

ความก้าวหน้าในการรักษาโรคอะคิวท์ นอนลิมโฟซิติก ลูคีเมีย

ธานีินทร์ อินทรกำธรชัย*

Intragumtornchai T. Recent advance in the treatment of Acute nonlymphocytic leukemia. Chula Med J 1990 Oct; 34(10) : 801-809

The past decade has witnessed a remarkable progress in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia. As much from an improvement in supportive care techniques as from better use of chemotherapeutic agents, the probability of cure has increased to the range of 30% to 50%. While the present consensus remission regimen is a combination of seven days of cytarabine and three days of anthracyclines, the precise details of postremission therapy is uncertain. However induction chemotherapy alone without postremission therapy is insufficient treatment for the patients. Among the various clinical parameters, age is the major factor significantly correlated with the outcome of treatment. Intensive curative treatment should thus be offered to the young patients who are less than 30 years old.

Reprint request : Intragumtornchai T, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. April 4, 1990.

ในระยะเวลา 20 ปี ที่ผ่านมา การรักษาผู้ป่วยโรค Acute leukemia ได้เจริญก้าวหน้าไปมาก ในปัจจุบัน 20-30% ของผู้ป่วย สามารถมีชีวิตอยู่ได้อย่างปกติ โดยปราศจากรอยโรค (disease free survival) ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เหล่านี้ จะหายขาด (cure) จากโรคได้⁽¹⁾

ความรู้ในการรักษาผู้ป่วย Acute leukemia ส่วนใหญ่พัฒนามาจากความรู้ในการรักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค Acute lymphoblastic leukemia ซึ่งเป็นที่ทราบกันว่าเป็น โรคมะเร็งที่ตอบสนองต่อการรักษาที่ดีที่สุดโรคหนึ่ง แผนการรักษาผู้ป่วยโรค Acute nonlymphocytic leukemia (ANLL) แบ่งออกได้เป็น 2 ระยะ ดังนี้

1. Remission Induction Chemotherapy

จุดประสงค์ของการรักษาในระยะแรกนี้ ก็เพื่อให้ผู้ป่วยได้เข้าสู่ภาวะ complete remission (C.R) ซึ่งหมายถึง ภาวะที่ไม่พบ leukemic cell ในไขกระดูกหรือถ้าพบ ต้องมีจำนวนไม่เกิน 5% ของเซลล์ในไขกระดูก ร่วมกับ ไม่พบความผิดปกติอื่นๆ จากการตรวจร่างกาย และเลือดของผู้ป่วย⁽²⁾

แนวทางในการปฏิบัติเพื่อบรรลุถึงวัตถุประสงค์ดังกล่าวคือ การให้ยาเคมีบำบัด ที่สามารถกำจัด leukemic stem cell ให้หมดจากร่างกาย ทำให้ stem cell ปกติซึ่งถูกยับยั้งไว้ไม่ให้เจริญเติบโต (อยู่ในภาวะ Go ของ cell cycle) สามารถกลับมาทำหน้าที่อีกครั้ง ซึ่งใช้เวลาประมาณ 3-4 สัปดาห์ หลังการรักษา⁽³⁾

สำหรับ ความรู้ในการเลือกให้ยาเคมีบำบัดที่จะให้ผลดีที่สุดในระยะ induction ได้พัฒนามาตั้งแต่ปี 1960 โดยในระยะดังกล่าว ยาที่ถูกนำมารักษามักเป็นยาเพียง

ชนิดเดียว ตัวอย่างเช่น 6-Mercaptopurine,⁽⁴⁾ Methotrexate,⁽⁵⁾ Vincristine,⁽⁶⁾ Cyclophosphamide⁽⁷⁾ ซึ่งยาเหล่านี้ให้ผล C.R. ได้ไม่เกิน 20% ของผู้ป่วย จนในปี 1970 ยาเคมีบำบัด 2 ชนิดที่ถูกนำมาใช้ และให้ผลเป็นที่น่าพอใจคือ Cytosine arabinoside^(8,9) และ daunorubicin⁽¹⁰⁾ พบว่าสามารถให้ C.R. ได้ 40-50% ของผู้ป่วย จึงได้เริ่มมีการนำยาทั้งสองมาใช้ร่วมกันในการรักษาผู้ป่วยในระยะ induction of remission

สำหรับขนาดและวิธีการให้ยาทั้งสองตัวดังกล่าว พบว่าการให้ cytosine arabinoside ในขนาด 100 มก/ม² ทางเส้นเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง หรือ 100-200 มก/ม²/วัน หยดเข้าเส้นเลือดดำตลอดเวลา เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับ Daunorubicin ในขนาด 30-60 มก/ม²/วัน เข้าทางเส้นเลือดดำเป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน ซึ่งอาจจะเป็น 3 วันแรก หรือ 3 วันสุดท้ายของการให้ Cytosine arabinoside เป็นวิธีที่ให้ผลดีที่สุด⁽¹¹⁻¹³⁾ การเพิ่มยาเคมีบำบัดอื่นๆ เช่น 6-thioguanine, vincristine หรือ L-asparaginase ไม่สามารถเพิ่ม C.R. ให้มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁴⁾ สำหรับการให้ Doxorubicin ซึ่งเป็น Anthracycline antibiotics ที่นิยมใช้ในบ้านเรา ไม่สามารถให้ผลดีกว่า daunorubicin แต่พบมีอาการแทรกซ้อนทางระบบทางเดินอาหารได้บ่อยกว่า⁽¹⁴⁾

ด้วยการให้ยาเคมีบำบัดดังกล่าวในการรักษาผู้ป่วย ANLL พบว่า 60-80% ของผู้ป่วยสามารถมี C.R. ได้ และมักจะได้ด้วยการใช้ยาไม่เกิน 2 ครั้ง⁽¹⁵⁻¹⁹⁾

ตารางที่ 1 แสดงผลการรักษาผู้ป่วยจากรายงานต่างๆ ในต่างประเทศ

Table 1. Remission-Induction Results Using Seven Days of Cytarabine (100 mg/m²/d by continuous infusion) and Three Days of Daunorubicin (45 mg/m²/d) in adults with ANLL.

Source (year)	Median Patient Age (yr)	No of patients responding/ No of patients treated (%)
CALGB (1981) ⁽¹⁵⁾	36	58/104 (56%)
CALGB (1982) ⁽¹⁴⁾	47	135/226 (60%)
Sauter et al (1984) ⁽¹⁶⁾	43	117/162 (72%)
SEG (1984) ⁽¹⁹⁾	53	395/508 (66%)
CALGB (1987) ⁽¹⁷⁾	51	278/419 (66%)

จากความรู้เบื้องต้นดังกล่าว หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้เริ่มรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกว่าเป็น ANLL และมีอายุน้อยกว่า 60 ปีด้วย cytosine arabinoside ในขนาด 150 มก/ม² หยด เข้าหลอดเลือดดำ 24 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับ doxorubicin 30 มก/ม² ให้ทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 3 วันพบว่า ตั้งแต่มกราคม 2530-ธันวาคม 2531 มีผู้ป่วย ANLL ใหม่ที่สามารถได้รับการรักษาด้วยยา ดังกล่าว และประเมินผลการรักษาได้ 27 ราย (ตารางที่ 2) หลังจากได้รับการรักษาแล้ว 14 วัน ผู้ป่วยทุกรายได้รับการเจาะไขกระดูกเพื่อประเมินผลการรักษา พบว่า 63% ของผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ภาวะ CR (ตารางที่ 3) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเพียง 1 ราย ที่ต้องการยามากกว่า 1 ครั้ง ตัวแปรทางคลินิกที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค คือ อายุของผู้ป่วย

พบว่า 80% ของผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปี สามารถเข้าสู่ภาวะ C.R. หลังการรักษามากกว่า กลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 30 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วย 10 รายที่ไม่สามารถเข้าสู่ภาวะ C.R. เสียชีวิตหลังการรักษาสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ได้แก่ ปัญหาการติดเชื้อ โดยเฉพาะภาวะ pneumonia (ตารางที่ 4) พบผู้ป่วยเพียง 1 รายที่ไม่สามารถเข้าสู่ C.R. เพราะมีปัญหาการดื้อต่อยาเคมีบำบัด ตารางที่ 5 แสดงถึงผลของยาเคมีบำบัดต่อการฟื้นตัวของไขกระดูก พบว่าผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ภาวะ C.R. หลังจากรับไว้รักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ย 30±10 วัน ระยะเวลาที่ไขกระดูกไม่ทำงานเฉลี่ย 15±3 วัน ในระยะเวลาดังกล่าวจำนวนวันที่ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะเท่ากับ 10 วัน, จำนวน PRBC ที่ให้กับผู้ป่วยเฉลี่ยเท่ากับ 5 ยูนิท/ราย และจำนวนเกร็ดเลือดเข้มข้นเท่ากับ 20 ยูนิท/ราย

Table 2. Clinical characteristics of 27 evaluable patients.

	n	(%)
Male	16	(59)
Female	11	(41)
Age		
Median	31	
16-30 yr	15	(55)
30-50 yr	9	(33)
50-65 yr	3	(11)
Histologic subtype		
Acute myeloblastic leukemia (M1,M2)	10	(37)
Acute myelomonocytic leukemia (M4)	7	(26)
Acute monocytic leukemia (M5)	10	(37)
Median hemoglobin (gm/dl)	6.7	
Median WBC/ul	15.2×10 ³	
Median platelet count/ul	21×10 ³	
Median leukemic blasts/ul	9.4×10 ³	

Table 3. Outcome of induction remission treatment.

	Total No. of Patients	CR n (%)	No Remission n (%)	P-value
All	27	17(63)	10(33)	
Age				
<30 yr.	15	12(80)	3(20)	<0.05
>30 yr.	12	5(42)	7(58)	
Histologic subtype				
M1, M2	10	6(60)	4(40)	NS
M4	10	7(70)	3(30)	
M5	7	4(57)	3(43)	
WBC/ul				
<100×10 ³	3	0(0)	3(100)	<0.01
>100×10 ³	24	17(71)	7(29)	
Hepatosplonomegaly	17	9(58)	8(47)	
Fever at admission	19	11(58)	8(42)	

NS-No statistical significant

Table 4. Major causes of death associated with induction therapy.

	n	(%)
No. of patients	9	
Infection	8	(89)
clinically documented	4	(44)
pneumonia	3	
pseudomembranous colitis	1	
Bleeding	5	(55)
central nervous system	2	
gastrointestinal	2	
pulmonary	3	

Table 5. Effect of induction chemotherapy on bone marrow function.

Mean time to CR (days)	30 ± 10
Duration of aplasia (days)	15 ± 3
Lowest WBC/ul (×10 ³)	0.4 ± 0.2
Days at lowest WBC/ul(×10 ³)	15 ± 4
Days of recovery (WBC > 10 ³ /ul)	23 ± 3

2. Post- Remission chemotherapy

ผู้ป่วย ANLL ที่ได้รับการรักษาจนได้ภาวะ C.R. จะยังคงมี leukemic cell หลงเหลืออยู่ แต่อยู่ในภาวะ Go ของ cell cycle⁽¹⁸⁾ การรักษาผู้ป่วยในระยะ Post remission จึงมีขึ้น เพื่อจะทำกำจัด leukemic cells ให้หมดไปจริงๆ จากร่างกาย

แผนการรักษาผู้ป่วยในระยะนี้ สามารถแบ่งออกเป็นขั้นตอนตามระยะเวลาของการดำเนินโรค ดังนี้

1. Consolidation หรือ early intensification therapy ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูง หลังจากผู้ป่วยมี C.R. แล้วประมาณ 1 เดือน

2. Maintenance therapy ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัดในขนาดต่ำ ให้ติดต่อกันไปทุก 1-2 เดือน นาน 2-3 ปี

3. Late intensification therapy คือ การให้ยาในขนาดสูงอีกครั้งหลังจากที่ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ C.R. มาแล้วนานกว่า 6 เดือน และมักเป็นยาที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับมาก่อน

ในปัจจุบัน ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า ยาเคมีบำบัดชนิดใดจะให้ผลดีที่สุดในการรักษาผู้ป่วยระยะ consolidation/early intensification เนื่องจากขาดการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบที่ดีพอ⁽¹⁹⁾ อย่างไรก็ตาม จากรายงานต่างๆ พอจะสรุปได้ว่า การเลือกให้ยาเคมีบำบัดในขนาดที่ไม่สูงนัก

หรือเป็นยาชนิดเดียวกับในระยะ induction ระยะเวลาเฉลี่ยของ C.R. อยู่ระหว่าง 7-14 เดือน ตรงข้ามกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีขนาดสูง มักให้ระยะเวลาเฉลี่ยของ C.R. มากกว่า 30-40 เดือน^(20,21) ยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ คือ High dose cytosine arabinoside ขนาด 3 กรัม/ม² ทุก 12 ชั่วโมง 6-12 ครั้ง^(22,23) และอาจให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่นๆ เช่น amsacrine, etoposide และ mitoxantrone⁽¹⁸⁾ อย่างไรก็ตาม ความรู้เกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยในระยะ postremission ยังคงต้องอาศัยการศึกษาวิจัยอีกมาก จึงจะได้แนวทางคำตอบที่แน่นอนกว่าที่มีอยู่ในปัจจุบัน.

สำหรับบทบาทของ maintenance therapy ในผู้ป่วย ANLL ที่ได้รับ induction therapy และ intensive consolidation therapy พบว่าไม่มีความจำเป็น และไม่สามารถให้ผลการรักษาที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม^(24,25)

เช่นเดียวกับ maintenance therapy ความจำเป็นของการรักษาผู้ป่วยในระยะ late intensification ยังไม่ทราบแน่นอน ถึงแม้จะมีรายงานว่าสามารถเพิ่ม disease free survival ได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุน้อย⁽²⁶⁾ แต่ผลการศึกษาจากรายงานอื่นๆ ไม่สามารถให้ผลดีเท่ากับรายงานดังกล่าว.

Table 6. Outcome of Postremission Therapy.

	Postremission therapy	
	(n=11)	No further therapy (n=3)
Median C.R. duration	10.6 mo.	4.2 mo.
Number still CR	4	0
	Intensive (n=5)	Nonintensive (n=5)
Median CR duration	not reached	8.4 mo.
Median duration of follow-up	8.2 mo.	9.0 mo.

สำหรับผลการศึกษาผู้ป่วยในระยะ postremission treatment ที่หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่า เป็นผู้ป่วยที่สามารถติดตามผลการรักษาหลังจาก C.R. 14 ราย ผู้ป่วย 11 ราย ได้รับการ postremission treatment ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วย 5 ราย ที่ได้รับการรักษาแบบ nonintensive (cytosine arabinoside 100 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน, Doxorubicin 30 มก/ม² 1 วัน ทุก 2 เดือน เป็นเวลา 2 ปี) และ 5 รายรักษาแบบ intensive (ได้รับยาเคมีบำบัดเหมือน induction of remission ทุก 2 เดือนเป็นจำนวน 3 ครั้ง) ตารางที่ 6 แสดงผลการรักษาผู้ป่วยดังกล่าว.

นอกจากการรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐานดังกล่าวแล้ว วิธีการรักษาอื่นๆ ที่กำลังมีบทบาทมากขึ้นได้แก่

1. Differentiating agents

จากการศึกษาที่พบว่า leukemic cell ของผู้ป่วยสามารถถูกกระตุ้นโดยสารบางอย่างในหลอดทดลองให้เจริญเติบโตเป็นเซลล์ตัวแก่⁽²⁷⁾ ทำให้มีการนำ differentiating agents มาใช้รักษาผู้ป่วยทางคลินิก ยาเคมีบำบัดที่ได้รับการศึกษามากที่สุดได้แก่ cytarabine ในขนาดต่ำ 10-20 มก/ม²/วัน เป็นเวลา 14-21 วัน^(28,29) ผู้ป่วยซึ่งสมควรได้รับการพิจารณาการรักษาด้วย differentiating agents ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีลักษณะการดำเนินโรคแบบช้าๆ (smouldering leukemia) ซึ่งมักเป็นผู้ป่วยอายุมากที่มี preleukemic syndrome นำมาก่อน หรือ ผู้ป่วยที่เกิดโรคจากการได้รับยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา ในทางปฏิบัติพบว่า ก่อนที่ผู้ป่วยจะสามารถเข้าสู่ภาวะปลอดโรคได้ ก็มักต้องผ่านภาวะไขกระดูกไม่ทำงานเช่นกัน. ข้อเสียของการรักษาด้วย differentiating agent คือระยะเวลาของการปลอดโรคมักไม่ยาวนานเหมือนกับการรักษาแบบมาตรฐาน.

2. Immunotherapy และ Biologic response modifiers

การกระตุ้นภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยด้วย non-specific adjuvants เช่น Bacillus Calmette Guerin (BCG) หรือ Corynebacterium parvum โดยให้เป็นระยะเวลายาวนานควบคู่กับ maintenance therapy ไม่สามารถลดอัตราการกลับเป็นใหม่ของโรค⁽³⁰⁾ เช่นเดียวกับการรักษาผู้ป่วยด้วย monoclonal antibody, interferon หรือ tumor necrosis factor ยังให้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ^(31,32)

3. การปลูกถ่ายไขกระดูก

ปัจจุบัน การปลูกถ่ายไขกระดูกได้เข้ามามีบทบาท

อย่างสูงในการรักษาผู้ป่วย ANLL ได้มีรายงานผลการรักษาผู้ป่วยด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก เปรียบเทียบกับการใช้ยาเคมีบำบัดในระยะ postremission พบว่า 49% ของผู้ป่วยที่รักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกสามารถเป็นผู้ป่วยที่มีชีวิตอยู่ได้ยาวนานโดยปราศจากโรค^(33,34) ในขณะที่เพียง 18-27% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสามารถอยู่ในภาวะปลอดโรคได้นานดังกล่าว. อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกมักเป็นผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี และอาจเป็นผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคดีอยู่แล้ว สำหรับผู้ป่วยที่โรคดื้อต่อยาเคมีบำบัดหรือผู้ป่วยที่มีโรคกลับหลังการรักษา การปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นวิธีการรักษาเดียวที่จะทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคนี้ได้.

ผู้ป่วย ANLL ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการต่างๆ ข้างต้น จะเกิดภาวะ marrow aplasia เป็นระยะเวลา 2-3 สัปดาห์ หลังการรักษา. การรักษาแบบประคับประคองที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วยในระยะดังกล่าว จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งที่จะทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ได้ ปัญหาสำคัญ 2 ประการที่เกิดขึ้นซึ่งแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยจำเป็นต้องมีความเข้าใจ และรู้ถึงวิธีการแก้ปัญหาอย่างดี คือภาวะการติดเชื้อ และภาวะเลือดออกดังกล่าวต่อไป.

1. ภาวะติดเชื้อ

ผู้ป่วย ANLL ที่มีภาวะ granulocytopenia มีโอกาสเกิดภาวะติดเชื้อได้ง่าย อุบัติการณ์เกิดภาวะติดเชื้อขึ้นโดยตรงกับความรุนแรง และระยะเวลาของ granulocytopenia.⁽³⁵⁾ สาเหตุของการติดเชื้อส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียทรงแท่งแกรมลบ⁽³⁶⁾ อวัยวะหรือตำแหน่งของร่างกายที่มักเป็นต้นเหตุของการติดเชื้อในผู้ป่วย ได้แก่ ช่องปาก, บริเวณก้น, อวัยวะเพศ, ผิวหนัง และ ปอดบ่อยครั้งที่ผู้ป่วยเหล่านี้ตรวจไม่พบอาการแสดงทางคลินิกของการอักเสบชัดเจน เนื่องจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ.⁽³⁷⁾

ผู้ป่วย ANLL ทุกรายที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 500/ลบมม ร่วมกับมีไข้มากกว่า 38.5°C ควรได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ หลังจากได้ทำการตรวจด้วยการเพาะเชื้อ⁽³⁸⁾ ได้มีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่เสียชีวิตมักเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะช้าเกินไป หลังจากที่มีภาวะดังกล่าว ชนิดของยาที่เลือกใช้ได้แก่ Antipseudomonal penicillin ร่วมกับ Aminoglycoside⁽³⁹⁾ ควรให้ยาปฏิชีวนะดังกล่าวไปจนกระทั่ง จำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นมากกว่า 1,000 ตัว/ลบมม ร่วมกับไข้ลงเป็นเวลา 48-72 ชั่วโมง⁽⁴⁰⁾

ในผู้ป่วยที่ใช้ไม่ลดลง หลังจากได้รับยาปฏิชีวนะดังกล่าวเป็นเวลา 5-7 วัน ร่วมกับยังคงมีภาวะ granulocytopenia อยู่ ควรได้รับการรักษาด้วยยา Amphotericin B ในขนาด 0.5 มก/กก/วัน เนื่องจากพบมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อราในผู้ป่วยดังกล่าวในอัตราสูง.⁽⁴¹⁾ รวมทั้งความสามารถที่จะให้การวินิจฉัยภาวะติดเชื้อรา ยังกระทำได้ลำบาก ทั้งจากอาการแสดงทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ. ชนิดของเชื้อราที่พบเป็นสาเหตุสำคัญคือ *Candida* และ *Aspergillus*.⁽⁴²⁾ อาการแสดงทางคลินิกที่สำคัญของภาวะ systemic candidiasis คือ white patch ในช่องปากหรือหลอดอาหาร, อาการแสดงของการติดเชื้อที่ปอดแบบกระจายมาจากกระแสเลือด หรือ อาการตุ่มเจ็บตามผิวหนัง หรือ ภาวะตับอักเสบ. ส่วนเชื้อ *Aspergillus* เข้าสู่ร่างกายจากทางเดินหายใจ อาการแสดงที่สำคัญจึงได้แก่อาการปอดติดเชื้อ และอาการ sinusitis.

ผู้ป่วยทุกรายที่มี granulocytopenia ควรได้รับการป้องกันการป้องกันมิให้เกิดภาวะติดเชื้อ ผู้ป่วยควรได้รับการดูแลรักษาในห้องเดี่ยว ผู้เข้าตรวจผู้ป่วยควรสวม mask และล้างมือก่อนทุกครั้งที่จะสัมผัสผู้ป่วย⁽⁴³⁾ ควรหลีกเลี่ยงอาหารชนิดผักสด หรือผลไม้⁽⁴⁴⁾. มีรายงานการศึกษาพบว่า การให้ prophylactic antibiotics ด้วยยา trimethoprim - sulphamethoxazole⁽⁴⁵⁾ หรือยา norfloxacin⁽⁴⁶⁾ สามารถลดอุบัติการณ์การติดเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ. อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์การติดเชื้อแกรมบวกไม่ลดลง และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trimethoprim - sulphamethoxazole มักมีภาวะเม็ดเลือดต่ำนานกว่ากลุ่มอื่นๆ

สำหรับการติดเชื้อไวรัส หรือ เชื้อ pneumocystis carinii ไม่เป็นปัญหาสำคัญสำหรับผู้ป่วย ANLL

2. ภาวะเลือดออก

ผู้ป่วย ANLL ที่อยู่ในระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ควรได้รับการรักษาด้วยการให้เกร็ดเลือดแบบป้องกัน เพื่อให้ระดับเกร็ดเลือดในเลือดมากกว่า 20,000

ตัวต่อลบมม⁽⁴⁷⁾. โดยใช้เกร็ดเลือดจาก random donor แต่ถ้าผู้ป่วยสร้างแอนติบอดีต่อเกร็ดเลือด ควรพิจารณาให้เกร็ดเลือดชนิด HLA-matched.⁽⁴⁸⁾

สรุป

จากความก้าวหน้าในการรักษาผู้ป่วยโรค acute nonlymphocytic leukemic ทำให้ผู้ป่วยรายหนึ่ง มีโอกาสหายขาดจากโรคได้มากขึ้น ยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นมาตรฐานในระยะ induction of remission ได้แก่ Cytarabine 100-200 มก/ม²/วัน เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับ daunorubicin 30-70 มก/ม² เป็นเวลา 3 วัน. 60-80% ของผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ภาวะปลอดโรคหลังการรักษา หลังจากเข้าสู่ภาวะปลอดโรคผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาต่อไปเพื่อป้องกันภาวะโรคกลับจากรายงานต่างๆ เชื่อว่า ลักษณะการรักษาแบบ maintenance therapy ที่ให้เป็นระยะเวลานานไม่สามารถทำให้ผลการรักษาดีขึ้น. Ara-C ในขนาดสูง 3 กรัม/ม² เป็นยาที่มีความสำคัญในระยะ consolidation สามารถให้อัตราผู้ป่วยที่ปลอดโรคนานสูงถึง 30-50% ปัจจุบันยังไม่ทราบบทบาทที่แน่นอนของ immunotherapy และ biological response modifier ต่อการรักษาผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยสูงอายุที่มีลักษณะการดำเนินโรคแบบ smouldering leukemia พบว่าการใช้ cytarabine ในขนาดต่ำ ได้ผลค่อนข้างดี ถึงแม้ระยะปลอดโรคจะไม่ยาวนาน การปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นการรักษาที่มีบทบาทสำคัญที่จะทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรค โดยเฉพาะผู้ป่วยอายุน้อย การรักษาทั้งหมดดังกล่าว การรักษาที่มีบทบาทสำคัญที่จะทำให้ผู้ป่วยทั้งหมดดังกล่าวอาศัยยาเคมีบำบัดราคาแพง ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองที่มีประสิทธิภาพสูง ซึ่งยังเป็นปัญหาสำหรับการแพทย์ในบ้านเรา การวางแผนการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย จึงมีความสำคัญสำหรับแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วย ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาและมีโอกาสหายขาดจากโรคสูง อันได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุน้อย หรือมีลักษณะ chromosome ที่ตอบสนองต่อโรคดี ควรเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอย่างดีที่สุด เพื่อให้หายขาดจากโรค.

References

1. Gale RP. Advances in the treatment of acute myelogenous leukemia. N Engl J Med 1979 May 24; 300(21) : 1189-99
2. Ellison RR, Holland JF, Weil M, Jacquillat C, Boiron M, Bernard J, Sawitsky A. Arabinosyl cytosine, a useful agent in the treatment in adults. Blood 1968 Oct; 32(4) : 507-23
3. Goldman JM. Prospects for cure in leukemia. J Clin Pathol 1987 Sep; 40(9) : 985-94
4. Frei E III, Freireich EJ, Gehan G, Pinkel D,

- Holland JF, Selawry O, Haurani F. Studies of sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukemia : 6 - mercaptopurine and methotrexate : from the acute leukemia group B. *Blood* 1961; 18(4) : 431-54
5. Vogler WR, Huguley CM Jr, Rundles RW. Comparison of methotrexate with 6 - mercaptopurine-prednisolone in treatment of acute leukemia in adults. *Cancer* 1967 Aug; 20(8) : 1221-6
 6. Heyn R, Beatty EC Jr, Hammand D, Louis J, Pierce M, Murphy ML, Severo N. Vincristine in the treatment of acute leukemia in children. *Pediatrics* 1966 Jul; 38(1) : 82-91
 7. Shnider BI, Gold GL, Mall TC. Preliminary studies with cyclophosphamide. *Cancer Chemother Rep* 1960 Jul; 8 : 106-111
 8. Wang JJ, Selawry OS, Vietti TJ, Bodey GP, Sr. Prolonged infusion of arabinosyl cytosine in childhood leukemia. *Cancer* 1970 Jan; 25(1) : 1-6
 9. Southwest Oncology Group. Cytarabine for acute leukemia in adults: effects of schedule on therapeutic response. *Arch Intern Med* 1974 Feb; 1336(2) : 251-9
 10. Weil M, Glidewell DJ, Jacquillat C, Levy R, Serpick AA, Wiernik PH, Cutter J. Daunorubicin in the therapy of acute granulocytic leukemia. *Cancer Res* 1972 May; 33(5) : 921-8
 11. Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, Weinberg V, Brunner K, Obrecht JP, Preisler HD. Treatment of acute myelocytic leukemia : a study by Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1981 Dec; 58(6) : 1203-12
 12. Weinstein HJ, Mayer RJ, Rosenthal DS, Camitta BM, Coral FS, Nathom DG, Frei E. Treatment of acute myelogenous leukemia in children and adults. *N Eng J Med* 1980 Aug 28; 303(9) : 473-8
 13. Gale RP, Champlin RE, Jacobs A. Treatment of acute Leukemia, Hematology. 1986, Education Program of the American Society of Hematology. 1986 : 4-9
 14. Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper MR, Steinberg D, Dosik H, Levy R. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia : A CALGB study. *Blood* 1982 Aug; 60(2) : 454-62
 15. Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, Weinberg V, Brunner K, Obrecht JP, Preisler HD. Treatment of acute myelocytic leukemia : a study by Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1981 Dec; 58(6) : 1203-12
 16. Sauter C, Berchtold W, Fopp M, Gratwohl A, Imbach P, Maurie P, Tschopp L. Acute myelogenous leukemia : maintenance chemotherapy after early consolidation treatment does not prolong survival. *Lancet* 1984 Feb 18; 1(8373) : 379-87
 17. Mayer RJ, Schiffer CA, Peterson BA, Budman DR, Silver RT, Rai KR, Cornwell GG. Intensive postremission therapy in adults with acute nonlymphocytic leukemia using various dose schedules of ara-C: a progress report from CALGB. *Cancer and Leukemia Group B. Semin Oncol* 1987 Jun; 14(2 Suppl 1) : 25-31
 18. Gale RP, Foon KA. Acute myeloid leukemia : recent advances in therapy. *Clin Hematol* 1986 Aug; 15(3) : 781-810
 19. Wormsley AM, Galton DAG. Acute myeloid leukemia, is "consolidation" therapy necessary? *Br J Hematol* 1984 Mar; 56(3) : 820-2
 20. Buchner T, Urbanitz D, Hiddeman W, Ruhl H, Ludwig WD, Fischer J, Aul HC. Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML) : two multicenter studies of the German AML Co-operative Group. *J Clin Oncol* 1985 Dec; 3(12) : 1583-9
 21. Vaughan WP, Karp JE, Burke PJ. Two-cycle timed-sequential chemotherapy for adult acute nonlymphocytic Leukemia. *Blood* 1984 Nov; 64(5) : 975-80
 22. Preisler HD, Early RA, Kirshner J, Brecher M, Freeman Ruatum Y, Azarnia N. Intensive remission consolidation therapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1987 May; 5(5) : 722-31
 23. Tallman MS, Appelbaum FR, Amos D, Goldberg RS, Livingston RB, Mortimer J, Weiden PL. Evaluation of intensive postremission chemotherapy for adults with acute nonlymphocytic leukemia using high doses Cytosine arabinoside with L- asparaginase and Amsacrine with Etoposide. *J Clin Oncol* 1987 Jun; 5(6) : 918-26
 24. Creutzig U, Ritter J, Rischm H, Langerman HJ, Henze G, Kabisch H, Jurgens H. Improved treatment results in childhood acute myelogenous leukemia : a report of the German Co-operative study AML— BFM-78. *Blood* 1985 Feb; 65(2) : 298-304
 25. Champlin RE, Jacobs A, Gale RP, Ho W, Selch M, denarrky C, Feig SA. High doses cytarabine in consolidation chemotherapy or with bone marrow transplantation for patients with leukemia :

- prelimary results. *Semin Oncol* 1985 Jun; 12 (2 Suppl 3) : 190-5
26. Appelbaum FR, Dahlberg S, Thomas ED, Buckner CD, Cheever MA, Clift RA, Crowley J. Bone marrow transplantation or chemotherapy after remission induction for adults with acute non-lymphoblastic leukemia : a prospective comparison. *Ann Intern Med* 1984 Nov; 101(5) : 581-8
 27. Collins SJ, Ruscetti Hi FW, Gallagher RE, Gallo RC. Terminal defferentiation of human promyelocytic leukemia cell induced by dimethyl sulfoxide and other polar compounds. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 May; 75(5) : 2458-62
 28. Castaigne S, Daniel MT, Tilley H, Herait P, Degos L. Does treatment with ARA-C in low dosage cause differentiation of leukemic cells. *Blood* 1983 Jul; 62(1) : 85-6
 29. Leyden M, Manohalan A, Boyd A, Cheng ZM, Sullivan J. Low does cytosine arabinoside : partial remission of acute myeloid leukemia without evidence of differentiation induction. *Br J Hematol* 1984 Jun; 57(2) : 301-7
 30. Foon KA, Smalley Rn, Riggs CW, Gale RP. The role of immunotherapy in acute myelogenous leukemia. *Arch Intern Med* 1983 Sep; 143(9) : 1726-31
 31. Roth MS, Room KA, Alpha interferon in the treatment of hematologic malignancies. *Am J Med* 1986 Nov; 81(5) : 871-82
 32. Ball ED, Bernier GM, Cornwell GG 3d, McIntyre OR, O'Donnell JF, Fanger MW. Monoclonal antibodies to myeloid differentiation antigens : in vivo studies fo 3 patients with acute myelogenous leukemia. *Blood* 1983 Dec; 62(6) : 1203-10
 33. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, etal. The treatment of acute nonlymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2 : 243-58
 34. Deeg HJ, Sullivan KM, Buckner CD, etal. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission : Toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single does or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1986; 1 : 151-7
 35. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966 Feb; 64(2) : 328-40
 36. Joshi JH, Schimpff SC. Infection in the compromised host. In : Mandell GL, Douglas Bennette JE, eds. *Practice of Infectious Diseases*. New York : Wiley Medical Publication, 1985. 1644-8
 37. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocutopenuc patients. *Arch Intern Med* 1975 May; 135(5) : 715-19
 38. Bodey GP. Infection in cancer patients. A continuing association. *Am J Med* 1986 Jul 28; 81(1A) : 11-26
 39. Young LS. Empirical antimicrobial therapy in the neutropenic host. *N Engl J Med* 1986 Aug 28; 315(9) : 580-81
 40. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG, Levine AS, Deisseroth AB, glaubiger DL. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979 Aug; 67(2) : 194-200
 41. Stein RS, Kayser J, Flexner JM. Clinical value of empirical amphotericin B in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1982 Dec; 50(11) : 2247-51
 42. Hawkins C, Armstrong D. Fungal infections in the immunocompromised host. *Clin Hematol* 1984 Oct; 13(3) : 599-630
 43. Ho WG, Winston DJ. Infection and transfusion therapy in acute leukemia. *Clin Hematol* 1986 Aug; 15(3) : 873-904
 44. Remington JS, Schimpff SC. Please don't eat the salads. *N Engl Med* 1981 Feb 12; 304(7) : 433-5
 45. Gualtieri RJ, Donowitz GR, Kaiser DL, Hess CE, Sande MA. Double-blind randomized study of prophylactic trimethoprim sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies. *Am J Med* 1983 Jun; 74(6) : 934-40
 46. Winston DJ, Ho WG, Nakao SL, Gale RP, Champlin RE. Norfloxacin versus vancomycin / polymyxin for pervention of infections in granulocytopenic patients. *Am J Med* 1986 May; 80(5) : 884-90
 47. Gaydos LA, Freireich EF, Mantel N. The quantitative relationship between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* 1965 May; 266(18) : 905-9
 48. Yankee RA, Graff KS, Dowling R, Henderson ES. Selection of unrelated compatible platelet donors by lymphocyte HLA - matching. *N Engl J Med* 1973 Apr 12; 288(15) : 760-4