

ผลการรักษา Acute Lymphoblastic leukemia ในเด็ก

บรรเจิด จงเจริญกุล *

บทคัดย่อ

ได้ทำการศึกษาผลการรักษาผู้ป่วย acute lymphoblastic leukemia ของผู้ป่วยเด็ก ในโรงพยาบาลมหาราชชนนครราชสีมา ระยะเวลา 9 ปี (สิงหาคม 2528 – กรกฎาคม 2537) จำนวน 70 ราย โดยจำแนกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มได้แก่กลุ่ม high risk และกลุ่ม standard risk การรักษาผู้ป่วยประกอบด้วยการรักษาจำเพาะ และการรักษาประคับประคองการรักษา จำเพาะแบ่งออกเป็น 4 ระยะได้แก่ induction of remission, intensive phase, CNS prophylaxis และ maintenance phase พบว่าผู้ป่วยมี remission 91.4% แต่เมื่อติดตามผลการรักษาในระยะยาวแล้ว พบว่าในกลุ่ม standard risk ให้ผลดีโดยผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่ 66.7% ส่วนกลุ่ม high risk ยังมีผลการรักษาไม่ค่อยดี จะต้องปรับปรุงการรักษาเพื่อให้ผลการรักษาดีขึ้น

* รองผู้อำนวยการฝ่ายวิชาการ โรงพยาบาลมหาราชชนนครราชสีมา

บทนำ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็กและประมาณร้อยละ 80 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเป็นชนิด acute lymphoblastic leukemia มะเร็งชนิดนี้เป็นกลุ่มของโรคที่มีการดำเนินโรครุนแรงและรวดเร็ว ปัจจุบันตาม FAB classification⁽¹⁾ จะแบ่ง lymphoblast ออกตามลักษณะเซลล์ที่พบเป็น 3 ชนิด คือ L_1 , L_2 และ L_3 เซลล์ชนิด L_1 เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดและ Prognosis ดี เซลล์ชนิด L_2 และ L_3 เป็นชนิดที่พบได้น้อยกว่าตามลำดับ และ Prognosis มักไม่ดี ในอดีตเมื่อ 40 กว่าปีก่อนยังไม่มียาที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่เป็น acute lymphoblastic leukemia เด็กส่วนใหญ่จะเสียชีวิตใน 4-6 เดือนหลังจากที่เริ่มมีอาการ ตั้งแต่ปี พ.ศ.2491 Farber และคณะ⁽²⁾ แนะนำให้ใช้ folic acid antagonist มาใช้ในการรักษา acute lymphoblastic leukemia แต่ยังคงเป็นการรักษาประคับประคองและยืดอายุผู้ป่วยให้ยาวขึ้นเท่านั้น ต่อมามีการพัฒนารูปแบบการรักษาให้ก้าวหน้าขึ้นตามลำดับ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตได้โดยปราศจากโรคเกิน 5 ปี และหยุดการรักษาได้

วัสดุและวิธีการ

โดยการศึกษาจากเวชระเบียนและทะเบียนผู้ป่วย acute lymphoblastic leukemia ที่มารับการรักษาจากกลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม 2528 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม 2537 ระยะเวลา 9 ปี มีจำนวนผู้ป่วย 70 ราย ผู้ป่วยทุกรายที่ศึกษาได้รับการตรวจวินิจฉัยโดยการตรวจทางโลหิตวิทยาการตรวจไขกระดูกโดยผู้ป่วยทุกรายที่นำมาศึกษา จะพบ lymphoblast ในไขกระดูกร้อยละ 25 ขึ้นไป ได้จำแนกผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มตาม criteria ดังนี้

1. Standard risk group

- อายุ 2 - 10 ปี
- white blood count น้อยกว่า 20,000/mm³
- ชนิดของเซลล์เป็น L_1
- ไม่มี CNS leukemia

2. High risk group

- อายุ น้อยกว่า 2 ปี หรือมากกว่า 10 ปี
- white blood count มากกว่า 20,000/mm³
- ชนิดของเซลล์เป็น L_2 หรือ L_3
- มี CNS leukemia ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยโรค

การรักษา

แบ่งการรักษาออกเป็น 4 ระยะได้แก่

1. Induction of remission โดยให้ vincristine ขนาด $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{week}$ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำสัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับ prednisolone ขนาด $40 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ ⁽³⁻⁴⁾ ใน ผู้ป่วยกลุ่ม standard risk ส่วนในกลุ่ม high risk ได้เพิ่มยา Adriamycin ขนาด $20 \text{ mg/m}^2/\text{week}$ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำสัปดาห์ละครั้งเป็นระยะเวลา 4 ถึง 6 สัปดาห์เมื่อครบกำหนดจะตรวจไขกระดูกซ้ำ หากไขกระดูกปกติหรือมี blast cell ต่ำกว่าร้อยละ 5 ถือว่าได้ remission แต่ถ้าไขกระดูกยังไม่ได้ remission ก็จะให้ยาต่อไปอีก 4 - 6 สัปดาห์ ถ้ายังไม่ได้ remission อีกให้ถือว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา

2. Intensive phase จะให้ยาดังต่อไปนี้ จำนวน 2 cycles
vincristine 2 mg/m^2 ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ
cyclophosphamide 600 mg/m^2 ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ
6 - mercaptopurine 120 mg/m^2 รับประทานเป็นเวลา 5 วัน
taper off prednisolone ใน 1 สัปดาห์
เว้น 2 สัปดาห์

methotrexate 3 mg/Kg ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ
methotrexate 2 mg/Kg รวมกับน้ำเกลือหยดให้ทางสายยางในเวลา 4 ชั่วโมง
เว้น 2 สัปดาห์กลับไปให้อีก 1 cycle

3. CNS prophylaxis โดยการฉายรังสีที่ศีรษะ (brain bath) ขนาด 2400 rad ร่วมกับการให้ยา methotrexate ขนาด 15 mg/m^2 ฉีดเข้าไขสันหลังสัปดาห์ละครั้งทั้งหมด 5 ครั้ง ⁽⁵⁻⁶⁾ การให้ยาและฉายรังสีที่ศีรษะนี้จะเริ่มหลังจากเสร็จสิ้นระยะ intensive phase 2 สัปดาห์

4. Maintenance phase โดยให้ยาดังต่อไปนี้

6- mercaptopurine ขนาด 60 mg/m^2 รับประทานทุกวัน
methotrexate 2 mg/m^2 ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 4 สัปดาห์

ในระยะนี้จะมีการตรวจไขกระดูกและให้ยา methotrexate ขนาด 15 mg/m^2 ฉีดเข้าไขสันหลังทุก 12 สัปดาห์ และจะให้ยาในระยะ maintenance phase ไปเป็นระยะเวลา 4 ปี

ผลการศึกษา

ในช่วงระยะเวลาของการศึกษาพบผู้ป่วยจำนวน 70 ราย เป็นเพศชาย 39 รายเพศหญิง 31 ราย อัตราส่วนชายต่อหญิงเป็น 1.26 : 1 ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 6 เดือนถึง 15 ปี พบมากที่สุดในกลุ่มอายุ 3 ถึง 6 ปี ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Acute lymphoblastic leukemia : age distribution

อายุ (ปี)	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
0 - 2	6	8.6
3 - 4	15	21.4
5 - 6	13	18.6
7 - 8	9	12.9
9 - 10	12	17.1
11 - 12	8	11.4
13 - 15	7	10.0
รวม	70	100.0

การแยกลักษณะของ lymphoblast ตาม FAB classification พบว่าเป็น L₁ cell type จำนวน 57 ราย คิดเป็นร้อยละ 81.4 และเป็นชนิด L₂ cell type จำนวน 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.6

Clinical manifestation ของผู้ป่วยส่วนใหญ่ ได้แก่ อาการ ซีด, ตับโต มีไข้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Clinical manifestation ของ ALL

อาการ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
Anemia	62	88.6
Hepatomegaly	50	71.4
Fever	35	50.0
Splenomegaly	32	45.7
Lymphadenopathy	28	40.0
Bleeding	22	31.4
Joint pain	9	12.9

ผลการรักษา

จากจำนวนผู้ป่วยเด็ก acute lymphoblastic leukemia ทั้งสิ้น 70 รายแยกได้เป็นกลุ่ม standard risk 33 ราย และ high risk 37 ราย มี remission 64 ราย (91.4%) ดังตารางที่ 3 โดยกลุ่ม standard risk 33 ราย มี remission ทั้งหมด ส่วนกลุ่ม high risk มี remission 31 ราย (83.8%) ระยะเวลาที่ใช้ในการ induction จนกระทั่งมี remission อยู่ระหว่าง 28 - 84 วัน (เฉลี่ย 48 วัน)

ตารางที่ 3 แสดงผลการรักษาของผู้ป่วยเด็ก ALL 70 ราย

ผลการรักษา	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
ผู้ป่วยมี remission	64	91.4
ผู้ป่วยมี relapse (คิดจาก 64 ราย)	24	37.5
ผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่	27	38.6
- ไม่เคยมี relapse	21	30.0
- เคยมี relapse แต่มี remission ได้อีก	4	5.7
- อยู่ระหว่างการ induction	2	2.9
ผู้ป่วยเสียชีวิต	35	50.0
- ไม่เคยมี remission	6	8.6
- อยู่ระหว่างมี remission	11	15.7
- มี relapse	18	25.7

ในจำนวนผู้ป่วยที่มี remission นี้ พบมี relapse 24 ราย (37.5%) และเมื่อติดตามผู้ป่วย จนถึงวันที่ 31 กรกฎาคม 2537 พบว่ามีผู้ป่วย loss follow up จำนวน 8 ราย (11.4%) ผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่ 27 ราย (38.6%) และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 35 ราย (50%) โดยกลุ่มที่เสียชีวิต แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้ remission เลย 6 ราย อยู่ระหว่างการรักษาหลังมี remission แล้ว 11 ราย และขณะที่ผู้ป่วยมี relapse 18 ราย

การ relapse ของผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ bone marrow มากที่สุด คือ 19 ราย (79.2%) ส่วนน้อยที่พบ CNS 5 ราย (26.8%) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงตำแหน่งที่ relapse ในผู้ป่วยเด็ก ALL 24 ราย

ตำแหน่ง	Standard risk	High risk	รวม	ร้อยละ
Bone marrow	7	12	19	79.2
CNS	2	3	5	20.8
รวม	9	15	24	100.0

ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยกลับมี relapse อยู่ระหว่าง 60 วัน ถึง 4 ปี เป็น relapse ภายใน 1 ปีแรก 9 ราย (37.5%) ภายในปีที่ 2 พบ 8 ราย (33.3%) และภายหลังจากปีที่ 2 พบ 7 ราย(29.2%)

ในระหว่างการให้ยาฆ่าเซลล์มะเร็งพบภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ ปัญหาการติดเชื้อ พบมากที่สุดคือ ภาวะ febrile neutropenia ดังตารางที่ 5 ซึ่งรักษาโดยการให้ broad spectrum antibiotics ที่ใช้บ่อยคือ third generation cephalosporins ร่วมกับ aminoglycosides พร้อมทั้งทำการตรวจเพาะเชื้อจากในลำคอ, เลือด, ปัสสาวะ เมื่อได้ผลการเพาะเชื้อ และ sensitivity ของเชื้อแล้วก็เปลี่ยน antibiotics ตามผลการเพาะเชื้อนั้น รองลงมาได้แก่ pneumonia ซึ่งรักษาโดยการให้ broad spectrum antibiotics เช่นเดียวกันแต่ต้องคิดถึงเชื้อ pneumocystis carinii ด้วย ซึ่งรักษาโดยการใช้ยา sulfamethoxazole-trimethoprim เป็นเวลา 14 วัน นอกจากนี้ยังพบ chicken pox ซึ่งต้องรีบรักษาทันที โดยใช้ยา acyclovir ฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน

ตารางที่ 5 แสดงภาวะแทรกซ้อนที่เกิดในผู้ป่วย ALL

ภาวะแทรกซ้อน	Standard risk	High risk	รวม
Febrile neutropenia	8	16	24
Pneumonia	3	8	11
Chicken pox	2	1	3
Cellulitis	2	0	2
Hepatitis	0	1	1
Measle	1	0	1

สาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วย acute lymphoblastic leukemia พบมากที่สุดคือเสียชีวิตจาก sepsis (54.2%) รองลงมาได้แก่ pneumonia(25.7%) และ CNS bleeding (14.3%) นอกจากนี้ยังพบสาเหตุการเสียชีวิตจาก pulmonary hemorrhage และภาวะ hepatic encephalopathy ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วย ALL

ตำแหน่ง	Standard Risk	High Risk	รวม	ร้อยละ
Sepsis	5	14	19	54.2
Pneumonia	2	7	9	25.7
CNS bleeding	1	4	5	14.3
Pulmonary hemorrhage	0	1	1	2.9
Hepatic encephalopathy	0	1	1	2.9
รวม	8	27	35	100

วิจารณ์

การศึกษานี้พบผู้ป่วยเป็นเพศชายต่อเพศหญิงในอัตราส่วน 1.26 ต่อ 1 ซึ่งน้อยกว่าในการศึกษาของศิริราช⁽⁷⁾ และรามธิบดี⁽⁸⁾ ที่พบในอัตราส่วน ชายต่อหญิงเป็นอัตราส่วน 1.76 ต่อ 1 และ 2.75 ต่อ 1 ตามลำดับ ส่วนผลการรักษาพบ remission rate เท่ากับ 91.4% ซึ่งตรงกับรายงานจากต่างประเทศ⁽⁹⁾ ที่มี remission ภายหลังจาก induction 85–90 % ส่วน relapse rate พบ 37.5% โดยพบที่ bone marrow มากที่สุด 79.2% ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Michele Baccharini et al⁽¹⁰⁾ ที่พบ relapse ใน bone marrow 76%

ในระหว่างการรักษาจะพบ ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ febrile neutropenia ซึ่งพบ 24% และทำให้สาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญคือภาวะ Sepsis ซึ่งตรงกับการศึกษาของศิริราช⁽¹¹⁾ และรามธิบดี⁽⁸⁾

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันนี้จะมีรายงานจากหลายๆ แห่ง พบว่าผู้ป่วยจะมีโอกาสรอดชีวิตโดยปราศจากโรคถึงร้อยละ 50–70^(12,13) แต่เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสถานะยากจน จึงทำให้การให้ยาต้านมะเร็งให้ได้ในจำนวนจำกัด แต่ผลการรักษาในกลุ่มของ standard risk พบว่าผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่ 22 ราย จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 33 รายคิดเป็น 66.7% จึงเป็นกลุ่มที่ควรพิจารณาการรักษาอย่างเต็มที่ ส่วนกลุ่ม high risk ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการ relapse สูงและอัตราตายสูง คงต้องปรับปรุงการรักษาโดยให้ยา intensive มากขึ้น เพื่อให้มีผลการรักษาดีขึ้นต่อไปอีกในอนาคต

สรุป

ผลการรักษาผู้ป่วย acute lymphoblastic leukemia ในเด็กโดยใช้ยาต้านมะเร็งหลายๆ ชนิดร่วมกันและการให้ CNS prophylaxis รวมทั้งการให้ยาคุมโรคพร้อมกับการให้การรักษา ประคับประคองที่ดีในโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา ยังได้ผลดีในผู้ป่วยกลุ่ม standard risk ส่วนกลุ่ม high risk ยังได้ผลไม่ดีนัก ซึ่งต้องปรับปรุงการรักษาต่อไป แต่อย่างไรก็ตามวิธีการรักษาผู้ป่วยนี้ สามารถให้การรักษาในโรงพยาบาลทั่วไปได้โดยไม่ต้องส่งผู้ป่วยไปรักษาในกรุงเทพฯ

เอกสารอ้างอิง

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.: French - American - British (FAB) Cooperative group Proposal For the Classification of acute Leukemia. Brit J. Hemat. 1976; 33:451-458.
2. Farber S, Diamond LK, Mercer, et al.: Temporary Remission in Acute leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-aminopteryl Glutamic Acid (Aminopterin). New Engl J MED 1948,238:787.
3. Leikin S, Breubaker C, Hartman J, et al.: The use of combination therapy in leukemia remission. Cancer 1969;24:427.
4. Pinkel D. Treatment of Acute Lymphoblastic leukemia in Children. Cancer 1979;43:1128-33.
5. Green PM, Freeman AI, Sather HN, et al.: Comparison of Three Methods of central nervous system prophylaxis in Childhood acute lymphoblastic leukemia. Lancet, June 28,1980: 1398-1401.
6. Sullivan MP, Chen T, Dyment PG, et al. : Equivalent of Intrathecal Chemotherapy and Radiotherapy as Central Nervous System Prophylaxis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia : A Pediatric Oncology Group Study. Blood 1982;60:948-958.
7. วินัย สุวัตถิ, กวีวัฒน์ วีรกุล. Acute Leukemia in children. ใน ทิพย์ ศรีไพศาล บรรณาธิการ. โลหิตวิทยาก้าวหน้า. กทม. สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย, 2536:333-64
8. พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา, กรุณา รัตนบรรณางกูร, จันทนิวัทธ์ เกษมสันต์, ม.ร.ว. มะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก และการรักษา. วารสารสมาคมกุมารแพทย์ 2521;17:19-33

9. Lanzkowsky P. Acute Leukemia. In:Lanzkowsky P. ed. Pediatric Oncology. New York: Mc Graw-Hill, 1983;24-81
 10. Baccarani H, Corbelli G, Amadori S. Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: prognostic features and outcome of therapy: A study of 293 patients. Blood 1982;60:677-84
 11. Suvatte V, Makasandana C, Tanphaichitr VS, et al. : Combination of Chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children. J Med Assoc Thai 1981;64:180-91
 12. Haghbin M, Murphy ML, Tan CC, et al. A long term clinical follow up of children with acute lymphoblastic leukemia treated with intensive chemotherapy regimens. Cancer 1980;46:241-252
 13. Rivera GK, Raimondi SC, Hancock ML, et al; Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. Lancet; 337:61-66
-
-