

อัตราการหายของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก

อรุณี เจตศรีสุภาพ, สุรพล เวียงนันท, พัชร คำวิสัยศักดิ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Survival Rate in Childhood Leukemia

Arune Jestsrisuparb, Surapon Wiangnon, Patcharee Komvilaisak
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon kaen University

บทนำ

นับตั้งแต่มีรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1827 โดย Velpeau เกี่ยวกับอาการของโรคที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งเม็ดเลือดขาว หลังจากนั้น 20 ปี แพทย์อีกหลายท่านได้พบผู้ป่วยที่มีอาการไข้ อ่อนเพลีย ตับม้ามโต เลือดออกและเสียชีวิต และมีเลือดสี ข้ำเลือดซ้ำหนอง

คำว่า “leukemia” (leukamie) เริ่มใช้ในปี 1947 โดย Rudolf Virchow แพทย์ชาวเยอรมัน ซึ่งได้อธิบายว่าโรคนี้เป็นโรคที่เกิดเริ่มต้นที่ม้ามและต่อมน้ำเหลือง และมีผลโดยตรงต่อการเพิ่มปริมาณ “colorless particles” ในเลือด¹

มะเร็งเม็ดเลือดขาวแบ่งตามอาการเป็น 2 ชนิด คือ ชนิดเฉียบพลัน (acute) กับชนิดเรื้อรัง (chronic) โดยดูจากลักษณะระยะเวลาของโรคและการรอดชีวิต² ต่อมาพบว่ามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันเกิดจากการเพิ่มขึ้นของเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือด ขณะที่ชนิดเรื้อรังเกิดจากการเพิ่มขึ้นของเซลล์เม็ดเลือดที่แก่ขึ้น

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันแบ่งตาม French American-British classification (FAB) โดยดูตามลักษณะของเซลล์ และในระยะต่อมามีความเจริญทางเทคนิคมากขึ้นได้มีการทำ cytochemistry ในบางแห่งสามารถศึกษาแอนติเจนของเซลล์ มะเร็งเม็ดเลือดขาวได้ ปัจจุบันจึงแบ่งมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่พบบ่อยๆ คือ lymphoblastic และ myeloblastic progenitors² ส่วนที่พบไม่บ่อยในมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันได้แก่ acute mixed-lineage leukemia (AMLL) ซึ่ง Stass ได้รายงานไว้ในปี 1996 พบร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่เคยวินิจฉัยว่าเป็น acute lymphoblastic leukemia (ALL) มี myeloid antigen ร่วมด้วย และร้อยละ 25 ของ acute myelogenous leukemia (AML) มี lymphoid antigen² ร่วมด้วย มะเร็งเม็ดเลือดขาวเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดของมะเร็งทั้งหมดในวัยเด็ก และ ALL พบมากที่สุดและพบว่าอัตราการรอดชีวิต 5 ปี ในเด็กอายุ 0-14 ปี ใน ALL ร้อยละ 72.3 ใน AML ร้อยละ 30.3 ส่วน chronic myeloid leukemia (CML) อัตราการรอดชีวิต 5 ปี ต่ำมาก³

การรักษา มะเร็งเม็ดเลือดขาว

แพทย์และนักวิทยาศาสตร์มีความพยายามในการรักษา มะเร็งเม็ดเลือดขาวมานาน และหลังจาก Farber กับคณะ พบยา pteropterin และ aminopterin เมื่อ 50 ปีก่อน ซึ่งสามารถทำให้เด็กที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวมีอาการดีขึ้นอยู่ระยะหนึ่ง หลังจากนั้นโรคก็กลับเป็นขึ้นอีก จึงได้มีความพยายามค้นหาวิธีการรักษาใหม่ๆ อีกมากมายที่ใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวในขณะนี้ ยังผลให้มะเร็งเม็ดเลือดขาวเป็นมะเร็งที่มีผลการรักษาที่ดี

อัตราการหายของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก

อัตราการหายของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กที่จะกล่าวถึงในที่นี้สองชนิดคือ acute lymphoblastic leukemia และ acute myelogenous leukemia

Acute lymphoblastic leukemia

ALL เป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก มีการศึกษามะเร็งชนิดนี้มากกว่า 40 ปี ในปัจจุบันสองในสามหรือมากกว่าของเด็กที่เป็น ALL สามารถหายขาดจากโรค^{4,5} ตามตารางที่ 1

ความสำเร็จในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว ชนิด ALL นี้เกิดจากการพบยาเคมีบำบัดในปี 1940-1950 เป็นต้นมา ตามด้วยการพัฒนาการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกัน และป้องกัน มะเร็งเม็ดเลือดขาวขึ้นสมอง

ในทศวรรษ 1970 มีการวิเคราะห์และทำการศึกษาในผู้ป่วยจนสามารถบอกอาการและผลทางห้องปฏิบัติการที่บ่งถึงพยากรณ์โรคที่ดี และเลวใน ALL ในเด็ก จนพัฒนาสู่การรักษาตามพยากรณ์โรค หรือความเสี่ยงของผู้ป่วย (risk directed therapy)

ในทศวรรษ 1980 มีความรู้ชัดเจนขึ้นเกี่ยวกับยารักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวหลายชนิด และพบว่าการใช้รังสีรักษาที่สมอง (cranial irradiation) มีผลตามที่รุนแรงในระยะยาว

ปัจจุบันการให้ยาเคมีบำบัดอย่างแรง (intensive chemo-

ตารางที่ 1 ผลการรักษาเด็กที่เป็น ALL จากการศึกษากลุ่มต่างๆ⁵

	กลุ่มที่ศึกษา	จำนวนผู้ป่วย	อัตราการรอดชีวิต (+SE),%
1	AIEOP ALL88 (1988-1992)	396	66.6(2.4) ที่ 5 ปี
2	BFM (1986-1990)	998	72(2) ที่ 6 ปี
3	CCG 100 series (1983-1989)	3465	67(2) ที่ 5 ปี
4	Dana - Farber 85-01 (1985-1987)	220	78(3) ที่ 7 ปี
5	DFW (1986-1992)	243	66.6(6.5) ที่ 5 ปี
6	Dutch (1984-1988)	291	73(3) ที่ 6 ปี
7	FRALLE 83 (1983-1987)	559	57(2) ที่ 7 ปี
8	MRC UKALL X (1985-1990)	1012	62(2) ที่ 5 ปี
9	POG ALinC + T-cell + infant protocol (1986-1990)	2404	66.4(2.4) ที่ 4 ปี
10	SJCRH XI (1984-1988)	358	71(4) ที่ 8 ปี
11	TCCSG L84-11 (1984-4989)	490	63.8(3.2) ที่ 7 ปี

therapy) สามารถปลี่ยนตัวซึ่งบ่งบอกพยากรณ์โรคที่ไม่ดีบางอย่างออกไปได้ ซึ่งก่อนหน้านี้จะมีตัวซึ่งบ่งบอกพยากรณ์โรคไม่ดีหลายอย่าง เมื่อใช้ยาเคมีบำบัดอย่างแรง ผลการรักษาจะดีขึ้นหรือแม้แต่ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ต่อต้านการรักษา (refractory leukemia) บางรายสามารถรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ allogeneic hematopoietic stem cell transplantation สำเร็จ⁴

ในปัจจุบันมีการศึกษาลึกลงในระดับโมเลกุลและพันธุกรรม เพื่อพัฒนาการรักษาให้ได้ประสิทธิผลมากที่สุดและมีความปลอดภัยสูงสุด

ปัจจัยเกี่ยวข้องกับพยากรณ์และการรักษาตามกลุ่มเสี่ยง(risk)⁵

ปัจจุบันมีการประเมินผลการรักษา ALL ด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะในกลุ่มที่ผลการรักษาไม่ดี ดังนั้นการรักษาในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) จะใช้ยาเคมีบำบัดอย่างแรง ส่วนในกลุ่มเสี่ยงน้อยกว่า (lower-risk) จะให้ยาในกลุ่มที่มีความแรงน้อยกว่า ได้แก่ กลุ่ม antimetabolites

ในบรรดาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพยากรณ์โรคของ ALL การรักษาจัดเป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลมากที่สุด ตัวอย่างเช่น T-cell และ B-cell ALL ซึ่งจัดเป็นกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคเลวที่สุด ในปัจจุบันมีอัตราการหายถึงร้อยละ 70 หรือมากกว่าจากการให้ยาเคมีบำบัดอย่างแรง⁷⁻¹⁰

อายุและจำนวนเม็ดเลือดขาวเมื่อเริ่มวินิจฉัยเป็นปัจจัยในทุกการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ B-cell precursor

จากการประชุมสัมมนา ซึ่งสนับสนุนโดยสถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกา ในปี 1993 ได้สรุปหลักเกณฑ์อย่าง

น้อยที่สุดของ lower-risk ALL ว่าต้องมี 2 อย่างคือ อายุ 1-9 ปี และเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 50,000 /ไมโครลิตร ส่วนลักษณะอื่นๆ นอกเหนือจากนี้จัดเป็น high-risk¹¹

โดยใช้หลักเกณฑ์ดังกล่าวร้อยละ 60-70 ของ B-cell precursor จะเป็นกลุ่ม lower-risk ซึ่งมีอัตราหายยาวนาน ร้อยละ 70-85 ส่วนที่เหลือร้อยละ 30-40 จัดเป็นกลุ่ม high-risk จะมีอัตราหายร้อยละ 50-60

มีการใช้ลักษณะทางพันธุกรรม แบ่ง ALL ในเด็กที่เป็น B-cell precursor ออกเป็น 3 กลุ่ม คือ⁵

Lower-risk ALL ได้แก่ พวกที่มี hyperdiploidy (มีมากกว่า 50 chromosome), TEL/AML 1 fusion, dic (9;12) ซึ่งกลุ่มนี้จะได้ผลดีโดยการรักษาด้วยยาในกลุ่ม antimetabolite-based

High-risk ALL ได้แก่ ALL ที่มี rearranged MLL, BCR/ABL fusion (Philadelphia chromosome), หรือ hypodiploidy (chromosome น้อยกว่า 45)

Intermediate-risk ALL ได้แก่ t(1;19)

พยากรณ์โรคที่เกี่ยวข้องกับอายุและจำนวนเม็ดเลือดขาว มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น ในเด็กอายุน้อยกว่า 12 เดือน จะพบ MLL rearrangement มาก ซึ่งกลุ่มนี้มีพยากรณ์โรคไม่ดี

ในกลุ่มอายุ 1-9 ปี จะพบ hyperdiploidy (chromosome มากกว่า 50) และ TEL/AML1 fusion ซึ่งมีพยากรณ์โรคดี

ส่วนในเด็กโตพบ BCR/ABL และ rearranged MLL gene ซึ่งมักจะพบว่ามีจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงด้วย

การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว ALL ในปัจจุบันจะรักษา

ตามกลุ่มเสี่ยง ในกลุ่มการศึกษาต่างๆ จะให้การรักษาดังนี้ไป แต่การรักษาหลักจะประกอบด้วยส่วนสำคัญ 4 ส่วน คือ

1. การชักนำให้โรคสงบ (remission induction)
2. การกำจัดมะเร็งที่อาจหลงเหลืออยู่ (intensive-consolidation)
3. การป้องกันมะเร็งเม็ดเลือดขาวในระบบประสาท (prevention of overt CNS disease)
4. การรักษาต่อเนื่อง (continuation of remission)

การชักนำให้โรคสงบ มียาที่สำคัญ คือ glucocorticoid (prednisolone และ dexamethasone) vincristine และ L-asparaginase การใช้ dexamethasone ลดความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำในระบบประสาท

ขณะนี้มีการเพิ่มยาเข้าไปอีก เพื่อให้ได้ผลดีใน ALL ชนิดที่ดื้อต่อยาโดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็น high หรือ intermediate-risk^{9,11,13-17}

การรักษาดังกล่าวข้างต้นทำให้โรคสงบได้ร้อยละ 98-99 หลังจากโรคสงบแล้วให้การรักษาต่อคือ intensification หรือ consolidation เพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งที่อาจหลงเหลืออยู่ เดิมการรักษาใช้เฉพาะในกลุ่ม high-risk แต่ต่อมาพบว่าทำให้ consolidation ในกลุ่ม intermediate และ lower-risk ก็เพิ่มผลการรักษาให้ดีขึ้นด้วย^{9,18-19}

การรักษา subclinical CNS leukemia เป็นสิ่งสำคัญอย่างหนึ่งในการรักษา ALL ให้หายขาด แต่พบว่าการให้รังสีรักษาที่สมอง ทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทสมอง (neurotoxicity) และเกิดมะเร็งของสมอง (brain tumor) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กหญิงและเด็กอายุน้อย^{11,20,21,22} ดังนั้นจึงมีการปรับเปลี่ยนการรักษาโดยการให้ยาเข้าในช่องไขสันหลังหลายครั้งมากขึ้น ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดอย่างแรงเข้ากระแสเลือด ซึ่งมีการศึกษาพบว่าสามารถกำจัด subclinical CNS leukemia ใน

กลุ่ม intermediate และ high-risk ในปัจจุบันนี้การให้รังสีรักษาที่สมองจึงเก็บไว้รักษาในผู้ป่วยที่มี CNS leukemia เมื่อแรกวินิจฉัย หรือในกลุ่มที่มี high-risk เช่นมีเม็ดเลือดขาวสูงมาก (hyperleukocytosis) และในกลุ่มที่มี Philadelphia chromosome เท่านั้น

ในการรักษาต่อเนื่อง (maintenance หรือ continuation of remission) ในกลุ่ม B cell precursor ให้รักษาด้วย methotrexate และ 6 mercaptopurine ซึ่งทำให้หายจากโรคได้นาน

ในกลุ่ม high-risk ต้องให้ยาที่แรงกว่า ซึ่งมีการให้ตั้งแต่ L-asparaginase และ doxorubicin ใน Dana-Faber 85-01 study¹⁰ จนถึงการใช้ methotrexate ขนาดสูง (5 g./ตรม. โดยให้หยดเข้าทางหลอดเลือดดำใน 24 ชั่วโมง) ใน Berlin-Frankfurt-Munster 86 study⁸ และการให้ epipodophyllotoxin, cyclophosphamide และ cytarabine ใน St. Jude study XI¹⁵ อย่างไรก็ตามในกลุ่ม high-risk ที่มี Philadelphia chromosome กลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวสูงมาก กลุ่มที่มี MLL rearrangement^{22,23} การรักษายังไม่ได้ผลดี การทำการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ allogeneic stem cell transplantation กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาค้นคว้าในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ผลการปลูกถ่ายไขกระดูกจากพี่น้องในเด็กที่เป็น ALL ขณะนี้⁴

การปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วย ALL ที่ได้รับการชักนำให้โรคสงบครั้งแรก (complete remission 1-CR1)

เด็กที่เป็น ALL ที่มีพยากรณ์โรคไม่ดี เช่น BCL/ABL rearrangement หรือ MLL rearrangement อาจรักษาได้ผลด้วยยาเคมีบำบัดขนาดสูงและการปลูกถ่ายไขกระดูกในการชักนำให้โรคสงบครั้งแรก ผลที่ได้ตามตารางที่ 2 ในรายงานแรกจากกลุ่มที่ทำในประเทศฝรั่งเศสโดยให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ allogeneic stem cell

ตารางที่ 2 การปลูกถ่ายไขกระดูกในเด็กที่เป็น ALL หลังชักนำให้โรคสงบครั้งแรก (CR1)⁴

กลุ่มที่ทำการ ศึกษา (อ้างอิง)	ปีที่ รายงาน	จำนวน ผู้ป่วย	Remission status (จำนวน)	การเตรียม ก่อนทำ	เวลาที่ ติดตามผล (ปี) ก	อัตรา รอดชีวิต (%)	อัตรากลับ เป็นซ้ำ (%)
France ²⁴	1980-1987	32	CR1(32)	TBI/CY	2.5(0.6-6.8)	84.4	3.5
France ²⁵	1982-1992	21	CR1(16)	BU+ยาเคมีบำบัดอื่น	3.9(1.8-6.4)	61.1	38.9
Nordic ²⁶	1981-1991	22	CR1(22)	CY/TBI	>2	73	9

ก median และ range

BU, busulfan, CY, cyclophosphamide, TBI, total body irradiation

CR, complete remission

transplantation ใน CR1 โดยกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคไม่ดี คือ มีเม็ดเลือดขาวมากกว่า 100,000/ไมโครลิตร มีโครโมโซมผิดปกติ หรือพวกที่ต่อการชักนำให้โรคสงบ ผลการรักษาพบว่า อัตราโรคกลับเป็นซ้ำต่ำคือร้อยละ 3.5 เท่านั้น และมีอัตราหายร้อยละ 84.4 โดยมีระยะเวลาการติดตามผลเฉลี่ย 30 เดือน²⁴

กลุ่มนักวิจัยที่ประเทศฝรั่งเศสกลุ่มนี้ได้ทำการศึกษาย้อนหลังในหลายสถาบัน (multicenter) โดยประเมินผลการรักษา ALL ที่อายุน้อยกว่า 4 ปี ซึ่งได้รับยาเคมีบำบัดเตรียมก่อนทำการปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วย 16 ใน 21 คนได้ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกใน CR1 และอีก 5 คน ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกในขณะที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือใน complete remission ครั้งที่ 2 (CR2) ในผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกใน CR1²⁵ อัตราการหายจากโรคและรอดชีวิต 4 ปี ร้อยละ 61.1 พบการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 38.1

มีการศึกษาที่น่าสนใจจากกลุ่ม Nordic ซึ่งรายงานเด็ก 22 คน ที่เป็นกลุ่มพยากรณ์โรคไม่ดี (high-risk ALL) ได้ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกใน CR1²⁶ และได้มีการศึกษาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่เป็น ALL 44 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในเวลาเดียวกัน โดยพบว่าอัตราการหายและรอดชีวิต 10 ปี ในกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ร้อยละ 73 ขณะที่ผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีอัตราหายและรอดชีวิต 10 ปี ร้อยละ 50 และในกลุ่มที่ปลูกถ่ายไขกระดูกมีอัตรากลับเป็นซ้ำเพียงร้อยละ 9 โดยกลุ่มนี้ได้จัดข้อบ่งชี้ของ high-risk ALL คือเม็ดเลือดขาวมากกว่าหรือเท่ากับ 50,000/ไมโครลิตร มีมะเร็งที่ระบบประสาทส่วนกลาง เมื่อแรกวินิจฉัย T-cell ALL, mediastinal mass และโครโมโซมผิดปกติบางอย่าง

การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวที่กลับเป็นซ้ำ (relapse)

มะเร็งเม็ดเลือดขาวจะกลับเป็นซ้ำที่ไขกระดูกมากที่สุด ส่วนที่อื่นที่อาจกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ ที่ระบบประสาทและอวัยวะที่มีข้อบ่งชี้ว่าผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำที่ไขกระดูก ในขณะที่รักษาหรือเกิดในระยะสั้น หลังการรักษาควรทำการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ allogeneic hematopoietic stem cell transplantation^{22,28-29}

Acute myelogenous leukemia

แต่เดิมเรียกว่า acute non lymphoblastic leukemia (ANLL) พบร้อยละ 20 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในเด็ก ผลการรักษาไม่ดีเท่า ALL อย่างไรก็ตามมีการรักษาดีขึ้นใน 20 ปีที่ผ่านมา³⁰⁻³¹ ร้อยละ 40 ของผู้ป่วย AML เท่านั้นที่มีชีวิตรอดระยะยาวโดยรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว การรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกด้วย stem cell จากพี่น้องที่มี histocompatible lymphocytic antigen (HLA) เข้ากันในช่วง

ต้นที่โรคสงบ ได้ผลดีกว่าการใช้ยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามในระยะ 10 ปี ที่ผ่านมามีการศึกษาในระดับโมเลกุลของ AML ซึ่งทำให้เข้าใจโรค การเกิดโรคและชีววิทยาของมะเร็งกลุ่มนี้ดีขึ้น ทำให้เกิดการรักษาใหม่ๆ ที่ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น³²

การรักษา acute myelogenous leukemia

ใน 20 ปีที่ผ่านมา อัตราการรอดชีวิตยาวนานของเด็กที่เป็น AML เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 10 เป็นร้อยละ 40 เนื่องจากมีการเพิ่มอัตราการรักษาให้โรคสงบ (complete remission rate) และลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) นอกจากนี้ยังมีการรักษาประคับประคองดีขึ้น ได้แก่ การรับให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมการติดเชื้อ การให้เกล็ดเลือดป้องกันไม่ให้เลือดออก³³⁻³⁴ และการรักษาภาวะวิกฤติอย่างทันท่วงที เช่น ภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะเลือดออก ภาวะเซลล์มะเร็งสลายตัว (tumor lysis syndrome) และภาวะอุดกั้นจากเซลล์มะเร็ง (leukostasis)

สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเด็ก AML เสียชีวิตในระยะแรกของโรคมากที่สุดคือมีเลือดออกในสมองซึ่งเป็นผลจากภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติหรือจากภาวะอุดกั้นจากเซลล์มะเร็งในสมอง^{35,36} ดังนั้นถ้าเม็ดเลือดขาวมากกว่า 100,000/ไมโครลิตร จำเป็นต้องให้การรักษารอบอย่างรีบด่วน

สูตรยาที่เป็นมาตรฐานและจัดว่าดีที่สุดในการชักนำทำให้ AML สงบคือ สูตรที่ประกอบด้วย cytosine arabinoside (ARA-C) และ daunorubicin³⁷

ยาที่เพิ่มเข้าไปอีกได้แก่ thioguanine และ etoposide ไม่ได้ทำให้โรคสงบมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ³⁸

การชักนำให้โรคสงบ จะมีผลทำให้ไขกระดูกถูกกดอย่างมาก แต่ไขกระดูกจะค่อยๆฟื้นตัวอย่างช้าๆ ภายใน 2-3 สัปดาห์ ยาดังกล่าวทำให้โรคสงบได้ร้อยละ 75-85 และหนึ่งในสามของผู้ที่รักษาได้ผล ต้องการยา 2 รอบ (cycle) โรคจึงสงบ

ในระยะที่ไขกระดูกถูกกดอย่างมาก ผู้ป่วยจะมีส่วนประกอบของเลือดต่ำทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด (pancytopenia) ต้องการการรักษาประคับประคอง ด้วยการให้ส่วนประกอบของเลือดและมากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยต้องให้ยาปฏิชีวนะเมื่อมีไข้และมีการติดเชื้อ

ยาเคมีบำบัดยังทำให้เกิดผลเสียต่อผนังของลำไส้ (chemotherapy induced gastrointestinal mucosal toxicity) ทำให้มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย และเชื้อรา ในผู้ป่วยมีอาการมากจะเกิด enterocolitis ที่ส่วนปลายของ ileum, cecum และส่วนต้นของ colon³⁹ กลุ่มอาการนี้เรียกว่า typhilitis การรักษาโดยให้ลำไส้ได้พัก (rest bowel) ให้ยาปฏิชีวนะชนิดที่ครอบคลุม เชื้อทั้งแกรมบวกและแกรมลบ ให้ส่วนประกอบ

ของเลือดที่เหมาะสม การผ่าตัดจะทำเฉพาะในกรณีที่มีลำไส้ทะลุ มีการอักเสบของ fascia ที่ผนังหน้าท้องหรือกรณีมีเลือดออกมาก

จากการศึกษาของกลุ่ม CCG⁴⁰ และ Australian leukemia study group⁴¹ พบว่าการให้ intensification of induction chemotherapy ใน AML ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ทำให้โรคสงบยาวนานขึ้น ทั้งนี้โดยอิงหลักการที่ว่าควรทำลายเซลล์มะเร็งให้ตายอย่างรวดเร็วก่อนที่จะเกิดกลุ่มเซลล์ที่ดื้อต่อการรักษา (drug-resistant leukemia clones)

การให้ all-trans retinoic acid (ATRA) ชักนำให้ acute promyelocytic leukemia (APL) สงบจะแก้ไขภาวะเลือดออก ผิดปกติและทำให้โรคสงบได้ดีกว่าให้ยาเคมีบำบัด^{36,42} ซึ่งขณะนี้กำลังมีการทดสอบสมมุติฐานโดยให้ ATRA ร่วมกับ ยาเคมีบำบัด แต่อาการข้างเคียงที่สำคัญของ ATRA คือ respiratory distress syndrome และ pseudotumor cerebri

การรักษา acute myelogenous leukemia ในระบบประสาท กลาง (central nervous system)

ก่อนที่จะมีการรักษาป้องกันมะเร็งในระบบประสาทกลาง พบว่ามีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งที่ระบบประสาทกลางร้อยละ 20 ในเด็กที่เป็น AML

มีการศึกษาว่าการให้ยาเคมีบำบัดเข้าช่องไขสันหลังอย่างเดียว หรือการให้รังสีรักษาที่สมองร่วมกับให้ methotrexate ฉีดเข้าช่องไขสันหลัง ไม่ได้ทำให้การหายจาก AML นานขึ้น ซึ่งต่างจาก ALL อย่างไรก็ตามจากการศึกษาโดยการเปรียบเทียบจากประวัติของผู้ป่วย (historical comparisons) ของ AML-BFM (Berlin, Frankfurt, Munster's studies) แนะนำว่าการให้รังสีรักษาที่สมองร่วมกับให้ methotrexate ฉีดเข้าช่องไขสันหลัง ช่วยให้เด็กที่เป็น standard-risk AML มีอัตราการหายจากโรคดีขึ้น⁴³ การพบมะเร็งในระบบประสาทกลางตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยไม่ได้ทำให้พยากรณ์โรคของ AML เปลี่ยนแปลง

การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว AML ในระบบประสาท กลางที่ยอมรับกันคือ ให้ methotrexate หรือ ARA-C ฉีดเข้าช่องไขสันหลังสัปดาห์ละครั้ง จนไม่พบเซลล์มะเร็งในน้ำไขสันหลัง ในบางแห่งจะให้รังสีรักษาที่สมองตามหลังเมื่อสิ้นสุดการให้ยาเคมีบำบัด

การรักษาเมื่อชักนำให้โรคสงบแล้ว (post remission therapy)

ในระยะ 10 ปี ที่ผ่านมามีการศึกษาถึงความแรงของการให้ยาเคมีบำบัด และระยะเวลาการให้ยาในพวกที่ได้ชักนำให้โรคสงบแล้ว และศึกษาผลการปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วยที่ชักนำให้โรคสงบในครั้งแรก^{44,45} ก่อนหน้านี้อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ของเด็กที่เป็น AML มีเพียงร้อยละ 30^{37-38,46} จากผลการรักษาที่ไม่น่าพอใจ จึงมีการให้ยาแรงขึ้นคือให้

intensification หรือ consolidation และมีการทำการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งการปลูกถ่ายไขกระดูกจัดเป็น intensification ที่ดีที่สุดแล้ว^{45,47-48}

แม้ว่าการศึกษาจะเป็น non randomized แต่พบว่าผลการรักษาจะดีในพวกที่ได้ยาเคมีบำบัดแบบ intensification หรือ การทำการปลูกถ่ายไขกระดูกตั้งแต่โรคสงบในระยะแรกๆ

และพบว่าใน AML ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย ARA-C ขนาดปกติ (100 มก./ตรม.) จะได้ผลดีเมื่อให้ ARA-C ขนาดสูง (3 ก./ตรม.)⁴⁹ ซึ่งมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ใหญ่ที่เป็น AML ยืนยันว่ามีผลการรักษาดีเช่นกัน⁵⁰

มีการศึกษาของกลุ่ม POG, CCG และ AML-BFM ช่วงปลายทศวรรษ 1980 ทั้งหมดได้ให้ ARA-C ขนาดสูงหลายครั้ง ในช่วงหลังจากโรคสงบพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 35-60

นอกจากนี้มีการศึกษาจากหลายสถาบัน (multiinstitutional trial) พบว่าการให้ ATRA ร่วมกับ daunorubicin และ ARA-C ในผู้ป่วย APL ทำให้อัตราการรอดชีวิตและปลอดโรคได้ดีกว่าให้ยาเคมีบำบัด โดยไม่ให้ ATRA ร่วมด้วย⁵² ดังนั้น ATRA ควรให้ในผู้ป่วยที่เป็น APL ทุกราย

การปลูกถ่ายไขกระดูกเมื่อโรคสงบครั้งแรก (first remission)

เมื่อกลางทศวรรษ 1970 มีการประเมินผลการปลูกถ่ายไขกระดูกในเด็กที่เป็น AML เมื่อโรคสงบในรอบแรก แทนการให้ยาเคมีบำบัด โดยทำการปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด allogeneic ซึ่งมีพี่น้องที่มี HLA เข้ากันได้หมด และเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด พบว่าในผู้ที่ปลูกถ่ายกระดูกมีอายุรอดเมื่อ 5 ปีถึงร้อยละ 50-60 อย่างไรก็ตามมีเด็กที่เป็น AML เพียงร้อยละ 25 เท่านั้นที่จะได้รับไขกระดูกจากพี่น้องที่มี HLA เข้ากันได้หมด การใช้ไขกระดูกที่เข้ากันได้จากคนอื่น (matched unrelated) หรือจากคนในครอบครัวที่ HLA ไม่เข้ากัน (mismatched family donor) จะเก็บไว้ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกในกรณีที่ผู้ป่วยได้ถูกชักนำให้โรคสงบแล้วในรอบที่สองหรือรอบต่อไป

การปลูกถ่ายไขกระดูกในเด็กที่เป็น AML นั้น การเตรียมผู้ป่วย ส่วนใหญ่จะให้ยา busulfan และ cyclophosphamide หรือ การให้ total body irradiation ร่วมกับ cyclophosphamide พบว่าการเสียชีวิตหลังทำการปลูกถ่ายไขกระดูกมักเกิดจากอาการแทรกซ้อนจาก graft-versus-host disease ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง และ interstitial pneumonitis มากกว่าเสียชีวิตจากการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเอง

มีการศึกษาเปรียบเทียบการปลูกถ่ายไขกระดูกกับการให้ยาเคมีบำบัด โดยใช้การวิเคราะห์แบบ intention-to-treat โดยพยายามตัดอคติจาก selection bias โดยศึกษาแต่ผู้ที่มี matched family donor^{53,54} เท่านั้น ซึ่งพบว่าผลจากการปลูก

ถ่ายไขกระดูกดีกว่าการให้ยาเคมีบำบัด

อย่างไรก็ตามการปลูกถ่ายไขกระดูกมักจะทำให้เกิดผลแทรกซ้อนถึงชีวิตได้ ดังนั้นเด็กที่มีพยากรณ์โรคดีควรใช้ยาเคมีบำบัดก่อน การปลูกถ่ายไขกระดูกควรเก็บไว้ทำเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ

ในผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำเร็ว (early relapse) หรือในผู้ที่ได้ชักนำให้โรคสงบเป็นรอบที่ 2 (second remission) การปลูกถ่ายไขกระดูกโดยวิธี allogeneic หรือ autologous จะทำให้มีอัตราการรอดชีวิตและปลอดโรคร้อยละ 30-40^{55,56,57}

มีการศึกษาใหญ่ๆ หลายการศึกษาที่เป็น prospective randomized พบว่าการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ autologous ไม่ดีไปกว่าการให้ยาเคมีบำบัดอย่างแรงในผู้ป่วยที่มีโรคสงบครั้งแรก (first remission)⁵⁸

พยากรณ์โรคของ acute myelogenous leukemia⁵⁹

การรอดชีวิตในเด็กที่เป็น AML ขึ้นอยู่กับปัจจัยดังนี้

ปัจจัยพยากรณ์โรคไม่ดี

- เม็ดเลือดขาวสูง (มากกว่า 100,000/ไมโครลิตร)
- secondary AML หรือ prior myelodysplastic syndrome MDS
- monosomy 7 (7q-)
- extramedullary leukemia ยกเว้นที่ระบบประสาทกลาง (non CNS)
- ต้องให้การชักนำให้โรคสงบมากกว่า 1 คอร์ส

ปัจจัยพยากรณ์โรคดี

- M1 (ตาม FAB) ที่มี Auer rod
- t(8;21)
- inv 16/M4Eo subtype
- t(15;17)

ผู้ที่มีเม็ดเลือดขาวสูงมากกว่า 100,000/ไมโครลิตร เมื่อวินิจฉัย การที่มี monosomy 7, secondary AML, AML ที่เกิดจาก MDS จะมีอัตราการชักนำให้โรคสงบต่ำ^{50,56} พวกที่มีเม็ดเลือดขาวสูง อธิบายได้บางส่วนเนื่องจากเสียชีวิตเร็วเพราะมีเลือดออกในสมองจากภาวะอุดกั้นในหลอดเลือดในสมอง

ในหลายๆ การศึกษาพบว่า M4 และ M5 (ตาม FAB) ที่มีเม็ดเลือดขาวสูง อายุน้อยกว่า 2 ปี และมีมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่เกิดที่อื่นนอกเหนือจากในไขกระดูก (extramedullary leukemia) ยกเว้นที่เกิดในระบบประสาทกลาง จะมีระยะเวลาโรคสงบสั้น⁵⁷

การศึกษาของกลุ่ม BFM พบว่าหากมี Auer rod ใน M1 (ตาม FAB) จะพบว่าโรคสงบได้มาก และช่วงโรคสงบนาน

ปัจจัยที่มีอิทธิพลมากที่สุดในการพยากรณ์โรคคือ leuke-

mia karyotype⁵⁹ ผู้ป่วยที่มี t(8;21), inv 16 เด็กที่เป็น Down syndrome จัดอยู่ในกลุ่มมีพยากรณ์โรคดี ส่วนการที่มี lymphoid associated antigens ใน AML ไม่มีผลต่อพยากรณ์โรค

การกลับเป็นซ้ำของ acute myelogenous leukemia⁵⁹

ในเด็กที่เกิดเป็นซ้ำอีกจะมีพยากรณ์โรคไม่ดี การให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวจะทำให้โรคสงบอีกครั้งได้สั้นมากและอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีน้อยกว่าร้อยละ 10 แต่ถ้าได้ปลูกถ่ายไขกระดูก ไม่ว่าจะเป็นแบบ allogeneic หรือ autologous ในระยะโรคสงบครั้งที่ 2 จะมีอัตราการรอดชีวิตนานถึงร้อยละ 30-40⁵⁶⁻⁶⁰

พวกที่กลับเป็นซ้ำในขณะที่กำลังได้ยาเคมีบำบัดอย่างแรงหรือกลับเป็นซ้ำในปีแรก จะทำให้โรคสงบเป็นครั้งที่ 2 ได้น้อยกว่าผู้กลับเป็นซ้ำที่ระยะเวลานานหลังจากการรักษา

การชักนำเพื่อชักนำให้โรคสงบอีกครั้ง (reinduction) จะต่างกันไปได้แก่ ARA-C ขนาดสูงร่วมกับ L-asparaginase หรือ mitoxanthrone; etoposide และ amsacrine อาจจะมี azacitidine; และ 2-chlorodeoxy adenosine การรักษาดังกล่าวจะทำให้โรคสงบได้อีกครั้งร้อยละ 30-50 แต่ผลของการรอดชีวิตจะสู้การปลูกถ่ายไขกระดูกไม่ได้ ดังนั้นกลุ่มที่กลับเป็นซ้ำจึงควรทำการปลูกถ่ายไขกระดูกเมื่อโรคเริ่มกลับเป็นซ้ำ (early first relapse) หรือในระยะที่โรคสงบครั้งที่ 2

การรักษาประคับประคอง

เด็กที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวต้องการการรักษาประคับประคองเป็นอย่างดีทั้งในเรื่องการให้ส่วนประกอบของเลือด การรักษาภาวะสมดุลของเมแทบอลิซึม การจัดการภาวะโภชนาการ การรักษาและป้องกันภาวะติดเชื้อและการให้กรดแลคติกในทางด้านจิตใจของเด็ก

ในเด็กที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว การติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ ดังนั้น การให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ การรับให้ amphotericin B ในผู้ป่วยที่มีร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ การให้ trimethoprim-sulfamethoxazole สำหรับ pneumocystis carinii pneumonia และการให้ acyclovir ในเด็กที่มีการติดเชื้อ Varicella-Zoster ล้วนมีความสำคัญที่จะช่วยให้การรักษาเด็กที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้ดีขึ้น

การให้ fluconazole ในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นเวลานาน การให้ hematopoietic growth factor (granulocyte หรือ granulocyte-macrophage colony stimulating factor) เพื่อลดจำนวนวันที่เม็ดเลือดขาวต่ำ กลายเป็นการรักษาที่ทำกันเป็นปกติในการรักษาประคับประคองเด็กที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว มีการแนะนำให้ส่วนประกอบของเลือดที่ผ่านรังสีแล้วเพื่อป้องกัน graft-versus-host disease และในผู้ที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า

10,000/ไมโครลิตรแนะนำให้ให้เกล็ดเลือดเข้มข้นจากผู้บริจาคคนเดียว เพื่อป้องกันเลือดออก

ผลตามในระยะยาวในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากการรักษา

มีการศึกษาพบว่า การเจริญเติบโตและพัฒนาการรวมทั้งการเจริญและพัฒนาของอวัยวะเพศในเด็กที่หายาเคมีบำบัดครบแล้วทั้งหญิงและชายอยู่ในเกณฑ์ปกติ อย่างไรก็ตามคงต้องติดตามความสามารถในการมีบุตรต่อไป

ในเด็กที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกแล้วพบว่า มี gonadal failure, secondary malignancy และตัวเตี้ยได้บ่อย⁶⁰

สรุป

มะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กจัดเป็นมะเร็งที่รักษาได้ผลดี การวินิจฉัยโรคอย่างถูกต้อง และการพยายามหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคเป็นสิ่งสำคัญ การตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาควรขึ้นกับปัจจัยในพยากรณ์โรคและความเสี่ยง นอกจากการรักษาโรคโดยตรงแล้ว การรักษาประคับประคองอย่างถูกต้องและทันทั่วทั้งทำให้ผลการรักษาดีขึ้น อัตราการรอดชีวิตมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Henderson ES. History of leukemia. In : Henderson ES, Lister TA, Greaves MF eds. Leukemia. sixth edition, Philadelphia. W.B. Saunders company. 1996; 1-7.
- Goasguen JE, Bennett JM, Henderson ES. Biologic diagnosis of leukemias. In : Henderson ES, Lister TA, Greaves MF eds. Leukemia. sixth edition, Philadelphia, W.B. Saunders company. 1996; 8-33.
- Groves FD, Linet MS, Devesa SS. Epidemiology of leukemia : overview and patterns of occurrence. In : Henderson ES, Lister TA, Greaves MF eds. Leukemia. sixth edition. Philadelphia. W.B. Saunders company. 1996; 145-59.
- Davies SM, Ramsay NKC, Kersey JH. Allogeneic transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children. In : Thoms ED, Blume KG, Forman SJ. eds. Hematopoietic cell transplantation. second edition. Massachusetts. Blackwell Science : Inc. 1998;859-72.
- Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 831-46.
- Pui CH. Acute leukemia in children. *Curr Opin Hematol* 1996; 3: 249-58.
- Pui CH, Crist WM : Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1994;124: 491-503.
- Patte C, Leverger G, Rubie H, et al. High cure rate in B-cell (Burkitt's) leukemia in the LBM 89 protocol of the French Pediatric Oncology Society (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 317.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM86. *Blood* 1994; 84: 3122-33.
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Lampert F, Harbott J, Henze G, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood : A report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992; 80: 2471-8.
- Schorin MA, Blattner S, Gelber RD. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital acute lymphoblastic leukemia consortium protocol 85-01. *J Clin Oncol* 1994; 12: 740-7.
- Smith M, Arthur A, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14 18-24.
- Camitta B, Mahoney D, Leventhal B, Lauer SJ, Shuster JJ, Adair S, et al. Intensive intravenous methotrexate and mercaptopurine treatment of higher-risk non-T, non-B acute lymphocytic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1383-9.
- Conter V, Arico M, Valsecchi MG, Rizzari C, Testi AM, Messina C, et al. Extended intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation for prevention of CNS relapse in children with intermediate risk acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munster-based intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2497-502..
- Gaynon PS, Steinherz PG, Bleyer WA, Ablin AR, Albo VC, Finklestein, et al. Improved therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: A follow-up report of the Childrens Cancer Group Study CCG-106. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2234-42.
- Rivera GK, Raimondia SC, Hancock ML, Behm FG, Pui CH, Abromowitch M, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991; 337: 61-6.
- Steinherz PG, Redner A, Steinherz L, Mayers P, Tan C, Heller G. Development of a new intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk of early relapse. *Cancer* 1993; 72: 3120-30.
- Chessells JM, Bailey C, Richards SM. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukemia : Results of UK Medical Research Council trial UKALLX. *Lancet* 1995; 345: 142-8.
- Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, Sather HN, Waskerwitz MJ, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features : A Children Cancer Group Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 527-37.
- Christie D, Leiper AD, Chessells JM. Intellectual performance after presymptomatic cranial radiotherapy for leukaemia. Effects of age and sex. *Arch Dis child* 1995; 73: 136-40.
- Pui CH. Childhood leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1618-30.
- Waber DP, Tarbell NJ, Fairclough D, Atmore K, Castro R,

- Isquith P, et al. Cognitive sequele of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cranial radiation requires an accomplice. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2490-6.
23. Behm FG, Raimondi SC, Frestedt JL, Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age. *Blood* 1996; 87: 2870-7.
24. Dinsmore R, Kirkpatrick D, Flomenberg N, Gulati S, Shank B, O'Reilly RJ. Allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in remission: The importance of early transplantation. *Transplant Proc* 1983; 15: 1397-1400.
25. Von Bueltzingsloewen A, Esperou-Bourdeau H, Souillet G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation following a busulfan-based conditioning regimen in young children with acute lymphoblastic leukemia : A cooperative study of the Societe Francaise de Graffe de Moelle. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 521-7.
26. Saarinen UM, Mellander L, Nysom K. Allogeneic bone marrow transplanntation in first remission for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia : a retrospective case-control study in the Nordic countries. *Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 375-63.
27. Pui CH, Frankel LS, Carroll AJ, Raimondi SC, Shuster JJ, Head DR, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(4;11)(q21;q23): A collaborative study of 40 cases. *Blood* 1991; 77: 440-7.
28. Moussalem M, Esperou Bourdeau H, Devergie A, Baruchel A, Ribaud P, Socie G et al. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission : factors pedictive of survival, relapse and graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation* 1995; 15: 943-7.
29. Uderzo C, Valsechi MG, Bacigalupo A, Meloni G, Messina C, Polchi P, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy. Ten-year experience of the Italian bone marrow transplantation group and the Italín Pediatric Hematology Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995; 13: 352-8.
30. Hurwitz CA, Mounce KG, Grier HE : Treatment of patients with acute myelogenous leukemia : Review of clinical trails of the past decade. *J Ped Hematol Oncol* 1995; 17: 185-97.
31. Pui CH : Childhood leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1618-30.
32. Cline MJ : the molecular basis of leukemia. *N Engl J Med* 1994; 550: 328-36.
33. Pizzo PA : Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-32.
34. Pizzo PA, Robinhaud KJ, Gill FA, Witebsky-FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72: 101-11.
35. Creutzig U, Ritter J, Buddle M, Sutor A, Schellong G. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic luekemia. *Cancer* 1987; 60: 3071-9.
36. Lemon RS, Keller S, Gietzen D, Dufner J, Rebentisch M, Feusner J, et al. Acute promyelocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 198-210.
37. Buckley JD, Lampkin BC, Nesbit ME, Bernstein ID, Flig SA, Kersey JH, et al. Remission induction in children with acute non-lymphocytic leukemia using cytosine arabinoside and doxorubicin or daunorubicn : a report form the Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17: 382-90.
38. Kalwinsky D, Mirro Jr, Schell M, Behm F, Mason C, Dahi GV. Early intensification of chemotherapy of childhood acute nonlymphoblastic leukemia : improved remission induction with a five-drug regimen including etoposide. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1134-43.
39. Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer* 1986; 57: 603-9.
40. Woods WG, Kobrinsky N, Buckley JD, Lee JM, Sanders J, Neudorf S, et al. timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myeloid leukemia a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1996; 87: 4979-89.
41. Bishop JF, Mathews JP, Young GA, Szer J, Gillette A, Joshua D, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87: 1710-7.
42. Warrell RP, Frankel SR, Miller WH Jr, Scheinberg DA, Itri LM, Hittelman WN, et al. Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid) *N Engl J Med*. 1991; 324: 1385-93.
43. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Schellong G. Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia? Unexpected results of the childhood acute myelogenous leukemia study BFM-87. *J Clin Oncol* 1993; 11: 279-86.
44. Ravindranath Y, Steuber CP, Krischer J, Civin CI, Ducoe J, Vega R, et al. High-dose cytaabine for intensification of early therapy of childhood acute myeloid leukamia : a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 572-80.
45. Woods WG, Kobrinsky N, Buckley J, Neudorf S, Sanders J, Miller L, et al. Intensively timed inductin theapy followed by autologous or allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome : a Children's Cancer Group pilot study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1448-57.
46. Buckley JD, Chard RL, Baehner RL, Nesbit ME, Lampkin BC, Woods WG, et al. Improvement in outcome for children with acute nonlymphocytic leukemia. A report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer* 1989; 15:1457-65.
47. Mc Glave PB, Haake RJ, Bostrom BC, et al. Allogeneic bone marow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *Blood* 1989; 72: 1512-17.

48. Sanders JE, Thomas ED, Buchner CD, Flournoy N; Stewart PS, Clift RA et al. Marrow trasplantation for children in first remission of acute nonlymphoblastic leukemia : An update. *Blood* 1985; 66: 460-2.
49. Herzig RH, Lazarus HM, Wolff SN, Phillips GL, Herzig GP. High dose cytosine arabinoside therapy with and without antracycline antibiotics for remission reinduction of acute non lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1985; 3: 992-7.
50. Creutzig U, ritter J, Schellong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. AML-BFM study Group. *Blood* 1990; 75: 1932-40.
51. Wells RJ, Woods WG, Lampkin BC, Nesbit ME, Lee JW, Buckley JD, et al. Impact of high-dose cytarabine and asparaginase intensification on childhood acute myeloid leukemia : a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1993; 11:538-45.
52. Tallman M, Anderson J, Schiffer C, et al : Phase III randomized study of all-trans retinoic acid (ATRA) VS daunorubicin and cytosine arabinoside as induction therapy treated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995; 86: 125.
53. Nesbit M, Buckley J, Feig SA, Anderson JR, Chemotherapy for induction of remission of childhood acute myeloid leukemia followed by marrow transplantation or multiagent chemotherapy : A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 127-35.
54. Ravindranath Y, Yeager AM, Chang MN, Steuber CP, Krischer J, Graham-Pole J, et al. Autologous bone marrow transplantation vrsus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *Pediatric Oncology Group. N Engl J Med* 1996; 334: 1428-34.
55. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Kopecky KJ, Appelbaum Fr, Tallman M, et al. The treatment of acute non-lymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 243-58.
56. Herve P, Labopin M, Plouvier E, Palut P, Tiberghien P, Gorin N. Autologous bone marrow transplantation for childhood acute myeloid leukemia-a european survey. *EBMT Working Party on ABMT. Bone Marrow Transplant* 1991. 8 suppl 1; 76-9.
57. Grier HE, Gelber RD, Camitta BM, Delorey MJ, Link MP, Price KN, et al. Prognostic factors in childhood acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1026-32.
58. Amadori S, Testi AM, Arico M, Comelli a, Giuliano M, Madon E, et al. Prospective comparative study of bone marrow transplantation and postremission chemotherapy for childhood acute myelogenous leukemia. The Associazione Italiana Hematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Group. *J clin Oncol* 1993; 11: 1046-54.
59. Ebb DH, Weinstein MD. Diagnosis and treatment of childhood acute myelogenous leukemia. *Pediatr Clin North am* 1997; 44: 847-63.
60. Giorgiani G, Bozzola M, Locatelli F, Picco P, Zecca M, Cistemino M, et al. Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone. *Blood* 1995; 86: 825-31.

