

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติ
โกลมา โดยชมรมโรคมัลติโกลมาแห่งประเทศไทย

Thai Myeloma Working Group Clinical Practice
Guidelines for the Management of Multiple Myeloma



จัดทำโดย ชมรมโรคมัลติโกลมาแห่งประเทศไทย

ปีที่จัดทำ พศ. 2553

คำนำ

โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลมา (Multiple myeloma, MM) เป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ จากการศึกษาของประเทศในทวีปเอเชียพบว่ามีความอุบัติการณ์อยู่ระหว่าง 0.5 – 2 ต่อประชากร 100,000 คน ในประเทศไทยถึงแม้ว่าจะไม่ทราบอุบัติการณ์ที่แน่นอนก็ตาม แต่คาดว่าน่าจะมีอุบัติการณ์ที่ใกล้เคียงกัน ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาได้มีพัฒนาการของการรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลมาเป็นอย่างมาก ทั้งการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดยาที่ออกฤทธิ์ชนิดมุ่งเป้า (targeted therapy) อาทิเช่น thalidomide lenalidomide และ bortezomib รวมถึงการรักษาสนับสนุน (supportive treatment) ด้วยยากลุ่ม bisphosphonates ทำให้ผู้ป่วยโรคนี้อาจมีผลการตอบสนองต่อโรคดีขึ้น อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นกว่าเดิมมาก ในปัจจุบันถึงแม้ว่าจะมีบทความทบทวนและแนวทางการรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลมาของประเทศต่างๆ^[1] เช่น สหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร ก็ตาม แต่ก็ยังเป็นแนวทางที่สอดคล้องกับระบบสาธารณสุขของประเทศดังกล่าว ดังนั้นชมรมโรคมัลติโพลีไมเอลมาแห่งประเทศไทยจึงได้จัดตั้งคณะทำงานขึ้นซึ่งประกอบไปด้วยโลหิตแพทย์จากคณะแพทยศาสตร์ต่างๆ ร่วมกับสถาบันทางการแพทย์ของกระทรวงสาธารณสุข เพื่อสรุปข้อมูลหลักฐานที่มีรายงานอย่างเป็นทางการและความเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญมาประมวลเป็นแนวทางเบื้องต้นในการรักษาโรคนี้อ เพื่อให้เหมาะสมสอดคล้องกับสถานะทางการแพทย์ บุคลากร และความพร้อมของระบบสาธารณสุขของประเทศไทย

อนึ่งแนวทางในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลมานี้ ไม่ได้เป็นมาตรฐานหรือข้อกำหนด สำหรับแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลมาแต่อย่างใด หากแต่เป็นแหล่งข้อมูลอีกแหล่งหนึ่งเพื่อช่วยสนับสนุนการดูแลผู้ป่วยสำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ทั้งนี้การดูแลรักษาผู้ป่วยแต่ละรายควรขึ้นอยู่กับสถานะพื้นฐานของผู้ป่วยและครอบครัว รวมถึงความพร้อมของสถาบันทางการแพทย์และบุคลากรในแต่ละที่ ซึ่งจะต้องมีการประมวลและตัดสินใจโดยแพทย์ผู้ดูแลและผู้ป่วยโดยยึดถือผลประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นหลักสำคัญที่สุด

เนื้อหาภายใน กลุ่มเป้าหมาย และ วัตถุประสงค์

ประเด็นสำคัญ ของแนวทางนี้จะทำการมุ่งเน้นไปที่ แนวทางการวินิจฉัย แนวทางการประเมินผู้ป่วย แนวทางการรักษาผู้ป่วยแต่ละประเภทซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ที่สามารถทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้ารับการรักษาปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้ ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษา รวมทั้งแนวทางในการจัดการภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่อาจเกิดขึ้นได้จากโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา

แผนกสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการใช้แนวทางดังกล่าว

- แผนกโลหิตวิทยา (Hematology)
- แผนกมะเร็งวิทยา (Oncology)
- แผนกอายุรกรรม (Internal Medicine)
- แผนกเวชศาสตร์ครอบครัว (Family Medicine)
- แผนกเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ (Geriatrics)
- ฝ่ายการพยาบาล (Nursing)

กลุ่มเป้าหมาย

- บุคลากรด้านสุขภาพรวมถึงเครือข่ายสุขภาพต่างๆ (Allied Health Personnel)
- แพทย์หรือแพทย์เฉพาะทาง (Physicians or specialists)
- ทันตแพทย์ (Dentists)
- พยาบาล (Nurses)
- เภสัชกร (Pharmacists)
- นักกายภาพบำบัด (Physical Therapists)
- ผู้ช่วยแพทย์ (Physician Assistants)

วัตถุประสงค์ของการจัดทำแนวทาง

1. เพื่อพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาในประเทศไทย
2. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ สำหรับการดูแลผู้ป่วยอย่างมีระบบทั้งในด้านการวินิจฉัย การประเมินผู้ป่วย การรักษา การติดตามและการจัดการภาวะแทรกซ้อน และการติดตามผลที่ได้จากการรักษา

กลุ่มประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา

คณะกรรมการจัดทำและผลประโยชน์ขัดแย้ง

1. ผศ.นพ. นพดล ศิริธนารัตนกุล : ได้รับทุนวิจัยจากบริษัท แจนเซน-ซีแลก, บริษัทโนวาติส, บริษัทโรช และได้รับค่าตอบแทนการบรรยายจากบริษัท แจนเซน-ซีแลก, บริษัทโนวาติส และ บริษัทโรช
2. นพ. สมชาย วงศ์ขันตี : ไม่มี
3. อ.นพ. เอกพันธ์ คุรุพงษ์ : ไม่มี
4. อ.พญ. ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา : ไม่มี
5. นพ. ธีรชัย สุวรรณบรรณ : ไม่มี
6. อ.พญ. ปณิสนิ ลวสุต : ไม่มี
7. อ.พญ. ดาวลดดา คงทับพันธ์ : ไม่มี

โดยการจัดทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาดังกล่าวได้รับการสนับสนุนและผ่านการยอมรับจากชมรมโรคมัยอีโลมาแห่งประเทศไทยและสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

กิตติกรรมประกาศ

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาเล่มนี้จัดทำขึ้น โดยชมรมโรคมัยอีโลมาแห่งประเทศไทย ซึ่งมีคณะกรรมการดังต่อไปนี้

ศ.นพ.ธานินทร์ อินทรกำธรชัย	ที่ปรึกษาชมรม
พ.อ.รศ.นพ.วิชัย ประยูรวิวัฒน์	ที่ปรึกษาชมรม
รศ.นพ.วีระศักดิ์ นาวารวงศ์	ประธานชมรม
ผศ.นพ.นพดล ศิริธนารัตนกุล	รองประธานชมรม
ผศ.นพ.ธัญญพงษ์ ณ นคร	เลขาธิการชมรม
อ.พญ.ธีรยา พัววิไล	เหรัญญิก
พ.อ.รศ.นพ.วิเชียร มงคลศรีตระกูล	กรรมการ
นพ.ธวัชชัย สุวรรณบรรณ	กรรมการ
รศ.นพ.อาทิตย์ อังกานนท์	กรรมการ
นพ.สมชาย วงศ์ขันตี	กรรมการ
รศ.นพ.สุภร จันท์จารุณี	กรรมการ
รศ.นพ.อานูภาพ เลชะกุล	กรรมการ
ผศ.พญ.กาญจนา จันท์สูง	กรรมการ
พ.ท.อ.นพ.ต้นต๋นัย นำเบญจพล	กรรมการ
อ.นพ.ดร.อาจรบ คูหาภินันท์	กรรมการ
อ.พญ.ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา	กรรมการ
อ.พญ.ดาวลดา คงกับพันธ์	กรรมการ
พญ.สิริขจร แต่งแดน	กรรมการ
นพ.ชัชวาล นาคะเกษ	กรรมการ
ผศ.พญ.จิตติมา ศิริจีระชัย	กรรมการ
อ.พญ.ปณิสนี ลวสุต	กรรมการ

สารบัญ

คำนำ	2
เนื้อหาภายใน กลุ่มเป้าหมายและวัตถุประสงค์	3
คณะกรรมการจัดทำและผลประโยชน์ขัดแย้ง	4
กิตติกรรมประกาศ	5
สารบัญ	6
คำชี้แจงนำหน้าหลักฐานอ้างอิง และ คำแนะนำ	7
บทที่ 1: บทนำ	8
บทที่ 2: การตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลมา	10
บทที่ 3: แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลมา สำหรับผู้ป่วยที่เป็น Transplant candidate multiple myeloma	14
บทที่ 4: แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลมา สำหรับผู้ป่วยที่เป็น Non-transplant candidate multiple myeloma	20
บทที่ 5: แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลมา สำหรับผู้ป่วยที่เป็น Relapsed/refractory multiple myeloma	28
บทที่ 6: แนวทางการรักษาภาวะแทรกซ้อนด้านกระดูก, แคลเซียมในเลือดสูง และไต	31
บทที่ 7: แนวทางการจัดการภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบเลือดและแนวทางการรักษาอาการปวด	40
เอกสารอ้างอิง	44

คำชี้แจงนำนักหลักฐานอ้างอิง และ คำแนะนำ

ระดับน้ำหนักหลักฐานอ้างอิง (Level of evidence)

ระดับ 1: หลักฐานที่ได้จากงานวิจัยที่เป็น randomized controlled trials หรือ systemic review ที่ดีอย่างน้อย 1 งานวิจัย

ระดับ 2: หลักฐานที่ได้จากการศึกษาที่เป็น non-randomized controlled trials หรือ before & after clinical trials หรือ cohort studies

ระดับ 3: หลักฐานที่ได้จากการศึกษาที่เป็น case-control studies

ระดับ 4: หลักฐานที่ได้จากการศึกษาที่เป็น descriptive, case report หรือ case series

ระดับ 5: หลักฐานที่เป็น expert opinion หรือฉันทามติ (consensus) ของคณะ ผู้เชี่ยวชาญ

ระดับของคำแนะนำสำหรับแนวทางปฏิบัติ (Grade of recommendation)

ระดับ A แนวทางปฏิบัตินี้ให้มีการนำไปใช้ (Strongly recommended)

ระดับ B แนวทางปฏิบัตินี้ควรนำไปใช้ (Recommended)

ระดับ C แนวทางปฏิบัตินี้เป็นทางเลือกหนึ่งในการนำไปใช้ (Optional)

ระดับ D แนวทางปฏิบัตินี้ไม่แนะนำให้นำไปใช้ในกรณีทั่วไป (Not recommended in normal situation)

ระดับ E แนวทางปฏิบัตินี้ไม่แนะนำให้ไปใช้ (Not recommended in all situations)

บทที่ 1: บทนำ

โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลมา (Multiple myeloma, MM) เป็นมะเร็งเม็ดโลหิตขาวที่เกิดจากกระบวนการแบ่งตัวของ plasma cell (clonal proliferation) ที่พัฒนามาจาก B lymphocyte ในไขกระดูก ซึ่งมีความผิดปกติไป อุบัติการณ์ของโรคดังกล่าวพบได้ประมาณร้อยละ 8 ของมะเร็งทางโลหิตวิทยาทั้งหมด โดยที่ plasma cell clone ที่มีความผิดปกติเหล่านี้จะทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการซีด มีการทำลายกระดูกมากขึ้นจนเกิดอาการปวดกระดูก กระดูกหักง่าย นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการสร้าง monoclonal protein (M-protein) มากขึ้นอันนำไปสู่การเกิดภาวะ hyperviscosity เนื่องจากมีปริมาณ M-protein ที่สูงมากในเลือด และภาวะไตวายจาก light chain โดยทั่วไป พบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยโรสดังกล่าวจะอยู่ระหว่าง 62 – 66 ปี และพบว่ามีผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปีอยู่ร้อยละ 2-4 ของผู้ป่วยทั้งหมด

ข้อมูลพื้นฐานรวมถึงอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลมาได้มีการศึกษาโดย Kyle ในปี 2003^[2] และมีฐานข้อมูลของประเทศไทยโดยการรวบรวมของ ชมรมโรคมัลติโพลีไมเอลมาแห่งประเทศไทย^[3] ซึ่งสามารถแสดงได้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีไมเอลมา

Clinical/Laboratory features	Kyle 2003 ^[2]	Siritanaratkul ^[3]
Median age (yr)	66	62
Age <40 yr.	2%	4%
Anemia (Hb<12 g/dl)	72%	95%
Bone lesions (lytic lesions, pathologic fractures or severe osteopenia)	80%	84%
Renal failure (serum creatinine >2 mg/dl)	19%	19%
Hypercalcemia (>11 mg/dl)	13%	31%
Monoclonal protein on serum protein electrophoresis	82%	97%
Type of immunoglobulin		
IgG	52%	71%
IgA	21%	19%
>10% bone marrow plasma cells	98%	96%

ความผิดปกติ ของพลาสมาเซลล์ นอกจาก โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติไมะโลมาแล้ว ยังอาจพบความผิดปกติ รูปแบบอื่นๆ ได้ โดยในปี พ.ศ. 2546 International Myeloma Working Group (IMWG) ได้เผยแพร่เกณฑ์ในการวินิจฉัย กลุ่มโรคความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ (plasma cell disorders)^[4] ชนิดต่างๆเอาไว้และทำให้ชัดเจนขึ้นจาก เอกสารอ้างอิงเพิ่ม^[5]

สำหรับการวินิจฉัย symptomatic MM นั้นจะต้องพบความเสียหายของอวัยวะเป้าหมาย เป็นสำคัญ ส่วน smoldering หรือ asymptomatic multiple myeloma พบได้ประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด มัลติไมะโลมาที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ และมีความเสี่ยงที่จะมีการดำเนินของโรคไปเป็น symptomatic MM ได้สูงถึงร้อยละ 73 ในระยะเวลา 15 ปี^[6]

ซึ่งการกล่าวถึงเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติไมะโลมาในรูปแบบต่างๆนั้น จะแสดงรายละเอียด เพิ่มเติมในบทที่ 2 ต่อไป

การรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติไมะโลมาในอดีตนั้น จะมุ่งเน้นไปที่การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการตอบสนองที่ได้ค่อนข้างต่ำและผู้ป่วยมักจะต้องนอนเตียงพักได้เพียงระยะเวลาสั้นๆ ในปัจจุบันได้มีการ มุ่งเน้นพัฒนายาใหม่ๆ ซึ่งออกฤทธิ์แบบพุ่งเป้ามากยิ่งขึ้น เช่น bortezomib, thalidomide และ lenalidomide รวมถึงการ ใช้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ร่วมด้วยในการรักษา ทำให้ผลลัพธ์ในการรักษาทั้งระยะสั้นและระยะยาวมีการพัฒนาขึ้น มาก ซึ่งการรักษาแบบใหม่ที่แนะนำในปัจจุบัน จะประกอบด้วยการผสมสูตรยาหลายๆตัว ซึ่งการกำหนดแนวทางน่าจะเป็นข้อแนะนำเบื้องต้นสำหรับการรักษาผู้ป่วยเพื่อให้ได้รับการรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

บทที่ 2: การตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโบลมา

แนวทางการวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโบลมา

การวินิจฉัยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโบลมาในปัจจุบัน มีการกำหนดเกณฑ์โดยสมาคมต่างๆหลายสมาคม ซึ่งโดยหลักๆ แล้ว จะมีอยู่ 2 แนวทางที่ได้รับการยอมรับในปัจจุบันได้แก่

1. การวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโบลมาโดยอ้างอิงจากเกณฑ์ของ World Health Organization Classification of Tumours 2008^[7] ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้
 - Symptomatic plasma cell myeloma จะวินิจฉัยจากเกณฑ์ 3 ข้อดังนี้
 - พบ M-protein ในซีรัมหรือในปัสสาวะ โดยที่ในแนวทางการดังกล่าว ยังไม่มีการกำหนดระดับของ M-protein ในซีรัมหรือในปัสสาวะเอาไว้อย่างชัดเจน แต่โดยทั่วไปแล้วพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มี ระดับ IgG มากกว่า 30 g/l หรือ IgA มากกว่า 25 g/l หรือพบ ระดับ light chain มากกว่า 1 g/24hr ซึ่งอาจใช้ตัวเลขดังกล่าวเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยเบื้องต้นได้ อย่างไรก็ตาม อาจมีผู้ป่วยบางส่วนที่มีระดับของค่าต่างๆที่กล่าวมาข้างต้นต่ำกว่าระดับที่ระบุ
 - พบ clonal plasma cells ในไขกระดูก หรือ พบภาวะ plasmacytoma ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มี การ กำหนดค่าต่ำสุดของระดับ monoclonal plasma cells เอาไว้ ถึงแม้ว่าโดยทั่วไป ผู้ป่วยมักมี monoclonal plasma cells เกินร้อยละ 10 แต่ก็พบผู้ป่วยบางส่วนที่มีระดับของ marrow plasma cells ที่ต่ำกว่าร้อยละ 10 เช่นกัน
 - พบ อวัยวะที่เกี่ยวข้องหรือเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องทำงานผิดปกติ ซึ่งจะตรวจพบอาการที่แสดงถึงความเสียหายที่เกิดกับอวัยวะต่างๆซึ่งได้แก่ ภาวะโลหิตจาง ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง lytic bone lesions, renal insufficiency, hyperviscosity, amyloidosis หรือ recurrent infections (หรืออาจวินิจฉัยได้ง่ายๆโดยดูจากอาการของ CRAB ได้แก่ hyperCalcemia, Renal insufficiency, Anemia, Bone lesion)
 - Asymptomatic (Smoldering) myeloma จะวินิจฉัยจากเกณฑ์ ดังนี้
 - พบ M-protein ในซีรัมมากกว่า 30 g/l และ/หรือ
 - พบ Clonal plasma cells ในไขกระดูก มากกว่า หรือเท่ากับร้อยละ 10
 - ไม่พบว่ามีเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่เกี่ยวข้องเสียหายหรือทำงานผิดปกติ ได้แก่ ไม่พบความเสียหายที่เกิดกับอวัยวะส่วนปลายต่างๆ หรือรอยโรคที่กระดูก ไม่พบ CRAB หรือ อาการต่างๆที่สัมพันธ์กับโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโบลมา

จากหลักเกณฑ์ดังกล่าวอาจสรุปถึงลักษณะเฉพาะและการวินิจฉัยแยกโรค มะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโบลมา ได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพิวอีโลมา

	MGUS	SMM	MM
1. Symptoms and signs (anemia, hypercalcemia, renal failure)	-	-	+
2. Lytic bone lesion	-	-	+
3. Bone marrow plasma cell (ร้อยละ)	< 10	> 10	> 10
4. Monoclonal protein IgG concentration in the serum (g/L)	< 30	> 30	> 30
5. Bence Jones protein (g/24h)	< 1	> 1	> 1
6. Polyclonal immunoglobulin	normal	decrease	decrease

2. การวินิจฉัยโรคตามเกณฑ์ของ International Myeloma Working Group criteria^[4,5] ซึ่งจะมีความแตกต่างเล็กน้อยกับเกณฑ์ของ WHO ซึ่งมีรายละเอียด ดังนี้

- การวินิจฉัยผู้ป่วยโรคมัลพิวอีโลมา ผู้ป่วยต้องเข้าตามเกณฑ์ต่างๆ ดังต่อไปนี้
 - มีระดับ clonal bone marrow plasma cells มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10
 - ตรวจพบ monoclonal proteins ใน serum หรือ ไนโบสสภาวะ (ยกเว้นในผู้ป่วยที่เป็น multiple myeloma ชนิด non-secretory)
 - มีหลักฐานบ่งชี้ถึงความเสียหายของอวัยวะเป้าหมาย (target organ damage) ซึ่งอาจมีความเกี่ยวข้องกับภาวะความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ ซึ่งอาจมีลักษณะที่เฉพาะเจาะจง ดังนี้
 - ภาวะ hypercalcemia บ่งชี้จาก serum calcium สูงกว่า 11.5 mg/dl
 - ภาวะ ไตบกพร่อง renal insufficiency บ่งชี้จากระดับ serum creatinine สูงกว่า 1.73 mmol/l (1.96 mg/dL)
 - ภาวะโลหิตจาง anemia: โดยมีลักษณะเม็ดเลือดเป็น normochromic, normocytic โดยมีระดับ hemoglobin ต่ำกว่าระดับปกติ หรือมีระดับ hemoglobin ต่ำกว่า 10 g/dl
 - และภาวะความผิดปกติของกระดูก(bone lesions): ซึ่งอาจมีภาวะ กระดูกสลาย (lytic lesion) กระดูกบาง (osteopenia) หรือ กระดูกหักจากโรค (pathological fracture)
 - ภาวะอื่นๆคือ พบอาการของ hyperviscosity, amyloidosis หรือการติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำ (มากกว่า 2 ครั้งใน 12 เดือน)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็นสองแบบ ตามหลักฐานที่แสดงร่วมกับความเห็นจากการประชุมร่วมกัน คือ การตรวจที่แนะนำในผู้ป่วยทุกราย และการตรวจที่อาจจำเป็นสำหรับบางรายเท่านั้น

การตรวจที่จำเป็นในผู้ป่วยทุกราย ได้แก่

1. Complete blood count, differential count และ platelet count, peripheral blood smear
2. Serum blood urea nitrogen/creatinine, electrolytes
3. Serum calcium
4. Serum albumin, globulin
5. Liver function test (AST, ALT, alkaline phosphatase, total bilirubin, direct bilirubin)
6. Bone marrow aspiration/biopsy
7. Qualitative and quantitative M-proteins level (serum protein electrophoresis and immunoglobulin level)
8. Skeletal bone X-ray (lateral and antero-posterior cervical, thoracic, and lumbar spines, skull, chest, pelvis, humerus, femur)
9. Serum β_2 -microglobulin
10. Serum lactate dehydrogenase(LDH)

การตรวจที่อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย

1. Urine light chain excretion, urine Bence Jones protein
2. Bone marrow flow cytometry
3. Bone marrow immunohistochemistry
4. Bone marrow cytogenetic study (for conventional cytogenetics)
5. Staining of marrow and fat pad for amyloid protein
6. การตัดตรวจชิ้นเนื้อเพื่อวินิจฉัย plasmacytoma ของกระดูกหรือของเนื้อเยื่ออ่อนกระดูก*
7. FISH[del 13, del 17, t(4;14), t(11;14), t(14;16)]
8. Computed tomography scan(CT scan) (ไม่ใช่สารทึบรังสี)
9. Magnetic resonance imaging(MRI) ในรายที่สงสัยการกดทับของประสาทไขสันหลัง*
10. Positron emission tomography (PET)/CT scans
11. Bone densitometry
12. C-reactive protein
13. Serum free light chain (FLC) assay โดยเฉพาะผู้ที่มี light chain disease)

*แนะนำให้ทำในผู้ป่วยทุกรายที่มีความเหมาะสมตามข้อบ่งชี้ดังกล่าว

ระยะของโรค

การแบ่งผู้ป่วยเป็นระยะต่างๆอาจจำแนกตาม Durie-Salmon Staging System^[8] ดังแสดงในตารางที่ 3 โดยอาศัยระดับซีโมโกลบิน ระดับแคลเซียมในเลือด เอกซเรย์กระดูก และระดับ M-protein หรือ อาจจำแนกตาม International Staging System (ISS)^[9] ที่มีความซับซ้อนน้อยกว่าดังแสดงในตารางที่ 4 อาศัยระดับ β_2 – microglobulin และระดับ albumin ในเลือด

ตารางที่ 3 Durie-Salmon Myeloma Staging System

Stage	Criteria	Measured Myeloma Cell Mass (x 10 ¹² cells/m ²)
I	All of the following :	< 0.6 (Low)
	1. Hemoglobin value >10 g/dL	
	2. Serum calcium value normal(< 12 mg/dL)	
	3. Bone x-ray, normal bone structure (scale 0)*,or solitary bone plasmacytoma only	
II	4. Low M-component production rates: IgG value < 5 g/dL IgA value < 3 g/dL Urine light chain < 4 g/24 h	0.6-1.2 (Intermediate)
	Not fitting stage I or stage III	
	One or more of the following :	
	1. Hemoglobin value < 8.5 g/dL	
III	2. Serum calcium value > 12 mg/dL	>1.2 (High)
	3. Advanced lytic bone lesions (scale 3)*	
	4. High M-component production rates :	
	IgG value > 7 g/dL IgA Value > 5 g/dL Urine light chain > 12 g/24 h	
Subclassification :		
A – Normal renal function (serum creatinine value <2.0 mg/dL)		
B – Abnormal renal function (serum creatinine value ≥ 2.0 mg/dL)		

* Scale of bone lesions : normal bones (0) ; osteoporosis (1); lytic bone lesions (2); extensive skeletal destruction and major fractures (3).

ตารางที่ 4 International Staging System

Stage	Criteria		Median survival(months)
	Serum beta ₂ -microglobulin(mg/L)	Serum albumin (g/dL)	
I	< 3.5	≥ 3.5	62
II	Not stage I or III*		44
III	≥ 5.5	-	29

*There are two categories for stage II: serum beta₂-microglobulin<3.5 mg/L but serum albumin<3.5 g/dL; or serum beta₂-microglobulin 3.5 to <5.5 mg/L irrespective of the serum albumin level.

บทที่ 3: แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา สำหรับผู้ป่วยที่เป็น transplant-candidate

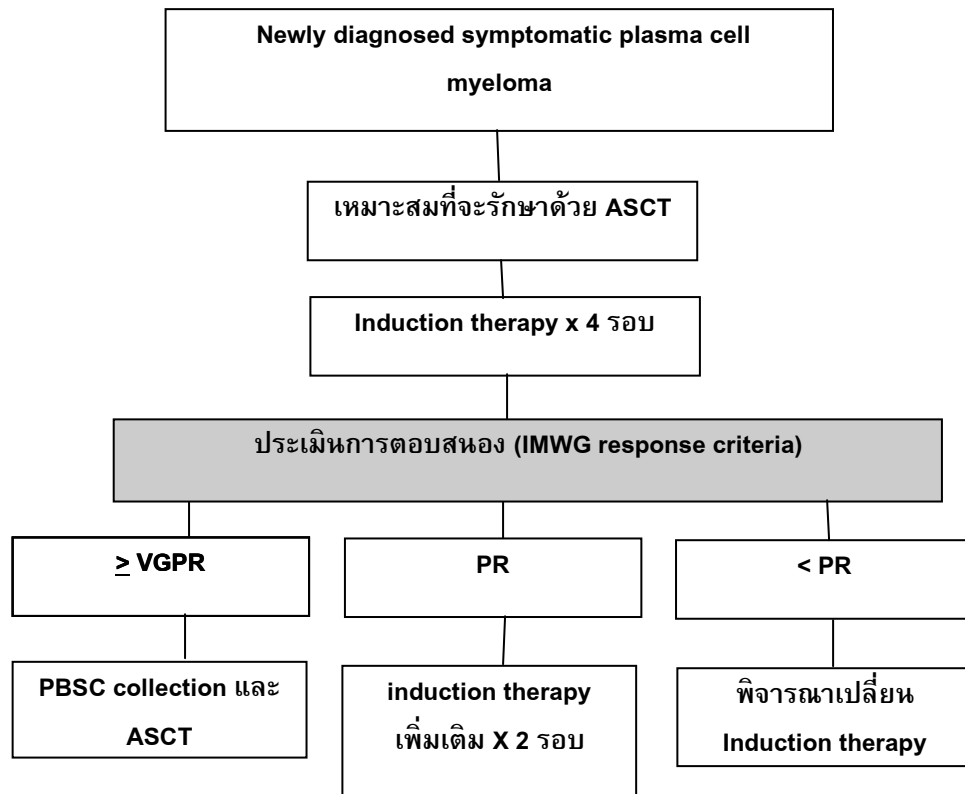
การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีโลมา ในปัจจุบันอาจแบ่งผู้ป่วยที่วินิจฉัยใหม่ออกได้เป็น 2 ประเภทคือ ผู้ป่วยที่สามารถให้การรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (stem cell transplantation) ได้และผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้ การรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ถือเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันเนื่องจากการศึกษา ที่พบว่าการรักษาวิธีนี้สามารถทำให้ผู้ป่วยมี response rate (RR), progression-free survival (PFS) และ overall survival (OS) เพิ่มขึ้น^[10] แต่อย่างไรก็ตามพบว่า มีเพียงผู้ป่วยบางรายเท่านั้นที่จะสามารถให้การรักษาด้วยวิธีดังกล่าวได้ ซึ่งข้อบ่งชี้ในการให้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด มีดังนี้

- อายุต่ำกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี
- ไม่พบสมรรถภาพของไตเสื่อม (ระดับ creatinine ในซีรัมต่ำกว่า 2 mg/dl หรือระดับ creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ml/min)
- ไม่พบโรคตับ (ระดับ bilirubin ในซีรัมต่ำกว่า 35 uM (2.05 mg/dl) หรือระดับ ALT, AST เพิ่มขึ้นไม่เกิน 4 เท่า)
- ไม่พบโรคหัวใจ โรคตับ โรค สมอง หรือ โรคปอดที่รุนแรง
- มี performance status ที่ดี (ระดับ ECOG น้อยกว่า 2)
- ไม่พบโรคมะเร็งชนิดอื่นๆ ไม่ตั้งครรภ์ ไม่ติดเชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่อง, เชื้อไวรัสเอดส์. ไม่เป็นโรคจิต

หากกล่าวถึงภาพรวมของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา ในรายที่สามารถทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้ สามารถแสดงได้ดังรูปภาพที่ 1

รูปภาพที่ 1:

สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพิวโลมาในรายที่สามารถทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้



PBSC: Peripheral blood stem cell; ASCT: Autologous stem cell transplantation; VGPR: very good partial response; PR : partial response; **IMWG: International Myeloma Working group**

การรักษาก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (induction regimen)

ข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่า การให้การรักษา ก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดมีความสำคัญ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการตอบสนอง หลังจากการได้ induction regimen จะสามารถทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสหายขาดและรอดชีวิตเพิ่มขึ้น

[11-12]

โดย induction regimen ที่มีใช้ในปัจจุบันอาจแบ่งได้เป็น

- Bortezomib-based regimen
ได้แก่ bortezomib ตัวเดียว, bortezomib/dexamethasone, bortezomib/doxorubicin/dexamethasone(PAD), bortezomib/thalidomide/dexamethasone
- IMiDs(Immunomodulatory drugs)-based regimen ได้แก่ thalidomide/dexamethasone, lenalidomide/dexamethasone
- Steroid-based regimen
ได้แก่ VAD regimen, liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone, dexamethasone ตัวเดียว

ในการเลือกให้ยา induction regimen นั้นควรหลีกเลี่ยงยาในกลุ่ม alkylating agents เช่น melphalan เนื่องจากจะมีผลต่อการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดในอนาคต และนอกจากนี้ยังมียาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้นเพิ่มขึ้น ทั้งนี้การเลือกใช้ induction regimen ในปัจจุบันอาจจะขึ้นอยู่กับประสบการณ์ของผู้เชี่ยวชาญในการเลือกใช้เป็นหลัก อย่างไรก็ตามจะขอสรุปถึงข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ induction regimen ที่สำคัญดังนี้

1. Bortezomib-based regimen

จากการศึกษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพิวโลมา ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่และได้รับการรักษาด้วยสูตรยา bortezomib-dexamethasone ใน การศึกษาระยะที่ 2^[13] พบว่าสามารถทำให้ได้ complete response(CR) ร้อยละ 21, very good partial response(VGPR) ร้อยละ 10, partial response(PR) ร้อยละ 35, minimal response ร้อยละ 8, stable disease ร้อยละ 13, progressive disease ร้อยละ 10 และ เสียชีวิตร้อยละ 2 โ ส่วนผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อาการพิษต่อกระเพาะอาหารและลำไส้ (gastrointestinal toxicity) และ โรคเส้นประสาทส่วนปลาย(peripheral neuropathy) เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ induction regimen เดิม คือ VAD regimen ใน randomized controlled trial (RCT)^[14] พบว่า bortezomib-dexamethasone ทำให้ผู้ป่วยได้ CR และ near complete response(nCR, immunofixation positive) มากกว่า

2. Thalidomide-based regimen

สูตรยาที่นิยมใช้ได้แก่ thalidomide-dexamethasone จากการศึกษาระยะ retrospective matched case-control analysis เปรียบเทียบระหว่าง thal/dex และ VAD regimen พบว่า การรักษาด้วย thal-dex regimen มีการตอบสนองในระดับอย่างน้อย PR ที่มากกว่า (76% ต่อ 52%)^[15] นอกจากนี้ยังมีการศึกษา RCT เปรียบเทียบระหว่าง thal-dex และ dexamethasone ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย thal-dex มี overall response rate ที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (63% ต่อ 41%)^[16] และยังพบว่า time to progression นานกว่าผู้ป่วยที่ได้ dexamethasone (ค่าเฉลี่ย 22.6 ต่อ 6.5 เดือน) แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาผลข้างเคียงนั้นพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ thal-dex พบอุบัติการณ์การเกิด deep vein thrombosis มากกว่า(79.5% ต่อ 64.2%) ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ thromboprophylaxis ร่วมด้วย สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ แนะนำให้ใช้ aspirin gr I ป้องกันภาวะ thrombosis สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงสูงหรือเคยมีภาวะหลอดเลือดดำอุดตันมาก่อน ควรพิจารณาให้ยา warfarin และรักษาระดับ international normalized ratio (INR) ให้อยู่ระหว่าง 2-3 หรือ low molecular weight heparin ระหว่างรับการรักษา

3. Cyclophosphamide-Dexamethasone (Cy-Dex)

แม้ cyclophosphamide จะเป็น alkylating agent เช่นเดียวกับ melphalan หากแต่ไม่พบว่าผลเสียในการเก็บ peripheral blood stem cells (PBSC) มีการศึกษา RCT ขนาดเล็กเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง Cy-Dex กับ VAD พบว่าให้อัตราการตอบสนองไม่แตกต่างกัน คืออัตราการตอบสนอง 80% กับ 81% ตามลำดับ (CR 7% vs 12%)^[17] หากแต่การบริหารยาสะดวกเนื่องจากเป็นยารับประทาน และ VAD มีฤทธิ์กดไขกระดูกและผลเสียต่อหัวใจในระยะยาว จึง

แนะนำให้ใช้ Cy-Dex ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถได้รับ novel agent-based regimen และหลีกเลี่ยงการใช้ VAD ในการรักษาผู้ป่วย transplant candidate myeloma

4. Vincristin-Adriamycin- Dexamethasone (VAD)

VAD regimen เป็นสูตรการรักษาที่แพร่หลายมากที่สุดในอดีต โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาที่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด เนื่องจากให้อัตรากำไรตอบสนองที่ดีถึงร้อยละ 60-70 และตอบสนองไว โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีรอยโรคหลายตำแหน่งและมีภาวะแทรกซ้อนจากโรครุนแรง อีกทั้งไม่มีผลต่อ stem cell mobilization แต่ผู้ป่วยที่ได้ complete response (CR) มีน้อยกว่าร้อยละ 10^[18-20] ไม่สะดวกในการบริหารยาเนื่องจากต้องให้ทางหลอดเลือดดำติดต่อกัน 4 วันและมีผลข้างเคียงสูงโดยเฉพาะการยับยั้งการทำงานของไขกระดูกและมีพิษต่อหัวใจในระยะยาว ปัจจุบันเมื่อมี novel agents ที่ทำให้อัตรากำไรตอบสนองต่อการรักษาและการบริหารยาที่สะดวกกว่า ทำให้ VAD regimens ถูกเลิกใช้ลดลง ปัจจุบันจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ VAD ในการรักษาผู้ป่วย (Grade D)

หลังจากให้ induction regimen ไป 4 รอบการรักษา ควรประเมินการตอบสนอง หากผู้ป่วยเข้าสู่ VGPR หรือ CR (รูปที่ 1) สามารถเริ่มการเก็บ PBSC และทำ ASCT ได้ หากผู้ป่วยเข้าสู่ PR ควรให้ induction regimen เดิมต่ออีก 2 รอบการรักษา จึงเริ่มการเก็บ PBSC หากผู้ป่วยตอบสนองน้อยกว่า PR ควรเปลี่ยน induction regimen เป็นสูตรการรักษาอื่น

นอกจากนั้นปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดอาจมีบทบาทเพิ่มเติมอีกหลายรูปแบบ ดังนี้

- การใช้เป็น salvage therapy ในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำหลังจากการทำ autologous stem cell transplantation (ASCT)
- การใช้เป็น consolidation therapy หลังจากทำ ASCT (tandem ASCT) ครั้งแรกโดยพบว่าได้ประโยชน์เฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ VGPR/CR จากการทำ ASCT ครั้งแรกเท่านั้นโดยเพิ่ม event free survival (EFS), time to progression (TTP) แต่ไม่พบว่ามีผลต่อ OS
 - การจะเพิ่มอัตรากำไรรอดชีวิตโดยใช้การทำ tandem ASCT มีข้อแนะนำว่าควรทำก่อนที่ผู้ป่วยจะมีการ relapse และควรทำภายใน 6-12 เดือนหลังจากผู้ป่วยได้รับ ASCT ครั้งแรก จากการศึกษาของ European Group for Blood and Marrow transplantation (EBMT) พบว่า median OS ในผู้ป่วยที่มีการทำ planned sequential transplants (tandems) มีค่ามากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ unplanned (salvage) transplant, 60 เดือน เทียบกับ 51 เดือน
- การใช้เป็น salvage treatment เทียบกับการรักษาโดยใช้ salvage chemotherapy
 - มีแนวโน้มว่าจะเพิ่มอัตรากำไรรอดชีวิต
 - พบว่าไม่ค่อยมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีการ relapse ภายหลังจากการทำ ASCT ครั้งแรกภายในระยะเวลา น้อยกว่า 18 เดือน (median survival น้อยกว่า 6 เดือน)

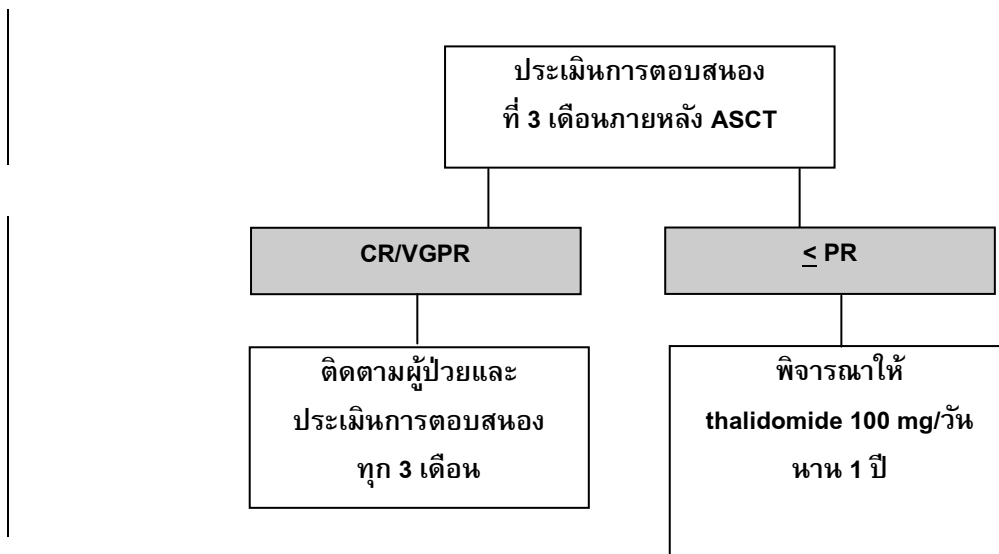
ขนาดยาสูตรต่างๆ ที่ใช้ในปัจจุบันสำหรับการเป็น induction therapy รวมถึงระดับของคำแนะนำได้ทำการรวบรวมไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 5: ตารางสรุปขนาดยาใน regimen ที่ใช้บ่อย

Bortezomib/dexamethasone (Level I Grade A)	Intravenous bortezomib 1.3 mg/m ² on days 1, 4, 8, and 11 Oral dexamethasone 40mg on days 1-4, 9-12 Reduce dexamethasone to days 1-4 only after first two cycles Repeated every 3 weeks for 2-4 cycles as pretransplant induction therapy
Thalidomide/dexamethasone (Level II Grade B)	Oral thalidomide 100-200mg on days 1-28 Oral dexamethasone 40mg on days 1, 8, 15, and 22, every 28 days Repeated every 4 weeks for four cycles as pretransplant induction therapy; or continued for up to 1 year if used as primary therapy
Cyclophosphamide/dexamethasone (Level II Grade B)	Oral cyclophosphamide 300 mg/m ² on Day 1-4 Oral dexamethasone 40 mg/day on Days 1-4, 9-12, and 17-20 q 28 days
High dose dexamethasone (Level II Grade C)	Dexamethasone 40 mg/d of D1-4' D9-12 D17-20 q 35 days

#หมายเหตุ วิธีการบริหารยา Dexamethasone มีหลากหลายรูปแบบ ซึ่งสามารถปรับใช้ได้ตามความเหมาะสมกับผู้ป่วยและความชำนาญของแต่ละสถาบัน

รูปที่ 2 สรุปแนวทางการติดตามผู้ป่วยภายหลังการรักษาด้วยการทำ ASCT



Maintenance therapy

การศึกษาเรื่อง การรักษาเพื่อการดำรงสภาวะการตอบสนอง (maintenance therapy) ภายหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด พบว่าจาก RCT การให้ thalidomide 100 mg/d ติดต่อกันนาน 1 ปี ทำให้ผู้ป่วยมี progression-free (PFS) และ overall survival นานกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ thalidomide^[21] และในการศึกษาที่ให้ thalidomide ร่วมกับ prednisolone 60 mg วันเว้นวัน ทำให้ PFS สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับแต่ prednisolone^[22] และประโยชน์ของ การรักษาเพื่อการดำรงสภาวะการตอบสนอง ด้วย thalidomide จะมากกว่าในผู้ที่มีการตอบสนองแค่ PR ภายหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

ดังนั้นควรประเมินการตอบสนองที่ 3 เดือนภายหลังการทำ ASCT หากผู้ป่วยเข้าสู่ VGPR/CR ให้ติดตามผู้ป่วยทุก 3 เดือน หากผู้ป่วยตอบสนองน้อยกว่า VGPR พิจารณาให้ maintenance treatment ด้วย thalidomide 100 มก./วัน นาน 1 ปี (รูปที่ 2) (level I, grade A)

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา จะแนะนำให้อาศัยเกณฑ์ของ IMWG response criteria^[23] ซึ่งแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6: International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria

Response subcategory	Response criteria ^a
sCR, stringent CR	CR as defined below plus: Normal free light chain (FLC) ratio and absence of clonal cells in bone marrow ^b by immunohistochemistry or immunofluorescence ^c
CR, complete response	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and $\leq 5\%$ plasma cells in bone marrow ^b
VGPR, very good partial response	Serum and urine M-protein detected by immunofixation but not on electrophoresis or 90% or greater reduction in serum M-protein plus urine M-protein level < 100 mg per 24 hr
PR, partial response	$\geq 50\%$ reduction of serum M-protein and reduction in 24 hr urinary M-protein by $\geq 90\%$ or to < 200 mg per 24 hr If the serum and urine M-protein are unmeasurable ^d , a $\geq 50\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum free light assay is also unmeasurable, $\geq 50\%$ reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma cell percentage was $\geq 30\%$ In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size of soft tissue plasmacytoma is also required
SD, stable disease ^e	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR or progressive disease

^a All response categories require two consecutive assessments made at anytime before the institution of any new therapy; all categories also require no known evidence of progressive or new bone lesions if radiographic studies were performed. Radiographic studies are not required to satisfy these response requirements.

^b Confirmation with repeat bone marrow biopsy not needed.

^c Presence/absence of clonal cells is based upon the κ/λ ratio. An abnormal κ/λ ratio by immunohistochemistry and/or immunofluorescence requires a minimum of 100 plasma cells for analysis. An abnormal ratio reflecting presence of an abnormal clone is κ/λ of $>4:1$ or $<1:2$.

^d Definitions of measurable disease

Response criteria for all categories and subcategories of response except CR are applicable only to patients who have 'measurable' disease defined by at least one of the following three measurements:

- Serum M-protein ≥ 1 g/dl (≥ 10 gm/l) [10 g/l]
- Urine M-protein ≥ 200 mg/24 h
- Serum FLC assay: Involved FLC level ≥ 10 mg/dl (≥ 100 mg/l) provided serum FLC ratio is abnormal

Response criteria for CR are applicable for patients who have abnormalities on one of the three measurements. Note that patients who do not meet any of the criteria for measurable disease as listed above can only be assessed for stringent CR, and cannot be assessed for any of the other response categories

^enot recommended for use as an indicator of response; stability of disease is best described by providing the time to progression estimates

บทที่ 4: แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลมา สำหรับผู้ป่วยที่เป็น non-transplant candidate

ในผู้ป่วยบางรายหากพิจารณาตามข้อบ่งชี้แล้วพบว่า ไม่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด เช่น มีอายุมาก มีสภาพร่างกายหรือข้อจำกัดบางประการ จะมีแนวทางการรักษาคือ การพิจารณาให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว ซึ่งต้องทำการเลือกสูตรให้มีความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยสูตรยาเคมีบำบัดบางสูตรที่ใช้ในผู้ป่วยที่เหมาะสมจะได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม สูตรยาเคมีบำบัดที่มี melphalan ร่วมด้วยจะให้ได้เฉพาะใน ผู้ป่วยไม่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเท่านั้น

โดยทั่วไปแล้ว แนะนำให้มีการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาภายหลังการรักษาให้ยาเคมีบำบัดประมาณ 3-4 รอบ (รูปที่ 3)

- หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาโดยอย่างน้อยต้องได้ partial response (PR) พิจารณาให้สูตรการรักษาเดิมต่อ หากใช้สูตรที่เป็น non-novel agent based regimens ควรให้การรักษาต่อจนกระทั่งเข้าสู่ plateau response หรือให้ยาเพิ่มอีก 2 รอบการรักษาหลังจากได้รับการตอบสนองที่ดีที่สุด เนื่องจากการให้ยานานกว่านี้ไม่ช่วยเพิ่มระยะเวลาที่โรคสงบ หากใช้สูตรที่เป็น novel agent based regimens ควรให้ตามระยะเวลามีการศึกษาใน clinical trials (ตารางที่ 9)

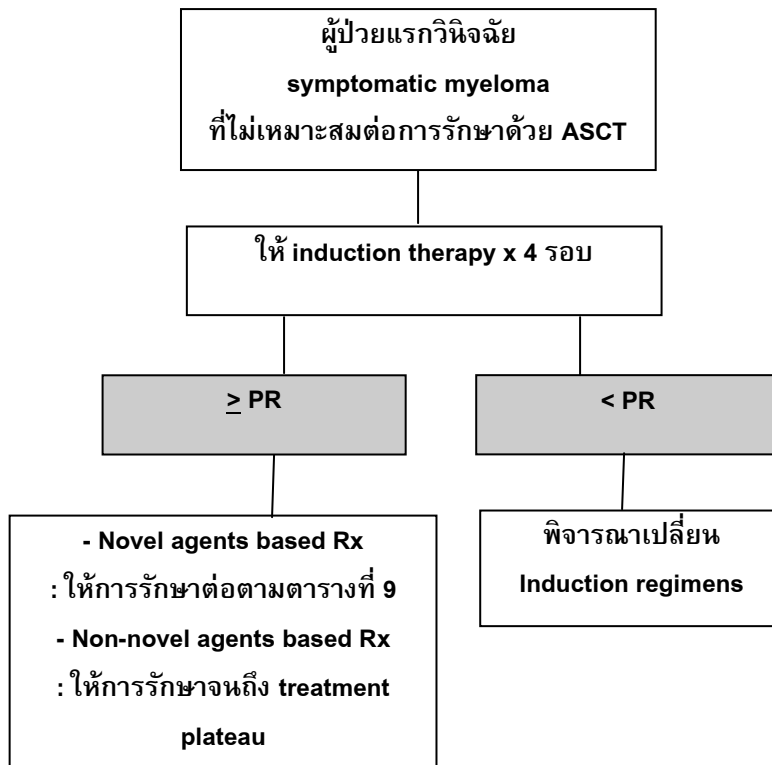
- หากในผู้ป่วยที่ได้ตอบสนองน้อยกว่า PR ควรเปลี่ยนสูตรการรักษาตามแนวทางการรักษาผู้ป่วย relapsed/refractory myeloma ซึ่งจะกล่าวถึงในบทต่อไป

เมื่อประเมินการตอบสนองภายหลังครบการรักษา หากผู้ป่วยได้ complete response (CR) หรือ very good partial response (VGPR) ควรติดตามสถานภาพของโรค และเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำของโรคทุก 3 เดือน ส่วนในผู้ป่วยที่ตอบสนองน้อยกว่า VGPR

Induction therapy

การรักษาเดิมได้แก่ melphalan-prednisolone (MP) หรือ dexamethasone-based regimens ได้แก่ vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) และ dexamethasone ตัวเดียว ให้อัตราการตอบสนองร้อยละ 50 แต่มีเพียงร้อยละ 5 เท่านั้นที่ได้ CR และมี median survival ประมาณ 3 ปี อย่างไรก็ตาม หลังจากที่มีการนำ novel agents เข้ามาให้ร่วมกับการรักษาเดิม ทำให้อัตราการตอบสนองและ CR สูงขึ้นกว่าเดิมอย่างชัดเจน ซึ่งผลการรักษาด้วย induction regimen สูตรต่างๆ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 7 หากแต่การรักษาที่ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมต่อการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในประเทศไทยได้แสดงไว้ในตารางที่ 8

รูปภาพที่ 3 แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลไมมา ที่ไม่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด



ตารางที่ 7 ผลการรักษาด้วย induction regimens ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโดมาที่ไม่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

Author, year	Regimens	ORR (%)	CR (%)	EFS	OS
Mellquist, et al. 2008 ^[17]	CyD vs VAD	80 vs 81	7 vs 12	29 mos (both)	75% at 3 yrs (both)
Rifkin, et al. 2006 ^[18]	DVD vs VAD	44 vs 41	3 vs 0	53 vs 56% at 2 yrs	88 vs 85% at 2 yrs
Harousseau et al. 2008 ^[19]	BD vs VAD	89 vs 71	15 vs 7	69 vs 60% at 2 yrs	-
Sonneveld et al. 2008 ^[20]	PAD vs VAD	80 vs 64	5 vs 0	-	-
San Miguel et al, 2008 ^[24]	MPB vs MP	71 vs 35	30 vs 4	24 vs 16 mos	83 vs 70% at 2 yrs
Palumbo et al, 2008 ^[25]	MPT vs MP	76 vs 47	15 vs 2	54 vs 27% at 2 yrs	80 vs 64% at 3 yrs
Rajkumar et al. 2008 ^[26]	TD vs Dex	63 vs 46	8 vs 3	23 vs 7 mos	not reached vs 29 mos
Ludwig et al. 2009 ^[27]	TD vs MP	68 vs 50	14 vs 7	17 vs 21 mos	42 vs 49 mos
Cavo et al. 2008 ^[28]	BTD vs TD	92 vs 78	33 vs 12	93 vs 86 at 20 mos	93 vs 93 at 20 mos
Zonder et al, 2007 ^[29]	LD vs Dex	85 vs 79	22 vs 4	77 vs 55 at 1 yr	93 vs 91 at 1 yr
Rajkumar et al, 2007 ^[30]	LD vs Ld	79 vs 68	-	-	87 vs 96 at 1 yr

MPB : melphalan-prednisolone-bortezomib; MPT: melphalan-prednisolone-thalidomide; MP : melphalan-prednisolone;

TD : thalidomide-dexamethasone, Dex : dexamethasone; CyD : cyclophosphamide-dexamethasone; VAD : vincristin-adriamycin-dexamethasone; DVD : liposomal doxorubicin-vincristine-dexamethasone; BD : bortezomib-dexamethasone; PAD : bortezomib (proteosome inhibitor)-adriamycin-dexamethasone; BTD : bortezomib-thalidomide-dexamethasone; LD : lenalidomide-dexamethasone; Ld : lenalidomide-low dose dexamethasone

ตารางที่ 8 ขนาดยาในสูตรยาที่สามารถเลือกใช้ได้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพโยมาที่ไม่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

Melphalan-prednisolone-bortezomib(MPB) (Level I Grade A)	<p>For first cycles:</p> <p>Intravenous bortezomib 1.3 mg/m² on days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 and 32;</p> <p>Oral melphalan 9 mg/m² on days 1-4;</p> <p>Oral prednisolone 60 mg/m² on days 1-4</p> <p>For next following 5-week cycles:</p> <p>Intravenous bortezomib 1.3 mg/m² on days 1, 8, 15, 22;</p> <p>Oral melphalan 9 mg/m² on days 1-4;</p> <p>Oral prednisolone 60 mg/m² on days 1-4</p> <p>For 6-9 cycles</p>
Melphalan-prednisolone-thalidomide(MPT) (Level I Grade A)	<p>4-week cycles :</p> <p>Oral thalidomide 100 mg/day continuously;</p> <p>Oral melphalan 9 mg/m² on days 1-4;</p> <p>Oral prednisolone 60mg/m² on days 1-4;</p> <p>For 12 cycles</p>
Melphalan-prednisolone (MP) (Level I Grade B)	<p>6-week cycles:</p> <p>Oral melphalan 9 mg/m² on days 1-4;</p> <p>Oral prednisolone 60 mg/m² on days 1-4</p>
Lenalidomide-low dose dexamethasone (Ld) (Level I Grade C)	<p>4-week cycles :</p> <p>Oral lenalidomide 25 mg/day on days 1-21</p> <p>Oral dexamethasone 40 mg/day on days 1, 8, 15, 22</p>
Bortezomib-dexamethasone (BD) (Level II Grade B), only in patients with renal impairment	<p>3-week cycles:</p> <p>Intravenous bortezomib 1.3 mg/m² on days 1, 4, 8, and 11;</p> <p>Oral dexamethasone 20 mg/day on the day of and the day after bortezomib</p> <p>For 6-8 cycles</p>

Melphalan-Prednisolone-Bortezomib (MPB)

จาก VISTA (Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma) trial^[24] ซึ่งเป็น international multi-center randomized controlled trial (RCT) ขนาดใหญ่ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาด้วย MPB กับ MP ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพโยมาที่ไม่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก และไม่เคยได้รับการรักษาใดๆมาก่อน โดยผู้ป่วยที่ได้ MPB มีทั้งอัตราการตอบสนองของ CR, PFS และ OS ที่ดีกว่า MP อย่างชัดเจน โดยเฉพาะในรายที่มีความเสี่ยงสูงได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่มีไตวายหรือ มีความผิดปกติของหน่วยพันธุกรรมที่มีความเสี่ยงสูง

(high risk cytogenetics) หากแต่มีผลข้างเคียงสูงกว่า โดยเฉพาะปัญหาต่อระบบประสาทส่วนปลาย ทำให้ต้องมีการลดขนาดยาหรือหยุดยา bortezomib มากกว่ากลุ่มที่ได้ MP

แต่เนื่องจากการบริหารยา bortezomib 2 ครั้งต่อสัปดาห์ มีผลข้างเคียงสูง เมื่อลดการให้ bortezomib เหลือ 1 ครั้งต่อสัปดาห์ทำให้ผลข้างเคียงลดลง และอัตราการตอบสนองต่อการรักษาคงเดิม จึงแนะนำให้ใช้ bortezomib 2 ครั้งต่อสัปดาห์ในรอบการรักษาแรกเพื่อหวังลดรอยโรคเต็มที่เฉพาะในรอบการรักษาแรกเท่านั้น โดยให้ระหว่าง 6-9 รอบการรักษา

Melphalan-Prednisolone-Thalidomide (MPT)

จาก RCT หลายการศึกษา เปรียบเทียบผลการรักษาด้วย MPT กับ MP ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาที่ไม่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ที่ไม่เคยได้รับการรักษาใดมาก่อน พบว่า MPT ให้อัตราการตอบสนอง CR และ PFS ที่ดีกว่า MP^[25,31] และในการศึกษาของ Intergroupe Francophone de Myelome(IFM)^[32] ผู้ป่วยที่ได้ MPT regimen ยังมี OS นานกว่ากลุ่มที่ได้ MP และผลการรักษาดีพอๆ กับในกลุ่มที่ได้รับการทำ reduced intensity tandem ASCT ที่ใช้ขนาดยา melphalan conditioning 100 mg/m²

ดังนั้นการรักษาที่ควรเลือกใช้เป็นอันดับแรกและมี RCTสนับสนุนชัดเจนอาจสรุปได้เป็นการใช้ยาสูตรใดสูตรหนึ่งระหว่าง melphalan-prednisolone-bortezomib (MPB) และ melphalan-prednisolone-thalidomide (MPT) และยาสูตรอื่นๆ อาจใช้เป็นทางเลือก ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาสูตรข้างต้นได้ รายละเอียดของวิธีการบริหารยาและระดับคำแนะนำของยาแต่ละสูตร แสดงไว้ในตารางที่ 9

Melphalan-Prednisolone (MP)

การศึกษาที่ให้ยา melphalan ร่วมกับ prednisolone เป็นช่วงในแต่ละรอบการรักษา ให้อัตราการตอบสนองที่ดีกว่าการให้ melphalan อย่างเดียวเป็นช่วงในแต่ละรอบการรักษา หรือให้ยา melphalan ทุกวัน (ร้อยละ 70, 35 และ 19 ตามลำดับ)^[33] ทำให้สูตรยา MP เป็นสูตรมาตรฐานในการรักษา โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา มานานกว่า 30 ปี จาก meta-analysis ของ 27 รายงานการศึกษา รวบรวมผู้ป่วยกว่า 6,633 ราย พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดหลายตัวร่วมกัน มีอัตราการตอบสนองสูงกว่า MP (ร้อยละ 60 กับ 53, p < .0001) แต่ overall survival (OS) ประมาณ 29 เดือน เท่าๆกัน^[34] อย่างไรก็ตาม melphalan มีพิษต่อเซลล์ต้นกำเนิด ทำให้มีปัญหาในการ stem cells mobilization จึงควรเลือกใช้สูตรยาที่มี MP เป็นฐานเฉพาะในผู้ป่วยโรคที่ไม่เหมาะสมที่จะได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด เท่านั้น เนื่องจาก melphalan ขับออกทางปัสสาวะ หากผู้ป่วยมีปัญหาไตวายจำเป็นต้องลดขนาดยาลง (ในบทการรักษาภาวะแทรกซ้อนด้านไต)

Lenalidomide-Dexamethasone (LD)

Lenalidomide ซึ่งได้รับการพัฒนามาจาก thalidomide แต่ต่างจาก thalidomide ในแง่ของผลข้างเคียง โดยไม่มีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนปลาย (neuropathy) แต่มีผลทำให้เกิด cytopenia ทั้ง neutropenia และ thrombocytopenia ได้บ่อย แต่ยังไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิด thrombosis ไม่แตกต่างจาก thalidomide^[29] มีประสิทธิภาพดีในการรักษา โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา ทั้งในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัย และที่เป็นซ้ำ การรักษาด้วย LD มีประสิทธิภาพมากกว่า dexamethasone ตัวเดียว^[29] แต่ dexamethasone เมื่อให้ในขนาดที่ต่ำ ให้อัตราการรอดชีวิตดีกว่าเมื่อให้ร่วมกับ pulse dexamethasone เนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่า^[30] จึงแนะนำให้ใช้ lenalidomide ร่วมกับ dexamethasone ขนาดต่ำมากกว่าในผู้ป่วยกลุ่มสูงอายุ เนื่องจาก lenalidomide ขับถ่ายทางไต จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย

Bortezomib-Dexamethasone (BD)

การศึกษาในผู้ป่วย relapsed MM พบว่าผู้ป่วยที่ได้ BD มีอัตราการตอบสนอง (48% กับ 18%) และ OS (30 กับ 24 เดือน) ที่ดีกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ dexamethasone เพียงอย่างเดียว^[35] ต่อมาจึงนำมาใช้ในผู้ป่วย MM ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยกลุ่มที่ได้รับ BD มีอัตราการตอบสนอง และ CR มากกว่ากลุ่มที่ได้ VAD (CR 15% กับ 7%)^[19] โดย bortezomib สามารถให้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายโดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา และทำให้ผู้ป่วย 2 ใน 3 มีการทำงานของไตกลับมากเป็นปกติ ดังนั้นจึงเป็นสูตรที่ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ โรคเส้นประสาทส่วนปลาย ทำให้อาจจำเป็นต้องลดหรือหยุดยาตามความรุนแรงของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

แนวทางการเลือก Induction regimens

การเลือกจะใช้ induction regimens ไต ควรขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละรายเป็นสิ่งสำคัญโดยต้องคำนึงถึงปัจจัยของผู้ป่วย ได้แก่ อายุของผู้ป่วย performance status โรคร่วมของผู้ป่วย เช่น โรคหัวใจ ไตวายและ โรคเส้นประสาท ร่วมกับปัจจัยของโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพิวโรมา ได้แก่ ความรุนแรงของโรค การพยากรณ์โรค รวมถึงความเสี่ยงอันเนื่องมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรม(cytogenetic risk) ซึ่งปัจจัยที่คาดว่าจะมีผล จะแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ปัจจัยที่ควรคำนึงถึงในการเลือก induction regimens

ปัจจัยที่ควรคำนึงถึงในการเลือก induction regimens

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย

- อายุมากกว่า 75 ปี
- Performance status
- โรคที่เป็นร่วม
 - โรคหัวใจและหลอดเลือด
 - ภาวะไตเสื่อมสมรรถภาพ
 - โรคเส้นประสาท

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโรค

- ความรุนแรงของโรค
 - มีอาการอันเนื่องมาจากมีการเกี่ยวพันของกระดูกหลายๆตำแหน่ง (multiple bony involvement)
 - มีการเกี่ยวพันนอกไขกระดูก
 - พบความผิดปกติทาง cytogenetic ที่มีความเสี่ยง
 - t(4; 14), t (14; 16)
 - 17p-
 - Monosomy 13
 - Hypodiploidy

Induction regimens เมื่อพิจารณาตามสถานภาพของผู้ป่วย

ในผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 75 ปี หรือ ECOG มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงระหว่างรักษา ควรเลือกใช้สูตรยาที่มีผลข้างเคียง และการกดไขกระดูกต่ำ ได้แก่ melphalan-prednisolone (MP)

- *Induction regimens ที่ควรเลือกใช้* ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ

ควรหลีกเลี่ยงสูตรยาที่มี doxorubicin เนื่องจาก doxorubicin มีพิษสะสม ซึ่งมีผลต่อการทำงานของหัวใจ และควรระมัดระวังในการใช้ thalidomide เนื่องจากมีรายงานงานการเกิด cardiotoxicity โดยเฉพาะ bradyarrhythmia ได้บ่อย^[36-37]

- *Induction regimens ที่ควรเลือกใช้* ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย

ควรหลีกเลี่ยงสูตรยาที่มี melphalan เป็นฐาน และสูตรยาที่มี lenalidomide เป็นฐาน เนื่องจากยาขับทางไตและต้องลดขนาดยาตามการทำงานของไต ทำให้อาจมีผลต่ออัตราการตอบสนอง แม้ thalidomide ขับออกทางไตน้อยมาก แต่พบผลข้างเคียงจากยาพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีไตวาย^[38] ดังนั้นจึงควรเลือกใช้สูตรยาที่มี bortezomib เป็นฐาน การเลือกใช้ยาสูตร VAD หรือ DVD ก็เนื่องจากอัตราการตอบสนองเร็ว และมีการลดการสร้าง light chain อย่างรวดเร็ว ทำให้ไตกลับมาทำงานได้ดีขึ้น แม้ว่าสูตรยาที่มี dexamethasone เป็นฐาน รวมถึง VAD หรือ DVD จะทำให้อัตราการทำงานของไตฟื้นคืนได้ไวพอๆ กันแต่ในกลุ่มที่ให้ร่วมกับ bortezomib หรือ thalidomide พบว่าการทำงานของไตจะฟื้นคืนได้เร็วกว่าสูตรอื่นๆ (0.8 เทียบกับ 2 เดือน)^[39]

- *Induction regimens ที่ควรเลือกใช้* ในผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบประสาท

ควรหลีกเลี่ยงสูตรยา ที่มีผลข้างเคียงต่อระบบประสาท ได้แก่ bortezomib, thalidomide และ vincristine ดังนั้นสูตรยา ที่ควรเลือกใช้ ได้แก่ melphalan-prednisone, cyclophosphamide-dexamethasone, lenalidomide-dexamethasone โดยให้ dexamethasone ขนาดต่ำ หรือ dexamethasone เพียงอย่างเดียว

- *Induction regimens ที่ควรเลือกใช้* ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม IMiDs เช่น thalidomide หรือ lenalidomide โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับ dexamethasone หรือยาเคมีบำบัด (รายละเอียดในบทแนวทางการจัดการภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบเลือด)

Induction regimens เมื่อพิจารณาตาม สถานภาพของโรค

ในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรครุนแรง ได้แก่ผู้ป่วยที่มีอาการจากรอยโรคที่กระดูกหลายตำแหน่ง หรือที่มีรอยโรคนอกไขกระดูก (extramedullary) โดยเฉพาะที่มีการกดทับอวัยวะที่สำคัญ ควรเลือก สูตรยา ที่ตอบสนองไว เพื่อลดอาการและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากรอยโรคให้เร็วที่สุด โดยสูตรยาที่ควรเลือกใช้ ได้แก่ สูตรยาที่มี bortezomib เป็นฐาน และ สูตรยาที่มี dexamethasone เป็นฐาน

- Induction regimens เมื่อพิจารณาตาม cytogenetic risk

ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหน่วยพันธุกรรมที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ t(4;14), t(14;16), monosomy 13, deletion 17p และ hypoploidy เมื่อได้รับ bortezomib ร่วมด้วย ได้ผลการรักษาที่ดีพอเท่ากับกลุ่มที่ไม่มี ความผิดปกติของหน่วยพันธุกรรมข้างต้น^[24,31] (ยกเว้นในผู้ป่วยที่มี deletion 17p ซึ่งยังคงต้องรอข้อมูลสนับสนุนต่อไป) ดังนั้นสูตรยาที่มี bortezomib เป็นฐาน จึงควรเลือกใช้ ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหน่วยพันธุกรรมข้างต้น

โดยข้อมูลการเลือกใช้ยาตามสถานภาพของผู้ป่วยและสภาวะโรคที่เป็นได้แสดงไว้ในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 Induction regimens เมื่อพิจารณาตามสถานภาพของผู้ป่วยและสภาวะการณของโรค
สถานภาพของผู้ป่วย

วัยชรา (อายุเกิน 75 ปี) หรือมี poor performance status (ECOG มากกว่าหรือเท่ากับ 3)

- Melphalan-prednisolone (MP)

สภาพไตเสื่อม

- หลีกเลียงยา melphalan, thalidomide (ถ้าระดับ creatinine ในซีรัมมากกว่า 3 mg/dl)
lenalidomides-based regimens (ถ้า creatinine clearance < 25 ml/min)
- ควรใช้สูตรยาที่มี bortezomib เป็นฐาน

โรคทางระบบประสาท(Neuropathy)

- หลีกเลียงสูตรยาที่มียา bortezomib, thalidomide and vincristine เป็นฐาน
- Melphalan-prednisolone (MP)
- Cyclophosphamide-dexamethasone (CyD)
- Lenalidomide-dexamethasone (Ld)
- Dexamethasone

สภาวะการณของโรค

ภาวะโรคที่ลุกลามอย่างรวดเร็ว(aggressive disease)โดยมีการเกี่ยวพันของกระดูกที่มีอาการและแผ่ขยายอย่าง
กว้างขวาง(extensive symptomatic bone involvement)หรือมีการกระจายของรอยโรคนอกไขกระดูก

- สูตรยาที่มียา bortezomib เป็นฐาน
- สูตรยาที่มียา dexamethasone เป็นฐาน

ความผิดปกติของหน่วยพันธุกรรมที่จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงสูง [t(4;14), t(14;16), monosomy 13, deletion(17p),
hypoploidy]

- สูตรยาที่มียา bortezomib เป็นฐาน

บทที่ 5: แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีมา สำหรับผู้ป่วยที่เป็น Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

ก่อนจะเข้าสู่การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มที่เป็น relapsed/refractory เพื่อความเข้าใจที่ตรงกันของแพทย์ผู้รักษาคนไข้, ญาติคนไข้ และเพื่อความเป็นมาตรฐานของวิชาชีพ จึงต้องกำหนดความหมายของ relapsed และ refractory myeloma ให้ชัดเจน จากข้อตกลงในการประชุมของ myeloma working group ได้เลือกนิยามจาก guidelines for the uniform reporting of clinical trials : report of the 2008 international myeloma workshop consensus panel I (IMWC) ^[40-42]

Refractory myeloma หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่พบว่ามีอาการตอบสนองขณะที่ได้รับการรักษา หรือ มีการดำเนินของโรคอย่างต่อเนื่อง (disease progression) ภายใน 60 วัน หลังจากได้รับการรักษาครั้งล่าสุด

Refractory myeloma ยังสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มดังนี้คือ

1. Relapsed-and-refractory myeloma
2. Primary refractory myeloma

Relapsed-and-refractory myeloma หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการตอบสนองแบบ minor response เป็นอย่างน้อยเกิดภาวะโรคกลับเป็นซ้ำ และพบว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย salvage therapy หรือมีการดำเนินของโรคอย่างต่อเนื่องภายใน 60 วันหลังจากการรักษาครั้งล่าสุด

สำหรับ minor response หรือ minimal response หมายถึงการตอบสนองที่มีการลดลงของ M protein ในซีรัม ร้อยละมากกว่าหรือเท่ากับ 25 แต่ไม่เกิน ร้อยละ 49 และมีการลดลงของ M protein ในปัสสาวะที่เก็บตลอด 24 ชั่วโมง ร้อยละ 50-89 ซึ่งค่าที่ได้ยังคงมากกว่า 200 mg ต่อ 24 ชั่วโมงและนอกจากนี้ถ้ามี plasmacytoma ร่วมกับขนาดของก้อน จะต้องลดร้อยละ 25-49 และจำนวนและขนาดรอยโรคการสลายของกระดูกต้องไม่เพิ่มขึ้น (การหักของกระดูกแบบบีบอัดไม่เป็นการตัดสิทธิการตอบสนองออกไป^[1])

Primary refractory myeloma หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่พบว่ามีอาการตอบสนองแม้แต่ minor response* ต่อการรักษาใดๆ หรือมีการดำเนินของโรคอย่างต่อเนื่องภายใน 60 วันหลังจากการรักษาครั้งล่าสุด ภาวะนี้สามารถแบ่งย่อยเป็น 2 กลุ่มดังนี้คือ

1. ผู้ป่วยที่ไม่พบว่ามีอาการตอบสนองแม้แต่ minor response หรือดีกว่า โดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ M protein อย่างมีนัยยะสำคัญและไม่พบหลักฐานทางคลินิกว่ามีดำเนินโรคอย่างต่อเนื่อง
2. ผู้ป่วยที่ไม่พบว่ามีอาการตอบสนองแม้แต่ minor response หรือดีกว่า และมีการดำเนินโรคอย่างต่อเนื่อง

Relapsed myeloma หมายถึงผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาก่อน ในระหว่างหยุดการรักษาไปได้ระยะหนึ่ง ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาแบบ salvage therapy แต่ผู้ป่วยไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัย primary refractory myeloma หรือ relapsed and refractory myeloma

อย่างไรก็ตาม หากพิจารณา relapsed myeloma โดยอ้างอิงตาม NCCN Guidelines V.1.2011^[1] สามารถแบ่งย่อย ๆ ได้ไปอีก 3 กลุ่ม ตาม Response Criteria for Multiple myeloma ของ International Myeloma Working Group ดังนี้

ตารางที่ 11 การจัดแบ่งประเภทของการกลับเป็นซ้ำ

Relapse subcategory	Relapse criteria
Progressive disease ¹	<p>Progressive disease: ผู้ป่วยจะต้องมีอย่างน้อยเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้: โดยมีการเพิ่มขึ้นจาก baseline มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 25 ของ</p> <p>1.1 Serum M-component และ/หรือ (การเพิ่มขึ้นจริงต้องมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 g/dl)^{#2}</p> <p>1.2 Urine M-component และ/หรือ (การเพิ่มขึ้นจริงต้องมากกว่าหรือเท่ากับ 200 mg/24hr).</p> <p>1.3 เฉพาะผู้ป่วยซึ่งไม่สามารถวัดระดับ serum หรือ urine M-protein ได้: ความแตกต่างของระดับ involved และ uninvolved FLC: การเพิ่มขึ้นจริงต้องมากกว่า 10 mg/dl</p> <p>1.4 มีการเกิดขึ้นอย่างชัดเจนของรอยโรคที่กระดูก หรือ soft tissue plasmacytoma ที่เกิดขึ้นใหม่ หรือมีการเพิ่มขนาดอย่างชัดเจนของรอยโรคที่กระดูก หรือ soft tissue plasmacytoma เดิม</p> <p>1.5 เกิดภาวะแคลเซียมสูงในซีรัม (corrected serum calcium มากกว่า 11.5 mg/dl) ที่มีสาเหตุจาก plasma cell proliferative disorder โดยลำพัง</p> <p>1.6 เฟอร์เร็นต์ของ bone marrow plasma cell: เฟอร์เร็นต์ค่าจริงต้องมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10³</p>
Clinical relapse ¹	<p>Clinical relapse ผู้ป่วยจะต้องมีอย่างน้อยเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้: ข้อบ่งชี้ทางตรง(Direct indicators) ของโรคที่เป็นมากขึ้น และ/หรือ การสูญเสียหน้าที่ของอวัยวะส่วนปลาย(CRAB)^{#2} ไม่ได้ใช้ในการคำนวณ time to progression or progression-free survival แต่กำหนดไว้สามารถเป็นทางเลือกในการรายงานหรือใช้ในทางปฏิบัติด้านคลินิก</p> <p>2.1 การเกิด soft tissue plasmacytoma หรือ รอยโรคที่กระดูกชิ้นใหม่</p> <p>2.2 การเพิ่มขึ้นอย่างแน่นอนในขนาดของ plasmacytoma หรือ รอยโรคของกระดูกที่มีอยู่ สำหรับนิยามของการเพิ่มขึ้นอย่างแน่นอนนั้นหมายถึงการเพิ่มขึ้นร้อยละ 50(และอย่างน้อย 1 ซม.)จากการวัดอย่างเป็นลำดับต่อกันไป(measured serially) โดยรวมค่าผลคูณของเส้นผ่านศูนย์กลางตามขวาง(cross-diameters)ของรอยโรคที่สามารถวัดค่าได้</p> <p>2.3 ระดับแคลเซียมสูง (มากกว่า 11.5 mg/dl)</p> <p>2.4 ระดับ hemoglobin ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 g/dl</p> <p>2.5 ระดับ creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 mg/dl</p> <p>2.6 Hyperviscosity</p>
Relapse from CR ¹ (ใช้ในกรณีจุดสิ้นสุดที่ศึกษาคือ Disease free survival) ⁴	<p>ใช้เกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้</p> <p>3.1 การปรากฏขึ้นมาใหม่ของ serum หรือ urine M-component โดย immunofixation หรือ electrophoresis</p> <p>3.2 การตรวจพบ plasma cell ใน marrow มากกว่าร้อยละ 5^{#3}</p> <p>มีการเกิดขึ้นของ plasma cell ในไขกระดูกมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5</p> <p>ปรากฏอาการต่างๆที่บ่งถึงภาวะที่โรคมีการดำเนินอย่างต่อเนื่อง เช่น plasmacytoma ที่เกิดใหม่ รอยโรคกระดูกที่เกิดการสลาย หรือ ระดับแคลเซียมสูงในเลือด เป็นต้น</p>

¹ทุกกลุ่มของโรคที่กลับเป็นซ้ำจำเป็นต้องประเมินสองครั้งต่อเนื่องตามลำดับ (consecutive) ก่อนการจัดแบ่งประเภทของโรคว่ามีโรคกลับเป็นซ้ำ หรือมีการดำเนินของโรคอย่างต่อเนื่องและหรือ/การที่จะริเริ่ม (institution) การรักษาใหม่

²ในกรณีของ serum M-component นั้น สำหรับภาวะที่โรคมีการดำเนินอย่างต่อเนื่อง ระดับ M-component ในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1g/dl ก็เพียงพอที่จะบอกว่ามีโรคกลับเป็นซ้ำถ้าระดับ M-component ในซีรัมตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5gm/dl

³ภาวะที่โรคกลับเป็นซ้ำหลังจากที่ได้ complete response นั้นจะใช้ค่ามากกว่าร้อยละ 5 แทนที่จะเป็นร้อยละ 10ที่ใช้สำหรับกลุ่มอื่นๆสำหรับการคำนวณ time to progression และ progression-free survival ควรประเมินผู้ป่วยที่ได้ complete response โดยใช้เกณฑ์สำหรับภาวะที่โรคมีการดำเนินอย่างต่อเนื่อง

⁴สำหรับการคำนวณ time to progression และ progression-free survival ควรประเมินผู้ป่วยที่ได้ complete response โดยใช้เกณฑ์สำหรับภาวะที่โรคมีการดำเนินอย่างต่อเนื่อง

Reference: Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20:1467-1473

อย่างไรก็ตาม progressive disease ไม่ใช่ เกณฑ์ในการที่จะ reinduction หรือให้ salvage therapy แต่จะใช้ในการคำนวณค่าทางสถิติ เพื่อใช้เป็น end points ในการศึกษาวิจัยได้แก่ time to progression และ progression-free survival

ส่วน clinical relapse จะเป็น criteria ที่จะใช้ในการตัดสินใจที่จะให้การรักษารักษาซ้ำ โดยจะเห็นได้ว่าการตัดสินใจรักษารักษาซ้ำจะใช้ข้อมูลจากหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่า M-protein ได้ทำลายอวัยวะเป้าหมาย(target organ) ด้วย ยกเว้นเพียงกรณีเดียวซึ่งใช้ข้อมูลจาก M-protein เท่านั้นในการตัดสินใจให้การรักษารักษาซ้ำ คือ significant paraprotein relapse ซึ่งหมายความว่ามีการเพิ่มขึ้นของ paraprotein มากกว่า 2 เท่า ในการวัดติดต่อกัน ภายใน 2 เดือน และจะต้องมีการเพิ่มขึ้นของ M-protein มากกว่า 1 g/dl หรือ urine M-protein มากกว่า 500 mg/24hr หรือ involved FLC มากกว่า 20 mg/dl (และจะต้องมี อัตราส่วนของ FLC ที่ผิดปกติด้วย)

ข้อบ่งชี้ในการรักษารักษาซ้ำ

ดังที่ได้กล่าวข้างต้น ผู้ป่วยที่ควรได้รับการรักษารักษาซ้ำควรจะต้องเป็นผู้ป่วยที่มีสภาวะของการกลับเป็นซ้ำแบบ clinical relapse (biological relapse) หรือ significant paraprotein relapse

เมื่อพิจารณาแล้วว่าต้องการรักษารักษาซ้ำ ควรจะรักษาด้วยสูตรเคมีบำบัดใดหรือวิธีใดขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่โรคเป็นซ้ำ การรักษาที่ผู้ป่วยเคยได้รับ ประสิทธิภาพของแพทย์ผู้รักษา งบประมาณที่มีอยู่ และสภาพของผู้ป่วยรวมทั้ง โรคประจำตัวของผู้ป่วย

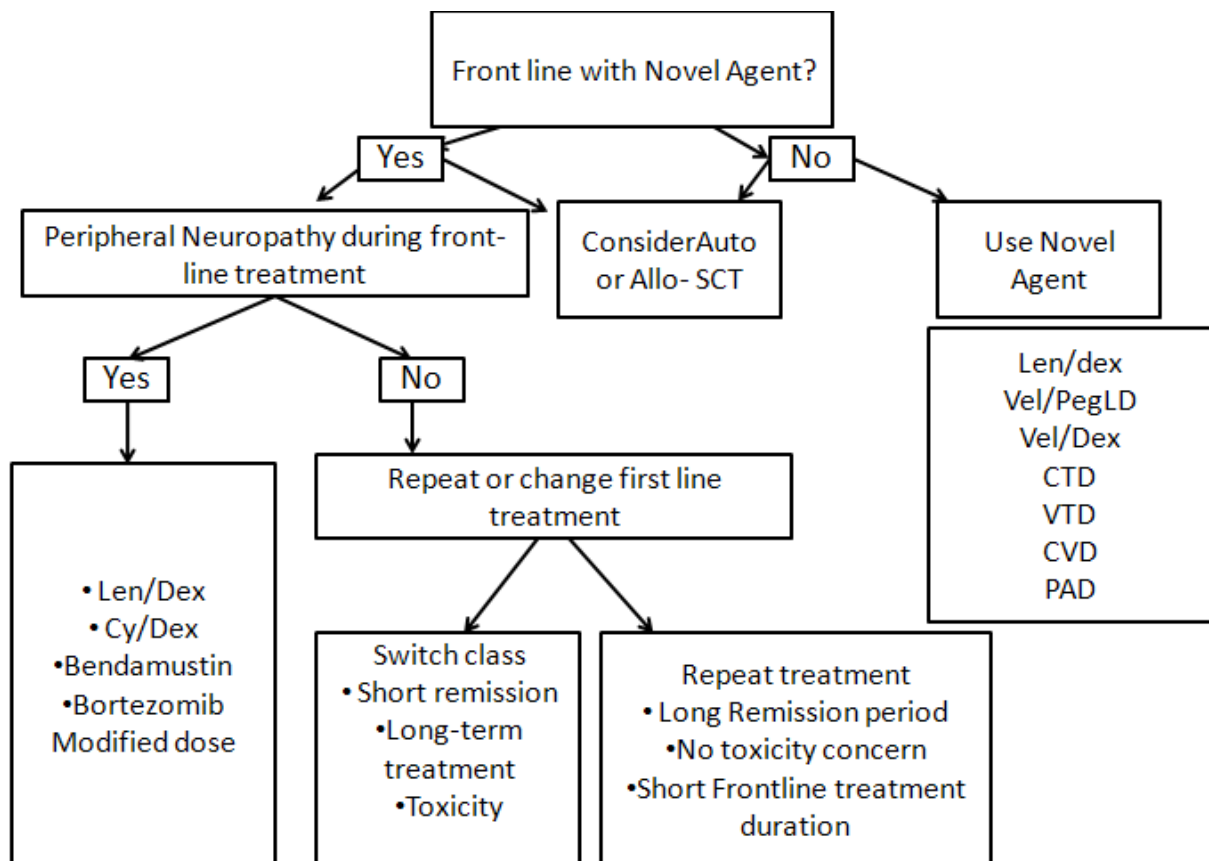
เนื่องจากการเลือกสูตรเคมีบำบัดให้เหมาะกับ โรคประจำตัวของผู้ป่วยแต่ละชนิดนั้นได้มีรายละเอียดในบางส่วนของ induction therapy ซึ่งนำเสนอไว้ในบทที่ 3-4 ซึ่งสามารถนำมาปรับใช้กับผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้เช่นกัน ถ้าผู้ป่วยได้รับสูตรยาใดๆ แล้ว เกิดโรคเกิดเป็นซ้ำ ในเวลาที่เกิน 6 เดือนหลังจากได้ induction therapy ครบ ยังสามารถใช้สูตรยาเดิมซ้ำอีกได้ ซึ่งข้อแนะนำสามารถนำมาปรับใช้ได้อย่างเหมาะสมในโรงพยาบาลซึ่งมีข้อจำกัดในด้านเศรษฐกิจฐานะ

ตัวอย่าง salvage therapy ที่สามารถพิจารณานำไปใช้ได้แก่

- Bortezomib/Dexamethasone(Level I Grade A)
- Lenalidomide/low dose Dexamethasone (Level I Grade B)
- Thalidomide/Dexamethasone(Level I Grade B)
- Bortezomib/Lipsomal Doxorubicin(Level I Grade B)
- High dose dexamethasone (Level I Grade C)
- C-VAD (Cyclophosphamide-VAD) (Level II Grade C)
- DCEP (Dexamethasone, Cyclophosphamide, Etoposide, Cisplatinium) (Level II Grade C)
- Dexamethasone, Thalidomide, Cisplatinium, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Etoposide (DT-Pace) (Level II Grade C)

ในการให้การรักษารักษาซ้ำนั้นโดยทั่วไปมักพิจารณาจาก หลายๆปัจจัย เช่น สูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนหน้านี้ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการรักษาก่อนหน้านี้ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีการเจริญของโรคหรือกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยาสูตรเดิม ปัจจัยด้านผู้ป่วย ซึ่งอาจจะสรุปเป็นแผนภาพซึ่งอ้างอิงมาจากที่ประชุมของสมาคมแพทย์ยุโรป^[43] ได้ดังรูปภาพ ที่ 4

รูปภาพที่ 4 แผนภาพแสดงการรักษาผู้ป่วยมัลติโกลมาที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษา^[43]



บทที่ 6: แนวทางการจัดการภาวะแทรกซ้อนด้านกระดูก, แคลเซียมในเลือดสูง และไต

การรักษาภาวะแทรกซ้อนด้านกระดูก

ผู้ป่วย multiple myeloma จะพบอาการทางกระดูกได้ร้อยละ 80-90^[1,44] เกิดจาก myeloma cells และ microenvironment กระตุ้นให้มีการสลายตัวของกระดูกโดยเซลล์สลายกระดูก (osteoclastic bone resorption) มากขึ้นและยังยับยั้งกิจกรรมของเซลล์สร้างกระดูก (osteoblastic activity) ทำให้การสร้างกระดูกใหม่เกิดขึ้นได้น้อยมากแม้ว่าจะมีภาวะโรคสงบไปหลายปี^[45,46] โรคกระดูกจัดว่าเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะสูญเสียคุณภาพชีวิตหรือลด performance status ในผู้ป่วย multiple myeloma

อาการ^[44] มักพบอาการปวดบริเวณหลังหรือหน้าอก มีอาการมากขึ้นเมื่อเคลื่อนไหว อาการทูเลาองในช่วงกลางคืน และจะพบการกดทับเส้นประสาทไขสันหลังได้ประมาณร้อยละ 2-3 ซึ่งถือเป็นภาวะฉุกเฉิน ส่วนโรคเส้นประสาทส่วนปลาย (peripheral neuropathy) ถ้าพบมักสัมพันธ์กับ amyloidosis หรือส่วนใหญ่แล้วเป็นจากผลข้างเคียงในการรักษาไม่ใช่จากโรคกระดูก (bone disease)

การวินิจฉัย ลักษณะทางรังสีวินิจฉัยที่พบบ่อยที่สุด คือ กระดูกสลาย (osteolysis), กระดูกบาง (osteopenia) กระดูกหักจากโรค (pathologic fractures) หรือพบร่วมกันทั้งหมด การทำ plain X-ray bone survey เป็นการสืบค้นมาตรฐานในการวินิจฉัยและประเมินความก้าวหน้าของโรค (disease progression) ซึ่งปกติมักแนะนำให้ทำ bone survey เพื่อถึงความผิดปกติของการสร้างกระดูกหลายๆตำแหน่ง เช่น กระโหลกศีรษะ กระดูกสันหลัง กระดูกเชิงกราน และกระดูกแขนและขา เป็นต้น การเอกซเรย์เพื่อติดตามความผิดปกติของกระดูกจะแนะนำให้ทำเฉพาะในรายที่ยังคงมีอาการที่ไม่สามารถอธิบายได้ มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักมาก หรือในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา นอกจากนั้นการเอกซเรย์เพื่อติดตามปีละ 1 ครั้งในผู้ป่วยที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาตั้งแต่แรกวินิจฉัย ได้แก่ ไม่พบภาวะแทรกซ้อนด้านกระดูก หรือ smoldering multiple myeloma แต่การใช้ plain X-ray ติดตามผลการรักษาในรายที่ตอบสนองไม่ได้ประโยชน์เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงช้ามากและมีข้อจำกัดในการทำซ้ำ ผู้ป่วยที่ตอบสนองกลุ่มนี้อาจพิจารณาใช้ CT scan, MRI หรือ PET-CT scan ในการติดตามโรคหรือตรวจหารอยโรคขนาดเล็กที่สงสัยได้ การตรวจ MRI เป็นทางเลือกหนึ่ง ในผู้ป่วยที่มีการกดทับเส้นประสาทไขสันหลัง และยังมีบางคำแนะนำให้ทำ MRI ของ ศีรษะ กระดูกสันหลัง และกระดูกเชิงกราน ในผู้ป่วย solitary plasmacytoma เพื่อยืนยันว่าไม่มีรอยโรคอื่นในกระดูก ส่วน technicium-99m bone scan ไม่เหมาะสมที่จะใช้ในการประเมินผู้ป่วย multiple myeloma เนื่องจากการตรวจนี้จะแสดงกิจกรรมของเซลล์สร้างกระดูก (osteoblastic activity) ทำให้ประเมินปริมาณรอยโรคในกระดูกได้ต่ำกว่าความเป็นจริง^[1,44]

การรักษา

1. Bisphosphonate

แนะนำให้ยาในกลุ่ม bisphosphonates แก่ผู้ป่วย multiple myeloma ทุกรายที่มีรอยโรคในกระดูก (category 1)^[1,47] เนื่องจากสามารถช่วยลดอาการปวดกระดูก ชะลอการทำลายกระดูก ป้องกันการเกิดกระดูกหักซ้ำ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตและ performance status ดีขึ้นกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[44, 48-49]

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ การให้ยา pamidronate ขนาด 90 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดเดือนละครั้ง และ zoledronate ขนาด 4 mg ฉีดเข้าเส้นเลือดเดือนละครั้ง เมื่อเปรียบเทียบการใช้ยาสองตัวโดยจะพบว่า zoledronate มีฤทธิ์แรงกว่า pamidronate และสามารถบริหารยาได้เร็วกว่า แต่ผลที่ได้ก็ไม่แตกต่างกัน^[50,51] ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมสภาพ (renal impairment) ควรเลือกใช้ pamidronate มากกว่า^[52] พบว่าการให้ยา zoledronic acid มีความเสี่ยงต่อการเกิดการตายของกระดูก (osteonecrosis) ที่กระดูกขากรรไกรมากกว่า pamidronate 9.5 เท่า^[53] จากผลการศึกษาของ MRD

myeloma IX^[54] พบว่า zoledronate เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย myeloma เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยา clodronate และ RCT ที่ใช้ขนาดของ pamidronate ลดเหลือ 30 mg เปรียบเทียบกับขนาดมาตรฐาน 90 mg ไม่พบความแตกต่างของการเกิด skeletal events หากแต่อุบัติการณ์ของการเกิด osteonecrosis ลดลงชัดเจน^[55] จากข้อมูลดังกล่าวจึงอาจมีการเลือกรับยา pamidronate มากกว่ายา zoledronate จนกว่าจะมีข้อมูลที่เกี่ยวกับผลข้างเคียงจากการรับยา bisphosphonate เพิ่มขึ้น (category 2B)^[1,56-57] และพิจารณาให้ในขนาด 30 mg แทนขนาดยาเดิม ส่วนการใช้ยา zoledronate แต่สำหรับในประเทศไทยยังให้ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์

ระยะเวลาและความถี่ในการให้ยังไม่มีการศึกษาแน่ชัด ในแนวทางปฏิบัติในทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับบทบาทของยา bisphosphonate ใน multiple myeloma ของ American Society of Clinical Oncology ปี พ.ศ.2550 แนะนำให้ยาทุกเดือนเป็นเวลา 2 ปีและจากนั้นพิจารณาหยุดเมื่อผู้ป่วยอยู่ในระยะ remission หรือ plateau phase^[48] หรือให้ต่ออีก 1 ปีหลังจากผู้ป่วยได้ CR หรือ VGPR ตามคำแนะนำของ International Myeloma Working Group^[58] ผู้ป่วยที่ได้รับยา bisphosphonate เป็นระยะเวลานาน ควรติดตามดูแลการทำงานของไตและการเกิดการตายของกระดูกที่กระดูกขากรรไกร

ส่วนผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10-20 ในระยะต้นของโรคมักไม่มีรอยโรคในกระดูก ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ bisphosphonate ให้ใช้การติดตาม bone survey ปีละ 1 ครั้งแทน

ภาวะการตายของกระดูกขากรรไกร เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญจากการใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonate ซึ่งจากการศึกษาพบว่า มีปัจจัยเสี่ยงหลายประการที่อาจเกี่ยวข้องกับภาวะดังกล่าว ได้แก่^[59-61]

- **ปัจจัยที่สัมพันธ์กับยา**
 - ความแรงของยา bisphosphonate [zoledronate มากกว่า pamidronate มากกว่า oral bisphosphonates]
 - การรักษาด้วยยา bisphosphonate แบบรับประทานเป็นเวลานาน (เกิน 3 ปี)
- **ปัจจัยเฉพาะที่**
 - Dentoalveolar surgery (extractions, dental implant placement, periapical surgery, periodontal surgery involving osseous injury)
 - กายวิภาคเฉพาะที่
 - พบอุบัติการณ์บริเวณกระดูก mandible บ่อยมากกว่ากระดูก maxilla ในอัตราส่วน 2:1
 - บริเวณที่มีเยื่อบางๆคลุมปุ่มกระดูก เช่นที่กระดูก tori, bony exostoses, และ mylohyoid ridge
 - โรคทางช่องปากที่เกิดร่วม
 - ปัจจัยอื่นๆที่เป็นไปได้คือ ภาวะสุขภาพปากที่ไม่ดี การสูบบุหรี่จัด
- **ปัจจัยด้านประชากรศาสตร์ (demographic) และโรคตามระบบ (systemic)**
 - อายุมากขึ้น
 - เชื้อชาติ ชาวผิวขาว (caucasian) มีโอกาสมากกว่าชาวผิวดำ (black)
 - การวินิจฉัยภาวะกระดูกบาง (osteopenia) / ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ที่เกิดขึ้นพร้อมกันกับการวินิจฉัยโรคมะเร็ง
 - โรคเบาหวาน

จากข้อคำถามดังกล่าวจึงได้มีการกำหนดข้อแนะนำสำหรับการป้องกันการเกิดสภาวะดังกล่าวรวมถึงวิธีการรักษาผู้ป่วย ดังแสดงไว้ในรูปภาพที่ 5 และตารางที่ 12

รูปภาพที่ 5 ข้อเสนอแนะในการดูแลเอาใจใส่ฟันผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา bisphosphonate

- ก่อนที่ได้รับการรักษาด้วยยา bisphosphonate
 - การตรวจช่องปากอย่างครอบคลุม (comprehensive)
 - การให้การศึกษแก่ผู้ป่วย
 - อธิบายให้ผู้ป่วยทราบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรได้ แต่พบน้อยมากเมื่อเทียบกับประโยชน์ของการให้ bisphosphonate
 - เน้นความสำคัญของการรักษานามัยช่องปากและการตรวจฟันอย่างสม่ำเสมอ
 - อาการที่ต้องเฝ้าระวังและแจ้งให้แพทย์ทราบ ได้แก่ อาการปวด บวม หรือมีแผลเห็นกระดูกในช่องปาก
 - การดูแลเอาใจใส่ฟัน
 - ถ้าสภาวะตามระบบ (systemic conditions) ยินยอมได้ ควรชะลอการรักษาด้วยยา bisphosphonate จนกว่าสุขภาพฟันจะอยู่ในสภาวะที่เหมาะสม
 - ควรถอนฟันที่ไม่สามารถซ่อมแซมได้หรือพิจารณาแล้วว่ามีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ควรจะชะลอการรักษาด้วยยา bisphosphonate จนกว่าตำแหน่งที่ฟันถูกถอนจะมีเยื่อเนื้อมาคลุมระยะเวลาอยู่ระหว่าง 14 ถึง 21 วัน หรือจนกว่าจะมีการสมานแผลที่กระดูกอย่างเพียงพอ
 - การทำผ่าตัด elective dentoalveolar surgery หรือ invasive dental procedures ที่จำเป็น ควรทำให้เสร็จก่อน
 - ผู้ป่วยที่ใส่ฟันปลอมควรได้รับการตรวจบริเวณที่อาจจะมีการบาดเจ็บของเยื่อ
 - การดูแลสุขภาพฟันอย่างสม่ำเสมอ รวมถึงการอุดฟัน หรือทำหัตถการอื่นที่ไม่กระทบต่อเยื่อช่องปาก มีความสำคัญอย่างมากและต้องทำอย่างต่อเนื่องตลอดไป
- ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยา bisphosphonate
 - Elective dentoalveolar surgical procedure
 - ไม่แนะนำให้ทำ
 - การถอนฟันที่มีอาการ
 - ควรใช้วิธี non-surgical endodontic / periodontal surgery
 - จะทำการถอนต่อเมื่อฟันโยกมากและมีความเสี่ยงต่อการหลุดลงคอ (aspiration)
 - Periapical or periodontal surgery
 - ไม่แนะนำให้ทำ
- การหยุดรักษาด้วยยา bisphosphonate
 - เมื่อมีการตายของกระดูก
 - อาจไม่ได้ประโยชน์ในการหายของโรค แต่การให้ bisphosphonate อีกอาจเกิดการตายของกระดูกซ้ำหรือเป็นมากขึ้น
 - การหยุดการรักษาเพื่อการผ่าตัดช่องปาก
 - แนะนำให้หยุดยาทั้งก่อนและหลังผ่าตัด 3 เดือน

จาก American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons^[60], American Dental Association^[61]

ตารางที่ 12 การรักษาการตายของกระดูกที่กระดูกขากรรไกร

ขั้นของโรค	นิยาม(Defintion)	การรักษา
1	มีกระดูกเผยออก(exposed bone) – ไม่มีอาการ	กั้วคอด้วยยาฆ่าเชื้อ
2	มีกระดูกเผยออกร่วมกับอาการปวด/การติดเชื้อ	เพิ่มยาแก้ปวด ทำการเพาะเชื้อ และตรวจหาความไวของยา ให้ยาปฏิชีวนะ
3	มีกระดูกเผยออกร่วมกับกระดูกแตก มีรูทะลุออกนอกช่องปาก หรือมีการกร่อนที่ส่วนล่างของกระดูก	เพิ่มการผ่าตัด

ไม่ว่าโรคจะอยู่ในขั้นไหน ชิ้นส่วนของเศษกระดูก (sequestrum) ที่เคลื่อนไปมาควรจะถูกกำจัดออกโดยไม่เผยกระดูกที่ไม่ผุ ควรพิจารณาถอนฟันที่มีอาการปวดภายในกระดูกที่ตายและเผยออก เพราะการถอนฟันจะไม่ทำให้กระบวนการการตายของกระดูกที่เกิดขึ้นแล้วมีเพิ่มมากขึ้น

2. การรักษาทางรังสี(Radiotherapy)

ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดรุนแรง มีกระดูกที่กำลังจะหักจากตัวโรค (impending pathological fracture) หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดการกดทับประสาทไขสันหลัง(impending cord compression) สามารถให้ฉายแสงรังสีในขนาดต่ำๆ(10-30 Gy) เพื่อบรรเทาอาการ ร่วมกับยาแก้ปวดและให้ยารักษาโรค multiple myeloma ควบคู่กัน การฉายแสงรังสีควรให้เป็น การฉายแสงรังสีที่จำกัดเฉพาะที่(limited involved fields radiation) เพื่อไม่ให้มีผลต่อการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดหรือการฉายแสงซ้ำในอนาคต

3. การปรึกษาแพทย์ศัลยกรรมกระดูก

ควรปรึกษาแพทย์ศัลยกรรมกระดูกในกรณีที่มีหรือเสี่ยงที่จะมีการหักของกระดูกที่มีขนาดยาว(long bone fracture) กระดูกยุบกดทับเส้นประสาทไขสันหลัง การไม่มีเสถียรภาพของลำกระดูกสันหลัง(vertebral column instability) พิจารณาทำ vertebroplasty หรือ kyphoplasty ในกรณีที่มี อาการอันเกิดเนื่องมาจากกระดูกสันหลังหักแบบบีบอัด(symptomatic vertebral compression fracture) สามารถลดอาการปวดและทำให้กระดูกไขสันหลังเกิดเสถียรภาพได้ทันที

การรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง

ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง เป็นภาวะแทรกซ้อนทาง metabolic ที่พบบ่อยที่สุด พบได้ประมาณร้อยละ 15^[62] เกิดจากการสลายกระดูกเพิ่มขึ้น ลดการสร้างกระดูก และการทำงานของไตลดลง

การรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาเองเป็นการรักษาที่ได้ผลที่สุด อย่างไรก็ตามภาวะแคลเซียมในเลือดสูงที่ผู้ป่วยเกิดอาการ หรือ ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงอย่างรุนแรง จำเป็นต้องได้รับการรักษาประคับประคองก่อน เริ่มด้วยการให้สารน้ำ โดยให้น้ำเกลือทางหลอดเลือดในปริมาณ 3-6 ลิตรต่อวัน^[62] ซึ่งการให้สารน้ำจะปรับตามระดับของภาวะการขาดน้ำที่มีอยู่เดิม ตามสมรรถภาพของไต สถานภาพการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด ระดับความรู้สึกตัวที่ลดลง และความรุนแรงของภาวะแคลเซียมในเลือดสูง^[63] โดยให้มีเป้าหมายให้ผู้ป่วยมีปริมาณของการขับปัสสาวะมากกว่า 100 ml/hr เพื่อชดเชย extracellular fluid และกระตุ้นให้เกิดภาวะการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ ด้วย

วิธีการนี้อาจเดียวระดับแคลเซียมในซีรัมอาจลดลงไป 1.2-2.0 mg/dl ภายใน 48 ชั่วโมง หลังจากได้สารน้ำจืดเพียงพอแล้ว การขับโซเดียมออกทางปัสสาวะอย่างมาก ด้วยการให้ loop diuretics เช่น furosemide^[62] ร่วมด้วย อาจช่วยให้เกิดภาวะการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นที่สัมพันธ์กับการขับโซเดียม และสามารถให้สารน้ำได้มากขึ้น แต่จำเป็นต้องติดตามปริมาณน้ำในร่างกายและสารแร่ในเลือดอย่างใกล้ชิด ไม่ควรใช้ยาขับปัสสาวะชนิด thiazide เนื่องจากจะกระตุ้นให้เกิดการดูดซึมแคลเซียมกลับที่ไตมากขึ้น ก

การให้ยา Bisphosphonate เป็นการรักษาหลักของภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ที่เกิดจากโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา (category 1)^[62-63] ยาที่สามารถใช้ได้แก่ pamidronate ขนาด 30 - 90 mg หยดเข้าหลอดเลือดดำภายในเวลา 1-4 ชั่วโมงขึ้นกับขนาดยาที่ให้ในครั้งเดียว หรือยา zoledronate ขนาด 4 mg หยดเข้าหลอดเลือดดำภายในเวลา 15 นาทีให้ครั้งเดียว แนะนำให้ยาทางหลอดเลือด เนื่องจากการให้ทางปากยาดูดซึมน้อยเกินไปสำหรับการใช้ในข้อบ่งชี้นี้ ควรให้การรักษาด้วยยา bisphosphonate ทันทีที่พบว่ามภาวะแคลเซียมในเลือดสูงถ้าไม่มีข้อห้าม เนื่องจากต้องใช้เวลา 2-4 วันในการตอบสนองและช่วงที่ระดับแคลเซียมในซีรัมต่ำสุดจะอยู่ในช่วง 4-7 วันหลังให้ยา สำหรับยา zoledronate มีข้อดีคือออกฤทธิ์เร็วกว่าและบริหารยาได้ง่ายกว่า ในขณะที่ยา pamidronate ราคาถูกกว่าและมีผลข้างเคียงต่อไตน้อยกว่า จาก randomized clinical trial เปรียบเทียบระหว่างยาสองตัวนี้ พบว่ายา zoledronate มีประสิทธิภาพสูงกว่า pamidronate^[51] แต่ผลต่างของแคลเซียมต่างกันน้อยมากจนอาจไม่มีความสำคัญทางคลินิก

ยา corticosteroids สามารถรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาได้ และยังช่วยควบคุมการดูดซึมแคลเซียมจากลำไส้เล็ก ยับยั้งการสลายของกระดูกได้ในระดับหนึ่ง สำหรับภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ที่สงสัยเกิดจากโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา หรือ lymphoproliferative disorders แต่ยังไม่ได้ยืนยันการวินิจฉัย ขนาดที่แนะนำให้ใช้ คือ corticosteroids ในขนาดเทียบเท่ากับ prednisolone 50-100 mg/d ในกรณีที่ทราบการวินิจฉัยว่ามีสาเหตุจากโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาอยู่แล้ว แนะนำให้เป็น dexamethasone ขนาดสูง โดยให้ขนาด 40 mg/d เพื่อเป็นการรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาด้วย ข้อดีของการให้ dexamethasone ขนาดสูงคือ ทำให้การทำงานของไตดีขึ้น จนสามารถให้ยา bisphosphonate ได้ปลอดภัยมากขึ้นและขับแคลเซียมออกทางไตได้มากขึ้น

การให้ยา calcitonin เสริม ควรพิจารณาเฉพาะในรายที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในสภาวะวิกฤต คือ มีอาการอันเกิดจากการที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง หรือ ระดับแคลเซียมในเลือดสูงอย่างรุนแรง คือมากกว่า 14 mg/dl เนื่องจากสามารถลดระดับแคลเซียมในซีรัมลงได้อย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับยาอื่น โดยมักจะตอบสนองสูงสุดใน 12 - 24 ชั่วโมง แต่ข้อเสียคือ ลดระดับแคลเซียมได้น้อย (ประมาณ 1.0 mg/dl) อีกทั้งตอบสนองเพียงชั่วคราวและระยะสั้น^[62] โดยขนาดของ calcitonin ที่แนะนำคือ 4-8 unit/kg ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังทุกๆ 12 ชั่วโมงรวมทั้งสิ้น 4 ครั้ง

ในกรณีที่มีการเสื่อมสภาพของไต จะทำให้มีข้อจำกัดในการให้สารน้ำทดแทน หรือ bisphosphonate การทำ dialysis ด้วย dialysate ที่มีแคลเซียมปริมาณน้อยหรือไม่มี ก็เป็นทางเลือกในการรักษาที่เหมาะสม แต่ยังไม่มีความแนะนำชัดเจนถึงข้อบ่งชี้ในการตัดสินใจเริ่มทำ

การรักษาภาวะแทรกซ้อนทางไต

ภาวะแทรกซ้อนทางไต พบได้ประมาณร้อยละ 20-50 ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ พบว่าร้อยละ 20 ของผู้ป่วยจะมีระดับ creatinine ในซีรัมสูงเกิน 2.0 mg/dl และจำเป็นต้องได้รับการ dialysis ประมาณร้อยละ 2-10^[64-66] ภาวะแทรกซ้อนทางไตมีความสำคัญเนื่องจากทำให้เกิด morbidity ขึ้น รวมถึงเป็นประเด็นที่มีผลต่อการตัดสินใจให้การรักษาหลายอย่าง จึงควรรีบให้การวินิจฉัยและให้การรักษาทันท่วงทีที่สุด

โอกาสที่สมรรถภาพของไตจะฟื้นกลับ อยู่ระหว่างร้อยละ 20–60^[65] อัตราการทำงานของไตที่ดีขึ้น จะขึ้นกับระดับของ light-chain nephropathy ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในซีรัมต่ำกว่า 4 mg/dl การทำงานของไตสามารถกลับมาเป็นปกติ แต่ถ้าผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในซีรัมสูงเกินกว่า 4 mg/dl โอกาสที่ไตจะกลับมาทำงานได้น้อยกว่า ร้อยละ 10^[67] จากการศึกษาของ Blade และคณะ^[68] พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการฟื้นหน้าที่การทำงานของไต ได้แก่

- ระดับ creatinine ในซีรัมต่ำกว่า 4 mg/dl
- การวัดระดับโปรตีนที่ขับออกทางปัสสาวะที่เก็บตลอด 24 ชั่วโมงต่ำกว่า 1 g/24 hr
- ระดับแคลเซียมในซีรัมสูงเกินกว่า 11.5 mg/dl

สาเหตุ ที่สำคัญที่สุด คือการเกิด cast nephropathy^[64] โดย immunoglobulin light chains ที่ถูกกรองออกมา จะจับกับTamm–Horsfall protein เกิดเป็น casts อุดตันท่อหน่วยไตทำให้เกิดภาวะไตวาย ผู้ป่วยที่มีการขับของ monoclonal immunoglobulin light chain ในปัสสาวะสูงมักเกิดภาวะไตวายบ่อยกว่า การลด light chain ที่กรองผ่านไตได้เร็วก็จะสามารถรักษาการทำงานของไตได้ ซึ่งหมายถึงจะเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตรอดด้วย^[64,69] สาเหตุอื่นที่กระตุ้นให้อาการไตวายเป็นมากขึ้นได้แก่การขาดปริมาณน้ำในร่างกาย ระดับแคลเซียมในเลือดสูง การได้รับ contrast material, non-steroidal anti-inflammatory drugs และ angiotensin converting enzyme inhibitors จึงควรเฝ้าระวังและให้การรักษาก่อนมีข้อบ่งชี้ให้เร็วที่สุด

การตัดชิ้นเนื้อไต ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพิจิโกลมาชัดเจนและปริมาณโปรตีนรั่วทางปัสสาวะสามารถอธิบายได้จาก light chain เป็นหลัก ไม่มีความจำเป็นในการตัดชิ้นเนื้อไตเพื่อการวินิจฉัย ไม่ว่าผู้ป่วยจะมีการเสื่อมสภาพของไตหรือไม่

ในรายที่อาการหลักเป็นโรค nephrotic syndrome ไม่ว่าจะมีการเสื่อมสภาพของไตหรือไม่ การวินิจฉัยอื่นที่เป็นไปได้อันดับแรกได้แก่ ภาวะ systemic amyloidosis และรองลงมา คือ light chain deposition disease(LCDD) ในผู้ป่วยเหล่านี้ควรหาหลักฐานอื่นของ amyloidosis โดยการดูไขมันชั้นใต้ผิวหนังมาตรวจ และถ้าไม่พบอาจทำการตัดชิ้นเนื้อจาก ช่องทวารหนัก (rectum) ต่อ ในกรณีที่ไม่พบ amyloid ในทั้ง 2 ตำแหน่ง จึงควรทำการตัดชิ้นเนื้อไต เพื่อหาภาวะ amyloidosis, LCDD หรือ unrelated glomerulopathy เช่น glomerulonephritis^[64]

การรักษาภาวะไตวาย

การรักษาแบบประคับประคอง ^(64,65,70)

ได้แก่ การให้สารน้ำที่เพียงพอ เป็นหัวใจที่สำคัญที่สุดของการรักษา ควรทำในผู้ป่วยทุกรายที่สามารถทำได้ ร่วมกับการให้การรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพิจิโกลมาด้วยยาที่ไม่ขับผ่านทางไต

การรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (ดูรายละเอียดในหัวข้อภาวะแคลเซียมในเลือดสูง) ข้อควรระวังเพิ่มเติม คือ ควรเลี่ยงยา bisphosphonates ไว้ก่อนจนกว่าการทำงานของไตดีขึ้น และถ้าหลีกเลี่ยงได้ให้เลี่ยงการใช้ furosemide ในการรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูง เนื่องจากจะเพิ่มความเป็นกรดใน tubule ส่งเสริมการเกิด casts

การฟอกเลือด

การทำ plasma exchange สามารถกำจัด light chains ที่มีพิษต่อไตออกได้ประมาณร้อยละ 30 อย่างรวดเร็วจึงเป็นการรักษาหลักในสมัยก่อน^[71-72] ผลการศึกษาต่อมาไม่พบประโยชน์ชัดเจน^[73] แต่มีความไม่สมบูรณ์ของการศึกษาหลายจุดทำให้ยังไม่เป็นที่สรุปในปัจจุบัน การเพิ่มความสามารถในการกำจัด free light chain ด้วย protein-leaking dialyzer ได้รับการศึกษาอย่างมากและอาจสามารถกรอง free light chain ออกได้ถึงร้อยละ 90 ในช่วง 3 สัปดาห์ มีผลเบื้องต้นทางคลินิที่น่าพอใจ^[74-75] ควรรอผลการศึกษาที่ใหญ่ขึ้น

การรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

Conventional chemotherapy

ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาที่มีไตวาย ผู้เชี่ยวชาญบางรายแนะนำว่าควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาสูตร melphalan ร่วมกับ prednisolone ไว้ก่อน เนื่องจากการปรับลดขนาดยา melphalan อาจทำให้ผลการตอบสนองลดลง^[65] ควรใช้สูตรที่ให้การตอบสนองเร็วกว่า คือ สูตรยาที่มียา dexamethasone ขนาดสูงเป็นฐาน อาจพิจารณาให้เป็น VAD หรือ VAMP (methylprednisolone ในขนาดสูง)^[76] ในกรณีที่ไม่สามารถรับ VAD ได้ อาจพิจารณาใช้ pulse cyclophosphamide-dexamethasone (cyclophosphamide ขนาด 800–1000 mg ทุก 3 สัปดาห์)^[65] ซึ่งอาจทำให้เกิด granulocytopenia ชั่วคราวได้บ้าง ทั้งหมดนี้สามารถทำให้การทำงานของไตกลับมาได้ปานกลาง ค่ามัธยฐานของเวลาที่หน้าที่ของไตจะฟื้นเท่ากับ 1–2 เดือน^[68-69]

Novel agents

- Thalidomide

Thalidomide เป็นยาต้านประทุษร้ายที่จับทางไตน้อยมาก ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย เกสซ์ซัลศาสตร์ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ^[74] แต่มีข้อจำกัดในแง่ประสิทธิภาพ จากข้อมูลที่น่ามาแนะนำว่า thalidomide เป็นยาที่เหมาะสมในการนำมาใช้^[78] พบว่าผลข้างเคียงไม่ต่างจากในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ แต่เร็วขึ้นมีรายงานว่าพบโรคเส้นประสาทส่วนปลายอย่างรุนแรง ท้องผูก ภาวะง่วงงุน(lethargy) และหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ ได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยที่ระดับ creatinine ในซีรัมมากกว่าหรือเท่ากับ 3 mg/dl^[79] และอาจมีความสัมพันธ์กับระดับโปรตีนซีรัมสูงอย่างรุนแรงในผู้ป่วยที่มีไตวาย^[80] หรืออาจทำให้ภาวะพิษต่อไตที่เกิดจากยา aminoglycoside มีมากขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา^[81] จึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

-Bortezomib

เกสซ์ซัลศาสตร์ของยา bortezomib ไม่มีความเกี่ยวข้องกับ renal clearance และการทำงานของไตที่ลดลงไม่มีผลต่อบortezomib ดังนั้นไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยา ยกเว้นในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis จำเป็นต้องให้ซ้ำ จึงควรให้ bortezomib หลังจากทำ dialysis แล้ว^[82-83]

Bortezomib เป็นยาที่มีการใช้และศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมาที่มีภาวะไตวายมากที่สุด พบว่ามีอัตราการตอบสนองร้อยละ 25-30 เท่ากับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ โดยที่ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน^[84-85] การทำงานของไตกลับมาเป็นปกติอย่างรวดเร็วใน 1-2 รอบแรก^[84-88] การใช้ยา bortezomib ร่วมกับยา dexamethasone ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายทำให้การทำงานของไตกลับมาเป็นปกติถึงร้อยละ 40 โดยใช้ระยะเวลาในการตอบสนองเพียง 17 วัน^[89] ผู้ป่วยร้อยละ 50 มีระดับ creatinine ในซีรัมลดลงมาร้อยละ 50 ทำให้ bortezomib เป็นยาที่มีข้อมูลว่ามีความปลอดภัยและประสิทธิภาพอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง แต่พบว่าผู้ป่วยที่มี glomerular filtration rate ต่ำกว่า 10 ml/min มีแนวโน้มว่าการทำงานของไตจะไม่กลับคืน^[90] ดังนั้นการรักษาจึงควรเริ่มต้นยาให้เร็วที่สุดก่อนที่การทำงานของไตจะแย่ลง อาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในซีรัมมากกว่า 2 mg/dl ทุกสัปดาห์เมื่อแรกวินิจฉัย^[64] แต่ยังไม่สามารถสรุปเป็นข้อแนะนำได้เนื่องจากยังไม่มียาข้อมูลขนาดใหญ่รองรับ

-Lenalidomide

Lenalidomide เป็นยาที่มีประสิทธิภาพแต่ถูกกำกวดทางไตเป็นหลัก^[91] ดังนั้นจึงมีข้อจำกัดในการใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในซีรัมสูงเกินกว่า 2.5 mg/dl มีข้อมูลจากบางการศึกษาสามารถใช้ lenalidomide ได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติไม่มากเช่นระดับ creatinine ซีรัมต่ำกว่า 2.5 mg/dl แต่พบว่าถ้าการทำงานของไตผิดปกติมากขึ้นจะพบมีการยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดในระดับ 3-4 มากขึ้น^[92-93] มีคำแนะนำในการปรับลดขนาดยาไว้แล้ว^[94] แต่ยังไม่

ข้อมูลทางคลินิกของรับจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine clearance ต่ำกว่า 50 ml/min หรือ ระดับ creatinine ในซีรัมสูงกว่า 2.5 mg/dl

High-dose therapy with autologous stem cell transplantation

ในผู้ป่วยที่มีการเสื่อมสภาพของไต มีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดค่อนข้างจำกัด เนื่องจากพบผลข้างเคียงเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของภาวะไตวายที่มากขึ้น^[95-96] พบว่าอัตราการตายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพิ่มขึ้นและ overall survival สั้นกว่าในผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในซีรัมสูงกว่า 2 mg/dl^[97] นอกจากนี้ platelet engraftment ช้ากว่าอย่างมีนัยสำคัญ รายงานการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดด้วย melphalan ขนาด 200 หรือ 140 mg/m²^[98] พบการเสียชีวิตร้อยละ 6 จาก nonhematologic toxicity โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ต้องทำ dialysis สมมติเสมอที่ได้รับ melphalan ขนาด 200 mg/m² สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียอย่างรุนแรง atrial arrhythmias และ encephalopathy ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจึงแนะนำให้ใช้เพียง melphalan ขนาด 140 mg/m² และเนื่องจากปัจจุบันเรามีทางเลือกในการรักษามากขึ้น การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย จึงควรจำกัดไว้เฉพาะในผู้ป่วยที่จำเป็น มีสภาพร่างกายแข็งแรงและโรคตอบสนองต่อการรักษาเท่านั้น การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคมัยอีโลมาที่มีสภาวะไตบกพร่อง^[99] ได้สรุปไว้ใน รูปภาพที่ 6

รูปภาพที่ 6 การปรับขนาดยารักษาโรคมัยอีโลมาในผู้ป่วยภาวะไตบกพร่อง (Renal insufficiency)

- Melphalan

Glomerular filtration rate	ขนาดยา
≥ 50 ml/min	100%
10-50 ml/min	75%
<10 ml/min	50%

- Bortezomib: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ยกเว้นกรณีผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis ควรได้รับยาเพิ่มขึ้นหรือให้ยา bortezomib หลังจากการทำ dialysis
- Thalidomide: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ถ้าระดับ creatinine ในซีรัมน้อยกว่า 3 mg/dl
- Lenalidomide: ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ถ้าระดับ creatinine ในซีรัมน้อยกว่า 2.5 mg/dl หรือ creatinine clearance มากกว่า 50 ml/min
- Bisphosphonate: Zoledronic acid

Glomerular filtration rate	ขนาดยา
> 60 ml/min	4.0 mg (5.0 ml)
50-60 ml/min	3.5 mg (4.4 ml)
40-49 ml/min	3.3 mg (4.1 ml)
30-39 ml/min	3.0 mg (3.8 ml)
< 30 ml/min	งดให้

- Pamidronate :ทางผู้ผลิตแนะนำให้ยา pamidronate 90 mg หยอดเข้าหลอดเลือดดำใน 4 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยมัยอีโลมาทุกราย ไม่มีข้อมูลสนับสนุนสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในซีรัมเกิน 3.0 mg/dl งดยาเมื่อ creatinine clearance ต่ำกว่า 30 ml/min

บทที่ 7: แนวทางการจัดการภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับระดับเลือด และ แนวทางการรักษาอาการปวด

การรักษาภาวะโลหิตจาง^[100]

Erythropoietin

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมามากกว่า 2 ใน 3 จะมีภาวะโลหิตจางมากขึ้นระหว่างการรักษา ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากโรคเอง จากภาวะไตวาย จากผลของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ หรือจากภาวะทุโภชนาการของผู้ป่วย จึงมีการนำยา erythropoietin มาใช้รักษาผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ที่มีไตวาย พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าฮีโมโกลบินต่ำกว่า 10 g/dl โรคอยู่ในระยะคงตัว (stable disease) การให้ erythropoietin นาน 4-6 สัปดาห์ สามารถเพิ่มค่าฮีโมโกลบินได้มากกว่า 2 g/dl ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเหล่านี้มักตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีต่อการรักษาด้วย erythropoietin ได้แก่ ระดับ erythropoietin ในซีรัมมากกว่า 200 units/ml การได้รับเลือดมากกว่า 3 units ภายในเวลา 3 เดือน และมีเกล็ดเลือดต่ำ

การให้ยา erythropoietin ใน ผู้ป่วย โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ ควรเริ่มหลังประเมินแล้วว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและมีอาการเนื่องจากภาวะโลหิตจางขณะได้รับการรักษาและควรวัดระดับ serum erythropoietin ก่อนเริ่มการรักษา

ขนาดยา erythropoietin ที่ใช้คือ 30,000 หรือ 40,000 units ฉีดใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง หรือ 10,000 units ฉีดใต้ผิวหนัง 3 ครั้ง ต่อ สัปดาห์

ประเมินผลการรักษาหลังจากเริ่มยา 4 สัปดาห์ ควรมีการเพิ่มของค่าฮีโมโกลบิน 1 g/dl ในกรณีที่ไม่มีตอบสนองต่อการรักษาให้ปรับเพิ่มขนาดยา erythropoietin เป็น 60,000 units สัปดาห์ละครั้งหรือ 300 unit/kg 3ครั้งต่อสัปดาห์

หยุดยา erythropoietin เมื่อค่าฮีโมโกลบินสูงเกิน 12 g/dl หรือไม่สามารถเพิ่มค่าฮีโมโกลบินได้เกิน 1 g/dl ภายในเวลา 8-9 สัปดาห์หลังเริ่มยา

ควรประเมินสถานภาพของธาตุเหล็ก และให้การรักษาระดับธาตุเหล็ก ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วย erythropoietin

ยา erythropoietin เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ควรประเมินความเสี่ยงของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยแต่ละรายก่อนเริ่มให้ยา

การป้องกันการติดเชื้อ^[101]

พิจารณาให้ยา intravenous immunoglobulin ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อซ้ำอย่างรุนแรงจนอาจเสียชีวิต โดยเฉพาะผู้ป่วย โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา ที่อยู่ในระยะ plateau phase การให้ intravenous immunoglobulin ในขนาด 0.4 g/kg สามารถลดอัตราการติดเชื้อได้

ควรพิจารณาฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ pneumococcus และเชื้อไข้หวัดใหญ่ (influenza) แต่ประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อจากการได้รับวัคซีนอาจจะต่ำ เนื่องจากระดับแอนติบอดีเพิ่มขึ้นไม่เพียงพอในผู้ป่วยส่วนใหญ่ โดยพิจารณาให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ ปีละครั้งและ pneumococcal vaccine ให้ซ้ำอีกครั้ง ที่ 5ปี หลังจากได้วัคซีนครั้งแรก

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย dexamethasone ในขนาดสูง ควรให้ยาป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* และ herpes virus

ควรให้ยาป้องกันการติดเชื้อ herpes zoster ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา bortezomib

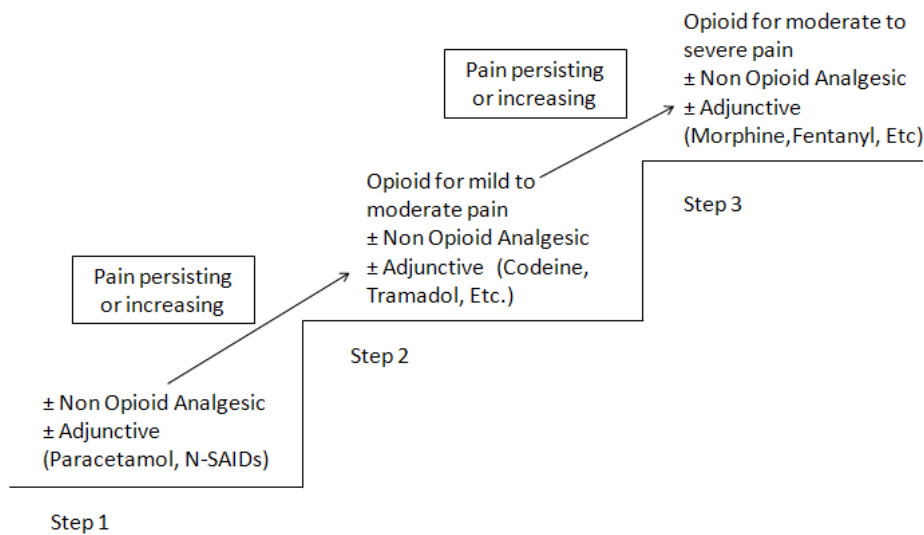
ขนาดยา trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX) ที่ให้เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* คือ single หรือ double strength dose วันละครั้งหรือ double strength dose 3 วัน ต่อสัปดาห์

ขนาดยา acyclovir เพื่อป้องกันการติดเชื้อ herpes ให้ยา acyclovir ขนาด 800 mg รับประทานวันละ 2 เวลา หรือ valcyclovir ขนาด 500 mg รับประทานวันละ 2 เวลาหรือ 3 เวลา ก็ได้

การระงับอาการปวด

อาการปวดจากภาวะแทรกซ้อนทางกระดูกเป็นอาการน่าที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นส่วนสำคัญในการควบคุมอาการปวด ส่วนการพิจารณาให้ยาจะระงับปวดจะยึดตาม “analgesic ladder” ซึ่งเป็นหลักปฏิบัติขององค์การอนามัยโลก ซึ่งแสดงในรูปภาพที่ 7

รูปภาพที่ 7 แผนภาพการเลือกให้ยาแก้ปวดตามหลักปฏิบัติขององค์การอนามัยโลก



Reference www.ganfyd.org/index.php?title=Analgesic_ladder

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาแก้ปวดในกลุ่มNSAID เนื่องจากผลข้างเคียงต่อการทำงานของไต อาจพิจารณาการฉายแสงเฉพาะที่ในขนาดต่ำ (10-30Gy) เพื่อควบคุมอาการปวดร่วมกับการให้ยา และปรึกษา แพทย์ศัลยกรรมกระดูก เพื่อให้การรักษาร่วมกันในการควบคุมอาการปวดที่เกิดจากกระดูกท่อนยาวหัก การไม่มีเสถียรภาพของลำกระดูกสันหลัง หรือ กระดูกสันหลังหัก^[102]

การป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันร่วมกับการใช้ยา Thalidomide และ Lenalidomide

(ข้อมูลเปรียบเทียบการป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับยา thalidomide ด้วยยา aspirin, warfarin, และ low molecular weight heparin (LMWH) ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา ข้อมูลปัจจุบันเป็นเพียงความเห็นของผู้เชี่ยวชาญซึ่งรวบรวมจากการศึกษาที่มีการใช้ยา thalidomide เท่านั้น)

ผู้ป่วยที่ได้รับยา thalidomide หรือ lenalidomide เพียงอย่างเดียวไม่แนะนำให้เริ่มการรักษาเพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thromboprophylaxis) เนื่องจากโอกาสเกิดน้อยกว่าร้อยละ 5

ผู้ป่วย โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา ซึ่งไม่เคยได้รับการรักษาและได้รับการยา thalidomide ร่วมกับ dexamethasone หรือ doxorubicin หรือ ยาเคมีบำบัดหลายตัวร่วมกัน ควรพิจารณาให้ การป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (venous thromboembolism) โดยให้ยา warfarin เติมขนาดเพื่อให้ได้ระดับ international normalized ratio (INR) 2-3 หรือ ฉีดยา LMWH (enoxaparin 40 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละครั้ง)

การให้ยา warfarin ขนาดต่ำๆ หรือยา aspirin อาจไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการลดโอกาสเกิดลิ่มเลือดอุดตัน พิจารณาให้ยา aspirin เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ ที่ได้รับยา lenalidomide ร่วมกับ dexamethasone ขนาดต่ำหรือ melphalan หรือ doxorubicin โดยให้ aspirin ในขนาด 60-160 mg ต่อเดือนและอาจพิจารณาให้ LMWH หรือให้ยา warfarin เติมขนาด ในผู้ป่วยที่ได้ยา lenalidomide ร่วมกับยา dexamethasone ขนาดสูง

ผู้ป่วย โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา กลุ่ม relapsed/refractory มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน ร้อยละ 2-15 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ ดังนั้นการใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด จึงควรพิจารณา เฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงสูงเท่านั้น (ตารางที่ 13)

ระยะเวลาการให้ ยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน พิจารณาจากระยะเวลาในการรักษา โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาว ชนิดมัยอีโลมา เนื่องจากมีผู้ป่วยส่วนมาก เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ภายใน 6 เดือนแรกของการรักษาและเกือบทุกรายจะ เกิดภายใน 12 เดือนหลังเริ่มการรักษา ดังนั้นอาจพิจารณาให้ยาป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเป็นเวลา 4-6 เดือน การให้ ยานานกว่านี้ พิจารณาจากความเสี่ยงของผู้ป่วยและการรักษานั้นต่อเนื่องการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน

ผู้ป่วยที่เกิดลิ่มเลือดอุดตันไม่ว่าจะเป็นชนิด deep vein thrombosis หรือ pulmonary embolism ควรหยุดยา thalidomideชั่วคราว ทานยากันเลือดแข็งตัวจนได้ระดับการต้านการแข็งตัวของเลือด และให้ยากันเลือดแข็งตัวชนิด warfarin หรือ LMWH ตลอดระยะเวลาของการได้รับยา thalidomide โดยการพิจารณาให้ยาป้องกัน^[103] สามารถสรุปได้ ดังตารางที่ 13

ตารางที่ 13 การประเมินความเสี่ยงการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโบลมาที่ได้รับการรักษาด้วยยา thalidomide หรือ lenalidomide

ปัจจัยเสี่ยง	การรักษา
ปัจจัยเสี่ยงส่วนตัว โรคอ้วน* เคยเป็น venous thromboembolism มาก่อน ใส่ central venous catheter หรือ pacemaker	ถ้าไม่มีปัจจัยเสี่ยง หรือมีปัจจัยเสี่ยงเพียงหนึ่งปัจจัย ให้ยา aspirin ขนาด 81-325 mg วันละครั้ง
โรคที่เกิดร่วม โรคหัวใจ โรคไตเรื้อรัง โรคเบาหวาน การติดเชื้อมีเย็บแผล การไม่เคลื่อนไหว	ถ้ามีปัจจัยเสี่ยงสองปัจจัยหรือมากกว่า ให้ LMWH (หรือที่เทียบเท่ากับยา enoxaparin 40 mg วันละครั้ง) ให้ยา warfarin เต็มขนาด (เป้าหมายของ INR ที่ 2-3)
การผ่าตัด การผ่าตัดทั่วไป การได้รับยาาระงับความรู้สึกชนิดใดชนิดหนึ่ง การได้รับบาดเจ็บ	
ยาที่ได้รับ ยา erythropoietin ยาแก้ปวดแข็งตัว	
ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโบลมา การวินิจฉัย ภาวะ hyperviscosity	
การรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโบลมา ยา dexamethasone ขนาดสูง** ยา doxorubicin ยาเคมีบำบัดหลายขนาน	ให้ LMWH (หรือที่เทียบเท่ากับยา enoxaparin 40 mg วันละครั้ง) ให้ยา warfarin เต็มขนาด (เป้าหมายของ INR ที่ 2-3)

INR=international normalised ratio; LMWH=low-molecular-weight heparin.

*โรคอ้วนหมายถึงการที่มี body mass index มากกว่าหรือเท่ากับ 30 kg/m² ** มากกว่า 480 mgต่อเดือน

เอกสารอ้างอิง

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Multiple Myeloma v.1.2011. Jul 27, 2010 [cited Aug 5, 2010]; Available from: www.nccn.org
2. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78:21-33.
3. Siritanaratkul N, Mongkonsitrakul W, Ungkanon A, Na Nakorn T and Thai myeloma working group. The Observational Study of 1,438 Multiple Myeloma Patients in Thailand. [Data in file]
4. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121:749-57.
5. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia 2009;23:3-9.
6. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med 2007;356:2582-90.
7. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Grogan TM, Harris NL, Coupland RW. Plasma cell neoplasms In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. editor WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008
8. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment and survival. Cancer 1975;36:842-854
9. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412-20.
10. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 1996;335:91-97.
11. Lahuerta JJ, Mateos MV, Martinez-Lopez J, et al. Influence of pre and posttransplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival. J Clin Oncol 2008;26:5775-5782.
12. Kumar SK, Dingli D, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Impact of pretransplant therapy in patients with newly diagnosed myeloma undergoing autologous SCT. Bone Marrow Transplant 2008; 41:1013-1019.
13. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa AM, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. Haematologica. 2006;91:1498-505.
14. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, Marit G, Caillot D, Mohty MMM et al. VELCADE/Dexamethasone (Vel/D) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): updated results of the IFM 2005/01 trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007;110:450.
15. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. Blood 2005;106:35-39.
16. Rajkumar SV, Blood E, Vesole DH, Fonseca R, Greipp PR. Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2006;24:431-436.
17. Mellquist UH, Lenhoff S, Johnsen H, et al. Cyclophosphamide plus dexamethasone is an efficient initial treatment before high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of a randomized comparison with vincristine, doxorubicin, and dexamethasone. Cancer 2008;112:129
18. Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase III multicenter randomized trial. Cancer. 2006;106:848
19. Harousseau J, Mathiot C, Attal M, et al. VELCADE/Dexamethasone (vel/D) versus VAD as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma (MM): updated result of the IFM 2005/01 trial. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2008;26:8505.
20. Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf IGH, et al. First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008;112:653
21. Attal M, Harousseau J, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood. 2006;108:3289

22. Spencer a, Prince HM, Roberts AW, et al. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol.* 2009;27:1788
23. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006;20:1467-73. Epub 2006 Jul 20.
24. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008;359:906
25. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, et al. Oral melphalan, prednisone and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood* 2008;112:3107
26. Rajkumar SV, Rosinol L, Hussein M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008;26:2171
27. Ludwig H, Hajek R, Tothova E, et al. Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood.* 2009;113:3435
28. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Superior complete response rate and progression-free survival after autologous transplantation with up-front velcade-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008;112:158
29. Zonder AJ, Crowley J, Hussein M, et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): result of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG trial S0232 *Blood(ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:77
30. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. Randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03) : A trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:74
31. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Melphalan-prednisone-thalidomide (MP-T) demonstrates a significant survival advantage in elderly patients ≥ 75 years with multiple myeloma compared with melphalan-prednisone (MP) in a randomized double, placebo-controlled trial, IFM 01/01. *Blood(ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:75
32. Facon T, Mary JY, Huline C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06) : a randomised trail. *Lancet* 2007;370:1209
33. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma: Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *J Amer Med Assoc.* 1969;208:1680-1685
34. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol.* 1998;16:3832-3842
35. Richardson P, Sonneveld P, Schuster M, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapse multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-2498
36. Fahdi IE, Gaddam V, Saucedo JF, Kishan CV, Vyas K, Deneke MG, et al. Bradycardia during therapy for multiple myeloma with thalidomide. *Am J Cardiol* 2004;93:1052-5.
37. Arboscello E, Bellodi A, Passalia C, Spallarossa P, Balleari E, Ponassi I, et al. Thalidomide-induced cardiotoxicity in multiple myeloma patients: An underestimated but clinically relevant issue. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2010;28:e18544.
38. Dimopoulos M, Kastritis E, Rosinol L, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 2008;22:1485
39. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica* 2007;92:546-549
40. Guidelines for the uniform reporting of clinical trials: report of the 2008 international myeloma workshop consensus panel I
41. Guideline for risk stratification in multiple myeloma: report of the 2008 international myeloma workshop consensus panel II
42. Guideline for standard investigative workup: report of the international myeloma workshop consensus panel III
43. Ludwig H, Beksac M, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M et al. Current multiple myeloma treatment strategy with novel agent: The European perspective. *The Oncologist.* 2010;15:6-25.
44. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonate in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002; 20:3719-36.
45. Roodman GD. Skeletal imaging and management of bone disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;313-9.
46. Taube T, Beneton MN, McCloskey EV, Rogers S, Greaves M, Kanis JA. Abnormal bone remodelling in patients with myelomatosis and normal biochemical indices of bone resorption. *Eur J Haematol.* 1992; 49:192-8.
47. Terpos E, Sezer O, Croucher P, Dimopoulos MA. Myeloma bone disease and proteasome inhibition therapies. *Blood.* 2007;110:1098-104.

48. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2007;24:64-72.
49. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:488-93.
50. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:593-602.
51. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma : a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer.* 2003;98:1735-44.
52. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2001;19:558-67.
53. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Aredia® pamidronate disodium for intravenous injection: Prescribing Information. 2008.
54. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 ; 376 :1989-99
55. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 :973-82
56. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single centre experience in 303 patients. *Br J Haematol.* 2006;134:620-3
57. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1047-53.
58. Durie BG. Use of bisphosphonates in multiple myeloma: IMWG response to Mayo clinic consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007;82:516-7; author reply 7-8.
59. Novince CM, Ward BB, McCauley LK. Osteonecrosis of the jaw: an update and review of recommendations. *Cells, tissues, organs.* 2009;189:275-83.
60. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(Suppl):2-12.
61. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1144-50
62. Terpos E, Cibeira MT, Blade J, Ludwig H. Management of complications in multiple myeloma. *Semin Hematol* 2009;46:176-89.
63. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.
64. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia.* 2008;22:1485-93.
65. Gertz MA. Current therapy of myeloma induced renal failure. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:833-4.
66. Blade J, Rosinol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18:635-52.
67. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990;150:1693-5.
68. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158:1889-93.
69. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol.* 2000;65:175-81.
70. Blade J, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:1231-46
71. Pozzi C, Pasquali S, Donini U, Casanova S, Banfi G, Tiraboschi G, et al. Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma: a review of 50 cases. Report of the Italian Renal Immunopathology Group. *Clin Nephrol* 1987;28:1-9.
72. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, O'Brien PC, Holley KE. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990;150:863-9.
73. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777-84.
74. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:886-95.
75. Hutchison CA, Harding S, Mead G, Goehl H, Storr M, Bradwell A, et al. Serum free-light chain removal by high cutoff hemodialysis: optimizing removal and supportive care. *Artif Organs* 2008;32:910-7.

76. Aitchison RG, Reilly IAG, Morgan AG, Russell NH. Vincristine, adriamycin and high-dose steroids in myeloma complicated by renal failure. *Br J Cancer* 1990;61:765-6.
77. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, Gika D, Matsouka C, Barmparousi D, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica*. 2007;92:546-9.
78. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Cangini D, Tacchetti P, Tura S, et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur J Haematol*. 2004;73:98-103.
79. Pineda-Roman M, Tricot G. High-dose therapy in patients with plasma cell dyscrasias and renal dysfunction. *Contrib Nephrol* 2007;153:182-94.
80. Harris E, Behrens J, Samson D, Rahemtulla A, Russell NH, Byrne JL. Use of thalidomide in patients with myeloma and renal failure may be associated with unexplained hyperkalaemia. *Br J Haematol*. 2003;122:160-1.
81. Montagut C, Bosch F, Villela L, Rosinol L, Blade J. Aminoglycoside-associated severe renal failure in patients with multiple myeloma treated with thalidomide. *Leuk Lymphoma* 2004;45:1711-2.
82. Mulkerin D, Remick S, Takimoto C, Ivy P, Karol M, Eton O. Safety, tolerability, and pharmacology of bortezomib in cancer patients with renal failure requiring dialysis: results from a prospective phase 1 study. *Blood(ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:3477
83. Mulkerin D, Remick S, Ramanathan R, Hamilton A, Takimoto C, A D, et al. A dose-escalating and pharmacologic study of bortezomib in adult cancer patients with impaired renal function. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006;24:2032
84. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, Singhal S, Alexanian R, Srkalovic G, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma: initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer* 2005;103:1195-200.
85. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia*. 2008;22:842-9.
86. Malani AK, Gupta V, Rangineni R. Bortezomib and dexamethasone in previously untreated multiple myeloma associated with renal failure and reversal of renal failure. *Acta Haematol* 2006;116:255-8.
87. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, Irwin D, Stadtmauer E, Facon T, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*. 2007;110:3557-60.
88. Rosinol L, Oriol A, Mateos MV, Sureda A, Garcia-Sanchez P, Gutierrez N, et al. Phase II PETHEMA trial of alternating bortezomib and dexamethasone as induction regimen before autologous stem-cell transplantation in younger patients with multiple myeloma: efficacy and clinical implications of tumor response kinetics. *J Clin Oncol*. 2007;25:4452-8.
89. Roussou M, Kastiris E, Migkou M, Psimenou E, Grapsa I, Matsouka C, et al. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:890-5.
90. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, Greil R, Keil F, Zojer N, et al. Recovery of renal Impairment by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone (BDD) in multiple myeloma (MM) patients with acute renal failure : results from an ongoing phase II study. *Blood(ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:3603
91. Kastiris E, Dimopoulos MA. The evolving role of lenalidomide in the treatment of hematologic malignancies. *Expert opin pharmacother* 2007;8:497-509.
92. Niesvizky R, Naib T, Christos PJ, Jayabalan D, Furst JR, Jalbrzikowski J, et al. Lenalidomide-induced myelosuppression is associated with renal dysfunction: adverse events evaluation of treatment-naive patients undergoing front-line lenalidomide and dexamethasone therapy. *Br J Haematol*. 2007;138:640-3.
93. Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, Furst JR, Naib T, Ely S, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2008;111:1101-9.
94. Chen N, Lau H, Kong L, Kumar G, Zeldis JB, Knight R, et al. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1466-75.
95. Carlson K. Melphalan 200 mg/m² with blood stem cell support as first-line myeloma therapy: impact of glomerular filtration rate on engraftment, transplantation-related toxicity and survival. *Bone marrow transplant* 2005;35:985-90.
96. Tricot G, Alberts DS, Johnson C, Roe DJ, Dorr RT, Bracy D, et al. Safety of autotransplants with high-dose melphalan in renal failure: a pharmacokinetic and toxicity study. *Clin Cancer Res*. 1996;2:947-52.
97. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar S, Leung N, et al. Impact of age and serum creatinine value on outcome after autologous blood stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Bone marrow transplant* 2007;39:605-11.
98. Badros A, Barlogie B, Siegel E, Roberts J, Langmaid C, Zangari M, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol*. 2001;114:822-9.

99. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, et al. Drug prescribing in renal failure. In: Dosing Guidelines for Adults 4th ed. Philadelphia: American College of Physicians.1999
100. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Cancer-and-chemotherapy-induced anemia v.2.2010. [cited Aug 5, 2010]; Available from: www.nccn.org
101. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Prevention and treatment of cancer-related infection v.2.2009. [cited Aug 5, 2010]; Available from: www.nccn.org
102. Francesca P, Maria TP, Sara B et al. Considerations in the treatment of multiple myeloma :A concensus statement from Italian experts. Eur J Haematol.2008;82:93-105.
103. Palumbo A. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. Leukemia. 2008;22:414–423

|