

ผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในเด็ก โดยใช้สูตรมาตรฐานของประเทศไทย ThaiPOG 2006 และ ThaiPOG 2014 ในโรงพยาบาลมหाराชนครราชสีมา

อังคณา วินัยชาติศักดิ์

บทคัดย่อ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ เป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเด็ก การรักษาในประเทศไทยใช้สูตรมาตรฐานจัดทำโดยชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทยตั้งแต่ปี 2549

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสต์ในโรงพยาบาลมหाराชนครราชสีมา โดยใช้สูตรมาตรฐาน 2 ช่วงเวลา

วิธีการศึกษา: ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ และรักษาที่โรงพยาบาลมหाराชนครราชสีมา โดยแบ่งการรักษาเป็น 2 ช่วง ช่วงแรก 1 มกราคม 2553 ถึง 31 สิงหาคม 2556 รักษาโดยใช้ ThaiPOG 2006 ช่วงที่ 2 ตั้งแต่ 1 กันยายน 2556 ถึง 31 ธันวาคม 2561 รักษาโดยใช้ ThaiPOG 2014 รายงานอัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดโรคโดยใช้ Kaplan Meier curves

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้งหมด 265 ราย พบเพศชายมากกว่าเพศหญิง (1.5:1) ส่วนใหญ่มีอายุ 1-5 ปี (ร้อยละ 44.5) และเป็นชนิด pre-B cell (ร้อยละ 63.4) โดยช่วงแรกมีผู้ป่วยจำนวน 130 ราย ช่วงหลังมีผู้ป่วย 135 ราย อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ของผู้ป่วยทั้งหมด, ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014 เท่ากับ ร้อยละ 68.0, 66.4, 70.3 ตามลำดับ อัตราการปลอดโรค 5 ปี ของผู้ป่วยทั้งหมด, ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014 เท่ากับร้อยละ 73.4, 68.2, 79.9 ตามลำดับ มีอัตราการกลับเป็นซ้ำทั้งหมด, ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014 ร้อยละ 22.3, 29.2, 15.6 ตามลำดับ (p=0.008)

สรุป: ผลการรักษาในโรงพยาบาลมหाराชนครราชสีมาอยู่ในเกณฑ์ดี และสูตรยา ThaiPOG 2014 มีแนวโน้มทำให้อัตราการรอดชีวิต อัตราการปลอดโรคดีขึ้นและอัตราการกลับเป็นซ้ำลดลง

คำสำคัญ: มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ ผลการรักษา อัตราการรอดชีวิต

บทนำ

มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน ชนิดลิมโฟบลาสต์ (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) เป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเด็ก โดยพบได้ประมาณร้อยละ 30 ของมะเร็งในเด็ก พบผู้ป่วยรายใหม่ในประเทศสหรัฐอเมริกา ประมาณ 6000 รายต่อปี ในประเทศไทยจากการสำรวจในปี พ.ศ. 2546-2548 พบมะเร็งเม็ดเลือดขาวจำนวน 700 รายต่อปี พบเป็นชนิดลิมโฟบลาสต์ (ALL) 500 รายต่อปี ซึ่งการรักษาในประเทศไทยมีการใช้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานของประเทศไทย (Thai POG protocol) จัดทำโดยชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย และสามารถให้สิทธิ์ประกันสุขภาพถ้วนหน้าได้ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 (ThaiPOG 2006) พบว่าผู้ป่วย ALL มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 67.2² พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการรักษา ได้แก่ สถานพยาบาล เศรษฐฐานะ และความร่วมมือในการรักษา² และมีการปรับสูตรยาเคมีบำบัดอีกครั้ง ในปี พ.ศ. 2557 (ThaiPOG 2014) โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ standard, high และ very high risk และแบ่งตามชนิดของผู้ป่วย Philadelphia chromosome positive และกลุ่ม infant โรงพยาบาลมหาราชธานี เป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาดใหญ่ มีผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็งเด็ก ดูแลผู้ป่วยระดับตติยภูมิ รับผู้ป่วยเด็กในเขตสุขภาพที่ 9 ครอบคลุมจังหวัดนครราชสีมา ชัยภูมิ สุรินทร์ บุรีรัมย์ และได้ใช้สูตรยามาตรฐานดังกล่าวของชมรมโรคมะเร็งในเด็กทั้งสองช่วงเวลา แต่ยังไม่มีการประเมินผลการรักษาภายหลังการใช้ยาสูตรดังกล่าว ดังนั้นจึงทำการวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิต การกลับเป็นซ้ำ สาเหตุการเสียชีวิต ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ในเด็ก รักษาด้วยสูตรมาตรฐานของประเทศ สองช่วงเวลาในโรงพยาบาลมหาราชธานี

วิธีการศึกษา (Material and methods)

เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study) จากเวชระเบียนผู้ป่วย

อายุน้อยกว่า 15 ปี ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ (ALL) และเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยเด็กโรงพยาบาลมหาราชธานี โดยช่วงแรกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ 1 มกราคม 2553-31 สิงหาคม 2556 รักษาโดยใช้ ThaiPOG 2006 แบ่งกลุ่มการรักษาเป็น standard risk และ high risk ช่วงที่สอง ตั้งแต่ 1 กันยายน 2557- 31 ธันวาคม 2561 รักษาโดยใช้ ThaiPOG 2014 แบ่งกลุ่มการรักษาเป็น standard risk, high risk, very high risk, Philadelphia positive และ infant ติดตามการรักษาจนถึง 31 ธันวาคม 2563 โดยมีข้อแตกต่างที่สำคัญดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อแตกต่างสำคัญระหว่าง ThaiPOG 2006 และ ThaiPOG 2014

ALL risk group	topic	ThaiPOG 2006	ThaiPOG 2014
Standard risk	Patients eligibility	initial WBC < 50,000/mm ³ age between 1-10 years old	Precursor B-cell with Initial Wbc < 50,000/mm ³ Age between 1-9 years old
	induction	Prednisolone 20mg/m ² /dose x 28 day Doxorubicin 25mg/m ² x 2 dose weekly L-asparaginase 10000u/m ² x 6 dose start at day8	Prednisolone 30mg/m ² /dose x 28 day No doxorubicin L-asparaginase 10000 u/2 x 6 dose start at day 4
	CNS prophylaxis	HDMTX 1.5 g/m ² x 4 cycle	HDMTX 2.5 g/m ² x 4 cycle
High risk	Patients eligibility	Initial WBC > 50,000/mm ³ Age > 10 yr or < 1 yr T-cell characteristic CNS disease at diagnosis Testicular involvement at diagnosis NHL: T-cell or lymphoblastic type, stage III/IV	Precursor B-cell with Initial WBC > 50,000/mm ³ Age 10-13 years old Testicular disease Steroid pretreatment Previous SR-ALL with day 29 BM MRD ≥ 0.01% T-cell ALL
	induction	Prednisolone 20mg/m ² /dose x 28 day Start L-asparaginase at day 8 x 6 dose	Prednisolone 30mg/m ² /dose x 28 day Start L-asparaginase at day 4 x 6 dose
	Consolidation	12 wk with HDMTX 1.5 g/m ² x 4 cycle	8 weeks with Ara-c 75 mg/m ²
	CNS prophylaxis	CNS prophylaxis Cranial radiation 1800cGy in 10-12 fractions)	CNS prophylaxis HDMTX 5 g/m ² x 4 cycle

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

งานวิจัยนี้ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา เลขที่ 008/2021 เมื่อวันที่ 18 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564

สถิติที่ใช้ในการศึกษา

วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเชิงพรรณนา โดยนำเสนอข้อมูลเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน มัชฐาน และพิสัยควอไทล์ การวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิต ใช้ Survival analysis โดย Kaplan Meier method ใช้โปรแกรม Stata/SE version 14.0 ค่า P-value คำนวณโดยใช้ Two-sample Wilcoxon rank-sum test โดยค่า P-value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ข้อมูลทั่วไป

ในการศึกษาครั้งนี้ มีผู้ป่วยเด็กได้รับการวินิจฉัยเป็น ALL ทั้งหมด 265 ราย พบในช่วงแรก 130 ราย ช่วงที่สอง 135 ราย พบเพศชายมากกว่าเพศหญิง (1.5:1) ช่วงอายุ 1-5 ปี พบมากที่สุด ร้อยละ 44.5 ส่วนใหญ่มีเม็ดเลือดขาวแรกรับน้อยกว่า $50 \times 10^9/\text{L}$ ร้อยละ 72.8 มีเม็ดเลือดขาวสูงมากกว่า $100 \times 10^9/\text{L}$ (hyperleukocytosis) ร้อยละ 17.7 (ตารางที่ 2)

เมื่อจำแนกตามช่วงเวลาพบว่าในช่วงแรก มีผู้ป่วยเด็กโรค ALL จำนวน 130 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 55.4) อายุ 1-5 ปีมากที่สุด (จำนวน 58 ราย, ร้อยละ 44.6) ค่ามัธยฐานของอายุคือ 5.1 ปี (พิสัยควอไทล์ 0.5-14.9) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเม็ดเลือดขาวแรกรับน้อยกว่า $50 \times 10^9/\text{L}$ คิดเป็นร้อยละ 70 มีภาวะ hyperleukocytosis ร้อยละ 17.7 ค่ามัธยฐานเม็ดเลือดขาวแรกรับเท่ากับ $11.9 \times 10^9/\text{L}$ (พิสัยควอไทล์ 1.0-388 $\times 10^9/\text{L}$) มีการส่งตรวจพิเศษ flow cytometry และ/หรือ bone marrow biopsy เพื่อยืนยันชนิดของเม็ดเลือดขาวได้เพียงร้อยละ 44.6 พบเป็นชนิด B cell ร้อยละ 37.7 (ตารางที่ 2)

ในช่วงหลังของการศึกษา มีผู้ป่วยเด็กโรค ALL จำนวน 135 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 63.0)

มีอายุช่วง 1-5 ปี จำนวน 60 ราย (ร้อยละ 44.4) ค่ามัธยฐานของอายุคือ 5.2 ปี (พิสัยควอไทล์ 0.2-14.9) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเม็ดเลือดขาวแรกรับน้อยกว่า $50 \times 10^9/\text{L}$ คิดเป็นร้อยละ 75.6 พบมีภาวะ hyperleukocytosis ร้อยละ 17.8 ค่ามัธยฐานเม็ดเลือดขาวแรกรับเท่ากับ $12.5 \times 10^9/\text{L}$ (พิสัยควอไทล์ 1.1- 404 $\times 10^9/\text{L}$) มีการส่งตรวจพิเศษ flow cytometry และ/หรือ bone marrow biopsy ได้ ร้อยละ 95.6 พบว่าส่วนใหญ่เป็นชนิด pre-B cell ร้อยละ 88.2 มีผู้ป่วย 6 รายที่ไม่ได้ตรวจจำแนกชนิด B หรือ T-cell ได้รับการแบ่ง risk group ตามอายุ และเม็ดเลือดขาวเริ่มต้น ตรวจพบ Philadelphia chromosome t(9;22) 3 ราย จากการตรวจโครโมโซมเทคนิคทั่วไป (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไป

	ทั้งหมด N=265 (%)	ช่วงแรก ThaiPOG 2006 N=130 (%)	ช่วงหลัง ThaiPOG 2014 N=135 (%)
เพศ			
ชาย	157 (59.2)	72 (55.4)	85 (63.0)
หญิง	108 (40.8)	58 (44.6)	50 (37.0)
Age			
Median (yr)	5.1	5.1	5.2
<1 ปี	8 (3.0)	5 (3.9)	3 (2.2)
1-5 ปี	118 (44.5)	58 (44.6)	60 (44.4)
>5-10 ปี	81 (30.6)	38 (29.6)	43 (31.9)
>10 ปี	58 (21.9)	29 (29.3)	29 (21.5)
Wbc			
Median ($\times 10^9/\text{L}$)		11.9	12.5
< $50 \times 10^9/\text{L}$	193 (72.8)	91 (70)	102 (75.6)
50-99 $\times 10^9/\text{L}$	25 (9.5)	16 (12.3)	9 (6.6)
>100 $\times 10^9/\text{L}$	47 (17.7)	23 (17.7)	24 (17.8)
Subtype			
B-cell	168 (63.4)	49 (37.7)	119 (88.2)
T-cell	19 (7.2)	9 (6.9)	10 (7.4)
undetermined	78 (29.4)	72 (55.4)	6 (4.4)
Risk group			
Standard risk	138 (52.1)	72 (55.4)	66 (49)
High risk	108 (40.8)	58 (44.6)	50 (37.0)
Very high risk	13 (4.9)	-	13 (9.6)
Philadelphia positive	3 (1.1)	-	3 (2.2)
Infant	3 (1.1)	-	3 (2.2)

ผลการรักษา

ผู้ป่วยทั้งหมดมีอัตราการชักนำให้โรคสงบ (remission rate) ร้อยละ 97.7 (ร้อยละ 96.9 ในช่วงแรก และร้อยละ 98.5 ในช่วงหลัง) มีการเสียชีวิตขณะชักนำ

ให้โรคสงบ ร้อยละ 3.7 และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 22.3 โดยพบที่ไขกระดูกมากที่สุด รองมาคือในสมอง

ในช่วงแรกรักษาด้วย ThaiPOG 2006 มีผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม standard risk จำนวน 72 ราย (ร้อยละ 55.4) และ high risk จำนวน 58 ราย (ร้อยละ 44.6) (ตารางที่ 1) มีอัตราการเสียชีวิตขณะชักนำให้โรคสงบ (death during induction period) ร้อยละ 1.5 ซึ่งมีสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด คือ febrile neutropenia พบอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 29.2 โดยพบการกลับเป็นซ้ำที่ไขกระดูกมากที่สุด รองมาคือในสมอง (ตารางที่ 3)

ในช่วงหลังรักษาด้วย ThaiPOG 2014 มีผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม standard risk จำนวน 66 ราย (ร้อยละ 49) รองมาคือ high risk จำนวน 50 ราย (ร้อยละ 37.0) (ตารางที่ 1) ตรวจ minimal residual disease (MRD) positive (>0.01%) หลังจบ induction ร้อยละ 10.9 ทำให้มีการปรับเปลี่ยนสูตรยาหลัง induction จำนวน 20 ราย โดยเป็นผู้ป่วย standard risk 9 ราย ปรับไปปรับยาเคมีบำบัดสูตร high risk หลังจบ induction และมีผู้ป่วย high risk จำนวน 11 ราย ปรับไปปรับยาสูตร very high risk หลังจบ induction เนื่องจาก MRD positive มีอัตราการเสียชีวิตขณะชักนำให้โรคสงบ (death during induction period) ร้อยละ 5.9 มากกว่าช่วงแรกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งมีสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด คือ febrile neutropenia พบอัตราการกลับเป็นซ้ำ ร้อยละ 15.6 ต่ำกว่าช่วงแรกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=0.008) โดยพบเป็นซ้ำที่ไขกระดูกมากที่สุด รองมาคือที่สมอง (ตารางที่ 3)

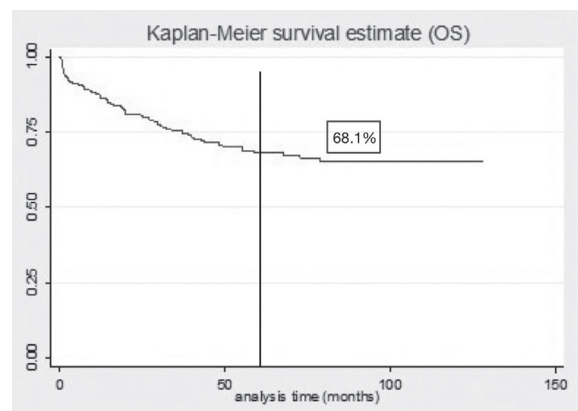
ตารางที่ 3 ผลของการรักษา

	ทั้งหมด N=265 (%)	ช่วงแรก	ช่วง	P-value
		ThaiPOG 2006 N=130 (%)	หลัง ThaiPOG 2014 N=135 (%)	
Remission rate	259 (97.7)	126 (96.9)	133 (98.5)	
MRD positive (>0.01%) at the end of induction	NA	NA	20/129 (15.5)	
Death during induction	10 (3.7)	2 (1.5)	8 (5.9)	1.03
Relapse	59 (22.3)	38 (29.2)	21 (15.6)	0.008
Site: BM	43	28	15	
CNS	10	7	3	
BM and CNS	5	2	3	
BM and testis	1	1	0	

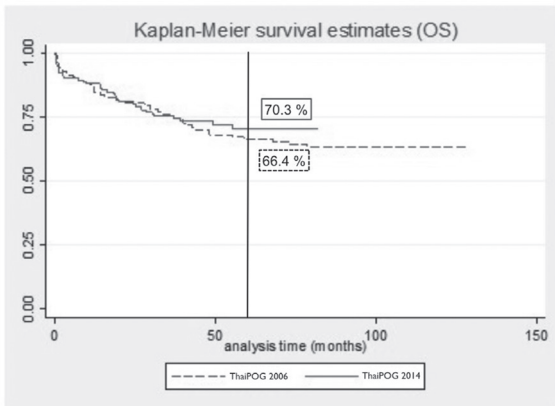
MRD= minimal residual disease, BM = bone marrow, CNS = central nervous system

อัตราการรอดชีวิต

อัตราการรอดชีวิต 5 ปีของผู้ป่วยตลอดทั้งสองช่วงเวลาเท่ากับร้อยละ 68.1 (รูปที่ 1) เมื่อจำแนกตามช่วงเวลาของการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิต 5 ปีของผู้ป่วยที่ใช้ ThaiPOG 2014 เท่ากับร้อยละ 70.3 ดีกว่าผู้ป่วยที่ใช้ ThaiPOG 2006 ร้อยละ 66.4 (รูปที่ 2)

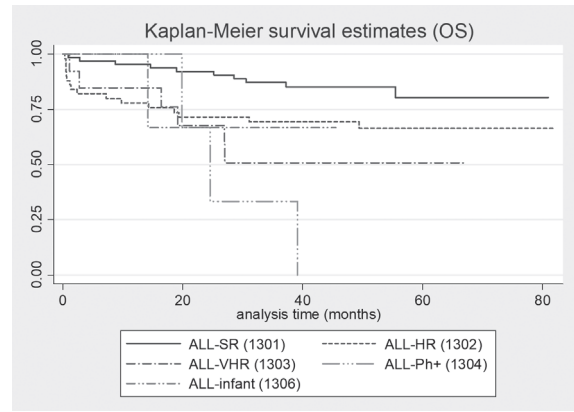


รูปที่ 1 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้งหมด



รูปที่ 2 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยจำแนกตามช่วงเวลาการศึกษา

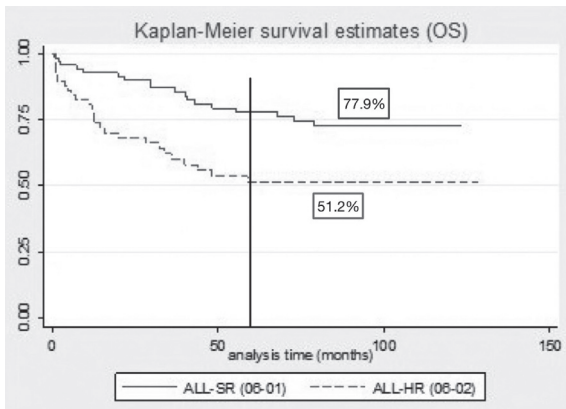
อัตราการรอดชีวิตเมื่อจำแนกตาม risk group ของผู้ป่วย พบว่า ThaiPOG 2006 มีอัตราการรอดชีวิต 5 ปีของผู้ป่วย standard risk และ high risk เท่ากับร้อยละ 77.9 และร้อยละ 51.2 ตามลำดับ (รูปที่ 3) ส่วน ThaiPOG 2014 มีอัตราการรอดชีวิต 5 ปีของผู้ป่วย standard risk, high risk, very high risk เท่ากับร้อยละ 80.4, 66.5, 50.8 ตามลำดับ (รูปที่ 4)



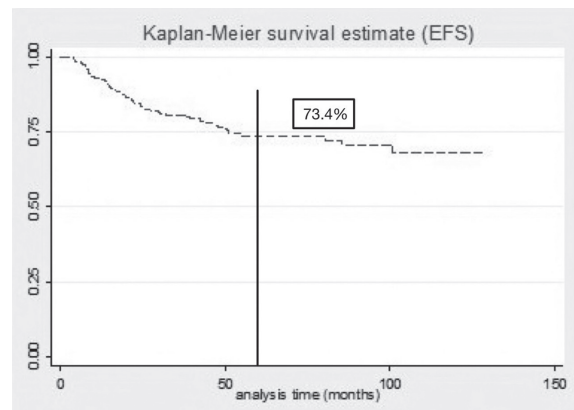
รูปที่ 4 อัตราการรอดชีวิตผู้ป่วยช่วงหลัง จำแนกตาม risk group ของผู้ป่วย

อัตราการปลอดโรค

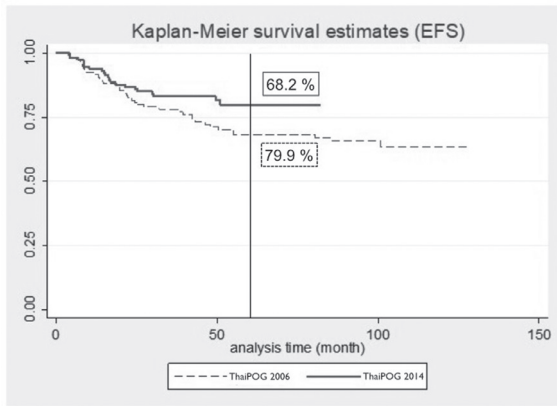
อัตราการปลอดโรค 5 ปีของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับร้อยละ 73.4 (รูปที่ 5) โดยช่วง ThaiPOG 2014 มีอัตราการปลอดโรค 5 ปี เท่ากับร้อยละ 79.9 ดีกว่าช่วง ThaiPOG 2006 ที่มีอัตราการปลอดโรคเท่ากับร้อยละ 68.2 (รูปที่ 6)



รูปที่ 3 อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยช่วงแรกแบ่งตาม risk group ของผู้ป่วย



รูปที่ 5 อัตราการปลอดโรคของผู้ป่วยทั้งหมด



รูปที่ 6 อัตราการปลอดโรค จำแนกตามช่วงเวลา

วิจารณ์ผล

ในการศึกษาครั้งนี้ พบผู้ป่วยเด็ก ALL ทั้งหมด 265 ราย คิดเป็นผู้ป่วยรายใหม่เฉลี่ย 27 ราย ต่อปี เป็นสัดส่วนร้อยละ 5.4 ของผู้ป่วยเด็ก ALL ทั้งหมดของประเทศไทย พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง (1.5:1) ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของอายุ 5.1 ปี ส่วนใหญ่มีเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า $50 \times 10^9/l$ และพบผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperleukocytosis ร้อยละ 17.7

ในช่วงแรกของการศึกษา โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมายังมีข้อจำกัดในการส่งตรวจเพื่อจำแนกชนิดของ ALL โดยส่งตรวจพิเศษได้เพียงร้อยละ 44.6 แต่สามารถส่งตรวจได้มากขึ้นและครอบคลุมถึงร้อยละ 95.6 ในช่วงหลังของการศึกษา โดยส่วนใหญ่เป็นชนิด pre-B cell ร้อยละ 88.2 ซึ่งตรงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบชนิด pre-B cell มากกว่า T-cell เมื่อจำแนกตาม risk group ของผู้ป่วย พบว่ามีผู้ป่วย standard risk มากกว่า high risk group (ร้อยละ 52.1 เทียบกับร้อยละ 40.8)

ผลการรักษาพบว่า มีอัตราการชักนำให้โรคสงบ (remission rate) ของผู้ป่วยทั้งหมดร้อยละ 97.7 โดยช่วงแรกที่รักษาด้วย ThaiPOG 2006 มี remission rate ร้อยละ 96.9 และดีขึ้นในช่วงหลังที่รักษาด้วย ThaiPOG 2014 มี remission rate ถึงร้อยละ 98.5 แต่ตรวจพบ MRD positive ร้อยละ 10.9 ซึ่งทำให้มีการปรับเปลี่ยนสูตรยาภายหลังทราบผล MRD ส่วนการเสียชีวิตในช่วงการชักนำให้โรคสงบ (death in induction period) พบร้อยละ 3.7 ซึ่ง

สาเหตุการเสียชีวิตในช่วง induction ทั้งหมดเกิดจาก febrile neutropenia โดยในช่วงแรกของการศึกษาพบร้อยละ 1.5 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาของ Seksan P และคณะ ในปี 2015 ที่พบร้อยละ 4.5² (ในสูตรยาเดียวกัน) แต่ภายหลังการเปลี่ยนสูตรยาเป็น ThaiPOG 2014 มีการปรับขนาดยาสเตียรอยด์ในช่วงชักนำให้โรคสงบให้สูงขึ้น พบมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 5.2 (พบมากในปี 2558 และ 2559) ซึ่งทางโรงพยาบาลได้มีการปรับมาตรการการดูแลผู้ป่วยช่วง induction มากขึ้น ทำให้อัตราการเสียชีวิตลดลงอย่างชัดเจนในปี 2560 เป็นต้นมา

ตลอดช่วงการศึกษาพบอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 22.3 โดย ThaiPOG 2006 มีอัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 29.2 เมื่อเทียบกับ ThaiPOG 2014 ที่พบร้อยละ 15.6 ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.008$) ซึ่งน่าจะเกิดจากในช่วงหลังของการศึกษามีการนำ minimal residual disease (MRD) มาใช้อย่างครอบคลุมมากขึ้น ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ทำให้มีการปรับการรักษาตาม MRD ที่พบหลังจบ induction phase ทำให้อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคลดลงอย่างชัดเจนในช่วงหลังของการศึกษา นอกจากนี้มีปรับเปลี่ยนการรักษาที่ชัดเจน ใน ThaiPOG 2014 อีกประการคือ การป้องกันการเป็นซ้ำที่สมอง (CNS prophylaxis) โดยใน high risk group เปลี่ยนจากการฉายรังสีที่ศีรษะใน ThaiPOG 2006 เป็นการให้ยา methotrexate ขนาดสูง 5 กรัม/ม² และกลุ่ม standard risk ให้ยา methotrexate ขนาด 2.5 กรัม/ม² แทน 1.5 กรัม/ม² ที่เคยให้ใน ThaiPOG 2006 ซึ่งถือเป็นความท้าทายของโรงพยาบาลศูนย์ของกระทรวงสาธารณสุขที่รับผิดชอบ เนื่องจากเป็นการให้ยาที่มีความเข้มข้นสูงขึ้น โดยไม่สามารถวัดระดับยา methotrexate ได้ แต่อย่างไรก็ตามทางชมรมโรคมะเร็งในเด็กได้วางแนวทางการให้การดูแลขณะให้ยา methotrexate ขนาดสูง ในสถานที่ที่มีข้อจำกัดดังกล่าว ทำให้สามารถดูแลผู้ป่วยได้ดีในช่วงให้ยา methotrexate ขนาดสูงโดยไม่มีความแทรกซ้อนที่รุนแรง และพบการเป็นซ้ำที่สมองลดลงจาก 7 ราย เป็น 3 ราย ดังนั้นการให้ยา methotrexate ขนาดสูง สามารถทดแทนการฉายรังสีที่ศีรษะได้และมีความปลอดภัยในการใช้ในโรงพยาบาลของกระทรวงสาธารณสุข

เมื่อศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดชีวิต พบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรค ALL ในประเทศพัฒนาแล้ว สูงขึ้นจากร้อยละ 60 เป็น ร้อยละ 90³⁻⁷ แต่ในประเทศไทยช่วงปี 2538-2552 ก่อนการใช้สูตรมาตรฐานของประเทศที่มีอัตราการรอดชีวิต ร้อยละ 51-59^{2,8} ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 เป็นต้นมา ทางชมรมโรคมะเร็งในเด็ก ได้ทำแนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก และสามารถใช้นิติสัมพันธ์กันสุขภาพถ้วนหน้าได้ ทำให้โรงพยาบาลต่างจังหวัด ที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้สิทธิดังกล่าวสามารถเข้าถึงการบริการได้ครอบคลุม และมีมาตรฐานเดียวกันจากการศึกษาของ Seksan P และคณะ⁷ ที่ศึกษา 12 สถาบันของประเทศไทย แบ่งระดับสถานพยาบาลเป็น 4 ระดับ ได้แก่ 1) โรงเรียนแพทย์ในกรุงเทพมหานคร 2) โรงเรียนแพทย์ภูมิภาค 3) โรงพยาบาลในกรุงเทพมหานคร และ 4) โรงพยาบาลต่างจังหวัด พบอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของประเทศเท่ากับร้อยละ 67.2 และเมื่อแบ่งตามสถานพยาบาลพบว่าอัตราการปลอดโรค 5 ปี กลุ่ม 1,2,3,4 เท่ากับร้อยละ 70,53.4,69.6 และ 49.5 ตามลำดับ

ในการศึกษานี้ช่วงแรกที่ใช้ ThaiPOG 2006 ของโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมา พบว่ามีอัตราการรอดชีวิต 5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 66.35 อัตราการปลอดโรค 5 ปี ร้อยละ 68.2 ซึ่งใกล้เคียงโรงเรียนแพทย์ และเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาในช่วงแรกที่ใช้สูตรยา ThaiPOG 2006 เทียบกับช่วงหลังที่ใช้สูตรยา ThaiPOG 2014 พบว่าการรักษาสูตรยา ThaiPOG 2014 มีอัตราการรอดชีวิตดีขึ้นจากร้อยละ 66.35 เป็น ร้อยละ 70.29 ซึ่งดีกว่าการศึกษาอื่น ในประเทศไทย^{9,10,20} (ตารางที่ 3) และอัตราการปลอดโรค 5 ปีดีขึ้น จากร้อยละ 66.4 เป็นร้อยละ 79.9 สาเหตุสำคัญน่าจะมาจากการวินิจฉัยและแบ่งกลุ่มการรักษาที่ถูกต้องมากขึ้น เนื่องจากมีการส่งตรวจ flow cytometry ได้ครอบคลุมมากขึ้น ถึง ร้อยละ 95.6 ซึ่งในอดีตที่ไม่ได้ส่งตรวจครอบคลุม อาจมีผู้ป่วยบางส่วนที่เป็น AML แต่การดูแลด้วยรูปร่างเพียงอย่างเดียววินิจฉัยเป็น ALL ซึ่งอาจทำให้มีผลการรักษาที่ไม่ดี นอกจากนี้การพัฒนาการติดตามผลไขกระดูกหลังจบ induction ด้วยการตรวจ MRD ทำให้มีการปรับการรักษาอย่างเหมาะสม เป็นอีกปัจจัยที่ทำให้ผล

การรักษาดีขึ้นในช่วงหลัง และจากการวิเคราะห์สาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่สำคัญคือ febrile neutropenia จึงมีการพัฒนาแนวทางการรักษาภาวะ febrile neutropenia และมีการปรับเปลี่ยนอย่างเหมาะสมเป็นระยะ นอกจากนี้ทางโรงพยาบาลมหาราชานครราชสีมาได้มีการพัฒนาจนมีหอผู้ป่วยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำดูแลผู้ป่วยมะเร็งเด็กโดยทีมแพทย์และกุมารแพทย์โรคเลือด และมีทีมสหสาขาวิชาชีพที่เข้มแข็ง ได้แก่พยาบาลที่มีความชำนาญในการให้ยาเคมีบำบัด เภสัชกรที่ผสมยาเคมีบำบัดและกำกับการใช้ยาในหอผู้ป่วย ทำให้การดูแลขณะให้ยาเคมีบำบัดทำได้อย่างเป็นระบบ และดูแลภาวะแทรกซ้อนได้รวดเร็วขึ้น และยังมีทีมแพทย์สหสาขาร่วมดูแลเมื่อผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทั้งหมดนี้จึงทำให้ผลการรักษาในช่วงหลังดีขึ้น

ตารางที่ 4 สรุปผลการรักษาในการศึกษาอื่นๆ

Study	treatment	Overall survival	Event free survival
Howard SC et al ¹¹ , 2004	Various, St Jude Total XI and St Jude Total XIII protocol (N=275)		1 st period 5-yr EFS =32% 2 nd period 5-yr EFS = 47% 3 rd period 5-yr EFS = 63%
Michael ET et al ¹² , 2008		10-yr OS = 73%	10-yr EFS = 62%
Hussein H et al ¹⁸ , 2010			5-yr EFS = 75.3%
Cool J ¹³ , 2012		5-yr OS = 90.4%	
Surapolchai P et al ¹⁴ , 2012	Ramathibodi protocol Modified SJCRH (N=176)		1 st period 5-yr EFS = 83% 2 nd period 5-yr EFS = 88%
*Tharnprisan P et al ¹⁵ , 2013	ThaiPOG 2006 (N=103)		5-yr EFS = 64.1%
*Wiangnon S et al ⁸ , 2014		5-yr OS = 51%	
*Kanjapongkul S et al ¹⁶ , 2014	ThaiPOG 2006 (N=66)	OS= 83.5%	EFS = 72.5%
*Seksan P et al ⁷ , 2015	ThaiPOG 2006 (N=486)		Medical school in Bangkok 5-yr EFS = 70% Medical school in other area 5-yr EFS = 53.4% Hospital in Bangkok 5-yr EFS = 69.6% Provincial hospital 5-yr EFS = 49.5%
*Wongmeerit P et al ⁹ , 2016	Before 2000, 2000-2005 and ThaiPOG 2006 (N=708)	1 st period OS = 43.7% 2 nd period OS = 64.6% 3 rd period OS = 69.9%	
Eric WT et al ¹⁷ , 2017	CONRAD-2 study	1 st period 5-yr OS = 86% 2 nd period 5-yr OS = 88%	
*Walaithip B et al ¹⁰ , 2019	ThaiPOG 2006 (N=83)	5-yr OS = 59.04%	
Meirizkia A, et al ¹⁹ , 2021		3-yr OS of ALL-2006 = 33% 3-yr OS of ALL-2014 = 41.7%	
*Seraneeyanon L, et al ²⁰ , 2021	ThaiPOG 2008 (N=35)	5-yr OS of ALL = 66.7%	

Study	treatment	Overall survival	Event free survival
*This study, 2022	ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014	ThaiPOG 2006 5-yr OS =68.2% 66.4% ThaiPOG 2014 5-yr OS = 70.3%	5-yr EFS =68.2% 5-yr EFS = 79.9%

* Thailand

สรุปและข้อเสนอแนะ

ผลการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก ชนิด ALL ในโรงพยาบาลมหาราชครราชสีมา โดยใช้สูตรมาตรฐานของชมรมโรคมะเร็งในเด็ก ในโครงการระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า อยู่ในเกณฑ์ที่ดี โดยการปรับสูตรยาจาก ThaiPOG 2006 เป็น ThaiPOG 2014 ร่วมกับการส่งตรวจพิเศษ เช่น MRD เพื่อปรับการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย การดูแลผู้ป่วยโดยแพทย์เฉพาะทางโรคมะเร็งในเด็ก และการรักษาภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้ออย่างรวดเร็วโดยทีมแพทย์สหสาขาจะเป็นส่วนที่เสริมทำให้ผลการรักษาผู้ป่วยเด็กโรค ALL ดีขึ้น มีอัตราการรอดชีวิตดีขึ้น และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำลดลงได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนายแพทย์ประวีณ ตัณฑประภา ผู้อำนวยการโรงพยาบาลมหาราชครราชสีมา ที่อนุญาตให้ทำการวิจัยนี้ ขอขอบคุณแพทย์หญิงนิศยา วิษณุโยธิน หัวหน้าหน่วยโลหิตวิทยาที่ให้คำแนะนำการทำวิจัยครั้งนี้ และคุณกัญญาลักษณ์ ณ รังษี และแพทย์หญิงพิชญา ถนอมสิงห์ที่เป็นที่ปรึกษาด้านวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ผลงานนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากศูนย์วิจัยและพัฒนาระบบบริการโรงพยาบาลมหาราชครราชสีมา

เอกสารอ้างอิง

1. Wiangnon S, Veerakul G, Nuchprayoon I, et al. Childhood cancer incidence and survival 2003-2005, Thailand: Study from the Thai Pediatric Oncology Group. Asian Pacific J Cancer Prev 2011;12:2215-20.

- Seksarn P, Wiangnon S, Veerakul G, Chotsampancharoen T, Kanjanapongkul S, Chainansamit S. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia treated using the Thai National protocols. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16:4609-14.
- Micheal ET, Harland NS, Gregory HR, et al. Leu Lymphoma.2008; 49:1142-54.
- Cool J. Improvements in the survival of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2012;97:635.
- Vora A, Goulden N, Mitchell C, et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia (UKALL 2003): a randomized controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:809-18.
- Larsen EC, Devidas M, Chen S, et al. Dexamethasone and high-dose methotrexate improve outcome for children and young adults with high-risk B-acute lymphoblastic leukemia: A report from Children's Oncology Group study AALL0232. J Clin Oncol 2016;34:2380-8.
- Eric WT, Kevin CW, Audrey B, David AS, Michel PC. Survival Among Children Diagnosed With Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States, by Race and Age, 2001 to 2009: Findings From the CONCORD-2 Study. Cancer.2017;123(sup pl24):5178-89.
- Wiangnon S, Veerakul G, Nuchprayoon I, et al. Childhood Cancer Incidence and Survival 2003-2005, Thailand: Study from the Thai Pediatric Oncology Group. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15:7989-93.
- Wongmeerit P, Suwanrungruang K, Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Wiangnon S. Trends in Survival of Childhood Cancers in a University Hospital, Northeast Thailand, 1993-2012. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17: 3515-9.

10. BunUatisai W, Jia-Mahasap B and Chitapanarux I. Treatment Outcomes of Acute Lymphoblastic Leukemia in both Children and adults using the Thai Pediatric Oncology Group-based protocol at Chiang Mai University hospital. *Journal of Thai Association of Radiation Oncology*;2019;25: 12-28.
11. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, et al. Establishment of a Pediatric Oncology Program and Outcomes of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Resource-Poor Area. *JAMA*. 2004;26:2471-75.
12. Micheal ET, Harland NS, Gregory HR, et al. Leu Lymphoma. 2008; 49:1142-54.
13. Cool J. Improvements in the survival of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2012;97:635.
14. Suraponchai P, Pakakasama S, Sirachainan N, et al. Comparative outcomes of Thai children with acute lymphoblastic leukemia treated with two consecutive protocols: 11-year experience. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:891-900.
15. Tharnprisan P, Khiewyoo J, Sripraya P, Wiangnon S. Relapse-free Rate with Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated under the Thai National Protocol. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14:1127-30.
16. Kanjanaponkul S. Outcome of Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Using National Protocols at the Queen Sirikit National Institute of Child Health. *J Med Assoc Thai*. 2014;97(6):1.
17. Eric WT, Kevin CW, Audrey B, David AS, Michel PC. Survival Among Children Diagnosed With Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States, by Race and Age, 2001 to 2009: Findings From the CONCORD-2 Study. *Cancer*. 2017;123(suppl24):5178-89.
18. Hussein H, Sidhom I, Naga SA, et al. Outcome and prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in children at the National Cancer Institute, Egypt. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:507-14.
19. Meirizkia A, Ayu DR, Indra RM, Sari DP. 3-year survival rate in acute lymphoblastic leukemia: comparison of ALL-2006 and ALL-2013 protocols. *Paediatr Indones* 2021;61:155-64.
20. Seraneeyanon L, Suwansigh S. Treatment outcome of acute lymphoblastic leukemia in children in Chiangrai Prachanukroh hospital. *Thai Ped*

Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia treated using the Thai National Protocols : ThaiPOG 2006 and ThaiPOG 2014 at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Angkana Winaichatsak

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in children. Standard National protocol by Thai Pediatric Oncology Group (ThaiPOG) was used since 2006.

Objective: To evaluate the outcome of treatment childhood ALL at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital (MNRH) using the national protocols 2 consecutive periods.

Methods: The retrospective study of newly diagnosed with ALL, who were treated at MNRH 2 consecutive period. First period is between 1 January 2010 – 31 August 2014 treated with ThaiPOG 2006 protocol. Second period between 1 September 2014- 31 December 2018 treated with ThaiPOG 2014 protocol. Overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were determined by using Kaplan-Meier survival curves.

Results: Two hundred and sixty-five patients were enrolled in this study, with predominantly in male (male: female =1.5:1), age 1-5 year (44.5%) and pre B-cell (63.4%). There were 130 patients in 1st period and 135 patients in 2nd period.. The 5-year OS rate of total patients, ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014 were 68.0%, 66.4% and 70.3% respectively. The 5-year EFS rate of total patients, ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014 were 73.4%, 68.2% and 79.9% respectively. Relapse rate of total patients, ThaiPOG 2006, ThaiPOG 2014 were 22.3% ,29.2% and 15.6% respectively (p=0.008).

Conclusion: Outcome of treatment of childhood ALL at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital is good. The study shows that ThaiPOG 2014 protocol tends to improve overall survival rates, event free survival rates and decrease relapse rates.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, outcome, survival