# Multiple Myeloma - Review of 100 Cases At Khon Kaen Hospital

**Supatsorn Klubchareon*, Suraphan Charoentanyarak*, Somchai Wongkhantee***

**Eakpun Karooponse****

* *Department of Internal Medicine, Khon Kaen Hospital*

** *Division of Hematology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital*

## Abstract

**Objective** To determine the clinical and laboratory features of multiple myeloma patients admitted at Khon Kaen Hospital.

**Methods** The retrospective study of 100 multiple myeloma patients admitted in the department of Internal Medicine, Khon Kaen Hospital during January 2002 – December 2007

**Results** Of the 100 patients, 5% were younger than 40 years old. The median age was 58 years. Sixty-three percents of the patients were male and 37% were female. Male to female ratio was 1.7:1. The most common features were bone pain (67%). Anemia was present initially in 94.7%, hypercalcemia(calcium level >10 mg/dL) in 60.2%, serum creatinine level of 2 mg/dL or more in 45.8% and Bence Jones proteinuria in 45%. Serum protein electrophoresis and immunoelectrophoresis showed a monoclonal protein in 90.1 %( IgG 72.7 %, IgA 10.9 %, IgM 1.8 % and light chain 5.4 %). Radiologic study reviewed abnormalities in 76.5 %( Pathological fracture 35.7%, lytic bone lesion 63.3%). The mean survival duration was 10.49 months. Patients who received Melphalan/Prednisone had median survival duration more than those who received other regimens ($p < 0.001$). Multivariate analysis revealed that age, sex, hemoglobin, platelet, calcium, creatinine, albumin, performance status, % plasma cell in bone marrow , lytic bone lesion were not the important prognostic factors.

**Conclusion**: Multiple myeloma usually occurs in patients, age 50-70 years. The most common features were anemia and bone pain. The mean survival duration was 10.49 months. Patients who received Melphalan/Prednisone had a longer median survival duration than other regimens.

***Keywords:*** *Multiple myeloma, Mortality, Incidence, Predicted factors, Survival duration*

# ประสบการณ์การรักษาผู้ป่วยโรค Multiple Myeloma 100 ราย ในโรงพยาบาลขอนแก่น

**สุภัทศร กลับเจริญ* พ.บ. สุรพันธ์ เจริญธัญรักษ์* พ.บ. สมชาย วงศ์ขันตี* พ.บ.**
**เอกพันธ์ ครุพงศ์ ** พ.บ.**
**กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น*
***สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล*

## บทคัดย่อ

**บทนำ** multiple myeloma เป็นมะเร็งของ plasma cells พบได้ประมาณ ร้อยละ 1 ของมะเร็งทั้งหมด และประมาณร้อยละ 10 ของมะเร็งทางโลหิตวิทยา มีรายงานพบ 3:100,000 คนต่อปีมักจะทำให้เกิดความผิดปกติได้หลายระบบเช่น ไต กระดูก ผิวหนัง หัวใจ ระบบประสาท และ เมตาบอลิสมอื่นๆ

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระยะเวลาการรอดชีวิตและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรค multiple myeloma ในโรงพยาบาลขอนแก่น

**วิธีการศึกษา** รวบรวมข้อมูลย้อนหลัง 5 ปีของโรงพยาบาลขอนแก่น (พ.ศ. 2545-2550) จากเวชระเบียน มีผู้ป่วยทั้งหมด 100 คน

**ผลการศึกษา** อายุส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 50-70 ปี อายุเฉลี่ย 58 ปี ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปีมีเพียงร้อยละ 5 เป็นผู้ป่วยชาย ร้อยละ 63 ผู้ป่วยหญิงร้อยละ 37 คิดเป็นอัตราส่วนชายต่อหญิงเท่ากับ 1.7: 1 อาการแสดงของผู้ป่วยพบได้บ่อยที่สุดคือ อาการปวดกระดูก ร้อยละ 67 จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบภาวะโลหิตจางร้อยละ 94.7 ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ( Ca >10 mg/dL) ร้อยละ 60.2 ไตเสื่อม (Cr > 2 mg/dL) ร้อยละ 45.8 พบ secretion M-protein ร้อยละ 90.1 เป็นชนิด IgG ร้อยละ 72.7 รองลงมาเป็น IgA ร้อยละ 10.9 และ IgM ร้อยละ 1.8 light chain (free $\kappa$ or $\lambda$ only) ร้อยละ 5.4 urine Bence-Jones protein (urine BJP) พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าเป็นบวก ร้อยละ 45 พบภาพถ่ายรังสีของกระดูกผิดปกติ ร้อยละ 76.5 โดยแบ่งเป็นกระดูกหักร้อยละ 35.7 มี lytic bone lesion ร้อยละ 63.3 mean survival duration 10.49 เดือน กลุ่มที่ได้เคมีบำบัดสูตร Melphalan/Prednisone มี median survival duration มากกว่าการรักษาแบบอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยในด้านอายุ เพศ hemoglobin, platelet, calcium, creatinine, albumin, performance status, % plasma cell ใน bone marrow, lytic bone lesion ไม่มีผลต่อการพยากรณ์โรค

**สรุป** multiple myeloma อายุส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 50-70 ปี อาการแสดงพบได้บ่อย ได้แก่ อาการปวดกระดูก ภาวะโลหิตจาง mean survival duration หลังการรักษาเท่ากับ 10.49 เดือน กลุ่มที่ได้เคมีบำบัด Melphalan/Prednisone มี median survival duration มากกว่าการรักษาแบบอื่น

***คำหลัก*** *: Multiple myeloma, ระบาดวิทยา, ปัจจัยทำนายผล, อุบัติการณ์, อัตราเสียชีวิต, ระยะเวลาการรอดชีวิต*

**บทนำ**

Multiple myeloma เป็นมะเร็งของ plasma cells เกิดจากการกระตุ้น oncogenes หรือมีความผิดปกติในการควบคุม cytokines และ cytokine receptor genes หรือการขาดหายของ tumor suppressor gene[1] myeloma cell เป็นเซลล์ซึ่งแบ่งตัวช้าโดยมี interleukin-6 (IL-6) เป็นสารกระตุ้น[2] ให้เซลล์แบ่งตัวทำให้มีการทำลายกระดูกและกดการทำงานของเซลล์ปกติ ในไขกระดูกมีการสร้าง monoclonal immunoglobulin(M-protein) ซึ่งตรวจพบในซีรั่ม และ light-chain ซึ่งถูกขับออกมาในปัสสาวะเรียก Bence-Jones protein[3]

Multiple myeloma มักจะทำให้เกิดความผิดปกติได้หลายระบบซึ่งเป็นปัญหาแก่แพทย์สาขาต่าง ๆ เช่น ไต กระดูก ผิวหนัง หัวใจ ระบบประสาท และเมตาบอลิสมอื่น ๆ

แนวทางการวินิจฉัย ผู้ป่วยที่มีอาการปวดกระดูก เลือดจาง การทำงานของไตผิดปกติ ควรคิดถึง multiple myeloma การวินิจฉัยโรคต้องประกอบด้วยการตรวจพบ plasma cells ในไขกระดูกมากกว่า ร้อยละ 10 หรือมี plasmacytoma ร่วมกับ 1. พบ M-protein ในซีรั่ม 2. พบ M-protein ในปัสสาวะ 3. พบ Lytic bone lesions

ภาวะที่ต้องแยกจาก multiple myeloma ได้แก่ monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) [4], smoldering multiple myeloma (SMM) [5], primary systemic amyloidosis (AL) [6], lymphoma, metastatic carcinoma และ hyperparathyroidism เป็นต้น

Multiple myeloma พบได้ประมาณ ร้อยละ1 ของมะเร็งทั้งหมดและประมาณร้อยละ 10 ของมะเร็งทางโลหิตวิทยา[7] มีอุบัติการณ์ 3:100,000คน ต่อปี [8-9] โรคนี้มีอุบัติการณ์สูงขึ้นในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีอายุ 60-70 ปี มีรายงานที่พบในเด็กเช่นกันแต่น้อยมาก ในเรื่องของเพศส่วนใหญ่พบเพศชายมากกว่าหญิงเล็กน้อย คือ 1.1-1.5:1 [10-12] ในด้านเชื้อชาติ พบในคนผิวดำมากกว่าคนผิวขาวประมาณ 2.2:1 [13]

ในต่างประเทศมีการศึกษาในปี คศ.1985-1998 ของ Robert A. Kyle และคณะ ที่ Mayo Clinic[14] การศึกษาผู้ป่วย multiple myeloma จำนวน 1027 คน ที่โรงพยาบาล Mayo Clinic ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยประมาณ 66 ปี อาการแสดงที่พบมากที่สุดคือ anemia ร้อยละ73 , hypercalcemia ร้อยละ13 และ renal insufficiency (Cr > 2) ร้อยละ19 มีความผิดปกติทางภาพถ่ายรังสี ร้อยละ 79 ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคคือ อายุ, plasma cell labeling index, ระดับเกร็ดเลือดต่ำ, albumin และ ระดับของ creatinine

มีการศึกษาลักษณะทางคลินิกของ multiple myeloma โดย นพ.วัลลภ ศานติธรรม และ นพ.วิชัย ประยูรวิวัฒน์ ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า[15] ในปีพ.ศ. 2536-2539 จำนวน 74 คน ผลการศึกษา : ผู้ป่วยร้อยละ 97 มีอายุมากกว่า 40 ปีและเป็นชายร้อยละ 50 อาการและอาการแสดงที่พบบ่อยคือปวดกระดูกร้อยละ 60, โลหิตจางร้อยละ 92, renal insufficiency ร้อยละ 88,Bence Jones proteinuria ร้อยละ 36, skeletal roentgenographic ผิดปกติร้อยละ 58, serum immunoelectrophoresis พบ monoclonal gammopathy ร้อยละ 40 ซึ่งเป็น IgG ร้อยละ 60 IgA ร้อยละ 21, IgD ร้อยละ 3, เป็น light chain ร้อยละ16 สัดส่วน $\kappa$ ต่อ $\lambda$ = 5.1:2.1 สาเหตุการตายที่พบบ่อยที่สุดคือการติดเชื้อ ระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยเท่ากับ 20.23 เดือน

เนื่องจากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลลักษณะทางคลินิกของโรค multiple myeloma การศึกษานี้จึงทำเพื่อหาลักษณะทางคลินิกของโรค multiple myeloma ในโรงพยาบาลขอนแก่น และ เพื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลลักษณะทางคลินิกของโรค multiple myeloma ของทั้งในประเทศและต่างประเทศ

**วัตถุประสงค์**

1. เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกของโรค multiple myeloma
2. เพื่อศึกษาผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของโรค multiple myeloma
3. เพื่อศึกษาระยะเวลาการรอดชีวิตและพยากรณ์โรคของโรค multiple myeloma

**วิธีการศึกษา**

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive retrospective study)โดยวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยmultiple myeloma ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลขอนแก่นตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2545 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2550โดยใช้รหัส international classification of disease (ICD10) สื่อค้นด้วย principle disease และ co-morbid condition จากเวชระเบียนผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15ปีขึ้นไป การเก็บข้อมูลโดยใช้แบบฟอร์มในการเก็บข้อมูลตัวแปรต่างๆและปัจจัยทางคลินิกที่มีผลกับการเสียชีวิตของผู้ป่วย และแปลงไปสู่ไฟล์ SPSS เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติอีกที่หนึ่ง การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS (Version 15)โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา(descriptive statistic) เป็นร้อยละสำหรับตัวแปรที่เป็นสัดส่วน mean, median และ SD สำหรับข้อมูลที่เป็นค่าต่อเนื่อง คำนวณข้อมูลอัตราการรอดชีวิตโดยใช้ Kaplan-Meier survival estimate ใช้ log rank test สำหรับข้อมูลเปรียบเทียบการรักษา ใช้ Cox-model สำหรับข้อมูลหลายตัวแปร

**ผลการศึกษา**

**ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย multiple myeloma**

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วย multiple myeloma ในโรงพยาบาลขอนแก่นตั้งแต่ วันที่ 1 มกราคม 2545 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2550 พบว่าอายุผู้ป่วยอยู่ในช่วงอายุ 32-80 ปี อายุส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 50-70ปี อายุเฉลี่ย 58 ปี ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปีมีเพียงร้อยละ 5 และอายุ 70 ปีขึ้นไปมีร้อยละ 17 (ตารางที่ 1) ในผู้ป่วยทั้ง 100 คนที่ทำการศึกษาเป็น ผู้ป่วยชายร้อยละ 63 ผู้ป่วยหญิงร้อยละ 37 คิดเป็นอัตราส่วน ชายต่อหญิง เท่ากับ 1.7 : 1 ผู้ป่วยที่ทำการศึกษาส่วนใหญ่ประกอบอาชีพเกษตรกรและว่างงาน ไม่ได้ประกอบอาชีพ ระดับการศึกษา ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดจบการศึกษาระดับต่ำกว่าชั้นมัธยมศึกษา

**ตารางที่ 1** ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย multiple myeloma

| Factor | % of Patients |
|---|---|
| อายุ | |
| <40 | 5 |
| 40-49 | 16 |
| 50-59 | 32 |
| 60-69 | 30 |
| 70-79 | 16 |
| > 80 | 1 |
| Median | 58 ปี |
| Range | 32-80 ปี |
| เพศ | |
| Male | 63 |
| Female | 37 |
| อาชีพ | |
| รับราชการ | 2 |
| เกษตรกร | 40 |
| ธุรกิจส่วนตัว | 1 |
| พ่อบ้านหรือแม่บ้าน | 11 |
| ว่างงาน | 39 |
| อื่นๆ | 7 |
| ระดับการศึกษา | |
| ต่ำกว่ามัธยมศึกษา | 97 |
| มัธยมศึกษา | 2 |
| ปริญญา | 1 |

**การวินิจฉัย และระดับขั้นความรุนแรงของโรค**

การวินิจฉัยโรค ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น multiple myeloma ร้อยละ 98 ตาม diagnosis criteria และร้อยละ 2 ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น plasmacytoma

ในผู้ป่วยที่เป็น multiple myeloma จำนวน 98 คน ได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น stage ต่างๆตาม Durie-Salmon Staging System พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ใน stage III ร้อยละ98 แบ่งออกเป็น stage IIIa ร้อยละ 51 และ stage IIIb ร้อยละ 47

**อาการแสดง และอาการที่ตรวจพบ**

อาการแสดงของผู้ป่วยที่เป็น multiple myeloma ที่พบได้บ่อยที่สุดคืออาการปวดกระดูกคิดเป็น ร้อยละ 67 (ในที่นี้รวมถึงอาการปวดกระดูกที่เกิดจากกระดูกหักด้วย) อาการที่พบได้บ่อยรองลงมาได้แก่ น้ำหนักลด เลือดออกผิดปกติ อาการทางระบบประสาท และการติดเชื้อตามลำดับ (ตารางที่ 2)

จากการตรวจร่างกายผู้ป่วยที่ทำการศึกษาพบว่าส่วนใหญ่จะตรวจพบว่ามีภาวะซีดได้ถึงร้อยละ 81 มีจำนวนเล็กน้อยที่ตรวจพบว่ามีเลือดออก ตับม้ามโต ต่อมน้ำเหลืองโต และ มีความผิดปกติทางระบบประสาท (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2** อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย multiple myeloma

| Symptoms | % of Patients* |
|---|---|
| **อาการ** | |
| Bone pain/fracture | 67 |
| Abnormal bleeding | 10 |
| Weight loss | 11 |
| Neurological symptoms | 9 |
| Infection | 9 |
| Other | 10 |
| **อาการแสดง** | |
| Pallor | 81 |
| Bleeding | 6 |
| Hepatomegaly | 4 |
| Splenomegaly | 3 |
| Neurological deficit | 8 |
| Other | 23 |

*Total is more than 100% because many patients had more than 1 symptoms

**ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

Hematologic factor

ผู้ป่วยที่มี Hb < 10 g/dL พบมากถึงร้อยละ 94.7 มีเพียงร้อยละ 5.3 ที่มีHb >10 g/dL (ตารางที่ 3) ผู้ป่วยส่วนใหญ่โลหิตจาง แบบ normocytic และ normochromic ค่าเฉลี่ยของ mean corpuscular volume (MCV)อยู่ที่ 84.73 fL ค่า MCV ส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 80-100 fL (ร้อยละ 73.3) MCV น้อยกว่า 80 fL มีร้อยละ 22.2

พบผู้ป่วยที่มี initial leukocyte count อยู่ในเกณฑ์ปกติ (WBC 3-10 x $10^9$ /L) ร้อยละ70.3%และผู้ป่วยที่มี leukocytosis (WBC >10 x $10^9$) ร้อยละ 17.2 leukopenia (WBC <3 x $10^9$ /L) มี ร้อยละ 6.5 ผู้ป่วยที่มีเกร็ดเลือดต่ำ (platelet count <100 x $10^9$ /L) ร้อยละ 22.1, pancytopenia ร้อยละ 5.5, erythrocyte sedimentation rate (ESR) มากกว่าหรือเท่ากับ 20 mm/hr ร้อยละ95.2 และESRมากกว่าหรือเท่ากับ100 mm/hr มีร้อยละ 64.3 (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 3** ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย multiple myeloma

| | No of | Results | | Distribution | % of |
|---|---|---|---|---|---|
| | Patients | Median | Range | of results | Patients |
| Hemoglobin(g/dL) | 95 | 7.4 | 2.7-12.1 | < 6 | 24.2 |
| | | | | 6.1-8 | 36.8 |
| | | | | 8.1-10 | 33.7 |
| | | | | >10 | 5.3 |
| WBC ($10^9$ /L) | 93 | 6.8 | 1.6-84.2 | < 3 | 6.5 |
| | | | | 3-10 | 76.3 |
| | | | | >10 | 17.2 |
| Platelet count ($10^9$ /L) | 95 | 188 | 3.4-577 | <100 | 22.1 |
| | | | | >100 | 77.9 |
| Creatinine (mg/dL) | 96 | 1.7 | 0.7-17.1 | <2 | 54.2 |
| | | | | >2 | 45.8 |
| Calcium(mg/dL) | 93 | 10.5 | 7.2-17.1 | <10 | 39.8 |
| | | | | >10 | 60.2 |
| Albumin(g/dL) | 95 | 2.6 | 1.1-4.5 | <3.5 | 63.2 |
| | | | | >3.5 | 36.8 |
| Globulin(g/dL) | 82 | 7.2 | 2.1-16.2 | <4 | 13.6 |
| | | | | 4-8 | 48.1 |
| | | | | >8 | 38.3 |
| ESR(mm/hr) | 42 | 138.5 | 16-166 | <100 | 35.7 |
| | | | | >100 | 64.3 |

Biochemistry

ในการศึกษาได้มีการเก็บข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เช่น creatinine, calcium, albumin, globulin ซึ่งผลตรวจได้แสดงใน (ตารางที่ 3) พบภาวะ azothemia (Cr > 2 mg/dL) ร้อยละ 45.8, ภาวะ hypercalcemia ( Ca > 10 mg/dL) ร้อยละ 60.2, ภาวะ hypoalbumin (<3 g/dL) ร้อยละ 63.2 และภาวะ hyperglobulinemia ( globulin >4 g/dL) ร้อยละ 86.4

Serum and urine proteins

จากการตรวจ immunoelectrophoresis และ immunofixation ใน serum ในผู้ป่วย multiple myeloma พบว่ามีกลุ่มที่พบ secretory M-protein ร้อยละ 90.1 และมีร้อยละ 9.1 ที่อยู่ในกลุ่ม non secretory M-protein ในกลุ่ม secretory M-protein มีร้อยละ 5.4 ที่มีแต่ light chain (free $\kappa$ or $\lambda$ only) อีกร้อยละ 85.5 เป็น heavy chain ส่วนมากเป็น IgG ร้อยละ 72.7 รองลงมาเป็น IgA ร้อยละ 10.9 และ IgM ร้อยละ 1.8 เมื่อเปรียบเทียบ survival duration ระหว่างกลุ่ม secretory M-protein มี median survival duration 6.0 เดือนกับกลุ่ม non secretory M-protein ที่มี median survival duration 5.3 เดือน พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ(p=0.568) การเปรียบเทียบ survival duration ระหว่าง กลุ่ม heavy chain กับกลุ่ม light chain ไม่สามารถเปรียบเทียบได้เพราะ กลุ่ม light chain มีจำนวนน้อย

Urine protein ทางโรงพยาบาลขอนแก่นไม่ได้ส่งตรวจ urine immunoelectrophoresis และ immunofixation แต่ส่งตรวจเป็น urine Bence-Jones protein (urine BJP) ซึ่งทำฉพาะ qualitative study พบว่าผู้ป่วยที่มีค่าเป็นบวกมี ร้อยละ 45 เมื่อเปรียบเทียบ survival duration ระหว่างกลุ่ม urine BJP ให้ค่าเป็นบวกมี median survival duration 5.4 เดือนกับกลุ่มที่ค่าเป็นลบ median survival duration 7.9 เดือนพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.274)

Radiographic Study

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย multiple myeloma ที่มีภาพถ่ายรังสีของกระดูกผิดปกติมีร้อยละ 76 ในกลุ่มนี้มีผู้ป่วยที่กระดูกหักร้อยละ 35.7 มี lytic bone lesion ร้อยละ 63.3 และมี osteoporosis ร้อยละ 13.3 เมื่อเปรียบเทียบ survival duration ระหว่างกลุ่มที่มี lytic bone lesion มี median survival duration 6.4 เดือน กับกลุ่มที่ไม่มี lytic bone lesion median survival duration 6.2 เดือน พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.226)

Plasma cells in bone marrow and peripheral blood examination

ค่าเฉลี่ยของ plasma cell ใน bone marrow เท่ากับร้อยละ 65 เมื่อเปรียบเทียบ survival duration ระหว่างกลุ่มที่มี plasma cells ใน bone marrow มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 มี median survival duration 6.1 เดือน กับกลุ่มที่ plasma cells ใน bone marrow น้อยกว่าร้อยละ 50 median survival duration 6.4 เดือนซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ(p=0.240)

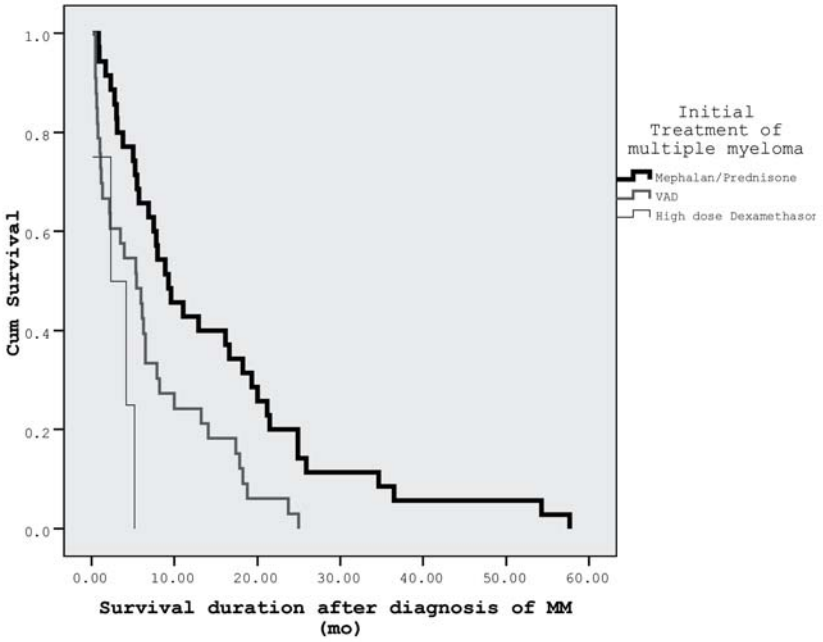
ในผู้ป่วย multiple myeloma มีร้อยละ 8.4 ที่มี plasma cellsออกมาใน peripheral blood (plasmacytosis) เมื่อเปรียบเทียบ survival duration ระหว่างกลุ่มที่มี plasmacytosis กับไม่มี plasmacytosis พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.148)

**การรักษา**

การรักษา multiple myeloma ด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลขอนแก่นมีการรักษาหลักอยู่ 3 กลุ่ม กลุ่มที่1 คือ Melphalan/Prednisone(MP) ร้อยละ 46.2 กลุ่มที่ 2 Vincristine/Doxorubicin/Dexamethasone (VAD) ร้อยละ 48.4 และกลุ่มสุดท้ายใช้ high dose Dexamethasone ร้อยละ 5.4 จากการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ MP median survival duration 9.3 เดือน กลุ่มที่ได้ VAD median survival duration 5.4 เดือน กลุ่มที่ได้ high dose Dexamethasone median survival duration 2.3 เดือน (ตารางที่ 4) ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ได้ MP มี median survival duration มากกว่าการรักษาแบบอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) (ภาพที่ 1)

**ตารางที่ 4** ระยะเวลาการรอดชีวิตของ multiple myeloma ที่ได้รับการรักษาแบบต่าง ๆ

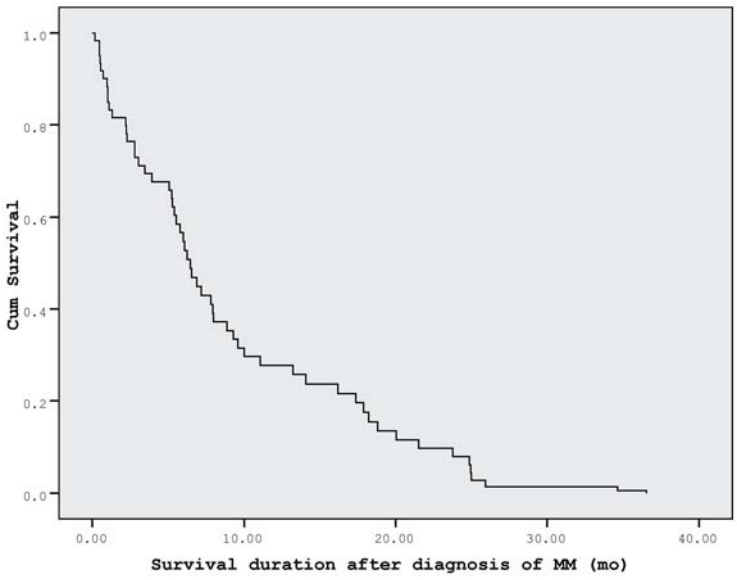
| Initial Treatment of multiple myeloma | Median survival duration (mo) | 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|
| | | Lower Bound | Upper Bound |
| Mephalan/Prednisone | 9.3 | 5.54 | 13.05 |
| VAD | 5.4 | 2.44 | 8.35 |
| High dose Dexamethasone | 2.3 | 0 | 6.24 |
| Overall | 6.27 | 4.22 | 8.31 |




**ภาพที่ 1** แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังจากวินิจฉัยว่าเป็น multiple myeloma เปรียบเทียบระหว่างการรักษาแบบต่าง ๆ

**ระยะเวลาการรอดชีวิต**

ระยะเวลาการรอดชีวิตตั้งแต่วินิจฉัยจนถึงเสียชีวิตน้อยที่สุดคือ 0.17 เดือน มากที่สุด 57.63 เดือน คิดเป็นค่าเฉลี่ย 10.49 เดือน (ภาพที่ 2) พบว่า เมื่อเปรียบเทียบอายุผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป กับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 70 ปี ไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของระยะเวลาการรอดชีวิต (p=0.124) โดยที่ median survival duration ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป 5.2 เดือน และผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า70 ปีอยู่ที่ 6.9 เดือน ในเรื่องของเพศผู้ป่วยชายมี median survival duration 5.4 เดือนซึ่งน้อยกว่า ผู้ป่วยหญิงซึ่งมี median survival duration 9.6 เดือนอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.010) แต่เมื่อทำการศึกษาแบบ multivariation แล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ




**ภาพที่ 2** แสดงระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังจากวินิจฉัยว่าเป็น multiple myeloma ในผู้ป่วยทั้งหมด

**การพยากรณ์โรค**

ในการศึกษานี้ได้นำเอาปัจจัยต่าง ๆ ที่คิดว่ามีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตได้แก่ อายุ เพศ hemoglobin, platelet, calcium, creatinine, albumin, performance status, % plasma cell ในbone marrow, lytic bone lesion พบว่าปัจจัยเหล่านี้ไม่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิต และเมื่อทำการศึกษาแบบ multivariation โดยใช้ Cox model ในปัจจัยต่างๆที่กล่าวมาได้ผลเช่นเดียวกันคือปัจจัยเหล่านี้ไม่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิต (ตารางที่ 5)

**ตารางที่ 5** ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วย multiple myeloma โดยใช้ Cox regression model (multivariate analysis)

| Prognosis factor | Regression Coefficient(b) | Standard error SE(b) | p | $e^b$ Relative risk (95.0% CI) |
|---|---|---|---|---|
| Sex (male) | 0.61 | 0.37 | 0.09 | 1.85(0.89-3.83) |
| Age > 70 yrs | 0.31 | 0.39 | 0.41 | 1.37(0.63-2.95) |
| Hemoglobin > 10 g/dL | 0.5 | 0.61 | 0.41 | 1.65(0.49-5.55) |
| Platelet count <150,000 x $10^9$ /L | 0.43 | 0.37 | 0.25 | 1.53(0.73-3.23) |
| Serum creatinine > 2 mg/dL | -0.04 | 0.4 | 0.9 | 0.95(0.42-2.11) |
| Serum calcium > 11 mg/dL | 0.34 | 0.36 | 0.33 | 1.41(0.69-2.86) |
| Albumin < 3 g/dL | -0.27 | 0.39 | 0.48 | 0.75(0.34-1.64) |
| Performance status 3 or 4 | -0.3 | 0.44 | 0.48 | 0.73(0.30-1.76) |
| Bone marrow plasma cell > 50% | 0.32 | 0.34 | 0.34 | 1.38(0.70-2.72) |
| Lytic bone lesion | 0.2 | 0.34 | 0.55 | 1.22(0.63-2.40) |

**วิจารณ์และข้อเสนอแนะ**

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย multiple myeloma ของโรงพยาบาลขอนแก่นในช่วงเวลา 5 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2545 จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2550 มีจำนวนทั้งสิ้น 100 ราย ผลการศึกษาสรุปได้ดังนี้

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย multiple myeloma ของทางโรงพยาบาลขอนแก่นใกล้เคียงกับข้อมูลทั้งในประเทศ[15]และต่างประเทศ[14] คือ อายุผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 50-70 ปี และมีจำนวนน้อยที่อายุน้อยกว่า 40 ปีและพบว่าเพศชายเป็นมากกว่าเพศหญิงอัตราส่วนอยู่ที่ 1.7: 1 ด้านการศึกษาและอาชีพ ส่วนใหญ่จบการศึกษาต่ำกว่ามัธยมศึกษาและมีอาชีพเกษตรกร ซึ่งเป็นลักษณะของประชากรส่วนใหญ่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

2. การวินิจฉัยโรคและระยะของโรค เกือบทั้งหมดวินิจฉัยเป็น multiple myeloma ร้อยละ98 แตกต่างจากข้อมูลในต่างประเทศ[14]พบว่ามีการวินิจฉัยโรคกลุ่ม plasma cell disorder โรคอื่นๆ ด้วยเช่น monoclonal gammopathy of undetermined significant (MGUS), smoldering multiple myeloma(SMM), primary amyloidosis เนื่องจากโรค MGUS, SMM มักจะไม่มีอาการแสดงอะไร ตรวจพบจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ monoclonal protein ในประเทศไทยไม่ได้มีการส่งตรวจโดยทั่วไป โรคเหล่านี้จึงได้รับการวินิจฉัยน้อยกว่าความเป็นจริง ส่วน primary amyloidosis พบผู้ป่วยในประเทศไทยได้น้อยอยู่แล้ว

ระยะของโรคเกือบทั้งหมด Stage III แตกต่างจากในต่างประเทศ stage III เป็นระยะที่มีอาการมากแล้ว เนื่องจากเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้น ในต่างประเทศมีการวินิจฉัย MGUS, SMM มากกว่าในประเทศไทย ซึ่งเป็นที่ทราบกันว่าถ้าติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไปส่วนหนึ่งจะกลายไปเป็น multiple myeloma ทำให้มีการติดตามการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ และสามารถวินิจฉัย multiple myeloma ได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นยังไม่มีอาการมาก

3. อาการแสดงที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ ที่พบบ่อย คือ อาการ ปวดกระดูกร้อยละ 67 รองลงมาคืออาการโลหิตจาง ร้อยละ 52 อาการที่ตรวจพบส่วนมากคืออาการซีด ร้อยละ 81 ผลออกมาใกล้เคียงกับการศึกษาทั้งในประเทศ [15] และต่างประเทศ [10, 14]

4. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจางร้อยละ 94.7 ส่วนมากเป็นแบบ normochromia normocytic anemia (ค่า MCV 80-100) สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากในไขกระดูกถูกแทนที่ด้วย plasma cells หรือเกิดจากลดลงของ erythropoietin จากการที่มีไตวายและสัมพันธ์กับ cytokine-mediated marrow suppression [16-17]

ผู้ป่วยร้อยละ 45.8 มีภาวะไตเสื่อมสภาพ (creatinine > 2 mg/dL) ตั้งแต่เริ่มแรก สาเหตุทำให้เกิดไตเสื่อมเป็นจากตัวโรค multiple myeloma โดยมีตัวกระตุ้นจาก monoclonal light chain ใน distal และ collecting tubules และภาวะแคลเซียมในเลือดสูง สาเหตุอื่นๆที่เป็นได้จากภาวะขาดน้ำ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง การใช้ยากลุ่ม NSAIDS และการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ

ผู้ป่วยร้อยละ 60.2 มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (calcium > 10 mg/dL) สาเหตุเกิดจากการที่ multiple myeloma มีการกระตุ้นให้มีการสลายของกระดูกจึงทำให้มีแคลเซียมออกมาในเลือดในปริมาณมาก

Serum monoclonal protein ส่วนมากเป็น IgG ร้อยละ 72.7 รองลงมาเป็น IgA ร้อยละ 10.9 และ IgM ร้อยละ1.8 ส่วน free light chain ร้อยละ 5.4 ค่าใกล้เคียงกับการศึกษาทั้งในประเทศ [15] และต่างประเทศ [14]

5. การรักษาในโรงพยาบาลขอนแก่นมีการรักษาหลักอยู่ 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 คือMelphalan/Prednisone(MP) ร้อยละ 46.2 กลุ่มที่ 2 Vincristine/Doxorubicin/Dexamethasone (VAD) ร้อยละ 48.4 และกลุ่มสุดท้ายใช้ high dose dexamethasone ร้อยละ 5.4 ซึ่งพบว่ากลุ่มที่

ได้รับ Melphalan/Prednisone(MP) มี median survival duration มากกว่าการรักษาแบบอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ซึ่งแตกต่างกับผลการศึกษาในต่างประเทศที่การรักษาแบบที่ให้ Melphalan/Prednisone (MP) กับ Vincristine/Doxorubicin/Dexamethasone (VAD)มี median survival duration ไม่แตกต่างกัน [18] โดยผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกันอาจเนื่องจากการเลือกผู้ป่วยในการรักษา ซึ่งผู้ป่วย stageIIIb มักจะได้ VAD regimen ในขณะที่ผู้ป่วยรายอื่นๆจะได้ MP regimen ทำให้ผลการศึกษาที่ออกมากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ MP regimenมี median survival duration ที่นานกว่า

6. ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยปกติผู้ป่วย multiple myeloma ที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีชีวิตส่วนใหญ่อยู่ที่ประมาณ 6 เดือน กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดจะมีชีวิตนานประมาณ 3 ปีทั้งนี้ขึ้นกับ ระยะของโรค [19] โดย median duration of survival ของ stage Ia เท่ากับ 5 ปีและ stage IIIb เท่ากับ 14.7 เดือน แต่จากการศึกษานี้ mean survival duration 10.49 เดือน ซึ่งดูค่อนข้างสั้นกว่าปกติ อาจจะเป็นเพราะ ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดเป็น stage III ส่วนใหญ่จะไม่มาติดตามการรักษาจนครบตามเวลาที่กำหนด ในขณะที่ทำการศึกษายังไม่มียาตัวใหม่ ๆ เช่น Bortezomib, Thalidomide เข้ามาในโรงพยาบาลขอนแก่น และไม่สามารถทำ stem cell transplantation ได้ ทำให้ mean survival duration สั้น

7. การพยากรณ์โรค ค่า plasma cell labeling index (LI) และ $\beta_2$ microglobulin ($\beta_2$M) มีความสำคัญมากต่อการพยากรณ์ของโรคในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการรักษา [20-23] ผู้ป่วยที่มีค่าทั้ง 2 ตัวนี้ต่ำ จะมีค่า median duration of survival ประมาณ 6 ปี ปัจจัยที่มีการพยากรณ์ของโรคไม่ดีอื่นๆ ได้แก่ อายุมาก[23] quality of life[24], presence of plasmablastic morphology[23], elevated lactate dehydrogenase[25], increase plasma cells in peripheral blood[26], elevated C-reactive protein[27] ในการศึกษาที่โรงพยาบาลขอนแก่น ได้นำเอาปัจจัยต่างๆที่คิดว่ามีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิตได้แก่ อายุ, เพศ, ระดับhemoglobin, platelet, calcium, creatinine, albumin, performance status, % plasma cell ใน bone marrowและ lytic bone lesion ซึ่งในการศึกษาของ Robert A. Kyle และคณะที่ Mayo Clinic(14) ได้นำปัจจัยเหล่านี้มาศึกษาพบมีผลต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย แต่จากการศึกษาในโรงพยาบาลขอนแก่นพบว่าไม่มีผลต่อการพยากรณ์โรคคิดว่าเหตุที่ผลออกมาเป็นอย่างนี้เพราะว่ากลุ่มของผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีแต่เฉพาะผู้ป่วยที่อาการรุนแรง stage III ทำให้ปัจจัยต่างๆมีผลไม่มาก และ เหตุผลที่สอง คล้ายกับในข้อ 6. ผู้ป่วยส่วนมากไม่มาติดตามการรักษาทำให้ median survival duration ผู้ป่วยผลออกมาเท่าๆกันในทุกปัจจัยและในผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามการรักษาสามารถสืบค้นได้เฉพาะสถานะภาพการมีชีวิตและวันที่เสียชีวิต ไม่สามารถบอกสาเหตุการเสียชีวิตได้ จึงไม่ทราบว่าโดยแท้จริงแล้ว duration of survival ที่ออกมาเป็นผลจากตัวโรคเอง หรือว่าเป็นจากปัจจัยอย่างอื่น ๆ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ เนื่องจากการศึกษาเป็นการศึกษาแบบ retrospective study จึงมีปัญหาในด้านการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ถ้าหากการเก็บข้อมูลไม่ครบถ้วนก็จะทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วนตามที่ต้องการ และเนื่องจาก multiple myeloma ไม่ได้เป็นโรคที่พบได้บ่อย จำนวนผู้ป่วยที่เข้าในการศึกษาจึงน้อย ผู้ป่วยที่ศึกษามีจำนวนมากที่ไม่มาติดตามการรักษา ทำให้ขาดข้อมูลเรื่องสาเหตุของการเสียชีวิต

## สรุป

อุบัติการณ์ multiple myelomaในโรงพยาบาลขอนแก่น อายุส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 50-70 ปี อาการแสดงพบมีได้บ่อยได้แก่ อาการปวดกระดูก ภาวะโลหิตจาง mean survival duration ของผู้ป่วย 10.49 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้

เคมีบำบัด Melphalan/Prednisone มี median survival duration มากกว่าการรักษาที่ได้เคมีบำบัด Vincristine/ Doxorubicin/Dexamethasone (VAD) และ high dose Dexamethasone ปัจจัยด้านอายุ, เพศ, hemoglobin, platelet, calcium, creatinine, albumin, performance status, % plasma cell ใน bone marrow, lytic bone lesion พบว่าปัจจัยเหล่านี้ไม่มีผลต่อระยะเวลาการรอดชีวิต

## เอกสารอ้างอิง


1. Klein B. Cytokine receptors in human multiple myeloma. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, eds. Myeloma: Biology and Management. Oxford : Oxford University Press, 1995:63-81.
2. Malpas JS. Clinical presentation and diagnosis. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA,eds. Myeloma: Biology and Management. Oxford: Oxford University Press, 1995:169-90.
3. Kyle RA. “Benign” monoclonal gammopathy after 20 to 35 years of follow-up. Mayo Clin Proc1993; 68:26-36.
4. Kyle RA, Griepp PR. Smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 1980; 302:1347.
5. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis. Clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995; 32:45-59.
6. Greipp PR, Witzig TE, Gonchoroff NJ, et al. Immunofluorescence labeling indices in myeloma and related monoclonal gammopathies. Mayo Clin Proc 1987; 62:969-77.
7. Kyle RA. Multiple myeloma and update on diagnosis and management. Acta Oncol 1990;29:1-8.
8. National Center for Health Statistics. *Vital Statistics of the United States, 1988*. Vol 2. Mortality, Part A. Washington, DC: Public Health Service; 1991.
9. Kyle RA, Beard CM, O’Fallon WM, Kurland LT. Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: 1978 through 1990, with a review of the trend since 1945. *J Clin Oncol*. 1994;12:1577-83.
10. Kyle RA. Mutiple myeloma-review of 869 cases. Mayo Clinic Proc 1975; 50:29-40.
11. Talerman A. Clinicopathology study of multiple myeloma in Jamica. Br J Cancer 1969; 23:285-93.
12. Hansen NE, et al. Trends in the incidence of multiple myeloma in Denmark 1943-1982-a study of 5500 patients. Eur J Hematol 1989;42:72-6.
13. Waterhouse J, et al. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications. 1982;4:70.
14. Kyle RA. Review of 1027 Patients with Newly Diagnosis Multiple Myeloma. Mayo Clinic Proc. 2003;78:21-33.
15. วัลลภ ศานติธรรม และ วิชัย ประยูรวิวัฒน์.การวิเคราะห์ทางคลินิกของผู้ป่วย multiple myeloma ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. เวชสารแพทย์ทหารบก 2546:56;73-80.
16. Baraldi-Junkins CA, Beck AC, Rothstein G. Hematopoiesis and cytokines: relevance to cancer and aging. Hematol Oncol Clin North Am. 2000;14:45-61.

17. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRIAL(+) highly malignantplasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. Blood. 2002; 99:1305-13.
18. 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. Journal of Clinical Oncology, Vol 16, 3832-42.
19. Kyle RA. Long-term survival in multiple myeloma. N Engl J Med 1983; 308:314-6.
20. Greipp PR, Katzman JA, O'Fallon WM, Kyle RA. Value of beta 2-microglobulin level and Plasma cell labelling indices as prognostic factors in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 1988;72:219-23.
21. Durie BGM, Stoke-Novak D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pretreatment serum β2-microglobulin in myeloma : a Southwest Oncology Gropu Study. Blood 1990;125:823-30.
22. Greipp PR,et al. Plasma cell labeling index and β2-microglobulin predict survival 1993;181:3382-7.
23. Kyle RA. Prognostic factors in multiple myeloma . Stem cells Dayt 1995;13:56-63.
24. Wisloff F and Hjorth M. Healt-related quality of life assessed before and during chemotherapy predicts for survival in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group. Br Haematol 1997;97: 29-37.
25. Dimopoulos MA,et al. High serum lactate dehydrogenase level as marker for drug resistance and short survival in multiple myeloma. Am J Med 1993;94:57-61.
26. Rawstron AC,et al. Circulating plasma cells in multiple myeloma : Characterization and correlation with disease stage. Br J Haematol 1997;97:46-55.
27. Omede P and Pileri A. C-reactive protein(CRP) : direct indicator of interleukin-6 and the best prognostic factor in multiple myeloma(MM). Blood 1991;78:174a.
28. วิชัย ประยูรวิวัตน์ และแสงสุรีย์ จูฑา ตำราโลหิตวิทยา ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 3 วิชัย ประยูรวิวัตน์, แสงสุรีย์ จูฑาและ ถนอมศรี ศรีชัยกุล บรรณาธิการ สำนักพิมพ์กรุงเทพนำอักษรการพิมพ์, 2550 หน้า 569-88.