

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด Acute Lymphoblastic Leukemia ในเด็กกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

อัญชลี อร่ามเขียวธำรง, รัชฎะ ลำกุล, กิตติ ต่อจรัส, ไตรโรจน์ ครุฑเวช และ ทิพย์ ศรีไพศาล

หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ: รายงานการศึกษาผู้ป่วยเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด acute lymphoblastic leukemia (ALL) กลุ่มที่มีพยากรณ์โรคดี และได้รับการรักษาโดย Phramongkutklo low risk protocol for pediatric ALL ในหน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่ มกราคม 2541 ถึง ธันวาคม 2545 โดยมีหลักเกณฑ์การคัดเลือกคือ อายุ 1 ปี ถึงน้อยกว่า 10 ปี จำนวนเม็ดเลือดขาวแรกรับน้อยกว่า 50,000 cells/cu.mm. ไม่มี CNS involvement, mediastinal mass, B หรือ T cell type, และ t(9;22) หรือ t(4;11) แผนการรักษาประกอบด้วย induction phase 4 สัปดาห์ โดยใช้ยา 4 ตัวคือ vincristine, prednisolone, L-asparaginase และ intrathecal methotrexate แล้วต่อยด้วย consolidation, delayed intensification และ maintenance phase การให้ CNS prophylaxis โดยใช้ intrathecal methotrexate 9 ครั้ง ในช่วงตั้งแต่ induction จนถึง delayed intensification phase หลังจากนั้นให้ทุก 3 เดือนในช่วง maintenance phase จนครบ 2 ปีในเด็กผู้หญิง และ 3 ปีในเด็กผู้ชาย ผลการศึกษารักษาผู้ป่วยเด็ก จำนวน 19 ราย เป็นชาย 7 ราย และหญิง 12 ราย อายุระหว่าง 1.9 ปี ถึง 8.5 ปี (อายุเฉลี่ย 3.1 ปี) จำนวนเม็ดเลือดขาวแรกรับระหว่าง 800 ถึง 22,400 cells/cu.mm. หลังเข้ารับยาเคมีบำบัดพบว่าทุกรายเข้าสู่ระยะสงบ (complete remission) ไม่พบผู้ป่วยที่เป็นโรคกลับซ้ำ (relapse) และไม่มีผู้ใดเสียชีวิต เวลาในการติดตามการรักษาเฉลี่ย 3.4 ปี (ค่าพิสัย 1 ถึง 5.7 ปี) ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาที่พบบ่อยที่สุดคือ การติดเชื้อ รongลงมาคือ febrile neutropenia ซึ่งพบบ่อยในช่วง delayed intensification phase พบภาวะตับอักเสบ 3 ราย เลือดออกจากกระตือรือร้นต่ำ และ กระเพาะปัสสาวะอักเสบ (hemorrhagic cystitis) อย่างละ 1 ราย ผลการรักษาผู้ป่วยเด็กกลุ่ม low risk ALL ด้วยสูตรยาเคมีบำบัดนี้ได้ผลดีโดยไม่ต้องใช้การฉายรังสีที่ศีรษะ ทั้งนี้ผู้วิจัยต้องติดตามผลการรักษาในระยะยาวต่อไป

Key Words : ● Acute lymphoblastic leukemia ● Low risk ● Chemotherapy

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2549;16:103-17.

ได้รับต้นฉบับ 12 ตุลาคม 2548 ให้ลงตีพิมพ์ 3 มกราคม 2549

ต้องการสำเนาต้นฉบับกรุณาติดต่อ พญ.อัญชลี อร่ามเขียวธำรง กลุ่มงานกุมารเวชกรรม รพ.นพรัตน์ราชธานี เขตคันนายาว กรุงเทพฯ 10230

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิด acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) เป็นมะเร็งที่พบบากที่สุดในเด็ก โดยอุบัติการณ์สูงสุดเกิดในอายุก่อนวัยเรียนเฉลี่ยประมาณ 2-3 ปี พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง จากข้อมูลของ National Cancer Institute ที่ประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคเพิ่มขึ้นในช่วง 25 ปี (ค.ศ. 1973 ถึง ค.ศ. 1998)¹ อย่างไรก็ตาม อัตราการหายขาดในอเมริกาและยุโรปตะวันตกสูงถึงร้อยละ 80 ทั้งนี้เป็นผลจากการใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิด เพื่อหวังผลร่วมในการกำจัดเซลล์มะเร็ง รวมทั้งการใช้ CNS prophylaxis การแบ่งผู้ป่วยตาม prognosis factors ซึ่งสามารถพยากรณ์การกลับเป็นซ้ำหรือความรุนแรงของโรค นอกจากนั้นยังมีการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมเป็นช่วงๆ (risk based Intensification) ตามแต่กลุ่มของผู้ป่วยจะจัดใน risk ใด²

Prognostic factors ของ ALL ได้ถูกกำหนดโดยใช้หลักการทาง immunology, cell biology, cytogenetics และ pharmacology โดยแต่ละสถาบันจะมี risk classification ที่ไม่เหมือนกัน แต่มีความคล้ายคลึงกัน ในปี ค.ศ. 1993 National Cancer Institute ได้จัดการประชุมหาข้อตกลงร่วมกันในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย ALL เพื่อสะดวกในการเปรียบเทียบผลการรักษา สรุปแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ standard risk และ high risk โดยใช้ อายุ และ จำนวนเม็ดเลือดขาวเป็นหลัก กลุ่ม standard risk คือ อายุ 1 ถึง 9 ปี และจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 50,000 cells/cu.mm. นอกจากนี้แล้วจะจัดอยู่ในกลุ่ม high risk³ แต่ยังมีหลักเกณฑ์อื่นๆที่หลายสถาบันมักนำมาใช้ โดยอาจแบ่งกลุ่มเป็น low risk, standard risk และ high risk โดยทั่วไปกลุ่ม low risk พบว่าจะมี phenotype เป็น B-cell precursor ซึ่งอายุระหว่าง 1-9 ปี ที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวแรกรับน้อยกว่า 50,000 cells/cu.mm. ไม่พบ CNS หรือ testicular leukemia ไม่พบ poor early response หลังเริ่มรักษา และที่สำคัญคือไม่พบ chromosome ที่ผิดปกติดังต่อไปนี้

นี้ t(1;19), t(4;11), t(9;22) หรือ MLL rearrangement⁴

จากการศึกษาของ Children Cancer Study Group (CCG 105) โดย David Turbergen และคณะ⁵ ในปี ค.ศ. 1983-1987 ศึกษาผู้ป่วย intermediate risk ALL 1,388 ราย โดยเปรียบเทียบการใช้ standard systemic regimen กับ intensive systemic regimen และการฉายรังสีที่ศีรษะเปรียบเทียบกับการใช้ intrathecal methotrexate พบว่า ในรายที่ได้ intensive systemic regimen นั้น การฉายรังสีที่ศีรษะเปรียบเทียบกับ การใช้ intrathecal methotrexate ไม่แตกต่างกัน โดยมี CNS free survival เท่ากับ ร้อยละ 93 และ 97 ตามลำดับ

เนื่องจาก protocol การรักษา ALL ทั่วโลกมีความหลากหลาย และมีการเปลี่ยนแปลงอยู่เสมอ เพื่อประโยชน์ต่อผู้ป่วยในแง่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จึงได้ทำการพัฒนา protocol การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิด ALL โดยดัดแปลงจาก Protocol ของ CCG 105⁵ โดยนำมาใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ.2541 โดยใช้ intrathecal methotrexate ทดแทนการฉายรังสีที่ศีรษะในผู้ป่วย ALL กลุ่ม low risk และให้ delayed intensification เพื่อหวังผลลด leukemic cell burden โดยลด toxicity จากยาต่อผู้ป่วยให้มากที่สุด

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินผลการรักษาผู้ป่วย ALL ที่มีความเสี่ยงต่ำ (Low risk group) ด้วย protocol “Phramongkutklao low risk protocol for pediatric ALL” โดยมีวัตถุประสงค์ดังนี้

1. ศึกษาอัตราการทำให้โรคสงบหลังรักษา (induction remission) อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (event free survival) และอัตราการรอดชีวิตทั้งหมด (overall survival)

2. ศึกษาการดำเนินโรคและภาวะแทรกซ้อนรวมทั้ง
อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค

3. ประเมินค่าใช้จ่ายในการรักษา

วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วย ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกเป็น ALL
ระหว่าง เดือนมกราคม 2541 ถึงเดือนธันวาคม 2545
โดยมีหลักเกณฑ์การคัดเลือกดังนี้

Inclusion criteria

1. อายุ 1 ปี ถึง น้อยกว่า 10 ปี
2. Initial WBC < 50,000 cells/cu.mm.

Exclusion criteria

1. t (9;22), t(4;11)
2. L₃ morphology
3. T-cell ALL
4. Mediastinal mass
5. CNS leukemia at diagnosis

การวินิจฉัย :

ALL : วินิจฉัยเมื่อตรวจพบเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว
ชนิด lymphoblast มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 25 ในสเมียร์ไขกระดูก

CNS leukemia: วินิจฉัยเมื่อตรวจพบเซลล์เม็ดเลือด
ขาวมากกว่า 5 cells/cu.mm. ร่วมกับพบเซลล์มะเร็งเม็ด
เลือดขาวชนิด lymphoblast ในน้ำไขสันหลัง

การประเมินผู้ป่วยก่อนรักษา ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ
การตรวจร่างกายอย่างละเอียด เจาะเลือดส่งตรวจ com-
plete blood count (CBC), blood chemistry (uric
acid, liver function test, BUN, creatinine, LDH,
amylase, blood sugar, electrolyte) เอ็กซเรย์ปอด
ตรวจปัสสาวะ อุจจาระ ทำ tuberculin test เจาะไข
กระดูกเพื่อดูสเมียร์ ส่งตรวจ immunophenotype,
cytogenetics และ ตรวจน้ำไขสันหลัง

การรักษาประคับประคองก่อนให้ยาเคมีบำบัดมีดังนี้

1. Hydration โดยให้ fluid 3,000 mL/m²/day

อย่างน้อย 12 ชั่วโมงก่อน induction โดยให้ปัสสาวะออก
อย่างน้อย 100 mL/m²/hr

2. Alkalinized urine ให้ urine pH > 6.5
3. Allopurinol 100 mg/m²/dose วันละ 3 ครั้ง
โดยเริ่มอย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อน induction
4. ให้เลือด และ เกร็ดเลือด ตามความจำเป็น
5. Pneumocystis carinii pneumonia (PCP)
prophylaxis โดยให้ Bactrim ขนาด 150 mg/m²/day
of Trimethoprim แบ่งวันละ 2 ครั้ง 3 วันต่อสัปดาห์

การรักษา ใช้ protocol “Phramongkutklao low
risk protocol for pediatric ALL” โดยแบ่งการรักษา
เป็น 5 ระยะ ดังแสดงในตารางที่ 1 ดังนี้

1. Induction to remission ระยะเวลา 4 สัปดาห์
โดยใช้ยา 4 ชนิดคือ

Vincristine 1.5 mg/m² (สูงสุด 2 mg) ฉีดเข้า
หลอดเลือดดำสัปดาห์ละ 1 ครั้งในวันที่ 0, 7, 14 และ 21

Prednisolone 40 mg/m²/day แบ่ง
รับประทานวันละ 3 ครั้ง รวม 28 วัน ในวันที่ 0-27 แล้ว
ค่อยๆ ลดขนาดลงจนหยุดยาภายใน 10 วัน

L-asparaginase 6,000 unit/m² ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
สัปดาห์ละ 3 ครั้ง วันเว้นวันรวม 9 ครั้ง โดยเริ่มใน
วันที่ 2

Methotrexate ฉีดเข้าไขสันหลัง ขนาดตามอายุ
คืออายุ 1-2 ปี ให้ 8 mg, อายุ 2-3 ปี ให้ 10 mg และ
อายุมากกว่า 3 ปี ให้ 12 mg โดยให้ 2 ครั้งในวันที่ 0
และ 14

2. Consolidation ระยะเวลา 4 สัปดาห์ โดยใช้ยา
3 ชนิดคือ

Vincristine 1.5 mg/m² (สูงสุด 2 mg) ฉีดเข้า
หลอดเลือดดำ 1 ครั้งในวันที่ 0

6-mercaptopurine 60 mg/m²/day
รับประทานวันละ 1 ครั้งก่อนนอนทุกวัน

Methotrexate ฉีดเข้าไขสันหลัง ขนาดตาม
อายุโดยให้ 4 ครั้งในวันที่ 0, 7, 14 และ 21

ตารางที่ 1 Phramongkutklao low risk protocol for childhood ALL

I. Induction (28 days)	VCR	1.5 mg/m ² iv	Days 0,7,14,21
	PDN	40 mg/m ² /day oral	for 28 days
	L-ASP	6,000 unit/m ² im	3 times/week for 9 doses
	IT MTX	8, 10, 12 mg*	Days 0,14
II. Consolidation (28 days)	VCR	1.5 mg/m ² iv	Days 0
	IT MTX	8, 10, 12 mg*	Days 0,7,14,21
	6-MP	60 mg/m ² /day oral	Every day
III. Interim maintenance (28days x 2 courses)	PDN	40 mg/m ² /day oral	Days 0-4
	VCR	1.5 mg/m ² iv	Days 0
	6-MP	60 mg/m ² /day oral	Every day
	MTX	20 mg/m ² /day oral	Days 0,7,14,21
IV. Delayed intensification			
Phase I (28 days)	DEX	10 mg/m ² /day oral	for 21 days
	VCR	1.5 mg/m ² iv	Days 0,7,14
	ADR	25 mg/m ² /day	Days 0,7,14
	L-ASP	6,000 unit/m ² im	3 times/week for 6 doses
	IT MTX	8, 10, 12 mg*	Day 0
Phase II (21 days)	ARA-C	75 mg/m ² /day iv	Days 1-4,8-11
	CPM	1,000 mg/m ² iv	Days 0
	6-MP	60 mg/m ² /day oral	Days 0-13
	IT MTX	8, 10, 12 mg*	Day 0,7
V. Maintenance			
Phase I (8 weeks x 6 courses)	VCR	1.5 mg/m ² iv	Days 0,28
	PDN	40 mg/m ² oral	Days 0-4, 28-32
	6-MP	60 mg/m ² /day oral	Every day
	MTX	20 mg/m ² /day oral	Days 7,14,21,28,35,42,49
	IT MTX	8, 10, 12 mg*	Day 0
Phase II** (12 weeks)	VCR	1.5 mg/m ² iv	Every 28 days
	PDN	40 mg/m ² oral	weeks 0,4,8 (Days 0-4)
	6-MP	60 mg/m ² /day oral	Every day
	MTX	20 mg/m ² /day oral	Days 7,14,21,35,42,49, 56,63,70,77
	IT MTX	8, 10, 12 mg*	Day 0
** 2 years after start of interim maintenance for girl 3 years after start of interim maintenance for boy			

* If age 1-2 y, 2-3 y, >3 y

VCR = vincristine; PDN = prednisolone; L-ASP = L-asparaginase; ARA-C = cytarabine; 6-MP = mercaptopurine; MTX = methotrexate; DEX = dexamethasone; CPM = cyclophosphamide; ADR = doxorubicin

3. Interim maintenance ระยะเวลา 4 สัปดาห์
ให้ซ้ำ 2 ครั้ง รวม 8 สัปดาห์ โดยใช้ยา 4 ชนิดคือ

Prednisolone 40 mg/m²/day แบ่งรับประทาน
วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ในวันที่ 0-5

Vincristine 1.5 mg/m² (สูงสุด 2 mg) ฉีดเข้า
หลอดเลือดดำ 1 ครั้งในวันที่ 0

6-mercaptopurine 60 mg/m²/day รับประทาน
วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอนทุกวัน

Methotrexate 20 mg/m² รับประทานสัปดาห์
ละ 1 ครั้ง ในวันที่ 0, 7, 14 และ 21

4. Delayed intensification ระยะเวลา 7 สัปดาห์
แบ่งเป็น 2 phase

Phase 1 ระยะเวลา 4 สัปดาห์ โดยใช้ยา 5 ชนิด
คือ

Dexamethasone 10 mg/m²/day แบ่ง
รับประทานวันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 21 วัน ในวันที่ 0-21
แล้วค่อยๆ ลดขนาดลงจนหยุดยาภายใน 7 วัน

Vincristine 1.5 mg/m² (สูงสุด 2 mg) ฉีดเข้า
หลอดเลือดดำสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ในวันที่ 0, 7 และ 14

Doxorubicin 25 mg/m²/day ฉีดเข้าหลอดเลือด
ดำสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ในวันที่ 0, 7 และ 14

L-asparaginase 6,000 unit/m² ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
สัปดาห์ละ 3 ครั้ง วันเว้นวันรวม 6 ครั้ง โดยเริ่มในวันที่
2

Methotrexate ฉีดเข้าไขสันหลัง ขนาดตามอายุ
โดยให้ 1 ครั้งในวันที่ 0

Phase 2 ระยะเวลา 3 สัปดาห์ โดยใช้ยา 4 ชนิด
คือ

Cytarabine (Ara-C) 75 mg/m²/day ฉีดเข้า
หลอดเลือดดำวันละ 1 ครั้ง รวม 8 ครั้ง ในวันที่ 1-4
และ 8-11

Cyclophosphamide 1,000 mg/m² ฉีดเข้า
หลอดเลือดดำภายใน 1 ชั่วโมง 1 ครั้ง ในวันที่ 0

6-mercaptopurine 60 mg/m²/day รับประทาน

วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอน 14 วัน ในวันที่ 0-13

Methotrexate ฉีดเข้าไขสันหลัง ขนาดตามอายุ
โดยให้ 2 ครั้ง ในวันที่ 0 และ 7

5. Maintenance แบ่งเป็น 2 phase คือ

Phase 1 ระยะเวลา 8 สัปดาห์ ให้ซ้ำ 6 ครั้ง รวม
48 สัปดาห์ โดยใช้ยา 5 ชนิดคือ

Vincristine 1.5 mg/m² (สูงสุด 2 mg) ฉีดเข้า
หลอดเลือดดำ 2 ครั้ง ในวันที่ 0 และ 28

Prednisolone 40 mg/m²/day แบ่งรับประทาน
วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ในวันที่ 0-4 และ 28-32

6-mercaptopurine 60 mg/m²/day รับประทาน
วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอนทุกวัน

Methotrexate 20 mg/m² รับประทานสัปดาห์
ละ 1 ครั้ง ในวันที่ 7, 14, 21, 28, 35, 42 และ 49

Methotrexate ฉีดเข้าไขสันหลัง ขนาดตาม
อายุโดยให้ 1 ครั้งในวันที่ 0

Phase 2 ระยะเวลา 12 สัปดาห์ ให้ซ้ำไปเรื่อยๆ
จนครบ 2 ปี ในเด็กหญิง และ 3 ปี ในเด็กชาย (นับ
ตั้งแต่เริ่มได้ Interim maintenance) โดยใช้ยา 5 ชนิด
คือ

Vincristine 1.5 mg/m² (สูงสุด 2 mg) ฉีดเข้า
หลอดเลือดดำ 3 ครั้ง ในวันที่ 0, 28 และ 56 (ทุก 28 วัน)

Prednisolone 40 mg/m²/day แบ่งรับประทาน
วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ในวันที่ 0-4, 28-32 และ 56-
60

6-mercaptopurine 60 mg/m²/day รับประทาน
วันละ 1 ครั้ง ก่อนนอนทุกวัน

Methotrexate 20 mg/m² รับประทานสัปดาห์
ละ 1 ครั้ง ในวันที่ 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63,
70 และ 77

Methotrexate ฉีดเข้าไขสันหลัง ขนาดตาม
อายุโดยให้ 1 ครั้งในวันที่ 0

การประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษา

ทำโดยตรวจเสมียร์ไขกระดูกในวันที่ 28 หลังให้ in-

duction หลังจากนั้นตรวจทุก 3 เดือนในปีแรก และทุก 6 เดือนในปีต่อไป

Complete remission หมายถึง การตรวจไม่พบ lymphoblast ในกระแสเลือด และน้ำไขสันหลัง พบ lymphoblast ในสเมียร์ไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 5 และไม่พบตับ ม้าม หรือต่อมน้ำเหลืองโต

Relapse หมายถึง การกลับมาตรวจพบ lymphoblast ในกระแสเลือด น้ำไขสันหลัง อวัยวะ หรือที่อื่นใด หรือ พบ lymphoblast ในสเมียร์ไขกระดูกมากกว่าร้อยละ 25 หลังจากเคยมี complete remission แล้ว

วิธีการเก็บข้อมูล

ศึกษาจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยโดยศึกษารายละเอียดคือ Patient characteristic เช่น อายุ เพศ อาการทางคลินิก ผลการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ การรักษา การตอบสนองการรักษา ผลแทรกซ้อน อัตราการทำให้โรคสงบ อัตราการกลับเป็นซ้ำ อัตราการรอดชีวิต และประมาณค่าใช้จ่าย ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยตั้งแต่ 1 มกราคม 2541 ถึง 31 ตุลาคม 2546 รวม 5 ปี 10 เดือน

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ใช้สถิติเชิงพรรณนา การวิเคราะห์การรอดชีวิต ทำโดยวิธี Kaplan-Meier method

อัตราการรอดชีวิตทั้งหมด (overall survival, OS) หมายถึง ช่วงเวลาตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ALL จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต หรือวันสุดท้ายที่ยังมาพบแพทย์ตามนัด หรือถึงวันที่ 31 ตุลาคม 2546

อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (event free survival, EFS) หมายถึง ช่วงเวลาตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเริ่มรักษา จนถึงวันที่ induction failure, relapse หรือวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต หรือวันสุดท้ายที่ยังมาพบแพทย์ตามนัด หรือถึงวันที่ 31 ตุลาคม 2546

ผลการศึกษา

ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษามพบผู้ป่วย ALL จำนวน 33 ราย แต่เข้าเกณฑ์ที่นำมาศึกษาได้ 19 ราย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแสดงดังตารางที่ 2 โดยพบว่าผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 1 ปี 11 เดือน จนถึง 8 ปี 6 เดือน อายุเฉลี่ย 3.1 ปี ส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 1-5 ปี (ร้อยละ 73.7) เป็นเพศชาย 7 ราย (ร้อยละ 36.8) เพศหญิง 12 ราย (ร้อยละ 63.2) คิดเป็นอัตราส่วนชายต่อหญิง เท่ากับ 1:1.7

อาการและอาการแสดงที่สำคัญ ได้แก่ ไข้ (ร้อยละ 73.7) ซีด (ร้อยละ 73.7) และตับโต (ร้อยละ 68.4)

ผลการตรวจเลือดครั้งแรกที่ได้รับการวินิจฉัย พบว่าค่าฮีมาโตคริตส่วนใหญ่ (ร้อยละ 94.8) น้อยกว่า 30 เปอร์เซ็นต์ (ค่าเฉลี่ย 22 เปอร์เซ็นต์, ค่าพิสัย 12-32 เปอร์เซ็นต์) จำนวนเม็ดเลือดขาวส่วนใหญ่ (ร้อยละ 47.4) น้อยกว่า 5,000 cells/cu.mm. (ค่าเฉลี่ย 4,400, ค่าพิสัย 800-22,400 cells/cu.mm.) เกร็ดเลือดส่วนใหญ่ (ร้อยละ 63.8) น้อยกว่า 100,000 cells/cu.mm. (ค่าเฉลี่ย 78,000, ค่าพิสัย 2,000-630,000 cells/cu.mm.)

ผลการตรวจ immunophenotype พบว่าส่วนใหญ่เป็น CALLA-ALL (ร้อยละ 84.2) และมี cytogenetic เป็น normal karyotype (ร้อยละ 42.1) โดยพบ monosomy 16 และ hyperdiploid (54) อย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 5.3)

ผลการรักษาจากผู้ป่วยทั้งหมด 19 ราย มี complete remission ทั้งหมดหลังการให้ induction ครั้งแรก ผู้ป่วยทุกรายมาติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องจนถึงวันสิ้นสุดการศึกษา ไม่พบผู้ป่วยที่เป็นโรคกลับซ้ำ และไม่มีรายใดเสียชีวิต คิดเป็นอัตราการรอดชีวิตทั้งหมด และอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคเท่ากับร้อยละ 100 โดยมีช่วงเวลาติดตามการรักษาเท่ากับ 1 ปี ถึง 5 ปี 9 เดือน (ค่าเฉลี่ย 3.4 ปี)

ภาวะแทรกซ้อนระหว่างให้ยาเคมีบำบัดที่พบบ่อยที่สุดคือ infection และ febrile neutropenia โดยพบได้เกือบทุกช่วงของการให้ยา โดยเฉพาะช่วง delayed intensification ภาวะอื่นๆ ที่พบคือ ตับอักเสบ 3 ราย

ตารางที่ 2 ลักษณะประชากรที่ศึกษา

	Characteristics	No. of Patients	%
Age (years)	1 - 5	14	73.7
	>5 - <10	5	26.3
Sex	Female	12	63.2
	Male	7	36.8
Clinical features	Fever	14	73.7
	Anemia	14	73.7
	Hepatomegaly	13	68.4
	Bleeding	7	36.8
	Bone pain	5	26.3
	Lymphadenopathy	4	21.0
	Splenomegaly	3	15.8
Hct (%)	10 - 20	9	47.4
	< 20 - 30	9	47.4
	> 30	1	5.20
WBC count (cells/cu.mm.)	< 5,000	9	47.4
	5,000 - 9,999	4	21.0
	10,000 - 19,999	5	26.3
	20,000 - 29,999	1	5.30
Platelet count (cells/cu.mm.)	< 20,000	3	15.8
	20,000 - 49,999	6	31.6
	50,000 - 99,999	3	15.8
	>100,000	7	36.8
Immunophenotype	CALLA -ALL	16	84.2
	Pre - B ALL	1	5.30
	Not done	2	10.5
Cytogenetics	Normal	8	42.1
	Monosomy 16	1	5.30
	Hyperploidy (>50)	1	5.30
	No metaphase	3	15.8
	Not done	6	31.6

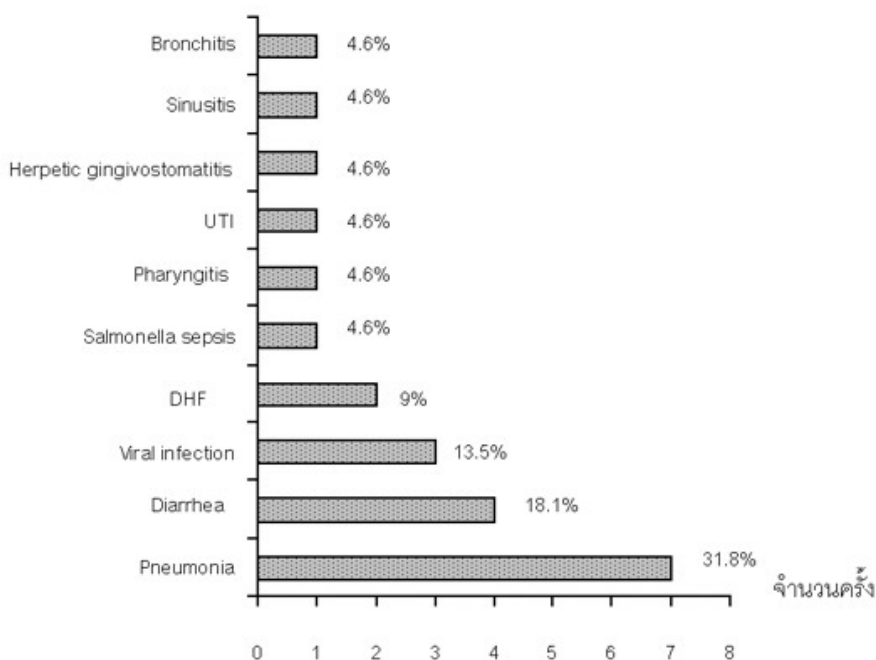
เลือดออกจากเกร็ดเลือดต่ำ และ hemorrhagic cystitis ซึ่งพบอย่างละ 1 ราย (ตารางที่ 3)

ภาวะติดเชื้อที่พบส่วนใหญ่เป็น โรคปอดอักเสบมากที่สุด 7 ครั้ง (ร้อยละ 31.8) รองลงมาคือ ท้องเสีย ภาวะติดเชื้อไวรัส และไข้เลือดออก (รูปที่ 1) ทุกรายมีอาการดีขึ้นหลังได้รับการรักษาแบบประคับประคอง และให้ยา

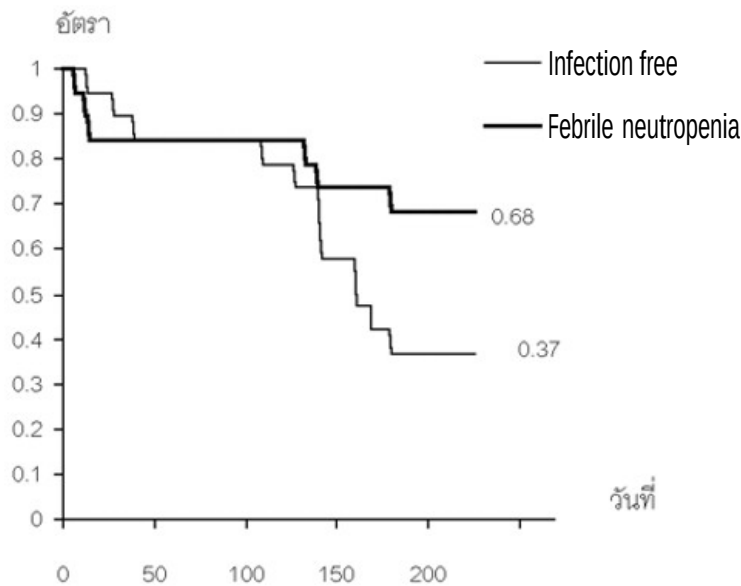
ปฏิชีวนะ โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง และเมื่อวิเคราะห์การเกิดภาวะติดเชื้อ และ febrile neutropenia ในช่วง 6 เดือนหลังการรักษา ก่อนเข้า maintenance phase จะเห็นได้ว่าส่วนใหญ่เกิดในช่วง induction (day 1-28) และ delayed intensification phase (day 113-161) ซึ่งเป็นช่วงที่ให้ยาเคมีบำบัดจำนวนมาก โดยมีอัตรา

ตารางที่ 3 ภาวะแทรกซ้อนที่พบในผู้ป่วย acute lymphoblastic leukemia ที่มีความเสี่ยงต่ำ

Complication	Induction No. (%)	Consolidation No. (%)	Interim maintenance No. (%)	Delayed intensification No. (%)	Maintenance No. (%)	Total No. (%)
Infection	2 (9.1)	1 (4.5)	2 (9.1)	9 (40.9)	8 (36.4)	22 (100)
Febrile neutropenia	3 (20)	-	2 (13.3)	7 (46.7)	3 (20)	15 (100)
Hepatitis	1 (33.3)	-	1 (33.3)	1 (33.3)	-	3 (100)
Thrombocytope- nia with bleeding	-	-	-	1 (100)	-	1 (100)
Hemorrhagic cystitis	-	1 (100)	-	-	-	1 (100)



รูปที่ 1 ภาวะติดเชื้อที่พบระหว่างให้ยาเคมีบำบัด



รูปที่ 2 อัตราการปราศจากภาวะแทรกซ้อน infection และ febrile neutropenia ในช่วง 6 เดือนแรกหลังให้ยาเคมีบำบัดก่อนเข้า maintenance phase

การปราศจากภาวะแทรกซ้อน infection และ febrile neutropenia หลัง 6 เดือนเท่ากับ 0.37 และ 0.68 ตามลำดับ (รูปที่ 2)

ภาวะตับอักเสบพบ 3 ราย ในช่วง induction, interim maintenance และ delayed intensification phase อย่างละ 1 ราย ทุกรายไม่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิด A, B และ C อาการตับอักเสบดีขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์ หลังจากหยุดยาเคมีบำบัด โดยสามารถให้ยาต่อได้ทุกราย

ภาวะเลือดออกจากเกล็ดเลือดต่ำพบ 1 รายในช่วง delayed intensification phase โดยมีปริมาณเกล็ดเลือด 16,000 cells/cu.mm. ร่วมกับมีจ้ำเลือดตามตัว เลือดกำเดาไหล และชีดลง ได้รับการรักษาโดยให้เลือด และเกล็ดเลือดเข้มข้น ส่วนผู้ป่วยรายอื่นที่มีเกล็ดเลือดต่ำไม่พบภาวะเลือดออกผิดปกติ

ภาวะ hemorrhagic cystitis พบ 1 รายในช่วง consolidation phase โดยไม่พบร่วมกับการให้ cyclophosphamide ผลเพาะเชื้อในปัสสาวะพบเชื้อ Escherichia coli ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยรับประทานยา

ciprofloxacin 10 วัน อาการหายเป็นปกติ

การประมาณค่าใช้จ่ายในการรักษาโดยคิดค่ายาเคมีบำบัดและเวชภัณฑ์ ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าบริการ ค่าหัตถการ โดยไม่รวมค่าภาวะแทรกซ้อน ค่าเดินทาง ค่าจ้างเจ้าหน้าที่ ค่าห้อง และค่าอาหาร พบว่าใช้ค่ารักษาประมาณ 130,524 บาทต่อรายต่อการรักษาทั้ง course ถ้าเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายในระยะเวลาที่เท่ากัน พบว่าจะใช้จ่ายสูงสุดในช่วง induction (ตารางที่ 4)

วิจารณ์

การศึกษานี้พบผู้ป่วย ALL เพศหญิงมากกว่าเพศชาย ในอัตราส่วน 1.7 ต่อ 1 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นๆซึ่งมักพบเพศชายมากกว่าเพศหญิง⁶⁹ สำหรับช่วงอายุของผู้ป่วย อาการ และอาการแสดงที่สำคัญ พบว่าคล้ายคลึงกัน คือพบผู้ป่วยมากในช่วงอายุ 1 ถึง 5 ปี และมีอาการนำคือ ไข้ ชีด และตับโต

ผลการรักษาพบว่าการให้ยาเคมีบำบัดสูตรสำหรับรักษา ALL ที่มีความเสี่ยงต่ำของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ได้ผลการรักษาดี คือสามารถชักนำให้โรคสงบได้

ตารางที่ 4 การประมาณค่าใช้จ่ายในการรักษา

ประมาณค่าใช้จ่าย	ค่ายาเคมีบำบัด +เวชภัณฑ์	ค่าตรวจทางห้อง ปฏิบัติการ	ค่าบริการ+หัตถการ	รวม
Induction	15,000	6,300	3,000	24,300
Consolidation	2,300	4,780	2,000	9,080
Interim maintenance	2,960	200	600	3,760
Delayed intensification	16,678	1,780	4,000	22,458
Maintenance	55,426	8,400	7,100	70,926
รวม	92,364	21,460	16,700	130,524

ตารางที่ 5 ผลการรักษาผู้ป่วย ALL ในประเทศไทย

สถาบัน	ระยะเวลา	จำนวนผู้ป่วย	Risk classification	Overall survival (%)
รพ. พระมงกุฎเกล้า ⁶	2528-2537	55	All group	82.00
รพ. ศิริราช ⁷	2532-2536	103	CALLA-ALL	80.26
รพ. จุฬาลงกรณ์ ⁸	2530-2535	11	Low risk	87.50
รพ. รามาธิบดี ⁹	2531-2540	49	Standard risk	75.00

ทุกรายหลังให้ induction ชุดแรก และไม่มีผู้ป่วยรายใดเป็นโรคกลับซ้ำหรือเสียชีวิต คิดเป็นอัตราการรอดชีวิตทั้งหมด และอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค เท่ากับร้อยละ 100 เมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า (พ.ศ. 2528-2537) โดยทิพย์ ศรีไพศาล และคณะ⁶ พบผู้ป่วย ALL 55 ราย มีโอกาสรอดชีวิตเกิน 2 ปี ร้อยละ 90 และมีโอกาสรอดชีวิตเกิน 5 ปี ร้อยละ 82 แต่มีการกลับเป็นโรคใหม่ ร้อยละ 38.3 จากการศึกษากลุ่ม low risk ALL จากโรงพยาบาลต่างๆ คือ กลีบสไป ศรีวรรณมูรณ์⁷ ปรีดา วาณิชเศรษฐกุล⁸ และ จิตราพรรณ จันทราช⁹ พบอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 78.8, 87.5 และ 75 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการฉายแสงที่ศีรษะ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 6 แสดงถึงการเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม non high risk ALL ในต่างประเทศ^{9,22} ซึ่ง protocol ส่วนใหญ่ใช้ intermediate to high dose

methotrexate (1-5 g/m²) ในช่วง consolidation ยกเว้น protocol ของ CCG group^{5,16} ซึ่งใช้ intensive systemic chemotherapy ร่วมกับ intrathecal methotrexate ผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคเกิน 10 ปี มากกว่าร้อยละ 80 อัตราการชักนำให้โรคสงบหลัง induction สูงมากกว่า ร้อยละ 96 อัตราการกลับเป็นโรคซ้ำต่ำ

การศึกษานี้เลือกใช้ protocol ของ CCG group เนื่องจากไม่ต้องฉายแสงที่ศีรษะ เพื่อลดผลข้างเคียง และไม่ต้องใช้ high dose methotrexate เพราะค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง ซึ่งจากการศึกษาของ CCG 105 โดย David. Turbergen และคณะ⁵ พบว่าการให้ delayed intensification ไม่ว่าจะได้ standard หรือ intensive induction จะได้ผล CNS free survival ไม่ต่างกัน ในกลุ่มที่ได้รับการฉายแสงที่ศีรษะ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้แต่ intrathecal methotrexate

ตารางที่ 6 ผลการรักษา non high risk ALL ในต่างประเทศระหว่าง ค.ศ. 1983-1995

Trial	Study period	No. Patient	HDMTX (g/m ²)	CR(%)	10yr-EFS probability (%)	10yr-OS probability (%)	Isolated CNS Relapses (%)	Median follow-up (yrs)
CCG 105 ⁵	1983-1987	515 (CRT)	-		68			7
		510 (Non CRT)	-		64			7
DCLSG ALL VI ⁹⁻¹¹	1984-1988	190	2	96.8	81.5	86.1	1.1	10.9
POG 8602 ¹²⁻¹³	1986-1991	731	1	98.8	83.5			5
PETHEMA ALL89 ¹⁴	1989-1994	89	3	97	71	86	4	8.7
CCG 1891 ¹⁵⁻¹⁶	1990-1993	405 (DI)	-		76	87		6
		402 (DDI)	-		83	91		6
BFM 90 ¹⁷	1990-1995	636	5	99.7	85		1.1	4.8
SJCH 13A ¹⁸⁻¹⁹	1991-1994	84	1		88.1		1.2	5
DFCI 91-01 ²⁰⁻²¹	1991-1995	137	4	98	87		3.1	4.9

CR = complete remission; OS = overall survival; EFS = even free survival; CNS = central nervous system

CRT = cranial irradiation; DI = delayed intensification; DDI = double delayed intensification

CCG = Children Cancer Group; DCLSG = Dutch Childhood Leukemia Study Group; POG = Pediatric Oncology Group;

BFM = Berlin-Frankfurt-Münster; SJCH = St. Jude Children Hospital

PETHEMA = Programa para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas, Spanish Society of Hematology

DFCI = Dana-Farber Cancer Institute; HDMTX = high dose methotrexate

ต่อมา Beverly J. Lange และคณะ ได้ทำการศึกษา CCG 1891¹⁶ ระหว่างปี ค.ศ. 1991-1993 โดยศึกษาผู้ป่วย intermediate risk ALL 1,190 ราย คำนิยามของ intermediate risk คือ อายุ 1-10 ปี ร่วมกับ initial WBC น้อยกว่า 50,000 cells/cu.mm. ถ้าเป็นเพศชาย initial WBC น้อยกว่า 10,000 cells/cu.mm. ร่วมกับเกร็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 cells/cu.mm. โดยใช้ protocol เดียวกับการศึกษาฉบับนี้ แต่เปรียบเทียบการให้ delayed intensification 1 ครั้ง กับ 2 ครั้ง พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคเกิน 6 ปี เท่ากับร้อยละ 76 และ 83 ตามลำดับ ซึ่งการให้ delayed intensification 2 ครั้ง มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค ดีกว่าการให้ 1 ครั้ง ร้อยละ 28 แต่ผลข้างเคียงจากยามากกว่า และอยู่โรงพยาบาลนานกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาฉบับนี้ซึ่งให้ delayed intensification

เพียง 1 ครั้ง ก็ยังได้ผลดี โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง อาจเนื่องมาจากหลักเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยมีข้อกำหนดมากกว่า ทำให้ได้ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำจริงๆ แต่จำนวนผู้ป่วยยังน้อยกว่ามากจึงต้องติดตามในระยะยาวต่อไป

Prognostic factor ที่มีการนำมาใช้เพิ่มขึ้นในปัจจุบัน คือ การตอบสนองต่อการให้ prednisolone และจำนวน blast ในไขกระดูกในวันที่ 14 หลัง induction จากการรักษาของ BFM 90 โดย Martin Schrappe¹⁸ และคณะ พบว่ากลุ่มที่ตอบสนองดีต่อการให้ prednisolone คือมีจำนวน blast ในกระแสเลือดในวันที่ 8 น้อยกว่า 1,000 cells/cu.mm. จะมีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคเกิน 6 ปี มากกว่ากลุ่มที่ตอบสนองไม่ดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 82 ต่อร้อยละ 34)

ตารางที่ 7 จำนวนการเกิดภาวะแทรกซ้อนเปรียบเทียบระหว่าง CCG 1891¹⁶ กับ low risk protocol for childhood ALL

Complication	CCG 1891		Phramongkutklao protocol	
	No. episodes	Episodes per 100 patient days	No. episodes	Episodes per 100 patient days
Infection	21	0.007	22	0.093
Febrile neutropenia	-	-	15	0.063
Hepatitis	205	0.068	3	0.013
Thrombocytopenia	-	-	1	0.004
Hemorrhagic cystitis	-	-	3	0.004
Gastrointestinal disturbance	11	0.004	-	-
Pulmonary abnormality	6	0.002	-	-

● Patient days = total number of day spent on the therapy for all patients entering maintenance

● Episodes per 100 patient days = $\frac{\text{number of episodes}}{\text{Total patient days}} \times 100$

ภาวะแทรกซ้อนที่พบส่วนใหญ่เป็น infection และ febrile neutropenia ซึ่งอาการไม่รุนแรง และเกิดขึ้นร้อยละ 63 และ 32 ตามลำดับใน 6 เดือนแรก ส่วนภาวะอื่นๆพบได้เล็กน้อย เช่น hepatitis, bleeding ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ CCG 1891¹⁶ ที่พบ hepatitis มากที่สุด รองลงมาคือ infection และ gastrointestinal disturbance (ตารางที่ 7)

Loning L และคณะ²³ ได้ศึกษาการเกิดภาวะ secondary malignancy ในผู้ป่วย ALL ของ German Childhood Cancer Registry พบว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายแสงที่ศีรษะ มีโอกาสเกิด secondary malignancy สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายแสงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3.5 ต่อ ร้อยละ 1.2) แต่ในการศึกษานี้ยังไม่พบ เนื่องจากผู้ป่วยยังน้อยเกินไป

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเป็นโรคที่มีค่าใช้จ่ายสูง การประมาณค่าใช้จ่ายของ protocol นี้คิดเฉพาะค่ายาเคมีบำบัด และค่าใช้จ่ายอื่นๆ โดยไม่รวมค่าภาวะแทรกซ้อน ค่าเดินทาง ค่าจ้างเจ้าหน้าที่ ค่าห้อง และค่าอาหาร ซึ่งค่าใช้จ่ายทั้งหมดยังต่ำกว่าความเป็นจริง แต่เมื่อคิดถึง

ความคุ้มค่าแล้วก็ยังได้ประโยชน์มากสำหรับกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำเพราะอัตราการรอดชีวิตสูง

สรุป

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในเด็กกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำโดยการให้ intensive systemic regimen ร่วมกับการให้ intrathecal methotrexate ที่บ่อยขึ้น ช่วยให้อัตราการรอดชีวิตดีขึ้น และลดอัตราการเป็นกลับซ้ำ โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง และไม่ต้องได้รับการฉายแสงที่ศีรษะ ทำให้ลดผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นได้ แต่สิ่งสำคัญคือหลักเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย ซึ่งต้องคัดแยก high risk group ออกจึงจะทำให้ผลการรักษาดีมากยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยที่ให้ทุนสนับสนุนการวิจัยนี้ ขอขอบคุณพันเอก นายแพทย์พจน์ เอมพันธ์ ภาควิชาเวชศาสตร์ทหาร และ ชุมชน วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ที่ให้คำ

ปรึกษาเรื่องการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ และพันเอก
หญิง ดร. อ้อยทิพย์ ณ ถลาง ภาควิชาพยาธิวิทยา
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้าที่กรุณาตรวจแก้ไข
ต้นฉบับ

เอกสารอ้างอิง

1. McNeil DE, Cote TR, Clegg L, Mauer A. SEER update of incidence and trends in pediatric malignancies: acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:554-7.
2. Pui CH, Evans WE. Drug therapy: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003;339:605-15.
3. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18-24.
4. Pui CH, Cris WM. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH. *Childhood Leukemias*. New York: Cambridge University Press, 1999:288-312.
5. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: a Children Cancer Group report. *J Clin Oncol* 1993;11:520-6.
6. ทิพย์ ศรีไพศาล, ไตรโรจน์ ครุฑเวโช, กิตติ ต่อจรัส, รัชฎะ ล่ากุล. มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในเด็ก. *เวชสารแพทย์ทหารบก* 2537;47(Suppl 1):45.
7. กลีบสไบ ศรีวรรณบุรณ์. ผลการศึกษา Immunophenotype ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่โรงพยาบาลศิริราชจำนวน 145 ราย. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2540;36:37-8.
8. ปรีดา วาณิชยเศรษฐกุล, ปัญญา เสกสรรค์. ผลการรักษา มะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมโฟบลาสต์ชนิดเฉียบพลันในผู้ป่วยเด็กที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2537;4:223-41.
9. จิตราพรพน จันทราช. ผลการรักษา มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสต์ในผู้ป่วยเด็กโดยสูตรยาเคมีบำบัดของโรงพยาบาลรามธิบดี. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2543;39:82-3.
10. Veerman AJP, Hahlen K, Kamps WA, et al. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: result of protocol ALL VI from the Dutch Children Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:911-8.
11. Kamps WA, Veerman AJP, Wering ER, et al. Long-term follow-up of Dutch Childhood Leukemia Study Group (DCLSG) protocols for children with acute lymphoblastic leukemia, 1984-1991. *Leukemia* 2000;14:2240-6.
12. Kamps WA, Bokkerink JPM, Hahlen K, et al. Intensive treatment of children with acute lymphoblastic leukemia according to ALL-BFM-86 without cranial radiotherapy: result of Dutch Childhood Leukemia Study Group protocol ALL-7 (1988-1991). *Blood* 1999;94:1226-36.
13. Harris MB, Shuster JJ, Pullen DJ, et al. Consolidation therapy with antimetabolite-based therapy in standard-risk acute lymphoblastic leukemia of childhood : a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:2840-7.
14. Maloney KW, Shuster JJ, Murphy S, Pullen J, Camitta BA. Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies form 1986-1994. *Leukemia* 2000;14:2276-85.
15. Ortega JJ, Ribera JM, Oriol A, et al. Early and delayed consolidation chemotherapy significantly improves the outcome of children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia. Final results of the prospective randomized PETHEMA ALL-89 trial. *Hematologica* 2001;86:586-95.
16. Lange BJ, Bostrom BC, Cherlow JM, et al. Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2002;99:825-33.
17. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia : 1983-1995. *Leukemia* 2000;14:2223-33.
18. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000;95:3310-22.

19. Pui CH, Mahmoud HH, Rivera GK, et al. Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;92: 411-5.
20. Pui CH, Boyett JM, Rivera GK, et al. Long-term results of total therapy studies 11,12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research hospital. *Leukemia* 2000;14: 2286-94.
21. LeClerc JM, Billett AL, Gellber RD, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber ALL Consortium protocol 87-01. *J Clin Oncol* 2002;20:237-46.
22. Silverman LB, Declerck L, Gelber, et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia* 2000;14:2247-56.
23. Loning L, Zimmermann M, Reiter A, et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000;95:2770-5.

Treatment Outcome of Low Risk Group of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Phramongkutklao Hospital

**Anchalee Aramtiantamrong, Rachata Lumkul, Kitti Torcharus,
Triroj Krutvecheo and Thip Sriphaisal**

Hemato-Oncology Division, Department of Pediatrics, Phramongkutklao Hospital, Bangkok 10400

Abstract: We report the outcome of low risk protocol treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children at the Hemato-Oncology Division, Department of Pediatrics, Phramongkutklao Hospital during January 1998 to December 2002. Children with low risk ALL were defined by age (1 year to below 10 years), initial WBC count ($< 50,000 /\text{cu.mm.}$), no CNS involvement, no mediastinal mass, no B or T cell type and no t(9;22) or t(4;11). The protocol contained four weeks induction with four drugs (vincristine, prednisolone, L-asparaginase and intrathecal methotrexate), consolidation, delayed intensification and maintenance. CNS prophylaxis consisted of 9 doses of intrathecal methotrexate during induction to delayed intensification and every three months cycle during maintenance (two years in girls and three years in boys). Nineteen cases of ALL were diagnosed, 7 males and 12 females, ages ranged from 1.9 to 8.5 years (median 3.1 years) and initial WBC between 800 to 22,400/ cu.mm. After induction therapy, all cases achieved complete remission. No relapsed ALL or death was found, median follow up was 3.4 years (range 1-5.7 years). The most common complications were febrile neutropenia and infection, which mostly occurred at delayed intensification phase. Three cases of hepatitis, one case of hemorrhagic cystitis and thrombocytopenia were found. These findings demonstrate that the delayed intensification phase and prolonged intrathecal methotrexate without cranial irradiation is cost effective to improve treatment outcome for patients with low risk ALL.

Key Words : ● Acute lymphoblastic leukemia ● Low risk ● Chemotherapy

Thai J Hematol Transf Med 2006;16:103-17.

