

บทความพินิจ

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ Allogeneic Stem Cell Transplantation ในผู้ป่วยโรคพังผืดในไขกระดูกปฐมภูมิ (Primary Myelofibrosis)

อดิศักดิ์ ตันติวราวิทย์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Myelofibrosis เป็นโรคในกลุ่ม chronic myeloproliferative neoplasm (MPN) เกิดจากการที่มี clonal expansion ของสเต็มเซลล์ที่มีความผิดปกติ แล้วเกิดการหลั่ง cytokine ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ dysplastic megakaryocyte ในไขกระดูก เกิดพังผืดในไขกระดูกและการสร้างเม็ดเลือดภายนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis)¹ อาการสำคัญของผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ เม็ดเลือดชนิดต่างๆ มีปริมาณลดลง อาการอ่อนเพลีย (constitutional symptoms) ตับและม้ามโต อาจมีอาการอุดตันของเส้นเลือดในที่ต่างๆ และปวดกระดูก²

Myelofibrosis เป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ โดยพบว่าอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 67 ปี³ ผู้ป่วยร้อยละ 20 จะเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ⁴

การปลูกถ่ายไขกระดูกด้วยวิธี allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย myelofibrosis ครั้งแรก ในปี 1989⁵ หลังจากนั้นได้มีการศึกษาและรายงานอีกมากมายถึงการรักษาด้วยวิธีนี้ ในปัจจุบันแม้มีการพัฒนาการรักษาโรคนั้นด้วยวิธีอื่นๆ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นแต่การปลูกถ่ายไขกระดูกด้วยวิธี allo-SCT ยังเป็นการรักษาเดียวที่ทำให้หายขาดสำหรับผู้ป่วย myelofibrosis อย่างไรก็ตามการปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วยโรคนั้น ยังมีผลการรักษาไม่ค่อยน่าพอใจ สามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ การรักษาผู้ป่วยโรคนั้นด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกด้วยวิธี allo-SCT จึงต้องเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการรักษาและวิธีการรักษาที่เหมาะสม ซึ่งบทความนี้จะกล่าวถึงต่อไป^{6,7}

การเลือกผู้ป่วย myelofibrosis เพื่อรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก

สิ่งที่ควรนำมาพิจารณาในการเลือกผู้ป่วยเพื่อตัดสินใจให้การรักษารูปแบบการปลูกถ่ายไขกระดูกด้วยวิธี allo-SCT นั้นประกอบไปด้วยปัจจัยจากความรุนแรงของโรคและปัจจัยจากตัวผู้ป่วย

การประเมินปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์ความรุนแรงของโรคนั้น ทั้ง IPSS และ DIPSS-plus สามารถนำมาพิจารณาเลือก

ผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยเลือกทำในผู้ป่วย advanced stage โดยทาง The European Leukemia Network consensus ได้ให้ข้อแนะนำในการเลือกปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วยที่มี overall survival น้อยกว่า 5 ปี ซึ่งคือกลุ่มผู้ป่วย intermediate risk -2 และ high risk จากทั้ง IPSS และ DIPSS-plus⁸

สำหรับข้อบ่งชี้อื่นเพื่อพิจารณาทำการรักษาด้วย allo-SCT คือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน (leukemic transformation) โดยพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงตาม International Working Group⁹ ได้แก่

- (1) High-risk karyotype [monosomal karyotype, inv(3) หรือ i(17q)] ได้ 2 คะแนน
- (2) Blasts ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ได้ 1 คะแนน
- (3) เกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ได้ 1 คะแนน

โดยรวมคะแนนจากปัจจัยเสี่ยงทั้ง 3 ข้อ สามารถนำมาพยากรณ์โอกาสเกิด leukemic transformation โดยพบว่าอัตราการเกิด leukemic transformation ที่ 3 ปี ของ 0, 1 และ 2 คะแนนขึ้นไป เท่ากับร้อยละ 3, 10 และ 35 ตามลำดับ จึงแนะนำให้พิจารณาทำการรักษาด้วย allo-SCT ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีคะแนนมากกว่าเท่ากับ 2 คะแนนขึ้นไป นอกจากนี้ยังอาจพิจารณาทำการรักษา allo-SCT ในผู้ป่วยซึ่งจำเป็นต้องรับเลือดอย่างสม่ำเสมอด้วย (transfusion dependence)¹⁰

ปัจจัยจากตัวผู้ป่วยนั้น อายุและ HSCCT co-morbidity index ที่สูง เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ต่อการปลูกถ่ายไขกระดูก เนื่องจากทำให้มี non-relapse mortality ที่สูง อีกทั้งผู้ป่วย myelofibrosis ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่สูงอายุ แต่ในปัจจุบัน การปลูกถ่ายไขกระดูกด้วย reduced intensity conditioning regimen (RIC) สามารถลด non-relapse mortality ได้มากและช่วยให้มีอัตราการรอดชีวิตที่สูงขึ้น จึงอาจพิจารณารักษาในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยที่มี HSCCT co-morbidity index หลายข้อ⁶

การเลือก donor เพื่อการปลูกถ่ายไขกระดูก

การศึกษาผลของการปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วย myelofibrosis พบว่า การเลือก 10/10 HLA-matched donor ทั้งจาก family และ unrelated donor ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า HLA-mismatched donor ซึ่งมีอัตราการเกิด graft failure ที่สูงมากและมีอัตราการเสียชีวิตจาก non relapse mortality ที่สูงกว่า ซึ่งเป็นปัญหาที่สำคัญในการปลูกถ่ายไขกระดูกในโรคนี¹¹

สำหรับการเลือกชนิดของเซลล์ต้นกำเนิดนั้น จากการศึกษาซึ่งศึกษาในผู้ป่วย myeloid neoplasm ทั้งหมดและมีผู้ป่วย myelofibrosis รวมอยู่ด้วย การใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือดนั้นพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการเกิด graft failure ที่น้อยกว่าและมีอัตราการเกิด neutrophil และ platelet engraftment ที่เร็วกว่าแต่ก็มีอัตราการเกิด chronic graft versus host disease ที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับการใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก¹² สำหรับการนำเซลล์ต้นกำเนิดอื่นๆ ทั้งจาก umbilical cord และ haploidentical donor นั้นยังคงมีการศึกษาอยู่ ควรเลือกใช้เมื่อไม่มี HLA-matched donor และทำในการศึกษา (clinical trial) เท่านั้น

การพิจารณาระหว่าง myeloablative และ RIC conditioning regimen เพื่อใช้ในการปลูกถ่ายไขกระดูก

การปลูกถ่ายไขกระดูกโดยใช้ myeloablative conditioning regimen ในผู้ป่วย myelofibrosis นั้น สามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดและมีอัตราการรอดชีวิตได้ แต่ก็มี morbidity และ mortality ที่สูง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อายุมาก ซึ่งเป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ของโรคนี โดยพบว่ามี treatment related mortality ที่ 1 ปีสูงถึงร้อยละ 27-35^{13,14} ในระยะหลังจึงมีการนำ RIC conditioning regimen มาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่อายุมากและมีโรคประจำตัวหลายอย่าง พบว่าทำให้ treatment related mortality ลดลงมาก แต่ในขณะเดียวกันก็มี relapse rate ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการศึกษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก (allo-SCT) ในผู้ป่วย myelofibrosis

ยังไม่มีการศึกษาแบบ prospective randomized controlled trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาระหว่าง conditioning regimen ทั้งสองชนิดนี้ การศึกษาเปรียบเทียบส่วนใหญ่เป็นแบบย้อนหลังซึ่งให้ข้อมูลที่ขัดแย้ง ข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่ให้พิจารณาผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป โดยผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 45 ปี ให้เลือกใช้ myeloablative conditioning regimen และผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 45 ปี หรือมี HSCT co-morbidity index ≥ 3 ให้ทำการรักษาด้วย RIC allo-SCT^{7,14,15}

ข้อควรระวังในการปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วย myelofibrosis

การเกิด graft failure

Graft failure พบว่าเป็นปัญหาที่สำคัญในการปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วย myelofibrosis เมื่อเทียบกับโรคอื่นๆ โดยพบว่ามีอัตราการเกิดได้ตั้งแต่ร้อยละ 2 และสูงได้ถึงร้อยละ 24¹⁶ โดยการเกิด graft failure ในผู้ป่วย myelofibrosis ที่สูงนั้นเกิดจากหลายปัจจัย ซึ่งได้แก่ ลักษณะของ donor ที่นำมาปลูกถ่ายไขกระดูก ชนิดของ conditioning regimen จำนวนสเตมเซลล์ ปริมาณ fibrosis ในไขกระดูก ขนาดของม้ามและ HLA antibody ซึ่งเกิดจากการได้รับเลือดในปริมาณมากก่อนการปลูกถ่าย¹⁷ การศึกษาหลายการศึกษาให้ผลที่สอดคล้องกันพบว่าอัตราการเกิด engraftment จะดีที่สุดเมื่อปลูกถ่ายไขกระดูกจากพื้นที่ที่มี HLA ตรงกันและเกิด graft failure สูงกว่าเมื่อใช้สเตมเซลล์จาก unrelated donor^{6,11}

ภาวะม้ามโตและการลดขนาดม้ามก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก

ผู้ป่วย myelofibrosis ส่วนใหญ่มีม้ามที่โตมาก พบว่าขนาดม้ามที่โตมากทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดต่ำเป็นเวลานานภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งทำให้เพิ่มโอกาสการเกิดเลือดออกและการติดเชื้อแต่การรักษาเพื่อลดขนาดม้ามก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูกนั้นพบว่ายังมีข้อมูลที่ขัดแย้งและยังไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐานเพื่อลดขนาดม้ามก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก¹⁶

การศึกษาถึงการตัดม้ามก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูกมีหลายการศึกษาแต่กลับพบว่าการตัดม้ามก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูกนั้นไม่มีประโยชน์ที่ชัดเจน โดยพบว่าผู้ป่วยที่ตัดม้ามจะมี neutrophil engraftment ที่เร็วกว่า แต่กลับมี morbidity และ mortality ที่สูงจากการผ่าตัด รวมถึงมีอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ที่สูงกว่าและอัตราการรอดชีวิตที่ไม่แตกต่าง จึงไม่ได้แนะนำการรักษาในผู้ป่วยทุกรายและพิจารณาผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป¹⁴⁻¹⁶

ยากกลุ่ม Janus kinase (JAK) inhibitor นั้นพบว่ามีประสิทธิภาพที่ดีในการลดขนาดม้าม จึงอาจเป็นตัวเลือกในการรักษาภาวะม้ามโตก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก แต่จากการศึกษาใช้ยากกลุ่มนี้ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูกแม้ว่าสามารถลดขนาดม้ามได้ดีแต่กลับพบว่าการเกิดผลข้างเคียง ทั้งภาวะความดันต่ำและ cardiogenic shock จากการหยุดยากกลุ่มนี้อย่างทันทีทันใดเพื่อปลูกถ่ายไขกระดูก¹⁸ ดังนั้นการใช้ยากกลุ่มนี้ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูกยังไม่ถือเป็นมาตรฐานการรักษาและทำในการศึกษา (clinical trial) อย่างระมัดระวังเท่านั้น¹⁶

ภาวะแทรกซ้อนต่อตับภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

ผู้ป่วย myelofibrosis พบภาวะแทรกซ้อนต่อระบบตับได้สูงภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยเนื่องมาจากภาวะเหล็กเกินจากการได้รับเลือด extramedullary hematopoiesis และภาวะ

Table 1 เปรียบเทียบการศึกษาค้นคว้าด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก (allo-SCT) ในผู้ป่วย Myelofibrosis¹⁴

Author	Number of patients	Age, years (median)	GVHD	TRM	Overall survival
Predominantly MAC					
Guardiola et al, 1999	55	4-53 (42)	Acute II-IV 60%	27%, 1 y	14% at 5 y (age >45y) 67% at 5 y (age < 45 y)
Deeg et al, 2003	56	10-66 (43)	Acute II-IV 68%	32%, 1 y	58% at 3 y
Kerbaui et al, 2010	104	18-70 (49)	Acute II-IV 64% Chronic 84%	34%, 5 y	61% at 7 y
Ballen et al, 2010	289	18-73 (47)	Acute II-IV 42%	MSD 22% URD 42%, Day +100	MSD 37% URD 30% at 5 y
RIC					
Rondelli et al, 2005	21	27-68 (54)	Acute II-IV 33%	10%, 1 y	85% at 2.5 y
Kroger et al, 2005	21	32-63 (53)	Acute II-IV 48%	16%, 1 y	84% at 3 y
Kroger et al, 2009	103	32-68 (55)	Acute II-IV 27% Chronic 49%	16% at 1 y	67% at 5 y
Bacigalupo, 2010	46	24-67 (51)	ND	24%, 1 y	45% at 5 y
Both RIC and MAC					
Patriarca et al, 2008	100	21-68 (49)	Acute II-IV 41% Chronic 43%	35% at 1 y	31% at 5 y
Lissandre et al, 2011	39	15-65 (49)	Acute II-IV 69% Chronic 49%	ND	60% at 3 y
Abelson et al, 2011	92	5-66 (50)	Acute II-IV 23%	MAC 17.5% RIC 5.8% at D+100	MAC 49% at 5 y RIC 59% at 5 y
Robin et al, 2011	147	20-68 (53)	Acute II-IV 43% Chronic 39%	ND	39% at 4 y

ดัดแปลงจาก: McLoman DP, Mead AJ, Jackson G, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2012. *Br J Haematol* 2012;157:413-25.

RIC, Reduced intensity conditioning; MAC, Myeloablative conditioning; MSD, Matched sibling donor; URD, Unrelated donor; GVHD, Graft versus host disease; TRM, Transplantation related mortality; ND, not documented; y, year

portal hypertension โดยพบทั้งภาวะเหลืองที่รุนแรง (severe hyperbilirubinemia) และมีอัตราการเกิดภาวะ sinusoidal obstruction syndrome ในอัตราที่สูง^{16,19}

สรุป

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogeneic stem cell transplantation ในผู้ป่วยโรคพังผืดในไขกระดูกปฐมภูมียังคงเป็นการรักษาเดียวที่ทำให้ผู้ป่วยหายขาด แต่เป็นการปลูกถ่ายไขกระดูกที่ยังคงประสบความสำเร็จน้อย ยังต้องอาศัยการพัฒนาต่อไปในอนาคตและเกิดผลข้างเคียงหลายอย่าง จึงต้องทำการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการรักษาโดยเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง

สูงและเลือกชนิดการปลูกถ่ายที่เหมาะสมกับผู้ป่วย โดยพิจารณาเป็นรายๆ ไป ตั้งแต่การเลือก conditioning regimen และ donor source ที่เหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

- Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000;342:1255-65.
- Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol* 2005;23:8520-30.
- Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, et al. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: An Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol* 1999;61:10-5.

4. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: The Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2012;87:25-33.
5. Dokal L, Jones L, Deenmamode M, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for primary myelofibrosis. *Br J Haematol* 1989;71:158-60.
6. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:358-67.
7. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011;117:3494-504.
8. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29:761-70.
9. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:1017-26.
10. McLornan DP, Mead AJ, Jackson G, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2012. *Br J Haematol* 2012;157:413-25.
11. Kroger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: A prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009;114:5264-70.
12. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 2012;367:1487-96.
13. Gupta V, Hari P and Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Blood* 2012;120:1367-79.
14. McLornan DP, Mead AJ, Jackson G, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2012. *Br J Haematol* 2012;157:413-25.
15. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol* 2012;158:453-71.
16. Farhadfar N, Cerquozzi S, Patnaik M, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Myelofibrosis: A Practical Review. *J Oncol Pract* 2016;12:611-21.
17. Ciurea SO, Thall PF, Wang X, et al. Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:5957-64.
18. Robin M, Francois S, Huyvh A, et al. Ruxolitinib before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with myelofibrosis: A preliminary descriptive report of the JAK ALLO study, a phase II trial sponsored by Goelams-FIMin collaboration with the SFGMTC. *Blood* 2013;122:306.
19. Wong KM, Atenafu EG, Kim D, et al. Incidence and risk factors for early hepatotoxicity and its impact on survival in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1589-99.