นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลการรักษา Lymphoma และ Myeloma โดยใช้ High Dose Chemotherapy ร่วมกับ Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation ในโรงพยาบาลส่วนภูมิภาค

พีระพล วอง[1] รวิสุต เดียวอิศเรศ[1] เอกอมร เทพพรหม[1] สัจจพงษ์ แต้ดุลยกุล[1] กุลนิษฐ์ แพงวังทอง[2] อัญชณา แก้วความครัญ[1] สุดาภรณ์ ตาคำเที่ยง[1] แสง ศรีอำไพ[3] ขวัญสุดา สุภลาภ[3] และ ยุพา โม้พวง[4]

[1]หน่วยปลูกถ่ายไขกระดูก [2]งานธนาคารเลือด ฝ่ายพยาธิวิทยาคลินิก [3]หน่วยวิจัยด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์พื้นฐาน งานวิจัย [4]หน่วยบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยใน และผลิตยา งานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทคัดย่อ *การให้ high dose chemotherapy (HDT) ร่วมกับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดชนิดที่ใช้เซลล์ของตนเอง (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT) เป็นวิธีการรักษาที่จำเป็นต้องมีในศูนย์บริการที่ให้การดูแลผู้ป่วย lymphoma และ myeloma* ***วัตถุประสงค์*** *เพื่อประเมินผลการรักษาโดยใช้ HDT ร่วมกับ ASCT ในการรักษา Hodgkin lymphoma (HL), non-Hodgkin lymphoma (NHL) และ myeloma ในโรงพยาบาลส่วนภูมิภาคของประเทศไทย* ***วัสดุและวิธีการ*** *รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย HL, NHL และ myeloma ที่ทำการรักษาโดยใช้ HDT ร่วมกับ ASCT ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก ระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2552 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2557* ***ผลการศึกษา*** *มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 23 ราย ประกอบด้วย lymphoma 12 ราย (relapsed HL 6 ราย relapsed NHL 3 ราย refractory HL 1 ราย refractory NHL 1 ราย และ high-risk NHL ภายหลังได้ complete remission ครั้งแรก 1 ราย) และ myeloma 11 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดทำการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด (peripheral blood stem cell collection) สัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิง 1.5 : 1 ผู้ป่วย lymphoma 12 ราย มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ถึง 58 ปี (median 31 ปี) ผู้ป่วย myeloma 11 ราย มีอายุตั้งแต่ 41 ปี ถึง 61 ปี (median 53 ปี) ผู้ป่วย lymphoma ส่วนใหญ่ได้รับ conditioning chemotherapy ประกอบด้วย carmustine, etoposide, cytarabine และ melphalan ผู้ป่วย myeloma ทั้งหมดได้รับ high dose melphalan (200 mg ต่อตารางเมตร) เป็น conditioning regimen จำนวนเซลล์ CD34+ ต่อกิโลกรัมของผู้ป่วยมีจำนวนตั้งแต่ 1.61 x 10^6 ถึง 29.85 x 10^6 (median 6.30 x 10^6) ผู้ป่วยทั้งหมดมี marrow engraftment หลังให้ HDT ร่วมกับ ASCT โดยมี neutrophil engraftment ระหว่างวันที่ 8 ถึงวันที่ 11 (median วันที่ 9) หลังให้เซลล์ต้นกำเนิด ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิตใน 100 วันแรก หลังให้เซลล์ต้นกำเนิด median follow up ของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 21.8 เดือน (3.6 ถึง 65.3 เดือน) สำหรับผู้ป่วย HL และ NHL ทั้ง 12 ราย มี progression-free survival (PFS) และ overall survival (OS) ที่ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 60 และร้อยละ 70 ตามลำดับ ในผู้ป่วย myeloma 11 ราย มี PFS และ OS ที่ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 58 และร้อยละ 73 ตามลำดับ* ***สรุป*** *ผลการรักษา lymphoma และ myeloma โดยใช้ HDT ร่วมกับ ASCT ในโรงพยาบาลส่วนภูมิภาคของไทยได้ผลเป็นที่น่าพอใจ โดยผลการรักษาที่ได้ไม่ต่างจากผลการรักษาที่เป็นมาตรฐานทั่วโลก การดำเนินงานไม่ยุ่งยากจนเกินไป สามารถทำได้ในโรงพยาบาลส่วนภูมิภาคที่มีการเตรียมการที่ดี ดังนั้นในแง่ของการบริการควรสนับสนุนให้มีการจัดตั้งหน่วยบริการปลูกถ่ายไขกระดูกในส่วนภูมิภาคให้มากขึ้น เพื่อยกระดับมาตรฐานการรักษาผู้ป่วย lymphoma และ myeloma ของประเทศไทย*

Keywords : ● *Autologous hematopoietic stem cell transplantation* ● *Lymphoma* ● *Myeloma* ● *Regional hospital*

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2558;25:123-9.

ได้รับต้นฉบับ 24 กุมภาพันธ์ 2558 รับลงตีพิมพ์ 28 เมษายน 2558

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.พีระพล วอง หน่วยปลูกถ่ายไขกระดูก โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ต.ท่าโพธิ์ อ.เมือง จ.พิษณุโลก 65000 Email: peeraponw@nu.ac.th

บทนำ

การให้ high dose chemotherapy (HDT) ร่วมกับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดชนิดที่ใช้เซลล์ของตนเอง (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT) เป็นวิธีการรักษาที่จำเป็นต้องมีในศูนย์บริการที่ให้การดูแลผู้ป่วย lymphoma และ multiple myeloma (MM) ข้อมูลในปัจจุบันพบว่าการให้ HDT ร่วมกับ ASCT ในผู้ป่วย relapsed lymphoma ทั้งชนิด Hodgkin lymphoma (HL) และ non-Hodgkin lymphoma (NHL) ทำให้ผู้ป่วยมี progression-free survival (PFS) และ overall survival (OS) ยาวนานขึ้น[1-4] เช่นเดียวกับการใช้ HDT ร่วมกับ ASCT ตามหลัง induction chemotherapy ในผู้ป่วย MM[5,6] นอกจากนี้ยังมีข้อมูลสนับสนุนเพิ่มมากขึ้นในการใช้ HDT ร่วมกับ ASCT ตั้งแต่ผู้ป่วยได้ complete remission (CR) จาก conventional chemotherapy ในผู้ป่วย aggressive B cell lymphoma ที่จัดอยู่ในกลุ่ม high risk จาก International Prognostic Index และในผู้ป่วย T cell lymphoma[7-9]

จังหวัดพิษณุโลกเป็นศูนย์กลางการรับผู้ป่วยโรคมะเร็งจากจังหวัดต่างๆ ในเขตภาคเหนือตอนล่าง โดยมีโรงพยาบาลพุทธชินราชเป็นโรงพยาบาลศูนย์ ข้อมูลการรับผู้ป่วย diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) และ MM ของโรงพยาบาลพุทธชินราช ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา (พ.ศ. 2553-2557) เฉลี่ย 80 รายต่อปี และ 51 รายต่อปี ตามลำดับ ปี พ.ศ. 2557 มีผู้ป่วย DLBCL 107 ราย และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี (ข้อมูลจากงานเวชระเบียนโรงพยาบาลพุทธชินราช) ผู้ป่วยเหล่านี้จำนวนหนึ่งมีความเหมาะสมที่จะรักษาโดยการให้ HDT ร่วมกับ ASCT ซึ่งที่ผ่านมาเนื่องจากศูนย์บริการปลูกถ่ายไขกระดูกเกือบทั้งหมดอยู่ในกรุงเทพฯ เท่านั้น แม้จะมีระบบการส่งต่อผู้ป่วย แต่ด้วยข้อจำกัดหลายด้านทำให้มีผู้ป่วยหลายรายไม่สามารถเข้าถึงการรักษาดังกล่าวได้ ดังนั้นหากจังหวัดพิษณุโลกสามารถจัดตั้งหน่วยปลูกถ่ายไขกระดูกขึ้นเองได้จะสามารถช่วยเหลือผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยในเขตภาคเหนือตอนล่าง จึงเป็นที่มาที่ทำให้คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวรพิจารณาจัดตั้งหน่วยปลูกถ่ายไขกระดูก โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ขึ้นเมื่อปี พ.ศ. 2551 และเริ่มให้การรักษาผู้ป่วยรายแรกซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น refractory HL เมื่อ มิถุนายน พ.ศ. 2552 ถึงปัจจุบันเป็นเวลากว่า 5 ปีแล้ว การศึกษานี้เป็นการรวบรวมข้อมูลผลการรักษาผู้ป่วย lymphoma และ MM ในช่วงเวลา 5 ปีดังกล่าว เพื่อประเมินผลการรักษาโดยใช้ HDT ร่วมกับ ASCT ในการรักษา lymphoma และ MM ในโรงพยาบาลหนึ่งแห่งในส่วนภูมิภาคของประเทศไทย

วัสดุและวิธีการ

รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย HL, NHL และ MM ที่ทำการรักษาโดยใช้ HDT ร่วมกับ ASCT ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก ระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2552 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2557

ในส่วนของการเก็บเซลล์ต้นกำเนิด ผู้ป่วยทุกรายถูกรับไว้ในโรงพยาบาลเพื่อทำการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด (peripheral blood stem cell collection) ภายหลังได้รับเคมีบำบัดร่วมกับ granulocyte colony stimulating factor (GCSF) เพื่อกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดออกมาในกระแสเลือด (chemotherapy / GCSF mobilization) ในกลุ่มผู้ป่วย lymphoma ใช้เคมีบำบัดประกอบด้วย etoposide ขนาด 40 mg ต่อตารางเมตร ในวันที่ 1-4, methylprednisolone ขนาด 500 mg ในวันที่ 1-4, cisplatin ขนาด 25 mg ต่อตารางเมตร ในวันที่ 1-4 และ cytarabine ขนาด 2 g ต่อตารางเมตร ในวันที่ 5 ร่วมกับ filgrastim ขนาด 10 μg ต่อกิโลกรัม ต่อวัน ในกลุ่มผู้ป่วย MM ใช้ high dose cyclophosphamide ขนาด 2.5 g ต่อตารางเมตร ร่วมกับ filgrastim ขนาด 10 μg ต่อกิโลกรัม ต่อวัน ทำการเก็บและแช่แข็งเซลล์ที่ได้ที่อุณหภูมิ -196°C ตามขั้นตอนการแช่แข็งที่ได้เตรียมไว้[10] ทำการนับและคำนวณจำนวนเซลล์ CD34+ ต่อกิโลกรัมของผู้ป่วยก่อนเริ่มขั้นตอนการให้ HDT ในช่วง 2 ปีแรกของการดำเนินงาน ผู้ป่วยทุกรายถูกเริ่มการรักษาด้วย HDT ร่วมกับ ASCT ทันทีภายหลังเก็บเซลล์ 1-2 วัน ภายในช่วงการรักษาในโรงพยาบาลครั้งเดียวกัน ซึ่งอาจทำให้จำเป็นต้องใช้ส่วนประกอบของเลือดตั้งแต่เริ่มต้นการให้ HDT ทำให้สิ้นเปลืองส่วนประกอบของเลือด ดังนั้นในภายหลังจึงอนุญาตให้ผู้ป่วยกลับไปพักผ่อนที่บ้านประมาณ 1-2 สัปดาห์ หลังทำการเก็บและแช่แข็งเซลล์ต้นกำเนิดเสร็จเรียบร้อย เพื่อรอให้จำนวนเกร็ดเลือดเป็นปกติ ก่อนจะนัดเข้ารักษาในโรงพยาบาลอีกครั้งเพื่อให้ HDT ร่วมกับ ASCT

การให้ HDT ในผู้ป่วย lymphoma ใช้ conditioning chemotherapy ประกอบด้วย carmustine ขนาด 300 mg ต่อตารางเมตร ในวันที่ -6 ก่อนให้เซลล์ต้นกำเนิด, etoposide ขนาด 100 mg ต่อตารางเมตร สองครั้งต่อวัน ในวันที่ -5 ถึง -2, cytarabine ขนาด 100 mg ต่อตารางเมตร สองครั้งต่อวัน ในวันที่ -5 ถึง -2 และ melphalan ขนาด 140 mg ต่อตารางเมตร ในวันที่ -1 หรืออาจใช้ conditioning chemotherapy ประกอบด้วย carmustine ขนาด 150 mg ต่อตารางเมตร ในวันที่ -6 ถึง -4, etoposide ขนาด 60 mg ต่อกิโลกรัม ในวันที่ -4 และ cyclophosphamide ขนาด 100 mg ต่อกิโลกรัม ในวันที่ -2 ผู้ป่วย MM ใช้ high dose melphalan ขนาด 200 mg

ต่อตารางเมตร ในวันที่ -1 เป็น conditioning chemotherapy สำหรับการให้เซลล์ต้นกำเนิด (stem cell infusion) ผู้ป่วยได้รับเซลล์ต้นกำเนิดของตนเองทาง central venous catheter พร้อมกับเริ่มกระตุ้นด้วย GCSF ภายหลังได้รับ HDT dose สุดท้ายครบ 24 ชั่วโมง

การดูแลในหอผู้ป่วย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการใส่ central venous catheter ตั้งแต่รับไว้ในโรงพยาบาล โดยใช้ double lumen catheter (Quinton™) เพื่อใช้ให้ยา สารน้ำ และส่วนประกอบของเลือด ห้องที่ใช้ดูแลเป็นห้องพิเศษเดี่ยวในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ไม่มีการกรองอากาศด้วย high efficient particulate aerosol (HEPA) filter และไม่มีการปรับความดันภายในห้อง ส่วนประกอบของเลือดทั้งหมด จะถูกกรองผ่านชุดกรองและฉายรังสีก่อนนำมาให้แก่ผู้ป่วย การฉายรังสีส่วนประกอบของเลือดใช้เครื่องฉายรังสี Cobalt-60 คำนวณขนาดรังสี 25 Gy ตามขั้นตอนการฉายรังสีที่เตรียมไว้[11] การให้ยาป้องกันไวรัสและราใช้ acyclovir ขนาด 1,600 mg ต่อวัน แบ่งให้สองเวลา และ fluconazole ขนาด 400 mg ต่อวัน แบ่งให้สองเวลา ตามลำดับ ผู้ป่วยที่เป็นพาหะของ hepatitis B หรือมี hepatitis B core antibody โดยไม่มี hepatitis B surface antibody ให้ lamivudine ขนาด 150 mg ต่อวัน ร่วมด้วย

นับวันที่มี neutrophil engraftment จากวันที่เริ่มมีจำนวน absolute neutrophil count ตั้งแต่ 500 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรขึ้นไป และนับวันที่มี platelet engraftment จากวันที่เริ่มมีจำนวน platelet count ตั้งแต่ 20,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เป็นต้นไป โดยไม่ต้องให้ platelet transfusion ประเมินระดับความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0) คำนวณ PFS และ OS โดยใช้ Kaplan-Meier Survival Analysis ในโปรแกรม SPSS

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 23 ราย ประกอบด้วย lymphoma 12 ราย และ MM 11 ราย ในกลุ่มผู้ป่วย lymphoma ได้รับการวินิจฉัย relapsed HL 6 ราย relapsed NHL 3 ราย refractory HL 1 ราย refractory NHL 1 ราย และ high-risked NHL ภายหลังได้ CR ครั้งแรก 1 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 2 รายเป็นพาหะของ hepatitis B และผู้ป่วย 1 ราย มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการติดเชื้อ Human Immunodeficiency Virus ซึ่งควบคุมโรคได้ด้วยยาต้านเชื้อไวรัส ในกลุ่มผู้ป่วย MM ทุกราย เป็นผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยและให้การรักษา ผู้ป่วยทั้งหมดทำการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด สัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิง 1.5 : 1 ผู้ป่วย lymphoma 12 ราย มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ถึง 58 ปี (median 31 ปี) ผู้ป่วย MM 11 ราย มีอายุตั้งแต่ 41 ปี ถึง 61 ปี (median 53 ปี) ผู้ป่วย lymphoma ส่วนใหญ่ได้รับ conditioning chemotherapy ประกอบด้วย carmustine, etoposide, cytarabine และ melphalan ยกเว้นผู้ป่วย NHL 1 ราย ได้รับ carmustine, etoposide และ cyclophosphamide ผู้ป่วย MM ทั้งหมดได้รับ high dose melphalan เป็น conditioning regimen จำนวนเซลล์ CD34+ ต่อกิโลกรัมของผู้ป่วยมีจำนวนตั้งแต่ 1.61 x 10^6 ถึง 29.85 x 10^6 (median 6.30 x 10^6) ข้อมูลรายละเอียดทางคลินิกระหว่างกลุ่ม lymphoma และ MM ดังแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยทั้งหมดมี marrow engraftment หลังให้ HDT ร่วมกับ ASCT โดยมี neutrophil engraftment ระหว่างวันที่ 8 ถึงวันที่ 11 (median วันที่ 9) หลังให้เซลล์ต้นกำเนิด ไม่สามารถทราบวันที่มี platelet engraftment เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับอนุญาตให้กลับบ้านหลังมี neutrophil engraftment ไม่นาน ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิตใน 100 วันแรก หลังให้เซลล์ต้นกำเนิด สำหรับภาวะแทรกซ้อนระหว่างให้การรักษา พบ febrile neutropenia ในผู้ป่วย 21 ราย (ร้อยละ 91.3) ผู้ป่วย 1 ราย มี septic shock จำเป็นต้องใช้ inotropic drug พบ diarrhea grade 3 ในผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 56.5) พบ mucositis grade 3 ในผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 52.2) ผู้ป่วย 1 รายมีปัญหา supraventricular tachycardia จาก cardiomyopathy เดิม ซึ่งควบคุมได้ด้วย intravenous adenosine และ amiodarone ผู้ป่วย 1 ราย มี veno-occlusive disease ซึ่งสามารถควบคุมได้โดยการจำกัดน้ำและเกลือ ร่วมกับยาขับปัสสาวะ ไม่พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อราในปอด median length of stay ในผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 20 วัน (14 ถึง 45 วัน) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 9 ราย ที่ทำการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดและให้ HDT ร่วมกับ ASCT ในการรักษาในโรงพยาบาลครั้งเดียวกัน ไม่มีผู้ป่วยที่ต้องกลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลซ้ำภายใน 30 วันแรก หลังอนุญาตให้กลับบ้าน median follow up ของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 21.8 เดือน (3.6 ถึง 65.3 เดือน) สำหรับผู้ป่วย lymphoma ทั้ง 12 ราย มี PFS และ OS ที่ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 60 และร้อยละ 70 ตามลำดับ ในผู้ป่วย MM 11 ราย มี PFS และ OS ที่ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 58 และร้อยละ 73 ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 1 และ 2

Table 1 Clinical characteristics of lymphoma and myeloma patients treated with high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

	Lymphoma (n = 12)	**Myeloma (n = 11)**
Median age (range)	31 (18-58) years	53 (41-61) years
Male	6	8
Female	6	3
Diagnosis		
Relapsed HL	6	
Refractory HL	1	
Relapsed DLBCL	2	
High-risked DLBCL	1	
Relapsed MCL	1	
Refractory PTCL	1	
Myeloma		11
Conditioning chemotherapy		
BEAM	11	
CBV	1	
High-dose melphalan		11
Median CD34+ dose (range)	7.70 (1.61-29.85 x 10^6)/kg BW	4.68 (2.01-24.14 x 10^6)/kg BW

HL, Hodgkin lymphoma; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; PTCL, peripheral T cell lymphoma; BEAM-carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan; CBV, cyclophosphamide, carmustine, etoposide.

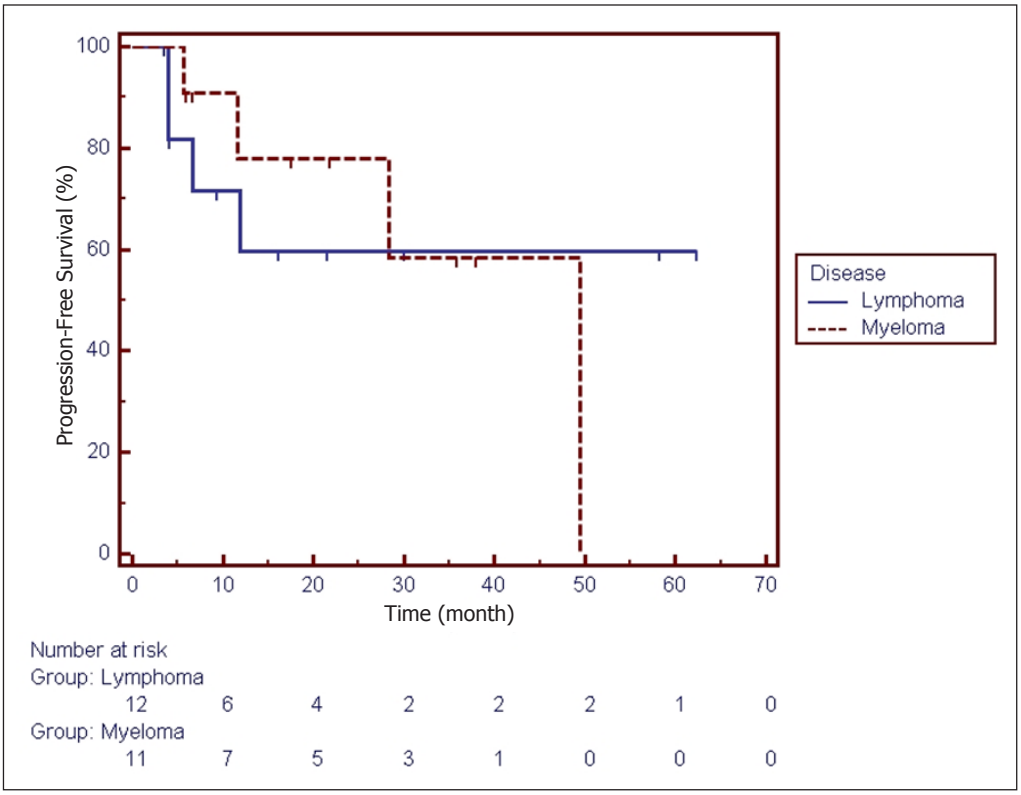

Figure 1 Progression-free survival of lymphoma and myeloma patients treated with high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

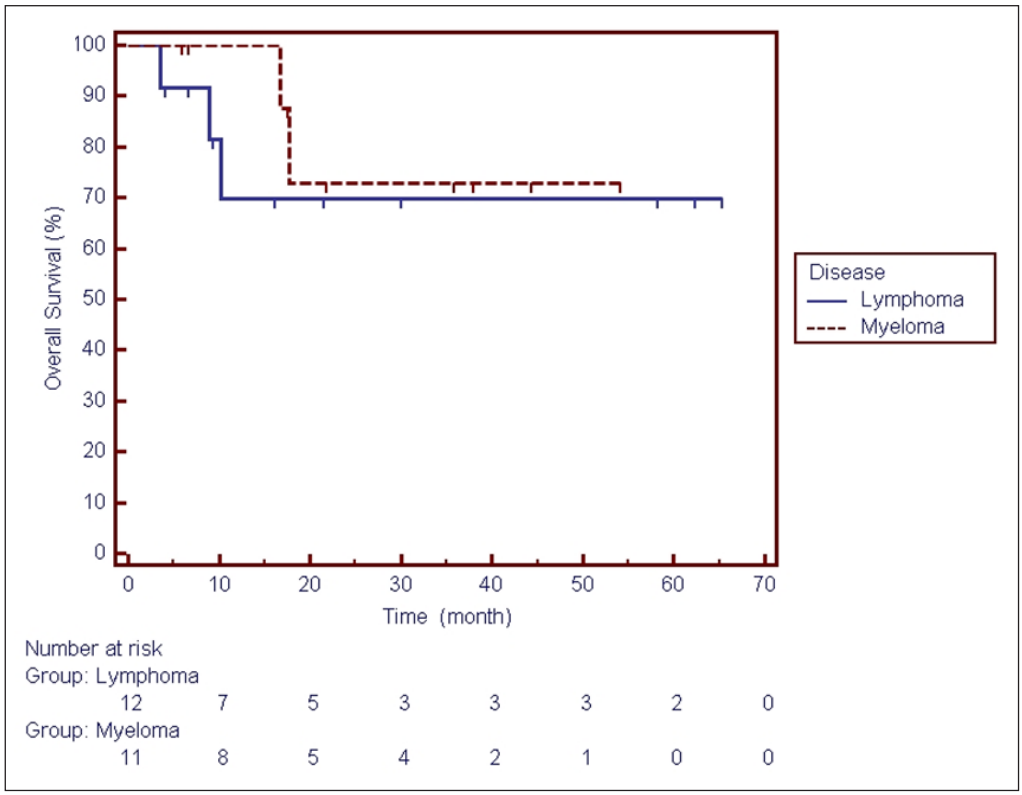

Figure 2 Overall survival of lymphoma and myeloma patients treated with high dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

วิจารณ์

การใช้ HDT ร่วมกับ ASCT เป็นวิธีการรักษาที่จำเป็นในการดูแลผู้ป่วย lymphoma และ MM การรักษา diffuse aggressive NHL ด้วย induction chemotherapy ที่มี anthracycline เป็นส่วนประกอบหลักสามารถได้ CR ประมาณร้อยละ 50-70 อย่างไรก็ตาม ร้อยละ 40-60 ของผู้ป่วยที่ได้ CR ดังกล่าวจะมีโรคกลับเป็นซ้ำและจำเป็นต้องให้ salvage chemotherapy[12] โดยข้อมูลจาก randomized controlled trial (RCT) แสดงให้เห็นถึงผลการรักษาที่ดีกว่าในกลุ่มผู้ป่วย sensitive relapse ที่ได้รับ salvage chemotherapy ร่วมกับ HDT และ ASCT เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ salvage chemotherapy ร่วมกับการฉายรังสี ข้อมูลในกลุ่ม relapsed NHL ที่ได้รับ HDT ร่วมกับ ASCT มี event-free survival (EFS) และ OS ที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 46 และร้อยละ 53 ตามลำดับ เทียบกับกลุ่ม salvage chemotherapy ร่วมกับการฉายรังสีที่ได้ EFS และ OS ที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 12 และร้อยละ 32 ตามลำดับ[1] ผลการรักษาที่ดีกว่าแสดงให้เห็นเช่นเดียวกันในการรักษา MM ด้วย HDT ร่วมกับ ASCT ภายหลัง induction chemotherapy โดยข้อมูลจาก RCT แสดงให้เห็นการเพิ่มขึ้นของ EFS และ OS ที่ 5 ปี ในกลุ่มที่ได้รับ HDT ร่วมกับ ASCT (ร้อยละ 28 และร้อยละ 52 ตามลำดับ) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ conventional chemotherapy (ร้อยละ 10 และร้อยละ 12 ตามลำดับ)[5] สำหรับข้อมูลการรักษา lymphoma และ MM โดยใช้ HDT ร่วมกับ ASCT จากโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร เทียบกับข้อมูลการรักษาด้วยวิธีเดียวกันดังที่กล่าวมา ดูเป็นไปในทิศทางเดียวกัน ช่วยเน้นย้ำถึงประโยชน์ที่ได้จากการรักษาด้วยวิธี HDT ร่วมกับ ASCT สำหรับผู้ป่วย lymphoma และ MM ในศูนย์บริการที่ให้การดูแลผู้ป่วยดังกล่าว โดยเฉพาะในส่วนภูมิภาค

ปัจจุบันการรักษา lymphoma และ MM โดยใช้ HDT ร่วมกับ ASCT ในประเทศไทยยังจำกัดอยู่เฉพาะในโรงเรียนแพทย์ขนาดใหญ่ และโรงพยาบาลเอกชนชั้นนำในกรุงเทพฯ เท่านั้น แม้จะมีระบบส่งต่อผู้ป่วย แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ของประเทศที่ควรได้รับประโยชน์จากการรักษายังไม่สามารถเข้าถึงการรักษาวิธีนี้ได้มากนัก ทั้งจากปัญหาด้านการเงิน และที่ตั้งของหน่วยบริการ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวรเป็นโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยที่จัดตั้งขึ้นใหม่ เริ่มเปิดให้บริการมาประมาณ 12 ปี ปัจจุบันเป็นโรงพยาบาลขนาด 325 เตียง ผู้ป่วยที่มารับบริการในช่วงแรกไม่ต่างจากโรงพยาบาลจังหวัดทั่วไปในส่วนภูมิภาค จากการดำเนินงานให้การรักษาด้วย

HDT ร่วมกับ ASCT ที่ผ่านมาของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร ได้ข้อสรุปว่า โรงพยาบาลในส่วนภูมิภาคที่มีความพร้อมสามารถจัดเตรียมวิธีการรักษาด้วย HDT ร่วมกับ ASCT ของตัวเองได้ โดยมีจุดที่ต้องให้ความสำคัญเพิ่มเติมนอกเหนือไปจากความสามารถในการดูแลผู้ป่วยในช่วงที่มี neutropenia ได้แก่ การเก็บเกี่ยวเซลล์ต้นกำเนิด การนับจำนวนและแช่แข็งเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งทั้งหมดนี้สามารถจัดเตรียมครุภัณฑ์ที่จำเป็น พร้อมทั้งส่งบุคลากรเพื่อเรียนรู้เพิ่มเติม ได้แก่ เจ้าหน้าที่ควบคุมเครื่อง cell separator ที่ใช้เก็บเกี่ยวเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือด นักวิทยาศาสตร์ซึ่งทำหน้าที่นับจำนวนและดูแลการแช่แข็งเซลล์ต้นกำเนิด สำหรับห้องที่ใช้ดูแลผู้ป่วยสามารถเลือกใช้ห้องพิเศษเดี่ยวทั่วไปในหอผู้ป่วยโดยไม่จำเป็นต้องติดตั้ง HEPA filter และอุปกรณ์ปรับความดันภายในห้อง สำหรับการฉายรังสีส่วนประกอบของเลือดเพื่อยับยั้ง T lymphocyte สามารถใช้เครื่องฉายรังสี Cobalt-60 ที่มีอยู่ในโรงพยาบาลศูนย์ หรือโรงพยาบาลประจำจังหวัดบางแห่งในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขได้ โดยไม่ต้องซื้อครุภัณฑ์เพิ่มเติม ทั้งหมดนี้สามารถเกิดขึ้นได้ในโรงพยาบาลส่วนภูมิภาคหากมีการเตรียมการที่ดี

สรุป

ผลการรักษา lymphoma และ MM โดยใช้ HDT ร่วมกับ ASCT ในโรงพยาบาลส่วนภูมิภาคของไทยได้ผลเป็นที่น่าพอใจ โดยผลการรักษาที่ได้ไม่ต่างจากผลการรักษาที่เป็นมาตรฐานทั่วโลก การดำเนินงานไม่ยุ่งยากจนเกินไป สามารถทำได้ในโรงพยาบาลส่วนภูมิภาคที่มีการเตรียมการที่ดี ดังนั้นในแง่ของการบริการควรสนับสนุนให้มีการจัดตั้งหน่วยบริการปลูกถ่ายไขกระดูกในส่วนภูมิภาคให้มากขึ้น เพื่อยกระดับมาตรฐานการรักษาผู้ป่วย lymphoma และ MM ของประเทศไทย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ พญ.หฤทยา กัสยานันท์ และเจ้าหน้าที่งานเวชระเบียน โรงพยาบาลพุทธชินราช ที่ช่วยรวบรวมข้อมูลจำนวนผู้ป่วย lymphoma และ MM ของโรงพยาบาลพุทธชินราช

เอกสารอ้างอิง

1. *Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995;333:1540-5.*
2. *Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, Cornelissen J, Foa R, Conde E, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:788-93.*
3. *Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol 2003;21:3918-27.*
4. *Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Cerella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 2002;359:2065-71.*
5. *Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 1996;335:91-7.*
6. *Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;348:1875-83.*
7. *Nademanee A, Schmidt GM, O'Donnell MR, Snyder DS, Parker PA, Stein A, et al. High-dose chemoradiotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy during first complete remission in adult patients with poor-risk aggressive lymphoma: a pilot study. Blood 1992;80:1130-4.*
8. *Vitolo U, Cortellazzo S, Liberati AM, Freilone R, Falda M, Bertini M, et al. Intensified and high-dose chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor and autologous stem-cell transplantation support as first-line therapy in high-risk diffuse large-cell lymphoma. J Clin Oncol 1997;15:491-8.*
9. *Reimer P, Rødiger T, Geissinger E, Weissinger F, Nerl C, Schmitz N, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2009;27:106-13.*
10. *Wong P, Pongcharoen S, Pangwangthong K, Supalap K, Tapprom A, Deoisares R. Evaluation of a cryopreservation procedure to set up a new bone marrow transplant unit using lymphocyte proliferation test. Immunol Invest 2012;41:97-103.*
11. *Deoisares R, Wong P, Pongcharoen S, Pattawerakul C, Udee N, Tapprom A. Assessment of T lymphocyte inhibition in Cobalt-60-irradiated blood product. Abstracts of the 8th Naresuan Research Conference, Phitsanulok, Thailand, July 28-29, 2012:140-1.*
12. *Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;328:1002-6.*

Treatment Outcomes of High Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Lymphoma and Myeloma in a Regional Hospital

Peerapon Wong[1], Rawisut Deoisares[1], Akamon Tapprom[1], Satchapong Taedunyagun[1], Kullanit Pangwangthong[2], Unchana Kaewkwamkrun[1], Sudaporn Takumthiang[1], Sang Sri-Ampai[3], Kwansuda Supalap[3] and Yupa Mophuang[4]

[1]Bone Marrow Transplant Unit; [2]Blood Bank, Clinical Pathology Division; [3]Basic Medical Science Research Unit, Office of Research; [4]Inpatient Pharmacy Service and Drug Manufacturing Unit, Pharmacy Department, Naresuan University Hospital, Faculty of Medicine, Naresuan University, Phitsanulok

---

Abstract:

Background: *High dose chemotherapy (HDT) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) is beneficial in selected patients with lymphoma or myeloma. The outcome of HDT and ASCT has never been reported from regional hospital in Thailand.* ***Objective:*** *To assess clinical outcomes of Hodgkin lymphoma (HL), non-Hodgkin lymphoma (NHL) and myeloma patients treated with HDT and ASCT in a regional hospital in Thailand.* ***Materials and Methods:*** *Data of all HL, NHL and myeloma patients who were treated with HDT and ASCT at Naresuan University Hospital, Phitsanulok province, between June 2009 and July 2014 was collected for analysis.* ***Result:*** *Of 23 patients during the study period, 11 were myeloma and 12 were lymphomas (6 relapsed HL, 3 relapsed NHL, 1 refractory HL, 1 refractory NHL, and 1 high-risk NHL after her first complete remission). All patients underwent peripheral blood stem cell collection for their ASCTs. The male to female ratio was 1.5:1. The age at transplantation ranged from 18 to 58 years (median 31 years) for lymphomas, and 41 to 61 years (median 53 years) for myeloma. The conditioning regimens were carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan for lymphomas and high dose melphalan (200 mg/m^2) for myeloma. The patient received 1.61 - 29.85 x 10^6 (median 6.30 x 10^6) CD34+ cells/kg body weight. Complete marrow engraftment were achieved in all patients. Neutrophil recovery was observed between days +8 and +11 (median day +9). There were no mortality within 100 days after transplantation. Median follow-up time for all patients was 21.8 months (3.6 to 65.3 months). For 12 lymphoma patients, the progression-free (PFS) and overall survival (OS) at 3 years were 60% and 70%, respectively. For 11 myeloma patients, the PFS and OS at 3 years were 58% and 73%, respectively.* ***Conclusion:*** *Favorable outcomes of HDT and ASCT for lymphoma and myeloma can be achieved in regional hospital setting.*

Keywords : ● *Autologous hematopoietic stem cell transplantation* ● *Lymphoma* ● *Myeloma* ● *Regional hospital*

J Hematol Transfus Med 2015;25:123-9.