

## นิพนธ์ต้นฉบับ

# อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่มีเม็ดเลือดขาวสูงมากผิดปกติในเด็ก

อังคณา วินัยชาติศักดิ์ และ ธีรรัตน์ ปลื้มใจ

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามนครราชสีมา

### บทคัดย่อ

**บทนำ** ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวสูงมากผิดปกติ (hyperleukocytosis) เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี **วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย อัตราการเป็นซ้ำ และสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วย **วิธีการศึกษา** ทำการศึกษาวินิจฉัยย้อนหลัง ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวสูงมากผิดปกติ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2553 ถึง 31 ธันวาคม 2562 **ผลการศึกษา** ผู้ป่วยเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวสูงมากผิดปกติจำนวน 64 รายคิดเป็นร้อยละ 14.7 ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งหมด แบ่งเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสต์ (acute lymphoblastic leukemia: ALL) 49 ราย (ร้อยละ 76.5) และชนิดมัยอีลอยด์ (acute myeloid leukemia: AML) 15 ราย (ร้อยละ 23.5) มีอัตราการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 20.3 โดยพบในผู้ป่วย ALL มากกว่า AML (ร้อยละ 24.4 กับ 13.3) โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 45.7 ในกลุ่ม ALL มากกว่า AML (ร้อยละ 50.2 กับ ร้อยละ 33.3) **สรุป** ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่มีภาวะ hyperleukocytosis ยังมีผลการรักษาไม่ดีขึ้น แต่ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ การปรับสูตรยาเคมีบำบัดที่เหมาะสม พัฒนาการรักษาเรื่องการติดเชื้อ หรือพิจารณาการส่งตัวเพื่อรักษาอื่น เช่นการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต อาจทำให้ผลการรักษาดีขึ้นได้

**คำสำคัญ** : ● เม็ดเลือดขาวสูงมากผิดปกติ ● อัตราการรอดชีวิต ● อัตราการกลับเป็นซ้ำ ● มะเร็งเม็ดเลือดขาว

**วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2565;32:333-40.**

ได้รับต้นฉบับ 16 กุมภาพันธ์ 2565 แก้ไขบทความ 27 เมษายน 2565 รับลงตีพิมพ์ 27 กันยายน 2565

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.อังคณา วินัยชาติศักดิ์ กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามนครราชสีมา 49 ถนนช้างเผือก ตำบลในเมือง อำเภอเมือง นครราชสีมา จังหวัดนครราชสีมา 30000

## Original article

# Survival analysis of childhood acute leukemia with hyperleukocytosis

Angkana Winaichatsak and Theerarat Plumjai

Department of Pediatrics, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

---

### Abstract:

**Background:** Hyperleukocytosis was defined as a white blood cell count more than  $100 \times 10^9/L$ . Patients with acute leukemia and hyperleukocytosis have poor prognosis. **Objective:** This study aimed to determine survival rate, relapse rate and causes of death among patients who were diagnosed with acute leukemia and presented hyperleukocytosis. **Methods:** We conducted a retrospective study: data were collected from pediatric patients with acute leukemia initially presenting hyperleukocytosis at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital from January 1, 2010 to December 31, 2019. Medical records were reviewed and the last follow-up date was March 31, 2020. **Results:** In all, data from 64 patients (14.7%) receiving a diagnosis of hyperleukocytosis were analyzed. Forty-nine patients (76.5%) received a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 15 patients (23.5%) received a diagnosis of acute myeloid leukemia (AML). Relapse rate of all patients was 20.3% (24.4% in ALL vs. 13.3% in AML). Three-year overall survival rate was 45.7% (50.2% in ALL vs. 33.3% in AML). **Conclusion:** Overall survival rate of pediatric patients with hyperleukocytosis was still unsatisfactory but similar to reports from other studies. Adjusting chemotherapy regimen, developing febrile neutropenia treatment guidelines and considering hematopoietic stem cell transplantation in this group of patients may improve survival outcomes.

**Keywords :** ● Hyperleukocytosis ● Survival ● Relapse rate ● Acute leukemia and children

**J Hematol Transfus Med. 2022;32:333-40.**

### บทนำ

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (acute leukemia) เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดคิดเป็นร้อยละ 25-30 ของมะเร็งทั้งหมดในเด็ก ในประเทศไทยพบมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันได้ร้อยละ 38.1 ของมะเร็งทั้งหมด<sup>1</sup> โดยพบเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสต์ (acute lymphoblastic leukemia, ALL) ร้อยละ 70 และมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์ (acute myeloid leukemia, AML) ร้อยละ 30<sup>1-3</sup> ภาวะเม็ดเลือดขาวสูงมากผิดปกติ (hyperleukocytosis) คือภาวะที่พบเม็ดเลือดขาวสูงมากเกินกว่า  $100 \times 10^9/\text{ล}$  ซึ่งพบได้ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง เป็นภาวะฉุกเฉินทางการแพทย์ที่ต้องได้รับการรักษาอย่างทันด่วน เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น และอันตรายถึงแก่ชีวิต ได้แก่ภาวะเลือดหนืด (hyperviscosity) กลุ่มอาการมะเร็งถูกทำลาย (tumor lysis syndrome) เป็นต้น ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้มีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตามเมื่อพ้นภาวะวิกฤตในช่วงแรกแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดไม่ดีขึ้น มีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น<sup>4-6</sup> ทำให้การพยากรณ์ของโรคไม่ดี ซึ่งทางโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา ได้ให้ยาเคมีบำบัดตามแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก โดยชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย (Thai Pediatric Oncology Group, ThaiPOG) แต่ยังไม่มีการประเมินผลการรักษาในกลุ่มนี้มาก่อน

### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาถึงอัตราการรอดชีวิต การกลับเป็นซ้ำ และสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่มีภาวะ hyperleukocytosis ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา

### ผู้ป่วยและวิธีการ

#### วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective study) จากเวชระเบียนผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 15 ปี ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน (acute leukemia) ที่มีภาวะ hyperleukocytosis และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2553 ถึง 31 ธันวาคม 2562 และทำการติดตามการรักษาจนถึง 31 มีนาคม 2563 โดยให้ยาเคมีบำบัดตาม ThaiPOG protocol

### ขั้นตอนการรักษา

1. ภาวะเร่งด่วนผู้ป่วยได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วยการให้สารน้ำ การทำปัสสาวะให้เป็นด่าง การแก้ไขความผิดปกติของเกลือแร่ในร่างกาย และติดตามอย่างใกล้ชิด
2. ทำการเปลี่ยนถ่ายเลือด (exchange transfusion) ในผู้ป่วยที่อายุน้อย หรือการแยกกำจัดเม็ดเลือดขาว (leukapheresis) เมื่อมีข้อบ่งชี้
3. ให้ยาเคมีบำบัดตาม Thai Pediatric Oncology Group protocol (ThaiPOG protocol) ซึ่งจัดทำโดยชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย ซึ่งเป็นสูตรยามาตรฐานของประเทศไทย โดยจำแนกตามชนิดของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว

### สถิติที่ใช้ในการศึกษา

วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive analysis) โดยนำเสนอข้อมูลเป็นจำนวนนับ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน มัชฌิม และพิสัยควอไทล์ การวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตใช้ survival analysis โดย Kaplan Meier method โดยโปรแกรม Stata/SE version 14.0 ค่า p-value คำนวณโดยใช้ two-sample Wilcoxon rank-sum test โดยค่า p-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา เลขที่ใบรับรอง 125/2021

### ผลการศึกษา

#### ข้อมูลทั่วไป

พบผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ hyperleukocytosis จำนวน 64 ราย จากผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันทั้งหมด 435 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.7 พบเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง มีอายุเฉลี่ย 9.8 ปี (พิสัย 2.9 ปีถึง 12.5ปี) ส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 10 ปีพบร้อยละ 48.4 รองมาคืออายุ 1-10 ปี (ร้อยละ 37.5) และน้อยกว่า 1 ปี (ร้อยละ 14.1) ตามลำดับ ผู้ป่วยทุกรายยืนยันการวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันด้วยการตรวจไขกระดูก และได้รับการส่งตรวจ immunophenotype 56 ราย (ร้อยละ 87.5) พบเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด ALL 49 ราย (ร้อยละ 76.6) โดยจำแนกเป็นชนิด B cell 29 ราย (ร้อยละ 59.2) และ T cell 12 ราย (ร้อยละ 24.5) ส่วนอีก 8 รายยืนยันการวินิจฉัยด้วย morphology ไม่ได้ส่งตรวจ immunophenotype เนื่องจากข้อจำกัดในการส่งตรวจ และพบมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML 15 ราย (ร้อยละ 23.4) ส่วนใหญ่มีเม็ดเลือดขาว  $100-200 \times 10^9/\text{ล}$  มีผู้ป่วย 19 รายได้รับการรักษาโดยการเปลี่ยนถ่ายเลือด (exchange transfusion) และผู้ป่วย 1 ราย ได้รับการรักษาโดยแยกกำจัดเม็ดเลือดขาวออก (leukapheresis)

เมื่อจำแนกตามกลุ่มชนิดของมะเร็งเม็ดเลือดขาวพบว่าในกลุ่ม ALL พบเพศชายมากกว่าหญิง แต่ในกลุ่ม AML พบเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ค่ามัธยฐานของอายุในกลุ่ม AML สูงกว่า ALL ค่ามัธยฐานของจำนวนเม็ดเลือดขาว ฮีโมโกลบิน เกล็ดเลือด และภาวะแทรกซ้อน tumor lysis syndrome ในทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน โดยในกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวสูงกว่า  $300 \times 10^9/L$  ในผู้ป่วย AML เสียชีวิตใน 14 วันแรก ทั้งหมด ในขณะที่กลุ่ม ALL ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิตในระยะแรก ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) พบอัตราการกลับเป็นซ้ำโดยรวม ร้อยละ 20 ส่วนใหญ่เป็นการเป็นซ้ำในไขกระดูก (Table 1)

#### อัตราการรอดชีวิต

จากการศึกษาพบอัตราการรอดชีวิต (overall survival rate, OS) ที่ 3 ปี มีค่าเท่ากับร้อยละ 45.73 (Figure 1) เมื่อจำแนกตามชนิดของโรค พบอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่ม ALL เท่ากับร้อยละ 50.15 และมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่ม AML ร้อยละ 33.33 (Figure 2) โดยมีค่ามัธยฐานในการติดตามผู้ป่วยเท่ากับ 488 วัน (พิสัยควอร์ไทล์ 174 ถึง 973)

เมื่อจำแนกตามปริมาณเม็ดเลือดขาว พบว่ากลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวแรกเริ่ม  $100-200 \times 10^9/L$  มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 49.9 (95%CI: 0.29-0.68) รองลงมาคือ กลุ่มเม็ดเลือดขาวแรกเริ่มมากกว่า  $300 \times 10^9/L$  เท่ากับร้อยละ 44.1 (95%CI: 0.19-0.66) และกลุ่มเม็ดเลือดขาวแรกเริ่ม  $200-300 \times 10^9/L$  เท่ากับร้อยละ 37.4 (95%CI: 0.12-0.63) ตามลำดับ (Figure 3)

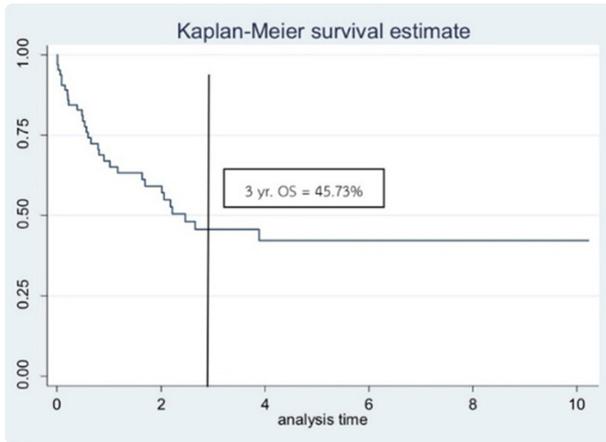
เมื่อจำแนกจำนวนเม็ดเลือดขาวแรกเริ่มตามกลุ่มผู้ป่วย พบว่าในผู้ป่วย ALL ที่มีเม็ดเลือดขาวแรกเริ่มมากกว่า  $300 \times 10^9/L$  มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 53.6 (95%CI: 0.24-0.76) รองลงมาคือกลุ่มเม็ดเลือดขาวแรกเริ่ม  $100-200 \times 10^9/L$  เท่ากับร้อยละ 52.8 (95%CI: 0.28-0.73) และในกลุ่มเม็ดเลือดขาวแรกเริ่ม  $200-300 \times 10^9/L$  เท่ากับร้อยละ 37.5 (95%CI: 0.09-0.67) ตามลำดับ (Figure 4)

ส่วนผู้ป่วย AML พบว่าผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวแรกเริ่มมากกว่า  $300 \times 10^9/L$  เสียชีวิตทั้งหมดในช่วง 14 วันแรก ส่วนในกลุ่มเม็ดเลือดขาวแรกเริ่ม  $200-300 \times 10^9/L$  มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 40 (95%CI: 0.05-0.75) และกลุ่มเม็ดเลือดขาว

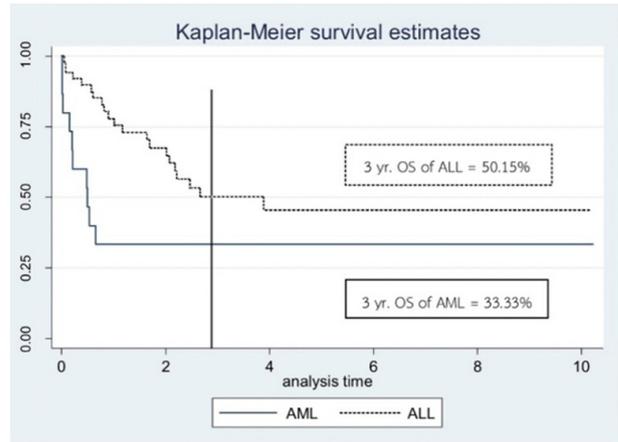
**Table 1** Demographic data, complication and early outcomes of patients with hyperleukocytosis

	Total (n = 64)(%)	ALL (n = 49)(%)	AML (n = 15)(%)	p-value
Sex				
Male	38 (59.4)	34 (69.4)	4 (26.7)	0.006
Female	26 (40.6)	15 (30.6)	11 (73.7)	
Age				
Median (IQR)	9.8 (2.9, 12.5)	9.0 (3.3, 12.2)	12.0 (0.9, 14.4)	0.33
< 1 year	9 (14.1)	5 (10.2)	4 (26.7)	
1-10 year	24 (37.5)	21 (42.9)	3 (20.0)	
> 10 year	31 (48.4)	23 (46.9)	8 (53.3)	
White blood cell ( $\times 10^9/L$ )				
Median (IQR)	208 (125, 310)	206 (142, 318)	220 (122, 280)	0.63
100-199	31 (48.4)	24 (49.0)	7 (46.7)	
200-299	16 (25.0)	11 (22.5)	5 (33.3)	
300-399	12 (18.8)	11 (22.5)	1 (6.7)	
> 400	5 (7.8)	3 (6.1)	2 (13.3)	
Hemoglobin (g/dL)				
Median (IQR)	7.3 (6.0, 9.4)	7.1 (5.7, 9.3)	8.7 (6.2, 10.1)	0.95
Platelet ( $\times 10^9/L$ )				
Median (IQR)	51.5 (24, 95)	62 (30, 90)	32 (15, 108)	0.47
Tumor lysis syndrome	11/64 (17.2)	9/49 (18.4)	2 /15 (13.3)	0.49
Early death (within 14 days)	3/64 (4.6)	0	3*/15 (20.0)	0.01
Relapse	13 (20)	11 (22.4)	2 (13.3)	-
- Bone marrow	11	9	2	
- Bone marrow and CNS**	2	2	0	

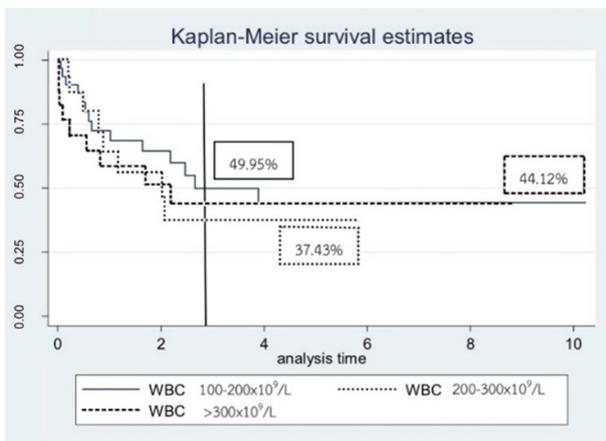
\*All patients had white blood cell  $> 300 \times 10^9/L$ ; \*\*CNS, central nervous system



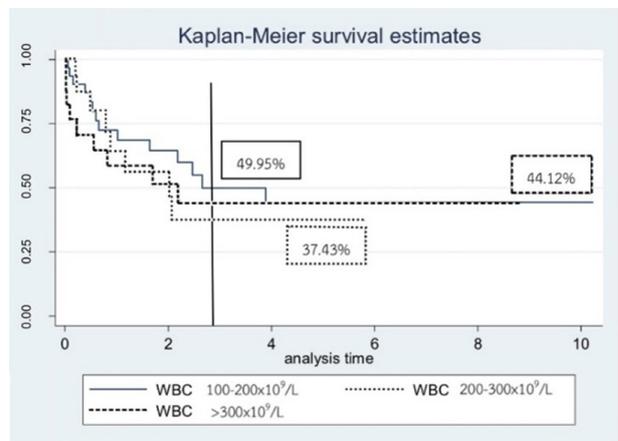
**Figure 1** Overall survival rate of patients with hyperleukocytosis



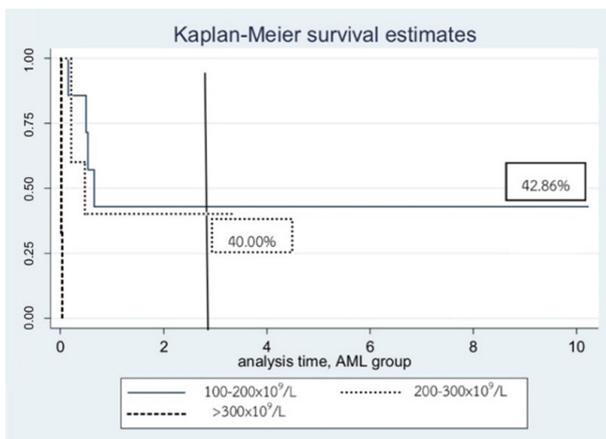
**Figure 2** Overall survival rate of ALL and AML group



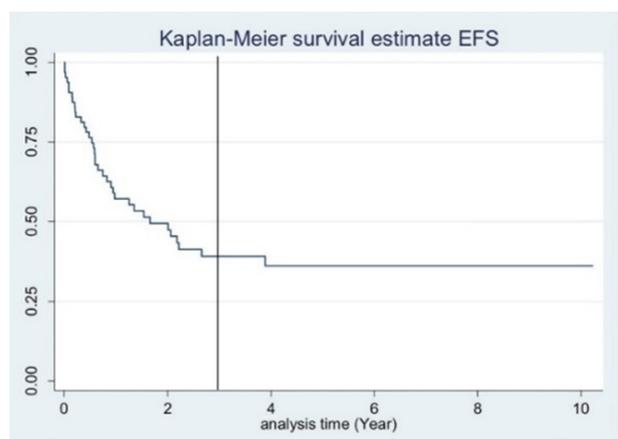
**Figure 3** Overall survival rate by initial white blood cell



**Figure 4** Overall survival rate by initial white blood cell in ALL group



**Figure 5** Overall survival rate by initial white blood cell in AML group



**Figure 6** Event-free survival of patients with hyperleukocytosis

แรกเริ่ม 100-200  $\times 10^9/L$  มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 42.86 (95%CI: 0.09-0.73) (Figure 5)

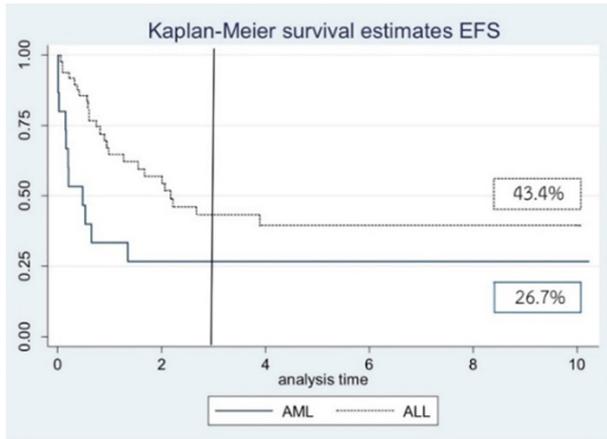
### อัตราการปลอดโรค

จากการศึกษาพบอัตราการปลอดโรค (event free survival rate, EFS) ที่ 3 ปี มีค่าเท่ากับร้อยละ 45.73 (Figure 6) เมื่อจำแนกตามชนิดของโรค พบอัตราการปลอดโรคที่ 3 ปีของผู้ป่วย

มะเร็งเม็ดเลือดขาว ALL เท่ากับร้อยละ 43.4 และกลุ่มมะเร็งเม็ดเลือดขาว AML ร้อยละ 26.7 (Figure 7)

### สาเหตุการเสียชีวิต

มีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 30 ราย คิดเป็นอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 46.8 ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อขณะมีเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) 14 ราย (ร้อยละ 46.6) ไม่ทราบ



**Figure 7** Event-free survival in ALL และ AML group

สาเหตุการเสียชีวิต 7 ราย (ร้อยละ 10.9) (ผู้ป่วยทั้ง 7 รายขาดการติดต่อ ได้ตรวจสอพบทะเบียนราษฎร พบว่าเสียชีวิต โดยไม่มีการกำเริบของตัวโรค) ตัวโรคกำเริบ (progressive disease) และให้การรักษาประคับประคอง 4 ราย (ร้อยละ 6.2) เสียชีวิตในระยะแรก (ภายใน 14 วัน) ในกลุ่มผู้ป่วย AML เนื่องจากเลือดออกในสมองและระบบหายใจล้มเหลวเนื่องจากภาวะเลือดหนืด 3 ราย (ร้อยละ 4.7) เสียชีวิตจากตับอ่อนอักเสบรุนแรง และปอดอักเสบ อย่างละ 1 ราย

### วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้พบผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีภาวะ hyperleukocytosis ร้อยละ 14.7 เป็นผู้ป่วย ALL มากกว่า AML (ร้อยละ 76.6 กับ ร้อยละ 23.4) โดยมีค่ามัธยฐานเม็ดเลือดขาวแรกรับ  $208 \times 10^9/L$  ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Ablu O และคณะ<sup>7</sup> ค่าเฉลี่ยเม็ดเลือด  $51.5 \times 10^9/L$  ค่าฮีโมโกลบิน 7.3 ก/ดล. พบภาวะ tumor lysis syndrome ร้อยละ 17 ซึ่งถือว่าสูงกว่าการศึกษาอื่นที่พบร้อยละ 5-10<sup>6,8</sup> โดยพบใกล้เคียงกันทั้งกลุ่ม ALL และ AML ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperleukocytosis ควรระวังภาวะ tumor lysis syndrome เสมอ

ภาวะ hyperleukocytosis มีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรคสูง<sup>4,6</sup> มีอัตราการรอดโรคและอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่ากลุ่มอื่น<sup>9</sup> Eguiguren JM และคณะ<sup>6</sup> พบว่าผู้ป่วย ALL ที่มี hyperleukocytosis จะมีการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 37.5 โดยในกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวสูงกว่า  $200 \times 10^9/L$  พบการกลับเป็นซ้ำสูงกว่ากลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาว  $100-200 \times 10^9/L$  (ร้อยละ 48 กับ ร้อยละ 30) ส่วน Yang X และคณะ<sup>5</sup> พบอัตราการกลับเป็นซ้ำใน ALL ที่มีเม็ดเลือดขาวมากกว่า  $300 \times 10^9/L$  ถึงร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับกลุ่มเม็ดเลือดขาว  $100-200 \times 10^9/L$  ที่พบเพียงร้อยละ 37.9 ในการศึกษาครั้งนี้ พบอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 20.3 โดย

พบการเป็นซ้ำในผู้ป่วย ALL ร้อยละ 22.4 และในผู้ป่วย AML พบร้อยละ 13.3 ซึ่งร้อยละ 84.6 เป็นการเป็นซ้ำที่ไขกระดูก มีผู้ป่วย 2 ราย พบเป็นซ้ำที่สมองร่วมกับไขกระดูก

สำหรับอัตราการรอดโรค จากการศึกษาของ Vaitkeviciene G และคณะ<sup>4</sup> พบว่าในช่วงก่อนปี ค.ศ. 2002 มีอัตราการรอดโรคที่ 5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 35 และดีขึ้นหลังปี ค.ศ. 2002 เป็นเท่ากับร้อยละ 51 ส่วนการศึกษาของ Maurer HS และคณะ<sup>10</sup> พบอัตราการรอดโรค 3 ปี ของผู้ป่วย ALL ร้อยละ 55 โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวสูงและมีม้ามโตมาก เป็นกลุ่มที่มีอัตราการรอดโรคต่ำ การศึกษาของ Eguiguren JM และคณะ<sup>6</sup> พบอัตราการรอดโรคที่ 4 ปี ของผู้ป่วย ALL ที่มี hyperleukocytosis เท่ากับ ร้อยละ 52 โดยอัตราการรอดโรคในกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาว  $100-200 \times 10^9/L$  มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวสูงกว่า  $200 \times 10^9/L$  (ร้อยละ 64 กับ ร้อยละ 34) ส่วนการศึกษานี้ พบอัตราการรอดโรคของผู้ป่วย ALL ที่ 3 ปี เท่ากับ 43.4 ซึ่งถือว่ายังไม่ดีนัก อาจนำไปสู่การรับสูตรยาเคมีบำบัดที่ให้อยู่ เพื่อลดการเป็นซ้ำของโรค ส่วนอัตราการรอดโรคของผู้ป่วย AML ร้อยละ 26.7 ซึ่งถือว่าต่ำ แต่ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วย AML ที่มี hyperleukocytosis ให้เปรียบเทียบมากนัก

สำหรับอัตราการรอดชีวิต ในผู้ป่วย ALL ที่ไม่มีภาวะ hyperleukocytosis ประมาณร้อยละ 70-95<sup>11</sup> ส่วนในกลุ่มที่มี hyperleukocytosis พบอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่า จากการศึกษาของ Irken G และคณะ<sup>3</sup> พบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย เท่ากับร้อยละ 40.2 การศึกษาของ Alfina D และคณะ<sup>12</sup> พบอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับ ร้อยละ 68 ส่วนการศึกษาของ Choi MH และคณะ<sup>13</sup> ที่ศึกษาเปรียบเทียบการรักษา hyperleukocytosis ด้วยการทำให้ leukapheresis กับกลุ่มที่ไม่ได้ทำ leukapheresis พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีของผู้ป่วย ALL ที่ทำ leukapheresis และไม่ได้ทำ leukapheresis ใกล้เคียงกัน ร้อยละ 50 กับ ร้อยละ 51 ส่วนในผู้ป่วย AML ที่ทำ leukapheresis และไม่ได้ทำ leukapheresis มีอัตราการรอดชีวิต 3 ปี เท่ากับ ร้อยละ 33 และร้อยละ 27 ตามลำดับ

ส่วนการศึกษานี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 45.7 โดยผู้ป่วย ALL มีอัตราการรอดชีวิต ดีกว่าผู้ป่วย AML (ร้อยละ 50.1 กับร้อยละ 33.3) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าที่กล่าวมา แต่ต่ำกว่าการศึกษาของ Kong SG และคณะ<sup>14</sup> ที่พบอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี ของผู้ป่วย ALL กลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk) คือกรณีเม็ดเลือดขาวสูงกว่า  $50 \times 10^9/L$  ขึ้นไปพบอัตราการรอดชีวิตสูงถึงร้อยละ 81 จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงกว่าการศึกษาอื่น แต่อัตราการรอดชีวิต

ใกล้เคียงกัน แสดงว่าการรักษาภายหลังการเป็นซ้ำของโรค ยังช่วยให้มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้นได้ แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากสาเหตุการเสียชีวิต เกิดจากสาเหตุตัวโรคที่เป็นมากและการติดเชื้อ ดังนั้นการทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตมากขึ้นต้องอาศัยการให้ยาเคมีบำบัดที่ทำให้มีการเป็นซ้ำน้อยลง และพัฒนาการดูแลรักษาเมื่อผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อโดยเฉพาะในภาวะที่เม็ดเลือดขาวต่ำซึ่งจะทำให้มีการติดเชื้อที่รุนแรงและยาวนาน

**สรุป**

การรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ hyperleukocytosis ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา มีอัตราการกลับเป็นซ้ำ อัตราการปลอดโรค และอัตราการรอดชีวิต ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ ส่วนใหญ่ในต่างประเทศ แต่ยังคงถือว่าต่ำเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่ม

ที่ไม่มี hyperleukocytosis โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อขณะมีเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งเป็นหลังการให้ยาเคมี จึงควรพัฒนาแนวทางการติดตามผู้ป่วย และแนวทางการรักษาผู้ป่วย febrile neutropenia ต่อไป ส่วนการกลับเป็นซ้ำที่ยังพบมาก อาจพิจารณาปรับสูตรยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจช่วยลดการเป็นซ้ำได้ และอาจช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

**กิตติกรรมประกาศ**

ขอขอบพระคุณอาจารย์นายแพทย์โยธิ ทองเป็นใหญ่ อาจารย์นายแพทย์นิพัทธ์ ลีมาขจร อาจารย์แพทย์หญิงพิชญา ถนอมสิงห์ อาจารย์แพทย์หญิงนิตยา วิษณุโยธิน และรองศาสตราจารย์พิเศษ แพทย์หญิงพัชรี คำวัลย์ศักดิ์ ซึ่งกรุณาให้คำปรึกษาด้านการวิจัย

**Table 2** Summary of outcome from previous study

Study	Year	Relapse	Overall survival (OS)	Event free survival (EFS)
Eguiguren JM, et al <sup>6</sup>	1992	ALL = 37.5%		4 yr EFS = 52% Wbc < 100 x10 <sup>9</sup> /L = 79% Wbc > 100 x10 <sup>9</sup> /L = 52%
Irken G, et al <sup>3</sup>	2006		OS = 40.2%	
Vaitkeviciene G, et al <sup>4</sup>	2013			5 yr EFS = 51%
Kong SG, et al <sup>14</sup>	2014	ALL = 15%	3 yr OS 81%	3 yr EFS Wbc 100-200 x10 <sup>9</sup> /L = 100% Wbc > 200 x10 <sup>9</sup> /L = 63.6%
Yang X, et al <sup>5</sup>	2016	ALL Wbc 100-200 x10 <sup>9</sup> /L = 37.9% Wbc > 300 x10 <sup>9</sup> /L = 50%		
Abla O, et al <sup>7</sup>	2016	ALL leukapheresis = 38.5% Non-leukapheresis = 34.3%		Leukapheresis = 38.5% Non-leukapheresis = 34.3%
Alfina D, et al <sup>12</sup>	2018		2 yr OS Wbc 50-200 x10 <sup>9</sup> /L = 77 Wbc > 200 x10 <sup>9</sup> /L = 68%	2 yr EFS Wbc 50-200 x10 <sup>9</sup> /L = 68% Wbc > 200 x10 <sup>9</sup> /L = 45%
Choi MH, et al <sup>13</sup>	2018		ALL 3 yr OS in leukapheresis = 50% non-leukapheresis =51% AML 3 yr OS in leukapheresis = 33% In non-leukapheresis = 27%	
This study	2020	20.3%	3 yr OS = 45.7%	3 yr EFS = 45.7%
MNRH		ALL = 22.4 % AML = 13.3%	3 yr OS in ALL = 50.2% 3 yr OS in AML = 33.3%	3 yr EFS in ALL = 43.3% 3 yr EFS in AML = 26.7%

## เอกสารอ้างอิง

1. Wiangnon S, Veerakul G, Nuchprayoon I, Seksam P, Hongeng S, Krutvecho T et al. Childhood cancer incidence and survival 2003-2005, Thailand: study from the Thai Pediatric Oncology Group. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12:2215-20.
2. Freedman JL, Rheingold SR. Management of oncologic emergencies. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 6<sup>th</sup> ed. London: Elsevier; 2016. p. 605-19.
3. Irken G, Oren H, Oniz H, Cetingul N, Vergin C, Atabay B, et al. Hyperleukocytosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: complications and treatment outcome. *Turk J Haematol.* 2006;23:142-6.
4. Vaitkeviciene G, Heyman M, Jonsson OG, Lausen B, Harila-Saari A, Stenmarker M, et al. Early morbidity and mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia with very high white blood cell count. *Leukemia.* 2013;27:2259-62.
5. Yang X, Lu J, He H, Wang Y, Zhao W, Xiao P, et al. Complications and outcomes of pediatric patients with hyperleukocytic acute lymphoblastic leukemia with CCLG-2008 protocol. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9:3324-33.
6. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, Kunkel K, Rivera GK. Complication and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood.* 1992;79:871-5.
7. Abla O, Angelini P, Giuseppe GD, Kanani MF, Lau W, Hitzler J, et al. Early complication of hyperleukocytosis and leukapheresis in childhood acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38:111-7.
8. Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis? *Transfu Apher Sci.* 2018;57:4-7.
9. Tan D, Hwang W, Goh YT. Therapeutic Leukapheresis in Hyperleukocytosis Leukaemias. *Ann Acad Med Singap.* 2005;34:229-34.
10. Maurer HS, Steinherz PG, Gaynon PS, Finklestein JZ, Sather HN, Reaman GH, et al. The effect of initial management of hyperleukocytosis on early complications and outcome of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1988;6:1425-32.
11. Pilai PM and Carroll WL. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 7<sup>th</sup> ed. New York: Academia Press, 2021. p. 452-77.
12. Alfina D, Widjajanto PH, Patria SY. The outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Paediatr Indones* 2018;58:186-91.
13. Choi MH, Choe YH, Park Y, Nah H, Kim S, Jeong SH, et al. The effect of therapeutic leukapheresis on early complications and outcomes in patient with acute leukemia and hyperleukocytosis. *Transfusion.* 2018;58:208-16.
14. Kong SG, Seo JH, Jun SE, Lee BK, Lim YT. Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at present. *Blood Res.* 2014;49:29-35.