

Guidelines for the Diagnosis
and Management of

ADULT ACUTE LEUKEMIA 2026



แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษา

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว แบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่

ฉบับปรับปรุง ปี พ.ศ. 2569

บรรณาธิการ:

นายแพทย์อดิศักดิ์ ตันติวรวิทย์

นายแพทย์วีรภัทร โอวัฒนาพานิช

นายแพทย์วศิเทพ ลิ้มวรพิทักษ์



แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษา
มะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่

Guidelines for the Diagnosis and Management
of Adult Acute Leukemia

จัดทำโดย

คณะกรรมการมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันในผู้ใหญ่
สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

ปีที่ปรับปรุง พ.ศ. 2569

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว แบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่ ฉบับปรับปรุง ปี พ.ศ. 2569

บรรณาธิการ: นายแพทย์อดิศักดิ์ ตันติวราวิทย์
นายแพทย์วีรภัทร โอวัฒนาพานิช
นายแพทย์วศิเทพ ลิ้มวรพิทักษ์

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

อดิศักดิ์ ตันติวราวิทย์.

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่
ฉบับปรับปรุง ปี พ.ศ. 2569.-- กรุงเทพฯ : สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย, 2569.
146 หน้า.

1. มะเร็งเม็ดเลือดขาว -- การวินิจฉัย. I. วีรภัทร โอวัฒนาพานิช, ผู้แต่งร่วม.
- II. วศิเทพ ลิ้มวรพิทักษ์, ผู้แต่งร่วม. III. ชื่อเรื่อง.

616.994

ISBN (e-book) 978-616-8207-11-6

สงวนลิขสิทธิ์

เผยแพร่ พ.ศ. 2569

จัดทำโดย

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

ชั้น 10 อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่

เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 0 2716 5977

ออกแบบปก

บริษัท ปริ้นท์แอนด์มอร์ จำกัด

112/36 หมู่ที่ 6 ตำบลพันท้ายนรสิงห์ อำเภอเมืองสมุทรสาคร จังหวัดสมุทรสาคร 74000

โทร. 06 4592 6359

คำนำ

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน (acute leukemia) เป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่สำคัญในผู้ใหญ่ ประกอบไปด้วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในแบบมัยอีลอยด์ (acute myeloblastic leukemia) มะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันแบบลิมโฟบลาสต์ (acute lymphoblastic leukemia) มะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันชนิด acute promyelocytic leukemia ซึ่งทั้งสามชนิดย่อยดังกล่าวมีการวินิจฉัย การรักษาและรวมถึงการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน จากข้อมูลการลงทะเบียนของคณะกรรมการมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันซึ่งข้อมูลส่วนใหญ่มาจากผู้ป่วยในโรงพยาบาล พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันแบบมัยอีลอยด์ (acute myeloid leukemia) ในผู้ใหญ่ และมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน ชนิด acute promyelocytic leukemia ในผู้ใหญ่ในประเทศไทย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยที่ 53 ปี และ 44 ปี ตามลำดับ

การรักษาหลักนั้นประกอบไปด้วยการรักษาด้วยเคมีบำบัด การฉายแสงและการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation) จากการข้อมูลการลงทะเบียนของคณะกรรมการมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันในผู้ใหญ่ของประเทศไทย พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันแบบมัยอีลอยด์ในผู้ใหญ่ส่วนใหญ่สามารถเข้าถึงการรักษาโดยได้รับการรักษาด้วย standard induction chemotherapy ถึงร้อยละ 86 ส่วนการพยากรณ์โรคนั้นสอดคล้องกับข้อมูลของต่างประเทศที่พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน ชนิด acute promyelocytic leukemia มีผลการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันแบบมัยอีลอยด์ชนิดอื่น

การวินิจฉัยที่ถูกต้องและการเข้าถึงการรักษาที่เพิ่มมากขึ้นทำให้ผู้ป่วยโรคนี้อัตราการตอบสนองต่อโรคดีขึ้น อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นกว่าเดิมมาก ทางคณะกรรมการจึงได้จัดทำแนวทางการวินิจฉัยและการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่ เพื่อสรุปข้อมูลหลักฐานที่มีรายงานอย่างเป็นทางการและความเห็นของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญมาประมวลเป็นแนวทางเบื้องต้นในการวินิจฉัยและรักษาโรคนี้นี้ เพื่อให้เหมาะสมสอดคล้องกับสภาวะทางการแพทย์ บุคลากรและความพร้อมของระบบสาธารณสุขของประเทศไทย

อีกหนึ่งแนวทางในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่ไม่ได้เป็นมาตรฐานหรือข้อกำหนด สำหรับแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่แต่อย่างใด หากแต่เป็นแหล่งข้อมูลอีกแหล่งหนึ่งเพื่อช่วยสนับสนุนการดูแลผู้ป่วยสำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัติที่จัดทำขึ้นจึงไม่ควรนำไปใช้ตัดสินการรักษาของแพทย์ที่แตกต่างออกไปว่าถูกหรือผิดเพราะในการดูแลรักษาผู้ป่วยนั้นปัจจัยทั้งจากสภาวะพื้นฐานของผู้ป่วยและครอบครัว สภาวะแวดล้อมหรือตัวแปรอื่นที่มีผลทำให้แพทย์ทำการตัดสินใจให้การรักษาที่แตกต่างกันออกไปได้รวมถึงความพร้อมของสถาบันทางการแพทย์และบุคลากรในแต่ละที่ ซึ่งจะต้องมีการประมวลและตัดสินใจโดยแพทย์ผู้ดูแลและผู้ป่วยโดยยึดถือผลประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นหลักสำคัญที่สุด นอกจากนี้ยังมีผู้แนะนำว่า ในการนำแนวทางเวชปฏิบัติมาใช้นั้นยังต้องพิจารณาถึงความจำเป็นและสิทธิของผู้ป่วยการรักษาที่แตกต่างจากแนวทางที่แนะนำไว้ต้องมีการเขียนเหตุผลไว้อย่างชัดเจน ร่วมกับการให้ข้อมูลและสรุปผลแนวทางการให้การรักษาที่ได้ตกลงไว้กับผู้ป่วยและผู้เกี่ยวข้อง

ข้อแนะนำในแนวทางปฏิบัตินี้เป็นความคิดเห็นของคนส่วนใหญ่ในคณะกรรมการร่างแนวทางการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่ และข้อมูลการรักษาที่เป็นที่ยอมรับซึ่งได้จากบททวนวารสารทางการแพทย์ แพทย์ที่นำแนวทางนี้ไปใช้จำเป็นต้องพูดคุยปรึกษากับผู้ป่วย ตลอดจนใช้การตัดสินใจทางการแพทย์ที่เป็นอิสระในบริบทของสภาวะแวดล้อมทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละรายดังนั้นแนวทางเวชปฏิบัตินี้จึงถือเป็นเครื่องมือส่งเสริมคุณภาพในการบริการด้านสุขภาพที่เหมาะสมกับทรัพยากรและเงื่อนไขในสังคมไทย โดยหวังผลในการสร้างเสริมและแก้ไขปัญหาสุขภาพของคนไทยอย่างมีประสิทธิภาพและคุ้มค่า ข้อเสนอแนะต่างๆในแนวทางเวชปฏิบัตินี้ไม่ใช่ข้อบังคับของการปฏิบัติผู้ใช้สามารถปฏิบัติแตกต่างไปจากข้อแนะนำได้ ในกรณีที่สถานการณ์แตกต่างออกไปหรือมีเหตุผลที่สมควรโดยใช้วิจารณญาณที่เป็นที่ยอมรับในสังคม

แนวทางการรักษาดังนี้จะสำเร็จไปไม่ได้ หากไม่ได้รับความร่วมมือจากโลหิตแพทย์จากสถาบันต่างๆ ที่ได้อุทิศเวลาในการพัฒนาแนวทางการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่ฉบับนี้ คณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่า การรักษา

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่ ในประเทศไทยจะเป็นมาตรฐานเดียวกันทั่วประเทศ เพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วย

นพ.อดิศักดิ์ ตันติวรินทร์

ประธานคณะอนุกรรมการมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่
สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

การพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่

กระบวนการในการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่ เริ่มครั้งแรกในปี พ.ศ. 2557 โดยได้รับมอบหมายจากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ทางคณะกรรมการได้มีการแต่งตั้ง คณะกรรมการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่ จัดทำแล้วเสร็จ และมีการเผยแพร่ เมื่อปี 2560 เป็นต้นมา

สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติฉบับปรับปรุง ปี พ.ศ. 2569 นี้ คณะทำงานฯ ได้รับการแต่งตั้งจากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย และได้รับงบประมาณสนับสนุนจากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย เช่นเคย โดยแนวทางเวชปฏิบัติที่มีเนื้อหา เกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่ ดังนี้

1. การวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน
2. แนวทางการรักษาผู้ป่วย acute myeloid leukemia (AML)
3. แนวทางการรักษาผู้ป่วย acute promyelocytic leukemia (APL)
4. แนวทางการรักษาผู้ป่วย acute lymphoblastic leukemia (ALL)
5. แนวทางการดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน
6. แนวทางการรักษาผู้ป่วย acute myeloid leukemia (AML) และ acute promyelocytic leukemia (APL) ในผู้ใหญ่ ด้วยวิธีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT)
7. แนวทางการรักษาผู้ป่วย acute lymphoblastic leukemia (ALL) ในผู้ใหญ่ ด้วยวิธีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (HSCT)

ในการนี้ได้ระบุกลุ่มผู้ป่วยเป้าหมายที่จะนำแนวทางปฏิบัตินี้ไปใช้ คือ ผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน ชนิด acute myeloid leukemia (AML), acute promyelocytic leukemia (APL) และ acute lymphoblastic leukemia (ALL)

การดำเนินการเพื่อพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ สำหรับการดูแลรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันนั้น ทางคณะกรรมการได้ทบทวน หลักฐานวิชาการที่เป็น randomized controlled trials, retrospective analysis, systematic review, meta-analysis และ clinical trial ต่างๆ ชื่อนำจาก National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline in Oncology และ European leukemia network (ELN) Recommendations ในการรักษา โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันซึ่งเป็นฉบับภาษาอังกฤษ และนำเข้าพิจารณาในที่ประชุมคณะกรรมการร่างแนวทางการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน การจัดทำแนวทางการรักษานี้ อาศัยหลักฐานเชิงประจักษ์ (level of evidence) ที่มีในปัจจุบัน การให้ recommendation ได้มาจากความเห็นพ้องของคณะกรรมการทั้งหมด (expert consensus) ที่สอดคล้องกับนโยบายด้านสาธารณสุขของประเทศไทย จากนั้นได้นำแนวทางเวชปฏิบัตินี้ เสนอเพื่อการทำ ประชาพิจารณ์ในเว็บไซต์ของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย และที่ประชุมประชาพิจารณ์ที่จัดขึ้น และนำข้อเสนอแนะ จากการทำประชาพิจารณ์ที่ได้จากเว็บไซต์ และที่ประชุมวิชาการสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยมาพิจารณาแก้ไข ส่วนการ ขอความคิดเห็นของผู้ป่วยนั้นยังไม่ได้มีการดำเนินการ ทั้งนี้เนื่องจากยังไม่ได้มีการจัดตั้งชมรมผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบ เฉียบพลัน ซึ่งอาจมีการวางแผนดำเนินการในขั้นตอนต่อไปในอนาคต สำหรับระยะเวลาในการทบทวนแนวทางปฏิบัติทาง อนุกรรมการร่างแนวทางการรักษามีดำริที่จะทบทวนทุก 3 ปี การเผยแพร่แนวทางปฏิบัตินี้ ได้มีการนำเสนอแนวทางปฏิบัตินี้ ในที่ประชุมวิชาการทางการแพทย์ ดิพิมพ์และแจกจ่ายไปตามสถาบันต่างๆ บรรจุลงในเว็บไซต์ของสมาคมโลหิตวิทยาแห่ง ประเทศไทย สามารถค้นคว้าได้จาก www.tsh.or.th

เนื้อหา กลุ่มเป้าหมาย และ วัตถุประสงค์

ประเด็นสำคัญของแนวทางนี้จะทำการมุ่งเน้นไปที่ แนวทางการวินิจฉัย แนวทางการประเมินผู้ป่วย แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยเคมีบำบัดและการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด รวมทั้งแนวทางในการจัดการภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่อาจเกิดขึ้นได้จากโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันทั้ง 3 ชนิด ซึ่งได้แก่ ผู้ป่วย acute myeloid leukemia (AML) ผู้ป่วย acute promyelocytic leukemia (APL) ผู้ป่วย acute lymphoblastic leukemia (ALL) ในผู้ใหญ่ ประโยชน์ที่ได้รับจากแนวทางเวชปฏิบัตินี้ คือ ทำให้การวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่ เป็นมาตรฐาน และไปในทิศทางเดียวกัน ทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาโรคนี้นดีขึ้น ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรค และจากการรักษา ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

แผนกสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการใช้แนวทางดังกล่าว

- แผนกโลหิตวิทยา
- แผนกมะเร็งวิทยา
- แผนกรังสีรักษา
- แผนกพยาธิวิทยา
- แผนกอายุรกรรม
- แผนกเวชศาสตร์ครอบครัว
- แผนกเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ
- ฝ่ายการพยาบาล
- ฝ่ายนักเทคนิคการแพทย์

กลุ่มเป้าหมาย

- โลหิตแพทย์
- แพทย์โรคมะเร็ง
- รังสีแพทย์โรคมะเร็ง
- พยาธิแพทย์
- อายุรแพทย์
- พยาบาลวิชาชีพพยาบาล
- นักเทคนิคการแพทย์
- บุคลากรด้านสุขภาพรวมถึงเครือข่ายสุขภาพต่างๆ

วัตถุประสงค์ของการจัดทำแนวทาง

1. เพื่อพัฒนาแนวทางการวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในประเทศไทย
2. เพื่อพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในประเทศไทย
3. เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ สำหรับการดูแลผู้ป่วยอย่างมีระบบทั้งในด้านการวินิจฉัย การประเมินผู้ป่วย การดูแลรักษา การติดตามผลของการรักษา ตลอดจนการบริหารจัดการด้านการดูแลรักษาผู้ป่วยวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน

กลุ่มประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน ชนิด acute myeloid leukemia (AML), acute promyelocytic leukemia (APL) และ acute lymphoblastic leukemia (ALL)

คำสั่งแต่งตั้งจากสมาคม



คำสั่ง สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ที่ 11.1/2567

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการปรับปรุงแนวทางทางการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่

ด้วยสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย มีโครงการปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่ ที่ได้เคยจัดทำไว้ เมื่อปี 2560 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เป็นแหล่งข้อมูลสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างมีระบบ และสอดคล้องกับความก้าวหน้าในปัจจุบัน จึงขอแต่งตั้งผู้มีรายนามต่อไปนี้ เป็นคณะกรรมการปรับปรุงแนวทางทางการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่

1. พล.ท. รศ.นพ.วิชัย ประยูรวิวัฒน์	ตำแหน่ง	ที่ปรึกษา
2. พล.ต.หญิง ผศ.พญ.จันทร์ภา ศรีสวัสดิ์	ตำแหน่ง	ที่ปรึกษา
3. รศ.นพ.อดิศักดิ์ ดันติวิทย์	ตำแหน่ง	ประธาน
4. พ.ท.ผศ.นพ.กานติษฐ์ ประยงค์รัตน์	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
5. รศ.พญ.จันทนา ผลประเสริฐ	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
6. ผศ.พญ.จันทิญา จันทรสว่างวณะ	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
7. รศ.พญ.จักรวดี จุฬามณี	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
8. ผศ.นพ.ชินدل วานิชพงษ์พันธุ์	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
9. อ.นพ.ชัชวาล นาคะเกศ	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
10. อ.นพ.ดุสิต จิตรเอื้อกุล	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
11. อ.นพ.ธนฤต ปิยะเจริญกิจ	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
12. ผศ.นพ.ธนาวัฒน์ รัตนธรรมเมธี	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
13. อ.นพ.ปณชัย ศิลปสัมฤทธิ์	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
14. รศ.พญ.พิมพ์ใจ นิการักษ์	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
15. ผศ.นพ.พิรุฬห์ แซ่ลือ	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
16. อ.พญ.พรพิมพ์ ดันติบัณฑิต	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
17. รศ.นพ.วศิเทพ ลิ้มวรพิทักษ์	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
18. อ.นพ.สมิทธิ์ กังวานเกียรติชัย	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
19. อ.พญ.สุภาวี แสงบุญ	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
20. รศ.นพ.เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
21. อ.พญ.เอมวิภา ลือประสิทธิ์สกุล	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ
22. รศ.นพ.วีรภัทร โอวัฒนาพานิช	ตำแหน่ง	อนุกรรมการ

ทั้งนี้ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ 8 กรกฎาคม 2567

ลงชื่อ.....

(แพทย์หญิงจันทร์ภา ศรีสวัสดิ์)

นายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

คณะกรรมการจัดทำและผลประโยชน์ทับซ้อน

1. รศ.นพ.อดิศักดิ์ ตันติวราวิทย์	: ไม่มี
2. พ.ท.ผศ.นพ.กานติษฐา ประยงค์รัตน์	: ไม่มี
3. รศ.พญ.จันทนา ผลประเสริฐ	: ไม่มี
4. ผศ.พญ.จันทิญา จันทร์สว่างวานะ	: ไม่มี
5. รศ.พญ.จักราวดี จุฬามณี	: ไม่มี
6. ผศ.นพ.ชินดล วานิชพงษ์พันธุ์	: ไม่มี
7. อ.นพ.ชัชวาล นาคะเกษ	: ไม่มี
8. อ.นพ.ดุสิต จิตรเอื้อกุล	: ไม่มี
9. อ.นพ.ธนกฤต ปิยะเจริญกิจ	: ไม่มี
10. ผศ.นพ.ธนาวัฒน์ รัตนธรรมเมธี	: ไม่มี
11. อ.นพ.ปณชัย ศิลป์สัมฤทธิ์	: ไม่มี
12. รศ.พญ.พิมพ์ใจ นิภารักษ์	: ไม่มี
13. ผศ.นพ.พิรุฬห์ แซ่ลือ	: ไม่มี
14. อ.พญ.พรพิมพ์ ตันติบัณฑิต	: ไม่มี
15. รศ.นพ.วศิเทพ ลิ้มวรพิทักษ์	: ไม่มี
16. อ.นพ.สมิทธิ์ กังวานเกียรติชัย	: ไม่มี
17. อ.พญ.สุภาวี แสงบุญ	: ไม่มี
18. รศ.นพ.เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง	: ไม่มี
19. อ.พญ.เอมวิภา ลือประสิทธิ์สกุล	: ไม่มี
20. รศ.นพ.วีรภัทร โอวัฒนาพานิช	: ไม่มี

กิตติกรรมประกาศ

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่ ฉบับปรับปรุง ปี 2569 นี้ จัดทำโดย คณะอนุกรรมการปรับปรุงแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่ สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ซึ่งมีรายชื่อดังต่อไปนี้

1. พล.ท. รศ.นพ.วิชัย ประยูรวิวัฒน์	ที่ปรึกษา
2. พล.ต.หญิง ผศ.พญ.จันทราภา ศรีสวัสดิ์	ที่ปรึกษา
3. รศ.นพ.อดิศักดิ์ ตันติวาทย์	ประธาน
4. พ.ท.ผศ.นพ.กานติษฐ์ ประยงค์รัตน์	อนุกรรมการ
5. รศ.พญ.จันทนา ผลประเสริฐ	อนุกรรมการ
6. ผศ.พญ.จันทิยา จันทรสว่างภูวนะ	อนุกรรมการ
7. รศ.พญ.จักรวดี จุฬามณี	อนุกรรมการ
8. ผศ.นพ.ชินดล วานิชพงษ์พันธุ์	อนุกรรมการ
9. อ.นพ.ชัชวาล นาคะเกษ	อนุกรรมการ
10. อ.นพ.ดุสิต จิตรเอื้อกุล	อนุกรรมการ
11. อ.นพ.ธนภุต ปิยะเจริญกิจ	อนุกรรมการ
12. ผศ.นพ.ธนาวัฒน์ รัตนธรรมเมธี	อนุกรรมการ
13. อ.นพ.ปณชัย ศิลป์สัมฤทธิ์	อนุกรรมการ
14. รศ.พญ.พิมพ์ใจ นิภารักษ์	อนุกรรมการ
15. ผศ.นพ.พิรุฬห์ แซ่ลือ	อนุกรรมการ
16. อ.พญ.พรพิมพ์ ตันติบัณฑิต	อนุกรรมการ
17. รศ.นพ.วศิเทพ ลิ้มวรพิทักษ์	อนุกรรมการ
18. อ.นพ.สมิทธิ์ กังวานเกียรติชัย	อนุกรรมการ
19. อ.พญ.สุภาวี แสงบุญ	อนุกรรมการ
20. รศ.นพ.เอกรัฐ รัชฤทธิ์อารง	อนุกรรมการ
21. อ.พญ.เอมวิภา ลือประสิทธิ์สกุล	อนุกรรมการ
22. รศ.นพ.วีรภัทร โอวัฒนาพานิช	อนุกรรมการ

คำชี้แจงน้ำหนักของหลักฐานอ้างอิง และคำแนะนำการรักษา

Level of evidence

- ระดับ I หลักฐานที่ใช้อ้างอิงมาจาก Randomized controlled trials หรือ Meta analysis
- ระดับ II หลักฐานที่ใช้อ้างอิงมาจาก Non-randomized controlled trials หรือ Cohort studies
- ระดับ III หลักฐานที่ใช้อ้างอิงมาจาก Case-control studies
- ระดับ IV หลักฐานที่ใช้อ้างอิงมาจาก Descriptive study, Case report หรือ Case series
- ระดับ V หลักฐานที่ใช้เป็น Expert opinion หรือ Consensus (ฉันทามติ) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ

Grade of Recommendation

- ระดับ A สมควรอย่างยิ่งที่จะนำแนวทางปฏิบัตินี้ไปใช้ (Strongly recommended)
- ระดับ B ควรนำแนวทางปฏิบัตินี้ไปใช้ (Recommended)
- ระดับ C แนวทางปฏิบัตินี้เป็นทางเลือกหนึ่งที่จะนำไปใช้ (Optional)
- ระดับ D ไม่แนะนำให้ใช้แนวทางปฏิบัตินี้ไปใช้ (Not recommended)
- ระดับ E ไม่แนะนำให้ใช้แนวทางปฏิบัตินี้ไปใช้ไม่ว่าในกรณีใด ๆ (Not recommended in all situations)

อนึ่ง คำแนะนำของการใช้ยาในข้อบ่งชี้ต่าง ๆ ที่กล่าวไว้ในแนวทางการรักษานี้ ที่ยังไม่สามารถเบิกจ่ายได้ด้วยสิทธิ์ประกันสุขภาพถ้วนหน้าในขณะที่เรียบเรียง จะแสดงไว้ด้วยเครื่องหมาย* ส่วนยาที่ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย จะแสดงไว้ด้วยเครื่องหมาย**

สารบัญ

คำนำ.....	ก
การพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่	ค
เนื้อหา กลุ่มเป้าหมาย และ วัตถุประสงค์	ง
คำสั่งแต่งตั้งจากสมาคม	จ
คณะกรรมการจัดทำและผลประโยชน์ทับซ้อน	ฉ
กิตติกรรมประกาศ	ช
คำชี้แจงน้ำหนักของหลักฐานอ้างอิง และคำแนะนำการรักษา	ซ
การวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน Diagnosis of acute leukemias.....	1
แนวทางการรักษาผู้ป่วย Acute Myeloid Leukemia (AML).....	19
แนวทางการรักษาผู้ป่วย Adult acute lymphoblastic leukemia (ALL).....	57
แนวทางการรักษา acute promyelocytic leukemia (APL).....	73
แนวทางการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วย acute myeloid leukemia และ acute promyelocytic leukemia	87
แนวทางการรักษาด้วยวิธีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดและการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ (acute lymphoblastic leukemia; ALL) ในผู้ใหญ่.....	104
การป้องกันและดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน Prevention and management of acute leukemia complications	116

การวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน

Diagnosis of acute leukemias

สรุปคำแนะนำ

- ผู้ป่วยที่สงสัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน ที่มีแผนการรักษาแบบ curative ควรได้รับการส่งต่อเพื่อตรวจวินิจฉัยในสถาบันที่สามารถดูแลการรักษาแบบ induction ได้ และมีสมรรถนะในการส่งสิ่งส่งตรวจเพื่อตรวจ conventional cytogenetics และ/หรือ molecular testing อย่างเหมาะสมได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- แนะนำให้ส่งตรวจ flow cytometry for acute leukemia diagnostic panel ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในผู้ป่วย AML ทุกราย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) ส่วนการตรวจ additional panel for measurable disease อาจพิจารณาทำได้หากสามารถเข้าถึงได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- แนะนำให้ส่งตรวจ conventional cytogenetics ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในผู้ป่วย AML ทุกราย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- แนะนำให้ตรวจทาง molecular genetic testing ในผู้ป่วยโรค AML หากสามารถเข้าถึงได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- แนะนำให้ส่งตรวจ flow cytometry for acute leukemia diagnostic panel ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในผู้ป่วย ALL ทุกราย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) ส่วนการตรวจ additional panel for measurable disease อาจพิจารณาทำได้หากสามารถเข้าถึงได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- แนะนำให้ส่งตรวจ conventional cytogenetics ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในผู้ป่วย ALL ทุกราย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- แนะนำให้ส่งตรวจ polymerase chain reaction หา *BCR::ABL1* fusion product ในผู้ป่วย ALL ทุกราย เนื่องจากหลายรายมีความผิดปกติแบบ cryptic translocation ที่ไม่สามารถตรวจด้วย conventional cytogenetic ได้ ซึ่งจะส่งผลต่อการได้รับการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- แนะนำให้ส่งตรวจทาง molecular genetic (ที่มีใช้ *BCR::ABL1*) ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในผู้ป่วย ALL ตามความเหมาะสมและความสามารถในการเข้าถึงของแต่ละสถาบัน (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

ตารางสรุปคำแนะนำในการตรวจเพื่อการวินิจฉัยและการวางแผนการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน

	คุณภาพหลักฐาน, น้ำหนักคำแนะนำ	
การตรวจ	AML	ALL
- การซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียด (เน้นการประเมิน bleeding, leukostasis, gum hypertrophy, nervous system, lymphadenopathy และ hepatosplenomegaly)	B,I	B,I
- Testicular examination +/- ultrasound	N/A	B,I
- การซักประวัติส่วนตัวและประวัติครอบครัว	B,I	B,I
- การซักประวัติโรคร่วม (comorbidities)	B,I	B,I
- การประเมิน performance status	B,I	B,I
- Geriatric assessment (กรณีอายุมากกว่า 60 ปี)	B,II	B,II
- Complete blood count (CBC)	B,I	B,I
- การทำงานของไต – BUN และ creatinine	B,I	B,I
- การทำงานของตับ – liver function test	B,I	B,I
- Coagulogram (PT และ aPTT)	B,I	B,I
- ประเมินภาวะ tumor lysis – electrolytes, calcium, phosphorus, uric acid, magnesium	B,I	B,I
- Chest X-ray	B,I	B,I
- คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram)	B,I	B,I
- Echocardiogram หรือ MUGA scan ในผู้ป่วยเสี่ยงสูงต่อการเป็นโรคหัวใจ, อายุเกิน 50 ปี, เคยได้รับการฉายรังสีทรวงอก, เคยได้รับยา anthracycline หรือมีประวัติเป็นโรคหัวใจมาก่อน	B,I	B,I
- การตรวจคัดกรองและควบคุมโรคทางพันธุกรรม	B,I	B,I
- Bone marrow aspiration	B,I	B,I
- Bone marrow biopsy	B,I	B,I
- Flow cytometry (acute leukemia diagnostic panel)	B,I	B,I

- Chromosome/conventional cytogenetics	B,I	B,I
- Molecular genetic assessment (เช่น next generation sequencing for myeloid panel, PCR panels ตามแต่ชนิดของโรค อาทิ <i>FLT3</i> -ITD, <i>NPM1</i> , <i>KMT2A::AF4</i>)	B,II	B,II
- การตรวจ PCR for <i>BCR::ABL1</i> (ครอบคลุม p190 และ p210)	B,II	B,II
- Measurable disease at baseline (flow cytometry or molecular genetic method)	B,II	B,II
- Hepatitis B, C, HIV testing at baseline	B,I	B,I
- Screening for occult parasitic infection (e.g. strongyloidiasis) หรือให้ empirical treatment	B,I	B,I
- Serum or urine pregnancy test (if applicable)	B,II	B,II
- Computed tomography (หากมี organ infiltration)	B,II	B,II
- Lumbar puncture ทำเมื่อวินิจฉัยกรณีมีอาการทางระบบประสาท หรือพิจารณาทำเมื่อโรคสงบ กรณี AML with monocytic differentiation ส่วน ALL มีการตรวจในการรักษา induction แล้ว	B,II	B,I
- การให้ข้อมูลเรื่อง oocyte/sperm banking ในผู้ป่วยวัยเจริญพันธุ์	B,II	B,II
- การเก็บ tissue banking	B,II	B,II
- ประเมินทางเลือกสำหรับ stem cell transplantation (แต่แนะนำให้ตรวจ HLA เมื่อโรคสงบ เพื่อป้องกันผลตรวจ pseudo-homozygosity)	B,I	B,I

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute leukemia) เป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่สำคัญ พบได้บ่อยในปัจจุบัน และเป็นโรคที่มีความรุนแรง สามารถเกิดภาวะไขกระดูกล้มเหลว ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่มีความรุนแรง ได้แก่ ภาวะ febrile neutropenia ทำให้มีอัตราการรอดชีวิตต่ำ การวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมและทันทั่วที่เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาดีขึ้น เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ แพทย์ควรมีการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างครบถ้วนและสมบูรณ์ โดยเฉพาะข้อมูลที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค เช่น ประวัติการได้รับยาเคมีบำบัดหรือเคยได้รับการฉายรังสี รวมถึงประวัติโรคทางโลหิตวิทยาอื่น การซักประวัติและตรวจร่างกายเกี่ยวกับอาการแสดงของโรค เช่น การตรวจหา organ involvement นอกจากนี้ควรประเมินภาวะสำคัญอื่นได้แก่ การประเมินสถานะผู้ป่วย (functional status) โรคร่วม (comorbidities) และ organ impairment เพื่อประกอบการตัดสินใจในการเลือกการรักษาให้แก่ผู้ป่วยแต่ละรายอย่างเหมาะสม สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยได้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันครั้งแรกในปี พ.ศ. 2557 ครั้งที่สองในปี พ.ศ. 2559 ครั้งที่สามในปี พ.ศ. 2566 เพิ่มเติมข้อมูลตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคมะเร็งของระบบโลหิตวิทยาลดฉบับปรับปรุงใหม่ตามจากองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ปี พ.ศ. 2565 หลังจากนั้นมีความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันมากขึ้น มียาและนวัตกรรมใหม่ที่

ได้รับการรับรองเป็นมาตรฐานการรักษาเพิ่มขึ้น สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยจึงได้มอบหมายให้คณะอนุกรรมการโรคเมเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันดำเนินการปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยโรคเมเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันฉบับนี้ให้มีความทันสมัย ทันยุค และเข้ากับบริบทของประเทศไทยในปัจจุบันให้มากขึ้น

การวินิจฉัยโรคเมเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันในปัจจุบัน ใช้การจำแนกประเภทตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ. 2565¹ ซึ่งให้ความสำคัญกับความผิดปกติของโครโมโซมและความผิดปกติทางอณูพันธุศาสตร์เป็นอย่างมาก โดยมีการแปลผลร่วมกับอาการทางคลินิกและประวัติการป่วยด้วยโรคเมเร็งทางโลหิตวิทยาในอดีต เนื่องจากการพยากรณ์โรคและผลการรักษาที่มีความแตกต่างกันในแต่ละชนิด โรคเมเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน สามารถจำแนกประเภทใหญ่ ๆ ตามสายการพัฒนาของเซลล์ได้เป็น โรคเมเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (acute myeloid leukemia, AML) โรคเมเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ (acute lymphoblastic leukemia, ALL) และกลุ่ม acute leukemia of ambiguous lineage

โรค AML มีการจำแนกประเภทย่อยดังนี้

- ก. โรคเมเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่มีความผิดปกติทางอณูพันธุศาสตร์ที่พบบ่อย (acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities)¹ (ตารางที่ 1)
- ข. โรคเมเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ไม่พบความผิดปกติทางอณูพันธุศาสตร์ (acute myeloid leukemia, not otherwise specified) ได้รับการจำแนกตามลักษณะทางพยาธิวิทยา (differentiation) (ตารางที่ 2)
- ค. โรคเมเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่เป็น AML with myelodysplasia-related changes (AML-MR) อาศัยประวัติการเป็นโรค myelodysplastic neoplasm (MDS) หรือ myeloproliferative neoplasms/MDS (MPN/MDS) หรือการตรวจพบ MDS-related genetic abnormality (ตารางที่ 3) โดยไม่ใช้เกณฑ์การพบ dysplastic change จาก morphology แล้ว
- ง. โรค myeloid sarcoma จัดแยกเป็นโรคจำเพาะซึ่งจำเป็นต้องได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่นเดียวกับโรค AML

การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญใน WHO classification พ.ศ. 2565 คือการจัดกลุ่มโรค secondary AML ให้เป็นกลุ่มจำเพาะตาม molecular characteristics ที่พบ โดยมี quantifier ว่า “post cytotoxic therapy” ขยายต่อการวินิจฉัย AML ซึ่ง cytotoxic therapy ที่ใช้นี้หมายรวมการได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสงแบบ large field radiation ด้วยข้อบ่งชี้ที่ไม่ใช่โรคเมเร็งทางโลหิตวิทยา แต่ไม่นับรวม methotrexate

- จ. กลุ่มโรค myeloid neoplasms with germline predisposition ซึ่งจะไม่กล่าวรายละเอียดในบทความนี้

โรค ALL มีการจำแนกประเภท² ดังตารางที่ 4 และโรคเมเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันกลุ่ม acute leukemia of ambiguous lineage จำแนกประเภท¹ ตามตารางที่ 5 เกณฑ์ทั้งหมดมาจากการจำแนกโรคตามองค์การอนามัยโลก นอกจากนี้ยังมีการจำแนกประเภทแบบ international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemia³ ที่จัดทำขึ้นมาในระยะเวลาเดียวกัน แต่เนื่องจากเกณฑ์การจำแนกโรคตามองค์การอนามัยโลกเป็นการจำแนกที่มีการอ้างอิงกว้างขวางมากกว่า รวมทั้งมีการเชื่อมโยงกับฐานข้อมูลระบบรหัสโรค international classification of disease (ICD code) ในแนวทางเวชปฏิบัตินี้จึงอ้างอิงเกณฑ์การจำแนกโรคตามองค์การอนามัยโลกเป็นหลัก

จะเห็นได้ว่าการจำแนกประเภทของโรคมีความซับซ้อนมากขึ้นและอาศัยผลการตรวจทางพันธุศาสตร์และอณูพันธุศาสตร์ที่มีความละเอียดสูง รวมถึงการส่งตรวจต่าง ๆ ข้างต้น จึงจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยในสถาบันที่มีความเชี่ยวชาญและสามารถส่งตรวจได้อย่างถูกต้องเหมาะสม เพื่อให้ได้ข้อมูลของโรคที่ครบถ้วน และเพื่อการลดความยุ่งยากของผู้ป่วยที่ต้องได้รับการเจาะตรวจไขกระดูกซ้ำ จึงแนะนำให้ ผู้ป่วยที่สงสัยโรคเมเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน ที่มีแผนการรักษาแบบ curative ให้

ได้รับการส่งต่อเพื่อตรวจวินิจฉัยในสถาบันที่สามารถดูแลการรักษาแบบ induction ได้ และมีสมรรถนะในการส่งส่งตรวจเพื่อตรวจ conventional cytogenetics และ/หรือ molecular testing อย่างเหมาะสมได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) ทั้งนี้หากไม่สามารถดูแลผู้ป่วยขณะรับการรักษา induction ได้เอง ไม่แนะนำให้เจาะตรวจไขกระดูกเอง เพราะจะได้ข้อมูลที่ไม่ครบและเพิ่มความเจ็บปวดต่อผู้ป่วย เว้นแต่กรณีที่มีการวางแผนการรักษาแบบประคับประคอง

การวินิจฉัยโรคเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์

1. การวินิจฉัยจากลักษณะและรูปร่างของเซลล์ (morphological diagnosis) เป็นการตรวจประเมินลักษณะและนับเม็ดเลือดขาวหรือไขกระดูก ตรวจพบเซลล์ตัวอ่อนชนิดมัยอีลอยด์ (myeloblast หรือ monoblast) ในปัจจุบันความสำคัญของ morphological diagnosis ลดลง เนื่องจากมีกลุ่มโรค AML with defined cytogenetic abnormalities ที่สามารถวินิจฉัย AML โดยไม่ขึ้นกับปริมาณ blast อย่างไรก็ตาม การตรวจพบปริมาณ myeloblast/ monoblast มากกว่าร้อยละ 20 ยังมีความจำเป็นในการตรวจพบ *BCR::ABL1* fusion product ทั้งนี้เพื่อใช้จำแนกโรค chronic myeloid leukemia (CML) ที่มีปริมาณ blast เพิ่มขึ้นแต่ยังไม่ถึงเกณฑ์ AML โรค AML with *CEBPA* mutation ต้องอาศัยปริมาณ myeloblast ที่มากกว่าร้อยละ 20 อยู่จนกว่าจะมีหลักฐานเพิ่มเติม ส่วน AML defined by differentiation ยังต้องอาศัยการตรวจพบ blast อย่างน้อยร้อยละ 20 ของเซลล์ในเลือดหรือไขกระดูก นอกจากนี้ การให้การวินิจฉัยขั้นต้นของ acute promyelocytic leukemia (APL) จากลักษณะของเซลล์สามารถนำไปสู่การรักษาเบื้องต้นด้วยยา *all-trans* retinoic acid (ATRA) หรือ arsenic trioxide (ATO) เพื่อลดอาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคเม็ดเลือดได้ จึงยังมีความจำเป็นต้องตรวจดูสเมียร์เลือดหรือไขกระดูกเสมอในผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน

Myeloblast มีหลายขนาด ตั้งแต่ขนาดใกล้เคียงกับเม็ดเลือดแดงจนถึงขนาดใหญ่กว่าเม็ดเลือดแดง 3 เท่า มีนิวเคลียสขนาดใหญ่กลม อัตราส่วนของนิวเคลียสต่อไซโทพลาซึมมาก โครมาตินละเอียด มีนิวคลีโอลัส 2 – 5 ต่อเซลล์ มี granule และอาจพบ Auer rod ได้

Monoblast เป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ นิวเคลียสใหญ่และรูปร่างไม่แน่นอน ขอบนิวเคลียสไม่เรียบและมักมีรอยพับ หรือรอยเว้าของนิวเคลียส โครมาตินละเอียด มีนิวคลีโอลัส 1 – 2 ต่อเซลล์ ไซโทพลาซึมสีฟ้า

Promyelocyte ที่พบใน acute promyelocytic leukemia เป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่และรูปร่างแตกต่างกัน มีนิวเคลียสเว้าคล้ายรูปไตหรือ 2 lobes เซลล์เม็ดเลือด promyelocyte มี 2 ลักษณะ ประเภทแรกเรียกว่า ชนิด hypergranular ไซโทพลาซึมใหญ่ granule จำนวนมากติดสีชมพูถึงแดงและเกาะกลุ่มกันในไซโทพลาซึม สามารถพบ Auer rod ได้บ่อยและปริมาณมาก หากพบ Auer rod เกาะกลุ่มกันเรียกเซลล์นั้นว่า faggot cell ส่วน promyelocyte อีกชนิดคือ hypogranular หรือ microgranular จะมี granule น้อยกว่าหรือขนาดเล็กมาก หรืออาจไม่พบ granule ทำให้สับสนกับชนิด acute monocytic leukemia

2. การวินิจฉัยโดยอาศัยลักษณะทางเคมีของเซลล์ (cytochemical diagnosis) มีประโยชน์ในการยืนยันวินิจฉัยและแยกชนิดด้วยการย้อม myeloperoxidase (MPO), non-specific esterase (NSE), periodic acid schiff (PAS) แต่ปัจจุบันไม่นิยมทำการตรวจแล้ว เนื่องจากมีความยุ่งยาก จำเป็นต้องอาศัยการทำสเมียร์ตั้งแต่ข้างเตียงและทำการย้อมสีโดยเร็ว

3. การตรวจวินิจฉัย immunophenotyping ด้วยวิธี flow cytometry การตรวจนี้เป็นที่นิยมมากในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นการตรวจที่สามารถทำได้ง่าย รวดเร็วและมีความแม่นยำสูง อาศัยการย้อมสีแอนติเจนที่แสดงออกบนผิวเซลล์ทำให้สามารถจำแนกชนิดของเซลล์ได้ละเอียดมากขึ้น การตรวจวิธีนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งในการวินิจฉัยโรคเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันซึ่งจะช่วยให้แยกโรค AML ออกจากโรค ALL, โรค acute leukemia of ambiguous lineage หรือ mixed phenotype acute leukemia โดยตารางที่ 6 แสดงความจำเพาะของแอนติเจนต่าง ๆ กับเซลล์แต่ละชนิด

การตรวจ immunophenotype ยังมีประโยชน์ในการแยก acute promyelocytic leukemia ออกจาก acute myeloid leukemia ชนิดอื่น ทำให้สามารถให้การรักษาได้อย่างรวดเร็ว โดย abnormal promyelocyte จะมีการแสดงออกของ CD45 แบบปานกลาง มีการกระเจิงแสงด้านข้าง (side scatter) สูง และส่วนใหญ่ไม่มีการแสดงออกของ CD34 HLA-DR และ CD11c⁴ ซึ่งการวินิจฉัย APL ได้อย่างถูกต้องและรวดเร็ว ทำให้รักษาได้เหมาะสมและมีผลการรักษาดีขึ้น

นอกจากนี้ ปัจจุบันยังมีการพยายามพัฒนาการตรวจประเมิน measurable หรือ minimal residual disease ด้วยวิธี flow cytometry มากขึ้น เพื่อวางแผนการรักษาหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงการพิจารณาปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ซึ่งจำเป็นต้องส่งตรวจ additional panel ไว้ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย สำหรับการประเมินและติดตามภายหลังการรักษาได้ ด้วยความสำคัญของการตรวจ flow cytometry ดังกล่าว จึงแนะนำให้ส่งตรวจ flow cytometry acute leukemia diagnostic panel ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในผู้ป่วย AML ทุกราย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) ส่วนการตรวจ additional panel for measurable disease อาจพิจารณาทำได้หากสามารถเข้าถึงได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

4. การตรวจโครโมโซม (conventional cytogenetics/chromosome testing) การตรวจนี้มีความจำเป็นอย่างยิ่งในปัจจุบัน เนื่องจากใช้จำแนกประเภทของ AML อาศัยผลการตรวจโครโมโซม ดังแสดงในตารางที่ 1 การตรวจโครโมโซมในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน สามารถส่งตรวจจากเลือดหรือไขกระดูก โดยมาตรฐานการตรวจ กำหนดให้นับเซลล์ที่กำลังแบ่งตัวในระยะ metaphase อย่างน้อย 20 เซลล์ การตรวจโครโมโซมยังสามารถบ่งชี้โรค AML-MR ดังตารางที่ 3

ด้วยความสำคัญของการส่งตรวจ chromosome ดังกล่าว จึงแนะนำให้ส่งตรวจ conventional cytogenetics ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในผู้ป่วย AML ทุกราย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) ส่วนการตรวจเพิ่มเติมด้วยวิธี fluorescent in-situ hybridization (FISH) หรือ polymerase chain reaction ของความผิดปกติทางพันธุกรรมที่สงสัยสามารถพิจารณาทำได้หากสามารถเข้าถึงได้

5. การตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ (molecular genetics testing) เป็นการตรวจที่ได้รับข้อมูลมากขึ้นและมีความสำคัญในการจัดกลุ่มโรค AML บางประเภท ปัจจุบันนิยมตรวจด้วยวิธี next generation sequencing (NGS) ซึ่งจะให้ข้อมูลที่ครอบคลุมความผิดปกติกว้างขึ้น นอกจากนี้ ความผิดปกติที่พบสามารถให้การวินิจฉัยได้ ความผิดปกติบางชนิดยังสามารถใช้ในการติดตามผลการรักษาด้วย (measurable disease monitoring) แต่เนื่องจากการตรวจที่มีราคาสูง จึงแนะนำให้ตรวจทาง molecular genetic testing ในผู้ป่วยโรค AML หากสามารถเข้าถึงได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

การพยากรณ์โรคของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์

การพยากรณ์โรคหรือผลการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลักสองประการ คือ

1. ปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวกับผู้ป่วย ได้แก่ อายุ อายุที่มากขึ้นเป็นปัจจัยทำให้ผลการรักษาแย่ลง^{5,6} โดยไม่ขึ้นกับผลการตรวจโครโมโซม ส่วนปัจจัยอื่น ๆ เกี่ยวกับตัวผู้ป่วยที่มีผลต่อผลการรักษาและ อัตราการรอดชีวิต คือ ดัชนีโรคร่วม (co-morbidity index) ซึ่งจะเป็นผลรวมของโรคร่วมต่าง ๆ ของผู้ป่วยรวมถึง performance status ด้วย⁷ อย่างไรก็ตาม อายุเพียงอย่างเดียว อาจไม่ใช่ตัวแปรที่เหมาะสมในการตัดสินใจว่าจะให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยาเคมีบำบัดหรือไม่ เนื่องจากในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 70 ปีที่มีผลการตรวจเป็นแบบ favorable cytogenetic หากให้การรักษาจนโรคสงบ (complete remission) สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁸ ดังนั้นการตัดสินใจให้การรักษา AML ในผู้ป่วยสูงอายุ ควรพิจารณาถึงปัจจัยอื่นร่วมด้วย ได้แก่ performance status โรคร่วม และผลการตรวจโครโมโซม⁸

2. ปัจจัยเกี่ยวกับตัวโรค ได้แก่ ปริมาณเม็ดเลือดขาว โรคไขกระดูกเสื่อม myelodysplastic neoplasm (MDS) มาก่อน ผู้ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดและเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันภายหลัง (AML-post cytotoxic therapy) จะมีการพยากรณ์โรคที่แย่ รวมทั้งผลการตอบสนองต่อการรักษา induction จะมีผลต่อพยากรณ์โรคของ AML เช่นกัน

3. ผลการตรวจโครโมโซมและสารอนุพันธุกรรม มีความสำคัญมากในการกำหนดการพยากรณ์โรค ดังที่ได้บรรยายมาแล้วในตอนต้นของบทความนี้ ปัจจัยที่มีความสำคัญสูงสุดในการพยากรณ์โรค คือผลการตรวจ conventional cytogenetic ซึ่งให้ข้อมูลค่อนข้างมาก รองลงมาคือ ผลการตรวจ gene mutation ที่สัมพันธ์กับโรค AML ซึ่งล่าสุดกลุ่ม European leukemia network (ELN) ได้ปรับปรุงการประเมิน risk stratification ของโรค AML⁹ ในปี พ.ศ. 2565 ดังตารางที่ 7 โดยโรค acute promyelocytic leukemia (APL) จัดว่ามีพยากรณ์โรคดี และมีการรักษาที่แตกต่างออกไปจาก AML จะได้ระบุแนวทางคำแนะนำในหัวข้อที่แยกออกไป

4. ผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่ไม่แข็งแรงพอต่อการรับยาเคมีบำบัดขนาดสูง (intensive therapies) การรักษาที่มีความแรงลดลง (less-intensive therapies) ได้แก่ hypomethylating agent (HMA) เพียงอย่างเดียวหรือการให้คู่กับยา venetoclax ทำให้มีการพยากรณ์โรคดีขึ้น มีการจำแนก risk stratification เป็นสามกลุ่มตามผลการตรวจยีนกลายพันธุ์ตามตารางที่ 8

การวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์

การจำแนกประเภทของโรค ALL ตาม WHO classification พ.ศ. 2565 จัดมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์ เป็นมะเร็งของเซลล์ตัวอ่อนลิมโฟยด์โดยจะสามารถมีอาการแสดงเป็นก้อนแบบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองโดยไม่มีเซลล์ตัวอ่อนในเลือดหรือไขกระดูกได้ หรือแสดงออกเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันก็ได้ จึงจัดเป็น lymphoblastic leukemia/lymphoma

1. การวินิจฉัยโดยอาศัยลักษณะและรูปร่างของเซลล์ อาศัยการดูสเมียร์เลือดหรือไขกระดูก ให้การวินิจฉัยโดยพบเซลล์ lymphoblast มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 โดยนับเซลล์เม็ดเลือดขาวจากสเมียร์เลือดจำนวน 200 เซลล์หรือจากไขกระดูกจำนวน 500 เซลล์ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาจจะพบเพียงก้อนในทรวงอก (mediastinal mass) หรือในที่ต่างๆ ของร่างกายจากการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบเซลล์ตัวอ่อนลิมโฟยด์ โดยไม่พบเซลล์ผิดปกติในเลือดและไขกระดูกเลยก็ได้

ลักษณะเซลล์ลิมโฟพลาสท์ในเลือดหรือไขกระดูก เป็นเซลล์ที่มีขนาดเล็กจนถึงปานกลาง ส่วนใหญ่มีไซโทพลาซึมน้อย นิวเคลียสค่อนข้างเต็มเซลล์ จนบางครั้งแทบไม่เห็นไซโทพลาซึม โครมาตินหยาบ เกาะกันเป็นกระจุกๆ นิวคลีโอลัสเห็นไม่ชัด และไม่พบ Auer rod ในไซโทพลาซึม

การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา พบเซลล์ลิมโฟพลาสท์เป็นเซลล์ขนาดเล็กถึงขนาดกลาง นิวเคลียสกลมหรือรี โครมาตินละเอียด นิวคลีโอลัสเห็นไม่ชัด

2. การวินิจฉัยโดยอาศัยลักษณะทางเคมีของเซลล์ (cytochemical staining) ไม่นิยมทำแล้ว เนื่องจากทำได้ยาก ต้องใช้ความเชี่ยวชาญ รวมทั้งไม่สามารถจำแนกประเภทของโรคได้

3. การตรวจด้วยวิธี flow cytometry เป็นการตรวจที่จำเป็นมากในการวินิจฉัย รักษา และการบอกพยากรณ์โรคของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์เนื่องจาก ALL แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ B และ T-cell ALL ซึ่งจำเป็นต้องอาศัยการตรวจ antigen expression เพื่อจำแนกโรกระหว่าง 2 lineages นี้

การตรวจด้วยวิธี flow cytometry ยังสามารถใช้พยากรณ์โรค ALL ได้ โดยจะมีการตรวจ baseline measurable disease panel สำหรับ B-ALL หรือ T-ALL ตามแต่ชนิดของโรค ซึ่งการตรวจนี้จะทำให้ทราบลักษณะ immunophenotypic expression profile ของ lymphoblast ที่ baseline จากนั้นสามารถนำข้อมูลจากการตรวจ flow cytometry ใน panel

เดียวกันเมื่อ remission เพื่อประเมินว่ายังมี measurable residual disease (MRD) หลงเหลืออยู่หรือไม่ หากยังมี MRD ที่ตรวจพบ จะบ่งถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

จากประโยชน์ของการตรวจ flow cytometry ดังแสดงจึงแนะนำให้ส่งตรวจ flow cytometry acute leukemia diagnostic panel ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในผู้ป่วย ALL ทุกราย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) ส่วนการตรวจ additional panel for measurable disease อาจพิจารณาทำได้หากสามารถเข้าถึงได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

4. การตรวจ conventional cytogenetics มีความจำเป็นในการจำแนกของโรค ALL ประเภทตาม WHO classification ซึ่งอาศัยการจำแนกด้วย recurrent chromosomal abnormalities ดังแสดงในตารางที่ 4 และยังสามารถใช้ในการพยากรณ์โรค เช่น การตรวจพบ translocation ระหว่างโครโมโซม 9 และ 22 [t(9;22)] หรือ Philadelphia chromosome หรือการตรวจพบ t(4;11) พบว่าพยากรณ์โรคแย่ จึงแนะนำให้ส่งตรวจ conventional cytogenetics ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในผู้ป่วย ALL ทุกราย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

5. การตรวจสารพันธุกรรม (molecular genetic testing) สามารถให้ข้อมูลของตัวโรคหรือพยากรณ์โรคได้ ในกรณีที่พบ t(12;21)(p13;q22) หรือ *ETV6::RUNX1* หรือในกรณีที่เพาะเลี้ยงเซลล์ไม่ขึ้นด้วยการตรวจโครโมโซม จึงแนะนำให้ส่งตรวจทาง molecular genetic ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในผู้ป่วย ALL ตามความเหมาะสมและความสามารถในการเข้าถึงของแต่ละสถาบัน (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

6. การตรวจ polymerase chain reaction (PCR) ของยีน *BCR::ABL1* ครอบคลุม p190 และ p210 มีความจำเป็นเพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรคระยะเร่งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์ เนื่องจากการตรวจโครโมโซมด้วยวิธี conventional cytogenetics อาจไม่สามารถตรวจพบยีน t(9;22) ได้ การตรวจด้วยวิธี PCR ซึ่งมีความละเอียดกว่าสามารถตรวจพบได้ ซึ่งจำเป็นต่อการวินิจฉัยเพื่อการพยากรณ์โรคและให้การรักษาด้วยยา กลุ่ม tyrosine kinase inhibitors (TKIs) ร่วมกับยาเคมีบำบัด รวมถึงสามารถใช้ติดตามหลังการรักษา จึงแนะนำให้ส่งตรวจ PCR for *BCR::ABL1* ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในผู้ป่วย ALL ทุกราย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

พยากรณ์โรคของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์

โรคระยะเร่งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์ เป็นโรคที่มีความหลากหลาย ทั้งในแง่สายการเจริญของเซลล์ ความแตกต่างทางโครโมโซมและสารพันธุกรรม โดยปัจจัยหลักที่มีผลกับการพยากรณ์โรค คือ อายุ ปริมาณเม็ดเลือดขาวเมื่อแรกเริ่มวินิจฉัย ความผิดปกติของโครโมโซมและความผิดปกติระดับยีนที่เกี่ยวข้อง การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าสำหรับโรค ALL ในผู้ใหญ่ ปัจจัยที่ส่งผลต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี¹⁰ ได้แก่ อายุที่มากกว่า 35 ปี ปริมาณเม็ดเลือดขาวเมื่อแรกเริ่มวินิจฉัย (กรณี B-cell ALL มากกว่า 30,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร และมากกว่า 100,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร สำหรับ T-cell ALL) การมี immunophenotypic subset เป็น early T-precursor ALL การตรวจความผิดปกติของโครโมโซมหรือยีนที่บ่งถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (เช่น hypodiploidy <44 chromosomes, *KMT2A* rearranged, *IgH* rearranged, *BCR::ABL1*, complex karyotype ที่มากกว่า 5 ความผิดปกติ, ความผิดปกติกลุ่ม Philadelphia-like abnormalities, *iAMP21*, *TCF3::HLF* fusion, และความผิดปกติของ *IKZF1*) นอกจากนี้การพยากรณ์โรคที่สำคัญมากอีกประการของโรค ALL คือ การตอบสนองที่ดีต่อการรักษาใน induction phase เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยโรค ALL ที่ยังตรวจพบ measurable residual disease ภายหลัง 4 สัปดาห์ของการรักษาแบบ induction มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี¹¹

การวินิจฉัยโรคระยะเร่งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันกลุ่ม acute leukemia of ambiguous lineage

เป็นโรคที่พบน้อยมาก การวินิจฉัยสามารถทำได้โดยการตรวจการแสดงออกของเซลล์ หรือ immunophenotype โดยเกณฑ์การวินิจฉัย¹ mixed phenotype acute leukemia (MPAL) เป็นไปตามตารางที่ 5 ส่วนการให้การวินิจฉัย acute

leukemia of ambiguous lineage เมื่อไม่มีการแสดงออกที่บ่งบอกถึงสายการเจริญโต โดยลักษณะทางสัณฐานวิทยา การตรวจโครโมโซมและสารอนุพันธุ์กรรมของโรคนี้อาจคล้ายคลึงกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์

พยากรณ์โรค MPAL และ acute Leukemia of ambiguous lineage

เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้น้อย ข้อมูลยังไม่มาก แต่มีการศึกษาย้อนหลังที่พบว่า กลุ่มโรคนี้มีพยากรณ์โรคไม่ดี¹²

การตรวจวินิจฉัยเพื่อประเมินและการวางแผนการรักษา

เนื่องจากโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันเป็นโรคที่มีความสำคัญ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสม และทันเวลาสามารถหายขาดจากโรคได้ อย่างไรก็ตาม การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่มีส่วนประกอบหลักเป็น induction chemotherapy มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้สูง จำเป็นต้องมีการประเมินผู้ป่วยแบบรอบด้านอย่างเหมาะสม ทั้งในแง่ของ performance status และโรคร่วมต่าง ๆ ช่วยให้แพทย์ผู้รักษาสถาบันสามารถวางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้ควรมีการซักประวัติและตรวจร่างกายตามระบบอย่างครอบคลุม เพื่อให้ทราบถึงความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน รวมทั้งการประเมิน disease involvement เช่น การมีต่อมน้ำเหลืองโต หรือตับม้ามโต การมีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง และการตรวจร่างกายเพื่อประเมินรอยโรคที่อัณฑะ (testicular involvement) มีความจำเป็นมากในโรค ALL การประเมินประวัติครอบครัว การประเมิน performance status ส่วนใหญ่นิยมใช้ Eastern co-operative group (ECOG) performance status แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี อาจจะได้ประโยชน์จากการประเมิน comprehensive geriatric assessment เพิ่มเติมเพื่อเลือกการรักษาที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ การประเมินการทำงานของตับและไต (liver function และ renal function) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำงานของหัวใจ (cardiac function) มีความสำคัญมาก เนื่องจากการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันมักมีการใช้ยาในกลุ่ม anthracycline ไม่ว่าจะเป็น doxorubicin หรือ idarubicin ซึ่งมีโอกาสส่งผลให้ cardiac function ลดลงได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุ มี pre-existing cardiac condition มาก่อน มีประวัติได้รับการฉายแสงในช่องอกหรือได้รับ anthracycline มาก่อน อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการจากโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันมากและจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยเร็ว อาจจะทำให้การรักษาไปก่อนโดยยังไม่ต้องรอผลการตรวจ cardiac function ก็ได้ การประเมินการติดเชื้อต่าง ๆ การประเมินและการควบคุมโรคทางพันธุกรรมก่อนการรักษา รวมถึง viral infection เช่น hepatitis B, hepatitis C และ HIV รวมทั้งการตรวจหา parasitic infection เช่น strongyloidiasis มีความสำคัญในช่วงก่อนการรักษา อาจจำเป็นต้องมีการรักษาควบคุมโรคติดเชื้อเหล่านี้ไปด้วยระหว่างช่วง induction เพื่อป้องกันการกำเริบ (flare-up) ของโรคติดเชื้อดังกล่าว ในบางรายอาจพิจารณาให้ยาต้านพยาธิรักษาไปได้เลย การประเมินภาวะแทรกซ้อนจากโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่สำคัญได้แก่ ภาวะ electrolytes imbalance โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ภาวะ tumor lysis syndrome (TLS) หรือภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) ก็มีความสำคัญในการดูแลรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสม นอกจากนี้ในผู้ป่วยวัยเจริญพันธุ์เพศหญิง อาจจำเป็นต้องตรวจคัดกรองการตั้งครรภ์ก่อนการเริ่มยาเคมีบำบัด รวมทั้งการแนะนำการคุมกำเนิดที่ถูกต้อง ควรให้การปรึกษาและแนะนำทางเลือกในการเก็บรักษาอสุจิหรือไข่ไว้ โอกาสการมีบุตรในอนาคต ในปัจจุบันการทำ tissue banking ส่วนใหญ่เป็นปฏิบัติการ (protocol) ในงานวิจัยและขึ้นกับนโยบายของแต่ละสถาบัน การเก็บข้อมูลทางพันธุศาสตร์ช่วยให้การศึกษาความผิดปกติของเซลล์มะเร็งในอนาคตสามารถทำได้ง่ายขึ้นและเป็นประโยชน์ในอนาคตได้

บทสรุป

การวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในปัจจุบัน ควรได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องและการประเมินพยากรณ์โรคที่เหมาะสม รวมทั้งการตรวจเพื่อวางแผนการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย การดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวมแบบสหสาขา (multi-disciplinary team approach) จะทำให้ผลการรักษาของผู้ป่วยดีขึ้น คณะอนุกรรมการโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในผู้ใหญ่ ภายใต้สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ได้ปรับปรุงแนวทางการวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว

นี้เพื่อช่วยในการดูแลผู้ป่วยในเวชปฏิบัติในประเทศไทย อย่างไรก็ตามคำแนะนำนี้พิจารณาจากประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับและคำนึงถึงเศรษฐกิจในภาพรวมของประเทศไทย หากไม่สามารถเข้าถึงการตรวจดังกล่าว หรือผู้ป่วยมีคุณลักษณะจำเพาะ และข้อจำกัดบางประการที่ส่งผลต่อการดูแล แพทย์ผู้รักษาส่งผลการตรวจรักษาตามสมควรแก่สถานการณ์นั้น ๆ โดยพิจารณาเป็นกรณีไป

ตารางที่ 1 การจำแนกประเภทของ AML ที่มี defining genetic abnormalities ตาม WHO classification พ.ศ. 2565
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 1)

Acute myeloid leukemia with defining genetic abnormalities
Acute promyelocytic leukemia with <i>PML::RARA</i> fusion [t(15;17)]
Acute myeloid leukemia with <i>RUNX1::RUNX1T1</i> fusion [t(8;21)]
Acute myeloid leukemia with <i>CBFB::MYH11</i> fusion [inv(16) or t(16;16)]
Acute myeloid leukemia with <i>DEK::NUP214</i> fusion [t(6;9)]
Acute myeloid leukemia with <i>RBM15::MRTFA</i> fusion [t(1;22)]
Acute myeloid leukemia with <i>BCR::ABL1</i> fusion [t(9;22)]
Acute myeloid leukemia with <i>KMT2A</i> rearrangement [11q23 rearrangements, may be cryptic]
Acute myeloid leukemia with <i>MECOM</i> rearrangement [3q26.2 rearrangements, may be cryptic]
Acute myeloid leukemia with <i>NUP98</i> rearrangement [11p15.5 rearrangements, may be cryptic]
Acute myeloid leukemia with <i>NPM1</i> mutation
Acute myeloid leukemia with <i>CEBPA</i> mutation (include biallelic and single mutation in basic leucine zipper region)
Acute myeloid leukemia, myelodysplasia-related
Acute myeloid leukemia with other defined genetic alterations

ตารางที่ 2 การจำแนกประเภทของ AML ที่ไม่มี defining genetic abnormalities ตาม WHO classification พ.ศ. 2565 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 1)

AML, defined by differentiation	เกณฑ์การวินิจฉัย โดยมีปริมาณ blast $\geq 20\%$, ไม่เข้ากับเกณฑ์ของ AML with defined genetic alteration ร่วมกับเกณฑ์จำแนกต่อไปนี้
AML with minimal differentiation	Blast ติดสี MPO* $< 3\%$ และมี myeloid marker** ตั้งแต่ 2 ชนิด
AML without maturation	Blast ติดสี MPO $\geq 3\%$ และมี myeloid marker** ตั้งแต่ 2 ชนิด โดยมี maturing granulocytes น้อยกว่า 10% ของ nucleated marrow cell
AML with maturation	Blast ติดสี MPO $\geq 3\%$, มี myeloid marker** ตั้งแต่ 2 ชนิด โดยมี maturing granulocytes $\geq 10\%$ และ monocyte lineage $< 20\%$ ของ nucleated marrow cell
Acute basophilic leukemia	Blast, immature & mature basophil ที่มี metachromatic staining ในสี toluidine blue ร่วมกับ MPO negative และไม่ติดสี CD117 แบบ strong
Acute myelomonocytic leukemia	Blast ติดสี MPO $\geq 3\%$, มี maturing granulocytes $\geq 20\%$ และ monocyte lineage $\geq 20\%$ ของ nucleated marrow cell
Acute monocytic leukemia	Blast แสดง monocytic markers*** ตั้งแต่ 2 ชนิด มี monocytic lineage $\geq 80\%$ และ maturing granulocytes $< 20\%$
Acute erythroid leukemia	Prominent erythroid $\geq 80\%$ cellularity โดยมี proerythroblast $\geq 30\%$ (กรณีนี้ จำนวน myeloblast ไม่จำเป็นต้อง $\geq 20\%$)
Acute megakaryoblastic leukemia	Blast ติดสี platelet marker อย่างน้อย 1 ชนิด ได้แก่ CD41, CD61 หรือ CD42b

*MPO = myeloperoxidase; **Myeloid markers: CD13, CD33 และ CD117; ***Monocytic markers: CD11c, CD14, CD36 และ CD64

ตารางที่ 3 ความผิดปกติทางอณูพันธุศาสตร์ที่ใช้กำหนดชนิด AML, MDS-related ตาม WHO classification พ.ศ. 2565
(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 1)

Defined by history
มีประวัติได้รับการวินิจฉัย myelodysplastic neoplasm หรือ myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm มาก่อน
Defined by cytogenetic abnormalities
Complex karyotype (≥ 3 abnormalities) 5q deletion or loss of 5q due to unbalanced translocation Monosomy 7, 7q deletion, or loss of 7q due to unbalanced translocation 11q deletion 12p deletion or loss of 12p due to unbalanced translocation Monosomy 13 or 13q deletion 17p deletion or loss of 17p due to unbalanced translocation Isochromosome 17q idic(X)(q13)
Defined by somatic mutations
ตรวจพบ mutation ของยีนจากวิธีการตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ ได้แก่ <i>ASXL1</i> , <i>BCOR</i> , <i>EZH2</i> , <i>SF3B1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>STAG2</i> , <i>U2AF1</i> , <i>ZRSR2</i>

ตารางที่ 4 การจำแนกประเภทของ ALL ตาม WHO classification พ.ศ. 2565 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 2)

B-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with high hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>iAMP21</i>
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> fusion [t(9;22)]
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> -like features
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>KMT2A</i> rearrangement [11q23 rearrangements]
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> fusion [t(12;21)]
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> -like features
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>TCF3::PBX1</i> fusion [t(1;19)]
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>IGH::IL3</i> fusion [t(5;14)]
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>TCF3::HLF</i> fusion [t(17;19)]
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified
T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified
Early T-precursor lymphoblastic leukemia/lymphoma

ตารางที่ 5 การจำแนกประเภทของ Acute leukemia with ambiguous lineage ตาม WHO classification พ.ศ. 2565 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 1)

Acute leukemia of ambiguous lineage with defining genetic abnormalities
Mixed-phenotype acute leukemia with <i>BCR::ABL1</i> fusion
Mixed-phenotype acute leukemia with <i>KMT2A</i> rearrangement
Acute leukemia of ambiguous lineage with other defined genetic alterations
Mixed-phenotype acute leukemia with <i>ZNF384</i> rearrangement
Acute leukemia of ambiguous lineage with <i>BCL11B</i> rearrangement
Acute leukemia of ambiguous lineage, immunophenotypically defined
Mixed-phenotype acute leukemia, B/myeloid
Mixed-phenotype acute leukemia, T/myeloid
Mixed-phenotype acute leukemia, rare types
Acute leukemia of ambiguous lineage, not otherwise specified
Acute undifferentiated leukemia

ตารางที่ 6 การกำหนด lineage โดย expression ของ marker ต่าง ๆ ในโรค acute leukemia with ambiguous lineage หรือกลุ่ม mixed-phenotype acute leukemia (ดัดแปลงจากเอกสารที่ 1)

เกณฑ์การกำหนด lineage	
B lineage	
CD19 strong (intensity > 50% ของ normal B-cell progenitor)	1 or more also strongly expressed: CD10, CD22, or CD79a*
CD19 weak (intensity ≤ 50% ของ normal B-cell progenitor)	2 or more also strongly expressed: CD10, CD22, or CD79a*
T lineage	
Cytoplasmic CD3 epsilon หรือ พบ surface CD3	Intensity > 50% ของ mature T-cells โดย flow cytometry หรือ การตรวจพบผลบวกด้วยวิธี immunohistochemistry กับ non-zeta chain reagent
Myeloid lineage	
Myeloperoxidase	Intensity > 50% ของ mature neutrophil level
Monocytic differentiation	2 or more expressed: Non-specific esterase, CD11c, CD14, CD64 or lysozyme

*CD79a ไม่สามารถใช้ประเมิน B-lineage ได้หากมี T-lineage co-expression ด้วย

ตารางที่ 7 การประเมินการพยากรณ์โรคของ AML ตาม ELN risk stratification พ.ศ. 2565 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 9)

กลุ่มความเสี่ยง	ความผิดปกติที่ตรวจพบ
Favorable	- t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 โดยไม่ขึ้นกับ KIT* หรือ FLT3 mutation - inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 โดยไม่ขึ้นกับ KIT หรือ FLT3 mutation - Mutated NPM1 without FLT3-ITD และไม่มี adverse cytogenetic abnormality - Basic leucine zipper in-frame mutated CEBPA แบบ single หรือ biallelic ก็ได้
Intermediate	- Mutated NPM1 with FLT3-ITD** และไม่มี adverse cytogenetic abnormality - Wild-type NPM1 with FLT3-ITD** (without adverse-risk genetic lesions) - t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL3::KMT2A โดยไม่ขึ้นกับ gene mutation อื่นที่พบ - Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	- t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 - t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged (ที่ไม่ใช่ partial tandem duplication) - t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 - t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP - inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) - t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged -5 or del(5q); -7; -17/abnormal (17p) - Complex karyotype (ตั้งแต่ 3 structural abnormalities ขึ้นไป โดยไม่นับ hyperdiploid, trisomy ที่มากกว่า 3 chromosome หรือ polysomies), monosomal karyotype - Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2 - Mutated TP53 (อย่างน้อยที่ variant allele frequency $\geq 10\%$)

*การตรวจพบ KIT mutation ใน favorable risk leukemia ตาม ELN 2565 พบว่าไม่ส่งผลต่อ prognosis หากมีการตรวจติดตามระดับ measurable residual disease แต่หากตรวจไม่ได้ สามารถพิจารณาเป็น high risk ได้เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์จากการรักษาสูงสุดด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

**การตรวจพบ FLT3-ITD mutation ใน ELN 2565 จัดเป็น intermediate risk โดยไม่ขึ้นกับ allelic ratio เนื่องจากการตอบสนองที่ดีต่อยา FLT3 inhibitor แต่สำหรับประเทศไทยที่การตรวจ FLT3-ITD ไม่ทราบถึง allelic ratio รวมทั้งไม่สามารถเข้าถึงยา FLT3 inhibitor สามารถพิจารณาเป็น high risk ได้เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์จากการรักษาสูงสุดด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

ตารางที่ 8 การประเมินการพยากรณ์โรคของ AML ที่ได้รับการรักษาที่มีความแรงลดลง (less-intensive therapies) ตาม ELN risk stratification พ.ศ. 2567 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 13)

กลุ่มความเสี่ยง	ความผิดปกติที่ตรวจพบ
Favorable	• Mutated <i>NPM1</i> (<i>FLT3</i>-ITD^{neg}, <i>NRAS</i>^{wt}, <i>KRAS</i>^{wt}, <i>TP53</i>^{wt}) • Mutated <i>IDH2</i> (<i>FLT3</i>-ITD^{neg}, <i>NRAS</i>^{wt}, <i>KRAS</i>^{wt}, <i>TP53</i>^{wt}) • Mutated <i>IDH1</i> (<i>TP53</i>^{wt}) • Mutated <i>DDX41</i> • Other cytogenetic and/or molecular abnormalities (<i>FLT3</i>-ITD^{neg}, <i>NRAS</i>^{wt}, <i>KRAS</i>^{wt}, <i>TP53</i>^{wt})
Intermediate	• Other cytogenetic and/or molecular abnormalities (<i>FLT3</i>-ITD^{pos} and/or <i>NRAS</i>^{mut} and/or <i>KRAS</i>^{mut}; <i>TP53</i>^{wt})
Adverse	• Mutated <i>TP53</i>

เอกสารอ้างอิง

1. Khoury JD, Solary E, Abela O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-19.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720-48.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140:1200-28.
4. Dong HY, Kung JX, Bhardwaj V, et al. Flow cytometry rapidly identifies all acute promyelocytic leukemias with high specificity independent of underlying cytogenetic abnormalities. *Am J Clin Pathol*. 2011;135:76-84.
5. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107:3481-5.
6. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113:4179-87.
7. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2007;136:624-7.
8. Swords R, Santini V. In elderly patients with AML, which patients should be considered fit or unfit for standard induction therapy? *Am Soc Hematol Educ Program*. 2012:74-5.
9. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140:1345-77.
10. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27s5:v69-82.
11. Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR03 trial. *J Clin Oncol* 2014;32: 1595–604.
12. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood*. 2011;117:3163-71.
13. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood*. 2024; 144: 2169.

แนวทางการรักษาผู้ป่วย Acute Myeloid Leukemia (AML)

สรุปคำแนะนำ

Induction therapy

1. ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี (younger/fit patients)

- ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายเหมาะสมต่อการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง (high-intensive chemotherapy) แนะนำให้ยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 ซึ่งประกอบด้วย cytarabine 100 mg/m² IV continuous infusion เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับ idarubicin 12 mg/m² เป็นเวลา 3 วัน (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ผู้ป่วย AML ที่ดำเนินโรคมมาจาก MDS และมีจำนวน blast ต่ำ (ร้อยละ 20-30) แนะนำให้ส่งตรวจ human leukocyte antigen (HLA) typing และปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic HSCT) จากพี่น้องที่มี HLA เข้ากันได้ (matched sibling donor, MSD) หรือจากผู้อื่น (matched unrelated donor, MUD) อาจพิจารณาให้ hypomethylating agent เช่น azacitidine หรือ decitabine เพื่อลดจำนวน blast ในไขกระดูกก่อนปลูกถ่าย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วยที่มี FLT3-ITD mutation และผู้ป่วยแข็งแรงพอที่จะได้รับ high-intensive therapy พิจารณาให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 ร่วมกับ FLT3 inhibitor* เช่น midostaurin* 50 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง วันที่ 8-21 และลดขนาดเป็น 25 mg รับประทานวันละ 2 ครั้งวันที่ 8-21 หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อรากลุ่ม azoles เช่น posaconazole หรือ voriconazole หรือใช้ยา quizartinib* ขนาด 40 มิลลิกรัมในวันที่ 8 ถึง 21 (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ CD33 ที่ผิวเซลล์ (CD33-positive AML) พิจารณาให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 ร่วมกับ gemtuzumab ozogamicin* 3 mg/m² (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน) หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ วันที่ 1, 4 และ 7 (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วยที่มีจำนวน blast ในเลือดสูงกว่า 50,000/ไมโครลิตร มีความเสี่ยงต่อ organ dysfunction จากภาวะ leukostasis และภาวะ tumor lysis syndrome พิจารณาให้ hydroxyurea 50-100 mg/kg/day เพื่อลดจำนวน blast อย่างรวดเร็ว จนกว่าระดับเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 25,000/ไมโครลิตร และให้สารน้ำอย่างเพียงพอ ร่วมกับยา allopurinol เพื่อลดระดับกรดยูริก รวมทั้งติดตามระดับ electrolytes อย่างใกล้ชิด (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) สำหรับการทำให้ leukapheresis ให้พิจารณาทำในกรณี symptomatic hyperleukocytosis syndrome (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

2. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป ที่มีสภาพร่างกายเหมาะสมต่อการให้ high-intensive therapy เช่น ผู้ป่วยอายุ 60-65 ปี ECOG PS 0-2 ไม่มีโรคร่วมมาก และไม่ได้เป็น AML กลุ่ม unfavorable risk หรือ therapy-related AML ที่มักตอบสนองไม่ดีต่อ intensive cytarabine-based regimen เป็นต้น พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 ซึ่งประกอบด้วย cytarabine 100 mg/m² IV continuous infusion เป็นเวลา 7 วันร่วมกับ idarubicin 12 mg/m² หรือ mitoxantrone 12 mg/m² เป็นเวลา 3 วัน (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II) หรือ ยาเคมีบำบัดสูตร 5+2 ซึ่งประกอบด้วย cytarabine 100 mg/m² IV continuous infusion เป็นเวลา 5 วันร่วมกับ idarubicin 12 mg/m² หรือ mitoxantrone 12 mg/m² เป็นเวลา 2 วัน (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)

3. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป หรือผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีที่ไม่เหมาะสมต่อการให้ high-intensive therapy
 - ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่เหมาะสมต่อการรักษา หรือไม่สามารถเข้าถึงยาในกลุ่ม hypomethylating agents* ได้ พิจารณาให้ยา low-dose cytarabine 20 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้ง นาน 10 วัน ทุก 4-6 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
 - ผู้ป่วยที่สามารถเข้าถึงยาในกลุ่ม hypomethylating agents* และ/หรือร่วมกับยาในกลุ่ม BCL2 inhibitor* ได้ (less-intensive therapy)

พิจารณาให้ยา hypomethylating agents* เช่น azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ หรือ decitabine* 20 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

หรือพิจารณาให้ยา azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับยา venetoclax* ขนาดเป้าหมาย 400 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

หรือพิจารณาให้ยา low-dose cytarabine (LDAC) 20 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นเวลา 10 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับยา venetoclax* ขนาดเป้าหมายที่ 600 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
 - ผู้ป่วยที่ mutated *IDH1* ที่สามารถเข้าถึงยาในกลุ่ม hypomethylating agents* และ/หรือร่วมกับยา กลุ่ม *IDH1* inhibitor* ได้ (less-intensive therapy) อาจพิจารณาให้ยา azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับยา ivosidenib* 500 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนัก คำแนะนำ II)
 - ผู้ป่วยที่มีอายุ 60-75 ปี ECOG 0-2 ร่วมกับเป็น therapy-related หรือ secondary AML และสภาพร่างกายเหมาะสมต่อการให้ยาเคมีบำบัด พิจารณาให้ยา CPX-351* 100 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ 90 นาที วันที่ 1, 3 และ 5 ในรอบแรก และวันที่ 1 และ 3 ในรอบที่สอง แทนการให้ยา 7+3 ในรอบแรก และ 5+2 ในรอบที่สอง (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
 - ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่เหมาะสมต่อการรักษา และไม่สามารถเข้าถึงยาในกลุ่ม hypomethylating agents* ได้ ร่วมกับมีจำนวน blast ในเลือดสูงกว่า 50,000/ไมโครลิตร พิจารณาให้การรักษาระดับประคองเพียงอย่างเดียวร่วมกับให้ hydroxyurea 50-100 mg/kg/day ร่วมกับการให้เลือด (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนัก คำแนะนำ II)

Post-remission therapy

1. ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี
 - ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมชนิด core-binding factor (CBF) AML แนะนำให้ cytarabine 1.5-3 g/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1,3,5 (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) หรือวันที่ 1-3 ติดต่อกัน (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 3-4 รอบ

- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมและโมเลกุลชนิด favorable risk ที่ไม่ใช่ CBF-AML, intermediate risk และ adverse risk หรือเป็น secondary/therapy-related AML แนะนำให้ cytarabine 1-1.5 g/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1, 3, 5 (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) หรือวันที่ 1-3 ติดต่อกัน (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 3-4 รอบ

แนะนำให้ปลูกถ่ายไขกระดูกเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดชนิด allogeneic HSCT จากพี่น้องหรือผู้อื่นที่มี HLA เข้ากันได้ ในผู้ป่วย intermediate risk และ adverse risk หรือเป็น secondary/therapy-related AML (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

ผู้ป่วยที่มีโครโมโซมปกติและตรวจพบ *NPM1* mutation โดยที่ไม่มี *FLT3*-ITD หรือ *CEBPA* mutation ที่มี bZIP in-frame mutation ทั้งแบบชนิด monoallelic และ biallelic แนะนำให้รักษาแบบ favorable risk แต่หากตรวจพบ *FLT3*-ITD mutation แม้จะมีหรือไม่มี *NPM1* mutation แนะนำให้ทำ allogeneic HSCT เช่นเดียวกับกลุ่ม intermediate risk (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมชนิด t(8;21), inv (16) หรือ t(16;16) ที่ตรวจพบ measurable residual disease (MRD) จากการตรวจด้วยวิธี RT-PCR for *RUNX1::RUNX1T1* หรือ *CBFB::MYH11* หรือ MRD > ร้อยละ 0.1 จากการตรวจด้วยวิธี multiparameter flow cytometry (MFC) แนะนำให้ปลูกถ่ายไขกระดูกเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดชนิด allogeneic HSCT จากพี่น้องหรือผู้อื่นที่มี HLA เข้ากันได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- ผู้ป่วยที่มี mutated *FLT3*-ITD ที่อยู่ในระยะโรคสงบ แต่ไม่สามารถทำ allogeneic HSCT ได้ หรือไม่มี donor และผู้ป่วยแข็งแรงพอจะได้รับ high-intensive therapy แนะนำให้การรักษาด้วย cytarabine 1.5-3 g/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1,3,5 ทุก 4 สัปดาห์ร่วมกับ FLT3 inhibitor* เช่น midostaurin* 50 mg PO bid วันที่ 8-21 และลดขนาดเป็น 25 mg PO bid วันที่ 8-21 หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อรา กลุ่ม azoles เช่น posaconazole หรือ voriconazole จำนวนสูงสุด 4 รอบ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II) หรือใช้ยา quizartinib* ขนาด 40 มิลลิกรัมในวันที่ 8 ถึง 21 (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ CD33 ที่ผิวเซลล์ (CD33-positive AML) อาจจะพิจารณาให้การรักษาด้วย cytarabine 1.5-3 g/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1,3,5 ร่วมกับ gemtuzumab ozogamicin (GO)* 3 mg/m² (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน) หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ในวันที่ 1 จำนวน 1-2 รอบ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง (renal impairment) แนะนำให้ปรับลดขนาดยา cytarabine ตาม creatinine clearance

- ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี ECOG PS 0-2 และไม่มีโรคร่วม ที่วางแผนทำ allogeneic HSCT แนะนำให้ใช้ myeloablative conditioning regimen (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการทำ allogeneic HSCT แต่ไม่มีเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากพี่น้อง หรือผู้อื่นที่ HLA เข้ากันได้ อาจพิจารณาปลูกถ่ายไขกระดูกโดยใช้ haploidentical donor (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมและโมเลกุล intermediate risk และ adverse risk มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี ที่ไม่ได้วางแผนทำ allogeneic HSCT หลังโรคสงบ อาจให้ยา oral azacitidine (CC-486)* 300

มิลลิกรัม ในวันที่ 1-14 ทุก 4 สัปดาห์ สำหรับเป็น maintenance therapy จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- ผู้ป่วยที่มี mutated *FLT3*-ITD ที่ได้รับการทำ allogeneic HSCT และอยู่ในระยะโรคสงบ หลังการทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต 60-100 วัน อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย sorafenib* ขนาด 400 มิลลิกรัมใน 2 สัปดาห์แรก, 600 มิลลิกรัมในอีก 4 สัปดาห์ และขนาดสูงสุด 800 มิลลิกรัมถัดจากนั้น จนครบ 24 เดือน (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ III)

2. ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี

- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมและโมเลกุลชนิด favorable risk ที่ยังสามารถให้ high-intensive therapy ได้ (ECOG PS score 0-2 และการทำงานของไตปกติ) แนะนำให้ cytarabine 1-1.5 g/m² ทุก 12 ชั่วโมงในวัน 1, 3, 5 ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 1-4 รอบ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่ม favorable risk ที่ยังสามารถให้ high-intensive therapy ได้ (ECOG PS score 0-2 และการทำงานของไตปกติ) หากมี HLA-matched donor แนะนำให้ทำ reduced-intensity conditioning (RIC) allogeneic HSCT หลังโรคสงบ (CR1) (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) แต่หากไม่สามารถทำ RIC allogeneic HSCT ได้ อาจพิจารณาให้ cytarabine 1-1.5 g/m² IV ทุก 12 ชั่วโมงในวัน 1, 3, 5 ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 1-4 รอบ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่ม favorable risk (รวมถึงผู้ป่วยที่มี *FLT3*-ITD mutation) ที่ไม่สามารถให้ high-intensive therapy ได้ แต่สามารถเข้าถึงยากกลุ่ม hypomethylating agents* และ/หรือ ร่วมกับยากกลุ่ม BCL2 inhibitor* ได้ พิจารณาให้ยา hypomethylating agents* เช่น azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ หรือ decitabine* 20 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
หรือพิจารณาให้ยา azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับยา venetoclax* ขนาดเป้าหมาย 400 มิลลิกรัม/วัน จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมและโมเลกุล intermediate risk และ adverse risk มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี ที่ไม่ได้วางแผนทำ allogeneic HSCT หลังโรคสงบ อาจให้ยา oral azacitidine (CC-486)* 300 มิลลิกรัม ในวันที่ 1-14 ทุก 4 สัปดาห์ สำหรับเป็น maintenance therapy จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

การรักษา extramedullary involvement หรือ myeloid sarcoma ให้พิจารณารักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามกลุ่มความเสี่ยงของผู้ป่วย ร่วมกับพิจารณาฉายแสง IFRT 20-24 Gy ใน 10-12 fraction) (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)

การรักษา CNS leukemia

1. ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทตั้งแต่การวินิจฉัยครั้งแรก แนะนำให้ brain imaging ได้แก่ CT หรือ MRI เพื่อตรวจหาก้อนหรือเลือดออกในระบบประสาทส่วนกลาง (คุณภาพหลักฐาน D, น้ำหนักคำแนะนำ II)
2. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางระบบประสาท หากมี extramedullary disease, เป็น AML ชนิดที่มี monocytic differentiation (M4, M5), mixed phenotypic leukemia, มีจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงกว่า 40,000/ ไม่โครลิตร

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

เมื่อแรกเริ่มวินิจฉัย หรือมี *FLT3* mutation แนะนำให้เจาะน้ำไขสันหลัง หลังจากโรคเข้าสู่ระยะสงบครั้งแรก หากพบเซลล์มะเร็งในน้ำไขสันหลัง ให้การรักษาแบบ leptomeningeal leukemia (คุณภาพหลักฐาน D, น้ำหนักคำแนะนำ II)

3. ผู้ป่วย leptomeningeal leukemia แนะนำให้ยาเคมีบำบัดทางไขสันหลัง (intrathecal chemotherapy) คือ cytarabine และ/หรือ methotrexate 2 ครั้งต่อสัปดาห์จนกว่าผลการตรวจน้ำไขสันหลังไม่พบเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว จากนั้นให้ยาเคมีบำบัดทางไขสันหลังทุกสัปดาห์ต่อไป จนครบ 4-6 สัปดาห์ (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)
4. ผู้ป่วย CNS chloroma แนะนำให้ฉายรังสีรักษา (CNS irradiation) จากนั้นให้ยาเคมีบำบัดทางไขสันหลัง เช่นเดียวกับ meningeal leukemia หรือให้ cytarabine ขนาดสูงร่วมกับ dexamethasone เพื่อลดความดันในสมอง (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)

การรักษา relapse หรือ refractory AML

1. หากผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ clinical trials ได้ แนะนำให้เข้าสู่ clinical trials
2. ผู้ป่วย relapsed AML ภายใน 12 เดือนหลังจากโรคสงบครั้งแรก หรือ refractory AML ที่สามารถให้ high-intensive therapy ได้ แนะนำให้การรักษาด้วยสูตร salvage regimen ตามด้วย allogeneic HSCT จากพี่น้องหรือผู้อื่นที่มี HLA เข้ากันได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
3. ผู้ป่วย relapsed AML มากกว่า 12 เดือนหลังจากโรคสงบครั้งแรกที่สามารถให้ high-intensive therapy ได้ แนะนำให้การรักษาด้วย induction regimen สูตรเดิม (7+3 regimen) หรือสูตร salvage regimen (ดังแสดงในตารางที่ 8) ตามด้วย allogeneic HSCT จากพี่น้องหรือผู้อื่นที่มี HLA เข้ากันได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)^{1,2}
4. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่ได้ second complete remission และมี HLA-matched donor แล้ววางแผนทำ allogeneic HSCT หากอายุน้อยกว่า 60 ปี พิจารณาทำ myeloablative conditioning allogeneic HSCT หากอายุตั้งแต่ 60-70 ปี พิจารณาทำ reduced-intensity conditioning allogeneic HSCT (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)^{1,2}
5. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่ไม่สามารถทำ allogeneic HSCT พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด หรือการรักษาประคับประคอง (best supportive care) ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ อายุผู้ป่วย สมรรถภาพของผู้ป่วย โรคร่วมระยะเวลาที่โรคกลับเป็นซ้ำและความต้องการผู้ป่วย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ III)^{1,2}
6. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่ไม่มี abnormal actionable cytogenetics และไม่สามารถให้ high-intensive therapy ได้ พิจารณาให้ยา hypomethylating agents* เช่น azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ หรือ decitabine* 20 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
หรือพิจารณาให้ยา azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ หรือ decitabine* 20 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับยา venetoclax* ขนาดเป้าหมาย 400 มิลลิกรัม/วัน (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

7. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่มี mutated *FLT3*-ITD และไม่สามารถให้ high-intensive therapy หรือไม่ตอบสนองต่อ reinduction/salvage regimen พิจารณาให้ยา FLT3 inhibitor* เช่น gilteritinib* 120 mg รับประทานวันละครั้ง วันที่ 1-28 ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II) หรือพิจารณาให้ยา hypomethylating agents ร่วมกับ sorafenib* 400 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง วันที่ 1-28 ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
8. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่มีการแสดงออกของ CD33 ของเซลล์มะเร็ง (CD33+ AML) และสามารถให้ high-intensive therapy ได้ พิจารณาให้การรักษาด้วย high-intensive induction ร่วมกับให้ยา gemtuzumab ozogamicin* 3 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน) ในวันที่ 1, 4 และ 7 ตามด้วยการให้ consolidation therapy ด้วย cytarabine consolidation (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
9. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่มี mutated *IDH1* และไม่สามารถให้ high-intensive therapy หรือไม่ตอบสนองต่อ reinduction/salvage regimen พิจารณาให้ยา IDH1 inhibitor* คือ ivosidenib* 500 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
10. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่มี mutated *IDH2* และไม่สามารถให้ high-intensive therapy หรือไม่ตอบสนองต่อ reinduction/salvage regimen พิจารณาให้ยา IDH2 inhibitor* คือ enasidenib* 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

การรักษา AML ชนิดที่ไม่ใช่ acute promyelocytic leukemia ประกอบด้วย 2 ขั้นตอนได้แก่¹

- Induction therapy คือ การรักษาเพื่อลดจำนวนเซลล์มะเร็งหรือเม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (blast) ให้มีปริมาณน้อยลง เพื่อชักนำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบหรือ complete remission (CR) คือ น้อยกว่าร้อยละ 5
 - Post-remission therapy หรือ consolidation therapy คือ การรักษาหลังเข้าสู่ CR เพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวที่หลงเหลืออยู่ เพื่อให้โรคสงบยาวนานขึ้น และเพิ่มโอกาสทำให้โรคหายขาดได้
- โดยระหว่างการรักษาจะต้องให้การรักษาประคับประคอง (supportive therapy) อย่างเหมาะสมควบคู่ไปด้วย

ปัจจัยที่ใช้พิจารณาเลือกการรักษาแบบ induction therapy หรือไม่ ได้แก่¹

- อายุของผู้ป่วย^{2,3}
- สมรรถภาพการทำกิจวัตรประจำวัน (ดังแสดงในตารางที่ 1)
- ประวัติโรค myelodysplastic neoplasm (MDS) มาก่อนหรือเป็น therapy-related AML (t-AML)
- ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (ดังแสดงในตารางที่ 2)
- โรคร่วมที่สำคัญ

ตารางที่ 1 สมรรถภาพการทำกิจวัตรประจำวัน (performance status) ตามเกณฑ์ของ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)³

คะแนน	สมรรถภาพที่ทำได้
-------	------------------

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

0	สามารถทำกิจกรรมต่างๆ เท่าก่อนป่วยโดยไม่มีข้อจำกัด
1	ไม่สามารถทำกิจกรรมที่ออกแรงมาก แต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ เช่น งานบ้าน งานในที่ทำงาน
2	เดินไปมาได้ สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ แต่ไม่สามารถทำงานได้ อยู่บนเตียงไม่ถึงร้อยละ 50 ของช่วงเวลาที่ตื่น
3	ช่วยเหลือตัวเองได้บ้าง อยู่บนเตียงเกินกว่าร้อยละ 50 ของช่วงเวลาที่ตื่น
4	ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้เลย อยู่บนเตียงตลอดเวลา

ตารางที่ 2 ความผิดปกติระดับโครโมโซมและโมเลกุลของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML ตาม European LeukemiaNet risk stratification พ.ศ. 2565 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 2)

กลุ่มความเสี่ยง	ความผิดปกติระดับโครโมโซม	ความผิดปกติระดับโมเลกุล
Favorable risk	- t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1* - inv(16)(p13.1;q22) หรือ t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11* - t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA*	- Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i>-ITD และไม่มี adverse cytogenetic abnormality - Basic leucine zipper (bZIP) in-frame mutated <i>CEBPA</i> แบบ monoallelic และ biallelic ก็ได้
Intermediate risk	- Normal karyotype - t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL T3::KMT2A - Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse	- Mutated <i>NPM1</i> with <i>FLT3</i>-ITD และไม่มี adverse cytogenetic abnormality[#] - Wild-type <i>NPM1</i> with <i>FLT3</i>-ITD (ที่ไม่มี adverse-risk genetic lesions)[#]
Adverse risk	- t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 - t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged ที่ไม่ใช่ partial tandem duplication - t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 - t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP - inv(3)(q21.3q26.2) หรือ t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2::MECOM(EVI1) - t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged -5 or del(5q), -7 or del(7q) -17 or abnormal(17p) - Complex karyotype[§] หรือ monosomal karyotype	- Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 และ/หรือ ZRSR2[‡] - Mutated <i>TP53</i>[†]

* การมี *KIT* และ/หรือ *FLT3* mutation ไม่มีผลต่อ risk category

FLT3-ITD mutation ใน ELN 2565 จัดเป็น intermediate risk โดยไม่ขึ้นกับ allelic ratio เนื่องจากการตอบสนองที่ดีต่อยา *FLT3* inhibitor แต่สำหรับประเทศไทยที่การตรวจ *FLT3*-ITD ไม่ทราบถึง allelic ratio รวมทั้งไม่สามารถเข้าถึงยา *FLT3* inhibitor สามารถพิจารณาเป็น adverse risk ได้เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์จากการรักษาสูงสุดด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

§ มีโครโมโซมผิดปกติตั้งแต่ 3 structural abnormalities ขึ้นไป โดยไม่นับ hyperdiploid, trisomy ที่มากกว่า 3 โครโมโซม หรือ polysomies

‡ ไม่นับเป็น adverse prognostic marker ในกรณีที่พบใน favorable-risk AML

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

∫ ต้องมี variant allele fraction (VAF) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ทั้งแบบชนิด monoallelic และ biallelic; มักพบในผู้ป่วย AML ที่มี complex และ monosomal karyotype

แนวทางการรักษาผู้ป่วย AML แรกวินิจฉัย (newly diagnosed AML)

■ Induction therapy

1. ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี (younger/fit patients)

1.1 ผู้ป่วยมีสภาพร่างกายเหมาะสมต่อการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง (high-Intensive chemotherapy) แนะนำให้ยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 ซึ่งประกอบด้วย cytarabine 100 mg/m² IV continuous infusion เป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับ idarubicin 12 mg/m² เป็นเวลา 3 วัน (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)

จากการศึกษาพบว่า การให้ idarubicin 12 mg/m² ทำให้ผู้ป่วยมีอัตรา CR ดีกว่า daunorubicin 45 mg/m² อย่างมีนัยสำคัญคิดเป็นร้อยละ 70-80 เทียบกับร้อยละ 58-59 แต่มีอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน⁴ การเพิ่มขนาดของ daunorubicin จาก 45 mg/m² เป็น 90 mg/m² ทำให้ผู้ป่วยมีอัตรา CR ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จากร้อยละ 57.3 เป็นร้อยละ 70.6 และมีระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จาก 15.7 เดือนเป็น 23.7 เดือน โดยที่ภาวะแทรกซ้อนเท่าเดิม⁵ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษา ALFA-9801 study ที่ทำในผู้ป่วยอายุ 50-70 ปีพบว่า idarubicin 12 mg/m² ยังคงทำให้ผู้ป่วยมีอัตรา CR ดีกว่า daunorubicin 80 mg/m² (ร้อยละ 80 เทียบกับร้อยละ 70) โดยการเพิ่ม idarubicin จาก 3 วันเป็น 4 วัน ไม่ทำให้ผู้ป่วยมีอัตรา CR ดีขึ้น (ร้อยละ 83 เทียบกับร้อยละ 78) อีกทั้งอัตราโรคกลับเป็นซ้ำหรืออัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน⁶

1.2 ผู้ป่วย AML ที่ดำเนินโรคมามาจาก MDS และมีจำนวน blast ต่ำ (ร้อยละ 20-30) แนะนำให้ส่งตรวจ HLA typing และปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic HSCT) จากพี่น้องที่มี HLA เข้ากันได้ (matched sibling donor) หรือจากผู้อื่น (matched unrelated donor) อาจพิจารณาให้ hypomethylating agent เช่น azacitidine หรือ decitabine เพื่อลดจำนวน blast ในไขกระดูกก่อนปลูกถ่าย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

เนื่องจากผู้ป่วยที่เป็น MDS มาก่อนมักมีจำนวนเม็ดเลือดต่ำ การให้ยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 อาจลดการทำงานของไขกระดูกเป็นระยะเวลานาน⁷ จากการศึกษาของการให้ hypomethylating agents ในผู้ป่วย newly diagnosed higher-risk MDS เทียบกับการให้การรักษาแบบเดิม (conventional care regimen; CCR) ได้แก่ การรักษาประคับประคองอย่างเดียว, cytarabine ขนาดต่ำ (20 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นเวลา 14 วัน ทุก 4 สัปดาห์) หรือการให้ยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 พบว่าการให้ azacitidine 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ อย่างน้อย 6 รอบ ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยกลุ่มนี้เทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบเดิม (CCR) โดยมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 50.8 เทียบกับร้อยละ 26.2⁸ ส่วนการให้ decitabine 20 mg/m² ฉีดเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ใน ADOPT trial พบว่าทำให้ผู้ป่วยมีอัตรา CR ร้อยละ 17 และอัตราตอบสนอง (overall improvement) ร้อยละ 51 โดยที่มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีร้อยละ 66⁹

1.3 ผู้ป่วยที่มี FLT3-ITD mutation และผู้ป่วยแข็งแรงพอที่จะได้รับ high-intensive therapy พิจารณาให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 ร่วมกับ FLT3 inhibitor* เช่น midostaurin* 50 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง วันที่ 8-21 และลดขนาดเป็น 25 mg รับประทานวันละ 2 ครั้งวันที่ 8-21 หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อรากลุ่ม azoles เช่น posaconazole หรือ voriconazole หรือ quizartinib* ขนาด 40 มิลลิกรัมในวันที่ 8 ถึง 21 (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษา CALGB 10603 (RATIFY)¹⁰ ในผู้ป่วย newly diagnosed AML ที่มี FLT3-ITD และ/หรือ FLT3-TKD mutation อายุ 18-59 ปี การให้ midostaurin ซึ่งเป็น FLT3 inhibitor เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก (placebo) ร่วมกับ induction therapy (daunorubicin และ cytarabine) consolidation therapy (high-dose cytarabine) และให้

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

ยา midostaurin หรือ placebo maintenance ต่ออีก 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ midostaurin มีระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยโดยรวม ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เท่ากับ 74.7 เดือนและ 25.6 เดือนตามลำดับ รวมถึงมีระยะเวลารอดชีวิตโดยปราศจากโรคเฉลี่ยที่ดีกว่า เท่ากับ 8.2 เดือนและ 3 เดือนตามลำดับ โดยมีอัตรา CR ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 59 เทียบกับร้อยละ 54)

จากการศึกษา QuANTUM-First¹¹ โดยการศึกษาในผู้ป่วย newly diagnosed AML ที่มี *FLT-3 ITD* positive ในกลุ่มอายุ 18-75 ปี โดยการให้ยา quizartinib* ขนาด 40 มิลลิกรัม เทียบกับการให้ placebo ในวันที่ 8 ถึง 21 ร่วมกับการให้ยา cytarabine วันที่ 1-7 ร่วมกับยา daunorubicin หรือ idarubicin วันที่ 1-3 และการให้ quizartinib* ต่อในช่วง consolidation therapy และ maintenance therapy (รายละเอียดการให้เพิ่มเติมอยู่ในส่วน post-remission therapy) ภายหลังการติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 39.2 เดือน พบว่าระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับยา quizartinib* อยู่ที่ 31.9 เดือนเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 15.1 เดือน โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.032$) และระยะเวลากการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคกลับเป็นซ้ำ ค่ามัธยฐานในกลุ่มที่ได้รับยา quizartinib* อยู่ที่ 39.3 เดือนเทียบกับ 13.6 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยผลข้างเคียงจากการรักษาไม่แตกต่างกัน (ผลข้างเคียงระดับ 3 ถึง 4 ในกลุ่ม quizartinib* ร้อยละ 92 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 90)

1.4 ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ CD33 ที่ผิวเซลล์ (CD33-positive AML) พิจารณาให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด สูตร 7+3 ร่วมกับ gemtuzumab ozogamicin* 3 mg/m² (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน) หยอดเข้าทางหลอดเลือดดำ วันที่ 1,4 และ 7 (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

เนื่องจากบนผิวของเซลล์มะเร็งชนิดมัยอีลอยด์มากกว่าร้อยละ 80 มีการแสดงออกของ CD33 จึงมีการศึกษา ALFA-0701 study¹² ในผู้ป่วย newly diagnosed AML อายุ 50-70 ปี โดยให้ gemtuzumab ozogamicin (GO) ซึ่งเป็น anti-CD33 antibody conjugate ขนาด 3 mg/m² (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน) ในวันที่ 1,4 และ 7 ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ GO พบว่ากลุ่มที่ได้ GO มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 2 ปี เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 17.1 เป็นร้อยละ 40.8; $P=0.0003$) รวมถึงเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 2 ปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย (ร้อยละ 41.9 เป็นร้อยละ 53.2; $P=0.0368$) ซึ่งกลุ่มที่ได้ประโยชน์จากการได้รับ GO จาก subgroup analysis ได้แก่ ผู้ป่วยในกลุ่ม favorable cytogenetic risk (Hazard Ratio, HR 0.50) และผู้ป่วยที่มี *NPM1* mutation (HR 0.47) นอกจากนี้ยังทำให้มีอัตรา CR สูงขึ้นจากร้อยละ 75 เป็นร้อยละ 81 ($P=0.25$) โดยที่ไม่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของยา

1.5 ผู้ป่วยที่มีจำนวน blast ในเลือดสูงกว่า 50,000/ไมโครลิตร มีความเสี่ยงต่อ organ dysfunction จากภาวะ leukostasis และภาวะ tumor lysis syndrome พิจารณาให้ hydroxyurea 50-100 mg/kg/day เพื่อลดจำนวน blast อย่างรวดเร็ว จนกว่าระดับเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 25,000/ไมโครลิตร และให้สารน้ำอย่างเพียงพอ ร่วมกับยา allopurinol เพื่อลดระดับกรดยูริก รวมทั้งติดตามระดับ electrolytes อย่างใกล้ชิด (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) สำหรับการทำให้ leukapheresis ให้พิจารณาทำในกรณี symptomatic hyperleukocytosis syndrome (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษาหนึ่งพบว่า การทำ leukapheresis ในผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงกว่า 50,000/ไมโครลิตร ลดอัตราการเสียชีวิตภายใน 21 วันแรกได้อย่างมีนัยสำคัญ จากระยะ 32 เหลือร้อยละ 16¹³ แต่เมื่อติดตามไป 24.2 เดือน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้ทำ leukapheresis มีอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ทำ leukapheresis นอกจากนี้จาก systematic review และ meta-analysis หลายการศึกษา^{14,15} พบว่า การทำ leukapheresis ไม่ได้ลดอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วันแรก และไม่เพิ่มอัตรา CR และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม

2. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป ที่มีสภาพร่างกายเหมาะสมต่อการให้ high-intensive therapy เช่น ผู้ป่วยอายุ 60-65 ปี ECOG PS 0-2 ไม่มีโรคร่วมมาก และไม่ได้เป็น AML กลุ่ม unfavorable risk หรือ therapy-related AML ที่มักตอบสนองไม่ดีต่อ intensive cytarabine-based regimen เป็นต้น พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 ซึ่งประกอบด้วย cytarabine 100 mg/m² IV continuous infusion เป็นเวลา 7 วันร่วมกับ idarubicin 12 mg/m² หรือ mitoxantrone 12 mg/m² เป็นเวลา 3 วัน (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II) หรือ ยาเคมีบำบัดสูตร 5+2 ซึ่งประกอบด้วย cytarabine 100 mg/m² IV continuous infusion เป็นเวลา 5 วันร่วมกับ idarubicin 12 mg/m² หรือ mitoxantrone 12 mg/m² เป็นเวลา 2 วัน (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษา anthracycline 3 ชนิดในขนาดที่เทียบเท่ากัน สำหรับ induction therapy ในผู้ป่วย AML ซึ่งรวมถึงผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปีและมีสภาพร่างกายเหมาะสมต่อการให้เคมีบำบัด ได้แก่ daunorubicin 45 mg/m² วันที่ 1-3, idarubicin 12 mg/m² วันที่ 1-3 หรือ mitoxantrone 12 mg/m² วันที่ 1-3 ร่วมกับ cytarabine 100 mg/m² วันที่ 1-7 พบว่า ผู้ป่วยในการศึกษามีอายุเฉลี่ย 67-69 ปี ECOG PS 0-1 ร้อยละ 95 มีอัตรา CR ร้อยละ 42 (ร้อยละ 40, 43, 46 ตามลำดับ) อัตราเสียชีวิตจากการรักษาเท่ากับร้อยละ 17 ระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยเท่ากับ 7.5 เดือน และระยะเวลารอดชีวิตโดยปราศจากโรคเฉลี่ยเท่ากับ 7 เดือน¹⁶

มีการศึกษาถึงผลลัพธ์ของการเพิ่มขนาดของ daunorubicin จาก 45 mg/m² เป็น 90 mg/m² โดยกลุ่ม HOVON/SAKK¹⁷ พบว่าทำให้ผู้ป่วยมีอัตรา CR ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (จากร้อยละ 54 เป็นร้อยละ 64) แต่อัตราการรอดชีวิตดีขึ้นเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอายุ 60-65 ปีหรือในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมอยู่ในกลุ่ม favorable risk เท่านั้น (อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 2 ปีจากร้อยละ 14 เป็นร้อยละ 29 และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 2 ปีจากร้อยละ 23 เป็นร้อยละ 38)

อีกการศึกษา ALFA-9801⁶ เปรียบเทียบผลการรักษาด้วย cytarabine 200 mg/m² วันที่ 1-7 ร่วมกับ daunorubicin 80 mg/m² วันที่ 1-3 (DNR) หรือ idarubicin 12 mg/m² วันที่ 1-3 (IDA3) หรือ idarubicin 12 mg/m² วันที่ 1-4 (IDA4) พบว่า การเพิ่ม idarubicin จาก 3 วันเป็น 4 วัน ไม่ทำให้อัตรา CR ดีขึ้น และในกลุ่มที่ได้ IDA3 มีอัตรา CR สูงที่สุดเท่ากับร้อยละ 83 โดยทั้ง 3 กลุ่มมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมและอัตราการรอดโดยปราศจากโรคที่ 4 ปี ไม่แตกต่างกัน (กลุ่มที่ได้ IDA3 มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 4 ปี ร้อยละ 32 และมีอัตราการรอดโดยปราศจากโรคที่ 4 ปีร้อยละ 21)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในประเทศไทย ถึงผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี จำนวน 60 ราย และยาเคมีบำบัดสูตร 5+2 ในผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป หรือผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปีร่วมกับ creatinine clearance (CrCl) <50 mL/min หรือมีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดหรือปอดตั้งแต่แรกวินิจฉัยจำนวน 16 ราย พบว่ามีอัตรา CR ที่ไม่แตกต่างกันคิดเป็นร้อยละ 76 และร้อยละ 75 ตามลำดับ¹⁸

3. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป หรือผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีที่ไม่เหมาะสมต่อการให้ high-intensive therapy

- 3.1 ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่เหมาะสมต่อการรักษา หรือไม่สามารถเข้าถึงยาในกลุ่ม hypomethylating agents* ได้ พิจารณาให้ยา low-dose cytarabine 20 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้ง นาน 10 วัน ทุก 4-6 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษา UK NCRI AML14 ในผู้ป่วย AML ที่สภาพร่างกายไม่เหมาะสมต่อการให้เคมีบำบัด ซึ่งส่วนใหญ่อายุมากกว่า 60 ปีและมีโรคร่วม โดยเปรียบเทียบระหว่างการให้ cytarabine ขนาดต่ำ 20 mg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 10 วัน ทุก 4-6 สัปดาห์กับ hydroxyurea เพื่อลดระดับเม็ดเลือดขาวให้ต่ำกว่า 10,000/ไมโครลิตร พบว่า การให้

cytarabine ขนาดต่ำ ทำให้ผู้ป่วยมีอัตรา CR ดีกว่า hydroxyurea อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 18 เทียบกับร้อยละ 1) โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า hydroxyurea เฉพาะในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมอยู่ในกลุ่ม favorable risk หรือโครโมโซมปกติเท่านั้น¹⁹

3.2 ผู้ป่วยที่สามารถเข้าถึงยากกลุ่ม hypomethylating agents* และ/หรือร่วมกับยากกลุ่ม BCL2 inhibitor* ได้ (less-intensive therapy) พิจารณาให้ยา hypomethylating agents* เช่น azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ หรือ decitabine* 20 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

หรือพิจารณาให้ยา azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับยา venetoclax* ขนาดเป้าหมาย 400 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

หรือพิจารณาให้ยา low-dose cytarabine (LDAC) 20 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นเวลา 10 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับยา venetoclax* ขนาดเป้าหมายที่ 600 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

ผู้ป่วย AML ที่มีจำนวน blast ร้อยละ 20-30 มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ azacitidine 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ อย่างน้อย 6 รอบ กับการรักษาแบบเดิม (CCR) ได้แก่ การให้ cytarabine ขนาดต่ำ หรือการให้ยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 พบว่าการให้ azacitidine เพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวมเมื่อเทียบกับ CCR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 2 ปีเท่ากับร้อยละ 50 เทียบกับร้อยละ 16²⁰ ส่วน decitabine มีการศึกษาลักษณะเดียวกัน โดยมีการให้ decitabine 20 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ เทียบกับการให้ CCR พบว่ากลุ่มที่ได้ decitabine มีแนวโน้มทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตดีกว่าการรักษาประคับประคองอย่างเดียวหรือ cytarabine ขนาดต่ำ (ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยเท่ากับ 7.7 เดือนเทียบกับ 5 เดือน) ส่วนอัตรา CR ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 17.8 เทียบกับร้อยละ 7.8)²¹

ส่วนในผู้ป่วยที่มีจำนวน blast มากกว่าร้อยละ 30 และมีจำนวนเม็ดเลือดขาวไม่เกิน 15,000/ไมโครลิตร พบว่าการให้ azacitidine ขนาด 75 mg/m² เป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ อย่างน้อย 6 รอบเทียบกับการให้ CCR มีแนวโน้มทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยนานกว่ากลุ่ม CCR ที่ 10.4 เดือน เทียบกับ 6.5 เดือน โดยมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 46.5 และร้อยละ 34.2 ตามลำดับ²²

หมายเหตุ: ผู้ป่วยที่ได้รับ hypomethylating agent แนะนำให้ประเมินการตอบสนองของโรคภายหลังรอบที่ 4 หากประเมินเร็วกว่านี้ อาจไม่พบการตอบสนองที่ชัดเจน¹

จากการศึกษา VIALE-A ที่ให้ azacitidine 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับ venetoclax ซึ่งเป็น oral BCL2 inhibitor ขนาดเป้าหมายที่ 400 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ โดยที่ผู้ป่วยในการศึกษามีอายุเฉลี่ยมากถึง 76 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้ azacitidine/venetoclax มีระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย ดีกว่ากลุ่มที่ได้ azacitidine อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (14.7 เดือนเทียบกับ 9.6 เดือน; HR 0.66) โดยมีอัตรา composite CR ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญด้วย (ร้อยละ 66.4 เทียบกับร้อยละ 28.3) เมื่อวิเคราะห์ subgroup analysis พบว่าผู้ป่วยชนิด secondary AML ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครโมโซมกลุ่ม intermediate risk และผู้ป่วยที่มี IDH1 หรือ IDH2 mutation จะได้ประโยชน์จากการได้ azacitidine/venetoclax มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีจำนวน blast ที่มากกว่าร้อยละ 50 ก็ยังได้ผลการรักษาที่ดี หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาในระดับลึกถึงขั้น measurable residual disease (MRD) negative จากการตรวจด้วยวิธี multiparameter flow cytometry (MRD <10⁻³) หลังได้ CR จะทำให้มีระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยสูงถึง 34.2 เดือน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มี TP53 mutation โดยไม่ขึ้นกับ variant allele frequency (VAF) ตอบสนองต่อยาสูตรนี้ต่ำมาก และมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มี TP53 mutation²³

จากการศึกษา VIALE-C ที่มีการให้ cytarabine 20 mg/m² (LDAC) ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นเวลา 10 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับ venetoclax ขนาดเป้าหมายที่ 600 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยที่ผู้ป่วยในการศึกษามีอายุเฉลี่ยมากถึง 76 ปี เช่นเดียวกับ VIALE-A study ร้อยละ 38 เป็นผู้ป่วย secondary AML และร้อยละ 20 เคยได้ hypomethylating agent มาก่อน เมื่อติดตามไป 18 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ LDAC-venetoclax มีระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย (8.4 เดือนเทียบกับ 4.1 เดือน; HR 0.70) และระยะเวลารอดชีวิตโดยปราศจากโรคเฉลี่ย (4.7 เดือนเทียบกับ 2 เดือน) ดีกว่ากลุ่มที่ได้ LDAC อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีอัตรา composite CR ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญด้วย (ร้อยละ 48 เทียบกับร้อยละ 13)²⁴

3.3 ผู้ป่วยที่ mutated *IDH1* ที่สามารถเข้าถึงยาในกลุ่ม hypomethylating agents* และ/หรือร่วมกับยา กลุ่ม *IDH1* inhibitor* ได้ (less-intensive therapy) อาจจะพิจารณาให้ยา azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับยา ivosidenib* 500 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนัก คำแนะนำ II)

จากการศึกษา AGILE study ที่มีการให้ ivosidenib ซึ่งเป็น oral *IDH1* inhibitor ขนาด 500 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับ azacitidine 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ (AZA/IVO) เปรียบเทียบกับการให้ placebo ร่วมกับ azacitidine (AZA/placebo) โดยที่ผู้ป่วยในการศึกษามีอายุเฉลี่ยมากถึง 76 ปี พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ AZA/IVO มีระยะเวลารอดชีวิตโดยปราศจากโรคเฉลี่ยดีกว่ากลุ่ม AZA/placebo อย่างมีนัยสำคัญ (HR 0.33, P=0.002) และมีอัตรา composite CR สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญด้วย (ร้อยละ 53 เทียบกับร้อยละ 18, P<0.001)²⁵ เมื่อติดตามไปที่ระยะเวลาเฉลี่ย 28.6 เดือน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ AZA/IVO มีระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยดีกว่ากลุ่ม AZA/placebo อย่างมีนัยสำคัญด้วย (29.3 เดือนเทียบกับ 7.9 เดือน; HR 0.42, p<0.0001) นอกจากนี้ผู้ป่วยในกลุ่ม AZA/IVO มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น เนื่องจากสามารถลดการให้เม็ดเลือดแดงและ/หรือเกล็ดเลือด หรือ convert to transfusion independence ได้มากกว่ากลุ่ม AZA/placebo อย่างมีนัยสำคัญ⁷² ผลข้างเคียงที่สำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับ ivosidenib คือ ภาวะ differentiation syndrome (DS) ซึ่งพบร้อยละ 14 ของผู้ป่วยทั้งหมด อย่างไรก็ตามไม่มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากภาวะ DS²⁶

3.4 ผู้ป่วยที่มีอายุ 60-75 ปี ECOG 0-2 ร่วมกับเป็น therapy-related หรือ secondary AML และสภาพร่างกายเหมาะสมต่อการให้ยาเคมีบำบัด พิจารณาให้ยา CPX-351* 100 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ 90 นาที วันที่ 1, 3 และ 5 ในรอบแรก และวันที่ 1 และ 3 ในรอบที่สอง แทนการให้ยา 7+3 ในรอบแรก และ 5+2 ในรอบที่สอง (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษาผลของการใช้ยา CPX-351 ซึ่งเป็น dual-drug liposomal encapsulation form ของ cytarabine และ daunorubicin ในสัดส่วน 5:1 เปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 (cytarabine และ daunorubicin) ในผู้ป่วย newly diagnosed AML ที่เกิดจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง (therapy-related AML) หรือ AML ที่ดำเนินโรคมามากจาก MDS (secondary AML) อายุ 60-75 ปี ในช่วง induction therapy พบว่ากลุ่มที่ได้ CPX-351 มีระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดสูตร 7+3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เท่ากับ 9.56 เดือนและ 5.95 เดือนตามลำดับ รวมถึงมีอัตรา overall remission rate (ร้อยละ 47.7 เทียบกับร้อยละ 33.3) และอัตรา CR (ร้อยละ 37.3 เทียบกับร้อยละ 25.6) ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน²⁷ อย่างไรก็ตามยานี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

3.5 ผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายไม่เหมาะสมต่อการรักษา และไม่สามารถเข้าถึงยาในกลุ่ม hypomethylating agents* ได้ ร่วมกับมีจำนวน blast ในเลือดสูงกว่า 50,000/ไมโครลิตร พิจารณาให้การรักษาระดับประคองเพียงอย่างเดียวร่วมกับให้ hydroxyurea 50-100 mg/kg/day ร่วมกับการให้เลือด (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนัก คำแนะนำ II)

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไปพบความผิดปกติระดับโครโมโซมอยู่ในกลุ่ม unfavorable risk เพิ่มขึ้น (จากร้อยละ 35 เป็นร้อยละ 51 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 56 ปี) ทำให้ผลการรักษาไม่ดี หรือแม้ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติระดับโครโมโซมกลุ่มเดียวกัน อายุยังคงเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปีร่วมกับสมรรถภาพการทํากิจวัตรประจำวันลดลงจะมีอัตราเสียชีวิตจากการรักษาใน 30 วันภายหลังการรักษาเพิ่มขึ้น จึงไม่แนะนำให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว³

การประเมินการตอบสนองของโรคต่อการรักษา

1. ผู้ป่วยที่ได้รับ induction therapy แล้ว แนะนำให้ตรวจประเมินไขกระดูกภายในเวลาประมาณ 4 สัปดาห์ขึ้นอยู่กับ การฟื้นตัวของไขกระดูก
2. การตรวจประเมินไขกระดูก ได้แก่ bone marrow aspirate ในกรณีที่ดูดไม่ได้เนื้อไขกระดูก แนะนำให้ bone marrow biopsy
3. เกณฑ์การตอบสนองของโรคต่อ induction therapy ดังแสดงในตารางที่ 3
4. กรณีผลการตรวจไขกระดูกครั้งแรกไม่สามารถสรุปได้ว่ายังมีมะเร็งเม็ดเลือดขาวหลงเหลืออยู่หรือไม่ เช่น ไขกระดูกมีภาวะ hypoplasia จากยาเคมีบำบัด แนะนำให้ตรวจไขกระดูกซ้ำอีกครั้งใน 1 สัปดาห์
5. กรณีโรคเข้าสู่ระยะสงบ แนะนำให้ post-remission therapy
6. กรณีโรคได้ partial remission แนะนำให้ reinduction therapy ด้วยยาเคมีบำบัดสูตรเดิมหรือเปลี่ยนสูตรใหม่
7. กรณีโรคไม่ตอบสนองต่อการรักษา แนะนำให้การรักษาในโครงการวิจัยยาใหม่ (clinical trial) หรือทำ allogeneic HSCT จากพี่น้องหรือจากผู้อื่นที่มี HLA เข้ากันได้ หรือให้การรักษาประคับประคองอย่างเดียว

ในกรณีการรักษาล้มเหลว (induction failure) ซึ่งรวมทั้งกรณี partial remission พิจารณาแนวทางการรักษา เช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคกลับซ้ำ (relapsed AML) หรือโรคดื้อต่อการรักษา (refractory AML) ได้แก่ การรักษาในโครงการวิจัย ยา การให้ยาเคมีบำบัดสูตร salvage (ดังแสดงในตารางที่ 5) หรือ reinduction ด้วยสูตร 7+3 แล้วตามด้วย allogeneic HSCT หรือการรักษาแบบประคับประคองเนื่องจากโรคมียโอกาสเป็นซ้ำและอัตราเสียชีวิตสูง การตรวจหา HLA-matched donor เพื่อเตรียม allogeneic HSCT อย่างทัน่วงทีจะช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้น สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมต่อ allogeneic HSCT อาจพิจารณาการรักษาในโครงการวิจัยยา หรือการรักษาแบบประคับประคอง^{1,2}

ตารางที่ 3 เกณฑ์การตอบสนองของโรคต่อการรักษา²

การตอบสนอง	เกณฑ์ที่ใช้
ภาวะโรคสงบ (complete remission, CR)*,†,‡	
CR	1. จำนวน blast ในไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 5 และไม่พบ blast ในกระแสเลือด (circulating blast) 2. ไม่พบ extramedullary disease หลงเหลืออยู่ 3. Absolute neutrophil count มากกว่าหรือเท่ากับ 1,000/ไมโครลิตร 4. Platelet count มากกว่าหรือเท่ากับ 100,000/ไมโครลิตร
CRh (CR with partial hematologic recovery)	เข้าเกณฑ์การตอบสนอง CR ข้อ 1 และ 2 ร่วมกับ 1. Absolute neutrophil count มากกว่า 500/ไมโครลิตร

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

	2. Platelet count มากกว่าหรือเท่ากับ 50,000/ไมโครลิตร
CRi (CR with incomplete hematologic recovery)	เข้าเกณฑ์การตอบสนอง CR ข้อ 1 และ 2 ร่วมกับ 1. Absolute neutrophil count น้อยกว่า 1,000/ไมโครลิตร 2. Platelet count น้อยกว่า 100,000/ไมโครลิตร
Morphologic leukemia-free state (MLFS)^f	ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดและจำนวน blast ในไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 5 และไม่พบ circulating blast
Partial remission (PR)	1. จำนวน blast ในไขกระดูกลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 โดยมีจำนวน blast ตั้งแต่ร้อยละ 5 ถึง 25 2. Absolute neutrophil count มากกว่าหรือเท่ากับ 1,000/ไมโครลิตร 3. Platelet count มากกว่าหรือเท่ากับ 100,000/ไมโครลิตร
No response	การตอบสนองไม่เข้าเกณฑ์ CR, CRh, CRi, MLFS หรือ PR
Induction failure	ตอบสนองไม่ถึงระดับ CR หรือ CRi หลัง induction therapy อย่างน้อย 2 รอบ

* ผู้ป่วยต้องไม่ได้รับ G-CSF และเกล็ดเลือดภายใน 7 วันก่อนการประเมินการตอบสนองของโรค

† การพบ circulating blast ในปริมาณต่ำ อาจเกิดจากการฟื้นตัวของไขกระดูก โดยทั่วไปจะหายไปเองภายใน 1 สัปดาห์ ในกรณีนี้ไม่ถือว่าโรคต่อการรักษา

‡ ระยะเวลาที่เหมาะสมในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา เช่น หลังได้รับยาเคมีบำบัด 2 รอบการรักษาในกรณีได้รับ intensive therapy หรือ 180 วันหลังได้รับการรักษาด้วย non-intensive based treatment

§ ไขกระดูกต้องไม่อยู่ในภาวะ aplastic bone marrow คือต้องมีเซลล์ที่เพียงพอต่อการประเมินใน bone marrow aspirate อย่างน้อย 200 เซลล์ หรือ cellularity ใน bone marrow biopsy อย่างน้อยร้อยละ 10

ตารางที่ 4 การให้ยา induction therapy ด้วยยาเคมีบำบัดและ/หรือ targeted therapy ในผู้ป่วย newly diagnosed AML

สูตรการรักษา	ขนาดและวิธีการให้ยา
High-intensive therapy (for appropriate patients): up to 2 cycles (every 28 days)	
Standard 7+3 (± gemtuzumab ozogamicin)	Cytarabine 100-200 mg/m ² IV continuous infusion วันที่ 1-7 ร่วมกับ idarubicin 12 mg/m ² IV วันที่ 1-3 (± gemtuzumab ozogamicin* 3 mg/m ² (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 4.5 mg) IV วันที่ 1,4,7)
Standard 7+3 + midostaurin* (In <i>FLT3</i> -ITD mutated AML)	Cytarabine 100-200 mg/m ² IV continuous infusion วันที่ 1-7 ร่วมกับ idarubicin 12 mg/m ² IV วันที่ 1-3 ร่วมกับ midostaurin* 50 mg PO BID วันที่ 8-21 (ลดขนาดเป็น 25 mg PO BID ครั้งวันที่ 8-21 หากผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม azoles)
5+2 (In selected patients)	Cytarabine 100-200 mg/m ² IV continuous infusion วันที่ 1-5 ร่วมกับ idarubicin 12 mg/m ² IV วันที่ 1-2
CPX-351*	CPX-351* 100 mg/m ² IV 90-minute infusion วันที่ 1,3 และ 5 ใน cycle 1 และวันที่ 1 และ 3 ใน cycle 2
Lower/less intensive therapy: every 28 days	
LDAC	Cytarabine 20 mg SC BID วันที่ 1-10
LDAC + venetoclax*	Cytarabine 20 mg SC BID วันที่ 1-10 ร่วมกับ venetoclax* PO OD (100 mg วันที่ 1 → 200 mg วันที่ 2 → 400 mg วันที่ 3 และ 600 mg วันที่ 4 เป็นต้นไป)
Hypomethylating agents*	Azacitidine* 75 mg/m ² SC หรือ IV วันที่ 1-7 Decitabine* 20 mg/m ² IV วันที่ 1-5
Hypomethylating agents* + venetoclax*	Azacitidine* 75 mg/m ² SC หรือ IV วันที่ 1-7 ร่วมกับ venetoclax* PO OD (100 mg วันที่ 1, 200 mg วันที่ 2 และ 400 mg วันที่ 3 เป็นต้นไป) Decitabine* 20 mg/m ² IV วันที่ 1-5 ร่วมกับ venetoclax* PO OD (100 mg วันที่ 1, 200 mg วันที่ 2 และ 400 mg วันที่ 3 เป็นต้นไป)
Hypomethylating agents* + ivosidenib*	Azacitidine* 75 mg/m ² SC หรือ IV วันที่ 1-7 ร่วมกับ ivosidenib 500 mg PO OD วันที่ 1-28
Supportive therapy for patients with circulating blast > 50,000/mm³	
Hydroxyurea	Hydroxyurea 50-100 mg/kg/day PO (can titrate up to 2 g PO every 6 hours) until circulating blast < 25,000/mm ³

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

- Post-remission therapy

1. ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี

- 1.1 ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมชนิด core-binding factor (CBF) AML แนะนำให้ cytarabine 1.5-3 g/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1,3,5 (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) หรือวันที่ 1-3 ติดต่อกัน (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 3-4 รอบ

ขนาดของยา cytarabine สำหรับ consolidation therapy ยังคงเป็นที่ถกเถียงจนถึงปัจจุบัน โดยเฉพาะผู้ป่วยในกลุ่ม favorable risk ชนิด CBF-AML ที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จนถึงปัจจุบันมีการศึกษาหลัก 3 การศึกษา ซึ่งมีเพียง retrospective subgroup analysis ของ CALGB 8525 study เพียงการศึกษาเดียว ที่แสดงให้เห็นว่า การให้ high-dose cytarabine (HiDAC) consolidation ได้ประโยชน์ในผู้ป่วย CBF-AML ในขณะที่ยังมีอีก 2 การศึกษา ได้แก่ MRC AML15 trial และ AML96 trial ไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนจากการให้ HiDAC consolidation

- **CALGB 8525 study²⁸**: ศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาช่วง consolidation ด้วย cytarabine ขนาด 100 mg/m²/d ติดต่อกัน 5 วัน หรือ 400 mg/m² ติดต่อกัน 5 วัน หรือ 3 g/m² ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 1,3,5 ทุกๆ 1 เดือน จำนวน 4 ครั้ง พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยอายุ ≤60 ปี มีอัตราการรอดโดยปราศจากโรคที่ 4 ปี เท่ากับร้อยละ 24, 29 และ 44 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม core-binding factor (CBF) AML หรือกลุ่ม favorable risk ที่ได้รับ cytarabine 3 g/m² มีอัตราการรอดโดยปราศจากโรคที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 50 ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มโครโมโซมอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- **MRC AML15 trial²⁹**: ศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาช่วง consolidation ด้วย cytarabine 1 g/m² ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 1-3 ร่วมกับ mitoxantrone 10 mg/m² วันที่ 1-5 หรือ cytarabine 1.5 g/m² ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 1,3,5 ทุกๆ 1 เดือน หรือ cytarabine 3 g/m² ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 1,3,5 จำนวน 4 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยที่ได้ cytarabine 1 g/m² มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้ cytarabine 3 g/m² แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่อัตราการเข้าสู่ภาวะโรคสงบ อัตราการรอดโดยปราศจากโรค และอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน เมื่อพิจารณาจากกลุ่ม favorable และ intermediate risk พบว่าไม่มีความแตกต่างของผลการรักษาเช่นเดียวกัน
- **AML96 trial³⁰**: ศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาช่วง consolidation ด้วย cytarabine 3 g/m² ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 1-6 ร่วมกับ mitoxantrone 10 mg/m² วันที่ 4-6 หรือ cytarabine 1 g/m² ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 1-6 ร่วมกับ mitoxantrone 10 mg/m² วันที่ 4-6 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งอัตราการรอดโดยปราศจากโรค และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ cytarabine 3 g/m² มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำยาวนานกว่า และได้รับเลือดและเกล็ดเลือดในปริมาณที่มากกว่ากลุ่มที่ได้ cytarabine 1 g/m² อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับการศึกษาเรื่องจำนวนรอบของ cytarabine consolidation มีการศึกษาจาก CALGB 8461 study^{31,32} ในผู้ป่วย AML ที่มีความผิดปกติของโครโมโซมชนิด t(8;21) และ inv(16) หรือ t(16;16) พบว่าการให้ cytarabine ขนาดสูงจำนวน 3-4 รอบทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า และอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคต่ำกว่าการให้ยาเพียง 1 รอบ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ consolidation therapy ด้วย cytarabine ขนาดสูงทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1-3 ติดต่อกัน (HiDAC-123) และวันที่ 1,3,5 (HiDAC-135) พบว่า การให้ HiDAC-123 มีการฟื้นตัวของไขกระดูกเฉลี่ยเร็วกว่า 4 วัน (P<0.0001) และมีอัตราการติดเชื้อ จำนวนวันที่ต้องนอนโรงพยาบาล และได้รับเกล็ดเลือดน้อยกว่าการให้ HiDAC-135 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่อัตรา CR และอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน³³

ส่วนการรักษาด้วย allogeneic HSCT ไม่ได้ประโยชน์ชัดเจนเมื่อเทียบกับการให้ cytarabine ขนาดสูงในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมอยู่ในกลุ่ม favorable risk (HR of relapse or death, 1.06; 95% CI, 0.80-1.42 และ HR of

death, 1.07; 95% CI, 0.83-1.38)³⁴ โดยแนะนำให้ใช้ G-CSF ใน post-remission therapy เนื่องจากการศึกษาพบว่า การให้ filgrastim ขนาด 5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เริ่มในวันหลังจากสิ้นสุดยาเคมีบำบัดจนกว่า absolute neutrophil count มากกว่า 1,000/ไมโครลิตรหรือมากกว่า 500/ไมโครลิตรเป็นเวลาอย่างน้อย 3 วันติดต่อกัน ช่วยลดระยะเวลาเม็ดเลือดขาวต่ำ และระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญ³⁵

1.2 ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมและโมเลกุลชนิด favorable risk ที่ไม่ใช่ CBF-AML, intermediate risk และ adverse risk หรือเป็น secondary/therapy-related AML แนะนำให้ cytarabine 1-1.5 g/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1, 3, 5 (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) หรือวันที่ 1-3 ติดต่อกัน (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 3-4 รอบ

แนะนำให้ปลูกถ่ายไขกระดูกเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดชนิด allogeneic HSCT จากพี่น้องหรือผู้อื่นที่มี HLA เข้ากันได้ ในผู้ป่วย intermediate risk และ adverse risk หรือเป็น secondary/therapy-related AML (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

ผู้ป่วยที่มีโครโมโซมปกติและตรวจพบ *NPM1* mutation โดยที่ไม่มี *FLT3*-ITD หรือ *CEBPA* mutation ที่มี bZIP in-frame mutation ทั้งแบบชนิด monoallelic และ biallelic แนะนำให้รักษาแบบ favorable risk แต่หากตรวจพบ *FLT3*-ITD mutation แม้จะมีหรือไม่มี *NPM1* mutation แนะนำให้ทำ allogeneic HSCT เช่นเดียวกับกลุ่ม intermediate risk (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษาแบบย้อนหลังโดย Thai Acute Leukemia Working group ในผู้ป่วย AML ที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมและโมเลกุลในกลุ่ม intermediate หรือ adverse risk ที่ได้รับการรักษาด้วย consolidation therapy ด้วย cytarabine ในขนาดที่แตกต่างกัน 3 ขนาด ได้แก่ กลุ่มที่ 1 intermediate-dose cytarabine 1.5 g/m² (IDAC) กลุ่มที่ 2 HiDAC 2 g/m² (HiDAC-2) และกลุ่มที่ 3 HiDAC 3 g/m² (HiDAC-3) พบว่า ระยะเวลารอดชีวิตโดยโรคไม่กลับเป็นซ้ำเฉลี่ย และระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง cytarabine consolidation ทั้ง 3 กลุ่ม โดยระยะเวลารอดชีวิตโดยโรคไม่กลับเป็นซ้ำเฉลี่ยเท่ากับ 12.6, 11.7 และ 13 เดือน และระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยเท่ากับ 34.9, 22.7 และ 23.7 เดือนในกลุ่มที่ได้รับ IDAC, HiDAC-2 และ HiDAC-3 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่ได้รับ HiDAC-3 มีอัตราการเกิดภาวะ febrile neutropenia และอัตราการเกิดภาวะ septic shock สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IDAC³⁶

จากการศึกษาแบบ non-inferiority randomized controlled trial ล่าสุดโดย Acute Leukemia French Association and French Innovative Leukemia Organization Investigators (ALFA/FILO) โดยเปรียบเทียบการให้ consolidation therapy ด้วย cytarabine 3 g/m² (HiDAC) เทียบกับ cytarabine 1.5 g/m² (IDAC) ในผู้ป่วย newly diagnosed AML ที่มีอายุ 18-60 ปี และไม่ได้จัดอยู่ในกลุ่ม CBF-AML จำนวนสูงสุด 3 รอบ (ตารางที่ 5) พบว่า อัตรารอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี ไม่แตกต่างกันทั้งในผู้ป่วยทั้งหมด และ subgroup analysis แยกตาม ELN 2022 risk stratification โดยในผู้ป่วยในกลุ่ม IDAC consolidation มีระยะเวลาเฉลี่ยที่เกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000/ไมโครลิตรสั้นกว่า (12.4 วัน เทียบกับ 14.5 วัน, P=0.0074) รวมถึงได้รับเลือดทั้งเม็ดเลือดแดง (7 ยูนิต เทียบกับ 8.2 ยูนิต, P<0.001) และเกล็ดเลือด (7.9 ยูนิต เทียบกับ 9 ยูนิต, P=0.014) น้อยกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม HiDAC consolidation อย่างมีนัยสำคัญ³⁷

ตารางที่ 5 อัตราการรอดชีวิตโดยรวมหลังรักษาด้วย HiDAC เปรียบเทียบกับ IDAC จากการศึกษาของ ALFA/FILO³⁷

ประชากร	อัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี		Hazard ratio	95% CI
	HiDAC	IDAC		
ผู้ป่วยทั้งหมด	ร้อยละ 59.3	ร้อยละ 57.5	0.96	0.80-1.15
ผู้ป่วย favorable risk (non-CBF)	ร้อยละ 75.7	ร้อยละ 73.3	1.08	0.70-1.66

ผู้ป่วย Intermediate risk	ร้อยละ 62.5	ร้อยละ 61.5	1.03	0.72-1.47
ผู้ป่วย Adverse risk	ร้อยละ 44.9	ร้อยละ 40.2	0.88	0.68-1.13

จากการศึกษาของ SWOG 9034/ECOG 3489³⁸, EORTC/GIMEMA AML10³⁹, UK MRC AML10 trial³⁹ และ systematic review/meta-analysis³⁴ พบว่า การทำ allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) หลังเข้าสู่ภาวะโรคสงบครั้งแรก (CR1)

- ในผู้ป่วย intermediate risk ทำให้มีอัตราการรอดโดยปราศจากโรค และ/หรืออัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าอย่างชัดเจนเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำ allogeneic HSCT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี HR of relapse or death เท่ากับ 0.76 (95% CI, 0.68-0.85) และ HR of death เท่ากับ 0.83 (95% CI, 0.74-0.93)³⁴
- ในผู้ป่วย adverse risk ทำให้มีอัตราการรอดโดยปราศจากโรค และ/หรืออัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าอย่างชัดเจนเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำ allogeneic HSCT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี HR of relapse or death, 0.69; 95% CI, 0.57-0.84 และ HR of death, 0.73; 95% CI, 0.59-0.90)³⁴

จากการศึกษาผู้ป่วย AML ที่มีโครโมโซมปกติอายุน้อยกว่า 60 ปีที่ได้ CR หลังการรักษาพบว่า ผู้ป่วยที่มี *NPM1* mutation โดยที่ไม่มี *FLT3*-ITD มี HR of relapse or death 0.44 [95% CI, 0.32-0.61]⁴⁰ โดยหากผู้ป่วยมี *FLT3* mutation จะทำให้มี HR of relapse และ death 1.85 (95% CI, 1.31-2.61) และ 2.39 (95% CI, 1.56-3.65) ตามลำดับ⁴¹ ซึ่งผู้ป่วยที่มี *NPM1* mutation ร่วมกับมี high *FLT3*-ITD allelic ratio (*FLT3*-ITD/wild-type ratio มากกว่า 0.5) จะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคที่ 5 ปีสูงกว่า และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปีต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี *FLT3*-ITD หรือ low *FLT3*-ITD allelic ratio อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴¹

สำหรับผู้ป่วยที่มี *CEBPA* mutation นั้นพบว่ามี HR of relapse or death 0.48 [95% CI, 0.30-0.75]⁴⁰ และเมื่อวิเคราะห์ชนิดของ *CEBPA* mutation พบว่า เฉพาะผู้ป่วยที่มี *CEBPA* in-frame mutation ในตำแหน่ง bZIP มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวม และอัตราการรอดโดยปราศจากโรคดีกว่าผู้ป่วยที่มี *CEBPA* mutation ชนิดอื่น หรือไม่มี *CEBPA* mutation อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่ขึ้นกับการมี monoallelic หรือ biallelic mutation^{42,43}

การทำ allogeneic HSCT พบว่าไม่ได้ประโยชน์ใน ผู้ป่วยที่มี *NPM1* mutation โดยที่ไม่มี *FLT3*-ITD (HR of relapse or death, 0.92; 95% CI, 0.47-1.81) แต่ได้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีโครโมโซมปกติอื่นๆที่นอกเหนือจาก *NPM1* mutation โดยที่ไม่มี *FLT3*-ITD และ *CEBPA* mutation (HR of relapse or death, 0.61; 95% CI, 0.40-0.94)⁴⁰

1.3 ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมชนิด t (8;21), inv (16) หรือ t(16;16) ที่ตรวจพบ measurable residual disease (MRD) จากการตรวจด้วยวิธี RT-PCR for *RUNX1::RUNX1T1* หรือ *CBFB::MYH11* หรือ MRD > ร้อยละ 0.1 จากการตรวจด้วยวิธี multiparameter flow cytometry (MFC) แนะนำให้ปลูกถ่ายไขกระดูกเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดชนิด allogeneic HSCT จากพี่น้องหรือผู้อื่นที่มี HLA เข้ากันได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)⁴⁴

จากการศึกษาผลของการตรวจติดตาม MRD ด้วยวิธี quantitative real-time PCR (qPCR) หลังได้รับยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 2 ครั้งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่า ผู้ป่วยที่มี t(8;21) ที่มีการลดลงของ *RUNX1::RUNX1T1* มากกว่า $4\log_{10}$ และผู้ป่วยที่มี inv(16) หรือ t(16;16) ที่มีการลดลงของ *CBFB::MYH11* copy numbers เหลือน้อยกว่า 10 copies มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคน้อยกว่า และมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมและอัตราการรอดจากการกลับเป็นซ้ำของโรคดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁵ โดยอีก 2 การศึกษาก็ให้ผลลัพธ์ไปในทิศทางเดียวกัน^{46,47} นอกจากนี้การศึกษามผลของการตรวจติดตาม MRD ด้วยวิธี MFC ในช่วง consolidation พบว่า ผู้ป่วยที่มี MFC MRD มากกว่าร้อยละ 0.1 มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁸

- 1.4 ผู้ป่วยที่มี mutated *FLT3*-ITD ที่อยู่ในระยะโรคสงบ แต่ไม่สามารถทำ allogeneic HSCT ได้ หรือไม่มี donor และผู้ป่วยแข็งแรงพอจะได้รับ high-intensive therapy แนะนำให้การรักษาด้วย cytarabine 1.5-3 g/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1,3,5 ทุก 4 สัปดาห์ร่วมกับ *FLT3* inhibitor* เช่น midostaurin* 50 mg PO bid วันที่ 8-21 และลดขนาดเป็น 25 mg PO bid วันที่ 8-21 หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อรากลุ่ม azoles เช่น posaconazole หรือ voriconazole จำนวนสูงสุด 4 รอบ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II) หรือใช้ยา quizartinib* ขนาด 40 มิลลิกรัมในวันที่ 8 ถึง 21 (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษา CALGB 10603 (RATIFY) study¹⁰ ในผู้ป่วย newly diagnosed AML ที่มี *FLT3*-ITD และ/หรือ *FLT3*-TKD mutation อายุ 18-59 ปี การให้ midostaurin ซึ่งเป็น *FLT3* inhibitor ร่วมกับ induction therapy (daunorubicin และ cytarabine) consolidation therapy (high-dose cytarabine 3 g/m² ทุก 12 ชั่วโมง ในวันที่ 1,3,5) ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 4 รอบ และ maintenance therapy อีก 12 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ midostaurin มีระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เท่ากับ 74.7 เดือนและ 25.6 เดือนตามลำดับ รวมถึงมีระยะเวลารอดชีวิตโดยปราศจากโรคเฉลี่ยที่ดีกว่า เท่ากับ 8.2 เดือนและ 3 เดือนตามลำดับ โดยมีอัตรา complete remission ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 59 เทียบกับร้อยละ 54)

จากการศึกษาจาก QuANTUM-First trial⁴⁹ โดยการศึกษาในผู้ป่วย newly diagnosed AML ที่มี *FLT3*-ITD positive ในกลุ่มอายุ 18-75 ปี โดยการให้ยา quizartinib* ขนาด 40 มิลลิกรัมในวันที่ 8 ถึง 21 ร่วมกับการให้ยา cytarabine วันที่ 1-7 ร่วมกับยา daunorubicin หรือ idarubicin วันที่ 1-3 เทียบกับการให้ยาหลอก ร่วมกับ cytarabine และ daunorubicin หรือ idarubicin และการให้ quizartinib* ต่อในช่วง consolidation therapy และ maintenance therapy ภายหลังการติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 39.2 เดือน พบว่าระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับยา quizartinib* อยู่ที่ 31.9 เดือนเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 15.1 เดือน โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.032$) และระยะเวลารอดชีวิตโดยปราศจากโรคกลับเป็นซ้ำมีระยะเวลานานในกลุ่มที่ได้รับยา quizartinib* อยู่ที่ 39.3 เดือนเทียบกับ 13.6 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยผลข้างเคียงจากการรักษาไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม (ผลข้างเคียงระดับ 3 ถึง 4 ในกลุ่ม quizartinib* ร้อยละ 92 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร้อยละ 90)

- 1.5 ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของ CD33 ที่ผิวเซลล์ (CD33-positive AML) อาจจะพิจารณาให้การรักษาด้วย cytarabine 1.5-3 g/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมงในวันที่ 1,3,5 ร่วมกับ gemtuzumab ozogamicin (GO)* 3 mg/m² (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน) หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ ในวันที่ 1 จำนวน 1-2 รอบ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษา ALFA-0701 study¹² ในผู้ป่วย newly diagnosed AML อายุ 50-70 ปี ที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นในหัวข้อ Induction therapy โดยในช่วง post-remission หรือ consolidation therapy การให้ GO ขนาด 3 mg/m² วันที่ 1 (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน) ร่วมกับการให้ยา cytarabine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ GO พบว่ากลุ่มที่ได้ GO เพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 2 ปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย โดยที่ไม่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากผลข้างเคียงของยา

- 1.6 ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง (renal impairment) แนะนำให้ปรับลดขนาดยา cytarabine ดังแสดงในตารางที่ 6 (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

ตารางที่ 6 ขนาดยา cytarabine ที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง⁵⁰

Creatinine clearance (mL/min)	ขนาดยา cytarabine
60-90	2-3 g/m ² ทุก 12 ชั่วโมง
30-60	1-2 g/m ² ทุก 12 ชั่วโมง

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

15-30	1 g/m ² ทุก 12-24 ชั่วโมง
<15 หรือ hemodialysis	1 g/m ² ทุก 24 ชั่วโมง

1.7 ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี ECOG PS 0-2 และไม่มีโรคร่วม ที่วางแผนทำ allogeneic HSCT แนะนำให้ใช้ myeloablative conditioning regimen (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษา BMT CTN 0901 trial^{51,52} เปรียบเทียบการใช้ myeloablative (MAC) และ reduced-intensity (RIC) conditioning สำหรับการทำ allogeneic HSCT ในผู้ป่วย AML หรือ MDS ที่มีอายุ 18-65 ปีที่มีจำนวน blast ในไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 5 ก่อน HSCT เมื่อติดตามไป 51 เดือน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ MAC มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ 4 ปี น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ RIC (ร้อยละ 19.8 เทียบกับร้อยละ 60.7; HR 4.06) ซึ่งส่งผลให้กลุ่มที่ได้ MAC มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 4 ปีสูงกว่ากลุ่มที่ได้ RIC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 62 เทียบกับร้อยละ 49; HR 1.54) อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้ MAC จะมี treatment-related mortality (TRM) ที่ 4 ปีเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 9.9 เป็นร้อยละ 25.1 (HR 2.00, P=0.03) แต่ไม่พบว่าทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการติดเชื้อเพิ่มขึ้น

1.8 ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการทำ allogeneic HSCT แต่ไม่มีเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากพี่น้อง หรือผู้อื่นที่ HLA เข้ากันได้ อาจพิจารณาปลูกถ่ายไขกระดูกโดยใช้ haploidentical donor (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษาเปรียบเทียบการทำ allogeneic HSCT โดยใช้ haploidentical donor จำนวน 231 รายและ identical sibling donor จำนวน 219 ราย ในผู้ป่วย intermediate หรือ high risk AML ที่ได้ first complete remission พบว่า ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ 3 ปี (ร้อยละ 74 และร้อยละ 78; P=0.34) อัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 3 ปี (ร้อยละ 79 และร้อยละ 82; P=0.36) อัตรา non-relapse mortality ที่ 3 ปี (ร้อยละ 13 และร้อยละ 8; P=0.13) และอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำของโรคที่ 3 ปี (ร้อยละ 15 และร้อยละ 15; P=0.98)⁵³

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบการทำ allogeneic HSCT โดยใช้ haploidentical donor จำนวน 55 ราย และ matched unrelated donor จำนวน 55 ราย ในผู้ป่วย intermediate หรือ high risk AML ที่ได้ first complete remission เมื่อติดตามเฉลี่ยที่ 47 เดือน พบว่า ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (ร้อยละ 65 และร้อยละ 54; P=0.146) อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการกลับเป็นซ้ำของโรค (ร้อยละ 67 และร้อยละ 53; P=0.142) อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค (ร้อยละ 20 และร้อยละ 21; P=0.858) อัตรา non-relapse mortality (ร้อยละ 14 และร้อยละ 26; P=0.103) และอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากภาวะ graft-versus-host disease และการกลับเป็นซ้ำของโรค (GVHD/relapse-free survival) (ร้อยละ 54 และร้อยละ 41; P=0.138)⁵⁴ เช่นกัน

1.9 ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมและโมเลกุล intermediate risk และ adverse risk มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี ที่ไม่ได้วางแผนทำ allogeneic HSCT หลังโรคสงบ อาจให้ยา oral azacitidine (CC-486)* 300 มิลลิกรัม ในวันที่ 1-14 ทุก 4 สัปดาห์ สำหรับเป็น maintenance therapy จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษา QUAZAR AML-00155,56 ในผู้ป่วย newly diagnosed AML ที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี ทั้งชนิด de novo และ secondary AML ที่อยู่ในกลุ่ม intermediate หรือ unfavorable risk ตาม NCCN 2011 มีผลการตอบสนองระดับ CR หรือ CR with incomplete count recovery (CRi) ภายหลังได้รับการรักษาด้วย intensive induction chemotherapy และ consolidation therapy จำนวน 1-3 รอบ โดยมี ECOG PS 0-3 และมีการฟื้นตัวของไขกระดูกที่เหมาะสม คือ absolute neutrophil count (ANC) มากกว่าหรือเท่ากับ 500 เซลล์/ลิตร และเกล็ดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 20,000/ลิตร แต่ไม่พร้อมทำ allogeneic HSCT ซึ่งทำการรักษาด้วยยา oral azacitidine ขนาด 300 มิลลิกรัม วันที่ 1-14 ทุก 4 สัปดาห์ (หากปริมาณ blast ในไขกระดูกเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 5 ถึง 15 สามารถเพิ่มจำนวนจำนวนที่ได้รับยา oral azacitidine จนถึงวันที่ 21 ของ cycle ได้) โดยเทียบกับยาหลอก

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

ผู้ป่วยในการศึกษามีอายุเฉลี่ย 68 ปี เป็น AML ชนิด de novo ถึงร้อยละ 90 โดยร้อยละ 86 มีความผิดปกติระดับโครโมโซมในกลุ่ม intermediate risk และผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 80) ได้รับ consolidation therapy อย่างน้อย 1 รอบ เมื่อทำการติดตามหลังการรักษาเฉลี่ยที่ 41.2 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา oral azacitidine มีระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยสูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (24.7 เดือน เทียบกับ 14.8 เดือน, $P<0.001$) โดยมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 50.6 เทียบกับร้อยละ 37.1 และจากการวิเคราะห์ subgroup analysis พบว่า ผู้ป่วย AML ชนิด AML, NOS ผู้ป่วย secondary AML ที่มีประวัติป่วยเป็น MDS หรือ chronic myelomonocytic leukemia (CMML) มาก่อน ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมในกลุ่ม intermediate risk ผู้ป่วยที่มี NPM1 mutation และผู้ป่วยที่มี detectable MRD ด้วยวิธี multiparameter flow cytometry (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.1) มีประโยชน์จากการได้รับ oral azacitidine มากกว่ากลุ่มอื่น⁵⁵

เมื่อทำการติดตามผู้ป่วยต่อไปที่เวลาเฉลี่ย 55.5 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา oral azacitidine มีระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยสูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (24.7 เดือน เทียบกับ 14.8 เดือน, $P<0.001$) ในแง่ความปลอดภัยของยา พบว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และท้องผูก ซึ่งมักเกิดในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการรักษา ส่วนผลข้างเคียงด้านโลหิตวิทยา พบภาวะ neutropenia thrombocytopenia และ anemia ตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป ร้อยละ 41 ร้อยละ 23 และร้อยละ 20 ตามลำดับ⁵⁶

1.10 ผู้ป่วยที่มี mutated *FLT3*-ITD ที่ได้รับการทำ allogeneic HSCT และอยู่ในระยะโรคสงบ หลังการทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต 60-100 วัน อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย sorafenib* ขนาด 400 มิลลิกรัม ใน 2 สัปดาห์แรก, 600 มิลลิกรัมในอีก 4 สัปดาห์ และขนาดสูงสุด 800 มิลลิกรัมถัดจากนั้น จนครบ 24 เดือน (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ III)

จากการศึกษา SORMAIN study⁵⁷ ในผู้ป่วยที่มี *FLT3*-ITD positive ภายหลังได้รับการรักษาด้วยการทำ allogeneic HSCT ทั้ง consolidation therapy upfront และกลุ่ม relapse/refractory AML 60-100 วัน (day+60 ถึง day+100) หากได้รับยา sorafenib ขนาด 400 มิลลิกรัมใน 2 สัปดาห์แรก, 600 มิลลิกรัมในอีก 4 สัปดาห์ และขนาดสูงสุด 800 มิลลิกรัมถัดจากนั้น จนครบ 24 เดือน ภายหลังทำการติดตามการรักษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา sorafenib อัตรารอดชีวิตโดยปราศจากการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ 24 เดือนอยู่ที่ ร้อยละ 85 เทียบกับ ร้อยละ 53 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาหลอก ($p=0.002$) และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี อยู่ที่ร้อยละ 90.5 ในกลุ่มที่ได้รับยา sorafenib เทียบกับ ร้อยละ 66.2 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาหลอก

2. ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี

2.1 ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมและโมเลกุลชนิด favorable risk ที่ยังสามารถให้ high-intensive therapy ได้ (ECOG PS score 0-2 และการทำงานของไตปกติ) แนะนำให้ cytarabine 1-1.5 g/m² ทุก 12 ชั่วโมงในวัน 1, 3, 5 ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 1-4 รอบ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการวิเคราะห์ subgroup ของผู้ป่วย AML ที่อายุ 60 ปีขึ้นไปใน CALGB 8525 study พบว่า การให้ HDAC 3 g/m² ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 1,3,5 ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทรุนแรงสูง และไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี (ร้อยละ 16)³⁰ จึงมีการศึกษาที่ทำการลดขนาด cytarabine เหลือเป็น IDAC 1 g/m² ทางหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง วันที่ 1,3,5 จำนวนสูงสุด 4 รอบ พบว่าร้อยละ 53 ของผู้ป่วยได้รับ consolidation ครบ 4 รอบ โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทรุนแรง โดยมีระยะเวลารอดชีวิตโดยรวม ระยะเวลารอดชีวิตโดยปราศจากโรค และระยะเวลา CR เฉลี่ยเท่ากับ 10.6, 15.5 และ 15.9 เดือนตามลำดับ และมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวม อัตรารอดชีวิตโดยปราศจากโรค และอัตราที่ได้ CR ยาวนานที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 18, 22 และ 30 ตามลำดับ⁵⁸

2.2 ผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่ม favorable risk ที่ยังสามารถให้ high-intensive therapy ได้ (ECOG PS score 0-2 และการทำงานของไตปกติ) หากมี HLA-matched donor แนะนำให้ทำ reduced-intensity conditioning (RIC) allogeneic HSCT หลังโรคสงบ (CR1) (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) แต่หากไม่สามารถทำ

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

RIC allogeneic HSCT ได้ อาจพิจารณาให้ cytarabine 1-1.5 g/m² IV ทุก 12 ชั่วโมงในวัน 1, 3, 5 ทุก 4 สัปดาห์ จำนวน 1-4 รอบ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษาในผู้ป่วย AML ที่มีอายุ 60-70 ปี ที่ได้ CR1 พบว่า RIC allogeneic HSCT ช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของโรค (อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ 3 ปีจากร้อยละ 81 เหลือร้อยละ 32; P < 0.001) ทำให้มีระยะเวลาที่โรคสงบนานขึ้น (อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 3 ปีจากร้อยละ 15 เป็นร้อยละ 32; P = 0.001) แต่ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (ร้อยละ 37 เทียบกับร้อยละ 25 ที่ 3 ปี; P = 0.08) เนื่องจากมีอัตราเสียชีวิตจากเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรคกลับเป็นซ้ำที่ 3 ปีสูงขึ้น (ร้อยละ 36 เทียบกับร้อยละ 4; P = 0.001)^{59,60}

คำแนะนำเกี่ยวกับ cytarabine dose มาจากการศึกษาอ้างอิงเดียวกันกับคำแนะนำในหัวข้อ 2.1 ข้างต้น⁵⁸

2.3 ผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่ม favorable risk (รวมถึงผู้ป่วยที่มี FLT3-ITD mutation) ที่ไม่สามารถให้ high-intensive therapy ได้ แต่สามารถเข้าถึงยากกลุ่ม hypomethylating agents* และ/หรือ ร่วมกับยากกลุ่ม BCL2 inhibitor* ได้ พิจารณาให้ยา hypomethylating agents* เช่น azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ หรือ decitabine* 20 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

หรือพิจารณาให้ยา azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับยา venetoclax* ขนาดเป้าหมาย 400 มิลลิกรัม/วัน จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

คำแนะนำนี้มาจากการศึกษาอ้างอิงในหัวข้อ Induction therapy ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป หรือผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีที่ไม่เหมาะสมต่อการให้ high-intensive therapy (ข้อ 3.2)^{20,21,22,23}

2.4 ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมและโมเลกุล intermediate risk และ adverse risk มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี ที่ไม่ได้วางแผนทำ allogeneic HSCT หลังโรคสงบ อาจให้ยา oral azacitidine (CC-486)* 300 มิลลิกรัม ในวันที่ 1-14 ทุก 4 สัปดาห์ สำหรับเป็น maintenance therapy จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

คำแนะนำนี้มาจากการศึกษาอ้างอิงในหัวข้อ post-remission therapy ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติระดับโครโมโซมและโมเลกุล intermediate risk และ adverse risk มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี ที่ไม่ได้วางแผนทำ allogeneic HSCT หลังโรคสงบ (ข้อ 1.10)^{55,56}

ตารางที่ 7 การให้ยา post-remission therapy (consolidation with or without maintenance therapy) ด้วยยาเคมีบำบัดและ/หรือ targeted therapy ในผู้ป่วย newly diagnosed AML

สูตรการรักษา	ขนาดและวิธีการให้ยา
High-intensive therapy (for appropriate patients): up to 4 cycles (every 28 days)	
High-dose cytarabine (HiDAC) (ผู้ป่วย CBF-AML ที่มีอายุ <60 ปี)	Cytarabine 1,500-3,000 mg/m ² IV every 12 hours วันที่ 1,3,5 หรือวันที่ 1-3
Intermediate-dose cytarabine (IDAC) (ผู้ป่วยที่ไม่ใช่ CBF-AML)	Cytarabine 1,000-1,500 mg/m ² IV every 12 hours วันที่ 1,3,5 หรือวันที่ 1-3
HiDAC + midostaurin* (ผู้ป่วย FLT3-ITD mutated AML)	Cytarabine 1,500-3,000 mg/m ² IV every 12 hours วันที่ 1,3,5 หรือวันที่ 1-3 ร่วมกับ midostaurin* 50 mg PO BID วันที่ 8-21 (ลดขนาดเป็น 25 mg PO BID ครั้งวันที่ 8-21 หากผู้ป่วยได้รับยากกลุ่ม azoles)

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

HiDAC + gemtuzumab ozogamicin* (ผู้ป่วย CD33+ AML)	Cytarabine 1,500-3,000 mg/m ² IV every 12 hours วันที่ 1,3,5 หรือวันที่ 1-3 ร่วมกับ gemtuzumab ozogamicin* 3 mg/m ² (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 4.5 mg) IV วันที่ 1 x up to 2 cycles
Lower/less intensive therapy: up to 24 cycles or until disease progression (every 28 days)	
Hypomethylating agents*	Azacitidine* 75 mg/m ² SC หรือ IV วันที่ 1-7 Decitabine* 20 mg/m ² IV วันที่ 1-5
Hypomethylating agents* + venetoclax*	Azacitidine* 75 mg/m ² SC หรือ IV วันที่ 1-7 ร่วมกับ venetoclax* PO OD (100 mg วันที่ 1, 200 mg วันที่ 2 และ 400 mg วันที่ 3 เป็นต้น ไป) Decitabine* 20 mg/m ² IV วันที่ 1-5 ร่วมกับ venetoclax* PO OD (100 mg วันที่ 1, 200 mg วันที่ 2 และ 400 mg วันที่ 3 เป็นต้น ไป)
Maintenance therapy for selected patients: every 28 days	
Oral azacitidine (CC-486)*	Oral azacitidine 300 mg PO วันที่ 1-14
Midostaurin* (ผู้ป่วย FLT3-ITD mutated AML post-allogeneic HSCT)	Midostaurin* 50 mg PO BID วันที่ 1-28 (ลดขนาดเป็น 25 mg PO BID หากผู้ป่วย ได้รับยากลุ่ม azoles) x up to 12 cycles
Sorafenib* (ผู้ป่วย FLT3-ITD mutated AML post-allogeneic HSCT)	Sorafenib* 200 mg PO BID วันที่ 1-14, 600 mg (400 mg เข้า 200 mg เย็น) วันที่ 15-42 และ 400 mg BID ถัดจากนั้น x 24 months

- แนวทางการรักษาผู้ป่วย AML ที่พบเซลล์มะเร็งที่อวัยวะอื่นนอกไขกระดูก (extramedullary disease หรือ myeloid sarcoma)
กรณีมี extramedullary involvement หรือมี myeloid sarcoma ให้พิจารณารักษาด้วยยาเคมีบำบัดตามกลุ่มความเสี่ยงของผู้ป่วย ร่วมกับพิจารณาฉายแสง IFRT 20-24 Gy ใน 10-12 fraction) (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)

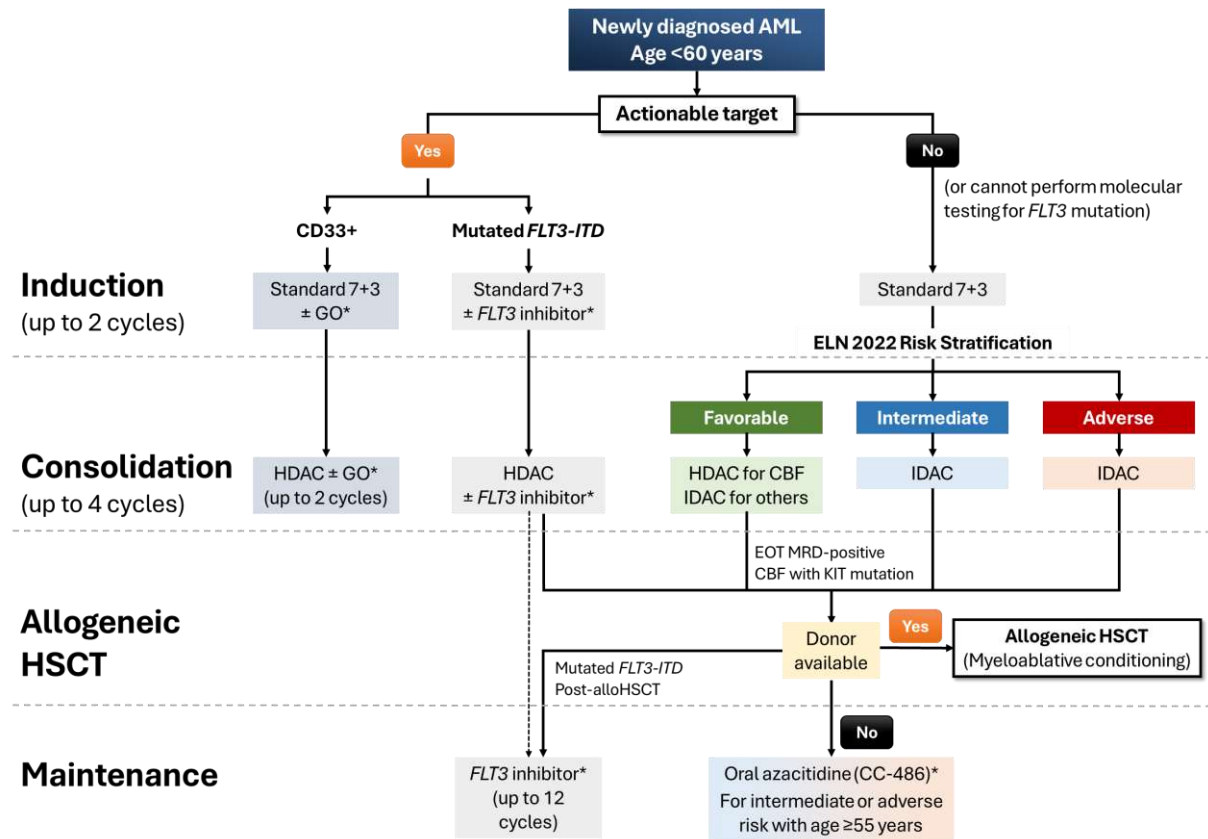
จากการศึกษาในผู้ป่วย AML ที่โรคกลับเป็นซ้ำชนิด myeloid sarcoma หรือเหลือรอยโรค myeloid sarcoma หลังได้รับยาเคมีบำบัดจำนวน 33 ราย พบว่าการฉายแสงบริเวณที่มีรอยโรคขนาดเฉลี่ย 20 Gy ทำให้มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 39 และร้อยละ 43 ตามลำดับ^{61,62}

- แนวทางการรักษาผู้ป่วย AML ที่มี CNS involvement (CNS leukemia)¹
AML ที่มีการลุกลามเข้าสู่เยื่อหุ้มสมองและน้ำไขสันหลัง (Leptomeningeal involvement) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 3 ของผู้ป่วย AML ทั้งหมด
- 1. ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทตั้งแต่การวินิจฉัยครั้งแรก แนะนำให้ brain imaging ได้แก่ CT หรือ MRI เพื่อตรวจหาก้อนหรือเลือดออกในระบบประสาทส่วนกลาง (คุณภาพหลักฐาน D, น้ำหนักคำแนะนำ II)
 - 1.1 หากการตรวจ CT หรือ MRI ไม่พบก้อนในสมอง แนะนำให้เจาะน้ำไขสันหลัง (lumbar puncture) เพื่อตรวจหาเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว หากพบเซลล์มะเร็งในน้ำไขสันหลัง ให้การรักษาตามหัวข้อ 3. หากไม่พบเซลล์มะเร็ง ให้พิจารณาตรวจซ้ำในกรณีผู้ป่วยยังมีอาการทางระบบประสาทไม่ดีขึ้น

- 1.2 หากการตรวจ CT หรือ MRI พบก้อนในสมองหรือภาวะความดันในสมองสูง แนะนำให้ปรึกษาศัลยแพทย์เพื่อทำ needle aspiration หรือ biopsy และให้การรักษาตามหัวข้อ 4.
2. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางระบบประสาท หากมี extramedullary disease, เป็น AML ชนิดที่มี monocytic differentiation (M4, M5), mixed phenotypic leukemia, มีจำนวนเม็ดเลือดขาวสูงกว่า 40,000/ไมโครลิตรเมื่อแรกเริ่มวินิจฉัย หรือมี *FLT3* mutation แนะนำให้เจาะน้ำไขสันหลัง หลังจากโรคเข้าสู่ระยะสงบครั้งแรก หากพบเซลล์มะเร็งในน้ำไขสันหลัง ให้การรักษาแบบ leptomeningeal leukemia (คุณภาพหลักฐาน D, น้ำหนักคำแนะนำ II)
 3. ผู้ป่วย leptomeningeal leukemia แนะนำให้ยาเคมีบำบัดทางไขสันหลัง (intrathecal chemotherapy) คือ cytarabine และ/หรือ methotrexate 2 ครั้งต่อสัปดาห์จนกว่าผลการตรวจน้ำไขสันหลังไม่พบเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว จากนั้นให้ยาเคมีบำบัดทางไขสันหลังทุกสัปดาห์ต่อไป จนครบ 4-6 สัปดาห์ (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)
 4. ผู้ป่วย CNS Chloroma แนะนำให้ฉายรังสีรักษา (CNS irradiation) จากนั้นให้ยาเคมีบำบัดทางไขสันหลัง เช่นเดียวกับ meningeal leukemia หรือให้ cytarabine ขนาดสูงร่วมกับ dexamethasone เพื่อลดความดันในสมอง (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- การติดตามผู้ป่วย AML หลังการรักษา¹
1. หลังสิ้นสุด consolidation therapy แนะนำให้ตรวจ CBC และสเมียร์เลือดทุก 1-3 เดือนเป็นเวลา 2 ปี จากนั้นตรวจทุก 3-6 เดือนจนครบ 5 ปี
 2. พิจารณาตรวจไขกระดูก เฉพาะในกรณีที่พบว่าเกิด cytopenia หรือมีความผิดปกติจากสเมียร์เลือด

แนะนำให้ตรวจหาผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่นอกเหนือไปจากพี่น้อง ได้แก่ matched unrelated donor, haploidentical donor หรือ cord blood donor เริ่มตั้งแต่โรคเข้าสู่ระยะสงบครั้งแรกในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค หรือตั้งแต่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก หากพี่น้องไม่มี HLA ที่เข้ากันได้

รูปที่ 1 แนวทางการรักษาผู้ป่วย newly diagnosed AML ในผู้ใหญ่ที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี

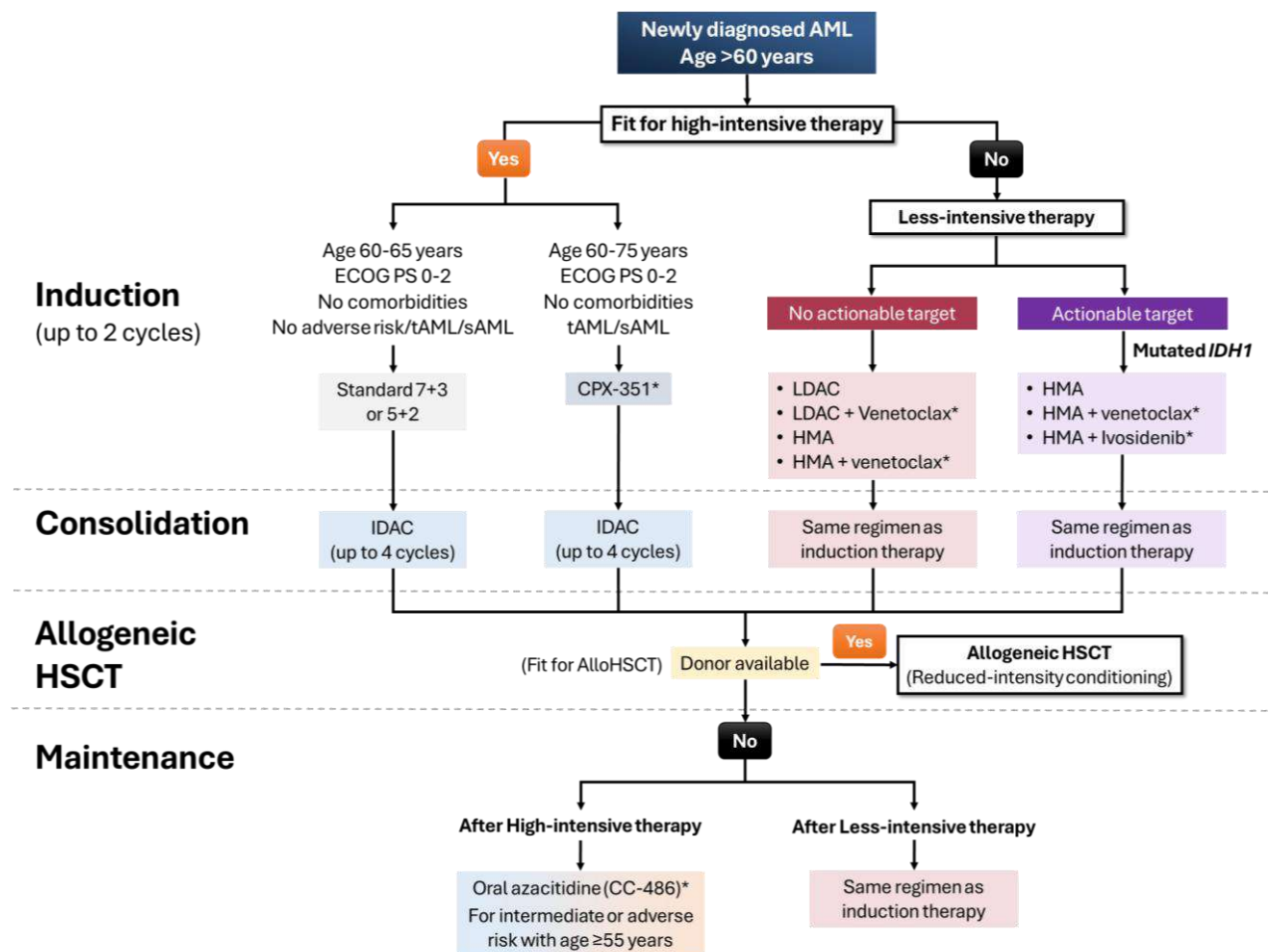


GO, gemtuzumab ozogamicin

HDAC, high-dose cytarabine (1.5-3 g/m²)

IDAC, intermediate-dose cytarabine (1-1.5 g/m²)

รูปที่ 2 แนวทางการรักษาผู้ป่วย newly diagnosed AML ในผู้ใหญ่ที่อายุมากกว่า 60 ปี



CPX-351, dual-drug liposomal cytarabine and daunorubicin

HMA, hypomethylating agent

IDAC, intermediate-dose cytarabine (1-1.5 g/m²)

LDAC, low-dose cytarabine

- แนวทางการรักษาผู้ป่วย AML โรคลกลับซ้ำ (relapsed) หรือโรคดื้อต่อการรักษา (refractory)

ผู้ป่วย AML โรคลกลับเป็นซ้ำ (relapsed AML)¹

Relapsed disease หมายถึง ผู้ป่วยเคยเข้าสู่ complete remission หลังการรักษา และตรวจพบจำนวน blast ในไขกระดูกมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 หรือพบ blast ใน peripheral blood อย่างน้อย 2 blood samples ห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ หรือพบ extramedullary disease ขึ้นมาใหม่

MRD relapse หมายถึง ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- ✓ มีการกลับมาพบ MRD หรือ MRD-positive จากการตรวจ MRD ด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง
- ✓ มีการเพิ่มขึ้นของ MRD copy number มากกว่าหรือเท่ากับ $1 \log_{10}$ จากการตรวจวัด 2 ครั้งด้วยวิธี quantitative PCR

ผู้ป่วย AML ที่ดื้อต่อการรักษา (refractory AML)¹

หมายถึง โรคไม่สามารถเข้าสู่ภาวะ complete remission หลังได้ induction therapy 2 ครั้ง

แนวทางการรักษาผู้ป่วย relapsed หรือ refractory AML คือการรักษาด้วยโครงการวิจัยยาใหม่ (clinical trial) หรือการให้ยาเคมีบำบัดสูตร salvage เพื่อชักนำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบอีกครั้ง (second complete remission; CR2) แล้วผลักดันให้ผู้ป่วยเข้าสู่กระบวนการทำ allogeneic HSCT โดยการเลือกสูตรยาสำหรับการรักษาขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่โรคกลับเป็นซ้ำหลังจากโรคสงบครั้งแรก อายุและความแข็งแรงของผู้ป่วย และการความผิดปกติระดับโครโมโซมและโมเลกุล

1. หากผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ clinical trials ได้ แนะนำให้เข้าสู่ clinical trials ^{1,2}

จากการศึกษาแบบ systematic review ในผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร salvage ไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับสูตรใดก็ตาม พบว่าสามารถทำให้เกิดอัตรา second CR ที่ร้อยละ 44-59.4 แต่ไม่สามารถให้ CR ที่ยาวนานได้ เฉลี่ย 4.9-9.8 เดือน และมี overall survival สั้นเพียง 6.2-8.7 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย non-intensive regimen พบว่าควบคุมโรคไม่ให้ลุกลามได้ในช่วงระยะเวลานั้นๆ เช่นเดียวกัน ดังนั้นหากผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ clinical trials ได้ ควรเลือกเป็นลำดับแรก⁶³

2. ผู้ป่วย relapsed AML ภายใน 12 เดือนหลังจากโรคสงบครั้งแรก หรือ refractory AML ที่สามารถให้ high-intensive therapy ได้ แนะนำให้การรักษาด้วยสูตร salvage regimen (ดังแสดงในตารางที่ 8) ตามด้วย allogeneic HSCT จากพี่น้องหรือผู้อื่นที่มี HLA เข้ากันได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากหลายการศึกษาพบว่า การให้ยาเคมีบำบัดสูตร salvage ทำให้ผู้ป่วยมีอัตรา CR ตั้งแต่ร้อยละ 40-89 โดยระยะเวลาที่โรคสงบเฉลี่ยเท่ากับ 14 เดือน ระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยเท่ากับ 12 เดือนและอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีตั้งแต่ร้อยละ 8-29 การให้ยาเคมีบำบัดหลายตัวร่วมกันทำให้ผู้ป่วยมีอัตรา CR ที่เพิ่มขึ้น แต่กตการทำงานของไขกระดูกเป็นเวลานานส่งผลทำให้อัตราตายจากการรักษาในระยะแรกเพิ่มขึ้น และไม่มียาเคมีบำบัดสูตรใดที่ทำให้โรคสงบได้นาน ผู้ป่วยที่สามารถเข้าสู่ระยะ CR2 แนะนำให้พิจารณา allogeneic HSCT ต่อไป⁶⁴ อย่างไรก็ตามผู้ป่วย relapsed AML ภายหลังจาก allogeneic HSCT ครั้งแรกภายใน 6 เดือน ยังมีความเสี่ยงของโรคกลับเป็นซ้ำสูงและมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 3-5 ปี เพียงร้อยละ 15-25 แม้จะได้รับ allogeneic HSCT อีกครั้งโดยใช้ผู้บริจาครายเดิมหรือเปลี่ยนผู้บริจาคก็ตาม^{65,66}

3. ผู้ป่วย relapsed AML มากกว่า 12 เดือนหลังจากโรคสงบครั้งแรกที่สามารถให้ high-intensive therapy ได้ แนะนำให้การรักษาด้วย induction regimen สูตรเดิม (7+3 regimen) หรือสูตร salvage regimen (ดังแสดงในตารางที่ 8) ตามด้วย allogeneic HSCT จากพี่น้องหรือผู้อื่นที่มี HLA เข้ากันได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)^{1,2}

4. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่ได้ second complete remission และมี HLA-matched donor แล้ววางแผนทำ allogeneic HSCT หากอายุน้อยกว่า 60 ปี พิจารณาทำ myeloablative conditioning

allogeneic HSCT หากอายุตั้งแต่ 60-70 ปี พิจารณาทำ reduced-intensity conditioning allogeneic HSCT (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)^{1,2}

มีการศึกษาเปรียบเทียบผลลัพธ์ของการทำ HLA-identical sibling allogeneic HSCT จำนวน 257 รายกับการให้ chemotherapy จำนวน 244 รายในผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่ได้ second complete remission พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ทำ allogeneic HSCT มีอัตราโรคกลับเป็นซ้ำที่ 3 ปีน้อยกว่า (ร้อยละ 41 เทียบกับร้อยละ 81) และมีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคกลับเป็นซ้ำที่ 3 ปีมากกว่าผู้ป่วยที่ได้ chemotherapy (ร้อยละ 26 เทียบกับร้อยละ 17) โดยผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์มากที่สุดจากการทำ allogeneic HSCT คือ ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 30 ปีและผู้ป่วยที่ได้ first remission นานกว่า 1 ปี ($P=0.017$)⁶⁷

5. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่ไม่สามารถทำ allogeneic HSCT พิจารณาให้ยาเคมีบำบัด หรือการรักษาประคับประคอง (best supportive care) ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่ อายุผู้ป่วย สมรรถภาพของผู้ป่วย โรคร่วม ระยะเวลาที่โรคกลับเป็นซ้ำและความต้องการผู้ป่วย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ III)^{1,2}

6. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่ไม่มี abnormal actionable cytogenetics และไม่สามารถให้ high-intensive therapy ได้ พิจารณาให้ยา hypomethylating agents* เช่น azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ หรือ decitabine* 20 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

หรือพิจารณาให้ยา azacitidine* 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ หรือ decitabine* 20 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับยา venetoclax* ขนาดเป้าหมาย 400 มิลลิกรัม/วัน (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากหลายการศึกษาพบว่า การให้ azacitidine 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา ทำให้ได้อัตรา complete remission ร้อยละ 14-21 และมีระยะรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย 6.7-9 เดือน สำหรับการให้ decitabine 20 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 5-10 วัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา ทำให้ได้อัตรา complete remission ร้อยละ 16 และมีระยะรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย 5.7-7 เดือน⁶³

จากการศึกษาแบบ retrospective studies ในผู้ป่วย relapsed/refractory AML จำนวน 33 ราย โดยการให้ยา hypomethylating agents ได้แก่ azacitidine 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ทุก 4 สัปดาห์ หรือ decitabine 20 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5 หรือ 10 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับยา venetoclax ขนาด 400 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ (ลดเหลือ 200 มิลลิกรัม/วัน หากผู้ป่วยได้รับยาต้านเชื้อราในกลุ่ม azoles) พบว่า มีอัตราตอบสนองโดยรวมสูงถึงร้อยละ 64 และมีอัตรา composite complete remission ร้อยละ 51 โดยมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 6 เดือน ร้อยละ 53 (95% CI, ร้อยละ 33.1-69.9)⁶⁸

7. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่มี mutated FLT3-ITD และไม่สามารถให้ high-intensive therapy หรือไม่ตอบสนองต่อ reinduction/salvage regimen พิจารณาให้ยา FLT3 inhibitor* เช่น gilteritinib* 120 mg รับประทานวันละครั้ง วันที่ 1-28 ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II) หรือพิจารณาให้ยา hypomethylating agents ร่วมกับ sorafenib* 400 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง วันที่ 1-28 ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษา ADMIRAL ในผู้ป่วย relapsed หรือ refractory AML อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป เปรียบเทียบการให้ gilteritinib ซึ่งเป็น type 1 oral FLT3 inhibitor monotherapy ขนาด 120 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression กับการให้ยาเคมีบำบัดสูตร high-intensive salvage

ได้แก่ MEC หรือ FLAG-IDA จำนวน 1-2 รอบ หรือ low-intensive regimen ได้แก่ low-dose cytarabine (LDAC) หรือ azacitidine โดยร้อยละ 20 ของผู้ป่วย เคยได้รับ allogeneic HSCT มาก่อน พบว่าการให้ gilteritinib ทำให้ผู้ป่วยมีระยะรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยดีขึ้น จาก 5.6 เดือนเป็น 9.3 เดือน (HR 0.66; 95% CI, 0.52-0.85) โดยมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 1,3,5 ปี คิดเป็นร้อยละ 36.6, 20.6 และ 15.8 ตามลำดับ และทำให้มีอัตรา composite complete remission สูงขึ้นด้วย (ร้อยละ 34 เทียบกับร้อยละ 15.3, $P < 0.001$) โดยมีระยะเวลาที่ได้ composite complete remission เฉลี่ย 4.6 เดือน^{69,70}

อีกทั้งยังมีการศึกษา COMMODORE study ที่มี study design เหมือนกับ ADMIRAL study แต่ทำการคัดเลือกเฉพาะกลุ่มประชากรที่เป็นคนเอเชียรวมถึงคนไทยด้วย พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย gilteritinib มีระยะรอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย และอัตรา composite complete remission สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย salvage regimen อย่างมีนัยสำคัญ⁷¹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา combination therapy ด้วย hypomethylating agent ร่วมกับ sorafenib ซึ่งเป็น multikinase inhibitor ในผู้ป่วย relapsed หรือ refractory *FLT3*-mutated AML โดยการให้ azacitidine 75 mg/m² ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับ sorafenib ขนาด 400 mg รับประทานวันละ 2 ครั้งตั้งแต่วันแรก ทุก 4 สัปดาห์ ทำให้ได้อัตรา overall response ร้อยละ 46 และ complete remission with or without incomplete count recovery ร้อยละ 43 โดยมีระยะเวลาที่ได้ complete remission เฉลี่ย 2.3 เดือน (1-14.3 เดือน)⁷²

8. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่มีการแสดงออกของ CD33 ของเซลล์มะเร็ง (CD33+ AML) และสามารถให้ high-intensive therapy ได้ พิจารณาให้การรักษาด้วย high-intensive induction ร่วมกับให้ยา gemtuzumab ozogamicin* 3 mg/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำ (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน) ในวันที่ 1,4 และ 7 ตามด้วยการให้ consolidation therapy ด้วย cytarabine consolidation (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)^{1,2}

การศึกษาของ ALFA group ในการรักษาผู้ป่วย first relapse CD33+ AML ที่ระยะเวลา 3-18 เดือนหลัง first complete remission โดยการ induction ด้วย gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² IV (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน) ในวันที่ 1,4, และ 7 ตามด้วยการให้ consolidation ด้วย HDAC 3 g/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 3 วัน (หากผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 55 ปี และ/หรือ creatinine clearance น้อยกว่า 50 ml/min ให้ลดขนาด cytarabine เป็น IDAC 1 g/m² หยดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 3 วัน) หากผู้ป่วยได้ complete remission หลัง induction พบว่าทำให้ได้อัตรา complete remission ร้อยละ 33 และมีระยะรอดชีวิตโดยปราศจากโรคกลับเป็นซ้ำเฉลี่ย 11 เดือน โดยมีผู้ป่วย 3 จาก 57 รายสามารถเข้ารับการปลูกถ่าย allogeneic HSCT ต่อได้⁷³

9. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่มี mutated *IDH1* และไม่สามารถให้ high-intensive therapy หรือไม่ตอบสนองต่อ reinduction/salvage regimen พิจารณาให้ยา *IDH1* inhibitor* คือ ivosidenib* 500 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

จากการศึกษาในผู้ป่วย relapsed/refractory *IDH1*-mutated AML ด้วยยา ivosidenib monotherapy ขนาด 500 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา พบว่าทำให้ได้อัตราการตอบสนองโดยรวม และอัตราตอบสนอง composite complete remission ร้อยละ 41.6 และ ร้อยละ 30.4 ตามลำดับ โดยมีระยะเวลาที่ได้ complete remission เฉลี่ย 8.2 เดือนเมื่อติดตามไปที่ระยะเวลาเฉลี่ย 14.8 เดือน พบว่า ผู้ป่วยมีระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย 8.8 เดือน และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 18 เดือน เท่ากับร้อยละ 50.1⁷⁴

10. ผู้ป่วย relapsed/refractory AML ที่มี mutated *IDH2* และไม่สามารถให้ high-intensive therapy หรือไม่ตอบสนองต่อ reinduction/salvage regimen พิจารณาให้ยา *IDH2* inhibitor* คือ enasidenib* 100 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ disease progression (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

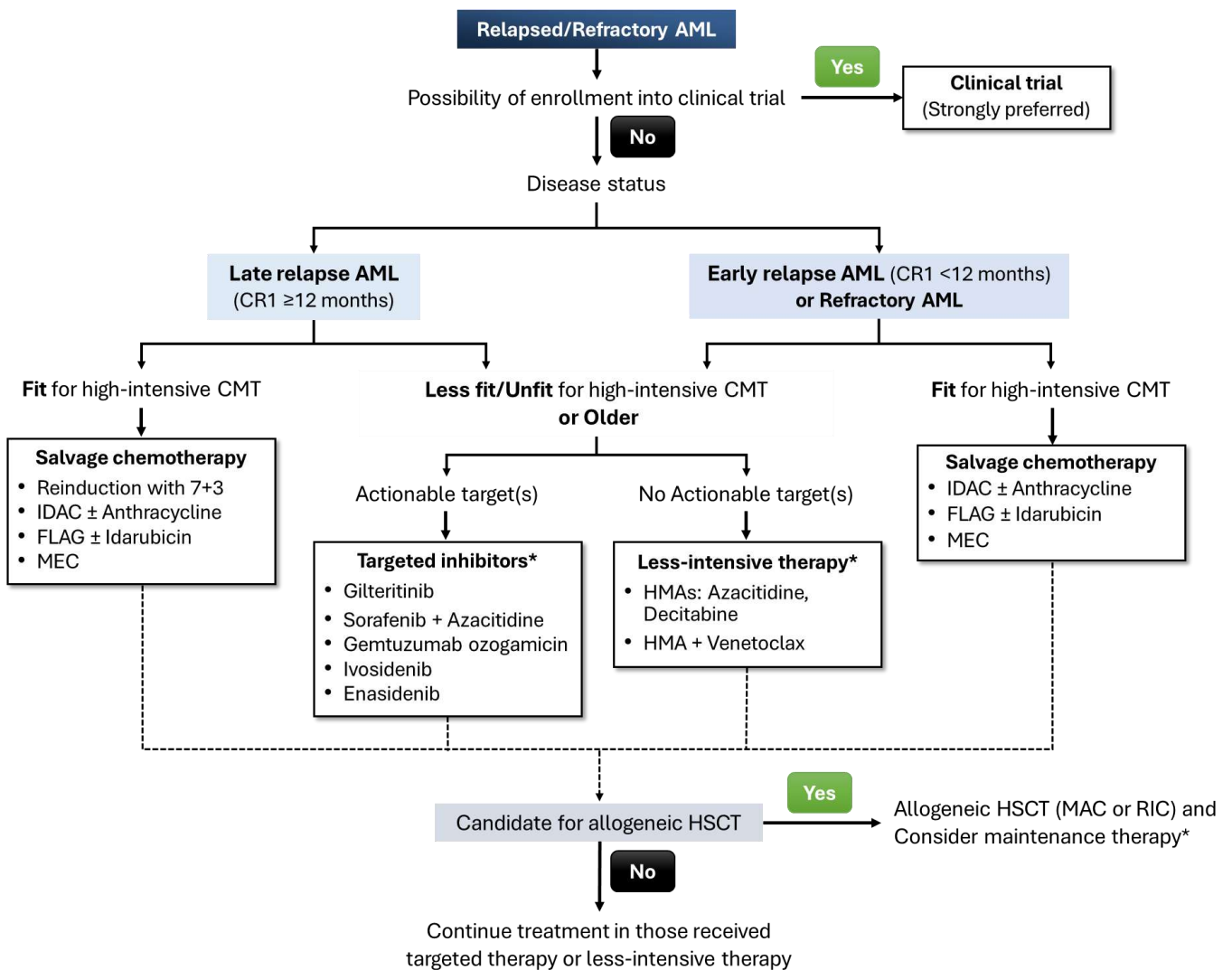
สำหรับผู้ป่วย relapsed/refractory *IDH2*-mutated AML พบว่า การให้ยา enasidenib monotherapy ซึ่งเป็น oral *IDH2* inhibitor ขนาด 100 มิลลิกรัม/วัน ติดต่อกันทุกวัน ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา ทำให้เกิดการตอบสนองต่อการรักษาหลังได้รับยาเฉลี่ย 1.9 เดือน โดยมีอัตราตอบสนองโดยรวม และอัตราตอบสนอง complete remission ร้อยละ 40.3 และร้อยละ 19.3 ตามลำดับ ซึ่งมีระยะเวลาที่ได้ complete remission เฉลี่ย 8.8 เดือน และทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ย 9.3 เดือน โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองถึงระดับ complete remission มีระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมเฉลี่ยนานถึง 19.7 เดือน⁷⁵

ตารางที่ 8 ขนาดและวิธีให้ยาเคมีบำบัดสูตร salvage และ targeted therapy ในผู้ป่วย relapsed/refractory AML

สูตรการรักษา	ขนาดและวิธีการให้ยา
High intensive therapy (for appropriate patients)	
IDAC ($\pm$ anthracycline) ²	Cytarabine 1-1.5 g/m ² IV ทุก 12 ชั่วโมงวันที่ 1-3 (0.5-1 g/m ² ในผู้ป่วยอายุ ≥ 60 ปี) ร่วมกับ Idarubicin 8-10 mg/m ² IV วันที่ 3-5 หรือ mitoxantrone 8-10 mg/m ² IV วันที่ 1-3
FLAG $\pm$ idarubicin ^{76,77}	Fludarabine 30 mg/m ² IV 30 นาทีวันที่ 1-5 (3.5 ชั่วโมงก่อนให้ cytarabine) cytarabine 2 g/m ² IV 4 ชั่วโมงวันที่ 1-5 idarubicin 10 mg/m ² IV วันที่ 1-3 G-CSF 5 mcg/kg SC เริ่ม 24 ชั่วโมงก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดจนกระทั่ง ANC > 500/ไมโครลิตร
MEC ⁷⁸	Mitoxantrone 8 mg/m ² IV วันที่ 1-5 etoposide 100 mg/m ² IV วันที่ 1-5 cytarabine 1 g/m ² IV วันที่ 1-5
Less intensive therapy	
Hypomethylating agents	Azacitidine 75 mg/m ² SC หรือ IV วันที่ 1-7 ทุก 4 สัปดาห์
	Decitabine 20 mg/m ² IV วันที่ 1-5 ทุก 4 สัปดาห์
Hypomethylating agents + venetoclax	Azacitidine 75 mg/m ² SC หรือ IV วันที่ 1-7 ทุก 4 สัปดาห์
	venetoclax 400 mg PO วันที่ 1-28 ทุก 4 สัปดาห์ (ลดเหลือ 200 mg หากผู้ป่วยได้รับยาด้านเชื้อรา กลุ่ม azoles) Decitabine 20 mg/m ² IV วันที่ 1-5 ทุก 4 สัปดาห์ venetoclax 400 mg PO วันที่ 1-28 ทุก 4 สัปดาห์ (ลดเหลือ 200 mg หากผู้ป่วยได้รับยาด้านเชื้อรา กลุ่ม azoles)
Targeted therapy (Monotherapy or combination)	
Gilteritinib ^{60,61}	Gilteritinib 120 mg PO OD วันที่ 1-28 ทุก 4 สัปดาห์
Sorafenib +	Azacitidine 75 mg/m ² SC หรือ IV วันที่ 1-7 ทุก 4 สัปดาห์
Hypomethylating agents	sorafenib 400 mg PO BID วันที่ 1-28 ทุก 4 สัปดาห์
Gemtuzumab ozogamicin (GO) ⁶⁶	Gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m ² IV (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 4.5 มิลลิกรัมต่อวัน) ในวันที่ 1,4, และ 7 ร่วมกับ induction chemotherapy
Ivosidenib ⁶⁷	Ivosidenib 500 mg PO OD วันที่ 1-28 ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการ รักษา (โดยแนะนำให้ยาอย่างน้อย 6 เดือนถึงจะเห็นผลตอบสนองต่อการรักษา)
Enasidenib ⁶⁸	Enasidenib 100 mg PO OD วันที่ 1-28 ทุก 4 สัปดาห์ จนกว่าโรคจะไม่ตอบสนองต่อการ รักษา (โดยแนะนำให้ยาอย่างน้อย 6 เดือนถึงจะเห็นผลตอบสนองต่อการรักษา)

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

รูปที่ 3 แนวทางการรักษาผู้ป่วย relapsed และ/หรือ refractory AML ในผู้ใหญ่



FLAG, fludarabine/cytarabine

HMA, hypomethylating agent

IDAC, intermediate-dose cytarabine (1-1.5 g/m²)

MAC, myeloablative conditioning

MEC, mitoxantrone/etoposide/cytarabine

RIC, reduced-intensity conditioning

เอกสารอ้างอิง

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia Version 2.2026; <http://www.nccn.org>.
2. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and Management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(23):1345-1377
3. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. Blood. 2006;107(9):3481-3485

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

4. Berman E, Wiernik P, Vogler R, et al. Long-term follow-up of three randomized trials comparing idarubicin and daunorubicin as induction therapies for patients with untreated acute myeloid leukemia. *Cancer* 1997;80(Suppl_11):2181-5.
5. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361(13):1249-59.
6. Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):808-14.
7. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood* 2009;113(9):1906-8.
8. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):223-32.
9. Steensma DP, Baer MR, Slack JL, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the Alternative Dosing for Outpatient Treatment (ADOPT) trial. *J Clin Oncol* 2009;27:1-7.
10. Stone RM, Mandrekar SJ. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-464.
11. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, Pabst T, Vihova R, Zak P, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10375):1577-89.
12. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508-1516.
13. Bug G, Anargyrou K, Tonn T, et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion* 2007;47(10):1843-50.
14. Bewersdorf JP, Giri S, Tallman MS, et al. Leukapheresis for the management of hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia – A systemic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2020;60(10):2360-2369.
15. Stahl M, Shallis RM, Wei W, et al. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study. *Leukemia*. 2020;34(12):3149-3160.
16. Rowe JM, Neuberg D, Friedenber W, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2004;103(2):479-85.

17. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361(13):1235-48.
18. Niparuck P, Limsuwanachot N, Pukiat S, et al. Cytogenetics and FLT3-ITD mutation predict clinical outcomes in non transplant patients with acute myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2019;8:3.
19. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007;109(6):1114–24.
20. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2009;28(4):562-9.
21. Kartarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-7.
22. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-9.
23. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-629
24. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020;135(24):2137-2145.
25. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in *IDH1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1519-1531.
26. de Botton S, Montesinos P, Polo SV, et al. Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine. *J Clin Oncol*. 2023;41(Suppl_16)
27. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients with Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684-2692.
28. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1994;331(14): 896-903.
29. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3360-8.
30. Schaich M, Röhlig C, Soucek S. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J Clin Oncol*. 2011;29(19):2696-702.

31. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999;17(12):3767-75.
32. Byrd JC, Ruppert AS, Mrózek K, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1087-94.
33. Jaramillo S, Benner A, Krauter J, et al. Condensed versus standard schedule of high-dose cytarabine consolidation therapy with pegfilgrastim growth factor support in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2017;7(5):e564.
34. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009;301(22):2349-61.
35. Harousseau JL, Lioure WB, Hunault-Berger M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: Results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucemies Aigues Myeloblastiques. *J Clin Oncol* 2000;18(4):780-7.
36. Chanswangphuwana C, Polprasert C, Owattanapanich W, Kungwankiatichai S, Rattarittamrong E, et al. Comparison of Three Doses of Cytarabine Consolidation for Intermediate- and Adverse-risk Acute Myeloid Leukemia: Real-World Evidence From Thai Acute Myeloid Leukemia Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(10):e915-e921.
37. Hunault M, Pautas C, Bertoli S, et al. Intermediate-Dose Cytarabine as Postinduction AML Therapy. *NEJM Evid*. 2025;4(7):EVIDoa2400326
38. Slovak ML, Kopecky KJ, Casselith PA, et al. Blood. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study2000;96(13):4075-83.
39. Suciu S, Mandelli F, Witte TD. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML 10 trial. *Blood*. 2003;102(4):1232-40.
40. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008;358(18):1909-18.
41. Pratcorona M, Brunet S, Nomdedéu J, et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden *FLT3*-ITD mutation and concomitant *NPM1* mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood*. 2013;121(14):2734-2738.
42. Taube F, Georgi JA, Kramer M, et al. *CEBPA* mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome. *Blood*. 2022;139(1):87-103.

43. Tarlock K, Lambie AJ, Wang YC, et al. CEBPA-bZip mutations are associated with favorable prognosis in de novo AML: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2021;138(13):1137-1147.
44. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002;118(2):385-400.
45. Dholaria B, Savani BN, Hamilton BK, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Newly Diagnosed Adult Acute Myeloid Leukemia: An Evidence-Based Review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(1):6-20.
46. Liu Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. *Blood*. 2012;120(14):2826-35.
47. Boddu P, Gurguis C, Sanford D, et al. Response kinetics and factors predicting survival in core-binding factor leukemia. *Leukemia*. 2018;32(12):2698-2701.
48. Höllein A, Jeromin S, Meggendorfer M, et al. Minimal residual disease (MRD) monitoring and mutational landscape in AML with RUNX1-RUNX1T1: a study on 134 patients. *Leukemia*. 2018;32(10):2270-2274.
49. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, Pabst T, Vihova R, Zak P, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10375):1577-89.
50. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007;43(1):14-34.
51. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative vs reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35(11):1154- 1161.
52. Scott BL, Pasquini MC, Fei M, et al. Myeloablative vs reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplantation in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes - long-term follow-up of the BMT CTN 0901 clinical trial. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(6): 483.e1-483.e6
53. Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study. *Blood*. 2015;125(25):3956-62.
54. Cho BS, Min GJ, Park S, et al. Haploidentical vs matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukemia in remission: A prospective comparative study *Am J Hematol*. 2021;96(1):98-109.
55. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2526-2537.
56. Wei AH, Döhner H, Sayar H, et al, Long-term survival with oral azacitidine for patients with acute myeloid leukemia in first remission after chemotherapy: Updated results from the randomized, placebo-controlled phase 3 QUAZAR AML-001 trial. *Am J Hematol*. 2023;98(4):E84-E87.

57. Burchert A, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Rollig C, Wasch R, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2993-3002.
58. Sperr WR, Piribauer M, Wimazal F, et al. A novel effective and safe consolidation for patients over 60 years with acute myeloid leukemia: intermediate dose cytarabine ($2 \times 1 \text{ g/m}^2$ on days 1, 3, and 5). *Clin Cancer Res*. 2004;10(12):3965-71.
59. Farag SS, Maharry K, Zhang MJ, et al. Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission. *Biol Blood marrow Transplant* 2011;17(12):1796-803.
60. Baer MR, George SL, Caligiuri MA, et al. Low-dose interleukin-2 immunotherapy does not improve outcome of patients age 60 years and older with acute myeloid leukemia in first complete remission: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *J Clin Oncol*. 2008; 26(30):4934-4939.
61. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3785-3793.
62. Bakst R, Wolden S, Yahalom J. Radiation therapy for chloroma (granulocytic sarcoma). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(5):1816-22.
63. Megias-Vericat JE, Martinez-Cuadron D, Sanz MA, et al. Salvage regimens using conventional chemotherapy agents for relapsed/refractory adult AML patients: a systematic literature review. *Ann Hematol*. 2018;97(7):1115-1153.
64. Leopold LH and Willemze R. The treatment of acute myeloid leukemia in first relapse: a comprehensive review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2002;43(9):1715-27.
65. Weisdorf D. The role of second transplants for leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016;29(4):359-364.
66. Christopeit M, Kuss O, Finke J, et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3259-3271.
67. Gale RP, Horowitz MM, Rees JK, et al. Chemotherapy versus transplants for acute myelogenous leukemia in second remission. *Leukemia*. 1996;10(1):13-19.
68. Aldoss I, Yang D, Aribi A, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2018;103(9):e404-e407.
69. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1728-1740.
70. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, et al. Follow-up of patients with R/R FLT3 mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood*. 2022;139(23):3366-3375.

71. Wang J, Jiang B, Liu L, et al. Phase 3 study of gilteritinib versus salvage chemotherapy in predominantly Asian patients with relapse/refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2024;38(11):2410-2418.
72. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood*. 2013;121(23):4655-4662.
73. Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia*. 2007;21(1):66-71.
74. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2386-2398.
75. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(6):722-731.
76. Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1998;58(2):105-9.
77. Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF, and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1997;99(4):939-44.
78. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, et al. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9(7):1210-4.

แนวทางการรักษาผู้ป่วย Adult acute lymphoblastic leukemia (ALL)

สรุปคำแนะนำ

- ผู้ป่วย ALL ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ เมื่อประเมินแล้วว่ามีสภาพร่างกายที่แข็งแรงเพียงพอ ควรได้รับยาเคมีบำบัดแบบ induction chemotherapy สูตรของยาเคมีบำบัดที่ควรเลือกใช้และแนะนำในประเทศไทย คือ multiagent chemotherapy (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ผู้ป่วย ALL ที่เป็นวัยรุ่นและผู้ใหญ่ (อายุน้อยกว่า 40 ปี) ควรพิจารณาให้การรักษาด้วย pediatric inspired regimen แต่ข้อควรระวังคือ toxicity และควรได้รับการพิจารณาเป็นรายๆ ไป (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วย ALL ทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ควรได้รับการรักษาด้วย central nervous system (CNS) prophylaxis วิธีใดวิธีหนึ่ง หรือ combination modalities (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี จัดเป็น high risk ALL ควรพิจารณาการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic HSCT ก่อนเป็นอันดับแรก ถ้าสามารถทำได้ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วย ALL ที่ได้ CR หลัง induction และ CNS prophylaxis ที่ไม่ได้รักษาต่อด้วย allogeneic HSCT ควรได้รับ post remission therapy ในระยะ intensification และ consolidation ด้วยยาเคมีบำบัด (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ผู้ป่วย ALL ที่ได้ CR แล้วรักษาด้วย consolidation chemotherapy สามารถพิจารณาให้ยา blinatumomab* ร่วมด้วยเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วย ALL ที่ได้ CR และได้ post remission therapy ควรได้รับยาเคมีบำบัดแบบ maintenance therapy (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ผู้ป่วย Ph+ ALL ให้รักษาด้วยยา imatinib ขนาด 600-800 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์หากไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ผู้ป่วย Ph+ ALL ที่โรคไม่ตอบสนองต่อ imatinib ให้รักษาด้วยยา dasatinib ขนาด 100-140 มิลลิกรัมต่อวัน (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) โดยแนะนำให้ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด เช่น Hyper-CVAD
- ในกรณีที่สามารถเข้าถึงยา ponatinib* ได้ อาจพิจารณาใช้ยา ponatinib* ขนาด 30-45 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาเคมีบำบัด เช่น hyper-CVAD หรือสูตรอื่นในการ induction⁵⁸ หรือในกรณีที่มีการกลายพันธุ์ ชนิด T315I (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วย Ph+ ALL ควรรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับยากลุ่ม TKIs จนโรคอยู่ในระยะสงบและควรปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดหากทำได้ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วย Ph+ ALL ที่อายุมากกว่า 60 ปี ควรให้การรักษาด้วย TKIs ร่วมกับ steroid (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) หรือร่วมกับการรักษาอื่น ๆ เช่น เคมีบำบัดในสูตรที่มีการลดขนาดลง หรือ blinatumomab* (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วย relapsed/refractory ALL ควรได้รับการรักษาด้วยยา monoclonal antibody* หรือ CAR-T cell* หรือ salvage chemotherapy ให้โรคสงบและรักษาต่อด้วย allogeneic HSCT (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- การรักษา acute lymphoblastic leukemia ด้วย monoclonal antibody และการรักษาอื่น ๆ เช่น chimeric antigen receptor–modified T cells เป็นการรักษาที่อาจพิจารณานำมาใช้รักษาผู้ป่วย ALL แต่ยาส่วนใหญ่ยังเข้าถึงการรักษาได้อย่างจำกัดและส่วนใหญ่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยในประเทศไทย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

Risk stratification in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL)

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย adult ALL ประกอบด้วยปัจจัยจากตัวผู้ป่วยและจากตัวโรค (ตารางที่ 1) ได้แก่ อายุ จำนวนเม็ดเลือดขาวขณะวินิจฉัย ความผิดปกติทางพันธุกรรม การตอบสนองต่อการรักษา ทำให้สามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น standard risk และ high risk adult ALL การแบ่งผู้ป่วยตาม risk stratification สามารถบ่งถึงการพยากรณ์โรคและนำไปสู่การรักษา

ตารางที่ 1 ปัจจัยที่บ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีตามชนิดของ adult ALL¹⁻⁴

	Poor prognostic factors in adult ALL
ลักษณะทางคลินิก	อายุมากกว่า 30 ปี พบรอยโรคในระบบประสาทส่วนกลาง
จำนวนเม็ดเลือดขาวในขณะวินิจฉัย	มากกว่า 30,000/ μ L ใน B cell ALL มากกว่า 100,000 / μ L ใน T cell ALL
Immunophenotype	Early T-cell and Mature T-cell ALL Pro-B cell ALL
ความผิดปกติทางพันธุกรรม	Hypodiploidy (< 44 chromosome) Near triploidy (60–78 chromosomes) TP53 mutation t(4;11) or KMT2A::AF4 or other KMT2A gene translocation t(17;19): TCF3::HLF fusion t(9;22) or BCR::ABL1 translocation and BCR::ABL1 like iAMP21 t(8;14) or t(v;14q32)/IgH Complex karyotype (> 5 abnormalities) Alterations of IKZF1 ZNF384 rearranged MEF2D rearranged MYC rearranged
Response to treatment	ไม่ได้ complete remission หลัง induction ไปแล้ว 4 สัปดาห์ ตรวจพบ MRD $\geq$ 0.1%/0.01% หลัง induction ตรวจพบ MRD $\geq$ 0.01%/positive หลังหรือระหว่าง consolidation และก่อน/หลัง allogeneic SCT

หลักการรักษาโดยรวม (general principles of therapy)

เป้าหมายหลักของการรักษา ALL คือ การทำให้โรคเข้าสู่ complete remission (CR) การกำจัด minimal residual disease (MRD) และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำโดยเฉพาะในระบบประสาทส่วนกลาง

การจำแนกประเภทของ ALL (ALL classification)

ALL ในผู้ใหญ่แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มหลักตามสายการเจริญเติบโต ดังนี้

1. **B-cell ALL** ซึ่งสามารถจำแนกตามความผิดปกติทางพันธุกรรมเพิ่มเติม ได้แก่
 - 1.1 **Ph-negative** ตรวจไม่พบความผิดปกติ *BCR::ABL1* แต่อาจมี mutations หรือ gene rearrangements อื่นที่สัมพันธ์กับพยากรณ์โรค เช่น *IKZF1* deletion, *CRLF2* overexpression, *MEF2D* rearranged, *ZNF384*, *DUX4*
 - 1.2 **Ph-positive (Philadelphia chromosome positive)** มีการแสดงออกของ *BCR::ABL1* fusion gene ซึ่งเกิดจาก t(9;22) โรคกลุ่มนี้ตอบสนองดีต่อ tyrosine kinase inhibitors (TKIs) เช่น imatinib, dasatinib, ponatinib*
2. **T-cell ALL** พบได้ประมาณ 25% ของ ALL ในผู้ใหญ่ อาจมี mutations ที่จำเพาะกับโรค เช่น *NOTCH1*, *FBXW7* และ rearrangement เช่น *TLX1*, *TLX3*, *HOXA*

แนวทางการรักษาแยกตามชนิดของโรค

- การรักษาผู้ป่วย Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia

1. การรักษาในระยะ Induction phase

จุดประสงค์ของการรักษา ALL ในระยะเริ่มแรก คือการลดจำนวนของ blast cells ให้มีปริมาณน้อยลง จนเข้าสู่ CR ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด tumor lysis syndrome เช่น จำนวนเม็ดเลือดขาวสูงมากในขณะวินิจฉัย (high tumor burden) อาจให้การรักษาเริ่มต้น (pretreatment therapy) ซึ่งประกอบไปด้วย vincristine และ prednisolone ไปก่อน

การให้ยาเคมีบำบัดในช่วง induction phase มีหลายสูตรยา ซึ่งมีความแตกต่างกัน ส่วนใหญ่ประกอบด้วยยาเคมีบำบัดหลายชนิด (multiagent chemotherapy) ยังไม่มีการศึกษาแบบ prospective randomized controlled trial (RCT) เพื่อเปรียบเทียบ regimen ต่าง ๆ ว่ายาสูตรไหนดีที่สุด ดังนั้นการเลือกสูตรยาจึงขึ้นกับผู้ป่วยและสถาบันที่ทำการรักษา

สูตรยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ของ adult ALL ประกอบด้วยยาเคมีบำบัด vincristine, corticosteroid (prednisolone หรือ dexamethasone) และยากลุ่ม anthracycline เป็นยาหลัก นอกจากนี้ บางสูตรจะเพิ่มยาเคมีบำบัด cyclophosphamide, cytarabine, methotrexate, 6-mercaptopurine, etoposide, teniposide* และ L-asparaginase ในการรักษาในช่วง induction phase ซึ่งแตกต่างกัน สูตรยา multiagent chemotherapy ที่สามารถใช้รักษา⁵⁻¹⁰ ได้แก่

- Cancer and Leukemia Group B (CALGB study) ALL regimen
- Standard or augmented Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) regimen
- Hyper-CVAD regimen
- French GRAALL regimen
- German ALL (GMALL) regimen
- MRC/ECOG regimen

จากการศึกษาพบว่า การให้ยากลุ่ม anthracycline ในขณะ induction นั้น พบว่าทำให้ผู้ป่วยมี CR rate ที่มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา¹¹

การใช้ยา L-asparaginase ทำให้ผู้ป่วยมี CR rate และ disease free survival ที่ดีกว่า¹²

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

Steroid จากการศึกษาในผู้ป่วยเด็กพบว่า การใช้ dexamethasone มี relapse rate, thrombotic complication, opportunistic infection ที่น้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ prednisolone แต่ทำให้เกิด avascular necrosis ที่ข้อสะโพกและหัวไหล่ที่มากกว่า ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยกว่าในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง dexamethasone กับ prednisolone ในผู้ใหญ่^{13,14}

ผู้ป่วย ALL ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ เมื่อประเมินแล้วว่ามีความเสี่ยงสูงที่แข็งแรงเพียงพอ ควรได้รับยาเคมีบำบัดแบบ induction chemotherapy สูตรของยาเคมีบำบัดที่ควรเลือกใช้และแนะนำในประเทศไทย คือ multiagent chemotherapy (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

การรักษา Acute lymphoblastic leukemia ด้วย Pediatric inspired regimen

การรักษาผู้ป่วย acute lymphoblastic leukemia ในผู้ป่วยวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่อายุน้อย (adolescent and young adult: AYA) มีการนำสูตรยาเคมีบำบัดของผู้ป่วยเด็กมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากผลการรักษา ALL ในผู้ป่วยเด็กมีผลการรักษาที่ดีมาก โดยมี long-term leukemia free survival ร้อยละ 80 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ซึ่งมี long-term leukemia free survival เพียงร้อยละ 35¹⁵ จึงมีความพยายามนำสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในเด็กมาใช้ในผู้ใหญ่ แต่ข้อควรระวังคือ ผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดที่เกิดในผู้ใหญ่จะมากกว่าผู้ป่วยเด็ก ดังนั้นผู้ป่วย ALL ในกลุ่ม AYA จึงเป็นกลุ่มที่ได้รับประโยชน์สูงสุด เนื่องจากมีลักษณะของโรคใกล้เคียงกับผู้ป่วยเด็กและสามารถทนต่อผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดที่ใช้ในเด็กได้มากกว่าผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม AYA ที่ได้รับการรักษาด้วย pediatric inspired regimen มีผลการรักษาที่ดีกว่า (ตารางที่ 2) โดยมี long-term survival ดีกว่า แต่ในบางการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างจาก adult regimen ซึ่งพบว่าการศึกษาเหล่านั้น สูตรยาเคมีบำบัดของ adult regimen มีความใกล้เคียงกับ pediatric inspired regimen อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดสำคัญของการศึกษาเหล่านี้ คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเปรียบเทียบกับการศึกษาในอดีต อายุของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาดังกล่าวและความแตกต่างของสูตรยาเคมีบำบัดในแต่ละการศึกษา

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่อายุน้อยด้วยยาเคมีบำบัดแบบ pediatric inspired regimen และ adult protocol¹⁵⁻²⁵

Trial Comparison	Number of AYA Patients/ Median age, y	CR Rate	Survival Rate
Thailand			(2 year OS)
GMALL/HyperCVAD (Adult)	72/29.5	79.2	31.2%
TPOG (Pediatric)	35/24	88.6	50.8%
United States groups			(7 year OS)
CALGB (Adult)	124/19	90%	46%
CCG (Pediatric)	197/16	90%	67%
MD Anderson Cancer Center			(5 year OS)
HyperCVAD (Adult)	102/27	98%	60%
Augmented BFM (Adult)	106/22	93%	60%
France			(5 year EFS)
LALA-94 (Adult)	100/18	83%	41%
FRALLE-93 (Pediatric)	77/16	94%	67%
The Netherlands			(5 year EFS)

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

HOVON (Adult)	73/20	91%	38%
DCOG (Pediatric)	47/12	98%	71%
Italy			(2 year OS)
GIMEMA (Adult)	95/16	89%	71%
AIEOP (Pediatric)	150/15	94%	80%
United Kingdom			(5 year OS)
UKALLXII/E2993 (Adult)	67/15-17	94%	56%
ALL97 (Pediatric)	61/NA	98%	71%
Sweden			(5 year OS)
Adult ALL Group (Adult)	99/18	90%	39%
NOPHO-92 (Pediatric)	36/16	99%	74%
Finland			(5 year OS)
Finnish Leukemia (Adult)	97/19	97%	60%
NOPHO (Pediatric)	128/13	96%	67%

Y, years; NA, not available; AYA, adolescent and young adult; CR, complete remission; OS, overall survival; EFS, event free survival

ในปัจจุบันการนำ pediatric inspired regimen มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย ALL ในกลุ่มวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่อายุน้อยถือเป็นการรักษามาตรฐาน (ตารางที่ 3)

จากการศึกษาเหล่านี้พบว่าผู้ป่วยวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่อายุน้อยที่ได้รับการรักษาด้วย pediatric inspired regimen ในต่างประเทศมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงถึงร้อยละ 70-80 ข้อแตกต่างในสูตรของยาเคมีบำบัดใน pediatric inspired regimen เมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัดในการรักษา ALL ในผู้ใหญ่ คือ มีการให้ยาที่เป็น non-myelosuppressive agent ในขนาดที่สูงกว่า ซึ่งได้แก่ vincristine, L-asparaginase และ corticosteroid มีการให้ยา high dose methotrexate ในสูตรการรักษาและมีการให้การรักษาในระยะ post remission therapy ที่นานต่อเนื่องกว่าและขนาดยาที่สูงกว่า

ตารางที่ 3 แสดงการศึกษาที่ใช้ pediatric inspired regimen ในการรักษาผู้ป่วย AYA ALL ^{7-9,19-24, 26-30}

Study	Age range, y	Patients, n	CR rate	Survival
FRALLE-93	15-20	77	94%	78% 5-y OS 72% 5-y DFS
UK ALL97	15-17	61	98%	71% 5-y OS
DCOG	15-18	47	98%	79% 5-y OS 71% 5-y DFS
DFCI	15-18	51	94%	81% 5-y OS 78% 5-y EFS
CCG	16-20	197	90%	67% 7-y OS 63% 7-y EFS
CCG 1961	16-21	262	96%	77.5% 5-y OS 71.5% 5-y EFS

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

St. Jude's XV	15-18	44	98%	88% 5-y OS 86% 5-y EFS
PETHEMA	15-18	35	94%	77% 6-y OS 63% 6-y EFS
	18-30	46	100%	63% 6-y OS 60% 6-y EFS
GRAALL	15-45	172	93.5%	61% 3.5-y OS 57% 3.5-y EFS
PMH	18-35	42	98%	83% 5-y OS 77% 5-y RFS
TPOG	15-39	35	88.6%	50.8% 2-y OS 47.1% 2-y EFS

Y, year; N, number; CR, complete remission; DFS, disease-free survival; EFS, event-free survival; OS, overall survival; RFS, relapse-free survival

ข้อควรระวัง คือ ภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยาในผู้ป่วยสูตรนี้สูงกว่า โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อายุน้อย มีโรคประจำตัว และมี performance status ที่ไม่ดี อาจทนต่อยาไม่ได้และมีอัตราการเสียชีวิตจากการรักษาสูง (treatment related mortality) นอกจากนี้การศึกษาส่วนใหญ่ยังคงเป็นแค่ phase II study และไม่มี large prospective RCT เพื่อเปรียบเทียบการรักษา ระหว่าง pediatric inspired regimen กับ adult protocol ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ผู้ป่วย ALL ที่เป็นวัยรุ่นและผู้ใหญ่ (อายุน้อยกว่า 40 ปี) ควรพิจารณาให้การรักษาด้วย pediatric inspired regimen แต่ข้อควรระวังคือ toxicity และควรได้รับการพิจารณาเป็นรายๆ ไป (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

2. การรักษาในระยะ central nervous system (CNS) prophylaxis

ผู้ป่วย ALL ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย CNS prophylaxis มีอุบัติการณ์ของ CNS และ leptomeningeal involvement ที่สูงถึงร้อยละ 30 ถึงร้อยละ 78 ในบางการศึกษา^{15,16} การให้ CNS prophylaxis นั้นสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

- การให้ intrathecal chemotherapy
- การให้ CNS irradiation
- การให้ high-dose systemic chemotherapy ที่สามารถเข้าไปในระบบประสาทกลางได้แก่ methotrexate และ cytarabine

สูตรการรักษา ALL ส่วนใหญ่ให้ CNS prophylaxis เป็น combined modalities เช่น GMALL ให้ intrathecal chemotherapy ร่วมกับ CNS irradiation ส่วน Hyper-CVAD ให้ high-dose methotrexate และ cytarabine ร่วมกับ intrathecal chemotherapy^{8,10} ใน pediatric inspired regimen นั้นเป็นการให้ high dose methotrexate ร่วมกับ intrathecal chemotherapy และอาจจะพิจารณาให้ CNS irradiation ร่วมด้วย ในกรณี high-risk CNS disease

ผู้ป่วย ALL ทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ควรได้รับการรักษาด้วย central nervous system (CNS) prophylaxis วิธีใดวิธีหนึ่ง หรือ combination modalities (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

3. การรักษาในระยะ post-remission therapy

ผู้ป่วยที่ได้ CR หลังการรักษาด้วย induction chemotherapy และ CNS prophylaxis หากไม่ได้รับการรักษาต่อเนื่องจะเกิดการเป็นซ้ำในเวลาอันรวดเร็วหลังการรักษา จึงต้องได้รับการรักษาต่อเนื่องเพื่อควบคุมปริมาณ leukemic cells ให้เหลือปริมาณน้อยที่สุด การรักษาผู้ป่วยในระยะนี้ประกอบด้วย 2 วิธีหลัก ซึ่งการเลือกการรักษาวิธีใดนั้น จะเลือกการรักษาตาม risk group ของผู้ป่วย ดังนี้

3.1 การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)

ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี จัดเป็น high risk ALL¹⁻⁴ ควรพิจารณาการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic HSCT ก่อนเป็นอันดับแรก ถ้าสามารถทำได้²⁹ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

ผู้ป่วยที่ไม่มี poor prognostic factor จะเป็นผู้ป่วยกลุ่ม standard risk ALL ซึ่งอาจพิจารณาการรักษาด้วย allogeneic HSCT ได้ตามกรณี แต่หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย pediatric inspired regimen แล้วตอบสนองดีจนตรวจไม่พบ measurable residual disease (MRD) อาจไม่จำเป็นต้องรักษาด้วย allogeneic HSCT²⁹

ในปัจจุบันมีข้อมูลเกี่ยวกับ MRD มากขึ้น สามารถตรวจด้วยหลายวิธี อาทิ multiparameter flow cytometry (MFC), quantitative polymerase chain reaction (qPCR) หรือ next generation sequencing (NGS) ซึ่งการตรวจ MRD มีความสำคัญที่บ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรค และใช้ตัดสินใจเลือกการรักษาหลังโรคสงบว่าผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วย allogeneic HSCT หรือไม่ โดยสามารถตรวจ MRD ในระยะ post-induction ถึง early consolidation ผู้ป่วยที่มีผล MRD เป็นบวกมีอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse rate) สูงมากและอัตราการรอดชีวิตต่ำ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีผล MRD เป็นลบสามารถหลีกเลี่ยงการรักษาด้วย allogeneic HSCT ได้ โดยมีผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ MRD negative ที่รักษาด้วยเคมีบำบัดอย่างเดียวให้ผลการรักษาไม่ต่างจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด³³

แนวทางการรักษา ALL บทนี้จะครอบคลุมการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลังระยะ induction และ CNS prophylaxis เท่านั้น ส่วนรายละเอียดการรักษาด้วย allogeneic HSCT และข้อบ่งชี้จะกล่าวโดยละเอียดในบทถัดไป

3.2 การรักษาต่อเนื่องด้วยยาเคมีบำบัด

ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดหรือไม่สามารถรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้ ควรได้รับการรักษาต่อยาเคมีบำบัดทุกราย โดยการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในระยะนี้แตกต่างไปตามสูตรของยาเคมีบำบัด ยังไม่มี large prospective RCT ว่าการให้ยาสูตรใดประสิทธิภาพดีกว่า โดยส่วนใหญ่แนะนำให้การรักษาตามสูตรยาที่ได้รับในระยะ induction ต่อเนื่องไปในระยะ post-remission therapy การรักษาในระยะนี้ประกอบไปด้วย 2 ช่วงใหญ่

- ช่วง consolidation และ intensification เป็นการให้ยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ใช้นายาเคมีบำบัดหลายชนิดซึ่งออกฤทธิ์ต่างกัน ได้แก่ cytarabine, cyclophosphamide, 6-mercaptopurine, vincristine และ doxorubicin ต่อเนื่องกันหลายเดือน มีจุดประสงค์เพื่อกำจัด MRD และ ลดการกลับเป็นซ้ำ⁵⁻¹⁰ สำหรับยาสูตร Hyper-CVAD จะแตกต่างจากสูตรยาอื่น เพราะใช้นายาเคมีบำบัด 2 ชุดที่มีลักษณะเหมือนกันกับช่วง induction ให้สลับกันจำนวน 6-8 รอบ

ผู้ป่วย ALL ที่ได้ CR หลัง induction และ CNS prophylaxis ที่ไม่ได้รับการรักษาต่อยา allogeneic HSCT ควรได้รับ post remission therapy ในระยะ intensification และ consolidation ด้วยยาเคมีบำบัด (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

นอกจากนี้มีการศึกษาในผู้ป่วย B-cell ALL หลังได้รับ induction และ intensification chemotherapy ที่มี MRD-negative พบว่า การให้ยา blinatumomab 4 รอบการรักษา ร่วมกับ consolidation chemotherapy ลดการกลับเป็นซ้ำ และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย โดยกลุ่มที่ได้รับ blinatumomab มี relapse-free survival ที่ 3 ปีสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (84.2% vs. 68.5%) และ overall survival สูงขึ้น (91.3% vs. 81.7%) ทั้งนี้ผลข้างเคียง เช่น cytokine release syndrome (CRS) และ neurotoxicity พบน้อยและควบคุมได้ดี โดยแนะนำให้เฝ้าระวังและติดตามอาการแบบผู้ป่วยใน⁵⁷ ดังนั้นในผู้ป่วย

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

ALL ที่ได้ CR แล้วรักษาด้วย consolidation chemotherapy สามารถพิจารณาให้ยา blinatumomab ร่วมด้วยเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- **Maintenance therapy** มีจุดประสงค์เพื่อลดการกลับเป็นซ้ำและเพิ่ม disease free survival จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ maintenance therapy มี disease free survival ดีกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ maintenance therapy³¹⁻³³ ส่วนใหญ่แนะนำให้รักษานาน 2-3 ปีหลังโรคสงบ ยาที่ใช้ในการรักษาส่วนใหญ่เป็นยากิน ได้แก่ daily 6-mercaptopurine, weekly methotrexate, prednisolone และมียาให้ทางหลอดเลือดดำเป็นระยะ pulses of vincristine³⁴

ผู้ป่วย ALL ที่ได้ CR และได้ post remission therapy ควรได้รับยาเคมีบำบัดแบบ maintenance therapy (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

- **การรักษาผู้ป่วย Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia**

ปัจจุบันการใช้ยาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitors (TKIs) ร่วมกับยาเคมีบำบัดถือเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วย Philadelphia chromosome positive (Ph⁺) ALL ทำให้ผลการรักษาดีขึ้นเมื่อเทียบกับการรักษาในอดีต หลักการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้คล้ายกับการรักษาผู้ป่วย ALL ทั่วไป คือประกอบไปด้วย การให้ induction chemotherapy, CNS prophylaxis และ post remission therapy

การรักษาในช่วง induction คือ การให้ยา TKIs ทั้ง imatinib, dasatinib หรือ ponatinib* ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดหรือการรักษาอื่น เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือยา blinatumomab³⁵ ซึ่งทำให้ผลการรักษาดีขึ้นมาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่กว่าร้อยละ 90 สามารถเข้าสู่ภาวะ CR (ตารางที่ 4)³⁶

ตารางที่ 4 แสดงการศึกษาที่ให้การรักษาผู้ป่วย Philadelphia chromosome positive ALL ด้วย tyrosine kinase inhibitor³⁶

Study group	Drug, dose (mg)	N	CR %	Allo-SCT rate, (%)	DFS	OS
Imatinib-based						
GMALL	IM, 600	92	95	77	N/A	43%
GRAALL	IM, 600	30	72	N/A	58% at 1 y	66% at 1 y
JALSG	IM, 600	80	96	61	76% at 1 y	76% at 1 y
GRAALL	IM, 600	45	96	48	51% at 18 mo	65% at 18 mo
PETHEMA	IM, 400	30	90	53	30% at 4 y	30% at 4 y
NILG	IM, 600	59	92	57	39% at 5 y	38% at 5 y
GRAALL	IM, 600-800	45	96	53	44% at 4 y	52% at 4 y
NCRI/ECOG	IM, 600	175	92	46	50% at 4 y	38% at 4 y
MDACC	IM, 400-800	45	93	30	43% at 5 y	43% at 5 y
Dasatinib-based						
MDACC 2010	Das, 140	72	96	56	45% at 3 y	69% at 3 y
GRAALL 2014	Das, 100	106	94	48	59% at 3 y	74% at 3 y
D-ALBA	Das, 140 then blinatumomab*	63	98	35	NR	88% at 2 y
Ponatinib*-based						
MDACC 2012	Pon*, 45	76	95	65	61% at 3 y	70% at 3 y
MDACC 2020	Pon*, 30 (dose reduced)	86	95	38	70% at 3 y	87% at 3 y
PhALLCON	Pon*, 30 vs. IM, 600	245	92 vs 88	35 vs 36	NR	NR
GIMEMA LAL 1913	Pon*, 30 then blinatumomab*	60	95	30	NR	85% at 2 y

IM, Imatinib; Das, Dasatinib; Pon, Ponatinib; CR, complete remission; OS, overall survival; mo, month; y, year; EFS, event free survival; N/A, not available; NR = Not reported

จากข้อมูลจากหลายการศึกษา การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยา TKIs ในช่วง induction ในผู้ป่วย Ph⁺ ALL นั้นถือเป็นการรักษามาตรฐาน แต่อาจพิจารณาขนาดของยาเคมีบำบัดลงเพื่อลดภาวะแทรกซ้อน ส่วนในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี หรือในผู้ป่วยที่สภาพร่างกายไม่แข็งแรงพอสำหรับเคมีบำบัดนั้น การให้ยา TKIs ร่วมกับ steroid ให้ผลการรักษาที่ดีกว่ายาเคมีบำบัด^{37, 38} นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการให้ blinatumomab* ร่วมกับ TKI เช่น dasatinib³⁵ ในผู้ป่วยสูงอายุและ unfit หรือการให้ blinatumomab* ร่วมกับ TKI เช่น ponatinib*^{54, 55} ให้ผลการรักษาที่ดีได้

ผู้ป่วยกลุ่ม Ph⁺ ALL นั้นยังคงต้องให้การรักษาด้วย CNS prophylaxis เนื่องจากยาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitor ไม่สามารถผ่าน blood brain barrier³⁶ หรือผ่านได้น้อย แต่อาจหลีกเลี่ยงการให้ CNS irradiation ในผู้ป่วยที่มีแผนการรักษาด้วย total body irradiation ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูกเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในระยะยาว

การรักษาในช่วง post-remission therapy ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic HSCT ถ้าสามารถทำได้ การศึกษาแบบ RCT พบว่าการให้การรักษาด้วย allogeneic HSCT ทำให้ผู้ป่วยมี long-term survival ดีกว่า³⁹⁻⁴¹ ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่แสดงว่ายาในกลุ่ม TKIs สามารถทดแทนบทบาทของ allogeneic HSCT ได้ แต่ยาในกลุ่มนี้มีบทบาทที่สำคัญร่วมกับยาเคมีบำบัดในช่วง induction เพื่อให้ผู้ป่วยมี CR มากขึ้น ลดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนของ allogeneic HSCT และให้ผู้ป่วยมี remission rate ที่ยาวนานขึ้น^{36, 41} รวมถึงใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษาระยะ post remission และ maintenance ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic HSCT นั้น จากการศึกษาพบว่า การให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร Hyper-CVAD regimen ร่วมกับยา dasatinib หรือ ponatinib* สามารถทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ยืนยาวได้^{42,43}

ในผู้ป่วย Ph⁺ ALL ที่มีการดื้อต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำ ควรส่งตรวจการกลายพันธุ์ของ BCR::ABL1 kinase domain เนื่องจากสามารถเลือกชนิดของยา TKIs ได้ตามชนิดของการกลายพันธุ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณีที่มีการกลายพันธุ์ชนิด T315I นั้นควรให้การรักษาด้วย ponatinib*⁴⁴

ในประเทศไทยนั้นยา TKIs ที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติในผู้ป่วย Philadelphia chromosome positive ALL คือ imatinib และ dasatinib จึงแนะนำให้ ผู้ป่วย Ph⁺ ALL ให้รักษาด้วยยา imatinib ขนาด 600-800 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์หากไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) และใน ผู้ป่วย Ph⁺ ALL ที่โรคไม่ตอบสนองต่อ imatinib ให้รักษาด้วยยา dasatinib ขนาด 100-140 มิลลิกรัมต่อวัน (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) โดยแนะนำให้ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด เช่น hyper-CVAD

ส่วนยา TKI อีกชนิดที่สามารถรักษาโรคได้ คือ ponatinib* แต่เนื่องจากยังไม่ได้รับบรรจุเข้าในสิทธิประโยชน์ตามหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าในช่วงเวลาที่จัดทำแนวทางเวชปฏิบัตินี้ ในกรณีที่สามารถเข้าถึงยา ponatinib* ได้ อาจพิจารณาใช้ยา ponatinib* ขนาด 30-45 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับยาเคมีบำบัด เช่น hyper-CVAD หรือสูตรอื่นในการ induction⁵⁸ หรือในกรณีที่มีการกลายพันธุ์ ชนิด T315I (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

ผู้ป่วย Ph⁺ ALL ควรรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับยาในกลุ่ม TKIs จนโรคอยู่ในระยะสงบและควรปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดหากทำได้ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

ผู้ป่วย Ph⁺ ALL ที่อายุมากกว่า 60 ปี ควรให้การรักษาด้วย TKIs ร่วมกับ steroid (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) หรือร่วมกับการรักษาอื่น ๆ เช่น เคมีบำบัดในสูตรที่มีการลดขนาดลง หรือ blinatumomab* (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

■ การรักษา relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia

ผู้ป่วย adult ALL ส่วนใหญ่กว่าร้อยละ 80-90 หลังการรักษาช่วง induction จะเข้าสู่ภาวะ CR มีเพียงส่วนน้อยประมาณร้อยละ 10-20 เท่านั้นที่เป็น primary refractory disease แต่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมีการกลับเป็นซ้ำของโรค¹⁷ ผู้ป่วยกลุ่ม relapse/ refractory มีการพยากรณ์โรคไม่ดี มี 5-year long term survival ด้วยจากการรักษาด้วยเคมีบำบัดเพียงร้อยละ 7⁴⁵ ปัจจัยพยากรณ์โรคที่ดี คือ ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 20 ปี มีระยะเวลาโรคสงบครั้งแรกนานกว่า 2 ปี และได้รับการรักษาด้วย allogeneic HSCT ใน CR2 ปัจจุบันมีการรักษาใหม่ที่ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น ได้แก่ ยา bispecific T-cell engager (BiTE) monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์ต่อ CD19 เช่น blinatumomab* และยา antibody-drug conjugate ที่ออกฤทธิ์ต่อ CD22 เช่น inotuzumab ozogamicin* หรือ การรักษาด้วย chimeric antigen receptor-engineered T-cells* (CAR-T)

หลักการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ คือ การให้การรักษา (ด้วยยา monoclonal antibody, CAR-T cell หรือ salvage chemotherapy) เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ CR แล้วรักษาต่อด้วย allogeneic HSCT เพื่อให้มีอัตราการรอดชีวิตที่ยืนยาว

การเลือกยาเคมีบำบัด salvage chemotherapy ถ้าผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำเกิน 1 ปี หลังจากได้ CR ครั้งแรกสามารถใช้สูตรยาเคมีบำบัดเดิมได้ แต่ผู้ป่วย primary refractory และผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำภายในระยะเวลา 1 ปีหลังจาก CR1 ควรพิจารณาเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัด โดยพิจารณาสูตรยาในหัวข้อ induction ที่ไม่เคยได้มาก่อน แต่ควรประเมินการทำงานของหัวใจด้วย echocardiogram และคำนวณขนาดยา anthracycline สะสมก่อนเริ่มยา ทั้งนี้ยังไม่มี prospective RCT ที่แสดงให้เห็นว่ายาเคมีบำบัดสูตรใดมีประสิทธิภาพสูงสุด นอกจากนี้ยังมีการศึกษาใช้ยาสูตรอื่น ๆ เช่น fludarabine*-based regimens ได้แก่ FLAG-IDA หรือ FLAM; mitoxantrone*, etoposide, และ cytarabine (MEC) regimen; หรือ augmented hyper-CVAD และยังมีการศึกษาให้ยาสูตรอื่นซึ่งไม่มีขายในประเทศไทย เช่น clofarabine, liposomal vincristine, venetoclax

เมื่อผู้ป่วยได้ CR2 หลังจากได้รับการรักษาด้วย salvage chemotherapy แล้ว แนะนำให้รักษาต่อด้วย allogeneic HSCT เนื่องจากทำให้มีอัตราการรอดชีวิตที่ยืนยาวกว่าร้อยละ 23 เมื่อเทียบกับยาเคมีบำบัดอย่างเดียวที่มีอัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 4 และอาจพิจารณาใช้ unrelated หรือ haploidentical donor ได้ ในกรณีที่ไม่มี sibling donor ที่เหมาะสม⁴⁵ จะเห็นว่าพยากรณ์โรคของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ดี การเลือกการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่เริ่มรักษาให้ผู้ป่วยได้ CR ต่อเนื่องและป้องกันการ relapse เป็นแนวทางการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วย ALL เนื่องจากการรักษาในปัจจุบันให้ผลการรักษาที่ไม่ดีหากโรคกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยควรได้รับการสนับสนุนให้เข้าสู่ clinical trial เมื่อมีโอกาส

ผู้ป่วย relapsed/refractory ALL ควรได้รับการรักษาด้วยยา monoclonal antibody* หรือ CAR-T cell* หรือ salvage chemotherapy ให้โรคสงบและรักษาต่อด้วย allogeneic HSCT (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

■ การรักษา acute lymphoblastic leukemia ด้วย monoclonal antibody และการรักษาอื่น

เซลล์ของ ALL มีการแสดงออกของโปรตีนบนผิวเซลล์ เช่น CD19, CD20 และ CD22 ซึ่งสามารถนำไปสู่การรักษาด้วย monoclonal antibody และการรักษาอื่น ๆ ได้⁴⁶ อาทิ ยา monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์ต่อ CD20 เช่น rituximab*, ofatumumab*, obinutuzumab* ยา bispecific T-cell engager (BiTE) monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์ต่อ CD19 เช่น blinatumomab* และยา monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์ต่อ CD22 เช่น inotuzumab ozogamicin, epratuzumab, moxetumomab เนื่องจากยาบางตัวในกลุ่มนี้ยังไม่มีในประเทศไทยและไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาในข้อบ่งชี้ ALL⁴⁶ ในบทความนี้จะครอบคลุมยาที่มีใช้หรืออาจเข้าถึงการรักษาได้ในประเทศไทยเท่านั้น ส่วน CAR-T cell จะกล่าวถึงในบทต่อไป

การศึกษาพบว่า การให้ยา rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยให้ rituximab จำนวน 16 ถึง 18 รอบร่วมกับยาเคมีบำบัดทุกระยะของการรักษาในผู้ป่วย ALL ชนิด B เซลล์ ที่มีการแสดงออกของ CD20 มากกว่าร้อยละ 20 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด มีอัตรา event free survival ที่ 2 ปีร้อยละ 65 ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาที่ร้อยละ 52 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁷

Blinatumomab ซึ่งเป็น bispecific T-cell engaging antibody พบมีการนำมาใช้ในผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มี MRD positive ให้เกิดผล MRD negative เพื่อผลการรักษาที่ดีหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด โดยผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย ALL ที่ MRD positive จำนวน 113 ราย หลังจากได้รับยา blinatumomab เกิด MRD negative ถึงร้อยละ 78 ซึ่งการที่ MRD negative ก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดนั้นทำให้ลดอัตราการเป็นซ้ำและอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า^{48,49} และการนำ blinatumomab มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย relapse และ refractory ALL ได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ โดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง blinatumomab กับเคมีบำบัด โดยพบว่า blinatumomab ให้การตอบสนอง remission ที่มากกว่าร้อยละ 44 เมื่อเทียบกับเคมีบำบัดที่มีการตอบสนองร้อยละ 25 ซึ่ง

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

นำไปสู่อัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าด้วย blinatumomab โดยมี median overall survival จำนวน 7.7 เดือนเมื่อเทียบกับเคมีบำบัดที่ 4 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{50,51}

CAR-T cells เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับการรักษา relapse และ refractory ALL ที่มีการแสดงออกของ CD19 เป็นการดัดแปลง T เซลล์ของผู้ป่วย ให้ทำลายเซลล์มะเร็งที่มีการแสดงออกของ CD19 บนผิวเซลล์มะเร็ง ALL พบว่าให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจในผู้ป่วย relapse และ refractory ALL⁵² ซึ่งจะกล่าวถึงรายละเอียดในบทต่อไป

ยา blinatumomab และ chimeric antigen receptor–modified T cells นี้มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ cytokine release syndrome และผลข้างเคียงต่อระบบสมองและประสาท การให้การรักษาด้วยยากลุ่มนี้จะต้องทำด้วยความระมัดระวังและเฝ้าระวังผลข้างเคียงเหล่านี้^{48,50,52}

การรักษา acute lymphoblastic leukemia ด้วย monoclonal antibody และการรักษาอื่นๆเช่น chimeric antigen receptor–modified T cells เป็นการรักษาที่อาจพิจารณานำมาใช้รักษาผู้ป่วย ALL แต่ยาส่วนใหญ่ยังเข้าถึงการรักษาได้อย่างจำกัดและส่วนใหญ่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยในประเทศไทย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

เอกสารอ้างอิง

1. Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:21-9.
2. Khalidi HS, Chang KL, Medeiros LJ, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Survey of immunophenotype, French-American-British classification, frequency of myeloid antigen expression, and karyotypic abnormalities in 210 pediatric and adult cases. Am J Clin Pathol. 1999;111:467.
3. Pui CH, Behm FG, Downing JR, et al. 11q23/MLL rearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 1994;12:909
4. Boucheix C, David B, Sebban C, et al. Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters, and outcome: an analysis of a prospective trial including 562 tested patients (LALA87). French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Blood. 1994;84:1603..
5. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. Blood. 1995;85:2025.
6. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. Blood.1998;92:1556.
7. Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood. 2008;112:1646.
8. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2000;18:547.
9. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. J Clin Oncol. 2009;27:911.

10. Ludwig WD, Rieder H, Bartram CR, et al. Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German multicenter trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood*.1998;92:1898-909.
11. Gottlieb AJ, Weinberg V, Ellison RR, et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized trial by cancer and leukemia group B. *Blood*. 1984;64:267.
12. Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. *Blood*. 1991;78:2814.
13. Schrappe M, Zimmermann M, Moricke A, et al. Dexamethasone in induction can eliminate one third of all relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): Results of an international randomized trial in 3655 patients (Trial AIEOP-BFM ALL 2000) (abstract). *Blood*. 2008;112: abstract 7.
14. Nowak-Göttl U, Ahlke E, Fleischhack G, et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood*. 2003;101:2529.
15. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006;354(2):166-78.
16. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *American Journal of Hematology*. 2016;91(8):819-23.
17. Tantiworawit A, Rattanathammethee T, Chai-Adisaksopha C, et al. Outcomes of adult acute lymphoblastic leukemia in the era of pediatric-inspired regimens: a single-center experience. *International Journal of Hematology*. 2019;110(3):295-305.
18. Usvasalo A, Raty R, Knuutila S, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults in Finland. *Haematologica*. 2008;93:1161–68.
19. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23:1065-82.
20. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol*. 2003;21:774–80.
21. deBont JM, vander Holt B, Dekker AW, et al. Adolescents with acute lymphatic leukaemia achieve significantly better results when treated following Dutch paediatric oncology protocols than with adult protocols [Article in Dutch]. 2005;149:400–6.
22. Testi AM, Valsecchi MG, Conter V, et al. Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia enrolled in pediatric(AE10P) and adult(GIMEMA) protocols. *Blood*. 2004;104:539.
23. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult(UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:254–61.

24. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, et al. Treatment outcome in young adults and children 10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer*. 2006;107:1551–61.
25. Barry E, De Angelo DJ, Neuberg D, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium protocols. *J Clin Oncol*. 2007;25:813–9.
26. Nachman JB, La, MK, Hunger SP, et al: Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive post induction treatment: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:5189–94.
27. Pui C-H, Pei D, Campana D, et al: Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29:386–91.
28. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93. *Leukemia*. 2002;16:1259–66
29. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111:1827–33.
30. Ribera J-M, Oriol A, Sanz MA, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología Pediatric-Based Protocol ALL-96. *J Clin Oncol*. 2008;26:1843–9.
31. Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D, et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002;94:773.
32. Sancho JM, Ribera JM, Oriol A, et al. Central nervous system recurrence in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for prophylaxis. *Cancer*. 2006;106:2540
33. Curran E, Stock W. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults. *Blood*. 2015;125(24):3702-10.
34. Richards S, Gray R, Peto R, et al. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12000 randomised children. Childhood ALL Collaborative Group. *Lancet*. 1996;347:1783.
35. Foa R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2020;383(17):1613-23.
36. Chiaretti S, Foà R. Management of adult Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:406-13.

37. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007;109:3676-8.
38. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer*. 2007;109:2068-76.
39. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood*. 2009;113:4489-96.
40. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood*. 2002;100:2357-66.
41. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123(6):843-50.
42. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;116:2070-7.
43. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(15):1547-55.
44. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018 Jul 26;132(4):393-404.
45. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109:944.
46. Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, et al. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(26):4010-6.
47. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1044-53.
48. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood*. 2012;120(26):5185-7.
49. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522-31.

50. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(36):4134-40.
51. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-47.
52. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1507-17.
53. Nicola Gökbuget. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024;143(19):1903–30.
54. Elias Jabbour. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2023 Jan;10(1):e24-e34.
55. Hagop Kantarjian. Results of the Simultaneous Combination of Ponatinib and Blinatumomab in Philadelphia Chromosome-Positive ALL. *Journal of Clinical Oncology*. 2024 Jul 42;36:4246-4245.
56. Litzow MR, Marks DI, Gökbuget N, et al. Blinatumomab for MRD-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med*. 2024 Jul 25;391(4):320–33.
57. Gökbuget N, Kantarjian H, Brümmendorf TH, et al. Ponatinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the phase 3 PhALLCON study. *J Clin Oncol*. 2024;42(2):123–134.

แนวทางการรักษา acute promyelocytic leukemia (APL)

สรุปคำแนะนำ

- ในผู้ป่วย APL ให้เริ่มการรักษาเบื้องต้นโดย ATRA โดยเร็วที่สุดหลังวินิจฉัยโรค APL จากสเมียร์เลือด โดยไม่ต้องรอผลตรวจทางพันธุกรรม (genetic diagnosis) ก่อน (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- การรักษาช่วง induction ด้วย ATRA ร่วมกับเคมีบำบัด แนะนำให้ยา ATRA 45 mg/m² ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับให้ idarubicin 12 mg/m² วันที่ 2, 4, 6, 8 จากนั้นเจาะไขกระดูกเมื่อเม็ดเลือดฟื้นตัว หรือไม่เกิน 90 วัน (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ในผู้ป่วย APL ความเสี่ยงมาตรฐาน สามารถให้การรักษา induction ด้วย ATRA ร่วมกับ arsenic trioxide* โดยให้ยา ATRA 45 mg/m² ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ ATO* 0.15-0.30 ตามการศึกษา (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II) และอาจพิจารณาให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด idarubicin 12 mg/m² วันที่ 2, 4, 6, 8 (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ในผู้ป่วย APL ความเสี่ยงสูง สามารถพิจารณาให้การรักษา induction ด้วย ATRA ร่วมกับ ATO* และเคมีบำบัดได้ โดยให้ยา ATRA 45 mg/m² ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ idarubicin 12 mg/m² วันที่ 1 และ 3 และให้ ATO* 0.15 mg/kg/d จนกว่าโรคสงบได้ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ในผู้ป่วย APL ที่ไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ สามารถพิจารณาให้ ATRA monotherapy (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) หรือ ATO* monotherapy (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) ได้ โดยให้ร่วมกับ hydroxyurea เพื่อลดปริมาณเซลล์และป้องกันภาวะ differentiation syndrome
- ในผู้ป่วย APL ใน CR1 หลังจาก ATRA ร่วมกับเคมีบำบัด แนะนำให้ consolidation ต่อ 2-3 ครั้ง รอบละ 1 เดือน โดยผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ ให้ anthracycline เป็นหลัก ผู้ป่วยความเสี่ยงปานกลาง ให้ ATRA ร่วมกับ anthracycline ส่วนผู้ป่วยความเสี่ยงสูง ให้ ATRA ร่วมกับ anthracycline และ cytarabine (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) หรือกรณีเกิดผลข้างเคียงจากเคมีบำบัดมาก อาจพิจารณาให้ ATO* ใน consolidation ตามการศึกษา APL2006 ได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ในผู้ป่วย APL ใน CR1 หลังจาก ATRA ร่วมกับ ATO* แนะนำให้ consolidation ต่อตามสูตรยาเดิมที่ใช้ในช่วง induction (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ในผู้ป่วย APL ใน CR1 หลังจาก ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดและ ATO* แนะนำให้ consolidation ต่อตามสูตรAPML4 (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ในผู้ป่วยที่ได้รับ ATRA แล้วผลการตรวจ PML::RARA ให้ผลลบ แต่ยังคงสงสัยโรค APL อยู่ตาม morphology สามารถหยุดยา ATRA ก่อน ร่วมส่งตรวจหา variant ของ RARA rearrangement แล้วรักษาด้วยเคมีบำบัด 3+7 ตามแบบ AML หากผลกลับมาเป็น ATRA sensitive variant จึงให้เพิ่มการรักษาด้วย ATRA เข้าไปอีกครั้ง (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- การรักษาประคับประคองภาวะ DIC ใน APL แนะนำการให้ส่วนประกอบของเลือดเพื่อรักษาระดับ fibrinogen > 100-150 mg/dL, platelet count > 30,000-50,000/mm³ และ INR < 1.5 โดยเร็วเมื่อวินิจฉัย และหลีกเลี่ยงการทำหัตถการที่ invasive เช่น central venous catheterization, lumbar puncture (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- แนะนำให้พิจารณาให้ corticosteroid เพื่อป้องกันภาวะ DS เมื่อระดับเม็ดเลือดขาวมากกว่า 10,000 cells/mm³ สำหรับผู้ป่วยได้รับ ATRA ร่วมกับ ATO ที่มีระดับเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วหลังได้ยา อาจ

พิจารณาเพิ่มยา hydroxyurea (2 g/day) หรือ idarubicin (12 mg/m²) เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ DS (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- ไม่แนะนำให้ทำ leukapheresis ในผู้ป่วย APL เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกสูง แนะนำให้รักษาด้วย ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือ ATO โดยเร็ว (คุณภาพหลักฐาน D, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- แนะนำให้รักษาแบบ maintenance ตามสูตรการรักษาช่วง induction ยกเว้นสูตร ATRA+ATO ที่ไม่ต้อง maintenance โดยติดตาม PCR *PML::RARA* เริ่มเมื่อครบ consolidation และทุก 3 เดือนจนครบ 2 ปี (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วย relapse/refractory APL แนะนำให้รักษาด้วยยา ATO เป็นอันดับแรก โดยให้ร่วมกับยา ATRA และเคมีบำบัด ไม่แนะนำให้ให้เพียง ATRA+ATO หรือการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) จากนั้นเมื่อโรคสงบ พิจารณารักษาต่อด้วย HSCT เพื่อให้โรคสงบยาวนาน (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- กรณีเป็น leptomeningeal relapse แนะนำให้ intrathecal chemotherapy เช่น methotrexate, cytarabine และ/หรือ hydrocortisone สัปดาห์ละ 1-2 ครั้งจนตรวจไม่พบเซลล์ผิดปกติในน้ำไขสันหลัง (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ผู้ป่วยที่มี CNS relapse อาจพิจารณาให้การรักษาแบบผู้ป่วยที่มีโรคกลับเป็นซ้ำแบบ systemic relapse เลยด้วย ATO (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ III)

บทนำ

Acute promyelocytic leukemia (APL) เป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาลำดับแรก ๆ ที่มีการรักษาแบบ precision medicine หลังจากได้มีการนำ all-trans retinoic acid (ATRA) มาใช้ในการรักษาและมีการปรับการรักษาตามความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของโรค¹⁻³ โดยการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย APL ซึ่งใช้เป็นแนวทางการรักษามาตรฐานในปัจจุบันนั้น มาจากผลการศึกษาผู้ป่วย APL ที่ได้รับการรักษาโดย ATRA ร่วมกับ anthracycline ในช่วง induction ของกลุ่ม Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA) ในสเปนและ Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) ของอิตาลี⁴ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การแบ่งกลุ่มผู้ป่วย APL ตาม relapse-free survival (RFS)⁴

กลุ่มความเสี่ยง	ระดับเม็ดเลือดขาวแรกรับ (cells/mm ³)	ระดับเกล็ดเลือดแรกรับ (cells/mm ³)	RFS ที่ 5 ปี (ร้อยละ)
ต่ำ	≤ 10,000	> 40,000	100
ปานกลาง	≤ 10,000	≤ 40,000	90
สูง	> 10,000	ไม่ว่าระดับใด	75

ในปัจจุบันได้มีการนำ arsenic trioxide (ATO) มาใช้ในการรักษาในช่วง induction ร่วมกับ ATRA อาจแบ่งกลุ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยตามระดับเม็ดเลือดขาวออกเป็นกลุ่มความเสี่ยงมาตรฐาน (standard risk) และความเสี่ยงสูง (high risk) ที่ระดับเม็ดเลือดขาวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10,000 cells/mm³ และมากกว่า 10,000 cells/mm³ ตามลำดับ³ สำหรับแนวทางการรักษานับนี้จะอ้างอิงการแบ่งกลุ่มความเสี่ยงผู้ป่วยตามเกณฑ์นี้ ยกเว้นกรณีแพทย์วางแผนการรักษาด้วย ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracycline โดยไม่มี ATO ที่แนวทางการรักษาจะอิงตามการแบ่งกลุ่มความเสี่ยงเดิม

- การให้ยาเคมีบำบัดในช่วง induction^{1-3,5-7}

ยา ATRA ถือเป็นการรักษาหลักในช่วง induction โดยอาจให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือร่วมกับ ATO แนะนำให้เริ่มการรักษาเบื้องต้นโดย ATRA โดยเร็วที่สุดหลังวินิจฉัยโรค APL จากสเมียร์เลือด โดยไม่จำเป็นต้องรอผลการตรวจทาง

พันธุกรรม (genetic diagnosis) ก่อน¹⁻³ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) เนื่องจากการรักษาอย่างรวดเร็วสามารถป้องกันและแก้ไขภาวะเลือดออกจากภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในช่วงแรกของการรักษาโรคได้

1. การให้ ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม anthracycline

การรักษาในช่วง induction ด้วย ATRA 45 mg/m² ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง (สามารถลดขนาดเหลือ 25 mg/m² ในกรณีที่อายุน้อยกว่า 20 ปี และผู้ป่วยที่มีปัญหา pseudotumor cerebri หรือปวดศีรษะ)⁸ ร่วมกับให้ anthracycline เช่น idarubicin 12 mg/m² วันที่ 2, 4, 6, 8 หลังจากนั้นเจาะไขกระดูกเมื่อเม็ดเลือดฟื้นตัว กล่าวคือ absolute neutrophil count (ANC) มากกว่า 1,000 cells/mm³ และเกล็ดเลือดมากกว่า 100,000/mm³ หรือมากที่สุด 90 วัน เพื่อประเมิน morphological complete remission (CR) (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)

2. การให้ ATRA ร่วมกับ arsenic trioxide (ATO)

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ที่สำคัญ 2 การศึกษา ดังนี้

- การศึกษา APL0406 ผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงมาตรฐาน ให้ ATRA 45 mg/m² ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ ATO 0.15 mg/kg ต่อวันทางหลอดเลือดดำจนกระทั่งได้ CR จากการศึกษาพบว่า การตอบสนองไม่แตกต่างกัน มี event-free survival (EFS) มากกว่า และอัตราการรอดชีวิต (overall survival, OS) มากกว่าการใช้ ATRA ร่วมกับ idarubicin ผลข้างเคียงทางโลหิตวิทยาพบน้อยกว่าในกลุ่ม ATRA ร่วมกับ idarubicin ในขณะที่กลุ่มที่ได้ ATO มีผลข้างเคียงเรื่องตับอักเสบและ QT prolongation มากกว่า^{9,10}

- การศึกษา AML17 ในผู้ป่วยทุกความเสี่ยง ให้ ATRA 45 mg/m² ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง จนกระทั่งได้ CR หรือครบ 60 วัน ร่วมกับ ATO 0.3 mg/kg ต่อวันเป็นเวลา 5 วันในสัปดาห์แรก และ 0.25 mg/kg สัปดาห์ละ 2 ครั้งในสัปดาห์ที่ 2-8 พบว่าการตอบสนองไม่แตกต่างกัน มี EFS มากกว่า แต่ OS ไม่แตกต่างกับการใช้ ATRA ร่วมกับ idarubicin¹¹

จากข้อมูลดังกล่าวการรักษาด้วย ATRA ร่วมกับ ATO จึงถือเป็นมาตรฐานในการรักษา APL สำหรับผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงมาตรฐาน^{9,10} โดยแนวทางการรักษาตามการศึกษา AML17 มีข้อดีกว่า APL0406 ในแง่ความสะดวกในการให้ ATO ที่ความถี่ในการรักษาน้อยกว่า

การรักษาด้วย ATO สามารถทำให้เกิดภาวะ electrolyte imbalance และภาวะ QT prolongation ซึ่งทำให้เกิด torsade de pointes-type ventricular arrhythmia ได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับ ATO ควรได้รับการตรวจ EKG และ electrolyte เป็นระยะๆ เช่น ตรวจ EKG อย่างน้อยสัปดาห์ละ 2 ครั้ง และรักษาระดับโพแทสเซียมให้มากกว่า 4 mEq/L และแมกนีเซียมมากกว่า 1.8 mg/dL ผู้ป่วยซึ่งพบว่ามี absolute QT interval มากกว่า 500 ms ควรพิจารณาหยุดยา ATO รวมทั้งหยุดยาซึ่งอาจทำให้มี QT prolongation ได้ เมื่อ QT interval น้อยกว่า 460 ms และแก้ไขภาวะ electrolyte imbalance แล้วจึงเริ่ม ATO ใหม่ได้

3. การให้ ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดและ arsenic trioxide (ATO)

การศึกษา APL4 ให้ ATRA 45 mg/m² ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 36 วันร่วมกับ idarubicin 12 mg/m² วันที่ 2,4,6,8 และ ATO 0.15 mg/kg ต่อวันทางหลอดเลือดดำวันที่ 9-36 พบว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคน้อยกว่าสูตร APL3 ในอดีตซึ่งให้ ATRA ร่วมกับ idarubicin¹² รวมทั้งมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีที่มากกว่า¹³ การศึกษานี้ได้รวมผู้ป่วยซึ่งเป็นกลุ่มความเสี่ยงสูงไว้ด้วย 23 รายพบว่ามี disease-free survival และ overall survival ที่ 5 ปีร้อยละ 83 และ 87 ตามลำดับและ freedom from relapse ไม่แตกต่างจากกลุ่มความเสี่ยงต่ำและปานกลาง¹³ ดังนั้นจึงเป็นสูตรที่อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูง

นอกจากนี้การศึกษา APOLLO ที่ทำการศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยความเสี่ยงสูง โดยให้ ATRA 45 mg/m² ต่อวัน ร่วมกับ idarubicin 12 mg/m² วันที่ 1 และ 3 ร่วมกับ ATO 0.15 mg/kg ต่อวันทางหลอดเลือดดำ จนกระทั่งผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบ ผลการศึกษาสนับสนุนการรักษาผู้ป่วยความเสี่ยงสูงด้วยยาทั้ง 3 กลุ่ม โดยพบว่า ผู้ป่วยมี event-free survival ที่ 2 ปี ร้อยละ 88 สูงกว่าการรักษาด้วย ATRA ร่วมกับเคมีบำบัดที่มีค่าร้อยละ 71 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁴

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

ดังนั้นในผู้ป่วย APL ความเสี่ยงมาตรฐาน สามารถพิจารณาให้การรักษา induction ด้วย ATRA ร่วมกับ arsenic trioxide* โดยให้ยา ATRA 45 mg/m² ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับให้ ATO* 0.15-0.30 ตามแต่ละการศึกษา (คุณภาพหลักฐาน A น้ำหนักคำแนะนำ II) และอาจพิจารณาให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด idarubicin 12 mg/m² วันที่ 2, 4, 6, 8 (คุณภาพหลักฐาน B น้ำหนักคำแนะนำ II)

ในผู้ป่วย APL ความเสี่ยงสูง สามารถพิจารณาให้การรักษา induction ด้วย ATRA ร่วมกับ ATO* และเคมีบำบัดได้ โดยให้ยา ATRA 45 mg/m² ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ idarubicin 12 mg/m² และให้ ATO* 0.15 mg/kg/d จนกว่าโรคสงบได้ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

4. ทางเลือกในการรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับ combination therapy

- ATRA monotherapy โดยให้ ATRA 45 mg/m² แบ่งให้วันละ 2 ครั้งจนกระทั่งได้ CR หรือมากที่สุด 90 วัน¹⁵⁻¹⁷ ซึ่งการศึกษาของ European APL91¹⁶ และ North American Intergroup¹⁷ พบว่าแม้การให้ ATRA จะได้ CR ไม่แตกต่างจากการให้ยาเคมีบำบัดแต่พบว่ามี disease-free survival (DFS) ที่ดีกว่ายาเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวมากกว่า 10,000 cells/mm³ ควรให้ hydroxyurea เพื่อลดระดับเม็ดเลือดขาวก่อนให้ ATRA เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะ differentiation syndrome (DS)

- ATO* monotherapy โดยให้ ATO 0.15 mg/kg ทางหลอดเลือดดำใน 1 ชั่วโมงวันละครั้ง จนได้ CR หรือมากที่สุด 75 วัน ผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวมากกว่า 5,000 cells/mm³ ให้ hydroxyurea เพื่อลดระดับเม็ดเลือดขาวก่อนให้ ATO*^{18,19} หลังจากได้ CR ให้ consolidation ต่อด้วย ATO* ขนาดเดียวกันอีก 4 สัปดาห์

ดังนั้นในผู้ป่วย APL ที่ไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ สามารถพิจารณาให้ ATRA monotherapy (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) หรือ ATO* monotherapy (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) ได้ โดยให้ร่วมกับ hydroxyurea เพื่อลดปริมาณเซลล์และป้องกันภาวะ differentiation syndrome

■ การให้ยาเคมีบำบัดในช่วง consolidation^{1-3,5,6}

1. ผู้ป่วยซึ่งเคยได้ induction ด้วย ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัด

หลังจากผู้ป่วยเข้าสู่ CR หลัง induction จำเป็นต้องให้ consolidation 2-3 ครั้ง เดือนละครั้ง โดยแบ่งกลุ่มการรักษาตามความเสี่ยงของผู้ป่วยดังนี้

- 1.1 ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม anthracycline ถือเป็นการรักษาหลัก
- 1.2 ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง ควรให้ ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม anthracycline
- 1.3 ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ควรให้ ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดในกลุ่ม anthracycline และ cytarabine ตัวอย่างสูตรยาเคมีบำบัดเช่น

สูตร LPA2005 ของกลุ่ม PETHEMA จากประเทศสเปน²⁰ ซึ่งสามารถลดอัตราการเกิดโรคซ้ำในผู้ป่วย APL อายุน้อยกว่า 60 ปีที่มีความเสี่ยงสูงโดยการเพิ่ม cytarabine เข้าไปในช่วง consolidation ของสูตร LPA99²¹ การศึกษานี้พบว่าให้ ATRA ในช่วง consolidation ในผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำได้ผลไม่แตกต่างจาก LPA99 ซึ่งไม่ให้ ATRA²²

การศึกษา APL2006 เปรียบเทียบการให้การรักษาช่วง consolidation 2 รอบ หลังจาก induction ด้วย ATRA ร่วมกับ idarubicin (12 mg/m²/day 3 วัน) และ cytarabine (200 mg/m²/day เริ่มวันที่ 3 เป็นเวลา 7 วัน) ดังนี้

- ผู้ป่วย low และ intermediate risk เปรียบเทียบระหว่างการให้ idarubicin ร่วมกับ cytarabine, ATRA หรือ ATO* พบว่าการให้ consolidation ด้วย ATO* มี EFS ที่ 5 ปีมากที่สุดคือร้อยละ 88.7, 85.4 และ 95.7 ตามลำดับ แต่ไม่พบความแตกต่างในแง่ OS
- ผู้ป่วย high risk ได้รับ consolidation เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด (idarubicin และ cytarabine) อย่างเดียวหรือให้ร่วมกับ ATO* (ตัด cytarabine ออกหลัง interim analysis ในกลุ่มที่ได้ ATO*) พบว่า EFS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 85.5 และ 92.1)

ดังนั้นการให้ ATO* consolidation จึงเป็นทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยที่ต้องการลดข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด²³

ในผู้ป่วย APL ใน CR1 หลังจาก ATRA ร่วมกับเคมีบำบัด แนะนำให้ consolidation ต่อ 2-3 ครั้ง รอบละ 1 เดือน โดยผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ ให้ anthracycline เป็นหลัก ผู้ป่วยความเสี่ยงปานกลาง ให้ ATRA ร่วมกับ anthracycline ส่วนผู้ป่วยความเสี่ยงสูง ให้ ATRA ร่วมกับ anthracycline และ cytarabine (คุณภาพหลักฐาน B น้ำหนักคำแนะนำ I) หรือกรณีเกิดผลข้างเคียงจากเคมีบำบัดมาก อาจพิจารณาให้ ATO* ใน consolidation ตามการศึกษา APL2006 ได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

2. ผู้ป่วยซึ่งเคยได้ ATRA ร่วมกับ ATO*

- สูตรของ APL0406 ให้ ATRA ขนาดเดิมเป็นเวลา 15 วันทุก 4 สัปดาห์ ทั้งหมด 7 รอบร่วมกับ ATO* 0.15 mg/kg ต่อวัน 5 วันต่อสัปดาห์ในสัปดาห์ที่ 1-4, 9-12, 17-20, 25-28^{9,10}
- สูตรของ AML17 ให้ ATRA ขนาดเดิมวันที่ 1-14 และ 29-42 ของรอบ จำนวน 3 รอบ (56-day cycle) และ วันที่ 1-14 จำนวน 1 รอบ (28-day cycle) ร่วมกับ ATO* ขนาด 0.3 mg/kg ต่อวันเป็นเวลา 5 วันในสัปดาห์แรก และขนาด 0.25 mg/kg ต่อวัน สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 2-4 ของรอบ จำนวน 4 รอบ¹¹

ในผู้ป่วย APL ใน CR1 หลังจาก ATRA ร่วมกับ ATO* แนะนำให้ consolidation ต่อตามสูตรยาเดิมที่ใช้ในช่วง induction (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

3. ผู้ป่วยซึ่งเคยได้ ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดและ ATO*

สูตร APML4 ในช่วง consolidation รอบที่ 1 ให้ ATRA ขนาดเดิม ร่วมกับ ATO* 0.15 mg/kg ต่อวันเป็นเวลา 28 วัน รอบที่ 2-3 ให้ ATRA ขนาดเดิมในวันที่ 1-7, 15-21, 29-35 ร่วมกับ ATO* 0.15 mg/kg ต่อวัน วันที่ 1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33¹²

ในผู้ป่วย APL ใน CR1 หลังจาก ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดและ ATO* แนะนำให้ consolidation ต่อตามสูตร APML4 (คุณภาพหลักฐาน B น้ำหนักคำแนะนำ II)

■ การรักษาโรค APL ที่เกิดจาก variant translocation²⁴

นอกเหนือจาก *PML::RARA* แล้ว ยังมีอีกอย่างน้อย 16 *RARA* rearrangement โดยพบว่า variant APL ชนิด *NPM1::RARA*, *NUMA::RARA*, *FIP1L1::RARA*, *IRF2BP2::RARA* และ *TFG::RARA* มีความไวต่อยา ATRA ดังนั้นยังสามารถให้ยา ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ ส่วน variant APL ชนิดอื่นเช่น *PLZF::RARA* และ *STAT5B::RARA* นั้นไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย ATRA หรือ ATO* ดังนั้นให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด 7+3 เช่นเดียวกับ non-APL AML

ในทางปฏิบัติ หากสามารถทำการตรวจ variant APL ได้ แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย ATRA ในผู้ป่วยที่สงสัย APL จาก morphology จนผล PCR สำหรับ *PML::RARA* ออก หากผลเป็นบวกก็ให้เพิ่มการรักษาด้วย ATO* และ/หรือยาเคมีบำบัดตามกลุ่มความเสี่ยง หากผลเป็นลบอาจหยุด ATRA และให้ยาเคมีบำบัดไปก่อน เนื่องจาก *PLZF::RARA* เป็น APL variant ที่พบบ่อยที่สุด หากผลออกมาเป็น variant ที่ตอบสนองต่อ ATRA ค่อยให้ยา ATRA กลับเข้าไปใหม่

ในผู้ป่วยที่ได้รับ ATRA ไปแล้ว แล้วผลการตรวจ *PML::RARA* ให้ผลลบ แต่ยังคงสงสัยโรค APL อยู่ตาม morphology สามารถให้หยุดยา ATRA ก่อน ร่วมกับส่งตรวจหา variant ของ *RARA* rearrangement แล้วรักษาด้วยยาเคมีบำบัด 3+7 ตามแบบ AML ปกติ หากผลกลับมาเป็น ATRA sensitive variant จึงให้เพิ่มการรักษาด้วย ATRA เข้าไปอีกครั้ง (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)

■ การรักษาประคับประคอง (supportive care) ในช่วงระยะ induction^{1-3,5,6}

การรักษาประคับประคองถือเป็นการรักษาที่สำคัญเช่นเดียวกันเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตหรือทุพพลภาพในผู้ป่วย APL การรักษาดังกล่าวได้แก่ การให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด การรักษาติดเชื้อและการรักษาภาวะแทรกซ้อนดังต่อไปนี้

1. ภาวะ DIC^{1-3,5,6}

DIC เป็นภาวะแทรกซ้อนซึ่งพบได้บ่อยใน APL ควรติดตาม CBC, coagulation test, fibrinogen อย่างน้อยวันละครั้งจนภาวะ DIC หายไป ส่วนการรักษาภาวะ DIC ประกอบด้วยการรักษาโรค APL แนะนำการให้ส่วนประกอบของเลือดเพื่อรักษาระดับ fibrinogen > 100-150 mg/dL, platelet count > 30,000-50,000/mm³ และ INR < 1.5 โดยเร็วเมื่อวินิจฉัย และหลีกเลี่ยงการทำหัตถการที่ invasive เช่น central venous catheterization, lumbar puncture (คุณภาพหลักฐาน C น้ำหนักคำแนะนำ II) ส่วนบทบาทของ heparin, low molecular weight heparin, anticoagulant อื่น ๆ และ tranexamic acid นั้นพิจารณาเป็นกรณี (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ III)

2. ภาวะ differentiation syndrome (DS)^{1-3,25-27}

DS เป็นภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้จากการรักษาด้วย differentiation agents ได้แก่ ATRA และ ATO* พบได้ประมาณร้อยละ 2-27 โดยพบร้อยละ 24.8 ในผู้ป่วยในการศึกษา LPA96 และ LPA99 ซึ่งได้รับการรักษาในช่วง induction ด้วย ATRA และ idarubicin

การวินิจฉัยภาวะ DS อาศัยข้อมูลทางคลินิกเป็นหลัก โดยให้สงสัยภาวะ DS เมื่อตรวจพบอาการหรืออาการแสดงอย่างใดอย่างหนึ่งดังแสดงในตารางที่ 2 หลังจากให้การรักษาด้วย ATRA หรือ ATO* โดยผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิكدังกล่าว 3 ข้อและ ≥ 4 ข้อจัดเป็น moderate และ severe DS ตามลำดับ การพบภาวะ leukocytosis (WBC > 10,000 cells/mm³) และ coagulopathy จะสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะนี้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับ ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดประมาณครึ่งหนึ่งและ ATRA ร่วมกับ ATO* ประมาณ 1 ใน 4 เท่านั้นที่มีภาวะ leukocytosis

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงของ differentiation syndrome (DS) ระดับรุนแรงปานกลางถึงมาก

อาการ อาการแสดง หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ความถี่ (ร้อยละ)	
	Severe DS	Moderate DS
หอบเหนื่อย*	95	59
ไข้ไม่ทราบสาเหตุ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ *	74	53
น้ำหนักเพิ่มขึ้น > 5 กิโลกรัม*	68	38
บวม (peripheral edema)	81	53
ความดันโลหิตต่ำโดยไม่ทราบสาเหตุ*	39	12
ภาวะไตวายเฉียบพลัน*	46	9
เอ็กซเรย์ปอดพบ interstitial pulmonary infiltrates*	81	38
Pleural effusion*	58	27
Pericardial effusion*	23	11

ลักษณะทางคลินิกที่มีเครื่องหมาย * เป็นอาการที่จำเพาะ หากมีอย่างน้อย 3 ข้อ จัดเป็น moderate DS และตั้งแต่ 4 ข้อขึ้นไปเป็น severe DS

ภาวะ DS นี้จะเกิดขึ้นโดยเฉลี่ย 12 วันหลังให้การรักษาด้วย ATRA (พิสัย 0-46 วัน) และกลุ่มที่เป็น DS รุนแรงมักจะเกิดเร็วโดยเฉลี่ยที่ 6 วันและมีอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นในช่วง induction กล่าวคือร้อยละ 27 เปรียบเทียบกับร้อยละ 7 และพบว่ามีระดับเม็ดเลือดขาวที่มากกว่า $5,000\text{ cells/mm}^3$ และระดับ serum creatinine ที่มากกว่า 1.4 mg/dL เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด DS ที่รุนแรง

การรักษาภาวะ DS ได้แก่การให้ dexamethasone 10 มก.ทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมงทันที หากสงสัยภาวะดังกล่าว เนื่องจากการรักษาที่ล่าช้าจะทำให้มีอาการที่รุนแรงมากขึ้นได้ การหยุดยา ATRA หรือ ATO* จะทำเมื่อผู้ป่วยมีเป็น severe DS จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต และผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือมีอาการมากขึ้นหลังการรักษาด้วย dexamethasone หลังการรักษาหากผู้ป่วยอาการดีขึ้นควรให้ dexamethasone ต่อจนอาการของ DS หายไป และหากอาการของ severe DS ดีขึ้นแล้วสามารถกลับมาให้ ATRA หรือ ATO* ได้ใหม่กรณีที่หยุดยา

ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนในการให้ corticosteroid เพื่อป้องกันหรือลดอัตราการเสียชีวิตจาก DS แต่มีการศึกษาแบบไม่มีกลุ่มควบคุมพบว่าการให้ corticosteroid สามารถลด DS ที่รุนแรง (severe DS) ได้ในผู้ป่วยระดับเม็ดเลือดขาวมากกว่า $5,000\text{ cells/mm}^3$ คำแนะนำของ European LeukemiaNet และคณะกรรมการฯ จึงแนะนำให้พิจารณาให้ corticosteroid เพื่อป้องกันภาวะ DS เมื่อระดับเม็ดเลือดขาวมากกว่า $10,000\text{ cells/mm}^3$ สำหรับผู้ป่วยได้รับ ATRA ร่วมกับ ATO* ที่มีระดับเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วหลังได้ยา อาจพิจารณาเพิ่มยา hydroxyurea (2 g/day) หรือ idarubicin (12 mg/m^2) เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ DS รวมทั้งควรให้ ATO* เฉพาะผู้ป่วยที่ *PML::RARA* positive เท่านั้น¹ (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)

3. การรักษาภาวะ hyperleukocytosis syndrome^{1-3,5,6}

ผู้ป่วยโรค APL ส่วนใหญ่มี WBC ไม่สูงมาก ยกเว้นส่วนน้อยที่มี marked leukocytosis และผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่เกิด symptomatic hyperleukocytosis จึงไม่แนะนำให้รักษาด้วยวิธี leukapheresis ในผู้ป่วย APL เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกสูง แนะนำให้รักษาด้วย ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดหรือ ATO* โดยเร็ว (คุณภาพหลักฐาน D, น้ำหนักคำแนะนำ I)

■ การรักษาในช่วง maintenance^{1-3,5,6}

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจไขกระดูกหลังจากได้รับการรักษาในช่วง consolidation ครบแล้ว เพื่อประเมินการตอบสนอง รวมทั้งให้ส่งตรวจ RT-PCR สำหรับ *PML::RARA* จากไขกระดูกด้วยเพื่อประเมิน molecular remission (ไม่แนะนำให้ตรวจหลังจาก induction เนื่องจากตรวจพบผลเป็นบวกได้บ่อยจากภาวะ delayed molecular clearance) กรณีที่ PCR ให้ผลลบให้รักษาแบบ maintenance ต่อ ในกรณีที่ไม่ได้ ATRA+ATO* based induction และติดตาม PCR จากเลือดหรือไขกระดูกทุก 3 เดือนเป็นเวลา 2 ปี เพื่อประเมิน molecular relapse โดยเฉพาะกลุ่มความเสี่ยงสูง เนื่องจากกลุ่มความเสี่ยงต่ำมีโอกาสโรคกลับเป็นซ้ำต่ำหากได้ molecular remission หลังสิ้นสุดการรักษาช่วง consolidation ส่วนกรณีที่ PCR ให้ผลบวกให้ตรวจซ้ำจากไขกระดูกอีกครั้งที่ 2-4 สัปดาห์ ถ้ายืนยันว่าให้ผลบวกถือว่าเป็น molecular relapse ซึ่งจะให้การรักษาแบบโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก²⁸⁻³⁰ ส่วนกรณีที่ให้ผลลบให้การรักษาในช่วง maintenance ต่อไป

สูตรยาในการรักษาในช่วง maintenance ขึ้นกับสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในช่วง induction และ consolidation

1. ผู้ป่วยที่ให้การรักษาแบบ PETHEMA (LPA2005 หรือ LPA99)^{20,21} หรือได้สูตร APML4¹³ จะให้ maintenance ต่อด้วย ATRA 45 mg/m²/day 15 วันทุก 3 เดือน ร่วมกับ 6-MP รับประทานขนาด 50 mg/m²/day และ methotrexate 15 mg/m² ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือรับประทานสัปดาห์ละ 1 ครั้งเป็นเวลา 2 ปี โดยมีข้อมูลสนับสนุนจากบางการศึกษาเช่น APL93³¹, North American Intergroup³² รวมทั้ง meta-analysis³³ ว่าสามารถลดอัตราการเป็นซ้ำได้โดยจะเห็นประโยชน์ชัดเจนในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง แต่ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต^{31,33} ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญบางท่านจึงไม่แนะนำให้การรักษาช่วง maintenance ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลางและต่ำหาก PCR ให้ผลลบ^{2,3}
2. ผู้ป่วยซึ่งได้ ATRA ร่วมกับ ATO* จากการศึกษาไม่ต้องให้ maintenance therapy⁹⁻¹¹
3. ผู้ป่วยซึ่งได้ ATRA ร่วมกับ ATO* และยาเคมีบำบัดตามการศึกษา APML4 ให้ maintenance therapy ด้วย ATRA 45 mg/m²/day วันที่ 1-14 ของรอบ ร่วมกับ MTX 5-15 mg/m²/week และ 6-MP 50-90 mg/m²/day วันที่ 15-90 ของรอบ จำนวน 8 รอบ (90-day cycles)¹³
4. ผู้ป่วยที่ให้ ATRA monotherapy¹⁴ ให้ ATRA 45 mg/m² แบ่งให้วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 1 ปี
5. ผู้ป่วยที่ให้ ATO* monotherapy หลังจากช่วง consolidation 4 สัปดาห์และผู้ป่วยยังได้ CR ให้ ATO 0.15 mg/kg ทางหลอดเลือดดำใน 1 ชั่วโมงวันละครั้งเป็นเวลา 10 วันต่อเดือนเป็นเวลา 6 เดือน¹⁸

สรุปการรักษาในช่วง maintenance แนะนำให้ให้การรักษาแบบ maintenance ตามสูตรการรักษาที่ให้ในช่วง induction ยกเว้นสูตร ATRA ร่วมกับ ATO* ที่ไม่ต้องให้ maintenance โดยแนะนำติดตาม PCR *PML::RARA* เริ่มเมื่อครบ consolidation และทุก 3 เดือนจนครบ 2 ปี (คุณภาพหลักฐาน B น้ำหนักคำแนะนำ II)

■ การรักษาเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรก (first relapse)^{1-3,5,6,34}

ผู้ป่วยที่มีโรคกลับเป็นซ้ำรวมทั้งผู้ป่วยที่ไม่ได้ molecular remission หลังจากช่วง consolidation และ molecular relapse มีทางเลือกในการรักษาดังนี้

1. Arsenic trioxide (ATO) 0.15 mg/kg ทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง จนกระทั่งได้ bone marrow remission หรือมากที่สุด 60 วัน ได้ CR ร้อยละ 85-100³⁵⁻³⁷ การให้ ATO ร่วมกับ ATRA ไม่พบว่าได้ประโยชน์เพิ่มเติม³⁸
2. ATRA ร่วมกับ ATO และ idarubicin¹⁴ ในผู้ป่วยซึ่งโรคกลับเป็นซ้ำเร็วภายใน 6 เดือน หลังได้ ATRA หรือ ATO แต่ไม่เคยได้ anthracycline
3. ATRA 45 mg/m² ต่อวันแบ่งให้วันละ 2 ครั้งจนกระทั่งได้ CR ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่มี cytarabine³⁹ เช่น
 - สูตร LPA97R ให้ ATRA ร่วมกับ EMA ได้แก่ cytarabine 500 mg/m² แบบ continuous infusion วันที่ 2-4 และ 9-11, mitoxantrone 12 mg/m² วันที่ 1-3, etoposide 200 mg/m² วันที่ 1-3
 - สูตร LPA99R ใช้ ATRA ร่วมกับ high-dose cytarabine 1 g/m² ใน 2 ชั่วโมงวันที่ 1-6 และ mitoxantrone 6 mg/m² วันที่ 1-4 ต่อด้วย consolidation โดยใช้สูตรเดียวกันแต่ลด cytarabine เหลือ 4 วันและ ATRA 15 วัน

พิจารณาใช้ ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดในกรณีที่ไม่สามารถเข้าถึง ATO ได้ โดยรวมได้ CR ร้อยละ 79 และไม่แนะนำให้การใช้ยาเคมีบำบัดเช่น EMA เพียงอย่างเดียวโดยไม่มี ATRA หรือ ATO เนื่องจากการศึกษาพบว่าการตอบสนองไม่มาก³⁹

กรณีที่ผู้ป่วยได้ morphologic CR ควรให้ CNS prophylaxis ด้วย intrathecal methotrexate หรือ methotrexate สลับกับ cytarabine ทุกสัปดาห์ 4 ครั้งเนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสเกิดโรคเป็นซ้ำที่ระบบประสาทได้ และส่งตรวจ PCR จากเลือดหรือไขกระดูก

- กรณีที่ PCR ให้ผลลบ ถ้าผู้ป่วยสามารถทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้ควรทำ autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) ถ้าทำไม่ได้ ให้ arsenic trioxide เพื่อ consolidation ขนาด 0.15 mg/kg ทางหลอดเลือดดำวันละครั้งทุกวันหรือทุกวันทำงาน 25 ครั้ง ภายใน 5 สัปดาห์ ทั้งหมด 6 รอบ

- กรณีที่ PCR ให้ผลบวก ถ้าผู้ป่วยสามารถทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้ควรทำ allogeneic HSCT จาก match-sibling donor หรือ alternative donor ถ้าไม่สามารถรักษาด้วย allogeneic HSCT ได้ควรพิจารณาเข้าร่วมงานวิจัย

ส่วนกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้ CR ควรทำ allogeneic HSCT จาก match-sibling donor หรือ alternative donor หรือพิจารณาเข้าร่วมงานวิจัย

สรุปการรักษาในผู้ป่วย relapse/refractory APL แนะนำให้รักษาด้วยยา ATO เป็นอันดับแรก โดยให้ร่วมกับยา ATRA และเคมีบำบัด ไม่แนะนำให้ให้เพียง ATRA+ATO หรือการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) จากนั้นเมื่อโรคสงบ พิจารณารักษาต่อด้วย HSCT เพื่อให้โรคสงบยาวนาน (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)

■ การรักษาโรคกลับเป็นซ้ำที่ระบบประสาท (CNS relapse)^{1-3,5,6,34}

กรณีเป็น leptomeningeal disease แนะนำให้ให้ intrathecal chemotherapy เช่น methotrexate, cytarabine และ/หรือ hydrocortisone สัปดาห์ละ 1-2 ครั้งจนตรวจไม่พบเซลล์ผิดปกติในน้ำไขสันหลัง (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ I) หลังจากนั้นให้ทุกสัปดาห์ 4 ครั้งและทุกเดือนเป็นเวลา 4-6 เดือน (6-10 ครั้ง หลังจากตรวจไม่พบเซลล์ผิดปกติในน้ำไขสันหลัง) สำหรับการฉายแสงที่ศีรษะจะทำเมื่อมีก้อนที่สมอง (parenchymal involvement) เท่านั้น

นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มี CNS relapse อาจพิจารณาให้การรักษาแบบผู้ป่วยที่มีโรคกลับเป็นซ้ำแบบ systemic relapse เลยด้วย ATO (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ III) เนื่องจาก ATO สามารถเข้าสู่ระบบประสาทได้ร้อยละ 30-50 ของระดับยาในเลือด กรณีที่มี ATO อาจพิจารณาใช้ ATO monotherapy หรือ ATO ร่วมกับเคมีบำบัดซึ่งสามารถเข้าสู่ระบบประสาทได้ ในกรณีที่ไม่มี ATO อาจให้ยาเคมีบำบัดซึ่งสามารถเข้าสู่ระบบประสาทได้เช่น high-dose cytarabine แทน

สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วย APL ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วย APL

การรักษาช่วง induction (ขนาดยาในภาคผนวก)	
ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี	ATRA ร่วมกับ anthracycline โดยเริ่ม ATRA ให้เร็วที่สุด หรือ ATRA ร่วมกับ ATO ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงปานกลางหรือต่ำ และสามารถเข้าถึงยา ATO ได้ ให้ส่วนประกอบของเลือดอย่างเพียงพอ เผื่อภาวะ DS

ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี performance status ไม่ดี หรือไม่สามารถให้ anthracycline	สามารถใช้ ATRA และ/หรือ ATO เพื่อลดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด (ภาคผนวก 2)
การรักษาช่วง consolidation (ขนาดยาในภาคผนวก)	
กรณีที่ให้ induction ด้วย ATRA ร่วมกับ anthracycline	ผู้ป่วยความเสี่ยงสูง ให้ ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracycline 2-3 ครั้ง ผลการรักษาดีขึ้นเมื่อให้ cytarabine ร่วมด้วยเช่น สูตร LPA2005 ผู้ป่วยความเสี่ยงปานกลาง ให้ ATRA ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracycline เช่น สูตร LPA2005 ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ ให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracycline เช่น สูตร LPA99 ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีหรือ performance status ไม่ดี กรณีที่ให้ ATRA และ/หรือ ATO พิจารณาให้ยาต่อแทนยาเคมีบำบัดเพื่อลดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด
กรณีที่ให้ induction ด้วย ATRA ร่วมกับ ATO	ให้ ATRA ร่วมกับ ATO ตาม protocol ที่ใช้ในช่วง induction
การรักษาช่วง maintenance (ขนาดยาในภาคผนวก)	
กรณีที่ให้ induction และ consolidation ด้วย ATRA ร่วมกับ anthracycline	ให้ ATRA, methotrexate และ 6-MP โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง
กรณีที่ให้ induction และ consolidation ด้วย ATRA ร่วมกับ ATO	ไม่ต้องให้การรักษาช่วง maintenance
การรักษาสำหรับโรคกลับเป็นซ้ำ	
	ให้ ATO ต่อด้วย autologous HSCT ถ้าตรวจ PCR สำหรับ <i>PML::RARA</i> ได้ผลลบ หรือต่อด้วย allogeneic HSCT ถ้า PCR ได้ผลบวก ให้ CNS prophylaxis

■ การรักษา APL ด้วย gemtuzumab ozogamicin* (GO)

Gemtuzumab ozogamicin* (GO) เป็น monoclonal antibody ที่จับกับ CD33 และเชื่อมกับสารพิษ calicheamicin เป็นการรักษาทางเลือกในการรักษา APL โดยเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ในการรักษาด้วย ATO หรือยาเคมีบำบัดกลุ่ม anthracycline ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี QT ยาว ผู้ป่วยที่มีการบีบตัวของหัวใจต่ำ ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจที่ไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วย anthracycline ได้ หรือผู้ป่วยที่มี performance status ไม่ดี รวมถึงกรณีที่ไม่มี ATO ภายในโรงพยาบาลสามารถใช้ GO* ทั้งในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงมาตรฐานและความเสี่ยงสูง โดยยานี้สามารถใช้ร่วมกับ ATRA ในผู้ป่วยความเสี่ยงมาตรฐาน⁴⁰ หรือใช้ร่วมกับ ATRA และ ATO* ในผู้ป่วยความเสี่ยงสูง^{41,42} ทั้งในช่วง induction และ consolidation ในขนาด 6-9 mg/m² ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่ดีในการนำผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะโรคสงบ นอกจากนี้ GO* ยังมีบทบาทในการรักษาโรคกลับเป็นซ้ำ โดยสามารถให้เป็น monotherapy ขนาด 6 mg/m² ทางหลอดเลือดดำสูงสุด 6 ครั้ง⁴³ หรือใช้ร่วมกับ ATO และ ATRA⁴⁴

เอกสารอ้างอิง

1. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133:1630-43.
2. Osman AEG, Anderson J, Churpek JE, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia in adults. *J Clin Oncol* 2018;14:649-58.
3. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer J* 2021;11:123.
4. Sanz MA, Lo Coco F, Marti'n G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000;96:1247-53.
5. Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M. Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2016;172:841-54.
6. Fujita H, Ishikawa Y, Yokoyama Y. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: 1. Leukemia—2. Acute promyelocytic leukemia (APL). *Int J Hematol* 2020;111:747-60.
7. Sanz MA, Martin G, Rayon C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARa-positive acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;94:3015-21.
8. Castaigne S, Lefebvre P, Chomienne C, et al. Effectiveness and pharmacokinetics of low-dose all-trans retinoic acid (25 mg/m²) in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1993;82:3560-3.
9. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111-21.
10. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: Final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *J Clin Oncol* 2016;35:605-12.
11. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1295-305.
12. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-*trans*-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood* 2012;120: 1570-80.
13. Iland HJ, Collins M, Bradstock K, et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: a non-randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015;2:e357-66.
14. Platzbecker U, Adès L, Montesinos P, et al. Arsenic Trioxide and All-Trans Retinoic Acid Combination Therapy for the Treatment of High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Results From the APOLLO Trial. *J Clin Oncol*. 2025 Oct 10;43(29):3160-3169.
15. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-*trans*-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1021-8.

16. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, et al. Effect of all-*trans* retinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: results of a multicenter randomized trial: European APL 91 Group. *Blood* 1993;82:3241-9.
17. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-*trans* retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002;100:4298-302.
18. Mathews V, George B, Lakshmi KM, et al. Single agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity. *Blood* 2006;107:2627-32.
19. Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari SH, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:131-4.
20. Sanz MA, Montesinos P, Rayo'n C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-*trans* retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010;115:5137-46.
21. Sanz M, Martin G, Gonzalez M, et al. Risk adapted treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-*trans*-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103:1237-43.
22. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-*trans* retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: long-term outcome of the LPA99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood* 2008;112:3130-4.
23. Adès L, Thomas X, Bresler AG, et al. Arsenic trioxide is required in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Analysis of a randomized trial (APL 2006) by the French Belgian Swiss APL group. *Haematologica* 2018;103:2033-9.
24. Zhang X, Sun J, Yu W, Jinet J. Current views on the genetic landscape and management of variant acute promyelocytic leukemia. *Biomarker Res* 2021;9:33.
25. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-*trans* retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009;113:775-83.
26. Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS, Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood* 2012;120:1993-2002.
27. Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2019;187:157-62.
28. Diverio D, Rossi V, Avvisati G, et al. Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis of the *PML/RAR* alpha fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter 'AIDA' trial. GIMEMA-AIEOP Multicenter 'AIDA' Trial. *Blood* 1998;92:784-9.
29. Jurcic JG, Nimer SD, Scheinberg DA, De Blasio T, Warrell Jr RP, Miller Jr WH. Prognostic significance of minimal residual disease detection and *PML/RAR*-alpha isoform type: long-term follow-up in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2001;98:2651-6.

30. Gallagher RE, Yeap BY, Bi W, et al. Quantitative realtime RT-PCR analysis of *PML-RAR* alpha mRNA in acute promyelocytic leukemia: assessment of prognostic significance in adult patients from intergroup protocol 0129. *Blood* 2003;101:2521-8.
31. Adès L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-*trans* retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 2010;115:1690-6.
32. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-*trans* retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002;100:4298-302.
33. Muchtar E, Vidal L, Ram R, et al. The role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia in the first complete remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:Cd009594.
34. Estey EH. Treatment options for relapsed acute promyelocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:521-34.
35. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998;339:1341-8.
36. Lazo G, Kantarjian H, Estey E, Thomas D, O'Brien S, Cortes J. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: The M. D. Anderson experience. *Cancer* 2003;97:2218-24.
37. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852-60.
38. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-*trans*-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:2326-34.
39. Esteve J, Escoda L, Martin G, et al. Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-*trans* retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. *Leukemia* 2007;21:446-52.
40. Estey EH, Giles FJ, Beran M, et al. Experience with gemtuzumab ozogamycin ("mylotarg") and all-*trans* retinoic acid in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2002;99:4222-4.
41. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-*trans* retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1295-305.
42. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-*trans*-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood*. 2017;129:1275-83.
43. Lo-Coco F, Cimino G, Breccia M, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2004;104:1995-9.
44. Cicconi L, Breccia M, Franceschini L, et al. Prolonged treatment with arsenic trioxide (ATO) and all-*trans*-retinoic acid (ATRA) for relapsed acute promyelocytic leukemia previously treated with ATRA and chemotherapy. *Ann Hematol*. 2018;97:1797-802.

ภาคผนวก

ยาเคมีบำบัดสูตร LPA 2005 (สำหรับผู้ป่วย intermediate และ high risk) และ LPA 99 (สำหรับผู้ป่วย low risk)

Induction chemotherapy (all risk groups)

ATRA 45 mg/m²/day twice daily until CR

Idarubicin 12 mg/m²/day D2, 4, 6, 8

Consolidation therapy

Cycle	Low risk (LPA 99)	Intermediate risk (LPA 2005)	High risk (LPA 2005)
1	Idarubicin 5 mg/m ² /d 4 d	ATRA 45 mg/m ² /d 15 d Idarubicin 7 mg/m ² /d 4 d	ATRA 45 mg/m ² /d 15 d Idarubicin 5 mg/m ² /d 4 d Cytarabine 1 g/m ² /d 4 d
2	Mitoxantrone 10 mg/m ² /d 3 d	ATRA 45 mg/m ² /d 15 d Mitoxantrone 10 mg/m ² /d 3 d	ATRA 45 mg/m ² /d 15 d Mitoxantrone 10 mg/m ² /d 5 d
3	Idarubicin 12 mg/m ² /d 1 d	ATRA 45 mg/m ² /d 15 d Idarubicin 12 mg/m ² /d 2 d	ATRA 45 mg/m ² /d 15 d Idarubicin 12 mg/m ² /d 1 d Cytarabine 150 mg/m ² q 8 hr 4 d

d = day

Maintenance therapy for 2 years

ATRA 45 mg/m²/day 15 days every 3 months

6-MP 50 mg/m²/day PO

Methotrexate 15 mg/m²/week IM or PO

สูตรยา ATRA ร่วมกับ ATO สำหรับผู้ป่วยซึ่งไม่สามารถให้ยา anthracycline ได้

Induction chemotherapy

- ATRA 45 mg/m² แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ
- Arsenic trioxide (ATO) 0.15 mg/kg ทางหลอดเลือดดำใน 1 ชั่วโมงวันละครั้งเริ่มพร้อมกันหรือวันที่ 10 ของ ATRA จนกระทั่งได้ bone marrow remission

Consolidation therapy

- ATRA 45 mg/m² ต่อวัน สัปดาห์ที่ 1-2, 5-6, 9-10, 13-14, 17-18, 21-22 และ 25-26 (2 สัปดาห์เว้น 2 สัปดาห์ 7 รอบ) ร่วมกับ
- ATO 0.15 mg/kg ทางหลอดเลือดดำ 5 วันต่อสัปดาห์ สัปดาห์ที่ 1-4, 9-12 และ 17-20 (4 สัปดาห์เว้น 4 สัปดาห์ 3 รอบ)

แนวทางการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วย acute myeloid leukemia และ acute promyelocytic leukemia

สรุปคำแนะนำ

ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในโรค AML

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AML และได้ยา induction chemotherapy จนเข้าสู่ระยะสงบแล้ว (CR1)
 - ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติพันธุกรรมเป็นแบบความเสี่ยงสูง การพยากรณ์โรคไม่ดี แนะนำให้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic HSCT (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
 - ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำการพยากรณ์โรคดีทั้งจาก cytogenetic risk หรือตรวจพบ *FLT3*-ITD-negative, *NPM1*-positive หรือ *CEBPA* bZIP inframe mutation-positive ไม่แนะนำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดใน CR1 อาจพิจารณาการปลูกถ่ายเฉพาะผู้ป่วยที่ยังตรวจพบ MRD โดยเฉพาะ *NPM1* หรือ *RUNX1::RUNX1T1* (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
 - ผู้ป่วยในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง จาก cytogenetic risk หรือ ผู้ป่วยที่มี *FLT3*-ITD-positive, *NPM1*-negative หรือ *CEBPA* bZIP in-frame mutation-negative หรือ *FLT3*-ITD-positive, *NPM1*-positive หรือ *FLT3*-ITD-negative, *NPM1*-negative และมี matched donor แนะนำให้ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด แบบ allogeneic HSCT เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วยโรค AML ที่ไม่ตอบสนองต่อ induction chemotherapy
 - ผู้ป่วยโรคดื้อยา (primary refractory) หรือที่โรคกลับเป็นซ้ำแนะนำให้เคมีบำบัดจนได้ CR แล้วจึงทำการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ชนิดของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด แนะนำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
 - ผู้ป่วย AML ที่มีความจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด แต่ไม่มีพี่น้องที่เข้ากันได้ สามารถปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจาก matched unrelated donor, haploidentical หรือ umbilical cord blood เป็นทางเลือกในการปลูกถ่ายทดแทนได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- Conditioning regimen ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดสำหรับผู้ป่วย AML สามารถใช้ได้ทั้ง BuCy, Cy-TBI หรือ FLU/BU (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) Flu/MeL/Thio, TBF ในกรณี haploidentical HSCT (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) และในกรณีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป อาจพิจารณาใช้ RIC โดยให้ผลการรักษาในแง่อัตราการรอดชีวิตไม่ต่างจาก 2 สูตรแรก (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- แหล่งเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด แนะนำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เก็บจากเลือด (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- การป้องกันการเกิด graft-versus-host disease
 - สำหรับ MSD หรือ MUD แนะนำ calcineurin inhibitor 1 ชนิด ร่วมกับ methotrexate และอาจพิจารณาให้ยาอื่นเพิ่มเติมควบคู่ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
 - สำหรับ alternative donor transplantation (haplo-identical หรือ cord blood transplantation) แนะนำ tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil และให้ PTCY ใน haplo-identical transplantation (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

บทนำ

Acute myeloid leukemia (AML) เป็นมะเร็งที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยยาเคมีบำบัด และการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) ในช่วงเกือบทศวรรษที่ผ่านมา มีความเข้าใจถึงพยาธิกำเนิดโรคในระดับโมเลกุลมากขึ้นทำให้มีการพัฒนายามุ่งเป้ามากมาย อาทิเช่น FLT3 inhibitors, BCL2 inhibitors, IDH1,2 inhibitors (สามารถอ่านรายละเอียดได้ในบทความการรักษ AML) แต่เนื่องจากโรค AML เป็นโรคที่ซับซ้อนและรุนแรง การรักษาด้วยยามุ่งเป้าเพียงอย่างเดียว หรือให้ควบคู่กับยาเคมีบำบัด ไม่เพียงพอที่จะทำให้ผู้ป่วยหายขาดได้ ดังนั้นการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจึงยังคงเป็นการรักษาหลักที่มีความจำเป็นสำหรับผู้ป่วย นอกจากนี้ในปัจจุบันมีการตรวจหา measurable residual disease (MRD) ทำให้บทบาทของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดชัดเจนขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ยังคงตรวจพบ MRD-positive หลังได้รับยาเคมีบำบัด ในบทความนี้จะกล่าวถึงข้อบ่งชี้รวมทั้งทางเลือกของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยผู้ใหญ่สำหรับผู้ป่วย AML และ acute promyelocytic leukemia (APL) ซึ่งการรักษาแตกต่างจาก AML ชนิดอื่น ได้กล่าวถึงแยกในส่วนท้ายของบทนี้

■ ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วย acute myeloid leukemia

1. **ผู้ป่วยที่เข้าสู่ระยะสงบครั้งแรก** ผู้ป่วย AML ที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ เมื่อได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดจนโรคสงบแล้ว (induction therapy) การรักษาถัดไป (consolidation therapy) ขึ้นความเสี่ยงการกลับเป็นซ้ำของโรคตามผลการตรวจโครโมโซมและผลการตรวจทางโมเลกุลไม่ว่าจะด้วย reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) หรือ next generation sequencing (NGS) myeloid panel โดยความเสี่ยงตามลักษณะของพันธุกรรม แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ความเสี่ยงตามคำแนะนำของ European Leukemia Network¹ (ELN) คือ ความเสี่ยงต่ำการพยากรณ์โรคดี (favorable risk) ความเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk) และความเสี่ยงสูงการพยากรณ์โรคไม่ดี (unfavorable risk) ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ระดับความเสี่ยงของโรคตามความผิดปกติทางพันธุกรรม¹

ระดับความเสี่ยง	ความผิดปกติทางพันธุกรรม
Favorable risk	- t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1:: RUNX1T1</i>* - inv(16)(p13.1;q22) หรือ t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i>* - t(15;17)(q24.1;q21.2)/<i>PML::RARA</i>* - <i>NPM1</i> mutation โดยที่ไม่มี <i>FLT3</i>-ITD mutation - <i>CEBPA</i> ที่มี bZIP**in-frame mutation ทั้ง monoallelic และ biallelic
Intermediate risk	- (9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLLT3:: KMT2A</i> - โครโมโซมอื่นๆ ที่ไม่ได้จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยง favorable และ adverse risk - Mutated <i>NPM1</i> และ <i>FLT3</i>-ITD - Wild-type <i>NPM1</i> with <i>FLT3</i>-ITD (ที่ไม่มี adverse-risk genetic lesions)
Adverse risk	- โครโมโซมผิดปกติ แบบ complex karyotype (ผิดปกติตั้งแต่ 3 แบบขึ้นไป) - -5, 5q-, -7, 7q- - ความผิดปกติของ 17p หรือ -17 - t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i>-rearranged ที่ไม่ใช่ t(9;11) - inv(3)(q21.3;q26.2) หรือ t(3;3)(q21.3;q26.2) /<i>GATA2::MECOM(EVI1)</i> - t(3q26.2;v)/<i>MECOM(EVI1)</i>-rearranged - t(6;9)(p23.3;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i> - t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i> - t(8;16)(p11.2;p13.3)/<i>KAT6A::CREBBP</i> - Monosomal karyotype - การมี mutation ของ <i>ASXL1</i>, <i>BCOR</i>, <i>EZH2</i>, <i>RUNX1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>SRSF2</i>, <i>STAG2</i>, <i>U2AF1</i> และ/หรือ <i>ZRSR2</i>*** - Mutated <i>TP53</i> ****

* การมี *KIT* และ/หรือ *FLT3* mutation ไม่ส่งผลต่อ risk category

** Basic leucine zipper region

*** ไม่นับเป็น adverse prognostic marker ในกรณีที่พบใน favorable-risk AML

**** ต้องมี variant allele fraction (VAF) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ทั้งแบบชนิด monoallelic และ biallelic, มักพบในผู้ป่วย AML ที่มี complex และ monosomal karyotype

1. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติพันธุกรรมความเสี่ยงต่ำการพยากรณ์โรคดี (favorable risk) พบว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดอัตราการรอดชีวิตระยะยาวไม่ต่างจากการให้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว

ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ ได้แก่ *FLT3*-ITD-negative, *NPM1*-positive หรือ *CEBPA* bZIP inframe mutation-positive ผู้ป่วย *FLT3*-ITD-negative, *NPM1*-positive มีความเสี่ยงต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียวให้ผลไม่ต่างจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มี cytogenetic ความเสี่ยงต่ำโดยกรณีของ *NPM1*-positive Bornhäuser และคณะรายงานอัตราการรอดชีวิตระยะยาวเป็นร้อยละ 48 และ 52 ตามลำดับ² สำหรับในกลุ่ม *CEBPA* bZIP inframe mutation-positive นั้นมีข้อมูลพบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการรอดชีวิตระยะยาว ดีกว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีกลายพันธุ์ของยีนดังกล่าวหรือมีการกลายพันธุ์ของ *CEBPA* แบบอื่นอย่างมา³⁻⁵ ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาที่ได้รับการ

ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดประมาณร้อยละ 10 เท่านั้นในกลุ่มนี้จึงควรได้รับเฉพาะเคมีบำบัดสำหรับเป็น post-remission treatment ก็เพียงพอ

อย่างไรก็ดีปัจจุบันที่มีการตรวจ measurable residual disease (MRD) สำหรับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติแบบ *RUNX1:RUNX1T1* แต่ยังไม่ตรวจพบ MRD-positive หลังจากได้เคมีบำบัด 2 รอบพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด มีผลการรักษาที่ดีกว่าการให้เฉพาะเคมีบำบัด โดยพบว่า cumulative incidence of relapse (CIR) ร้อยละ 22.1 เทียบกับ 78.9, $P < 0.0001$; disease-free survival (DFS) ร้อยละ 61.7 เทียบกับ 19.6, $P = 0.001$ ตามลำดับ⁶ เช่นเดียวกับ ในผู้ป่วยที่มี mutated *NPM1* United Kingdom National Cancer Research Institute การศึกษา AML17 และ AML19 รวบรวมผู้ป่วย mutated *NPM1* 737 ราย เมื่อเข้าสู่ CR1 พบว่ากลุ่มที่ได้ประโยชน์จากการทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้แก่กลุ่มที่ยังมี MRD-positive โดยพบว่าอัตราการรอดชีวิต 3 ปีเป็นร้อยละ 61 เทียบกับ 24 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดและได้รับเคมีบำบัดอย่างเดียว ($P < 0.001$) ส่วนกลุ่มที่ MRD-negative ไม่ได้ประโยชน์จากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด⁷

2. กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง ได้แก่

2.1 *FLT3*-ITD-positive, *NPM1*-positive หรือ กลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงรองลงมาจากกลุ่มแรก อัตราการรอดชีวิตระยะยาว ร้อยละ 35³ ควรได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเมื่อเข้าสู่ระยะสงบ

2.2 *FLT3*-ITD-negative, *NPM1*-negative และ *CEBPA* bZIP in-frame mutation-negative กลุ่มนี้มีความเสี่ยงปานกลาง อัตราการรอดชีวิตระยะยาว ร้อยละ 34⁸ เลือกรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มี cytogenetic ความเสี่ยงปานกลาง

3. พบว่าในกลุ่มความเสี่ยงสูงมี HR สำหรับ overall survival 1.39 ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มความเสี่ยงต่ำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดกลับให้ผลแย่กว่าการให้เคมีบำบัดอย่างเดียว โดยมี HR 0.9 ส่วนในผู้ป่วยความเสี่ยงปานกลางนั้น การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดทำให้อัตราการรอดชีวิตระยะยาวดีขึ้นเล็กน้อย โดยมี HR 1.24⁸ ในการศึกษาระดับโมเลกุลพบว่าผู้ป่วยที่มี cytogenetics อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง ได้แก่ ผลการตรวจทางโมเลกุล คือ *FLT3*-ITD-positive, *NPM1*-negative หรือ *CEBPA* bZIP in-frame mutation-negative กลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงสุด อัตราการรอดชีวิตระยะยาว ร้อยละ 15⁸ จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (adverse risk) พบว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดชนิด matched sibling donor (MSD) allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) และ match-unrelated donor (MUD) allogeneic HSCT จะทำให้โอกาสรอดชีวิตระยะยาวสูงขึ้น โดย German AML study group พบว่าผู้ป่วย high-risk cytogenetics การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเพิ่มอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ 5-year overall survival ร้อยละ 48 เทียบกับ 18 ($p = 0.004$)⁹ และ meta-analysis โดย Yanada และคณะจาก 5 การศึกษาที่รวมผู้ป่วย 3,300 ราย ได้รับการรักษาด้วย allogeneic HSCT 1,254 ราย พบว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดโดยมี hazard ratio (HR) โดยรวม 1.15 (95%CI 1.01-1.32)

Bornhäuser และคณะรายงานผลการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่มี *FLT3*-ITD-positive พบว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัดอย่างเดียวโอกาสรอดชีวิต 5 ปีมีเพียงร้อยละ 21 ในขณะที่การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโอกาสรอดชีวิตร้อยละ 58² สำหรับยาในกลุ่ม *FLT3* inhibitors ร่วมกับเคมีบำบัดใน induction และ consolidation regimen พบว่าทำให้ผลการรักษาผู้ป่วย AML ที่มี *FLT3*-ITD-positive มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้นนั้นผู้ป่วยในการศึกษาส่วนมากได้รับการทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดร่วมด้วย ดังนั้นการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ยังสำคัญในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ร่วมกับการใช้ *FLT3* inhibitors

สรุปคำแนะนำ

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AML และได้ยา induction chemotherapy จนเข้าสู่ระยะสงบแล้ว (CR1)

- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติพันธุกรรมเป็นแบบความเสี่ยงสูง การพยากรณ์โรคไม่ดี แนะนำให้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic HSCT (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

- ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำการพยากรณ์โรคที่ทั้งจาก cytogenetic risk หรือตรวจพบ *FLT3*-ITD-negative, *NPM1*-positive หรือ *CEBPA* bZIP inframe mutation-positive ไม่แนะนำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดใน CR1 อาจพิจารณาการปลูกถ่ายเฉพาะผู้ป่วยที่ยังตรวจพบ MRD โดยเฉพาะ *NPM1* หรือ *RUNX1::RUNX1T1* (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- ผู้ป่วยในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง จาก cytogenetic risk หรือ ผู้ป่วยที่มี *FLT3*-ITD-positive, *NPM1*-negative หรือ *CEBPA* bZIP in-frame mutation-negative หรือ *FLT3*-ITD-positive, *NPM1*-positive หรือ *FLT3*-ITD-negative, *NPM1*-negative และมี matched donor แนะนำให้ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด แบบ allogeneic HSCT เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

2. กลุ่มผู้ป่วย relapsed/refractory มีข้อมูลผลการรักษาด้วย allogeneic HSCT ดังนี้

2.1. ผู้ป่วยที่ต่อยาเคมีบำบัดในระยะ induction หรือกลุ่ม primary refractory AML มีอัตราการรอดชีวิตระยะยาวร้อยละ 20-30¹⁰⁻¹³

2.2. ผู้ป่วย AML ที่โรคกลับเป็นซ้ำและผู้ป่วย AML ที่คาดว่าจะมีร้อยละ 35 สามารถเข้าสู่ระยะสงบด้วย reinduction chemotherapy ร้อยละ 50 โดยผู้ป่วยที่เข้าสู่ second CR มีอัตราการรอดชีวิตระยะยาวดีกว่าผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำและต้องต่อการรักษา (refractory relapse) โดยอัตราการรอดชีวิตระยะยาวร้อยละ 25-35 เทียบกับร้อยละ 5-10 ตามลำดับ^{10,14-17} อย่างไรก็ตาม มีหลายการศึกษาพบว่าแม้ไม่ได้ second CR แต่ผู้ป่วยที่มีปริมาณเซลล์มะเร็งน้อย ไม่มี circulating myeloblast มีผลการรักษาที่ดีกว่า จึงควรให้เคมีบำบัดเพื่อลด tumor burden ให้มากที่สุดก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด¹⁸⁻²⁰

2.3. ผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งแรกและยังไม่ได้รับยาเคมีบำบัด การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ผลการรักษาไม่เท่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อ reinduction ก่อนและเข้าสู่ second CR อัตราการรอดชีวิตระยะยาวประมาณร้อยละ 15-20^{17,21} อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัตินิยมให้เคมีบำบัดก่อนเพื่อดูว่าเป็นการกลับเป็นซ้ำที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดหรือไม่ เนื่องจากหากเป็นกลับเป็นซ้ำและไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้ผลการรักษาที่ไม่ดี อัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 5-10

สรุปคำแนะนำ

ผู้ป่วยโรคต่อยา (primary refractory) หรือที่โรคกลับเป็นซ้ำแนะนำให้เคมีบำบัดจนได้ CR แล้วจึงทำการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

■ ชนิดของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

การปลูกถ่ายแบบ allogeneic มีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำของโรคน้อยกว่าการปลูกถ่ายแบบ autologous ในขณะที่มีอัตราการเกิด transplant-related mortality (TRM) สูงกว่า ทำให้อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคดีกว่า แต่อัตราการรอดชีวิตโดยรวมไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญซึ่งผลนี้สอดคล้องกันทั้งการศึกษาจาก European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto (GIMEMA) และ Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR)^{22,23} โดย EORTC/GIMEMA MRC-10 trial เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยช่วงปี ค.ศ. 1992-1999 ผู้ป่วย 734 รายที่เข้าสู่ระยะสงบของโรคได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic (293 ราย) หรือ autologous (441 ราย) ขึ้นกับว่ามีพี่น้องที่ HLA ตรงกันหรือไม่ การศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค 4 ปีเป็นร้อยละ 52.2 และ 42.2 ตามลำดับ (p=0.044) อัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 30.4 และ 52.5 ตามลำดับ (p<0.0001) อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 17.4 และ 5.3 ตามลำดับ (p<0.0001) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมร้อยละ 58.3 และ 50.8 ตามลำดับ (p=0.18)²² ส่วน CIBMTR เป็นการศึกษาในผู้ป่วย 1133 รายที่ได้รับการวินิจฉัยช่วงปี ค.ศ. 1995-2004 โดยได้รับการรักษาด้วย HLA-matched sibling donor (จากไขกระดูก 475 ราย และจาก peripheral blood 428 ราย) เทียบกับ autologous peripheral blood 230 ราย

TRM เป็นร้อยละ 19, 20 และ 8 ($p<0.001$) อัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 20, 26 และ 45 ($p<0.001$) อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค 5 ปีร้อยละ 61, 54 และ 47 โดยอัตราการรอดชีวิตจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด allogeneic โดยใช้เซลล์จากไขกระดูกดีกว่าอีก 2 แบบอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.046$ และ 0.001 เมื่อเทียบกับ allogeneic peripheral blood และ autologous ตามลำดับ) และ อัตราการปราศจากโรคโดยรวมร้อยละ 64, 59 และ 54 ($p=0.19$)²³

เมื่อแยกพิจารณาความเสี่ยงตาม cytogenetics พบว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic ให้ผลดีกว่า autologous ในแง่อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่ม cytogenetics ความเสี่ยงสูง^{2,22} โดยจาก MRC-10 trial พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวม 4 ปีสำหรับการปลูกถ่ายแบบ allogeneic และ autologous เป็นร้อยละ 48 และ 30 ตามลำดับ (95% CI สำหรับ HR 0.40-0.96) และอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคเป็นร้อยละ 43 และ 18 ตามลำดับ (95% CI สำหรับ HR 0.39-0.87)²²

สรุปคำแนะนำ

ชนิดของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด แนะนำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

Alternative donor sources

เนื่องจากการป้องกันการเกิด graft-versus-host disease (GVHD) ที่ดีขึ้น ทำให้มีการใช้ alternative donors มากขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยเพียง 1 ใน 3 เท่านั้นที่จะมี matched sibling donor^{24, 25} ในปัจจุบันจึงการใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้ที่ไม่ใช่ญาติ (matched unrelated donor; MUD) มากขึ้น หากไม่สามารถหา MUD ได้ทางเลือกอื่นอาจใช้ haplo-identical donor จากคนในครอบครัว อาทิ พ่อ แม่ ลูก หรือพี่น้อง หรืออาจใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากสายสะดือ (umbilical cord blood donor) โดยเมื่อเทียบกับ MSD ทางเลือกเหล่านี้ มีอุบัติการณ์ของ GVHD และ non-relapse mortality สูงกว่า MSD แต่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำกว่า MSD ทำให้อัตราการรอดชีวิตอาจน้อยกว่า MSD เพียงเล็กน้อย และเป็นทางเลือกที่ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตระยะยาวดีกว่าไม่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (ตารางที่ 2)

สรุปคำแนะนำ

ผู้ป่วย AML ที่มีความจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด แต่ไม่มีพี่น้องที่เข้ากันได้ สามารถปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจาก matched unrelated donor, haploidentical หรือ umbilical cord blood เป็นทางเลือกในการปลูกถ่ายทดแทนได้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

ตารางที่ 2 ผลการรักษาด้วย alternative donor sources

อ้างอิง	Design	N	Age*	Remission status	HSCT type	Gr 2–4 aGVHD	cGVHD	Relapse	NRM	LFS	OS
26	Retro	90	48	Inter (70%)/high (22%); CR1	MSD	17%	34% at 2 yr	33% at 2 yr	10% at 2 yr	63% at 2 yr	64% at 2 yr
		116	47	Inter (60%)/high (34%); CR1	MUD	28%	32% at 2 yr	25% at 2 yr	14% at 2 yr	58% at 2 yr	68% at 2 yr
		99	54	Inter (66%)/high (29%); CR1	Haplo	26%	30% at 2 yr	23% at 2 yr	23% at 2 yr	58% at 2 yr	61% at 2 yr
27	Pro	231	28	Inter- or high-risk AML; CR1	Haplo	36%	42% at 1yr	15% at 3 yr	13% at 3 yr	76% at 3 yr	79% at 3 yr
		219	40	Inter- or high-risk AML; CR1	MSD	13%	15% at 1yr	15% at 3 yr	8% at 3 yr	80% at 3 yr	82% at 3 yr
28	Retro	185	50	Inter (66%)/High (34%)	Haplo	31%	33% at 2 yr	19% at 2 yr	23% at 2 yr	58% at 2 yr	68% at 2 yr
		2469	50	Inter (76%)/High (24%)	MSD	21%	35% at 2 yr	24% at 2 yr	10% at 2 yr	67% at 2 yr	76% at 2 yr
29	Retro	1102	51	CR1(76%)/ $\geq$ CR2(24%)	UCB	39%	31% at 3 yr	20% at 3 yr	25% at 3 yr	56% at 3 yr	59% at 3 yr
		211	47	CR1(76%)/ $\geq$ CR2(24%)	Haplo	30%	37% at 3 yr	22% at 3 yr	21% at 3 yr	58% at 3 yr	59% at 3 yr
30	Retro	360	44	$\geq$ CR2 (28%)/AD (38%)	Haplo	27%	29% at 2yr	—	—	32% at 2yr	—
		558	45	$\geq$ CR2 (36%)/AD (19%)	UCBT	31%	24% at 2yr	HR=0.95	HR=1.16	38% at 2yr	HR=0.78
31	Retro	3511	50	Later CR (28%)	MSD	22%	35% at 2yr	32% at 2yr	15% at 2yr	53% at 2yr	59% at 2yr
		1959	54	Later CR (22%)	MUD	26%	30% at 2yr	27% at 2yr	20% at 2yr	53% at 2yr	59% at 2yr
		549	52	Later CR (26%)	MMMUD	28%	28% at 2yr	31% at 2yr	24% at 2yr	44% at 2yr	49% at 2yr
		333	48	Later CR (24%)	UCBT	30%	19% at 2yr	30% at 2yr	29% at 2yr	41% at 2yr	44% at 2yr
		193	51	Later CR (25%)	Haplo	25%	29% at 2yr	22% at 2yr	26% at 2yr	52% at 2yr	57% at 2yr
32	Retro	199	52	Ref (41%)/rel (59%)	Haplo	28%	19% at 2 yr	52% at 2 yr	25% at 2 yr	23% at 2 yr	29% at 2 yr
		1111	52	Ref (45%)/rel (55%)	MUD	31%	26% at 2 yr	46% at 2 yr	26% at 2 yr	28% at 2 yr	35% at 2 yr
		383	52	Ref(37%)/rel (63%)	MMMUD	36%	27% at 2 yr	51% at 2 yr	27% at 2 yr	22% at 2 yr	28% at 2 yr

คำย่อ aGVHD, acute GVHD; cGVHD, chronic GVHD; GVHD, CR1, complete remission 1; CR2, complete remission 2; graft-versus-host disease; haplo, haploidentical; HR, hazard ratio; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; LFS, leukemia-free survival; MSD, matched sibling donor; MMMUD, mismatched MUD; MUD, matched unrelated donor; N, number; NRM, non-relapse mortality; OS, overall survival; Pro, Prospective; ref, refractory; Rel, relapse; retro, retrospective; UCB, umbilical cord blood; yr, year.

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

■ **Conditioning regimen** มีข้อมูลสำคัญ ดังนี้

ในปี 1977 Thomas และคณะที่ Fred Hutchinson Cancer Research Cancer (FHCRC) เริ่มรายงานผลการปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน 100 ราย โดย conditioning regimen แรกที่ใช้คือ cyclophosphamide 60 mg/kg/day ร่วมกับ TBI 10 Gy พบว่าผู้ป่วย 4 รายสามารถรอดชีวิตเป็นระยะเวลานานเป็นปี แต่สุดท้ายทั้งหมดก็กลับเป็นซ้ำ¹⁸ ต่อมา Thomas และคณะรายงานผลการรักษาแบบสุ่มด้วย TBI ขนาดต่าง ๆ กันร่วมกับ cyclophosphamide (Cy-TBI) พบว่า TBI ขนาด 12 Gy ดีกว่า 10 Gy อย่างมีนัยสำคัญ³³ ต่อมากลุ่ม FHCRC เช่นเดิม ได้รายงานผลการศึกษาแบบสุ่มพบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคของ TBI 15.75 Gy ไม่ต่างจาก 12 Gy (ร้อยละ 59 และ 58 ที่ 3 ปีตามลำดับ) แต่มี TRM มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ร้อยละ 32 และ 12 ($p=0.04$)³⁴ ต่อมามีการใช้ busulfan ร่วมกับ cyclophosphamide (BuCy) เป็น conditioning regimen และมีการศึกษาเปรียบเทียบกับ Cy-TBI พบว่าไม่ต่างกัน ทั้งในแง่ TRM และอัตราการรอดชีวิต³³⁻³⁷

สำหรับสูตรยาใหม่ได้แก่ fludarabine busulfan (FluBu) มีการศึกษาแบบสุ่มของ GITMO AML-R2 trial เทียบ FluBu กับ BuCy พบว่าในแง่ LFS และ OS รวมถึง relapse rate ไม่ต่างกัน แต่ NRM ของ FluBu ดีกว่า BuCy (ร้อยละ 10 เทียบกับ 20, $p = 0.0388$)³⁸

ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี มีการศึกษาเปรียบเทียบ reduced intensity conditioning regimen (RIC) ซึ่งโดยมากประกอบด้วย fludarabine ร่วมกับ ยาเคมีบำบัดตัวอื่น และ/หรือ low-dose TBI และ anti-thymocyte globulin (ATG) พบว่า TRM ต่ำกว่า myeloablative conditioning regimen (MAC) แต่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงกว่า MAC ทำให้อัตราการรอดชีวิตไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ³⁹⁻⁴⁷

จากการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis วิเคราะห์ RIC เทียบกับ MAC ได้ข้อสรุปว่าผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับการรักษาด้วย MAC ได้ RIC ก็ถือเป็นทางเลือกในการรักษาโดยให้อัตราการรอดชีวิต (OS) ไม่ด้อยไปกว่า MAC⁴⁸ แต่มีข้อพึงระวังคือการศึกษานี้ส่วนใหญ่รวมทั้ง meta-analysis จะใช้เกณฑ์อายุที่มากกว่า 50 ปีในการพิจารณาใช้ RIC ในการรักษา

สำหรับ alternative donor transplantation ได้แก่ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ haploidentical นั้นมีการศึกษาถึง conditioning หลายสูตรดังแสดงในตารางที่ 3 สูตรยาที่มีประสิทธิภาพดีและมีอุบัติการณ์ของ severe graft versus host disease ต่ำ ได้แก่ thiopeta containing regimen ไม่ว่าจะเป็น TBF หรือ Flu/Mel/Thio

สรุปคำแนะนำ

Conditioning regimen ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดสำหรับผู้ป่วย AML สามารถใช้ได้ทั้ง BuCy, Cy-TBI หรือ FLU/BU (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) Flu/Mel/Thio, TBF ในกรณี haploidentical HSCT (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) และในกรณีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป อาจพิจารณาใช้ RIC โดยให้ผลการรักษาในแง่อัตราการรอดชีวิตไม่ต่างจาก 2 สูตรแรก (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

ตารางที่ 3 ข้อมูลผลลัพธ์ในการรักษาของสูตรยา conditioning chemotherapy regimen

อ้างอิง	Conditioning regimen	โรค	N ของ haplo	Graft	PFS or DFS	Relapse rate	aGVHD (II–IV)	NRM
49	Flu/Bu/Cy regimen (n = 5)	AML/CML (45%) Myeloid (30%-relapsed refractory) Lymphoid (25%)	20	PB	50% at 1yr (DFS)	40% at 1yr	30%	10% at 1yr
50	Thio/Bu/Flu regimen (n = 35) Flu/TBI regimen (n = 15)	AML 50% ALL 25% MPN 16%	50	BM (all)	51% at 18 mo (DFS)	22% at 18 mo	12%	18% at 6 mo
51	Bu/Flu/Cy regimen (n = 18) Flu/Cy/TBI regimen (n = 35)	AML 32% MDS/MPN 15% ALL 19%	53	PB (n=18) BM (n=35)	60% at 2yrs (DFS)	33% at 2yrs	30%	7% at 2yr
52	Flu/Mel/Thio regimen	AML/MDS 66%	66	BM (94%)	56.5% at 3yrs (PFS)	30.1% at 3yrs	25%	11.8% at 3yr
53	Flu/TBI regimen	AML 70% ALL 10% CML 15%	30	PB	76% at 2yrs	19% at 2yrs	44%	5% at 2yrs

คำย่อ: aGVHD, acute graft versus host disease; AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; BM, bone marrow; CML, chronic myeloid leukemia; DFS, disease-free survival; Flu/Bu/Cy, fludarabine/busulfan/cyclophosphamide; Flu/Cy/TBI, fludarabine/cyclophosphamide/total body irradiation; Flu/Mel/Thio, fludarabine/melphalan/thiotepa; Flu/TBI, fludarabine/total body irradiation; haplo, haploidentical; MDS, myelodysplastic syndromes; MPN, myeloproliferative neoplasms; N, number; NRM, non-relapse mortality; PB, peripheral blood; PFS, progression-free survival; Thio/Bu/Flu, thiotepa/busulfan/fludarabine

- **การปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เก็บจากเลือด** มีข้อมูลการศึกษา ดังนี้

กลุ่ม stem cell trialists ได้ทำ meta-analysis จาก 9 การศึกษา ผู้ป่วย 1,111 ราย พบว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เก็บจากเลือดมีอัตราการฟื้นตัวของเซลล์เม็ดเลือดเร็วกว่าการใช้เซลล์ที่เก็บจากไขกระดูก ทั้ง neutrophil และ platelet engraftment ($p < 0.00001$) อัตราการเกิด acute GVHD grade ≥ 2 ไม่ต่างกัน (ร้อยละ 54 เทียบกับร้อยละ 53 $p = 0.49$) แต่อัตราการเกิด chronic GVHD สูงกว่า (ร้อยละ 68 เทียบกับร้อยละ 52 $p < 0.00001$) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง chronic GVHD รุนแรง (ร้อยละ 47 เทียบกับร้อยละ 31 $p < 0.00001$) แต่ลดการกลับเป็นซ้ำของโรค (ร้อยละ 21 เทียบกับร้อยละ 27 $p = 0.01$) ทั้งผู้ป่วยในกลุ่ม CR1 และโรคกลับเป็นซ้ำ (CR2)⁵⁴

กลุ่มการศึกษา EBMT รายงานผลการรักษาในผู้ป่วย 2,262 ราย ซึ่งผลการรักษาเป็นไปในทิศทางเดียวกับ meta-analysis ข้างต้น ผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำ⁵⁵ พบอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เก็บจากเลือด สูงกว่าในการใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เก็บจากไขกระดูก

ส่วน reduced intensity conditioning regimen (RIC) มีรายงานการศึกษานานาชาติโดยกลุ่ม acute Leukemia Working Party ของ EBMT ว่า การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เก็บจากเลือดมีอัตราการเกิดทั้ง acute และ chronic GVHD สูงกว่าการใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เก็บจากไขกระดูก (ร้อยละ 27 ต่อร้อยละ 12, $p < 0.002$ และร้อยละ 46 ต่อร้อยละ 32, $p = 0.014$ ตามลำดับ) โดยอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคไม่ต่างกัน⁵⁶

เนื่องจากการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากเลือดนั้น สะดวกกว่ามาก ไม่ต้องดมยาสลบผู้บริจาคเซลล์ แม้จะมีการเพิ่มขึ้นของ GVHD แต่อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน

สรุปคำแนะนำ

แหล่งเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด แนะนำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เก็บจากเลือด (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- **การป้องกันการเกิด GVHD**

ภาวะ GVHD เพิ่มอัตราการทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด จากการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของผู้บริจาค ทำลายอวัยวะของผู้ป่วย การป้องกันภาวะนี้ทำได้โดยการใช้ยาเพื่อกดการทำงานของ lymphocyte โดยทั่วไปนิยมใช้ยาร่วมกัน โดยใช้ calcineurin inhibitor 1 ชนิดเป็น cyclosporine หรือ tacrolimus ร่วมกับ methotrexate กรณี MSD หรือ MUD หรืออาจให้ anti-thymocyte globulin (ATG) หรือ alemtuzumab เป็นส่วนหนึ่งของ conditioning regimen เพื่อลดอัตราการเกิด GVHD แต่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบว่าสูตรใดทำให้อัตราการรอดชีวิตดีที่สุด⁵⁷⁻⁵⁹

การใช้ sirolimus แทน methotrexate ช่วยลดอัตราการเกิด mucositis และการใช้ total parenteral nutrition อย่างมีนัยสำคัญ⁶⁰ ในส่วนของ calcineurin inhibitor พบว่าการใช้ tacrolimus แทน cyclosporine ไม่ได้ทำให้อัตราการรอดชีวิตดีขึ้น⁶¹ นอกจากนี้การป้องกันการเกิด GVHD อาจทำได้โดยการลด T-cell นอกอวัยวะ (ex vivo T-cell depletion) มีการศึกษาแบบ multi-center randomized trial เปรียบเทียบการใช้ cyclosporine ร่วมกับ T-cell depletion หรือ methotrexate ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเพื่อรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาพบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคไม่ต่างกัน แต่กลุ่ม T-cell depletion มี neutrophil engraftment ที่เร็วกว่าและมี acute GVHD น้อยกว่า แต่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคเพิ่มขึ้น⁶²

สำหรับกรณี alternative donor transplantation อาทิ haplo-identical และ cord blood transplantation นิยมใช้ tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil มากกว่า²⁶⁻³² และแนะนำการให้ยาเสริม post-transplant cyclophosphamide (PTCY) หรือ antithymocyte globulin (ATG) โดยนิยมใช้ PTCY มากกว่าเนื่องจากประสิทธิภาพสูง

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

สรุปคำแนะนำการป้องกันการเกิด GVHD

- สำหรับ MSD หรือ MUD แนะนำ calcineurin inhibitor 1 ชนิด ร่วมกับ methotrexate และอาจพิจารณาให้ยาอื่นเพิ่มเติมควบคู่ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- สำหรับ alternative donor transplantation (haplo-identical หรือ cord blood transplantation) แนะนำ tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil และให้ PTCY ใน haplo-identical transplantation (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

■ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วย acute promyelocytic leukemia

ผู้ป่วย acute promyelocytic leukemia สามารถให้รักษาด้วย all trans-retinoic acid (ATRA) ร่วมกับเคมีบำบัดและมีอัตราการรอดชีวิตระยะยาวสูงถึงประมาณร้อยละ 70-90⁶³⁻⁶⁵ ซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาน้อยกว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ดังนั้นการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดไม่ได้มีบทบาทในผู้ป่วยที่ได้ CR1 ยกเว้นในบางกรณี เช่น ผลตรวจ MRD ภายหลัง consolidation ให้ผลบวก

อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ (จำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 10,000/ μ L มีการกลับเป็นซ้ำของโรค ประมาณร้อยละ 10 ในขณะที่ผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (จำนวนเม็ดเลือดขาวตั้งแต่ 10,000/ μ L ขึ้นไป) มีโอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 20-30^{66,67}

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วย APL มีบทบาทผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำ โดยแนะนำให้ทำหลังจากรักษาด้วย arsenic trioxide จนได้ CR2 เพื่อเพิ่มอัตราการหายขาดของโรค การให้ arsenic trioxide $\pm$ ATRA ช้าจนได้ complete molecular remission แล้วสามารถให้การรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบ autologous ได้⁶⁸⁻⁷² พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตระยะยาวไม่ต่างจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic แต่เนื่องจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ autologous มี TRM น้อยกว่า จึงนิยมให้การรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ autologous ดังนั้นผู้ป่วย APL การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic จึงมีบทบาทเฉพาะในกรณีที่โรคกลับเป็นซ้ำครั้งที่ 2 หรือกลับเป็นซ้ำครั้งแรกและไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ complete molecular response ได้ หรือผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำภายในเวลาอันสั้นหลังให้ยา⁷¹⁻⁷⁴

สรุปคำแนะนำ

ผู้ป่วย APL แนะนำให้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเฉพาะในผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำ โดยหากสามารถรักษาให้ผู้ป่วยได้ complete molecular remission แนะนำให้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ autologous (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) แต่หากไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ complete molecular response หรือกลับเป็นซ้ำภายในเวลาอันสั้น (< 12 เดือน) หรือ กลับเป็นซ้ำครั้งที่สอง แนะนำให้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

เอกสารอ้างอิง

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and Management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(23):1345-77.
2. Gale RE, Green C, Allen C, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. Blood 2008; 111: 2776-84.

3. Tarlock K, Lamble AJ, Wang YC, et al. CEBPA-bZip mutations are associated with favorable prognosis in de novo AML: a report from the Children's Oncology Group Blood. 2021;138(13):1137-47. [published correction appears in Blood. 2022;139(10):1601.
4. Sierra J, Nomdedeu JF. CEBPA bZip mutations: just a single shot. Blood. 2021;138(13):1091-2.
5. Taube F, Georgi JA, Kramer M, et al; Study Alliance Leukemia (SAL). CEBPA mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome. Blood. 2022;139(1):87-103.
6. Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial. Blood. 2013;121(20):4056-62.
7. Othman J, Potter N, Ivey A, et al. Postinduction molecular MRD identifies patients with NPM1 AML who benefit from allogeneic transplant in first remission. Blood. 2024;143(19):1931-1936.
8. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. Cancer. 2005;103:1652-8.
9. Stelljes M, Beelen DW, Braess J, et al. Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. Haematologica. 2011;96:972-9.
10. Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. J Clin Oncol. 2010;28: 3730-8.
11. Song KW, Lipton J. Is it appropriate to offer allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to patients with primary refractory acute myeloid leukemia? Bone Marrow Transplant. 2005;36(3):183-91.
12. Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. Blood 1992;80:1090-3.
13. Fung HC, Stein A, Slovak M, et al. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2003;9:766-71.
14. Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al-Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2012;119:1599-606.
15. Chantry AD, Snowden JA, Craddock C, et al; BSBMT Clinical Trials Committee. Long-term outcomes of myeloablation and autologous transplantation of relapsed acute myeloid leukemia in second remission: a British Society of Blood and Marrow Transplantation registry study. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12:1310-7.
16. Gale RP, Horowitz MM, Rees JK et al. Chemotherapy versus transplants for acute myelogenous leukemia in second remission. Leukemia 1996;10:13-19.

17. Michallet M, Thomas X, Vernant JP, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage acute myeloblastic leukemia: a retrospective study of 379 patients reported to the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26: 1157-63.
18. Kebriaei P, Kline J, Stock W et al. Impact of disease burden at time of allogeneic stem cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 965-70.
19. Wong R, Shahjahan M, Wang X et al. Prognostic factors for outcomes of patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 108-14.
20. Appelbaum FR, Clift RA, Buckner CD et al. Allogeneic marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia after first relapse. *Blood* 1983; 61: 949-53.
21. Damiani D, Tiribelli M, Geromin A, et al. Donor compatibility and performance status affect outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplant in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. *Ann Hematol*. 2012;91:1937-43.
22. Suci S, Mandelli F, de Witte T, et al; EORTC and GIMEMA Leukemia Groups. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMA AML-10 trial. *Blood*. 2003;102:1232-40.
23. Keating A, da Silva GT, Perez WS, et al. Autologous blood cell transplantation versus HLA-identical sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a registry study from the Center for International Blood and Marrow Transplantation Research. *Haematologica*. 2013;98:185-92.
24. Savani BN, Mohty M. Introduction: why alternative donor transplantation and what are the different options and current challenges? *Semin Hematol* 2016;53:55-6.
25. Slade M, Fakhri B, Savani BN, Romee R. Halfway there: the past, present and future of haploidentical transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1-6.
26. Sanz J, Galimard JE, Labopin M, et al; Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Post-transplant cyclophosphamide after matched sibling, unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute myeloid leukemia: a comparative study of the ALWP EBMT. *J Hematol Oncol*. 2020;13:46.
27. Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study. *Blood*. 2015;125:3956-62.
28. Salvatore D, Labopin M, Ruggeri A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical versus matched sibling donor in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission with intermediate or high-risk cytogenetics: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2018;103:1317-28.

29. Konuma T, Kanda J, Yamasaki S, et al. Single Cord Blood Transplantation Versus Unmanipulated Haploidentical Transplantation for Adults with Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:334.e1-e11.
30. Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, et al; Eurocord, Cord Blood Committee of Cellular Therapy and Immunobiology working party-EBMT; ALWP-EBMT study. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia.* 2015;29:1891-900.
31. Versluis J, Labopin M, Ruggeri A, et al. Alternative donors for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in poor-risk AML in CR1. *Blood Adv.* 2017;1:477-85.
32. Brissot E, Labopin M, Ehninger G, et al. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a report on 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica.* 2019;104:524-532.
33. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1977;49:511-33.
34. Thomas ED, Clift RA, Hersman J et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:817-21.
35. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 1990;76:1867-71.
36. Uberti JP, Agovi MA, Tarima S, et al. Comparative analysis of BU and CY versus CY and TBI in full intensity unrelated marrow donor transplantation for AML, CML and myelodysplasia. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46: 34-43.
37. Litzow MR, Pérez WS, Klein JP, et al. Comparison of outcome following allogeneic bone marrow transplantation with cyclophosphamide-total body irradiation versus busulphan-cyclophosphamide conditioning regimens for acute myelogenous leukaemia in first remission. *Br J Haematol.* 2002;119:1115-24.
38. Cavallaro G, Grassi A, Pavoni C, et al. Busulfan-fludarabine versus busulfan-cyclophosphamide for allogeneic transplant in acute myeloid leukemia: long term analysis of GITMO AML-R2 trial. *Blood Cancer J.* 2024;14:141.
39. Ringden O, Labopin M, Tura S et al. A comparison of busulphan versus total body irradiation combined with cyclophosphamide as conditioning for autograft or allograft bone marrow transplantation in patients with acute leukaemia. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 1996; 93: 637-45.
40. Dusenbery KE, Daniels KA, McClure JS et al. Randomized comparison of cyclophosphamide total body irradiation versus busulfan-cyclophosphamide conditioning in autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 119-28.

41. Shimoni A, Labopin M, Savani B, et al. Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation. *J Hematol Oncol.* 2016;9:118 (p.1-10).
42. Lioure B, Béné MC, Pigneux A, et al. Early matched sibling hematopoietic cell transplantation for adult AML in first remission using an age-adapted strategy: long-term results of a prospective GOELAMS study. *Blood.* 2012; 119: 2943-8.
43. Armand P, Kim HT, Zhang MJ, et al. Classifying cytogenetics in patients with acute myelogenous leukemia in complete remission undergoing allogeneic transplantation: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18: 280-8.
44. Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:203-11.
45. Ringdén O, Labopin M, Ehninger G, et al. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4570-7.
46. Flynn CM, Hirsch B, Defor T, et al. Reduced intensity compared with high dose conditioning for allotransplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a comparative clinical analysis. *Am J Hematol* 2007; 82: 867-72.
47. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005; 19: 2304–12.
48. Abdul Wahid SF, Ismail NA, Mohd-Idris MR, et al. Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Stem Cells Dev.*2014;23:2535-52.
49. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, et al. Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1859–1866.
50. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:117–122.
51. Kanakry JA, Kasamon YL, Gocke CD, et al. Outcomes of related donor HLA-identical or HLA-haploidentical allogeneic blood or marrow transplantation for peripheral T cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:602–606.

52. Pingali SR, Milton D, di Stasi A, et al. Haploidentical transplantation for advanced hematologic malignancies using melphalan-based conditioning-Mature results from a single center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:S40–S41.
53. Solomon SR, Sizemore C, Zhang X, et al. TBI-Based Myeloablative Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Safe and Effective Alternative to Unrelated Donor Transplantation in Patients without Matched Sibling Donors. *Blood* 2014. pp 426–426.
54. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5074–87.
55. Ringdén O, Labopin M, Beelen DW, et al; Acute Leukaemia Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in adult patients with acute myeloid leukaemia, an Acute Leukaemia Working Party analysis in 2262 patients. *J Intern Med* 2012; 272: 472-83
56. Nagler A, Labopin M, Shimoni A, et al. Mobilized peripheral blood stem cells compared with bone marrow as the stem cell source for unrelated donor allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with acute myeloid leukemia in complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 1422-9.
57. Ringdén O, Remberger M, Dahllöf G, et al. Sirolimus and tacrolimus as immune prophylaxis compared to cyclosporine with or without methotrexate in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for non-malignant disorders. *Eur J Haematol.*2011;87:503-9.
58. Rosenbeck LL, Kiel PJ, Kalsekar I, et al. Prophylaxis with sirolimus and tacrolimus ± antithymocyte globulin reduces the risk of acute graft-versus-host disease without an overall survival benefit following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:916-22.
59. Rosenbeck LL, Kiel PJ, Kalsekar I, Vargo C, Baute J, Sullivan CK, Wood L, Abdelqader S, Schwartz J, Srivastava S, Abonour R, Robertson MJ, Nelson RP Jr, Cornetta K, Fausel CA, Farag SS. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:916-22
60. Cutler C, Li S, Kim HT, Laglenne P, et al. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 383-8.
61. Inamoto Y, Flowers ME, Appelbaum FR, et al. A retrospective comparison of tacrolimus versus cyclosporine with methotrexate for immunosuppression after allogeneic hematopoietic cell transplantation with mobilized blood cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17: 1088-92.
62. Wagner JE, Thompson JS, Carter SL, Kernan NA. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): a multi-centre, randomised phase II–III trial. *Lancet* 2005; 366: 733–41.

63. Lengfelder E, Reichert A, Schoch C, et al. Double induction strategy including high dose cytarabine in combination with all-trans retinoic acid: effects in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2000;14:1362-1370.
64. Sanz MA, Martín G, González M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood* 2004;103:1237-43.
65. Sanz MA, Martín G, Rayón C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1999;94:3015-21.
66. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of ATRA followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy, and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1192-1200.
67. Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, on behalf of the MRC Adult Leukemia Working Party, et al. Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all trans-retinoic acid: result of the randomized MRC trial. *Blood* 1999;93:4131-4143.
68. Ferrara F, Finizio O, Izzo T, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with acute promyelocytic leukemia in second molecular remission. *Anticancer Res*. 2010; 30: 3845-9.
69. Ferrara F, Palmieri S, Annunziata M, Pocali B, Viola A and Pane F: Prolonged molecular remission after autologous stem cell transplantation in relapsed acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2004; 89: 621-2.
70. Linker CA, Owzar K, Powell B, Hurd D, Damon LE, Archer LE and Larson RA: Auto-SCT for AML in second remission: CALGB Study 9620. *Bone Marrow Transplant* , 2009; 44: 353-359.
71. Kohno A, Morishita Y, Iida H, et al; Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. Hematopoietic stem cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second or third complete remission: a retrospective analysis in the Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group. *Int J Hematol*. 2008;87:210-6.
72. de Botton S, Fawaz A, Chevret S, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 2005;23: 120-6.
73. Lo-Coco F, Romano A, Mengarelli A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced acute promyelocytic leukemia: results in patients treated in second molecular remission or with molecularly persistent disease. *Leukemia* 2003; 17: 1930-3.
74. Sanz MA, Labopin M, Gorin NC, et al; Acute Leukemia Working Party (ALWP) of European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute promyelocytic leukemia in the ATRA era: a survey of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 461-9.

แนวทางการรักษาด้วยวิธีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดและการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดในผู้ป่วย
มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ (acute lymphoblastic leukemia; ALL) ในผู้ใหญ่
สรุปคำแนะนำ

- ผู้ป่วยผู้ใหญ่กลุ่ม Ph⁻ ALL ที่เป็น high-risk ใน CR1 และมี match sibling donor (MSD) ควรได้รับการรักษาด้วย allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) เป็น post-remission therapy (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม Ph⁻ ALL ที่เป็น high risk ใน CR1 ที่ไม่มี MSD ควรพิจารณาการรักษาด้วย allogeneic HSCT จาก 10/10 HLA match unrelated donor (MUD) เป็น post remission therapy (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ผู้ป่วยผู้ใหญ่กลุ่ม standard-risk Ph⁻ ALL ที่ได้รับการรักษาด้วย adult ALL regimen เมื่อเข้าสู่ CR1 และมี MSD ควรได้รับการรักษาด้วย allogeneic HSCT เป็น post-remission therapy (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ผู้ป่วย standard-risk Ph⁻ ALL ที่ได้รับการรักษาด้วย pediatric-inspired regimen และเข้าสู่ CR1 แต่ไม่ได้รับการติดตาม MRD อย่างถูกต้อง และมี MSD ควรได้รับการรักษาด้วย allogeneic HSCT เป็น post-remission therapy (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ผู้ป่วย standard-risk Ph⁻ ALL ที่ได้รับการรักษาด้วย pediatric-inspired regimen และตรวจพบ MRD positive ให้เปลี่ยนการรักษาเป็นแบบกลุ่ม high-risk ALL และพิจารณาทำ allogeneic HSCT ด้วย HLA matched donor (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ผู้ป่วย AYA standard-risk Ph⁻ ALL ที่ได้รับการรักษาด้วย pediatric-inspired regimen ร่วมกับตรวจไม่พบ MRD หลัง induction และ early consolidation การรักษาด้วย allogeneic HSCT ด้วย MSD เป็นทางเลือกของ post-remission therapy เฉพาะในผู้ป่วยที่คาดว่าจะมี transplant related mortality ต่ำเท่านั้น (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วยผู้ใหญ่กลุ่ม Ph⁺ ALL ใน CR1 และมี MSD หรือ MUD ควรได้รับ allogeneic HSCT เป็น post-remission therapy (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ผู้ป่วยผู้ใหญ่กลุ่ม Ph⁺ ALL ใน CR1 ภายหลังจากทำ allogeneic HSCT ควรได้รับการรักษาต่อด้วยยา TKIs เพื่อป้องกันการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- RIC allogeneic HSCT ใน adult ALL อาจเป็นทางเลือกที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50-55 ปี หรือมีโรคประจำตัวที่ไม่สามารถรับ MAC ได้ โดยใช้ HLA matched donor และเป็น adult ALL ใน CR1 โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่ม high risk Ph⁻ หรือ Ph⁺ ALL ส่วนบทบาทของ RIC ในผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ยังไม่แนะนำให้ใช้จนกว่าจะมีการศึกษาว่ามีประโยชน์ต่อไปในอนาคต (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ไม่แนะนำให้ได้รับการรักษาด้วย autologous HSCT เป็น post-remission therapy แทนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วย adult ALL (CR1) ที่ไม่มี MSD หรือไม่สามารถทำ allogeneic HSCT ได้ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)

- ผู้ป่วยผู้ใหญ่กลุ่ม Ph⁺ ALL ที่มี 1st complete molecular remission สามารถรักษาด้วยการทำ myeloablative autologous HSCT เป็น post-remission therapy และควรได้รับการรักษาต่อยาในกลุ่ม TKIs เพื่อป้องกันการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- การรักษาผู้ป่วย relapsed ALL คือการ induction ให้ผู้ป่วยเข้าสู่ CR อีกครั้ง และทำ allogeneic HSCT ด้วย HLA matched donor หรือ alternative donor จะทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสรอดชีวิตได้นานขึ้น (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- การรักษาผู้ป่วย relapsed/refractory ALL ในผู้ใหญ่ด้วย novel immunotherapy ยังต้องรอข้อมูลเพิ่มเติมในอนาคตรวมถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ และการเข้าถึงยาในประเทศไทย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ III)

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ (acute lymphoblastic leukemia; ALL) ในผู้ใหญ่ยังคงให้ผลการรักษาที่ไม่เป็นที่น่าพอใจ โดยเฉลี่ยผู้ป่วยจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 30-40 ทำให้มีการพัฒนาแนวทางการรักษา เช่น การพัฒนายาชนิดใหม่ การตรวจโครโมโซม การตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ การตรวจหา minimal/measurable residual disease (MRD) รวมถึงการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (Hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการปลูกถ่ายด้วยเซลล์จากผู้อื่นที่เข้ากันได้ allogeneic HSCT เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคด้วยการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง (conditioning) และหรือรังสีรักษา เป็น post-remission therapy ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนในด้านผลของ graft versus leukemia effect (GVL) แต่อย่างไรก็ตาม การเลือกการรักษาต้องคำนึงถึงการเพิ่มขึ้นของภาวะแทรกซ้อนหรือ treatment related mortality (TRM) ร่วมด้วย¹⁻⁶

ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย ALL แสดงดังตาราง หากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้อใดข้อหนึ่ง จัดเป็นกลุ่มเสี่ยงหรือ high risk ALL⁷

	Poor prognostic factors in adult ALL
ลักษณะทางคลินิก	อายุมากกว่า 30 ปี พบรอยโรคในระบบประสาทส่วนกลาง
จำนวนเม็ดเลือดขาวในขณะวินิจฉัย	มากกว่า 30,000/ μ L ใน B cell ALL มากกว่า 100,000 / μ L ใน T cell ALL
Immunophenotype	Early T-cell and Mature T-cell ALL Pro-B cell ALL
ความผิดปกติทางพันธุกรรม	Hypodiploidy (< 44 chromosome) Near triploidy (60–78 chromosomes) TP53 mutation t(4;11) or KMT2A::AF4 or other KMT2A gene translocation t(17;19): TCF3::HLF fusion t(9;22) or BCR::ABL1 translocation and BCR::ABL1 like iAMP21 t(8;14) or t(v;14q32)/IgH Complex karyotype (> 5 abnormalities)

	Alterations of <i>IKZF1</i> <i>ZNF384</i> rearranged <i>MEF2D</i> rearranged <i>MYC</i> rearranged
Response to induction	ไม่เข้าสู่ภาวะ complete remission (CR) ใน 4 สัปดาห์หลัง induction ตรวจพบ MRD $\geq 0.1\%$ หรือ 0.01% หลัง induction ตรวจพบ MRD $\geq 0.01\%$ /positive หลังหรือระหว่าง consolidation และก่อน/ หลัง allogeneic HSCT

■ แนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม high-risk Ph⁺ ALL ด้วยวิธี myeloablative allogeneic HSCT ใน CR1

จาก meta-analysis โดย Yanada และคณะ พบว่าอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย high-risk ALL ที่มี donor และได้ทำ allogeneic HSCT สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มี donor⁸ และมีข้อมูลจาก prospective randomized controlled trial (RCT) ขนาดใหญ่ คือ (MRC UKALLXII/ECOG E2993)⁹ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มี match sibling donor (MSD) และทำ allogeneic HSCT จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคลดลงเหลือร้อยละ 37 เปรียบเทียบกับร้อยละ 63 ในกลุ่มที่ไม่มี MSD ($p < 0.00005$) แต่ในขณะเดียวกันพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ non-relapse mortality (NRM) ที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 26 ทำให้อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีในกลุ่มที่มี donor เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติคือร้อยละ 41 เทียบกับร้อยละ 35, $p = 0.2$ ตามลำดับ ซึ่งข้อมูลนี้สอดคล้องกับ systematic review และ meta-analysis ของ Ram และคณะ¹⁰

เนื่องจากโอกาสที่ผู้ป่วยจะมี MSD มีน้อยกว่าร้อยละ 30 และในปัจจุบันมีการพัฒนาอย่างมากในด้านการตรวจ human leukocyte antigen (HLA) รวมทั้งมีความเข้าใจและมีการพัฒนามากขึ้นในการทำ HSCT ทำให้มีการใช้ match unrelated donor (MUD) มากขึ้น จากการศึกษาแบบ retrospective study ที่ได้มาจากการรวบรวมข้อมูลของ CIBMTR¹¹ พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 39 โดยที่มี TRM ที่ 5 ปีสูงถึงร้อยละ 42 ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่ม TRM คือ mismatch donor และการใช้ T-cell depleted graft นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่น¹²⁻¹⁴ ที่เปรียบเทียบผลของการทำ allogeneic HSCT ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ระหว่างการรักษาด้วย MSD และ MUD โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาเหล่านี้เป็นผู้ป่วย high-risk ALL จากผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 4-5 ปี ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง donor สองกลุ่ม คือประมาณร้อยละ 60 ส่วนผลของ NRM พบว่ามีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา ทำให้การศึกษาต่าง ๆ ของ high-risk Ph⁺ ALL ในภายหลังใช้การทำ allogeneic HSCT ด้วย HLA matched donor (รวม MSD และ MUD)¹⁵⁻¹⁶ ดังนั้นการใช้ MUD ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีบทบาทในการรักษาผู้ป่วย high risk Ph⁺ ALL ใน 1stCR ที่ไม่มี match related donor

ดังนั้นผู้ป่วยผู้ใหญ่กลุ่ม Ph⁺ ALL ที่เป็น high risk ใน CR1 และมี match related donor ควรได้รับการรักษาด้วย alloSCT เป็น post-remission therapy (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม Ph⁺ ALL ที่เป็น high risk ใน 1stCR ที่ไม่มี match related donor ควรพิจารณาการรักษาด้วย alloSCT จาก 10/10 HLA match unrelated donor (MUD) เป็น post remission therapy (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

■ แนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม standard-risk Ph⁺ ALL ด้วยวิธี myeloablative allogeneic HSCT ใน CR1

ในยุคก่อนการใช้ pediatric-inspired regimen และการติดตามภายหลังการรักษาด้วย MRD ได้มีการศึกษา prospective RCT ขนาดใหญ่ MRC UKALLXII/ ECOG E2993⁹ พบว่าผู้ป่วย standard-risk Ph⁺ ALL อายุ 15-55 ปี ที่มี MSD และทำ allogeneic HSCT ใน CR1 จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี อย่างมีนัยสำคัญเป็นร้อยละ 62 เทียบกับร้อยละ 52, $p = 0.02$ และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคลดลงเหลือร้อยละ 24 เทียบกับกลุ่มที่ไม่มี MSD ซึ่งได้รับยาเคมีบำบัดต่อหรือ

ทำ autologous HSCT ที่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำถึงร้อยละ 49, $p < 0.00005$ โดยผู้ป่วยที่ได้รับ allogeneic HSCT มีอัตราการเกิด NRM ที่ 1 ปีเท่ากับร้อยละ 17.6 รวมถึงผลของการศึกษานี้เป็นไปในทางเดียวกันกับการศึกษาของ HOVON group¹⁷ ที่พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีในกลุ่มที่มี donor เป็นร้อยละ 69 เทียบกับกลุ่มไม่มี donor ร้อยละ 49, $p = 0.05$

ปัจจุบันได้มีการใช้ pediatric-inspired regimen ในผู้ป่วยกลุ่ม adolescent and young adult (AYA) ร่วมกับการใช้ MRD เป็นเครื่องมือเลือกการรักษาที่เหมาะสม จากการศึกษาแบบ prospective ของ ALLRE08 PETHEMA trial¹⁸ ในผู้ป่วย AYA (15-30 ปี) ที่ได้รับ pediatric-inspired protocol พบว่ามีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 25 ที่พบยังตรวจพบ MRD positive ภายหลังการรักษาและต้องเปลี่ยนการรักษาเป็นแบบ high-risk ALL ด้วยการทำ allogeneic HSCT ในขณะที่ผู้ป่วยอีกร้อยละ 75 ที่ตรวจไม่พบ MRD ได้รับการรักษาต่อเนื่องด้วย pediatric-inspired regimen เดิม และพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราโรคกลับเป็นซ้ำที่ 5 ปีอยู่ที่ร้อยละ 35 และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีที่ร้อยละ 74 ทั้งนี้มีหลายการศึกษา¹⁹⁻²⁰ ที่เป็น retrospective study เปรียบเทียบผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ระหว่างการรักษาด้วย alloSCT และการรักษาด้วย pediatric-inspired regimen โดยไม่ทำ allogeneic HSCT พบว่าได้ผลในแต่ละการศึกษาไม่เป็นไปในทางเดียวกัน ทั้งนี้ในการศึกษาหลายการศึกษามีข้อจำกัดคือไม่มีข้อมูล MRD ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม และไม่ได้รับข้อมูลของสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในกลุ่ม allogeneic HSCT

ดังนั้นผู้ป่วยผู้ใหญ่กลุ่ม standard-risk Ph⁻ ALL ที่ได้รับการรักษาด้วย adult ALL regimen เมื่อเข้าสู่ CR1 และมี MSD ควรได้รับการรักษาด้วย allogeneic HSCT เป็น post-remission therapy (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) สำหรับผู้ป่วย standard-risk Ph⁻ ALL ที่ได้รับการรักษาด้วย pediatric-inspired regimen และเข้าสู่ CR1 แต่ไม่ได้รับการติดตาม MRD อย่างถูกต้อง และมี MSD ควรได้รับการรักษาด้วย allogeneic HSCT เป็น post-remission therapy (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) สำหรับผู้ป่วย standard-risk Ph⁻ ALL ที่ได้รับการรักษาด้วย pediatric-inspired regimen และตรวจพบ MRD positive ให้เปลี่ยนการรักษาเป็นแบบกลุ่ม high-risk ALL และพิจารณาทำ allogeneic HSCT ด้วย HLA matched donor (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) สำหรับผู้ป่วย AYA กลุ่ม standard-risk Ph⁻ ALL ที่ได้รับการรักษาด้วย pediatric-inspired regimen ร่วมกับตรวจไม่พบ MRD หลัง induction และ early consolidation การรักษาด้วย allogeneic HSCT ด้วย MSD เป็นทางเลือกของ post-remission therapy เฉพาะในผู้ป่วยที่คาดว่าจะมี transplant related mortality ต่ำเท่านั้น (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

■ แนวทางการรักษาผู้ป่วย Philadelphia positive (Ph⁺) ALL ด้วย myeloablative allogeneic HSCT ใน CR1

Ph⁺ ALL พบได้ประมาณร้อยละ 25 ของ adult ALL และนับเป็น ALL กลุ่มที่มีการดำเนินโรคที่รุนแรงและพยากรณ์โรคไม่ดี การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยประมาณ 8-9 เดือน ต่อมา มีการนำการรักษาด้วย myeloablative allogeneic HSCT มาใช้เป็น post-remission therapy ในผู้ป่วยที่ได้ CR1 โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50-55 ปี ทำให้อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีดีขึ้นประมาณร้อยละ 40 และพบว่าการใช้ MSD หรือ MUD ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้นไม่ต่างกัน^{8, 21-22} ภายหลังได้มีการนำเอายากลุ่ม tyrosine kinase inhibitors (TKIs) มาใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วย Ph⁺ ALL โดยข้อมูลส่วนใหญ่รักษาด้วย imatinib ร่วมกับยาเคมีบำบัดทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ complete remission (CR) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจากประมาณร้อยละ 50 เป็นร้อยละ 90 ส่งผลให้มีผู้ป่วยเข้าสู่การรักษาด้วย allogeneic HSCT มากขึ้น²³⁻²⁴ แต่อย่างไรก็ดีการให้ imatinib ร่วมกับยาเคมีบำบัด ยังไม่สามารถทดแทนประโยชน์ของ allogeneic HSCT ได้ จากการศึกษาของ UKALLXII /ECOG2993²⁵ พบว่าผู้ป่วยที่ได้ imatinib ร่วมกับยาเคมีบำบัดแล้วเข้าสู่

CR1 และทำ allogeneic HSCT จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปีเท่ากับร้อยละ 50 และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ imatinib แต่ไม่ได้ทำ allogeneic HSCT อยู่ที่ร้อยละ 19 รวมถึงมีข้อมูลจากการศึกษาอื่น ๆ ที่สนับสนุนเช่นเดียวกัน²⁶⁻²⁷

ดังนั้นผู้ป่วยผู้ใหญ่กลุ่ม Ph⁺ ALL ใน CR1 และมี MSD หรือ MUD ควรได้รับ allogeneic HSCT เป็น post-remission therapy (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

ปัจจุบันมีข้อมูล retrospective study^{5, 28} และ systematic review²⁹ สนับสนุนประโยชน์ของการใช้ยาในกลุ่ม TKIs ภายหลังการทำ allogeneic HSCT เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยผู้ใหญ่กลุ่ม Ph⁺ ALL ใน CR1 และพบว่าเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ดังนั้นผู้ป่วยผู้ใหญ่กลุ่ม Ph⁺ ALL ใน CR1 ภายหลังการทำ allogeneic HSCT ควรได้รับการรักษาต่อด้วยยา TKIs เพื่อป้องกันการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

■ แนวทางการรักษาด้วย reduced intensity conditioning (RIC) allogeneic HSCT ในผู้ป่วย adult ALL

การทำ RIC allogeneic HSCT เป็นการพัฒนาการปลูกถ่ายไขกระดูกเพื่อลด treatment related mortality (TRM) และใช้ graft-versus-leukemia effect (GVL) ในการควบคุมการกลับเป็นซ้ำของโรค โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 50-55 ปี) หรือมีโรคประจำตัวที่ไม่สามารถรับ myeloablative conditioning (MAC) allogeneic HSCT ได้ เพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถเข้าถึงการทำ allogeneic HSCT ในบางโรคที่อาจยังมีประโยชน์จากการทำ allogeneic HSCT อยู่ ในเกือบทุกการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง RIC และ MAC พบว่าการใช้ RIC จะลด non-relapsed mortality (NRM) และ TRM โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงแรกแต่จะเพิ่มอัตราการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ ส่งผลถึงข้อมูลของอัตราการรอดชีวิตที่แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา ปัจจุบันการใช้ RIC มีข้อมูลที่ใช้กันแพร่หลายใน acute myeloid leukemia (AML) แต่สำหรับ adult ALL ยังมีข้อมูลจำกัด³⁰

มีการรวบรวมข้อมูล retrospective study ในกลุ่ม EBMT registry group³¹ เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย 127 คนที่ทำ RIC และผู้ป่วย 449 คนที่ทำ MAC โดยใช้ MSD ใน CR1 (ร้อยละ 85) และ CR2 (ร้อยละ 15) พบว่าอัตราการเกิด NRM ที่ 2 ปีในกลุ่ม RIC ลดลงอย่างมีนัยสำคัญคือกลุ่ม RIC เป็นร้อยละ 21 เทียบกับกลุ่ม MAC เป็นร้อยละ 29 (p=0.03) แต่อัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 2 ปีในกลุ่ม RIC เป็นร้อยละ 47 มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่ม MAC ร้อยละ 31 (p<0.001) โดยไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี คือ ร้อยละ 48 และร้อยละ 45 ตามลำดับ จากการศึกษาของ Cho และคณะ³² ซึ่งเป็น prospective phase II study ได้ศึกษาถึงผลการรักษาด้วย RIC allogeneic HSCT ในผู้ป่วย 37 คนที่เป็น high risk ALL ใน CR1 (ร้อยละ 81) และ CR2 โดยมีผู้ป่วย Ph⁺ ALL เข้าร่วมร้อยละ 43 พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 64.1 อัตราการเกิด NRM คิดเป็นร้อยละ 17.7 และอัตราการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำร้อยละ 19.7 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบ retrospective จาก CIBMTR³³ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบ RIC และ MAC ในผู้ป่วย Ph⁺ ALL พบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติของอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี คิดเป็นร้อยละ 39 ในกลุ่ม RIC และ ร้อยละ 35 ในกลุ่ม MAC โดยกลุ่มที่ได้ผลดีที่สุดคือกลุ่มที่ได้รับ TKIs และมี MRD negative ก่อนทำ RIC allogeneic HSCT

ดังนั้น RIC allogeneic HSCT ใน adult ALL อาจเป็นทางเลือกที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50-55 ปี หรือมีโรคประจำตัวที่ไม่สามารถรับ MAC ได้ โดยใช้ HLA matched donor และเป็น adult ALL ใน CR1 โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่ม high risk Ph⁻ หรือ Ph⁺ ALL ส่วนบทบาทของ RIC ในผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ยังไม่แนะนำให้ใช้จนกว่าจะมีการศึกษาว่ามีประโยชน์ต่อไปในอนาคต (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

■ แนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม adult Ph⁻ ALL ด้วย autologous HSCT

จากการศึกษา MRC UKALLXII/ECOG E2993⁹ ที่นำผู้ป่วย ALL ใน CR1 ที่ไม่มี donor มาสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ทำ autologous HSCT และกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดต่อเพียงอย่างเดียว พบว่ากลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดต่อมีอัตรา

การรอดชีวิตที่ 5 ปีเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ทำ autologous HSCT คือร้อยละ 46 เทียบกับร้อยละ 37 $p=0.03$ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยในกลุ่ม standard-risk ALL รวมถึงมีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่มีโรคที่ 5 ปีเพิ่มขึ้นไปในทางเดียวกันคือกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดร้อยละ 41 เทียบกับกลุ่ม autologous HSCT ร้อยละ 32 $p=0.02$ โดยมีอัตราการเกิด NRM ที่ 5 ปีไม่แตกต่างกัน

จึงไม่แนะนำให้รับการรักษาด้วย autologous HSCT เป็น post-remission therapy แทนการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วย adult ALL (CR1) ที่ไม่มี MSD หรือไม่สามารถทำ allogeneic HSCT ได้ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)

■ **แนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม adult Ph⁺ ALL ด้วย autologous HSCT**

มีการศึกษาผู้ป่วย Ph⁺ ALL ที่ได้ 1st complete molecular remission แบบย้อนหลังเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย myeloablative autologous HSCT กับการรักษาด้วย myeloablative allogeneic HSCT พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่มในการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำและการรอดชีวิต โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ autologous HSCT ร้อยละ 95 ได้รับ TKI หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด³⁴

ดังนั้นผู้ป่วยผู้ใหญ่กลุ่ม Ph⁺ ALL ที่มี 1st complete molecular remission สามารถรักษาด้วยการทำ myeloablative autologous HSCT เป็น post-remission therapy และควรได้รับการรักษาต่อด้วยยากกลุ่ม TKIs เพื่อป้องกันการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

■ **แนวทางการรักษาผู้ป่วย ALL ในผู้ใหญ่ที่มีโรคกลับเป็นซ้ำ (relapsed ALL) ด้วย allogeneic HSCT**

โรค ALL ในผู้ใหญ่เป็นโรคที่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูง และผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำจะมีอัตราการรอดชีวิตต่ำ โดยเฉลี่ยที่ 1 ปี คิดเป็นร้อยละ 22 และที่ 5 ปี คิดเป็นร้อยละ 7 เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเสียชีวิตก่อนเริ่มการรักษาหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษา ทำให้ไม่สามารถเข้าสู่ระยะโรคสงบได้อีก ดังนั้นการให้การรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ต้นเพื่อป้องกันการกลับเป็นโรคซ้ำจึงเป็นวิธีที่ดีที่สุด ซึ่งแนวทางการรักษาผู้ป่วย relapsed ALL ในปัจจุบัน คือการ re-induction หรือ salvage ให้ผู้ป่วยเข้าสู่ CR อีกครั้ง และรักษาต่อด้วย allogeneic HSCT ด้วย MSD หรือ MUD โดยวิธีดังกล่าวจะทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสรอดชีวิตได้นานที่สุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่อายุน้อยและมีระยะโรคสงบก่อนกลับเป็นซ้ำนานกว่า 2 ปี³⁵

ดังนั้นแนวทางการรักษาผู้ป่วย relapsed ALL คือการ induction ให้ผู้ป่วยเข้าสู่ CR อีกครั้ง และทำ allogeneic HSCT ด้วย HLA matched donor หรือ alternative donor จะทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสรอดชีวิตได้นานมากขึ้น (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

■ **แนวทางการรักษาผู้ป่วย relapsed/refractory ALL (R/R ALL) ด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy)³⁶**

Blinatumomab* เป็น monoclonal antibody ที่จำเพาะต่อ CD3 และ CD19 หรือเรียกว่า bispecific T-cell engager (BiTE) ออกฤทธิ์เชื่อม CD19⁺ B-cell (tumor/target cell) เข้ากับ CD3⁺ T cell ทำให้เซลล์ทั้งสองชนิดมาใกล้กันเกิดการกระตุ้น T-cell ให้ออกฤทธิ์ cytotoxic ทำลาย CD19⁺ B-cell จากการศึกษา prospective multicenter RCT (phase III)³⁷ พบว่าผู้ป่วย R/R B-ALL ที่ได้รับการรักษาด้วย blinatumomab จะเข้าสู่ภาวะโรคสงบ (CR) ร้อยละ 44 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเข้าสู่ภาวะโรคสงบร้อยละ 25 และพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ blinatumomab มีอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 7.7 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มยาเคมีบำบัดที่ 4 เดือน ผลการรักษาให้ผลดีในผู้ป่วยที่ได้รับ blinatumomab รักษาเป็น salvage สูตรแรกหรือในผู้ป่วยที่มีจำนวน blast สูง

*ยายังไม่ได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือยาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแต่ไม่รวมข้อบ่งชี้

มากกว่าร้อยละ 50 ปัจจุบัน blinatumomab ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย R/R B-ALL ทั้งนี้ผลข้างเคียงที่สำคัญของยา blinatumomab ที่แตกต่างกับยาเคมีบำบัด คือภาวะ cytokine release syndrome (CRS) และ neurotoxicity

Inotuzumab ozogamicin* เป็น monoclonal antibody ที่จำเพาะต่อ CD22 ที่เชื่อมติดกับยาเคมีบำบัด calicheamicin ออกฤทธิ์กำจัด CD22⁺ B-cell โดย antibody จับกับแอนติเจนที่ผิวเซลล์และนำยาเคมีบำบัดเข้าสู่เซลล์ จากการศึกษา prospective multicenter RCT (phase III)³⁸ พบว่าผู้ป่วย R/R B-ALL ที่ได้รับการรักษาด้วย inotuzumab ozogamicin มีอัตราเข้าสู่ภาวะโรคสงบร้อยละ 81 เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดร้อยละ 33 รวมถึงมีอัตรา MRD negative ในผู้ป่วยที่ได้รับ inotuzumab สูงกว่าเปรียบเทียบกับเคมีบำบัดคิดเป็นร้อยละ 78 และ 28 ตามลำดับ และมีอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 7.7 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มยาเคมีบำบัดที่ 6.7 เดือน ทั้งนี้ผลข้างเคียงที่สำคัญของยา คือ veno-occlusive disease (VOD) เพื่อลด VOD จึงแนะนำให้ inotuzumab เพียง 2 รอบก่อนปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด และลดการให้ยากลุ่ม alkylators 2 ตัว ในสูตร conditioning และควรติดตามอาการ VOD อย่างใกล้ชิดหลังการรักษา ทั้งนี้ขณะนี้ยังไม่มียาในประเทศไทย

CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-T cell* เป็นการรักษาด้วยเซลล์ภูมิคุ้มกันบำบัดชนิด T-cell ที่มีการตัดต่อพันธุกรรมให้มีการแสดงออกของ receptor ที่เฉพาะเจาะจงกับแอนติเจน CD19 บนผิว B-cell และสามารถส่งสัญญาณกระตุ้นกระบวนการภายใน T-cell เพื่อกำจัด CD19⁺ B-cell และคงอยู่ในตัวผู้ป่วยได้นาน จากการศึกษาพบว่าการรักษาผู้ป่วย R/R B-ALL ด้วย CD19 CAR-T cell มีอัตราเข้าสู่ภาวะโรคสงบสูงถึงร้อยละ 90 อย่างไรก็ตามหลังติดตามผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำประมาณร้อยละ 50 และมีการกลับเป็นซ้ำแบบ CD19 negative ราวหนึ่งในสามของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วนคำแนะนำเรื่องการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบ allogeneic HSCT หลังการรักษาด้วย CD19 CAR-T cell ยังมีหลักฐานไม่ชัดเจนเนื่องจากไม่มี randomized controlled trial ผลแทรกซ้อนที่สำคัญของการรักษาด้วย CD19 CAR-T cell ได้แก่ ภาวะ CRS และ immune-cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS) ซึ่งมีอัตราการเกิดแตกต่างกันตามโครงสร้างของ CD19 CAR-T cell ปัจจุบันมี CD19 CAR-T cell 3 ชนิดที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาสหรัฐอเมริกาในการรักษาโรค R/R B-ALL ได้แก่ Tisagenlecleucel³⁹⁻⁴⁰ ในผู้ป่วยเด็กจนถึงอายุ 25 ปี Brexucabtagene autoleucel⁴¹ ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ อายุ 18 ปีขึ้นไป และล่าสุด Obecabtagene autoleucel* ในผู้ป่วยผู้ใหญ่⁴² โดยการศึกษาที่สนับสนุนเป็น phase I, phase II และ real-world data ทั้งนี้ยังไม่มีทั้ง 3 ชนิดในประเทศไทย ขณะนี้มีเพียงการศึกษาวิจัยของ CD19 CAR-T cell ที่ผลิตในประเทศไทยซึ่งยังต้องรอผลการศึกษาที่ชัดเจนและการรับรองโดยคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยในอนาคต

ดังนั้นแนวทางการรักษาผู้ป่วย relapsed/refractory ALL ในผู้ใหญ่ด้วย novel immunotherapy ยังต้องรอข้อมูลเพิ่มเติมในอนาคตรวมถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ และการเข้าถึงยาในประเทศไทย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ III)

■ ข้อจำกัดของแนวทางการรักษา adult ALL ด้วย HSCT ในบทนี้

1. แนวทางการรักษา adult ALL ในที่นี้ไม่ครอบคลุมถึง ALL-L3 (Burkitt leukemia) และ lymphoblastic lymphoma ที่จำนวน blast ในไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 25 เมื่อแรกวินิจฉัย
2. เกณฑ์การแบ่งผู้ป่วยเป็น high risk adult Ph⁻ ALL อ้างอิงตามเกณฑ์ที่ใช้ในงานวิจัยส่วนใหญ่ที่แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม high risk เพื่อเข้ารับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด
3. ถึงแม้ว่าผู้ป่วยที่มี MRD positive ก่อนทำ allogeneic HSCT พบว่ามีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่ากลุ่มที่มี MRD negative ก่อนทำ allogeneic HSCT แต่การรักษาเพื่อกำจัด residual disease และทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะ

MRD negative ก่อนการทำ allogeneic HSCT ยังมีจำกัดโดยเฉพาะในประเทศไทย จึงยังต้องรอข้อมูลต่อไป
ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Goldstone AH, Rowe JM. Transplantation in adult ALL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009; 2009:593–601.
2. Litzow MR. Evolving paradigms in the therapy of Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adults. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009; 2009:362–70.
3. Rowe JM. Optimal management of adults with ALL. Br J Haematol. 2008;144(4):468–83.
4. Lazarus HM, Advani AS. When, how, and what cell source for hematopoietic cell transplantation in first complete remission adult acute lymphoblastic leukemia? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 2012: 382-8.
5. DeFilipp Z, Advani AS, Bachanova V, et al. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: updated 2019 evidence-based review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:2113-23.
6. Giebel S, Marks DI, Boissel N, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2019;54:798-809.
7. Gokbuget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood. 2024;143:1891-902.
8. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2006;106:2657-62.
9. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). Blood. 2008;111:1827-33.
10. Ram R, Gvili AG, Vidal L, et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. Cancer. 2010;116:3447-57.
11. Marks DI, Pérez WS, He W, et al. Unrelated donor transplants in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. Blood. 2008;112:426-34.
12. Nishiwaki S, Inamoto Y, Sakamaki H, et al. Allogeneic stem cell transplantation for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphocytic leukemia: comparable survival rates but different risk factors between related and unrelated transplantation in first complete remission. Blood. 2010;116:4368-75.
13. Dahlke J, Kröger N, Zabelina T, et al. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006;37:155-163.

14. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol.* 2004;22:2816-25.
15. Dhédin N, Huynh A, Maury S, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015;125: 2486-96
16. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1595-604.
17. Cornelissen JJ, Holt BVD, Verhoef GEG, et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood.* 2009;113:1375-81.
18. Ribera JM, Morgades M, Montesinos P, et al. A pediatric regimen for adolescents and young adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: Results of the ALLRE08 PETHEMA trial. *Cancer Med.* 2020;9:2317-29.
19. Wieduwilt MJ, Stock W, Advani A, et al. Superior survival with pediatric-style chemotherapy compared to myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in older adolescents and young adults with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: analysis from CALGB 10403 and the CIBMTR. *Leukemia.* 2021;35:2076-85.
20. Aladag E, Aktimur SH, Aydın Ö, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation improves disease-free survival compared to pediatric-inspired Berlin-Frankfurt-Münster chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21:147-53.
21. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood.* 2009;113:4489-96.
22. Fielding AK. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011; 2011: 231-7.
23. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of Imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan adult leukemia study group. *J Clin Oncol.* 2006;24 460-6.
24. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015;125:3711-9.
25. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014;123:843-50.

26. Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, et al. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2011;25:41-47.
27. Pfeifer H, Goekbuget N, Völz C, et al. Long-term outcome of 335 adult patients receiving different schedules of Imatinib and chemotherapy as front-line treatment for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL). *Blood*. 2010;116:173.
28. Brissot E, Labopin M, Beckers MM, et al. Tyrosine kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100:392-9.
29. Warraich Z, Tenneti P, Thai T, et al. Relapse prevention with tyrosine kinase inhibitors after allogeneic transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblast leukemia: A systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:e55-e64.
30. Mohty M, Labopin M, Tabrizi R, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2008; 93:303-6.
31. Mohty M, Labopin M, Volin L, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2010;116:4439-43.
32. Cho BS, Lee S, Kim YJ, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation is a potential therapeutic approach for adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia in remission: results of a prospective phase 2 study. *Leukemia*. 2009;23:1763-70.
33. Bachanova V, Marks DI, Zhand M-J, et al. Ph⁺ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation: impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease. *Leukemia*. 2014;28:658-65.
34. Giebel S, Labopin M, Potter M, et al. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Eur J Cancer*. 2018;96:73-81.
35. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109:944-50.
36. Gokbuget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. Management of ALL on adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024;143:1903-30.
37. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:836-47.
38. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:740-53.

39. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:439-48.
40. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4:5414-24.
41. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood*. 2021;138:11-22.
42. Roddie C, Sandhu KS, Tholouli E, et al. Obecabtagene Autoleucel in Adults with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2024;391:2219-30.

การป้องกันและดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน

Prevention and management of acute leukemia complications

สรุปคำแนะนำ

- การรักษาภาวะเลือดจางด้วยการให้เลือดเมื่อระดับ hemoglobin ต่ำกว่า 7 กรัม/เดซิลิตร ทั้งนี้ขึ้นกับภาวะของผู้ป่วยและโรคประจำตัวของผู้ป่วยด้วย (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- การให้เลือดแดงแนะนำให้ใช้เป็น leukocyte poor packed red cell แต่กรณีไม่มีข้อจำกัดในการให้ ส่วนประกอบของเลือด leukocyte depleted packed red cell ถือว่าเป็นการรักษาที่ดีที่สุด (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- การรักษาภาวะ febrile neutropenia แนะนำให้ทำการเก็บส่งตรวจที่เหมาะสม และเริ่มยาต้านจุลชีพชนิดครอบคลุมโดยเร็ว ภายใน 1 ชั่วโมง (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- พิจารณาเริ่มการรักษา febrile neutropenia ด้วยยาต้านจุลชีพชนิดเดียวเป็นอันดับแรก โดยแนะนำยาในกลุ่ม anti-pseudomonal beta-lactam เช่น cefepime, meropenem, imipenem-cilastatin หรือ piperacillin-tazobactam ตามความรุนแรงของการติดเชื้อและอุบัติการณ์ของเชื้อดื้อยาในสถาบัน สำหรับยา ceftazidime ยังมีประโยชน์สำหรับกรณีที่ในสถาบันนั้น ๆ มีอุบัติการณ์เชื้อ Pseudomonas ที่ดื้อยาไม่สูง (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- การให้ยาปฏิชีวนะอื่น เช่น aminoglycoside, vancomycin หรือ fluoroquinolone สามารถพิจารณาให้เพิ่มได้ ตามอวัยวะที่เกิดการติดเชื้อและอุบัติการณ์ของเชื้อดื้อยา (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ระยะเวลาที่ให้ยาปฏิชีวนะควรให้จนกว่าอาการไข้หายเป็นปกติ รวมทั้งระดับ ANC มากกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ควรพิจารณาตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาหลักฐานการติดเชื้อราและให้ยาต้านเชื้อราในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวต่ำนานเกิน 7 วันและยังมีไข้อยู่ทั้งที่ได้รับยาปฏิชีวนะไปแล้วอย่างน้อย 4-7 วัน (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- แนะนำให้ยาต้านเชื้อราจนระดับ ANC มากกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร หรือกรณีพบตำแหน่งการติดเชื้อชัดเจน และการเพาะเชื้อจากเลือด หรือเนื้อเยื่อ ส่งตรวจ สารคัดหลั่งเป็นบวก ให้รักษาจนครบตามระยะเวลาที่ควรใช้สำหรับเชื้อแต่ละชนิด กรณีไม่พบตำแหน่งการติดเชื้อและผลการเพาะเชื้อเป็นลบ พิจารณาหยุดยาเมื่อมีหลักฐานว่าไขกระดูกกลับมาทำงานปกติ หรือถ้าผู้ป่วยยังคง neutropenia พิจารณาหยุดยาเมื่ออาการและอาการแสดงของการติดเชื้อหายไป (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ III)
- แนะนำให้ใช้ยาป้องกันการติดเชื้อราในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อราลุกลาม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร induction, กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่เข้าสู่กระบวนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่มีภาวะ graft versus host disease (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- แนะนำให้ใช้ยาป้องกัน CMV reactivation ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่รักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีสถานะ CMV seropositive ในผู้ให้หรือผู้รับ แนะนำให้ letermovir โดยเริ่มภายในวันที่ 28 ของการปลูกถ่ายต่อเนื่องไปจนถึงวันที่ 100 ของการปลูกถ่ายเซลล์ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) และในกรณีใช้ T-cell depleted graft หรือมีภาวะ graft-versus-host disease แนะนำให้ letermovir ไปจนถึงวันที่ 200 ของการปลูกถ่ายเซลล์ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- การให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันเลือดออกในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน พิจารณารายกรณีดังนี้ กรณีไม่มีไข้ ให้เมื่อเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10,000/ไมโครลิตร กรณีมีไข้หรือมีอาการติดเชื้อ ให้เมื่อเกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000/ไมโครลิตร แต่กรณีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute promyelocytic leukemia (M3) มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิด disseminated intravascular coagulation (DIC) ให้เมื่อเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/ไมโครลิตร และหากระดับ fibrinogen level ต่ำกว่า 150 มก./ดล. พิจารณาให้ cryoprecipitate ในขนาด 1 ยูนิตต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย 10 กิโลกรัม และ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ III)
- พิจารณาให้ G-CSF ในช่วง induction chemotherapy ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) แต่มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ไม่แนะนำให้ใช้ในช่วง induction chemotherapy (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) ยกเว้นมีอาการติดเชื้ออาจพิจารณาให้ได้ (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ III) และแนะนำให้ใช้ G-CSF ในช่วง consolidation chemotherapy สำหรับทั้ง มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- ในภาวะ leukostasis แนะนำให้เริ่ม induction chemotherapy โดยเร็ว (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II) โดยอาจพิจารณาให้ hydroxyurea 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ป่วย AML และให้ steroid ในผู้ป่วย ALL (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II) การทำ leukapheresis สามารถพิจารณาใน symptomatic leukostasis หากมีความพร้อม (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ III) ยกเว้นในกรณี APL ไม่แนะนำให้ทำ
- แนะนำให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำในปริมาณเพียงพอเพื่อป้องกันและรักษา tumor lysis syndrome ในปริมาณ 2,000-3,000 มล./ตร.ม./วัน โดยให้ได้เป้าหมายที่ปริมาณปัสสาวะอย่างน้อย 2 มล./กก./ชั่วโมง (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)
- แนะนำให้ยาลดการสร้างกรดยูริกเพื่อช่วยให้การทำงานของไตดีขึ้น ส่วนกรดยูริกที่เกิดขึ้นแล้วใช้เวลาประมาณ 2 วันจึงลดลงจากการขับออกทางไต พิจารณาให้ allopurinol (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) หรือ febuxostat (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)
- ผู้ป่วยควรได้รับ การติดตามและเฝ้าระวังภาวะ TLS โดยติดตามปริมาณปัสสาวะต่อชั่วโมงร่วมกับตรวจระดับ electrolyte, creatinine และ uric acid ทุก 4-6 ชั่วโมงหลังเริ่มการรักษา หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงอาจพิจารณาปรับไว้รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต และควรมีการมอนิเตอร์คลื่นไฟฟ้าหัวใจร่วมด้วย (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II)

การป้องกันและดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน

ในหัวข้อนี้จะแนะนำแนวทางการป้องกันและดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน ทั้งที่เกิดจากตัวโรคและที่เกิดจากการรักษาโรค เพื่อให้แพทย์ผู้ดูแลตระหนักถึงภาวะดังกล่าวและให้การรักษาได้อย่างถูกต้อง เหมาะสม และทันที่

▪ การรักษาภาวะเลือดจาง (anemia)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน มักมาพบแพทย์ด้วยอาการของภาวะเลือดจางที่เป็นแบบ normochromic normocytic ซึ่งระดับความรุนแรงจะแตกต่างกันไปตามระยะเวลาที่เกิดอาการ และโรคร่วมของผู้ป่วย เช่น โรคหัวใจ โรคความดันโลหิตสูง เบาหวาน ภาวะเลือดจางจะแย่ลงเมื่อผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด การรักษาเบื้องต้นที่เป็นหลัก

สำคัญ คือ การให้เลือด (blood transfusion) ส่วนการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดแดง หรือ erythropoiesis stimulating agents ในระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด (induction chemotherapy) ไม่มีหลักฐานทางการแพทย์สนับสนุนว่าได้ประโยชน์

ระดับ hemoglobin ที่จะใช้ตัดสินใจการให้เลือดในผู้ป่วย ไม่มีการกำหนดระดับที่ชัดเจน ทั้งนี้ขึ้นกับอาการของผู้ป่วยและโรคร่วมของผู้ป่วย โดยทั่วไปหลายสถาบันแนะนำให้เลือดในผู้ป่วยที่ระดับ hemoglobin ต่ำกว่า 7 กรัม/เดซิลิตร โดยไม่คำนึงว่าผู้ป่วยจะมีอาการเหนื่อยจากซีดหรือไม่ สำหรับบางกรณีการให้เลือดอาจทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนเพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะในกรณีสงสัยหรือมีอาการที่เกี่ยวข้องกับ hyperleukocytosis หรือ leukostasis (ดูหัวข้อ hyperleukocytosis/leukostasis) เนื่องจากการให้เลือดโดยเฉพาะ packed red cells จะเป็นการเพิ่มความหนืด (viscosity) จะยิ่งทำให้อาการ hyperleukocytosis/leukostasis เกิดเร็วขึ้นหรืออาการแย่ลง ดังนั้นถ้าเป็นไปได้หากสงสัยกรณีดังกล่าว ควรรอให้ระดับของเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนลดลงก่อน จึงค่อยให้เลือด ในแง่การเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ของเลือดต้องคำนึงถึงว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาต่อด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด หรือผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง แนะนำให้ใช้เป็น leukocyte depleted blood components เนื่องจากช่วยลดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน alloimmunization และการทำให้เกิดการติดเชื้อ CMV กลับเป็นใหม่ (reactivation) โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่จะได้รับการรักษาต่อด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด¹ แต่หากมีข้อจำกัดทางด้านธนาคารเลือด การเลือกใช้ leukocyte poor blood components ถือว่าเป็นผลิตภัณฑ์ที่เหมาะสมอีกทางเลือกหนึ่ง

แนะนำให้การรักษาภาวะเลือดจางด้วยการให้เลือดเมื่อระดับ hemoglobin ต่ำกว่า 7 กรัม/เดซิลิตร ทั้งนี้ขึ้นกับภาวะของผู้ป่วยและโรคประจำตัวของผู้ป่วยด้วย² (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) ส่วนการเลือกใช้ส่วนประกอบของเลือดที่แนะนำให้ใช้เป็น leukocyte poor packed red cell แต่กรณีไม่มีข้อจำกัดในการให้ส่วนประกอบของเลือด leukocyte depleted packed red cell ถือว่าเป็นการรักษาที่ดีที่สุด (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

▪ การรักษาโรคติดเชื้อ (infection) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วย acute leukemia ทั้งจากตัวโรคและหลังจากรับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ทั้งเชื้อแบคทีเรีย เชื้อราและเชื้อไวรัส ดังนั้นการให้การป้องกันและรักษาการติดเชื้อจึงมีความสำคัญ แนวทางการรักษาใช้ตามคำแนะนำของ the infectious diseases society of America (IDSA) ในปี ค.ศ. 2010³ โดยพิจารณาพร้อมกับความชุกของเชื้อและความไวต่อยาปฏิชีวนะของแต่ละสถาบัน (institutional annual report of antibiotic sensitivity)

ภาวะ febrile neutropenia เป็นภาวะซึ่งผู้ป่วยมีไข้ คือ อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38.3°C 1 ครั้งหรือมากกว่า 38°C เป็นเวลาต่อเนื่องนานกว่า 1 ชั่วโมง ร่วมกับมีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) กล่าวคือ absolute neutrophil count (ANC) น้อยกว่า 1500 เซลล์/ไมโครลิตร ส่วนภาวะ severe neutropenia นิยามว่ามี ANC น้อยกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตรหรือคาดว่าจะลดลงต่ำกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตรภายใน 48 ชั่วโมง

การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง จะช่วยในการตัดสินใจการรักษาผู้ป่วยเบื้องต้น การรับไว้รักษาในโรงพยาบาล การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะได้ถูกต้องเหมาะสมและทันเวลา ซึ่งแนวทางเวชปฏิบัติส่วนใหญ่แบ่งเป็นความเสี่ยงต่ำและความเสี่ยงสูงโดยประเมินจากระยะเวลาที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและโรคร่วมของผู้ป่วยเป็นสำคัญ แต่ผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันส่วนใหญ่จัดเป็นกลุ่มความเสี่ยงสูง จำเป็นต้องได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ในกรณีที่สงสัยว่ามีภาวะติดเชื้อร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ

ระยะเวลาของการเริ่มให้ยาปฏิชีวนะ เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญต่อผลลัพธ์ในการรักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะ febrile neutropenia ทุกรายควรได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่มี broad spectrum โดยเร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้หลังจาก

เก็บส่งตรวจเพื่อเพาะเชื้อ มีข้อมูลจากการศึกษาวิจัยสนับสนุนว่าการเริ่มต้นให้ยาปฏิชีวนะภายใน 1 ชั่วโมง สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้⁴⁻⁶

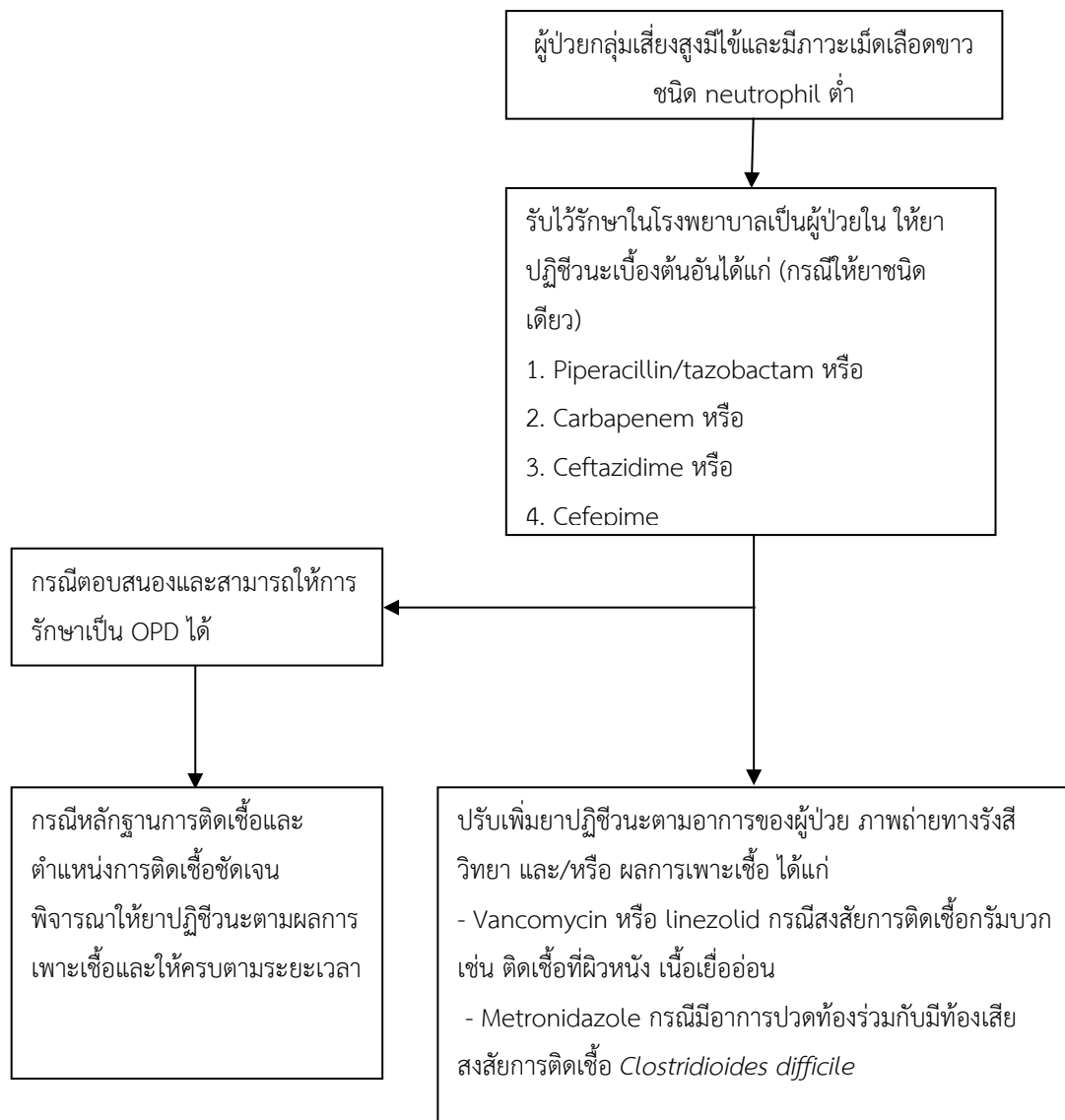
1. การเลือกให้ยาปฏิชีวนะ

แม้ว่าจากรายงานการศึกษาจากต่างประเทศจะระบุว่าเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่จะเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก แต่การให้ยาที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบยังมีความจำเป็นอยู่ เนื่องจากการติดเชื้อที่รุนแรงและสามารถก่อให้เกิดการติดเชื้อในตำแหน่งอื่นนอกกระแสเลือดได้ รวมทั้งปัจจุบันพบอุบัติการณ์การติดเชื้อหลายชนิด (multi-organism infection) มากขึ้น ด้วย ข้อมูลการติดเชื้อในผู้ป่วย febrile neutropenia ในประเทศไทยจากหลายการศึกษา⁷⁻¹⁰ พบว่าการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบยังเป็นเหตุก่อโรคหลักที่สำคัญ แต่กับพบอุบัติการณ์การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกเพิ่มขึ้น ทั้งนี้การพิจารณาเลือกให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม ต้องประเมินร่วมกับความชุกของเชื้อในแต่ละโรงพยาบาลตาม antibiogram ณ เวลานั้นด้วย

การติดเชื้อกลุ่มจำเพาะอื่น ได้แก่ การติดเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม anaerobe มักเป็นส่วนหนึ่งของการติดเชื้อแบบหลายชนิด ซึ่งการส่วนใหญ่ยาปฏิชีวนะในการรักษาครั้งแรก (empirical antibiotics) มักครอบคลุมเชื้อกลุ่มนี้อยู่แล้ว แต่เมื่อระยะเวลา neutropenia นานมากขึ้น ความเสี่ยงในการติดเชื้อจะเพิ่มสูงขึ้น ได้แก่ candidiasis และ aspergillosis จึงจำเป็นต้องพิจารณาร่วมด้วยในการเลือกยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม นอกจากนี้ปัจจุบันพบการติดเชื้อดื้อยา (extended spectrum beta-lactamase, ESBL) หรือ multi-drug resistant organism เพิ่มขึ้น ดังนั้นการเริ่มให้ยาปฏิชีวนะในอันดับแรกต้องพิจารณาตามอุบัติการณ์เชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลนั้นเป็นหลัก ร่วมกับปัจจัยอื่น อาทิ ระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ประวัติการติดเชื้อหรือ colonization และประวัติยาปฏิชีวนะที่ได้รับในอดีต รวมทั้งลักษณะการออกฤทธิ์ของยาเป็น bactericidal หรือแบบ bacteriostatic ยาปฏิชีวนะบางกลุ่ม เช่น beta-lactams มีการออกฤทธิ์แบบ time-dependent killing ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่มนี้จึงต้องให้ขนาดของยาและระยะเวลาที่จะทำให้อยู่ในระดับความเข้มข้นที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้ในขณะที่ยาในกลุ่มอื่นเช่น aminoglycosides และ fluoroquinolones ออกฤทธิ์แบบ concentration-dependent ตามข้อเสนอแนะจาก IDSA guideline สำหรับผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูง (ดังแผนภูมิที่ 1) พิจารณาเริ่มด้วยยาด้านจุลชีพชนิดเดี่ยวเป็นอันดับแรก โดยแนะนำยาในกลุ่ม anti-pseudomonal beta-lactam เช่น cefepime, meropenem, imipenem-cilastatin หรือ piperacillin-tazobactam ตามความรุนแรงของการติดเชื้อและอุบัติการณ์ของเชื้อดื้อยาในสถาบัน สำหรับยา ceftazidime ยังมีประโยชน์สำหรับกรณีที่เป็นสถาบันนั้น ๆ มีอุบัติการณ์เชื้อ *Pseudomonas* ที่ดื้อยาไม่สูง (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)

ขนาดของยาที่แนะนำให้ใช้กรณีการทำงานของไตเป็นปกติเป็นดังนี้

- Cefepime 2 g IV ทุก 8 ชั่วโมง
- Meropenem 1 g IV ทุก 8 ชั่วโมง
- Imipenem-cilastatin 500 mg IV ทุก 6 ชั่วโมง
- Piperacillin-tazobactam 4.5 g IV ทุก 6 ชั่วโมง
- Ceftazidime 2 g IV ทุก 8 ชั่วโมง



แผนภูมิที่ 1 การพิจารณาเลือกใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วย febrile neutropenia

ยาปฏิชีวนะอื่นที่อาจให้เพิ่มในกรณีมีภาวะแทรกซ้อนเช่น ความดันโลหิตต่ำหรือมีอาการทางระบบประสาท หรือ ตรวจพบอวัยวะที่จำเพาะต่อการติดเชื้อ เช่น ปอดติดเชื้อ (pneumonia) หรือ cellulitis ได้แก่ ยา aminoglycosides, fluoroquinolones หรือ vancomycin (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)

ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียกรั่มบวกเช่น vancomycin ไม่แนะนำให้เริ่มใช้ช่วงแรก แต่แนะนำให้ใช้หาก สงสัย catheter-related infection, การติดเชื้อที่ผิวหนัง (skin and soft tissue infection), gram-positive pneumonia, hemodynamic instability ผู้ป่วยที่มีภาวะ mucositis รุนแรงที่ได้รับ fluoroquinolone prophylaxis (เนื่องจากเพิ่ม โอกาสการติดเชื้อ Viridans Streptococci ที่ทำให้เกิด sepsis และ acute respiratory distress syndrome ได้)¹¹⁻¹⁴ ยาที่เป็นอีกตัวเลือกหนึ่งคือ linezolid ในกรณีที่ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากการให้ยา vancomycin ข้อควรระวังในการใช้ยา linezolid คืออาจทำให้เกิดภาวะ myelosuppression โดยจะเกิดเมื่อใช้ยาไปนานประมาณ 2 สัปดาห์^{15, 16} การรักษาเชื้อ กลุ่มแบคทีเรียกรั่มบวกมีความสำคัญมากในการรักษาผู้ป่วยที่มีหลักฐานว่ามี colonization ด้วยเชื้อกลุ่ม methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE) หรือ กลุ่มเชื้อ Streptococci ที่ดื้อต่อยา penicillin หรือ ceftriaxone ที่สงสัยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด จากรายงานการศึกษาผู้ป่วย febrile

neutropenia ที่ได้รับการรักษาด้วย linezolid เปรียบเทียบกับ vancomycin พบว่าผลการรักษาหลังจากได้รับยาปฏิชีวนะครบไม่มีความแตกต่างกัน อัตราการตายที่ 16 วันหลังหยุดยาปฏิชีวนะไม่มีความแตกต่างกันระหว่างยาสองชนิด (ร้อยละ 6 สำหรับ linezolid และร้อยละ 8 สำหรับ vancomycin) ผลข้างเคียงจากการใช้ยาปฏิชีวนะพบมากกว่าในกลุ่ม vancomycin (ร้อยละ 24) เปรียบเทียบกับ linezolid (ร้อยละ 17) และในผู้ป่วยที่ผลเพาะเชื้อในเลือดพบเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก กลุ่มที่ได้ยา linezolid พบว่าใช้ลดลงเร็วกว่ากลุ่มที่ได้ vancomycin (5.9 และ 9.1 วันตามลำดับ)¹⁷

กรณีสงสัยเชื้อดื้อยา สามารถพิจารณาเลือกยาปฏิชีวนะดังต่อไปนี้ (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)

- MRSA: vancomycin, linezolid
- VRE: linezolid
- ESBL-producing gram-negative bacilli: carbapenem
- Carbapenemase-producing bacteria รวมถึง *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC): ceftazidime-avibactam หรือ colistin combination therapy (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)

ระยะเวลาที่ให้อาปฏิชีวนะควรให้จนกว่าอาการไข้หายเป็นปกติ รวมทั้งระดับ ANC มากกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)

2. ยาด้านเชื้อรา (antifungal agent)

การพิจารณาเลือกยาด้านเชื้อราต้องคำนึงปัจจัยหลายอย่างได้แก่ เชื้อก่อโรคที่พบบ่อย ผลข้างเคียงจากยา และอันตรกิริยากับยาที่ผู้ป่วยได้รับ (ดังแผนภูมิที่ 2) ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ antifungal prophylaxis เชื้อรา *Candida* เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดจากข้อมูลต่างประเทศ อย่างไรก็ตามข้อมูลในประเทศไทยพบว่า *Aspergillus* spp. เป็นเชื้อราที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยนี้ จึงควรพิจารณาตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาหลักฐานการติดเชื้อราและให้ยาด้านเชื้อราในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวต่ำนานเกิน 7 วันและยังมีไข้อยู่ทั้งที่ได้รับยาปฏิชีวนะไปแล้วอย่างน้อย 4-7 วัน (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) ยาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ให้ใช้เป็น empiric antifungal ได้แก่ amphotericin B deoxycholate, lipid formulation of amphotericin B, caspofungin, voriconazole และ itraconazole โดยพิจารณาดังต่อไปนี้¹⁸

2.1. กรณีผู้ป่วยยังคงมีไข้ร่วมกับพบ pulmonary nodule หรือ nodular pulmonary infiltrate แนะนำให้ทำ bronchoscopy และส่งน้ำล้างปอดเพื่อเพาะเชื้อ หรือตรวจหาหลักฐานการติดเชื้อทางอ้อม ได้แก่ การตรวจหา *Aspergillus* galactomannan antigen จะช่วยแยกการติดเชื้อแบคทีเรียและ invasive mold ได้ หรือการตรวจหา beta-D-glucan ช่วยแยกการติดเชื้อรา *Candida* จากการติดเชื้อแบคทีเรีย (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

2.2. กรณีผู้ป่วยสงสัยภาวะติดเชื้อราลุกลามที่ปอด ควรใช้ยา voriconazole หรือ amphotericin B เนื่องจากออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกลุ่ม *Aspergillus* spp. ได้ แต่หากสงสัย mucormycosis ควรใช้ amphotericin B มากกว่าเนื่องจาก voriconazole ไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อนี้ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

2.3. กรณีผู้ป่วยได้ยา fluconazole เพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิด candidiasis แล้วยังมีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ควรพิจารณาเลือกยาที่มีผลต่อราสาย (mold) อันได้แก่ amphotericin B หรือ lipid formulation ของ amphotericin B (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)

ขนาดของยาที่ใช้

- Caspofungin: loading dose 70 mg IV D1 จากนั้น 50 mg ต่อวัน
- Voriconazole: loading dose 6 mg/kg IV ทุก 12 ชั่วโมง D1 จากนั้น 4 mg/kg IV ทุก 12 ชั่วโมง
- Amphotericin B deoxycholate: 1 mg/kg IV ต่อวัน
- Liposomal amphotericin B: 3-5 mg/kg ต่อวัน

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง amphotericin B deoxycholate และ liposomal amphotericin B ในแง่อัตราการรอดชีวิต อัตราการลดลงของไข้ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม ในขณะที่ liposomal amphotericin B มีผลข้างเคียง พิษต่อไต ผลข้างเคียงระหว่างให้ยา (infusion related side effect) และการติดเชื้อราใหม่ระหว่างให้ยา (breakthrough infection) น้อยกว่า แต่เนื่องจากยา lipid formulation มีราคาแพง จึงต้องอาศัยปัจจัยหลายอย่างในการเลือกให้ยาดังนี้ ยากลุ่ม echinocandins ที่แนะนำให้ใช้เป็น empiric antifungal therapy ได้แก่ caspofungin โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา caspofungin กับ liposomal amphotericin B¹⁹ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่อัตราความสำเร็จของการรักษาและการลดลงของไข้และอัตราการติดเชื้อราเกิดใหม่ระหว่างการรักษา (breakthrough infection)

ยา voriconazole มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ liposomal amphotericin B²⁰ พบว่าอัตราการตายไม่แตกต่างกัน แต่ในแง่อัตราการติดเชื้อราเกิดใหม่ระหว่างการรักษาน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้ voriconazole (2% กับ 5%) และผลข้างเคียงที่เกิดจากยาน้อยกว่า ส่วน posaconazole เป็นยากลุ่ม broad spectrum triazole ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วย neutropenia อีกทั้งยังมีฤทธิ์ต่อเชื้อ *Candida* และ *Mucorales* และรูปแบบการบริหารยาเป็นการรับประทาน สำหรับ itraconazole และ fluconazole ยังไม่แนะนำให้ใช้เป็น empirical antifungal therapy เนื่องจากยามีฤทธิ์ไม่ครอบคลุมเชื้อราที่พบบ่อยในผู้ป่วย neutropenia และมีผลข้างเคียงต่อดับเกิดขึ้นบ่อย

ระยะเวลาในการต้านเชื้อรา

ระยะเวลาในการให้ยาด้านเชื้อรา แนะนำให้ให้ยาด้านเชื้อราจนระดับ ANC มากกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร หรือกรณีพบตำแหน่งการติดเชื้อชัดเจนและการเพาะเชื้อจากเลือด หรือเนื้อเยื่อ สิ่งส่งตรวจ สารคัดหลั่งเป็นบวก แนะนำให้รักษาจนครบตามระยะเวลาที่ควรใช้สำหรับเชื้อแต่ละชนิด กรณีไม่พบตำแหน่งการติดเชื้อและผลการเพาะเชื้อเป็นลบ พิจารณาหยุดยาเมื่อมีหลักฐานว่าไขกระดูกกลับมาทำงานปกติ หรือถ้าผู้ป่วยยังคง neutropenia พิจารณาหยุดยาเมื่ออาการและอาการแสดงของการติดเชื้อหายไป (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ III)

การป้องกันเชื้อราในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรเข้มข้น

แนะนำให้ใช้ยาป้องกันการติดเชื้อราในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อราลุกลาม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร induction, กลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่เข้าสู่กระบวนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่มีภาวะ graft-versus-host disease (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร induction และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่มีภาวะ graft-versus-host disease แนะนำให้ posaconazole 300 mg วันละ 2 เวลาในวันที่ 1 และหลังจากนั้น 300 mg ต่อวันจนกระทั่ง ANC มากกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) กรณีผู้ป่วยไม่สามารถเข้าถึงยา posaconazole พิจารณาให้ยา itraconazole แทน ขนาด 200 mg วันละ 3 เวลาในช่วง 3 วันแรก และต่อด้วยขนาด 200 mg วันละ 2 เวลาจนกระทั่งพ้นระดับ ANC มากกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ III) กรณีที่ไม่สามารถใช้ posaconazole ได้ เช่น มีปัญหาการทำงานของตับบกพร่อง มีปัญหาอันตรกิริยาระหว่างยา การตรวจพบค่า QTc ยาวผิดปกติจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ อาจพิจารณาให้ยา isavuconazole 200 mg วันละ 3 เวลาในช่วง 2 วันแรก และต่อด้วยขนาด 200 mg วันละครั้ง จนกระทั่งพ้นระดับ ANC มากกว่า 500 เซลล์/ไมโครลิตร (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)²¹

ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด แนะนำให้ fluconazole 400 mg ต่อวัน จนกระทั่งอย่างน้อย 75 วันหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)

3. การป้องกัน cytomegalovirus (CMV) reactivation ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดสูตรเข้มข้น

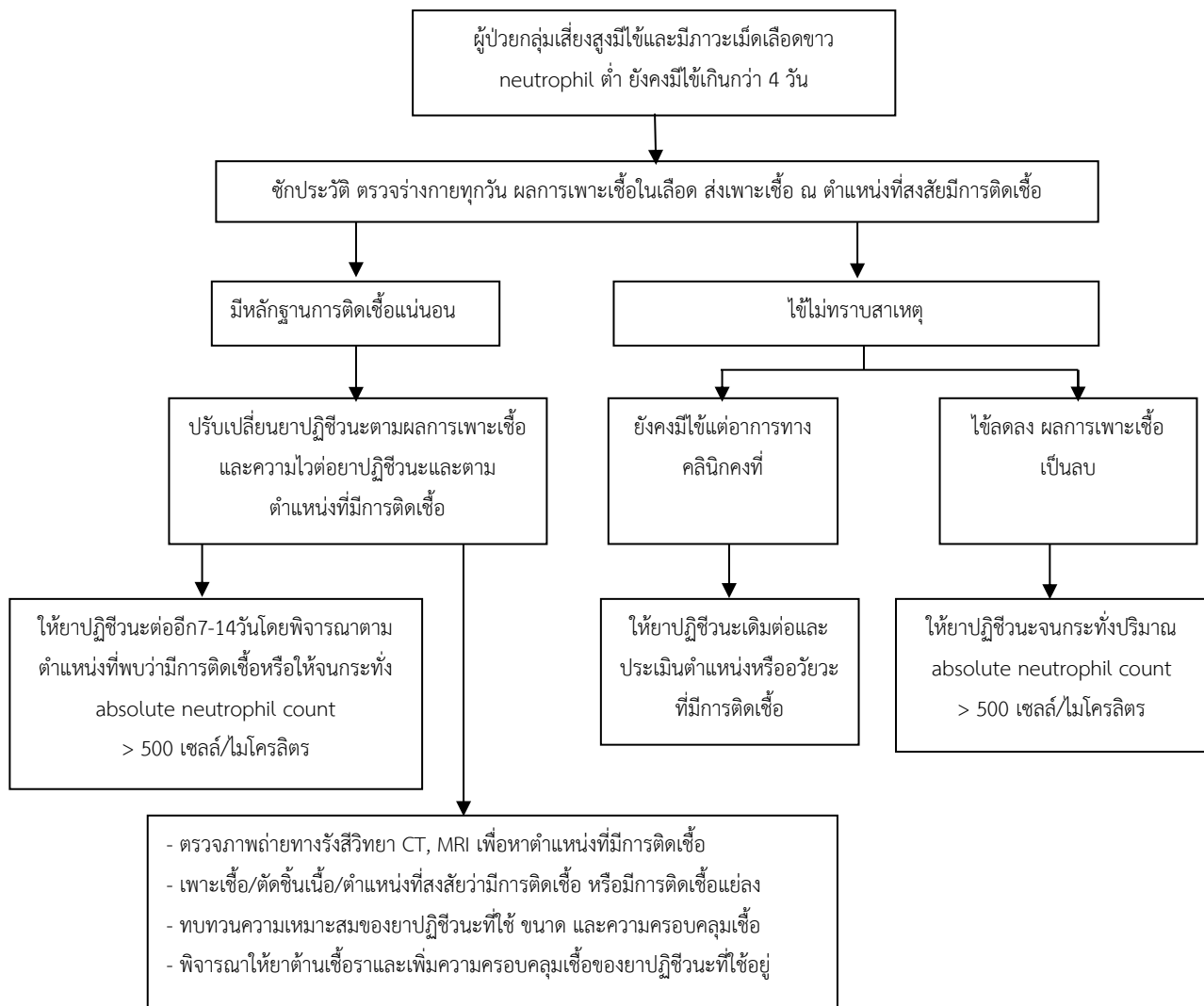
ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร induction ยังไม่แนะนำให้ใช้ยาป้องกันเชื้อ CMV แนะนำให้ใช้ยาป้องกัน CMV reactivation ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันที่รักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีสถานะ CMV seropositive ในผู้รับ แนะนำให้ letermovir โดยเริ่มภายในวันที่ 28 ของการปลูกถ่ายต่อเนื่องไปจนถึงวันที่ 100 ของการปลูกถ่ายเซลล์ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)²² และในผู้ป่วยที่ใช้ T-cell depleted graft หรือมีภาวะ graft-versus-host disease แนะนำให้ letermovir ไปจนถึงวันที่ 200 ของการปลูกถ่ายเซลล์ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II)²³ หากไม่สามารถให้ letermovir ได้ แนะนำตรวจปริมาณไวรัส CMV ในเลือดอย่างน้อยสัปดาห์ละครั้ง และพิจารณาให้ยาต้านไวรัสเพื่อรักษา CMV แบบ pre-emptive strategy เมื่อปริมาณไวรัสเพิ่มสูงขึ้น

4. การติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับสายสวนหลอดเลือดดำ (catheter related infection)

เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันจำนวนหนึ่งจะได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ (central venous catheter, CVC) ดังนั้นการติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับสาย catheter ในเส้นเลือดดำ (catheter-related blood stream infection, CRBSI) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่สามารถพบได้ เมื่อมีไข้ ควรมีการเก็บเลือดจากสาย catheter เพื่อเพาะเชื้อพร้อมกับเลือดจากเส้นเลือดดำส่วนปลายเพื่อใช้วินิจฉัยภาวะ CRBSI หากพบว่าผลเพาะเชื้อจากเส้นเลือดดำส่วนกลางเป็นบวกอย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อนผลเพาะเชื้อจากเส้นเลือดดำส่วนปลายเป็นข้อบ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อที่สายในหลอดเลือดดำส่วนกลางนั้น (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) ซึ่งนอกจากการให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมกับเชื้อแล้ว แนะนำให้ถอด CVC ออกในกรณีติดเชื้อ *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* spp. และเชื้อราอื่น ๆ หรือการติดเชื้อ mycobacteria²⁴⁻²⁹ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

ระยะเวลาในการให้ยาปฏิชีวนะควรให้น้อยกว่า 14 วันหลังจากผลการเพาะเชื้อจากเลือดเป็นลบและได้ถอด CVC ออกอย่างเหมาะสมตามกรณี (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I) กรณีการติดเชื้อที่ตำแหน่งสาย ได้แก่ tunnel infection, port pocket infection, septic thrombosis, endocarditis, ภาวะ sepsis ร่วมกับภาวะความดันต่ำหรือมีอวัยวะทำงานผิดปกติ และการติดเชื้อในกระแสเลือดที่ยังคงตรวจพบผลเพาะเชื้อจากเลือดเป็นบวกหลังการให้ยาปฏิชีวนะครบ 72 ชั่วโมงแล้ว แนะนำให้ถอดสาย CVC ออก ระยะเวลาในการรักษาอาจเพิ่มเป็น 4-6 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจาก CRBSI อันได้แก่ การติดเชื้อในเนื้อเยื่อชั้นลึก ลิ้นหัวใจติดเชื้อ (endocarditis), septic thrombosis และผลการเพาะเชื้อจากเลือดยังคงได้ผลบวกแม้จะให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมครบ 72 ชั่วโมงแล้ว (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ I)

กรณีติดเชื้อกลุ่ม coagulase-negative Staphylococci อาจพิจารณาเลื่อนการเอาสายออกจากเส้นเลือดไปก่อนได้ ทั้งนี้ผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมโดยหมุนเวียนตามแต่ละช่องทางของ CVC เพื่อให้การรักษาสัมฤทธิ์ผล (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ II)



แผนภูมิที่ 2 การรักษาผู้ป่วย neutropenia กรณีผู้ป่วยยังคงมีไข้สูงเกิน 4 วัน

▪ การดูแลรักษาภาวะเลือดออกง่าย (bleeding complication)

ภาวะเลือดออกง่ายพบได้ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันโดยที่เป็นผลจากตัวโรคเอง เป็นผลจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและเป็นผลจากภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ โรคเม็ดเลือดขาวชนิด M3 (acute promyelocytic leukemia) พบว่ามีภาวะเลือดออกง่ายจาก acute disseminated intravascular coagulation (DIC) และ hyperfibrinolysis ได้บ่อยกว่ามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันอื่น ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อเองหากรุนแรงทำให้เกิด DIC ได้และยังเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากเม็ดเลือดขาวสูงผิดปกติได้ (hyperleukocytosis and leukostasis syndrome) ซึ่งภาวะทั้งหมดดังกล่าวเพิ่มอัตราการเสียชีวิตให้แก่ผู้ป่วย โดยทั่วไปการพิจารณาการรักษาภาวะเลือดออกเราพิจารณาแบ่งเป็น 2 กรณี คือ เป็นการป้องกันภาวะเลือดออกและการรักษาเมื่อเลือดออกแล้ว

1. การป้องกันภาวะเลือดออกโดยการให้เกล็ดเลือด (prophylactic platelet transfusion)

เมื่อปริมาณเกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000/ไมโครลิตร จะทำให้เกิดเลือดออกเองได้ (spontaneous bleeding) มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันเลือดออกในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน³⁰ ที่ระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000/ไมโครลิตร เปรียบเทียบกับให้ที่ระดับต่ำกว่า 10,000/ไมโครลิตร พบว่าอัตราการเกิดภาวะเลือดออกไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม จึงทำให้ปัจจุบันแนะนำให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันเลือดออกเมื่อระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10,000/ไมโครลิตร

ในแง่ชนิดของเกล็ดเลือดที่ควรใช้พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่การเกิด alloimmunization¹ ดังนั้นการให้เกล็ดเลือดเพื่อป้องกันเลือดออกในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน พิจารณาดังนี้³¹⁻³² (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ III)

1.1. กรณีไม่มีไข้ ให้เมื่อเกล็ดเลือดต่ำกว่า 10,000/ไมโครลิตร กรณีมีไข้หรือมีภาวะการติดเชื้อ ให้เมื่อเกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000/ไมโครลิตร

1.2. กรณีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น acute promyelocytic leukemia (M3) มีภาวะเสี่ยงต่อการเกิด disseminated intravascular coagulation (DIC) หากระดับ fibrinogen level ต่ำกว่า 150 มก./ดล. พิจารณาให้ cryoprecipitate ในขนาด 1 ยูนิตต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย 10 กิโลกรัม และให้เมื่อเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/ไมโครลิตร

2. การให้เกล็ดเลือดเพื่อการรักษาภาวะเลือดออก (therapeutic platelet transfusion)

เมื่อเกิดภาวะเลือดออกจากเกล็ดเลือดต่ำจำเป็นต้องให้เกล็ดเลือด โดยพิจารณาจากน้ำหนักตัวผู้ป่วย ซึ่ง platelet concentrate 1 ยูนิตต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วยทุก 10 กิโลกรัม เพิ่มเกล็ดเลือดได้ 5,000-10,000/ไมโครลิตร ปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อปริมาณเกล็ดเลือดที่เพิ่มขึ้นขึ้นกับภาวะของผู้ป่วย เช่น มีไข้สูง มีภาวะ DIC กำลังมีเลือด

การป้องกันและลดปัจจัยสาเหตุที่ทำให้เลือดออก

- งดฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ แปร่งฟันอย่างเบา ๆ ระวังเลือดออก
- กรณีผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ พิจารณาให้ยาฮอร์โมนเพื่อเลื่อนประจำเดือน
- การให้ยา antifibrinolytic agent เพื่อลดเลือดออกในตำแหน่งที่มี fibrinolytic activity สูงเช่น ในช่องปาก แต่อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด obstructive uropathy กรณีใช้ในเลือดออกทางเดินปัสสาวะ

▪ การใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวเพื่อลดระยะเวลาที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia)³⁴

ผลการศึกษาการใช้ granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัดจากหลายการศึกษาที่มีผลที่ขัดแย้งกัน มีการศึกษาที่พบว่าได้ประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 55-70 ปี ในแง่ลดระยะเวลา neutropenia และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต³³ แต่ในการศึกษาของ ECOG พบว่าการให้ยา G-CSF หลังจากผู้ป่วยได้ complete remission (CR) มีอัตราการรอดชีวิตไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ³⁴ การศึกษาโดย AML cooperative study group ที่ให้ยา G-CSF หลังให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปีพบว่าอัตรา CR และอัตราการรอดชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกไม่แตกต่าง³⁵⁻³⁶ แต่ส่วนใหญ่ไม่แนะนำให้ใช้ G-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่ได้รับการรักษาครั้งแรก (remission induction setting)

การให้ยา G-CSF เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดในการทำลายเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (cytotoxic priming effect) ไม่พบความแตกต่างของอัตรา remission อย่างมีนัยสำคัญ³⁷ แต่ในผู้ป่วย AML อายุ 55-75 ปีที่ได้รับ G-CSF ร่วมกับยาเคมีบำบัดมี median disease free survival นานกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (23 กับ 11 เดือน) และมีแนวโน้มอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า (ร้อยละ 39 กับ ร้อยละ 27, P = 0.082)³⁸ จากข้อมูลดังกล่าวจึงอาจใช้ยา G-CSF ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดเริ่มต้นในผู้ป่วย AML สูงอายุ

สรุปคำแนะนำการใช้ G-CSF จาก the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) ปี ค.ศ. 2014³⁹ คือ พิจารณาให้ G-CSF ในช่วง induction chemotherapy สำหรับมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบด์ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I) แต่ไม่แนะนำให้ใช้ในช่วง induction chemotherapy สำหรับมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ II) ยกเว้นกรณีมีภาวะติดเชื้ออาจพิจารณาให้ได้ (คุณภาพหลักฐาน C, น้ำหนักคำแนะนำ III) และแนะนำให้ใช้ G-CSF ในช่วง consolidation chemotherapy สำหรับทั้ง มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบด์และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I)

■ ภาวะ hyperleukocytosis และ leukostasis

ภาวะ hyperleukocytosis หมายถึงภาวะที่มีเม็ดเลือดขาวสูงมากในเลือด เช่น มากกว่า 100,000 เซลล์/ไมโครลิตร พบได้ร้อยละ 5-30 ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน ส่วนภาวะ leukostasis เป็นภาวะที่มีการเกาะกลุ่มกันของเม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (blast) ที่มีความยืดหยุ่นของเซลล์น้อยกว่าเซลล์โตเต็มวัย (mature cell) มักพบในโรค AML ที่มีเม็ดเลือดขาวสูง ทำให้การไหลเวียนของเลือดช้าลงจนถึงการอุดตันใน microcirculation นอกจากนี้เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนมีเมตะบอลิซึมสูงจึงมีของเสียจากเซลล์ออกมาและมีไซโทไคน์มีผลต่อเนื้อเยื่อข้างเคียง ส่งผลให้เกิดภาวะ organ dysfunction โดยเฉพาะปอดและสมอง จึงเกิดภาวะขาดออกซิเจนและเลือดออกง่าย อาการทางปอดเริ่มแรกมาด้วยหายใจเร็ว ตรวจ blood gas พบ respiratory alkalosis ภาพถ่ายรังสีวิทยาของปอดที่จำเพาะเป็น diffuse interstitial หรือ alveolar infiltration แต่อาจมีภาพถ่ายรังสีปอดในระยะเริ่มแรกของโรค⁴⁰ ภาวะ leukostasis มีโอกาสเกิดสูงในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ที่มีเม็ดเลือดขาวมากกว่า 100,000 เซลล์/ไมโครลิตร (มากกว่า 50,000 เซลล์/ไมโครลิตร หากเป็นชนิดที่มี monoblast) และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟไซต์ที่มีเม็ดเลือดขาวมากกว่า 400,000 เซลล์/ไมโครลิตร⁴¹

การรักษาภาวะ leukostasis คือ ทำให้ปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนลดลงโดยเร็ว เพื่อเพิ่มการไหลเวียนของเลือดให้สูงสุดร่วมกับการรักษาประคับประคอง การรักษาที่จำเพาะและมีประสิทธิภาพสูงสุดคือการเริ่ม induction chemotherapy โดยเร็ว (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II) การรักษาเพิ่มเติม หากผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้ พิจารณาให้ยา hydroxyurea ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ป่วย AML⁴² และให้ steroid ในผู้ป่วย ALL เพื่อลดปริมาณเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดขาว (คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II) นอกจากนี้อาจพิจารณาทำ leukapheresis ในสถาบันหรือโรงพยาบาลที่มีความพร้อม ในกรณีที่มี symptomatic leukostasis (คุณภาพหลักฐาน B, น้ำหนักคำแนะนำ III) อย่างไรก็ตามจากทบทวนวรรณกรรมและการวิเคราะห์ห่อถักพบว่าการทำ emergency leukapheresis ไม่ลดอัตราการตายของผู้ป่วย⁴³⁻⁴⁴ แต่ในกรณีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น acute promyelocytic leukemia ไม่แนะนำให้ทำการรักษาด้วยวิธี leukapheresis เนื่องจากจะทำให้ภาวะ DIC รุนแรงมากขึ้น

กรณีผู้ป่วยที่สงสัยหรือมีอาการที่บ่งว่ามีภาวะ hyperleukocytosis/leukostasis ไม่แนะนำให้ให้ส่วนประกอบของเลือดชนิดเม็ดเลือดแดงเนื่องจากจะเพิ่มความหนืดของเลือดอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ สำหรับการให้เกล็ดเลือดหรือพลาสมาไม่เป็นข้อห้าม

■ ภาวะ tumor lysis syndrome (TLS) และภาวะแทรกซ้อนทางเมตะบอลิก

ผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันโดยเฉพาะใน ALL มักมีความผิดปกติทางเมตะบอลิก ได้แก่ TLS, hyperuricemia, hyperphosphatemia, hyper/hypocalcemia, hyper/hypokalemia, lactic acidosis ทั้งที่เป็นผลจากโรคและจากยาเคมีบำบัด เช่น ภาวะแทรกซ้อนคลื่นไส้อาเจียนมาก ท้องเสีย ภาวะทุพโภชนาการ การได้รับสารน้ำมากเกินไป หรือการทำงานของไตบกพร่อง

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ TLS ของ Cairo-Bishop ค.ศ. 2004⁴⁵ มีดังนี้

Laboratory TLS มีความผิดปกติอย่างน้อย 2 ข้อต่อไปนี้โดยเกิดขึ้น 3 วันก่อน จนถึง 7 วันหลังจากได้ยาเคมีบำบัด

1. ฟอสเฟตในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 25 หรือ 4.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
2. โพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 25 หรือมีค่าอย่างน้อย 6 มิลลิโมลต่อลิตร
3. กรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 25 หรือมีค่าอย่างน้อย 8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
4. ระดับแคลเซียมในเลือดลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25 หรือมีค่าน้อยกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

Clinical TLS ได้แก่มีภาวะ LTLS ร่วมกับความผิดปกติอย่างน้อย 1 อย่างต่อไปนี้

1. ระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติสูงสุด

2. หัวใจเต้นผิดจังหวะที่เป็นอันตรายต่อชีวิตหรือเสียชีวิตฉับพลัน

โดยที่พบความผิดปกติทางเมตาบอลิกอย่างน้อย 2 อย่างขึ้นไปภายในระยะเวลา 3 วันก่อนเริ่มยาเคมีบำบัดหรือ 7 วันหลังจากเริ่มต้นรักษาด้วยยาเคมีบำบัด อันได้แก่ hyperuricemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia และ hypocalcemia อาการแสดงของโรคจะเกิดเมื่อครบตามเกณฑ์ของความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวข้างต้นตามมาด้วยการเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินิน ชัก และการเต้นของหัวใจผิดปกติและเสียชีวิตในที่สุด

เมื่อเซลล์มะเร็งถูกทำลายจะปลดปล่อย potassium, phosphorus และ nucleic acids ซึ่งจะถูกลดสลายต่อไปเป็น xanthine และท้ายที่สุดได้เป็น uric acid จึงส่งผลต่อเมตาบอลิซึม ภาวะ hyperkalemia เป็นภาวะแทรกซ้อนรุนแรงถึงชีวิตได้จากหัวใจเต้นผิดจังหวะ ในขณะที่ hyperphosphatemia ทำให้เกิด hypocalcemia ตามมา ทำให้กล้ามเนื้อและระบบประสาทไวต่อสิ่งเร้า (neuromuscular hyperexcitability) เกิดการกระตุก การเต้นผิดปกติของหัวใจ และชัก ทั้งยังทำให้เกิดการตกผลึก calcium phosphate ในท่อไต นอกจากนี้ hyperuricemia ยังทำให้เกิด acute uric acid nephropathy ได้ทำงานแย่ง⁴⁶⁻⁴⁸ ปลดปล่อย inflammatory cytokines กระตุ้น systemic inflammatory response และ multiorgan failure ในที่สุด การประเมินปัจจัยเสี่ยงของการเกิด TLS ในผู้ป่วย เป็นดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยที่จะเกิดภาวะ tumor lysis syndrome

ประเภทปัจจัยเสี่ยง	ปัจจัยเสี่ยง	คำอธิบาย
ปริมาณเนื้องอก (cancer mass)	-ก้อนเนื้องอกมีขนาดใหญ่มากหรือมีการกระจายทั่วร่างกายหรือเป็นจากตัวโรค ทำให้มีอวัยวะโตขึ้นได้แก่ ตับม้ามโต -มีโรคเข้าไขกระดูก	-ยังก้อนมีขนาดใหญ่หรือปริมาณเนื้องอกในร่างกายมีมากยิ่งเกิดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ tumor lysis syndrome -โดยทั่วไปไขกระดูกของผู้ใหญ่ปกติมีน้ำหนักประมาณ 1.4 กิโลกรัม ดังนั้นหากมีโรคเข้าไขกระดูกส่วนใหญ่ปริมาณเนื้องอกน่าจะไมต่ำกว่า 1 กิโลกรัม
ความไวต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดของเนื้องอก	-เนื้องอกที่มีการแบ่งตัวเร็ว -ความไวของเนื้องอกต่อยาเคมีบำบัด -ปริมาณยาเคมีบำบัดที่ให้เริ่มแรกในการรักษา	-เนื้องอกมีการเจริญเติบโตรวดเร็วและความไวต่อยาเคมีบำบัดมาก เมื่อเซลล์มะเร็งถูกทำลายจากยาเคมีบำบัดจะปลดปล่อย potassium, phosphorus และ nucleic acids ออกมาปริมาณมาก
อาการและอาการแสดงเริ่มแรกของผู้ป่วย	-ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอยู่ก่อนแล้ว -ภาวะความดันโลหิตต่ำ -การได้รับยาหรือสารเคมีที่มีพิษต่อไต -ภาวะขาดน้ำ (dehydration) -ภาวะปัสสาวะเป็นกรด	-ผู้ป่วยที่ทำงานของไตบกพร่องอยู่ก่อนแล้วหรือมีความเสี่ยงต่อการทำงานของไตบกพร่อง ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ หรือสาเหตุอื่น ๆ ทำให้ไตไม่สามารถขับ uric acid หรือค่าอิเล็กโทรไลต์ ได้ตามปกติ ทำให้เสี่ยงต่อภาวะ TLS -ภาวะขาดน้ำ ทำให้ปัสสาวะลดลงเสี่ยงต่อการเกิด crystallization ของ uric acid และ phosphate -Uric acid จะตกผลึกในภาวะเป็นกรดดังนั้นผู้ป่วยที่มีภาวะปัสสาวะเป็นกรดมาก มีความเสี่ยงต่อภาวะ TLS

การรักษาภาวะ TLS

เป้าหมายการรักษาคือ พยายามทำให้การทำงานของไตเป็นปกติมากที่สุด ป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ความผิดปกติของการเต้นของหัวใจและการทำงานของระบบประสาทกล้ามเนื้อ

1. การป้องกัน acute kidney injury

1.1 ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำในปริมาณที่เพียงพอเพื่อทำให้เลือดไปเลี้ยงไตและการกรองที่ glomeruli เป็นปกติมากที่สุด การให้สารน้ำในปริมาณ 2,000-3,000 มล./ม.²/วัน จะช่วยเพิ่มปริมาณปัสสาวะ โดยให้ได้เป้าหมายที่ ปริมาณปัสสาวะอย่างน้อย 2 มล./กก./ชั่วโมง (**คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I**) อาจพิจารณาใช้ยาขับปัสสาวะร่วม ด้วยหากผู้ป่วยได้รับสารน้ำในปริมาณที่เพียงพอแล้วแต่ยังไม่ได้ปริมาณปัสสาวะตามต้องการ

1.2 ให้ allopurinol เพื่อลดการสร้าง uric acid จะช่วยให้การทำงานของไตดีขึ้น แต่ uric acid ที่เกิดขึ้น แล้วใช้เวลาประมาณ 2 วันกว่าที่ระดับ uric จะลดลง ดังนั้น allopurinol ช่วยป้องกันภาวะ hyperuricemia มากกว่าการลด ระดับ uric (**คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ I**) นอกจากนี้ febuxostat ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับ allopurinol ก็สามารถใช้ในการป้องกันการมีระดับ uric สูงเช่นเดียวกัน (**คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II**) สำหรับ rasburicase* มีประโยชน์ในการลดระดับ uric สูงที่เกิดจากภาวะ tumor lysis syndrome แต่ยังไม่มียาใช้ในประเทศไทย (**คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ III**)

2. การป้องกันหัวใจเต้นผิดจังหวะและความผิดปกติของระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

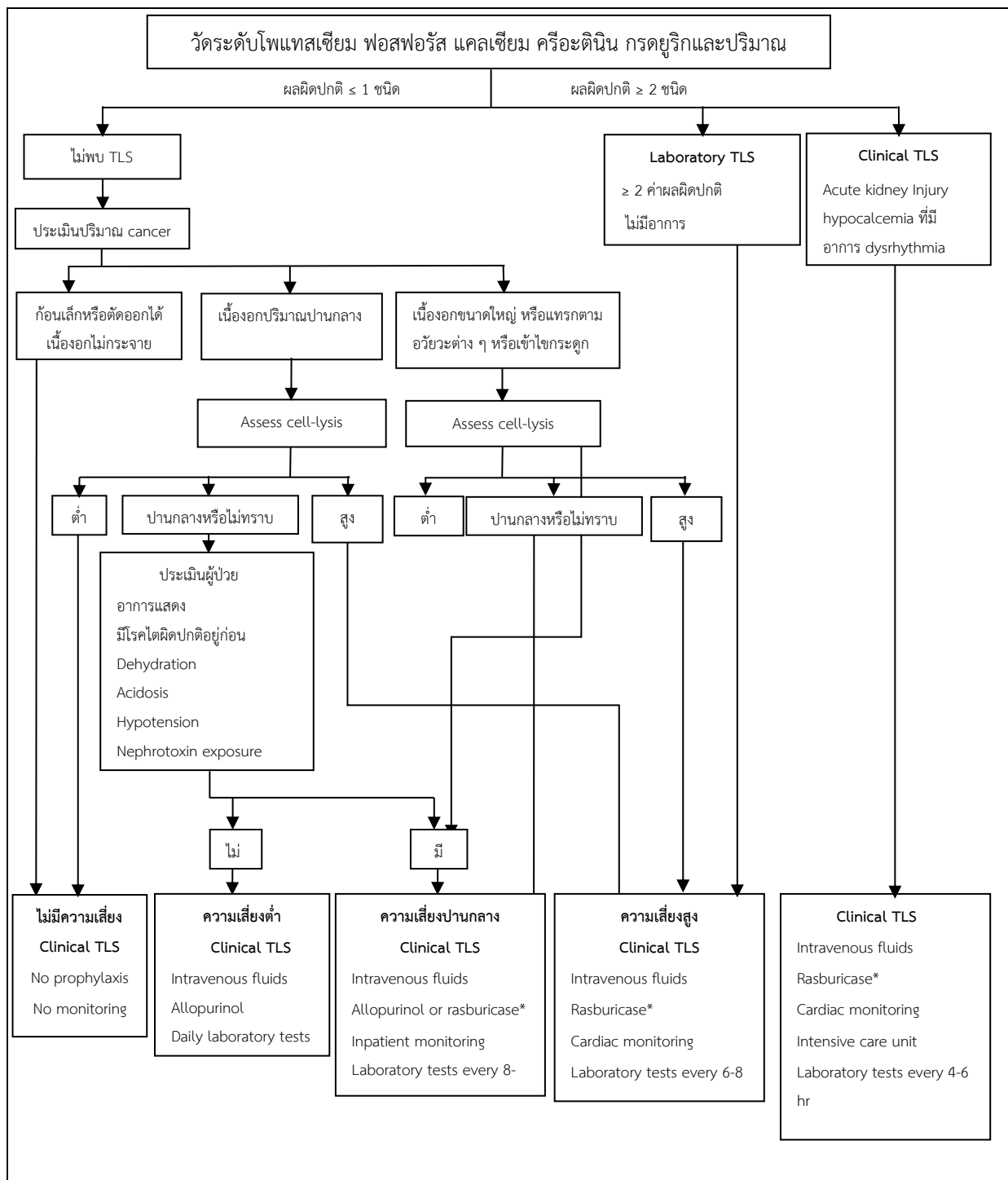
2.1 Hyperkalemia เป็นภาวะแทรกซ้อนอันตราย สามารถทำให้หัวใจเต้นผิดปกติถึงแก่ชีวิตได้ ผู้ป่วยควร ได้รับการจำกัดอาหารที่มี potassium และ phosphorus สูง ร่วมกับการวัดระดับโพแทสเซียมและฟอสฟอรัสทุก 4-6 ชั่วโมง และการมอไนเตอร์คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ในภาวะโพแทสเซียมสูงให้ sodium polystyrene sulfonate resin เพื่อลดปริมาณ potassium การทำ hemodialysis และ hemofiltration มีประสิทธิภาพในการลดระดับโพแทสเซียมในเลือด ในกรณีมีความ ผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การเหนี่ยวนำโพแทสเซียมกลับเข้าสู่เซลล์อื่นโดยเร็ว เช่น การให้ glucose ร่วมกับ insulin ทาง หลอดเลือดดำเป็นวิธีการที่ได้ผล ร่วมกับการให้ calcium gluconate เพื่อ stabilize membrane potential จะช่วยลดการ เต้นผิดจังหวะของหัวใจระหว่างการทำ hemodialysis (**คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II**)

2.2 Hypocalcemia เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญสามารถทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะและเกิดการชักได้ การควบคุมระดับ phosphate ในเลือดไม่ให้สูงเป็นการป้องกันภาวะ hypocalcemia ส่วนการรักษาภาวะ hypocalcemia จะให้เมื่อมีอาการเท่านั้น หากไม่มีอาการให้ติดตามเป็นระยะ ไม่แนะนำให้ prophylactic calcium infusion เนื่องจากเพิ่ม ความเสี่ยงการเกิดผลึก calcium phosphate ตกตะกอนในท่อไต (**คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนักคำแนะนำ II**)

การติดตามและเฝ้าระวังในภาวะ TLS

ปริมาณปัสสาวะที่ออกต่อชั่วโมงเป็นปัจจัยบ่งชี้การรักษาที่เพียงพอและถูกต้อง จึงควรติดตามปริมาณปัสสาวะ ร่วมกับตรวจวัดระดับ electrolyte, creatinine และ uric acid ทุก 4-6 ชั่วโมงหลังเริ่มการรักษา หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูง อาจพิจารณารับไว้รักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต และควรมีการมอไนเตอร์คลื่นไฟฟ้าหัวใจร่วมด้วย (**คุณภาพหลักฐาน A, น้ำหนัก คำแนะนำ II**)

สรุปแนวทางการป้องกันและรักษาดังแผนภูมิที่ 4



ที่มา Howard SC, Jones DP, Pui C. The Tumor Lysis Syndrome. N Engl J Med 2011; 367:1844-54., TLS- tumor lysis syndrome

แผนภูมิที่ 4 แนวทางการป้องกันและรักษาภาวะ tumor lysis syndrome

ภาวะผิดปกติอื่น ๆ ทางเมตาบอลิกที่พบได้

Hypokalemia ส่วนหนึ่งเป็น pseudohypokalemia หรือ spurious hypokalemia ซึ่งพบในขณะผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวในเลือดสูงร่วมกับการนำส่งสิ่งส่งตรวจไปยังห้องปฏิบัติการล่าช้าส่งผลให้โพแทสเซียมถูกเก็บกลับเข้าไปในเซลล์ ภาวะ symptomatic hypokalemia พบไม่บ่อย มักพบในผู้ป่วยกลุ่ม AML M4 หรือ M5 (monocytic leukemia) เนื่องจาก

lysozyme ในเซลล์มะเร็งมีพิษต่อเซลล์ท่อไต เกิดการสูญเสีย potassium ทางไต สาเหตุอื่น ได้แก่ ผลข้างเคียงจากการให้ amphotericin B ที่ทำให้สูญเสียโพแทสเซียมทางท่อไต

Hypercalcemia พบน้อยในผู้ป่วย AML ยกเว้นในกรณี blast crisis CML และ adult T-cell leukemia/lymphoma ซึ่งการรักษาหลักเป็นการให้สารน้ำอย่างเพียงพอและเหมาะสม

ภาวะ lactic acidosis มีสาเหตุการเกิดไม่ชัดเจน เชื่อว่าเป็นผลจากกระบวนการสร้างพลังงานแบบไม่ใช้ออกซิเจนของเซลล์มะเร็ง เปลี่ยนแปลงน้ำตาลในเลือดให้เป็นพลังงานโดยได้ผลผลิตเป็นกรดแลคติก ซึ่งหากเกิดภาวะ lactic acidosis รุนแรงจะมีการพยากรณ์โรคไม่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. N Engl J Med 1997;337:1861.
2. Loke J, Lowe DM, Miller LJ, et al. Supportive care in the management of patients with acute myeloid leukaemia: where are the research needs?. Br J Haematol. 2020;190:311-313.
3. Frifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2011;52:e56.
4. Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010:1-11.
5. Delinger RP, Levy MM, Carter JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36:296.
6. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. Clin Infect Dis 2005;40 Suppl4:S246.
7. Hiransuthikul N, Antawichien T, Suwangool P, Nuchprayoon T. Febrile neutropenia in Chulalongkorn hospital during 1994-1995. Chula Med J 1996; 40: 781-99.
8. สมบัติ สีสาสภาศรี. Febrile neutropenia. In :บุญมี สถาปัตยวงศ์ บรรณาธิการ. An update on infectious diseases V. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพมหานคร: สวิขญาณการพิมพ์;2541: 230 - 45.
9. Kanitsap N, Auewarakul C. Outcome of febrile neutropenia in patients with leukemia and lymphoma in Siriraj Hospital. Siriraj Hosp Gaz 1999 ; 51: 858-65.
10. Phungtaharn T, Rungviriyavanich O, Klubcharoen S, et al. Febrile neutropenia at Khon Khaen Hospital. KhonKhaen Hospital Med J 2006;30:111-121.
11. Shenep JL, Hughes WT, Roberson PK, et al. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. N Eng J Med 1988;319:1053.

12. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25:247.
13. Jaffe D, Jakubowski A, Sepkowitz K, et al. Prevention of peritransplantation viridans streptococcal bacteremia with early vancomycin administration; a single-center observational cohort study. *Clin Infect dis* 2004; 39: 1625.
14. Karp JE, Dick JD, Angelopoulos C, et al. Empiric use of vancomycin during prolonged treatment induced granulocytopenia. Randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1986; 81:237.
15. Hachem RY, Hicks K, Huen A, Readl. Myelosuppression and serotonin syndrome associated with concurrent use of linezolid and selective serotonin reuptake inhibitors in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2003;37:e8.
16. Moellering RC. Linezolid; the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003; 138:135.
17. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenia patients with cancer. *Clin Infect dis* 2006; 42:597.
18. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1367-1376.
19. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Eng J Med* 2004; 351:1391.
20. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Eng J Med* 2002; 346:225.
21. Pagano L, Maschmeyer G, Lamothe F, et al. Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. 2025;39:1547-57.
22. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377:2433-44.
23. Russo D, Schmitt M, Pilorge S, et al. Efficacy and safety of extended duration letermovir prophylaxis in recipients of haematopoietic stem-cell transplantation at risk of cytomegalovirus infection: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2024;11:e127-e35.

24. Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998; 27:478.
25. Dugdale DC, Ramsey PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 1990; 89:137.
26. Hanna H, Afif C, Alakech B, et al. Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:646.
27. Nguyen MH, Peacock JE Jr, Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2429.
28. Raad I, Hanna H, Boktour M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1119.
29. Legrand M, Max A, Peigne V, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2012;40:43.
30. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto. *N Engl J Med* 1997;337: 1870-5.
31. Khan AI, Anwer F. Platelet Transfusion. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2022.
32. Metcalf RA, Nahirniak S, Guyatt G, et al. Platelet Transfusion: 2025 AABB and ICTMG International Clinical Practice Guidelines. *JAMA*. 2025.
33. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood* 1995;86: 457-62.
34. Stone RM, Berg DT, George SL, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1995;332: 1671-7.
35. Dombret H, Chastang C, Fenaux P, et al. A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. AML Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1995;332: 1678-83.
36. Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, et al. A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031). *Blood* 1998;91: 3607-15.

37. Löwenberg B, Boogaerts MA, Daenen SM, et al. Value of different modalities of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied during or after induction therapy of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1997;15: 3496-506.
38. Witz F, Sadoun A, Perrin MC, et al. A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in elderly patients. *Groupe Ouest Est Leucémies Aiguës Myéloblastiques (GOELAM). Blood* 1998;91: 2722-30.
39. Vehreschild JJ, Böhme A, Cornely OA, et al. Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy-evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2014;25:1709-1718.
40. Lichtman MA, Heal J, Rowe JM. Hyperleukocytic leukaemia: Rheological and clinical features and management. *Baillieres Clin Haematol.* 1987, 1: 725-746.
41. Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, Di Giovanni A, Metafuni E, Laurenti L, Sica S, Pagano L. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol.* 2017 Feb;10:147-154.
42. Mamez AC, Raffoux E, Chevret S, et al. Pre-treatment with oral hydroxyurea prior to intensive chemotherapy improves early survival of patients with high hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016;57:2281-2288.
43. Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* 2014 Apr;38:460-8.
44. Rinaldi I, Sutandyo N, Winston K. Comparison of early mortality between leukapheresis and non-leukapheresis in adult acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Hematology.* 2022;27:141-9.
45. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11.
46. Beshensky AM, Wesson JA, Worcester EM, et al. Effects of urinary macromolecules on hydroxyapatite crystal formation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2108-16.
47. Finlayson B. Physicochemical aspects of urolithiasis. *Kidney Int* 1978;13:344-60.
48. Wesson JA, Worcester EM, Wiessner JH, Mandel NS, Kleinman JG. Control of calcium oxalate crystal structure and cell adherence by urinary macromolecules. *Kidney Int* 1998;53:952-7.



แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษา

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว แบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่

ฉบับปรับปรุง ปี พ.ศ. 2569

Guidelines for the Diagnosis and Management of

Adult Acute Leukemia 2026