

บทบรรณาธิการ

Acute Lymphoblastic Leukemia ในเด็ก

ปัญญา เสกสรรค์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรค Acute lymphoblastic leukemia (ALL) เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเด็ก เป็นมะเร็งที่ปัจจุบันยอมรับกันว่ามีโอกาสหายขาดสูง เนื่องจากมีพัฒนาการการรักษาในช่วง 40-50 ปีที่ผ่านมา พัฒนาการที่สำคัญในการรักษาโรคนี้ได้แก่ การใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกันเพื่อรักษา (combination chemotherapy) การให้ยารักษาโรคระบบประสาทส่วนกลาง ก่อนที่จะมีอาการของโรค (presymptomatic CNS treatment) และล่าสุดคือ การใช้ยาเคมีบำบัดที่รุนแรง (intensified therapy) กับผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นใหม่ของโรค¹

สาเหตุของการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กที่เคยสงสัยว่าเกิดจากผลกระทบของสนามแม่เหล็ก การอยู่ใกล้สายไฟฟ้าแรงสูง การรับประทานอาหารที่ฉายรังสี การเลี้ยงด้วยนมมารดา หรือการสูบบุหรี่ของบิดามารดาไม่พบหลักฐานยืนยันจากการศึกษาวิจัย² แต่กลับพบว่าสาเหตุน่าจะเริ่มตั้งแต่ผู้ป่วยอยู่ในครรภ์มารดา ก่อน ตาม two hit model โดย Knudson โดยสามารถตรวจพบมี translocation ที่จำเพาะสำหรับมะเร็งในเลือดของเด็กตั้งแต่แรกคลอดตรงกับที่ภายหลังตรวจวินิจฉัยว่าเป็น ALL ใน 10 ปีต่อมา โดยจะต้องมีเหตุการณ์ที่สอง (Second hit hypothesis) ตามมาภายหลังเพื่อกระตุ้นให้ preleukemia เหล่านี้แสดงตนออกมา โดยอาจจะเป็นการติดเชื้อ การได้รับสารเคมีก่อให้เกิดยีนที่ผิดปกติเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะยีนชนิดที่เกี่ยวกับความคงทนของ DNA ความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับปัจจัยเหล่านี้จะนำไปสู่หน

ทางการรักษาแบบใหม่ๆ และการป้องกันโรคมะเร็งชนิดนี้ได้ในอนาคต

ALL ในเด็กและผู้ใหญ่แตกต่างกันในลักษณะ การดำเนินของโรค และพยากรณ์โรคโดยในเด็กมักจะดีกว่าผู้ใหญ่ ข้อเท็จจริงในปัจจุบันในแง่ของการเกิดโรคพบว่า ALL ในเด็กมักจะมี first hit เกิดใน more mature committed progenitor cells ซึ่งจะมีการแบ่งตัวเองได้จำกัด ต้องพึ่งพา Cytokine มาก และเกิด apoptosis จากผลของยาเคมีบำบัดได้ง่าย ซึ่งต่างจาก ALL ในผู้ใหญ่ซึ่งมักจะเริ่มเกิดใน multipotent stem cell ซึ่งมักมีความสามารถในการแบ่งตัวเองได้สูง และดื้อต่อยาเคมีบำบัดได้ง่ายกว่า clone ของมะเร็งที่เกิดขึ้นมักดำเนินโรคได้รุนแรงกว่า³

การแยกกลุ่มผู้ป่วย ALL ออกตามความเสี่ยงต่อการกลับเป็นใหม่ของโรคซึ่งได้จากการศึกษาวิจัยเป็นพัฒนาการที่สำคัญในการรักษา อายุ เพศ จำนวนเม็ดเลือดขาวขณะวินิจฉัย immunophenotype ของเซลล์มะเร็ง เม็ดเลือดเหล่านี้เป็นปัจจัยสำคัญที่ใช้แบ่งกลุ่ม โดยผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 1-10 ปี เพศหญิง เม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 50,000/mm³ immunophenotype เป็นแบบ early pre B จะมีพยากรณ์โรคดี ปัจจุบันมีการตรวจทาง Cytogenetic เทคนิคใหม่ๆ เพิ่มมาช่วยในการแบ่งผู้ป่วยได้ดียิ่งขึ้น ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงน้อย มีพยากรณ์โรคดีมักจะใช้ยาเคมีบำบัดที่มีความรุนแรงต่ำ ดั่งนิพนธ์ต้นฉบับศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่รายงานในวารสารฉบับนี้ โดย พญ.อัญชลี อารัมเชื้อ

ข้างและคณะ แต่สำหรับกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงพยากรณ์โรครุนแรงมักไม่ดี มักจะพิจารณาให้ได้รับยาเคมีบำบัดที่รุนแรงเพื่อเพิ่มโอกาสรอดชีวิตให้สูงขึ้น

สำหรับ Cytogenetic analysis ของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีบทบาทมากขึ้นในปัจจุบันเพื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วย ALL ในเด็กตามความเสี่ยงพบว่า t (12;21)(TEL-AML1) และ Hyperdiploidy (จำนวน chromosome มากกว่า 50) จัดเป็นกลุ่มที่มีพยากรณ์โรครุนแรง ในขณะที่กลุ่มที่มี philadelphia chromosome t (9;22) (BCR-ABL) มี MLL gene rearrangement หรือ hypodiploidy (จำนวน chromosome < 45) จัดเป็นกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคเลว มีโอกาสกลับเป็นใหม่สูง ความสำเร็จในการแบ่งกลุ่มดังกล่าวเป็นผลจากพัฒนาการทางเทคนิคของ Cytogenetic analysis โดยเฉพาะ Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) ซึ่งทำให้สามารถตรวจได้แม้ในรายที่มี mitotic index ต่ำหรือมี morphology ของโครโมโซมไม่สวย นอกเหนือจากนั้น FISH ยังช่วยระบุชนิดของ chromosome rearrangement ที่คลุมเครือให้ชัดเจนขึ้น เกิดความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับชนิดของ Cytogenetics กับพยากรณ์โรค ALL ในเด็ก^{4,5}

พัฒนาการในการรักษา ALL ในเด็ก มีเป็นระยะดังที่กล่าวข้างต้น อย่างไรก็ตามก็มีรายละเอียดเพิ่มเติมบางประการที่สมควรจะกล่าวถึง คือ การตรวจไขกระดูกในวันที่ 7 หรือ 14 หลังรับการรักษา (วันที่ขึ้นกับชนิดของ induction protocol ที่ใช้) เพื่อดูว่าการทำลายเซลล์มะเร็งเกิดได้รวดเร็วเพียงใด สามารถใช้เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคได้ การเปรียบเทียบการใช้ยา Prednisolone และ Dexamethasone ในการรักษา ALL พบว่า Dexamethasone มีข้อดีมากกว่าเมื่อเทียบกับ Prednisolone แม้จะมีผลข้างเคียงมากกว่าบ้าง ขณะที่เมื่อเทียบระหว่างยา 6MP และ 6TG ผลการรักษาจะไม่ต่างกันแต่ 6TG มีผลข้างเคียงต่อตับมากกว่าโดยเฉพาะ venoocclusive disease จึงมักนิยมใช้ 6MP รักษา ALL มากกว่า ใน

ขณะที่ปัจจุบันก็ยอมรับว่าการให้ยา Methotrexate เข้าไขสันหลัง (intrathecal) พอเพียงที่จะใช้ป้องกันการกลับเป็นใหม่ที่สมองทดแทนการฉายรังสีรักษาที่ศีรษะในกลุ่มผู้ป่วยที่พยากรณ์โรครุนแรง โดยใช้ร่วมกับการให้ยา Methotrexate ขนาดสูง ซึ่งจะช่วยลดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีต่อสมอง โดยเฉพาะด้านการศึกษาและโอกาสที่จะเกิดมะเร็งชนิดที่สอง (Second malignancy) ก็จะลดลงด้วย โดยเฉพาะหากพยายามหลีกเลี่ยงการใช้ยา Etoposide ร่วมด้วย^{1,5,6}

Pharmacogenetics ก็เป็นงานวิจัยที่สำคัญซึ่งเกี่ยวข้องกับ การรักษา ALL ในเด็ก เพราะยาที่ใช้รักษาจะมี metabolism แตกต่างกันตามการเปลี่ยนแปลงของ gene ของผู้ป่วย ซึ่งมีผลต่อการรักษา 6MP ปกติเมื่อเข้าไปในร่างกายจะถูกทำลาย (inactivate) ด้วยเอนไซม์ thiopurine methyltransferase ที่ตับ การกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนของเอนไซม์นี้จะมีผลทำให้การทำงานของเอนไซม์ลดลง โดยเฉพาะถ้าเป็นแบบ homozygous อาจมีผลข้างเคียงที่รุนแรงถึงชีวิตจากการติดเชื้อเพราะเม็ดเลือดขาวต่ำ ดังนั้นในผู้ป่วยดังกล่าวจึงต้องพิจารณาลดขนาดยา 6MP ลง ซึ่งในผู้ป่วยที่ขาดเอนไซม์นี้ถ้าได้รับรังสีรักษาที่สมองร่วมด้วยจะมีโอกาสเป็นมะเร็งของสมองเพิ่มขึ้น สำหรับเอนไซม์อีกตัวหนึ่งคือ methylenetetrahydrofolate reductase ซึ่งเกี่ยวข้องกับ folate metabolism ถ้ามีการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนนี้ก็ทำให้มีความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา methotrexate ได้เช่นกัน ดังนั้นในปัจจุบันแม้ไม่มีการตรวจ genetic polymorphism เป็นงานประจำในผู้ป่วยเด็ก ALL ความรู้เรื่องนี้ก็มีการนำมาใช้ในการรักษา กล่าวคือพยายามปรับขนาดยาทั้ง 6MP และ Methotrexate ในช่วง maintenance ให้อยู่ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยแต่ละคนจะทนได้โดยไม่เกิด neutropenia เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด⁵

สำหรับในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นใหม่ของโรครุนแรง ชนิด ALL L₃ (Burkitt's) พยากรณ์โรค

ในปัจจุบันดีขึ้นมากหากใช้ยาเคมีบำบัด แบบเดียวกันที่ใช้รักษา B cell Non Hodgkin's lymphoma จึงไม่จัดเป็นกลุ่มเสี่ยงสูงต่อไป ในขณะที่กลุ่มที่มี Philadelphia chromosome หรือมี MLL gene rearrangement หรือกลุ่มที่ให้ยาเคมีบำบัดแล้วไม่สามารถทำให้โรคสงบได้ หรือผู้ป่วยที่มีโรคกลับเป็นใหม่ในเวลาอันสั้น ผู้ป่วยเหล่านี้มีความจำเป็นต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกถ้าหาผู้บริจาคได้ เช่นเดียวกับ ALL ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี ซึ่งปัจจุบันยังเป็นกลุ่มที่มีปัญหาในการรักษา เพราะยังไม่มีแผนการรักษาที่ได้ผลชัดเจน

ข้อจำกัดในการรักษา ALL ในเด็กที่สำคัญอีกอันหนึ่งคือ ในช่วง 30 ปีที่ผ่านมาไม่มียาเคมีบำบัดใหม่ๆ ที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อรักษา ALL ในเด็กซึ่งอาจเป็นเพราะบริษัทยาไม่มีความสนใจในโรคมะเร็งเด็กเพราะตลาดเล็ก มีเพียงยาใหม่บางตัวสำหรับใช้ในกรณีโรคกลับเป็นใหม่ชนิดเดียวกับยาของผู้ใหญ่ มีไซ้สำหรับรักษาผู้ป่วยเด็กโดยตรง ขณะเดียวกันโดยที่การรักษาค่อนข้างยุ่งยากแรงแงและผลข้างเคียงมากหากรักษาอย่างเต็มที่ทำให้ผู้ป่วย ALL ในเด็กจำนวนหนึ่งไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมโดยเฉพาะในประเทศไทย แต่ปัจจุบันนับเป็นโชคดีที่ทางกระทรวงสาธารณสุขโดย สปสช. ได้เล็งเห็นความสำคัญของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในเด็ก จึงได้จัดทำโครงการพิเศษเพื่อรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ โดยสามารถรับการรักษาจากโรงพยาบาลต่างๆ ทั่วประเทศกว่า 20 แห่ง โดยใช้ยาเคมีบำบัดแบบเดียวกันและสามารถเบิกค่ารักษาพยาบาลได้อย่างเต็มที่ ซึ่งเชื่อว่าจะส่งผลดีต่อผู้ป่วยเด็กเหล่านี้ต่อไป

การตรวจหา Minimal Residual Disease (MRD) เป็นสิ่งที่สำคัญมีความไวสูงสามารถช่วยในการพยากรณ์โรคผู้ป่วย ALL มากในปัจจุบัน เพราะเป็นวิธีการที่ใช้

flow cytometry หรือ polymerase Chain Reaction (PCR) เพื่อตรวจหาเซลล์มะเร็ง lymphoblast ที่หลงเหลืออยู่ในไขกระดูกในระดับที่ต่ำกว่าที่จะสามารถตรวจได้โดยการส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์¹⁵ PCR ที่ใช้สำหรับ ALL คือการตรวจหา clonal rearrangement ของ Ig Heavy chain หรือ T cell receptor ของเซลล์มะเร็งโดยตรวจได้ในระดับ $1:10^5-10^6$ cell ปกติ MRD สามารถใช้แยกกลุ่มผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงหรือเสี่ยงต่ำต่อการกลับเป็นใหม่ของโรครวมทั้งทำนายผลการรักษาที่จะเกิดขึ้น ผู้ป่วยที่ตรวจพบ MRD สูงหลังการรักษาช่วงต้นหรือพบสูงต่อเนื่อง จะมีโอกาสสูงต่อการกลับเป็นใหม่มากกว่า กลุ่มที่ตรวจไม่พบ MRD เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้เซลล์มะเร็งมักจะติดต่อยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษา ซึ่งหากพบผู้ป่วยแบบนี้ในปัจจุบัน หลายสถาบันจะมีการเปลี่ยน protocol ยาเคมีบำบัดให้รุนแรงขึ้นหรือหันไปใช้การปลูกถ่ายไขกระดูกแทนถ้าหาผู้บริจาคได้ เพื่อป้องกันการกลับเป็นใหม่ทันที ขณะเดียวกันในกลุ่มที่ตรวจไม่พบ MRD อาจจะไม่จำเป็นต้องให้ยาเคมีบำบัดที่รุนแรงทำให้ในกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคดีมีผลข้างเคียงจากยาลดลง นอกเหนือจากนั้นในปัจจุบัน MRD ยังใช้พยากรณ์ผลการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ด้วยกล่าวคือผู้ป่วยที่ตรวจพบ MRD ก่อนการปลูกถ่ายจะมีโอกาสกลับเป็นใหม่สูง หลังการปลูกถ่ายกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบ ย่อวารสารของ พญ.พัชรนา จงอัจฉริยกุล ในฉบับนี้ เรื่อง Early responses to chemotherapy of normal and malignant hematologic cells are prognostic in children with ALL ก็เป็นอีกมุมมองหนึ่งที่ใช้ความสัมพันธ์ของ ANC ในช่วงจบการให้ยาเคมีบำบัดช่วง induction มาช่วยในการพยากรณ์โรคคนนอกเหนือจาก MRD ซึ่งน่าจะต้องศึกษาถึงประโยชน์ให้เห็นจริงต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Will A. *Recent advances in the management of leukemia. Curr Paediatr* 2003;13:201-6.
2. Lightfoot TJ, Roman E. *Causes of childhood leukemia and lymphoma. Toxicol Appl Pharmacol* 2004;199:104-17.
3. Plasschaert SLA, Kamps WA, Vellenga E, de Vries EGE, de Bont ESJM. *Prognosis in Childhood and adult acute lymphoblastic leukaemia: a question of maturation?. Cancer Treat Rev* 2004;30:37-51.
4. Downing JR, Shannon KM. *Acute leukemia: A pediatric perspective. Cancer cell* 2002;2:437-45.
5. Ziegler DS, Pozza LD, Waters KD, Marshall GM. *Advances in childhood leukemia: successful clinical-trials research leads to individualized therapy. Med J Aust* 2005;182:78-81.
6. Simone JV. *History of the treatment of childhood ALL: A paradigm for cancer cure. Best Pract Res Clin Hematol* 2006;19:353-9.