

บทบรรณาธิการ

Outcome of pediatric patients with severe aplastic anemia

บุญชู พงศ์ธนากุล

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและอองโคโลยี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia: AA) เป็นโรคร้ายแรง ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตได้สูง ถ้าไม่ได้รับการดูแลรักษาเป็นอย่างดีตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย ผู้ป่วยจะมามีอาการของไขกระดูกไม่ทำงาน กล่าวคือ มีไขกระดูกเม็ดเลือดขาวต่ำ ซีด และเลือดออก เนื่องจากเกล็ดเลือดต่ำ ตรวจ complete blood count (CBC) พบ pancytopenia การวินิจฉัยที่แน่นอน ต้องได้รับการตรวจไขกระดูก bone marrow biopsy ซึ่งจะพบ hypocellular marrow และ trilineage hypoplasia โดยไม่พบ dysplasticity โดยภาวะไขกระดูกฝ่อที่พบบ่อยในเด็กจะเป็นชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic AA) ปัจจุบันการรักษาเฉพาะด้วยยา Immunosuppressive therapy (IST) การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation: HSCT) ยาปฏิชีวนะ ยาต้านเชื้อรา และการรักษาประคับประคอง (supportive care) ต่างๆ ที่ดีขึ้น ทำให้ในปัจจุบันโรคนี้สามารถรักษาได้หายขาดกว่าร้อยละ 70-75 การรักษาเฉพาะ ขึ้นกับความรุนแรงของโรค โดยความรุนแรงของโรค แบ่งเป็น ชนิดรุนแรง (severe) รุนแรงมาก (very severe) และ ไม่รุนแรง (non-severe)¹

การรักษาผู้ป่วยที่เป็น non-severe AA แนะนำให้การดูแล โดย การติดตามอาการ รวมทั้งการตรวจติดตาม CBC การตรวจไขกระดูก รวมทั้ง cytogenetic เป็นระยะ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องได้เลือด และเกล็ดเลือด โดยพบว่า ผู้ป่วยบางส่วนจะมีอาการ และ CBC คงที่เป็นระยะเวลานานหลายปี โดยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาใดๆ แต่ก็มีบางส่วนที่มีอาการ และ CBC แย่ลง² ถ้าเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยที่เข้าได้กับ severe aplastic anemia (SAA) ก็ให้การรักษาเหมือนผู้ป่วย severe aplastic anemia นอกจากดูความรุนแรงของโรคแล้ว อายุ สภาวะของผู้ป่วย (performance status) ก็เป็นส่วนสำคัญในการพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วยเช่นกัน

ส่วนการรักษาผู้ป่วย โรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง (severe aplastic anemia: SAA) และ รุนแรงมาก (very severe aplastic anemia: vSAA) จะให้การรักษาเหมือนกัน โดยมีการรักษาหลักอยู่ 2 วิธี คือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (HSCT) และการให้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive: IST) โดยในผู้ป่วย SAA และ vSAA ที่อายุน้อยกว่า 40 ปี และมีพี่น้องที่มี

Human leukocyte antigen (HLA) ตรงกัน (matched sibling donor: MSD) แนะนำให้การรักษาโดย HSCT เป็นอันดับแรก โดยมีการศึกษาของ Peinemann F และคณะ³ รวบรวมผู้ป่วย SAA และศึกษาแบบ meta-analysis รวบรวมผู้ป่วยเกือบ 8,000 ราย พบว่า การรักษาด้วย MSD HSCT ได้ผลการรักษาดีกว่าการให้ IST นอกจากนี้ กลุ่มผู้ป่วย SAA ที่มีอายุน้อยโดยเฉพาะ อายุต่ำกว่า 40 ปี จะมีอัตราการรอดชีวิตดีกว่าผู้ป่วยอายุมากกว่า 40 ปี ที่รักษาด้วย MSD HSCT⁴ โดยสามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคได้มากกว่าร้อยละ 90 แต่ถ้าผู้ป่วยอายุระหว่าง 40-50 ปี แต่มี performance status ดี ไม่มีโรคประจำตัวอื่น สามารถพิจารณาการรักษาด้วย MSD HSCT ได้ นอกจากนี้ Kojima และคณะ⁵ ศึกษาการใช้ 1 antigen mismatched sibling donor (1MMSD) เทียบกับการใช้ MSD SCT ในผู้ป่วย SAA ในเด็ก พบว่าได้อัตราการรอดชีวิต (overall survival: OS) ใกล้เคียงกันคือร้อยละ 93 แต่พบ acute graft versus host disease (GVHD) grade III-IV มากกว่าในกลุ่ม 1MMSD เมื่อเทียบกับ MSD คือร้อยละ 26.9 กับร้อยละ 4.9 ตามลำดับ ในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่า การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติพี่น้อง (match unrelated donor, MUD HSCT) มีผลการรักษาดีเทียบเท่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ MSD ในผู้ป่วยอายุน้อย จึงสามารถใช้เป็นการรักษาแรกได้ในผู้ป่วยเด็กน้อยกว่า 20 ปี⁶ ส่วน แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด แนะนำให้ใช้จากไขกระดูก มากกว่า peripheral blood เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า การใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจาก peripheral blood มี chronic GVHD มากกว่า และพบ OS ต่ำกว่าการใช้แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากไขกระดูก⁷

การให้ยากดภูมิคุ้มกัน (IST) ถือว่าเป็น first line treatment ในผู้ป่วย SAA ที่มีอายุมากกว่า 40 ปี และผู้ป่วยที่ไม่มี MSD การรักษามาตรฐานคือ การให้ยา anti-thymocyte globulin (ATG) ร่วมกับ cyclosporine (CS) ซึ่งปัญหาของ IST คือการตอบสนองต่อการรักษา OS ที่ต่ำกว่าการรักษาด้วย MSD HSCT และปัญหาเรื่องการเป็นกลับซ้ำหลังหยุดยา IST ส่วนเรื่อง clonal evolution ยังเป็นที่ถกเถียงอยู่ว่าเป็นจากยา IST หรือเป็นจาก natural history ของ AA เอง ในปัจจุบันมี ATG 2 ชนิด คือ

ATG ที่ทำมาจากน้ำเหลืองของม้า (horse ATG) และ ATG ที่ทำมาจากน้ำเหลืองของกระต่าย (rabbit ATG) มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ horse ATG (ATGAM[®]) 40 mg/kg/day 4 วัน และ rabbit ATG (thymoglobulin[®]) 3.5 mg/kg/day 5 วัน พบว่า อัตราการตอบสนองที่ 3 และ 6 เดือน และ OS ในกลุ่มของ rabbit ATG จะดีกว่า horse ATG อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่อัตราการเกิดเป็นกลับซ้ำ (relapsed) และ การเกิด clonal evolution ไม่แตกต่างกัน⁹ ในประเทศไทยปัจจุบัน มีแต่ rabbit ATG คือ thymoglobulin[®] ขนาดยาที่ใช้คือ 2.5-3.75 มก/กก/วัน รวม 5 วัน⁹ ส่วนการรักษาด้วย IST ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น SAA และ vSAA จากการศึกษาของ Pongtanakul และคณะ¹⁰ พบว่ามีอัตราการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (complete response) ร้อยละ 62 และมีอัตราการตอบสนองทั้งหมด ร้อยละ 81 โดยมี OS ร้อยละ 67.5

ปัจจุบันมีการใช้ยาในกลุ่ม thrombopoietin receptor agonist (TPO) ร่วมในการรักษา SAA ที่ได้รับ IST จากการศึกษาของ Townsley DM และคณะ¹¹ มีการนำยา eltrombopag ซึ่งเป็น TPO ชนิดรับประทานให้ร่วมกับยา IST ในผู้ป่วยที่ให้ยา IST ครั้งแรก พบว่ามีอัตราการตอบสนองที่ 3 และ 6 เดือน ร้อยละ 80 และ 87 ตามลำดับ และมี OS ร้อยละ 97 นอกจากนี้ยังมีการใช้ยา eltrombopag เป็นยาเดี่ยวในการรักษาผู้ป่วย SAA ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ IST ในครั้งแรก พบอัตราการตอบสนองที่ร้อยละ 40¹² สำหรับ romiplostim ซึ่งเป็น TPO ชนิดฉีดใต้ผิวหนัง มีข้อมูลเบื้องต้นว่าได้ผลประมาณร้อยละ 33-70 เช่นกัน แต่ขณะนี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาและยังไม่ได้มีการรับรองการใช้³

ในวารสารฉบับนี้ พญ.อรพรรณ คัดทะจันทร์ และคณะ รายงานผลการรักษาผู้ป่วยเด็กโรค Idiopathic severe aplastic anemia ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา พบว่า มีผู้ป่วย 30 ราย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่คือ ร้อยละ 76.7 ได้รับการรักษาด้วย IST โดยในกลุ่มที่ให้การรักษาด้วย IST ครั้งแรก มีอัตราการตอบสนองโดยรวมร้อยละ 34.7, 39.1, 47.8 และ 65.3 ที่ 3, 6, 12 และ 24 เดือนตามลำดับ โดยที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยมีผลการรักษาที่ตอบสนองแบบสมบูรณ์ที่ 3 เดือน และมีผู้ป่วยร้อยละ 50 ต้องได้รับการรักษาครั้งที่สอง โดยส่วนใหญ่จะได้รับการรักษาด้วย IST ครั้งที่ 2 โดยอัตราการตอบสนองเฉลี่ยอยู่ที่ 6.9 เดือน โดย OS ในกลุ่มที่ได้รับ IST อยู่ที่ร้อยละ 72.9 ซึ่งผลการรักษาใกล้เคียงกับการศึกษาที่มีรายงานในต่างประเทศก่อนหน้านี้ แต่จะมีอัตราการตอบสนองที่ 3 และ 6 เดือนต่ำกว่ารายงานก่อนหน้านี้ ซึ่งการดูผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วย IST แนะนำประเมินการรักษาที่ 3-6 เดือน ซึ่งถ้าไม่ตอบสนอง

ควรพิจารณาด้วยการรักษาลำดับที่ 2 (second line therapy) ซึ่งจากการศึกษาที่พบว่า แม่หลังจากได้รับการรักษาด้วย IST 6 เดือนแล้ว ยังมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งยังมีการตอบสนองเพิ่มเติมหลัง 6 เดือนได้ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย HSCT มีเพียง 3 ราย ทั้งหมดหายจากโรคและยังมีชีวิตอยู่

เอกสารอ้างอิง

1. Gluckman E, Devergie A, Poros A, et al. Results of immunoglycosuppression in 170 cases of severe aplastic anaemia. Report of the European Group of Bone Marrow Transplant (EGBMT). *Br J Haematol* 1982;51:541-50.
2. Kwon JH, Kim I, Lee YG, et al. Clinical course of non-severe aplastic anemia in adults. *Int J Hematol*. 2010; 91:770-5.
3. Peinemann F, Grouven U, Kröger N, Bartel C, Pittler MH, Lange S. First-line matched related donor hematopoietic stem cell transplantation compared to immunosuppressive therapy in acquired severe aplastic anemia. *PLoS One* 2011 25; 6:e18572.
4. Marsh JC. Management of acquired aplastic anemia. *Blood Rev*. 2005 May; 19:143-51.
5. Kojima S. Treatment of acquired aplastic anemia in children. *Hematology*. 2012;17(Suppl 1):S11-4.
6. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2017;129:1428-36.
7. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, et al. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood* 2007 15;110:1397-400.
8. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011;365:430-8.
9. Narita A, Zhu X, Muramatsu H, et al. Prospective randomized trial comparing two doses of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2019;187:227-37.
10. Pongtanakul B, Das PK, Charpentier K, Dror, Y. Outcome of children with aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy. *Pediatr Blood cancer* 2008;50:52-7
11. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2017;376:1540-50
12. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012;367:11-9.
13. Lee JW, Lee SE, Jung CW, et al. Romiplostim in patients with refractory aplastic anaemia previously treated with immunosuppressive therapy: a dose-finding and long-term treatment phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2019;6:e562-e572.