

ผลการรักษา Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) ในเด็ก ที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

นิตยา วิษณุโยธิน พ.บ.*

บทคัดย่อ: ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาข้อมูลผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค acute lymphoblastic leukemia (ALL) เพื่อทราบผลการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา (induction ด้วยยา 3 ตัว คือ prednisolone, vincristine และ cyclophosphamide หรือ adriamycin) ในระยะเวลา 3 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน 2539 ถึง 31 พฤษภาคม 2542 พบมีผู้ป่วยทั้งสิ้น 48 ราย นำข้อมูลมาศึกษาได้ 40 ราย เป็นชาย 24 ราย หญิง 16 ราย อายุที่พบบ่อยอยู่ระหว่าง 3-6 ปี แบ่งเป็นกลุ่ม low risk 26 ราย และ high risk 14 ราย ผลการรักษาพบมีผู้ป่วย remission หลังให้ induction ชุดแรก ร้อยละ 62.5 เมื่อให้ induction ชุดเป็นชุดที่ 2 พบ remission ร้อยละ 85.5 มีผู้ป่วย relapse ร้อยละ 30.0 ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคือไขกระดูก (ร้อยละ 80.0) พบอัตราตายร้อยละ 26.7 มีผู้ป่วยที่ยังคงมีชีวิตอยู่โดยโรคสงบร้อยละ 40.5 ระยะเวลาที่นานที่สุดของการ remission จนถึงสิ้นสุดการรักษาเท่ากับ 16 เดือน ซึ่งพบในผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 7.1) ผลการรักษา ALL ในเด็กด้วยสูตรเคมีบำบัดปัจจุบันของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ยังได้ผลไม่คืบหน้า สาเหตุเนื่องจากยาเคมีบำบัดที่ใช้ยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ ควรได้มีการเปลี่ยนแปลงสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น

Abstract: **Treatment Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital**

Nittaya Visanuyothin, M.D.

Department of Pediatrics, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima Province, 30000

Nakhon Ratch Med Bull 1999;23:117-27.

To determine the therapeutic outcome of childhood ALL at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital (induction with 3 drugs; prednisolone, vincristine and cyclophosphamide or adriamycin), a retrospective study of 40 consecutive patients with first diagnosis of ALL during June 1, 1996 to May 31, 1999 was performed. Twenty four patients were male and 16 were female. Fifty five percent of the patients were 3-6 years of age. Of 42 patients, 26 were classified as low risk group and 14 were high risk. Overall treatment outcome revealed that 62.5% of patients had remission after first course of induction and 85.5% had remission after repeated second course. Thirty percent of remission patients developed relapse, the most common site of relapse was bone marrow (80.0%). During

* กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

the study period, 9 patients (26.7%) died. Forty percent of patients are still alive and in remission phase, the longest duration of remission was 16 months (3 cases; 17.1%). In conclusion, the current regimen for childhood ALL at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital was not effective enough to achieve the good outcome. Therefore, the modification of regimen should be considered.

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก โดยพบร้อยละ 35⁽¹⁾ ของมะเร็งทั้งหมด ในจำนวนนี้เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด acute lymphoblastic leukemia (ALL) ถึงร้อยละ 80.0 ผลการรักษาผู้ป่วย ALL ที่ดีขึ้นอย่างต่อเนื่องในช่วง 50 ปีที่ผ่านมา ถือเป็นความสำเร็จที่แท้จริงอย่างหนึ่งของการศึกษาทางด้านมะเร็งวิทยาแนวใหม่ โดยจากเดิมที่ผู้ป่วย ALL จะเสียชีวิตทุกราย เปลี่ยนเป็นโรคที่มีอัตราการหายขาดสูงถึงร้อยละ 65.0-80.0^(2,3,4) โดยน่าจะเป็นผลจากการปรับปรุงวิธีการรักษา เช่น การใช้ยาเคมีบำบัดหลายตัว การให้การรักษามี intensification การรักษาต่อเนื่อง และการพิจารณาให้การรักษาตาม risk factor ในช่วง 10 ปีหลังมานี้มีการศึกษาทางด้าน molecular, karyotype และ immunophenotype ของ leukemic blast cell ทำให้ทราบ biology ของ ALL ดีขึ้น รวมทั้งมีการพัฒนาการรักษาประคับประคอง (supportive care) จึงส่งผลให้ผู้ป่วย ALL ปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะหายขาดสูงมาก หลักการรักษา ALL โดยทั่วไปประกอบด้วย remission induction, CNS prophylaxis, consolidation และ maintenance therapy โดยในแต่ละสถาบันจะมีการใช้ยาหรือสูตรเคมีบำบัดแตกต่างกันไป ซึ่งอาจส่งผลให้ผลการรักษาแตกต่างกัน เช่น จากการศึกษาของ Rivera และคณะ⁽⁵⁾ ที่ St. Jude Children's Research Hospital ระหว่างปี ค.ศ. 1954-1988 มีผู้ป่วย 358 ราย induction ด้วย prednisolone, vincristine, L-asparaginase, tenoposide, cytarabine และ daunorubicin พบอัตราการได้ complete remission ร้อยละ 96.0 mortality rate ร้อยละ 3.2 และ 4 year event free survival ร้อยละ 73.0 Chessells และคณะ⁽⁶⁾

ศึกษาผลการรักษา ALL ของ UK Medical Research Council Trial UK ALL X ระหว่างปี ค.ศ. 1985-1990 มีผู้ป่วย 1,612 ราย induction ด้วย prednisolone, daunorubicin, vincristine และ L-asparaginase พบอัตราการได้ complete remission ร้อยละ 97.2 mortality rate ร้อยละ 2.5 และ 5 year event free survival ร้อยละ 71.0 การศึกษาของบริดา วานิษฐ์เศรษฐกุล และปัญญา เสกสรร⁽⁷⁾ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างปี พ.ศ. 2531-2535 มีผู้ป่วย 75 ราย พบ remission rate ร้อยละ 93.3 relapse rate ร้อยละ 21.4 และ mortality rate ร้อยละ 14.7

โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา เป็นโรงพยาบาลศูนย์ที่รับส่งต่อผู้ป่วย ALL จากจังหวัดใกล้เคียง สถิติของคลินิกโรคเลือดเด็กระหว่างปี พ.ศ. 2528-2534 พบมีผู้ป่วย ALL 70 คน แต่ผลการรักษาที่เคยมีผู้ทำการศึกษาไว้⁽⁸⁾ พบว่ายังได้ผลไม่ดีนักแม้จะได้ remission rate ร้อยละ 91.4 แต่เมื่อติดตามต่อไปพบอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 50.0 และมีผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตและไม่มีการ relapse ของโรคเพียงร้อยละ 30.0 นับว่าเป็นโรคที่ยังมีอัตราการตายสูงมากและโอกาสที่รอดชีวิตโดยปราศจากโรคน้อยมาก ซึ่งแตกต่างกับรายงานของสถาบันอื่น อาจเกิดจากสาเหตุหลายประการ เช่น ยาเคมีบำบัดที่ใช้ยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ (เนื่องจากข้อจำกัดด้านเศรษฐฐานะ) การรักษาประคับประคองในขณะนั้นยังไม่ดีพอ หรืออาจเกิดจากการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตาม risk factor ยังไม่เหมาะสม (เนื่องจากข้อจำกัดทางด้านการตรวจ cytogenetic และ immunophenotype) เพราะ ALL เป็นโรค ที่มีพยากรณ์โรคแตกต่างกันในแต่ละ risk group ซึ่งต้อง ใช้ยาแตกต่างกันด้วย ผู้วิจัยจึงทำการศึกษารังนี้ขึ้นเพื่อผลการ

รักษาผู้ป่วย ALL ที่ใช้สูตรเคมีบำบัดปัจจุบันของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ในด้านของ remission, relapse และ mortality rate รวมทั้งศึกษาผลการใช้อายุ และจำนวนเม็ดเลือดขาวแรกเริ่มเป็นเกณฑ์ในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น low risk และ high risk ว่าสามารถแยกกลุ่มผู้ป่วยได้เหมาะสมหรือไม่ โดยเปรียบเทียบผลการรักษา และความแตกต่างระหว่างข้อมูลทั่วไปในทั้ง 2 กลุ่ม เพื่อใช้เป็นแนวทางในการปรับปรุงเปลี่ยนแปลงสูตรเคมีบำบัดที่ใช้ให้เหมาะสมยิ่งขึ้นต่อไป

ผู้ป่วยและวิธีการ

ผู้ป่วย: ผู้ป่วย ALL ทุกคนที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นครั้งแรกและเข้ารับการรักษาศึกเด็กเล็กหรือเด็กโตของกลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน 2539 ถึง 31 พฤษภาคม 2542 โดยได้รับการให้ยาเคมีบำบัดด้วยสูตรของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา และได้มาติดตามการรักษา

จนผ่านช่วง induction (ยกเว้นรายที่เสียชีวิตก่อน)

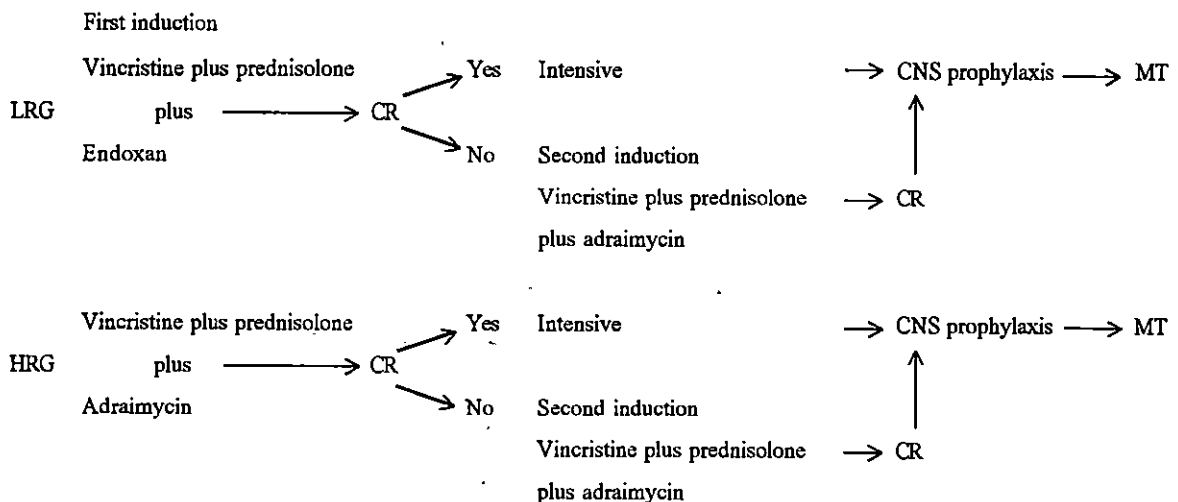
การวินิจฉัย: วินิจฉัย ALL เมื่อตรวจพบเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด lymphoblast มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 25.0 ในเสมหะไขกระดูก

การแบ่งกลุ่มผู้ป่วย: แบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น low risk group และ high risk group ตามแนวทางที่ National Cancer Institute ของอเมริกา⁽⁹⁾ แนะนำ คือ อายุ จำนวนเม็ดเลือดขาวเมื่อแรกวินิจฉัย leukemic cell cytogenetic และ immunophenotype แต่เนื่องจากโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ยังไม่สามารถทำการตรวจ cytogenetic และ immunophenotype ได้ จึงใช้เกณฑ์เฉพาะ อายุ และจำนวนเม็ดเลือดขาวเมื่อแรกวินิจฉัย โดย

Low risk group หมายถึง ผู้ป่วยอายุระหว่าง 1-9 ปี และมีจำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 50,000 เซลล์/มล.

High risk group หมายถึง ผู้ป่วยอายุ < 1 ปี หรือ > 9 ปี และหรือจำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่าหรือเท่ากับ 50,000 เซลล์/มล.

การรักษา ALL ของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา (ดัดแปลงจากแนวทางการรักษาของโรงพยาบาลรามาศิริ)



* LRG = low risk group; HRG = high risk group; CR = complete remission; MT = maintenance

แผนภูมิที่ 1 แสดงการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย ALL

แบ่งการรักษาเป็น 4 ระยะ ได้แก่

1. Induction of remission

Prednisolone 20 mg/m² รับประทานในวันแรก
40 mg/m² รับประทานในวันที่ 2 ถึงวันที่ 25

Vincristine 2 mg/m² ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในวันที่
1, 8, 15 และ 22 (สัปดาห์ละครั้ง)

Cyclophosphamide 600 mg/m² ฉีดเข้าหลอดเลือด
ดำในวันที่ 2 และ 15

ในกลุ่ม high risk จะให้ adriamycin 20 mg/m² ฉีด
ทางหลอดเลือดดำ ในวันที่ 1, 8, 15 และ 22 แทน cyclo-
phosphamide

เจาะน้ำไขสันหลังและให้ methotrexate (15
mg/m²) ร่วมกับ hydrocortisone (15 mg/m²) ในวันที่ 25

เจาะไขกระดูกในวันที่ 25 ถ้าตรวจพบว่ามีไขกระดูก
ไม่เข้าสู่ระยะสงบ จะเริ่มให้ยาเคมีบำบัดครั้งใหม่ เพื่อ
นำโรคเข้าสู่ระยะสงบโดยถ้าในครั้งแรกยังไม่ได้ให้ adri-
amycin ในครั้งหลังจะให้ adriamycin แทน cyclophospha-
mide

2. Intensive phase

เริ่ม 1 สัปดาห์หลังไขกระดูกเข้าสู่ระยะสงบ โดย
ให้ 2 cycles ของ

Vincristine 2 mg/m² ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

Cyclophosphamide 600 mg/m² ฉีดเข้าหลอดเลือด
ดำ

6-mercaptopurine (6-MP) 120 mg/m² รับประทาน
5 วัน แล้วค่อยๆ ลด prednisolone แล้วหยุดไปใน 1 สัปดาห์

วัน 2 สัปดาห์

Methotrexate 3 mg/kg ฉีดทางหลอดเลือดดำ

Methotrexate 2 mg/kg ผสมน้ำเกลือหยดเข้า
หลอดเลือดดำในเวลา 4 ชั่วโมง

3. CNS prophylaxis

เริ่ม 2 สัปดาห์ หลังจากครบ intensive phase โดย

การฉายแสงที่ศีรษะ 1,800 rads ร่วมกับการให้ methotrexate
ฉีดเข้าช่องไขสันหลัง 15 mg/m² โดยให้ 4 สัปดาห์ ยกเว้น
รายที่อายุน้อยกว่า 3 ปี จะงดเว้นการฉายแสงที่ศีรษะเพื่อ
หลีกเลี่ยงปัญหาต่อพัฒนาการและ secondary brain tu-
mor โดยจะให้ฉีด methotrexate 15 mg/m² เข้าช่องสัน-
หลังร่วมกับ hydrocortisone 15 mg/m² และ Ara-C 30
mg/m² สัปดาห์ละครั้ง รวม 4 ครั้ง

4. Maintenance phase

6 MP 60 mg/m² รับประทานวันละครั้ง

Methotrexate 15 mg/m² รับประทานสัปดาห์ละครั้ง

Vincristine 2 mg/m² ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เดือน
ละครั้ง

ในระยะนี้จะมีการให้ methotrexate 15 mg/m²
เข้าไขสันหลังทุก 12 สัปดาห์ และจะให้ยา maintenace
phase ไปเป็นระยะเวลา 4 ปี โดยนัดผู้ป่วยทุก 1 เดือน
และมีการตรวจ CBC ว่าจำนวน neutrophil มากกว่า
1,500 เซลล์/มล. ก่อนให้ยาเคมีบำบัดทุกครั้ง

การประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษา

Complete remission (CR) หมายถึง ตรวจไม่พบ
lymphoblast ในกระแสเลือดและ CSF และพบ lympho-
blast ในเสมียร์ไขกระดูก < ร้อยละ 5.0 และไม่มีตับ ม้าม
หรือต่อมน้ำเหลืองโต

Relapse หมายถึง การกลับมาตรวจพบ lympho-
blast ในกระแสเลือด CSF อัมพาต หรือที่อื่นใด หรือพบ
lymphoblast ในเสมียร์ไขกระดูก > ร้อยละ 5.0 หลังจาก
เคยมี complete remission แล้ว

Not remission หมายถึง ไม่เคยได้ complete remis-
sion ตลอดการรักษา

การวิเคราะห์ทางสถิติ

โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา และการเปรียบเทียบประ-
หว่างกลุ่มใช้ Chi-squares test หรือ Fisher exact test

ผลการศึกษา

ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษาพบผู้ป่วย ALL จำนวน 48 ราย แต่เข้าเกณฑ์ที่นำมาศึกษาได้ 41 ราย (3 รายได้ยา L-asparaginase ในช่วง induction ด้วย อีก 2 ราย ญาติขอไปรักษาที่กรุงเทพมหานครหลังการวินิจฉัย 2 ราย ขาดการติดตามการรักษาระหว่าง induction) ในจำนวน 41 ราย มี 1 รายไม่สามารถหาเวชระเบียนพบ จึงเหลือผู้ป่วยที่นำมาศึกษาทั้งหมด 40 ราย เป็นเพศชาย 24 ราย (ร้อยละ 60.0) หญิง 16 ราย (ร้อยละ 40.0) อัตราส่วนชายต่อหญิง เท่ากับ 1.5:1 อายุตั้งแต่ 3 เดือน ถึง 14 ปี ส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 3-6 ปี (ร้อยละ 55.0) แบ่งผู้ป่วยตาม risk classification ได้เป็นกลุ่ม low risk 26 ราย (ร้อยละ 65.0) และกลุ่ม high risk 14 ราย (ร้อยละ 35.0)

อาการและอาการแสดงที่สำคัญ ได้แก่ อาการไข้ (ร้อยละ 75.0) ซีด (ร้อยละ 62.5) และตับโต (ร้อยละ 60.0)

ผลการตรวจ CBC ในผู้ป่วย ALL ในครั้งแรกที่ได้รับการวินิจฉัย พบว่าค่าความเข้มข้นเลือดมีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 6.0-39.0 (เฉลี่ยร้อยละ 22.4) จำนวนเม็ดเลือดขาวส่วนใหญ่ (ร้อยละ 75.0) น้อยกว่า 50,000 เซลล์/มคล. โดยพบค่าระหว่าง 1,600 ถึง 268,000 เซลล์/มคล. จำนวนเกร็ดเลือดส่วนใหญ่ (ร้อยละ 57.5) น้อยกว่า 100,000 เซลล์/มคล. โดยพบค่าอยู่ระหว่าง 10,000-382,000 เซลล์/มคล. ในส่วนของจำนวน blast cell ในเสมียร์เลือดพบว่าไม่ถึงร้อยละ 45.0 ที่ไม่พบ blast cell ในจำนวนที่พบมีค่าอยู่ระหว่าง ร้อยละ 10.0-95.0 เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปเหล่านี้ ระหว่างกลุ่ม low risk และ high risk ยกเว้นอายุและ WBC แรกรับซึ่งเป็นเกณฑ์ ที่ใช้แยกกลุ่มผู้ป่วยอยู่แล้ว พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างข้อมูลทั่วไปในทั้ง 2 กลุ่ม ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ALL ระหว่างกลุ่ม low risk และ high risk

Clinical plus lab. features	Low risk group (N=26)	High risk group (N=14)	P valve
	No. (%)	No. (%)	
เพศ: หญิง	9 (34.6)	7 (50.0)	
ชาย	17 (65.4)	7 (50.0)	0.54
ไข้	20 (76.9)	10 (71.4)	0.72
ซีด	16 (61.5)	9 (64.3)	0.86
ตับโต	16 (61.5)	8 (57.1)	0.95
ตับโต >2 ซม.	2 (7.7)	4 (28.6)	0.16
ต่อมน้ำเหลืองโต	10 (38.5)	2 (14.3)	0.16
ม้ามโต	10 (38.5)	5 (35.7)	0.86
ม้ามโต >2 ซม.	2 (7.6)	2 (15.4)	0.60
เลือดออก	7 (26.9)	4 (28.6)	1.0
ปวดกระดูกและข้อ	6 (23.1)	1 (7.1)	0.39
Laboratory tests			
Hct (%)			
< 21	12 (46.1)	8 (57.1)	
21-33	11 (42.3)	4 (28.6)	
> 33	3 (11.5)	2 (15.4)	0.69
Platelet (cell/mm ³)			
< 20,000	4 (15.4)	1 (7.1)	
20,000-100,000	10 (38.5)	8 (57.1)	
> 100,000	12 (46.1)	5 (35.7)	0.49
Lymphoblast in blood smear (%)			
0	13 (50)	3 (21.4)	
1-50	8 (30.8)	4 (28.6)	
> 50	5 (19.2)	7 (50)	0.09

ตารางที่ 2 แสดงผลและเปรียบเทียบผลการรักษา ALL ระหว่าง low risk group และ high risk group

	Low risk group	High risk group	P value	Total
	No. (%)	No. (%)		No. (%)
Complete remission (1 course)	17/26 (65.4)	8/14 (57.1)	0.86	25/40 (62.5)
Complete remission (2 course)	24/26 (92.4)	10/14 (74.4)	0.45	34/40 (85.0)
Relapse	5/20 (25.0)	4/10 (40.0)	0.43	9/30 (30.0)
Not remission	2/26 (7.7)	4/14 (28.6)	0.16	6/40 (15.0)
Dead	4/20 (20.0)	4/10 (40.0)	0.38	8/30 (26.7)

ผลการรักษา

ในผู้ป่วยทั้งสิ้น 40 ราย ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่ม low risk 26 ราย และกลุ่ม high risk 14 ราย พบว่าหลังการให้ induction ครั้งแรก มีผู้ป่วยจำนวน 17 ราย ในกลุ่ม low risk (ร้อยละ 65.4) ได้ remission ส่วนกลุ่ม high risk พบว่ามี 8 ราย (ร้อยละ 59.1) ได้ remission เมื่อให้ induction ซ้ำเป็นชุดที่ 2 พบ remission เพิ่มอีก 7 ราย ใน low risk (ร้อยละ 92.4) และ 2 ราย ในกลุ่ม high risk (ร้อยละ 74.4) โดยเมื่อติดตามต่อไปพบว่าในกลุ่มที่ได้ remission และมาติดตามการรักษาซึ่งมี 20 ราย ในกลุ่ม low risk มี 5 ราย เกิด relapse (ร้อยละ 25.0) ส่วนในกลุ่ม high risk มี relapse 4 ราย ใน 10 ราย (ร้อยละ 40.0) และมีผู้ป่วยที่ไม่เคยมี remission เลยตลอดการรักษา 2 ราย (ร้อยละ 7.7) ในกลุ่ม low risk และ 4 ราย (ร้อยละ 28.6) ในกลุ่ม high risk เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่ม low risk และกลุ่ม high risk โดยใช้ Chi squares test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเกิดการ relapse พบว่าอยู่ระหว่าง 5-12 เดือน ในกลุ่ม low risk โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 7 เดือน ส่วนในกลุ่ม high risk ช่วงเวลาที่เกิด relapse อยู่ระหว่าง 2-10 เดือน โดยพบว่า 7 ใน 8 ครั้งที่เกิด relapse (เนื่องจากบางราย relapse มากกว่า 1 ครั้ง จึงนับเป็นครั้งแทนการนับเป็นคน) คิดเป็นร้อยละ 87.5 เกิดภายในระยะเวลา 6 เดือน มีเพียง 1 ราย ที่ relapse เมื่อ 10 เดือน

ตำแหน่งที่มีการ relapse พบมากที่สุดที่ไขกระดูก โดยในกลุ่ม low risk พบ relapse ที่ไขกระดูก 4 ครั้งใน 7 ครั้ง (ร้อยละ 57.1) ที่ระบบประสาท 1 ครั้ง (ร้อยละ 14.3) และ relapse ทั้งที่ไขกระดูกและระบบประสาทร่วมกัน 2 ครั้ง (ร้อยละ 28.6) ส่วนในกลุ่ม high risk พบ relapse ที่ไขกระดูก 5 ครั้ง ใน 8 ครั้ง (ร้อยละ 62.5) ระบบประสาท 2 ครั้ง (ร้อยละ 25.0) และ relapse ทั้งที่ไขกระดูกและระบบประสาทร่วมกัน 1 ครั้ง (ร้อยละ 12.5) (ตารางที่ 3)

ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดในช่วง induction พบว่าที่พบบ่อยที่สุดคือภาวะ febrile neutropenia โดยในกลุ่ม low risk พบ 6 ราย (ร้อยละ 21.4) กลุ่ม high risk พบ 5 ราย (ร้อยละ 35.7) รองลงไปคือภาวะติดเชื้อ (โดยไม่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ) โดยในกลุ่ม low risk พบ 4 ราย (ร้อยละ 14.3) กลุ่ม high risk พบ 5 ราย (ร้อยละ 35.7) ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่พบได้บ้างคือภาวะเลือดออก peripheral neuropathy (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 ตำแหน่งที่เกิดการ relapse ในผู้ป่วย ALL

Relapse site	Group		
	Low risk	High risk	Total
BM	4	5	9
CNS	1	1	3
BM and CNS	2	1	3
Total (episodes)	7	8	15

ตารางที่ 4 แสดงภาวะแทรกซ้อนระหว่าง induction ในผู้ป่วย ALL

Complication	Low risk	High risk	Total
	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Febrile neutropenia	6 (21.4)	5 (35.7)	11 (26.2)
Infection (without neutropenia)	4 (14.3)	5 (35.7)	9 (21.4)
Bleeding	2 (7.1)	3 (21.4)	5 (11.9)
Peripheral neuropathy	2 (7.1)	1 (7.1)	3 (7.1)
รวม	14 (50)	14 (100)	28 (66.7)

ในผู้ป่วยทั้งหมด 40 ราย พบว่าขาดการติดตามการรักษาจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 25.0) โดยในกลุ่ม low risk, loss follow up 6 ราย (ร้อยละ 23.1) กลุ่ม high risk, loss follow up 4 ราย (ร้อยละ 28.6) และมัก loss follow up ช่วง reinduction (ร้อยละ 75.0)

พบว่ามีผู้ป่วยที่ยังคงมีชีวิตอยู่ภายในระยะเวลา 3 ปี ที่ทำการศึกษา 22 ราย ใน 30 ราย (ร้อยละ 73.3) ในจำนวนนี้ที่ยังคงมี remission อยู่มี 17 ราย (ร้อยละ 56.7) โดยเป็นผู้ป่วยกลุ่ม low risk 13 ราย (ร้อยละ 65.0) กลุ่ม high risk 4 ราย (ร้อยละ 40.0) ระยะเวลาการติดตามการ remission จนถึงขณะเก็บข้อมูลพบว่าเท่ากับ 1 ปี 4 เดือน ในทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งพบในผู้ป่วย 3 ราย และพบว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 8 ราย (ร้อยละ 26.7) โดยเป็นกลุ่ม low risk 4 ราย (ร้อยละ 20.0) และกลุ่ม high risk 4 ราย (ร้อยละ 40.0) ผู้ป่วยเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 87.5) เสียชีวิตในช่วง induction หรือ reinduction มีเพียง 1 ราย ที่เสียชีวิตในช่วง maintenance สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ (ร้อยละ 62.5) รองลงไปคือภาวะเลือดออกในสมองและสมองบวม

เพื่อหาตัวชี้วัดเพิ่มเติม (นอกจากอายุ และจำนวนเม็ดเลือดขาวแรกรับ) ในการแยกกลุ่มผู้ป่วยเป็น low risk และ high risk ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจ cytogenetic

และ immunophenotype ได้ จึงได้ทำการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาดี คือ สามารถได้ remission ภายหลังการ induction ชัดเจน กับกลุ่มที่ไม่ได้ remission ภายหลัง induction ชัดเจน ผลไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างข้อมูลทั่วไปในทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้ remission และไม่ได้ remission ภายหลัง induction ครั้งแรก

Clinical and lab. features	Remission (N=25)	No remission (N=15)	P value
	No. (%)	No. (%)	
เพศ: หญิง	10 (40.0)	7 (46.7)	0.93
ชาย	15 (60.0)	8 (93.3)	
ไข้	20 (80.0)	10 (66.7)	0.72
ซีด	16 (64.0)	7 (46.6)	0.71
ตับโต	18 (72.0)	6 (40.0)	0.20
ตับโต >2 ซม.	5 (20.0)	1 (6.7)	0.40
ต่อมน้ำเหลืองโต	9 (36.0)	5 (33.3)	0.86
ม้ามโต >2 ซม.	4 (16.0)	0 (0)	-
เลือดออก	7 (28.0)	4 (26.7)	1.0
ปวดกระดูกและข้อ	5 (20.0)	2 (13.3)	1.0
Laboratory test			
Hct (%)			
< 21	10 (40.0)	10 (66.7)	0.19
21-33	12 (48.0)	3 (40.0)	
> 33	3 (28.0)	2 (13.3)	
Platelet (cell/mm ³)			
< 20,000	2 (8.0)	3 (20.0)	0.24
20,000-100,000	10 (40.0)	8 (53.3)	
> 100,000	13 (52.0)	4 (26.7)	
Lymphoblast in blood smear (%)			
0	13 (52.0)	3 (20.0)	0.09
1-50	5 (20.0)	7 (46.7)	
> 50	7 (28.0)	5 (33.3)	

ตารางที่ 6 ตารางเปรียบเทียบยาที่ใช้และผลการรักษา

	No	Complete remission	Relapse	Mortality rate	Reference
1. ALL-BFM 86 (1986-1990)*	998	98.7%	23.3%	1.9%	Reiter ⁽¹⁰⁾
2. St. Jude Children's Research Hospital (1984-1988)†	358 (SRG: 99% HRG: 95%)	96.0%	18.2%	3.2%	Rivera ⁽¹⁴⁾
3. UK Medical Research Council trial UK ALL X (1985-1990)‡	1612	97.2%	- ¶	2.5%	Chessells ⁽⁶⁾
4. Maharat Nakhon Ratchasima Hospital (1985-1994)§	70	91.4%	37.5%	50.0%	บรรเจ็ด ⁽⁸⁾
5. Maharat Nakhon Ratchasima Hospital (1996-1999)	40	85%**	30.0%	26.7%	

* Induction: prednisolone, VCR, daunorubicin, L-asparaginase, cyclophos, cytarabine, 6MP and MTX

† Induction: prednisolone, VCR, daunorubicin, L-asparaginase, tenoposide, cytarabine, intrathecal MTX, hydrocortisone and cytarabine

‡ Induction: prednisolone, daunorubicin, VCR, L-asparaginase and intrathecal MTX

§ Induction: prednisolone, VCR and adriamycin

|| Induction: prednisolone, VCR, cyclophosphamide or adriamycin (SR 92.31%, HR 71.43%)

¶ ไม่มีข้อมูล

** ด้วยการ induction 2 course (CR=62.5% ด้วยการ induction 1 course)

วิจารณ์

ผลการศึกษาพบว่ายาเคมีบำบัดสูตรที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย ALL ของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ให้ผลการรักษาที่ไม่ด้อย คือสามารถชักนำให้โรคสงบได้เพียงร้อยละ 62.5 หลังให้ induction ชุดแรก ในขณะที่รายงานจากต่างประเทศ พบว่าสามารถมี remission หลัง induction สูงถึงร้อยละ 85.0-98.7^(12,5,6,9) และรายงานจากในประเทศพบ remission rate ร้อยละ 93.3 ถึง 96.4^(7,8,11) (แต่ไม่ได้ให้ข้อมูลว่าต้อง induction ด้วยยาที่ชุด) อย่างไรก็ตามเมื่อได้ให้ induction ซ้ำ พบว่าสามารถได้ remission เพิ่มขึ้นร้อยละ 85.0 ซึ่งใกล้เคียงกับสถาบันอื่น แต่ก็ต้องใช้ยาเคมีบำบัดเพิ่มขึ้นและเวลานานขึ้นเป็น 2 เท่า ซึ่งการลดจำนวน เซลล์มะเร็งลงให้ได้มากที่สุดภายในระยะเวลาอันรวบรวมนั้น ถือเป็น

ตัวชี้วัดที่สำคัญมากในการที่จะควบคุมโรคในระยะยาวต่อไป^(2,10,13) บางสถาบันจึงให้ยาถึง 8 ชนิดในช่วง induction⁽¹¹⁾ และการลดจำนวนเซลล์มะเร็งลงได้ภายในระยะเวลาที่นานกว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด relapse ที่สูงขึ้น⁽¹³⁾ ซึ่งการศึกษานี้พบ relapse rate ร้อยละ 26.5 ซึ่งสูงกว่าจากรายงานอื่นๆทั้งในและต่างประเทศที่พบร้อยละ 12-23.3^(7,10,14) โดยผู้ป่วยที่ relapse ส่วนใหญ่จะเกิดเร็วภายใน 6 เดือน นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบผู้ป่วยที่ไม่สามารถได้ remission เลยตลอดการรักษาถึง ร้อยละ 15 ซึ่งสูงกว่าที่พบในการศึกษาอื่นคือเพียงร้อยละ 1.3⁽¹⁰⁾ การเปรียบเทียบผลการรักษาและยาที่ใช้ดังตารางที่ 6 ส่วนอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคยังไม่ได้ทำการศึกษาในครั้งนี้เนื่องจากระยะเวลาที่ทำการรักษา

สั้นเกินไป

แต่เดิมเหตุผลที่เราเลือกใช้สูตรเคมีบำบัดสูตรนี้ เพราะคำนึงถึงเศรษฐกิจของผู้ป่วย⁽⁸⁾ ค่ายา และความสะดวกในการมาติดตามการรักษา แต่ผลที่ได้จากการศึกษานี้พบว่าสูตรที่ใช้อยู่ถ้าจะให้ได้ remission rate ก็ใกล้เคียงกับสูตรที่สถาบันอื่น ๆ ใช้ ผู้ป่วยจะต้องได้รับยา 2 ชุด ซึ่งเสียค่าใช้จ่าย เวลา และมีความยากลำบากในการมาโรงพยาบาลเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า ส่วนในกลุ่มที่ได้ remission หลังให้ induction ชุดแรกก็พบมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงและเร็วด้วย ซึ่งเกิดผลเสียต่อผู้ป่วยที่ต้องมาเริ่ม induction ใหม่ และโอกาสที่จะควบคุมโรคได้มีน้อยลงจึงอาจต้องกลับมาคิดใหม่ว่าการที่จะเพิ่มยาตัวที่ 4 หรือ 5 เข้าไปเลยในช่วง induction น่าจะส่งผลโดยรวมดีกว่าหรือไม่ คือทำให้ผู้ป่วยเข้า remission ได้เร็วขึ้น และโอกาสเกิด relapse น้อยลง เพราะการเพิ่มยาตัวที่ 4 หรือ 5 เข้าไปในสูตรเคมีบำบัด เมื่อรวมราคาแล้วอาจจะถูกกว่า และสะดวกกับผู้ป่วยมากกว่าการให้ยาแบบเดิมแต่ต้องใช้ถึง 2 ชุด หรือต้องให้ reinduction ซ้ำบ่อย ๆ

อย่างไรก็ตามแม้ว่าข้อมูลที่ได้จะมีแนวโน้มว่าควรปรับเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดด้วยการเพิ่มยาที่ใช้ในช่วง induction แต่ผลการศึกษาก็เกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนระหว่างการให้ induction พบว่าในกลุ่ม high risk มีภาวะแทรกซ้อนสูงถึงร้อยละ 100 แม้ว่าจะให้ยาต่างจาก low risk เพียงตัวเดียว แต่เมื่อพิจารณาภาวะแทรกซ้อนที่พบคือ febrile neutropenia, infection และ bleeding ซึ่งเป็น 3 อันดับแรกที่พบบ่อยสุดนั้น ก็ไม่อาจยืนยันได้ชัดเจนว่าเป็นผลจากยาเคมีบำบัดที่ให้ เนื่องจากด้วยตัวโรค ALL เองก็ทำให้เกิดปัญหาดังกล่าวได้ มีเพียงภาวะแทรกซ้อนเดียว คือ peripheral neuropathy ที่พอจะบอกได้ชัดเจนว่าเป็นผลจากยาเคมีบำบัด (vincristine) ซึ่งคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นนี้ต่อไป

ในส่วนของอัตราตาย พบว่าการศึกษารั้งนี้ มีอัตราตายร้อยละ 26.7 ซึ่งลดลงมากจากที่เคยทำการศึกษ

มาไว้ ซึ่งพบสูงร้อยละ 50⁽⁹⁾ แม้ว่าจะใช้สูตรเคมีบำบัดคล้ายคลึงกันมาก แสดงว่าอัตราตายที่ลดลงอย่างมากนี้น่าจะเป็นผลมาจากการที่มีการรักษาประคับประคอง (supportive care) ที่ดีขึ้นมากโดยเห็นได้จากในช่วง 3 ปีหลังมานี้ มีการใช้ยาต้านจุลชีพที่ได้ผลดี ออกฤทธิ์กว้างขวางมากขึ้น และเร็วขึ้น มีการให้ blood component อย่างเพียงพอ มีการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวในกรณีผู้ป่วย febrile neutropenia ที่อาการรุนแรง และมีเครื่องช่วยหายใจที่ทันสมัยมากขึ้น ซึ่งเป็นอีกเหตุผลหนึ่งที่ช่วยสนับสนุนว่ายาเคมีบำบัดที่ใช้ยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ เพราะแม้ supportive care ดีมากแล้ว แต่ผลการรักษาก็ยังไม่ดี และการที่ supportive care ดีขึ้นแล้วเป็นสิ่งช่วยสนับสนุนว่าน่าจะสามารถเพิ่มยาเคมีบำบัดในช่วง induction ได้อย่างปลอดภัย อย่างไรก็ตามแม้ว่าอัตราตายจะลดลง ก็ยังคงสูงกว่าจากรายงานอื่นมาก ซึ่งพบร้อยละ 2.6-17.4^(7,10)

เมื่อดูข้อมูลของผู้ป่วยที่เสียชีวิตพบว่า ส่วนใหญ่จะเสียชีวิตในช่วง induction หรือ reinduction โดยยังไม่ได้ remission 4 รายใน 8 ราย ผู้ป่วยที่เสียชีวิตคือผู้ที่ไม่ remission ตลอดการรักษา 3 ราย ขณะเสียชีวิตยังพบ blast cell ใน peripheral blood แสดงว่าสาเหตุของการเสียชีวิตน่าจะเป็นจากโรคเองมากกว่าจากการรักษาซึ่งช่วยสนับสนุนว่ายาที่ใช้ในช่วง induction อาจจะน้อยเกินไป

ส่วนสาเหตุอื่น ๆ ที่คาดว่าจะอาจส่งผลให้ผลการรักษาไม่ดีเช่น การแบ่งผู้ป่วยตาม risk group ไม่เหมาะสม เพราะใช้เพียงอายุและจำนวนเม็ดเลือดขาวแรกรับเท่านั้น ซึ่งอาจเป็นไปได้เนื่องจากเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาในทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามผลการเปรียบเทียบที่เป็นเช่นนี้อาจมีสาเหตุได้ 2 ประการ คือ ยาเคมีบำบัดที่ใช้ไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอในทั้ง 2 กลุ่ม หรืออาจเป็นจากการแบ่งผู้ป่วยเป็น low risk และ high risk โดยใช้อายุและจำนวนเม็ดเลือดขาวแรกรับเท่านั้นไม่เหมาะสม

สมจริง ๆ จึงได้ทำการทดสอบดูความแตกต่างของข้อมูลทั่วไปในทั้ง 2 กลุ่ม ผลไม่พบว่ามีลักษณะทั่วไปใด ๆ ในทั้ง 2 กลุ่ม ที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนการศึกษาหาลักษณะทั่วไปอื่น ๆ ที่จะเป็นตัวชี้วัดเพื่อบอกการตอบสนองต่อการรักษาเพื่อช่วยในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเพิ่มเติมทดแทนการตรวจทาง cytogenetic และ immunophenotype ที่ยังไม่สามารถทำได้ ผลพบว่าไม่มีลักษณะทั่วไปใด ๆ ของผู้ป่วยในทั้ง 2 กลุ่ม ที่นำมาพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาได้ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Chessells และคณะ⁽⁶⁾ ที่พบว่า นอกจากอายุ และจำนวนเม็ดเลือดขาวแล้ว เพศยังเป็นปัจจัยที่บอกพยากรณ์โรคได้ดีมากอีกด้วย

อย่างไรก็ตามแม้ผลการศึกษาที่ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาที่ได้ผลไม่ได้นั้นสาเหตุมาจากยาที่ใช้ไม่มีประสิทธิภาพพอ แต่การจะเพิ่มยาในช่วง induction เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น ยังต้องคำนึงถึงความสามารถในการมารับยาและติดตามการรักษาของผู้ป่วยด้วย จากข้อมูลที่ได้พบว่ามีผู้ป่วยขาดการติดตามสูงถึงร้อยละ 25.0 ในขณะที่ต่างประเทศเพียงร้อยละ 0.2⁽¹⁴⁾ โดยที่ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่อยู่ต่างจังหวัด แสดงว่าระยะทางเป็นปัญหาใหญ่ที่ทำให้ผู้ป่วยขาดการติดตามการรักษา ดังนั้นแม้ว่าจะปรับเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น แต่ถ้าวางความลำบากในการติดตามการรักษาแก่ผู้ป่วย อาจไม่ได้ช่วยทำให้ผู้ป่วยดีขึ้น เพราะอาจมีการขาดการติดตามการรักษามากขึ้นอีก ทางแก้ไขน่าจะทำได้โดยการพยายามให้มีการรักษาผู้ป่วย ALL ณ โรงพยาบาลจังหวัดที่ผู้ป่วยอาศัยอยู่ แต่ก็อาจทำได้ยากเนื่องจากขาดแคลนแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโลหิตและมะเร็งวิทยา แต่ก็ควรที่จะต้องพยายามดำเนินการเพิ่มจำนวน และกระจายแพทย์ด้านนี้ตามจังหวัดต่าง ๆ ให้มากที่สุดหรืออาจแก้ไขโดยการให้ผู้ป่วยถือยาพร้อมใบส่งตัวไปฉีดที่โรงพยาบาลจังหวัดที่ตนเองอยู่ และอีกประการหนึ่งที่สำคัญมากคือการให้ความรู้ความเข้าใจ

แก่ผู้ป่วยและผู้ปกครองถึงความสำคัญของการติดตามการรักษา

สรุปและข้อเสนอแนะ

ผลการรักษาผู้ป่วย ALL ด้วยสูตรเคมีบำบัดของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมา (ในด้านอัตราการ remission อัตราการเกิด relapse และอัตราตาย) ยังด้อยกว่ามาตรฐานของต่างประเทศมาก สาเหตุเนื่องจากสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ ควรได้ปรับปรุงโดยการเพิ่มยาที่ใช้ในช่วง induction และป้องกัน การขาดการติดตามของผู้ป่วยโดยการให้ความรู้ความเข้าใจถึงความสำคัญของการรักษา และให้ผู้ป่วยถือยาไปฉีด โรงพยาบาลใกล้บ้าน ซึ่งคาดว่าจะเพิ่มจำนวนผู้ป่วยขาดการติดตามได้ และควรต้องมีการศึกษาเพื่อดูผลของการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรใหม่ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Nicmeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan DG, Orkin SH, editors. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders, 1998. p. 1245-85.
2. Margolin JF, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principle and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p. 409-62.
3. Pui CH. Childhood leukemia. N Engl J Med 1995;332: 1618-30.
4. Pui CH, Evan WE, Gilbert JR. Meeting report: International Childhood ALL Workshop: Memphis, TN, 3-4 December 1997. Leukemia 1998;12:1313-8.
5. Rivera GK, Raimondi SC, Hancock ML, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. Lancet 1991;337:61-6.
6. Chessells JM, Bailey C, Richard SM. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukemia.

- mia: results of UK Medical Research Council Trial UK ALL X. Lancet 1995;345:143-8.
7. ปรีดา วานิชยเศรษฐกุล, ปิยญา เสกสรร. Treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia: a Chulalongkorn Hospital study. เวชสาร โลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2537;43:223-41.
8. บรรเจิด จงเจริญกุล. ผลการรักษา acute lymphoblastic leukemia ในเด็ก. เวชสาร โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา 2538;19:259-67.
9. Smith M. Toward a more uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Chicago: American Society of Clinical Oncology Educational Book, 1994, p. 124-30.
10. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Result and conclusive of multicenter trial ALL-BFM 86: Blood 1994;84:3122-33.
11. Dissaneevate P. Nutritional status in acute lymphoblastic leukemia in children and early outcome in the period of induction of remission at Sonklanagarind Hospital. สงขลา นครินทร์เวชสาร 2537;12:185-6.
12. Burnett AK, Eden OB. The treatment of acute leukemia. Lancet 1997;349:270-5.
13. Van Dongen JM, Serice T, Grumayer RPE, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. Lancet 1998;352:1731-8.
14. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia: 30 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. N Engl J Med 1993;329:1289-95.