

การศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกใน  
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2561  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENT WITH FIRST RELAPSED MULTIPLE MYELOMA  
IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medicine  
Department of Medicine  
Faculty of Medicine  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2018  
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โดย	น.ส.ศิริลักษณ์ สุทธิพนธ์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	แพทย์หญิงปณิสนี ลวสุต

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของ  
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(แพทย์หญิงปณิสนี ลวสุต)

..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ)

ศิริลักษณ์ สุทธิพันธ์ : การศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกในโรงพยาบาล  
จุฬาลงกรณ์. ( CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENT WITH FIRST RELAPSED MULTIPLE MYELOMA IN KING  
CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษาหลัก : พญ.ปณิสนิ ลวสุต

การศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (CLINICAL  
CHARACTERISTICS OF PATIENT WITH FIRST RELAPSED MULTIPLE MYELOMA IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL)

อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. พญ.ปณิสนิ ลวสุต

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรก ในโรงพยาบาล  
จุฬาลงกรณ์

วิธีการวิจัย รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับวินิจฉัยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกตามเกณฑ์ของ  
International Myeloma Working Group 2016 ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 และติดตามผลการรักษาจนถึง 31  
มีนาคม พ.ศ. 2562

ผลการศึกษา พบว่ามีผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกจำนวน 108 คนในช่วงศึกษา อายุเฉลี่ยเมื่อแรกรับการ  
วินิจฉัย 58.9 ปี พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 13.1 มีโครโมโซมที่มีความเสี่ยงสูง t(4;14) แต่ไม่มีรายใดพบ del(17p) เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเป็น  
61.6 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 32.4 มีสมรรถภาพของร่างกายดีขึ้นกว่าเมื่อแรกวินิจฉัย ในขณะที่ผู้ป่วยร้อยละ 25.9 สมรรถภาพลดลงซึ่งสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่ตอบสนอง  
ในการรักษาครั้งแรกไม่ได้ เมื่อกลับเป็นซ้ำพบว่าปริมาณของโรคน้อยกว่าแรกวินิจฉัย พบระยะของโรคที่รุนแรงระยะที่สามน้อยกว่า (ร้อยละ 53.7 กับ 14.8,  
แรกวินิจฉัย กับ เมื่อกลับเป็นซ้ำ ตามลำดับ, ค่าเฉลี่ยของเอ็มโปรตีนน้อยกว่า (2.63 กับ 1.62), ปริมาณพลาสมาเซลล์ในไขกระดูกน้อยกว่า (ร้อยละ 59 กับ 30)  
และมีปริมาณเม็ดเลือดแดงสูงกว่า (9.6 กับ 10.4) มีผู้ป่วยที่เม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 25.2 กับ 31.8) และเกล็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 13.1 กับ 28) มากกว่าแสดง  
ถึงไขกระดูกที่ทำงานได้ลดลง และถ้าพบ มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการรอดชีวิต ในการรักษาครั้งแรก (Frontline) ผู้ป่วยได้รับยาใหม่ประสิทธิภาพสูง (Novel  
agents) ร้อยละ 86 และได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกร้อยละ 35.2 ผู้ป่วยใช้ยาเพียงแค 1 สูตรและใช้ระยะเวลาในการรักษา 9.9 เดือน ระยะเวลาจากการ  
วินิจฉัยถึงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก 25.5 เดือน (95% CI 21.1-30.5) การรักษารอบที่สองผู้ป่วยเข้าถึงยาชนิดใหม่ได้ลดลงเป็นร้อยละ 78.2 ผู้ป่วยร้อยละ 52  
จำเป็นต้องได้ยาสูตรอื่นเพิ่มจึงจะได้รับการตอบสนอง ระยะเวลาการรักษายาวขึ้นเป็น 12.4 เดือนและพบว่ามีความสัมพันธ์กันกับ 2<sup>nd</sup> PFS (HR 0.86, p  
<0.0001) ระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้หลังจากกลับเป็นซ้ำ (2<sup>nd</sup> PFS) นาน 16.2 เดือน (95%CI 11.9-20.5) ผู้ป่วยที่สามารถเข้าถึงยาชนิดใหม่มี 2<sup>nd</sup> PFS  
นานกว่าเป็น 22.7 เดือน (95% CI 16.0-29.5) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาแบบดั้งเดิม 9.9 เดือน (95%CI 1.2-18.6) (p<0.0001) ผู้ป่วยมีอัตราการอยู่รอด  
หลังจากโรคกลับเป็นซ้ำในครั้งแรก 22.9 เดือน (95%CI 13.2-32.7)

สรุป การศึกษานี้ทำให้ทราบเป็นครั้งแรกว่าระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้หลังจากกลับเป็นซ้ำครั้งแรก (2<sup>nd</sup> PFS) ในประเทศไทยคือ 16.2 เดือน  
การเข้าถึงการรักษาที่มีประสิทธิภาพยังคงเป็นปัญหาสำคัญและข้อมูลเหล่านี้มีประโยชน์อย่างมากในการคำปรึกษากับผู้ป่วย

สาขาวิชา อายุรศาสตร์  
ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

# # 6074036530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: CLINICAL CHARACTERISTICS, FIRST RELAPSED MULTIPLE MYELOMA, NOVEL AGENTS, CONVENTIONAL DRUG

Sirilak Sutthinont : CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENT WITH FIRST RELAPSED MULTIPLE MYELOMA IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. Advisor: Panisinee Lawasut, M.D., MSc

SIRILAK SUTTHININT: CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENT WITH FIRST RELAPSED MULTIPLE MYELOMA IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. ADVISOR: PANISINEE LAWASUT, M.D., MSc.

Objective To evaluate clinical characteristics and treatment outcomes in patient with first relapsed MM.

Methods All patient with first symptomatic relapsed MM in King Chulalongkorn Memorial Hospital during January 1, 2014 to December 31, 2017 were enrolled and followed up until March 31, 2019.

Results There were 108 first relapsed MM in study period. The median age at diagnosis was 58.9 years. High risk myelomas with t(4;14) were found 13.1% in this group and no del(17p) found. At relapse, median age increased to 61.6 years. Some had physical improvement from diagnosis (32.4%) and those with less response to 1<sup>st</sup> line had performance decline (25.9%). Tumor burden was significantly lower in 1<sup>st</sup> relapse. Patients had lower stage III (53.7% vs 14.8%, initial vs relapse), median M-protein (2.63 vs 1.62), BM plasma cell (59% vs 30%), acute kidney injury (27.8% vs 5.6%) and higher hemoglobin (9.6 vs 10.4). More patient with leukopenia (25.2% vs 31.8%) and thrombocytopenia (13.1% vs 28%) suggested decreased BM reserve and correlated with impaired survival. In frontline, 86% received novel agents and 35.2% underwent transplant. Patients required a median of 1 regimen to achieve remission and median treatment duration was 9.9 months. Median time from diagnosis to first relapsed was 25.8 months (95% CI 21.1-30.5). The number of patients who could access to 2<sup>nd</sup> line novel agent decreased to 78.2%. Fifty-two percent required additional regimens to achieve response. Treatment duration in 2<sup>nd</sup> line was extended to 12.4 months, which associated with 2<sup>nd</sup> PFS (HR 0.86, p <0.0001). The median time from 1<sup>st</sup> relapsed to 2<sup>nd</sup> relapsed or death (2<sup>nd</sup> PFS) was 16.2 months (95%CI 11.9-20.5). Novel agent accessibility significantly improved 2<sup>nd</sup> PFS from 9.9 months of conventional therapy to 22.7 months (p=0.006). Median OS after 1<sup>st</sup> relapsed was 22.9 months (95%CI 13.2-32.7).

Conclusion This data firstly demonstrated 2<sup>nd</sup> PFS with current treatment in Thai was 16.2 months. Effective treatment accessibility remained the issue. The results here were very useful for treatment selection counselling with patients.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2018

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือ เป็นอย่างดีจาก อาจารย์ แพทย์หญิงปณิสนี ลวสุต ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่หน่วยงานโลหิตวิทยา โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นอย่างดี

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณ มารดา และครอบครัว ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา



ศิริลักษณ์ สุทธินนท์

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ .....	18
1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาวิจัย .....	18
2. คำถามของการวิจัย.....	18
3. วัตถุประสงค์งานวิจัย .....	18
4. สมมติฐาน.....	19
5. กรอบความคิดแนววิจัย.....	19
6. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย .....	19
7. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	24
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	25
1. บทนำเรื่องระบบภูมิคุ้มกัน.....	25
2. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยโอโลมา .....	26
2.1. เกณฑ์ในการวินิจฉัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยโอโลมา .....	27
2.2 การประเมินระยะโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยโอโลมา.....	28
2.3 การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยโอโลมา.....	29
2.3 การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา.....	33

3. การศึกษาที่เกี่ยวข้อง .....	35
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	18
3.1 รูปแบบการวิจัย .....	18
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	18
3.3 ขนาดตัวอย่าง .....	18
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย.....	18
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	19
3.6 ปัญหาทางจริยธรรม (ETHICAL CONSIDERATIONS) .....	19
3.7 ข้อจำกัดทางการวิจัย (LIMITATION).....	20
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	18
1. ประชากรที่นำมาศึกษา.....	18
2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	19
3. การรักษาที่ได้รับ.....	25
4. การตอบสนองต่อการรักษา.....	36
5. ผลการศึกษาช่วงระยะเวลาต่างๆ (Survival analysis).....	38
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ.....	63
5.1 อภิปรายผล.....	63
5.2 สรุปผล.....	65
5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยศึกษา .....	65
5.4 ข้อดีของการศึกษานี้.....	66
5.5 ข้อด้อยของการศึกษานี้.....	66
5.6 ข้อเสนอแนะ .....	66
บรรณานุกรม.....	67
บรรณานุกรม.....	70



ประวัติผู้เขียน..... 72



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย.....	19
ตารางที่ 2 แสดงอายุและ สมรรถภาพร่างกาย (ECOG performance status) เปรียบเทียบ เมื่อแรกวินิจฉัยและโรคเป็นซ้ำ.....	20
ตารางที่ 3 แสดงปริมาณของโรค (Tumor burden) เปรียบเทียบเมื่อแรกวินิจฉัยและโรคเป็นซ้ำ .....	21
ตารางที่ 4 แสดงผล cytogenetic เปรียบเทียบเมื่อแรกวินิจฉัยและโรคเป็นซ้ำ.....	23
ตารางที่ 5 ผู้ป่วยที่พบมีก้อนพลาสมาและโรคกระดูกเปรียบเทียบเมื่อแรกวินิจฉัยและโรคเป็นซ้ำ.....	24
ตารางที่ 6 เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อแรกวินิจฉัยและโรคเป็นซ้ำ .....	25
ตารางที่ 7 แสดงการรักษาที่ได้รับเมื่อแรกวินิจฉัยและโรคเป็นซ้ำ .....	26
ตารางที่ 8 แสดงการรักษาที่ได้รับเมื่อแรกวินิจฉัย.....	27
ตารางที่ 9 แสดงการรักษาที่ได้รับเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก .....	30
ตารางที่ 10 แสดงยาสูตรแรกที่ถูกเลือกใช้เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำตามการรักษาที่เคยได้รับ .....	33
ตารางที่ 11 แจกแจงยาที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อแรกวินิจฉัยและขณะที่โรคกลับเป็นซ้ำ.....	34
ตารางที่ 12 การตอบสนองต่อการรักษาใน 1st line .....	37
ตารางที่ 13 การตอบสนองต่อการรักษาใน 2nd line .....	37
ตารางที่ 14 การตอบสนองต่อการรักษาใน 2nd line ตามการรักษาที่ได้รับ .....	38
ตารางที่ 15 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับช่วงเวลา ที่ผู้ป่วยได้มีโอกาสรักษาพยาบาลระหว่าง 1st และ 2nd line.....	39
ตารางที่ 16 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับช่วงเวลา ตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยจนโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก (1st PFS).....	40
ตารางที่ 17 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลา การรักษาใน 2nd line (แสดงบางส่วนเป็นแนวโน้ม) .....	42
ตารางที่ 18 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยพื้นฐานผู้ป่วยที่สัมพันธ์ กับ 2nd PFS.....	43

ตารางที่ 19 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยจากการรักษา 1st line ที่สัมพันธ์กับ 2nd PFS.....	44
ตารางที่ 20 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยจากการรักษา 2nd line ที่สัมพันธ์กับ 2nd PFS.....	45
ตารางที่ 21 การวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ของปัจจัยที่ส่งผลต่อ 2nd PFS.....	47
ตารางที่ 22 การวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ของปัจจัยที่ส่งผลต่อระยะเวลา รอดชีวิตของผู้ป่วยตั้งแต่หลังโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก (OS).....	53
ตารางที่ 23 แสดงการตอบสนองและระยะเวลาตอบสนองแบ่งตามการเข้าถึงยา .....	59



## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย .....	19
แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ติดตาม .....	18
แผนภูมิที่ 3 อัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคลกลับเป็นซ้ำครั้งแรกจนถึงโรคลกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต (2 <sup>nd</sup> Progression free survival).....	47
แผนภูมิที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคลกลับเป็นซ้ำครั้งแรกจนถึงโรคลกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต (2 <sup>nd</sup> Progression free survival) และระยะของโรค .....	48
แผนภูมิที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคลกลับเป็นซ้ำครั้งแรกจนถึงโรคลกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต (2 <sup>nd</sup> Progression free survival) และก้อนพลาสมา .....	49
แผนภูมิที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคลกลับเป็นซ้ำครั้งแรกจนถึงโรคลกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต (2 <sup>nd</sup> Progression free survival) และค่าการทำงานของไต.....	50
แผนภูมิที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคลกลับเป็นซ้ำครั้งแรกจนถึงโรคลกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต (2 <sup>nd</sup> Progression free survival) และปริมาณแคลเซียม.....	51
แผนภูมิที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคลกลับเป็นซ้ำครั้งแรกจนถึงโรคลกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต (2 <sup>nd</sup> Progression free survival) และการตอบสนองต่อการรักษา.....	52
แผนภูมิที่ 9 แสดงอัตราการอยู่รอด (Overall survival) ตั้งแต่แรกวินิจฉัย.....	54
แผนภูมิที่ 10 แสดงอัตราการอยู่รอด (Overall survival) ตั้งแต่โรคลกลับเป็นซ้ำ.....	54
แผนภูมิที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง อัตราการอยู่รอด (Overall survival) ตั้งแต่โรคลกลับเป็นซ้ำและปริมาณเกล็ดเลือดที่น้อยกว่า 100,000 ต่อไมโครลิตร.....	55
แผนภูมิที่ 12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง อัตราการอยู่รอด (Overall survival) ตั้งแต่โรคลกลับเป็นซ้ำและการได้รับยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based).....	56

แผนภูมิที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง อัตราการอยู่รอด (Overall survival) ตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำ  
และการตอบสนองต่อการรักษา ..... 57

แผนภูมิที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่วินิจฉัยจนถึงโรคกลับ  
เป็นซ้ำครั้งแรก (1<sup>st</sup> Progression free survival) และการเข้าถึงยา ..... 60

แผนภูมิที่ 15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแตโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก  
จนถึงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต (2<sup>nd</sup> Progression free survival)  
และการเข้าถึงยา ..... 61

แผนภูมิที่ 16 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง อัตราการอยู่รอด (Overall survival) ตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำ  
และการเข้าถึงยา ..... 62





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## บทที่ 1 บทนำ

### 1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาวิจัย

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมาได้พัฒนา เป็นอย่างมาก ผู้ป่วยสามารถมีชีวิตอยู่ได้นานขึ้น จากเดิมผู้ป่วยไทยมีระยะเวลาอยู่รอด 1-2 ปีหลังจากการวินิจฉัย ปัจจุบันสามารถอยู่ได้นานถึง 3-5 ปีหรือมากกว่า ขึ้นกับสามารถเข้าถึงการรักษาที่มีประสิทธิภาพหรือไม่ ลักษณะจำเพาะของโรค คือ สามารถสงบหลังการรักษาได้ช่วงเวลาหนึ่ง หลังจากนั้นกลับเป็นซ้ำ และสงบอีกครั้งหลัง ได้รับการรักษา ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาซ้ำเรื่อยๆ จนถึงจุดที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาได้อีกจึงจะเสียชีวิตจากโรค

เนื่องจากเป็นโรคที่อยู่ในความสนใจของการศึกษาพัฒนายา จึงมีข้อมูลการรักษาด้วยยาใหม่ จากต่างประเทศจำนวนมาก ในช่วง 3 ปีที่ผ่านมาองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ขึ้นทะเบียนยาใหม่ถึง 5 ชนิดทำให้มีทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำหลากหลายมากขึ้น อย่างไรก็ตามข้อจำกัดที่สำคัญของผู้ป่วยไทยคือ ไม่สามารถเข้าถึงยากกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) เช่นนั้นได้เนื่องจากมีค่าใช้จ่ายที่สูงเช่นกัน ยังไม่มีข้อมูลว่าในปัจจุบันผู้ป่วยไทยหรือแม้ในทวีปเอเชีย ผู้ป่วยในเวชปฏิบัติทั่วไปที่ไม่ได้อยู่ในโครงการวิจัยได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มใดบ้าง และมีการตอบสนองเช่นใด

การศึกษานี้จึงมีขึ้นเพื่อรวบรวมข้อมูลว่าผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรก ได้รับการรักษาเช่นใด และมีการตอบสนองอย่างไร เพื่อเป็นข้อมูลในการให้คำปรึกษากับผู้ป่วยรายอื่นต่อไปและพัฒนาแนวทางการรักษาในอนาคต

### 2. คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก: ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกที่รักษาใน ร.พ. จุฬาลงกรณ์ในปัจจุบัน มีระยะเวลาที่คุมโรคได้ (progression free survival) นานเพียงใด

คำถามรอง: ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นเช่นไร

### 3. วัตถุประสงค์งานวิจัย

- 3.1 เพื่อศึกษาระยะเวลาที่คุมโรคได้ (progression free survival) ด้วยการรักษาแบบต่างๆ ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี พศ.2557-2560
- 3.2 เพื่อเก็บข้อมูลสัดส่วนการเข้าถึงการรักษาแบบต่างๆของผู้ป่วยในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว ชนิดมัยอีโลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

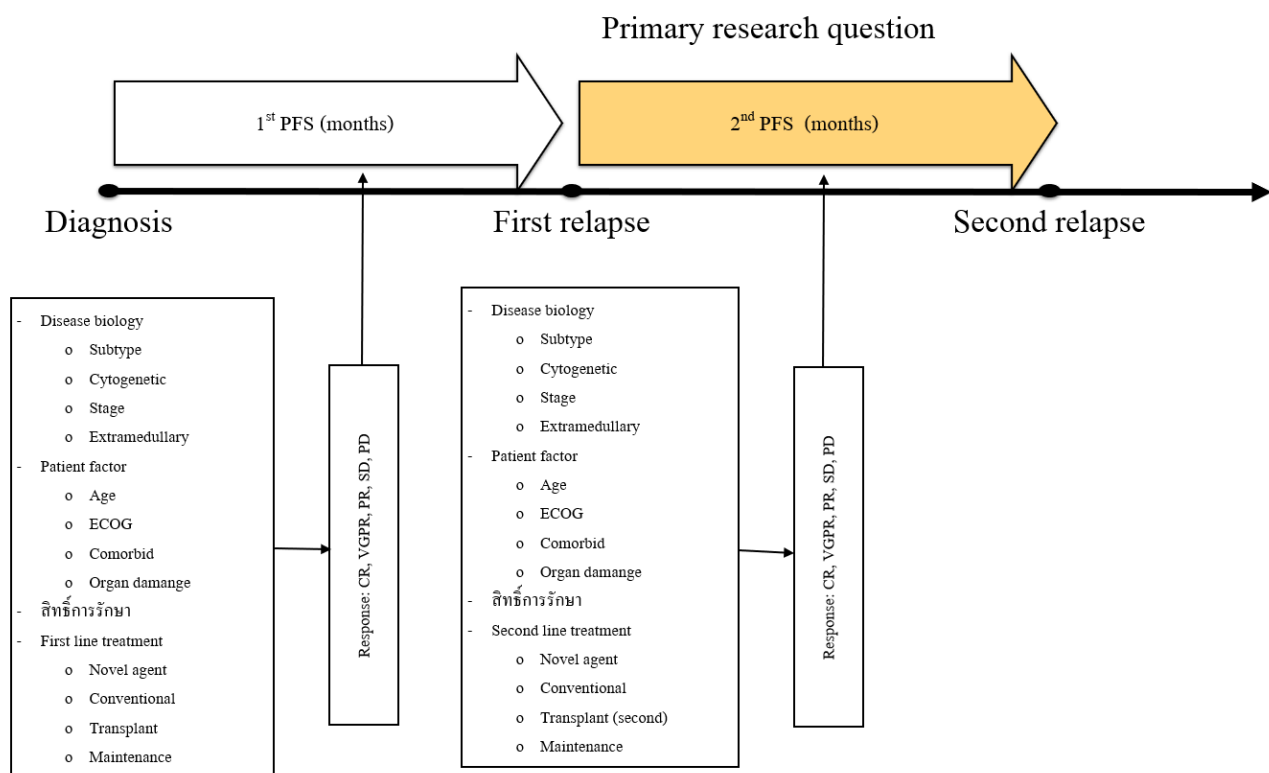
3.3 เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลพิวโลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรก

3.4 เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคและการกลับเป็นซ้ำ

#### 4. สมมติฐาน

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลพิวโลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกที่ได้รับการรักษาด้วยยาประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) จะมีระยะเวลาที่คุมโรคได้ (progression free survival) นานกว่ากลุ่มที่ได้รับยากลุ่มดั้งเดิม (conventional drug)

#### 5. กรอบความคิดแนววิจัย



แผนภูมิที่ 1 แสดงกรอบความคิดแนววิจัย

#### 6. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

6.1 Multiple myeloma คือโรคมะเร็งที่เกิดจากพลาสมาเซลล์ ใช้ตามเกณฑ์วินิจฉัยของ International myeloma working group (IMWG) 2014 "[2014 International



Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma]" 2016)

- 6.2 International myeloma working group (IMWG) response criteria 2016 คือ การประเมินสภาวะโรคตามหลังการรักษา เป็นเกณฑ์มาตรฐานที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน(S. Kumar et al., 2016)
- 6.2.1 Stringent complete response (sCR) คือ ไม่ปรากฏหลักฐานของโรคโดย เข้าได้กับเกณฑ์ของ Complete response ร่วมกับ สัดส่วนของสารภูมิ ต้านทานอยู่ในเกณฑ์ปกติ (serum free light chain ratio) และ ย้อมอิมมู โน (immunohistochemistry) จากการเจาะไขกระดูกไม่พบพลาสมาเซลล์
- 6.2.2 Complete response (CR) คือ ไม่ปรากฏหลักฐานของโรค โดยประกอบไป ด้วย ตรวจไม่พบโปรตีนที่ผิดปกติ ด้วยวิธีการตรวจ immunofixation ทั้ง จากในเลือดและในปัสสาวะ และ ตรวจไม่พบก้อนพลาสมาเซลล์ และ ตรวจ ไขกระดูกพบ พลาสมาเซลล์น้อยกว่าร้อยละ 5
- 6.2.3 Very good partial response (VGPR) คือ ยังตรวจพบ โปรตีนที่ผิดปกติ ด้วยวิธีการตรวจ immunofixation ทั้งจากในเลือดและในปัสสาวะ แต่ไม่ สามารถตรวจโปรตีนที่ผิดปกติด้วยวิธี electrophoresis หรือ ตรวจพบว่า ปริมาณ M-protein ลดลงมากกว่าเท่ากับร้อยละ 90
- 6.2.4 Partial response (PR) คือ ยังตรวจพบโรคอยู่ โดยตรวจพบว่า
- ปริมาณโปรตีน M-protein ลดลงมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50
  - หากไม่สามารถวัด M-protein ได้ ให้ตรวจ serum free light chain ratio (SFLC ratio) ลดลงมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50
  - หากไม่สามารถวัด M-protein หรือ SFLC ratio ได้ ให้ตรวจ พลาสมา เซลล์ในไขกระดูกลดไปมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50
  - หากมีก้อนพลาสมาเซลล์ พบว่าขนาดก้อนลดลง มากกว่าเท่ากับร้อยละ 50
- 6.2.5 Minimal response (MR) คือ ยังตรวจพบโรคอยู่ โดยพบปริมาณ M-protein มากกว่าเท่ากับร้อยละ 25 แต่น้อยกว่าเท่ากับร้อยละ 49 หากมี ก้อนพลาสมาเซลล์ พบว่าขนาดก้อนลดลง มากกว่าเท่ากับร้อยละ 50
- 6.2.6 Stable disease (SD) คือ ไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยของ complete response, very good partial response, partial response, minimal response หรือ progressive disease

- 6.2.7 Progressive disease (PD) คือ มีการกำเริบของโรคเพิ่มมากขึ้น โดยพบว่า
- a) มีการเพิ่มขึ้นของโรคร้อยละ 25 โดยเทียบกับการประเมินโรคครั้งที่ดีที่สุด โดยมีเกณฑ์ดังต่อไปนี้
    - i. ปริมาณโปรตีน M-protein ในเลือดเพิ่มขึ้น (โดยมีค่าเพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับ 0.5 กรัมต่อเดซิลิตร)
    - ii. ปริมาณโปรตีน M-protein ในเลือด มีค่าเพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับ 1 กรัมต่อเดซิลิตร (หากเคยมีค่าปริมาณโปรตีน M-protein ในเลือดต่ำสุด มากกว่าเท่ากับ 5 กรัมต่อเดซิลิตร)
    - iii. ปริมาณโปรตีน M-protein ในปัสสาวะ เพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อ 24 ชั่วโมง
    - iv. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถวัดปริมาณโปรตีน M-protein ทั้งจากปัสสาวะและเลือดได้ พิจารณาตรวจผลต่างระหว่าง serum free light chain โดยเพิ่มขึ้นมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
    - v. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถวัดปริมาณโปรตีน M-protein ทั้งจากปัสสาวะเลือด และไม่สามารถตรวจ serum free light chain ได้ ให้ตรวจพลาสมาเซลล์ในไขกระดูกพบว่าปริมาณเพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับร้อยละ 10 เมื่อเปรียบเทียบกับของเดิม
  - b) มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นใหม่ โดยมีขนาดก้อนโดยรวม เพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับขนาดก้อนเดิม มากกว่า 1 ก้อน
  - c) มีการเพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50 ของปริมาณพลาสมาเซลล์ในเลือด
- 6.3 Primary refractory myeloma หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่เคยตอบสนองต่อการรักษาได้ถึง MR มาก่อน
- 6.4 Relapsed multiple myeloma คือ ผู้ป่วยโรคมัยอีโลมาที่เคยตอบสนองต่อการรักษาไดอย่างน้อยได้ minimal response และโรคเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย progressive disease
- 6.5 Biochemical relapse multiple myeloma หรือ Lab relapse multiple myeloma คือ ผู้ป่วยที่เข้าได้กับเกณฑ์โรคกลับเป็นซ้ำ แต่ยังไม่มีอาการจากโรค
- 6.6 Symptomatic relapse multiple myeloma หรือ Clinical relapse multiple myeloma คือ ผู้ป่วยที่เข้าได้กับเกณฑ์ PD ร่วมกับมีอาการจากโรค ได้แก่
- 6.6.1 พบว่ามีการเพิ่มของภาวะโรค และหรือ มีอวัยวะที่โดนกระทบจากโรคมัยอีโลมา (CRAB features)

- 6.6.2 มีก้อนพลาสมาเกิดใหม่ หรือ พยาธิสภาพที่กระดูก (ภาวะกระดูกหักจากกระดูกพรุนไม่ถือว่ามีอาการกำเริบของโรค)
- 6.6.3 พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของขนาดของก้อนพลาสมาที่มีอยู่ หรือมีการเพิ่มขนาดของพยาธิสภาพที่กระดูก โดยมีขนาดก้อนโดยรวม เพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50 (หรือมากกว่าเท่ากับ 1 เซนติเมตร) เมื่อเทียบกับขนาดก้อนเดิมมากกว่า 1 ก้อน
- 6.6.4 ปริมาณแคลเซียมในเลือด มากกว่าเท่ากับ 11 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- 6.6.5 มีการลดลงของค่าฮีโมโกลบิน มากกว่าเท่ากับ 2 กรัมต่อเดซิลิตรโดยที่ไม่ได้เกิดจากการรักษาหรือจากภาวะอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับความของโรค
- 6.6.6 มีการเพิ่มขึ้นของค่าไต มากกว่าเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- 6.6.7 มีภาวะเลือดข้น (hyperviscosity) จากปริมาณโปรตีนที่ผิดปกติเพิ่มมากขึ้น
- 6.7 First relapse multiple myeloma คือ ผู้ป่วยโรคมัลติโพลมาที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาใน 1<sup>st</sup> line/frontline จากนั้นโรคตอบสนองอย่างน้อย MR และโรคเข้าเกณฑ์ PD พร้อมกับมีอาการจากโรค
- 6.8 Second relapse multiple myeloma คือ ผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำครั้งที่ 1 ได้รับการรักษาใน 2<sup>nd</sup> line ตอบสนองอย่างน้อย MR และเข้าเกณฑ์โรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่ 2
- 6.9 Line of treatment นับโดยการให้สูตรยาต่อเนื่องกันตามแผน 1 ครั้ง เมื่อใดที่ต้องเปลี่ยนสูตรยาเนื่องจากผู้ป่วย PD ให้นับเป็น line ถัดไป (line of treatment ตามมาตรฐานนับการเปลี่ยนสูตรยาเมื่อผู้ป่วยทนยาไม่ได้ ให้อาตามแผนไม่ได้ด้วย แต่การศึกษานี้ไม่นับ
- 6.9.1 การรักษาเมื่อแรกการวินิจฉัยครั้งแรก เรียกว่า 1<sup>st</sup> line
- 6.9.2 การรักษาเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก เรียกว่า 2<sup>nd</sup> line
- 6.9.3 การรักษาเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่ 2 เรียกว่า 3<sup>rd</sup> line
- 6.10 Overall survival (OS) คือ ช่วงเวลานับตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรกจนถึงผู้ป่วยเสียชีวิต ไม่ว่าจะจากสาเหตุใด
- 6.11 Progression free survival (PFS) คือ ช่วงเวลาที่นับจากจุดที่ต้องการสังเกตไปจนถึงได้รับการวินิจฉัยว่าโรคกลับเป็นซ้ำ (symptomatic relapse multiple myeloma) หรือ เสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตาม ขึ้นกับถึงเหตุการณ์ใดก่อน
- 6.11.1 1<sup>st</sup> PFS คือ ช่วงเวลาที่นับจากวันที่วินิจฉัยโรค จนถึงวันที่วินิจฉัยโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก

- 6.11.2 2<sup>nd</sup> PFS คือ ช่วงเวลาที่นับจากวันที่วินิจฉัยโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก จนถึงวันที่วินิจฉัยโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่ 2
- 6.12 Duration of treatment คือ ช่วงเวลาที่นับจาก Day1 ของการรักษาครั้งแรก จนถึง Day1 ของการรักษาครั้งสุดท้าย
- 6.13 Treatment free interval คือ ช่วงเวลาที่นับจาก Day1 ของการรักษาครั้งสุดท้าย จนถึง Day1 ของการรักษาใหม่
- 6.14 Cytogenetic คือการตรวจโครโมโซมเพื่อนำมาประกอบการรักษา
- 6.14.1 Hyperdiploid myeloma คือ ผู้ป่วยที่ cytogenetic พบ multiple trisomies ของโครโมโซม 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 และ 21, และไม่พบ recurrent immunoglobulin gene translocations
- 6.14.2 Nonhyperdiploid myeloma คือ ผู้ป่วยที่ cytogenetic ผิดปกติ แต่ไม่เข้าได้กับลักษณะของ hyperdiploid รวมถึงการพบ recurrent immunoglobulin gene translocation เช่น t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(6;14), t(11;14)
- 6.15 Class of regimens ยารักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดจะเป็นยาสูตรผสมที่มียา 2-4 ชนิดร่วมกัน ประกอบด้วย Steroid, Alkylating agent และยาในกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) สูตรยาที่มีความหลากหลายทั้งชนิดยา ขนาดยาและการบริหาร เรียกรวมชนิดของสูตรยา ตามยาหลักที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในนั้น เช่น สูตรยา bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone สูตรนี้เรียกว่า bortezomib based และเรียกยาสูตรอื่นที่มี bortezomib เป็นยาหลักว่า bortezomib based เช่นกัน
- 6.15.1 Novel agent (NA) based คือ สูตรยาที่ประกอบไปด้วยยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง
- Immunomodulatory drugs (iMIDs): thalidomide, lenalidomide, pomalidomide)
  - Proteasome inhibitors (PIs): bortezomib, carfilzomib, ixazomib
  - Monoclonal antibodies: Daratumumab, Elotuzumab
- 6.15.2 Conventional treatment คือ สูตรยาที่ประกอบด้วยยาดั้งเดิม ไม่มียาใหม่ยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง เช่น steroids (dexamethasone, prednisolone), alkylating agents (melphalan,

cyclophosphamide, cisplatin), plant alkaloid (vincristine, etoposide), doxorubicin

6.16 Transplantation หรือ High dose therapy with autologous stem cell transplantation (ASCT) คือ การรักษาให้ melphalan ขนาดสูง และให้เซลล์ต้นกำเนิดซึ่งคือเม็ดเลือดขาวที่เก็บไว้เพื่อให้เม็ดเลือดขาวเติบโตขึ้นมาใหม่ ทำให้สามารถให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงโดยที่ผู้ป่วยมีช่วงเม็ดเลือดขาวต่ำสั้นลงได้ ใช้เมื่อโรคสงบแล้ว ต้องการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ เป็นส่วนหนึ่งของ ยากลุ่มดั้งเดิม (conventional drug) แต่มีประสิทธิภาพในการควบคุมโรคสูง

## 7. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

เพื่อรวบรวมข้อมูลว่าผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรก ได้รับการรักษาเช่นใด และมีการตอบสนองอย่างไร เพื่อเป็นข้อมูลในการให้คำปรึกษากับผู้ป่วยรายอื่นและพัฒนาแนวทางการรักษาในอนาคตต่อไป



## บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

### 1. บทนำเรื่องระบบภูมิคุ้มกัน

เม็ดเลือดขาว ทำหน้าที่เป็นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายโดยที่ ร่างกายสร้างขึ้นมาเพื่อป้องกันอันตรายที่จะเกิดแก่ร่างกาย ทั้งอันตรายที่เกิดจากสิ่งต่างๆ รวมทั้งจุลินทรีย์ที่ก่อโรคหรือเชื้อโรค เพื่อให้มีสุขภาพร่างกายสมบูรณ์แข็งแรง สามารถมีชีวิตอยู่รอดอย่างปกติได้ ระบบนี้จะทำงานร่วมกับระบบน้ำเหลือง โดยระบบน้ำเหลืองจะสร้างเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ ขึ้นมา ทำหน้าที่ต่อสู้และทำลายเชื้อโรคที่เข้ามาในร่างกาย เม็ดเลือดขาวกลุ่มที่สำคัญในระบบภูมิคุ้มกัน คือ บีลิมโฟไซต์ หรือบีเซลล์ (B lymphocytes or B cell) และ ทีลิมโฟไซต์ หรือทีเซลล์ (T lymphocyte or T cell) สำหรับสิ่งแปลกปลอมต่างๆ รวมทั้งจุลินทรีย์ที่ก่อโรคและไม่ก่อโรคที่เข้ามาในร่างกายจะเรียกว่า แอนติเจน (antigens) ส่วนสิ่งที่เม็ดเลือดขาวสร้างขึ้นมาเพื่อทำลายเชื้อโรคจะเรียกว่า แอนติบอดี (antibody) Boller and He (2009); Hoffmann and Akira (2013); Jones, Vance, and Dangl (2016); Travis (2009)

พลาสมาเซลล์ หมายถึง บีลิมโฟไซต์ซึ่งถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็นพลาสมาเซลล์ ที่เป็นเซลล์ซึ่งสามารถสร้างแอนติบอดีได้ โดยแอนติบอดีที่สร้างขึ้นมานั้นจะทำหน้าที่ต่อต้านการทำงานของแอนติเจนที่จำเพาะเท่านั้น บีลิมโฟไซต์เป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ถูกสร้างขึ้นที่ไขกระดูก ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของบีลิมโฟไซต์จะมีจุดเกาะ (binding site) ที่มีรูปร่างจำเพาะกับแอนติเจนจำเพาะเท่านั้น (Casali & Notkins, 1989) เมื่อแอนติเจนจำเพาะที่มีจุดเกาะที่มีรูปร่างเข้ากันได้พอดีกับแอนติบอดีชนิดนี้ มาสัมผัสที่เยื่อหุ้มเซลล์ของบีลิมโฟไซต์ที่จุดเกาะดังกล่าว จะเกิดเป็นแอนติบอดี-แอนติเจน (antibody-antigen complex) ที่ผิวของเยื่อหุ้มเซลล์ของบีลิมโฟไซต์ ทำให้บีลิมโฟไซต์เปลี่ยนเป็นบีลิมโฟไซต์ที่ทำงานได้ บีลิมโฟไซต์ที่ทำงานได้จะแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนให้มากขึ้นก่อน แล้วจึงเปลี่ยนจากบีลิมโฟไซต์เป็นพลาสมาเซลล์ ที่สามารถผลิตแอนติบอดีจำเพาะได้มากกว่าตอนที่เป็นลิมโฟไซต์ แอนติบอดีที่หลังจากพลาสมาเซลล์จะเข้าไปในพลาสมาของเลือดแล้วจะไปเกาะกับแอนติเจน เพื่อเข้าทำลายแอนติเจนด้วยกลไกต่างๆ เช่นทำให้แอนติเจนที่อยู่ในรูปสารพิษเปลี่ยนเป็นสารที่ไม่มีพิษ หรือทำให้แอนติเจนตกตะกอนรวมกลุ่มกันและถูกเก็บกลืนกินโดยแมคโครฟาจเซลล์ หรือทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ของแอนติเจนถูกฉีกขาด (Oracki, Walker, Hibbs, Corcoran, & Tarlinton, 2010)

แอนติบอดี หรืออิมมูโนโกลบูลิน (antibody or immunoglobulin) เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ป้องกันร่างกายมี 5 ชนิดหลัก ได้แก่ IgG IgM IgA IgE และ IgD

- a) IgG หรืออิมมูโนโกลบูลินจีพบได้ในมน้ำเหลือง จัดเป็นแอนติบอดีที่ร่างกายสร้างขึ้นเป็นตัวแรก โดยการสร้างเป็นไปอย่างช้าๆในร่างกาย
- b) IgM เป็นแอนติบอดีที่ถูกสร้างขึ้นเมื่อได้รับแอนติเจนเป็นเวลานานๆ หรือเมื่อได้รับแอนติเจนเป็นครั้งที่สอง แอนติเจนชนิดนี้จะถูกสร้างได้เร็วกว่า IgG
- c) IgA เป็นแอนติบอดีที่ถูกสร้างขึ้นเพื่อช่วยป้องกันการเกิดโรคที่มีสาเหตุจากการที่ได้รับแอนติเจนที่อาจเข้ามาทางผิวของเยื่อเมือก เช่น ทางเดินอาหาร สามารถออกจากเลือดเข้ามาอาศัยอยู่ในช่องเหลวของเนื้อเยื่อได้
- d) IgE เป็นแอนติบอดีที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการแพ้
- e) IgD ยังไม่ทราบบทบาทที่แน่นอน(Bengtén et al., 2000)

## 2. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมา

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมาเป็นโรคที่เกิดจากกระบวนการแบ่งตัวของพลาสมาเซลล์ที่ผิดปกติในไขกระดูก ส่งผลให้มีกลุ่มของพลาสมาเซลล์ที่ผิดปกติมีปริมาณมากขึ้น มีการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภาวะซีด มีการทำลายกระดูกมากขึ้น จนทำให้มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ปวดกระดูก และทำให้ไตวายได้จากหลายปัจจัย รวมถึงสร้างโปรตีนผิดปกติเพื่อไปต่อต้านเชื้อโรคได้ลดลง จะทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อได้ง่ายมากขึ้น หรือโปรตีนที่มีปริมาณที่สูงขึ้นทำให้เกิดภาวะ เลือดข้น (hyperviscosity) ได้ (Kariyawasan, Hughes, Jayatilake, & Mehta, 2007)

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมาเป็น โรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา โดยพบได้ ร้อยละ 1-2 ในกลุ่มมะเร็งหมด และเป็นมะเร็งทางโลหิตที่พบได้มากกว่าร้อยละ 17 ในสหรัฐอเมริกา(Siegel, Miller, & Jemal, 2019) โดยพบอุบัติการณ์ลักษณะเดียวกันกับที่พบในสหราชอาณาจักรและยุโรป(Phekoo et al., 2004; Sant et al., 2010; Smith, Howell, Patmore, Jack, & Roman, 2011) พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ(Kyle et al., 2003) ในประเทศไทยพบที่อายุเฉลี่ยประมาณ 60 ปี มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยใหม่ ประมาณ 500 ราย/ปี ใน ร.พ.จุฬาลงกรณ์มีผู้ป่วยใหม่ประมาณ 45-50 ราย/ปี และมีผู้ป่วยติดตามรักษาต่อเนื่องประมาณ 250 ราย/ปี เป็นโรคที่ตอบสนองดีต่อยาหลายชนิด ทั้งในระยะแรกที่วินิจฉัย รวมทั้งตอนที่กลับเป็นซ้ำ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ การตอบสนองมักจะเพียงช่วงระยะเวลาหนึ่งขึ้นกับประสิทธิภาพของการรักษา และกลับเป็นซ้ำๆจนกว่าจะไม่สามารถหายาที่ตอบสนองได้ ผู้ป่วยก็จะเสียชีวิตไปในที่สุด (ชมรมโรคมัยอีโลมาแห่งประเทศไทย, 2553a)

## 2.1. เกณฑ์ในการวินิจฉัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติพอลิมา

เกณฑ์ในการวินิจฉัยกลุ่มโรคความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ (plasma cell disorders) ตาม International Myeloma Working Group (IMWG) ปี 2014 ("2014 International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma," 2016) นิยามของ active multiple myeloma ประกอบด้วย

พบว่ามี กลุ่มของพลาสมาเซลล์ ในไขกระดูกมากกว่าเท่ากับร้อยละ 10 หรือเคยตัดชิ้นเนื้อพบว่ามีก้อน พลาสมาเซลล์นอกเหนือจากที่พบในไขกระดูก ร่วมกับ มีลักษณะที่บ่งบอกถึงโรคมัลติพอลิมา (Myeloma-defining events) คือ มีอวัยวะที่โดนกระทบจากโรคมัลติพอลิมา (CRAB features) หรือมีการสืบค้นที่บ่งชี้ว่าจะมีอาการจากมะเร็ง (Biomarkers of malignancy)

### 2.1.1. หลักฐานยืนยันว่ามีอวัยวะที่โดนกระทบจากโรคมัลติพอลิมา (CRAB features) ได้แก่:

- 2.1.1.1 ปริมาณแคลเซียมในเลือดสูง (Hypercalcemia): แคลเซียมในเลือดสูงกว่าเกณฑ์ปกติ มากกว่า 0.25 มิลลิโมลต่อลิตร (มากกว่า 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) หรือมีแคลเซียมในเลือด มากกว่า 2.75 มิลลิโมลต่อลิตร (มากกว่า 11 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)
- 2.1.1.2 การบ่งพร่องการทำงานของไต: ค่าการทำงานของไต (creatinine clearance) น้อยกว่า 40 มิลลิลิตรต่อนาที หรือมีค่าไต (serum creatinine) มากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- 2.1.1.3 ภาวะซีด (Anemia): ค่าเม็ดเลือดแดง (hemoglobin value) ลดลงมากกว่าค่าปกติ 2.0 กรัมต่อเดซิลิตร หรือ ค่าเม็ดเลือดแดง (hemoglobin value) น้อยกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตร
- 2.1.1.4 พยาธิสภาพที่กระดูก (Bone lesions): ภาพรังสีพบกระดูกถูกทำลาย 1 ตำแหน่งหรือมากกว่า โดยภาพรังสี สามารถทำได้โดย ภาพถ่ายเอกซเรย์ เอกซ์เรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized Tomography scan) หรือ เพทซีทีสแกน (PET/CT scan) แต่ถ้าหากในไขกระดูกพบพลาสมาเซลล์ น้อยกว่า



ร้อยละ 10 ภาพรังสีที่พบกระดูกถูกทำลายจะต้องมีมากกว่า 1 ตำแหน่งเพื่อ  
แยกจากก้อนพลาสมาเซลล์ที่มีการแทรกแซงไขกระดูกเพียงเล็กน้อย

2.1.2. การสืบค้นที่บ่งชี้ว่าจะมีอาการจากมะเร็ง (Biomarkers of malignancy) มากกว่าหรือ  
เท่ากับ 1 ข้อขึ้นไป:

2.1.2.1 พบว่ามี กลุ่มของพลาสมาเซลล์ ในไขกระดูกมากกว่าเท่ากับร้อยละ 60

2.1.2.2 สัดส่วนของสารภูมิต้านทานแตกต่างกัน (serum free light chain ratio  
Serum involved / uninvolved free light chain ratio) 100 เท่าหรือ  
มากกว่า โดย involved light chain มีปริมาณมากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อลิตร

2.1.2.3 พบพยาธิสภาพที่กระดูกมากกว่า 1 จุด บนการถ่ายภาพเอ็มอาร์ไอ (MRI) ที่มี  
ขนาดมากกว่า 5 มิลลิเมตร

2.2 การประเมินระยะโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมา

ในอดีตการแบ่งระยะของโรคมัยอีโลมาจะนิยมแบ่งตาม International Staging  
System (ISS) โดยอาศัยระดับ beta2- microglobulin (B2M) และระดับโปรตีนอัลบูมินใน  
เลือด ล่าสุดได้มีการปรับการแบ่งระยะของโรคใหม่เป็น revised International Staging  
System (R-ISS) ซึ่งมีการใช้ผลการตรวจ cytogenetic โดยใช้ interphase fluorescence in  
situ hybridization (iFISH) และระดับของ serum LDH มาใช้ร่วมกับการแบ่งระยะแบบ ISS

2.2.1 การประเมินระยะโรคด้วยระบบ International Staging System (ISS)  
ประกอบด้วย **CHULALONGKORN UNIVERSITY**

2.2.1.1 Stage I คือ มีค่า beta2- microglobulin น้อยกว่า 3.5 มิลลิกรัมต่อ  
ลิตร และ ระดับโปรตีนอัลบูมินในเลือดมากกว่าเท่ากับ 3.5 กรัมต่อ  
เดซิลิตร

2.2.1.2 Stage II คือ ไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัย ISS I และ III

2.2.1.3 Stage III คือ มีค่า beta2- microglobulin มากกว่าเท่ากับ  
5.5 มิลลิกรัมต่อลิตร

2.2.2 การประเมินระยะโรคด้วยระบบ Revised International Staging System (R-ISS)  
ประกอบด้วย

- 2.2.2.1 R-ISS I คือ ISS stage I (beta2- microglobulin น้อยกว่า 3.5 มิลลิกรัมต่อลิตร และ ระดับโปรตีนอัลบูมินในเลือดมากกว่าเท่ากับ 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร) และมีค่า LDH ปกติ และไม่พบ del(17p), t(4;14) หรือ t(14;16) จากการตรวจ FISH
- 2.2.2.2 R-ISS II คือ ไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัย R-ISS I และ III
- 2.2.2.3 R-ISS III คือ ISS stage III (มีค่า beta2- microglobulin มากกว่าเท่ากับ 5.5 มิลลิกรัมต่อลิตร) และมีค่า LDH สูงกว่าค่าปกติ และหรือ มีการตรวจพบ del(17p), t(4;14) หรือ t(14;16) จากการตรวจ FISH
- 2.2.3 การตรวจทางพันธุกรรมของโรค โดยพบว่าการตรวจด้วย conventional cytogenetic จะแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม(Li et al., 2013; Wier et al., 2013)
- 2.2.3.1 Hyperdiploid myeloma คือ
- การตรวจพบว่ามีจำนวน chromosome ที่ผิดปกติ มากกว่าเท่ากับ 47 โครโมโซมและ น้อยกว่า 75 โครโมโซม
  - พบ multiple trisomies ของโครโมโซม 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 และ 21, และไม่พบ recurrent immunoglobulin gene translocations
- 2.2.3.2 Nonhyperdiploid myeloma คือ
- Hypodiploid คือ การตรวจพบว่ามีจำนวน chromosome น้อยกว่าเท่ากับ 44 โครโมโซม
  - Pseudodiploid คือ การตรวจพบว่ามีจำนวน chromosome 45-46 โครโมโซม
  - Near tetraploid คือ การตรวจพบว่ามีจำนวน chromosome มากกว่า 75 โครโมโซม
  - พบว่ามี immunoglobulin gene translocation เช่น t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(6;14) t(11;14)

## 2.3 การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมา

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา การรักษาโรคนี้ได้พัฒนาการ เป็นอย่างมาก แม้ว่าจะยังเป็นโรคที่ไม่หายขาด ก็สามารถมีชีวิตอยู่ได้นานขึ้น จากเดิมผู้ป่วยไทยมีระยะเวลาอยู่รอด 1-2 ปีหลังจากการวินิจฉัย ปัจจุบันสามารถอยู่ได้นานถึง 3-5 ปีหรือมากกว่า ขึ้นกับสามารถเข้าถึงการรักษาที่มีประสิทธิภาพหรือไม่ ลักษณะจำเพาะของโรค คือสามารถสงบหลังการรักษาได้ช่วงเวลาหนึ่ง หลังจาก

นั้นกลับเป็นซ้ำ และสงบอีกครั้งหลัง ได้รับการรักษา ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาซ้ำเรื่อยๆจนถึงจุดที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาได้อีก

การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลพิวโลมา ในปัจจุบันมียาให้เลือกใช้หลายกลุ่ม สูตรยาจะเป็นยา 2-4 ชนิดร่วมกันเพื่อออกฤทธิ์ผ่านหลายกลไก โดยกลุ่มยาจะประกอบไปด้วย corticosteroids, immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide และ pomalidomide), proteasome inhibitors (bortezomib, carfilzomib และ ixazomib), alkylating agents (cyclophosphamide และ melphalan) และ monoclonal antibody (Daratumumab และ Elotuzumab)

การรักษาจะประกอบด้วย 2 ช่วงหลัก คือ 1.) ช่วง induction ให้โรคสงบ และ 2.) ช่วงป้องกันโรคกลับเป็นซ้ำด้วย 2.1) consolidation therapy คือ การให้ยาที่ยังมีความเข้มข้นของการรักษาสูงเพื่อเก็บตกโรคที่ยังหลงเหลือช่วงสั้นๆ 2.2) maintenance therapy คือ การให้ยาที่มีความเข้มข้นของการรักษาไม่มาก ให้นานๆต่อเนื่องเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

เนื่องจากการรักษาใน 1<sup>st</sup> line มีการให้ consolidation ด้วย high dose melphalan และตามด้วย autologous stem cell rescue หรือที่เรียกว่าการปลูกถ่ายไขกระดูก (Autologous stem cell transplantation) เป็นการรักษาที่สำคัญและต้องเตรียมผู้ป่วยโดยการเลียงยาที่ทำลายไขกระดูกตั้งแต่เริ่มให้ยาสูตรแรก จึงมักจะแบ่งการรักษาออกเป็นสองกลุ่มหลักๆ คือ 1.) Transplant candidate 2.) Non-transplant candidate

ในกลุ่มที่เป็น Transplant candidate (ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี หรือน้อยกว่า 70 ปีที่สุขภาพแข็งแรง) จะให้การรักษาในช่วง induction ต่อด้วยการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง (high-dose chemotherapy) การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดของตนเอง (autologous stem cell transplant, ASCT) และการรักษาในช่วง maintenance

การรักษาในช่วง induction จะประกอบไปด้วยยาในกลุ่ม corticosteroids, immunomodulatory drugs (IMiDs), proteasome inhibitors และ alkylating agents โดยสูตรยาจะประกอบไปด้วย ยา 2 หรือ 3 ตัวและมี novel agent อย่างน้อย 1 ตัว ยาที่แนะนำ ได้แก่ VCD (bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone), VTD (bortezomib, thalidomide, dexamethasone), PAD (bortezomib, doxorubicin, dexamethasone), RVD (lenalidomide,

bortezomib, dexamethasone) โดยให้ induction therapy 4-6 รอบ ก่อนเก็บเซลล์ต้นกำเนิด และแนะนำให้ใช้เป็น lenalidomide maintenance (Moreau et al., 2017)

ในกลุ่มที่เป็น Non-transplant candidate แนะนำให้ใช้ 1. VMP (bortezomib, melphalan, prednisone), Rd (lenalidomide, low-dose dexamethasone) หรือ VRd (lenalidomide, low-dose dexamethasone, bortezomib) 2. MPT (melphalan, prednisone, thalidomide) หรือ VCD (bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone) 3. CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone), MP (melphalan, prednisone)

เมื่อผู้ป่วยมีโรคกลับเป็นซ้ำ ปัจจัยที่ต้องนำมาพิจารณาได้แก่ ยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนหน้านี้ การตอบสนอง และปัจจัยด้านตัวผู้ป่วยอื่นๆ โดยสูตรยาที่พิจารณาใช้ในกลุ่มกลับเป็นซ้ำ คือ กลับไปใช้ยาเดิมถ้าเคยตอบสนองและมีระยะเวลาที่โรคสงบนาน หรือเปลี่ยนเป็นยาอีกกลุ่มที่ไม่เคยได้ หรือเปลี่ยนเป็นยา กลุ่มใหม่ที่ยังไม่ได้แนะนำให้ใช้ใน 1<sup>st</sup> line เช่น KRd (Carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone), VD-Pano (Bortezomib, dexamethasone, panobinostat), Kd (Carfilzomib, dexamethasone), Rd-Elo (Lenalidomide, dexamethasone, elotuzumab), IRd (Lenalidomide, dexamethasone, ixazomib), DVd (Bortezomib, dexamethasone, daratumumab) และ DRd (lenalidomide, dexamethasone, daratumumab)

ในผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรก ตามหลังจากการได้ induction ที่มี IMiD-based induction จะพิจารณาให้เป็น Doublets therapy: Kd (Carfilzomib, dexamethasone) หรือ Vd (bortezomib, low dose dexamethasone) หรือ Triplets therapy based on bortezomib: DaraVD (daratumumab, bortezomib, dexamethasone), PanoVD (panobinostat, bortezomib, dexamethasone), EloVD (elotuzumab, bortezomib, dexamethasone) หรือ VCD (bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone) และในผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรก ตามหลังจากการได้ induction ที่มี Bortezomib-based induction จะพิจารณาให้เป็น Rd (lenalidomide, low-dose dexamethasone), DaraRd (daratumumab, lenalidomide, low dose dexamethasone), KRd (carfilzomib, lenalidomide, low dose dexamethasone), IxaRd (ixazomib, lenalidomide, low dose dexamethasone) หรือ EloRd (elotuzumab, lenalidomide, low dose dexamethasone) (ชมรมโรคมัยอีโลมาแห่งประเทศไทย, 2553a, 2553b)

อย่างไรก็ตามคำแนะนำเหล่านี้อิงตามข้อมูลจากต่างประเทศโดยเฉพาะจากการวิจัยระยะที่ 3 ซึ่งในทางปฏิบัติการเข้าถึงยาที่มีราคาสูงมากเหล่านี้ต่อเนื่องเป็นเวลานานมักไม่สามารถทำได้แม้ในต่างประเทศเอง ทำให้ข้อมูลการตอบสนองในผู้ใช้จริงมีจำกัด โดยเฉพาะเมื่อหลังโรคกลับเป็นซ้ำแล้ว ยังมีข้อมูลจากผู้ใช้จริงลดลงเนื่องจากการรักษามีหลากหลาย ในประเทศไทยซึ่งปัญหาหลักคือการเข้าถึงยาราคาสูงแม้ในช่วงเวลาสั้นก็ไม่อาจทำได้ คำแนะนำเหล่านี้จึงมีเพียงเป็นแนวทางและให้แพทย์ตัดสินใจเองตามบริบทของแต่ละโรงพยาบาล



### 2.3 การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

ประเมินการตอบสนองของโรคโดยเกณฑ์ของ International multiple myeloma working group response criteria 2016 ดังนี้ (S. Kumar et al., 2016)

การตอบสนอง	เกณฑ์การตอบสนอง
Stringent complete response (sCR)	เข้าได้กับเกณฑ์ของ Complete remission ร่วมกับ สัดส่วนของสารภูมิต้านทานอยู่ในเกณฑ์ปกติ (serum free light chain ratio) และ ย้อมอิมมูโน (immunohistochemistry) จากการเจาะไขกระดูกไม่พบพลาสมาเซลล์
Complete response (CR)	ไม่ปรากฏหลักฐานของโรค โดยประกอบไปด้วย ตรวจไม่พบโปรตีนที่ผิดปกติ ด้วยวิธีการตรวจ immunofixation ทั้งจากในเลือดและในปัสสาวะ และ ตรวจไม่พบก้อนพลาสมาเซลล์ และ ตรวจไขกระดูกพบ พลาสมาเซลล์น้อยกว่าร้อยละ 5
Very good partial response (VGPR)	ยังตรวจพบ โปรตีนที่ผิดปกติ ด้วยวิธีการตรวจ immunofixation ทั้งจากในเลือดและในปัสสาวะ แต่ไม่สามารถตรวจโปรตีนที่ผิดปกติด้วยวิธี electrophoresis หรือ ตรวจพบว่า ปริมาณโปรตีนที่ผิดปกติ (M protein) ลดลงมากกว่าเท่ากับร้อยละ 90
Partial response (PR)	ยังตรวจพบโรคอยู่ โดยตรวจพบว่า <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ปริมาณโปรตีนที่ผิดปกติ (M-protein) ลดลงมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50</li> <li>2. หากไม่สามารถวัด M-protein ได้ ให้ตรวจ serum free light chain ratio (SFLC ratio) ลดลงมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50</li> <li>3. หากไม่สามารถวัด M-protein หรือ SFLC ratio ได้ ให้ตรวจ พลาสมาเซลล์ในไขกระดูกลดไปมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50</li> <li>4. หากมีก้อนพลาสมาเซลล์ พบว่าขนาดก้อนลดลง มากกว่าเท่ากับร้อยละ 50</li> </ol>
Minimal response (MR)	ยังตรวจพบโรคอยู่ โดยพบ ปริมาณโปรตีนที่ผิดปกติ (M-protein) มากกว่าเท่ากับร้อยละ 25 แต่น้อยกว่าเท่ากับร้อยละ 49 หากมีก้อนพลาสมาเซลล์ พบว่าขนาดก้อนลดลง มากกว่าเท่ากับร้อยละ 50
Stable disease (SD)	ไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยของ complete response, very good partial response, partial response, minimal response หรือ progressive

	disease
Progressive disease (PD)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. มีการเพิ่มขึ้นของโรคร้อยละ 25 โดยเทียบกับการประเมินโรคครั้งที่ดีที่สุด โดยมีเกณฑ์ดังต่อไปนี้ <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 ปริมาณโปรตีน M-protein ในเลือดเพิ่มขึ้น (โดยมีค่าเพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับ 0.5 กรัมต่อเดซิลิตร)</li> <li>1.2 ปริมาณโปรตีน M-protein ในเลือด มีค่าเพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับ 1 กรัมต่อเดซิลิตร (หากเคยมีค่าปริมาณโปรตีน M-protein ในเลือดต่ำสุด มากกว่าเท่ากับ 5 กรัมต่อเดซิลิตร)</li> <li>1.3 ปริมาณโปรตีน M-protein ในปัสสาวะ เพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อ 24 ชั่วโมง</li> <li>1.4 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถวัดปริมาณโปรตีน M-protein ทั้งจากปัสสาวะและเลือดได้ พิจารณาตรวจผลต่างระหว่าง serum free light chain โดยเพิ่มขึ้นมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร</li> <li>1.5 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถวัดปริมาณโปรตีน M-protein ทั้งจากปัสสาวะ เลือด และไม่สามารถตรวจ serum free light chain ได้ ให้ตรวจ พลาสมาเซลล์ในไขกระดูกพบว่า มีปริมาณเพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับร้อยละ 10 เมื่อเปรียบเทียบกับของเดิม</li> </ol> </li> <li>2. มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นใหม่ โดยมีขนาดก้อนโดยรวม เพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับขนาดก้อนเดิม มากกว่า 1 ก้อน</li> <li>3. มีการเพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50 ของปริมาณพลาสมาเซลล์ในเลือด</li> </ol>
Clinical relapse	<p>พบ 1 ข้อหรือมากกว่าดังนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. พบว่ามีการเพิ่มของภาวะโรค และหรือ มีอวัยวะที่โดนกระทบจากโรคมัยอีโลมา (CRAB features)</li> <li>2. มีก้อนพลาสมาเกิดใหม่ หรือ พยาธิสภาพที่กระดูก</li> <li>3. พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของขนาดของก้อนพลาสมาที่มีอยู่ หรือมีการเพิ่มขนาดของพยาธิสภาพที่กระดูก โดยมีขนาดก้อนโดยรวม เพิ่มขึ้นมากกว่าเท่ากับร้อยละ 50 (หรือมากกว่าเท่ากับ 1 เซนติเมตร) เมื่อเทียบกับขนาดก้อน</li> </ol>

	<p>เดิม มากกว่า 1 ก้อน</p> <p>4. ปริมาณแคลเซียมในเลือด มากกว่าเท่ากับ 11 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร</p> <p>5. มีการลดลงของค่าฮีโมโกลบิน มากกว่าเท่ากับ 2 กรัมต่อเดซิลิตรโดยที่ไม่ได้เกิดจากการรักษาหรือจากภาวะอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของโรค</p> <p>6. มีการเพิ่มขึ้นของค่าไต มากกว่าเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร</p> <p>7. มีภาวะเลือดข้น (hyperviscosity) จากปริมาณโปรตีนที่ผิดปกติเพิ่มมากขึ้น</p>
--	---

### 3. การศึกษาที่เกี่ยวข้อง

3.1. Kihyun Kim และคณะ (Kim et al., 2014) ได้มีการศึกษาลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว ชนิดมัยอีโลมา ในเอเชีย โดยพบว่า

3.1.1 มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมา อุบัติการณ์การเกิดโรค ในเอเชียพบน้อยกว่าแถบยุโรป

3.1.2 เก็บข้อมูลในประเทศจีน ฮองกง ญี่ปุ่น เกาหลี สิงคโปร์ ไต้หวัน และไทย โดยใน 7 ประเทศ พบว่าพบที่มีความชุกของโรคที่ประเทศจีนมากที่สุด

3.1.3 โดยในส่วนของข้อมูลของประเทศไทย พบว่าอายุเฉลี่ย 59 ปี โดยพบได้ตั้งแต่ 19-95 ปี อัตราส่วนชายต่อหญิง 1:1

3.1.4 พบว่ามีรอยโรคที่กระดูกร้อยละ 28.5 มีระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ต่ำกว่า 10 กรัมต่อเดซิลิตร พบร้อยละ 70.9 พบก้อนพลาสมาร้อยละ 22.6 พบระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 10.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ร้อยละ 31.1 พบระดับโปรตีนอัลบูมิน (Serum albumin) ต่ำกว่า 3.5 กรัมต่อเดซิลิตร พบร้อยละ 63.3 พบระดับการทำงานของค่าไต (Serum creatinine) สูงกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรพบร้อยละ 33.5 พบว่าชนิดของอิมมูโนโกลบูลิน (Immunoglobulin) ชนิด IgG ร้อยละ 65.5 เป็นชนิด IgA ร้อยละ 19.5 เป็นชนิด light chain ร้อยละ 15 พบว่าระดับ เบต้าทูไมโครโกลบูลิน (Serum beta2 microglobulin) สูงเกิน 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ถึงร้อยละ 58.9 และมีระยะของโรคตาม International Staging System ระยะที่สาม ร้อยละ 59.3

3.1.5 จากข้อมูลของทั้ง 7 ประเทศพบว่า ผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 19.8 ได้เข้ารับการปลูกถ่ายไขกระดูก จำนวนร้อยละ 35.9 ได้รับยากุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ได้แก่ IMiDs-based ร้อยละ 16.9 Bortezomib-based ร้อยละ 15.1 Bortezomib และ IMiDs ร้อยละ 4



และจำนวนร้อยละ 64.1 ได้รับยากลุ่มดั้งเดิม (conventional drug)

- 3.2. Cancer Registry Unit, National Cancer Institute Thailand จากการเก็บข้อมูลในปี พศ. 2553-2555 (Weerawut Imsamran et al., 2015)
  - 3.2.1 พบว่าอุบัติการณ์การเกิด ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีมา ทั้งประเทศ 676 ต่อประชากรแสนรายต่อปี
- 3.3. ไกรพล ทักซ์ประดิษฐ์ และ ต้นดนัย นำเบญจพล(Takpradit & Numbenjapon, 2011; Takpradit & Numbenjapon, 2011) ได้ทำการศึกษา เปรียบเทียบผลของการเริ่มรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีมา ด้วยยา กลุ่มใหม่กับยาเคมีบำบัดแบบเดิม ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่ปี พศ.2540-2553 ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 34 เดือน (12-106 เดือน) พบว่ามีผู้ป่วยในการวิจัยนี้ 61 ราย ได้รับเคมีบำบัดแบบเดิม 48 ราย และได้ยากลุ่มใหม่ 13 ราย
  - 3.3.1 โดยในกลุ่มเคมีบำบัดแบบเดิมและได้ยากลุ่มใหม่ กลุ่มหลังมีผู้ป่วยที่มีโรคในระยะที่สามมากกว่า (ร้อยละ 69.2 เทียบกับ 27.1;  $p = 0.008$ )
  - 3.3.2 อัตราการตอบสนองจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบเดิมและยากลุ่มใหม่อยู่ที่ร้อยละ 79.5 และ 84.6 ตามลำดับ ( $p = 1.000$ ) แต่ยากลุ่มใหม่ได้รับการตอบสนองอย่างน้อย very good partial response (VGPR) มากกว่า (ร้อยละ 60.0 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 23.8,  $p = 0.038$ ) โดยเคมีบำบัดแบบเดิม และยากลุ่มใหม่ มีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ เฉลี่ย 15 และ 12 เดือน ( $p = 0.304$ ) และอัตราการอยู่รอดโดยรวม 41 และ 30 เดือน ( $p = 0.507$ ) ตามลำดับ มีเพียงการได้รับการตอบสนองอย่างน้อย VGPR เท่านั้นที่สัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอด โดยสงบดีขึ้น ( $p = 0.010$ )
  - 3.3.3 กล่าวโดยสรุปยากลุ่มใหม่ให้การตอบสนองอย่างน้อย VGPR ที่มากกว่า
- 3.4. Kumar SK และคณะ(S. K. Kumar et al., 2004) ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการดำเนินโรคของผู้ป่วย relapsed multiple myeloma
  - 3.4.1 ได้ทำการเก็บข้อมูลที่ Mayo clinic ในเมือง Rochester สหรัฐอเมริกา ได้ทำการเก็บข้อมูลของ ผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีมา ตั้งแต่ 1 มกราคม 1985 จนถึง 31 ธันวาคม 1998 จำนวน 578 ราย
  - 3.4.2 พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลีมาอยู่ที่ 65 ปี (26-92 ปี) พบว่าเป็นเพศหญิง 228 ราย (39%)

- 3.4.3 พบว่า Overall survival ที่ 1, 2 และ 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 72, 55 และ 22 ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของ overall survival หลังจากการเริ่มรักษาครั้งแรก อยู่ที่ 28.4 เดือน
- 3.4.4 พบว่าผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำครั้งแรกหลังจากเริ่มรักษา 17.1 เดือน
- 3.5. Paul G. Richardson และคณะ (Richardson et al., 2005) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ ผลการรักษาในผู้ป่วย มัยอีโลมาที่โรคกลับเป็นซ้ำ (Relapsed Multiple Myeloma) ที่ได้รับการรักษาด้วย Bortezomib หรือ High-Dose Dexamethasone
- 3.5.1 โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค ที่ได้รับการรักษามาก่อน 1-3 สูตรการรักษา ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในงานวิจัย 669 คน โดยได้ Bortezomib 333 คน High-Dose Dexamethasone 336 คน
- 3.5.2 จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ bortezomib มีระยะเวลาที่โรคลุกลาม (time to progression) และมีอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนานกว่า กลุ่มที่ได้ dexamethasone โดย complete และ partial response rates ในกลุ่มที่ได้ bortezomib และ dexamethasone อยู่ที่ร้อยละ 38 และร้อยละ 18 ตามลำดับ
- 3.5.3 พบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่โรคลุกลาม (Median times to progression) ในกลุ่มที่ได้ bortezomib และ dexamethasone อยู่ที่ 6.22 เดือน (189 วัน) และ 3.49 เดือน (106 วัน) ตามลำดับ (hazard ratio, 0.55;  $P < 0.001$ )
- 3.5.4 พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่หนึ่งปี (one year survival rate) อยู่ที่ร้อยละ 80 ในกลุ่มที่ได้ bortezomib และร้อยละ 66 ในกลุ่มที่ได้ dexamethasone (hazard ratio) อัตราการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้ bortezomib อยู่ที่ 0.57 ( $P = 0.001$ )
- 3.6 Ravi Vij และคณะ (Vij et al., 2012) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยมัยอีโลมาที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือมัยอีโลมาที่ดื้อต่อยา (relapsed and/or refractory multiple myeloma) โดยศึกษาเกี่ยวกับการทดลองแบบเปิด (open-label, single-arm, phase 2 study) ของ single-agent carfilzomib ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย bortezomib มาก่อน
- 3.6.1 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในงานวิจัย 164 คน แบ่งเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 จะได้รับ carfilzomib 20 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในทุกรอบ และในกลุ่มที่ 2

- จะได้รับ 20 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในรอบแรกและ 27 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ในรอบหลังจากนั้น
- 3.6.2 พบว่าอัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate) ที่มากกว่าเท่ากับ partial response ร้อยละ 42.4 ในกลุ่มที่ 1 และร้อยละ 52.2 ในกลุ่มที่ 2
- 3.6.3 พบว่ากลุ่มที่มีการตอบสนองทั้งหมด (overall response rate and minimal response) ร้อยละ 59.3 และร้อยละ 64.2 ในกลุ่มที่ 1 และ 2 ตามลำดับ พบว่าค่ามัธยฐาน ของเวลาที่โรคจะกำเริบมากขึ้น อยู่ที่ 8.3 เดือน
- 3.7 Michael Wang และ คณะ (Wang et al., 2013) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยมัลติโกลมาที่กลับเป็นซ้ำ (relapsed multiple myeloma) หรือมีโรคมัลติโกลมาที่ลุกลามมากขึ้น (progressive disease) หลังจากได้รับการรักษามา 1-3 สูตรการรักษา
- 3.7.1 ผู้ป่วยในงานวิจัย 52 คน แต่ละคนจะได้รับสูตรการรักษาเป็น CRd (Carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone) และติดตามการรักษาไป 24.4 เดือน
- 3.7.2 พบว่าอัตราการตอบสนองรวม (overall response rate) ร้อยละ 76.9 และค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการตอบสนอง (Median time to response) 0.95 เดือน (0.5-4.6 เดือน) ระยะเวลาตอบสนอง (duration of response) 22.1 เดือน ระยะเวลารอดชีวิตโดยโรคสงบ (Median progression-free survival) 15.4 เดือน
- 3.7.3 ในผู้ป่วยที่ได้รับ bortezomib และ lenalidomide แล้วกลับเป็นซ้ำ มีอัตราการตอบสนอง (overall response rate) ร้อยละ 69.2 และ ร้อยละ 69.6 ตามลำดับ และ ระยะเวลาที่ตอบสนอง (duration of response) 22.1 เดือนและ 10.8 เดือนตามลำดับ
- 3.8 Stewart AK และคณะ (Stewart et al., 2015) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยมัลติโกลมาที่กลับเป็นซ้ำ (relapsed multiple myeloma) หลังจากได้รับการรักษามา 1-3 สูตรการรักษา
- 3.8.1 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย 792 คน โดยแบ่งเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่ได้ carfilzomib, lenalidomide และ dexamethasone (carfilzomib group) และอีกกลุ่มคือ lenalidomide และ dexamethasone alone (กลุ่มควบคุม)
- 3.8.2 พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่วันวินิจฉัยจนถึงโรคกลับเป็นซ้ำ (Progression-free survival) ในกลุ่มที่ได้ carfilzomib และ กลุ่มควบคุม 26.3

เดือน และ 17.6 เดือนตามลำดับ และการตอบสนองโดยรวม (overall response) (ตั้งแต่ partial response ขึ้นไป) ร้อยละ 87.1 และ ร้อยละ 66.7 ตามลำดับ

เนื่องจากเป็นโรคที่อยู่ในความสนใจของการศึกษาพัฒนายาจึงมีข้อมูลการรักษาด้วยยาใหม่ จากต่างประเทศมากมายหลายชนิด ในช่วง 3 ปีที่ผ่านมาองค์การอาหารและ ยาสหรัฐอเมริกา อนุมัติ ยาใหม่ถึง 5 ชนิดทำให้มียาให้เลือกรักษา ผู้ป่วยที่กลับเป็น ซ้ำหลากหลายมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดที่สำคัญของผู้ป่วยไทยคือ ไม่สามารถเข้าถึงการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงเช่นนั้นได้เนื่องจากมี ค่าใช้จ่ายที่สูง ยังไม่มีข้อมูลว่าในปัจจุบัน ผู้ป่วยไทยหรือแม่ในทวีปเอเชีย ผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ได้อยู่ใน โครงการวิจัย ได้รับการรักษาด้วยยา กลุ่มใดบ้าง และมีการตอบสนองเช่นใด การศึกษานี้จึงมีขึ้นเพื่อ รวบรวมข้อมูลว่าผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรก ได้รับการรักษาเช่นใดและมีการตอบสนองอย่างไร เพื่อเป็นข้อมูลในการให้คำปรึกษา กับผู้ป่วยรายอื่นต่อไปและพัฒนาแนวทางการรักษาในอนาคต

## บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบการวิจัยเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง  
(Retrospective cohort study)

### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

#### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยทุกราย  
ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมาที่กลับเป็นซ้ำ  
ครั้งแรกตามเกณฑ์ของ International Myeloma Working Group (IMWG)  
criteria ปี 2555 ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560
2. ผู้ป่วยได้รับการรักษามาแล้ว 1 สูตรการรักษา ตอบอย่างน้อย minimal  
response แล้วโรค progressive disease

#### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรออกจากศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น plasmacytoma, MGUS, smoldering MM,  
amyloidosis หรือ Waldenstrom disease
2. ผู้ป่วยที่เป็น primary refractory disease
3. ผู้ป่วยที่ไม่มี clinical relapse ตาม International Myeloma Working  
Group (IMWG) consensus criteria for response and minimal residual  
disease assessment in multiple myeloma 2016

### 3.3 ขนาดตัวอย่าง

ผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมาที่กลับเป็น  
ซ้ำครั้งแรก ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 ที่รักษา  
ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากสถิติข้อมูลผู้ป่วยเจาะไขกระดูก จะมีผู้ป่วยโรคกลับเป็นซ้ำครั้ง  
แรกประมาณ 25 รายต่อปี คาดว่าจะมีผู้ป่วยโรคกลับเป็นซ้ำในช่วงการศึกษา 100 ราย

### 3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

ผู้วิจัยจะรวบรวมรายชื่อผู้ป่วยที่มีประวัติวินิจฉัยเป็น  
มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมาที่ กลับเป็นซ้ำครั้งแรก ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557  
ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 ที่เข้ารับการรักษา ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยทำการ  
รวบรวมรายชื่อจากประวัติการเจาะไขกระดูกที่ได้ลงทะเบียนที่หน่วยโลหิตวิทยา โรงพยาบาล

จุฬาลงกรณ์ จากนั้นทำการศึกษาประวัติจากเวชระเบียนว่าเป็นผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจริง

ข้อมูลที่รวบรวมจากเวชระเบียนประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐานเมื่อแรกวินิจฉัยและโรคกลับเป็นซ้ำ การรักษาที่ได้รับจาก 1<sup>st</sup> line และ 2<sup>nd</sup> line การตอบสนอง และช่วงเวลาต่างๆ ที่ใช้คำนวณ survival analysis ได้แก่ treatment duration, treatment free interval, progression free interval และ overall survival ตามแบบบันทึกข้อมูลจากเวชระเบียน และนำผลมาวิเคราะห์

ผู้เก็บข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูล คือ ผู้ดำเนินการวิจัย

### 3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลอายุ เพศ สัญญาณชีพ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม จะแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square Test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจง แบบปกติจะแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Unpaired T – Test ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณที่ไม่ได้การแจกแจงแบบปกติจะแสดงเป็นค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอไทล์ (IQR) และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Mann-Whitney U Test

การวิเคราะห์อัตราการอยู่รอด (Survival analysis) ของ Kaplan Meier ใช้การทดสอบ Log-rank test เพื่อเปรียบเทียบ ระยะเวลาการอยู่รอด ของในแต่ละกลุ่ม ร่วมกับการวิเคราะห์การอยู่รอดโดยใช้โมเดลการถดถอยของ Cox (Cox Regression) เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการอยู่รอด กับตัวแปรอิสระ

ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS (Statistical Package for the Social Sciences 22.0

### 3.6 ปัญหาทางจริยธรรม (ETHICAL CONSIDERATIONS)

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาจากเวชระเบียน และไม่มีติดต่อเพื่อเก็บ ข้อมูลโดยตรงจากผู้ป่วย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้ป่วยโดยในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มี identifier ที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วย หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) ผู้ป่วยจะไม่ได้รับประโยชน์ใด ๆ อาจเกิดความเสียหายต่อตัวผู้ป่วยเพียงเล็กน้อย คือความลับของผู้ป่วยอาจถูกเปิดเผยผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้ป่วย และหลักความยุติธรรม (Justice) คือมี

เกณฑ์การคัดเข้าและออกชัดเจน เมื่อพิจารณาถึงความเสี่ยงและประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ ผู้วิจัยจึงจะขอยกเว้นการขอความยินยอมจากผู้ป่วย ทั้งนี้ผู้วิจัยจะขออนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### 3.7 ข้อจำกัดทางการวิจัย (LIMITATION)

การเก็บข้อมูลในบางส่วนอาจได้ไม่ครบถ้วนเนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง



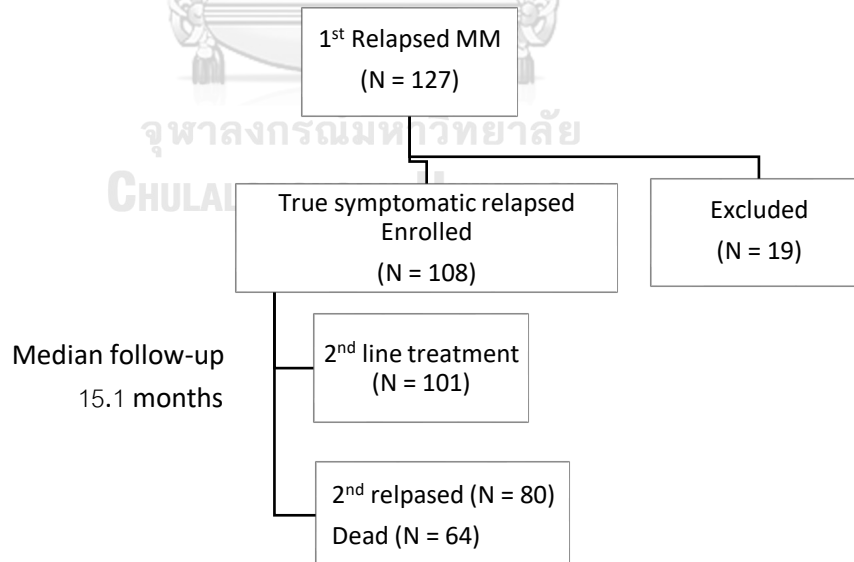
## บทที่ 4 ผลการวิจัย

### 1. ประชากรที่นำมาศึกษา

จากการสำรวจทะเบียนการเจาะไขกระดูกที่ หน่วยโลหิตวิทยาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ พ.ศ. 2555-2560 พบว่ามีผู้ป่วยวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมาทั้งหมด 349 ราย โดยที่เป็นกลุ่มที่ได้รับวินิจฉัยครั้งแรกเฉลี่ย 50 รายต่อปี และเป็นกลุ่มที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกเฉลี่ย 20-25 รายต่อปี

ในช่วงระยะเวลาศึกษาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 พบผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมาที่ได้รับการวินิจฉัยว่ากลับเป็นซ้ำครั้งแรก 127 ราย เมื่อทบทวนประวัติแล้ว ตรงตามเกณฑ์คัดเข้ามารักษา รวม 108 ราย ถูกคัดออก 19 รายเนื่องจาก

- เป็นการกำเริบเพียงแค่ผลทางห้องปฏิบัติการ (Biochemical relapse) 5 ราย
- เป็นการกลับเป็นซ้ำของโรคชนิดก้อนพลาสมา (Relapsed plasmacytoma) 5 ราย
- ผู้ป่วยไม่เคยตอบสนองต่อการรักษาใดมาก่อน (Primary refractory) 5 ราย
- ยังไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัลติโพลมาที่กลับเป็นซ้ำจริง 4 ราย



แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ติดตาม



## 2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกในการศึกษา 108 ราย เป็นเพศชาย 59 ราย (ร้อยละ 54.6) สิทธิเบิกราชการได้ 45 ราย (ร้อยละ 43.5) มีผู้ป่วยเป็น IgM MM ซึ่งเป็นชนิดที่พบน้อย 2 ราย ดังแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

ข้อมูล	จำนวนราย (%) (N = 108)
เพศ	
• ชาย	59 (54.6%)
• หญิง	49 (45.4%)
สิทธิการรักษา	
• เบิกราชการ	47 (43.5%)
• ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	37 (34.3%)
• ประกันสังคม	13 (12.0%)
• เงินสด	11 (10.2%)
ชนิดของมัยอีโลมา (Subtype)	
• IgG	60 (55.6%)
• IgA	25 (23.1%)
• Light chain diseases	21 (19.4%)
• IgM	2 (1.9%)

คำย่อ Ig: immunoglobulin

ค่ามัธยฐานของอายุแรกวินิจฉัยคือ 58.9 ปี (40.3 - 90.5 ปี) เมื่อกลับเป็นซ้ำมีค่ามัธยฐานของอายุสูงขึ้นเป็น 61.6 ปี (41.5-92 ปี) สัดส่วนผู้ป่วยสูงอายุ (>65 ปี) มีจำนวนสูงขึ้น

ผู้ป่วยที่มีชีวิตรอดมาถึงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรกได้ เป็นผู้ป่วยที่เมื่อแรกวินิจฉัย มีสมรรถภาพร่างกาย (ECOG performance status) ดี (ECOG 0-1) ร้อยละ 60.2 เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำและ

ผู้ป่วยมีอายุสูงขึ้น ความแข็งแรงของผู้ป่วยที่วัดโดย สมรรถภาพร่างกาย (ECOG performance status) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ การเปลี่ยนแปลงของ สมรรถภาพร่างกาย (ECOG performance status) เป็นไปทั้ง 2 ทางคือ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งกลับมี สมรรถภาพร่างกาย (ECOG performance status) แข็งแรงกว่าเดิมแล้ว (ร้อยละ 32.4) ในขณะที่อีกกลุ่มหนึ่ง สมรรถภาพร่างกาย (ECOG performance status) แย่ลง (ร้อยละ 25.9) ดังแสดงใน ตารางที่ 2 พบว่าผู้ป่วยที่มี สมรรถภาพร่างกาย (ECOG performance status) แย่ลง สัมพันธ์กับผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา ใน 1<sup>st</sup> line น้อยกว่า PR ( $p < 0.0001$ ) และผู้ป่วยมีปริมาณของโรคมามากเป็น ระยะโรค (ISS stage) III เมื่อกลับเป็นซ้ำ ( $p = 0.004$ )

ตารางที่ 2 แสดงอายุและ สมรรถภาพร่างกาย (ECOG performance status) เปรียบเทียบเมื่อแรก วินิจฉัยและโรคเป็นซ้ำ

	เมื่อแรกวินิจฉัย จำนวนราย (%)	เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก จำนวนราย (%)	p-value
อายุ (ปี)	58.9 (40.3 -90.5)	61.6 (41.5-92.0)	<0.0001
ผู้ป่วยสูงอายุ (ราย)	35 (31.8%)	43 (39.8%)	<0.0001
สมรรถภาพร่างกาย (ECOG performance status)			0.48
• ECOG 0	5 (4.6%)	10 (9.3%)	
• ECOG 1	60 (55.6%)	63 (58.3%)	
• ECOG 2	36 (33.3%)	24 (22.2%)	
• ECOG 3	7 (6.5%)	9 (8.3%)	
• ECOG 4	0 (0.0%)	2 (1.9%)	
Good performance status (ECOG 0-1)	65 (60.2%)	73 (67.6%)	0.38
Poor performance status (ECOG 3-4)	7 (6.5%)	11 (10.2%)	0.14
Better performance status		35 (32.4%)	
Decline performance status		28 (25.9%)	

คำย่อ ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เมื่อแรกวินิจฉัยเป็น ระยะโรค (ISS stage) III ซึ่งแสดงว่ามีปริมาณของโรคเยอะ (High tumor burden) เมื่อผู้ป่วยทราบครั้งแรก ในขณะที่เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น ระยะโรค (ISS stage) I-II แสดงถึงมีปริมาณของโรคน้อยกว่า ค่ามัธยฐานของ M-protein และจำนวนพลาสมาเซลล์ในไขกระดูกก็มีปริมาณน้อยกว่าเมื่อผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำเช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 3 อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยเกือบครึ่งหนึ่งไม่ได้รับการประเมินปริมาณของโรคเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ มีผู้ป่วยไม่ทราบค่า Beta-2 microglobulin ร้อยละ 48.1 ไม่ทราบค่า LDH ร้อยละ 37 และ ไม่ได้รับการเจาะไขกระดูก ร้อยละ 23.1

ตารางที่ 3 แสดงปริมาณของโรค (Tumor burden) เปรียบเทียบเมื่อแรกวินิจฉัยและโรคเป็นซ้ำ

	เมื่อแรกวินิจฉัย จำนวนราย (%)	เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก จำนวนราย (%)	p-value
ระยะโรค (ISS stage)			
• I	15 (13.9%)	18 (16.7%)	0.032
• II	32 (29.6%)	22 (20.4%)	
• III	58 (53.7%)	16 (14.8%)	
• Unknown	3 (2.8%)	52 (48.1%)	
ระยะโรค (ISS stage) III	58 (53.7%)	16 (28.6%)	0.004
High LDH	46 (42.5 %)	43 (39.8 %)	0.21
Low albumin (<3.5)	59 (55.7%)	35 (33.0 %)	0.44
Median M-protein (g/dl) (IQR)	2.63 (1.15-4.81)	1.62 (0.75-3.09)	<0.0001
% bone marrow plasma cells (IQR)	59 (28-80)	30 (13-80)	0.003

คำย่อ ISS stage: International Staging System, LDH: lactate dehydrogenase

ผลการตรวจทางพันธุกรรมของโรค แสดงในตารางที่ 4 ผู้ป่วยได้รับการตรวจ โครโมโซม (conventional cytogenetic) เมื่อแรกวินิจฉัย 74 ราย พบความผิดปกติของ karyotype เป็นแบบ hyperdiploid 7 ราย และ non-hyperdiploid 9 ราย ไม่พบ recurrent immunoglobulin gene translocation โดย โครโมโซม (conventional cytogenetic) ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้รับการตรวจ

Fluorescence in situ hybridization (FISH) ต่อ 61 ราย ไม่พบ del(17p) ซึ่งสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคแย่ที่สุด พบแต่ t(4;14) ซึ่งสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคไม่ดีรองลงมา 8 ราย ซึ่ง 8 รายนี้ 7 รายมี normal karyotype ส่วนอีก 1 รายเป็น hyperdiploid karyotype

เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ มีผู้ป่วยได้รับการตรวจไขกระดูกเพียง 86 ราย (ร้อยละ 79.6) ได้ส่งตรวจโครโมโซม (conventional cytogenetic) 62 ราย (ร้อยละ 57.4) และ FISH 54 ราย (ร้อยละ 50)

ผู้ป่วยที่มี normal karyotype เมื่อแรกวินิจฉัย 58 ราย ได้รับการตรวจซ้ำเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ 37 ราย พบว่าเปลี่ยนเป็น hyperdiploid 3 ราย และ non-hyperdiploid 8 ราย กลุ่มที่มี t(4;14) 7 ราย ได้รับการตรวจ FISH ซ้ำเพียง 2 ราย 1 รายยังคงพบ t(4;14) อยู่ ส่วนอีก 1 รายไม่พบซ้ำ

ผู้ป่วยที่มี hyperdiploid karyotype เมื่อแรกวินิจฉัย 7 ราย ได้รับการตรวจซ้ำเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำเพียง 3 รายพบเป็น normal karyotype ผู้ป่วยที่มี t(4;14) ไม่ได้รับการตรวจไขกระดูกซ้ำ

ผู้ป่วยที่มี non-hyperdiploid karyotype เมื่อแรกวินิจฉัย 9 ราย ได้รับการตรวจซ้ำเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ 6 ราย ทุกรายยังพบความผิดปกติของ chromosome เป็น non-hyperdiploid แบบเดิม มี 1 รายที่ FISH ไม่พบ t(4;14) เมื่อแรกวินิจฉัยแต่พบ t(4;14) เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ

16 รายเพิ่งส่งตรวจเป็นครั้งแรกเมื่อโรคเป็นซ้ำ ไม่มีผลแรกวินิจฉัย ผลเป็น hyperdiploid 1 ราย และ non-hyperdiploid 3 ราย

ตารางที่ 4 แสดงผล cytogenetic เปรียบเทียบเมื่อแรกวินิจฉัยและโรคเป็นซ้ำ

	เมื่อแรกวินิจฉัย จำนวนราย (%)	เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก จำนวนราย (%)	p-value
โครโมโซม (conventional cytogenetic)	(N = 74)	(N = 62)	0.002
• Normal karyotype	58 (78.4%)	42 (67.7%)	
• Hyperdiploid	7 (9.5%)	4 (6.5%)	
• Non-hyperdiploid without recurrent Ig gene translocation	9 (12.2%)	16 (25.8%)	
Not done	34 (31.5%)	46 (42.6%)	
FISH	(N = 61)	(N = 54)	
• Del(17p)	0 (0%)	0 (0%)	
• t(4;14)	8 (13.1%)	2 (3.7%)	
Not done	47 (53.7%)	54 (14.8%)	

คำย่อ Ig: immunoglobulin, FISH: fluorescence in situ hybridization

### จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยที่มีก้อนพลาสมา (plasmacytoma) เมื่อแรกวินิจฉัยพบก้อนพลาสมา ชนิดก้อนเดี่ยว (solitary Plasmacytoma) 24 ราย (ร้อยละ 22.2) ชนิดหลายก้อน (multiple solitary plasmacytoma) 9 ราย (ร้อยละ 8.3)

หลังจากโรคกลับเป็นซ้ำพบมีก้อนพลาสมาชนิดก้อนเดี่ยว (solitary Plasmacytoma) 20 ราย (ร้อยละ 18.5) ชนิดหลายก้อน (multiple solitary plasmacytoma) 12 ราย (ร้อยละ 11.1) โดยตอนที่เป็นก้อนพลาสมาที่เกิดขึ้นใหม่ในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีก้อนพลาสมามาก่อน 2 ราย (ร้อยละ 6.3) เป็นก้อนพลาสมาที่มีอยู่เดิม 27 ราย (ร้อยละ 84.3) และก้อนพลาสมาที่มีอยู่เพิ่มจำนวนมากขึ้น 3 ราย (ร้อยละ 9.4) ส่วนผู้ป่วยอีก 3 รายที่มีก้อนเมื่อแรกวินิจฉัย หายจากการรักษาครั้งแรกและไม่กลับมีก้อนซ้ำ

ผู้ป่วยทุกรายที่มีก้อนพลาสมาชนิดหลายก้อนยังคงมีก้อนอยู่เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยที่มีก้อน พลาสมาชนิดเดี่ยว 3 รายก้อนหายไป (ร้อยละ 12.5) 18 รายยังอยู่เช่นเดิม (ร้อยละ 75) และ 3 รายมีก้อนใหม่เพิ่มขึ้นเป็นชนิดหลายก้อน (ร้อยละ 12.5) การพบก้อนพลาสมาและพยาธิสภาพที่กระดูกแสดงใน ตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ผู้ป่วยที่พบมีก้อนพลาสมาและโรคกระดูกเปรียบเทียบเมื่อแรกวินิจฉัยและโรคเป็นซ้ำ

	เมื่อแรกวินิจฉัย จำนวนราย (%)	เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก จำนวนราย (%)	p-value
Plasmacytoma			
• Solitary	24 (22.2%)	20 (18.5%)	NS
• Multiple	9 (8.3%)	12 (11.1%)	
Patient with initial plasmacytoma (N = 33)			
• Old mass		27 (81.8%)	
• Progress		3 (9.1%)	
• Resolved		3 (9.1%)	
Patient without initial plasmacytoma			
• New mass		2	
Bone lesions	84 (77.8%)	82 (75.9)	NS
Pathologic fracture	28 (25.5%)	33 (30.0%)	NS

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยแสดงใน ตารางที่ 6 พบว่าผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำ มีโอกาสไตบกพร่องน้อยกว่า โลหิตจางน้อยกว่า มีแนวโน้มมีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงน้อยกว่า แต่พบการทำงานของไขกระดูกในการสร้างเม็ดเลือดชนิดอื่นลดลงได้บ่อยขึ้น ได้แก่ พบผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดต่ำมากกว่าและมีแนวโน้มพบผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่า ส่วนค่า serum globulin ซึ่งสามารถบอกปริมาณ M-protein โดยคร่าวได้ เมื่อผู้ป่วยโรคกลับเป็นซ้ำก็มีปริมาณน้อยกว่าเป็นไปในทางเดียวกับผลตรวจ M-protein

พบว่าผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาใน 1<sup>st</sup> line น้อยกว่า PR (p 0.017)

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อแรกวินิจฉัยและโรคเป็นซ้ำ

	เมื่อแรกวินิจฉัย จำนวนราย (%)	เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก จำนวนราย (%)	p-value
Renal impairment (Cr > 2.0, CCR < 40)	30 (27.8%)	22 (20.4%)	<0.0001
• New onset	30 (27.8%)	6 (5.6%)	
• Chronic		16 (14.8%)	
Mean Hemoglobin (g/dl) (95% CI)	9.6 (9.1-10.1)	10.4 (10.0-10.8)	0.016
Patient with hemoglobin <10 g/dl	63 (58.3%)	45 (41.7%)	0.13
Wbc < 4,500/ $\mu$ l	27 (25.2%)	34 (31.8%)	0.07
Platelet < 100,000/ $\mu$ l	14 (13.1%)	30 (28.0%)	0.010
Median serum calcium (mg/dl) (IQR)	9.35 (8.7-10.2)	9.15 (8.5-9.7)	0.06
Patient with hypercalcemia	14 (13.5%)	3 (2.9%)	0.34
Median serum globulin (mg/dl) (IQR)	6.2 (4.5-8.4)	3.9 (3.1-5.3)	<0.0001
Patient with globulin > 5.0 g/dl	56 (65.1%)	27 (31.4%)	0.002

### 3. การรักษาที่ได้รับ

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยโลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกในการศึกษา 108 ราย ได้รับการรักษา 101 ราย อีก 7 รายไม่ได้รับการรักษาจำเพาะเนื่องจากเสียชีวิตไปก่อน 3 ราย และมาด้วยอาการแทรกซ้อนของโรครุนแรงไม่พร้อมต่อการรักษา ได้รับการรักษาแบบประคับประคอง 4 ราย แสดงสรุปการรักษาในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงการรักษาที่ได้รับเมื่อแรกวินิจฉัยและโรคเป็นซ้ำ

	เมื่อแรกวินิจฉัย (N = 108) จำนวนราย (%)	เมื่อโรคลกลับเป็นซ้ำครั้งแรก (N = 101) จำนวนราย (%)	p-value
Novel agent-based	92 (86.0%)	79 (78.2%)	<0.0001
Conventional drug	15 (14.0%)	22 (21.8%)	
Autologous stem cell transplant	38 (35.2%)	8 (7.9%)	0.44

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 86 สามารถเข้าถึงการรักษาที่มีประสิทธิภาพ คือ การรักษาด้วยยา กลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) จึงสามารถผ่านโรคในช่วงระยะแรกมาได้ ผู้ป่วย ที่ผ่านการคัดกรองและเสียชีวิตไปก่อนที่โรคจะกลับเป็นซ้ำมาเข้าการศึกษา นี้ พบว่าไม่สามารถเข้าถึง การรักษาที่มีประสิทธิภาพและโรคไม่ตอบสนองต่อการรักษาจึงไม่มีโอกาสโรคลกลับเป็นซ้ำ ไม่สามารถ แสดงตัวเลขได้เนื่องจากอยู่นอกขอบเขตของการศึกษา

มีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกใน 1<sup>st</sup> line ร้อยละ 35 ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่ามัธยฐาน ระยะการติดตามโรคมา 60 เดือน ได้รับการรักษา 1<sup>st</sup> line ตามแนวทางของการรักษาเมื่อ 4-5 ปี ก่อน (พ.ศ.2556-2557) เนื่องจากมีระยะโรคสงบนานกว่าจึงพึ่งมาโรคลกลับเป็นซ้ำในช่วงการศึกษานี้ ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก มีค่ามัธยฐานระยะการติดตามโรค 35.8 เดือน ได้รับการรักษาใน 1<sup>st</sup> line ตามแนวทางของการรักษาเมื่อ 2-3 ปีก่อน (พ.ศ.2558-2559) ส่วนผู้ป่วย ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกที่วินิจฉัยในช่วงเวลาเดียวกันจะยังอยู่ในระยะโรคสงบ การทราบถึง ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษามีความสำคัญ เนื่องการเข้าถึงยาในช่วงเวลาต่างๆมีความแตกต่างกัน

การรักษาใน 1<sup>st</sup> line ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ใช้สูตรยา 1 สูตร (ได้รับยา 1-4 สูตร ค่ามัธยฐาน 1 สูตร) ถ้านับรวม high dose melphalan ในการปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วยจะได้รับสูตร ยามีค่ามัธยฐาน 2 สูตร คือ สูตรที่ทำให้โรคสงบ 1 สูตร และสูตรเพื่อปลูกถ่ายไขกระดูก 1 สูตร มี ผู้ป่วยเพียง 39 ราย (ร้อยละ 36) ที่ต้องใช้สูตรยาที่ 2 เพิ่มเนื่องจากการตอบสนองยังไม่ได้เต็มที่จาก ยาสูตรแรก ผู้ป่วย 14 รายที่ต้องเปลี่ยนยาไปเป็นสูตรที่ 2 เนื่องจากสิทธิ์การเข้าถึง (ร้อยละ 35.9 ของ ผู้ที่ต้องเปลี่ยนยา) 7 รายเปลี่ยนจาก ยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ไปเป็น ยากลุ่มดั้งเดิม (conventional drug) เนื่องจากยาบริจาคมืด และอีก 7 รายเปลี่ยนจาก



ยากลุ่มดั้งเดิม (conventional drug) ไปเป็น ยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) เนื่องจากพึงเข้าถึงยาได้ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ใช้รักษาใน 1<sup>st</sup> line คือ 9.9 เดือน (95%CI 9.0-10.7, range 3.2-36.6 เดือน)

ตารางที่ 8 แสดงการรักษาที่ได้รับเมื่อแรกวินิจฉัย

	ราย (N = 107)	เบิก NA ได้ (จำนวนราย)	เบิก NA ไม่ได้ (จำนวนราย)
Novel agent-based	92	46	46
• Bortezomib based	65	33	32
• Thalidomide based	10	4	6
• Lenalidomide based	1	0	1
• Bortezomib then Thalidomide	3	2	1
• Bortezomib then Lenalidomide	4	4	0
• Thalidomide then bortezomib	3	0	3
• Lenalidomide then bortezomib	1	1	0
• Bortezomib-lenalidomide combination	5	2	3
Conventional	15	1	14
• Cy-Dex	8	0	8
• Mel-Pred	4	0	4
• VAD/DCEP	3	1*	2

คำย่อ Cy-dex: cyclophosphamide-dexamethasone, Mel-Pred: melphalan-prednisolone, VAD: vincristine, doxorubicin and dexamethasone, DCEP: dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin

ยาที่ผู้ป่วยได้รับแสดงใน ตารางที่ 8 มีผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการรักษาใน 1<sup>st</sup> line มาจาก

โรงพยาบาลอื่น ไม่มีข้อมูลการรักษาแต่ทราบว่าเป็นสูตรที่มี ยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ ยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ที่เป็น bortezomib combinations (78 ราย, ร้อยละ 72.9) สูตรที่ใช้ได้แก่ bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone 52 ราย, bortezomib-dexamethasone 20 ราย, bortezomib-melphalan-prednisolone 13 ราย, bortezomib-lenalidomide-dexamethasone 5 ราย (ผู้ป่วยบางรายได้ยามากกว่า 1 สูตร)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในช่วงก่อนปี พ.ศ. 2556-2557 สูตรยามาตรฐานจะมียาเพียง 2 ชนิด เช่น bortezomib-dexamethasone ในขณะที่การรักษาในปัจจุบันจะใช้สูตรยาที่มียา 3 ชนิด ร่วมกัน เช่น bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone เป็นต้น มีผู้ป่วย 1 ราย(\*)ซึ่ง โรครีบหลังปลุกถ่ายเป็นเวลา 10 ปีและฟังกลับเป็นซ้ำในช่วงศึกษา ผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้ป่วยรายเดียวที่ เบิกราชการได้แต่ได้รับการรักษาใน 1<sup>st</sup> line เป็นเคมีบำบัด ไม่ได้ได้รับ ยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) เนื่องจากรักษาในช่วงปี พ.ศ.2548-2549 ซึ่ง ยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ยังไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้เป็น 1<sup>st</sup> line

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาก่อน พ.ศ 2559 ถ้าเป็นผู้เบิกราชการจะสามารถเบิก bortezomib และ thalidomide ได้ แต่ lenalidomide จะสามารถใช้ได้เมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาสูตรที่ 1 แล้ว lenalidomide ฟังกอนุมัติให้สามารถใช้ เป็น 1<sup>st</sup> line ได้ในปี พ.ศ 2559 จึงเห็นว่ามีการใช้ยาในกลุ่มนี้ไม่มากในประชากรศึกษา มีผู้ป่วยได้รับ Thalidomide combination 16 ราย และ Lenalidomide combination 11 ราย

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Thalidomide combination (16 ราย, ร้อยละ 14.9) สูตรที่ใช้ได้แก่ thalidomide-cyclophosphamide-dexamethasone 8 ราย, thalidomide-melphalan-prednisolone 5 ราย, thalidomide maintenance 3 ราย

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Lenalidomide combination (11 ราย, ร้อยละ 10.2) สูตรที่ใช้ได้แก่ Lenalidomide-dexamethasone 6 ราย, bortezomib-lenalidomide-dexamethasone 5 ราย ผู้ป่วย 4 ใน 5 รายที่ได้ bortezomib-lenalidomide-dexamethasone ซึ่งเป็นสูตรที่มี กลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง 2 ชนิดรวมเป็นผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง ต่อการรักษาสูตรก่อนหน้าจึงเลือกสูตรยาที่มีความแรงมากขึ้นและมีค่าใช้จ่ายสูงขึ้น ส่วน 1 รายที่ใช้สูตรนี้ตั้งแต่ เริ่มต้นพบมี high risk cytogenetic และจ่ายค่ารักษาพยาบาลเอง

พบว่าผู้ป่วย 48 ราย (ร้อยละ 44.8) ที่ไม่สามารถเบิกค่ายากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง ได้สามารถเข้าถึงยา เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในช่วงปี พ.ศ. 2552-2558 บริษัทาร่วมมือกับ ชมรมมัยโอโลมาแห่งประเทศไทยให้มีโครงการยา bortezomib และ thalidomide บริจาค ทำให้มี ผู้ป่วยจำนวนมากเข้าถึงการรักษาในช่วงนี้ หลังจากนั้นก็มีโครงการยาบริจาคบ้างเป็นจำนวนน้อย ทำให้ จำนวนผู้ป่วยที่เข้าถึงยาได้ลดลง ผู้ป่วยที่เบิกไม่ได้สามารถเข้าถึงการรักษาด้วย กลุ่มใหม่ที่มี ประสิทธิภาพสูงได้โดยเสียค่าใช้จ่ายเอง ยาบริจาค หรือแบ่งยา bortezomib ที่เหลือเศษจากการใช้ ของผู้ป่วยที่เบิกได้ ซึ่งหลังจากกรมบัญชีกลางออกข้อบังคับใหม่ในปี พ.ศ. 2561 จำนวนผู้ป่วยที่เบิกยา ได้ลดจำนวนลงและคิดราคาเป็นมิลลิกรัมทำให้ไม่มียาเหลือมาให้ผู้ป่วยอื่นนำไปใช้ได้

การรักษาใน 2<sup>nd</sup> line มีผู้ป่วยเข้าถึง ยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ลดลงจากร้อยละ 86 เป็น ร้อยละ 78.2 ( $p < 0.0001$ ) ส่วนใหญ่ต้องใช้สูตรยา 2 สูตร (ได้รับ ยา 1-3 สูตร ค่ามัธยฐาน 2 สูตร) มีผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกต่อเพียง 8 ราย (ร้อยละ 14.2 จากผู้ป่วยที่อายุสามารถเป็น transplant candidate 56 ราย) ถ้านับรวม high dose melphalan ในการปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วยก็ยังคงได้รับสูตรยามีค่ามัธยฐาน 2 สูตร มีผู้ป่วยจำนวนเพิ่มขึ้นเป็น 53 ราย (ร้อยละ 52.4) ที่ต้องใช้สูตรยาที่ 2 และจำนวน 21 ราย (ร้อยละ 20.8) ที่ต้องใช้สูตรยาที่ 3 เนื่องจากการตอบสนองยังไม่ได้เต็มที่ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ใช้รักษาใน 2<sup>nd</sup> line คือ 12.4 เดือน (95%CI 9.0-15.8)

ยาที่ผู้ป่วยได้รับแสดงใน ตารางที่ 9 พบว่าผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สามารถเข้าถึง ยาใหม่ในกลุ่ม ยาที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ได้หมด ไม่ว่าจะเป็น Immunomodulatory drugs (lenalidomide, pomalidomide), Proteasome inhibitors (carfilzomib, ixazomib) และ Monoclonal antibody (daratumumab)

พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังได้รับการรักษาเป็น bortezomib combinations มากที่สุด แต่ลด จากร้อยละ 72.9 มาเป็น ร้อยละ 46.5 สูตรที่ใช้ได้แก่ bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone 25 ราย, bortezomib-dexamethasone 8 ราย, bortezomib-melphalan-prednisolone 8 ราย, bortezomib-lenalidomide-dexamethasone 6 ราย, bortezomib-thalidomide-dexamethasone 1 ราย, bortezomib-pomalidomide-dexamethasone 2 ราย , daratumumab-bortezomib-dexamethasone 1 ราย

ตารางที่ 9 แสดงการรักษาที่ได้รับเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก

(N = 101, มีผู้ป่วยได้ยา  $\geq 1$  สูตร)

	ราย	เบิก NA ได้ (จำนวนราย)	เบิก NA ไม่ได้ (จำนวนราย)
Novel agent-based	79	43	36
• Bortezomib based	47	24	23
• Thalidomide based	12	5	7
• Lenalidomide based	27	18	9
• Pomalidomide based	4	0	4
• Carfilzomib based	8	7	1
• Daratumumab based	12	6	6
Conventional drug	22	0	22
• Cy-Dex	13	0	13
• Mel-Pred	6	0	6
• Dex	6	0	6
• DCEP	2	0	2

คำย่อ NA: Novel agent-based, Cy-dex: cyclophosphamide-dexamethasone, Mel-Pred: melphalan-prednisolone, Dex: dexamethasone, DCEP: dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Lenalidomide combinations เพิ่มขึ้น จากร้อยละ 10.2 มาเป็น 26.7 ตามที่ได้กล่าวไปว่าเดิมอนุมัติให้ใช้เป็น 2<sup>nd</sup> line สูตรที่ใช้ได้แก่ lenalidomide-dexamethasone 30 ราย, bortezomib-lenalidomide-dexamethasone 6 ราย, daratumumab-lenalidomide-dexamethasone 2 ราย, lenalidomide maintenance 2 ราย

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Thalidomide combination อยู่ในสัดส่วนคล้ายเดิมจากร้อยละ 14.9 ใน 1<sup>st</sup> line เป็นร้อยละ 11.8 ใน 2<sup>nd</sup> line เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพต่อยกกว่ายาอื่นในกลุ่ม ยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ผู้ป่วยที่เลือกใช้ thalidomide จึงมักมี

ลักษณะจำเพาะที่ทำให้ต้องเลือกยาสูตรนี้ เช่น มีข้อห้ามต่อยาตัวอื่น หรือ เป็นยาที่มีราคาถูกที่สุด สูตรที่ใช้ได้แก่ thalidomide-melphalan-prednisolone 4 ราย, thalidomide-dexamethasone 4 ราย , thalidomide-cyclophosphamide-dexamethasone 2 ราย , bortezomib-thalidomide-dexamethasone 1 ราย, thalidomide maintenance 1 ราย

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Pomalidomide combinations ซึ่งเป็นยาใหม่ยังไม่ได้จัดจำหน่ายในช่วงศึกษา บริษัทยานำมาให้ทดลองใช้ จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 3.9) ผู้ป่วยที่ได้ทดลองจึงเป็นผู้ป่วยที่เข้าถึงไม่ได้เองตามสิทธิ์ สูตรที่ใช้ได้แก่ Pomalidomide-dexamethasone 3 ราย และ bortezomib-pomalidomide-dexamethasone 2 ราย (มีผู้ป่วยได้รับยามากกว่า 1 สูตร)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Carfilzomib combinations จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 7.9) สูตรที่ใช้ได้แก่ Carfilzomib-dexamethasone เพียงสูตรเดียว Carfilzomib เป็นยาใหม่ที่เพิ่งเข้ามาในท้องตลาดในช่วงศึกษา พ.ศ.2558 พบว่าผู้ป่วย 7 ใน 8 รายที่ได้รับ Carfilzomib ต้องใช้ยามากกว่า 1 สูตร ผู้ป่วย 4 ใน 7 รายต้องเปลี่ยนไปใช้ยาสูตรอื่นต่อ ส่วนอีก 3 รายเปลี่ยนจากยาอื่นมาใช้ Carfilzomib แล้วตอบสนอง ผู้ป่วย 1 รายที่ใช้ Carfilzomib-dexamethasone เพียงสูตรเดียวไม่ตอบสนองต่อการรักษาและเสียชีวิตไปก่อนเนื่องจากไม่มียาอื่นที่สามารถเข้าถึงแล้วในเวลานั้น Carfilzomib ถูกจำกัดการใช้ไปหลัง พ.ศ.2561 เนื่องจากไม่อนุมัติให้เบิกจ่ายตรง

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Daratumumab combinations จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 11.9) Daratumumab เป็นยาที่ใหม่สุดในขณะนี้ เพิ่งเข้ามาในปี พ.ศ 2560 และมีจำหน่ายในท้องตลาด ปี พ.ศ.2561 ผู้ป่วย 10 จาก 12 รายเป็นผู้ป่วยที่ได้ยาทดลองใช้ก่อนช่วงจัดจำหน่าย สูตรที่ใช้ได้แก่ Single agent daratumumab 8 ราย (เป็นข้อกำหนดของการใช้ยาทดลองช่วงแรก), Daratumumab-lenalidomide-dexamethasone 2 ราย, Daratumumab-bortezomib-dexamethasone 1 ราย, Daratumumab-cyclophosphamide-dexamethasone 1 ราย มีผู้ป่วย 2 ใน 12 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในช่วงที่ให้ single agent daratumumab ต้องเปลี่ยนไปใช้ยาสูตรอื่น นอกนั้นสามารถให้ยานี้เป็นสูตรสุดท้ายได้

การเลือกสูตรรักษาใน 2<sup>nd</sup> line

เมื่อแยกวิเคราะห์ตามสูตรยาที่ผู้ป่วยเคยได้รับใน 1<sup>st</sup> line แสดงในตารางที่ 10

1. ผู้ป่วยที่ได้รับ Bortezomib based ใน 1<sup>st</sup> line 70 ราย การรักษาที่ให้เป็นสูตรแรกเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำมีรูปแบบดังนี้

1.1 bortezomib retreatment 24 ราย (ร้อยละ 34.3)

- 1.2 เปลี่ยนเป็น Lenalidomide-base 18 ราย (ร้อยละ 25.7)
- 1.3 เปลี่ยนเป็น Thalidomide-base 5 ราย (ร้อยละ 7.1)
- 1.4 เปลี่ยนเป็นยาในกลุ่มใหม่กว่า (carfilzomib/daratumumab) 6 ราย (ร้อยละ 8.6)
- 1.5 ไม่สามารถเข้าถึงยาได้ เปลี่ยนเป็น ยากลุ่มดั้งเดิม (conventional drug) 17 ราย (ร้อยละ 24.3)
2. ผู้ป่วยที่ได้รับ Thalidomide based ใน 1<sup>st</sup> line 16 ราย การรักษาที่ให้เป็นสูตรแรกเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำมีรูปแบบดังนี้
  - 2.1 Thalidomide retreatment 2 ราย (ร้อยละ 12.5)
  - 2.2 เปลี่ยนเป็น Lenalidomide-base 2 ราย (ร้อยละ 12.5)
  - 2.3 เปลี่ยนเป็น Bortezomib-base 8 ราย (ร้อยละ 50.0)
  - 2.4 เปลี่ยนเป็นยาในกลุ่มใหม่กว่า (carfilzomib/daratumumab) 0 ราย
  - 2.5 ไม่สามารถเข้าถึงยาได้ เปลี่ยนเป็น ยากลุ่มดั้งเดิม (conventional drug) 4 ราย (ร้อยละ 25)
3. ผู้ป่วยที่ได้รับ Lenalidomide based ใน 1<sup>st</sup> line 11 ราย ผู้ป่วย 11 รายเคยได้รับ bortezomib การรักษาที่ให้เป็นสูตรแรกเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำมีรูปแบบดังนี้
  - 3.1 Lenalidomide retreatment 2 ราย (ร้อยละ 18.2)
  - 3.2 Lenalidomide-bortezomib combination 3 ราย (ร้อยละ 27.3)
  - 3.3 เปลี่ยนเป็นยาในกลุ่มใหม่กว่า (carfilzomib/daratumumab) 5 ราย (ร้อยละ 45.5)
  - 3.4 ให้ ยากลุ่มดั้งเดิม (conventional drug) เป็น dexamethasone palliative 1 ราย (ร้อยละ 9)
4. ผู้ป่วยที่ได้รับ ยากลุ่มดั้งเดิม (conventional drug) ใน 1<sup>st</sup> line 15 ราย
  - 4.1 ผู้ป่วยที่ได้รับ MP 4 ราย เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำจะได้รับ CyDex ร้อยละ

4.2 ผู้ป่วยที่ได้รับ CyDex 8 ราย เมื่อกลับเป็นซ้ำ 3 รายได้รับ CyDex อีกครั้ง, 2 รายได้รับ MP, 2 รายได้รับ bortezomib base, 1 รายได้รับ thalidomide base

4.3 ผู้ป่วยที่ได้ DCEP 2 ราย 1 รายได้รับ bortezomib base 1 รายได้รับ lenalidomide base

ตารางที่ 10 แสดงยาสูตรแรกที่ถูกเลือกใช้เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำตามการรักษาที่เคยได้รับ

Choice of salvage regimen	1 <sup>st</sup> line treatment			
	Conventional drug	Thalidomide	Bortezomib	Lenalidomide
Re-treatment	64.3%	12.5%	34.3%	18.2%
Conventional drug	64.3%	25.0%	24.3%	9.0%
Thalidomide	7.1%	12.5%	7.1%	-
Bortezomib	21.4%	50.0%	34.3%	-
Lenalidomide	7.1%	12.5%	25.7%	18.2%
2 NA combination (Bor-Len)	-	-	1.4%	27.3%
Newer agents	-	-	8.5%	45.5%

คำย่อ NA: novel agent, Bor-Len: Bortezomib-Lenalidomide, newer agents:

Carfilzomib/ Daratumumab

1 <sup>st</sup> line drug	2 <sup>nd</sup> line drug									
	Bortezomib based regimen จำนวนราย (%)	Lenalidomide based regimen จำนวนราย (%)	Carfilzomib based regimen จำนวนราย (%)	Thalidomide based regimen จำนวนราย (%)	Pomalidomide based Regimen จำนวนราย (%)	Daratumumab based Regimen จำนวนราย (%)	DCEP regimen จำนวนราย (%)	CD regimen จำนวนราย (%)	MIP regimen จำนวนราย (%)	
Bortezomib based (128)	36 (28.1%)	35 (27.3%)	9 (7.03%)	8 (6.25%)	4 (3.12%)	11 (8.59%)	3 (2.34%)	6 (4.68%)	5 (3.9%)	
Thalidomide based (21)	11 (52.4%)	4 (19%)	0	3 (14.2%)	0	0	1 (4.76%)	1 (4.76%)	0	
Lenalidomide based (16)	2 (12.5%)	5 (31.25%)	3 (18.75 %)	0	1 (6.25%)	4 (26.67%)	0	0	0	
Cyclophosphamide Dexamethasone (9)	2 (22.2%)	0	0	1 (11.1%)	0	1 (11.1%)	0	3 (33.3%)	2 (22.2%)	
DCEP (1)	1 (100%)	0	0	0	0	0	0	0	0	
VAD (2)	0	1 (50%)	0	0	0	0	0	0	0	
Melphalan Prednisone (5)	0	0	0	0	0	0	0	5 (100%)	0	

ตารางที่ 11 แจกแจงยาที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อแรกวินิจฉัยและขณะที่ยังโรคกลับเป็นซ้ำ



คำย่อ DCEP: dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin, VAD: vincristine, doxorubicin and dexamethasone, Cy-dex: cyclophosphamide-dexamethasone, Mel-Pred: melphalan-prednisolone



#### 4. การตอบสนองต่อการรักษา

การตอบสนองต่อการรักษาใน 1<sup>st</sup> line ก่อนผู้ป่วยจะเข้าการศึกษาครั้งนี้แสดงใน ตารางที่ 12 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการตอบสนองดี ร้อยละ 93.3 ตอบสนองมากกว่า partial response มาจาก 1<sup>st</sup> line และ ร้อยละ 46 complete response พบว่าการตอบสนองไม่แตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดต่างๆ แต่ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจะมีการตอบสนองที่ลึกกว่า ( $p < 0.0001$ )

การตอบสนองต่อการรักษาใน 2<sup>nd</sup> line เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งนี้แสดงในตารางที่ 13 พบว่าการตอบสนองลดลงกว่าที่เคยตอบสนองเมื่อรักษาครั้งแรก มีผู้ป่วยตอบสนองมากกว่า partial response เพียงแค่ ร้อยละ 53.3 และได้ complete response เพียงร้อยละ 20.6 การตอบสนองแตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ( $p = 0.001$ ) และได้หรือไม่ได้ ยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ( $p=0.017$ ) ส่วนการตอบสนองในกลุ่มยาต่างๆยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.07$ ) แสดงในตารางที่ 14

ปัจจัยที่มีสหสัมพันธ์กับการตอบสนองถึง complete response ของผู้ป่วยใน 2<sup>nd</sup> line ได้แก่ การเบิกการขาดได้, การตอบสนองต่อการรักษาใน 1<sup>st</sup> line ได้ complete response, การได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกใน 1<sup>st</sup> line, การได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกใน 2<sup>nd</sup> line รวมถึงการได้รับ ยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ใน 2<sup>nd</sup> line ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการได้ complete response คือ การตอบสนองต่อการรักษาใน 1<sup>st</sup> line ได้ complete response (HR 6.20, 95% CI 1.80-21.31,  $p = 0.004$ ), การได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกใน 2<sup>nd</sup> line (HR 7.58, 95% CI 1.27-45.3,  $p = 0.026$ ) และ การเบิกการขาดได้ (HR 3.09, 95% CI 9.01-9.45,  $p = 0.047$ )

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยตอบสนองไม่ดี (<partial response) ได้แก่ ผู้ป่วยที่เป็น light chain disease, การตอบสนองต่อการรักษาใน 1<sup>st</sup> line ได้ < partial response, ระยะโรค (ISS stage) เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ, การไม่ได้รับ ยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based), การไปไม่ถึงการปลูกถ่ายไขกระดูกใน 2<sup>nd</sup> line และปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยตอบสนองไม่ดี (<partial response) คือ การไม่ได้รับ ยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ใน 2<sup>nd</sup> line (HR 5.34, 95% CI 2.0-14.28,  $p = 0.001$ ) และเป็น light chain disease (HR 5.02, 95% CI 1.68-15.15,  $p = 0.004$ )

ตารางที่ 12 การตอบสนองต่อการรักษาใน 1st line

	รวม จำนวนราย (%)	ได้รับ NA จำนวนราย (%)	ไม่ได้รับ NA จำนวนราย (%)	ASCT จำนวนราย (%)	No ASCT จำนวนราย (%)
• CR	50 (46.7%)	43 (46.7%)	7 (46.7%)	26 (70.3%)	24 (34.3%)
• VGPR	24 (22.4%)	21 (22.8%)	3 (20.0%)	9 (24.3%)	15 (21.4%)
• PR	26 (24.3%)	23 (25.0%)	3 (20.0%)	2 (5.4%)	24 (34.3%)
• MR	7 (6.7%)	5 (5.4%)	2 (13.3%)	-	7 (10.0%)

คำย่อ NA: novel agent, ASCT: autologous stem cell transplant, CR: complete response, VGPR: very good partial response, PR: partial response, MR: minimal response

ตารางที่ 13 การตอบสนองต่อการรักษาใน 2nd line

	รวม จำนวนราย (%)	ได้รับ NA จำนวนราย (%)	ไม่ได้รับ NA จำนวนราย (%)	ASCT จำนวนราย (%)	No ASCT จำนวนราย (%)
• CR	22 (20.6%)	21 (26.6%)	1 (3.6%)	6 (75.0%)	16 (16.2%)
• VGPR	11 (10.3%)	10 (12.7%)	1 (3.6%)	2 (25.0%)	9 (9.1%)
• PR	24 (22.4%)	18 (22.8%)	6 (21.4%)	-	24 (24.2%)
• MR	9 (8.4%)	7 (8.9%)	2 (7.1%)	-	9 (9.1%)
• SD	2 (1.9%)	1 (1.3%)	1 (3.6%)	-	2 (2.0%)
• PD	39 (36.4%)	22 (27.8%)	17 (60.7%)	-	39 (39.4%)

คำย่อ NA: novel agent, ASCT: autologous stem cell transplant, CR: complete response, VGPR: very good partial response, PR: partial response, MR: minimal response, SD: stable disease, PD: progressive disease

ตารางที่ 14 การตอบสนองต่อการรักษาใน 2nd line ตามการรักษาที่ได้รับ

	Conventional drug จำนวนราย (%)	PI จำนวนราย (%)	iMID จำนวนราย (%)	PI & iMID จำนวนราย (%)	Daratumumab จำนวนราย (%)
• CR	1 (4.5%)	7 (29.2%)	6 (35.3%)	5 (19.2%)	3 (25.0%)
• VGPR	1 (4.5%)	3 (12.5%)	-	4 (15.4%)	3 (25.0%)
• PR	6 (27.3%)	7 (29.2%)	3 (17.6%)	7 (26.9%)	1 (8.3%)
• MR	2 (9.1%)	1 (4.2%)	2 (11.8%)	1 (3.8%)	3 (25.3%)
• SD	1 (4.5%)	1 (4.2%)	-	-	-
• PD	11 (50.0%)	5 (20.8%)	6 (35.3%)	9 (34.6%)	2 (16.7%)

คำย่อ PI: proteasome inhibitors – bortezomib, carfilzomib, iMID: immunomodulatory agent – thalidomide, lenalidomide, pomalidomide, CR: complete response, VGPR: very good partial response, PR: partial response, MR: minimal response, SD: stable disease, PD: progressive disease

## 5. ผลการศึกษาช่วงระยะเวลาต่างๆ (Survival analysis)

ผู้ป่วยได้รับการติดตามไปจนถึงวันที่ 31 มีนาคม 2562 มีผู้ป่วยถูกส่งตัวไปรักษาต่อยังโรงพยาบาลอื่น 4 ราย ขาดการติดตามอาการ 3 ราย นอกนั้นติดตามการรักษาที่ ร.พ.จุฬาลงกรณ์  
 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยในการศึกษาอยู่ที่ 15.1 เดือนนับตั้งแต่วินิจฉัยเป็นซ้ำ  
 ครั้งแรก (95% CI 11.9-18.3 เดือน) ส่วนค่ามัธยฐานของระยะเวลานับตั้งวินิจฉัยอยู่ที่ 47.2  
 เดือน (95% CI 40.5-54.0 เดือน, range 7.4-172.4 เดือน) ในขณะนี้ผู้ป่วยโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่ 2  
 แล้ว 80 ราย (ร้อยละ 74.0) และเสียชีวิต 64 ราย (ร้อยละ 59.2)

### 1.1. ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยได้มีโอกาสพักการรักษา (Treatment free interval)

หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาใน 1<sup>st</sup> line แล้วตอบสนอง ผู้ป่วยมีช่วงที่สามารถหยุดการรักษาได้มีค่ามัธยฐาน 11 เดือน (95% CI 7.1-14.9, range 0-110 เดือน) ผู้ป่วยจำนวน 21 ราย (ร้อยละ 19.4) โรคกลับเป็นซ้ำในขณะที่ให้การรักษา 1<sup>st</sup> line อยู่ มีเพียง 1 รายที่โรคกลับเป็นซ้ำขณะได้รับ maintenance treatment นอกนั้นโรครังไม่สงบจากการรักษาเดิม ปัจจัยที่มีผลต่อการมีช่วงพักระหว่างการรักษา 1<sup>st</sup> และ 2<sup>nd</sup> line นานขึ้น ได้แก่ การได้ complete response จากการรักษา 1<sup>st</sup> line (HR 0.28, 95%CI 0.17-0.44, p

<0.0001) และ การได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก (HR 0.59, 95%CI 0.39-0.91, p = 0.016) แสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับช่วงเวลาผู้ป่วยได้มีโอกาสพักการรักษาระหว่าง 1st และ 2nd line

	เดือน (95%CI)	p-value
การปลูกถ่ายไขกระดูก		<0.0001
• ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก	17.0 (9.4-24.5)	
• ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก	5.0 (2.3-7.7)	
การตอบสนองต่อการรักษา		<0.0001
• CR	23.0 (11.5-34.5)	
• VGPR	9.0 (7.8-12.2)	
• PR	3.0 (3.5-5.5)	
• MR	0.0	
ได้รับ novel agent-based	11.0 (6.3-15.7)	0.89
• PI	13.0 (7.7-18.3)	
• iMIDs	6.0 (0.6-11.3)	
• Both PI & iMID	6.0 (2.3-9.7)	
• Conventional drug	10.0 (2.4-17.6)	

คำย่อ PI: proteasome inhibitors – bortezomib, carfilzomib, iMID: immunomodulatory agent – thalidomide, lenalidomide, pomalidomide, CR: complete response, VGPR: very good partial response, PR: partial response, MR: minimal response

## 1.2. ช่วงเวลาตั้งแต่พบผลเลือดผิดปกติจนถึงมีอาการ

พบผู้ป่วยที่มีผลเลือดเปลี่ยนแปลงก่อนที่จะมีอาการ 68 ราย ค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่ตรวจพบผลเลือด (biochemical relapse) จนถึงมีอาการ (symptomatic relapse) คือ 3.0 เดือน (95% CI 2.0-4.0, range 0-37.3) ผู้ป่วยส่วนที่เหลือติดตามผลเลือดห่าง พบว่ากลับเป็นซ้ำพร้อมกับมีอาการแล้ว หรือเป็นผู้ป่วยที่ตามผลเลือดในช่วงนี้ไม่ได้จึงไม่ทราบช่วงเวลา

1.3. ช่วงเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยจนโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก (1<sup>st</sup> PFS)

ค่ามัธยฐานของ 1<sup>st</sup> PFS ของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา คือ 25.8 เดือน (95% CI

21.1-30.5, range 6.9-122.9) แสดงรายละเอียดแบ่งตามปัจจัยต่างๆในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับช่วงเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยจนโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก (1<sup>st</sup> PFS)

	เดือน (95%CI)	p-value
Plasmacytoma		0.006
• มี plasmacytoma	19.1 (11.8-26.5)	
• ไม่มี plasmacytoma	28.1 (23.0-33.2)	
การปลูกถ่ายไขกระดูก		0.002
• ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก	31.7 (30.6-32.9)	
• ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก	20.2 (17.4-23.1)	
การตอบสนองต่อการรักษา		<0.0001
• CR	34.3 (28.0-40.6)	
• VGPR	22.9 (17.2-28.5)	
• PR	19.4 (17.2-21.6)	
• MR	9.7 (9.37-30.6)	
สิทธิ์การรักษา		0.019
• เบิกราชการ	28.9 (18.0-39.8)	
• 30 บาท	25.5 (18.2-32.9)	
• ประกันสังคม	28.8 (17.0-40.6)	
• เงินสด	15.6 (11.8-19.4)	
ได้รับ novel agent-based	26.5 (22.3-30.7)	0.64
• PI	26.5 (21.0-32.0)	
• iMIDs	25.5 (15.5-35.6)	
• Both PI & iMID	27.6 (9.8-45.6)	
• Conventional drug	19.4 (11.7-27.1)	

คำย่อ PI: proteasome inhibitors – bortezomib, carfilzomib, iMID: immunomodulatory agent – thalidomide, lenalidomide, pomalidomide, CR: complete response, VGPR: very good partial response, PR: partial response, MR: minimal response

### ปัจจัยที่มีผลต่อ 1<sup>st</sup> PFS ได้แก่

- การตอบสนองต่อการรักษา
  - ผู้ป่วยที่ได้ CR (HR 0.04, 95%CI 0.01-0.09, p <0.0001)
  - ผู้ป่วยที่ได้ VGPR (HR 0.01, 95%CI 0.04-0.27, p <0.0001)
  - ผู้ป่วยที่ได้ PR (HR 0.13, 95%CI 0.05-0.34, p <0.0001)
- การมีก้อนพลาสมา (เมื่อแรกวินิจฉัย (HR 1.70, 95%CI 1.11-2.60, p 0.015)
- สิทธิการรักษา (HR 1.26, 95%CI 1.01-1.57, p 0.040)
- ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษา (HR 0.95, 95%CI 0.93-0.98, p 0.001)

ส่วนการได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกไม่มีนัยสำคัญทางสถิติใน multivariate analysis เนื่องจากมีความสัมพันธ์ไปกับการตอบสนองด้วย (HR 0.65, 95%CI 0.41-1.0, p 0.07)

#### 1.4. ระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องรับการรักษาใน 2<sup>nd</sup> line (2<sup>nd</sup> line treatment duration)

ในผู้ป่วย 101 ราย มีผู้ป่วย 17 รายยังคงได้รับการรักษา 2<sup>nd</sup> line อยู่ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ใช้รักษาใน 2<sup>nd</sup> line คือ 12.4 เดือน (95%CI 9.0-15.8) เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ complete response จึงได้รับการรักษาไปเรื่อยๆจนโรคไม่ตอบสนองหรือเสียชีวิตมากกว่าการได้หยุดยาเพราะโรคสงบ พบว่าระยะเวลาของการรักษาใน 2<sup>nd</sup> line มีความสัมพันธ์กับ 2<sup>nd</sup> PFS (HR 0.86, 95%CI 0.82-0.89, p <0.0001) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาจะทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาในการรักษาใน 2<sup>nd</sup> line นาน ในขณะที่ปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาก็จะทำให้หยุดยาเร็วและมีระยะเวลาการรักษาใน 2<sup>nd</sup> line สั้น เนื่องจากเป็นปัจจัยเดียวกันต่อ 2<sup>nd</sup> PFS ขอแสดงปัจจัยเหล่านี้ในหัวข้อ 2<sup>nd</sup> PFS โดยแสดงข้อมูลบางส่วนใน ตารางที่ 17

ตารางที่ 17 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรักษาใน 2nd line (แสดงบางส่วนเป็นแนวโน้ม)

	เดือน (95%CI)	p-value
Stage III	5.5 (2.5-8.5)	<0.0001
Stage I-II	18.9 (10.2-27.6)	
FISH t(4;14)		0.010
• พบ t(4;14)	7.9 (0-19.8)	
• ไม่พบ t(4;14)	13.7(9.7-17.7)	
การตอบสนอง ขณะ 1 <sup>st</sup> line		0.034
• ตอบสนอง < PR	4.6 (0.0-13.2)	
• ตอบสนอง ≥ VGPR	12.6 (8.6-16.5)	
การตอบสนองใน 2 <sup>nd</sup> line		0.022
• CR	22.1 (10.8-33.4)	
• VGPR	13.1 (5.6-20.5)	
• PR	12.6 (3.5-5.5)	
• SD	9.6	
• PD	7.8 (3.7-11.8)	
NA ใน 2 <sup>nd</sup> line		0.001
• ได้รับ NA	14.6 (10.0-19.1)	
• ไม่ได้รับ NA	7.9 (5.1-10.6)	

คำย่อ FISH: fluorescence in situ hybridization, CR: complete response, VGPR: very good partial response, PR: partial response, MR: minimal response, SD: stable disease, PD: progressive disease, NA: novel agent

## CHULALONGKORN UNIVERSITY

### 1.5. ช่วงเวลาตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรกถึงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่ 2 หรือเสียชีวิต (2<sup>nd</sup> PFS)

ค่ามัธยฐาน 2<sup>nd</sup> PFS ของผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรกในการศึกษานี้ คือ 16.2 เดือน (95% CI 11.9-20.5) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ 2<sup>nd</sup> PFS แสดงในตารางที่ 18-20 โดยพบว่าจากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) มีปัจจัยจากการรักษาในช่วง 1<sup>st</sup> line ที่เป็นค่าต่อเนื่อง (continuous data) ได้แก่ ปริมาณพลาสมาเซลล์ในไขกระดูก ปริมาณโปรตีน globulin และระยะเวลาที่ได้รับยาใน 1<sup>st</sup> line นั้นเป็นล้วนปัจจัยที่มีผลต่อ 2<sup>nd</sup>PFS (p-value <0.0001) และ พบว่าจากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) มีปัจจัยจากการรักษาในช่วง 2<sup>nd</sup> line ที่เป็นค่าต่อเนื่อง (continuous data) ได้แก่ ปริมาณพลาสมาเซลล์ในไขกระดูก (p-value 0.001) ปริมาณโปรตีน globulin



ขณะที่กลับเป็นซ้ำ (p-value <0.0001) และระยะเวลาที่ได้รับยาใน 2<sup>nd</sup> line (p-value <0.0001) ในส่วนตารางที่ 21 แสดงถึงปัจจัยที่เป็น independent prognostic factor ต่อ 2<sup>nd</sup> PFS พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อ 2<sup>nd</sup> PFS จริงมาจากตัวโรคขณะที่โรคกลับเป็นซ้ำ ปัจจัยเมื่อแรกวินิจฉัยและการรักษาใน 1<sup>st</sup> line ไม่มีความสัมพันธ์กับ PFS เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยทางสถิติ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาและการตอบสนองต่อการรักษาที่มีความสัมพันธ์ต่อกันเองดังที่ได้กล่าวในหัวข้อก่อนนี้ เมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา จะได้รับการรักษานานกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง

ตารางที่ 18 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยพื้นฐานผู้ป่วยที่สัมพันธ์กับ 2<sup>nd</sup> PFS

	เดือน (95%CI)	p-value
สิทธิ์การรักษา		0.005
• เบิกราชการ	21.1 (16.6-25.7)	
• 30 บาท	13.1 (8.5-17.7)	
• ประกันสังคม	21.7 (13.6-29.7)	
• เงินสด	12.6 (0-20.4)	
การเบิกจ่าย		0.033
• เบิกราชการได้	21.1 (16.6-25.7)	
• เบิกราชการไม่ได้	14.8 (11.7-17.9)	

ตารางที่ 19 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยจากการรักษา 1st line ที่สัมพันธ์กับ 2nd PFS

	มี	p-value
อายุ		0.006
• > 65 ปี	13.1 (9.9-16.3)	
• ≤ 65 ปี	19.4 (14.0-24.7)	
ASCT at 1 <sup>st</sup> line		0.001
• ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก	29.7 (15.7-43.6)	
• ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก	13.6 (11.5-15.7)	
การตอบสนองใน 1 <sup>st</sup> line		<0.0001
• CR	22.8 (15.7-30.0)	
• VGPR	19.4 (12.4-26.3)	
• PR	13.1 (8.7-17.4)	
• MR	5.6 (0-21.6)	
1 <sup>st</sup> PFS		<0.0001
• > 24 เดือน	22.9 (21.4-24.3)	
• ≤ 24 เดือน	12.6 (9.1-16.2)	

คำย่อ ASCT: autologous stem cell transplantation, CR: complete response, VGPR: very good partial response, PR: partial response, MR: minimal response, PFS: progression free survival

ตารางที่ 20 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยจากการรักษา 2nd line ที่สัมพันธ์กับ 2nd PFS

	มี	p-value
ECOG		<0.0001
• ECOG 0-1	22.7 (18.8-26.6)	
• ECOG 2-4	10.6 (4.4-16.8)	
ISS stage at relapse		<0.0001
• I	31.9 (16.1-47.7)	
• II	16.0 (11.7-20.3)	
• III	6.6 (2.2-10.9)	
Albumin		<0.0001
• < 3.5 g/dl	10.6 (3.9-13.7)	
• ≥ 3.5 g/dl	22.7 (18.8-26.6)	
Cytogenetic		<0.0001
• Normal	23.9 (18.5-29.3)	
• Hyperdiploid	2.0 (0.8-3.2)	
• Non-hyperdiploid	13.6 (0.0-29.6)	
Plasmacytoma		0.001
• มี plasmacytoma	4.6 (0.0-13.2)	
• ไม่มี plasmacytoma	21.7 (15.3-28.0)	
Creatinine		0.025
• Cr > 2 mg/dL	8.8 (2.3-15.4)	
• Cr ≤ 2 mg/dL	17.1 (11.0-23.1)	
Acute kidney injury		0.011
• Yes	6.9 (4.2-9.6)	
• No	17.0 (12.7-21.5)	
Hemoglobin		<0.0001
• Hb < 10.0 g/dl	10.6 (4.3-17.0)	
• Hb ≥ 10.0 g/dl	23.9 (20.1-27.6)	
Platelet < 100,000/ $\mu$ l		<0.0001
• Platelet < 100,000/ $\mu$ l	7.8 (0.1-15.5)	
• Platelet ≥ 100,000/ $\mu$ l	21.6 (16.6-26.6)	
Calcium		0.001
• Calcium > 12 mg/dl	4.8 (0-15.5)	
• Calcium ≤ 12 mg/dl	17.1 (12.5-21.7)	
Globulin		0.026
• Globulin > 5 g/dl	13.1 (8.2-17.9)	
• Globulin ≤ 5 g/dl	21.7 (15.2-28.1)	

ASCT at 2 <sup>nd</sup> line <ul style="list-style-type: none"> <li>• ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก</li> <li>• ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก</li> </ul>	Not reach 15.0 (12.1-18.0)	0.001
การรักษาใน 2 <sup>nd</sup> line <ul style="list-style-type: none"> <li>• PI</li> <li>• iMID</li> <li>• PI &amp; iMID</li> <li>• Daratumumab +/- PI/iMID</li> <li>• Conventional drug</li> <li>• No anti-MM</li> </ul>	23.9 (13.7-34.1) 21.6 (8.9-34.3) 19.4 (10.2-28.5) 17.3 (4.5-30.2) 10.8 (4.8-16.7) 2.4 (0.0-6.5)	<0.0001
ได้รับ NA ใน 2 <sup>nd</sup> line <ul style="list-style-type: none"> <li>• ได้รับ NA</li> <li>• ไม่ได้รับ NA</li> </ul>	22.7 (16.0-29.5) 9.9 (1.2-18.6)	<0.0001
การตอบสนองใน 2 <sup>nd</sup> line <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR</li> <li>• VGPR</li> <li>• PR</li> <li>• MR</li> <li>• SD</li> <li>• PD</li> </ul>	45.8 (-) 31.9 (13.9-49.9) 21.6 (14.8-28.4) 12.5 (0-30.7) 10.5 (-) 8.6 (4.0-13.1)	<0.0001

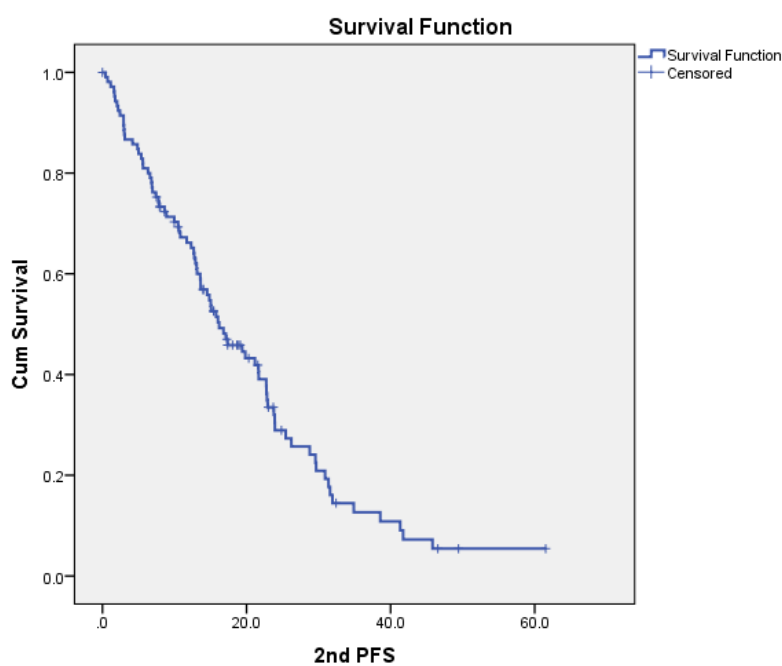
ตารางที่ 20 (ต่อ) การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ของปัจจัยจากการรักษา 2<sup>nd</sup> line ที่สัมพันธ์กับ 2<sup>nd</sup> PFS

คำย่อ ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ISS: International Staging System, Cr: creatinine Hb: hemoglobin, ASCT: autologous stem cell transplantation, PI: proteasome inhibitors – bortezomib, carfilzomib, iMID: immunomodulatory agent – thalidomide, lenalidomide, pomalidomide, NA: novel agent, CR: complete response, VGPR: very good partial response, PR: partial response, MR: minimal response, SD: stable disease, PD: progressive disease

ตารางที่ 21 การวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ของปัจจัยที่ส่งผลต่อ 2nd PFS

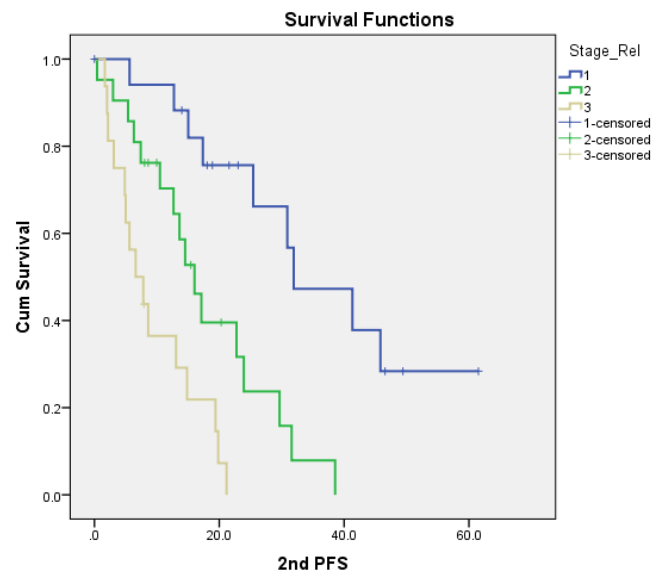
	HR	95% CI	p-value
ISS stage at relapse	9.2	3.7 - 22.8	<0.0001
Plasmacytoma at relapse	4.8	1.7 - 13.3	0.002
Renal insufficiency at relapse	0.03	0.01 - 0.16	<0.0001
Hypercalcemia at relapse	9.345	1.2 - 67.4	0.027
Duration of 2 <sup>nd</sup> line treatment	0.82	0.76 - 0.89	<0.0001
Response from 2 <sup>nd</sup> line	1.4	1.1 - 1.9	0.004

คำย่อ PFS: progression free survival, ISS: International Staging System



แผนภูมิที่ 3 อัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรกจนถึงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต (2<sup>nd</sup> Progression free survival)

2<sup>nd</sup> PFS คือ 16.2 เดือน (95% CI 11.9-20.5)

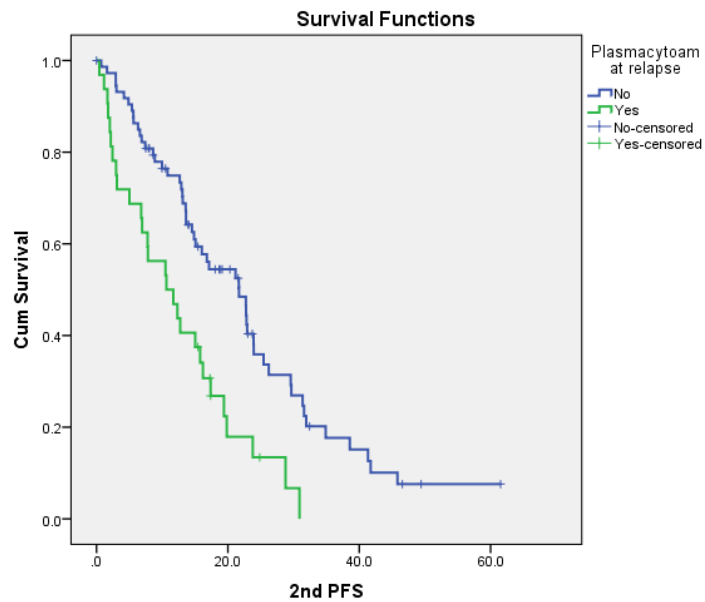


แผนภูมิที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก จนถึงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต (2nd Progression free survival) และระยะของโรค (P-value <0.0001)

เส้นสีเหลือง คือ ระยะโรคที่ 1 (ISS stage I) ขณะที่กลับเป็นซ้ำ 2<sup>nd</sup> PFS คือ 31.9 เดือน (95%CI 16.1-47.7)

เส้นสีเขียว คือ ระยะโรคที่ 2 (ISS stage II) ขณะที่กลับเป็นซ้ำ 2<sup>nd</sup> PFS คือ 16.0 เดือน (95%CI 11.7-20.3)

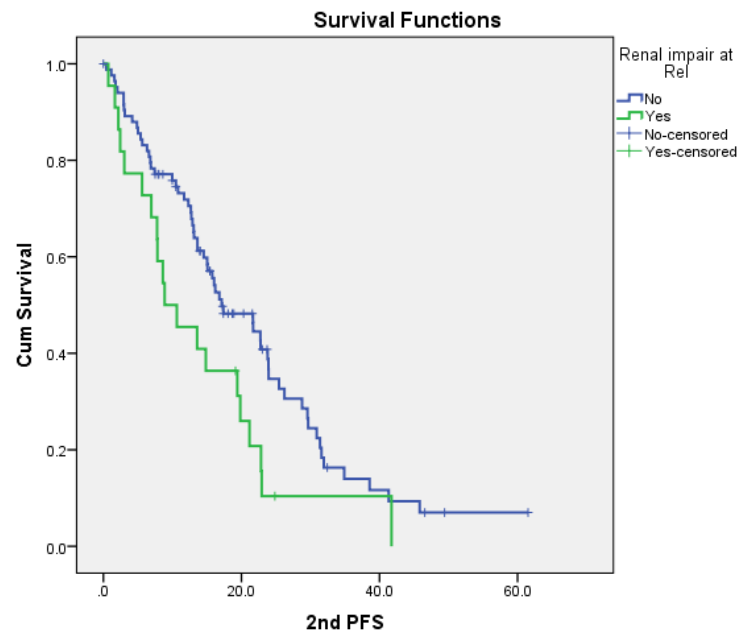
เส้นสีฟ้า คือ ระยะโรคที่ 3 (ISS stage III) ขณะที่กลับเป็นซ้ำ 2<sup>nd</sup> PFS คือ 6.6 เดือน (95%CI 2.2-10.9)



แผนภูมิที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก จนถึงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต ( $2^{\text{nd}}$  Progression free survival) และก้อนพลาสมา (P-value 0.001)

เส้นสีเขียว คือ พบก้อนพลาสมา (Plasmacytoma) ขณะที่กลับเป็นซ้ำ  
 $2^{\text{nd}}$  PFS คือ 4.6 เดือน (95%CI 0.0-13.2)

เส้นสีฟ้า คือ ไม่พบก้อนพลาสมา (Plasmacytoma) ขณะที่กลับเป็นซ้ำ  
 $2^{\text{nd}}$  PFS คือ 21.7 เดือน (95%CI 15.3-28.0)



แผนภูมิที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก จนถึงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต ( $2^{\text{nd}}$  Progression free survival) และค่าการทำงานของไต

(P-value 0.025)

เส้นสีเขียว คือ มีค่าการของไตบ่งพร่อง (Creatinine > 2 mg/dL) ขณะที่กลับเป็นซ้ำ

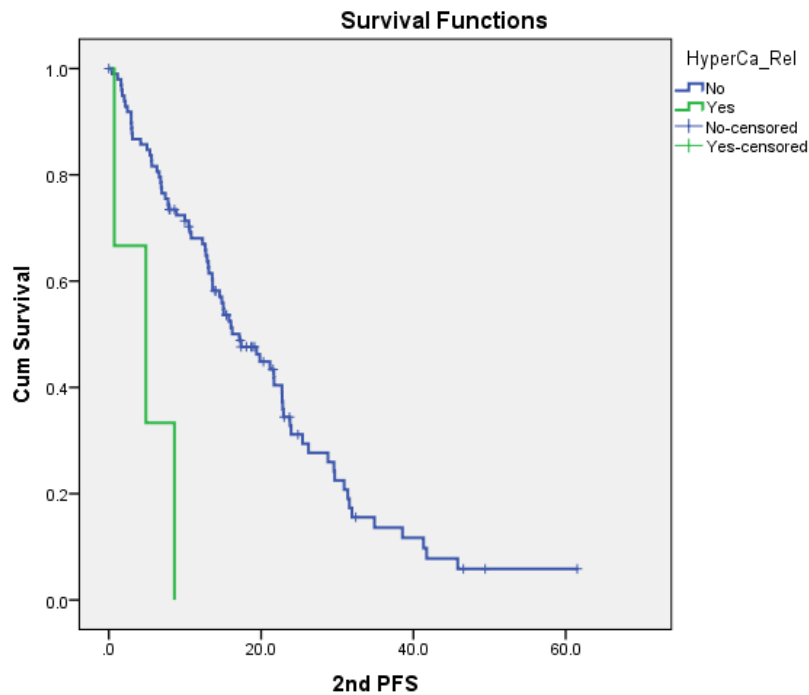
$2^{\text{nd}}$  PFS คือ 8.8 เดือน (95%CI 2.3-15.4)

เส้นสีฟ้า คือ ไม่พบการของไตบ่งพร่อง ขณะที่กลับเป็นซ้ำ

$2^{\text{nd}}$  PFS คือ 17.1 เดือน (95%CI 11.0-23.1)

CHULALONGKORN UNIVERSITY





แผนภูมิที่ 7 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก จนถึงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต (*2<sup>nd</sup> Progression free survival*) และปริมาณแคลเซียม

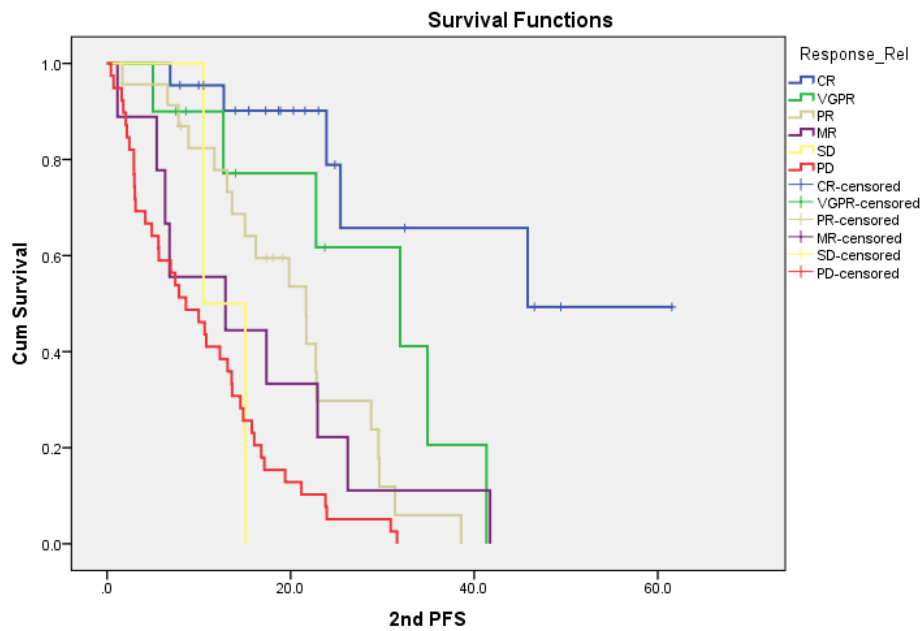
(*P-value 0.001*)

เส้นสีเขียว คือ พบมีปริมาณแคลเซียมในเลือดสูงมากกว่า 12 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ขณะที่กลับเป็นซ้ำ

*2<sup>nd</sup> PFS* คือ 4.8 เดือน (95%CI 0.0-15.5)

เส้นสีฟ้า คือ ปริมาณแคลเซียมปกติ ขณะที่กลับเป็นซ้ำ

*2<sup>nd</sup> PFS* คือ 17.1 เดือน (95%CI 12.5-21.7)



แผนภูมิที่ 8 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก จนถึงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต ( $2^{\text{nd}}$  Progression free survival) และการตอบสนองต่อการรักษา

( $P$ -value < 0.0001)

เส้นสีฟ้า — คือ การตอบสนอง CR ขณะที่ยกกลับเป็นซ้ำ

$2^{\text{nd}}$  PFS คือ 45.8 เดือน (95%CI - )

เส้นสีเขียว — คือ การตอบสนอง VGPR ขณะที่ยกกลับเป็นซ้ำ

$2^{\text{nd}}$  PFS คือ 31.9 เดือน (95%CI 13.9-49.9)

เส้นสีครีม — คือ การตอบสนอง PR ขณะที่ยกกลับเป็นซ้ำ

$2^{\text{nd}}$  PFS คือ 21.6 เดือน (95%CI 14.8-28.4)

เส้นสีม่วง — คือ การตอบสนอง MR ขณะที่ยกกลับเป็นซ้ำ

$2^{\text{nd}}$  PFS คือ 12.5 เดือน (95%CI 0.0-30.7)

เส้นสีเหลือง — คือ การตอบสนอง SD ขณะที่ยกกลับเป็นซ้ำ

$2^{\text{nd}}$  PFS คือ 10.5 เดือน (95%CI - )

เส้นสีแดง — คือ มีการลุกลามของโรคมามากขึ้น PD ขณะที่ยกกลับเป็นซ้ำ

$2^{\text{nd}}$  PFS คือ 8.6 เดือน (95%CI 4.0-13.1)

### 1.6. ระยะเวลาที่มีชีวิต (Overall survival)

ค่ามัธยฐานของระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วยตั้งแต่หลังโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก (OS) อยู่ที่ 22.9 เดือน (95%CI 13.2-32.7) และถ้านับจากวินิจฉัยอยู่ที่ 51.9 เดือน (95%CI 39.3-64.4)

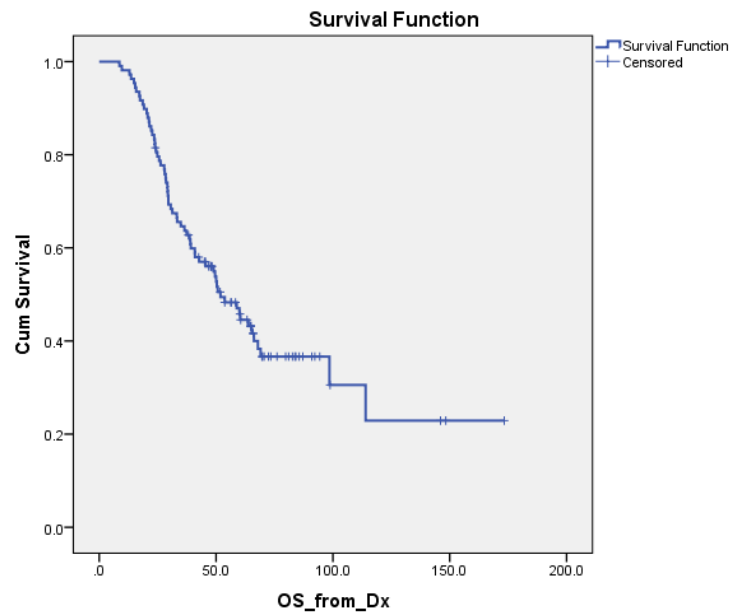
ผู้ป่วยที่เสียชีวิตแล้ว 64 ราย, 52 ราย (ร้อยละ 81.2) เสียชีวิตพร้อมช่วงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่ 2, 4 รายเสียชีวิตระหว่างให้ 3<sup>rd</sup> line treatment, 3 รายเสียชีวิตหลังจากโรคเป็นซ้ำครั้งที่ 3 ส่วนอีกรายเป็นผู้ป่วยที่ส่งตัวไปรักษาต่อโรงพยาบาลอื่นไม่ทราบสาเหตุการเสียชีวิต

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิตที่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่ 2 พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับ 2<sup>nd</sup> PFS และ OS เป็นเช่นเดียวกัน ปัจจัยที่พบว่าเป็น independent prognostic factor ต่อ OS แสดงในตารางที่ 22

ตารางที่ 22 การวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ของปัจจัยที่ส่งผลต่อระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วยตั้งแต่หลังโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก (OS)

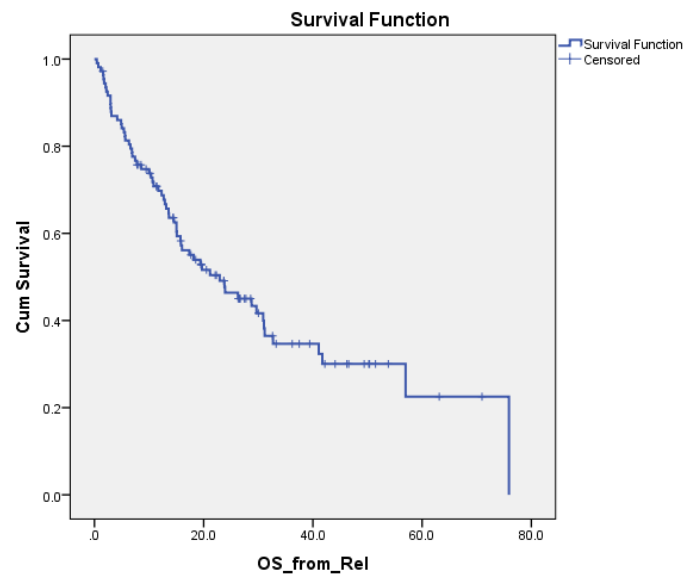
	HR	95% CI	p-value
Platelet < 100,000/ $\mu$ l	2.3	1.3 – 4.1	0.004
Response from 2 <sup>nd</sup> line			<0.0001
• CR	0.06	0.01 – 0.21	<0.0001
• VGPR	0.15	0.01 – 0.52	0.003
• PR	0.21	0.10 – 0.47	<0.0001
Novel agent-based at relapse	0.50	0.27 – 0.89	0.019

คำย่อ CR: complete response, VGPR: very good partial response, PR: partial response



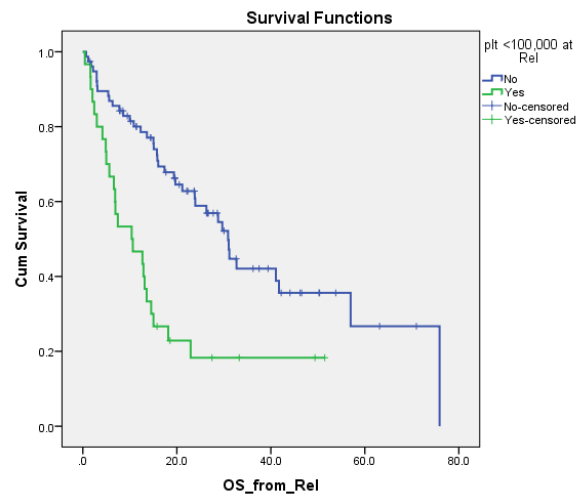
แผนภูมิที่ 9 แสดงอัตราการอยู่รอด (Overall survival) ตั้งแต่แรกวินิจฉัย

Overall survival 51.9 เดือน (95%CI 39.3-64.4)



แผนภูมิที่ 10 แสดงอัตราการอยู่รอด (Overall survival) ตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำ

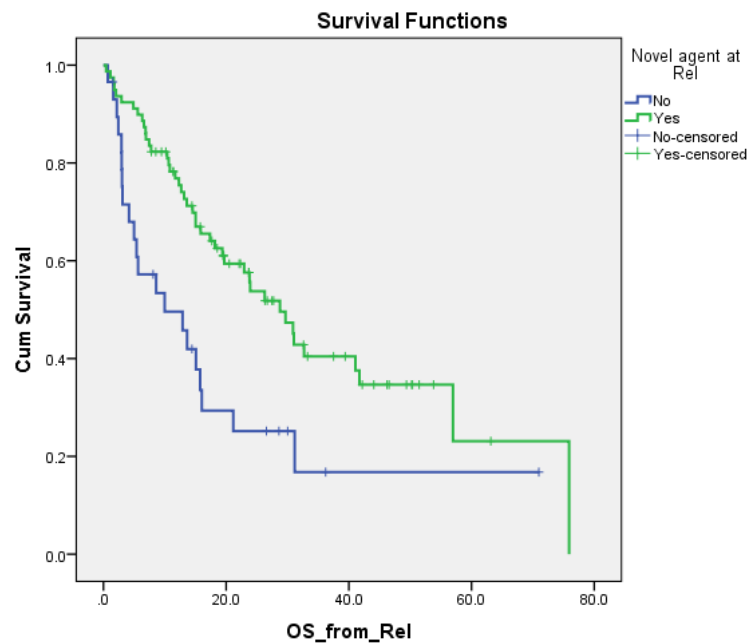
Overall survival 22.9 เดือน (95%CI 13.2-32.7)



แผนภูมิที่ 11 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง อัตราการอยู่รอด (Overall survival) ตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำ และปริมาณเกล็ดเลือดที่น้อยกว่า 100,000 ต่อไมโครลิตร (p-value 0.004)

เส้นสีเขียว คือ ปริมาณเกล็ดเลือดที่น้อยกว่า 100,000 ต่อไมโครลิตรขณะที่กลับเป็นซ้ำ

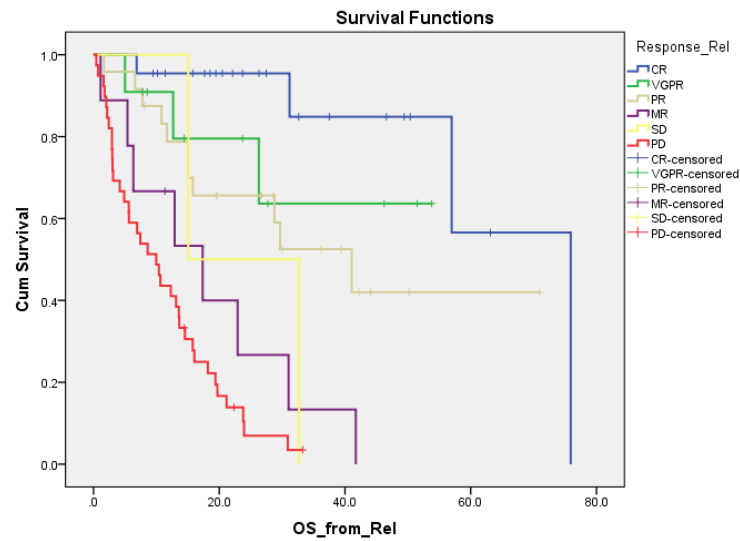
เส้นสีฟ้า คือ ปริมาณเกล็ดเลือดที่มากกว่าเท่ากับ 100,000 ต่อไมโครลิตรขณะที่กลับเป็นซ้ำ



แผนภูมิที่ 12 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง อัตราการอยู่รอด (Overall survival) ตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำ และการได้รับยากลับใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based)

(p-value 0.019)

เส้นสีเขียว คือ กลุ่มที่ได้รับยากลับใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ขณะที่กลับเป็นซ้ำ  
เส้นสีฟ้า คือ กลุ่มที่ไม่ได้รับยากลับใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ขณะที่กลับเป็นซ้ำ



แผนภูมิที่ 13 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง อัตราการอยู่รอด (Overall survival) ตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำ และผลการตอบสนองต่อการรักษา

(p-value < 0.0001)

เส้นสีฟ้า — คือ การตอบสนอง CR ขณะทีกลับเป็นซ้ำ

เส้นสีเขียว — คือ การตอบสนอง VGPR ขณะทีกลับเป็นซ้ำ

เส้นสีครีม — คือ การตอบสนอง PR ขณะทีกลับเป็นซ้ำ

เส้นสีม่วง — คือ การตอบสนอง MR ขณะทีกลับเป็นซ้ำ

เส้นสีเหลือง — คือ การตอบสนอง SD ขณะทีกลับเป็นซ้ำ

เส้นสีแดง — คือ มีการลุกลามของโรคมามากขึ้น PD ขณะทีกลับเป็นซ้ำ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

### 1.7. ผลวิเคราะห์แยกในกลุ่มย่อย (Subgroup analysis)

ปัญหาหลักในทางปฏิบัติคือ การเข้าถึงการรักษา ผู้ป่วยที่สามารถเบิกการชดเชยได้ สามารถเข้าถึงการรักษาได้มากกว่าและการตอบสนองเป็นไปตามตัวโรคของผู้ป่วย ในขณะที่ผู้ป่วยที่เบิกการรักษาตามสิทธิไม่ได้ ข้อมูลการตอบสนองและระยะเวลาการตอบสนองมีความสำคัญในการตัดสินใจว่าจะเลือกการรักษาใด โดยเฉพาะต่อการตัดสินใจชำระค่ายาเอง

ถ้าจำเพาะผู้ป่วย 101 รายที่ได้รับการรักษา แบ่งออกเป็นผู้ป่วยที่ เบิกการชดเชยได้ เบิกการชดเชยไม่ได้แต่เข้าถึงยากกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ด้วยวิธีอื่น และผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าถึงการรักษาที่มีประสิทธิภาพ พบว่าใน 3 กลุ่มนี้ 1<sup>st</sup> PFS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.051$ ) (แผนภูมิที่ 14)

เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรกพบว่าทั้ง 3 กลุ่มมี 2<sup>nd</sup> PFS ต่างกัน ( $p < 0.001$ ) โดยกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มที่พยายามเข้าถึงยาด้วยวิธีอื่นมี 2<sup>nd</sup> PFS ดีกว่ากลุ่มที่เข้าไม่ถึงยาและใกล้เคียงกับกลุ่มที่เบิกได้ (แผนภูมิที่ 15) แต่เนื่องจากสามารถเข้าถึงยาได้จำกัด ด้วยงบประมาณหรือยาให้เปล่า พบว่ากราฟจะตกในช่วงหลังเมื่อความสามารถในการเข้าถึงยาหมดลง และเมื่อดูที่แผนภูมิที่ 16 จะเห็นว่า OS เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำอีกครั้ง(หลัง 20 เดือนของ 2<sup>nd</sup> PFS) กราฟจะลงมาเท่ากับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบ ยากลุ่มดั้งเดิม (conventional drug) ทำให้ระยะเวลารอดชีวิตของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.081$ )

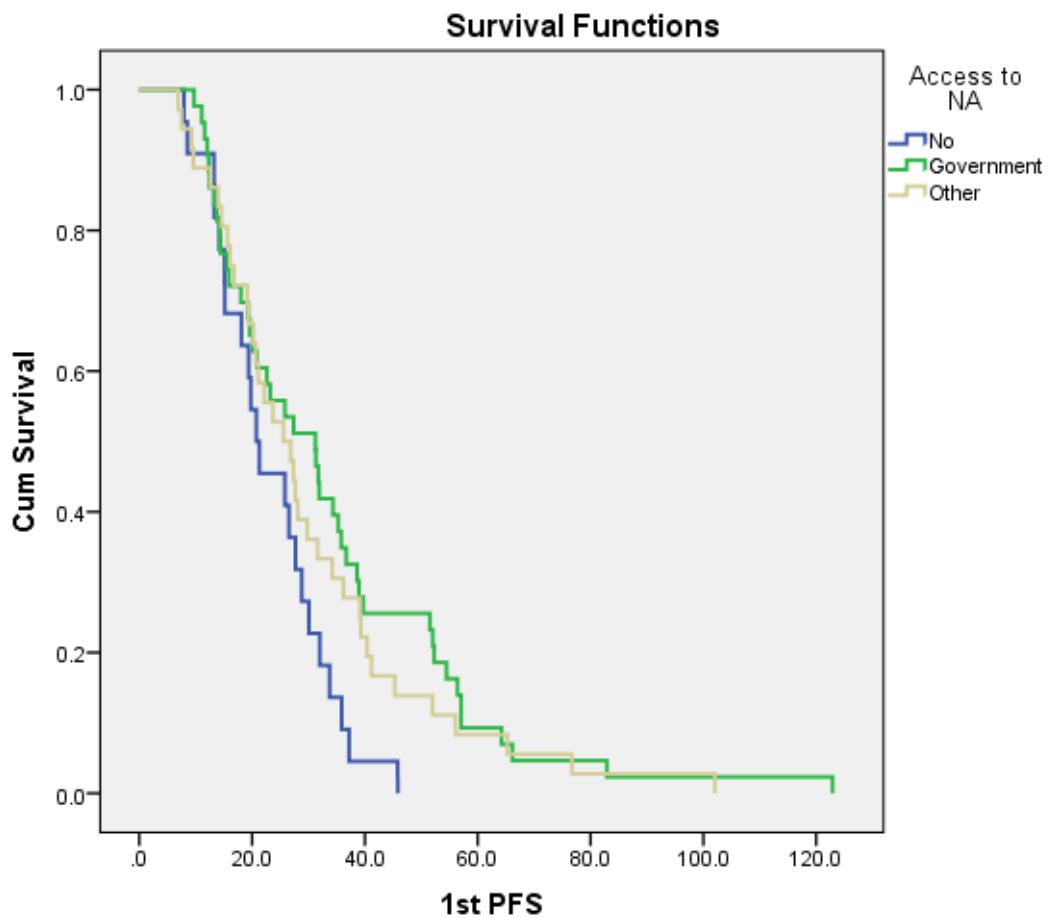
ผู้ป่วย 56 ราย (ร้อยละ 50) ที่เสียชีวิตในช่วงของโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรกนี้ เป็นผู้ป่วยเบิกได้ 22 ราย (ร้อยละ 51.1 ของผู้ป่วยเบิกได้) เบิกไม่ได้ 34 ราย (ร้อยละ 52.3 ของผู้ป่วยเบิกได้) สอดคล้องกับข้อมูลที่รายงานมาก่อนหน้านี้ว่าผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งจะเสียชีวิตเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก ข้อมูลทั้งหมดนี้ต้องใช้ประกอบการตัดสินใจของผู้ป่วยในกลุ่มที่เข้าถึงยาไม่ได้ตามสิทธิว่าควรบริหารค่าใช้จ่ายในการรักษาและค่าใช้จ่ายอื่นๆอย่างไร เมื่อเทียบกับระยะเวลาที่ยังอยู่ในการรักษาและโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำ แสดงสรุประยะเวลาการตอบสนองในสิทธิ์การเข้าถึงยาแบบต่างๆแสดงในตารางที่ 23



ตารางที่ 23 แสดงการตอบสนองและระยะเวลาตอบสนองแบ่งตามการเข้าถึงยา

ปัจจัย	Novel agent-based		Conventional drug (N=22) เดือน (95%CI)
	เบิกได้ (N=43) เดือน (95%CI)	วิธีอื่น (N=36) เดือน (95%CI)	
1 <sup>st</sup> PFS	31.2 (20.3-42.1)	25.6 (18.0-33.1)	20.7 (13.7-28.0)
2 <sup>nd</sup> PFS			
• PI	22.9 (17.4-28.4)	21.6 (12.4-30.9)	-
• iMID	22.7 (9.4-36.1)	23.9 (1.5-46.3)	-
• PI & iMID	23.8 (1.3-46.3)	21.6 (10.7-32.7)	-
• Daratumumab +/- PI/iMID	22.9 (9.2-36.7)	15.0 (11.1-18.9)	-
• Conventional drug	17.1 (0-39.7)	41.7 (-)	10.8 (4.8-16.8)
OS from 1 <sup>st</sup> relapse	29.7 (19.5-39.9)	28.7 (16.5-41.0)	12.9 (3.9-21.9)
Response from 2 <sup>nd</sup> line			
• CR	15 (34.9%)	6 (16.7%)	1 (4.5%)
• VGPR	5 (11.6%)	5 (13.9%)	1 (4.5%)
• PR	7 (16.3%)	11 (30.6%)	6 (27.3%)
• ≥VGPR	20 (46.5%)	11 (30.5%)	2 (9.0%)
• <PR	16 (37.2%)	14 (38.8%)	14 (63.6%)

คำย่อ PFS: progression free survival PI: proteasome inhibitors – bortezomib, carfilzomib, iMID: immunomodulatory agent – thalidomide, lenalidomide, pomalidomide, NA: novel agent, OS: overall survival, CR: complete response, VGPR: very good partial response, PR: partial response



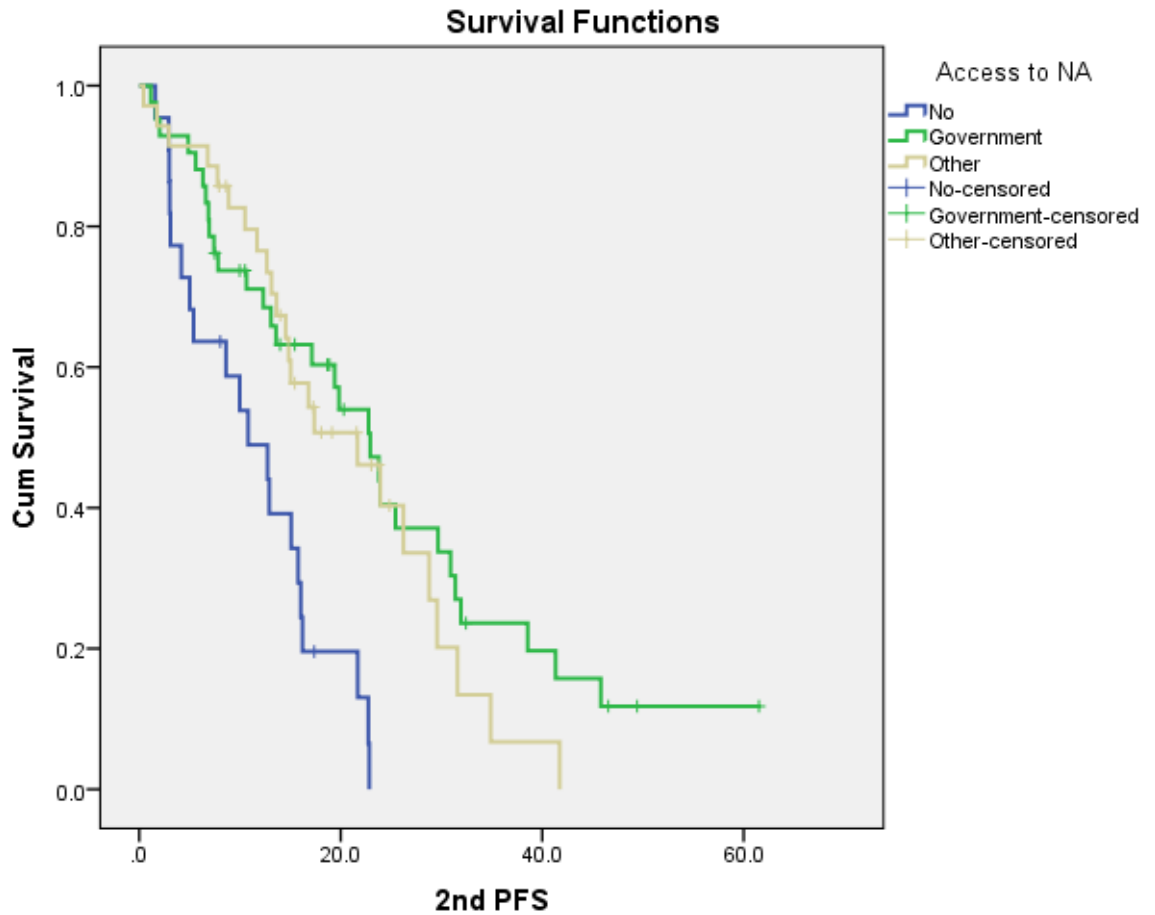
แผนภูมิที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่วินิจฉัยจนถึงโรคกลับ  
เป็นซ้ำครั้งแรก (1<sup>st</sup> Progression free survival) และการเข้าถึงยา

(p-value = 0.051)

เส้นสีเขียว คือ เบิกราซการได้

สีเหลือง คือ เบิกราซการไม่ได้แต่เข้าถึงยากกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ด้วย  
วิธีอื่น

เส้นสีฟ้า คือ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าถึงยากกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง

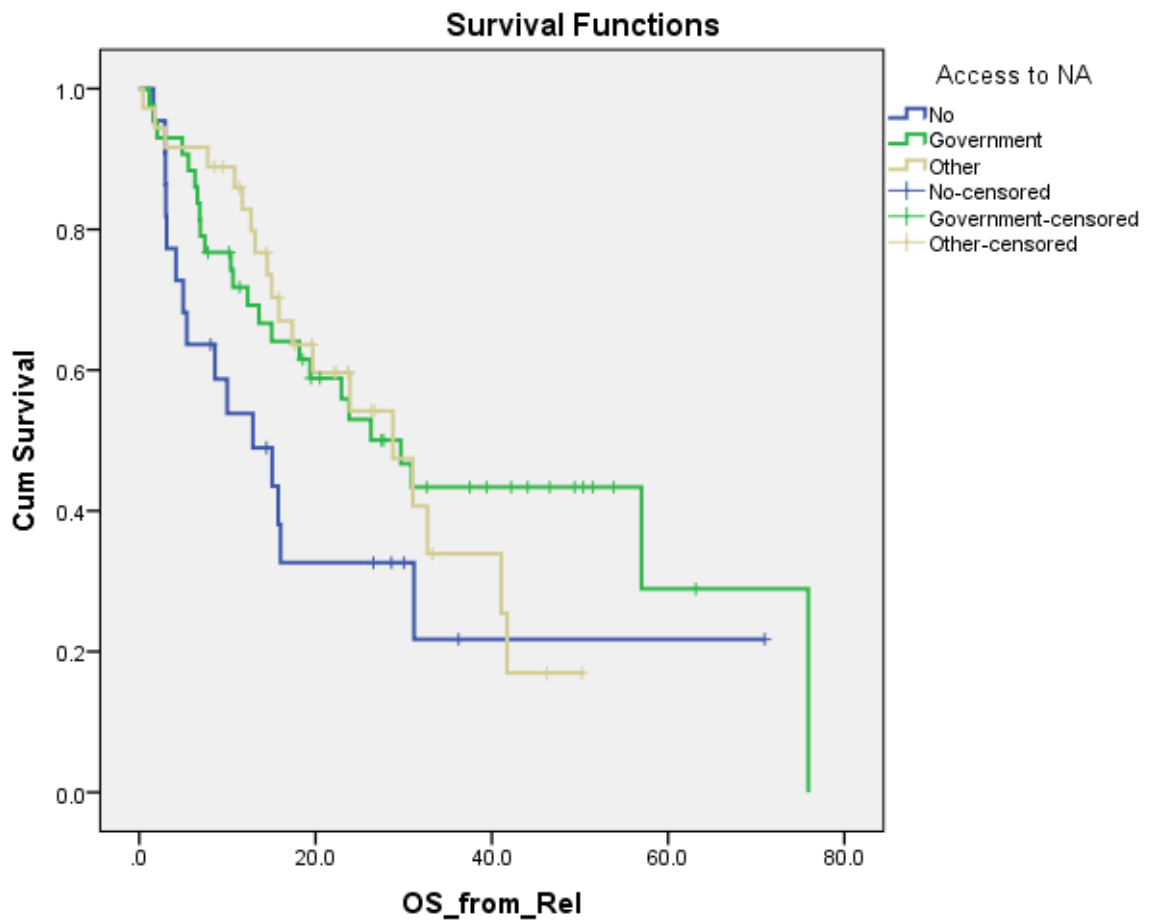


แผนภูมิที่ 15 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก จนถึงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต (*2<sup>nd</sup> Progression free survival*) และการเข้าถึงยา (p-value < 0.001)

เส้นสีเขียว คือ เบิกราชการได้

สีเหลือง คือ เบิกราชการไม่ได้แต่เข้าถึงยากกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ด้วยวิธีอื่น

เส้นสีฟ้า คือ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าถึงยากกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง



แผนภูมิที่ 16 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง อัตราการอยู่รอด (Overall survival) ตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำ และการเข้าถึงยา

(p-value = 0.081)

เส้นสีเขียว คือ เบิกการการได้

สีเหลือง คือ เบิกการการไม่ได้แต่เข้าถึงยากกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ด้วยวิธีอื่น

เส้นสีฟ้า คือ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้าถึงยากกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง

## บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

### 5.1 อภิปรายผล

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรก จำนวนทั้งสิ้น 108 ราย ตั้งแต่ พ.ศ. 2557-2560 และได้ทำการเก็บข้อมูลจนถึง 31 มีนาคม 2562 พบว่าผู้ป่วยเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำมีปริมาณของโรค (tumor burden) น้อยเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก กลุ่มที่โรคกลับเป็นซ้ำพบว่า มีระยะโรค (ISS stage) น้อยกว่าเมื่อเทียบกับระยะโรคเมื่อแรกวินิจฉัย มีปริมาณ M-protein น้อยกว่า มีพลาสมาเซลล์ในไขกระดูกน้อยกว่า เนื่องจากผู้ป่วยจะได้รับการติดตามทั้งอาการและตรวจผลทางห้องปฏิบัติการของโรคอยู่อย่างสม่ำเสมอ สามารถให้การวินิจฉัยและรักษาก่อนที่โรคจะเป็นมาก สะท้อนว่ากระบวนการในการติดตามสามารถทำได้เหมาะสม อย่างไรก็ตามพบว่ามีผู้ป่วยเพียงแค่อ้อยละ 68 ที่สามารถบอกได้ว่าการกำเริบจากการตรวจเลือดก่อน (lab relapse) เนื่องจากประเมินผลเลือดห่าง หรือนัดผู้ป่วยห่างจนผู้ป่วยมาตรวจตามนัดพร้อมกับอาการกำเริบ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่ผลเลือดผิดปกติจนมีอาการคือประมาณ 3.0 เดือน ดังนั้นไม่ควรประเมินโรคผู้ป่วยห่างนานเกินกว่านี้

นอกจากนั้นพบว่าผู้ป่วยจำนวนครึ่งหนึ่งไม่ได้รับการประเมินปริมาณของโรค (tumor burden) ไม่ได้รับการประเมินการพยากรณ์โรค เช่น การตรวจทางพันธุกรรมในไขกระดูกเมื่อกลับเป็นซ้ำ ในข้อมูลนี้แสดงให้เห็นชัดว่าปริมาณของโรคโดยเฉพาะ ISS stage มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคหลายข้อ ควรทำเสมอในการติดตามผู้ป่วย ส่วนการตรวจทางพันธุกรรม พบว่าผู้ป่วยที่มี t(4;14) มีความสัมพันธ์กับการไม่ตอบสนองต่อยา (มีระยะว่าให้การรักษา 2<sup>nd</sup> line สั้นกว่า) สามารถแสดงความสำคัญทางสถิติได้แม้ในผู้ป่วยจำนวนไม่มาก และยังพบว่าผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงทาง cytogenetic เมื่อโรคกลับเป็นซ้ำจำนวนหนึ่ง จึงควรพิจารณาตรวจทางพันธุกรรมซ้ำในผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำ โดยเฉพาะในกลุ่มที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับการตรวจมาก่อน

พบว่าข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เปลี่ยนแปลงไปจากเมื่อแรกวินิจฉัย คือ อายุ ผู้ป่วยจะอายุมากขึ้นจากเดิมเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอายุมากจะมีจำนวนมากขึ้น ซึ่งเป็นข้อจำกัดต่อการรักษาหลายอย่างรวมถึงการปลูกถ่ายไขกระดูก

อย่างไรก็ตาม แม้ผู้ป่วยอายุเพิ่มขึ้น สมรรถภาพร่างกาย (ECOG performance status) ของผู้ป่วยไม่ได้แย่งลงทั้งหมด พบว่ามีผู้ป่วยที่มี ECOG ในช่วงที่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรกดีขึ้นกว่าในช่วงแรกวินิจฉัย (ร้อยละ 32.4) ในขณะที่เดียวกันก็พบว่ามีผู้ป่วยที่มี ECOG ในช่วงที่โรคกลับเป็นซ้ำแย่งลงกว่าเมื่อแรกวินิจฉัย (ร้อยละ 25.9) พบว่าผู้ป่วยที่มี performance status แย่งลงในช่วงที่กลับเป็นซ้ำนั้น

สัมพันธ์กับผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาใน 1<sup>st</sup> line ไม่ดี ซึ่งทั้งตัวโรคและสมรรถภาพร่างกายที่ไม่ดี จะเป็นข้อจำกัดสำคัญในการรับการรักษาใน 2<sup>nd</sup> line ต่อไปด้วย

ในด้านการทำงานของอวัยวะที่ลดลงจากตัวโรค (end organ damage) พบว่าผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำมีการทำงานของอวัยวะที่ลดลงจากตัวโรคน้อยกว่าเมื่อแรกวินิจฉัย มีผู้ป่วยไตวายน้อยกว่า ซิตน้อยกว่า และแคลเซียมในเลือดสูงน้อยกว่า สอดคล้องกับการตรวจปริมาณของโรคที่กล่าวถึงก่อนหน้านี้นี้ว่าผู้ป่วยมีอาการจากโรคไม่มาก พบว่าภาวะแคลเซียมในเลือดสูงพบได้ไม่บ่อยและแสดงถึงผู้ป่วยที่อาการเป็นมาก สัมพันธ์กับการพยากรณ์ไม่ดีดังที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ 2<sup>nd</sup> PFS สั้น ส่วนการทำงานของไขกระดูกทั้งการสร้างเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด สามารถเปลี่ยนแปลงได้ทั้งจากตัวโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมาเป็นมากรับกวนการสร้างและ/หรือจากการที่ไขกระดูกทำงานได้ลดลงจากยาที่ใช้ในการรักษามาก่อนหน้า ซึ่งจะเป็นข้อจำกัดในการรักษาที่สำคัญทั้ง 2 ข้อถ้าผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวหรือเกล็ดเลือดต่ำ พบว่าผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาใน 1<sup>st</sup> line น้อยกว่า PR แสดงได้ทั้งว่าเพราะไม่ตอบสนองต่อการรักษาผู้ป่วยจึงได้รับยามามากทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำ หรือการไม่ตอบสนองตัวโรคมัยอีโลมาจึงรบกวนไขกระดูกมากขึ้น สำหรับเกล็ดเลือดก็แปลผลในทางเดียวกันแต่แนวโน้มเป็นจากตัวโรคไม่ดีจึงไม่สามารถสร้างเกล็ดเลือดได้มาก ถึงขั้นพบว่าผู้ป่วยที่เกล็ดเลือดต่ำสัมพันธ์กับระยะเวลารอดชีวิตที่สั้นกว่าแสดงว่าโรคเป็นมากและไขกระดูกมีทุนสำรองน้อย

พบว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิตมาถึงโรคกลับเป็นซ้ำต้องมีการตอบสนองต่อการรักษาครั้งแรกดีในระดับหนึ่ง จะเห็นว่าไม่มีผู้ป่วยที่มี del(17p) ซึ่งสัมพันธ์กับการดื้อยามากที่สุดเข้ามาถึงการศึกษานี้ได้ รวมทั้งผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ได้รับยากกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ในขณะที่สัดส่วนจริงในผู้ป่วยมีผู้ป่วยที่เบิกไม่ได้มากกว่า แสดงว่าผู้ป่วยส่วนที่เข้าไม่ถึง ยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ตั้งแต่ 1<sup>st</sup> line ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ไม่สามารถมาถึงโรคกลับเป็นซ้ำได้

สำหรับการเข้าถึงการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำมีโอกาสเข้าถึงยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงลดลง เนื่องจากโครงการสนับสนุนต่างๆมุ่งเน้นไปยังผู้ป่วยรายใหม่ และหลายโครงการยุติไประหว่างช่วงศึกษา

สำหรับการรักษา พบว่าการรักษาในช่วง 1<sup>st</sup> line ค่อนข้างมีรูปแบบชัดเจน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ยา 1 สูตร มักใช้ยาในสูตรเดียวกัน เช่น bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone เป็นต้น แต่เมื่อผู้ป่วยโรคกลับเป็นซ้ำรูปแบบของการเลือกใช้ยามีความหลากหลายมาก ทั้งจากปัจจัยด้าน

ผู้ป่วย การเข้าถึง การตอบสนองเดิม และตัวเลือกของยาที่สามารถใช้ได้ ยืนยันความสำคัญของการศึกษานี้ว่าในช่วงที่เก็บข้อมูล ข้อมูลการรักษาในช่วงแรกของประเทศไทยค่อนข้างมีรูปแบบที่ชัดเจนและทราบการตอบสนองแล้ว ในขณะที่การรักษาเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรกยังมีการรักษาที่หลากหลายและไม่มีข้อมูลให้ผู้ป่วยหรือเพียงพอกที่จะสรุปเป็นแนวทางการรักษาของไทย รูปแบบการเปลี่ยนยาและการตอบสนองได้แสดงในบทผลการศึกษาแล้ว การวิเคราะห์เป็นรายประสิทธิภาพสูตรยาไม่สามารถทำได้เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษา 2 สูตร สรุปได้แค่ว่าถ้าผู้ป่วยเข้าถึงยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงและมีการตอบสนองดีจะมีระยะเวลาที่ควบคุมโรคได้นานกว่า การวิเคราะห์ประสิทธิภาพเป็นรายสูตรต้องรวบรวมผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นและวิเคราะห์แยกตามลักษณะจำเพาะของการนำไปใช้อีกครั้ง อย่างน้อยการศึกษานี้สามารถให้ข้อมูลได้ว่า 2<sup>nd</sup> PFS ในผู้ป่วยมีระยะเวลาสั้นเพียงใด ทราบระยะเวลาในการตอบสนองต่างๆตลอดระยะเวลาหลังผู้ป่วยโรคกลับเป็นซ้ำ ก็เป็นข้อมูลที่เพียงพอในการให้คำปรึกษาผู้ป่วยประกอบการตัดสินใจรักษาแล้ว

## 5.2 สรุปผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกในประเทศไทย โดยแสดงถึงข้อมูล อัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรกจนถึงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต (2<sup>ns</sup> Progression free survival) อยู่ที่ 16.2 เดือน (95%CI 11.9 – 20.5) และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลับใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบยาวนานขึ้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้จาก 9.9 เดือน (95%CI 1.2-18.6) เป็น 22.7 เดือน (95%CI 16.0-29.5)

## 5.3 เปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้าที่เคยศึกษา

พบว่ามีการศึกษาตีพิมพ์เมื่อไม่นานมานี้อยู่จำนวนหนึ่ง (Lin et al., 2019; Sidana et al., 2019) เนื่องจากการขาดข้อมูลการรักษาผู้ป่วยเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำซึ่งเป็นประเด็นในช่วงที่เริ่มต้นการงานวิจัย อย่างไรก็ตามการศึกษาทั้งหมดทำในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงหรือเพิ่งเล็งการรักษาแบบใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง งานที่ใกล้เคียงที่สุดของ Mothy M. และคณะ จากประเทศฝรั่งเศสพบว่า (Lin et al., 2019) มี PFS หลังจาก 2<sup>nd</sup> line treatment อยู่ที่ 21.4 เดือน (95% CI 17.5-25) ซึ่งใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ได้รับยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาใดสามารถตอบคำถามผู้ป่วยที่ข้อจำกัดในการเข้าถึงยาและได้รับการรักษาแบบดั้งเดิมเช่นการศึกษานี้

#### 5.4 ข้อดีของการศึกษานี้

การศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมาที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกในประเทศไทย โดยแสดงถึงข้อมูล การเข้าถึงการรักษาว่าผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมานั้นได้รับการรักษาใน 1<sup>st</sup> line และ 2<sup>nd</sup> line และ แสดงถึงการตอบสนองของการรักษาในยากลุ่มต่างๆโดยเป็นการศึกษาแรกที่ได้มีรายงานถึงผลดังกล่าวข้างต้น นอกเหนือไปจากนี้ การศึกษานี้ยังแสดงถึงอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรกจนถึงโรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่สองหรือเสียชีวิต (2<sup>ns</sup> Progression free survival) อยู่ที่ 16.2 เดือน (95%CI 11.9 – 20.5) และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง (novel agent-based) ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบยาวนานขึ้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้จาก 9.9 เดือน (95%CI 1.2-18.6) เป็น 22.7 เดือน (95%CI 16.0-29.5)

#### 5.5 ข้อด้อยของการศึกษานี้

เนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลัง อาจทำให้มีข้อผิดพลาดบางส่วนไม่ครบถ้วนเช่นผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่ได้รับการประเมินโรคอย่างครบถ้วนทำให้ข้อมูล ส่งผลให้การประเมินระยะโรคขาดหายไปใผู้ป่วยบางกลุ่ม หรือเป็นการแปลผลผิด (information bias) ตามที่ระบุไว้ในเวลาขณะเขียนโดยที่ผู้ป่วยอาจไม่ได้เป็นจริงตามนั้น ข้อมูลการรักษาใน 2<sup>nd</sup> line มีความหลากหลาย มีผู้ป่วยจำนวนน้อยต่อสูตรการรักษาทำให้ไม่สามารถสรุปผลได้ นอกเหนือไปจากนี้

#### 5.6 ข้อเสนอแนะ

การรวบรวมผลการรักษาจากต่อละสูตรยาใน 2<sup>nd</sup> line มากขึ้นน่าจะทำได้ข้อมูลประกอบการตัดสินใจได้ดีขึ้น



## บรรณานุกรม

- [2014 International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma]. (2016). *Nihon Rinsho*, 74 Suppl 5, 264-268.
- Bengtzen, E., Wilson, M., Miller, N., Clem, L. W., Pilstrom, L., & Warr, G. W. (2000). Immunoglobulin isotypes: structure, function, and genetics. *Curr Top Microbiol Immunol*, 248, 189-219.
- Boller, T., & He, S. Y. (2009). Innate immunity in plants: an arms race between pattern recognition receptors in plants and effectors in microbial pathogens. *Science*, 324(5928), 742-744.
- Casali, P., & Notkins, A. L. (1989). Probing the human B-cell repertoire with EBV: polyreactive antibodies and CD5+ B lymphocytes. *Annu Rev Immunol*, 7, 513-535.
- Hoffmann, J., & Akira, S. (2013). Innate immunity. *Curr Opin Immunol*, 25(1), 1-3.
- Jones, J. D., Vance, R. E., & Dangl, J. L. (2016). Intracellular innate immune surveillance devices in plants and animals. *Science*, 354(6316).
- Kariyawasan, C. C., Hughes, D. A., Jayatilake, M. M., & Mehta, A. B. (2007). Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM*, 100(10), 635-640.
- Kim, K., Lee, J. H., Kim, J. S., Min, C. K., Yoon, S. S., Shimizu, K., . . . Durie, B. G. (2014). Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network study. *Am J Hematol*, 89(7), 751-756.
- Kumar, S., Paiva, B., Anderson, K. C., Durie, B., Landgren, O., Moreau, P., . . . Avet-Loiseau, H. (2016). International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 17(8), e328-e346.
- Kumar, S. K., Therneau, T. M., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Rajkumar, S. V., . . . Greipp, P. R. (2004). Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 79(7), 867-874.
- Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., . . . Greipp, P. R. (2003). Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 78(1), 21-33.
- Li, Y., Wang, X., Zheng, H., Wang, C., Minvielle, S. p., Magrangea, F., . . . Li, C. (2013). Classify Hyperdiploidy Status of Multiple Myeloma Patients Using Gene Expression Profiles. *PLOS ONE*, 8(3), e58809.
- Lin, H. M., Davis, K. L., Kaye, J. A., Luptakova, K., Nagar, S. P., & Mohty, M. (2019). Real-World Treatment Patterns, Outcomes, and Healthcare Resource Utilization in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Evidence from a Medical Record Review in France. *Adv Hematol*, 2019, 4625787.
- Moreau, P., San Miguel, J., Sonneveld, P., Mateos, M. V., Zamagni, E., Avet-Loiseau, H., . . . Committee, E. G. (2017). Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 28(suppl\_4), iv52-iv61.
- Oracki, S. A., Walker, J. A., Hibbs, M. L., Corcoran, L. M., & Tarlinton, D. M. (2010). Plasma cell development and survival. *Immunol Rev*, 237(1), 140-159.
- Phekoo, K. J., Schey, S. A., Richards, M. A., Bevan, D. H., Bell, S., Gillett, D., . . . Consultant Haematologists, S. T. H. S. C. (2004). A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol*, 127(3), 299-304.
- Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M. W., Irwin, D., Stadtmauer, E. A., Facon, T., . . . Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions, I. (2005).

- Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 352(24), 2487-2498.
- Sant, M., Allemani, C., Tereanu, C., De Angelis, R., Capocaccia, R., Visser, O., . . . Group, H. W. (2010). Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*, 116(19), 3724-3734.
- Sidana, S., Tandon, N., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Lacy, M. Q., . . . Kumar, S. K. (2019). Relapse after complete response in newly diagnosed multiple myeloma: implications of duration of response and patterns of relapse. *Leukemia*, 33(3), 730-738.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*, 69(1), 7-34.
- Smith, A., Howell, D., Patmore, R., Jack, A., & Roman, E. (2011). Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*, 105(11), 1684-1692.
- Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., . . . Investigators, A. (2015). Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 372(2), 142-152.
- Takpradit, K., & Numbenjapon, T. (2011). Comparison between the outcomes of conventional chemotherapy and novel agents as the first-line treatment in newly diagnosed multiple myeloma at Phramongkutklao hospital. *J Hematology Transfuse Med*, 21, 83-93.
- Takpradit, K., & Numbenjapon, T. (2011). Comparison between the Outcomes of Conventional Chemotherapy and Novel Agents as the First-line Treatment in Newly Diagnosed Multiple Myeloma at Phramongkutklao Hospital *J Hematol Transfus Med*, 21, 83-93.
- Travis, J. (2009). Origins. On the origin of the immune system. *Science*, 324(5927), 580-582.
- Vij, R., Wang, M., Kaufman, J. L., Lonial, S., Jakubowiak, A. J., Stewart, A. K., . . . Siegel, D. S. (2012). An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*, 119(24), 5661-5670.
- Wang, M., Martin, T., Bensinger, W., Alsina, M., Siegel, D. S., Kavalierchik, E., . . . Niesvizky, R. (2013). Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Blood*, 122(18), 3122-3128.
- Weerawut Imsamran, M. D., Arkom Chaiwerawattana, M. D., Surapon Wiangnon, M. D., Donsuk Pongnikorn, M. D., Krittika Suwanrungruang, P. D., Suleeporn Sangrajang, P. D., & Rangsiya Buasom, R. N. (2015). *Cancer in Thailand*. Bangkok.
- Wier, S. V., Braggio, E., Baker, A., Ahmann, G., Levy, J., Carpten, J. D., & Fonseca, R. (2013). Hypodiploid multiple myeloma is characterized by more aggressive molecular markers than non-hyperdiploid multiple myeloma. *haematologica*, 98, 1587.
- ชมรมโรคมัยอีโอดมาแห่งประเทศไทย. (2553a). Thai Myeloma Working Group Clinical Practice Guidelines for the Management of Multiple Myeloma. In *Thai Myeloma Working Group Clinical Practice Guidelines for the Management of Multiple Myeloma* (pp. 12).
- ชมรมโรคมัยอีโอดมาแห่งประเทศไทย. (2553b). แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโอดมา In แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโอดมา โดยชมรมโรคมัยอีโอดมาแห่งประเทศไทย (pp. 24-32).



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ศิริลักษณ์ สุทธินนท์
วัน เดือน ปี เกิด	16 พฤศจิกายน 2531
สถานที่เกิด	กรุงเทพ
วุฒิการศึกษา	ระดับประถมศึกษา โรงเรียนสตรีบูรณวิทย์ ระดับมัธยมศึกษา โรงเรียนสตรีนนทบุรี (เกรดเฉลี่ย 3.98) ที่ 1 ระดับชั้น ระดับอุดมศึกษา คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (เกียรตินิยมอันดับ 2) วุฒิปัตราอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ที่อยู่ปัจจุบัน	119 ซอย สิทธิชัย แขวงวงศ์สว่าง เขตบางซื่อ กรุงเทพมหานคร 10800



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY