

## การรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน ชนิดลิมโฟบลาสต์ในเด็ก โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

นิตยา วิษณุโยธิน, พ.บ.\*

### บทคัดย่อ

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก และเป็นโรคที่มีพัฒนาการของการรักษาดีมาก จนปัจจุบันมีอัตราการรอดชีพ 5 ปี สูงกว่าร้อยละ 80 วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในเด็ก ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ผู้ป่วยและวิธีการ: เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาโดยเก็บรวบรวมข้อมูลแบบไปข้างหน้า ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2546 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2549 ผลการรักษา: มีผู้ป่วยจำนวนรวม 85 ราย อายุระหว่าง 4 เดือน-14 ปี (เฉลี่ย  $5.95 \pm 3.77$  ปี) อัตราส่วนชายต่อหญิงเท่ากับ 1.5: 1 เป็นผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำ 55 คน (ร้อยละ 64.7) กลุ่มความเสี่ยงสูง 30 คน (ร้อยละ 35) อัตรารอดชีพ 4 ปี ของผู้ป่วยทั้งหมดร้อยละ 72.1 (95% CI 60.99-80.56) โดย อัตรารอดชีพ 4 ปี ของผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่ำและความเสี่ยงสูงเท่ากับ ร้อยละ 73.6 (95% CI 59.47-83.58) และ 69.0 (95% CI 48.65-82.63) ตามลำดับ สรุป: ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในเด็ก ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา มีอัตราการรอดชีพ 4 ปี ร้อยละ 72.1 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาอื่นของประเทศไทย แต่ใกล้เคียงหรือต่ำกว่าการศึกษาจากต่างประเทศ

**Abstract:** Survival Analysis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Nittaya Wisanuyothin, M.D.\*

\*Department of Pediatrics, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

*Nakhon Ratch Med Bull 2007; 31: 181-188.*

Acute lymphoblastic leukemia is the most common malignancy in children. The result of treatment have improved from fatal disease to 5-year survival greater than 80% **Objective:** To analyse survival rate of children with acute lymphoblastic leukemia in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. **Patients and Methods:** Descriptive cohort study between 1 January 2003-31 December 2006. **Results:** Eighty-five patients were enrolled. The age range was 4 months to 14 years (mean 5.95±3.77 year) The male: female ratio was 1.5: 1. Fifty five cases (64.7%) were classified as low risk group and 30 cases (35.3%) were high risk group. The overall 4-year survival rate was 72.1% (95% CI 60.91-80.56). The 4 year survival rate for low risk group and high risk group were 73.7% (95% CI 59.47-83.38) and 69.0% (95% CI 48.65-82.63), respectively. **Conclusion:** The overall 4-year survival rate of children with acute lymphoblastic leukemia in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital is higher than other studies in Thailand, but similar or lower than other studies in other countries.

## ภูมิหลัง

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute leukemia) เป็น โรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในเด็กอายุ 0-15 ปี ซึ่งพบประมาณร้อยละ 30 ของมะเร็งในเด็กทั้งหมด โดยร้อยละ 70-80 ของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในเด็ก จะเป็นชนิดลิมโฟบลาสต์ (acute lymphoblastic leukemia; ALL)<sup>(1,4)</sup>

การรักษา ALL มีการพัฒนามาก เมื่อ 20-30 ปีก่อน ผู้ป่วยมักเสียชีวิตทุกราย ปัจจุบันเป็นโรคที่มีอัตราการรอดชีพสูงมากกว่าร้อยละ 80 เนื่องจากยาเคมีบำบัดมีประสิทธิภาพสูง การแบ่งผู้ป่วยตามกลุ่มความเสี่ยงได้อย่างถูกต้องแม่นยำ และการรักษาประคับประคองที่มีคุณภาพดีขึ้น<sup>(1,4,5)</sup>

โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา เป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาดใหญ่ของกระทรวงสาธารณสุข มีผู้ป่วยเด็ก ALL เป็นจำนวนมาก และมีข้อมูลการศึกษาผลการรักษา ALL เกี่ยวข้องกับอัตราการชักนำให้โรคสงบ (remission rate) อัตราตาย และอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate)<sup>(6,7)</sup> แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาอัตราการรอดชีพ (survival analysis) มาก่อน

จึงทำการศึกษานี้เพื่อหาอัตราการรอดชีพของผู้ป่วย

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสต์ ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

## ผู้ป่วยและวิธีการ

เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาที่มีการเก็บรวบรวมข้อมูลแบบไปข้างหน้า (descriptive cohort study) ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กอายุ 0-15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสต์และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2546 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2548 รวมระยะเวลา 3 ปี และติดตามผู้ป่วยจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2549 โดยเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลคือ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (case record form: CRF) และ แบบบันทึกการติดตามผู้ป่วย (follow up form)

## การวิเคราะห์ข้อมูล

แสดงอัตราการรอดชีพ (survival analysis) โดยใช้ Kaplan-Meier method แสดงอุบัติการณ์เป็นจำนวนรายต่อปี แสดงอัตราการชักนำให้โรคสงบ (remission rate) อัตราตาย (dead rate) และอัตราการเกิดโรคซ้ำ (relapse rate) เป็นร้อยละ

### คำนิยาม

**กลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ (Low risk group)** หมายถึง ผู้ป่วยอายุระหว่าง 1-10 ปี และจำนวนเม็ดเลือดขาวแรกรับน้อยกว่า 50,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

**กลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (High risk group)** หมายถึง ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 1 ปีหรือ มากกว่า 10 ปีและ/หรือ จำนวน เม็ดเลือดขาวแรกรับมากกว่าหรือเท่ากับ 50,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

**สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้** หมายถึง การ induction ด้วย ยา 6 ตัว คือ vincristine, dexamethasone, L-asparaginase, etoposide, cytarabine, และ doxorubicin

### ผลการศึกษา

พบผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กชนิดลิมโฟบลาสต์ ที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2546 ถึง

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเด็กมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์

ตัวแปร	จำนวน (N=85)
ความเสี่ยง	
ความเสี่ยงต่ำ	55 (64.7)
ความเสี่ยงสูง	30 (35.3)
เพศ	
ชาย	51 (60.0)
หญิง	34 (40.0)
อายุ	
< 1 ปี	1 (1.2)
1-4 ปี	40 (47.1)
>4-9 ปี	27 (31.8)
>9-14 ปี	17 (20.0)
ปี พ.ศ.	
2546	25 (29.4)
2547	26 (30.6)
2548	34 (40.0)

วันที่ 31 ธันวาคม 2548 จำนวนรวมทั้งสิ้น 85 ราย เป็นชาย 51 ราย (ร้อยละ 60) เป็นหญิง 34 ราย (ร้อยละ 40) อายุตั้งแต่ 4 เดือนถึง 14 ปี ช่วงอายุที่พบบ่อยที่สุดคือ 1-4 ปี (ร้อยละ 47.0) อายุเฉลี่ย  $5.95 \pm 3.77$  ปี แบ่งเป็น ผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำ 55 ราย (ร้อยละ 64.7) และกลุ่มความเสี่ยงสูง 30 ราย (ร้อยละ 35.3) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 1

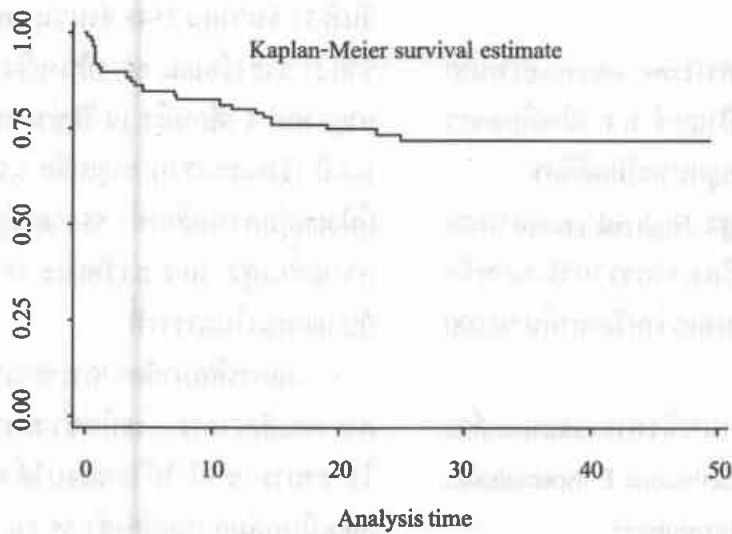
ผลการศึกษาอัตราการชักนำให้โรคสงบ อัตราตาย และอัตราการกลับเป็นซ้ำ พบว่าสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ สามารถชักนำให้โรคสงบได้ 81 ราย (ร้อยละ 95.2) แยกเป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำ 55 ราย (อัตราการชักนำให้โรคสงบร้อยละ 100) กลุ่มความเสี่ยงสูง 26 ราย (อัตราการชักนำให้โรคสงบร้อยละ 83.3)

มีจำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 23 ราย (ร้อยละ 27.0) เป็นผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงต่ำ 14 ราย กลุ่มความเสี่ยงสูง 9 ราย คิดอัตราการตายตามกลุ่มเท่ากับร้อยละ 25.4 และ ร้อยละ 30.0 ตามลำดับ

มีผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำทั้งหมด 6 ราย (ร้อยละ 7.0) โดย 5 ราย กลับเป็นซ้ำที่ไขกระดูก, 1 ราย กลับเป็นซ้ำที่สมอง อัตราการกลับเป็นซ้ำตามกลุ่มความเสี่ยงต่ำและกลุ่มความเสี่ยงสูงเท่ากับ ร้อยละ 4.0 และร้อยละ 13.3 ตามลำดับดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อัตราการชักนำให้โรคสงบ, อัตราตาย และอัตราการกลับเป็นซ้ำ

ผลการรักษา	โดยรวม	ความเสี่ยงต่ำ	ความเสี่ยงสูง
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
โรคสงบ	81 (95.2)	55 (100)	26 (83.3)
ตาย	23 (27.0)	14 (25.5)	9 (30.0)
กลับเป็นซ้ำ	6 (7.1)	2 (4.0)	4 (13.3)



แผนภูมิ 1 อัตรารอดชีพ โดยรวมของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์

**อัตราการรอดชีพ**

จากการติดตามผู้ป่วย เป็นระยะเวลารวมทั้งสิ้น 2,136.56 เดือน มีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 23 ราย อัตราการรอดชีพโดยรวม หลังการติดตาม 4 ปี เท่ากับร้อยละ 72.1 (95% CI: 60.91 - 80.56) ดังแผนภูมิที่ 1 และตารางที่ 3 เมื่อวิเคราะห์อัตราการรอดชีพแยกตามกลุ่มความเสี่ยงต่ำและกลุ่มความเสี่ยงสูง ได้เป็นร้อยละ 73.7 (95% CI: 59.47-83.58) และร้อยละ 69.0 (95% CI: 48.65-

82.63) ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log rank test P-value = 0.527) ดังแผนภูมิที่ 2 และตารางที่ 4

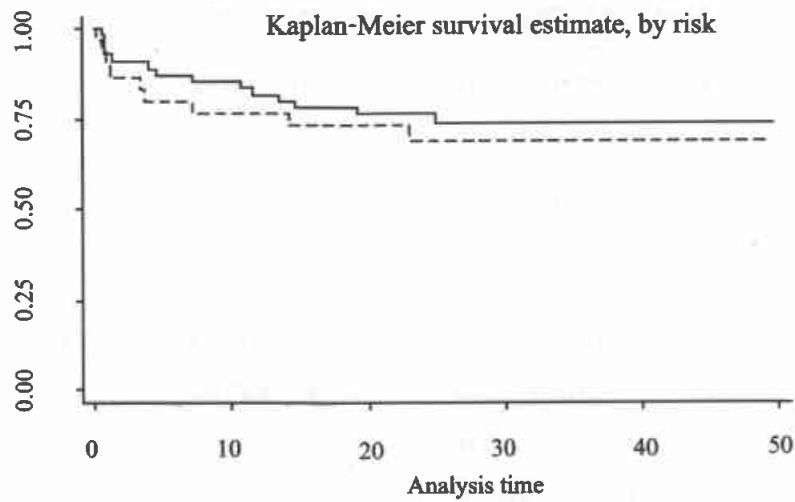
ได้ทำการวิเคราะห์อัตราการรอดชีพแยกตามเพศชายและหญิงเท่ากับร้อยละ 76.0 (95% CI: 61.52-85.61) และร้อยละ 66.2 (95% CI: 46.83-79.88) ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (log rank test P-value = 0.345) ดังแผนภูมิที่ 3 และตารางที่ 5

ตารางที่ 3 อัตราการรอดชีพตามระยะเวลา

ระยะเวลา (เดือน)	อัตราการรอดชีพ (ร้อยละ)	95% CI
12	80.0	69.82-87.06
24	73.8	62.89-81.89
36	72.1	60.91-80.56
48	72.1	60.91-80.56

ตารางที่ 4 อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์

ตัวแปร	จำนวน	อัตราการรอดชีพ	95% CI
<b>ความเสี่ยง</b>			
ความเสี่ยงต่ำ	55	73.69	59.47-83.58
ความเสี่ยงสูง	30	69.02	48.65-82.63
<b>เพศ</b>			
ชาย	51	75.97	61.52-85.61
หญิง	34	66.18	46.83-79.88



Log rank test P value = 0.5267

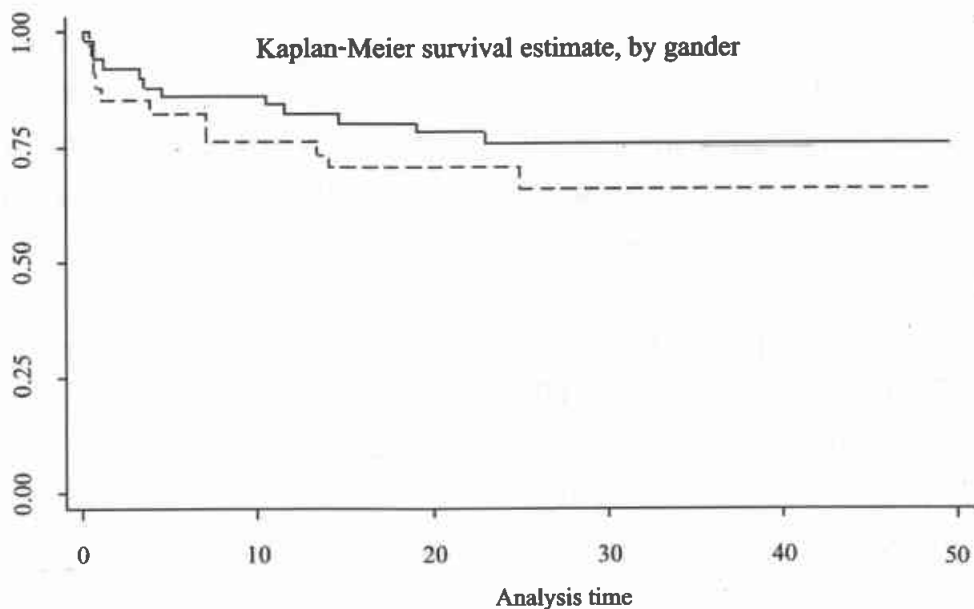


แผนภูมิ 2 อัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์แยกตาม ความเสี่ยง

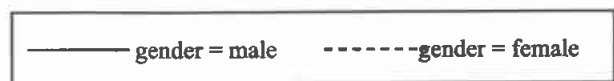
**วิจารณ์**

จากการศึกษานี้พบว่าผลการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในเด็กของโรง

พยาบาลมหาราชวิทยาลัย มีแนวโน้มดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา<sup>(6,7)</sup> ยกเว้นในเรื่องของอัตราการตาย ดังแสดงในตารางที่ 5 น่าจะเป็นจากมีผู้ป่วย



Log rank test P-value = 0.3452



แผนภูมิที่ 3 อัตรารอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ แยกตาม เพศ

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบ อัตราการชักนำให้โรคสงบ, อัตราตาย และ อัตราการกลับเป็นซ้ำ

ปี พ.ศ.	อัตราการชักนำให้โรคสงบ (ร้อยละ)	อัตราตาย (ร้อยละ)	อัตราการกลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ)
2539-2542 <sup>(6)</sup>	62.5	26.7	30.0
2542-2546 <sup>(7)</sup>	84.4	16.4	12.2
2546-2549 (การศึกษานี้)	95.1	25.4	7.1

บางส่วนในการศึกษาก่อนหน้า (8 รายจาก 40 ราย และ 8 รายจาก 90 ราย ตามลำดับ) ที่ขาดการติดตามทำให้ไม่ได้นำมาคำนวณ โดยในจำนวนที่ขาดการติดตามนี้ อาจมีผู้ป่วยอีกหลายรายที่เสียชีวิต แต่การวิจัยครั้งนี้ ได้ติดตามสถานะของผู้ป่วยที่ขาดการติดตามด้วยทุกราย ทำให้ได้ข้อมูลครบถ้วนมากที่สุด จากการศึกษาพบว่า อัตราการชักนำให้โรคสงบ และอัตราการกลับเป็นซ้ำมีแนวโน้มดีขึ้นอย่างชัดเจนซึ่งน่าจะเป็นจากการให้ยาเคมีบำบัดที่มีประสิทธิภาพสูงและการรักษาประคับประคองที่ดีขึ้น

แต่ผลการศึกษานี้ต่ำกว่าการศึกษาของ Pui CH และคณะ<sup>(8)</sup> ซึ่งมีอัตราการชักนำให้โรคสงบร้อยละ 96.5-99.3 และอัตราตายร้อยละ 0.3-1.4 ซึ่งรายงานดังกล่าวรวบรวมจากศูนย์การรักษาโรคมะเร็งชั้นนำของโลกในประเทศแถบยุโรปและอเมริกา มีการใช้สูตรยาเคมีบำบัดที่แตกต่างและการรักษาประคับประคองที่ดีกว่าและมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นชนผิวขาวจะมีผลการรักษาดีกว่าชาติอื่น ๆ<sup>(9)</sup>

อัตราการรอดชีพ 4 ปี ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิ้มโฟบลาสท์ เท่ากับร้อยละ 72.1 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย<sup>(11)</sup> (อัตราการรอดชีพ 3.5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 60.0) และ จากบอนแก่น<sup>(12)</sup> (อัตราการรอดชีพ 5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 55.9)

เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลต่างประเทศพบว่าใกล้เคียงกับ Kadan-Lottick NS และคณะ (อัตราการรอดชีพ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 69)<sup>(5)</sup> แต่ต่ำกว่าที่ Chan GC<sup>(10)</sup> และ

Pui CH<sup>(9)</sup> ศึกษาไว้ (อัตราการรอดชีพ 4 ปี เท่ากับร้อยละ 86.5 และร้อยละ 80.7 ตามลำดับ)

อัตราการรอดชีพ 4 ปี แยกตามกลุ่มความเสี่ยงต่ำและความเสี่ยงสูง พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยยังสั้นเกินไป ถ้าติดตามไปนานกว่านี้อาจมีผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงบางส่วนที่เกิดกลับเป็นซ้ำ และอาจมีการเสียชีวิตในช่วงการชักนำให้โรคสงบรอบใหม่ (reinduction) นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการรอดชีพ ไม่แตกต่างกันในเพศชายและเพศหญิง

โดยสาเหตุที่อัตราการรอดชีพจากการศึกษารั้งนี้ต่ำกว่าการศึกษาจากต่างประเทศอาจเนื่องจากปัจจัยหลายอย่างด้วยกัน โดยปัจจัยต่าง ๆ นั้นอาจได้แก่สูตรยาเคมีบำบัด เชื้อชาติ<sup>(9)</sup> เศรษฐฐานะ<sup>(3)</sup> สุขอนามัยขณะผู้ป่วยอยู่ที่บ้าน<sup>(13)</sup> และการดูแลรักษาขณะเกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันอันเกิดจากผลข้างเคียงของสูตรยาเคมีบำบัดที่อาจส่งผลถึงชีวิต (toxic dead) โดยการศึกษาที่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายในช่วง 4 สัปดาห์แรกของการ induction สูงถึง 1 ใน 3 ของผู้ที่เสียชีวิตทั้งหมด การ induction ด้วยยาถึง 6 ตัวอาจมากเกินไปส่งผลให้เกิดอาการแทรกซ้อนจากยามากจนถึงชีวิต ซึ่งจะเห็นได้จากการที่อัตราการชักนำให้โรคสงบ ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ สูงถึงร้อยละ 100 แต่ก็มีอัตราตายสูงถึงร้อยละ 25 ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยน่าจะเสียชีวิตจากอาการแทรกซ้อนจากการรักษาหรือผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเป็นผู้ที่มีเภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics) ในลักษณะที่ทำให้มีการทำลายยาเคมีบำบัดลดลงส่งผลให้มีอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด

รุนแรงมากและนานกว่าปกติ<sup>(14-17)</sup> โดยเฉพาะการกดไขกระดูกซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อรุนแรง โดยไม่ตอบสนองต่อการให้ยาปฏิชีวนะใด ๆ อย่างไรก็ตามการเกิด toxic dead อาจสามารถลดลงได้ในอนาคต ด้วยการศึกษารูปแบบกลไกของเภสัชพันธุศาสตร์เพื่อทราบความเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละรายตั้งแต่เริ่มได้รับการวินิจฉัย เพื่อปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับลักษณะพันธุกรรมที่ตรวจพบ ซึ่งปัจจุบันกำลังเป็นที่สนใจและศึกษากันอย่างกว้างขวาง<sup>(14-17)</sup> ซึ่งควรจะได้ทำการศึกษาต่อไป รวมทั้งควรมีการติดตามศึกษาอัตราการรอดชีพที่ระยะเวลาที่นานกว่านี้ เพื่อดูความแตกต่างของอัตราการรอดชีพระหว่างกลุ่มความเสี่ยงต่ำและ กลุ่มความเสี่ยงสูง ซึ่งควร จะมีความแตกต่างกว่ากลุ่มความเสี่ยงต่ำที่ชัดเจน แต่ ถ้ายังไม่พบความแตกต่างอาจต้องพิจารณาหาปัจจัยบอ กพยากรณ์โรค (prognostic factor) อื่นที่ใช้ในการแบ่ง กลุ่มผู้ป่วยให้ดีขึ้น หรือพิจารณาปรับเปลี่ยนสูตรยาเคมี บำบัดในแต่ละกลุ่มความเสี่ยงให้เหมาะสมยิ่งขึ้นต่อไป

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ คุณนิลทิศา ศรีไพบุลย์กิจ หน่วย-ชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ช่วยให้คำแนะนำทางด้านสถิติ

### เอกสารอ้างอิง

1. Silverman LB, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Hematology of infancy and childhood. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 1135-66.
2. กวีวัฒน์ วีรกุล. Acute leukemia in children. ใน: วิชัย ประยูรวิวัฒน์, จันทราภา ศรีสวัสดิ์, แสงสุรีย์ จูชา, บรรณาธิการ. Advanced hematology พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: น้าอักษรการพิมพ์; 2547. หน้า 115-30.
3. Lanzkowsky P. Leukemia. In; Lanzkowsky P, editor. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 4<sup>th</sup> ed. California: Elsevier academic press; 2005. p. 415-52.
4. Pui CH, Crist WM. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH, editor. Childhood leukemias. Cambridge: Cambridge university press; 1999. p. 288-312.
5. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, Gurney JG. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2003; 290: 2008-14.
6. นิตยา วิชญ์โยธิน. ผลการรักษา Acute lymphoblastic leukemia (ALL) ในเด็ก ที่โรงพยาบาลมหาสารคาม. เวชสารโรงพยาบาลมหาสารคาม 2542; 3: 117-27.
7. นิตยา วิชญ์โยธิน. ผลการรักษา Acute lymphoblastic leukemia (ALL) ในเด็ก ที่โรงพยาบาลมหาสารคาม. เอกสารประกอบการประชุมสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยประจำปี 2547.
8. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2006; 354 : 166-78.
9. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Raul C, RC, et al. Result of therapy for Acute lymphoblastic leukemia in black and white children. JAMA 2003; 290: 2001-7.
10. Li CK, Chik KW, Ha SY, Lee AC, Yuen HL, Ling SC, et al. Improved outcome of acute lymphoblastic leukemia treated by delayed intensification in Hong Kong children: HKALL 97 study. Hong Kong Med J 2006; 12: 33-9.
11. ชมรมโรคมะเร็งเด็ก สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย. รายงานวิจัย การศึกษาอัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งเด็กในประเทศไทย พ.ศ. 2549.
12. Kamsa-ard S, Wiang-non S, Suwanungruang K, Jetsri-guprab Horsitith S, Rungrung R, Kritpetcharat P. Khon Kaen cancer registry: Survival of childhood malignancy recorded between 1993-1997. Thai J Pediatr 200; 43: 25-31.
13. Magrath I, Shanta V, Advani S, Adde M. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in countries with limited resources. Eur J cancer 2007; 43: 632.
14. Kager L, Evans WE. Pharmacogenomics of acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Hematol 2006; 13: 260-5.

15. Cheok MH, Lughart S, Evans WE. Pharmacogenomics of acute leukemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 317-53.
16. Cheok MH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia: a model for the pharmacogenomics of cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 117-29.
17. Pui CH, Relling MV, Evans WE. Role of pharmacogenomics and pharmacodynamics in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15: 741-56.