REFERENCES

ปริญดา พีรธรรมานนท์, สมรรถนะของเอนไซม์ไธโอพิวรีน เมทธิลทรานสเฟอเรส ในเม็ดเลือดแดงของประชากรชาวไทย, วิทยานิพนธ์ปริญญามหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 1997

Aarbakke J, Janka-Schaub G and Elion GB. Thiopurine biology and pharmacology. TiPs 1997;18: 3-7.

Anglicheau D, Sanquer S, Loriot MA and et al. Thiopurine methyltransferase activity: new conditions for reversed-phase high performance liquid chromatography assay without extraction and genotypic-phenotypic correlation. Journal of Chromatography B 2002; 773: 119-127.

Causon R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis viewpoint and discussion. Journal of Chromatography B 1997; 689: 175-180.

Evans WE. Thiopurine S-methyltransferase: a genetic polymorphism that affects a small number of drugs in a big way. Pharmacogenetics 2002; 12: 421-423

Ferroni MA, Marchi G, Sansone E and et al. Variability in the rate of 6-mercaptopurine methylation in the erythrocytes, liver and kidney in an Italian population. European Journal of Clinical Pharmacology 1996; 51: 23-29.

Hongeng S, Sasanakul W, Chuansumrit A and et al. Frequency of Thiopurine S-methyltransferase genetic variation in Thai children with acute leukemia. Medical and Pediatric Oncology 2000; 35: 410-414.

Innocenti F, Ratain MJ. Update on pharmacogenetics in cancer chemotherapy. European Journal of Cancer 2002; 38: 639-644.

Iyer L, Ratain MJ. Clinical oncology update pharmacogenetics and cancer chemotherapy. European Journal of Cancer 1998; 34(10): 1493-1499.

Khan SKY, Tan PL, Tan AHN and et al. Thiopurine methyltransferase polymorphism in a multiracial Asian population and children with acute lymphoblastic leukemia. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2002; 24(5): 353-359.

Lee EJD, Kalow W. Thiopurine S-methyltransferase activity in a Chinese population. Clinical of Pharmacology Therapy 1993; 54: 28-33.

McLeod HL, et al. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2000;14: 567-572.

McLeod LH, Relling MV, Liu Q and et al. Polymorphic thiopurine methyltransferase in erythrocytes is indicative of activity in leukemic blasts from children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 1995; 85(7):1897-1902.

McLeod LH, Siva C. The thiopurine S-methyltransferase gene locus implications for clinical phamacogenomics. Pharmacogenomics 2002; 3(1): 89-98.

Menor C, Fueyo JA, Escribano O and et al. Determination of thiopurine methyltransferase activity in human erythrocytes by high performance liquid chromatography: comparison with the radiochemical method. Therapeutic Drug Monitoring 2001; 23: 536-541.

Newton CR. and Graham A. PCR. Second edition. United States of America : Springer-Verlag New York Inc, 1997.

Park-Hah JO, Klemetsdal B, Lysaa R and et al. Thiopurine methyltransferase activity in a Korean population sample of children. Clinical of Pharmacology Therapy 1996; 60: 68-74.

Raymond FA, Weinshilboum RM. Microassay of human erythrocyte catechol-O-methyltransferase: removal of inhibitory calcium ion with chelating resin. Clinica Chimica Acta 1975; 58: 185-194.

Shah VP, Midha KK, Dighe S and et al. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. Pharmaceutical Research 1992; 9(4): 588-592.

Smith K. Genetic polymorphism and SNPs genotyping, haplotype assembly problem, haplotype map, functional genomics and proteomics [Online]. 2002 Available from http.//www. cs megill.ca/~kaleigh/work/snp/snp.summary.pdf

Weber WW. The legacy of pharmacogenetics and potential applications. Mutation Research 2001; 479: 1-18.

Weinshilboum R. Thiopurine methyltansferase: clinical and molecular studies of thiopurine methyltansferase. Drug Metabolism and Disposition 2001; 29(4): 601-605.

Weinshilboun RM, Raymond FA and Pazmino PA.Human erythrocyte thiopurine methyltransferase: radiochemical microassay and biochemical properties. Clinica Chimica Acta 1978; 85: 323-333.

Woodson LC, Dunnette HJ, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of human thiopurine methyltransferase: kidney-erythrocyte correlation and immunotitration studies. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1982; 222:174-181.

Yan L, Zhang S, Eiff B and et al. Thiopurine methyltransferase polymorphic tandem repeat: genotype-phenotype correlation analysis. Clinical of Pharmacology Therapy 2000; 68: 210-219.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDICES

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในเด็ก

อุบัติการณ์

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (Acute Leukemia) เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็ก ประมาณ 39.8 เปอร์เซ็นต์ ของมะเร็งในเด็กทั้งหมด อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน มีประมาณ 3.7 ต่อประชากร 1 แสนคน พบบ่อยที่สุดในเด็กอายุ 4-6 ขวบ พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ที่อัตราส่วนของชาย : หญิง ประมาณ 1.76 : 1

การแบ่งชนิดของมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (Classification)

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในเด็กแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

1. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) ซึ่งพบได้บ่อย ประมาณ 70-75 เปอร์เซ็นต์
2. Acute Non Lymphoblastic Leukemia (ANLL) ซึ่งพบได้ ประมาณ 25-30 เปอร์เซ็นต์ ประกอบด้วย
   - myeloblastic
   - promyelocytic
   - myelomonoblastic
   - monoblastic
   - erythroleukemia
   - megakaryoblastic leukemia

การแยกชนิดของมะเร็งเม็ดเลือดขาว อาศัยการดูลักษณะรูปร่างและคุณสมบัติต่างๆของเซลล์มะเร็งในไขกระดูกของผู้ป่วย โดยดูจาก morphology, cytochemistry, immunologic surface marker และ cytogenetics ซึ่งมีความสำคัญเกี่ยวกับการวางแผนการรักษาและการพยากรณ์โรคเป็นอย่างมาก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในผู้ป่วยเด็กกลุ่มที่เป็น Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

ให้การรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัด ส่วนใหญ่แบ่งการรักษาเป็นระยะๆ คือ

1. การชักนำให้โรคสงบ (Induction of remission)

จุดมุ่งหมายของการรักษาในระยะแรกนี้คือ พยายามฆ่าเซลล์มะเร็งให้ตายมากที่สุดในเวลาที่เร็วที่สุด แต่ทำอันตรายต่อเซลล์ปกติให้น้อยที่สุด เพื่อให้ระบบการสร้างเม็ดเลือดปกติฟื้นตัวอย่างรวดเร็ว โดยการให้ยาที่สามารถฆ่ามะเร็งเม็ดเลือดขาวได้จำเพาะและกดไขกระดูกปกติน้อยที่สุดหรือไม่กดเลย เมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาจนครบ 6 สัปดาห์ จึงเจาะไขกระดูกมาตรวจ หากไขกระดูกกลับมาเป็นปกติ มีจำนวน blast ต่ำกว่าร้อยละ 5 รวมทั้งไม่มีอาการแสดงของโรค ALL เหลืออยู่ ถือว่าได้ complete remission จึงให้การรักษาในระยะที่ 2 ต่อไป หากยังไม่ได้ complete remission ต้องให้การรักษาอย่างเดิมต่อไปจนกว่าจะได้ complete remission หากรักษาไปจนครบ 12 สัปดาห์แล้วยังไม่ได้ complete remission ให้ถือว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาคงให้แต่การรักษาแบบประคับประคองต่อไป

2. การให้การรักษาเข้มข้น (Intensification or consolidation therapy)

เมื่อผู้ป่วยได้รับ complete remission ถึงแม้จำนวนเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวจะลดลง (จากเดิมที่มีอยู่เดิมประมาณ 10^{12} ตัว) ถึงร้อยละ 99 แต่ผู้ป่วยจะยังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลือในร่างกายอยู่อีกประมาณ 10^{9} ตัว จำเป็นต้องให้ยาต้านมะเร็งสูงหลายๆ ขนานร่วมกัน เพื่อทำลายเซลล์มะเร็งที่ยังหลงเหลืออยู่ให้มากที่สุด โดยใช้ยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกัน เพื่อไม่ให้เซลล์มะเร็งดื้อยาได้

3. การป้องกันการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS prophylaxis)

จุดมุ่งหมายของการรักษาในระยะนี้เพื่อทำลายเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว ซึ่งเข้าไปอยู่ในระบบประสาทส่วนกลางตั้งแต่วินิจฉัยโรคครั้งแรกให้หมดสิ้นไป ทั้งนี้เพราะยาต้านมะเร็งชนิดต่างๆไม่สามารถซึมผ่าน blood brain barrier เข้าไปในระบบประสาทส่วนกลางได้ ทำให้เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ซ่อนอยู่เกิดความต้านทานต่อยาที่มีความเข้มข้นต่ำในน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง ฉะนั้นถ้าไม่ป้องกันเอาไว้ผู้ป่วยจะมี CNS relapse ได้สูงถึงร้อยละ 50 ในเวลา 6-24 เดือน โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวสูง อายุน้อย เกร็ดเลือดต่ำ

ตับโต ม้ามโต พวกที่มี leukemia / lymphoma syndrome และที่เป็นมะเร็งชนิด T cell Acute Lymphoblastic Leukemia

การป้องกันการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวในระบบประสาทส่วนกลางที่ได้ผล คือ การฉายรังสีที่ศีรษะใน 1,800 cGy (แบ่งให้ครั้งละ 180 cGy ภายใน 2 สัปดาห์) ร่วมกับการฉีดยา methotrexate เข้าไขสันหลัง 5 ครั้ง จะสามารถป้องกัน CNS relapse ได้ถึงร้อยละ 80-90 คือมีโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวในระบบประสาทส่วนกลางเกิดขึ้นเพียงร้อยละ 10-15 เท่านั้น

4. การรักษาเพื่อให้โรคสงบคงอยู่ตลอดไป (Maintenance therapy)

เมื่อได้ทำการรักษาชักนำให้โรคสงบจนได้ complete remission แล้ว หากไม่ให้การรักษาต่อไปผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีโรคกลับเป็นขึ้นมาใหม่ภายในเวลา 2-3 เดือน ดังนั้น การรักษาในระยะนี้จึงมีจุดมุ่งหมายที่จะควบคุมโรคให้สงบคงอยู่ตลอดไป โดยใช้ยาต้านมะเร็งหลายๆชนิดร่วมกันเพื่อลดอัตราการดื้อยาของเซลล์มะเร็ง รวมทั้งฆ่าเซลล์มะเร็งให้มากที่สุดโดยไม่กดระบบการสร้างเม็ดเลือดปกติ ตลอดจนระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมากนัก

การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในเด็กของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

Standard-Risk ALL protocol

1. **Induction Medications**

Vincristine	1.5 mg/m^2 IV (max 2 mg) q wk
Prednisolone	60 mg/m^2/day (div. t.i.d) PO x 28 day
L-asparaginase	6,000 IU/m^2 IM q 2-3 day x 9 doses

IT-MTX (according to age)

1-1.9 yr : MTX 8 mg IT

2-2.9 yr : MTX 10 mg IT

3-8.9 yr : MTX 12 mg IT

age > 9yr: MTX 15 mg IT

2. **Consolidation Medications**

Cyclophosphamide	1,000 mg/m^2/day IV	day 1
Ara-C	75 mg/m^2/day IV	day 2-5 and 8-11
6-MP	60 mg/m^2/day PO hs x 42 day	
XRT	1,800 cGy to cranium, begin on wk 6	

3. **Maintenance Medications**

Vincristine	2 mg/m^2 IV (max 2 mg) q 6 wk
Methotrexate	20 mg/m^2 PO q wk
Prednisolone	60 mg/m^2/day PO (div. t.i.d) x 7 day, q 6 wk
6-MP	60 mg/m^2/day PO hs qd

การรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันในเด็กของโรงพยาบาลรามาธิบดี

I. Guideline for the treatment of standard risk and high risk ALL

1. **Induction phase** (เหมือนกัน สำหรับ low risk and standard risk)

Vincristine	1.5 mg/m^2/dose IV	day 1, 8, 15, 22
Prednisolone	40 mg/m^2/dose PO	day 1-29
Doxorubicin	20 mg/m^2/dose IV	day 1,8
L-asparaginase	10,000 U/m^2/dose IM	day 2, 4, 6, 8, 10, 12
VP-16	300 mg/m^2/dose IV	day 22, 29, 32
Ara-C	300 mg/m^2/dose IV	day 22, 29, 32

2. **Consolidation phase**

HD-MTX	2 gm/m^2/dose IV	day 43, 50 (with leucovorin rescue)
6-MP	60 mg/m^2/dose PO	day 43-56

(HD-MTX = high dose methotrexate; 6-MP = 6-mercaptopurine)

*In case of T cell, t(9;22), t(4;11), WBC $\geq$ 100,000/ µl, CNS 3, Testicular involvement ถือเป็น High risk group ให้ induction + consolidation protocol เหมือน Low risk + standard risk ยกเว้น

HD-MTX 5 gm/m^2/dose และ

L-asparaginase 25,000 U/ m^2/dose

3. **CNS prophylaxis**

IT-MTX (age adjusted) day 1, 22, 43, 50

Day 1, 8, 15, 22, 43, 50 (in CNS 3 patients)

(IT = Intrathecal)

Age	MTX (mg)
< 1 yr	8
12-23 mo	10
24-35 mo	12
> 3 yr	12

- If blast cell persist in CSF on day 22, adding another 2 doses of IT-MTX on day 29 and 36 (only CNS 3 patients)
- Bone marrow aspiration on day 15 and 43
- Bone marrow on day 15 not in remission, adding another dose of doxorubicin
- Start consolidation on day 43 when ANC > 1,000 µl, serum creatinine < 2 mg/dL and SGOT and SGPT < 300 (unit/ml)

(ANC = absolute neutrophill count)

4. **Continuation (maintenance) phase for standard risk and high risk group**

Vincristine 1.5 mg/m^2 IV

VP-16 300 mg/m^2 IV 1 hour

Cyclophosphamide 300 mg/m^2 IV 1 hour

Ara-C 300 mg/m^2 IV 1 hour

6-MP 60 mg/m^2 x 7 days PO (tab 50 mg)

MTX	30	mg/m^2/ week IV/ IM/ PO(tab 2.5 mg)
Dexa	8	mg/m^2 x 7 days PO

*ยาเคมีบำบัดทุกอาทิตย์เริ่มได้ต่อเมื่อ ANC $\geq$ 300 µl

*เริ่ม HD-MTX 2 gm/m^2 หรือ HD-MTX 5 gm/m^2 ต่อเมื่อ ANC $\geq$ 750 µl

*เริ่ม reinduction ต่อเมื่อ ANC $\geq$ 1,000 µl

II. Acute Lymphoblastic Leukemia risk classification, CNS prophylaxis and treatment

Standard and high risk group

1. Age < 1 or > 10 years and/ or DNA index < 1.16 or >1.6
2. Total WBC > 50,000 / µl and/ or DNA index < 1.16 or >1.6
3. Cytogenetic t:(9;22), t:(4;11) and t:(1;19)
4. T cell immonophenotype
5. CNS 3; CSF WBC > 5 µl and blast cell presents in CSF by cytospin technique
6. Testicular involvement

Otherwise low risk group

- Indication for cranial prophylaxis : whole brain irradiation 12 Gys

1. B lineage and initial WBC > 100,000/ µl
2. T lineage and initial WBC > 50,000/ µl
3. Cytogenetic t:(9;22), t:(4;11)

- Cranial irradiation for CNS disease

1. WBC > 5 cells/ µl with blast
2. Whole brain irradiation 18 GYs

- CNS relapse

1. Whole brain irradiation 24 GYs
2. Spinal irradiation 10 GYs

VITA

นางสาววรรณา ธนลาภานนท์ เกิดวันที่ 30 เมษายน พ.ศ.2519 ภูมิลำเนาอยู่ที่กรุงเทพฯ สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีเภสัชศาสตร์บัณฑิตจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อปีการศึกษา 2542 ปฏิบัติราชการในตำแหน่งหัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลผาขาว และตำแหน่งเภสัชกร โรงพยาบาลภูหลวง จังหวัดเลย เป็นเวลา 2 ปี จึงเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาเภสัชวิทยา ที่คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2544

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย