษาประกอบด้วย 3 ตัวแปรได้แก่ การเกิดโรคสงบ (Complete remission) อัตราการปราศจากโรคหลังโรคสงบในเวลา 2 ปี (2-year disease free survival) การกลับมาเป็นซ้ำของโรคหลังโรคสงบในเวลา 2 ปี (2-year relapse) และการมีชีวิตรอดหลังโรคสงบโดยติดตามตามการรักษา 3 ปี (3-year follow-up overall survival)

ข้อมูลของผู้ป่วยจะแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามชนิดยาที่ได้รับ ได้แก่ กลุ่มที่รักษาด้วย As_2O_3 และกลุ่มที่รักษาด้วย ATRA ร่วมกับ Idarubicin ข้อมูลแต่ละปัจจัยของทั้ง 2 กลุ่มจะถูกนำมาเปรียบเทียบกันด้วยสถิติเชิงพรรณนาและวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม STATA (version 10)

ผลการศึกษา

ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 61 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา As_2O_3 16 ราย และกลุ่มที่ได้รับยา ATRA-Idarubicin 45 ราย ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในด้าน อายุ เพศ การประเมินความเสี่ยงของมะเร็งเม็ดเลือดขาว APL และปริมาณเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนในไขกระดูก (ตารางที่ 1)

อัตราการเกิดโรคสงบในกลุ่มที่ได้รับยา As_2O_3 และในกลุ่มที่ได้รับยา ATRA-Idarubicin คิดเป็นร้อยละ 81.25 และ 84.44 ตามลำดับ ($p = 0.713$) ส่วนอัตราการปราศจากโรคหลังโรคสงบในเวลา 2 ปี (2-year disease free survival) ในกลุ่มที่ได้รับยา As_2O_3 และในกลุ่มที่ได้รับยา ATRA-Idarubicin คิดเป็นร้อยละ 68.75 และ 71.11 ตามลำดับ ($p = 0.999$) ระยะเวลาการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหลังโรคสงบในเวลา 2 ปี ในกลุ่มที่ได้รับยา As_2O_3 และในกลุ่มที่ได้รับยา ATRA-Idarubicin คิดเป็น 8 และ 9 เดือน ตามลำดับ

(p = 0.804) ส่วนระยะเวลาการมีชีวิตรอดหลังโรคสงบโดยติดตามตามการรักษา 3 ปี (3-yr follow-up median overall survival) ในกลุ่มที่ได้รับยา As₂O₃ และในกลุ่มที่ได้รับยา ATRA-Idarubicin คิดเป็น 26 และ 27 เดือน ตามลำดับ (p=0.834)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute promyelocytic leukemia (APL) ที่ได้รับการรักษาด้วย arsenic trioxide (As₂O₃) หรือ all-trans retinoic acid (ATRA) ร่วมกับ idarubicin

Factors	As ₂ O ₃ (n = 16)	ATRA and Idarubicin (n = 45)	p-value
Median age (range), years	37 (16-68)	39 (17-68)	0.994
Male gender, n (%)	9 (56.25)	29 (64.44)	0.561
Risk level*			0.692
0 (low)	8 (50.00)	17 (37.78)	
1 (intermediate)	5 (31.25)	17 (37.78)	
2 (high)	3 (18.75)	11 (24.44)	
Median blast, (%)	58.5 (39-60)	65 (30-98)	0.617

*A low risk level was defined as a white-cell count of no more than 10×10⁹ per liter and a platelet count of more than 40×10⁹ per liter at presentation, an intermediate risk level as a white-cell count of no more than 10×10⁹ per liter and a platelet count of no more than 40×10⁹ per liter at presentation and a high risk level as a white-cell count of more than 10×10⁹ per liter at presentation

ตารางที่ 2 แสดงผลการรักษาของผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute promyelocytic leukemia (APL) ที่ได้รับการรักษาด้วย arsenic trioxide (As₂O₃) หรือ all-trans retinoic acid (ATRA) ร่วมกับ idarubicin

Factors	As ₂ O ₃ (n = 16)	ATRA and Idarubicin (n = 45)	p-value
Complete remission, n (%)	13 (81.25)	38 (84.44)	0.713
2 years disease free survival, n (%)	11 (68.75)	32 (71.11)	0.999
Median time to relapse in 2-year follow-up, months (range)	8 (0-24)	9 (0-24)	0.804
3-yr follow-up median overall survival, months (range)	26 (1-36)	27 (2-36)	0.834

วิจารณ์

จากผลการศึกษา พบว่า As₂O₃ ให้ประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย APL รายใหม่ไม่ด้อยกว่าการรักษาด้วย ATRA-Idarubicin จากการศึกษาในอดีตของ Soignet และคณะ พบว่า การรักษาผู้ป่วย APL รายใหม่ด้วย As₂O₃ โดยเริ่มต้นศึกษาตั้งแต่ปี ค.ศ.1996 ในประเทศจีน มีอัตราการหายขาดร้อยละ 73.3 (ผู้ป่วย 22 ราย จากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา 30 ราย)¹⁰ และจากการศึกษาของ Zhang และคณะ พบว่ามีอัตราการหายขาดร้อยละ 72.7 (ผู้ป่วย 8 ราย จากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา 11 ราย)⁶ ในปัจจุบันการศึกษาในผู้ป่วย APL รายใหม่ที่ได้รับการรักษาด้วย As₂O₃ เพียงอย่างเดียวเพื่อทำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบที่มีจำนวนมากที่สุดคือ

72 รายในประเทศอินเดีย ผลการรักษาพบว่ามีการตรวจเม็ดเลือดกลับมาเป็นปกติร้อยละ 86.1¹¹

จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา As₂O₃ สามารถทำให้เกิดโรคสงบได้ร้อยละ 81.25 ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยา ATRA-Idarubicin ทำให้เกิดโรคสงบได้ร้อยละ 84.44 โดยเมื่อติดตามการรักษาในแต่ละกลุ่มที่ได้รับยาเป็นเวลาอย่างน้อยกลุ่มละ 3 ปี พบว่าอัตราการปราศจากโรคหลังโรคสงบในเวลา 2 ปี ในกลุ่มที่ได้รับยา As₂O₃ และในกลุ่มที่ได้รับยา ATRA-Idarubicin ร้อยละ 68.75 และ 71.11 ตามลำดับ (p=0.999) ส่วนระยะเวลาการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหลังโรคสงบในเวลา 2 ปี ในกลุ่มที่ได้รับยา As₂O₃ และในกลุ่มที่ได้รับยา ATRA-Idarubicin คิดเป็น 8 และ 9 เดือน

ตามลำดับ (p=0.804) ส่วนระยะเวลาการมีชีวิตรอดหลังโรคสงบโดยติดตามตามการรักษา 3 ปี ในกลุ่มที่ได้รับยา As₂O₃ และในกลุ่มที่ได้รับยา ATRA-Idarubicin คิดเป็น 8 และ 9 เดือน ตามลำดับ (p=0.834) โดยเมื่อเปรียบเทียบทางสถิติแล้ว แต่ละกลุ่มไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อจำกัดที่สำคัญของงานวิจัยนี้ ได้แก่ การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้ามาในการศึกษาอาจมีอคติในการคัดเลือกผู้ป่วยและจำนวนประชากรตัวอย่างที่น้อยเกินไปทำให้การแปลผลและการวิเคราะห์ทางสถิติที่ได้ถึงแม้จะแตกต่างกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อเสนอแนะของงานวิจัยนี้คือ การศึกษาเพิ่มเติมโดยมีประชากรตัวอย่างที่มากขึ้นเพื่อแสดงให้เห็นผลการวิเคราะห์ทางสถิติที่ชัดเจนยิ่งขึ้น หรือควรใช้รูปแบบการศึกษาวิจัยทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มเปรียบเทียบเพื่อให้ได้ผลที่น่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

สรุป

As₂O₃ ให้ประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย APL รายใหม่ไม่ด้อยกว่าการรักษาด้วย ATRA-Idarubicin เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาในด้านอัตราโรคสงบ อัตราการปราศจากโรคหลังโรคสงบในเวลา 2 ปี ระยะเวลาการกลับมาเป็นซ้ำของโรคหลังโรคสงบในเวลา 2 ปี และ ระยะเวลาการมีชีวิตรอดหลังโรคสงบโดยติดตามตามการรักษา 3 ปี แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาในเชิงทดลองแบบสุ่ม หรือการศึกษาที่มีผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นจะช่วยยืนยันผลของการศึกษาได้ดียิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Silverberg E, Lubera JA. Cancer statistics, 1989. CA 1989; 39: 3-20
2. นิภา สุวรรณเวลา, บุญเชียร ปานเสถียรกุล, ธาณินทร์ อินทรกำชัย และคณะ. โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง. ใน : บุญเชียร ปานเสถียรกุล, บรรณาธิการ. สถานการณ์ปัจจุบันและกลไกการป้องกันและควบคุมโรคเลือดในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: อักษรการพิมพ์, 2533: หน้า-หน้า ??.

3. Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhou L, et al. Use of all – trans retinoic acid in the treatment of Acute promyelocytic leukemia. Blood 1988; 72: 567-72.
4. de Thé H, Chomienne C, Lanotte M, Degos L, Dejean A. The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed locus. Nature 1990; 347: 558-61.
5. Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, Murakami H, Asou N, Kobayashi T, et al. The Japan Adult Leukemia Study Group : All trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 1995; 85: 1202-6.
6. Zhang P, Wang SY, Hu LH. Arsenic trioxide treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. Chin J Hematol 1996; 17: 58-60.
7. Lou Y, Qian W, Meng H, Mai W, Tong H, Tong Y, et al. High efficacy of arsenic trioxide plus all-trans retinoic acid based induction and maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Leuk Res 2013;37:37-42.
8. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, et al. Front-line treatment of acute promy-elocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. Blood 2010;116: 3171-9.
9. Chen GQ, Shi XG, Tang W, Xiong SM, Zhu J, Cai X, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): I. As₂O₃ exerts dose-dependent dual effects on APL cells. Blood 1997; 89: 3345-53.
10. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, Dardashti LJ, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. N Engl J Med 1998; 339: 1341-8.
11. Mathews V, George B, Lakshmi KM, Viswabandya A, Bajel A, Balasubramanian P, et al. Single – agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remission with minimal toxicity. Blood 2006; 107: 2627-32.

