

## บทความพิเศษ

# โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในทารก

พชรพรรณ สุรพลชัย

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในทารก (infantile leukemia) คือ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย อุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 2-4<sup>1</sup> การสำรวจในประเทศสหรัฐอเมริกาจาก SEER incidence ระหว่างปี ค.ศ. 2011-2015 พบร้อยละ 4.7<sup>2</sup> สำหรับประเทศไทยจากรายงานการศึกษาโดย Thai Pediatric Oncology Group (ThaiPOG) ระหว่างปี ค.ศ. 2003-2005 พบร้อยละ 5.8<sup>3</sup> ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก โดย infantile leukemia นี้พบได้ทั้งที่เป็น lymphoid และ myeloid subtypes ซึ่งพบประมาณร้อยละ 2.5-5 ใน acute lymphoblastic leukemia (ALL) และร้อยละ 6-14 ใน acute myeloid leukemia (AML)<sup>3,4</sup> ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน โรคนี้นับเป็นโรคที่กุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคมะเร็งและนักวิจัยทั่วโลกยังให้ความสนใจในการค้นคว้าวิจัยเพื่อศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากมีอาการนำทางคลินิกและการตอบสนองต่อการรักษาที่หลากหลาย ซึ่งอาจมีความเชื่อมโยงกับความแตกต่างของความผิดปกติทางพันธุกรรม ความอ่อนแอของทารกต่อโรค และผลข้างเคียงจากการรักษา และเซลล์เป้าหมายของมะเร็งตัวอย่างเช่น mixed lineage leukemia (*MLL*) gene rearrangements เกิดขึ้นได้ทั้งใน infantile ALL และ AML แต่พบว่าเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเฉพาะใน infantile ALL<sup>4</sup> เป็นต้น

จากการที่โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในทารกนี้มีลักษณะทางชีววิทยา ระดับโมเลกุลที่เป็นเอกลักษณ์และมีการตอบสนองที่ไม่ดีต่อการให้ยาเคมีบำบัดตามมาตรฐานส่งผลให้มีอัตรา event-free survival (EFS) ไม่ค่อยดีนักเมื่อเทียบกับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็กโต จึงมีการศึกษาวิจัยโดยกลุ่มความร่วมมือระหว่างประเทศที่สำคัญเพื่อศึกษาหาแนวทางในการรักษาโรคนี้นี้ด้วยวิธีการรักษาแบบใหม่ๆ ทั้งการปรับสูตรยาเคมีบำบัด การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) และกลยุทธ์การรักษาแบบใหม่ซึ่งรวมถึงการยับยั้ง fms like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) การปรับโปรแกรมสายพันธุ์ที่ไม่ถูกต้องบทความนี้เน้นถึงลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัย และแนวทางการรักษาที่สำคัญของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในทารกที่มีการศึกษาเพิ่มเติมล่าสุด

## พยาธิกำเนิดของ infantile leukemia

ทารกที่เป็น infantile leukemia บางรายพบว่ามี balanced chromosomal translocations ที่เรียกว่า rearrangement ของยีน *MLL* (ยีน mixed-lineage leukemia 1; *MLL1* หรือเรียกอีกชื่อว่ายีน lysine (K)-specific methyltransferase 2A; *KMT2A*) บนโครโมโซม 11q23 ซึ่งเป็น transcription factor ที่สำคัญใน hematopoiesis และเกี่ยวข้องกับกำเนิด leukemogenesis โดยใน infantile ALL พบได้มากถึงร้อยละ 70-80<sup>5,6</sup> ต่างจากใน childhood ALL ที่พบเพียงร้อยละ 5 ส่วนใน infantile AML พบ *MLL* gene rearrangements ประมาณร้อยละ 35-50 ซึ่งมากกว่าที่พบใน childhood AML ที่พบน้อยกว่า (ร้อยละ 15-20)<sup>7</sup> อุบัติการณ์ของ *MLL* gene rearrangements พบได้บ่อยกว่าในทารกที่อายุน้อยกว่า 6 เดือนและพบน้อยลงในทารกอายุ 6 เดือนถึง 1 ปี แต่ยังคงพบได้บ่อยกว่าในเด็กโต<sup>6</sup> มีรายงานการค้นพบคู่จำเพาะของยีน (partner gene) จำนวนมากกว่า 80 คู่ ที่สร้าง rearrangement กับยีน *MLL* (มีการเชื่อมกันของ N-terminus ของยีน *MLL* กับ C-terminus ของ partner gene) ชนิดของ *MLL* gene rearrangements ที่พบมากที่สุด ใน infantile ALL คือ *MLL-AF4* หรือเรียกอีกชื่อว่า *KMT2A-AFF1* [t(4;11)(q21;q23)] ที่เกิด rearrangement ระหว่างยีน *MLL* (11q23) กับยีน *AF4* (4q21) พบรองลงมา คือ *MLL-ENL* [t(11;19)(q23;p13.3)] ส่วนใน infantile AML พบ partner gene อื่นๆ ที่เกิด rearrangement กับยีน *MLL* ได้หลากหลายกว่าซึ่งที่พบบ่อย 2 อันดับแรก คือ *AF9* (9p22); *MLL-AF9* [t(9;11)(p23;q23)] และ *AF10* (10p12); *MLL-AF10* [t(10;11)(p12;q23)]<sup>8</sup> อย่างไรก็ตาม *MLL* breakage เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอที่จะกระตุ้นให้เกิด infantile leukemia ซึ่งอาจจะต้องมี genetic mutation หรือ epigenetic alteration อื่นๆ ในการเกิดเป็น overt leukemia

พยาธิกำเนิดของ infantile leukemia อาจเกี่ยวข้องกับ prenatal origin ดังเช่นที่พบ concordant leukemia ในทารกที่เป็น monozygotic twins<sup>9</sup> และ maternal exposure ต่อสารที่มีผลต่อ DNA damage โดยเฉพาะ pesticides<sup>10</sup> หรือสาร bioflavonoids<sup>11</sup> ที่อาจมีผลกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติของยีน *MLL* คล้ายกับการได้รับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง topoisomerase II

หรืออาจก่อให้เกิด oxidative stress อย่างรุนแรง ส่งผลให้เกิด misrepaired DNA cleavage และ chromosomal aberrations ซึ่งมีการกล่าวถึงและมีรายงานการศึกษาออกมาเป็นระยะ อีกทั้งยังมี systematic review และ meta-analysis ว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง childhood leukemia กับการสัมผัส pesticides ในครัวเรือนในช่วงระยะอันตราย (ในมารดาทั้งก่อนและขณะตั้งครรภ์ ในเด็กเล็กและทารก)<sup>12</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่ชัดเจนเนื่องจากข้อจำกัดเรื่องอุบัติการณ์ของ infantile leukemia ที่พบได้ไม่บ่อย ทั้งนี้ยังต้องการการศึกษาวิจัยในรายละเอียดเพิ่มเติมเกี่ยวกับชนิดและขนาดของ pesticides, benzene metabolites หรือ bioflavonoids exposure ที่จำเพาะรวมทั้งการศึกษาในเชิง scientific/mechanistic ต่อไปในอนาคต

### ลักษณะทางคลินิกของ infantile leukemia

เมื่อเปรียบเทียบกับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในเด็ก ทารกที่เป็น infantile leukemia มักจะมีแนวโน้มที่มีการดำเนินโรครุนแรงกว่า ได้แก่ initial white blood cell count ที่สูง ตับและม้ามโตมาก CNS involvement และ leukemia cutis หรือ extramedullary involvement อื่น ๆ<sup>13,14</sup> นอกจากนี้ ทารกที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด lymphoid มีโอกาสที่โรคกลับเป็นซ้ำสูงกว่าและเกิด treatment-related toxicity มากกว่าโดยเฉพาะจากการติดเชื้อ<sup>5,6</sup>

ทารกที่เป็น infantile ALL มักพบ blasts ที่เป็น B-lineage ส่วนทารก infantile AML ส่วนใหญ่พบเป็น M4 (acute myelomonocytic leukemia), M5 (acute monoblastic leukemia) และ M7 (acute megakaryoblastic leukemia) FAB subtype<sup>13,14</sup> ทารกที่เป็น infantile ALL ที่มี *MLL* gene rearrangements มักจะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวที่สูง มี CNS involvement ได้บ่อย อีกทั้งยังมี blasts ที่มี CD19 positive, CD10 negative (immature precursor B-lineage) หรืออาจมี co-expression ของ myeloid markers (CD15, CD65s positive) และมี *FLT3* expression ในระดับที่สูง หรือมี *FLT3* mutation ได้บ่อย ต่างจากทารกที่มี germline *MLL* gene ซึ่งมักจะมี blasts ที่มี CD10 positive และมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า<sup>5,6</sup> ส่วนทารกที่เป็น infantile AML ที่มี *MLL* gene rearrangements มักจะเป็น M4/M5 FAB subtype มี hyperleukocytosis และเป็นในทารกอายุน้อยกว่า<sup>14</sup>

### การรักษาสำหรับ infantile leukemia

การรักษาทารกที่เป็น infantile AML ใช้สูตรการรักษาที่ไม่แตกต่างจากที่ใช้ใน childhood AML ในขณะที่การรักษา infantile ALL มีการพัฒนาสูตรยามาตลอดตั้งแต่ช่วงคริสต์ศตวรรษที่ 1980s

เป้าหมายเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีพและลด treatment related toxicity ได้แก่ การศึกษา P9407 (cohort 3) (ค.ศ. 2001-2006) โดย Children's Oncology Group (COG) ให้ข้อสรุปว่า การรับสูตรการรักษาเพื่อลด toxicity อาจเพิ่มอัตราการกลับเป็นซ้ำ<sup>15</sup> แต่จากการปรับสูตรการรักษาต่อเนื่องมาพร้อมกับการดูแล supportive care ทำให้ได้ผลการรักษาที่ดีโดยไม่มีผลต่อ remission rate<sup>16</sup> ในขณะที่การศึกษา MLL 96 และ MLL 98 (ค.ศ. 1995-2001) จากประเทศญี่ปุ่น โดย Japan Infant Leukemia Study Group (JILSG) พบว่าทารกที่มี germline *MLL* มีการตอบสนองที่ดีต่อการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว (5-year EFS และ OS ร้อยละ 95.5)<sup>17</sup> แสดงถึงประโยชน์ในการใช้ *MLL* status ในการแบ่ง risk group นอกจากนี้การศึกษา interfant-99 (ค.ศ. 1999-2005) ให้ผลการรักษาที่สนับสนุนว่าการใช้ hybrid protocol ที่มีการใช้ยารักษา AML เข้ามาร่วมด้วย เช่น high-dose Ara-C ให้ผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้น และ ผล MRD ตามหลัง induction และ consolidation มีผลต่อการพยากรณ์โรค<sup>6</sup>

### การรักษาในปัจจุบันสำหรับ infantile ALL

ปัจจุบันมีแนวทางการรักษาสำหรับ infantile ALL ที่เกิดจากการรวมกลุ่มระหว่างสถาบันเพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิก (collaborative clinical trial) อยู่ 3 แนวทางใหญ่ ได้แก่ การศึกษาวิจัยทางคลินิกของ COG, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) และ Interfant Study Group

1. การรักษาสำหรับทารก infantile ALL ที่มี *MLL* gene rearrangements

1.1 การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสำหรับทารก infantile ALL ที่มี *MLL* gene rearrangements

ทารกมักได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดที่แรงขึ้นและใช้ยาที่ไม่ได้ใช้ร่วมกับการรักษาด้วย frontline สำหรับ childhood ALL อย่างไรก็ตามแม้จะปรับสูตรยาด้วยวิธีเหล่านี้ อัตรา EFS ยังคงไม่ค่อยดี

- Interfant ใช้ cytarabine-intensive chemotherapy regimen ซึ่งมีการเพิ่มขึ้นของ cytarabine ทั้งในขนาดต่ำและสูงในช่วง 2-3 เดือนแรกของการรักษาทำให้ทารกมีอัตรา EFS ที่ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 37 สำหรับทารกที่มี *MLL* gene rearrangements<sup>6</sup>

- COG ให้ความสำคัญกับการรักษาด้วยยาที่หลากหลายอย่างรวมทั้งยา methotrexate ขนาดสูงยา cyclophosphamide และ etoposide ส่งผลให้อัตรา EFS ที่ 5 ปีลดลงเหลือเพียงร้อยละ 34 สำหรับทารกที่มี *MLL* gene rearrangements<sup>5</sup>

- การศึกษา COG P9407 (NCT00002756) ทารกที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดที่แรงขึ้น (46 สัปดาห์) อัตรา EFS ที่ 5 ปีสำหรับทารกที่มี *MLL* gene rearrangements เป็นร้อยละ 36<sup>18</sup>

1.2 การรักษาด้วย HSCT สำหรับทารก infantile ALL ที่มี *MLL* gene rearrangements

- การศึกษาโดย Interfant ก็ไม่พบความแตกต่างของ EFS ในทารกที่มีความเสี่ยงสูงที่มี *MLL* gene rearrangements ที่ได้รับการรักษาด้วย HSCT ใน first CR หรือเคมีบำบัด Interfant-99 เพียงอย่างเดียว<sup>6</sup> แต่สำหรับทารกอายุน้อยกว่า 6 เดือนที่มี *MLL* gene rearrangements ร่วมกับการที่มีเม็ดเลือดขาวสูงมากกว่า  $300 \times 10^9/L$  หรือไม่ตอบสนองต่อยา prednisolone ระยะแรก การทำ HSCT จะช่วยลดการกำเริบของโรคหรือการเสียชีวิตถึงร้อยละ 64 เมื่อเทียบกับ chemotherapy เพียงอย่างเดียว<sup>19</sup>

- ในรายงานของ COG ที่รักษาด้วย CCG หรือ POG infant protocols ระหว่างปี ค.ศ. 1996-2000 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทารกที่ได้รับ HSCT หลังจาก first CR แรก และทารกที่ได้รับเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว<sup>18</sup>

- การศึกษาในประเทศญี่ปุ่นระหว่างปี ค.ศ. 1998-2002 โดย Kosaka Y และคณะ<sup>20</sup> รายงานว่าทารกที่ได้รับการรักษาด้วย HSCT ในระยะ 3-5 เดือนหลังการวินิจฉัย พบว่ามีอัตรา EFS ที่ 3 ปีอยู่ที่ร้อยละ 44 โดย early relapse เป็น adverse event ที่พบบ่อยที่สุด

- Kato M และคณะ<sup>21</sup> ได้รวบรวมผลการรักษา infantile ALL จากทั้งประเทศญี่ปุ่นระหว่างปี ค.ศ. 2002-2007 จำนวน 132 รายที่มี *MLL* gene rearrangements ที่ได้รับ HSCT โดยร้อยละ 89 ได้รับ myeloablative conditioning regimen ได้แก่ Bu-based conditioning regimen หรือ TBI-based regimen พบว่าให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน โดยมีอัตรา EFS ที่ 5 ปี ร้อยละ 53.9 และอัตรา non-relapse mortality ที่ 5 ปี ร้อยละ 12

- สำหรับทารก Infantile ALL ที่ได้รับ HSCT ใน first CR ให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกันระหว่างสูตรยาที่ใช้และไม่ใช้ TBI<sup>18,21</sup>

2. การรักษาสำหรับทารก infantile ALL ที่ไม่มี *MLL* gene rearrangements

- การศึกษา Interfant-99 พบว่าทารกที่ไม่มี *MLL* gene rearrangements ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย cytarabine-intensive regimen (อัตรา EFS ที่ 4 ปี เท่ากับร้อยละ 74)<sup>6</sup>

- ในการศึกษา COG P9407 (NCT00002756) ซึ่งทารกจะได้รับการรักษาด้วยสูตรยาเคมีบำบัดที่แรงขึ้น อัตรา EFS ที่ 5 ปีสำหรับทารกที่ไม่มี *MLL* gene rearrangements คิดเป็นร้อยละ 70<sup>18</sup>

- การศึกษาในประเทศญี่ปุ่น พบว่าทารกที่ไม่มี *MLL* gene rearrangements ได้รับผลดีจากการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดเท่านั้น อัตรา EFS ที่ 5 ปีสูงถึงร้อยละ 95.5 อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่จำนวนประชากรในกลุ่มนี้มีเพียง 22 ราย และเป็นทารกเพศชายถึงร้อยละ 90<sup>17</sup>

### การรักษาแนวใหม่ และ clinical trial ต่างๆ ที่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาวินิจฉัยสำหรับ infantile ALL

- การใช้ *FLT3* inhibitor ใน infantile leukemia ได้แก่ midostaurin (PKC412) (NCT00866281) ที่นำมาใช้ใน relapsed/refractory *FLT3*-mutated AML และ *MLL*-rearranged ALL (ซึ่งมี overexpresses wild-type *FLT3*) ที่อายุ 3 เดือนถึง 18 ปี พบว่ามีข้อจำกัดในการแปลผลการศึกษาเนื่องจากประชากรศึกษาน้อย แต่ก็พบว่าผู้ป่วย 5 ใน 15 รายที่เป็น AML และ 3 ใน 13 รายที่เป็น *MLL*-rearranged ALL มีการตอบสนองต่อ midostaurin monotherapy ด้วยอัตรา OS ร้อยละ 3.7 (AML) และ 1.4 เดือน (ALL)<sup>22</sup> และ lestaurtinib (CEP-701) ซึ่งเป็นยาให้ผลดีในการศึกษาระดับ preclinical แต่ที่ COG นำมาศึกษาใน phase III trial AALL0631 (NCT00557193) สำหรับ wild-type *FLT3*-overexpressing *MLL*-rearranged ALL กลับให้ผลที่ไม่แตกต่างจากการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว ทั้งๆ ที่มีการตรวจยืนยันว่ามีผลยับยั้ง *FLT3* (PIA assays)<sup>23</sup> ซึ่งยังอยู่ระหว่างการศึกษาวินิจฉัยต่อเนื่องในการเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียวและการให้ lestaurtinib ควบคู่ไปด้วย

- การศึกษา NCT00357565 (ค.ศ. 2005-2018)<sup>24</sup> เป็น phase II trial ที่ศึกษาการให้ยาเคมีบำบัด (busulfan, fludarabine, melphalan) แล้วตามด้วย umbilical cord blood transplant สำหรับ infants ที่เป็น high-risk acute leukemia (รวมถึงมี *MLL* gene rearrangements) หรือ myelodysplastic syndromes (ยังอยู่ระหว่างการศึกษาวินิจฉัย)

- การศึกษาของ St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH) (NCT02553460) (ค.ศ. 2016-2020)<sup>25</sup> ที่มีการใช้ยา bortezomib และ vorinostat ร่วมกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอื่น ๆ (IT MHA, dexamethasone, vorinostat, bortezomib, PEG-asparaginase, mitoxantrone, cyclophosphamide, cytarabine, 6-mercaptopurine สำหรับทารก infantile ALL

ที่มี *MLL* gene rearrangements (Total Therapy for Infants with ALL I) (ยังอยู่ระหว่างการศึกษาระดับวิจัย) ส่วนอีกการศึกษาโดย SJCRH (NCT02419755)<sup>26</sup> ที่มีการใช้ยา bortezomib และ vorinostat สำหรับ *MLL* rearranged leukemia ชนิดอื่น ๆ ได้ยุติการศึกษาไปแล้ว โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนครบตามสูตรยาเพียง 5 ใน 12 ราย ที่เหลือ 7 ราย พบว่าเสียชีวิต 4 ราย โรคกลับเป็นซ้ำ 1 ราย และไม่สามารถเข้าร่วมหรือขอถอนตัวจากการศึกษาอีก 2 ราย

- การศึกษา AALL15P1 (NCT02828358) (ค.ศ. 2017-2019)<sup>27</sup> ซึ่งเป็น pilot study โดย COG เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ที่จะเพิ่มการใช้ยา azacitidine (ซึ่งเป็น DNA demethylating agent) เข้าไปในสูตรยาของ Interfant ในระยะ postinduction สำหรับทารก infantile ALL ที่มี *MLL* gene rearrangements (ยังอยู่ระหว่างการศึกษาระดับวิจัย)

### การรักษาสำหรับ infantile ALL โดย ThaiPOG

อ้างอิงจากแนวทางการรักษาของ COG AALL0631 (ค.ศ. 2007 ถึงปัจจุบัน)<sup>16</sup> โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 risk group แต่มีแนวทางการรักษา 2 ทาง แยกระหว่าง low risk และ intermediate/high risk ซึ่งเป็นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและแนะนำให้รักษาด้วย HSCT ในผู้ป่วยทุกรายที่มี match related donor

Risk group of infantile leukemia	Characteristics
Low risk	Age at diagnosis < 1 year old and no <i>MLL</i> gene rearrangement
Intermediate risk	Age at diagnosis ≥ 90 days but < 1 year old, with <i>MLL</i> gene rearrangement
High risk	Age at diagnosis < 90 days with <i>MLL</i> gene rearrangement

### การพยากรณ์โรค

Infantile ALL มีการพยากรณ์โรคและผลการรักษาที่ด้อยกว่า childhood ALL อย่างชัดเจน ส่วน infantile AML มีการพยากรณ์โรคที่ไม่แตกต่างจาก childhood AML อีกทั้ง อายุเพศ ระดับเม็ดเลือดขาว หรือแม้แต่ *MLL* gene rearrange-

ments ก็ยังไม่เกี่ยวข้องกับการทำนายโรคที่ชัดเจน<sup>32</sup> จากการศึกษา Interfant-99 ซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ในอดีตที่รวบรวมทารก 482 รายที่เป็น infantile ALL พบว่ามีอัตรา EFS ที่ 4 ปีเท่ากับร้อยละ 47<sup>6</sup> ทารกที่เป็น infantile ALL มีความเสี่ยงที่ค่อนข้างสูงต่อการเกิด treatment failure โดยเฉพาะทารกที่มีลักษณะทางคลินิกดังต่อไปนี้

1. ทารกอายุน้อยกว่า 6 เดือน<sup>5,6</sup> และการพยากรณ์โรคแย่งลงไปที่อีกถ้าทารกอายุต่ำกว่า 90 วัน ซึ่งมีรายงานว่าอัตรา EFS ที่ 5 ปีอยู่ที่ประมาณร้อยละ 20<sup>18</sup>
2. ทารกที่มีเม็ดเลือดขาวเม็ดเลือดขาวสูงมาก (> 200-300 x10<sup>9</sup>/L)<sup>(6)</sup>
3. เด็กทารกที่ไม่ตอบสนองต่อยา prednisolone ที่ให้ในระยะ prophase (≥ 1 x10<sup>9</sup>/L ในเลือดที่ day 8)<sup>6</sup> หรือยังตรวจพบ MRD ในปริมาณสูงหลังจากระยะ induction และ consolidation
4. ทารกที่มี *MLL* gene rearrangements ซึ่งพบว่ามีอัตรา EFS ที่ 5 ปี ประมาณร้อยละ 35<sup>6,19,28-31</sup>

นอกจากทารกที่เป็น infantile ALL จะมีอัตรา relapse ที่สูงกว่าในเด็กแล้วยังมี treatment-related toxicity ที่สูงด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากการติดเชื้อเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 10 ซึ่งเป็นอัตราที่สูงกว่าในเด็กทั้งหมด<sup>5,6</sup> ในการศึกษา COG AALL0631 (NCT00557193) ในระยะแรกที่ใช้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูง พบอัตราการเสียชีวิตในระยะ induction สูงถึงร้อยละ 15.4 แต่เหลือเพียงร้อยละ 1.6 เมื่อมีการปรับขนาดของยาเคมีบำบัดลงมาและทำให้อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>16</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia in infancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(7 Suppl):1070-3.
2. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/), based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.2
3. Wiangnon S, Veerakul G, Nuchprayoon I, Seksam P, Hongeng S, Krutvecho T, Stripaiboonkij N. Childhood cancer incidence and survival 2003-2005, Thailand: study from the Thai Pediatric Oncology Group. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12:2215-20.
4. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui C-H. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood*. 2000;96:24-33.

5. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, Sather H, Villaluna D, Heerema NA, et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2006;108:441-51.
6. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, Rossi DG, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomized trial. *Lancet*. 2007;370:240-50.
7. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, Grimwade DJ, Hann I, Webb DK, et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol*. 2010;28:2674-81.
8. Winters AC, Bernt KM. MLL-rearranged leukemias -an update on science and clinical approaches. *Front Pediatr*. 2017;5:4.
9. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Forda AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood*. 2003;102:2321-33.
10. Hernández AF, Menéndez P. Linking Pesticide Exposure with Pediatric Leukemia: Potential Underlying Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2016;17:461.
11. Vanhees K, de Bock L, Godschalk RW, van Schooten FJ, van Waalwijk van Doorn-Khosrovani SB. Prenatal exposure to flavonoids: implication for cancer risk. *Toxicol Sci*. 2011;120:59-67.
12. Michelle C, Turner MC, Donald T, Wigle DT, Krewski D. Residential Pesticides and Childhood Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*. 2010;118:33-41.
13. Guest EM, Stam RW. Updates in the biology and therapy for infant acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29:20-6.
14. Masetti R, Vendemini F, Zama D, Biagi C, Pession A, Locatelli F. Acute Myeloid Leukemia in Infants: Biology and Treatment. *Frontiers in Pediatrics*. 2015;3:37.
15. Salzer WL, Jones TL, Devidas M, Hilden JM, Winick N, Hunger S, et al. Modifications to induction therapy decrease risk of early death in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on Children's Oncology Group P9407. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:834-9.
16. Salzer WL, Jones TL, Devidas M, Dreyer ZE, Gore L, Winick NJ, et al. Decreased induction morbidity and mortality following modification to induction therapy in infants with acute lymphoblastic leukemia enrolled on AALL0631: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:414-8.
17. Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Morimoto A, Isoyama K, et al. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia*. 2007;21:2258-63.
18. Dreyer ZE, Hilden JM, Jones TL, Devidas M, Winick NJ, Willman CL, et al. Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: results from COG P9407 (Cohort 3). *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:419-26.
19. Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Peters C, Hann I, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood*. 2010;116:2644-50.
20. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, Wakazono Y, Isoyama K, Oda T, et al. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;104:3527-34.
21. Kato M, Hasegawa D, Koh K, Kato K, Takita J, Inagaki J, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for infant acute lymphoblastic leukaemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the paediatric acute lymphoblastic leukaemia working group of the Japan Society for Haematopoietic Cell Transplantation. *Br J Haematol*. 2015;168:564-70.
22. Zwaan CM, Söderhäll S, Brethon B, Luciani M, Rizzari C, Sternberg D, et al. A phase 1/2, open-label, dose-escalation study of midostaurin in pediatric patients (Pts) with relapsed or refractory (R/R) acute leukemia: final results of study ITCC-024 (CPKC412A2114). *Blood*. 2015;126:2564.
23. Combination chemotherapy with or without lestaurtinib in treating younger patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Retrieved August 25, 2018, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557193>
24. Hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of infant leukemia. Retrieved August 25, 2018, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00357565?term=infant+ALL&cond=infant+leukemia&rank=1>.
25. Total Therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia (ALL) I. Retrieved August 25, 2018, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02553460?term=infant+ALL&cond=infant+leukemia&rank=5>.
26. Bortezomib and vorinostat in younger patients with refractory or relapsed MLL rearranged hematologic malignancies. Retrieved August 25, 2018, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02419755?term=infant+ALL&cond=infant+leukemia&rank=13>.
27. Azacitidine and combination chemotherapy in treating infants with acute lymphoblastic leukemia and KMT2A Gene Rearrangement. Retrieved August 25, 2018, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02828358?term=infant+ALL&cond=infant+leukemia&rank=12>.

28. Chessells JM, Harrison CJ, Watson SL, Vora AJ, Richards SM. Treatment of infants with lymphoblastic leukaemia: results of the UK Infant Protocols 1987-1999. *Br J Haematol.* 2002;117:306-14.
29. Itoyama K, Eguchi M, Hibi S, Kinukawa N, Ohkawa H, Kawasaki H, et al. Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukaemia based on early assessment of MLL gene status: results of the Japan Infant Leukaemia Study (MLL96). *Br J Haematol.* 2002;118:999-1010.
30. Nagayama J, Tomizawa D, Koh K, Nagatoshi Y, Hotta N, Kishimoto T, et al. Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood.* 2006;107:4663-5.
31. Sam TN, Kersey JH, Linabery AM, Johnson KJ, Heerema NA, Hilden JM, et al. MLL gene rearrangements in infant leukemia vary with age at diagnosis and selected demographic factors: a Children's Oncology Group (COG) study. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:836-9.
32. Masetti R, Vendemini F, Zama D, Biagi C, Pession A, Locatelli F. Acute myeloid leukemia in infants: biology and treatment. *Front Pediatr.* 2015;3:37.