

บทความพิเศษ

การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว

อภิชัย ลีละสิริ

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

อาการที่สำคัญของมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน ได้แก่ อาการของ bone marrow failure เช่น ไขกระดูกติดเชื้อ โลหิตจาง และเลือดออกจากเกร็ดเลือดต่ำ อาการบางชนิดที่พบไม่บ่อย แต่แพทย์ควรระวังเพราะมีผลต่อการวินิจฉัยและการรักษา ได้แก่

1. อาการจากมี **infiltration** ตามอวัยวะต่างๆ รวมทั้ง soft tissue เช่น gum hypertrophy ใน AML-M5 soft tissue masses (chloroma) ใน AML-M2 ตับม้าม ต่อมน้ำเหลืองโต และ testicular involvement ใน ALL

2. อาการจากมี **CNS involvement** มักเกิดจากมี infiltration ที่ leptomeninges ทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ คอแข็ง มองเห็นภาพซ้อน cranial nerve palsy radiculopathy และการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว พบใน AML-M5 และ ALL ผู้ป่วย ALL บางรายพบมี extradural lesion เกิดอาการปวดขา หรือขาอ่อนแรงได้

3. อาการเนื่องจากมีจำนวนเซลล์มะเร็งสูงในเลือด เกิดการอุดตันในหลอดเลือดเล็ก ๆ (**hyperleukocytosis**) รวมทั้งเลือดออกตามอวัยวะต่างๆ ได้ เช่น มีอาการทางสมอง (ปวดศีรษะ ชี้อ neurologic deficits) ทางปอดมี ARDS hyperleukocytosis มักพบใน AML มากกว่า ALL เพราะ blasts มีขนาดใหญ่กว่า โดยเฉพาะ

ชนิด M4, M5 ที่มี blasts ในเลือดสูงกว่า 50,000/mm³

4. อาการของ **tumor lysis syndrome** มักพบหลังการรักษาในผู้ป่วยที่มี hyperleukocytosis แต่บางครั้งอาจเกิดก่อนการรักษาแล้ว อาการเกิดจากความผิดปกติของ metabolic ได้แก่ hyperuricemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, metaboloc acidosis และ acute renal failure พบได้ทั้งชนิด AML และ ALL โดยเฉพาะรายที่มี serum LDH, uric acid และจำนวน blasts ในเลือดสูงก่อนการรักษา

5. อาการของ **DIC** เนื่องจากมีสาร procoagulants ในเซลล์มะเร็ง ออกมากระตุ้น coagulation pathway พบใน AML-M3 แต่อาจพบใน M4, M5 ได้ ผู้ป่วยจะมีเลือดออกจากเกร็ดเลือดต่ำ, coagulopathy และ fibrinolysis¹

6. **Typhlitis** หรือ **caecitis** เกิดจากมีการติดเชื้อแบคทีเรียที่บริเวณ caecum มักพบในรายที่มี neutrophils ต่ำมากๆ ซึ่งอาจพบได้ตั้งแต่ก่อนรักษา และหลังได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยจะมีอาการของ acute abdomen ต้องแยกจาก acute appendicitis และการอักเสบในอุ้งเชิงกราน (pelvic inflammatory disease)

7. **อาการปวดกระดูก**² พบได้ใน ALL ผู้ป่วยจะมีอาการปวดตามกระดูกที่เป็น long bone บางรายมีอาการปวดข้อ อาการอาจเป็นมาจนต้องใช้ analgesics สาเหตุเกิดจากมี leukemic cell infiltrate ที่ periosteum

การตรวจเพิ่มเติม

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการ

ได้รับต้นฉบับ 1 พฤษภาคม 2544 และให้ตีพิมพ์ 24 มิถุนายน 2544

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.อ.อภิชัย ลีละสิริ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

ตรวจพิเศษ ดังนี้

1. การตรวจ CBC และ peripheral blood smear
2. Coagulogram รวมทั้ง DIC profile ในรายที่สงสัย DIC (fibrinogen, d-dimer, euglobulin lysis time)
3. Urine exam และ stool exam
4. Serum electrolytes, BUN, creatinine, uric acid, calcium, phosphate
5. การตรวจ bone marrow aspiration และ biopsy รวมทั้งส่งตรวจ cytogenetics, flow cytometry และ cytochemistry
6. Hepatitis B, C, HSV, CMV, varicella, HIV serologies
7. HLA typing โดยเฉพาะในรายที่อายุน้อยกว่า 50-55 ปี และมีแนวโน้มที่จะต้องรักษาด้วย hematopoietic stem cell transplantation ในอนาคต
8. CSF exam ใน ALL, AML-M5 หรือ AML ชนิดอื่นๆที่มีอาการทางสมอง
9. การตรวจ chest X-ray, U/S หรือ CT scan abdomen ถ้ามีก้อนในช่องท้อง ตับ ม้ามโต หรือเป็น B-cell ALL
10. การตรวจดู ejection fraction (EF) ด้วย echocardiogram หรือ MUGA scan เพื่อดูการทำงานของหัวใจก่อนการรักษา

การให้การดูแลและเตรียมความพร้อมก่อนการรักษา

ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มี poor venous access ควรพิจารณาใส่ central venous access มี 2 วิธี คือ Hickman's catheter และ Portacath
2. ทำ septic work up และให้ broad spectrum antibiotics ถ้าผู้ป่วยมีไข้
3. ให้ IV fluid ในอัตราไม่น้อยกว่า 80-120 มล/ชั่วโมง allopurinol วันละ 300-600 มก. อาจให้ได้ถึงวันละ 900 มก. ถ้ามี serum uric acid สูงมาก (เกิน 12 มก/ดล.)

4. ให้ NaHCO_3 รับประทาน หรือ ฉีด เพื่อให้ urine pH มากกว่า 7

5. ทำ hemodialysis ถ้ามีการทำงานของไตบกพร่อง หรือมี renal failure ก่อนการรักษา

6. ถ้ามีเลือดออก หรือเกิดเลือดน้อยกว่า 10,000/ mm^3 ให้เกร็ดเลือดเข้มข้น 6 units ถ้ามี fibrinogen น้อยกว่า 125 มก/ดล. ให้ cryoprecipitate 8-10 units ถ้ามี prolonged PT, APTT ให้ FFP ครั้งละ 2-4 units

7. ผู้ป่วยที่มี Hct ต่ำกว่า 25% หรือมีอาการของ anemia ควรให้ PRC 1-2 units แต่ต้องระวังในรายที่มี hyperleukocytosis (AML ที่มี blasts มากกว่า 50,000/ mm^3) ควรรักษาให้ blasts น้อยกว่า 10,000/ mm^3 ก่อน เพราะถ้าให้ PRC ในขณะที่มี hyperleukocytosis อาจเกิด hyperviscosity และอาการเป็นมากขึ้น จนเกิด ARDS ได้

การแบ่ง subtype ของ AML สามารถแบ่งโดยใช้ morphology, cytochemistry และ immunophenotyping การแบ่งตาม FAB (ตารางที่ 1) ใช้จำนวน blasts (myeloblast, monoblast, erythroblast หรือ megakaryoblast) และ degree of differentiation ซึ่งการแบ่งนี้จะใช้ได้เฉพาะในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการรักษามาก่อน ในปัจจุบันพบว่าการแบ่ง AML โดยใช้ cytogenetics, dysplastic features และ ประวัติการได้รับยาเคมีบำบัด ตามตารางที่ 2

Prognostic features ใน AML

ผู้ป่วย AML ที่ถือว่าเป็น good prognosis^{5,6} ได้แก่ อายุต่ำกว่า 60 ปี, FAB M3: t(15;17), FAB M4Eo: inv (16), FAB M2: t(8;21) และ t(9;11) ในกลุ่มที่เป็น poor prognosis ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี, t(3;3), t(4;11), t(9;22), -5, -7, +21, +8 ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็น MDS, myeloproliferative diseases, aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria มาก่อน หรือเป็น secondary leukemia ตามหลังการได้ยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวมากกว่า 100,000/ mm^3

ตารางที่ 1 แสดง subtype ของ AML ตาม FAB (French-American-British) classification³

FAB subtype	% of cases	Morphology	Cytochemistry peroxidase/ susan black	NSE	Flow cytometry	Cytogenetics associations
M0: Minimally differentiated leukemia	2-3	immature morphology	-	-	CD13 or 33	
M1: Myeloblastic leukemia without maturation	20	few blasts with azurophilic granules, Auer rods or both	3% or more	-	CD13, 33, 34 HLA DR +	
M2: Myeloblastic leukemia with maturation	25-30	Azurophilic granules, Auer rods often present	+	-	CD13, 15, 33, 34 HLA DR +	t(8;21) (q22;22)
M3: Hypergranular promyelocytic leukemia	8-15	Hypergranular promyelocytes with multiple Auer rods Variant: hypogranular	+	-	CD 13, 15, 33 HLA DR-	t(15;17) (q22; q11-12)
M4: Myelomonocytic leukemia	20-25	Granulocytic and monocytic blasts Variant: M4Eo: increase in abnormal eosinophils	+/-	+	CD 11b, 13, 14, 15, 33, HLA DR +	M4Eo; inv(16) (p13q22)
M5: Monocytic leukemia	20-25	M5a undifferentiated M5b differentiated	-	+	CD 11b, 13, 14 15, 33, HLA DR +	11q23 translocation
M6: Erythroleukemia* (Di Guglielmo's disease)	5	Erythroblast >50% of nucleated cells, myeloblasts >30% of nonerythroid cells	+/-	-	CD 33, HLA DR +	
M7: Megakaryoblastic leukemia	1-2	Megakaryoblasts > 30% of all nucleated cells	-	-	CD 33, 41	

* Periodic acid Schiff staining is characteristic of the neoplastic erythroid precursors of M6

ตารางที่ 2 WHO classification ของ AML⁴

AML with recurrent cytogenetic translocations

- AML with t (8;21),(q22;q22)
- AML with t (15;17),(q22;q11-12) + variants = APL
- AML with abnormal bone marrow eosinophilia inv (16)(p13;q22) or t (16;16)
- AML with 11q23 (MLL) abnormalities

AML with multilineage dysplasia

- With prior myelodysplastic syndrome (MDS)
- Without prior MDS

AML and MDS, therapy-related

- Alkylating agent-related
- Epipodophyllotoxin-related (some may be lymphoid)
- Other

Acute biphenotypic leukemias

CALGB (Cancer and Leukemia Group B) ได้แบ่ง cytogenetics เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. **Good risk** ได้แก่ t (15;17), t (8;21), inv (16) กลุ่มนี้พบว่ามี higher CR rate และ longer median remission duration
2. **Intermediate risk** ได้แก่ normal karyotypes (46, XX และ 46, XY)
3. **Poor risk** ได้แก่ -5, -7, 5q-, +8 ลักษณะต่างๆของ AML ที่มีผลต่อ CR rate และ remission duration ได้แก่

	CR rate	Remission duration
Poor risk cytogenetics	+	+
Antecedent MDS	+	+
MDR 1 expression	+	
CD 34 +ve blast	+	
WBC > 50,000/mm ³	+	+
Age	+	+
+ หมายถึง มีผลต่อ		

การรักษา AML แบ่งออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่ induction remission และ post remission therapy

Induction remission มีจุดประสงค์ เพื่อลดจำนวน leukemic burden ให้อยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจพบได้โดยวิธีทั่วไป ซึ่งได้แก่ light microscopy และ flow cytometry คำว่า complete remission (CR) ได้แก่จำนวน blasts ในไขกระดูกน้อยกว่า 5% และอาการต่างๆ ที่เคยมีอยู่หายไป อย่างน้อย 4 สัปดาห์

Regimens ที่ใช้ประกอบด้วย cytarabine (Ara C) 100-200 mg/m²/d continuous IV infusion เป็นเวลา 7 วัน day 1-7 ร่วมกับ anthracycline IV push หรือ drip 1 ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน day 1-3 เรียกว่า "7+3" regimen ชนิดของ anthracycline ที่ใช้บ่อยได้แก่^{7,8}

- Daunorubicin 45 mg/m²/d
- Idarubicin 10-12 mg/m²/d
- Mitoxantrone 10-12 mg/m²/d

เนื่องจากในประเทศไทย ไม่มียา daunorubicin จึงใช้ doxorubicin (Adrimycin) 30 mg/m²/d แทน

จากประสบการณ์พบว่า idarubicin ทำให้ได้ CR rate ดีกว่า doxorubicin ข้อดีของ idarubicin เมื่อเทียบกับ daunorubicin คือมี ระดับยาในเซลล์สูงกว่า และตัวยานอยู่ในเซลล์ได้นานกว่า จากรายงานพบว่า idarubicin ทำให้มี response, response duration และ overall survival ที่ดีกว่า เมื่อใช้ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี

วันแรกที่ยาเคมีบำบัด เรียกว่า day 1 หลังจากนั้นจะมีการตรวจไขกระดูก (aspiration และ biopsy) ระหว่าง day 14-21 เพื่อดูว่าผู้ป่วยจะได้ CR หรือไม่ บางครั้งที่ตรวจไขกระดูก ยังพบว่ามี blasts เหลืออยู่ แต่ถ้าติดตามดู CBC ถ้ามีเม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือดสูงขึ้น แสดงว่าผู้ป่วยมีโอกาสได้ CR มาก โดย blasts ที่พบในไขกระดูก อาจเป็น blasts ที่กำลังจะตาย ดังนั้น ถ้าตรวจไขกระดูกแล้ว ยังไม่ได้ CR ก็ควรติดตามอาการ และดู CBC ของผู้ป่วยก่อน เป็นระยะ ไม่ควรให้ยาเคมีบำบัดซ้ำทันที เพราะช่วงนี้ ผู้ป่วยมักมีเม็ดเลือดขาวต่ำ และยังมี การติดเชื้ออยู่ ถ้าติดตามแล้ว CBC ยังไม่ดีขึ้น อาจตรวจไขกระดูกซ้ำที่ day 28 ถ้ายังมี blasts มากกว่า 15% ก็ควรให้ second course ของ induction remission⁹ ถ้ายังไม่ได้ CR อีก ถือว่าเป็น induction failure จำเป็นต้องเปลี่ยนการรักษาเป็น การให้ high dose Ara C, การให้ regimens ชนิดอื่น หรือการทำ allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

การให้ high dose Ara C เมื่อเทียบกับ standard

dose Ara C ใน induction of remission มีการศึกษาของ ALGS ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี ได้ผลดังตารางที่ 3¹⁰

เนื่องจากผลข้างเคียงของ high dose Ara C ได้แก่ keratoconjunctivitis, cerebellar ataxia และสภาพของโรคที่ยังไม่ได้ remission จึงไม่นิยมให้ high dose Ara C ในช่วง induction of remission แต่อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่มี refractory disease หรือผู้ป่วยที่ได้ remission แล้ว และมี good risk cytogenetics

Post remission therapy จุดประสงค์เพื่อให้ระยะเวลาของ CR นานที่สุด ทำให้ residual blasts ที่มีอยู่ในร่างกายจำนวนน้อยๆ (10^7 - 10^8 cells) หดไปเพื่อผู้ป่วยจะได้มีโอกาสหายจากโรค (cure) ชนิดของ post remission อาจแบ่งเป็น

1. **Consolidation** เป็นการให้ยาเคมีบำบัดในขนาด (intensity) พอๆ กับที่ใช้ในระยะ induction ได้แก่ Ara C 5 วัน ร่วมกับ anthracycline 2 วัน ("5+2") เป็นจำนวนอีก 2 cycles ห่างกัน 1 เดือน

2. **Intensification** เป็นการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดที่สูงกว่าที่ใช้ในระยะ induction เช่นการให้ high dose Ara C หรือการทำ hematopoietic stem cell transplantation (allogeneic หรือ autologous) ผู้ป่วยที่มี good prognostic cytogenetics ได้แก่ t(8;21), t(15;17) และ inv (16) การให้ high dose

ตารางที่ 3 การให้ high dose Ara C เมื่อเทียบกับ standard dose Ara C ใน induction of remission

	HD Ara C	SD Ara C	
CR rate	71%	74%	
Median remission duration	45 เดือน	12 เดือน	(p = 0.0004)
5 year disease free survival	49%	24%	(p = 0.007)
Median overall survival	19 เดือน	17 เดือน	(p = 0.4)
จากการศึกษาของ SWOG ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี ¹¹			
CR rate	55%	58%	
Relapse free survival	32%	22%	(p = 0.05)

Ara C จะให้ผลดีพอๆ กับ stem cell transplantation¹² แต่ผู้ป่วยที่เป็น poor prognostic cytogenetics ได้แก่ -5, -7, +21, +8 การทำ allogeneic stem cell transplantation จะได้ผลดีกว่า

ขนาดของ high dose Ara C ที่ใช้ในต่างประเทศ ได้แก่ 3 g/m² IV drip 3 ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมง day 1, 3, 5 (6 doses) จากประสบการณ์พบว่าในคนไทยส่วนใหญ่ทนต่อขนาดยาไม่ได้ ดังนั้นอาจพิจารณาใช้ Ara C 1 g/m² IV drip 2 ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมง day 1-5 (10 doses) ร่วมกับให้ G-CSF หรือ GM-CSF ฉีดเพื่อป้องกัน febrile neutropenia ตั้งแต่ day 1 ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี ไม่ควรให้ Ara C ในขนาดที่มากกว่า 1 g/m² เพราะอาจเกิดอาการทางสมอง และมี febrile neutropenia ที่รุนแรงจนอาจถึงแก่ชีวิตได้

มีการศึกษาเปรียบเทียบของ CALGB¹³ โดยให้ Ara C ขนาดต่างๆ กัน ใน post remission พบว่ามีผลต่อ disease free survival ที่ 4 ปีดังตารางที่ 4

3. **Maintenance** เป็นการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดต่ำๆ อาจรับประทาน หรือฉีด โดยให้เป็นระยะเวลานานๆ ในปัจจุบันยังไม่มีการใช้ในการรักษา AML เพราะการศึกษาส่วนใหญ่ไม่พบว่าจะทำให้ได้ CR duration นานขึ้น

การรักษา refractory หรือ relapsed AML

สาเหตุของ refractory หรือ relapsed AML อาจเกิดจากมี MDR1 gene expression ทำให้สร้าง P glycoprotein (P gp) ซึ่งทำหน้าที่เป็น drug efflux pump การรักษาหลายวิธี ได้แก่

1. High dose Ara C 2-3 g/m² เป็นจำนวน 8-12 doses ร่วมกับ mitoxantrone, etoposide, metho-

trexate หรือ fludarabine พบว่าทำให้ได้ CR 40-60% ในผู้ป่วย relapsed AML response rate จะสูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้ standard dose Ara C ในช่วง induction และผู้ป่วยที่เป็น relapsed จะดีกว่า refractory โดยมี median remission duration ประมาณ 4-6 เดือน

2. Mitoxantrone 10 mg/m² IV x 5 วัน ร่วมกับ VP 16 100 mg/m² IV x 5 วัน สามารถทำให้ได้ CR 40-50% โดยมี median remission duration 4-6 เดือน¹⁴

3. Ara C 1 g/m²/d x 6 วัน ร่วมกับ mitoxantrone และ VP 16 ทำให้ได้ CR 79% ใน relapsed AML และ 46% ใน refractory หรือ secondary AML จาก MDS โดยมี median remission duration 8 เดือน

4. Topotecan¹⁵ ซึ่งเป็น topoisomerase I inhibitor ในขนาด 1.25 mg/m²/d continuous infusion 5 วัน ร่วมกับ Ara C 1 g/m²/d day 1-5 และ amifostine ทำให้ได้ CR 35-70% ในผู้ป่วย MDS ระยะ RAEB, RAEB-t และ AML

5. Targeted therapy ด้วย Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) เป็น anti-CD 33 antibody จับกับ calicheamicin ซึ่งเป็น highly potent antitumor antibiotic ออกฤทธิ์โดย cleaves double-stranded DNA ที่ specific sequences ได้ผลดีในผู้ป่วย relapsed AML ที่อายุมาก จากการศึกษา Phase II¹⁶ โดยใช้ขนาด 9 mg/m² IV drip 2 ชั่วโมง ฉีด 2 cycles ห่างกันทุก 14-28 วัน พบว่าได้ CR 30% ในผู้ป่วย first relapsed AML 142 ราย (อายุ 22-84 ปี)

ตารางที่ 4 การให้ Ara C ขนาดต่างๆ กัน ใน post remission พบว่ามีผลต่อ disease free survival ที่ 4 ปี

	100 mg/m ² CIV x 5 days	400 mg/m ² CIV x 5 days	3 g/m ² bid day 1, 3, 5
Age ≤ 60 years	29%	24%	44%
Age > 60 years	no impact on DFS		

โดยมีผลข้างเคียง ได้แก่ grade 3 และ 4 hyperbilirubinemia (23%), elevated transaminase (17%), grade 3 และ 4 mucositis (4%) และการติดเชื้อ 28%

6. MDR modification โดยการให้ cyclosporin ซึ่งทำหน้าที่เป็น potent inhibitor ของ P-glycoprotein mediated drug efflux จากการศึกษาของ SWOG¹⁷ เปรียบเทียบ Ara C 3 g/m²/d x 5 วัน ตามด้วย daunorubicin 45 mg/m²/d continuous infusion day 6-8 (arm 1) หรือร่วมกับ cyclosporin 16 mg/kg/d continuous infusion day 6-8 (arm 2) ในผู้ป่วย relapsed หรือ refractory AML 226 ราย พบว่า

	Arm 1	Arm 2
CR rate	33%	40%
Relapse-free survival ที่ 3 ปี	10%	73%
	(p = 0.03)	
Overall survival rate ที่ 3 ปี	6%	20%
	(p = 0.03)	

7. การทำ allogeneic stem cell transplantation¹⁸ พบว่าได้ disease free survival rate 30-40% ที่ 5 ปี ในผู้ป่วย first relapse หรือ second remission ส่วนใน refractory AML พบ long term survival ประมาณ 10% พบว่า treatment-related mortality จากการทำ allogeneic SCT 20-40%

การรักษา Acute promyelocytic leukemia (APL, M3)

ลักษณะที่สำคัญของ APL คือมี t (15;17) ทำให้ PML gene บน chromosome 15 มาเชื่อมกับ retinoic acid receptor α บน chromosome 17 เกิด PML/RAR α fusion gene¹⁹ 80% ของผู้ป่วยจะมีลักษณะ blasts เป็น hypergranular ส่วนที่เหลือจะเป็น microgranular 70-90% ของผู้ป่วยจะพบหลักฐานของ DIC ในขณะที่ยังมีชีวิตอยู่ หรือไม่นานหลังการรักษา เดิมการรักษา APL จะให้ standard dose Ara C ร่วมกับ

daunorubicin พบว่าได้ CR 70-80% และมี disease free survival 40-50% ต่อมามีการให้ differentiating agent ซึ่งได้แก่ tretinoin (all-trans retinoic acid, ATRA) พบว่าได้ผลดีโดย neutropenia ลึกลง 2 สัปดาห์ และมี resolution ของ DIC เร็วขึ้น คือ 4 วัน เมื่อเทียบกับ 7 วัน เมื่อให้ Ara C + daunorubicin แต่ข้อเสียคือเกิด retinoic acid syndrome และ CR ที่เกิดขึ้นอยู่ไม่ได้นาน การรักษาในปัจจุบันจึงให้ยาเคมีบำบัดชนิดที่ใช้รักษา AML ร่วมกับ ATRA โดยมี regimen ดังนี้²⁰

● ATAR 45 mg/m²/d รับประทาน วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 45-90 วัน ร่วมกับ Ara C 100 mg/m²/d continuous infusion เป็นเวลา 7 วัน day 1-7 และ daunorubicin 60 mg/m²/d IV 3 วัน day 1-3

หลังจากได้ CR แล้วจะให้ consolidation ดังนี้

cycle 1 AraC 100 mg/m²/d continuous infusion day 1-7 และ daunorubicin 60 mg/m²/d IV 3 วัน day 1-3

cycle 2 Ara C 1,000 mg/m² IV ทุก 12 ชั่วโมง day 1-4 (8 doses) ร่วมกับ daunorubicin 45 mg/m²/d IV 4 วัน day 1-4

Retinoic acid syndrome²¹

พบได้ 10-20% ในผู้ป่วย APL ที่ได้ ATRA ระหว่าง induction remission อาการจะเกิดค่อนข้างเฉียบพลัน โดยมี neutrophils มากกว่า 10,000-20,000/mm³ ในระหว่างวันที่ 5-21 ร่วมกับอาการไข้ respiratory distress และ X-ray ปอดพบ diffuse pulmonary infiltrates, pleural or pericardial effusion ในรายที่เป็นมากอาจพบ impaired myocardial contractility และ hypotension การรักษาทำโดยหยุดยา ATRA และให้ dexamethasone 10 mg IV ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลาอย่างน้อย 3 วัน ร่วมกับการทำ leukapheresis ให้ hydroxyurea หรือ Ara C /daunorubicin ผู้ป่วยที่มีอาการทางปอดรุนแรงควรพิจารณาให้ endotracheal

intubation ร่วมกับ mechanical ventilation ตั้งแต่ระยะแรก เพื่อป้องกันภาวะ progressive hypoxemia นอกจากนั้นผลข้างเคียงของ ATRA อื่นๆ ได้แก่ pseudotumor cerebri พบได้ประมาณ 10%

ยาชนิดใหม่ที่ใช้รักษา APL ได้แก่ **arsenic trioxide** สามารถทำให้เกิด CR ได้ถึง 83% ในผู้ป่วย relapsed APL 47 ราย และ 73% ในผู้ป่วย newly diagnosed APL 11 ราย ผู้ป่วย relapsed APL ที่ได้ arsenic trioxide อย่างเดียวจะมี median relapse-free survival 70% ที่ 2 ปี ผลข้างเคียงของยาได้แก่ mild transaminitis แต่บางรายเกิด moderate to severe liver dysfunction และมีรายงานการเกิด sudden death สาเหตุอาจเกิดจากหัวใจ เพราะมีผู้ป่วยบางรายเกิด asystole ก่อนเสียชีวิต²² ในปัจจุบันมีการศึกษาโดยนำ arsenic trioxide มาใช้ใน consolidation ผู้ป่วย APL ระยะ first CR โดยเปรียบเทียบกับระหว่าง daunoru-bicin + ATRA 2 cycles เปรียบเทียบกับ arsenic trioxide 2 cycles แล้วตามด้วย daunorubicin + ATRA อีก 2 cycles

การ monitor response ต่อการรักษา

การทำ RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) สำหรับ PML/RAR- α fusion protein สามารถใช้ติดตามการตอบสนองต่อการรักษาได้ marker ดังกล่าวจะใช้เวลานานกว่าจะหายไปหลังการรักษา อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ยังคงมี PML/RAR- α ในระยะสุดท้ายของ consolidation จะมีอัตราเสี่ยงต่อการ relapse สูง รวมทั้งผู้ป่วยที่เคยมี marker เป็นลบ แล้วต่อมามี marker กลับมาใหม่

การให้ hematopoietic growth factors (HGFs) ในการรักษา AML

โดยปกติ HGFs ไม่มีที่ใช้ใน AML ทั้ง induction และ consolidation phase เนื่องจากข้อกังวลว่า HGFs จะไปกระตุ้น leukemic blast cells ให้เจริญเติบโต จากการศึกษาค้นคว้าของ ECOG²³ พบว่าการให้ GM-

CSF ในช่วง induction โดยให้หลังจากที่ได้ document ว่ามี CR แล้ว ในผู้ป่วยสูงอายุ (55-70 ปี) จะทำให้ระยะเวลาที่มี neutropenia สั้นลง 6 วัน มีอัตราของ treatment-related mortality ลดลง ทำให้ CR rate ดีขึ้น และ survival นานขึ้น อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาโดยให้ G-CSF ในผู้ป่วยอายุน้อย ไม่พบว่าจะได้ survival benefit หรือ CR rate ที่ดีขึ้น

การให้ CNS prophylaxis

ใน AML มักไม่ได้ทำ แต่จะพิจารณาเมื่อมี WBC มากกว่า $50,000/\text{mm}^3$ ในขณะแรกเริ่ม และ เป็น AML ชนิด M4 หรือ M5 การทำจะใช้ methotrexate 12 mg หรือ Ara C 30 mg $\pm$ hydrocortisone 30 mg เข้าทาง intrathecal ในปัจจุบันมีการใช้ liposomal Ara C ฉีดเข้า intrathecal เพื่อใช้รักษา AML ที่มี leukemic meningitis

ผลการรักษา AML

เมื่อรักษา AML ด้วยขนาดตามที่กำหนดไว้ตาม regimens (curative intent) พบว่า 50-80% ของผู้ป่วยจะสามารถมี long-term disease-free survival โดย 5-year survival 15% ในผู้ป่วยทุกกลุ่ม ถ้าแยกกลุ่มที่มี favorable cytogenetics ได้แก่ t (8;21), inv (16), t (15;17) จะสามารถมี long-term survival ได้ถึง 50-60%

การรักษา ALL (acute lymphoblastic leukemia)²⁴

ในผู้ใหญ่ ALL พบได้น้อยกว่า AML ผู้ป่วย ALL มักมีอายุน้อยกว่า AML ลักษณะที่แตกต่างระหว่าง AML และ ALL แสดงไว้ในตารางที่ 5 ALL อาจมาจาก B หรือ T cell progenitors ซึ่งมีการ arrest ในระยะ early stage of maturation และมีการ proliferation ในผู้ใหญ่ 75% ของ ALL เป็น B cell และ 25% เป็น T cell การแยกระหว่าง ALL กับ lymphoblastic lymphoma (LBL) โดยถ้าเป็น ALL จะมี blasts ในไขกระดูกมากกว่า 25% ส่วน LBL ส่วนใหญ่ tumor bulk

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบระหว่าง AML และ ALL

	AML	ALL
1. Clinical features		
● Age groups	Adults (80%)	Adults (20%)
● Hepatosplenomegaly	±	++
● Lymphadenopathy	-	++
● Mediastinal masses	-	T-cell subtypes
● Abdominal nodes	-	B-cell subtypes
● CNS involvement	±	++
2. Morphology		
● Size	Variable	Small
● Cytoplasm	Abundant, blue azurophilic granules	Scant
● Nucleoli	Distinct, punched-out appearance	Varies by subtypes
● Auer rods	Present	Absent
3. Cytochemistry		
● Myeloperoxidase (MPO)	++	-
● Sudan black	++	-
● Esterases	+	-
● Periodic acid Schiff (PAS)	-	+
● Terminal deoxynucleotide transferase (TdT)	-	++
4. Flow cytometry	CD11, CD13, CD14, CD33 HLA DR	CD19, CD20, surface or cytoplasmic Ig, CALLA Ag
5. Cytogenetics	t(8;21), t(15;17), inv 16, +8, +21, +13	t(4;11), t(1;9), t(8;14), t(9;22),

จะอยู่ที่ต่อมน้ำเหลือง

ชนิดของ ALL แบ่งได้เป็น

1. Precursor B cell ALL พบว่า B cell ALL ส่วนใหญ่เป็น pre B cell, express CD 19, CD 10 (common acute leukemia antigen, CALLa) แต่ไม่มี surface หรือ cytoplasmic Ig early B cell ALL

มี prognosis ดีกว่า B cell ALL ซึ่ง blasts มี more mature phenotype สำหรับ cytogenetics พบมีการเชื่อมกันระหว่าง oncogene กับ promotor region

2. Mature B-cell ALL หรือ Burkitt-cell ALL พบมี translocation ของ c-myc gene บน chromosome 8 และ Ig heavy chain gene บน chromo-

ตารางที่ 6 แสดง ALL classification (morphologic, immunologic, cytogenetics)²⁰

Category	Karyotypes	Tdt	Ia	CD19	CD10	CIg	SIg	CD7	CD2	CD33
Precursor B-cell ALL	t(9;22)BCR/ABL t(v;11q23);MLL rearrangements Including t(4;11) t(1;9) E2A/PBXI t(12;21) ETV/CBF	+	+	+	-	-	-	-	-	+
Burkitt-cell ALL	t(8;14), t(8;22) t(2;8), 6q-	-	+	+	±	±	+	-	-	-
Precursor T-cell ALL	t or del 9p	+	-	-	-	-	-	+	-	-
T cell ALL	t(11;14), 6q-	+	-	-	-	-	-	+	+	-

CD = cluster of differentiation, Cig = cytoplasmic immunoglobulin, Ia = I antigen,

Sig = surface immunoglobulin, Tdt = terminal deoxynucleotide transferase

some 14q32 ถึง 80% ของผู้ป่วย หรือ light chain genes บน chromosome 2p11, 22q11 อีก 20% ที่เหลือ Burkitt cell ALL พบได้บ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV

3. T cell ALL พบ translocation ของ T-cell receptor genes บน chromosome 14q11 หรือ chromosome 7q34 กับ gene partners อื่นๆ Precursor T cell ALL มี poorer outcome เมื่อเทียบกับ T cell ALL ผู้ป่วย T cell ALL ที่มี hypercalcemia และ lytic bone lesions ให้ถึงสาเหตุจากการติดเชื้อ HTLV-1 ซึ่งพบเป็น endemic ที่ญี่ปุ่นตอนใต้ บริเวณแปซิฟิกตอนใต้ ทะเลแคริบเบียน และทวีปแอฟริกา บริเวณตอนใต้ของทะเลทรายซาฮารา อย่างไรก็ตามพบว่าน้อยกว่า 0.1% ของผู้ป่วยที่มี HTLV-1 เท่านั้นที่เกิด T-cell ALL

Poor prognostic factors in ALL²⁵

ALL ในผู้ใหญ่ มักมี recurrence สูง สาเหตุอาจเนื่องจากการมีอุบัติการณ์ของ Philadelphia chromosome²⁶ ถึง 20-30% poor prognosis ใน ALL ได้แก่

1. มีเม็ดเลือดขาวมากกว่า 30,000/mm³ ในขณะวินิจฉัย
2. อายุมากกว่า 35 ปี
3. มี Philadelphia chromosome คือ t (9;22) rearrangement
4. ใช้เวลานานกว่า 4 สัปดาห์ ในการเกิด remission
5. Leukemic cell immunophenotype
6. T cell ALL เดิมถือเป็น poor prognosis เมื่อรักษาด้วย conventional regimens แต่ในปัจจุบัน ถือเป็น favorable prognosis ถ้ารักษาด้วย more aggressive antimetabolite therapy

7. Pre B cell ALL เป็น intermediate prognosis

8. Mature B cell (Burkitt's) เป็น poor prognosis ถ้าให้ standard regimens ทุกชนิด จำเป็นต้องได้ specialized chemotherapy ด้วย cyclophosphamide-containing regimens ที่ใช้ใน high grade NHL และ CNS therapy ด้วย intrathecal chemotherapy, high-dose methotrexate

การรักษา ALL จะซับซ้อนกว่า AML ประกอบด้วย²⁷

1. Remission induction
2. Consolidation
3. CNS prophylaxis
4. Late intensification
5. Maintenance

ผลการรักษา ในผู้ใหญ่มีโอกาสที่จะหาย ประมาณ 30-40% ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าส่วนใหญ่จะ

รักษา ALL ในผู้ใหญ่ด้วย Hoelzer regimen²⁸ ซึ่งมีรายละเอียด ดังในรูปที่ 1

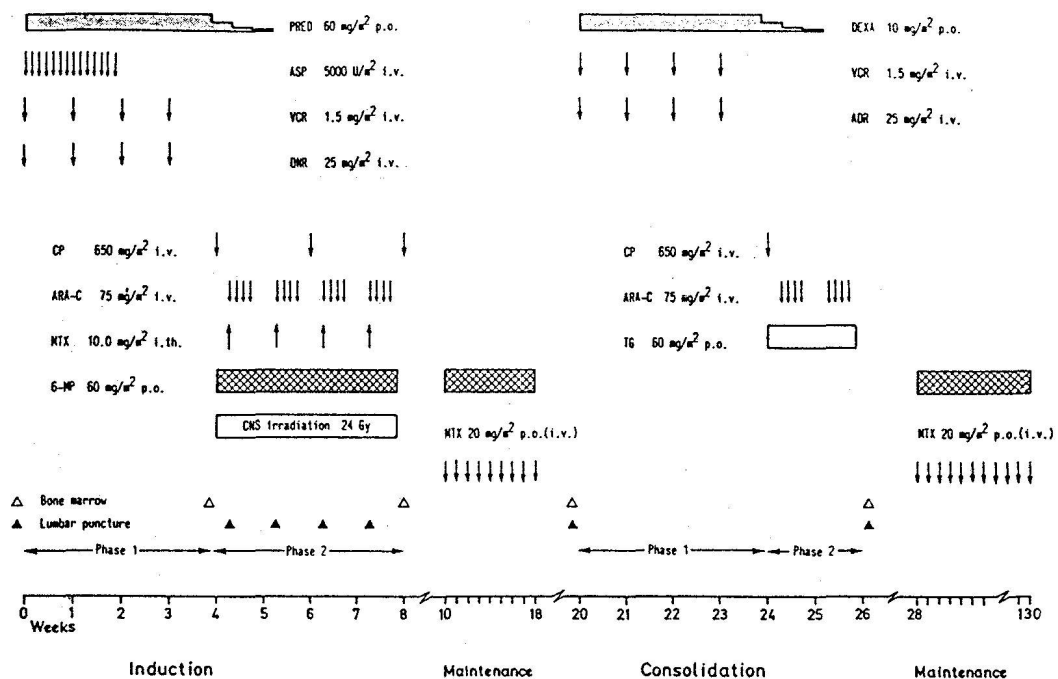
รายละเอียดของ regimen มีดังนี้

Induction phase I (given during week 1-4)

- Prednisolone 60 mg/m²/d PO 28 days, days 1-28
- Vincristine 1.5 mg/m² (maximum 2 mg) IV 4 doses, days 1, 8, 15, 22
- Daunorubicin 25 mg/m² IV 4 doses, days 1, 8, 15, 22 หรือใช้ doxorubicin 17 mg/m²
- Asparaginase 5,000 U/m²/d IV 14 days, days 1-14

Induction phase II (given during weeks 5-8)

- Cyclophosphamide 650 mg/m² IV 3 doses, days 29, 43, 57
- Cytarabine 75 mg/m² IV 16 doses, days 31-34, 38-41, 45-48, 52-55



รูปที่ 1 แสดง ALL regimen (Hoelzer regimen)

- Mercaptopurine 60 mg/m²/d PO 29 days, days 29-57

CNS prophylaxis (given during weeks 5-8)

- Cranial irradiation 24 Gy with phase II induction

- Methotrexate 10 mg/m² IT 4 doses, days 31, 38, 45, 52

Reinduction phase II (given during weeks 9-12)

- Dexamethasone 10 mg/m²/d PO 28 doses, days 1-28

- Vincristine 1.5 mg/m² (maximum 2 mg) IV 4 doses, days 1, 8, 15, 22

- Doxorubicin 25 mg/m² IV 4 doses, days 1, 8, 15, 22

Reinduction phase II (given during weeks 13-14)

- Cyclophosphamide 650 mg/m² IV day 29

- Cytarabine 75 mg/m² IV 8 doses, days 31-34, 38-41

- Thioguanine 60 mg/m²/d PO 14 days, days 29-42

Maintenance

- Mercaptopurine 60 mg/m²/d PO for 777 doses, during week 10-18, 29-130

- Methotrexate 20 mg/m² PO or IV weekly for 111 doses, during weeks 10-18, 29-130

Hematopoietic stem cell transplantation (SCT) ใน ALL

ALL ที่มี poor prognosis เช่น ALL ที่มี Philadelphia chromosome ควรพิจารณาทำ allogeneic SCT ใน first CR ถ้ามี matched related donor ส่วน ALL ที่เหลือพิจารณาทำในระยะ second remission ส่วนการทำ autologous SCT ผลไม่ดีเท่า allogeneic จากการ

ศึกษา randomized ไม่พบว่ามี survival benefit ใน autologous SCT เมื่อเทียบกับ conventional chemotherapy ในระยะ CR

การรักษา relapsed ALL

ถ้ามี suitable donor ให้พิจารณา allogeneic SCT จาก matched sibling หรือ matched unrelated donor ถ้าเป็น late relapse (CR ที่มีระยะเวลานานกว่า 12 เดือน) ให้พิจารณา reinduction ด้วย regimen เดิม แต่ถ้าเป็น early relapse ควรรักษาด้วย high-dose Ara C ร่วมกับ mitoxantrone หรือ methotrexate/L-asparaginase

CNS relapse

CNS, testis และ ตา เป็น sanctuary sites ใน ALL ดังนั้นการให้ CNS prophylaxis จะช่วยลด CNS relapse จาก 30% ลงเหลือ 10% ซึ่งได้แก่การให้ intrathecal methotrexate หรือ Ara C ร่วมกับ whole brain irradiation 2,000-2,400 cGy หรืออาจให้ chemotherapy ฉีดเข้าทาง Ommaya reservoir

การให้ supportive care ในการรักษา acute leukemia

พบว่ามีส่วนสำคัญมากในการลด treatment-related mortality ผู้ป่วยจึงควรได้รับการวินิจฉัย และรักษาโดยทันที ถ้าเกิด febrile neutropenia พึงระลึกเสมอว่า ผู้ป่วยอาจเกิด septic shock ได้รวดเร็ว ถ้าวินิจฉัยไม่ทัน ผู้ป่วยบางรายมีอาการท้องเสียเป็นอาการนำ บางรายมีเพียงไข้ ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยมีไข้ ควรนึกถึงการติดเชื้อ ก่อนที่จะคิดว่าเป็นไข้จากโรค แพทย์ควรซักถามอาการของผู้ป่วย รวมทั้งการตรวจร่างกายบริเวณช่องปาก รอบๆ ทวารหนัก บริเวณที่ใส่ venous catheter ทุกวัน ในการศึกษา randomized พบว่า ciprofloxacin และ norfloxacin สามารถลดอุบัติการณ์ของ gram-negative infection และ time to first fever

นอกจากนั้น การให้ blood component มีความสำคัญ โดยเฉพาะการให้ leukocyte depleted blood

product หรือ การใช้ filters จะช่วยลด CMV sero-conversion, febrile transfusion reaction และ alloimmunization

การให้ granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) หรือ G-CSF สามารถลด morbidity และ hospitalization ในผู้ป่วยสูงอายุระหว่างการรักษา AML²⁹ นอกจากนั้นใน ALL ยังสามารถทำให้สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ครบตาม regimens ได้

สรุป

การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว จำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องเสียก่อน ซึ่งจะได้มาจากการซักประวัติ และตรวจร่างกาย การตรวจไขกระดูก รวมทั้ง cytogenetics, cytochemistry, immunophenotype การตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมทั้งการตรวจพิเศษอื่นๆ ที่เหมาะสม การเตรียมผู้ป่วยให้พร้อมก่อนการรักษามีความสำคัญ แพทย์ควรมีความรู้เกี่ยวกับยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาเป็นอย่างดี หลังการรักษาควรเตรียมพร้อมทั้งภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้น และให้การรักษาได้ทันทั่วทั้ง โดยเฉพาะ การติดเชื้อ และภาวะเลือดออก ฟังระลึกเสมอว่า การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งทางโลหิตวิทยาอื่นๆ จะต้องรักษาทั้งตัวผู้ป่วย ไม่ใช่รักษาเฉพาะโรคเท่านั้น เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Tallman MS, Kwaan HC. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1992;79:543-53.
2. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:1051-62.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:620-5.
4. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. WHO Classifi-

cation of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphatic tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-49.

5. Mrozek K, Heinonen K, de la Chapelle A, Bloomfield CD. Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997;24:17-31.
6. Fendux P, Preudhomme C, Lai JL, et al. Cytogenetics and their prognostic value in de novo acute myeloid leukaemia. A report on 283 cases. *Br J Haematol* 1989;73:61.
7. Wiernik PH, Banks PLC, Case DC Jr, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992;79:313-9.
8. Arlin Z, Case DC Jr, Moore J, et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphoblastic leukemia (ANLL). *Leukemia* 1990;4:177-83.
9. Hammerschmidt DE, Wild Crea MT. Anthracycline-based therapy of de novo acute myeloid leukemia in adults: Failure of first-cycle cytoreduction to predict second-cycle outcome. *Am J Hematol* 1994;47:172-7.
10. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:1710-7.
11. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia. A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1996;88:2841-51.
12. Wolff SN, Herzig RH, Fay JW, et al. High-dose cytarabine and daunorubicin as consolidation therapy for acute myeloid leukemia in first remission: Long-term follow-up and results. *J Clin Oncol* 1989;7:1260-7.
13. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994;331:893-903.

14. Ho AD, Lipp T, Ehninger G, et al. Combination of mitoxantrone and etoposide in refractory acute myelogenous leukemia-An active and well-tolerated regimen. *J Clin Oncol* 1988;6:213-7.
15. Kantarjian H. New developments in the treatment of acute myeloid leukemia: Focus on topotecan. *Semin Hematol* 1999;36:16-25.
16. Sievus EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD 33-positive acute myeloid leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 2001;19:3244-54.
17. List AF, Spier C, Greer J, et al. Phase I/II trial of cyclosporin as a chemotherapy-resistance modifier in acute leukemia. *J Clin Oncol* 1993;11:1652-60.
18. Greinix HT, Reiter E, Keil F, et al. Long-term leukemia-free survival and mortality in patients with refractory or relapsed acute leukemia giving marrow transplants from sibling and unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:673.
19. Larson RA, Kondo K, Vardiman JW, et al. Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *Am J Med* 1984;76:827-41.
20. O'Donnell MR. Acute leukemias in Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (eds). *Medical, Surgical & Radiation Oncology*. New York: PRR Melville 2001:641-62.
21. Fennaux P, Chomienne C, Degos L. All-trans retinoic acid and chemotherapy in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Semin Hematol* 2001;38:13-25.
22. Westervelt P, Brown RA, Adkins DR, et al. Sudden death among patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood* 2001;98:266-71.
23. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al. A randomized placebo controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E 1490). *Blood* 1995;86:457-62.
24. Abraham J, Monahan BP. The acute leukemias in Bethesda Handbook of Clinical Oncology. In: Abraham J, Allegra CJ (eds). *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, 2001:271-85.
25. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988;71:123-31.
26. Faderl S, Kantarjian HM, Thomas DA, et al. Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 2000;36:263-73.
27. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339:605-15.
28. Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, et al. Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood* 1984;64:38-47.
29. ASCO. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 1996;14:1957-60.