

บทบรรณาธิการ

Polycythemia vera (PV)

เอกรั้ว รัฎฐฤทธิ์อารัง

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

Polycythemia vera (PV) เป็นโรคในกลุ่ม myeloproliferative neoplasms (MPN) ซึ่งพบว่ามี การสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นอย่างมาก โดยไม่อยู่ในความควบคุมของกลไกปกติของร่างกาย¹ นอกจากนี้ยังมีการเพิ่มจำนวนของเม็ดเลือดขาวชนิด granulocytes และ megakaryocytes เช่นกัน สาเหตุเกิดจากความผิดปกติของเซลล์ระยะต้น multipotent progenitor หรือ stem cell โดยที่พบบ่อยคือมีการกลายพันธุ์ของยีน *Janus kinase 2 (JAK2)* ทำให้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ในไขกระดูกโดยเฉพาะ erythroid series โดยที่ไม่ต้องอาศัยฮอร์โมน erythropoietin มากกระตุ้น¹

ลักษณะทางคลินิก^{1,2}

โรคนี้พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ อายุเฉลี่ย 60-65 ปี เพศชายพบบ่อยกว่าเพศหญิงประมาณ 1-2 เท่า อุบัติการณ์ประมาณ 1-3/100,000 คนต่อปี อาการที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ได้แก่

1. อาการซึ่งเกิดจาก red cell mass เพิ่มขึ้นและมีความหนืด (blood viscosity) เพิ่มขึ้นเช่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย ตามัว ความดันโลหิตสูง
2. อาการซึ่งเกิดจากม้ามโต เช่น อึดแน่นท้อง การตรวจร่างกายพบม้ามโตได้ถึง 2 ใน 3 ของผู้ป่วย ส่วนพบตับโตได้ประมาณร้อยละ 40
3. อาการที่เกิดจากลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) โรค PV เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดลิ่มเลือดทั้งใน arterial side และ venous side พบได้ประมาณร้อยละ 20-30
4. ภาวะเลือดออกง่ายกว่าปกติจาก platelet dysfunction ซึ่งอาจเกิดจากตัวโรคเองหรือมีภาวะ acquired von Willebrand disease ซึ่งเกิดจาก von Willebrand factor ถูกดูดซับเข้าไปบนเกล็ดเลือดที่สูงมากๆ (มากกว่า 1,000,000/ลบ.มม.)
5. อาการทางผิวหนัง เช่น ผื่นคันและเยื่อตาแดง (skin and conjunctival plethora) มีอาการคันหลังอาบน้ำอุ่น (aquagenic pruritus) อาการชา ปวดบวมแดงของมือและเท้า (erythromelalgia) ซึ่งมักพบร่วมกับระดับเกล็ดเลือดที่สูงมาก

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ^{1,2}

Complete blood count (CBC) พบว่าระดับ hemoglobin (Hb) สูงขึ้น ส่วนใหญ่อยู่ที่ระดับ 18-24 กรัม/ดล.และมักพบ leukocytosis และ thrombocytosis ร่วมด้วย

Bone marrow aspiration และ biopsy พบว่ามี cellularity เพิ่มขึ้น โดยพบมีการเพิ่มขึ้นทั้ง erythroid, granulocyte และ megakaryocyte series หรือเรียกว่า panmyelosis

การตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *JAK2* โดยการกลายพันธุ์ชนิดที่พบบ่อยคือ *JAK2V617F* เป็นการตรวจที่ช่วยในการวินิจฉัยมาก เนื่องจากพบถึงประมาณร้อยละ 95 ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ชนิด *JAK2V617F* อาจตรวจพบการกลายพันธุ์ชนิด *JAK2* exon 12

การตรวจ serum erythropoietin level มักพบว่ามียกระดับต่ำกว่าปกติ

แนวทางการวินิจฉัย PV ตาม WHO classification 2016 อาศัย 3 major criteria หรือใช้ major criteria 2 ข้อแรกร่วมกับ minor criterion ดังนี้¹

Major criteria

1. Hemoglobin (Hb) > 16.5 g/dL in men, > 16.0 g/dL in women or, hematocrit (Hct) > 49% in men, > 48% in women or, increased red cell mass (RCM)
2. BM biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size)
3. Presence of *JAK2V617F* or *JAK2* exon 12 mutation

Minor criterion

Subnormal serum erythropoietin level
ทั้งนี้การตรวจไขกระดูกอาจไม่จำเป็นในผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 18.5 กรัม/ดล. ในเพศชายและมากกว่า 16.5 กรัม/ดล. ในเพศหญิงร่วมกับการตรวจพบ *JAK2* mutation และ serum erythropoietin level ต่ำ¹

การแบ่งกลุ่มความเสี่ยงของผู้ป่วย

การแบ่งกลุ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยเพื่อนำมาใช้ในการรักษา จะอ้างอิงจากรiskในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ โดยผู้ป่วย high risk ได้แก่ผู้ป่วยที่อายุ ≥ 60 ปีหรือมีประวัติ ลิ่มเลือดอุดตันมาก่อน³ สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตนั้นจากข้อมูลของ cohort ขนาดใหญ่ในผู้ป่วย PV พบว่าได้แก่ อายุ ≥ 57 ปี การมี venous thrombosis และ จำนวนเม็ดเลือดขาว $\geq 15,000$ /ลบ.มม.⁴

การรักษาโรค PV

การรักษาโรค PV มีเป้าหมายเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรคได้แก่ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันและภาวะเลือดออก รวมทั้งลดความเสี่ยงในการเปลี่ยนแปลงไปเป็น acute leukemia และ myelofibrosis (post-PV myelofibrosis) การรักษาประกอบด้วย การทำ phlebotomy การให้ low-dose aspirin การให้ยาเพื่อลดปริมาณเซลล์ (cytoreductive treatment) และการควบคุม cardiovascular risk factor รวมทั้งหยุดสูบบุหรี่³

การทำ phlebotomy

เป็นการรักษาเพื่อลดปริมาณเม็ดเลือดแดงอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ จึงลดอาการของผู้ป่วยได้เร็ว โดยแนะนำให้ทำจนระดับ hematocrit ต่ำกว่าร้อยละ 45 ซึ่งจากการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) พบว่าทำให้อัตราการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่สำคัญและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่าผู้ที่มีระดับ hematocrit สูงกว่าร้อยละ 45-50⁵ สำหรับปริมาณและความถี่ในการทำขึ้นอยู่กับอายุ สภาพร่างกายโดยเฉพาะโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยแต่ละราย โดยทั่วไปในช่วง induction แนะนำให้ทำ phlebotomy 350-450 mL สัปดาห์ละ 1-2 ครั้งจนได้ระดับ hematocrit ที่ต้องการ หลังจากนั้นในระยะ maintenance ทำทำขึ้นเพื่อคงระดับ hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 45³

Low-dose Aspirin

ในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน มีข้อมูลจากการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วย PV พบว่าช่วยสามารถลดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมองและการเสียชีวิตจากเหตุดังกล่าวได้มากกว่ายาหลอก โดยที่ไม่ได้มีความเสี่ยงต่อเลือดออกเพิ่มขึ้น⁶ จึงแนะนำให้ให้ทุกรายถ้าไม่มีข้อห้าม

การให้ยาเพื่อลดปริมาณเซลล์ (cytoreductive treatment)

โดยทั่วไปจะให้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันสูง ได้แก่ อายุ ≥ 60 ปี หรือมีประวัติเกิด thrombosis มาก่อน ข้อบ่งชี้อื่นที่อาจพิจารณาให้ cytoreductive treatment

ได้แก่ ไม่สามารถทนต่อการทำ phlebotomy หรือต้องทำบ่อยมาก มีอาการจากม้ามโตหรือจากโรค ระดับเกล็ดเลือดมากกว่า 1,500,000/ลบ.มม. และมี leukocytosis มากกว่า 15,000/ลบ.มม.³

1. Hydroxyurea เป็นยาที่ใช้บ่อยในปัจจุบัน โดยมีประสิทธิภาพในการลดปริมาณเม็ดเลือดทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดลิ่มเลือดอุดตันได้ ซึ่งการศึกษาแบบ RCT ของ French Polycythemia Study Group (FPSG) เปรียบเทียบระหว่าง hydroxyurea กับ pipobroman ในผู้ป่วย 285 รายพบว่า median survival ในผู้ป่วยที่ได้รับ hydroxyurea (20.3 ปี) มากกว่า pipobroman (15.4 ปี) อย่างไรก็ตามมีความสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยซึ่งได้รับ pipobroman มีอัตราการเกิด acute myeloid leukemia และ myelodysplastic syndrome มากกว่า⁷ การวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วย PV ใน cohort ขนาดใหญ่ก็พบว่า การให้ hydroxyurea ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด leukemic transformation⁴ สำหรับผู้ป่วยซึ่งมีปัญหาคงทน (resistant) หรือไม่สามารทนต่อยา (intolerant) ต่อยา hydroxyurea⁸ ควรพิจารณาปรับเปลี่ยนการรักษาต่อไป

2. Ruxolitinib เป็นยาในกลุ่ม JAK1 และ JAK2 inhibitor ซึ่งรับรองให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหา hydroxyurea resistance หรือ intolerance โดยมีการศึกษาแบบ RCT เปรียบเทียบระหว่าง ruxolitinib กับ best available therapy (BAT) ในผู้ป่วย PV ซึ่งมีม้ามโตและ hydroxyurea resistance หรือ intolerance พบว่า ruxolitinib มีประสิทธิภาพดีกว่าในการลดขนาดม้ามและควบคุมระดับ hematocrit ซึ่งเป็น composite primary end-point (ร้อยละ 21 และ 1 ตามลำดับ)⁹ อีกการศึกษาแบบ RCT ซึ่งทำในผู้ป่วย PV ซึ่งไม่มีม้ามโตก็พบว่า ruxolitinib สามารถควบคุมระดับ hematocrit ได้ดีกว่า BAT อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 62 และ 19 ตามลำดับ)¹⁰

3. Interferon (IFN) ยังไม่ได้รับรองให้ใช้ในการรักษา PV ในประเทศไทย อย่างไรก็ตามมีหลักฐานว่า IFN ทั้ง pegylated IFN alfa-2a^{11,12} และ pegylated IFN alfa-2b¹³ มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค PV ทั้งผู้ป่วยใหม่และผู้ป่วยซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วย hydroxyurea มาก่อน ล่าสุดมีการพัฒนายาเป็น ropeg IFN alfa-2b ซึ่งเป็น IFN ที่มีการปรับเปลี่ยนโครงสร้างทำให้มีครึ่งชีวิตที่นานขึ้น สามารถบริหารยาได้ห่างขึ้นเป็นทุก 2 สัปดาห์ การศึกษา RCT เปรียบเทียบระหว่าง ropeg IFN alfa-2b ในผู้ป่วย PV พบว่าที่ 1 ปี ropeg IFN alfa-2b ไม่ถึงเกณฑ์ non-inferior เมื่อเปรียบเทียบกับ hydroxyurea ใน composite end-point (complete hematologic response และขนาดม้ามปกติ) อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยที่มีการตอบสนองในระยะ extension study พบ

ว่า ropegIFN alfa-2b ทำให้เกิด complete hematological response มากกว่า BAT (ร้อยละ 71 และ 51 ที่ 36 เดือนตามลำดับ) และมี JAK2V617F molecular response มากกว่า (ร้อยละ 66 และ 27 ที่ 36 เดือนตามลำดับ)¹⁴

สรุป

PV เป็นโรคในกลุ่ม MPN ที่มีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดแดงเป็นหลัก โดยภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือภาวะลิ่มเลือดอุดตัน การวินิจฉัยอาศัยระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 16.5 กรัม/ดล. ในผู้ชายหรือมากกว่า 16 กรัม/ดล. ในผู้หญิง การตรวจไขกระดูกพบภาวะ pan-myelosis ร่วมกับการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน JAK2 หรือมีระดับ serum erythropoietin ต่ำ การรักษาประกอบด้วย การทำ phlebotomy เพื่อลดระดับ hematocrit น้อยกว่าร้อยละ 45 การให้ low-dose aspirin การควบคุม cardiovascular risk factor และการให้ยาเพื่อลดปริมาณเซลล์ในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูงได้แก่ผู้ป่วยที่อายุ ≥ 60 ปีหรือมีประวัติ thrombosis มาก่อน โดยยาที่ใช้เป็นลำดับแรกคือ hydroxyurea สำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหา hydroxyurea resistance หรือ intolerance สามารถให้การรักษาด้วยยา ruxolitinib

เอกสารอ้างอิง

1. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Tefferi A, Birgegard G, Barbui T. Polycythemia vera. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC; 2017. p.39-43.
2. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology Textbook*, 12th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA; 2009.
3. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome - negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32:1057-69.
4. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Vannucchi AM, Rodeghiero F, Randi ML, et al. Survival and prognosis among 1,545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27:1874-81.
5. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368:22-33.
6. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004;350:114-24.
7. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: Final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011;29:3907-13.
8. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010;148:961-3.
9. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372:426-35.
10. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017;18:88-99.
11. Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, Cortes J, Borthakur G, Konopleva M, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alpha-2a in patients with essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV): results of a phase 2 study after a 7-year median follow-up. *Lancet Haematol*. 2017;4:e165-75.
12. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosierek H, Prchal JT, Berenson D, Baer MR, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019;134:1498-509.
13. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, Temerinac S, Brandberg Y, Merup M, et al. A phase II trial of pegylated interferon -2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: Feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer*. 2006;106:2397-405.
14. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropoginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): A randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e196-208.

