

ปาฐกถา สุภา ณ นคร



Birth of platelets: Basic science and clinical applications

ศาสตราจารย์
นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์

ประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 65
สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

Theme:

Integrating Evidence-Based Clinical Practice Guidelines into Real Practice

บรรณธิการ: แพทย์หญิงดารินทร์ ซอโสตถิกุล
แพทย์หญิงพิมพ์ใจ นิภารักษ์

วันที่ 16-19 มีนาคม 2568
ณ โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์

65th Annual Meeting of the Thai Society of Hematology

March 16-19, 2025, Centara Grand at CentralWorld, Bangkok

Schedule at a Glance

Sunday, March 16, 2025			Monday, March 17, 2025		Tuesday, March 18, 2025		Wednesday, March 19, 2025
World Ballroom AB	**World Ballroom C**		**World Ballroom AB**	**World Ballroom C**	**World Ballroom AB**	**World Ballroom C**	**World Ballroom AB**
0820-0830 Opening Ceremony 0830-1000 **S1** SCT/Cellular Therapy	0830-1000 **S2** Switching and Stopping TKIs in CML		0830-1000 **S7** Shifting Landscape of Treatment in Indolent B-cell Lymphoma	0830-1000 **S8** Bleeding Disorders	0830-1000 **S13** Myelodysplastic Syndromes	0830-1000 **S14** Practical Approaches in Palliative Care: Advance Care Planning and Team-Based Care	0830-1000 **Research Highlights**
1000-1030 Refreshment | Exhibition | Poster Viewing			1000-1030 Refreshment | Exhibition | Poster Viewing		1000-1030 Refreshment | Exhibition | Poster Viewing		1000-1030 Refreshment | Exhibition | Poster Viewing
World Ballroom AB	**World Ballroom C**		**World Ballroom AB**	**World Ballroom C**	**World Ballroom AB**	**World Ballroom C**	**World Ballroom AB**
1030-1200 **S3** Acute Leukemia in Adult	1030-1200 **S4** Red Cell Disorders		1030-1115 **ปาฐกถาสุภา ณ นคร** 1115-1200 **ประชุมใหญ่สามัญประจำปี** • แถลงผลงาน • ประกาศรางวัลแพทย์ดีเด่น • แสดงความยินดีแก่ผู้สำเร็จการฝึกอบรมและสอบฯ	-	1030-1115 **Khunying Sudsakorn Tuchinda Memorial Lecture**	-	1030-1200 **Presidential Symposium**
1200-1300 Luncheon Symposium 1: Janssen 1300-1400 Luncheon Symposium 2: BMS			1200-1300 Luncheon Symposium 3: Roche 1300-1400 Luncheon Symposium 4: AstraZeneca		1115-1215 Luncheon Symposium 5: AstraZenenca 1215-1315 Luncheon Symposium 6: BeiGene		1200-1300 Luncheon Symposium 7: Takeda
World Ballroom AB	**World Ballroom C**	**Lotus Suite 13**	**World Ballroom AB**	**World Ballroom C**	1315-1500 World Ballroom AB **Oral Presentation I** World Ballroom C **Oral Presentation II** Lotus Suite 13 **Oral Presentation III**		1300-1400 **Case discussion** • Pediatric Case • Adult Case
1400-1500 **Meet-the-expert 1** Leukemia & Lymphoma	1400-1500 **Meet-the-expert 2** Thrombosis & Bleeding	1400-1500 **Meet-the-expert 3** Red Cell Disorders	1400-1530 **S9** Thrombosis	1400-1530 **S10** Myeloproliferative Neoplasms			
1500-1530 Refreshment | Exhibition | Poster Viewing			1530 -1600 Refreshment | Exhibition | Poster Viewing		1500-1530 Refreshment | Exhibition | Poster Viewing		1400-1430 **Kahoot** เกมส์ถาม-ตอบปัญหา
World Ballroom AB	**World Ballroom C**		**World Ballroom AB**	**World Ballroom C**	**World Ballroom AB**	**World Ballroom C**	
1530-1700 **S5** Pediatric Oncology	1530-1700 **S6** Nursing		1600-1730 **S11** Aplastic Anemia	1600-1730 **S12** Transfusion Medicine	1530-1700 **S15** Multiple Myeloma: Case Based Approach	1530-1700 **S16** Hematology Laboratory	1430-1440 • ประกาศผลการประกวด/แข่งขัน และมอบรางวัลแก่ผู้ชนะเลิศ - Oral Presentation - Kahoot
			1730-1830 Dinner Symposium 1: Biovalys		1700-1800 Dinner Symposium 2: Agios		

งานประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 65

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

(Hybrid Conference)

“Integrating Evidence-Based Clinical Practice Guidelines into Real Practice”

วันที่ 16-19 มีนาคม 2568

ณ โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์ กรุงเทพมหานคร

บรรณาธิการ

แพทย์หญิงดารินทร์ ซอโสตถิกุล

แพทย์หญิงพิมพ์ใจ นิการักษ์

สารบัญ

สารจากนายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย 1

สารจากฝ่ายวิชาการ สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย 3

รายนามคณะกรรมการบริหารสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย 4

รายนามคณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ 5

รายนามวิทยากร 6

กำหนดการงานประชุมวิชาการครั้งที่ 65 11

ปาฐกถา สุภา ณ นคร

- ประวัติ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิง คุณสุภา ณ นคร 23
- ปาฐกถาเรื่อง Birth of platelets: Basic science and clinical applications 31
- ประวัติองค์ปาฐก ศาตราจารย์ นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์ 47

บทความ/บทคัดย่อ

- How to define graft failure and treatment 57
  เจน เจิดอำไพ
- Pre-transplant management: Enhancing ALL patient outcomes 67
  ธนาวัฒก์ รัตนธรรมเมธี
- Unveiling *KLF1* mutation in adult hemolytic anemia 79
  ณัฐติยา เตียวตระกูล
- Nutritional challenges in childhood cancers 85
  คุณัญญา สุวรรณยิ่ง
- Update in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis 95
  ชาลินี มนต์เสรีนุสรณ์
- Comprehensive care for AML patients: Role of nursing 107
  ธิดารัตน์ พิเชษฐวณิชย์โชค
- The shifting paradigm of treatment of mantle cell lymphoma: 111
  From chemotherapy to targeted therapy
  ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา
- Shifting landscape of treatment in marginal zone lymphoma 113
  กานดิษฎ์ ประยงค์รัตน์

สารบัญ

บทความ/บทคัดย่อ

- Enhancing quality of life in hemophilia 125
  รุ่งโรจณ์ เนตรศิรินิลกุล
- Latest advances in neonatal thrombocytopenia 135
  นงนุช สิระชัยนันท์
- How to treat MPN with pregnancy ? 143
  อภิชัย ลีละสิริ
- การรักษาผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรม ด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด 153
  พรพรรณ ศรีพรสวรรค์
- Difficult transfusion support AIHA 163
  ปาริชาติ เพิ่มพิกุล
- How to integrate molecular findings and clinical data for therapeutic decisions? 167
  จันทนา ผลประเสริฐ
- Current status of thalassemia prevention 179
  กิตติ ต่อจรัส
- Monoclonal gammophathies: When the clone is more than a positive laboratory finding (MGCS, MGRS, neurological) 183
  เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง

บทคัดย่อ

- Oral Presentation I 195
- Oral Presentation II 211
- Oral Presentation III 225
- Research Highlights 233
- Poster Presentation 245

โลหิตแพทย์ดีเด่น ประจำปี 2567 281

สรุปกิจกรรม สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2567 287

รายชื่อผู้สนับสนุนการจัดประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 65 305

สารจากนายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

ในปี พ.ศ. 2568 นี้ สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ได้กำหนดจัดงานประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 65 ในวันที่ 16-19 มีนาคม 2568 โดยการประชุมตลอด 4 วันจะเป็นการบรรยายและอภิปรายที่มีเนื้อหาให้ความรู้ครอบคลุมโรค หรือปัญหาทางโลหิตวิทยาแขนงต่าง ๆ โดยเน้นถึงความก้าวหน้าทางวิชาการใหม่ ๆ ทั้งในการวินิจฉัย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยมีวิทยากรที่คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ และคณะอนุกรรมการฝ่ายที่ทำงานเกี่ยวกับโรคต่าง ๆ ด้านโลหิตวิทยาของสมาคมฯ ได้ร่วมกันคัดสรรผู้ทรงคุณวุฒิจากหลายสถาบันมาร่วมบรรยาย

สำหรับ ปาฐกถา สุภา ณ นคร ในปีนี้ สมาคมฯ ได้รับเกียรติจาก ศ.นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์ จากภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มาบรรยายในหัวข้อ “Birth of platelets: Basic science and clinical applications” และสมาคมฯ ยังได้จัดการบรรยายพิเศษ Khunying Sudsakorn Tuchinda Memorial Lecture เพื่อรำลึกถึง ศ.เกียรติคุณ พญ.คุณหญิงสุดสาคร ตู้จินดา อดีตนายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ลำดับที่ 2 (ดำรงตำแหน่งระหว่างปี พ.ศ 2524–2528) โดย พ.อ.รศ.นพ.กิตติ ต่อจรัส จากกองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ได้ให้เกียรติมาเป็นผู้บรรยายในหัวข้อ “Current status of thalassemia prevention”

ส่วน Presidential Symposium ผู้ให้เกียรติร่วมเป็นวิทยากรบรรยาย ได้แก่ ผศ.พญ. กาญจนา จันทร์สูง จากภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และ รศ.นพ.ธีระ ฤชุตระกูล จากภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล และเช่นเดียวกับการประชุมวิชาการทุกปีที่จะมีการนำเสนอผลงานวิจัยในรูปแบบของ oral presentation และ poster presentation เพื่อให้แพทย์ประจำบ้าน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด และสมาชิกของสมาคมฯ ได้แสดงผลงานและศักยภาพทางการวิจัยและวิชาการอย่างเต็มที่ซึ่งหวังว่าผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่านจะได้รับประโยชน์จากการประชุมวิชาการครั้งนี้เป็นอย่างดี

ในช่วงของการประชุมใหญ่สามัญและแถลงผลงานประจำปีของคณะกรรมการบริหารสมาคมฯ จะมี “การประกาศรางวัลโลหิตแพทย์ดีเด่นประจำปี 2567” ซึ่งมีผู้ได้รับรางวัล 2 ท่าน คือ พญ.มนธนา จันทรนิยม จากโรงพยาบาลขอนแก่น และ พญ.อโนรี สุระวงศ์ จากโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

ในนามของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ขอถือโอกาสนี้ขอบคุณเลขาธิการสมาคมฯ รศ.นพ.ธีระ ฤชุตระกูล คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ โดยเฉพาะ ศ.พญ.ดารินทร์ ซอโสตถิกุล และ รศ.พญ.พิมพ์ใจ นิภารักษ์ ประธานวิชาการ วิทยากร ประธานและประธานร่วม ผู้ดำเนินรายการใน session ต่าง ๆ กรรมการบริหารสมาคมฯ เจ้าหน้าที่ และผู้ที่ได้ร่วมกันทุ่มเทแรงกายและแรงใจในการจัดประชุมวิชาการครั้งนี้ทุกท่าน รวมทั้งขอขอบคุณบริษัทเวชภัณฑ์ยาและเครื่องมือแพทย์ต่าง ๆ ที่สนับสนุนการจัดงานนี้ให้ดำเนินมาได้ด้วยดี

ผศ.พญ.จันทราภา ศรีสวัสดิ์
นายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

สารจากฝ่ายวิชาการ สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

งานประชุมวิชาการประจำปี ของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ในวันที่ 16-19 มีนาคม 2568 ณ โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์ เป็นงานประจำปีครั้งที่ 65 จัดขึ้นโดยได้รับเกียรติจากผู้ทรงคุณวุฒิจากหลายสถาบันมาร่วมเป็นวิทยากรเช่นทุกครั้งที่ผ่านมา โดยหัวข้อการประชุม ครอบคลุมความรู้ทางโลหิตวิทยาแขนงต่าง ๆ อย่างครบถ้วน ไม่ว่าจะเป็น red cell disorders, aplastic anemia, bleeding & thrombosis, acute leukemia, pediatric hematology/oncology, lymphoma, myeloma, chronic myeloid leukemia, myeloproliferative neoplasms, myelodysplastic syndrome, stem cell transplantation, cellular therapy, transfusion medicine, laboratory และ nursing

การบรรยาย ปาฐกภา สุภา ณ นคร ในปีนี้จะเป็นเรื่อง “Birth of platelets: Basic sciences and clinical applications” โดย ศ.นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์ ผู้เชี่ยวชาญทางด้าน coagulation จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และรายการบรรยายพิเศษ Memorial Lecture จะเป็นการบรรยายเพื่อรำลึกถึง ศ.เกียรติคุณ พญ. คุณหญิงสุดสาคร ตู้จินดา ซึ่งได้รับเกียติจาก รศ.นพ. กิตติ ต่อจรัส จากกองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า มาเป็นวิทยากรบรรยายในหัวข้อ “Current status of thalassemia prevention”

ในงานประชุมประจำปีครั้งนี้ ฝ่ายวิชาการได้เพิ่มรายการที่ยังไม่เคยจัดมาก่อน อีก 2 รายการ คือ Meet-the-Expert ซึ่งจะมี 3 ห้องดำเนินพร้อม ๆ กัน โดยแบ่งหัวข้อเป็น (1) lymphoma & leukemia (2) coagulation และ (3) red cell disorders ส่วนอีกรายการคือ Research Highlights โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้เข้าร่วมประชุมได้มีโอกาสรับฟังและแลกเปลี่ยนความความรู้ ประสบการณ์ในการรักษาตลอดจนการค้นคว้าทางวิชาการ ในมิติที่หลากหลายยิ่งขึ้น

ในนามของคณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ ขอขอบคุณวิทยากรทุกท่าน ที่ได้กรุณาสละเวลามาให้ความรู้แก่พวกเราในครั้งนี้ ขอขอบคุณประธาน ประธานร่วม และผู้ดำเนินรายการของแต่ละ session ขอขอบคุณบริษัทเวชภัณฑ์ที่ได้ให้การสนับสนุนกิจกรรมทางวิชาการให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ศ.พญ.ดารินทร์ ซอโสตถิกุล และ **รศ.พญ.พิมพ์ใจ นิภารักษ์**
ประธานฝ่ายวิชาการ สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

รายนามคณะกรรมการบริหารสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย วาระที่ 23 พ.ศ. 2567-2569

- **ศ.กิตติคุณ นพ.ธานินทร์ อินทรกำธรชัย** ที่ปรึกษา
- **ศ.นพ.วันชัย วนะชิวนาวิน** ที่ปรึกษา
- **พล.ท. รศ.นพ.วิชัย ประยูรวิวัฒน์** ที่ปรึกษา
- **ศ.นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์** ที่ปรึกษา

1. **พล.ต.หญิง ผศ.พญ.จันทราภา ศรีสวัสดิ์** นายก
2. **ศ.นพ.สุรเดช หงส์อิง** อุปนายก
3. **รศ.นพ.ธีระ ฤชุตระกูล** เลขาธิการ และประธานฝ่าย Thrombosis & Hemostasis
4. **พญ.วันดี นิงสานนท์** เหรัญญิก
5. **พล.ต.หญิง ศ.ดร.อ้อยทิพย์ ณ ถลาง** ปฏิคม
6. **พ.อ. รศ.นพ.ต้นตนัย นำเบญจพล** นายทะเบียน
7. **ศ.พญ.ดารินทร์ ซอโสตถิกุล** ประธานฝ่ายวิชาการ
8. **รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ** ประธานฝ่ายวารสาร
9. **ผศ.พญ.กาญจนา จันทร์สูง** ประธานฝ่ายวิจัย
10. **รศ.พญ.จันทนา ผลประเสริฐ** ประธานฝ่ายเผยแพร่ความรู้สู่ประชาชน
11. **รศ.นพ.อดิศักดิ์ ตันติวรวิทย์** ประธานฝ่ายวิเทศสัมพันธ์ และ ฝ่าย Acute Leukemia in Adult
12. **พล.ต. รศ.นพ.รชต ลำกูล** ประธานฝ่ายสารสนเทศ
13. **รศ.นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล** ประธานฝ่าย Red Cell Disorders & Aplastic Anemia
14. **อ.พญ.ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา** ประธานฝ่าย Hematologic Malignancy in Adult
15. **อ.พญ.ธีรยา พัววิไล** ประธานฝ่าย Medical Ethics & Palliative Care
16. **อ.นพ.พงษ์เทพ วิบูลย์จันทร์** กรรมการกลาง
17. รศ.พญ.ดุจใจ ชัยวาณิชศิริ กรรมการกลาง

รายนามคณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย
วาระที่ 23 พ.ศ. 2567-2569

- รศ.นพ.วีระศักดิ์ นาวารวงศ์ ที่ปรึกษา
- รศ.นพ.ปัญญา เสกสรรค์ ที่ปรึกษา
- ศ.นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์ ที่ปรึกษา
- พล.ต.หญิง ผศ.พญ.จันทราภา ศรีสวัสดิ์ ที่ปรึกษา
- รศ.นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล ที่ปรึกษา

1. ศ.พญ.ดารินทร์ ซอโสตถิกุล ประธาน
2. รศ.พญ.พิมพ์ใจ นิภารักษ์ ประธานร่วม
3. รศ.พญ.กลีบสไบ สรรพกิจ อนุกรรมการ
4. ผศ.พญ.กาญจนา จันทร์สูง อนุกรรมการ
5. พ.ท. ผศ.นพ.กานดิษฎ์ ประยงค์รัตน์ อนุกรรมการ
6. รศ.นพ.กฤษฎา วุฒิการณ์ อนุกรรมการ
7. รศ.พญ.จักราวดี จุฬามณี อนุกรรมการ
8. พ.อ. ศ.นพ.ชาญชัย ไตรวารี อนุกรรมการ
9. รศ.นพ.ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภา อนุกรรมการ
10. รศ.นพ.ธีรชิต โชติสัมพันธ์เจริญ อนุกรรมการ
11. ศ.พญ.นงนุช สิระชัยนันท์ อนุกรรมการ
12. รศ.พญ.นงลักษณ์ คณิตทรัพย์ อนุกรรมการ
13. รศ.พญ.ปาริชาติ เพิ่มพิกุล อนุกรรมการ
14. รศ.พญ.พชรพรรณ สุรพลชัย อนุกรรมการ
15. รศ.พญ.พัชรี คำวิลัยศักดิ์ อนุกรรมการ
16. ศ.นพ.พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ อนุกรรมการ
17. รศ.พญ.พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ อนุกรรมการ
18. ผศ.นพ.ยิ่งยง ชินธรรมมิตร์ อนุกรรมการ
19. อ.พญ.ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา อนุกรรมการ
20. ผศ.พญ.สมใจ กาญจนาพงศ์กุล อนุกรรมการ
21. พล.ต.หญิง ศ.ดร.อ้อยทิพย์ ณ ถลาง อนุกรรมการ
22. อ.นพ.อาจรบ คูหาภินันทน์ อนุกรรมการ
23. อ.พญ.สุภานัน เลาหสุรโยธิน อนุกรรมการ และเลขานุการ

รายนามวิทยากร

1. **รศ.นพ.กฤษฎา วุฒิการณ์**
   สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
   คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. **รศ.พญ.กลีบสไบ สรรพกิจ**
   สาขาวิชาโลหิตวิทยาและออนโคโลยี่
   ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
   คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
3. **อ.พญ.กาญจน์หทัย เชียงทอง**
   สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก
   ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
   คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4. **ผศ.พญ.กาญจนา จันทร์สูง**
   หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
   คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
5. **ผศ.นพ.กานดิษฎ์ ประยงค์รัตน์**
   แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม
   โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
6. **รศ.นพ.กิตติ ต่อจรัส**
   ที่ปรึกษาแผนกโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม
   โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
7. **พว.เกศสุดา แคมพ์กา**
   สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา
   ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
   คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
   มหาวิทยาลัยมหิดล
8. **พว.ขณิษฐา ปมไล่**
   หอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย 2 ฝ่ายบริการพยาบาล
   โรงพยาบาลสงขลานครินทร์
9. **อ.พญ.คุณัญญา สุวรรณยิ่ง**
   หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก
   ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
   คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
10. **รศ.พญ.จักราวดี จุฬามณี**
    หน่วยโลหิตวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์
    คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
11. **รศ.พญ.จันทนา ผลประเสริฐ**
    สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
    คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
12. **ผศ.พญ.จันทิญา จันทร์สว่างภูวนะ**
    สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
    คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
13. **ผศ.นพ.เจน เจิดอำไพ**
    สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก
    ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
    คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
14. **ผศ.พญ.เจนจิรา กิตติวรภัทร**
    ภาควิชาเวชศาสตร์การธนาคารเลือด
    คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
    มหาวิทยาลัยมหิดล
15. **ผศ.พญ.ฉัตรี หาญทวีพันธุ์**
    สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
    คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
    มหาวิทยาลัยมหิดล
16. **รศ.นพ.ชัยเจริญ ตันธเนศ**
    ภาควิชาพยาธิวิทยาคลินิค
    คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
    มหาวิทยาลัยมหิดล
17. **รศ.นพ.ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภา**
    สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
    คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
18. **รศ.พญ.ชาลินี มนต์เสรีนุสรณ์**
    หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก
    กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
19. **อ.พญ.ชุติมา คุณาชีวะ**
    สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
    คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
    มหาวิทยาลัยมหิดล
20. **อ.พญ.ฐิตา เจียสกุล**
    สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
    คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายนามวิทยากร

21. **รศ.พญ.ณัฐติยา เตียวตระกล**
หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

22. **รศ.พญ.ณัศวีร์ วัฒนา**
สาขาวิชาโลหิตวิทยาและออนโคโลยี่
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

23. **ผศ.พญ.เดือนธิดา ทรงเดช**
สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

24. **รศ. พ.อ.นพ.ต้นตนัย นำเบญจพล**
รองผู้อำนวยการสถาบันพยาธิวิทยา
ศูนย์อำนวยการแพทย์พระมงกุฎเกล้า

25. **รศ.นพ.ธนาวัฒก์ รัตนธรรมเมธี**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

26. **อ.พญ.ธาริณี รุ่งจิรจิตรานนท์**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

27. **พว.ธิดารัตน์ พิเชษฐวณิชย์โชค**
ฝ่ายการพยาบาล
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

28. **รศ.นพ.ธีระ ฤชุตระกูล**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

29. **ศ.พญ.นงนุช สิระชัยนันท์**
สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

30. **รศ.พญ.นงลักษณ์ คณิตทรัพย์**
หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

31. **อ.นพ.นนทกร ฮันตระกูล**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

32. **ผศ.นพ.นพดล ศิริธนารัตนกุล**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

33. **รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

34. **รศ.ดร.นันทรัตน์ โฆมานะสิน**
คณะเทคนิคการแพทย์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

35. **พว.นุชจรี พูลมี**
หน่วยปลูกถ่ายไขกระดูก งานการพยาบาล
อายุรศาสตร์และจิตเวชศาสตร์
โรงพยาบาลศิริราช

36. **รศ.นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล**
สาขาวิชาโลหิตวิทยาและออนโคโลยี่
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

37. **รศ.พญ.ปาริชาติ เพิ่มพิกุล**
ภาควิชาเวชศาสตร์การธนาคารเลือด
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

38. **รศ.นพ.ปิติ เตชะวิจิตร์**
สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายนามวิทยากร

39. **รศ.พญ.ผกาทิพย์ ศิลปมงคลกุล**
สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์โรคเลือด
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

40. **ผศ.พญ.พรพรรณ ศรีพรสวรรค์**
หน่วยโลหิตวิทยา สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

41. **ศ.นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

42. **รศ.พญ.พัชรี คำวิลัยศักดิ์**
หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

43. **ศ.นพ.พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรมาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

44. **อ.พญ.พิจิกา จันทราธรรมชาติ**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

45. **รศ.พญ.พิมพ์ใจ นิภารักษ์**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

46. **รศ.พญ.พิมพรรณ กิจพ่อค้า**
ภาควิชาพยาธิวิทยา
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

47. **รศ.พญ.พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ**
สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

48. **อ.นพ.พิสาข์ พิพิธพร**
หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

49. **อ.นพ.ภณรัตน์ น้อยเพิ่ม**
หน่วยโลหิตวิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

50. **ผศ.นพ.ยิ่งยง ชินธรรมมิตร์**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

51. **ผศ.นพ.รวิสุต เดียวอิศเรศ**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

52. **ร.อ.นพ.รัฐพันธ์ ละมูล**
แผนกโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

53. **รศ.นพ.รุ่งโรจน์ เนตรศิรินิลกุล**
สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

54. **อ.พญ.ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

55. **รศ.นพ.วศิเทพ ลิ้มวรพิทักษ์**
หน่วยโลหิตวิทยา สาขาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

56. **รศ. พ.อ.นพ.วิเชียร มงคลศรีตระกูล**
แผนกอายุรกรรม-โลหิตวิทยา
โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์

57. **รศ.นพ.วีรภัทร โอวัฒนาพานิช**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

รายนามวิทยากร

58. **อ.นพ.ศิริชัย ศรีชัยรัตนกุล**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

59. **พญ.สมใจ กาญจนาพงศ์กุล**
กลุ่มงานกุมารเวชศาสตร์โรคเลือด
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

60. **ผศ.พญ.สุนิสา ก้องเกียรติกมล**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

61. **อ.พญ.สุภานัน เลาหสุรโยธิน**
สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

62. **ศ.คลินิก พล.ต.นพ.อภิชัย ลีละสิริ**
รองคณบดีฝ่ายบริการวิชาการและวิจัย
สำนักวิชาแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

63. **ศ.พิเศษ พล.ต.หญิง ดร.อ้อยทิพย์ ณ ถลาง**
ผู้อำนวยการบัณฑิตศึกษา
คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

64. **อ.ดร.นพ.อาจรบ ดูหาภินันทน์**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

65. **อ.พญ.อาภัสสร เสริมชีพ**
สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

66. **รศ.นพ.เอกพันธ์ ครุพงศ์**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

67. **รศ.นพ.เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง**
สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

68 **ผศ.พญ.กชวรรณ บุญญวัฒน์**
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

69 **สุรีภรณ์ จันทร์ทอง**
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

DAY 1 Sunday, March 16, 2025

Time	World Ballroom AB	World Ballroom C
08.30-10.00 น.	**S1: Stem Cell Transplantation/Cellular Therapy** **Moderator:** พญ. กลีบสไบ สรรพกิจ • CAR T-cell therapy for DLBCL พญ.จักราวดี จุฬามณี • SOS prophylaxis and treatment พญ.พิมพ์ใจ นิภารักษ์ • How to define graft failure and treatment นพ.เจน เจิดอำไพ	**S2: Switching and Stopping TKIs in CML** **Moderator:** พญ.แสงสุรีย์ จูฑา • TKI switching in CML patient: from practice guidelines to real life นพ.ต้นตนัย นำเบญจพล • Breaking Free: When and how to stop tyrosine kinase inhibitors in CML นพ.เอกพันธ์ ครุพงศ์
10.00-10.30 น.	Coffee Break | Exhibition | Poster Viewing	
10.30-12.00 น.	**S3: Acute Leukemia in Adult** **Moderator:** นพ.อดิศักดิ์ ตันติวรวิทย์ • Comprehensive geriatric assessment and clinical outcomes in elderly patients with acute leukemia นพ.วีรภัทร โอวัฒนาพานิช • The outcome of AML by ELN risk stratification in real practice พญ.จันทิญา จันทร์สว่างภูวนะ • Pre-transplant management: Enhancing ALL patient outcomes นพ.ธนาวัฒก์ รัตนธรรมเมธี	**S4: Red Cell Disorders** **Moderator:** พญ.พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ • Key changes in 2025 TSH Thalassemia Management Guideline พญ.เดือนธิดา ทรงเดช • Ferroptosis: Roles in pathogenesis and treatment นพ.ศิริชัย ศรีชัยรัตนกุล • Unveiling *KLF1* mutations in adult hemolytic anemia พญ.ณัฐติยา เตียวตระกูล
12.00-13.00 น.	**Luncheon Symposium 1: Janssen** **Moderator:** นพ.เอกพันธ์ ครุพงศ์ • Navigating triple-class exposed multiple myeloma: New options for patients นพ.อาจรบ คูหาภินันทน์ พญ.ภาลดา พิทักษ์กิจนุกูร	-
13.00-14.00 น.	**Luncheon Symposium 2: BMS** **Moderator:** นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ • Optimizing anemia care in MDS and beta-thalassemia: Rectifying ineffective erythropoiesis พญ. จันทนา ผลประเสริฐ พญ. ณัฐติยา เตียวตระกูล	-

DAY 1 Sunday, March 16, 2025			
14.00-15.00 น.	**Meet-the -Expert 1** leukemia & lymphoma **Med** พญ.ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา พญ.พิมพ์ใจ นิภารักษ์ นพ.กฤษฎา วุฒิการณ์ **Ped** พญ.กลีบสไบ สรรพกิจ พญ.กาญจน์หทัย เชียงทอง พญ.ชาลินี มนต์เสรีนุสรณ์	**Meet-the-Expert 2** Thrombosis and bleeding **Med** นพ.พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ นพ.ยิ่งยง ชินธรรมมิตร์ นพ.ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภา **Ped** พญ.นงนุช สิระชัยนันท์ พญ.พัชรี คำวิลัยศักดิ์ พญ.สมใจ กาญจนาพงศ์กุล	**Meet-the-Expert 3** Red cell disorders **Med** พญ.ณัฐติยา เตียวตระกูล พญ.ฉัตรี หาญทวีพันธุ์ พญ.นงลักษณ์ คณิตทรัพย์ ดร.อ้อยทิพย์ ณ ถลาง **Ped** พญ.พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล พญ.สุภานัน เลาหสุรโยธิน
15.00-15.30 น.	Coffee Break | Exhibition | Poster Viewing		
15.30-17.00 น.	**S5: Pediatric Oncology** **Moderator:** นพ.ปัญญา เสกสรรค์ • Oral metronomic chemotherapy in pediatric cancers นพ.ปิติ เตชะวิจิตร์ • Nutritional challenges in childhood cancers พญ.คุณัญญา สุวรรณยิ่ง • Update in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis พญ.ชาลินี มนต์เสรีนุสรณ์	**S6: Nursing** **Moderator:** พญ.พชรพรรณ สุรพลชัย • Comprehensive care for AML patients: Role of nursing พว.ธิดารัตน์ พิเชษฐวณิชย์โชค • Bone marrow transplantation พว.นุชจรี พูลมี • Hemophilia พว.เกศสุดา แคมพ์กา	

DAY 2 Monday, March 17, 2025		
Time	**World Ballroom AB**	**World Ballroom C**
08.30-10.00 น.	**S7: Shifting Landscape of Treatment in Indolent B-Cell Lymphoma** **Moderator:** นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์ • The shifting paradigm of treatment of mantle cell lymphoma: From chemotherapy to targeted therapies พญ.ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา • Waldenstrom macroglobulinemia นพ.อาจรบ คูหาภินันทน์ • Shifting landscape of treatment in marginal zone lymphoma นพ.กานดิษฎ์ ประยงค์รัตน์	**S8: Bleeding Disorders** **Moderator:** พญ.ดารินทร์ ซอโสตถิกุล • Enhancing quality of life in hemophilia **นพ.รุ่งโรจณ์ เนตรศิรินิลกุล** • Risk assessment and management of bleeding in patients on anticoagulant therapy **นพ.รัฐพันธ์ ละมูล** • Latest advances in neonatal thrombocytopenia **พญ.นงนุช สิระชัยนันท์**
10.00-10.30 น.	**Coffee Break | Exhibition | Poster Viewing**	
10.30-11.15 น. 11.15-12.00 น.	**ปาฐกถา สุภา ณ นคร** **Chair:** พญ.จันทราภา ศรีสวัสดิ์ **Co-chair:** นพ.ธีระ ฤชุตระกูล • The birth of platelets: Basic science and clinical applications นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์ **ประชุมใหญ่สามัญประจำปี** • แถลงผลงานปรจำปี 2567 • ประกาศรางวัลโลหิตแพทย์ดีเด่น ปี 2567 • แสดงความยินดีผู้สำเร็จการฝึกอบรมและสอบ	–
12.00-13.00 น.	**Luncheon Symposium 3: Roche** **Moderator:** นพ.สุภร จันท์จารุณี • Revolutionizing DLBCL treatment: The transformative potential of bispecific antibodies นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์ พญ.ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา	–
13.00-14.00 น.	**Luncheon Symposium 4: AstraZeneca** **Moderator:** นพ.พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ • Disrupting the hidden silence of PNH: An urgent call to unlock the roadblock to care นพ.พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์ พญ.ฉัตรี หาญทวีพันธุ์	–

DAY 2 Monday, March 17, 2025		
Time	**World Ballroom AB**	**World Ballroom C**
14.00-15.30 น.	**S9: Thrombosis** **Moderator:** นพ.พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ • Overcoming challenges in cancer-associated thrombosis นพ.ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภา • Autoimmune anti PF4 thrombotic syndrome พญ.ฐิตา เจียสกุล • Antiphospholipid syndrome update 2025 พญ.ธาริณี รุ่งจิรจิตรานนท	**S10: Myeloproliferative Neoplasms** **Moderator:** นพ.นพดล ศิริธนารัตนกุล • JAK2- mutation promoted thrombosis: From basic science to treatment approaches พญ.พิจิกา จันทราธรรมชาติ • Risk-adapted treatment for polycythemia vera พญ.สุนิสา ก้องเกียรติกมล • How to treat MPN with pregnancy? นพ.อภิชัย ลีละสิริ
15.30-16.00 น.	Coffee Break | Exhibition | Poster Viewing	
16.30-17.30 น.	**S11: Aplastic Anemia** **Moderator:** นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล • Management of refractory aplastic anemia: What are the options? นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ • Bone marrow failure in adults: Distinguishing inherited from acquired causes พญ.ฉัตรี หาญทวีพันธุ์ • HSCT in bone marrow failure syndromes พญ.พรพรรณ ศรีพรสวรรค์	**S12: Transfusion Medicine** **Moderator:** พญ.พรรณดี วัฒนบุญยงเจริญ • Difficult transfusion support AIHA พญ.ปาริชาติ เพิ่มพิกุล • Drug interference in transfusion testing พญ.พิมพรรณ กิจพ่อค้า • Platelet refractoriness พญ.เจนจิรา กิตติวรภัทร
17.30-18.30 น.	**Dinner Symposium 1: Biovalys** **Moderator: นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล** • Integrating IgM enriched immunoglobulin and CMVIG into modern clinical practice **นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล** **นพ.อุษณรัสมิ์ อนุรัฐพันธ์**	–

DAY 3 Tuesday, March 18, 2025		
Time	**World Ballroom AB**	**World Ballroom C**
08.30-10.00 น.	**S13: Myelodysplastic Syndromes** **Moderator:** นพ.สุภร จันท์จารุณี • How to integrate molecular findings and clinical data for therapeutic decisions? พญ.จันทนา ผลประเสริฐ • Treatment of lower risk MDS: How to sequence treatment? นพ.นพดล ศิริธนารัตนกุล • Emerging treatment for high risk MDS นพ.วิเชียร มงคลศรีตระกูล	**S14: Practical Approaches in Palliative Care: Advance Care Planning and Team-Based Care** **Moderator:** พญ.กวิวัณณ์ วีรกุล • Adult case นพ.ภณรัตน์ น้อยเพิ่ม พว.ขนิษฐา บ่มไล่ • Pediatric case พญ.ณัศวีร์ วัฒนา พว.สุรีภรณ์ จันทร์ทอง
10.00-10.30 น.	Coffee Break | Exhibition | Poster Viewing	
10.30-11.15 น.	Khunying Sudsakorn Tuchinda Memorial Lecture **Chair: นพ.สุรเดช หงส์อิง** • Current status of thalassemia prevention นพ.กิตติ ต่อจรัส	–
11.15-12.15 น.	Luncheon Symposium 5: AstraZeneca **Moderator:** นพ.สุภร จันท์จารุณี • AZ clinical program across the CLL landscape นพ.สุภร จันท์จารุณี • Understanding & advancing intreatment for R/R CLL นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ • From science to real-world practice in 1L CLL พญ.ดาวลดา คงกับพันธ์	–
12.15-13.00 น.	Luncheon Symposium 6: BeiGene **Moderator:** นพ.สุภร จันท์จารุณ • Improving outcomes in B cell malignancies with novel BTKi: From clinical trials to real-world practice นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์ พญ.ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา	–

DAY 3 Tuesday, March 18, 2025	
Time	World Ballroom AB
13.15-15.00 น.	**Oral Presentation 1: For Resident/Fellow** **Chair:** พญ.กลีบสไบ สรรพกิจ **Co-Chair:** นพ.ยิ่งยง ชินธรรมิตร์ **OP-Ⅰ-01** **Cartilage biomarkers and HEAD-US score in severe hemophilia A patients receiving FVIII prophylaxis** Arpanan Pramualratthakarn **OP-Ⅰ-02** **Comparison of an AI-Based App (MEASUREmenses™) and pictorial blood assessment chart for evaluating menstrual bleeding: A randomized trial** Jeeraporn Srijan **OP-Ⅰ-03** **Frequency and clinical effect of clonal T cell in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis** Kamolchanok Tanchotikul **OP-Ⅰ-04** **Utility of circulating tumor DNA detection in diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma** Kamolthorn Srisuwannakit **OP-Ⅰ-05** **Cord blood screening of common *SPTB* mutations and their association with the development of neonatal jaundice** Kritiya Rattanaseksan **OP-Ⅰ-06** **Clinical characteristics and whole exome sequencing in essential thrombocythemia patients with negative for *JAK2V617F* and *CALR* mutations** Siraphop Thammayot **OP-Ⅰ-07** **The prevalence of malnutrition and the effects of nutritional support in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), A prospective randomized controlled trial** Sunatcha Coratat **OP-Ⅰ-08** **Non-invasive prenatal testing (NIPT) of Hb Bart's hydrops fetalis by using digital PCR analysis of cell-free fetal DNA in maternal plasma** Supapitch Chanthong **OP-Ⅰ-09** **Anti-thrombocytopenic effect and safety of Carica papaya Linn leaves in chronic immune thrombocytopenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study** Taksin Ukkahad **OP-Ⅰ-10** **Vitamin D deficiency negatively affects responses in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors** Vitida Chuengviroj

DAY 3 Tuesday, March 18, 2025	
Time	World Ballroom AB
13.15-15.00 น.	**Oral Presentation 2: Malignancy** **Chair:** นพ.พงษ์เทพ วิบูลย์จันทร์ **Co-Chair:** พญ.สุภานัน เลาหสุรโยธิน OP-Ⅱ-01 Enhancing outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in workplace diversity in Thailand: Multicenter study on behalf of the Thai Pediatric Oncology Group Samart Pakakasama OP-Ⅱ-02 Real-world (RW) outcomes for brexucabtagene autoleucel (Brexu-Cel) treatment in patients (Pts) with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) by high-risk features and prior treatments: Updated evidence from the CIBMTR® registry Kitsada Wudhikarn OP-Ⅱ-03 Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia using Thai Pediatric Oncology Group protocols: Single institute experience Nawachai Lertvivatpong OP-Ⅱ-04 Infectious complications in Philadelphia negative adolescent and young adult (AYA) acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients in the era of pediatric-inspired regimen Phoutthasin Vongngakesone OP-Ⅱ-05 Successful management of acute promyelocytic leukemia in the third trimester of pregnancy: A landmark case from Thailand and review of literature B Prasertkanchana OP-Ⅱ-06 A comparison of treatment outcomes between cyclosporin and chemotherapy in subcutaneous panniculitis-like t-cell lymphoma (SPTCL): Report from the nationwide multi-center Thai Lymphoma Study Group Thitirat Tirachotikul OP-Ⅱ-07 Treatment outcomes of pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis at Siriraj Hospital in Thailand Bunchoo Pongtanakul OP-Ⅱ-08 Clinical utility of a functional precision oncology for relapsed/refractory hematologic malignancy Ploypoen Phikulsod

DAY 3 Tuesday, March 18, 2025		
Time	**Lotus Suite 13**	
13.15-15.00 น.	**Oral Presentation 3:Non-Malignancy** **Chair:** พญ.ดารินทร์ ซอโสตถิกุล **Co-Chair:** นพ.รัฐพันธ์ ละมูล **OP-Ⅲ-01** Severe bacterial infection in thalassemia patients: Prevalence, predisposing factors, causative organism and outcome Ruttanaporn Taya **OP-Ⅲ-02** Efficacy and safety of hydroxyurea and thalidomide therapy in β-thalassemia patients Phatsorn Choksomnuk **OP-Ⅲ-03** Phenytoin-induced pure red cell aplasia: Rare and challenging diagnosis Isarapong Rattana **OP-Ⅲ-04** Survey on the knowledge about threshold for platelet transfusion of hematologists and hematology trainees in Siriraj Hospital Pavarit Arayasukawat **OP-Ⅲ-05** D-dimer levels in provoked and unprovoked venous thromboembolism in children in Chiang Mai University Hospital Parichat Arqayapitaya **OP-Ⅲ-06** Heavy menstrual bleeding in female adelescents at Chiang Mai University Hospital Phaksaran Wanginn	
15.00-15.30 น.	Coffee Break | Exhibition | Poster Viewing	
Time	**World Ballroom AB**	**World Ballroom C**
15.30-17.00 น.	**S15: Multiple Myeloma -Case Based Approach** **Moderator:** พญ.ธีรยา พัววิไล • Monoclonal gammopathies: When the clone Is more than a positive laboratory finding (MGCS, MGRS, neurological) นพ.เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง • Transplant eligible multiple myeloma พญ.ชุติมา คุณาชีวะ • Transplant ineligible multiple myeloma นพ.รวิสุต เดียวอิศเรศ	**S16: Hematology Laboratory** **Moderator:** ดร.อ้อยทิพย์ ณ ถลาง • Platelet number enumeration: Technique and pitfalls นพ.ชัยเจริญ ตันธเนศ • Platelet aggregation test: Propose, procedure and interpretation ดร.นันทรัตน์ โฆมานะสิน
17.00-18.00 น.	**Dinner Symposium 2: Agios Pharmaceuticals** **Moderator:** Dr. Jaime Morales • Pyruvate kinase activation in thalassemia: Results from ENER GIZE and ENERGIZE-T นพ.วิปร วิประกษิต	

DAY 4 Wednesday, March 19, 2025	
Time	**World Ballroom AB**
08.30-10.00 น.	**Research Highlights** **Moderator:** พญ.กาญจนา จันทร์สูง • Detection of MRD using IGH assay by NGS after second cycle of chemotherapy in adult B-lymphoblastic leukemia predicts poor clinical outcomes; Results from a multicenter study พญ.จันทนา ผลประเสริฐ • Biopsy-free score for screening myelodysplastic syndrome and related diseases in cytopenic patients พญ.ศิริลักษณ์ สุทธินนท์ • Outcome of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with transfusion-dependent thalassemia in Thailand พญ.กลีบสไบ สรรพกิจ • The influence of maternal diabetes on the cord blood iron status at HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center พญ.ปัญจรัตน์ โสวิทยสกุล • Reticulocyte hemoglobin equivalent (RET-He) level in CKD patients receiving ESA พญ.ศรัญญา พงษ์อุดม • Predicting venous thromboembolic risk in Thai hospitalized medically ill patients with Padua predictive score and IMPROVE score พญ.บุณฑริกา สุวรรณวิบูลย์ • How to apply the ASH Clinical Research Training institute in Asia-Pcific (CRTI-AP) พญ.กชวรรณ บุญญวัฒน์
10.00-10.30 น.	Coffee Break | Exhibition | Poster Viewing
10.00-12.00 น.	**Presidential Symposium** **Chair:** พญ.จันทราภา ศรีสวัสดิ์ **Co-Chair:** พญ.พิมพ์ใจ นิภารักษ์ • Decoding the complexity of Von Willebrand disease: From genetic to treatment นพ.ธีระ ฤชุตระกูล • **คือ..ครูผู้เป็นตำนานปรมาจารย์โลหิตวิทยา** พญ.กาญจนา จันทร์สูง
12.00-13.00 น.	**Luncheon Symposium 7: Takeda** **Moderator:** นพ.กฤษฎา วุฒิการณ์ • New horizons in newly diagnosed advanced-stage HL treatment: Enhancing patient outcomes Paul J Bröckelmann, MD (University Hospital Cologne, Germany)

DAY 4 Wednesday, March 19, 2025	
Time	**World Ballroom AB**
13.00-14.30 น.	**Case Discussion** **Chair:** นพ.ชาญชัย ไตรวารี **Co-chair:** พญ.จันทนา ผลประเสริฐ **Case Discussion 1: Pediatric Case** **Presenter:** พญ.อาภัสสร เสริมชีพ **Discussant:** พญ.ผกาทิพย์ ศิลปมงคลกุล **Case Discussion 2: Adult Case** **Presenter:** นพ.นนทกร ฮันตระกูล **Discussant:** นพ.พิสาข์ พิพิธพร
14.30-15.00 น.	**Kahoot** **Moderator:** นพ.วศิเทพ ลิ้มวรพิทักษ์
15.00-15.15 น.	• ประกาศรางวัล การเสนอผลงานวิจัยของ resident/fellow • ปิดการประชุม

Poster Presentation

PP-01 **Clinical parameter and prognosis of subtyping diffuse large B-cell lymphoma with cell-of-origin**
Nisa Makruasi

PP-02 **Effects of nutritional status on academic achievement among children with thalassemia at Phramongkutklao Hospital**
Panchalee Poovichayasumlit

PP-03 **The accuracy of a point-of-care coagulation testing in pediatrics**
Supicha Maneekhiew

PP-04 **The association of HLA-B*5801 genotype and skin reactions among pediatric patients diagnosed with hematologic diseases and cancers receiving allopurinol**
Parisa Maneechai

PP-05 **Clinical outcomes in pediatric patients with severe aplastic anemia treated with Thai guideline**
Nachapol Jatuten

PP-06 **Clinical outcomes of pediatric osteosarcoma: Single center study**
Patpetra Svasdisant,

PP-07 **Outcome of flag with or without idarubicin regimen in children with refractory or relapsed acute leukemia: A single center retrospective study**
Achiraya Neatpracha

PP-08 **Efficacy and safety of three-factor prothrombin complex concentrates for the management of oral direct factor XA inhibitor-associated major bleeding**
Pakpoom Rasmeehirun,

PP-09 **Incidence of osteoporosis in steroid therapy in patients with lymphoma: A prospective single-center cohort study**
Wichuporn Sirikajornroj

PP-10 **Effect of time interval from diagnosis to treatment for diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) on survival: A retrospective single-centre cohort study**
Auchariwan Saensen

PP-11 **Prognostic outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients with myelocytomatosis oncogene (MYC) and B-cell lymphoma 2 (BCL2) co-expressor**
Supanut Kumjan

PP-12 **Incidence and risk factors of diabetes mellitus in patients with newly diagnosed Non-Hodgkin lymphoma (NHL) treated with CHOP based regimen**
Preedee Patipanboonnum

PP-13 **Prevalence of iliac compression syndrome in patients with deep vein thrombosis of the legs in Thais**
Hathamon Chonwarangkoon

PP-14 **Hemostatic changes and complications in patient undergoing extracorporeal mechanical membrane oxygenation: A prospective study in Thailand**
Nutcha Pattaraarayakul.

PP-15 **Gene mutation associated with hemolytic anemia in myelodyplastic syndrome**
Nasawan Ratinanthakul

PP-16 **Clinical outcomes of venous thromboembolism in patients with hepatobiliary and pancreatic cancer in Thailand: A retrospective cohort study**
Yanisa Boonyayoi

PP-17 **Post-treatment cognitive function and quality of life assessment comparing between primary central nervous system lymphoma and non-CNS lymphoma patients in complete remission**
Warayoot Luangmaneerote

PP-18 **Optimizing markers for chronic lymphocytic leukemia diagnosis by flow cytometry: Results from the nationwide Thai Lymphoma Study Group**
Ornnicha Sathitakorn

PP-19 **Genetic signatures and treatment outcomes in acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis: A comprehensive analysis of 444 patients**
Nattanon Namjuntra

PP-20 **Bleeding and thrombosis in patients with suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia: A 20-year experience at Siriraj Hospital**
Yotsathon Chantarawichian

PP-21 **Rate of advance care planning in refractory or early relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at Siriraj Hospital**
Jirapa Puriwekin

PP-22 **Thrombin generation assay changes after prothrombin complex concentrates reversal in patient receiving direct oral anticoagulants**
Decharawee Nuntadee

PP-23 **Comparison of genetic profiling between myelodysplastic syndrome (MDS) and pre-MDS patients and the study of genetic mutation predicting response to low-dose erythropoietin therapy**
Wichittraphon Sukcharoen

PP-24 **Disease characteristics and treatment response in plasma cell disorders patients based on genetic abnormalities from fluorescense in situ hybridization**
Watcharamon Theerabunyakul,

PP-25 **Is bone marrow biopsy needed for diagnosis of acute leukemia?**
Supakarn Boonnumma

PP-26 **Prevalence and clinicopathologic characteristics according to cell of origin subtypes among patients with peripheral T cell lymphoma**
Phartsakorn Charoensaksawan

PP-27 **Associations of markers of coagulation, fibrinolysis and inflammation with post thrombotic syndrome**
Worapapas Chalermsuwiwattanakan

PP-28 **Generation of immortalized erythroid progenitor cell line from hematopoietic stem cells derived from β^0-thalassemia (CODONS 41/42) with hemoglobin E disease**
Thaw Naing Zin



ประวัติและผลงาน

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิง คุณสุภา ณ นคร
นายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย พุทธศักราช 2520-2524

ประวัติส่วนตัว

เกิด	4 เมษายน พ.ศ. 2463
ปัจจุบัน	ถึงแก่กรรม 8 มกราคม พ.ศ. 2559

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2486	แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข (มหาวิทยาลัยมหิดล)
พ.ศ. 2495-2497	Research Fellow and Postgraduate Training in Hematology, Washington University สหรัฐอเมริกา
พ.ศ. 2501	แพทยศาสตรดุษฎีบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ (มหาวิทยาลัยมหิดล)
พ.ศ. 2504	Certificate in Radioisotope Technique and Medicine, Naval Medical Center สหรัฐอเมริกา

เกียรติประวัติและรางวัลที่ได้รับ

พ.ศ. 2514	ได้รับรางวัลเจ้าพระยาพระเสด็จสุเรนทราธิบดี ในฐานะครูแพทย์ดีเด่น
พ.ศ. 2524	ได้รับพระราชทานปริญญา ดุษฎีบัณฑิตกิตติมศักดิ์ สาขาแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2529	ได้รับพระราชทานโล่เกียรติยศ ในฐานะผู้เริ่มงานวิจัยโรคธาลัสซีเมียจาก สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี
พ.ศ. 2535	ได้รับโล่ในฐานะผู้บุกเบิกงานโรคธาลัสซีเมียของประเทศไทย และมีคุณูปการ แก่สมาคมพันธุศาสตร์แห่งประเทศไทย จากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และสมาคมพันธุศาสตร์แห่งประเทศไทย
พ.ศ. 2536	ได้รับรางวัลมหาวิทยาลัยมหิดล-บีบราวน์เพื่อการแพทย์ไทย และสาธารณสุข ไทย ประจำปี 2536 แก่ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง คุณสุภา ณ นคร และคณะ ผู้วิจัยจากสาขาโลหิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัย มหิดล
พ.ศ. 2536	ได้รับโล่ในฐานะผู้สร้างความเจริญก้าวหน้า ให้แก่วิชาการพันธุศาสตร์จาก มหาวิทยาลัยมหิดล ร่วมกับสมาคมพันธุศาสตร์แห่งประเทศไทย
พ.ศ. 2538	ได้รับรางวัลผลงานวิจัยดีเยี่ยม จากสภาวิจัยแห่งชาติประจำปี 2538 สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์ เรื่อง “ธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติใน ประเทศไทย” โดยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง คุณสุภา ณ นคร และคณะ ผู้วิจัย จากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2543	หลังเกษียณฯ ได้รับเชิญเป็นอาจารย์พิเศษในฐานะศาสตราจารย์ ผู้เชี่ยวชาญ ทางโลหิตวิทยา

เครื่องราชอิสริยาภรณ์ชั้นสูงสุดที่ได้รับพระราชทาน

พ.ศ. 2523	มหาวชิรมงกุฎ
พ.ศ. 2530	ตติยจุลจอมเกล้า

ประวัติการทำงานและรับราชการ

พ.ศ. 2486	แพทย์ประจำบ้าน แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
พ.ศ. 2487	หัวหน้าแพทย์ประจำบ้าน แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
พ.ศ. 2488	บรรจุเข้ารับราชการเป็นอาจารย์โท ในแผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล ต่อมาได้เลื่อนขึ้นเป็นอาจารย์เอก และอาจารย์ขั้นพิเศษตาม ลำดับในสังกัดเดิม (สมัยนั้นยังไม่มีการจำแนกตำแหน่งทางวิชาการ)

พ.ศ. 2510 ศาสตราจารย์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ระหว่างรับราชการนอกจากงานสอนนักศึกษาแพทย์ และแพทย์ประจำบ้าน บริการผู้ป่วยของภาควิชาอายุรศาสตร์ และการวิจัยแล้วยังได้ทำหน้าที่หัวหน้าสาขาวิชาโลหิตวิทยา ตั้งแต่ พ.ศ. 2488 สืบต่อจากนายแพทย์ ใช้ ยูนิพันธุ์ จนเกษียณอายุราชการ

พ.ศ. 2523 เกษียณ อายุ ราชการ

- ได้รับเชิญเป็นอาจารย์พิเศษในฐานะผู้เชี่ยวชาญทางโลหิตวิทยา
- ได้รับแต่งตั้งเป็นศาสตราจารย์เกียรติคุณ มหาวิทยาลัยมหิดล ทบวงมหาวิทยาลัย จนถึงปัจจุบัน (2540)

หน้าที่การงานอื่น ๆ ในคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

พ.ศ. 2509-2511 ปฏิบัติราชการพิเศษในโครงการพัฒนาการแพทย์ทาง Clinical Medicine และเพื่อให้การบริการงานทางการแพทย์เข้าถึงชุมชน โดยเข้าไปปฏิบัติงานในโรงพยาบาลชุมชน 4 แห่งในจังหวัดอุดรธานี แห่งละ 2 สัปดาห์

พ.ศ. 2515-2516 รักษาการหัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ในบางช่วงระยะเวลา

พ.ศ. 2514-2516 กรรมการในคณะกรรมการกลางประสานงานการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านของคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล (เป็นช่วงที่เริ่มมีการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านของแพทยสภา)

พ.ศ. 2515-2517 กรรมการในคณะกรรมการหลักสูตรหลังปริญญาของคณะฯ

พ.ศ. 2518-2523 ประธานกรรมการ ของคณะกรรมการหลักสูตรขั้นหลังปริญญา (การศึกษาต่อเนื่องของคณะฯ ซึ่งเริ่มตั้งขึ้นเป็นหน่วยงานเฉพาะ มีเจ้าหน้าที่และสำนักงานตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา) ในงานนี้นอกจากจะให้การศึกษาต่อเนื่องแก่แพทย์แล้ว หน้าที่สำคัญอีกประการหนึ่ง คือ การฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านของคณะฯ รวมทั้งการคัดเลือกผู้สมัครเข้ารับการฝึกอบรม และเนื่องจากต้องประสานงานกับโรงพยาบาลของกระทรวงสาธารณสุขทั่วประเทศ และสถาบันการแพทย์อื่นๆ จึงจำต้องรู้สถานภาพ และขีดความสามารถ คณะกรรมการชุดนี้จึงได้ปฏิบัติงานเยี่ยมโรงพยาบาลต่าง ๆ ในภูมิภาครวม 18 แห่งเพื่อศึกษาสถานภาพและให้ความช่วยเหลือทางวิชาการตามสมควร

พ.ศ. 2519 กรรมการในคณะกรรมการพิจารณาและเสนอเรื่องการใช้จ่าย “ทุนเพื่อการพัฒนาชุมชน” ศิริราชมูลนิธิ ในโครงการพัฒนาสาธารณสุข โดยอาจารย์ของคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

พ.ศ. 2525 ประธานคณะกรรมการพิจารณาเงินรางวัลมหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2538 กรรมการในคณะกรรมการพิจารณาตัดสินผู้ได้รับทุนของ “กองทุนเฉลิมพระเกียรติ” คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ประจำปี 2538

ภาระหน้าที่อื่น ๆ

พ.ศ. 2503-2512	Councillor for the Asian and Pacific Society of Hematology
พ.ศ. 2508-2512	Vice-President of the International Committee forStandardization in Hematology
พ.ศ. 2507-2520	ประธานชมรมโลหิตวิทยา
พ.ศ. 2520-2524	นายกสมาคมโลหิตวิทยา แห่งประเทศไทย วาระแรกและวาระที่สอง (2 สมัย)
พ.ศ. 2521-2523	ประธานชมรมพันธุศาสตร์ แห่งประเทศไทย

ในงานของแพทยสภาปฏิบัติหน้าที่

พ.ศ. 2521-2528	กรรมการแพทยสภา โดยการเลือกตั้ง
พ.ศ. 2521	ประธานคณะอนุกรรมการประเมินผลแพทย์ฝึกหัดของแพทยสภา จนแพทยสภายุติการฝึกอบรมแพทย์ฝึกหัด
พ.ศ. 2523-2527	ประธานคณะอนุกรรมการการศึกษาต่อเนื่องของแพทยสภา (โดยมีการประสานงานอย่างเป็นเครือข่ายระหว่างสถาบันการศึกษากับกระทรวงสาธารณสุขในการวางแผนประสานงานการฝึกอบรมประเมินผลและพัฒนา)
พ.ศ. 2523	เสนอแพทยสภาเพื่ออนุมัติให้มีการฝึกอบรม เพื่อหนังสืออนุมัติและวุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม (บอร์ด) สาขาโลหิตวิทยา
พ.ศ. 2523-2529	ประธานคณะอนุกรรมการการฝึกอบรมและสอบเพื่อความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม (บอร์ด) สาขาโลหิตวิทยา ของแพทยสภา
พ.ศ. 2529-2532	อนุกรรมการในคณะกรรมการการฝึกอบรม และสอบเพื่อความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม (บอร์ด) สาขาอายุรศาสตร์ ของแพทยสภา

ในงานของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ปฏิบัติหน้าที่

พ.ศ. 2527-2533	กรรมการบริหารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ แห่งประเทศไทยโดยการเลือกตั้ง (ตั้งแต่เริ่มก่อตั้งเป็นวิทยาลัยอายุรแพทย์ เมื่อ พ.ศ. 2527 ต่อมาทรงได้รับไว้ในพระบรมราชานุเคราะห์โปรดเกล้าฯ ให้ใช้ชื่อว่า “ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย” เมื่อมีนาคม 2529)
พ.ศ. 2527-2528	ประธานคณะอนุกรรมการการศึกษาต่อเนื่องของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
พ.ศ. 2527-2530*	ประธานคณะอนุกรรมการสาขาโลหิตวิทยา
พ.ศ. 2528-2531	อนุกรรมการในคณะอนุกรรมการวิชาการของราชวิทยาลัยฯ
พ.ศ. 2527-2533	ที่ปรึกษาคณะอนุกรรมการปรับปรุงหลักสูตรฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ ทุกสาขา

พ.ศ. 2528	ประธานคณะอนุกรรมการสาขาโลหิตวิทยาของราชวิทยาลัยฯ ในการปรับปรุงหลักสูตร การฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านสาขาโลหิตวิทยา
พ.ศ. 2529-2532*	อนุกรรมการฝึกอบรมและสอบเพื่อความรู้และความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม (บอร์ด) สาขาอายุรศาสตร์
พ.ศ. 2531-2533	ประธานคณะอนุกรรมการวิชาการของราชวิทยาลัยฯ
พ.ศ. 2531-2533	ประธานคณะอนุกรรมการศูนย์ข้อสอบบอร์ดของสาขาอายุรศาสตร์ทุกสาขา
พ.ศ. 2523-2535	ได้รับแต่งตั้งจากกระทรวงสาธารณสุข เป็นประธานคณะอนุกรรมการประเมินสถานการณ์โรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในประเทศไทย
พ.ศ. 2533	ได้รับแต่งตั้งจากกระทรวงสาธารณสุข เป็นที่ปรึกษาของคณะผู้เชี่ยวชาญการป้องกันและควบคุมโรคธาลัสซีเมีย (ในการพัฒนาการควบคุมโรคไม่ติดต่อของกรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข)

ผลงานทางวิชาการ

งานวิจัย

1. ได้เริ่มรวบรวมผู้ป่วยและครอบครัวที่เป็นโรคทางพันธุกรรมและศึกษาโดยละเอียด ตั้งแต่ พ.ศ. 2489 ซึ่งมาทราบภายหลังว่าเป็นโรคธาลัสซีเมีย
2. ได้รวบรวมงานโรคธาลัสซีเมีย (32 ราย) เป็นรายงานแรกจากประเทศไทยในวารสาร Blood Vol.9 January 1954
3. ได้รับเชิญเป็นวิทยากรบรรยายเรื่อง “Hemoglobin E and Thalassemia in Thailand” ในการประชุม “Symposium on Abnormal Hemoglobin and Thalassemia” ซึ่งเป็นการประชุมเกี่ยวกับ abnormal hemoglobin เป็น ครั้งแรกในโลกที่นครอิสตันบูล ประเทศตุรกี เมื่อ พ.ศ. 2500 โดยการสนับสนุนของ CIOMS (Center for International Organization for Medical Sciences) ร่วมกับ UNESCO
4. ได้ทำการศึกษาและวิจัยเรื่องโรคทั้ง β-thalassemia, α-thalassemia และฮีโมโกบิลผิดปกติ และทำวิทยานิพนธ์เพื่อปริญญาแพทยศาสตร์ดุษฎีบัณฑิต เรื่อง “โรคธาลัสซีเมียฮีโมโกบิล เอ๊ช การศึกษาผังเชื้อวงศ์ (พงศาวลี) และ เจเนติกส์ การศึกษาธรรมชาติของอินคลูชั่นบอดี ที่พบในเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยด้วยโรคนี้ “สอบได้แพทยศาสตร์ดุษฎีบัณฑิต ใน พ.ศ. 2501”
5. ได้เข้าร่วมประชุมเผยแพร่ผลงานวิจัยทางโลหิตวิทยา และบางครั้งเป็นวิทยากรทั้งในประเทศและต่าง ประเทศหลายครั้ง การประชุมในต่างประเทศ รวม 18 ครั้ง ครั้งสุดท้ายที่สหรัฐอเมริกา เมื่อ พ.ศ. 2529

** เป็นงานที่ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์กับแพทยสภาประสานงานรับรองและแต่งตั้ง*

6. ได้ทำงานศึกษาวิจัยในโครงการสำรวจอุบัติการณ์ของฮีโมโกบิลผิดปกติ ธาลัสซีเมีย และ G-6-P D ในประชากรทั่วประเทศ ร่วมกับอาจารย์ในสาขาโลหิตวิทยา และ Dr. Donald Rucknagel และได้รับความร่วมมือจากกระทรวงสาธารณสุขได้รับทุนวิจัยจาก Walter Reed Army Hospital และ PHS ผ่าน SEATO เมื่อ พ.ศ. 2509
7. ศึกษาวิจัยในการสำรวจภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กเปรียบเทียบกลุ่มประชากรที่มีเศรษฐานะต่างกัน และผลของการเสริมธาตุเหล็ก โดยได้รับทุนวิจัยจาก China Medical Board 2516-2518
8. ร่วมในโครงการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับเรื่องโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในประเทศไทย โดยได้รับทุนวิจัยจากองค์การอนามัยโลก เมื่อ พ.ศ. 2521 ได้นำผลงานนี้ไปเผยแพร่ที่ประชุมในต่างประเทศ และได้ตีพิมพ์ในวารสารการแพทย์ต่างประเทศ
9. ร่วมกับอาจารย์ท่านอื่นแต่งตำราโลหิตวิทยา (พ.ศ. 2511) และคู่มือโลหิตวิทยา (พ.ศ. 2518) ซึ่งต่อมาได้แก้ไขปรับปรุงใหม่ (พ.ศ. 2530)

งานการศึกษา

ได้รับเชิญให้ไปสอนจากสถาบันอื่นหลายครั้ง เช่น เมื่อ พ.ศ. 2519 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย แพทยศาสตร์ขอนแก่น เชิญให้ไปช่วยสอนนักศึกษาแพทย์ทั้งภาคบรรยาย อภิปรายปัญหาผู้ป่วย (ที่โรงพยาบาลขอนแก่น) รวมทั้งปฏิบัติทางห้องปฏิบัติการในเทคนิคทางโลหิตวิทยา และเมื่อ พ.ศ. 2525 ที่วชิรพยาบาล และ อีกหลายครั้ง ที่โรงพยาบาลตากสิน และโรงพยาบาลตำรวจ ในการบรรยายและอภิปรายปัญหาผู้ป่วย

ในฐานะกรรมการประสานงานการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านและกรรมการหลักสูตรหลังปริญญา (การศึกษาต่อเนื่อง) ของคณะฯ เป็นเวลารวม 10 ปี (2514-2523) ได้จัดให้มีการพัฒนาการฝึกอมรมแพทย์ ประจำบ้านในสาขาต่าง ๆ และจัดการอบรมระยะสั้นหลายครั้งในหลายหัวข้อเรื่อง ทั้งทางอายุรศาสตร์ เวชปฏิบัติทั่วไป และโลหิตวิทยา การอบรมระยะสั้นทางโลหิตวิทยาครั้งแรกเมื่อเมษายน 2512

มีส่วนร่วมและมีบทบาทในงานจัดการประชุมแพทยศาสตรศึกษาแห่งชาติหลายครั้ง นับตั้งแต่ครั้งแรกใน พ.ศ. 2499

ในฐานะประธานวิชาการในคณะผู้บริหารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ได้จัดให้มีการประชุมวิชาการ ของราชวิทยาลัยฯ รวมทั้งการจัดอาจารย์ผู้เชี่ยวชาญไปบรรยายและอภิปรายปัญหาผู้ป่วยในโรงพยาบาลหลายแห่งในภูมิภาคตามคำขอ และการจัดให้มีการอบรมระยะสั้นแก่อายุรแพทย์ และแพทย์ทั่วไปด้วยหลายครั้ง

ได้จัดให้มีการประชุมสัมมนามหาวิทยาลัยมหิดล เรื่อง “พันธุศาสตร์กับการพัฒนาประเทศ” เมื่อ 27 พฤศจิกายน ถึง 1 ธันวาคม 2521 เป็นการประชุมผู้ที่ทำงานทางพันธุศาสตร์จากทุกสถาบันทั่วประเทศ เพื่อให้ทราบสถานภาพเกี่ยวกับการเรียนการสอนการวิจัยและการให้บริการพันธุศาสตร์ในประเทศไทยทั้งทางแพทย์ วิทยาศาสตร์ และเกษตรศาสตร์ (พืชไร่และสัตวศาสตร์) เพื่อแนวทางในการพัฒนา การประชุมดังกล่าวนับเป็นจุดเริ่มต้นให้มีการก่อตั้งสมาคมพันธุศาสตร์แห่งประเทศไทย

การประชุมระดับ International ได้จัดให้มีการประชุม

1. Interregional Training Course on Hemoglobinopathies เมื่อ 18-30 พฤศจิกายน 2517 โดย ได้รับทุนสนับสนุนจาก WHO และรัฐบาลไทย
2. Interregional Training Course on Quaklity Control and Laboratory Diagnosis in Haematology เมื่อ 24 ตุลาคม ถึง 4 พฤศจิกายน 2520 ได้รับทุนสนับสนุนจาก WHO
3. The Bleeding Disorder in Tropical Areas เมื่อมกราคม 2522 โดยได้รับทุนสนับสนุน SEMEO Trop Med และ World Federation of Hemophilia
4. The International Conference on Thalassemia เมื่อ 30 มิถุนายน ถึง 3 กรกฎาคม 2528 โดยได้รับการสนับสนุนจากรัฐบาลไทย สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย Thalassemia Center มหาวิทยาลัยมหิดล มูลนิธิอานันทมหิดล และ NIH

ทุนสนับสนุนการวิจัยที่ได้รับ

- ทุนวิจัยจากคณะกรรมการวิจัยการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข เมื่อ พ.ศ. 2502 เพื่อวิจัยเรื่องอายุของเม็ดเลือดแดงในโรคต่าง ๆ ทางโลหิตวิทยา
- ทุน China Medical Board of New York สนับสนุนเครื่องมือเครื่องใช้ทางวิทยาศาสตร์เพื่อใช้ในการวิจัย พ.ศ. 2503
- ทุนอุดหนุนการวิจัยของมหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์ เพื่อวิจัยเรื่องเจเนติกส์ของฮีโมโกบิล เอ๊ช พ.ศ. 2506
- ทุนวิจัย National Institute of Health (NIH) ในฐานะ Principal Investigator ของคณะผู้วิจัยเพื่อวิจัยเรื่องธาลัสซีเมียและฮีโมโกบิลผิดปกติ พ.ศ. 2508-2510
- ทุนวิจัยจาก Walter Reed Army Hospital & USPH ผ่าน SEATO ร่วมกับ Dr. Donald Rucknagel สำรวจภาวะโลหิตจางและฮีโมโกบิลผิดปกติทั่วประเทศ พ.ศ. 2509-2510
- ทุนวิจัยจากสภาวิจัยแห่งชาติ เรื่องโรคธาลัสซีเมีย พ.ศ. 2513 และ พ.ศ. 2518
- ทุน China Medical Board วิจัยเรื่อง การสำรวจภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในกลุ่มประชากรฐานะต่าง ๆ กัน และผลของการเสริมเหล็ก พ.ศ. 2516-2518
- ทุนวิจัยจากองค์การอนามัยโลก (WHO) เรื่อง การศึกษาภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กและผลของการเสริมเหล็ก ด้วยยาเม็ดเหล็ก พ.ศ. 2521-2526

ผลงานวิจัยตีพิมพ์

- วารสารการแพทย์ในประเทศ 44 เรื่อง
- วารสารการแพทย์ต่างประเทศ 61 เรื่อง

ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิง คุณสุภา ณ นคร













ปาฐกถา สุภา ณ นคร

Birth of platelets:
Basic science and clinical applications

โดย

ศาสตราจารย์
นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์

วันจันทร์ที่ 17 มีนาคม 2568

ณ เวิลด์บอลรูม โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์

Birth of platelets: Basic science and clinical applications

พลภัทร โรจน์นครินทร์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เกล็ดเลือดมีบทบาทสำคัญในการป้องกันและรักษาภาวะเลือดออกซึ่งอาจจะรุนแรงถึงชีวิต อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยการให้เกล็ดเลือด (Platelet transfusion) ในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำหรือเสียหน้าที่ มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่การขาดแคลนผลิตภัณฑ์เกล็ดเลือดเนื่องจากเป็นผลิตภัณฑ์เลือดที่เก็บรักษาไว้ได้สั้นที่สุดเพียง 5 วันก็หมดอายุ ทำให้ต้องมีผู้บริจาคเกล็ดเลือดทดแทนตลอดเวลา การมีแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดตนเอง และการสร้างอัลโลแอนติบอดีทำให้การตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือดลดลงหรือหายไป (Platelet refractoriness) หลังได้รับเกล็ดเลือดซ้ำ ๆ นอกจากนี้การรับเกล็ดเลือดยังมีความเสี่ยงที่พบจากการรับเลือดได้ เช่น การปนเปื้อนเชื้อแบคทีเรียเนื่องจากการเก็บรักษาเกล็ดเลือดที่อุณหภูมิห้อง Transfusion-related acute lung injury (TRALI) ภาวะน้ำเกิน ภาวะแพ้รุนแรงแบบ Anaphylaxis และการติดเชื้อจากไวรัสต่าง ๆ ที่ตรวจไม่พบเนื่องจากอยู่ในช่วง window period เป็นต้น

การเข้าใจกระบวนการในการสร้างเกล็ดเลือดจากเมกะคาริโอไซท์ (Megakaryocyte) อย่างลึกซึ้งในระดับโมเลกุลจึงมีประโยชน์ในการคิดค้นวิธีการรักษาเพื่อให้ร่างกายผู้ป่วยสามารถผลิตเกล็ดเลือดของตนเองออกมาได้เอง โดยไม่ต้องพึ่งพาเกล็ดเลือดจากผู้บริจาค ซึ่งต้องเข้าใจกลไกจำเพาะในการเกิดโรคนั้น ๆ หรือการสร้างเกล็ดเลือดที่ไม่แสดงออก Human Leukocyte Antigen (HLA) หรือ Human platelet antigen (HPA) ขึ้นมาจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (stem cell) ในหลอดทดลอง เพื่อมาให้แก่ผู้ป่วยที่มีปัญหา platelet refractoriness จึงจะไม่มีปัญหาเรื่องการสร้างอัลโลแอนติบอดีและการถ่ายทอดเชื้อโรค ซึ่งยังอยู่ในกระบวนการวิจัย

ในทางตรงข้าม จำนวนหรือการทำงานของเกล็ดเลือดที่มากเกินไป อาจทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (Thromboembolism) ซึ่งอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้เช่นกัน โรคในกลุ่มนี้ได้แก่ Myeloproliferative neoplasms (MPNs) ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนการส่งสัญญาณ (signal transduction) ที่อยู่ใน Thrombopoietin receptor-JAK2-STAT pathway [1] ยารักษา MPN ในปัจจุบันส่งผลลดเซลล์เม็ดเลือดโดยไม่จำเพาะเจาะจง จึงมีผลข้างเคียงจากเซลล์เม็ดเลือดทุกชนิดต่ำลงหมด ยังต้องการการศึกษาต่อไปเพื่อให้ได้การรักษาที่จำเพาะต่อเซลล์ผิดปกติโดยไม่ทำลายเซลล์ปกติซึ่งต้องอาศัยการวิจัยเชิงลึกด้านวิทยาศาสตร์พื้นฐาน

นอกจากนี้ภายใน granule ของเกล็ดเลือดมีสารที่ช่วยในการเจริญเติบโตและการหายของแผล จึงมีการวิจัยนำเกล็ดเลือดของผู้ป่วยเอง (autologous platelet-rich plasma) มาฉีดเฉพาะที่เพื่อช่วยรักษาโรค เช่น ข้อเสื่อม หรือ แผลเรื้อรังที่รักษาไม่หาย เป็นต้น ส่วนในด้านอื่น ๆ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเกล็ดเลือดมีบทบาทในกระบวนการต่อต้านเชื้อโรค กระบวนการอักเสบตามระบบ (systemic inflammation) [2] และการแพร่กระจายของมะเร็ง (cancer metastasis) [3] ซึ่งอาจจะแสดงถึงบทบาทของยาต้านเกล็ดเลือดในอนาคต สำหรับการรักษาภาวะ sepsis หรือ รักษาโรคมะเร็ง แต่ยังต้องรอการศึกษาในมนุษย์ต่อไป

Megakaryocyte

Megakaryocytes เป็นเซลล์ที่พบน้อยมากในไขกระดูกเมื่อเทียบกับตัวอ่อนของ erythroid และ myeloid series คือเพียงร้อยละ 0.05 ของเซลล์ในไขกระดูก แต่สามารถสร้างเกล็ดเลือดได้จำนวนมากมาย ในผู้ใหญ่มีการสร้างเกล็ดเลือดประมาณ 10^{11} ต่อวัน[4] เทียบกับการสร้างเม็ดเลือดแดง 2.0×10^{11} ต่อวัน[5] และนิวโทรฟิล 1.5×10^{11} ต่อวัน[6]

Megakaryocyte เป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในไขกระดูกอาจมีขนาดใหญ่ถึง 50 ไมครอน ซึ่งเชื่อว่าทำให้สามารถสร้างเกล็ดเลือดที่มีขนาดเล็กเพียง 2-4 ไมครอน ได้จำนวนมากมายถึงประมาณ 2000-3000 เกล็ดเลือดต่อ megakaryocyte[4] ดังนั้น megakaryocyte จึงมีคุณลักษณะพิเศษไม่เหมือนเซลล์ใดๆ ในร่างกาย และเป็นเป้าหมายในการวิจัยเพื่อหากลไกระดับโมเลกุลของกระบวนการที่พิเศษนี้มามากกว่า 30 ปี คือ

1. Endomitosis ได้แก่ การเพิ่มจำนวน DNA จาก 2N เป็น 4N, 8N, 16N, 32N, 64N และอาจถึง 128N โดยไม่มีการแบ่งเซลล์ ซึ่งต่างจากเซลล์อื่น ๆ ในร่างกายที่จะมีจำนวน DNA เป็น 2N ใน phase G1 และ 4N ใน phase G2 เท่านั้น เชื่อว่า endomitosis ทำให้สามารถมีการสร้างโปรตีนในเซลล์ปริมาณมากจนเซลล์มีขนาดใหญ่โตเหมาะสมแก่การสร้างเกล็ดเลือดจำนวนมาก
2. Platelet formation ได้แก่ การที่มีการสร้างเกล็ดเลือดจาก cytoplasm ของ megakaryocyte ซึ่งเกิดจากการที่ megakaryocyte ที่ติดกับผนังหลอดเลือดมีการยื่น cytoplasmic process ที่เรียกว่า proplatelet เข้าไปในหลอดเลือด แล้วแตกตัวเป็นเกล็ดเลือด หรือ การแตกตัวของ cytoplasm ของ megakaryocyte เป็นเกล็ดเลือดโดยตรง แบบ budding หรือ rupture โดยไม่ได้ผ่าน proplatelet ดังจะกล่าวรายละเอียดต่อไป

จากความพิเศษที่ไม่สามารถใช้เซลล์อื่นมาศึกษาแทนและจำนวนที่น้อยมากของ megakaryocyte ทำให้การวิจัยระดับโมเลกุลเป็นไปได้ยากมาก จนกระทั่งมีการค้นพบ proto-oncogene c-mpl ซึ่งมีโครงสร้างเป็น cytokine receptor และการทำลาย MPL ในหนูทดลองทำให้มีเกล็ดเลือดและ megakaryocyte ลดลงอย่างมาก [7] แสดงว่า MPL เป็นตัวรับของ Thrombopoietin (TPO)

ซึ่งเป็น growth factor หลักของ megakaryocyte จนในที่สุดปี 1994 นักวิจัยจาก 4 กลุ่มสามารถค้นพบ TPO ที่สามารถจับและกระตุ้น MPL receptor [8-11] นำไปสู่ความสามารถเพิ่มจำนวน megakaryocyte ในหลอดทดลอง และการศึกษาต่าง ๆ มากมายในเวลาต่อมา

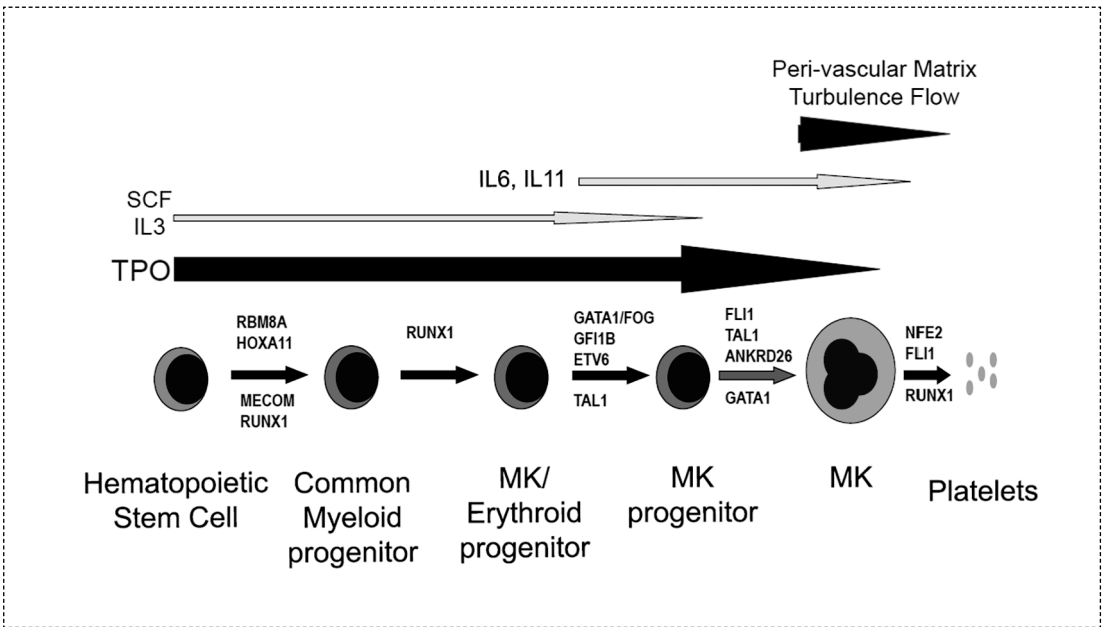
การเจริญของ megakaryocyte ต้องอาศัยปัจจัยภายนอกร่วมกับปัจจัยภายในเซลล์ [12-14] ได้แก่

1. ปัจจัยภายนอก ที่สำคัญที่สุดคือ TPO growth factor ซึ่งกระตุ้นตั้งแต่ stem cell มาถึง megakaryocyte ที่สมบูรณ์ แต่กระบวนการสุดท้ายได้แก่ platelet formation ไม่ต้องอาศัย TPO โดยจะกล่าวรายละเอียดต่อไป หนูทดลองที่ทำให้ขาด TPO หรือ MPL อย่างสิ้นเชิงตั้งแต่กำเนิด (knockout mice) จะมีจำนวนเกล็ดเลือดเหลือร้อยละ 10 ของหนูปกติ แสดงว่าเกล็ดเลือดร้อยละ 10 สามารถผลิตได้โดยอาศัยปัจจัยภายในเท่านั้น นอกจากนี้หนูเหล่านี้จะมีจำนวน hematopoietic stem cell (HSC) ที่ลดลง [7] และในเด็กที่มีการกลายพันธุ์ของ MPL แต่กำเนิด จะเกิดภาวะเรียกว่า Amegakaryocytic thrombocytopenia ซึ่งจะมีภาวะเกล็ดเลือดและ megakaryocyte ต่ำแต่กำเนิดและกลายเป็นโรค aplastic anemia เมื่ออายุ 4-5 ปี [15, 16] แสดงว่า TPO และ MPL มีความจำเป็นต่อ stem cell ด้วยไม่ใช่เฉพาะ megakaryocyte เท่านั้น

2. ปัจจัยภายใน ได้แก่ transcription factor ต่าง ๆ [12] ที่ควบคุมการแสดงออกของยีนที่จำเป็นต่อการเจริญจาก stem cell ไปเป็น megakaryocyte ที่สมบูรณ์ (รูปที่ 1) ความสำคัญทางคลินิกคือการกลายพันธุ์ของยีนต่าง ๆ เหล่านี้ตั้งแต่กำเนิดทำให้เกิดภาวะ Hereditary thrombocytopenia ชนิดต่าง ๆ เช่น ยีน GATA1 ซึ่งมีความจำเป็นต่อ erythroid cell ด้วย ผู้ป่วยจะมีเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับโลหิตจาง ยีน RUNX1 ซึ่งจำเป็นต่อการ differentiation ของ stem cell ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด acute leukemia ตามมาเมื่อผู้ป่วยมีอายุมากขึ้น หรือ FLI1 ซึ่งมีผลต่อระบบอื่น ๆ ด้วย ทำให้มีอาการทางคลินิกนอกเหนือจากระบบเลือด เช่น mental retardation เป็นต้น

Thrombopoietin (TPO) signal transduction

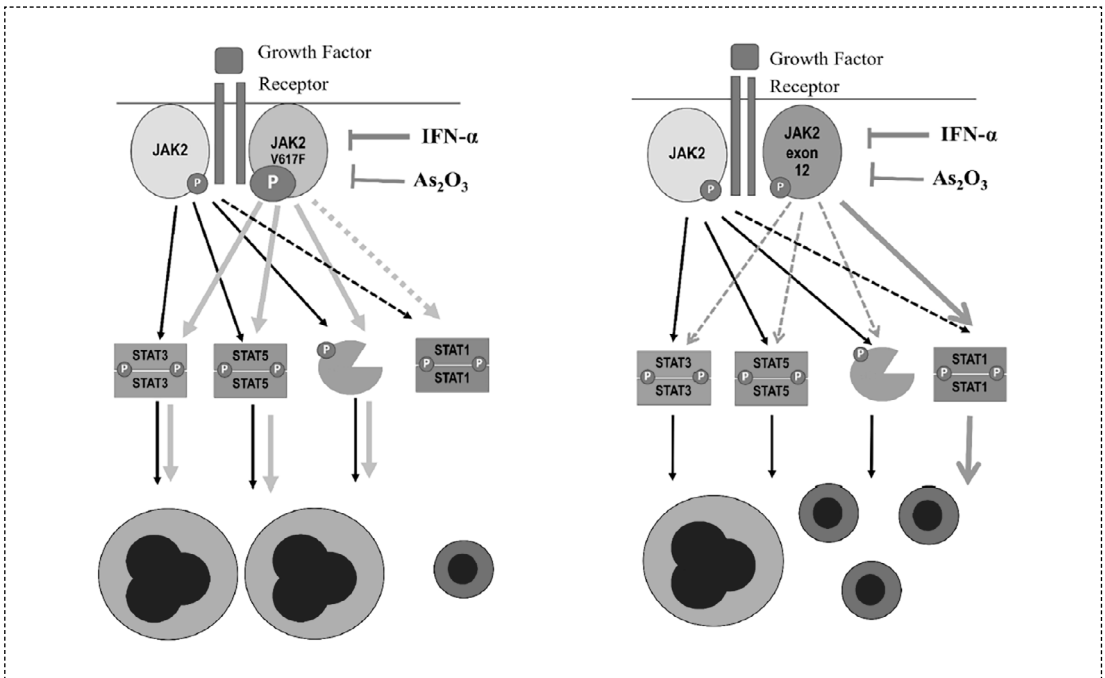
MPL เป็น receptor แบบ homodimer ที่มีโครงสร้างคล้าย erythropoietin receptor เมื่อ TPO หรือ EPO จับกับ receptor ของตัว จะมีการกระตุ้นโมเลกุลส่งสัญญาณที่จับอยู่กับ receptor อยู่ก่อน ได้แก่ JAK2 tyrosine kinase ซึ่งจะใส่หมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้ตนเอง JAK2 ที่อยู่ข้างเคียง receptor และ โมเลกุลต่าง ๆ ที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณต่อไป ได้แก่ Signal transducers and activators of transcription (STATs) ที่สามารถเข้าไปในนิวเคลียสของเซลล์เพื่อควบคุมการแสดงออกของยีน นอกจากการกระตุ้น JAK/STAT pathway แล้ว receptor มีการส่งสัญญาณไปอีก 2 วิถีทาง ที่สำคัญได้แก่ mitogen activated protein kinase (MAPK) และ phosphatidyl inositol 3 kinase (PI3K)/Akt/mTOR pathway ทำให้มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) และ การเจริญเป็นเซลล์ตัวแก่ (differentiation) [17-20]



รูปที่ 1 การควบคุมการสร้าง megakaryocyte และเกล็ดเลือดด้วยปัจจัยภายนอก (hematopoietic growth factors และปัจจัยภายใน (transcription factor)

โรค Myeloproliferative neoplasms ได้แก่ polycythemia vera (PV) และ essential thrombocytosis (ET) ซึ่งมีเม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือดสูงตามลำดับ เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน JAK2V617F ทำให้ JAK2 สามารถกระตุ้นตัวเอง (autoactivation) ได้โดยไม่ต้องมี EPO หรือ TPO มากระตุ้นก่อน เป็นที่น่าสนใจว่าทำไมการกลายพันธุ์ชนิดเดียวกัน คือ JAK2V617F ผู้ป่วยบางรายจึงเกิด PV แต่บางรายจึงเกิด ET ข้อสังเกตคือกลายพันธุ์ JAK2V617F ที่พบ มักเป็นแบบ homozygote ใน PV และเป็นแบบ heterozygote ใน ET ส่วนการกลายพันธุ์ที่ exon 12 ของ JAK2 จะเป็นแบบ heterozygote และทำให้เกิด PV เท่านั้น [21] เราจึงศึกษาการส่งสัญญาณของ JAK2V617F เทียบกับการกลายพันธุ์ที่ JAK2 exon 12 ใน model ของ induced pluripotent stem cell (iPSC) ที่เหนี่ยวนำให้เป็น erythroid cells เทียบกับ megakaryocyte โดยเซลล์นี้ยังมี JAK2 ที่ปกติเหลืออยู่ เป็น model ของ heterozygous mutation เราพบว่า JAK2 exon 12 mutation จะกระตุ้นการเจริญของ erythroid cells ได้ดีกว่า megakaryocyte โดยมีการกระตุ้น STAT1 [22] แต่ heterozygous JAK2V617F จะกระตุ้นการเจริญของ megakaryocyte ได้ดีกว่า erythroid cells โดยมีการกระตุ้น STAT3, STAT5 และ AKT [23] แสดงว่าการส่งสัญญาณภายในเซลล์จะขึ้นกับชนิดของเซลล์และชนิดของการกลายพันธุ์ด้วย ส่งผลทำให้เกิด phenotype ที่แตกต่างกัน ดังแสดงในรูปที่ 2

การรักษาแบบมุ่งเป้าสำหรับ MPN ในปัจจุบันใช้ยาต้าน JAK2 เป็นหลัก ซึ่งยาเหล่านี้จะต้านการทำงานของทั้ง JAK2 ปกติและ JAK2 ที่กลายพันธุ์อย่างไม่จำเพาะเจาะจง ทำให้ไม่สามารถ



รูปที่ 2 กลไกการเกิดโรค Essential thrombocythemia (ซ้าย) และ Polycythemia vera (ขวา) โดยการกลายพันธุ์ของยีน JAK2 ที่ แตกต่างกัน (JAK2V617F และ Exon 12 mutation ตามลำดับ) ซึ่งถูกยับยั้งได้โดย interferon และ arsenic trioxide [22, 23]

เพิ่มขนาดยาได้มากนักเพราะทำให้เกิดเม็ดเลือดต่ำอย่างรุนแรงเนื่องจากการกด JAK2 ปกติซึ่งมีความสำคัญต่อการเจริญของเซลล์เม็ดเลือดปกติด้วย เราจึงได้พยายามหายาที่สามารถยังยั้งการทำงานของ JAK2V617F โดยไม่ยับยั้ง JAK2 ปกติ จาก iPSC model เราพบว่าการให้ Interferon-alpha และ arsenic trioxide (ATO) สามารถยังยั้งการเติบโตของเซลล์ที่มี JAK2 mutation อย่างจำเพาะ [22, 23] ซึ่งเข้าได้กับรายงานทางคลินิกที่พบว่า interferon สามารถลด JAK2V617F allele burden ในผู้ป่วย MPN และการทดลองในหนูพบว่า interferon และ ATO สามารถยังยั้ง MPN cells ได้มากกว่าเซลล์ปกติ โดยผ่านการยับยั้งโปรตีน PML [24]

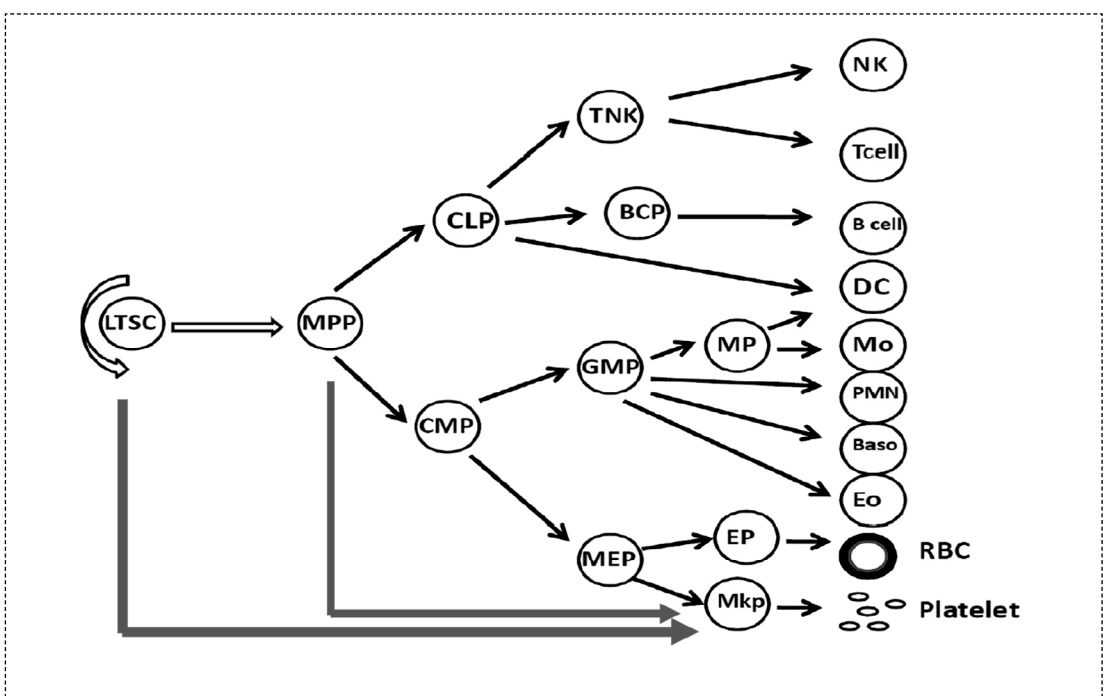
ET ยังอาจจะเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน CALR ซึ่งปกติจะอยู่ใน endoplasmic reticulum (ER) เมื่อมีการกลายพันธุ์แบบ frame-shift ทำให้ ER retention signal ของ CALR หายไป CALR ที่กลายพันธุ์จะออกมานอกเซลล์จับและกระตุ้น MPL receptor จึงอาจเป็นเป้าหมายในการรักษาด้วย antibody ต่อ CALR [25] เพราะเซลล์ปกติจะมี CALR อยู่ภายในเซลล์เท่านั้นจะไม่ถูกทำลายด้วยแอนติบอดี นอกจากนี้ ET ยังอาจจะเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน MPL ทำให้มีการกระตุ้นตนเอง (activating mutation) สามารถส่งสัญญาณโดยไม่ต้องมี TPO เนื่องจากการกลายพันธุ์ของ CALR และ MPL ส่งผลต่อ TPO signaling เท่านั้น ไม่มีผลต่อ EPO จึงเกิดแต่ ET ไม่ทำให้เกิด PV

Megakaryocyte และ Hematopoietic stem cell (HSC)

การค้นพบ TPO และ MPL ทำให้พบว่า TPO มีความสำคัญต่อทั้ง megakaryocyte และ HSC ในปัจจุบันจึงมีการนำ TPO receptor agonist ได้แก่ eltrombopag [26] และ romiplostim [27] มาใช้รักษาโรคของ stem cell ได้แก่ aplastic anemia โดยให้เป็นยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยากดภูมิต้านทานพบว่าได้ผลดี

การเจริญของ megakaryocyte เริ่มมาจาก HSC มาเป็น Multipotential progenitor cells (MPPs) เป็น Common myeloid progenitor (CMP) เป็น Megakaryocyte-Erythroid progenitor (MEP) เป็น megakaryocyte progenitor (MKP) จนเป็น megakaryocyte ในที่สุด ตาม hematopoietic hierarchy (รูปที่ 3) แต่การศึกษาต่อมา พบว่า megakaryocyte สามารถเจริญมาจาก HSC ที่มีการแสดงออกของ von Willebrand factor (vWF-positive HSC) ได้โดยตรง หรือจาก MPP โดยตรง โดยไม่ผ่าน CMP หรือ MEP [28, 29] การศึกษาเร็ว ๆ นี้พบว่า platelet ที่มาจาก megakaryocyte ที่มาจาก HSC/MPP โดยตรงนี้จะมีสัดส่วนมากขึ้น ๆ ตามอายุที่สูงขึ้น เกิดเกล็ดเลือดที่ทำงานได้มากกว่าเดิม และเป็นเหตุที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันเพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุ[30]

เทคโนโลยี single cell RNA sequencing [31] สามารถวิเคราะห์การแสดงออกของยีนต่าง ๆ ในแต่ละเซลล์ทำให้สามารถแบ่ง megakaryocyte ในหนู เป็นได้ 3 กลุ่มย่อย [32] ได้แก่ megakaryocyte ที่หน้าที่สร้างเกล็ดเลือดจะมี high DNA content กลุ่มที่ 2 ได้แก่ megakaryocyte ที่



รูปที่ 3 Hematopoietic Hierarchy แบบดั้งเดิม และการเจริญของ Megakaryocyte บางส่วนสามารถเจริญมาจาก stem cell ได้โดยตรง

แสดงออกยีนที่เกี่ยวกับระบบภูมิต้านทาน คล้าย antigen presenting cell ซึ่งจะพบมากที่ปอด [33] และ กลุ่มที่ 3 เป็น megakaryocyte ที่อยู่ใกล้ชิดกับ HSC คืออาศัยอยู่ใน HSC niche ทำหน้าที่เสริมให้ HSC ให้มีความ quiescence มากขึ้น การรักษา aplastic anemia ด้วย TPO receptor agonist จึงอาจออกฤทธิ์ผ่านทาง megakaryocyte ไปส่งเสริม HSC อีกทอดหนึ่ง นอกจากนี้โรค MPN ที่มี megakaryocyte ที่มีการกลายพันธุ์ JAK2V617F สามารถเป็นตัวส่งเสริมให้ HSC ที่ปกติแบ่งตัวมากขึ้นและในระยะยาวทำให้ HSC น้อยลงคล้ายกลไกการเกิดโรค myelofibrosis [34]

Megakaryocyte endomitosis

Endomitosis เป็นกระบวนการที่จำเพาะต่อ megakaryocyte โดยไม่พบในเซลล์อื่น ๆ ใน ร่างกายกระบวนการนี้ทำให้เซลล์มีขนาดใหญ่กว่าเซลล์อื่น ๆ สามารถสร้างเกล็ดเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด megakaryocyte ที่มี ploidy ต่ำ (hypolobated micromegakaryocyte) ก็ยังสามารถสร้างเกล็ดเลือดได้แต่ประสิทธิภาพไม่ดีเท่าเซลล์ที่มี ploidy สูงกว่า เช่น โรค Chronic myeloid leukemia (CML) ซึ่งมี megakaryocyte ขนาดเล็กแต่มีจำนวนมากก็ยังสร้างเกล็ดเลือดได้ แต่มักจะมีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า ET ที่มี megakaryocyte ขนาดใหญ่กว่า

การศึกษาในระดับเซลล์พบว่า ระยะต่าง ๆ ของ endomitosis ได้แก่ Interphase, prophase, metaphase และ anaphase จะเหมือนกับ mitosis ธรรมดา แต่ telophase และ cytokinesis จะไม่เกิดขึ้นเหมือนใน mitosis คือ โครโมโซมยังถูกดึงโดย microtubule จาก centrosome ให้แยกจากกัน แต่เซลล์ไม่มีการแยกออกจากกันยังรวมเป็นเซลล์เดียว[35, 36] การกระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัว เช่น TPO หรือ transcription GATA1 ซึ่งกระตุ้นให้เซลล์เข้า cell cycle สามารถกระตุ้นได้ทั้ง mitosis และ endomitosis

กลไกสำคัญของ endomitosis คือ การยับยั้งการเกิด cytokinesis ซึ่งต้องมีการสร้าง cleavage furrow ตรงส่วนของเซลล์ที่กำลังจะแยกขาดออกจากกัน โดยประกอบด้วย actin และ myosin ซึ่งจะทำการบีบตัวเพื่อแบ่งเซลล์ออกจากกัน[37] ใน megakaryocyte ที่เจริญเต็มที่พบว่ามีการลดลงของการทำงานของ G-protein ชื่อ RhoA[38] ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการเกิด actin polymerization บริเวณ cleavage furrow โดยเป็นผลมาจากเกิดจาก Guanine nucleotide exchange factor H1 (GEFH-1) ที่กระตุ้นการทำงานของ RhoA มีปริมาณลดลง ร่วมกับมีการลดลงของ myosin IIB (MYH10) ทำให้ cleavage furrow เกิดไม่ได้

ส่วนการศึกษาในระดับ transcription factor พบว่า transcription factor RUNX1 และ FLI1 จะกดการแสดงออกของยีนที่สร้าง GEFH-1 และ MYH10 [39] การกลายพันธุ์ของยีน RUNX1 หรือ FLI1 จึงทำให้เกิด hereditary thrombocytopenia ที่มี endomitosis ลดลง นอกจากนี้ transcription factor MKL1/SRF จะลดการแสดงออกของยีน GEFH1 ทำให้เกิด endomitosis เช่นกัน[36] นอกจากนี้การทำงาน Rho ที่ลดลง จะลดการทำงานของ P53 ทำให้เซลล์ megakaryocyte สามารถทนต่อภาวะ polyploid โดยไม่เกิดการหยุดของ cell cycle [40]

Platelet formation

กระบวนการสุดท้ายของ megakaryocyte คือ การสร้างเกล็ดเลือด โดย megakaryocyte ต้องมีกระบวนการ endomitosis ให้มีขนาดใหญ่ มีการสร้าง receptor/glycoprotein ต่าง ๆ บนผิว และ content ของเกล็ดเลือด ได้แก่ granule, mitochondria, dense tubular system และ cytoplasmic molecules ต่าง ๆ การสร้างเกล็ดเลือดต้องมีการเพิ่มพื้นที่ผิวปริมาณมากจากเซลล์เดียวเป็นหลายพันเกล็ดเลือด จึงต้องมีการสร้าง demarcation membrane system (DMS) เพื่อเป็น membrane ของเกล็ดเลือดที่กำลังจะสร้างขึ้น[41] บริเวณ DMS ต้องอาศัย ไขมันชนิดพิเศษ คือ phosphatidyl inositol (PI)-4, 5-P2 ที่สามารถกระตุ้น actin polymerization ทำให้เกิด polymerized actin บริเวณ DMS นี้[42] นอกจากนี้ megakaryocyte จะต้องเคลื่อนตัวภายในไขกระดูกไปติดกับผนังหลอดเลือด เพื่อจะปล่อยเกล็ดเลือดเข้าไปในหลอดเลือด ถ้าการปล่อยเกล็ดเลือดไม่ได้ชิดกับหลอดเลือด (ectopic platelet formation) จะทำให้การปล่อยเกล็ดเลือดเข้าไปในหลอดเลือดไม่ดีเท่าที่ควร โดย megakaryocyte ที่อยู่ชิดกับหลอดเลือดจะมีการสร้าง podosome ซึ่งประกอบด้วย actin และ Wiskott Aldrich syndrome protein (WASP) เพื่อยึดติดและเตรียมแทงทะลุทะลวงหลอดเลือดเพื่อปล่อยเกล็ดเลือด[43] การกลายพันธุ์ของยีนที่สร้าง WASP จึงทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำในโรค Wiskott Aldrich syndrome หรือ X-linked thrombocytopenia

ปัจจัยที่กระตุ้นการสร้างเกล็ดเลือดจาก megakaryocyte จึงต้องมาจากหลอดเลือด ได้แก่ extracellular matrix ที่เป็นส่วนของ basement membrane ของหลอดเลือด ส่วนประกอบของเลือด เช่น กระแสเลือดทำให้เกิดกระแสหมุนวน (turbulent flow)[44] ส่วน sphingosine-1-phosphate ในพลาสมา มีรายงานทั้งสนับสนุน[45] และคัดค้าน[46] ว่าสามารถกระตุ้น platelet formation นอกจากนี้ในภาวะ stress เฉียบพลัน cytokine IL1α[47] และ chemokine CCL5 [48] สามารถกระตุ้นการสร้างเกล็ดเลือดจาก megakaryocyte มากขึ้น เมื่อต้องการการเพิ่มเกล็ดเลือดอย่างรวดเร็ว

การสร้างเกล็ดเลือดต้องอาศัยการเปลี่ยนรูปร่างของเซลล์อย่างมาก โดยใช้การเปลี่ยนโครงสร้าง (reorganization) ของ cytoskeleton การกลายพันธุ์ของยีนที่สร้างโปรตีนที่เกี่ยวกับ cytoskeletal reorganization ทำให้การสร้างเกล็ดเลือดขนาดเล็กจาก megakaryocyte ซึ่งมีขนาดใหญ่เกิดไม่สมบูรณ์กล่าวคือการมีเกล็ดเลือดจำนวนน้อยลงแต่มีขนาดใหญ่กว่าปกติ (Macrothrombocytopenia)

การสร้างเกล็ดเลือดในปัจจุบันแบ่งออกเป็น 2 แบบ คือ

1. การที่ megakaryocyte ยื่น cytoplasmic process เข้าไปในหลอดเลือดก่อนจะแตกเป็นเกล็ดเลือด ใน cell culture กิ่งก้านจะบาง มีการแตกสาขา เรียกว่า proplatelet [49, 50] ในร่างกาย proplatelet จะหลุดเข้าไปในกระแสเลือดเป็น preplatelet ที่มีขนาดใหญ่กว่าเกล็ดเลือด 2-3 เท่า แล้วแตกเป็นเกล็ดเลือดต่อไป ส่วนการตรวจทาง histology ในร่างกายจะพบเป็น process ที่ยื่นเข้าไปในหลอดเลือดมีขนาดหนากว่า proplatelet และไม่ค่อยแตกสาขา (large protrusion) [51] การสร้าง proplatelet ต้องอาศัย microtubule cytoskeleton [52] ซึ่งประกอบด้วย โปรตีน tubulin α และ tubulin β

ประกอบสลับกันเป็นท่อยาว โดย microtubule จะมีการรวมตัวกันเป็นกลุ่มเดียวกัน (clustering) ก่อนที่จะมีการสร้างเกล็ดเลือด[53] แล้วยืดยาวออกจากศูนย์กลางเป็นแกนของ proplatelet โดย microtubuleเหล่านี้จะเป็นแนวทางในการให้ motor protein ต่าง ๆ ส่ง content ของเกล็ดเลือด เช่น granule จากกลางเซลล์ออกไปตาม proplatelet เพื่อบรรจุลงไปในเกล็ดเลือดและ microtubule จะเข้าไปประกอบที่ขอบของเกล็ดเลือด (Circumferential tubulin ring) เป็นตัวขึงให้เกล็ดเลือดเป็นรูปจาน (disc shape) และ microtubule นี้ มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างได้เพื่อให้เกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้น (activated platelet) เปลี่ยนรูปร่างเป็นทรงกลมที่มีหนาม (spiny sphere)[54] tubulin β-1 (TUBB1) เป็น isoform ของ tubulin ที่แสดงออกมากเป็นพิเศษใน megakaryocyte การกลายพันธุ์ของยีน TUBB1 ทำให้เกิด macrothrombocytopenia[55] นอกจากนี้การสร้างเกล็ดเลือดยังต้องอาศัยการหดตัวของ actin-myosin ซึ่งมีความสำคัญในการเคลื่อนที่และเปลี่ยนรูปร่างของเซลล์ การกลายพันธุ์ของโปรตีนที่ควบคุมและ/หรือ จับ actin เช่น Glycoprotein Ib/IX/V complex, filamin หรือ actinin-1 หรือการกลายพันธุ์ของโปรตีน non-muscle myosin IIA (MYH9) จึงทำให้เกิด macrothrombocytopenia แต่กำเนิดได้

2. การที่เกล็ดเลือดแตกออกมาจาก cytoplasm (fragmentation) ของ megakaryocyte โดยตรงโดยไม่ได้ผ่านการเป็น proplatelet มีรายงานครั้งแรกในหนู ที่ได้รับ cytokine IL1α จะทำให้ megakaryocyte มี cell membrane ที่ไม่เสถียรและแตกตัวอย่างรวดเร็ว (megakaryocyte rupture) สร้างเกล็ดเลือดจำนวนมากเพื่อตอบสนองภาวะเครียด ได้เกล็ดเลือดที่มีขนาดใหญ่แต่สามารถหยุดเลือดได้[47] การศึกษาต่อมาพบว่าเกล็ดเลือดแต่ละตัวสามารถแตกตัวออกมาจาก megakaryocyte โดยตรง เรียกว่า megakaryocyte budding ซึ่งพบว่าเป็นกลไกการสร้างเกล็ดเลือดที่สำคัญอีกกลไกหนึ่งในหนู[56, 57] อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ค้านว่าเกล็ดเลือดที่ถูกสร้างผ่านกลไกนี้โดยไม่ผ่านการเป็น proplatelet จะไม่มี microtubular coil และไม่มี granule จึงอาจไม่ได้เป็นเกล็ดเลือดที่สมบูรณ์[58] และยังต้องการการศึกษาต่อไป

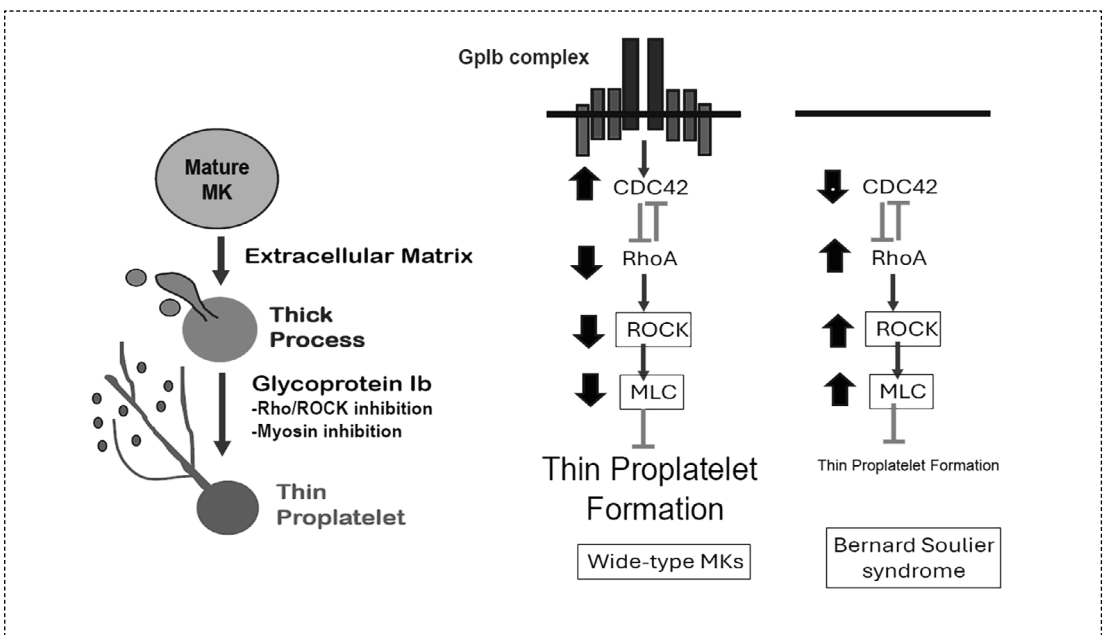
ปัจจุบันนักวิจัยหลายกลุ่มพยายามสร้างเกล็ดเลือดจาก megakaryocyte ใน cell culture system เพื่อนำมาให้กับผู้ป่วยที่มี เกล็ดเลือดต่ำ[59] โดยเริ่มมาจาก induced pluripotent stem cell (iPSC) ทำให้เป็น HSC และ megakaryocyte ตามลำดับ นักวิจัยจากญี่ปุ่นได้รายงานการทำ megakaryocytic cell line จาก iPSC ของผู้ป่วย ทำให้สามารถเพิ่มจำนวนเซลล์ได้มากมายต่อด้วยการกระตุ้นให้สร้างเกล็ดเลือดโดยใช้ระบบ turbulence flow สามารถผลิตเกล็ดเลือดที่ไม่มี HPA-1a จากผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีต่อ HPA-1a ได้ อย่างไรก็ตามเกล็ดเลือดที่ได้ยังมีจำนวนน้อยและมีขนาดใหญ่ยังไม่สามารถทำให้เห็นประโยชน์ทางคลินิกได้ยังต้องรอการศึกษาต่อไป[60, 61]

IPSC cell model ในการศึกษาโรคเกล็ดเลือดต่ำ

Bernard Soulier syndrome (BSS) เป็นโรคเลือดออกซึ่งมีเกล็ดเลือดขนาดใหญ่จำนวนต่ำ (macrothrombocytopenia) BSS เกิดจากการกลายพันธุ์ที่สูญเสียการทำงานในยีนตัวใดตัวหนึ่งที่สร้าง glycoprotein (Gp) Ib/IX/V complex บนพื้นผิวเกล็ดเลือด ด้วยเทคโนโลยี

iPSCs เราได้สร้าง BSS iPSCs จากเซลล์ของผู้ป่วย BSS 2 ราย เพื่อเป็น model เลียนแบบ phenotype ของโรค macrothrombocytopenia[62, 63] นอกจากนี้เรายังตรวจสอบ iPSC ที่มี GpIb ทำงานมากผิดปกติ (platelet-type von Willebrand disease) จากการทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของ iPSC ปกติโดยวิธี CRISPR CAS9 ซึ่งส่งผลที่คล้ายกันคือเกล็ดเลือดขนาดใหญ่จำนวนต่ำ เราใช้ model เหล่านี้เพื่อการศึกษากลไกในระดับโมเลกุล ซึ่งอาจนำไปสู่การรักษาโรค BSS โดยใช้ยาหรือการสร้างเกล็ดเลือดในหลอดทดลองได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคต[64]

การส่งสัญญาณ GpIb-IX-V สำหรับการผลิตเกล็ดเลือดแตกต่างจาก signal transduction สำหรับการกระตุ้นเกล็ดเลือด การศึกษาก่อนหน้านี้ชี้ให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงในโมเลกุลที่ควบคุม cytoskeleton เช่น CDC42 มีการเพิ่มขึ้นและการทำงานของ RhoA/ROCK มีการลดลง กระตุ้นการสร้างเกล็ดเลือด RhoA สามารถกระตุ้นการทำงานของ myosin light chain (MLC) โดยการการทำให้เกิด phosphorylation[65] และในทางกลับกัน MLC ก็เป็นตัวควบคุมเชิงลบของการก่อตัวของเกล็ดเลือด เราจึงได้ศึกษาใน cell culture โดยการใช้ Rho inhibitor และ myosin II inhibitor พบว่าสามารถแก้ภาวะ macrothrombocytopenia ของ BSS-IPSC ได้ในหลอดทดลอง โดยทำให้ BSS proplatelet ที่มีกิ่งก้านที่หนาผิดปกติกลับมาเป็นกิ่งที่บางเหมือนปกติได้ ทำให้สามารถผลิตเกล็ดเลือดได้จำนวนมากขึ้นและมีขนาดเล็กลงเป็นปกติ ทำให้ทราบว่าการขาด GpIb เกิดพยาธิสภาพโดยผ่านทาง Rho/ROCK/Myosin pathway ดังแสดงในรูปที่ 4[66] การใช้ยาที่มีผลต่อกระบวนการนี้อาจนำมาใช้รักษาโรค หรือ ใช้เพิ่มประสิทธิภาพในการสร้างเกล็ดเลือดในหลอดทดลองสำหรับอนาคต



รูปที่ 4 กลไกการเกิด macrothrombocytopenia ในผู้ป่วย Bernard Soulier syndrome ที่ขาด GpIb complex โดยผ่านทาง Rho/ROCK/Myosin II pathway ซึ่งควบคุมการทำงานของ cytoskeleton[64-66]

สรุป

จากความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีใหม่ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นมาในปัจจุบัน เช่น iPSC, single-cell sequencing และ การปรับเปลี่ยนยีน (genetic manipulation) ต่าง ๆ ทำให้เราเข้าใจกลไกการสร้างเกล็ดเลือดมากขึ้น ๆ ทั้งในภาวะปกติและภาวะที่เป็นโรค อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาอีกมากเพื่อนำไปสู่การรักษาโรคเกล็ดเลือดต่าง ๆ ได้ดีขึ้นในอนาคตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. Blood. 2017; 129: 667-9.
2. Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. Nat Rev Immunol. 2011; 11: 264-74.
3. Leblanc R, Peyruchaud O. Metastasis: new functional implications of platelets and megakaryocytes. Blood. 2016; 128: 24-31.
4. Carminita E, Becker IC, Italiano JE. What It Takes To Be a Platelet: Evolving Concepts in Platelet Production. Circ Res. 2024; 135: 540-9.
5. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. Cell. 2017; 168: 344-61.
6. Liu F, Wu HY, Wesselschmidt R, Kornaga T, Link DC. Impaired production and increased apoptosis of neutrophils in granulocyte colony-stimulating factor receptor-deficient mice. Immunity. 1996; 5: 491-501.
7. Alexander WS, Roberts AW, Nicola NA, Li R, Metcalf D. Deficiencies in progenitor cells of multiple hematopoietic lineages and defective megakaryocytopoiesis in mice lacking the thrombopoietic receptor c-Mpl. Blood. 1996; 87: 2162-70.
8. Kaushansky K, Lok S, Holly RD, et al. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. Nature. 1994; 369: 568-71.
9. de Sauvage FJ, Hass PE, Spencer SD, et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. Nature. 1994; 369: 533-8.
10. Bartley TD, Bogenberger J, Hunt P, et al. Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. Cell. 1994; 77:1117-24.
11. Sohma Y, Akahori H, Seki N, et al. Molecular cloning and chromosomal localization of the human thrombopoietin gene. FEBS Lett. 1994;353(1):57-61.
12. Eto K, Kunishima S. Linkage between the mechanisms of thrombocytopenia and thrombopoiesis. Blood. 2016; 127: 1234-41.
13. Noetzli LJ, French SL, Machlus KR. New Insights Into the Differentiation of Megakaryocytes From Hematopoietic Progenitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019; 39: 1288-1300.
14. Kwon N, Thompson EN, Mayday MY, Scanlon V, Lu YC, Krause DS. Current understanding of human megakaryocytic-erythroid progenitors and their fate determinants. Curr Opin Hematol. 2021; 28: 28-35.
15. van den Oudenrijn S, Bruin M, Folman CC, et al. Mutations in the thrombopoietin receptor, Mpl, in children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Br J Haematol. 2000; 110: 441-8.
16. Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, et al. Eilers M, Strauss G, Welte K. c-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Blood. 2001; 97: 139-46.

17. Rojnuckarin P, Drachman JG, Kaushansky K. Thrombopoietin-induced activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in normal megakaryocytes: role in endomitosis. Blood. 1999; 94: 1273-82.
18. Drachman JG, Rojnuckarin P, Kaushansky K. Thrombopoietin signal transduction: studies from cell lines and primary cells. Methods. 1999; 17: 238-49.
19. Miyakawa Y, Rojnuckarin P, Habib T, Kaushansky K. Thrombopoietin induces phosphoinositol 3-kinase activation through SHP2, Gab, and insulin receptor substrate proteins in BAF3 cells and primary murine megakaryocytes. J Biol Chem. 2001; 276: 2494-502.
20. Rojnuckarin P, Miyakawa Y, Fox NE, Deou J, Daum G, Kaushansky K. The roles of phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase Czeta for thrombopoietin-induced mitogen-activated protein kinase activation in primary murine megakaryocytes. J Biol Chem. 2001; 276: 41014-22.
21. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. N Engl J Med. 2018; 379: 1416-30.
22. Nilsri N, Jangprasert P, Pawinwongchai J, Israsena N, Rojnuckarin P. Distinct effects of V617F and exon12-mutated JAK2 expressions on erythropoiesis in a human induced pluripotent stem cell (iPSC)-based model. Sci Rep. 2021; 11: 5255.
23. Pawinwongchai J, Jangprasert P, Nilsri N, Israsena N, Rojnuckarin P. Mutated JAK2 signal transduction in human induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived megakaryocytes. Platelets. 2022; 33: 700-8.
24. Dagher T, Maslah N, Edmond V, et al. Thé H. JAK2V617F myeloproliferative neoplasm eradication by a novel interferon/arsenic therapy involves PML. J Exp Med. 2021; 218: e20201268.
25. How J, Garcia JS, Mullally A. Biology and therapeutic targeting of molecular mechanisms in MPNs. Blood. 2023; 141: 1922-33.
26. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2022; 386: 11-23.
27. 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: e562-72.
28. Sanjuan-Pla A, Macaulay IC, Jensen CT, et al. Platelet-biased stem cells reside at the apex of the haematopoietic stem-cell hierarchy. Nature. 2013; 502: 232-6.
29. Rodriguez-Fraticelli AE, Wolock SL, Weinreb CS, et al. Clonal analysis of lineage fate in native haematopoiesis. Nature. 2018; 553: 212-6.
30. Poscablo DM, Worthington AK, Smith-Berdan S, et al. An age-progressive platelet differentiation path from hematopoietic stem cells causes exacerbated thrombosis. Cell. 2024; 187: 3090-107.
31. Brierley CK, Mead AJ. Single-cell sequencing in hematology. Curr Opin Oncol. 2020; 32: 139-45.
32. Sun S, Jin C, Si J, Lei Y, et al. Single-cell analysis of ploidy and the transcriptome reveals functional and spatial divergency in murine megakaryopoiesis. Blood. 2021; 138: 1211-24.
33. Pariser DN, Hilt ZT, Ture SK, et al. Lung megakaryocytes are immune modulatory cells. J Clin Invest. 2021; 131: e137377.

34. Lee S, Wong H, Castiglione M, Murphy M, Kaushansky K, Zhan H. JAK2V617F Mutant Megakaryocytes Contribute to Hematopoietic Aging in a Murine Model of Myeloproliferative Neoplasm. Stem Cells. 2022; 40: 359-70.
35. Mazzi S, Lordier L, Debili N, Raslova H, Vainchenker W. Megakaryocyte and polyploidization. Exp Hematol. 2018; 57: 1-13.
36. Vainchenker W, Raslova H. Megakaryocyte polyploidization: role in platelet production. Platelets. 2020; 31: 707-16.
37. Badirou I, Pan J, Legrand C, et al. Carboxyl-terminal-dependent recruitment of nonmuscle myosin II to megakaryocyte contractile ring during polyploidization. Blood. 2014; 124: 2564-8.
38. Suzuki A, Shin JW, Wang Y, et al. RhoA is essential for maintaining normal megakaryocyte ploidy and platelet generation. PLoS One. 2013; 8: e69315.
39. Lordier L, Bluteau D, Jalil A, et al. RUNX1-induced silencing of non-muscle myosin heavy chain IIB contributes to megakaryocyte polyploidization. Nat Commun. 2012; 3: 717.
40. Roy A, Lordier L, Pioche-Durieu C, et al. Uncoupling of the Hippo and Rho pathways allows megakaryocytes to escape the tetraploid checkpoint. Haematologica. 2016; 101: 1469-78.
41. Schulze H, Korpal M, Hurov J, et al. Characterization of the megakaryocyte demarcation membrane system and its role in thrombopoiesis. Blood. 2006; 107:3868-75.
42. Rojnuckarin P, Kaushansky K. Actin reorganization and proplatelet formation in murine megakaryocytes: the role of protein kinase calpha. Blood. 2001; 97: 154-61.
43. Schachtner H, Calaminus SD, Sinclair A, et al. Megakaryocytes assemble podosomes that degrade matrix and protrude through basement membrane. Blood. 2013; 121: 2542-52.
44. Ito Y, Nakamura S, Sugimoto N, et al. Turbulence Activates Platelet Biogenesis to Enable Clinical Scale Ex Vivo Production. Cell. 2018; 174: 636-48.
45. Zhang L, Orban M, Lorenz M, et al. A novel role of sphingosine 1-phosphate receptor S1pr1 in mouse thrombopoiesis. J Exp Med. 2012; 209: 2165-81.
46. Niazi H, Zoghdani N, Couty L, et al. Murine platelet production is suppressed by S1P release in the hematopoietic niche, not facilitated by blood S1P sensing. Blood Adv. 2019; 3: 1702-13.
47. Nishimura S, Nagasaki M, Kunishima S, et al. IL-1α induces thrombopoiesis through megakaryocyte rupture in response to acute platelet needs. J Cell Biol. 2015; 209: 453-66.
48. Machlus KR, Johnson KE, Kulenthirarajan R, et al. CCL5 derived from platelets increases megakaryocyte proplatelet formation. Blood. 2016; 127:921-6.
49. Machlus KR, Italiano JE Jr. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. J Cell Biol. 2013; 201: 785-96.
50. Italiano JE Jr, Payne C, Bekendam RH. Looking Under the Hood at the Cytoskeletal Engine of Platelet Production. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024 Dec 12. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.320392.
51. Brown E, Carlin LM, Nerlov C, Lo Celso C, Poole AW. Multiple membrane extrusion sites drive megakaryocyte migration into bone marrow blood vessels. Life Sci Alliance. 2018; 1: e201800061.

52. Patel SR, Richardson JL, Schulze H, et al.. Differential roles of microtubule assembly and sliding in proplatelet formation by megakaryocytes. Blood. 2005; 106: 4076-85.
53. Becker IC, Wilkie AR, Nikols E, et al. Cell cycle-dependent centrosome clustering precedes proplatelet formation. Sci Adv. 2024; 10: eadl6153.
54. Liu H, Welburn JPI. A circle of life: platelet and megakaryocyte cytoskeleton dynamics in health and disease. Open Biol. 2024; 14:240041.
55. Mekchay P, Ittiwut C, Ittiwut R, Akkawat B, Le Grand SM, Leela-Adisorn N, Muanpetch S, Khovidhunkit W, Sosothikul D, Shotelersuk V, Suphapeetiporn K, Rojnuckarin P. Whole exome sequencing for diagnosis of hereditary thrombocytopenia. Medicine (Baltimore). 2020; 99: e23275.
56. Potts KS, Farley A, Dawson CA, et al. Membrane budding is a major mechanism of in vivo platelet biogenesis. J Exp Med. 2020; 217: e20191206.
57. Ellis ML, Terreaux A, Alwis I, et al. GPIb α-filamin A interaction regulates megakaryocyte localization and budding during platelet biogenesis. Blood. 2024; 143: 342-56.
58. Italiano JE, Bender M, Merrill-Skoloff G, Ghevaert C, Nieswandt B, Flaumenhaft R. Microvesicles, but not platelets, bud off from mouse bone marrow megakaryocytes. Blood. 2021; 138: 1998-2001.
59. Furniss JA, Tarassova N, Poole AW. Platelet generation in vivo and in vitro. Blood. 2024; 144: 2283-94.
60. Sugimoto N, Kanda J, Nakamura S, et al. iPLAT1: the first-in-human clinical trial of iPSC-derived platelets as a phase 1 autologous transfusion study. Blood. 2022; 140: 2398-402.
61. Sugimoto N, Nakamura S, Shimizu S, et al. Production and nonclinical evaluation of an autologous iPSC-derived platelet product for the iPLAT1 clinical trial. Blood Adv. 2022; 6: 6056-69.
62. Takayama N, Eto K. Pluripotent stem cells reveal the developmental biology of human megakaryocytes and provide a source of platelets for clinical application. Cell Mol Life Sci. 2012; 69: 3419-28.
63. Rojnuckarin P. Recent Advances in iPSC Disease Modeling, Academic Press 2020; p. 187-199
64. Mekchay P, Ingrungruanglert P, Suphapeetiporn K, Sosothikul D, Ji-Au W, Maneesri Le Grand S, Israsena N, Rojnuckarin P. Study of Bernard-Soulier Syndrome Megakaryocytes and Platelets Using Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. Thromb Haemost. 2019; 119: 1461-70.
65. Pawinwongchai J, Mekchay P, Nilsri N, Israsena N, Rojnuckarin P. Regulation of platelet numbers and sizes by signaling pathways. Platelets. 2021; 32: 1073-83.
66. Mekchay P, Ingrungruanglert P, Leela-Adisorn N, Uaprasert N, Israsena N, Rojnuckarin P. Roles of ROCK/Myosin Pathway in Macrothrombocytopenia in Bernard-Soulier Syndrome. Thromb Haemost. 2024 Dec 18. doi: 10.1055/a-2474-5644.



ประวัติและผลงาน

ศาสตราจารย์
นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์

หน่วยงาน สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การศึกษา (ปี ค.ศ.)

1996-2001	ดุษฎีบัณฑิต (Biochemistry) University of Washington, Seattle, USA
1994-1996	Fellowship in Hematology โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
1990-1996	Residency in Internal Medicine โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่
1984-1990	แพทยศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับหนึ่งเหรียญทอง) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การทำงาน (ปี ค.ศ.)

2020-2024	นายก สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย
2022-ปัจจุบัน	เลขาธิการ ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
2020-ปัจจุบัน	หัวหน้า Center for Medical Diagnostic Laboratories (CMDL) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2010-ปัจจุบัน	ศาสตราจารย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2009-ปัจจุบัน	รักษาการ ฝ่ายธนาคารเลือด โรงพยาบาลจุฬาลงกณ์
2024-ปัจจุบัน	Associate Editor, Blood Global Hematology Journal
2024-2026	Co-Chair, World Congress of International Society of Hematology (ISH 2026)
2023-2024	Clinical Chair, International Society of Hematology (ISTH) Congress 2024
2017-ปัจจุบัน	Officer of Public Relations and Communications, Asia-Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis (APSTH)
2021-ปัจจุบัน	ประธานคณะกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยในการใช้โลหิต (Thai National Hemovigilance Committee)
2020-2024	ประธานคณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบสาขาอายุรศาสตร์โคเลือด ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
2020-ปัจจุบัน	อนุกรรมการ ฝึกอบรมและสอบ สาขาเวชศาสตร์บริการโลหิต ราชวิทยาลัยพยาธิแพทย์แห่งประเทศไทย
2018-2019	Local Organizing Committee, International Society of Blood Transfusion (ISBT) regional meeting 2019
2017-2020	เลขาธิการ คณะกรรมการจัดงานประชุม The 38th World Congress of International Society of Hematology (ISH2020)
2017	Course Co-Chair, International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) Workshop 2017
2015-2019	Program Co-chair, Highlights of ASH in Asia-Pacific region (HOA) 2015 and 2019
2018-2020	กรรมการบริหาร และประธานฝ่ายวิจัย ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
2014-2022	รองหัวหน้าภาควิชา (ฝ่ายการศึกษาก่อนปริญญา) ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2012-2014	รองหัวหน้าภาควิชา (ฝ่ายวิจัย) ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2012-2020	เลขาธิการ สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย
2008-2016	หัวหน้าสาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2008-2012	บรรณาธิการ วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต

2008-2016	เลขานุการ คณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบ สาขาอายุรศาสตร์โรคเลือด สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย
2012	กรรมการจัดงานประชุม The 2nd TSH International Workshop: Thrombosis and Hemostasis, Thailand
2006-2008	กรรมการจัดงานประชุม และอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ The 32nd World Congress of International Society of Hematology (ISH 2008)

วุฒิบัตรการฝึกอบรม (ปี ค.ศ.)

Thai Board of Transfusion Medicine	2017
Thai Board of Clinical Pharmacology and Toxicology	2012
Thai Board of Clinical Pathology	2009
Thai Board of Hematology	1996
Thai Board of Internal Medicine	1994

รางวัลและเกียรติบัตร (ปี ค.ศ.)

2015 Presidential Symposium Lectureship, Thai Society of Hematology

2014 Outstanding Teacher Award, Chulalongkorn University

1998 American Society of Hematology Travel Award for the Oral presentation in 40th ASH meeting, Florida, December 4-8, 1998.

ผลงานตีพิมพ์ทางวิชาการ

- 167 Publications in National and International Journal
- 17 International Book Chapers
- 149 Book Chapters

การบรรยายในต่างประเทศ

1. Symposium: *ISTH2024 Highlights, ISTH2024 Congress,* Bangkok, Thailand, June 26th, 2024.
2. Lecture: *Long-term management of venous thromboembolism, Asia-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis,* Kuching, Malaysia, October 19th, 2023.
3. Lecture: *Recent Advances in Immune Thrombocytopenia,* **International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Regional Training Center Education Course** Ramathibodi Hospital, May 30th, 2023
4. Lecture: *Local GD HRS experience: Thailand High Risk Screening initiatives in Hematology units,* **ASIA Lysosomal Storage Disease Symposium**, Arnoma Hotel, 25 March 2023.
5. Lecture: *Thrombophilia Tests in Asians: What, When and How*. **MedLab Asia and Asia Health**, Impact Muang Thong Thani, October 21st, 2022.
6. Lecture: *Laboratory Investigations for Platelet Disorders.* **Sysmex Regional Coagulation Webinar**, May 10th, 2022
7. Lecture: *Haemovigilance in Thailand* in **Virtual IHN (International Haemovigilance Network) Mini-seminar**, Mar 29th, 2022.
8. Lecture: *Thai Hemovigilance Initiative*, **Hemovigilance International Webinar**, Nov 29th, 2021.
9. Meet the experts: *Anticoagulation management and bleeding*. **ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis), SSC (Scientific and Standardization Committee) and CPS (College of Physicians, Singapore) Virtual Workshop on Coagulation Disorders**, September 10-11th, 2021
10. Lecture: *Anticoagulation in patients with high bleeding risks – renal failure, liver disease and thrombocytopenia.* **ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis), SSC (Scientific and Standardization Committee) and CPS (College of Physicians, Singapore) Virtual Workshop on Coagulation Disorders**, September 10-11th, 2021.

11. Lecture: *Hemovigilance country report: Thailand*, **International Society of Blood Transfusion (ISBT) regional meeting**, Centrala Grand and Bangkok Convention centre, Bangkok, Thailand, November 18th, 2019.
12. Meet the Expert: *NOAC: Bleeding Management.* **23rd ASEAN Federation of Cardiology Congress (AFCC 2018)**, Centrala Grand Convention Center, September 29th, 2018.
13. Symposium: *Clinical laboratory testing provides protection for patients.* The **10th Asia-Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis (APSTH2018) Meeting**, Sapporo, Japan, June 29th, 2018.
14. Lecture: *Snake venom and coagulopathy*, **ISTH Workshop on Thrombosis and Hemostasis**, Arnoma Hotel, November 6th, 2017.
15. Lecture: *Hemostasis in liver disease and management*, **ISTH Workshop on Thrombosis and Hemostasis**, Arnoma Hotel, November 6th, 2017.
16. Lecture: *Bleeding disorders in Asia*, **ISTH Workshop on Thrombosis and Hemostasis**, Arnoma Hotel, November 4th, 2017.
17. Pre-workshop symposium (The value of Sulodexide in VTE): *Balancing the risks of bleeding and recurrence in VTE long term treatment*, **ISTH Workshop on Thrombosis and Hemostasis**, Arnoma Hotel, November 4th, 2017.
18. Lecture: *Treatment of Relapsed/refractory ITP.* 8th International Hematologic Malignancies Conference: **BRIDGING THE GAP 2017**. Swiss Hotel Le Concorde, Bangkok, January 13th, 2017.
19. Forum 2: *In Search of New Treatment Modalities for Snakebites.* 4th International Symposium on **ASEAN Marine Animals & Snake Envenomation Management (AMSEM 2016)**, Ishak Pateh Akir Auditorium, Sains@USM, Penang, Malaysia, November 30th, 2016.
20. Plenary Lecture 5: *Snakebite-induced coagulopathy.* 4th International Symposium on **ASEAN Marine Animals & Snake Envenomation Management (AMSEM 2016)**, Ishak Pateh Akhir Auditorium, Sains@USM, Penang, Malaysia, November 30th, 2016.
21. Lecture: *Challenges in Diagnosis and Management of ITP*. Asian Joint Panel Discussion. **78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology**. Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan, October 15th, 2016.

22. Lecture: *Venous Thromboembolism* **Thai-Laos Hematology Meeting**. Amphie Theater, University of Health Sciences, Vientiane, Laos PDR, January 23rd, 2015.
23. Lecture: *Immune thrombocytopenia,* **3rd ASEAN Federation of Hematology (AFH) Congress**, Centrala Grand Convention Center, October 24th, 2014.
24. Discussion: *A critical overview of surgical intervention for snakebite,* **3rd International Symposium on Advanced Marine Animals & Snake Envenomation Management (AMSEM 2014), Vivatel**, Kuala Lumpur, Malaysia September 3rd, 2014.
25. Lecture: *Vipridae Envenomation*, **3rd International Symposium on Advanced Marine Animals & Snake Envenomation Management (AMSEM 2014)**, Vivatel, Kuala Lumpur, Malaysia, September 2nd, 2014.
26. Keynote Address 1: *Clinical Toxinology,* **3rd International Symposium on Advanced Marine Animals & Snake Envenomation Management (AMSEM 2014)**, Vivatel, Kuala Lumpur, Malaysia, September 2nd, 2014.
27. Lecture: *Does dose of rATG matter in outcome for treatment with aplastic anemia?* **Educational Meeting: Role of Immunosuppressive therapy in treatment of Aplastic Anemia,** Park Royal Hotel, Singapore, April 26th, 2014.
28. Lecture: *Monitoring of blood coagulation and fibrinolysis in Thai ICU,* **The 41th Congress of Japanese Society of the Japanese Society of Intensive Care Medicine (JSICM)**, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan, March 1st, 2014.
29. Lecture: *Venomous snakebites.* **Joint Academic Meeting between Myanmar and Thai Societies of Hematology, Yangon**, Myanmar, September 28th, 2013.
30. Lecture: *Snakebite-induced coagulopathy.* **The 2nd TSH International Symposium(TSH-IS): Thrombosis and Hemostasis**. Centrala Grand Convention Center, Bangkok, May 24th, 2013.
31. **Case workshop:** *Catheter-associated Thrombosis*, **Dos and Don'ts of thromboprophylaxis for cancer patients with central lines. Beating blood clots (BBC) in cancer: Expert approaches to cancer-associated thrombosis**, Bangkok, Thailand. June 9th, 2012.
32. Lecture: *Updates on management of adult chronic ITP*. **3rd Conference of Myanmar Society of Hematology [Myanmar Medical Association]** Rangoon, Myanmar, Sep 30th 2011.

33. Lectures: *WHO guidelines for the management of snakebites and Antivenom and snakebite treatment guideline in Thailand.* The **Workshop on Asian Perspective of Snakebite Managemen**t. Queen Saovabha Memorial Institute, Bangkok, Thailand, July 2nd 2011.
34. Presentation and discussion: *VTE (DVT/PE) in Asia Pacific Regions: Reports on VTE Registry & Problems in Diagnosis, Therapy, and Prophylaxis Awareness.* **The 6th Congress of Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis (APCTH**), Bali, Indonesia, October 15th, 2010.
35. Lecture: *Anivenom uses in severe coagulopathy.* **4th International Conference on Exogenous Factor Affecting Thrombosis and Hemostasis (EFATH 2009)**, Boston, USA, July 18th, 2009.
36. Lecture: *Global hemostatic tests in Bleeding disorder educational session.* **32nd World Congress of International Society of Hematology (ISH 2008)**, Centrala Convention Center, Bangkok, October 20th, 2008
37. Lecture and discussion: *Snake antivenom*. **International Workshop on snakebite treatments**. Queen Saovabha Memorial Institute, Thai Red Cross Society, October 17th, 2008.
38. Lecture: *Thrombin-like enzymes. Toxins and Hemostasis session.* **5th congress of Asian-Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis (APCTH)**. Grand Copthrone Waterfront Hotel, Singapore, September 18th, 2008.
39. Bleeding and thrombosis symposium: *Snake venom and Hemostasis.* **4th Congress of Asian Hematology Associations(AHA)**, *Nailert Park Raffles Hotel,* Bangkok, February 24th, 2007.
40. Symposium: *Hemostatic problems in tropical diseases,* **3rd Asia-Pacific Congress of Thrombosis and Hemostasis (APCTH)**, Plaza Atenee Hotel, Bangkok, Thailand, October 15th, 2004
41. Symposium: *Snake venom and proteolysis,* **XVIIth International Congress on Fibrinolysis and Proteolysis (ISFP)**, Melbourne Convention Centre, Melbourne, Australia, March 23rd, 2004

บทความ/บทคัดย่อ

- How to define graft failure and treatment

  เจน เจิดอำไพ
- Pre-transplant management: Enhancing ALL patient outcomes

  ธนาวัฒก์ รัตนธรรมเมธี0
- Unveiling *KLF1* mutation in adult hemolytic anemia

  ณัฐติยา เตียวตระกูล
- Nutritional challenges in childhood cancers

  คุณัญญา สุวรรณยิ่ง
- Update in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis

  ชาลินี มนต์เสรีนุสรณ์
- Comprehensive care for AML patients: Role of nursing

  ธิดารัตน์ พิเชษฐวณิชย์โชค
- The shifting paradigm of treatment of mantle cell lymphoma: From chemotherapy to targeted therapy

  ลลิตา นรเศรษฐ์ธาดา
- Shifting landscape of treatment in marginal zone lymphoma

  กานดิษฎ์ ประยงค์รัตน์
- Enhancing quality of life in hemophilia

  รุ่งโรจณ์ เนตรศิรินิลกุล
- Latest advances in neonatal thrombocytopenia

  นงนุช สิระชัยนันท์
- How to treat MPN with pregnancy?

  อภิชัย ลีละสิริ
- การรักษาผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรมด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

  พรพรรณ ศรีพรสวรรค์
- Difficult transfusion support AIHA

  ปาริชาติ เพิ่มพิกุล
- How to integrate molecular findings and clinical data for therapeutic decisions?

  จันทนา ผลประเสริฐ
- Current status of thalassemia prevention

  กิตติ ต่อจรัส
- Monoclonal gammopathies: When the clone is more than a positive laboratory finding (MGCS, MGRS, neurological)

  เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง

How to define graft failure and treatment

เจน เจิดอำไพ
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (hematopoietic stem cell transplant) เป็นมาตรฐานการรักษาหนึ่งสำหรับผู้ป่วยโรคทางโลหิตวิทยาและมะเร็ง เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว ไขกระดูกฝ่อ รวมถึงโรคทางพันธุกรรมหลากหลายชนิด เมื่อเข้าสู่กระบวนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ผู้ป่วยจะได้รับ conditioning regimen เพื่อเตรียมพื้นที่ในไขกระดูกสำหรับเซลล์ใหม่ กดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย และในกรณีที่เป็นโรคมะเร็งจะได้ประโยชน์ในการรักษาโรคด้วย จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตซึ่งเซลล์ดังกล่าวจะเริ่มเพิ่มจำนวนและเจริญเป็นเซลล์เม็ดโลหิตชนิดต่าง ๆ โดยเรียกกระบวนการที่เกิดขึ้นนี้ว่า “engraftment” กระบวนการนี้ถือว่ามีความซับซ้อนตั้งแต่การเคลื่อนที่ของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตไปยังโพรงไขกระดูก (bone marrow niche) ปฏิสัมพันธ์กับสโตรมา เคโมไคน์และไซโตไคน์ต่าง ๆ นำไปสู่การเจริญ (differentiation) เป็นเซลล์ต้นกำเนิดที่มีสายจำเพาะ (lineage-committed precursors) และเข้าสู่กระบวนการสร้างเม็ดโลหิตที่สมบูรณ์ต่อไป อย่างไรก็ตามยังพบผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำและยังคงต้องพึ่งพาเลือดรวมถึงเกล็ดเลือดเป็นระยะเวลานานหรือในบางรายที่เคยเกิด engraftment แล้วแต่กลับมาพึ่งพาเลือดอีกครั้งโดยจะต้องเฝ้าระวังการเกิดภาวะ graft failure ซึ่งเป็นภาวะที่ส่งผลต่อพยากรณ์โรคที่ไม่ดี[1, 2]

1. นิยามและความสำคัญ

1.1 Engraftment และ graft failure[2, 3]

ปี พ.ศ. 2564 สมาคมปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตและเซลล์บำบัดแห่งสหรัฐอเมริกา (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) เสนอให้ใช้ศัพท์ hematopoietic recovery แบ่งเป็น neutrophil recovery เมื่อเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลมีจำนวนเพิ่มขึ้นตั้งแต่ 500 เซลล์ต่อ มค.ล. ขึ้นไปติดกัน 3 วัน โดยนับวันแรกที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวหลังพ้นช่วงเม็ดเลือดต่ำหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตมาแล้ว และ platelet recovery หมายถึงการที่ผู้ป่วยมีจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นตั้งแต่ 20,000 เซลล์ต่อ มค.ล. ขึ้นไปติดกัน 3 วันและไม่ได้รับเกล็ดเลือดในช่วง 7 วันที่ผ่านมา โดยนับวันแรกที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าว สำหรับนิยามของ engraftment ดั้งเดิมจะใช้เกณฑ์เดียวกับ neutrophil recovery อย่างไรก็ตามการยืนยันว่าผู้ป่วยมี engraftment แล้วจะต้องประเมินจากการตรวจ donor chimerism ซึ่งโดยทั่วไปจะประเมินครั้งแรกในวันที่

+30 หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ปัจจุบันจึงแยกนิยามของ engraftment และ neutrophil recovery ออกจากกัน เกณฑ์ข้างต้นนี้ได้รับการยอมรับจากสมาคมปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตนานาชาติและนำมาใช้อย่างแพร่หลาย

ในผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต อาจพบผู้ป่วยบางรายที่เม็ดโลหิตชนิดต่าง ๆ ยังไม่เข้าเกณฑ์ข้างต้นในช่วงเวลาที่คาดการณ์ไว้ซึ่งจะต้องเฝ้าระวังภาวะ graft failure ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ภาวะดังกล่าวเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบน้อยแต่มีความรุนแรงสูงเนื่องจากสัมพันธ์กับอัตราการเกิดภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิตสูง อาการแสดงของภาวะดังกล่าวประกอบด้วย โลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำ และเกล็ดเลือดต่ำ (pancytopenia) โดยไม่พบการกลับมาเป็นซ้ำของโรคเดิมก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต เช่น โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว เป็นต้น ในขณะที่ภาวะต่อต้านเซลล์ผู้บริจาค (graft rejection) เกิดจากกลไกทางภูมิคุ้มกันเป็นหลัก การเกิด graft failure มักมีผลจากหลายเหตุปัจจัย เช่น ปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่ได้รับ การวินิจฉัยการติดเชื้อแทรกซ้อน ยาต่าง ๆ รวมไปถึงกลไกทางภูมิคุ้มกัน เป็นต้น ภาวะ graft failure สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ ชนิดปฐมภูมิและชนิดทุติยภูมิ

- Graft failure ชนิดปฐมภูมิ (primary graft failure) หมายถึงภาวะที่ผู้ป่วยไม่เกิด engraftment ภายในช่วงเวลาที่กำหนด โดยทั่วไปแล้ว engraftment จะเกิดขึ้นประมาณ 20 ถึง 25 วันหลังได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากไขกระดูก 15 ถึง 20 วันหลังได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากกระแสโลหิต (PBSC, peripheral blood stem cell) และ 23 ถึง 35 วันหลังได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากสายสะดือ (umbilical cord blood) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา methotrexate เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ graft-versus-host disease (GVHD) รวมถึงการใช้ยา filgrastim ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากเซลล์ของตนเองจะส่งผลต่อช่วงเวลาการฟื้นตัวและ engraftment สำหรับนิยามของ graft failure ชนิดปฐมภูมิในปัจจุบัน แบ่งตามชนิดของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้บริจาค หากได้รับเซลล์จากไขกระดูกและ PBSC จะใช้เกณฑ์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลจำนวนที่น้อยกว่า 500 เซลล์ ต่อ มค.ล. ในวันที่ +30 หลังปลูกถ่ายจะถือว่าเกิด graft failure ในขณะที่เซลล์จากสายสะดือจะใช้เกณฑ์จำนวนเม็ดเลือดขาวเท่ากันแต่จะประเมิน graft failure ในวันที่ +42 หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตแทน
- Graft failure ชนิดทุติยภูมิ (secondary graft failure) หมายถึงภาวะที่มีการเกิด engraftment ขึ้นแล้ว แต่ภายหลังสูญเสียไปโดยอาจพบการลดลงของ donor chimerism ก่อนการเกิด graft failure ชนิดนี้ และผู้ป่วยจำเป็นต้องพึ่งพาส่วนประกอบของเลือดรวมถึง growth factor

1.2 Mixed donor chimerism[3, 4]

โดยทั่วไปหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตและมี engraftment แล้ว การตรวจ donor chimerism จะพบผลเป็นเซลล์จากผู้บริจาคมากกว่าร้อยละ 95 ทั้งสายมัยอีลอยด์และลิมฟอยด์ อย่างไรก็ตามจะมีบางกรณีที่ตรวจพบเซลล์ต้นกำเนิดของผู้บริจาคร่วมกับเซลล์ของผู้ป่วยโดยจะเรียกภาวะนี้ว่า mixed donor chimerism

ในปี พ.ศ. 2567 สมาคมปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตนานาชาติได้ให้คำจำกัดความของภาวะ mixed donor chimerism ไว้ว่า เมื่อตรวจ donor chimerism แล้วพบเซลล์ต้นกำเนิดของผู้บริจาคร่วมกับเซลล์ของผู้ป่วยร้อยละ 5 ถึง 95 ทั้งมัยอีลอยด์และลิมฟอยด์หรืออย่างใดอย่างหนึ่งจะถือว่ามี mixed donor chimerism สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็ง การตรวจพบภาวะดังกล่าวจะสัมพันธ์กับการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ อย่างไรก็ตามในผู้ที่เป็นโรคอื่น เช่น โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียอาจพบการเกิด mixed donor chimerism ได้โดยไม่ส่งผลต่ออาการแสดงทางคลินิก จึงมีเกณฑ์ขั้นต่ำที่ยอมรับได้สำหรับภาวะนี้ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Donor chimerism ขั้นต่ำที่ยอมรับได้ในกลุ่มโรคที่ไม่ใช่มะเร็ง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4)

โรค	Lineage Specificity	เป้าหมายขั้นต่ำ (ร้อยละ)
โรคโลหิตจางแต่กำเนิด		
• โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย[5]	Erythroid/myeloid	20–25
• โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว[6]	Erythroid/myeloid	20–25
โรคพันธุกรรมเมตาบอลิก		
• ALD, MPS1, Krabbe's[7]	Myeloid	70–100
• Osteopetrosis[8]	Myeloid	>10
โรคไขกระดูกฝ่อแต่กำเนิด		
• SCN, SDS, DBA, FA[9, 10]	Myeloid	100
	Lymphoid	>50

ตารางที่ 1 Donor chimerism ขั้นต่ำที่ยอมรับได้ในกลุ่มโรคที่ไม่ใช่มะเร็ง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4) a

โรค	Lineage Specificity	เป้าหมายขั้นต่ำ (ร้อยละ)
โรคที่พบความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกัน		
• HLH[11]	NK cell/lymphoid	>30
• IPEX, ALPS[12]	Lymphoid	>50
• Severe combined immunodeficiency[13]	T, B, NK cell	100
• ALD, MPS1, Krabbe's[7]	Myeloid	>50
• Osteopetrosis[8]	Lymphoid/myeloid	>50

ALD, Adrenoleukodystrophy; ALPS, Autoimmune lymphoproliferative syndrome; DBA, Diamond-Blackfan anemia; FA, Fanconi anemia; HLH, Hemophagocytic lymphohistiocytosis; IPEX, Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked; MPS1, Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome); SCN, Severe congenital neutropenia; SDS, Shwachman-Diamond syndrome

1.3 Poor graft function[3]

เป็นภาวะที่ผู้ป่วยยังคงต้องพึ่งพาการให้เลือดหรือเกล็ดเลือด รวมถึง growth factor โดยไม่มีสาเหตุอื่น เช่น โรคกลับมาเป็นซ้ำ ยา หรือการติดเชื้อ และเมื่อตรวจ donor chimerism จะพบว่ายังเป็นเซลล์ของผู้บริจาคอยู่

2. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ graft failure[16]

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าวประกอบด้วยปัจจัยเสี่ยงก่อน ระหว่างและหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ graft failure (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 16)

ก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ		ระหว่างและหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดฯ
ปัจจัยที่ปรับเปลี่ยนยาก	**ปัจจัยที่ปรับเปลี่ยนได้**	
• ความไม่เข้ากันของ HLA	ชนิดของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต	จำนวน CD34+ เซลล์
• โรคที่ไม่ใช่โรคมะเร็ง	Conditioning regimen	การติดเชื้อไวรัส
• ระยะโรครุนแรง	การลดปริมาณทีเซลล์	ภาวะ GVHD
• ไขกระดูกเป็นพังผืด		ผลข้างเคียงจากยา
• อายุผู้บริจาค		
• ม้ามโต		
• ภาวะเหล็กเกิน		
• แอนติบอดีต่อ HLA ของผู้บริจาค (DSA)		
• ประวัติการรับเลือด		

DSA, donor-specific anti-HLA antibodies; GVHD, graft-versus-host disease; HLA, human leukocyte antigen

3. การตรวจวินิจฉัยและการติดตาม[2, 4]

การวินิจฉัยภาวะ graft failure, mixed donor chimerism และ poor graft function จะใช้นิยามดังที่กล่าวไว้ข้างต้น โดยมีรายละเอียดเพิ่มเติมดังนี้

การประเมิน donor chimerism หากผู้บริจาคและผู้ป่วยเพศต่างกันสามารถตรวจด้วยวิธี fluorescence in situ hybridization (FISH) สำหรับโครโมโซมเพศ (เอกซ์และวาย) แต่ถ้าผู้บริจาคและผู้ป่วยเพศเดียวกันจะตรวจด้วยกระบวนการ STR-PCR (short tandem repeat polymerase chain reaction) และพิจารณาตรวจ CD3 (ลิมฟอยด์) และ CD33 (มัยอีลอยด์) donor chimerism หากสามารถทำได้ นอกจากนี้ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ใช่มะเร็งอาจพิจารณาตรวจสายจำเพาะ (lineage specific) ที่มีความสำคัญต่อโรคนั้น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

โดยทั่วไปจะตรวจ donor chimerism ในเดือนที่ 1, 3, 6 และ 12 หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต และมักจะตรวจครั้งแรกที่ประมาณ 4 สัปดาห์เนื่องจากการตรวจหา donor

chimerism ที่เร็วเกินไปอาจไม่บ่งบอกถึงการฟื้นตัวของเซลล์ผู้บริจาคอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามหากพบ mixed donor chimerism หรือมีอาการทางคลินิกที่เปลี่ยนแปลงไปอาจพิจารณาทำการตรวจ donor chimerism บ่อยขึ้นได้ตามความเหมาะสม

การยืนยันภาวะ graft failure และ poor graft function ควรทำการตรวจไขกระดูก (bone marrow aspiration และ bone marrow biopsy) เพื่อประเมินหาสาเหตุอื่น ๆ และส่ง bone marrow chimerism เพิ่มเติมด้วย

4. แนวทางการดูแลรักษา[16, 17]

พิจารณาตรวจหาสาเหตุที่เป็นปัจจัยร่วมที่สัมพันธ์กับการเกิด graft failure หรือ poor graft function เช่น การติดเชื้อ และทำการรักษา หากพบว่าเกิดจากผลข้างเคียงจากยา ให้พิจารณาหยุดยานั้น ๆ นอกจากนี้การให้ filgrastim อาจช่วยเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลได้แม้ว่าหลักฐานสนับสนุนยังไม่ชัดเจนนัก สำหรับ thrombopoietin (TPO) receptor agonist เช่น eltrombopag ในปัจจุบันเริ่มมีข้อมูลในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่เกิด poor graft function ยาดังกล่าวมีความปลอดภัยและอาจช่วยให้จำนวนเม็ดโลหิตต่างๆเพิ่มขึ้นได้ อาจพิจารณาใช้ก่อนการรักษาอื่น ๆ ที่มีความเสี่ยงมากขึ้น เช่น การให้เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์จากผู้บริจาค (DLI, donor lymphocyte infusion) หรือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตครั้งที่สอง

การปรับยากดภูมิคุ้มกันหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตให้เหมาะสม หากพบ mixed donor chimerism 3 ถึง 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายให้พิจารณาลดยากดภูมิคุ้มกันลง ยกเว้นกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง (severe aplastic anemia) จะแนะนำให้ปรับเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันแทน

4.1 การให้เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (DLI) และการให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่คัดเลือกเฉพาะ CD34+ เซลล์จากผู้บริจาค[18, 19]

การให้เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์จากผู้บริจาค (DLI) มักพิจารณาให้ในผู้ที่มี donor chimerism ลดลง โดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่จะสัมพันธ์กับการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ การให้ DLI จะช่วยเพิ่ม donor chimerism ร่วมกับประโยชน์ในการต้านเซลล์มะเร็ง (graft-versus-leukemia effect) อย่างไรก็ตามการให้ DLI อาจทำให้เกิดภาวะ GVHD ได้มากและรุนแรงจึงต้องประเมินประโยชน์ที่จะได้ก่อนการให้ DLI ทุกครั้ง ในรายที่มี poor graft function สามารถพิจารณาให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่คัดเลือกเฉพาะ CD34+ เซลล์จากผู้บริจาครายเดิมได้

4.2 การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตครั้งที่สอง[16, 20]

หากเกิดภาวะ graft failure และไม่พบหลักฐานของการสร้างเม็ดโลหิตชนิดต่างๆ ให้พิจารณาเรื่องการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตครั้งที่สองโดยจะเป็นผู้บริจาครายเดิมหรือเปลี่ยนผู้บริจาคก็ได้ แต่ควรเลี่ยงผู้บริจาคที่ผู้ป่วยมี donor-specific anti-HLA antibodies (DSA)

กล่าวโดยสรุป ภาวะ graft failure เป็นภาวะที่พบไม่บ่อยแต่มีความรุนแรงและเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเสียชีวิต การติดตามอาการทางคลินิกรวมถึง donor chimerism อย่างต่อเนื่อง และหากเกิดภาวะ graft failure, mixed donor chimerism หรือ poor graft function ขึ้น การค้นหาสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงร่วมกับการรักษาอย่างทันท่วงทีเป็นสิ่งสำคัญในการดูแลผู้ป่วยที่เกิดภาวะดังกล่าวขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Kwon M, Kim BS, Yoon S, Oh SO, Lee D. Hematopoietic Stem Cells and Their Niche in Bone Marrow. Int J Mol Sci. 2024;25(13).
2. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Aljurf M, Nishihori T, Marsh R, et al. Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Transplant Cell Ther. 2021;27(8):642-649.
3. Sureda A, Carpenter PA, Bacigalupo A, Bhatt VR, de la Fuente J, Ho A, et al. Harmonizing definitions for hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the EBMT, ASTCT, CIBMTR, and APBMT. Bone Marrow Transplant. 2024;59(6):832-837.
4. Zimmerman C, Shenoy S. Chimerism in the Realm of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Non-malignant Disorders-A Perspective. Front Immunol. 2020;11:1791.
5. Lisini D, Zecca M, Giorgiani G, Montagna D, Cristantielli R, Labirio M, et al. Donor/recipient mixed chimerism does not predict graft failure in children with beta-thalassemia given an allogeneic cord blood transplant from an HLA-identical sibling. Haematologica. 2008;93(12):1859-1867.
6. Abraham A, Hsieh M, Eapen M, Fitzhugh C, Carreras J, Keesler D, et al. Relationship between Mixed Donor-Recipient Chimerism and Disease Recurrence after Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(12):2178-2183.
7. Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, Ruggeri A, Defor T, Wynn R, et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. Blood. 2013;121(19):3981-3987.
8. Orchard PJ, Fasth AL, Le Rademacher J, He W, Boelens JJ, Horwitz EM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. Blood. 2015;126(2):270-276.
9. Bhatla D, Davies SM, Shenoy S, Harris RE, Crockett M, Shoultz L, et al. Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. Bone Marrow Transplant. 2008;42(3):159-165.
10. Kothari A, Ngwube A, Hayashi R, Murray L, Davis J, Haut P, et al. Hematopoietic Cell Transplantation Using Reduced-Intensity Conditioning Is Successful in Children with Hematologic Cytopenias of Genetic Origin. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(7):1321-1325.
11. Hartz B, Marsh R, Rao K, Henter JI, Jordan M, Filipovich L, et al. The minimum required level of donor chimerism in hereditary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2016;127(25):3281-3290.
12. Seidel MG, Fritsch G, Lion T, Jurgens B, Heitger A, Bacchetta R, et al. Selective engraftment of donor CD4+25high FOXP3-positive T cells in IPEX syndrome after nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2009;113(22):5689-5691.
13. Haddad E, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Prockop SE, et al. SCID genotype and 6-month posttransplant CD4 count predict survival and immune recovery. Blood. 2018;132(17):1737-1749.

14. Svenberg P, Mattsson J, Ringden O, Uzunel M. Allogeneic hematopoietic SCT in patients with non-malignant diseases, and importance of chimerism. Bone Marrow Transplant. 2009;44(11):757-763.
15. Burroughs LM, Petrovic A, Brazauskas R, Liu X, Griffith LM, Ochs HD, et al. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: a PIDTC report. Blood. 2020;135(23): 2094-2105.
16. Valcarcel D, Sanchez-Ortega I, Sureda A. Graft Failure. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kroger N, Carreras E,editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th ed. Cham (CH): Springer; 2024. 365-372.
17. Arslan Davulcu E, Akad Soyer N, Vural F. Eltrombopag for the Treatment of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Related Poor Graft Function. Cureus. 2023;15(9):e44555.
18. Rujkijyanont P, Morris C, Kang G, Gan K, Hartford C, Triplett B, et al. Risk-adapted donor lymphocyte infusion based on chimerism and donor source in pediatric leukemia. Blood Cancer J. 2013;3(8):e137.
19. Haen SP, Schumm M, Faul C, Kanz L, Bethge WA, Vogel W. Poor graft function can be durably and safely improved by CD34+-selected stem cell boosts after allogeneic unrelated matched or mismatched hematopoietic cell transplantation. J Cancer Res Clin Oncol. 2015;141(12):2241-2251.
20. Nagler A, Labopin M, Swoboda R, Kulagin A, Velardi A, Sanz J, et al. Long-term outcome of second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT2) for primary graft failure in patients with acute leukemia in remission: A study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2023;58(9):1008-1016.

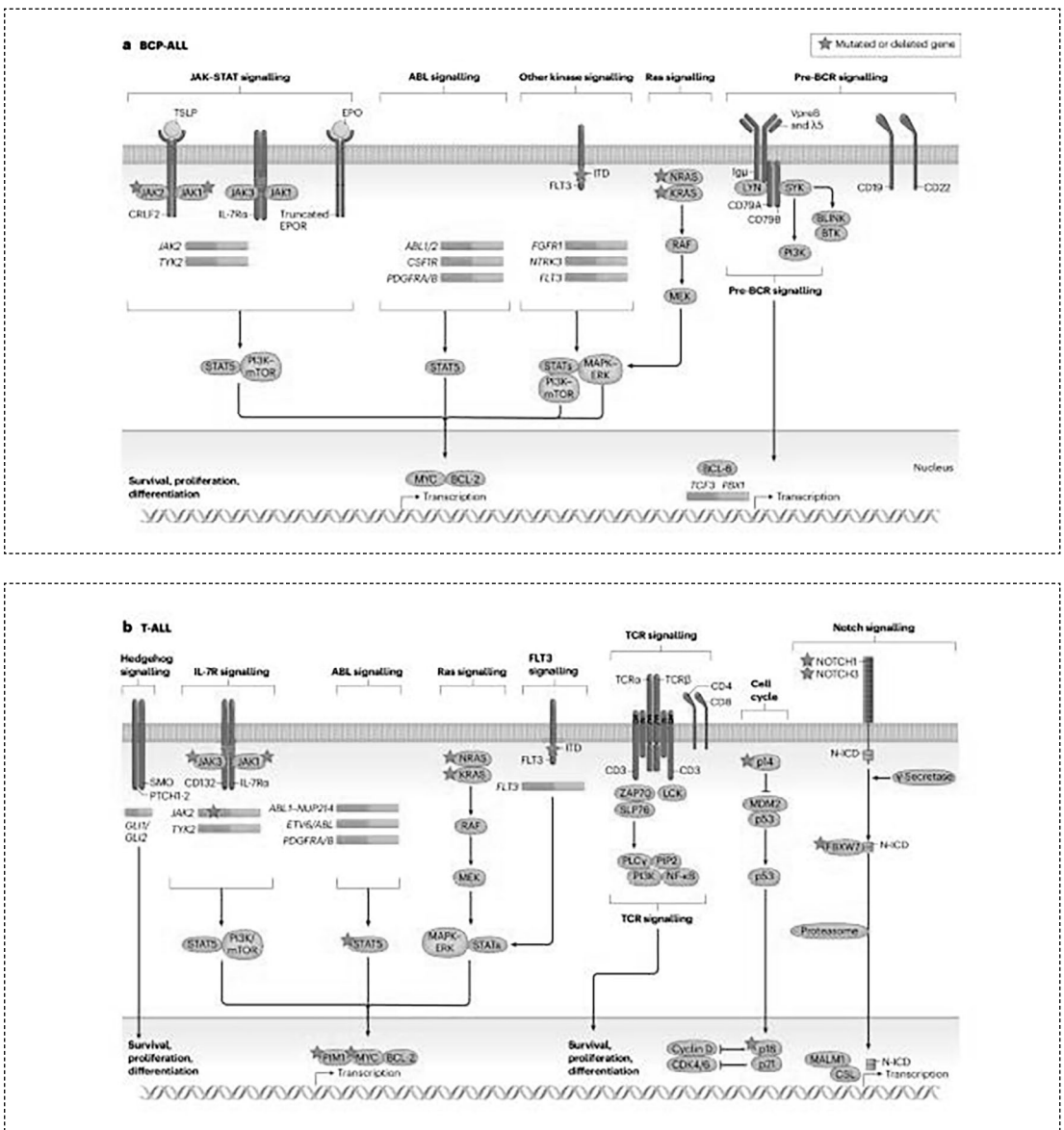
Pre-transplant management: Enhancing ALL patient outcomes

ธนาวัฒก์ รัตนธรรมเมธี
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) หรือมะเร็งเม็ดขาวเฉียบพลันชนิดลิมฟอยด์ เป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่เป็นผลมาจากการเพิ่มจำนวนอย่างผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (immature lymphoid cells) ในไขกระดูก ทำให้มีอาการและอาการแสดงที่ผิดปกติจากภาวะไขกระดูกล้มเหลว เช่น ซีด อ่อนเพลีย มีไข้ มีจุดเลือดออกหรือมีภาวะเลือดออกผิดปกติ ในบางรายอาจมีอาการปวดกระดูกเนื่องจากมีเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนเพิ่มขึ้นในปริมาณมากอย่างรวดเร็วในไขกระดูก และอาจมีอาการแสดงของก้อนที่เกิดจากการรวมตัวเกาะกลุ่มกันของ immature lymphoid cells ซึ่งเรียกก้อนเหล่านี้ว่า Lymphoblastic lymphoma (LBL) พบว่า incidence สูงสุดของ ALL พบในเด็กอายุ 1-4 ปี แต่ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 15 ปี พบอุบัติการณ์สูงอยู่ในช่วงอายุ 25-45 ปี ซึ่งพบว่ากลุ่มอายุที่ต่างกันมีอัตราการรอดชีวิตที่แตกต่างกันอย่างมาก โดยพบอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปี (5-year overall survival) ของ ALL ในเด็กสูงกว่าร้อยละ 90 ในขณะที่ ALL ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี พบเพียงร้อยละ 25[1-3] ในประเทศไทยพบว่ามีผู้ป่วย ALL ประมาณ 1:100,000 ประชากรต่อปี ถ้าอ้างอิงจากจำนวนประชากรไทยทั้งสิ้นประมาณ 71 ล้านคน คาดการณ์ว่าจะมีผู้ป่วย ALL รายใหม่ประมาณ 700 รายต่อปี[4]

สาเหตุของการเกิด ALL นั้นยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่มีการระบุถึงปัจจัยเสี่ยงที่อาจเพิ่มโอกาสเป็นโรค โดยแบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ 1) genetic risk factors ซึ่งเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรม เช่น congenital syndrome, inherited variants, single nucleotide polymorphisms รวมถึง germline mutations บางชนิด และ 2) environmental risk factors ซึ่งเป็นผลจากการสัมผัสสารเคมี เช่น benzene สารรังสี (ionizing radiation) การเคยได้รับยาเคมีบำบัด ยาฆ่าแมลง การติดเชื้อไวรัสบางชนิดมาก่อน[1] ถ้าแบ่งตามกลุ่มชนิดของ lymphoid cells จะจัดกลุ่ม ALL เป็น 2 ชนิด ได้แก่ B-cell ALL หรือ B-ALL (ร้อยละ 75-80 ของ ALL ทั้งหมด) และ T-cell ALL หรือ T-ALL (ร้อยละ 20-25 ของ ALL ทั้งหมด) ซึ่ง pathophysiology ของการเกิดโรคมีส่วนที่คล้ายคลึงกันในส่วนของการกลายพันธุ์ส่งผลต่อ JAK-STAT, ABL, FLT3 และ Ras signaling แต่ในบางส่วนที่แตกต่างกันนั้น B-ALL มีความแปรปรวนของ B-cell receptor (BCR) ร่วมด้วย ในขณะที่ T-ALL มีความแปรปรวนผ่าน T-cell receptor (TCR), Hedgehog signaling และ NOTCH signaling[4] (รูปที่ 1)

ในบทความนี้จะกล่าวถึงความก้าวหน้าของพัฒนาการรักษาผู้ป่วย ALL ในผู้ใหญ่ (Adult ALL) รวมถึงผู้ป่วย ALL ในช่วงวัยรุ่นและวัยผู้ใหญ่ตอนต้นซึ่งเรียกว่า Adolescent and young adult (AYA) ซึ่งมีอายุอยู่ระหว่าง 15-39 ปี เป็นหลัก โดยเน้นเฉพาะการดูแลรักษาที่เป็น frontline treatment เพื่อทำให้ได้ผลลัพธ์ที่ดีก่อนพิจารณารับการรักษาด้วย stem cell transplantation ตามข้อบ่งชี้ต่อไป



รูปที่ 1: (บน) แสดง pathophysiology ของ B-ALL,
(ล่าง) แสดง pathophysiology ของ T-ALL[4]

การวินิจฉัยและการจัดกลุ่มความเสี่ยง (Diagnosis and risk stratication)

การวินิจฉัย ALL อาศัยการพบจำนวน lymphoblast ในเลือดหรือในไขกระดูกตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไป โดย ELN recommendation 2024 สำหรับ Adults ALL[5] แนะนำให้มีการส่งตรวจพื้นฐาน (basic standard) โดยการดู morphology จาก peripheral blood, bone marrow การตรวจ immunophenotyping ด้วย flow cytometry เพื่อวินิจฉัย ALL และแยกประเภท B-ALL และ T-ALL การตรวจ chromosome และ molecular testing เพื่อใช้ในการทำ risk stratification และแบ่งประเภทเพื่อการรักษาเป็น Philadelphia (Ph) positive, Ph negative ALL รวมถึงการพัฒนาการตรวจ measurable residual disease (MRD) ตั้งแต่แรกวินิจฉัยและใช้ติดตามหลังการรักษา มีความสำคัญในการวางแผนการรักษา ALL เป็นอย่างมาก โดย prognostic factor ที่จัดเป็น high risk ALL แสดงในตารางที่ 1

พบว่าการกลายพันธุ์จากความผิดปกติของโครโมโซมและความผิดปกติของยีนที่เป็น diseasefactors ที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีมักพบมากขึ้นตามอายุในกลุ่ม AYA-ALL และ Adults ALL ในสัดส่วนที่สูงกว่า Pediatric/Childhood ALL[1,5]

ตารางที่ 1: แสดง prognostic factors ของ high risk ALL

Category of risk factors	Risk factors
Patient factors	
อายุ (ปี)	> 30-60 ปี
ECOG Performance status	> 1
Disease factors	
Initial WBC (x 10^9/L)	> 30 (B-ALL), > 100 (T-ALL)
Immunophenotype	Pro-B (B-ALL), Early T-precursor และ mature T (T-ALL)
Cytogenetics	Ph+, t(4;11), hypodiploidy, complex
Molecular genetics	*BCR::ABL1, KMT2A* rearrangement
	Ph-like, mutated *CRLF2/TP53*/JAK-STAT (B-ALL)
	Unmutated *NOTCH1/FBWX7*, abnormal *RAS* (T-ALL)
Miscellaneous	CNS involvement, Poor compliance
Treatment factors	
Steroid sensitivity (Prephase)	Poor response (PB count > 1x10^9/L at the end of prephase)
Incomplete blast cell clearance	D8-15 or End of induction BM blast ≥ 5%
MRD	MRD positive (≥ 0.1% or 0.01% after induction, ≥0.01% during consolidation, pre/post AlloSCT)

การรักษา (Therapeutic strategies)

การรักษามาตรฐานที่เป็น frontline treatment ในผู้ป่วย ALL ภาพรวมประกอบไปด้วยการให้ยาเคมีบำบัดหลายขนานในระยะเวลาที่ยาวนาน ตั้งแต่ induction, consolidation, intensification และ maintenance ร่วมกับการพิจารณาการทำ allogeneic stem cell transplantation เป็น consolidation treatment ในผู้ป่วยที่เป็น high risk ALL ตาม prognostic factors ข้างต้น หรือมี persistent MRD positive ในแต่ละช่วงของการรักษา[1] ซึ่ง ELN2024 recommendation ในด้านการรักษานั้น ได้เน้นย้ำความสำคัญของ risk-adapted ตาม prognostic factors ที่บ่งชี้ถึงการเป็น high risk ALL และ MRD response ต่อการรักษาเพื่อตัดสินใจในการเลือกสูตรรักษาไม่ว่าจะเป็น intensity ของยาเคมีบำบัด การใช้ immunotherapy เข้ามาในสูตรการรักษา หรือพิจารณาการทำ Allogeneic stem cell transplantation[6] นอกจากนั้น supportive care เรื่อง side effect จากการรักษา ร่วมกับการให้ CNS prophylaxis ก็มีความสำคัญเช่นกัน ซึ่งในส่วนของการรักษานั้นมีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย ALL เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ Ph negative ALL และ Ph positive ALL เนื่องจากมีข้อมูลการศึกษาในส่วนของสูตรการรักษาที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่เป็น Ph-like ALL และ T-ALL/LBL ซึ่งเป็นส่วนน้อยและยังมีการศึกษาถึงการรักษาที่จำกัด

1) Ph negative ALL

การศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย adult ALL จาก meta-analysis พบว่า pediatric-inspired regimen ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า adult protocol ที่เป็น historical cohort โดยมี overall survival สูงถึงร้อยละ 60 ในผู้ป่วย adult ALL ที่อายุในช่วง 45-55 ปี เมื่อมี supportive care ที่เหมาะสมจะพบ induction death เพียงร้อยละ 5 โดยมี complete remission กว่าร้อยละ 90 และ refractory disease ไม่เกินร้อยละ 5[7] โดยเคมีบำบัดที่เป็นหลักในช่วง consolidation phase คือ High-dose methotrexate, High-dose ara-C ซึ่งเป็น CNS penetrating agents ร่วมกับ Asparaginase และยาเคมีบำบัดอื่น ๆ ในระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 6-8 เดือน โดยมีความหลากหลายของสูตรการรักษาและไม่มี head-to-head comparison ระหว่างสูตร [6] อย่างไรก็ตามมีการศึกษาถึงการใช้ targeted therapy ใน Ph negative B-ALL ซึ่งจะ target CD20, CD22, และ CD19 เพื่อพยายามเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา

Anti-CD20 antibodies (Rituximab/ Ofatumumab)

CD20 express บน B-cell surface ใน B-ALL ประมาณร้อยละ 30-50 โดยพบว่าถ้า CD20 expression สูงมากกว่าร้อยละ 20 จะมีความสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มีความเสี่ยงต่อการเกิด relapse disease สูง และ overall survival ที่แย่ พบว่าการศึกษาส่วนใหญ่ที่มีการใช้ Rituximab

ในช่วง induction และ consolidation รวมกันตั้งแต่ 8 doses ขึ้นไป จะมี survival benefit, ลดการเกิด relapse และมี MRD response ที่ดีกว่าผู้ป่วย B-ALL ที่ไม่ได้รับ Rituximab อย่างไรก็ตาม มีการศึกษา UKALL 14 ที่มีการใช้ Rituximab เพียง 4 doses ในช่วง induction ทั้งในผู้ป่วยที่มีและไม่มี CD20 expression พบว่าการให้ Rituximab ไม่มี survival benefit ที่ชัดเจน ยกเว้นผู้ป่วยที่ได้ Rituximab จะได้รับการทำ allogeneic stem cell transplantation เท่านั้นที่จะได้ประโยชน์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการศึกษาของการใช้ Ofatumumab ร่วมกับเคมีบำบัดในผู้ป่วย B-ALL ที่ CD20+ หรือ CD20- นั้นไม่มีความแตกต่างกันในแง่การตอบสนองและอัตราการรอดชีวิต[6]

Anti-CD22 conjugated calicheamicin (Inotuzumab)

CD22 เป็น surface glycoprotein บนผิวของ B-cell ซึ่งพบใน B-ALL เกือบทุกราย และพบประมาณร้อยละ 70 บน B-cell lymphoblasts ซึ่งการศึกษาด้วย Anti-CD22 conjugated calicheamicin มีการศึกษา INO-VATE ในผู้ป่วย B-ALL ที่เป็น relapse/refractory setting ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพที่สูงกว่า standard chemotherapy โดยใน frontline treatment ของ B-ALL มีการใช้ Inotuzumab ร่วมในช่วง induction ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตรต่าง ๆ พบว่ามีประสิทธิภาพที่ดีโดยมี CR rate ร้อยละ 90-100, MRD negative ร้อยละ 71-94, 2-year overall survival ร้อยละ 54-73 และ 2-year event-free survival ร้อยละ 50-58 ล่าสุดมีการใช้ Blinatumomab ร่วมกับ Inotuzumab ซึ่งเป็น chemotherapy-free regimen พบว่ามี CR ร้อยละ 97, 1-year overall survival ร้อยละ 84 และ 1-year event-free survival สูงถึงร้อยละ 75 โดย veno-occlusive disease เป็น side effect ที่สำคัญของ inotuzumab[6]

Bispecific CD19/CD3 antibody (Blinatumomab)

การใช้ Bispecific T-cell engager (BiTE) ระหว่าง CD19/CD3 คือ Blinatumomab ในการรักษา Ph negative B-ALL โดยการศึกษาส่วนมากจะใช้ตามหลัง induction หรือใช้ในช่วง consolidation ของสูตรเคมีบำบัดปริมาณรวมในช่วง 2-7 ครั้ง โดยการศึกษามี follow up ประมาณ 1.5-3 ปี พบว่าการใช้ Blinatumomab ร่วมด้วยในการรักษาทำให้มี MRD negative ที่สูงกว่าร้อยละ 74-97 ของผู้ป่วยซึ่งส่งผลต่อการมี overall survival และ disease-free survival ที่ดีขึ้นกว่าในอดีต การศึกษา GMALL08 ในผู้ป่วย B-ALL ที่ MRD positive หลังการรักษาใน consolidation phase การให้ Blinatumomab add on เข้าไปเพียง 1 ครั้ง สามารถทำให้มี Molecular CR เพิ่มขึ้นได้อีกร้อยละ 55 และผู้ป่วยที่เข้าสู่การทำ Allogeneic stem cell transplantation ต่อจะมี event-free survival ที่ยาวนานขึ้น ล่าสุดการศึกษา ECOG-ACRIN E1910 ซึ่งเป็น phase 3 study ของการใช้ Blinatumomab การศึกษาแรก โดยทำในผู้ป่วย B-ALL ที่มี MRD negative

เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ consolidation phase ระหว่าง conventional chemotherapy และ การ add on Blinatumomab จำนวน 4 ครั้ง ไปใน conventional chemotherapy และติดตามการศึกษาไปเป็นระยะเวลานานประมาณ 5 ปี โดย primary outcome ที่ได้คือ กลุ่มที่ได้ Blinatumomab-based consolidation มี overall survival ที่ยาวนานกว่า conventional consolidation chemotherapy อย่างมีนัยสำคัญโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 55 ปี[6]

จากผลการศึกษาพว่าการพัฒนาการรักษาใน Frontline Ph negative ALL ด้วย immunotherapy เหล่านี้ซึ่งเป็นการ target CD20, CD22 และ CD19 เป็นการรักษามุ่งเป้าที่มีประสิทธิภาพและเพิ่มอัตราการตอบสนองในผู้ป่วยซึ่งทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้เข้าสู่ภาวะสงบของโรคได้ในสัดส่วนที่สูงขึ้นและยาวนานขึ้น

นอกจากนั้นสิ่งนึงที่ขาดไม่ได้ในการรักษา ALL คือการให้ maintenance phase ซึ่งพบว่าในผู้ป่วย ALL ที่ไม่ได้รับ maintenance phase จะมี overall survival ที่แย่กว่าอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากการรักษานี้เป็นการควบคุมตัวโรคให้มีความสงบยาวนานด้วยการสัมผัสการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในขนาดต่ำ ๆ เป็นระยะเวลานานประมาณ 2-2.5 ปี และควรพิจารณาการประเมิน MRD response เป็นระยะ ๆ ทุก 3 เดือน[6,8-10] กล่าวโดยสรุปในการรักษา Ph negative B-ALL คือแนะนำให้ใช้สูตร pediatric-inspired regimen พิจารณาการ add on immunotherapy ที่มีการ target CD20, CD22, CD19 ตามความเหมาะสม และให้ maintenance phase เสมอร่วมกับการ monitor MRD response เพื่อพิจารณาการตอบสนองในระยะยาว

2) Ph positive ALL

การรักษาผู้ป่วย Ph positive ALL ประกอบด้วยการเลือกใช้ backbone ของยาเคมีบำบัดขนาดสูง intensive chemotherapy) หรือ การใช้ยาเคมีบำบัดขนาดต่ำ/steroid อย่างเดียว /chemotherapy-free (de-intensified regimen) ร่วมกับการใช้ Tyrosine kinase inhibitor (TKI) โดยการใช้ TKI ร่วมด้วยในการรักษาเป็นมาตรฐานการรักษา Ph positive ALL เนื่องจากเพิ่มการตอบสนองและมี survival benefit อย่างชัดเจน

มี key phase 3 study สำหรับ Ph positive ALL อยู่ 4 การศึกษา ซึ่งตอบคำถามสำหรับ chemotherapy intensity ในช่วง induction และ consolidation และชนิดของ TKI ในการรักษา ซึ่งพบว่าในช่วง induction phase การให้ low-intensity chemotherapy (vincristine + dexamethasone) มี CR rate ที่สูงกว่า high-intensity chemotherapy (hyper-CVAD) คือ ร้อยละ 98.5 เทียบกับร้อยละ 91 และมี early death ภายใน 60 วันที่น้อยกว่า hyper-CVAD arm (ร้อยละ 2.2 เทียบกับร้อยละ 9) โดยที่ในระยะเวลา survival ไม่มีความแตกต่างกัน ในขณะที่การรักษาในช่วง consolidation phase การให้ higher-intensity chemotherapy (HD-MTX

+ HiDAC) มี relapse-free survival ที่สูงกว่า lower-intensity (HD-MTX) อย่างมีนัยสำคัญ แต่ overall survival ไม่แตกต่างกัน สำหรับชนิดของ TKI ซึ่งในระยะเริ่มแรกของการศึกษามักใช้ Imatinib ซึ่งเป็น first-generation TKI (1G TKI) ร่วมกับยาเคมีบำบัด จึงมีความพยายามพัฒนาประสิทธิภาพการรักษาโดยการใช้ second-generation TKI (2G TKI) เช่น nilotinib, dasatinib และ third-generation TKI (3G TKI) ได้แก่ ponatinib เปรียบเทียบกับ 1G TKI ดั้งเดิม โดยพบว่าไม่ว่า backbone chemotherapy จะเป็น high-intensity หรือ low-intensity การใช้ 2G TKI หรือ 3G TKI จะทำให้มี survival benefit รวมถึง MRD response ที่ดีกว่าการใช้ 1G TKI[11]

การศึกษาส่วนใหญ่ของการใช้ 2G TKI และ 3G TKI ร่วมกับ backbone chemotherapy แบบต่าง ๆ เป็น phase 2 study ที่เป็น single arm treatment ซึ่งไม่สามารถเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพระหว่างกันได้อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามจะทำให้เกิดการตอบสนองแบบ complete molecular response (CMR) ซึ่งหมายถึง RQ-PCR product ของ *BCR::ABL1* ที่น้อยกว่า ร้อยละ 0.01 ที่สูงถึงร้อยละ 14-86 ใน 2G TKI และร้อยละ 46-87 ใน 3G TKI (ponatinib)[6,11] ซึ่งจากอัตราการมี CMR สูงนี้ได้มีการศึกษาถึงการใช้ ponatinib ร่วมกับ hyperCVAD พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ allogeneic SCT ใน complete remission ในสูตรแรกของการรักษา (CR1) มี overall survival ไม่ต่างกันกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำ allogeneic SCT[12] ซึ่งแสดงถึงการที่ผู้ป่วยที่ได้รับ deep response ที่เพียงพอส่งผลให้การทำ allogeneic SCT ใน CR1 อาจจะลดบทบาทลง

นอกจากนั้น การใช้ chemotherapy-free regimen ร่วมกันระหว่าง blinatumomab และ TKI ซึ่ง TKI ในการศึกษาเหล่านี้ ได้แก่ dasatinib และ ponatinib ซึ่งจะใช้เป็น consolidation โดยการให้ blinatumomab จะอยู่ระหว่าง 3-5 รอบ พบว่ามีอัตราการเกิด CMR สูงถึงร้อยละ 60-83 ซึ่งสูงกว่าการใช้ backbone chemotherapy ในอดีต และการศึกษาเหล่านี้มีอัตราการทำ allogeneic SCT ใน CR1 ที่น้อยมากประมาณร้อยละ 3.3-3.8 แต่มี relapse-free survival สูงถึงร้อยละ 75-77 และ overall survival สูงถึงร้อยละ 81-91 ที่เวลาประมาณ 3 ปี หลังได้รับการรักษา ซึ่งเป็นการเน้นย้ำถึงการรักษาที่ deep response ที่อาจจะไม่จำเป็นต้องทำ allogeneic SCT ใน CR1 อีกต่อไป[11]

3) บทบาทของการทำ allogeneic SCT ในผู้ป่วย ALL

การศึกษาใน national cancer database (NCDB) ในประเทศสหรัฐอเมริกาในผู้ป่วย ALL จำนวนทั้งสิ้น 17,504 ราย พบว่าการทำ allogeneic SCT ใน CR1 สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ ร้อยละ 39 โดยคิดเป็น 10-year overall survival ที่ ร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่ได้รับ allogeneic SCT ใน CR1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 30 ในผู้ป่วยที่ได้รับ chemotherapy แต่เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามเมื่อแบ่งกลุ่มอายุในผู้ป่วย AYA-ALL (อายุ 18-39 ปี) จะไม่พบความแตกต่างของ survival อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้เก็บข้อมูลในช่วงที่ยังไม่มีการประเมิน MRD response ในการรักษาอย่างเป็นประจำ" และไม่มี pediatric-inspired regimen ในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ในอดีต [13]

การรักษาด้วย pediatric-inspired regimen ในผู้ป่วย Ph neg ALL พบว่า survival โดยรวมไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้และไม่ได้รับ allogeneic SCT ใน CR1 แต่จะมีประโยชน์ใน subgroup ที่มี MRD positive ซึ่งจะทำให้ relapse-free survival และ overall survival ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ[14] สำหรับผู้ป่วย Ph positive ALL นั้นนิยมทำ allogeneic SCT ใน CR1 เนื่องจากจัดเป็น high-risk ตาม genetic risk factor ซึ่งในอดีตพบว่ามี overall survival benefit ที่ดีกว่าเมื่อทำ allogeneic SCT ใน CR1 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่รอให้เกิด relapse ก่อนแล้วจึงให้ salvage regimen จนได้รับ CR ก่อนทำ allogeneic SCT (allogeneic ใน CR2)[15] อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการใช้ 2G TKI และ 3G TKI พบว่า survival benefit ของการทำ allogeneic SCT ใน CR1 เมื่อเทียบกับ historical cohort นั้น มีความแตกต่างที่ลดลงในบางการศึกษา[16] มีการศึกษาในผู้ป่วย Ph positive ALL ที่ไม่ได้รับการทำ allogeneic SCT ใน CR1 โดยใช้ 2G TKI หรือ 3G TKI ร่วมกับ hyperCVAD และติดตามการตอบสนอง MRD รวมถึง survival พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการตอบสนองแบบ CMR (RQ-PCR สำหรับ *BCR::ABL1* น้อยกว่าร้อยละ 0.01 ที่ 3 เดือน จะมี relapse-free survival และ overall survival ที่ 4 ปี สูงถึงร้อยละ 63-66 ซึ่งแสดงถึงความสำคัญของการตอบสนองในรายบุคคลในการพิจารณาการทำ allogeneic SCT โดยอาจจะพิจารณาส่งทำ allogeneic SCT ใน CR1 เฉพาะในรายที่ MRD ยัง positive อยู่ ในกรณีที่สามารถ monitor MRD ได้[17,18]

4) Ph-like ALL

Ph-like ALL เป็น ALL ที่พบว่ามี gene expression profile ที่เหมือนกับผู้ป่วย Ph positive ALL แต่ตรวจไม่พบ Ph chromosome และ *BCR::ABL1* fusion gene โดยจะพบในผู้ป่วย B-ALL ประมาณร้อยละ 20-30 ซึ่งพบอยู่ในกลุ่ม B-ALL ที่จัดเป็น B-other ซึ่งหมายถึง B-ALL ที่ไม่มี Ph chromosome/ *BCR::ABL1* รวมถึงไม่มี defining molecular abnormalities เช่น KMT2A rearrangement, hypodiploidy, hyperdiploidy เป็นต้น

การวินิจฉัย Ph-like ALL นั้นใช้เทคนิคการตรวจเริ่มแรกโดยการดู gene expression ผ่านวิธี prediction analysis of microarrays (PAM) classifier ซึ่งมี gene panel อยู่ 2 ประเภทหลัก ๆ อยู่ 110 gene probe sets และ 257 gene probe sets ซึ่งการศึกษาพบว่ามี gene 9 probe sets ที่มีการแสดงออกเหมือนกันอยู่ใน PAM classifier ทั้ง 2 ประเภทนี้ โดยพบว่าสามารถระบุผู้ป่วยที่มี gene expression profile ที่เหมือนใน Ph positive ALL ได้โดยตรวจไม่พบ defining molecular abnormalities ซึ่งพบว่าเป็นผู้ป่วยที่พยากรณ์โรคไม่ดี และมี tyrosine kinase fusion genes ที่จำเพาะในกลุ่มนี้ นอกจากวิธี PAM classifier แล้ว มีการพัฒนาเทคนิคอื่น ๆ เช่น Low density array (LDA) gene expression card โดยการเลือกตรวจ 15 gene ที่สำคัญใน Ph-like แทนซึ่งมี concordance rate กับวิธี PAM classifier สูงถึงร้อยละ 87 การตรวจอีกวิธีคือการทำ Real-time quantitative

PCR (RT-qPCR) โดยใช้ 9 ยีนที่มีข้อมูลมาแล้วว่าจะมี overexpression ในผู้ป่วย Ph-like ALL ซึ่งวิธีนี้จะเพิ่มความสะดวกในการตรวจพบได้มากกว่าวิธีอื่น โดยยีนที่ใช้ ได้แก่ ยีนใน JAK/STAT pathway *(JAK1/2, CRLF2, IL7R)* และ Ras pathway *(FLT3, KRAS, NRAS, IKZF1, EBF1, BTG1)* และในปัจจุบันเทคนิค next-generation sequencing (NGS) ได้มีบทบาทในการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนเหล่านี้อีกด้วย อย่างไรก็ตามปัจจุบันนี้ยังไม่มีการตรวจที่เป็นมาตรฐานที่ชัดเจน[6,19] การกลายพันธุ์ใน Ph-like ALL สามารถจัดกลุ่มตาม ELN2024 เป็น 5 ชนิด ได้แก่ *CRLF2* alteration (ร้อยละ 50), ABL1-class fusion (ร้อยละ 11-14), *JAK2* rearrangement (ร้อยละ 7-8), *EPOR* rearrangement (ร้อยละ 3) และอื่น ๆ คือ *JAK/STAT* รวมกับ *Ras* pathway mutations (ร้อยละ 25-29) โดย CRLF2 alteration ที่พบมากที่สุดใน Ph-like ALL นั้นมักเกิดจากการที่มี *CRLF2* rearrangement กับ *JAK2* gene ที่มีการกลายพันธุ์ (mutated *JAK2*) และไม่มีการกลายพันธุ์ (wild-type *JAK2*) ร่วมด้วยก็ได้

Ph-like ALL พบใน AYA-ALL มากกว่าใน pediatric ALL และ adult ALL โดยพบเป็นสัดส่วนถึงร้อยละ 58 ของ Ph-like ALL ที่มีอายุในช่วง AYA-ALL ซึ่งเมื่อแบ่งกลุ่มตามการกลายพันธุ์จะพบว่ามี kinase fusion genes ที่หลากหลายทำให้บ่งชี้ ว่ามีความน่าจะเป็นในการใช้ kinase inhibitors ในการรักษาได้หลากหลายชนิดตามการตรวจพบ เช่น *JAK* inhibitor, ABL inhibitor, *FLT3* inhibitor, *MEK* inhibitor ฯลฯ ซึ่งการศึกษาส่วนมากเป็น preclinical study และศึกษาในผู้ป่วยจำนวนจำกัด[20] การศึกษาในอดีตก่อนหน้าที่ยังไม่มีการใช้ targeted therapy เหล่านี้พบว่า Ph-like ALL มีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่ากลุ่มอื่น ๆ โดยพบว่ามักจะมี MRD positive ตลอดช่วงของการรักษาสูงถึงกว่าร้อยละ 70 ส่งผลให้ผู้ป่วยมี survival ที่ไม่ดี[6] ในปัจจุบันจึงแนะนำเหมือนผู้ป่วย high-risk ALL คือ การประเมินการตอบสนองด้วยการดู MRD โดยพยายามให้การรักษาเพื่อให้มี MRD negative และพิจารณาการทำ allogeneic SCT ร่วมกับประเมิน MRD response หลังจากรักษาเป็นระยะ ๆ อย่างไรก็ตามเนื่องจากการวินิจฉัย Ph-like ALL ยังมีความจำกัดเรื่องการเข้าถึงเทคโนโลยีค่อนข้างมากจึงยังขาดการศึกษาที่ยืนยันประโยชน์ของ survival จากการทำ allogeneic SCT ที่ชัดเจน [20]

5) T-ALL/LBL

พบประมาณร้อยละ 25 ของ ALL ทั้งหมด โดยผู้ป่วยที่มีก้อนเป็น lymphoblastic lymphoma (LBL) นั้นส่วนมากมักเป็น T-cell in origin สูงถึงเกือบร้อยละ 80-90 (T-LBL) ซึ่งใน T-LBL มักเป็นผู้ป่วยเพศชายและมี mediastinal mass โดยการศึกษา gene expression profile พบว่า T-ALL และ T-LBL มีลักษณะการแสดงออกของ gene ที่แตกต่างกัน โดย T-LBL มักจะมีกลุ่มยีนที่แสดงออกในกลุ่มของ thymic subtype กว่าร้อยละ 70 ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคที่ค่อนข้างดี[21] ข้อมูลการศึกษาถึงสูตรรักษาผู้ป่วย T-ALL/LBL จะคล้ายคลึงกับ Ph negative B-ALL โดยมี CR rate ร้อยละ 70-90, 5-year event-free survival และ 5-year overall survival ประมาณร้อยละ 60-70

นอกจากยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานที่คล้ายกับการรักษาในผู้ป่วย Ph negative B-ALL แล้ว ใน T-ALL/LBL ไม่ค่อยมีการพัฒนา targeted therapy อื่น ๆ มากนัก เนื่องด้วยเป็นโรคที่พบได้น้อย และไม่ค่อยมี targetable drug ต่าง ๆ มากนั้น มีการศึกษาถึงการใช้ T-cell specific nucleoside analogue ได้แก่ nelarabine เข้าไปกับเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน เช่น hyperCVAD พบว่าเพิ่ม overall survival โดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็น non-ETP ALL ซึ่งมีการใช้ nelarabine จำนวน 2 ครั้ง (คือหลังครบ hyperCVAD 8 cycles ติดกัน 2 รอบ หรือ หลังได้ hyperCVAD cycle ที่ 5 และ cycle ที่ 7 อย่างละรอบ) แต่การให้ nelarabine เพียง 1 ครั้งหลังจาก induction ในการศึกษา UKALL14 ไม่พบความแตกต่างกับการให้เคมีบำบัดที่เป็นสูตรมาตรฐานสำหรับ ALL ทั้งในแง่ CR และ survival[6]

สรุป

การรักษาผู้ป่วย ALL เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีก่อนพิจารณาการทำ allogeneic stem cell transplantation นั้น ประกอบไปด้วยสูตรการรักษาที่ทำให้เกิด MRD response เป็น negative ให้ได้มากที่สุด ซึ่งการตรวจประเมิน MRD ถือเป็นกุญแจสำคัญในการพิจารณาการทำ allogeneic stem cell transplant ถ้า MRD positive อยู่ไม่ว่าจะใช้สูตรการรักษาใดมาก่อนหน้าก็ตาม สำหรับผู้ป่วย Ph negative B-ALL และ T-ALL/LBL แนะนำให้สูตร pediatric-inspired chemotherapy ร่วมกับ supportive care, CNS prophylaxis อย่างเหมาะสม รวมถึงพิจารณาให้ frontline targeted therapy ในช่วง consolidation phase ต่อ CD20 (rituximab), CD22 (inotuzumab), CD19 (blinatumomab) ตามความเหมาะสมต่อการเข้าถึงของผู้ป่วย ในขณะที่ Ph positive B-ALL และ Ph-like ALL นั้นการให้ TKI-based regimen จะเป็นการรักษาหลัก โดยใน Ph positive ALL ให้การรักษาด้วย low-intensity induction และ high-intensity consolidation ร่วมกับ 2G TKI (dasatinib) หรือ 3G TKI (ponatinib) นอกจากนี้ chemotherapy-free regimen เช่น blinatumomab+ dasatinib หรือ ponatinib ก็มีเป็นสูตรการรักษาที่ได้ผลดี โดยผู้ป่วย ALL ส่วนมากควรได้รับการทำ allogeneic stem cell transplantation ใน CR1 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ยังมี MRD positive อยู่ แต่ในยุคปัจจุบันที่การรักษามีประสิทธิภาพดีขึ้นนั้น การที่ทำให้เกิด early CMR ภายใน 3 เดือนหลังรักษา ในผู้ป่วย Ph positive ALL หรือมีการใช้ blinatumomab ร่วมด้วยในช่วง consolidation ซึ่งส่วนใหญ่จะทำให้เกิด MRD response เป็น negative ได้มาก บทบาทของการทำ allogeneic stem cell transplantation จะลดน้อยลงเนื่องจากไม่ได้ประโยชน์ที่แตกต่างกันในแง่ของการอยู่รอด

เอกสารอ้างอิง

1. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2020;395(10230):1146-1162.
2. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J. 2017;7(6):e577.
3. Hu Y, Zhang X, Zhang A, et al. Global burden and attributable risk factors of acute lymphoblastic leukemia in 204 countries and territories in 1990-2019: Estimation based on Global Burden of Disease Study 2019. Hematol Oncol. 2022;40(1):92-104.
4. Pagliaro L, Chen SJ, Herranz D, et al. Acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Dis Primers. 2024;10(1):41.
5. Gökbuget 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(19):1891-1902.
6. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S, et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood. 2024;143(19):1903-1930.
7. Siegel SE, Stock W, Johnson RH, et al. Pediatric-Inspired Treatment Regimens for Adolescents and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. JAMA Oncol. 2018;4(5):725-734.
8. Landsburg DJ, Stadtmauer E, Loren A, et al. Receipt of maintenance therapy is most predictive of survival in older acute lymphoblastic leukemia patients treated with intensive induction chemotherapy regimens. Am J Hematol. 2013;88(8):657-660.
9. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(7):503-517.
10. Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, et al. Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. Blood Cancer J. 2014;4(10):e252.
11. Luskin MR. Ph+ ALL: new approaches for upfront therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024;2024(1):78-85.
12. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. Lancet Haematol. 2018;5(12):e618-e627.
13. Master S, Koshy N, Mansour R, Shi R. Effect of Stem Cell Transplant on Survival in Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCDB Analysis. Anticancer Res. 2019;39(4):1899-1906.
14. 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(16):2486-2586.
15. Kebriaei P, Saliba R, Rondon G, et al. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: impact of tyrosine kinase inhibitors on treatment outcomes. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(4):584-592.

16. Saleh K, Fernandez A, Pasquier F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Cancers (Basel). 2022;14(7):1805.
17. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2016;128(4):504-507.
18. Sasaki K, Kantarjian HM, Short NJ, et al. Prognostic factors for progression in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in complete molecular response within 3 months of therapy with tyrosine kinase inhibitors. Cancer. 2021;127(15):2648-2656.
19. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. Blood. 2017;129(5):572-581.
20. Tran TH, Tasian SK. How I treat Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in children, adolescents, and young adults. Blood. 2025;145(1):20-34.
21. Raetz EA, Perkins SL, Bhojwani D, et al. Gene expression profiling reveals intrinsic differences between T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. Pediatr Blood Cancer. 2006;47(2):130-140.

Unveiling *KLF1* mutations in adult hemolytic anemia

ณัฐติยา เตียวตระกูล
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Krüppel-like factor 1 (KLF1) หรือที่รู้จักในชื่อเดิมว่า *erythroid KLF* เป็น transcription factor ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการควบคุมการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง (erythropoiesis) และการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างฮีโมโกลบิน (hemoglobin), เช่น γ-globin และ β-globin genes โดย *KLF1* ทำหน้าที่กระตุ้นการแสดงออกของ *HBB* (β-globin gene) และยีนอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับโครงสร้างและการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดแดง เช่น *E2F Transcription Factor 2 (E2F2), Alpha Hemoglobin Stabilizing Protein (AHSP)*, และ *B-Cell CLL/Lymphoma 11A (BCL11A)*[1,2] *KLF1* ตั้งอยู่บนโครโมโซม 19p13.12-p13.13 และถือเป็นปัจจัยการถอดรหัสที่เฉพาะเจาะจงสำหรับเซลล์เม็ดเลือดแดง โดยมีบทบาทสำคัญในการควบคุมกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงและการเปลี่ยนแปลงชนิดของฮีโมโกลบิน (Hb switching) ซึ่งเป็นกระบวนการเปลี่ยนจากการสร้างฮีโมโกลบินชนิด fetal hemoglobin (HbF) ไปเป็น adult hemoglobin (HbA) นอกจากนี้ *KLF1* ยังมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับหลากหลายกระบวนการในเซลล์เม็ดเลือดแดง[3,4] ดังต่อไปนี้

1. **การแสดงออกของยีนโกลบิน:** การกลายพันธุ์ของ *KLF1* (*KLF1* mutation) ส่งผลให้การแสดงออกของโกลบินผิดปกติ โดยทำให้มีการเพิ่มระดับของ Hb A2 และ Hb F และมักพบว่ามีการแสดงออกของ embryonic globins เช่น Hb Bart's ด้วย
2. **เอนไซม์สังเคราะห์ฮีม:** *KLF1* ควบคุมการแสดงออกของยีนหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการเผาผลาญธาตุเหล็กในเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง ในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงของ *KLF1* (*KLF1* variants) แม้ว่าแหล่งสะสมธาตุเหล็ก (iron stores) จะอยู่ในระดับปกติ แต่ธาตุเหล็กกลับไม่สามารถรวมตัวเข้าสู่ฮีมได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ Zinc Protoporphyrin (ZnPP)
3. **ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงฮีโมโกลบิน:** *KLF1* มีหน้าที่ควบคุม *BCL11A* gene ซึ่งลดการแสดงออกของ γ-globin ในผู้ใหญ่
4. **โปรตีนโครงสร้าง:** *KLF1* mutation ส่งผลต่อความแข็งแรงและความยืดหยุ่นของเม็ดเลือดแดงทำให้เกิด nonspherocytic hemolytic anemia (NSHA)

5. **ภาวะขาดเอนไซม์ไพรูเวตไคเนส (pyruvate kinase deficiency):** *KLF1* กระตุ้นการทำงานของยีน *Pyruvate Kinase L/R (PKLR)* ซึ่งเป็นยีนที่สร้างเอนไซม์ pyruvate kinase (PK) การมี *KLF1* mutation ทำให้เอนไซม์ PK ลดลง
6. **แอนติเจนของเซลล์เม็ดเลือดแดง:** การกลายพันธุ์ใน *KLF1* อาจสัมพันธ์กับลักษณะพิเศษในระบบหมู่เลือด เช่น In(Lu) phenotype (Lu(a–b–)) ซึ่งเกิดจากการลดการแสดงออกของ Lutheran blood group antigens เนื่องจาก *KLF1* มีบทบาทในการควบคุมยีน basal cell adhesion molecule (BCAM) ซึ่งควบคุมการแสดงออกของหมู่เลือด Lutheran
7. **ตัวควบคุมวงจรเซลล์:** *KLF1* มีบทบาทในการควบคุมยีนที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาเซลล์เม็ดเลือดแดง ซึ่งรวมถึงยีนที่เกี่ยวข้องกับวงจรเซลล์ เช่น cyclins และ cyclin-dependent kinases (CDKs) ซึ่งอาจส่งผลต่อการแสดงออกของ *E2F2* ที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวและพัฒนาของเซลล์เม็ดเลือดแดง

ปัจจุบันมีการอธิบายลักษณะการเปลี่ยนแปลงของ *KLF1* มากกว่า 100 ชนิด ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็น 4 ประเภทตามหน้าที่[5] ดังต่อไปนี้

- **Class 1 variants:** การเปลี่ยนแปลงในกลุ่มนี้ไม่มีหรือมีผลกระทบเพียงเล็กน้อยต่อการทำงาน โดยส่วนใหญ่เป็นการเปลี่ยนแปลงแบบ missense ที่อยู่นอกบริเวณที่จับกับ DNA (DNA binding domain)
- **Class 2 variants:** การเปลี่ยนแปลงในกลุ่มนี้มีการลดหน้าที่การทำงาน โดยเกิดจากการเปลี่ยนแปลงแบบ missense หรือการลบแบบเล็กน้อยที่ไม่เปลี่ยนกรอบการอ่าน (small in-frame deletions) ในบริเวณที่จับกับ DNA
- **Class 3 variants:** การเปลี่ยนแปลงในกลุ่มนี้ส่งผลให้เกิดการสูญเสียการทำงาน (loss of function) เช่น การเปลี่ยนแปลงแบบรหัสหยุด (stop codon) หรือแบบกรอบการอ่านเลื่อนไป (frameshift variants) ส่งผลให้โปรตีน *KLF1* ถูกตัดสั้น (truncated protein) และขาดบริเวณที่จับกับ DNA
- **Class 4 variants:** การเปลี่ยนแปลงเพียงชนิดเดียวที่เกี่ยวข้องกับตำแหน่งที่มีการอนุรักษ์สูงในบริเวณ zinc finger domain 2 ได้แก่ KLF1:c.973G>A (p.E325K) ซึ่งนำไปสู่โรคโลหิตจางที่เกิดจากความผิดปกติรุนแรงในกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงโดยกำเนิด (dominant severe congenital dyserythropoietic anemia)

ลักษณะทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการมี *KLF1* mutation:

อาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ *KLF1* พบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการ (asymptomatic) จนถึงมีภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) การกลายพันธุ์ของ *KLF1* มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิกที่หลากหลาย ดังนี้[5,6]

- ไม่มีภาวะโลหิตจางแต่มีระดับ Hb A2 ที่ใกล้เคียงขอบเขตปกติ
- ภาวะการคงอยู่ของฮีโมโกลบินในทารก (hereditary persistence of fetal Hb, HPFH)
- ภาวะโลหิตจางที่ต้องพึ่งพาการให้เลือด
- ภาวะ hydrops fetalis
- ภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง (hyperbilirubinemia)
- ภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตกในระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe hemolytic anemia)
- มีเซลล์เม็ดเลือดแดงที่มีนิวเคลียสจำนวนมาก (numerous nucleated red blood cells)
- มีเรติคูโลไซต์ (reticulocyte) และ Hb F ในปริมาณที่เพิ่มขึ้น
- ภาวะขาดเอนไซม์ไพรูเวตไคเนส (pyruvate kinase deficiency)
- กลุ่มเลือด In(Lu) (Inhibitor of Lutheran blood group)

การรักษาในผู้ป่วยที่มี *KLF1* mutation:

เนื่องจากผู้ป่วยที่มี *KLF1* mutation พบได้ไม่บ่อย ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาเฉพาะสำหรับภาวะนี้ อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลและรายงานที่มีอยู่พบว่าการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงแตกซึ่งเกิดจาก *KLF1* mutation สามารถดำเนินการในลักษณะเดียวกับการรักษาภาวะเม็ดเลือดแดงแตกชนิดอื่น โดยมีแนวทางการรักษาดังนี้[6,7]

- **การให้เลือด:** เป็นการรักษาแบบประคับประคองในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะโลหิตจางรุนแรง (severe anemia) เพื่อช่วยเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดแดงและออกซิเจนในร่างกาย
- **การรักษาแบบประคับประคอง:** การให้ธาตุเหล็กในกรณีที่มีการสูญเสียเลือด หรือการให้ยาขับเหล็ก (iron chelation therapy) ในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดซ้ำบ่อยครั้ง เพื่อลดภาวะเหล็กเกินในร่างกาย
- **การตัดม้าม:** พิจารณาในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะม้ามโตมาก ซึ่งสัมพันธ์กับการทำลายเม็ดเลือดแดงที่เพิ่มขึ้น การตัดม้ามอาจช่วยลดการแตกของเม็ดเลือดแดงและลดความจำเป็นในการให้เลือด
- **การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด:** มีรายงานการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ congenital dyserythropoietic anemia IV ซึ่งเกิดจาก *KLF1* mutation โดยการรักษานี้ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถฟื้นตัวและลดการพึ่งพาการให้เลือดได้ในระยะยาว

บทสรุป

อาการและอาการแสดงของโรคที่เกี่ยวข้องกับ *KLF1* mutation มีความคล้ายคลึงกับภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก โดยเฉพาะโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พบได้บ่อยในประเทศไทย การวินิจฉัยแยกระหว่างภาวะโลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตกที่เกิดจากธาลัสซีเมียและการกลายพันธุ์ของ *KLF1* จึงเป็นเรื่องที่ท้าทาย โดยเฉพาะในพื้นที่ที่มีความชุกของความผิดปกติทางพันธุกรรมทั้งสองชนิดสูง การวินิจฉัยโรคที่เกี่ยวข้องกับ *KLF1* อาจทำได้ยากหากไม่มีการวิเคราะห์ยีน *KLF1* ซึ่งยังมีข้อจำกัดในการตรวจที่ยังไม่แพร่หลาย อย่างไรก็ตามการทำความเข้าใจลักษณะทางคลินิกเฉพาะที่ช่วยบ่งชี้ถึงผู้ป่วยที่มี *KLF1* mutation เช่น ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกร่วมกับมีระดับ Hb F ที่เพิ่มขึ้นและหรือพบการเพิ่มขึ้นของ fetal Hb เช่น Hb Bart's โดยที่ไม่มีโรคธาลัสซีเมียร่วมด้วย อาจช่วยให้การวินิจฉัยเป็นไปได้ง่ายขึ้นในพื้นที่ที่ยังไม่มีการเข้าถึงการตรวจยีนอย่างแพร่หลาย

References

1. Borg J, Papadopoulos P, Georgitsi M, Gutiérrez L, Grech G, Fanis P, et al. Haploinsufficiency for the erythroid transcription factor KLF1 causes Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin. Nat Genet. 2010;42:801–5.
2. Arnaud L, Saison C, Helias V, Lucien N, Steschenko D, Giarratana MC, et al. A Dominant Mutation in the Gene Encoding the Erythroid Transcription Factor KLF1 Causes a Congenital Dyserythropoietic Anemia. Am J Hum Genet. 2010;87:721–7.
3. Siatecka M, Bieker JJ. The multifunctional role of EKLF/KLF1 during erythropoiesis. Blood. 2011;118:2044–54.
4. Perkins A, Xu X, Higgs DR, Patrinos GP, Arnaud L, Bieker JJ, et al. Krüppeling erythropoiesis: an unexpected broad spectrum of human red blood cell disorders due to KLF1 variants. Blood. 2016;127: 1856–62.
5. Singha K, Teawtrakul N, Fucharoen G, Fucharoen S. Molecular and haematological characterisation of haemolytic anaemia associated with biallelic KLF1 mutations: a case series. Journal of Clinical Pathology. 2024;77:783–9.
6. Viprakasit V, Ekwattanakit S, Riolueang S, Chalaow N, Fisher C, Lower K, et al. Mutations in Krüppel-like factor 1 cause transfusion-dependent hemolytic anemia and persistence of embryonic globin gene expression. Blood. 2014;123:1586–95.
7. Yang K, Nie W, Huang Q, Liao G, Xiao J, Yin X. Hematopoietic cell transplantation for congenital dyserythropoietic anemia IV caused by compound heterozygous KLF1 mutations. Ann Hematol. 2023;102:1621–4.

ภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วยโรคมะเร็งในเด็ก

คุณัญญา สุวรรณยิ่ง
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) เป็นปัญหาระดับโลกที่ส่งผลกระทบต่อการเจริญเติบโตและสุขภาพโดยรวมของเด็ก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคมะเร็งเด็ก องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ได้ให้คำนิยามของภาวะทุพโภชนาการว่าเป็นภาวะที่เกิดจากความไม่สมดุลระหว่างการได้รับสารอาหารและการใช้พลังงานในร่างกาย ซึ่งครอบคลุมทั้งภาวะขาดสารอาหาร (undernutrition) และภาวะโภชนาการเกิน (overnutrition)[1] ซึ่งมีผลกระทบต่อผลลัพธ์ทางการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญภาวะทุพโภชนาการของผู้ป่วยมะเร็งเด็กเป็นภาวะที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะประเทศกำลังพัฒนา (low-middle income country) อุบัติการณ์ของภาวะขาดสารอาหาร พบร้อยละ 8.1 ถึง 50.0 ในขณะที่อุบัติการณ์ของภาวะโภชนาการเกิน พบร้อยละ 2.0 ถึง 17.1 ของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็ง[2-9]

ปัจจัยของโรคมะเร็งที่ส่งผลต่อภาวะทุพโภชนาการ

1. ภาวะขาดสารอาหาร

มีปัจจัยหลายประการที่มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดภาวะขาดสารอาหาร ในเด็กที่ป่วยเป็นมะเร็ง เช่น การวินิจฉัยโรค ระยะของโรค แผนการรักษา การเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิซึม และสถานะทางเศรษฐกิจและจิตใจ

- ปัจจัยด้านชนิดของโรค โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (AML) เนื้องอกในระบบทางเดินอาหาร เนื้องอกระยะลุกลาม การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดและโรคที่กลับเป็นซ้ำมีความสัมพันธ์กับภาวะทุพโภชนาการ[10]
- ปัจจัยด้านการเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิซึม ในช่วงการวินิจฉัยพบว่าไซโตไคน์ที่ก่อการอักเสบจากมะเร็ง เช่น interleukin-1 interleukin-6 และ interferon-γ ส่งผลให้เกิดภาวะเบื่ออาหารและภาวะสลายโปรตีน รวมถึงการผลิตโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับภาวะอักเสบเฉียบพลัน (เช่น CRP และ fibrinogen)[10]

- ปัจจัยด้านการรักษา
    - การให้เคมีบำบัดขนาดสูง สามารถก่อให้เกิดภาวะเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน การอักเสบของเยื่อบุช่องปาก และการดูดซึมผิดปกติ ยาบางชนิดอาจมีผลข้างเคียงเฉพาะ เช่น ตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) จากยา asparaginase และการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อจากการขาดการเคลื่อนไหวที่เกิดจากความเสียหายของระบบประสาทจากยา vincristine[10]
    - การฉายรังสี โดยเฉพาะเมื่อรวมกับการผ่าตัดในศีรษะ ลำคอ และระบบทางเดินอาหาร อาจส่งผลต่อการรับประทานอาหารและการกลืน และการสลายกล้ามเนื้อและไขมัน
- ปัจจัยด้านสถานะทางเศรษฐกิจและจิตใจ ความเครียดทางจิตใจ เช่น ความวิตกกังวลและภาวะซึมเศร้าที่เกิดจากโรคมะเร็งและผลข้างเคียงจากการรักษา ก็อาจนำไปสู่ภาวะเบื่ออาหารที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งได้ สถานะทางเศรษฐกิจต่ำยังเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการ อันเนื่องมาจากการเข้าถึงอาหารและด้อยการศึกษาทางโภชนาการ[11]

2. ภาวะโภชนาการเกิน

ภาวะโภชนาการเกินในเด็กที่ป่วยเป็นมะเร็งมีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ข้อมูลประชากร ลักษณะของมะเร็ง การรักษา อาหาร และระดับกิจกรรมของผู้ป่วย ภาวะโภชนาการเกินมักเกิดขึ้นระหว่างการรักษาและต่อเนื่องไปจนถึงหลังสิ้นสุดการรักษา

- ปัจจัยด้านอายุและเชื้อชาติ เด็กที่รักษาโรคมะเร็งตั้งแต่อายุน้อยและ/หรือมีเชื้อสายฮิสแปนิกมักมีค่า BMI สูงกว่าปกติทั้งในช่วงการวินิจฉัยและระหว่างการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (ALL)
- ปัจจัยทางพันธุกรรม สำหรับผู้รอดชีวิตจากโรคมะเร็งในวัยเด็ก เช่น การกลายพันธุ์ของยีนเลปติน (leptin gene polymorphism) อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคอ้วน
- ปัจจัยด้านตัวโรค และการรักษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็น ALL มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นตั้งแต่ช่วงการรักษาเหนี่ยวนำ (induction therapy) และน้ำหนักยังคงเพิ่มต่อเนื่องไปจนถึงช่วงหลังการรักษา[12] กลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid) เป็นยารักษาหลักในโรค ALL ซึ่งช่วยเพิ่มความอยากอาหาร การบริโภคพลังงาน การสะสมไขมันในเซลล์ การสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ และภาวะดื้อต่ออินซูลิน ภาวะความเหนื่อยล้าจากการได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงการที่ผู้ปกครองปกป้องเกินไปทำให้เด็กมีพฤติกรรมเนือยนิ่ง (sedentary lifestyle) ส่งผลให้เนื้อเยื่อไขมันเพิ่มขึ้นและมวลกล้ามเนื้อ

ลดลง โรคอ้วนพบได้บ่อยในเด็กที่มีเนื้องอกในสมอง โดยเฉพาะในเด็กที่อายุน้อยมีเนื้องอกใน hypothalamus-pituitary axis และได้รับการฉายรังสี (radiation) โรคอ้วนในกลุ่มนี้มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับ growth hormone, sex hormone, insulin, ghrelin, neuropeptide Y-2 และ leptin การขาด growth hormone ที่ไม่ได้รับการรักษา ส่งผลให้มวลกล้ามเนื้อน้อย (sarcopenia) กล้ามเนื้ออ่อนแรง การใช้พลังงานต่ำ และความทนทานต่อการออกกำลังกายแย่ลง ซึ่งนำไปสู่โรคอ้วนและโรคเมตาบอลิกในระยะยาว

ผลกระทบจากภาวะทุพโภชนาการ

1. ภาวะขาดสารอาหาร

ภาวะขาดสารอาหารส่งผลเสียต่อผลลัพธ์ทางสุขภาพ เด็กที่ป่วยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (ALL) และมีน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ในช่วงวินิจฉัยหรือมีน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ เป็นระยะเวลามากกว่าร้อยละ 50 ของระยะเวลาการรักษาตั้งแต่ช่วง induction จนถึง maintenance สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตปลอดเหตุการณ์ (event free survival, EFS) ที่ลดลง ผู้ป่วยเด็ก ALL ที่มีภาวะขาดสารอาหารยังสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่เพิ่มมากขึ้น มีความต้องการการรับเลือด และสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่นานขึ้น ระยะเวลาในการรักษาและการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลยาวนานขึ้น รวมถึงสมรรถภาพทางกายภาพแย่ลง[13]

ภาวะขาดสารอาหารยังส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของเคมีบำบัด โดยลดการทำงานออกซิเดชันในตับ (เช่น cytochrome P450) ลดการไหลเวียนของเลือดในไต การกรองในโกลเมอรูลัส และการขับสารจากท่อไต ซึ่งเกิดจากการขาดโปรตีน ส่งผลให้การกำจัดยาลดลง (เช่น methotrexate และ vincristine) และเพิ่มอัตราการเกิดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด[14]

ภาวะขาดสารอาหารในวัยเด็กส่งผลเสียต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันทั้งแบบ innate และ adaptive immunity อันเนื่องมาจากการขาดสารอาหารหลัก เช่น โปรตีน (ส่งผลต่อการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกัน การสร้างไซโตไคน์ และระบบเสริม) และกรดไขมัน (ส่งผลต่อการสร้างแอนติบอดีและการควบคุมไซโตไคน์) รวมถึงการขาดวิตามินและแร่ธาตุที่จำเป็น เช่น วิตามินเอ (ส่งผลต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์ การปกป้องเยื่อบุ และความสมบูรณ์ของเยื่อเมือก) และสังกะสี (ส่งผลต่อ การ phagocytosis การทำลายภายในเซลล์ การสร้างไซโตไคน์ และการทำงานของ T และ B-lymphocyte)[15]

2. ภาวะโภชนาการเกิน

ภาวะโภชนาการเกินส่งผลเสียต่อผลลัพธ์โดยเพิ่มความเสี่ยงต่อพิษจากการรักษาที่เกี่ยวข้องกับตับ ตับอ่อน และกล้ามเนื้อ รวมถึงการติดเชื้อ การเสียชีวิต และการกลับเป็นซ้ำของโรค เคมีบำบัดมีเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนแปลงไป เช่น การยืดระยะเวลาครึ่งชีวิตของยา (เช่น cyclophosphamide, doxorubicin, และ methylprednisolone) หรือการเพิ่มการกำจัดยา (เช่น methotrexate และ 6-mercaptopurine) ซึ่งนำไปสู่การให้ยามากเกินไปหรือน้อยเกินไปตามลำดับ หลังการรักษา ผู้รอดชีวิตจากโรคมะเร็งยังคงมีความชุกของโรคอ้วนสูง โดยเฉพาะผู้ป่วย ALL ที่ได้รับการรักษาด้วย glucocorticoid หรือการฉายรังสีสมอง (cranial RT) พฤติกรรมการใช้พลังงานต่ำ การไม่ออกกำลังกาย และพฤติกรรมการรับประทานอาหารที่ไม่ดีในระหว่างการรักษามักยังคงอยู่ไปนาน แม้จะสิ้นสุดการรักษาแล้ว[12,16] ซึ่งพฤติกรรมต่าง ๆ เหล่านี้ มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อโรคเมตาบอลิกและโรคหัวใจหลอดเลือดในอนาคต[17]

การซักประวัติทางโภชนาการ และประเมินความสามารถในการรับประทานอาหาร (History and dietary assessment)

ประวัติที่สำคัญในการประเมิน ได้แก่ อายุ พัฒนาการ ประวัติโรคประจำตัว ชนิด ระยะ ตำแหน่งของโรคมะเร็ง ประวัติการเปลี่ยนแปลงรูปแบบและปริมาณของการรับประทานอาหาร ประวัติน้ำหนักลด ประวัติการรักษาที่ได้รับ ผลข้างเคียงที่อาจส่งผลต่อการรับประทานอาหาร อาการในระบบทางเดินอาหารที่อาจส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานอาหารได้ปกติ เช่น เยื่อบุช่องปากอักเสบ ถ่ายเหลว ท้องผูก ลำไส้อุดตัน สมรรถนะทางร่างกายที่ส่งผลมาจากการเปลี่ยนแปลงทางโภชนาการ เพื่อประเมินความรุนแรงของภาวะทุพโภชนาการ

เครื่องมือคัดกรองทางโภชนาการ (Nutritional screening tool)

เครื่องมือคัดกรองทางโภชนาการมีไว้เพื่อคัดกรองความเสี่ยงในการเกิดภาวะทุพโภชนาการ เพื่อจะได้ประเมินผู้ป่วยอย่างละเอียดมากขึ้น เครื่องมือคัดกรองมีหลายชนิด เช่น Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics (STAMP), Screening Tool for Risk on Nutritional status and Growth (STRONGkids) ปัจจุบันยังไม่มีเครื่องมือใดที่เป็นมาตรฐาน แต่เครื่องมือที่ออกแบบมาเพื่อผู้ป่วยเด็กมะเร็งโดยเฉพาะมีชนิดเดียว คือ Nutrition screening tool for childhood cancer (SCAN) ซึ่งประกอบด้วย 6 ข้อคำถาม ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แบบคัดกรองโภชนาการ Nutrition screening tool for childhood cancer (SCAN) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 18)

ข้อคำถาม	คะแนน
1. ผู้ป่วยเป็นมะเร็งที่มีเสี่ยงสูงต่อภาวะทุพโภชนาการหรือไม่	1
2. ผู้ป่วยกำลังได้รับการรักษาอย่างเข้มข้น (intensive treatment) หรือไม่	1
3. ผู้ป่วยมีอาการเกี่ยวกับทางเดินอาหารหรือไม่	2
4. ใน 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้ลดลงหรือไม่	2
5. ใน 1 เดือนที่ผ่านมา ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงหรือไม่	2
6. ผู้ป่วยมีสัญญาณของภาวะขาดสารอาหารหรือไม่	2
<u>การแปลผล</u> คะแนนรวมมากกว่า หรือ เท่ากับ 3 บ่งชี้ว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการ แนะนำส่งต่อนักโภชนาการ หรือ กุมารแพทย์โภชนาการ เพื่อทำการประเมินต่อไป	

การประเมินสัดส่วนทางร่างกาย และการตรวจร่างกายทางโภชนาการ (Anthropometric and clinical assessment)

ผู้ป่วยทุกรายควรมีการชั่งน้ำหนัก (body weight) วัดส่วนสูง (height) ในเด็กที่อายุต่ำกว่า 2 ปี ควรได้รับการประเมินน้ำหนักตามเกณฑ์อายุ (weight for age, W/A) ความยาวหรือส่วนสูงตามเกณฑ์อายุ (length/height for age, L/A or H/A) ประเมินน้ำหนักตามเกณฑ์ความยาว (weight for length, W/L) เทียบกับค่ามาตรฐาน ในเด็กที่อายุมากกว่า 2 ปีควรได้รับการประเมินดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) เทียบกับค่ามาตรฐาน เพื่อประเมินภาวะโภชนาการ ค่าที่น้อยกว่าหรือมากกว่าค่ามาตรฐานที่ 2SD มักหมายถึงมีภาวะทุพโภชนาการ ในผู้ป่วยที่มีปัญหาปริมาณน้ำที่ผิดปกติในร่างกาย มีก้อนเนื้องอกขนาดใหญ่ หรืออวัยวะที่โตกว่าปกติ การประเมินภาวะโภชนาการโดยใช้เกณฑ์ของน้ำหนักอาจทำให้ผลคลาดเคลื่อน ดังนั้นการประเมินโดยวัดเส้นรอบวงของต้นแขน (mid-upper arm circumference, MUAC) และ ชั้นไขมันบริเวณ triceps (triceps skinfold thickness, TSFT) จะทำให้การประเมินภาวะโภชนาการแม่นยำมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดดังกล่าว WHO ได้แนะนำค่าตัดสินของ MUAC ที่ใช้คัดกรองภาวะ ภาวะขาดสารอาหาร ในผู้ป่วยเด็กมะเร็ง ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การประเมินภาวะโภชนาการโดยใช้เส้นรอบวงของต้นแขน (mid-upper arm circumference, MUAC) [19]

อายุ	ภาวะทุพโภชนาการเฉียบพลัน (acute malnutrition)	ภาวะทุพโภชนาการรุนแรงเฉียบพลัน (severe acute malnutrition)
6 เดือน ถึง 5 ปี	MUAC น้อยกว่า 12.5 ซม.	MUAC น้อยกว่า 11.5 ซม.
5 ปี ถึง 9 ปี	MUAC น้อยกว่า 15.5 ซม.	MUAC น้อยกว่า 13.0 ซม.
10 ปี ถึง 14 ปี	MUAC น้อยกว่า 18.5 ซม.	MUAC น้อยกว่า 16.0 ซม.

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะโภชนาการเกิน ควรมีการวัดเส้นรอบเอว (waist circumference) เพิ่มเติม จากงานวิจัยพบว่า ค่า waist circumference ที่สูงมีความสัมพันธ์กับไขมันที่สะสมในอวัยวะภายในร่างกาย รวมถึงอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต[20,21]

ผู้ป่วยบางราย อาจมีการขาดสารอาหารแต่ละชนิดแตกต่างกัน จึงควรมีการตรวจร่างกายประเมินทั้งการขาดสารอาหารหลัก (macronutrient) เช่น กล้ามเนื้อลีบ หนังหุ้มกระดูก บวมกดบุ๋ม ผิวหนังลอก และการขาดวิตามินและแร่ธาตุ เช่น ซีด ผมร่วง เล็บเปราะ ลิ้นเลี่ยน เลือดออกตามไรฟัน กระจกตาเป็นแผล เป็นต้น

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Biochemical assessment)

การส่งตรวจพื้นฐานเพื่อช่วยประเมินสาเหตุ ความรุนแรง และภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ได้แก่

- Complete blood count (CBC)
- Blood sugar, BUN, creatinine, serum electrolyte
- Serum albumin ค่า serum albumin ที่น้อยกว่า 3.2 ก./ดล. โดยที่ร่างกายไม่มีความเครียด (stress) มาก่อน ภายใน 2 สัปดาห์ บ่งชี้ถึงภาวะขาดโปรตีนในร่างกาย

การประเมินองค์ประกอบของร่างกาย (Body composition assessment)

ปัจจุบันมีการนำเทคโนโลยีการวัดองค์ประกอบของร่างกายมาใช้ในผู้ป่วยเด็กมะเร็งมากขึ้น ได้แก่ Bioelectrical impedance analysis (BIA), Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA), Computed tomography (CT) and magnet resonance imaging (MRI) ซึ่งวิธีการเหล่านี้จะช่วยให้สามารถแยกองค์ประกอบระหว่างไขมัน (fat mass) และองค์ประกอบร่างกายส่วนที่ไม่ใช่ไขมัน (fat-free mass) ได้ละเอียดแม่นยำกว่าการใช้ anthropometric measurement แต่อาจมีข้อเสียคือ เสียเวลา วิธีการยุ่งยากกว่า รวมถึงค่าใช้จ่ายสูงกว่า การศึกษาเกี่ยวกับ BMI และ BIA ในเด็กโรคมะเร็งพบความไม่สอดคล้องกันระหว่าง BMI และ fat free mass โดย BMI และ fat

mass เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ fat free mass ลดลงอย่างมากในระหว่างการรักษา ซึ่งแสดงว่า BMI ไม่สามารถให้รายละเอียดต่อภาวะโภชนาการได้ทั้งหมด[22,23] นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า DXA มีประสิทธิภาพมากกว่า BMI ในการตรวจจับภาวะอ้วนและ sarcopenia[24,25] ในส่วนของ CT ซึ่งใช้สำหรับการวินิจฉัยและติดตามโรคในเด็กที่เป็นมะเร็ง เช่น ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือมะเร็งชนิดก้อน (solid tumors) มีประโยชน์ในการตรวจหาการเพิ่มขึ้นของ fat mass และการลดลงของ fat free mass ในระหว่างและหลังการรักษา มีการศึกษาโดยประเมินองค์ประกอบของร่างกายผู้ป่วยเด็กที่เป็นมะเร็ง neuroblastoma โดยการใช้ CT scan พบว่าภาวะ sarcopenia ก่อนการผ่าตัด มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิต 5 ปี (5-year overall survival) ที่ลดลงเปรียบเทียบกับภาวะ sarcopenia หลังการผ่าตัด[26]

แนวทางการประเมินโภชนาการจำแนกตามความจำกัดของบุคลากรและเครื่องมือ

การประเมินภาวะโภชนาการในผู้ป่วยเด็กมะเร็งแบ่งตามระดับความจำกัดของบุคลากรและเครื่องมือเป็น 3 กลุ่ม: มีจำกัด (limited access), จำกัดบางส่วน (partial access), และ ทรัพยากรครบถ้วน (full access) โดยใน limited access แนะนำใช้การวัดน้ำหนัก ส่วนสูง และ BMI ร่วมกับการตรวจคัดกรองภาวะโภชนาการ เช่น SCAN และควบคู่กับการใช้ MUAC เพื่อเพิ่มความแม่นยำในการตรวจพบภาวะทุพโภชนาการ โดยเฉพาะในกรณีที่ BMI อาจไม่เหมาะสม เช่น ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกขนาดใหญ่หรือการสูญเสียอวัยวะ ในกรณีทุพโภชนาการรุนแรง ควรตรวจทางชีวเคมีก่อนเริ่มโภชนบำบัดเพื่อป้องกันภาวะ refeeding syndrome สำหรับกลุ่ม partial access ควรเพิ่ม laboratory และbody composition assessment เช่น BIA โดยควรตรวจอย่างน้อย 2 ครั้ง (เริ่มต้นและหลังสิ้นสุดการรักษา) เพื่อตรวจพบการสะสมไขมันและภาวะกล้ามเนื้อน้อยจากการรักษา ในกลุ่ม full access ควรใช้ DXA, CT, หรือ MRI สำหรับการวัดองค์ประกอบของร่างกายและมวลกระดูก โดยควรตรวจอย่างน้อย 2 ครั้ง (เริ่มต้นและหลังสิ้นสุดการรักษา) รวมถึงควรมีการติดตามช่วงระหว่างการรักษา เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงอาจเกิดได้ตั้งแต่ 6–14 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา การประเมินนี้ยังช่วยวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงระยะยาวของผู้ป่วยแต่ละราย

การติดตามและการประเมินในผู้ป่วยรอดชีวิต (cancer survivors)

สำหรับ limited access แนะนำให้ติดตามโดย anthropometric measurement และตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมในกรณีที่มีปัญหาด้านโภชนาการ เช่น metabolic syndrome ในกลุ่ม partial access และ full access ควรติดตามทุก 3–6 เดือนสำหรับกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ที่มีพฤติกรรมการกินไม่เหมาะสม ภาวะกล้ามเนื้อลดลง หรือไขมันสะสมเพิ่มขึ้น โดยลดความถี่เมื่อผู้ป่วยมีอาการคงที่ และในผู้ที่ไม่มีความเสี่ยง ควรติดตามทุก 6 เดือนในปีแรก และหากผลการตรวจปกติ สามารถตรวจห่างออกเป็นปีละหนึ่งครั้ง[27]

โภชนบำบัดในผู้ป่วยเด็กมะเร็ง

1. แนวทางโภชนบำบัด
    - ให้คำแนะนำด้านโภชนาการที่เหมาะสม ป้องกันภาวะมวลกล้ามเนื้อน้อย
    - จัดสารอาหารที่มีพลังงาน วิตามิน และแร่ธาตุเพียงพอ
    - จัดการภาวะแทรกซ้อนที่ลดความสามารถในการรับประทาน
2. คำแนะนำด้านโภชนาการ
    - เลือกซื้ออาหารที่สดใหม่ เก็บรักษาในอุณหภูมิเหมาะสม
    - ล้างมือและวัตถุดิบก่อนปรุงอาหาร ปรุงอาหารให้สุกใหม่เสมอ
    - หลีกเลี่ยงอาหารดิบ เช่น ไข่ลวก เนื้อไม่สุก
3. กิจกรรมทางกาย
    - ส่งเสริมการออกกำลังกายอย่างน้อย 30 นาที 3 ครั้ง/สัปดาห์
    - ลดความเสี่ยงโรคอ้วนและเพิ่มคุณภาพชีวิต
4. พลังงานและสารอาหารที่ควรได้รับ
    - กำหนดตามอายุและภาวะโรค โดยคำนึงถึง RDA และปัจจัยเฉพาะ
5. วิธีการโภชนบำบัด
    - ทางปาก (oral nutritional support, ONS): เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ยังรับประทานได้
    - ทางสายให้อาหาร (enteral nutrition, EN): ใช้เมื่อรับประทานทางปากไม่เพียงพอ
    - ทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition, PN): สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้อาหารทางเดินอาหาร
6. การจัดการภาวะแทรกซ้อน
    - ใช้ยาและปรับโภชนาการเพื่อลดผลข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ เบื่ออาหาร ช่องปากอักเสบ ท้องเสีย หรือท้องผูก

สรุป

ภาวะโภชนาการในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อผลลัพธ์การรักษา การประเมินภาวะโภชนาการอย่างครอบคลุมและการให้โภชนบำบัดที่เหมาะสมสามารถลดภาวะแทรกซ้อน เพิ่มประสิทธิภาพการรักษา และยกระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาว การพัฒนามาตรฐานการดูแลที่เหมาะสมในบริบทที่แตกต่างกันจะช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลที่มีคุณภาพและประสิทธิภาพสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. World Health O, United Nations Children's F, World B. Levels and trends in child malnutrition: UNICEF / WHO / The World Bank Group joint child malnutrition estimates: key findings of the 2021 edition. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Chukwu BF EO, Ukoha OM, Ikefuna AN, Emodi IJ. Nutritional Status of Children with Cancer at the University of Nigeria Teaching Hospital, Ituku/Ozalla, Enugu, Nigeria. J Cancer Prev Curr 2016.
3. Agnes M WP, Damayanti W. Impact of malnutrition on febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia during induction phase chemotherapy. PI [Internet] 2018; 58(6): 298-04.
4. Nunez-Enriquez JC, Gil-Hernandez AE, Jimenez-Hernandez E, et al. Overweight and obesity as predictors of early mortality in Mexican children with acute lymphoblastic leukemia: a multicenter cohort study. BMC Cancer 2019; 19(1): 708.
5. Khajavi L, Farhangi H, Movahhed S, Nejati Salehkhani F, Norouzy A. Nutritional Status of Pediatric Patients with Cancer in Iran: A Single Center Study. Iranian Journal of Blood and Cancer 2020; 12(1): 12-7.
6. Sasse P, Bergmann A, Afonso W, Ladas EJ, Ferman S. Malnutrition at diagnosis and throughout therapy in pediatric patients with solid tumors: A single-institution study in a developing country. Pediatr Blood Cancer 2021; 68(11): e29317.
7. Israels T, Chirambo C, Caron HN, Molyneux EM. Nutritioal status at admission of children with cancer in Malawi. Pediatr Blood Cancer 2008; 51(5): 626-8.
8. Apprey C, Annan RA, Arthur FKN, Boateng SK, Animah J. The assessment and prediction of malnutrition in children suffering from cancer in Ghana. European Journal of Experimental Biology 2014; 4.
9. Jeanine N BA, Oriokot F, et al Acute Malnutrition among Children at Time of Cancer Diagnosis at a Paediatric Oncology Centre in South West Uganda Authorea 2021.
10. In: Duggan C WJ, Koletzko B, Walker WA, ed. Nutrition inpediatrics : basic science, clinical applications. 5th ed. Shelton, Connecticut: People's Medixal Publishing House-USA; 2016.
11. Villanueva G, Blanco J, Rivas S, et al. Nutritional status at diagnosis of cancer in children and adolescents in Guatemala and its relationship to socioeconoic disadvantage: A retrospective cohort study. Pediatr Blood Cancer 2019; 66(6): e27647.
12. Browne EK, Zhou Y, Chemaitilly W, et al. Changes in body mass index, height, and weight in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2018; 124(21): 4248-59.
13. Orgel E, Sposto R, Malvar J, et al. Impact on survival and toxicity by duration of weight extremes during treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2014; 32(13): 1331-7.
14. Tripodi SI, Bergami E, Panigari A, et al. The role of nutrition in children with cancer. Tumori 2023; 109(1): 19-27.
15. Morales F, Montserrat-de la Paz S, Leon MJ, Rivero-Pino F. Effects of Malnutrition on the Immune System and Infection and the Role of Nutritional Strategies Regarding Improvements in Children's Health Status: A Literature Review. Nutrients 2023; 16(1).

16. Iijima M, Stall M, Wang L, et al. Changes in body mass index, weight, and height in children with acute myeloid leukemia and the associations with outcome. Blood Adv 2022; 6(9): 2824-34.
17. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2006; 91(11): 4401-7.
18. Murphy AJ, White M, Viani K, Mosby TT. Evaluation of the nutrition screening tool for childhood cancer (SCAN). Clin Nutr 2016; 35(1): 219-24.
19. World Health O. Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months-14 years). Geneva: World Health Organization; 2009.
20. Ruiz-Castell M, Samouda H, Bocquet V, Fagherazzi G, Stranges S, Huiart L. Estimated visceral adiposity is associated with risk of cardiometabolic conditions in a population based study. Sci Rep 2021; 11(1): 9121.
21. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics 2011; 128 Suppl 5(Suppl 5): S213-56.
22. Revuelta Iniesta R, Paciarotti I, Davidson I, McKenzie JM, Brougham MFH, Wilson DC. Nutritional status of children and adolescents with cancer in Scotland: A prospective cohort study. Clin Nutr ESPEN 2019; 32: 96-106.
23. Brinksma A, Roodbol PF, Sulkers E, et al. Changes in nutritional status in childhood cancer patients: a prospective cohort study. Clin Nutr 2015; 34(1): 66-73.
24. Karlage RE, Wilson CL, Zhang N, et al. Validity of anthropometric measurements for characterizing obesity among adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. Cancer 2015; 121(12): 2036-43.
25. Blijdorp K, van den Heuvel-Eibrink MM, Pieters R, et al. Obesity is underestimated using body mass index and waist-hip ratio in long-term adult survivors of childhood cancer. PLoS One 2012; 7(8): e43269.
26. Ritz A, Froeba-Pohl A, Kolorz J, et al. Total Psoas Muscle Area as a Marker for Sarcopenia Is Related to Outcome in Children With Neuroblastoma. Front Surg 2021; 8: 718184.
27. Pedretti L, Massa S, Leardini D, et al. Role of Nutrition in Pediatric Patients with Cancer. Nutrients 2023; 15(3).

Update in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis

ชาลินี มนต์เสรีนุสรณ์
กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) เป็นโรคในกลุ่มความผิดปกติของ histiocyte ซึ่งในอดีตกาล มีการแบ่งกลุ่มของโรคตามต้นกำเนิดของเซลล์ คือ เซลล์ dendritic/histiocytic, macrophage/monocytoid และ malignant histiocytosis1 โรค LCH เป็นหนึ่งในโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ dendritic/histiocytic ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การแบ่งกลุ่มความผิดปกติของ histiocyte (ข้อมูลอ้างอิงและดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1)

กลุ่ม	โรคที่พบ
I ความผิดปกติของ dendritic/histiocytic cells	• Langerhans cell histiocytosis (LCH) • Non-LCH o Erdheim-Chester Disease พบในผู้ใหญ่ o Juvenile xanthogranuloma (JXG) พบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่
II ความผิดปกติของ Macrophage/monocytoid cells	• Rosai-Dorfman Disease • Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) o Primary HLH เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม o Secondary HLH เช่น สาเหตุมาจากการติดเชื้อ หรือ infectious associated hemophagocytic syndrome (IAHS)
III ความผิดปกติของ malignant histiocytosis cells	• Malignant histiocytosis (histiocytic sarcoma) • Monocytic/myelomonocytic leukemias

แต่เมื่อปี ค.ศ. 2016 ได้มีการแบ่งกลุ่มความผิดปกติของ histiocyte ออกเป็น 5 กลุ่ม โรตามชนิดของเซลล์ที่ผิดปกติ และตำแหน่งของรอยโรค[2, 3] ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การแบ่งกลุ่มความผิดปกติของ histiocyte ตามเกณฑ์ ค.ศ. 2016 (ข้อมูลอ้างอิงและดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2 และ 3)

กลุ่ม	โรค	ช่วงอายุที่พบ (ปี)	อาการแสดงทางคลินิก
L LCH	Langerhans cell histiocytosis (LCH)	1-8	รอยโรคที่กระดูกเป็นหลัก ร่วมกับอาการร่วมในระบบอื่น ๆ เช่น ตับ ม้ามโต
	Erdheim-Chester disease	50-60	• Ostersclerosis พบมากที่กระดูกระยางค์ • มีอาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น posterior right atrial pseudotumor • มีรอยโรคในระบบประสาทส่วนกลาง • Retroperitoneal fibrosis
C Cutaneous	Juvenile xanthogranuloma (JXG)	0-3	อาการแสดงทางผิวหนัง
R RDD	Rosai-Dorfman disease (RDD)	15-25	ต่อมน้ำเหลืองที่คอโต แบ่งออกเป็นสาเหตุที่เกิดจากพันธุกรรม หรือ เกิดขึ้นเอง
M Malignant	Primary malignant histiocytosis (histiocytic sarcoma)	50-60	ไม่จำเพาะ ขึ้นกับตำแหน่งของรอยโรค
	Secondary malignant histiocytosis	พบได้ทุกอายุ ขึ้นกับโรคที่เป็นสาเหตุ	ไม่จำเพาะ มักพบร่วมกับมะเร็งเม็ดเลือดขาว เช่น monocytic/myelomonocytic leukemias
H HLH	Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	1-5	• ไข้เรื้อรัง ไขกระดูกบกพร่อง ตับม้ามโต ตัวเหลือง มีอาการทางระบบประสาทร่วมด้วย
	Secondary HLH	พบได้ทุกอายุ ขึ้นกับโรคที่เป็นสาเหตุ	• ไข้เรื้อรัง ไขกระดูกบกพร่อง ตับม้ามโต ตัวเหลือง แต่มักไม่มีอาการทางระบบประสาท

พยาธิสรีรวิทยา และเซลล์วิทยา

ในภาวะปกติ เซลล์ NK และ cytotoxic T cells สามารถกำจัดเซลล์เป้าหมาย คือ เซลล์ผิดปกติ หรือเซลล์ติดเชื้อไวรัสได้อย่างเหมาะสม โดยกระบวนการปลดปล่อย granules เช่น perforin และ granzymes (degranulation) โดยมียีนที่ควบคุมในตำแหน่งต่าง ๆ กัน โดยมีการกระตุ้น macrophages และ dendritic cells การกระตุ้น macrophages อย่างต่อเนื่องทำให้เกิดการหลั่งไซโตไคน์ เช่น IFN-γ, TNF-α, IL-6, และ IL-18 ในภาวะปกติจะมีการควบคุมให้การหลั่งไซโตไคน์อยู่ในระดับที่สมดุล ไม่ทำให้เกิดการอักเสบที่รุนแรง ซึ่งผลลัพธ์คือมีการตาย (apoptosis) ของเซลล์เป้าหมาย (cytotoxicity) อย่างเหมาะสม อีกทั้ง macrophages ในภาวะปกติจะทำหน้าที่กำจัดเศษเซลล์และช่วยในกระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ โดยไม่มีการทำลายเซลล์เม็ดเลือดที่ปกติ การกระตุ้น macrophages จะหยุดลงเมื่อการติดเชื้อหรือการอักเสบหายไป

ในภาวะ HLH การทำงานของเซลล์ NK และ cytotoxic T cells เหล่านี้บกพร่อง (cytotoxic dysfunction) โดยมีสาเหตุมาจากยีนที่ควบคุมภาวะ degranulation ผิดปกติ ทำให้เกิดการกระตุ้น macrophages และ dendritic cells อย่างต่อเนื่องมากผิดปกติ เกิดการหลั่งไซโตไคน์อักเสบในปริมาณสูง ทำให้เกิดการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic inflammation) และทำลายเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ เกิดภาวะ hemophagocytosis ในไขกระดูก ม้าม และตับ macrophages จะกลืนกินเซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดในปริมาณมาก ซึ่งทำให้เกิดภาวะซีด (anemia) เม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) และเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) โดยผลลัพธ์คือไม่สามารถกำจัดเซลล์ที่ผิดปกติ หรือติดเชื้อไวรัสได้ และไม่สามารถหยุดยั้งการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้เกิดมีการอักเสบที่รุนแรง (hyperinflammation)

การวินิจฉัย

ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยที่ได้รับการพัฒนาโดย Henter JI และคณะโดย HLH-94[4] เป็นเกณฑ์มาตรฐานแรกที่พัฒนาขึ้นสำหรับการวินิจฉัย HLH โดยประกอบด้วย 5 เกณฑ์หลักที่ต้องพบในผู้ป่วย เป็นเกณฑ์ที่เน้นอาการและผลการตรวจพื้นฐาน โดยไม่มีการรวมข้อมูลระดับโมเลกุลหรือพันธุกรรม ได้แก่

อาการทางคลินิก

- ไข้สูง (>38.5°C)
- ม้ามโต (splenomegaly)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- 2/3 ข้อดังต่อไปนี้ได้แก่ ซีด (Hb < 9 gm/dl) เกล็ดเลือดต่ำ (<100,000/cumm^3) หรือ neutropenia (<1,000/cumm^3)

- Hypofibrinogenemia หรือ Hypertriglyceridemia โดยมี ระดับ fibrinogen ต่ำ (<1.5 g/L) หรือระดับ triglycerides สูง (>265 mg/dL)

การตรวจชิ้นเนื้อ พบไขกระดูก, ม้าม หรือ ต่อมน้ำเหลืองแสดงภาวะ hemophagocytosis

HLH-20045 ได้รับการปรับปรุงเพิ่มเติมเพื่อให้ครอบคลุมความหลากหลายของอาการ HLH และเพื่อช่วยในการวินิจฉัยที่แม่นยำขึ้น โดยมีการเพิ่ม 3 เกณฑ์สำคัญ ได้แก่ hyperferritinemia ≥500 µg/L, การทำงานของ NK-cell ต่ำหรือไม่มี, ระดับ sCD25 (soluble IL-2 receptor) เพิ่มสูงขึ้น ≥2,400 U/mL โดยเกณฑ์การวินิจฉัยคือต้องพบ 5 ข้อใน 8 ข้อ และเพิ่มข้อมูลพันธุกรรม (molecular diagnosis) เช่น *PRF1, UNC13D*

ปัจจุบันมีการใช้ HScore (ตารางที่ 3) เป็นเครื่องมือประเมินความน่าจะเป็นของการเกิด HLH ชนิดทุติยภูมิ (secondary HLH) พัฒนาโดย Fardet และคณะ ในปี 2014[6] เครื่องมือนี้ช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย HLH ร่วมกับเกณฑ์วินิจฉัย HLH-2004 หรือ Revised HLH-2004 โดยใช้คะแนนที่ได้จากเกณฑ์ทางคลินิกและห้องปฏิบัติการ HScore มีประโยชน์ในการแยกโรค secondary HLH ออกจากกลุ่มอาการคล้ายคลึงกัน เช่น การติดเชื้อที่รุนแรง (sepsis) หรือโรค autoimmune อื่น ๆ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการซับซ้อน การแปลผล HScore <90 คะแนน: ความน่าจะเป็นโรค HLH น้อยกว่า ร้อยละ 1 และหาก ≥250 คะแนน ความน่าจะเป็นโรค HLH จะมากกว่าร้อยละ 99

มีการปรับปรุงเกณฑ์ HLH-2004 สำหรับการวินิจฉัย familial HLH พบว่า เกณฑ์การวินิจฉัยแม้จะไม่รวมการตรวจการทำงานของ NK-cell พบว่ายังคงมีความแม่นยำสูงถึงร้อยละ 99.0 (sensitivity ร้อยละ 96.2, specificity ร้อยละ 99.5) แต่อย่างไรก็ตามมีความจำเป็นต้องตัดโรคอื่นที่คล้ายคลึงออกไป ได้แก่ โรคมะเร็งที่ซ่อนอยู่ และการติดเชื้อที่รุนแรง โดยเฉพาะเมื่อใช้ควบคู่กับการตรวจทางพันธุกรรมและ cytotoxicity assays เพื่อให้เกิดความแม่นยำในการวินิจฉัยที่มากขึ้น[7]

สาเหตุ

HLH เกิดจากสาเหตุ 2 ชนิด ได้แก่ primary HLH เป็นภาวะที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ซึ่งมักเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ในยีนที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกัน เช่น *PRF1, UNC13D, STX11* และ *RAB27A* และ secondary HLH เกิดจากปัจจัยภายนอกที่กระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองผิดปกติ เช่น การติดเชื้อ Epstein-Barr Virus (EBV), โรคมะเร็ง หรือโรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง โดยอาการมักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังหรืออยู่ภายใต้การรักษาที่กดภูมิคุ้มกัน การวินิจฉัย secondary HLH สามารถทำได้ยากเพราะมีอาการคล้ายคลึงกับโรคอื่น ๆ เช่น ภาวะติดเชื้อรุนแรง สรุปลักษณะที่แตกต่างกันของ primary และ secondary HLH ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 3 HScore สำหรับการวินิจฉัย secondary HLH (ข้อมูลอ้างอิงและดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6)

องค์ประกอบ	ระดับ	คะแนน
โรคพื้นฐาน (Underlying Immunosuppression)	ไม่มีโรคกดภูมิคุ้มกัน	0
	มีโรค เช่น มะเร็ง การปลูกถ่ายอวัยวะ หรือโรค autoimmune	18
ไข้ (Fever)	ไม่มีไข้	0
	ไข้ ≥38.4°C	49
ม้ามโต (Splenomegaly)	ไม่มี	0
	คลำพบม้ามโต	23
จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว (Cytopenia)	ไม่มี	0
	มี cytopenia 1-2 ชนิด	24
	มี cytopenia ≥3 ชนิด	34
ระดับไตรกลีเซอไรด์ (Triglycerides)	<150 mg/dL	0
	150-300 mg/dL	44
	>300 mg/dL	64
ระดับเฟอริติน (Ferritin)	<2,000 μg/L	0
	2,000-6,000 μg/L	35
	>6,000 μg/L	50
ระดับ AST (Aspartate Transaminase)	<30 U/L	0
	30-50 U/L	19
	>50 U/L	32
ระดับไฟบริโนเจน (Fibrinogen)	>250 mg/dL	0
	≤250 mg/dL	30
Hemophagocytosis ในไขกระดูก	ไม่พบ	0
	พบ	35

ตารางที่ 4 ความแตกต่างของ Primary vs. secondary HLH

ลักษณะ	Primary HLH	Secondary HLH
สาเหตุ	การกลายพันธุ์ของยีน (Sporadic/Autosomal recessive)	- การติดเชื้อ - มะเร็ง - โรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง (autoimmune disorder)
อายุที่เริ่มแสดงอาการ	ช่วงวัยทารก	ช่วงวัยเด็ก
อาการทางคลินิก	ไข้ ม้ามโต ตับโต น้ำหนักตัวไม่ขึ้น หงุดหงิด ตัวเหลือง	
อาการ/อาการแสดงของระบบประสาท	พบได้บ่อย	พบได้น้อย
การรักษา	- สเตียรอยด์, cyclosporin, Etoposide - การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต	- สเตียรอยด์, cyclosporin, Etoposide - รักษาสาเหตุที่กระตุ้น HLH
การพยากรณ์โรค	- รุนแรงและอาจเสียชีวิตหากไม่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต - อัตรารอดชีวิต ประมาณร้อยละ 50 หลังการปลูกถ่าย	- อัตราการตายประมาณ ร้อยละ 20 - ผลการรักษาขึ้นอยู่กับสาเหตุที่กระตุ้น HLH

Primary HLH

ร้อยละ 70 ของผู้ป่วย จะเริ่มมีอาการในช่วงอายุน้อยกว่า 1 ปี มีการถ่ายทอด autosomal recessive และจะเสียชีวิตอย่างรวดเร็วหากไม่ได้รับการรักษา (อายุขัยเฉลี่ยประมาณ 2 เดือน) อย่างไรก็ตาม เราควรคิดถึงภาวะ primary HLH เมื่อผู้ป่วยมีภาวะเนื้อสมองอักเสบ (encephalitis) ที่ไม่ทราบสาเหตุ ภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) หรือผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บป่วยอย่างรุนแรง โดยสรุปพบยีนที่เป็นสาเหตุและระบาดวิทยา ดังตารางที่ 5[8, 9]

ตารางที่ 5 ตารางสรุปสาเหตุของ primary HLH (ข้อมูลอ้างอิงและดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8 และ 9)

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	ยีน	อาการ/อาการแสดง	การถ่ายทอด	เปอร์เซ็นต์ที่พบในผู้ป่วย HLH
Cytotoxic granule content	PRF1 (Perforin)	มีความผิดปกติในการทำลายเซลล์เป้าหมาย โดยเฉพาะเซลล์ติดเชื้อ	Autosomal recessive	20-30%
Cytotoxic exocytosis pathway	UNC13D	การผลิต granules ไม่เพียงพอในการฆ่าเซลล์เป้าหมาย	Autosomal recessive	10-15%
	STX11 (Syntaxin 11)	การทำงานของเซลล์ T และ NK-cell ไม่สมบูรณ์	Autosomal recessive	10-15%
	STXBP2	การทำงานของเซลล์ T และ NK-cell ผิดปกติ	Autosomal recessive	5-10%
	RAB27A	การทำลายเซลล์ที่ผิดปกติไม่สมบูรณ์	Autosomal recessive	5-10%
Inflammasome regulation, excess apoptosis, NOD signaling	BIRC4 (cIAP2)	การทำลายเซลล์ T และ NK-cell ผิดปกติ	Autosomal dominant	1-3%
Nuclear regulation	LMNA (Lamin A/C)	พบในผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกัน	Autosomal dominant	<1%

Secondary HLH

สาเหตุของ Secondary HLH และ จากการศึกษาของ Ramos-Casals และคณะ[10] พบจากการติดเชื้อ มะเร็ง โรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง โรคอักเสบเรื้อรัง การปลูกถ่ายอวัยวะ และผลจากยาบางชนิด เปอร์เซ็นต์ที่พบอาจแตกต่างกันไปตามกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาและลักษณะของโรคที่เกี่ยวข้อง ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 สาเหตุของ Secondary HLH (ข้อมูลอ้างอิงและดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

หมายเลข	สาเหตุ	กลุ่มอาการที่เกี่ยวข้อง	เปอร์เซ็นต์ที่พบ
1	การติดเชื้อ	- Epstein-Barr Virus (EBV) - Cytomegalovirus (CMV) - Influenza - Herpes simplex virus (HSV)	30-40%
2	มะเร็ง	- Lymphoma - Leukemia - Other hematologic malignancies	20-30%
3	โรคภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง (autoimmune Diseases)	- Systemic lupus erythematosus (SLE) - Rheumatoid arthritis - Adult-onset Still's disease (AOSD)	10-20%
4	โรคอักเสบเรื้อรัง (Chronic Inflammatory Diseases)	- Systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) - Crohn's disease	10-20%
5	การปลูกถ่ายอวัยวะ	การปลูกถ่ายไต การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต	5-10%
6	ยาบางชนิด	- Chemotherapy agents - Immunosuppressive drugs	1-5%

อาการและอาการแสดง

อาการหลักที่พบในผู้ป่วย HLH ได้แก่ ไข้สูงนาน ตับม้ามโต น้ำหนักตัวไม่ขึ้น หงุดหงิด ต่อมน้ำเหลืองโต ผื่น และตัวเหลือง นอกจากนี้ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการเกี่ยวกับระบบประสาท เช่น ซึม ชัก หรือสับสน การติดเชื้อที่เกิดจากภูมิคุ้มกันบกพร่องสามารถพบได้ในผู้ป่วย HLH อันเป็นผลมาจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ อาการทางคลินิกยังอาจรวมถึงซีด เกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ และภาวะการทำงานของตับผิดปกติ การวินิจฉัย HLH จำเป็นต้องใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การทำงานของตับ ระดับ triglyceride fibrinogen[11] การวัดระดับ ferritin และ sCD25 การตรวจการทำงานของ NK-cells และการหาการ hemophagocytosis ในไขกระดูกหรือเนื้อเยื่อเพื่อยืนยันการวินิจฉัยและเริ่มการรักษาทันท่วงที ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

การรักษา

หลักการ คือ ลดการอักเสบ ทำลาย T cell ที่ทำงานบกพร่อง รักษาสาเหตุ และรักษาประคับประคองโดยเติมส่วนประกอบของเลือด โดยใช้แผนการรักษา HLH-94 และพัฒนาต่อมาเป็น HLH-2004 เป็นหลัก ยาหลักประกอบด้วย etoposide สเตียรอยด์ cyclosporin และ intravenous immunoglobulin (IVIG) และรักษาที่สาเหตุหากเป็น secondary HLH โดยยาแต่ละชนิดเพื่อประโยชน์แตกต่างกัน ดังนี้

- Etoposide ใช้ในการลด T เซลล์ที่ถูกกระตุ้น และลดการหลั่ง cytokine ที่เป็นสาเหตุของการอักเสบ
- สเตียรอยด์ (dexamethasone) ใช้ในการลดการอักเสบ และสามารถผ่าน blood brain barrier ได้ดี
- Cyclosporine A ช่วยยับยั้งการกระตุ้นของ T-cells และช่วยลดการผลิต IFN-γ ซึ่งเป็น cytokine ที่ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองผิดปกติ
- IVIG ใช้ในกรณี secondary HLH ที่เกิดจากการติดเชื้อหรือภูมิคุ้มกันทำลายตัวเอง เช่น EBV-associated HLH

HLH-2004 ปรับการให้ cyclosporin จากสัปดาห์ที่ 2 มาเป็นตั้งแต่เริ่มการรักษา[5] เพื่อหวังผลมากขึ้นในการป้องกันการหลั่ง IFN-γ ซึ่งเป็น cytokine ที่มีบทบาทในการกระตุ้นการทำงานของภูมิคุ้มกันอย่างรุนแรง

ผลการรักษา

การศึกษาผลการรักษาของ primary HLH ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในระหว่างปี 2016-2021 โดย Bohm S และคณะ[12] พบว่า การรักษาเบื้องต้นด้วย etoposide ตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ได้ผลการรอดชีวิต 3 ปีเฉลี่ยที่ ร้อยละ 82 โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย etoposide เป็นลำดับแรก มีอัตราการรอดชีวิต 3 ปี ที่ร้อยละ 77 การรักษาด้วย etoposide เป็นตัวเลือกแรกในร้อยละ 86 ของผู้ป่วยที่มีอาการ และในผู้ป่วยที่ไม่ได้ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้นก็ได้รับการรักษาด้วยยาเสริมอื่น ๆ เช่น antithymocyte globulin, alemtuzumab, emapalumab, ruxolitinib

การศึกษานี้ยังพบว่า อัตราการรอดชีวิต pre- และ post-HSCT ของผู้ป่วยที่ได้รับ etoposide เป็นการรักษาลำดับแรกดีขึ้นเมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้า โดยการใช้ reduced-toxicity conditioning และการลดเวลาในการปลูกถ่ายจาก 148 วันเหลือ 88 วัน ถือเป็นปัจจัยที่ทำให้การรอดชีวิตดีขึ้น อย่างไรก็ตาม การใช้ haploidentical donor มีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่า (ร้อยละ 44) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายจากผู้บริจาคที่เหมาะสม (ร้อยละ 94) อย่างมีนัยสำคัญ *(P< .001)* แต่สำคัญที่สุดคือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตโดยเร็วในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดงสามารถให้ผลรอดชีวิตถึงร้อยละ 100 ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการตรวจคัดกรองในทารกแรกเกิดเพื่อการรักษาแต่เนิ่น ๆ

EBV-associated HLH เป็นโรคที่มีอัตราการตายสูงหากไม่ได้รับการรักษา การรักษาแนะนำให้ใช้ยาหลักประกอบด้วย etoposide และสเตียรอยด์ แต่อย่างไรก็ตามหากอาการไม่รุนแรง หรือความเสี่ยงต่ำ สามารถใช้สเตียรอยด์เพียงอย่างเดียวได้ หากมีความเสี่ยงปานกลาง คือมีไข้มากกว่าหรือเท่ากับ 37.5 องศาเซลเซียสใน 48 ชม. แนะนำให้ etoposide และ cyclosporin A ร่วมด้วย และหากเป็นผู้ป่วยความเสี่ยงสูงที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ปี และ/หรือมี EBV viral load มากกว่า 1,000 copies/mL แนะนำให้ rituximab ร่วมด้วย

Rituximab สามารถช่วยลดระดับ DNA ของ EBV ในเลือดและควบคุมอาการอักเสบในผู้ป่วย EBV-associated HLH ได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังช่วยลดความต้องการการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอื่น เช่น etoposide ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในอนาคตได้ rituximab ยังมีประโยชน์ในการลดจำนวนเชื้อ EBV ในร่างกาย โดยเน้นการกำจัด B cell ที่ติดเชื้อซึ่งเป็นตัวกระตุ้นหลักของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ[13]

การศึกษาของ Rungrojjananon และคณะ[11] ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น HLH ในประเทศไทย ระหว่างปี 2005-2019 พบว่า infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS) เป็นสาเหตุที่พบมากที่สุดถึงร้อยละ 75 โดยมี EBV เป็นเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยที่สุด ปัจจัยที่สำคัญในการพยากรณ์ผลการรอดชีวิต ได้แก่ thrombocytopenia (เกล็ดเลือด <50,000 cells/mm^3), Hyperbilirubinemia, และการตอบสนองต่อการรักษาที่สัปดาห์ที่ 2 และ 8 อัตราการรอดชีวิตโดยรวม 2 ปีอยู่ที่ร้อยละ 71.3 ซึ่งผลการรักษาใกล้เคียงกับประเทศที่พัฒนาแล้ว โดยไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญในอัตราการรอดชีวิตระหว่างประเภทของ HLH

โรคลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำ

จากการศึกษาของ Kusontammarat และคณะ[14] พบว่าร้อยละ 34.9 ของผู้ป่วยเด็กไทยพัฒนาไปสู่ภาวะ HLH ที่ลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำ และในกรณี primary HLH ผู้ป่วยทั้งหมดเข้าสู่ภาวะ HLH ที่ลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำโดยปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาภาวะ HLH ที่ลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ อายุที่น้อยกว่า 3 ปี คะแนน Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score (pSOFA) ≥ 8 และ ค่า bilirubin สูง โดย pSOFA เป็นเกณฑ์ที่ใช้ประเมินการทำงานของอวัยวะในเด็ก โดยดัดแปลงมาจาก SOFA score ซึ่งเดิมใช้ในผู้ใหญ่ เพื่อใช้ในการประเมินภาวะ organ dysfunction หรือ multiple organ failure ในผู้ป่วยเด็ก โดยเฉพาะในสถานการณ์ฉุกเฉิน เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด หรือโรคที่ส่งผลต่อหลายระบบในร่างกาย เช่น HLH

บทสรุป

HLH เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมหรือภาวะที่เกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ พันธุกรรม ร่วมกับสิ่งกระตุ้น เช่น การติดเชื้อ โดยโรคนี้มีอัตราการเสียชีวิตสูง สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของ HLH คือ IAHS ซึ่งในกลุ่มนี้ EBV-associated HLH เป็นสาเหตุที่พบมากที่สุด การเริ่มต้นการรักษา immunochemotherapy อย่างรวดเร็วเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อเพิ่มโอกาสรอดชีวิตในผู้ป่วย HLH อย่างไรก็ตามโรค HLH ที่ลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำ ยังคงเป็นความท้าทายสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

เอกสารอ้างอิง

1. ชาลินี มนต์เสรีนุสรณ์. Langerhans cell histiocytosis. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2562;29(2) :153-8.
2. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2020;135(16):1319-31.
3. เจษฎา บัวบุญนำ. Histiocytic disorders. ใน: เจษฎา บัวบุญนำ, บรรณาธิการ. มะเร็งวิทยาในเด็ก. กรุงเทพฯ: พริ้นท์เอเบิ้ล; 2564. หน้า 113-34.
4. Henter JI, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol. 1997;28(5):342-7.
5. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2): 124-31.
6. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol. 2014;66(9):2613-20.
7. Henter JI, Sieni E, Eriksson J, Bergsten E, Hed Myrberg I, Canna SW, et al. Diagnostic guidelines for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis revisited. Blood. 2024;144(22):2308-18.
8. La Rosee P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 2019;133(23):2465-77.
9. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2011;118(15):4041-52.
10. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 2014;383(9927):1503-16.
11. Rungrojjananon N, Pakakasama S, Winaichatsak A, Siriwanawong R, Rujkijyanont P, Traivaree C, et al. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis in a tropical country: Results of a multicenter study in Thailand. Asia Pac J Clin Oncol. 2023;19(2):e128-e37.
12. Bohm S, Wustrau K, Pachlopnik Schmid J, Prader S, Ahlmann M, Yacobovich J, et al. Survival in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis, 2016 to 2021: etoposide is better than its reputation. Blood. 2024; 143(10):872-81.
13. Chellapandian D, Das R, Zelley K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. Br J Haematol. 2013;162(3):376-82.
14. Kusontammarat P, Choed-Amphai C, Sathitsamitphong L, Sontichai W, Natesirinilkul R, Charoenkwan P. Predicting relapsed/refractory disease in childhood hemophagocytic lymphohistiocytosis based on clinical features at diagnosis: A 13-year single-institute retrospective study in Thailand. Ann Hematol. 2024;103(10):3963-71.

Comprehensive care of AML patients: Role of nursing

พว.ธิดารัตน์ พิเชษฐวณิชย์โชค
หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

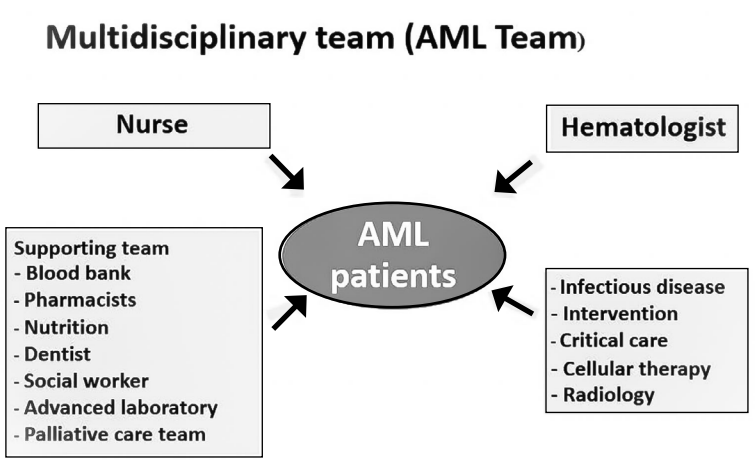
ความสำคัญและความเป็นมา

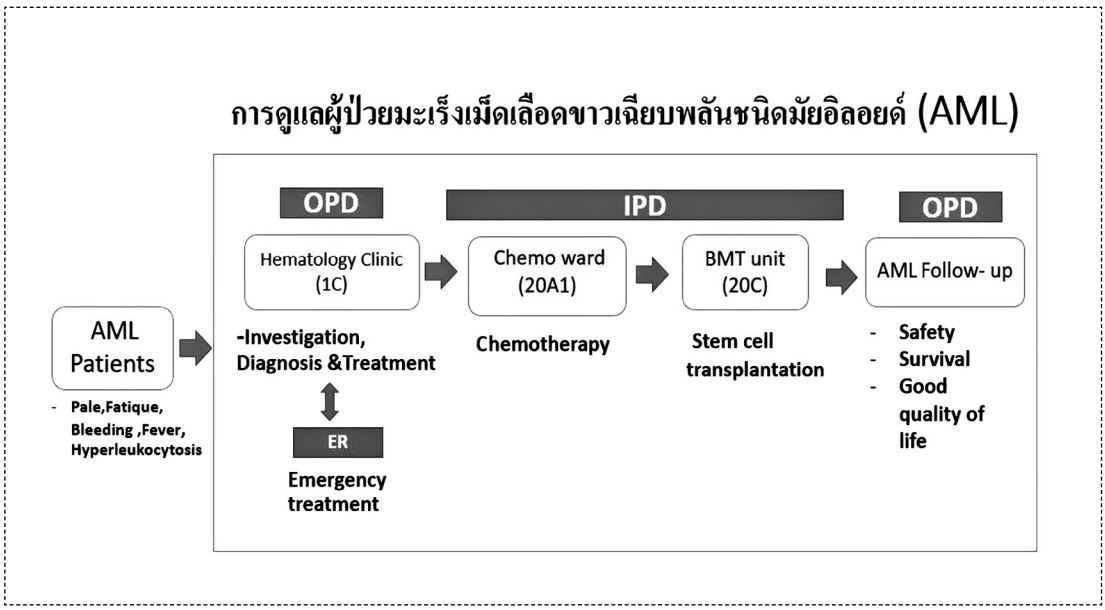
การดูแลรักษาผู้ป่วย AML ต้องอาศัยความร่วมมือของทีมสหสาขาวิชาชีพ เพื่อให้เกิดผลลัพธ์ที่ดีในการดูแลรักษาผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วย แพทย์จากหน่วยโลหิตวิทยา พยาบาลจากฝ่ายการพยาบาล เภสัชกร ทีมบุคลากรด้านการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และห้องตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา ฝ่ายธนาคารเลือด หน่วยงาน Intervention ฝ่ายสวัสดิการสังคม และ ศูนย์ชีวาภิบาล

บทบาทของพยาบาลในการดูแลผู้ป่วย AML

มีการแบ่งทีมการพยาบาลที่ดูแล ดังนี้

1. ทีมดูแลประเภทผู้ป่วยนอก ดูแลผู้ป่วยรายใหม่ และผู้ป่วยที่ส่งต่อมาเพื่อการวินิจฉัยโรค และ การติดตาม ดูแลนัดหมายอย่างต่อเนื่อง
2. ทีมดูแลประเภทผู้ป่วยใน ดูแลผู้ป่วยที่ภายหลังการวินิจฉัยแล้วแพทย์ให้การรักษาแบบเร่งรัด Induction ให้โรคสงบลง Remission โดยการให้เคมีบำบัด
3. ทีมดูแลประเภทผู้ป่วยเพื่อรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด
4. ทีมหน่วยอุบัติเหตุฉุกเฉินดูแลเมื่อเกิดภาวะฉุกเฉินทางโลหิตวิทยา





กระบวนการดูแลรักษาพยาบาล

การดูแลมีเป้าหมายเพื่อให้ผู้ป่วยปลอดภัย ไม่กลับเป็นซ้ำ และมีคุณภาพชีวิตที่ดี กระบวนการดูแลในบทบาทของพยาบาล เริ่มตั้งแต่การคัดกรอง ส่งตรวจวินิจฉัยและรับรักษา การส่งต่อ การให้ยาเคมีบำบัด การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด เตรียมจำหน่าย ส่งเสริมคุณภาพชีวิต และส่งเสริม Selfcare ซึ่งมีหลากหลายช่องทางสำหรับการค้นหาข้อมูลข่าวสารเกี่ยวกับความรู้ในการดูแลตนเอง มีสื่อการสอนในรูปแบบต่างๆ เพื่อให้สามารถเลือกใช้สื่อการสอนที่เหมาะสมกับผู้ป่วยและผู้ดูแล สื่อดังกล่าว เช่น แผ่นพับ วิดีทัศน์ Motion graphic QR code ให้ความรู้เรื่องยาและการปฏิบัติตน มีการสอนสุขศึกษาทั้งรายบุคคลและรายกลุ่ม การให้ความรู้ทางโลหิตวิทยากับประชาชน เป็นต้น

สำหรับผู้ป่วย AML ที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด มีการให้บริการรักษาพยาบาลระบบTotal care มีการนำ Clinical nursing practice guideline (CNPG) มาใช้ในการดูแลผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการบริการที่มีคุณภาพ มีความปลอดภัย ลดภาวะแทรกซ้อนที่สามารถป้องกันได้ สามารถดูแลตนเองได้เมื่อกลับบ้าน ผู้ป่วยสามารถโทรศัพท์สอบถามข้อมูลและปรึกษาปัญหากับทางหอผู้ป่วยในมะเร็งโลหิตได้ตลอด 24 ชั่วโมง

การวางแผนจำหน่ายผู้ป่วย เป็นการวางแผนจำหน่าย (Discharge Plan) โดยใช้ หลัก D METHOD

D Diagnosis ให้ความรู้เรื่องโรคที่เป็นอยู่ถึงสาเหตุ อาการ การปฏิบัติตัวที่ถูกต้อง

M Medicine แนะนำการใช้ยาที่ตนเองได้รับอย่างละเอียด สรรพคุณของยา ขนาด วิธีใช้ ข้อควรระวังในการใช้ยา ตลอดจนการสังเกตภาวะแทรกซ้อนรวมทั้งข้อห้ามการใช้ยาด้วย

E Environment การจัดการสิ่งแวดล้อมที่บ้านให้เหมาะสมกับภาวะสุขภาพการให้ข้อมูลเกี่ยวกับการจัดการปัญหาด้านเศรษฐกิจ บางรายอาจจะต้องฝึกฝนอาชีพใหม่

T Treatment ทักษะที่เป็นตามแผนการรักษาเช่น การทำแผล การจัดการอาการข้างเคียงของยาเคมีบำบัดรวมถึงการเฝ้าสังเกตอาการตนเองและแจ้งให้พยาบาลทราบ

H Health การส่งเสริม ฟื้นฟูสภาพทางด้านร่างกายและจิตใจ รวมถึงการป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ

Outpatient การมาตรวจตามนัด การส่งเสริมสุขภาพ การติดต่อขอความช่วยเหลือจากสถานพยาบาลใกล้บ้าน ในกรณีเกิดภาวะฉุกเฉิน ตลอดจนการส่งต่อผู้ป่วยให้ได้รับการดูแลต่อเนื่อง

D Diet การเลือกรับประทานอาหารเหมาะสมกับโรค หลีกเลี่ยงหรืองดอาหารที่เป็นอันตรายต่อสุขภาพ

การติดตามดูแลภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ Febrile Neutropenia เป็นผลข้างเคียงที่สำคัญในผู้ป่วยทุกรายที่รับยาเคมีเป็นบำบัด โดยเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยาจะอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) ทั้งหมดเนื่องจากยามักทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำนานกว่า 7 วัน ในระหว่างที่เม็ดเลือดขาวต่ำมีโอกาสติดเชื้อได้ง่ายและรุนแรงกว่าภาวะภูมิคุ้มกันปกติ โดยมีโอกาสเสียชีวิตสูงถึง 15% ทุกครั้งที่มีไข้ติดเชื้อ หรืออาจส่งผลเสียอื่นๆ เช่น สุขภาพทรุดลงจนไม่สามารถรักษาต่อได้แม้ตัวโรคจะตอบสนองต่อการรักษาดี การดูแลจึงจำเป็นต้องอาศัยการช่วยเหลือจากทีมสุขภาพ และการดูแลตนเองของผู้ป่วยอย่างมากเพื่อป้องกันและเฝ้าระวังภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำที่อาจเกิดขึ้น การติดตาม เฝ้าระวัง และส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีศักยภาพในการดูแลตนเองจึงเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมีผลลัพธ์การรักษาที่ดี ทีมมีการพัฒนารูปแบบการดูแลผู้ป่วยมะเร็งโลหิตชนิด Acute myeloid leukemia (AML) ที่ได้รับยาเคมีบำบัดและมีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มีระบบ FN Fast track สำหรับจัดการดูแล และ มีการนำ Telenursing มาใช้ติดตามการดูแลตนเอง (Self-care) การจัดการอาการข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด (Self- symptoms management) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วย AML ที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้รับยาปฏิชีวนะได้ทันเวลาและส่งเสริมศักยภาพของผู้ป่วยมะเร็งโลหิตชนิด AML ที่ได้รับยาเคมีบำบัดให้มีพฤติกรรมในการดูแลตนเองถูกต้อง โดยการเฝ้าระวังและติดตามต่อเนื่อง (Monitoring and continuing)

สำหรับผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด มีระบบการให้ข้อมูลในการปฏิบัติตนตั้งแต่แรกรับและต่อเนื่องโดยการสอนแบบ One to One จากพยาบาลเจ้าของไข้ โดยมีคู่มือการดูแลตนเองเมื่อได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดและ clip VDO ในการดูแลตนเอง และเมื่อกลับบ้าน จะมีสมุดบันทึกสำหรับผู้ป่วยทุกรายในการสื่อสารข้อมูลผู้ป่วยกับทีมสหสาขา รวมถึงผู้ป่วยสามารถโทรศัพท์สอบถามข้อมูลและปรึกษาปัญหากับทางหอผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้ 24 ชั่วโมง มีระบบ Home call ติดตามผู้ป่วย

ทีมยังให้การดูแลแบบ Humanized care โดยการให้ความช่วยเหลือให้คำปรึกษาในทุกช่วงของการดูแลรักษา มีการทำกิจกรรมกลุ่ม เช่น กลุ่มเพื่อนช่วยเพื่อน เพื่อเสริมสร้างกำลังใจให้ผู้ป่วยและผู้ดูแล นอกจากนี้หากพบปัญหาทางเศรษฐานะและปัญหาทางสังคม เช่น ปัญหาด้านผู้ดูแล ปัญหาด้านการเดินทาง ปัญหาที่อยู่อาศัย ฯลฯ รวมทั้งปัญหาด้านสภาพจิตใจ จะมีนักสงคมสงเคราะห์และกองทุนคอยช่วยเหลือสนับสนุน มีการจัดกิจกรรมกลุ่มเสริมทักษะให้ผู้ป่วยและผู้ดูแลเพื่อเสริมพลัง เสริมสร้างกำลังใจ เพิ่มศักยภาพผู้ป่วยและครอบครัว การแบ่งปันประสบการณ์ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไขกระดูกให้กับผู้ป่วยที่เตรียมพร้อมเพื่อปลูกถ่ายไขกระดูก

สำหรับผู้ป่วยที่ดูแลแบบประคับประคองและระยะสุดท้าย พยาบาลที่ได้รับการอบรมด้านการดูแลแบบประคับประคองจะเป็นผู้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวของผู้ป่วยและญาติ ประสานการดูแลผู้ป่วยกับทีมสหสาขา การติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง เปิดโอกาสให้ผู้ป่วยสามารถติดต่อเมื่อมีปัญหาได้ตลอดเวลา รวมทั้งมีการรับเสียงสะท้อนจากผู้รับบริการหลังเข้ารับบริการ เพื่อนำมาปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง

การติดตามและประเมินผล

ทีมมีการประเมินอัตราการรอดชีพและคุณภาพชีวิต ในผู้ป่วย AML และผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด เพื่อนำผลมาประกอบการวางแผนการดูแลอย่างต่อเนื่อง ครอบคลุม กรณีพบปัญหา ทีมจะทำการปรึกษาร่วมกันเพื่อหาทางแก้ไข ทีมงานให้การดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวม มีการจัดกิจกรรมและโครงการต่างๆเพื่อให้การดูแลครอบคลุมและต่อเนื่อง การวางระบบในการดูแลผู้ป่วยตามระยะของโรคโดยมีทีมสหสาขาวิชาชีพร่วมกันดูแลในแต่ละระยะ เช่น การทำ Family conference เป็นระยะ เพื่อประเมินปัญหาของผู้ป่วย มีการบูรณาการกิจกรรมสร้างเสริมสุขภาพด้วยการจัดคลินิกส่งเสริมสุขภาพผู้ป่วย มีกลุ่มเพื่อนช่วยเพื่อน กรณีผู้ป่วยรักษาแบบประคับประคองมีแผนการดูแลตาม Flow หากต้องส่งต่อไปสถานพยาบาลอื่น มีการส่งต่อข้อมูลเพื่อการดูแลที่ต่อเนื่องและครอบคลุม

The shifting paradigm of treament of mantle cell lymphoma: From chemotherapy to targeted therapies

Lalita Norasetthada
Department of Medicine, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Chiang Mai University

Mantle cell lymphoma (MCL), a rare and aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma, has historically presented significant therapeutic challenges due to its heterogeneous biology and frequent resistance to conventional chemotherapy. However, the past decade has witnessed a paradigm shift with the advent of targeted therapies, particularly Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors.

For decades, MCL treatment relied on intensive chemotherapy regimens, such as R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) or hyper-CVAD, followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in younger, fit patients. Older or less fit patients received less aggressive regimens like bendamustine-rituximab. While these strategies induced remissions, most patients relapsed, highlighting chemotherapy's limitations.

MCL's genetic heterogeneity, including TP53 mutations and blastoid variants, drives chemotherapy resistance, particularly in high-risk subgroups. Moreover, intensive regimens caused significant side effects, limiting their use in older adults, who constitute the majority of MCL patients.

BTK inhibitors (BTKIs) emerged as a breakthrough by targeting B-cell receptor signaling, a critical pathway in MCL pathogenesis. Key agents include:

First-Generation BTKIs: Ibrutinib, from the phase II PCYC-1104 trial, demonstrated a 67% overall response rate (ORR) in relapsed/refractory (R/R) MCL, leading to US FDA approval in 2013. However, off-target effects, especially atrial fibrillation and bleeding, were noted due to inhibition of kinases like ITK and EGFR.

Next-Generation BTKIs: These offer improved selectivity. Acalabrutinib, with greater BTK specificity, showed an 81% ORR and reduced cardiovascular toxicity in the ACE-LY-004 trial, while zanubrutinib, approved based on an 84% ORR in phase II studies, offers comparable efficacy with fewer off-target effects.

Use of BTK Inhibitors in Frontline Therapy: Recent trials integrating BTKIs into first-line regimens are challenging chemotherapy's dominance:

- TRIANGLE Study (NCT02858258): Adding ibrutinib to R-CHOP/R-DHAP induction, ASCT, and 2-year maintenance improved 3-year failure-free survival (88% vs. 72% with ASCT alone). Notably, ibrutinib-alone arms showed comparable efficacy to ASCT, suggesting chemotherapy-free potential.
- SHINE Trial (NCT01776840): In older patients, ibrutinib combined with bendamustine-rituximab achieved a median progression-free survival (PFS) of 6.7 years vs. 4.4 years with chemotherapy alone. This supports BTKIs as a backbonein frontline therapy for non-transplant candidates.

Despite the success of BTKIs, resistance remains a hurdle. Strategies to overcome this include:

- **Next-Generation BTKIs:** Pirtobrutinib, a non-covalent BTKI, is effective in 58% of heavily pretreated MCL patients, including those with prior BTKI failure.
- **Luxeptinib** (**CG-806**): Targeting BCL2 and BTK, it showed promise in early trials.
- **CAR-T Therapy**: Brexucabtagene autoleucel, approved for R/R MCL, achieved a 93% ORR in the ZUMA-2 trial, offering hope for BTKI-resistant cases.

The MCL landscape is evolving toward personalized, chemotherapy-free strategies. Risk-adapted approaches include integrating biomarkers like TP53 status and MIPI scores to tailor therapies. Cellular Therapies, Bispecific T-cell engagers (BiTEs) and dual-targeted CAR-T cells are under investigation. Many novel targets PI3K, CDK4/6, and NF-κB inhibitors are being explored to address resistance mechanisms.

Conclusion

The shift from chemotherapy to targeted therapies, particularly BTK inhibitors, has transformed MCL into a more manageable disease. While challenges like resistance persist, emerging combinations and novel agents promise deeper, longer-lasting remissions. As research continues, the goal is to replace chemotherapy entirely, ushering in an era of precision medicine for MCL patients.

Shifting landscape of treatment in marginal zone lymphoma

กานดิษฎ์ ประยงค์รัตน์
กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Marginal zone lymphoma (MZL) เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอน-ฮอดจ์กินชนิดไม่รุนแรง (indolent lymphoma) สำหรับในประเทศไทย จากข้อมูลของธานินทร์ อินทรกำธรชัย และ the Thai Lymphoma Study Group (TLSG) เป็นชนิดที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 รองจาก diffuse large B cell lymphoma[1] MZL เกิดจากความผิดปกติของ เซลล์ลิมฟอยด์ในระยะ marginal zone B cell ซึ่งเป็น post-germinal center B cell ที่อยู่ในต่อมน้ำเหลือง (nodal MZL) ตามเยื่อบุต่าง ๆ (mucosal associated lymphoid tissue: MALT) หรือ ม้าม (splenic MZL) บทความนี้จะกล่าวถึงมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด MZL ทางด้านระบาดวิทยา การวินิจฉัยโรค และการรักษา ซึ่งรวมไปถึงการเปลี่ยนผ่านสู่การรักษาใหม่ ๆ

ระบาดวิทยา

มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด MZL ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่ามีอุบัติการณ์ 19.6 ต่อประชากร 1,000,000 ราย และในชาย เด่นกว่าหญิงเล็กน้อยในสัดส่วน 1.07:1 โดยเป็น MALT-lymphoma มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 61 nodal MZL ร้อยละ 30 และ splenic MZL ร้อยละ 9[2] สำหรับในประเทศไทย กานดิษฎ์ ประยงค์รัตน์ และ TLSG รายงานพบชนิด MALT-lymphoma มากที่สุดเช่นกัน คิดเป็นร้อยละ 75 nodal MZL ร้อยละ 17 และ splenic MZL ร้อยละ 8[3] และอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามอายุ โดยช่วงอายุที่ได้รับการวินิจฉัยสูงสุดคือช่วงอายุ 65-75 ปี[2] สำหรับ MALT lymphoma นั้น อวัยวะที่พบบ่อยที่สุด 3 อันดับแรกได้แก่ กระเพาะอาหาร ตาบริเวณ ocular adnexa และผิวหนัง[2] สำหรับผู้ป่วยไทยพบว่า ocular adnexa เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด รองลงมาได้แก่ กระเพาะอาหารและ head and neck[3] (ตารางที่ 1) ตาบริเวณ ocular adnexa ประกอบด้วย เบ้าตา (orbits) กล้ามเนื้อตา (extra-ocular muscles) เปลือกตา (eyelids) ระบบน้ำตา (lacrimal system) และเส้นประสาทตา (optic nerves)

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์ของ MALT lymphoma ในประเทศไทย แยกประเภทตามอวัยวะ[3]

อวัยวะ	จำนวน	ร้อยละ
1. Ocular Adnexa	232	46.30
2. กระเพาะ	66	13.17
3. ศีรษะและคอ	58	11.57
4. ปอด	27	5.39
5. ลำไส้เล็ก	18	3.59
6. ต่อมน้ำลาย	21	4.19
7. ไทรอยด์	17	3.39
8. ลำไส้ใหญ่	9	1.80
9. เต้านม	8	1.59
10. ผิวหนัง	6	1.20

อาการและการแสดง

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย MALT lymphoma เป็นตามอวัยวะที่เป็นโรค เช่น ผู้ป่วย gastric MALT lymphoma จะมีอาการเจ็บแน่นที่บริเวณใต้ลิ้นปี่ (epigastric pain) ไม่สบายท้อง พะอืดพะอม หรืออาหารไม่ย่อย (dyspepsia) เบื่ออาหาร น้ำหนักลด เลือดออกในทางเดินอาหาร ผู้ป่วยที่เป็น ocular adnexa MALT lymphoma จะมาด้วยก้อนค่อย ๆ โตขึ้นในเบ้าตา หรือตาแดง ผู้ป่วยที่เป็น MALT lymphoma ของต่อมไทรอยด์และต่อมน้ำลายจะมาด้วยก้อนโตที่ไทรอยด์และต่อมน้ำลายตามลำดับ ผู้ป่วย MALT lymphoma ที่ลำไส้เล็ก หรือเรียกอีกชื่อว่า immunoproliferative small intestinal disease (IPSID) จะมาด้วยถ่ายเหลว ปวดท้อง หรือมีปัญหาการดูดซึมอาหารไม่ดี (malabsorption) MALT lymphoma ที่ผิวหนัง จะมาด้วยผื่นแดงหรือม่วง เป็น papule, plaque หรือ nodule มักเป็นที่ลำตัวและแขน โดยครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีรอยโรคอันเดียว ผู้ป่วย MALT lymphoma ของปอดมักไม่มีอาการแต่ตรวจพบโดยบังเอิญว่ามีก้อนในปอด[4,5]

Splenic และ nodal MZL มักมาด้วยโรคกระจายไปทั่วตัวโดยที่ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการผิดปกติ ตรวจเลือดพบภาวะ lymphocytosis และตรวจพบม้ามโต หรือคลำได้ต่อมน้ำเหลืองโตโดยไม่มีอาการเจ็บปวด ผู้ป่วย splenic MZL ที่มีปริมาณโรคมากอาจมีอาการจากม้ามโต เช่น อาการอิ่มเร็ว (early satiety) แน่นท้องหรืออาการจาก cytopenia ในสายอื่น เช่น อาการจากภาวะโลหิตจางหรือเกล็ดเลือดต่ำ เป็นต้น ผู้ป่วย splenic MZL ราวร้อยละ 30[6,7] จะพบมี serum immunoglobulin paraproteinemia และราวร้อยละ 20 มี autoimmune manifestation[8]

การวินิจฉัยโรค

วินิจฉัยจากลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ได้จากการตรวจชิ้นเนื้อ ซึ่งการวินิจฉัยชนิดของ MZL จำแนกตามลักษณะทางคลินิกด้วย โดย MALT lymphoma จะพบการแทรกซึมของเซลล์มะเร็งซึ่งเป็นลิมฟอยด์เซลล์ขนาดเล็กเข้าไปในชั้นเยื่อบุทำให้เกิดลักษณะที่เรียกว่า lymphoepithelial lesion ทั้งนี้การแยกโรคจากการอักเสบเรื้อรังอาศัย Wotherspoon score[9] การวินิจฉัย splenic MZL นอกเหนือจากการตรวจทางพยาธิวิทยาของม้ามแล้วการตรวจไขกระดูกในกรณีที่มี extensive involvement ก็สามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคประกอบกับการตรวจภาพทางรังสีซึ่งใน splenic MZL อาจมีต่อมน้ำเหลืองโตบริเวณรอบขั้วของม้ามเท่านั้น หากพบต่อมน้ำเหลืองไกลออกไปโตจะนึกถึง nodal MZL ที่มีการลุกลามเข้าไปที่ม้ามมากกว่า[5]สำหรับ nodal MZL โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักมีต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัว ซึ่งการมีต่อมน้ำเหลืองโตเฉพาะที่อาจทำให้ต้องระวัง MALT lymphoma ที่มีปริมาณโรคน้อยแพร่มาที่ต่อมน้ำเหลือง[4] การตรวจลักษณะ immunophenotype ไม่ว่าจะเป็นด้วย flow cytometry ในผู้ป่วยที่มี bone marrow involvement หรือการตรวจทางพยาธิวิทยาและย้อม immunophenotype จะพบว่าการตรวจชิ้นเนื้อ พบ small lymphoid cells ที่มี immunoglobulin restriction ย้อม immuno-histochemistry (IHC) เข้าได้กับ B cell phenotype คือ CD20+, CD23+/-, CD43+/- แต่ตรวจไม่พบ cyclin D1, CD5, CD10, BCL2, CD103

สาเหตุของโรค

MZL เกิดจาก chronic antigen stimulation ไม่ว่าจะเป็นการติดเชื้อที่เชื้อ low virulence หรือโรคออโตอิมมูน ซึ่งมีการอักเสบเรื้อรังก็ทำให้เกิด MZL ได้ โดยสาเหตุของ MZL แต่ละชนิดดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สาเหตุของ MZL[10-16]

อวัยวะ	สาเหตุ	ความเสี่ยง
Gastrointestinal • กระเพาะอาหาร • ลำไส้เล็ก (IPSID)	*Helicobacter pylori, H. heilmanii* *Campylobacter jejuni*	90% association
Ocular adnexa	*Chlamydia* spp	0-80%
ต่อมน้ำลาย	Sjogren disease	44 folds
ปอด	*Achromobacter xylosoxidans*	
ม้าม	Viral hepatitis C	
ผิวหนัง	*Borrelia burgdorferi*	
ไทรอยด์	Hashimoto thyroiditis	70 folds

ความพิดปกติทางพันธุกรรมของ MZL

MZL แต่ละตำแหน่งสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ความผิดปกติทางพันธุกรรมของ marginal zone lymphoma

Lesion	Gene	Frequency	Preferential sites
t(11;18)(q21;q21)	*BIRC3::MALT1*	15-40%	Stomach, lung
t(14;18)(q32;q21)	*IGVH::MALT1*	20%	Lung, salivary gland, skin, ocular adnexa
t(1;14)(p22;q32)	*IGVH::BCL10*	<5%	Stomach, lung
t(3;14)(p13;q32)	*IGHV::FOXP1*	<5%	Unclear
3/3q		20%-40%	No preference
18/18q		20%-40%	No preference
6q23	*TNFAIP3*	15%-30%	No preference

การรักษา

หลักการในการรักษาโรค MZL คำนึงถึง 2 ประการคือ การควบคุมอาการของโรค และการรักษาสาเหตุของโรค ถึงแม้ว่าผู้ป่วยยังไม่มีอาการ ซึ่งการรักษาสาเหตุของโรคสามารถทำให้ตัวโรคเกิด spontaneous remission ได้ เช่นการรักษา viral hepatitis C ทำให้โรคสงบได้ถึงร้อยละ 70[17]

การรักษา MALT lymphoma

จำแนกเป็นกลุ่ม gastric และ non-gastric MALT lymphoma เนื่องจากมีการรักษาที่แตกต่างกัน

- Gastric MALT lymphoma ตรวจพบ H. pylori ร้อยละ 90 และให้การรักษา H.pylori ด้วย triple therapy ได้แก่ ยากลุ่ม proton-pump inhibitors ร่วมกับยาปฏิชีวนะอีก 2 ชนิด (clarithromycin + amoxicillin หรือ clarithromycin + metronidazole หรือ metronidazole + tetracycline) ทำให้เกิด complete response ร้อยละ 65-80 และผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตระยะยาว ร้อยละ 90-96[18-20] การส่องกล้องติดตามผลการรักษาเป็นสิ่งที่สมควรทำที่ 3-6 เดือนหลังการรักษา ผู้ปวยที่ตรวจไม่พบ H.pylori แนะนำให้การรักษา H.pylori ก่อน[21] สำหรับผู้ป่วย gastric MALT lymphoma ที่ตรวจพบ t(11;18) พบว่าเป็นสัญญาณบ่งชี้ว่ามีโอกาสไม่ตอบสนองต่อการรักษา H.pylori สูง[22,23]

- Non-gastric MALT lymphoma การรักษาแบ่งเป็น localized disease กับ extensive disease การรักษา localized disease นั้นขึ้นกับว่าอวัยวะนั้นสามารถฉายรังสีได้หรือไม่ เช่นการฉายรังสีที่ปอดอาจมีภาวะแทรกซ้อนต่อปอดสูง หรือการผ่าตัดอาจใช้ในกรณีของอวัยวะที่ผ่าตัดได้ เช่น ไทรอยด์ ต่อมน้ำลาย หรือ ผิวหนัง ในกรณีที่มีก้อนเดียวหรือมีจำนวนก้อนน้อย นอกจากการผ่าตัดการรักษาหลักของ non-gastric MALT คือการให้การรักษาด้วยรังสีรักษา

การรักษา nodal และ splenic MZL

ผู้ป่วย nodal และ splenic MZL ส่วนใหญ่มาด้วย advanced disease เนื่องจากเป็น incurable disease จึงให้พิจารณาว่ามีข้อบ่งชี้ในการรักษาหรือไม่ ซึ่งข้อบ่งชี้ในการรักษาของ nodal MZL อ้างอิงตาม follicular lymphoma[21] ดังตารางที่ 4 ส่วน splenic MZL จะให้การรักษาเมื่อผู้ป่วยมีอาการจากม้ามที่โต หรือม้ามโตไวมาก (progressive splenomegaly) หรือมี significant cytopenia[24,25] หากไม่มีข้อบ่งชี้อาจใช้การ watch and wait จนกว่าจะมีข้อบ่งชี้ในการรักษา

ตารางที่ 4 ข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วย nodal MZL[26,27]

GELF criteria	BNLI criteria	
Size > 7 cm	Rapid generalized disease progresstion in 3 mo	
3 nodes in 3 distinct areas > 3 cm each	Life threatening organ involvement	
Symptomatic splenomegaly	Renal or macroscopic liver infiltration	
Organ compression	Bone lesions	
Ascites or pleural effusion	Systemic symptoms	
Systemic symptoms	Significant Cytopenia from BM involvement	Hb < 10 g/dL or
ECOG > 1		WBC < 3,000/μL or
LDH or B_2microglobulin สูงกว่าปกติ		Platelet < 100,000/μL

การรักษาผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ ได้แก่ การใช้ rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด ไม่ว่าจะเป็น CVP, CHOP, bendamustine, chlorambucil หรือ lenalidomide (R^2) เป็นสูตร chemotherapy-free induction ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 การรักษา MZL ด้วย chemoimmunotherapy หรือ chemotherapy-free induction

	n	ORR (%)	CR (%)	PFS (%)	p-value	OS (%)	p-value
ENMZL/NMZL (67/33%) CISL study.[28]							
• R-CVP → R maintenance	47	93	44	3 yr 81	-	3 yr 90	-
MALT: IELSG-19.[29]							
• C • RC • R	151 152 151	85.5 94.7 78.3	63.4 78.8 55.8	5 yr 51 68 50	0.0119	5 yr 90 90 90	0.62
NMZL/ENMZL[30]							
• R^2 6-12 cycles	30	93	70	5 yr 49	-	5 yr 96	-
SMZL[31]							
• R monotherapy → R maintenance • R monotherapy → observe	76 22	100 100	70 73	5 yr 79 52	0.0006	5 yr 95 91	0.79
SMZL: BRISMA/IELSG36[32]							
• BR	73	91	78	3 yr 90	-	96%	-
MZL[33]							
• BR	65	89	59	6 yr 72	-	NR	-

การรักษาใหม่ ๆ สำหรับ MZL

การรักษา MZL พบว่ามียาหลายกลุ่ม รวมถึงการรักษาด้วย cellular therapy สำหรับแนวทางการรักษา MZL เป็นส่วนหนึ่งของ follicular lymphoma (FL) ซึ่งส่วนใหญ่ผู้ป่วย FL เป็นกลุ่มหลักในการศึกษาในต่างประเทศ มีบางการศึกษามีรายงานรายละเอียดผลการรักษาของ MZL โดยเฉพาะ ซึ่งการศึกษาเหล่านี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคดื้อยาหรือกลับเป็นซ้ำ

1. Bruton kinase inhibitors (BKI) ที่มีข้อมูลใน MZL ได้แก่ ibrutinib และ zanubrutinib

1.1 **Ibrutinib** การศึกษา phase 2 ผู้ป่วยได้รับการรักษามาอย่างน้อย 1 ขนาน ยาที่ใช้ขนาด 560 มก.วันละครั้ง โดยการศึกษานี้มีผู้ป่วย MALT จำนวน 32 ราย (ร้อยละ 51) nodal MZL จำนวน 17 ราย (ร้อยละ 27) splenic จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 22) ORR ร้อยละ 48 (CR ร้อยละ 3) โดย ORR ตามชนิดข้างต้นเป็นร้อยละ 47, 41 และ 50 ตามลำดับ มีระยะเวลาการอยู่รอดโดยไม่มีการลุกลามของโรค (progression free survival; PFS) ค่ามัธยฐานอยู่ที่ 15.7 เดือน ผลข้างเคียงของยาคือ atrial fibrillation ร้อยละ 6[34]

1.2 **Zanubrutinib** มีการศึกษาชื่อ MAGNOLIA ซึ่งศึกษาผู้ป่วย MZL จำนวน 68 ราย โดยเป็นผู้ป่วย MALT lymphoma ร้อยละ 38 nodal MZL ร้อยละ 38 splenic MZL ร้อยละ 18 และ unknown ร้อยละ 6 ORR ร้อยละ 68.2 CR ร้อยละ 25.8 และที่การติดตามมัธยฐาน 15.7 ผู้ป่วยร้อยละ 89 ยังมีชีวิตโดยโรคไม่ลุกลาม โดยพบ atrial fibrillation ร้อยละ 3[35]

2. Phosphatidyl inositol 3 kinase (PI3K) inhibitors มีการศึกษา MZL ด้วยยาในกลุ่มนี้หลายชนิด ทั้งที่ใช้เป็นยาเดี่ยวและที่ใช้ร่วมกับ rituximab ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 การรักษาผู้ป่วย MZL ที่โรคลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำด้วย PI3K inhibitors

PI3K inhibitors	Total Number	Number of MZL	ORR/CR	ORR/CR in MZL	Median PFS (mo)
Idelalisib[36]	125	15	57% (6%)	47% (7%)	11
Copanlisib[37,38]	142	23	59% (12%)	70% (9%)	12.5
Duvelisib[39]	129	18	47% (2%)	39% (6%)	9.5
Copanlisib + rituximab[40]	652	95	81% (34%)	(39%)	22.1 in MZL

การรักษาด้วย chimeric antigen receptor (CAR) T cell

การศึกษา ZUMA-5 เป็นการศึกษาการรักษาด้วย Axicabtagene ciloleucel CD19 CAR-T cell ซึ่งในการศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 109 ราย โดยเป็นผู้ป่วย MZL จำนวน 23 ราย ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วย MZL มี ORR ร้อยละ 83 และ CR ร้อยละ 17 และมี 3-year PFS ร้อยละ 56 ส่วน OS ร้อยละ 74 ผลข้างเคียงของการรักษาพบว่ามีอัตราการเกิด cytopenia ร้อยละ 95 โดยเป็น Grade>3 ร้อยละ 70 มี cytokine release syndrome (CRS) ร้อยละ 82 โดยเป็น Grade>3 ร้อยละ 7 และเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) ร้อยละ 20 โดยเป็น Grade>3 ร้อยละ 9[41]

บทสรุป

MZL แบ่งเป็น extranodal, nodal และ splenic MZL โดยส่วนมากเกิดจาก chronic antigen stimulation การรักษากรณีที่มีสาเหตุ ให้รักษาที่สาเหตุก่อน หากโรคไม่หายให้พิจารณารักษาด้วยการฉายรังสีหรือการผ่าตัดในกรณีที่สามารถผ่าตัดได้หรือมีข้อจำกัดในการฉายรังสี กรณีโรคเป็นระยะแพร่กระจายซึ่งมักพบใน nodal และ splenic MZL ซึ่งเป็นโรคที่รักษาไม่หายขาด การรักษาจะทำเมื่อมีข้อบ่งชี้เท่านั้น สำหรับการรักษาในปัจจุบัน คือ chemoimmunotherapy หรือการรักษาใหม่ ๆ ได้แก่ ยาในกลุ่ม BKI และ PI3K inhibitor นอกเหนือจากนี้ยังมีการรักษาด้วย CD19 CAR-T cell ในการศึกษา ZUMA-5

เอกสารอ้างอิง

1. Intragumtornchai T, Bunworasate U, Wudhikarn K, et al. Non-Hodgkin lymphoma in South East Asia: An analysis of the histopathology, clinical features, and survival from Thailand. Hematol Oncol. 2018;36(1): 28-36.
2. Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of Marginal Zone Lymphoma. Ann Lymphoma. 2021:5:1.
3. Prayongratana K, Thamgrang T, Norasetthada L, et al. Mucosal Associated Lymphoid Tissue Lymphoma in Thailand, a Nationwide Multicenter Registry and Prognostic Index; Results from the Thai Lymphoma Study Group (TLSG) Registry. Blood 2022; 140 (Supplement 1): 6536–7.
4. Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-Zone Lymphomas. N Engl J Med 2022;386:568-81.
5. Laurent C, Cook JR, Yoshino T, Quintanilla-Martinez L, Jaffe ES. Follicular lymphoma and marginal zone lymphoma: how many diseases? Virchows Arch. 2023; 482(1): 149-162
6. Luminari S, Merli M, Rattotti S, et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. Blood 2019; 134: 798-801.
7. Xochelli A, Kalpadakis C, Gardiner A, et al. Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with a marginal-zone origin: is this a distinct entity? Blood 2014; 123: 1199-206.
8. Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. Blood 2016; 127: 2072-81.
9. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosal associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1993; 342: 575-7.
10. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet. 1991;338(8776):1175-1176.
11. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, et al. Molecular analysis of the progression from Helicobacter pylori–associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. N Engl J Med. 1998;338(12):804-810.
12. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphomas. J Natl Cancer Inst. 2004;96(8):586-594.
13. Ruiz A, Reischl U, Swerdlow SH, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of the ocular adnexa: multiparameter analysis of 34 cases including interphase molecular cytogenetics and PCR for Chlamydia psittaci. Am J Sur Pathol. 2007;31(5):792-802.
14. Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. Blood. 2016;127(17):2082-92.
15. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, et al. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. Blood. 1997;90(2):766-75.
16. Troch M, Woehrer S, Streubel B, et al. Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) in patients with MALT lymphoma. Ann Oncol. 2008;19(7):1336-1339.

17. Arcaini L, Besson C, Frigeni M, et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. Blood 2016; 128: 2527-32.
18. Wündisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication. J Clin Oncol. 2005;23(31):8018-24.
19. Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of Helicobacter pylori eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. Cancer. 2005;104(3):532-40.
20. Chen LT, Lin JT, Tai JJ, et al. Long-term results of anti-Helicobacter pylori therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2005;97(18):1345-53.
21. Alderuccio JP, Kahl BS. Current Treatments in Marginal Zone Lymphoma. Oncology (Williston Park). 2022;36(4):206-215.
22. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, et al. t(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas thatwill not respond to H pylori eradication. Gastroenterology. 2002;122(5):1286-1294.
23. Starostik P, Patzner J, Greiner A, et al. Gastric marginal zone B-cell lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. Blood. 2002;99(1):3-9.
24. National Comprehensive Cancer Network. B-cell lymphomas (NCCN guidelines version 1.2025). 2025 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ pdf/b-cell.pdf).
25. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020; 31:17-29.
26. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997; 15(3):1110-7.
27. Ardeshna KM, Smith P, Norton A, et al; British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;362(9383):516-22.
28. Oh SY, Kim WS, Kim JS, et al. Phase II study of R–CVP followed by rituximab maintenance therapy for patients with advanced marginal zone lymphoma: consortium for improving survival of lymphoma (CISL) study. Cancer Commun 2019;39:58.
29. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. J Clin Oncol. 2013;31(5):565-72.
30. Becnel MR, Nastoupil LJ, Samaniego F, et al. Lenalidomide plus rituximab (R2) in previously untreated marginal zone lymphoma: subgroup analysis and long-term follow-up of an open-label phase 2 trial. Br J Haematol. 2019;185(5):874-82.
31. Kalpadakis C, Pangalis GA, Sachanas S, et al. Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance. Blood. 2018;132(6):666-70.

32. Iannitto E, Bellei M, Amorim S, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study. Br J Haematol. 2018;183(5):755-65.
33. Morigi A, Argnani L, Lolli G, et al. Bendamustine-rituximab regimen in untreated indolent marginal zone lymphoma: experience on 65 patients. Hematol Oncol. 2020;38(4):487-92.
34. Noy A, de Vos S, Coleman M, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. Blood Adv. 2020;4(22):5773-5784.
35. Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. Clin Cancer Res. 2021;27(23):6323-6332.
36. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 2014;370(11):1008-1018.
37. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(35):3898-3905.
38. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. Am J Hematol. 2020;95(4):362-371.
39. Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM, et al. DYNAMO: a phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37(11):912-922.
40. Matasar MJ, Capra M, Özcan M, et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):678-689.
41. Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). Blood. 2024;143(6):496-506.

การเพิ่มคุณภาพชีวิตในโรคฮีโมฟีเลีย (Enhancing quality of life in hemophilia)

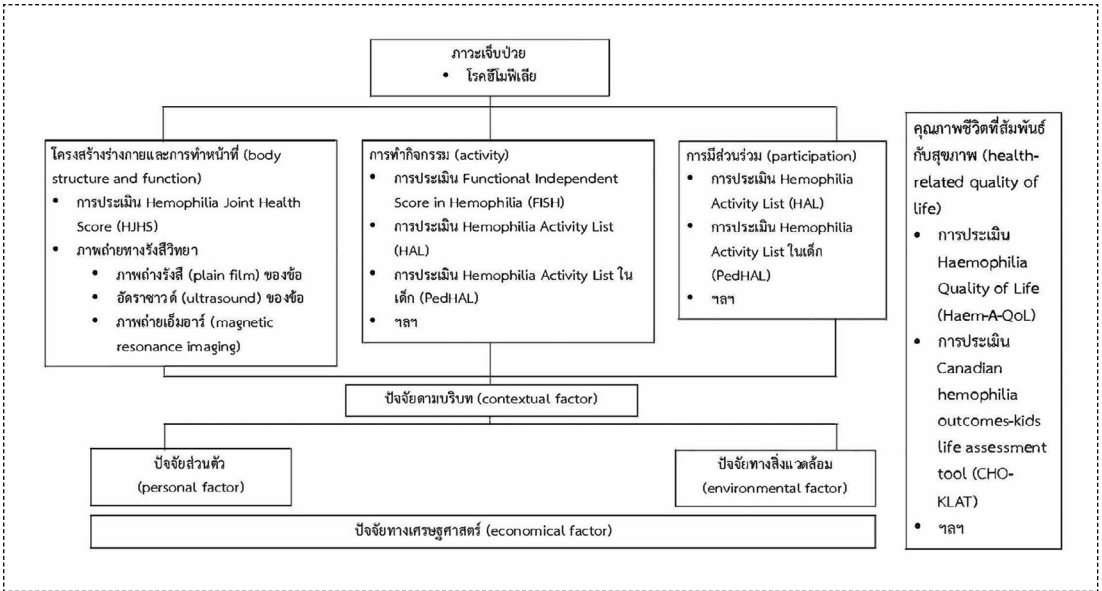
รุ่งโรจณ์ เนตรศิรินิลกุล
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เป้าหมายของการรักษาภาวะเจ็บป่วยในปัจจุบันไม่ได้เน้นเพียงการรักษาเพื่อควบคุมให้ภาวะดังกล่าวสงบลงเท่านั้น แต่ยังเน้นการทำให้ผู้ป่วยสามารถกลับไปใช้ชีวิตประจำวันได้ตามปกติโดยเฉพาะโรคที่เป็นภาวะเจ็บป่วยเรื้อรัง (chronic illness) ตามแนวทางการจำแนกประเภทของการทำงาน ความพิการ และสุขภาพในระดับนานาชาติ (International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF) ขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ในการประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บป่วยเรื้อรังจะต้องมีการประเมินผลของการรักษาผู้ป่วยโรคเรื้อรัง 3 อย่าง ได้แก่ โครงสร้างและการทำหน้าที่ของร่างกาย (body structure and function) การทำกิจกรรม (activity) และการมีส่วนร่วม (participation) โดยต้องอาศัยปัจจัยส่วนตัว (personal factor) และปัจจัยสิ่งแวดล้อม (environmental factor) รวมถึงปัจจัยทางเศรษฐศาสตร์ (economic factor) ดังแสดงในรูปที่ 1[1-4] ซึ่งเป็นองค์ประกอบในการทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิต (quality of life) ที่ดีขึ้น

การรักษาโรคฮีโมฟีเลีย (hemophilia) ในผู้ป่วยโรคเลือดออกผิดปกติแต่กำเนิด ซึ่งถือเป็นหนึ่งในภาวะเจ็บป่วยเรื้อรังก็ควรได้รับการประเมินผลลัพธ์ (outcome measure) ของการรักษาตามแนวทางขององค์การอนามัยโรคเช่นกัน โดยเฉพาะเมื่อมีการปรับเปลี่ยนแนวทางในการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลแบบองค์รวมและมีคุณภาพชีวิตที่ดียิ่งขึ้น ในบทนี้จะกล่าวถึงวิธีการในการประเมินและวิธีการเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียทั่วโลก และเน้นในบริบทของประเทศไทย

นิยามของคุณภาพชีวิต (denition of quality of life)

คุณภาพชีวิต หมายถึง ระดับของสุขภาวะ (well-being) ที่ผู้ป่วยรู้สึกโดยอ้างอิงจากบริบททางวัฒนธรรม ระบบการให้คุณค่าร่วมกับเป้าหมาย ความคาดหวัง มาตรฐาน ความกังวล และสถานการณ์ความเป็นอยู่ที่เกี่ยวข้อง[5,6] เนื่องจากนิยามดังกล่าวมีความเป็นนามธรรมและมักจะมีความหลากหลายในการประเมินผู้ป่วยแต่ละบุคคลสูง ทำให้มีการสร้างเครื่องมือต่าง ๆ เพื่อให้สามารถประเมินคุณภาพชีวิตได้อย่างเป็นรูปธรรมมากขึ้น โดยเครื่องมือประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมี 2 แบบ[2,7,8] ได้แก่



รูปที่ 1 แนวทางการจำแนกประเภทของการทำงาน ความพิการ และสุขภาพในระดับนานาชาติ (International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF) ขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) (• หมายถึง วิธีการในการประเมินโดยใช้เครื่องมือจำเพาะกับโรคฮีโมฟีเลีย) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1-4)

1. เครื่องมือประเมินแบบทั่วไป (generic measure) สามารถใช้ในการเปรียบเทียบผลลัพธ์กับประชากรทั่วไปได้ แต่อาจขาดมุมมองบางอย่างของคุณภาพชีวิตที่สัมพันธ์กับโรคนั้น ๆ ตัวอย่างการประเมินดังกล่าว เช่น การประเมิน 36-item short form survey instrument (SF-36)[9,10] หรือการประเมิน European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L)[10] เป็นต้น
2. เครื่องมือประเมินที่มีความจำเพาะกับโรค (disease-specific measure) เป็นเครื่องมือการประเมินในมุมมองของผู้ป่วยโรคนั้น ๆ ทำให้สามารถประเมินคุณภาพชีวิตได้ตรงกับบริบทของผู้ป่วย มากขึ้น อย่างไรก็ดีการประเมินดังกล่าวไม่สามารถเปรียบเทียบกับประชากรปกติได้ เว้นแต่จะทำการประเมิน หรือเปรียบเทียบผู้ป่วยที่เป็นโรคอื่น ๆ สำหรับโรคฮีโมฟีเลียมีเครื่องมือประเมินคุณภาพชีวิตที่มีความจำเพาะกับโรคฮีโมฟีเลียอยู่หลายอย่างที่ได้รับการตรวจสอบถามถูกต้อง (validation) ก่อนนำมาใช้แล้ว เช่น การประเมิน Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL)[11] และการประเมิน Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE)[12] สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคฮีโมฟีเลีย การประเมิน Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents (Haemo-QoL)[13]

และการประเมิน Canadian hemophilia outcomes-kids life assessment tool (CHO-KLAT)[14] ในผู้ป่วยเด็กโรคฮีโมฟีเลีย เป็นต้น

อย่างไรก็ดี ก่อนนำเครื่องมือชนิดใดมาใช้ในผู้ป่วย จะต้องตรวจว่าเครื่องมือดังกล่าวได้ทำการตรวจสอบเป็นที่เรียบร้อยแล้วหรือไม่และทำในประชากรกลุ่มใด เช่น ในเด็กหรือผู้ใหญ่ เป็นต้น หากภาษาต้นฉบับของเครื่องมือไม่ใช่ภาษาไทยควรมีการแปลด้วยกระบวนการที่ถูกต้องและมีการปรับตามบริบททางวัฒนธรรม (cultural adaptation)[15] สำหรับภาษานั้น ๆ นอกจากนี้ จะต้องทราบวิธีการให้คะแนนและวิธีการแปลผลที่ถูกต้อง เพื่อให้สามารถนำค่าที่ได้ไปใช้อย่างเหมาะสมต่อไป

การใช้ประโยชน์จากการศึกษาคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย

จากการศึกษาของ Usuba K และคณะโดยใช้การประเมิน CHO-KLAT ในผู้ป่วยเด็กโรคฮีโมฟีเลียใน 9 ประเทศ โดยคะแนนของ CHO-KLAT ที่สูงสุด คือ 100 ซึ่งบอกถึงการมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด และคะแนนต่ำสุด คือ 0 บอกถึงการมีคุณภาพชีวิตที่แย่ที่สุด พบว่า ประเทศรายได้สูง (high income countries) จะมีคะแนนเฉลี่ยอยู่ระหว่าง 75-82.5 ขณะที่ประเทศรายได้ปานกลางจะมีคะแนนเฉลี่ยอยู่ระหว่าง 57.1-72 ซึ่งต่ำกว่าประเทศรายได้สูง[16] นอกจากนี้การประเมินคุณภาพชีวิตยังสามารถใช้ในการบอกถึงผลลัพธ์ของการรักษานอกเหนือไปจากการใช้อัตราการเกิดเลือดออกประจำปี (annual bleeding rate) ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Usuba K และคณะที่กล่าวมาพบว่าผู้ป่วยเด็กโรคฮีโมฟีเลียที่มีความรุนแรงของโรคปานกลางและมากมีคะแนนคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างจากกลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคน้อย หากได้รับการรักษาแบบป้องกัน (prophylaxis)[16] และการศึกษาของ Nui J และคณะในประเทศจีน และการศึกษาของ Iyar S และคณะในประเทศเอธิโอเปีย โดยใช้การประเมิน EQ-5D-5L พบว่า มีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่แย่ลงและสามารถจัดการให้ดีขึ้นได้ เช่น การมีข้อเป้าหมาย (target joints) ตั้งแต่ 2 ข้อ ขึ้นไป ความรู้เกี่ยวกับโรคฮีโมฟีเลียที่มีจำกัด[17] การอยู่ไกลจากศูนย์รักษาโรคฮีโมฟีเลีย (hemophilia treatment center, HTC)[18] เป็นต้น ซึ่งการทราบข้อมูลดังกล่าวจะนำไปสู่การปรับปรุงแนวทางในการรักษาทั้งในระดับตัวผู้ป่วยแต่ละบุคคล ระดับโรงพยาบาล รวมถึงการนำข้อมูลดังกล่าวไปเสนอกับรัฐบาลหรือองค์กรที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเพื่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในการดูแลรักษา เพื่อให้ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียได้มีความเสมอภาคทางสุขภาพ (health equity) ใกล้เคียงกับคนปกติได้มากที่สุด[19] ดังจะเห็นได้จากการรักษาใหม่ ๆ ที่มีในปัจจุบัน เช่น แฟคเตอร์เข้มข้นที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว (extended half-life, EHL factor cencentrate)[20] ยาอิมิซิซูแมป (emicizumab)[21] หรือการรักษาด้วยยีน (gene therapy)[22] ก็มีการรายงานข้อมูลคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียด้วยหลังจากทำการศึกษาดังกล่าวไประยะหนึ่ง นอกเหนือไปจากการรายงานเรื่องประสิทธิภาพ (efficacy) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events) โดยมีตัวอย่างการคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นหลังเริ่มการป้องกันหรือรักษาโรคฮีโมฟีเลียด้วยวิธีใหม่ ๆ แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวอย่างผลการศึกษาที่แสดงคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นหลังเริ่มการรักษาโรคฮีโมฟีเลียด้วยวิธีใหม่ ๆ

ผู้วิจัย (ประเทศที่ทำการศึกษา)	กลุ่มประชากรที่ศึกษา	วิธีการป้องกันหรือรักษาโรคฮีโมฟีเลีย	เครื่องมือวัดคุณภาพชีวิตที่ใช้	ผลการศึกษา
แฟคเตอร์เข้มข้นที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว				
Ucero-Lozano R และคณะ (สเปน)[20]	ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปที่มีปัญหาข้อเสื่อมอย่างน้อย 3 ข้อขึ้นไป	Efmoroctocog alfa	- SF-36	- ติดตามที่ 12 เดือน พบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของบทบาททางร่างกาย (role physical) ความปวดทางกาย (bodily pain) ความมีชีวิตชีวา (vitality) การทำหน้าที่ทางสังคม (social functioning) บทบาททางอารมณ์ (role emotional) สุขภาพกาย (physical health) และสุขภาพจิต (mental health)
Sun HL และคณะ (แคนาดา)[23]	ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ บี ที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไปและมีความรุนแรงปานกลางและมาก	Efmoroctocog alfa สำหรับโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ eftrenonacog alfa สำหรับโรคฮีโมฟีเลีย บี เทียบกับผู้ที่ใช้แฟคเตอร์แบบหรือเก้าที่มีค่าครึ่งชีวิตมาตรฐาน	- SF-36 - Haem-A-QoL - CHO-KLAT	- มีการเพิ่มขึ้นของคุณภาพชีวิตในภาพรวม กิจกรรมทางกาย สุขภาพจิต และการทำหน้าที่ทางสังคมในผู้ป่วยที่ได้รับ efmoroctocog alfa/eftrenonacog alfa - ผู้ป่วยที่ได้รับ eftrenonacog alfa จะมีความปวดเรื้อรังและความสามารถในการเข้าร่วมกิจกรรมปกติที่ดีขึ้น - ผู้ป่วยที่ได้รับ efmoroctocog alfa มีความพึงพอใจในการรักษาที่เพิ่มขึ้น
สารห้ามเลือดที่ไม่ใช่แฟคเตอร์ (non-factor therapy)				
Mancuso ME และคณะ (นานาชาติ)[21]	ผู้ป่วยเด็กที่มีอายุ 8-11 ปี ที่เป็นโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีสารต้าน	Emicizumab	- Haemo-QoL	- มีการเพิ่มขึ้นของคุณภาพชีวิตในภาพรวม โดยเฉพาะในเรื่องกีฬาและการไปโรงเรียน และสุขภาพกาย
Mackensen SV และคณะ(นานาชาติ)[24]	ผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคฮีโมฟีเลีย เอ และ บี ที่มีสารต้าน	Fitusiran	- Haem-A-QoL - EQ-5D	- มีการเพิ่มขึ้นของคุณภาพชีวิตในภาพรวมและสุขภาพกาย
Tran H และคณะ (นานาชาติ)[25]	ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ บี ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปที่มีสารต้าน	Concizumab	- SF-36 - Haem-A-QoL	- มีการเพิ่มขึ้นของคุณภาพชีวิตในภาพรวมและสุขภาพกาย

ตารางที่ 1 ตัวอย่างผลการศึกษาที่แสดงคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นหลังเริ่มการรักษาโรคฮีโมฟีเลียด้วยวิธีใหม่ ๆ

การรักษาด้วยยีน				
O'Mahony B และคณะ (นานาชาติ)[22]	ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป	Valoctocogene roxaparvovec	- EQ-5D-5L - Haem-A-QoL	- มีการเพิ่มขึ้นของคุณภาพชีวิตในภาพรวม โดยเฉพาะในเรื่องผลที่ตามมาจากอาการเลือดออก (consequence of bleeding) ความกังวลในการรักษา (treatment concern) ความกังวล (worry) และบทบาทในการทำหน้าที่ (role functioning)
Itzler R และคณะ (สหรัฐอเมริกา)[26]	ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป	Etranacogene dezaparvovec	- EQ-5D-5L - Haem-A-QoL	- มีการเพิ่มขึ้นของคุณภาพชีวิตในภาพรวม โดยเฉพาะในเรื่องการรักษา (treatment) ความรู้สึก (feeling) อนาคต (future) และการทำงาน/การเรียน (work/school)

36-item short form survey instrument; SF-36; Canadian hemophilia outcomes-kids life assessment tool (CHO-KLAT); European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L); Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults; Haem-A-QoL; Haemophilia Quality of Life Questionnaire for children and adolescents; Haemo-QoL (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 20-26)

การรักษาโรคฮีโมฟีเลียในประเทศรายได้ต่ำและรายได้ปานกลาง (low and middle income countries)

เนื่องจากการรักษามาตรฐานของโรคฮีโมฟีเลียที่มีอาการเลือดออกรุนแรงมาก (severe bleeding phenotype) คือ การให้สารห้ามเลือด (hemostatic agents) เพื่อป้องกันอาการเลือดออก[2] ดังนั้น ความสามารถในการเข้าถึงการรักษา (access) ถือเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญของผลการรักษารวมถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ซึ่งการรักษาด้วยสารห้ามเลือดเพื่อป้องกันเลือดออกในระยะยาวมีค่าใช้จ่ายสูง อย่างไรก็ดีในผลการสำรวจทั่วโลกประจำปี (annual global survey) ขององค์การฮีโมฟีเลียโลก (World Federation of Hemophilia, WFH) ในปี ค.ศ. 2023 พบว่า ร้อยละ 85 ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียอยู่ในประเทศรายได้ต่ำและปานกลาง โดยร้อยละ 9 ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียอยู่ในประเทศรายได้ต่ำทำให้มีปัญหาในการเข้าถึงการรักษา และยังพบว่าร้อยละ 50 ของการใช้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น (factor VIII, FVIII concentrate) ในโรคฮีโมฟีเลียอยู่ในประเทศรายได้สูงซึ่งสามารถเข้าถึงแฟคเตอร์เข้มข้นได้ 1 ยูนิตต่อหัว (international unit, IU per capita) ขณะที่ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียในประเทศรายได้ต่ำสามารถเข้าถึงแฟคเตอร์แปดเข้มข้นได้เพียงร้อยละ 0.4 เท่านั้น และยังสามารถเข้าถึงแฟคเตอร์ได้น้อยกว่า 1 ยูนิตต่อหัว[27,28] ยิ่งไปกว่านั้นการเข้าถึงการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้าน (inhibitor) ที่ต้องใช้สารทางเบี่ยง (bypassing agents) ในการรักษาอาการเลือดออกที่มีราคาสูงกว่าแฟคเตอร์เข้มข้นมาก หรือผู้ป่วยที่มีภาวะข้อเสื่อมเรื้อรังจากโรคฮีโมฟีเลีย (chronic hemophilic arthropathy) ที่อาจไม่มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญร่วมดูแลภาวะดังกล่าวแบบองค์รวม นอกจากนี้ความสามารถในการเข้าถึงการวินิจฉัยโรคทั้งการตรวจพื้นฐาน ได้แก่ การตรวจการแข็งตัวของเลือด (coagulation test) และระดับแฟคเตอร์ รวมถึงการตรวจหาสารต้านแฟคเตอร์และการตรวจพาหะโรคฮีโมฟีเลีย (hemophilia carrier) ด้วยการตรวจทางพันธุศาสตร์ (genetic testing) ที่มีความซับซ้อนและต้องการผู้เชี่ยวชาญ ยังเป็นประเด็นที่ท้าทายสำหรับประเทศรายได้ต่ำและรายได้ปานกลางเป็นอย่างยิ่ง[29]

จากข้อจำกัดดังกล่าวทำให้ประเทศรายได้ต่ำและรายได้ปานกลางต้องมีการปรับเปลี่ยนแนวทางการวินิจฉัยและรักษาภายใต้ข้อจำกัดดังกล่าว เช่น การใช้ mixing venous clotting time ในการช่วยวินิจฉัยชนิดของโรคฮีโมฟีเลียแทนที่การใช้การตรวจระดับแฟคเตอร์[30] รวมถึงการปรับลดขนาดของแฟคเตอร์เป็นการป้องกันเลือดออกในขนาดต่ำ (low dose prophylaxis) คือ 10-15 ยูนิตต่อน้ำหนักตัว 1 กก. 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์[31] เพื่อให้ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียสามารถเข้าถึงการรักษาแบบป้องกันภายใต้งบประมาณที่จำกัดได้ รวมถึงความพยายามในการเข้าถึงสารห้ามเลือดผ่านโครงการความช่วยเหลือด้านมนุษยธรรม (humanitarian aids) ขององค์การฮีโมฟีเลียโลก[27] นอกจากนี้การเพิ่มยาที่เข้าถึงได้ง่ายกว่าและมีราคาไม่แพง เช่น ยา tranexamic acid ร่วมกับการให้แฟคเตอร์ขนาดต่ำในการรักษาอาการเลือดออก[31] หรือการให้ยาอิมิซิซูแมปในขนาดต่ำ 1-2 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. เดือนละครั้ง[32,33] และการให้ยายาอิมิซิซูแมปขนาดต่ำเดือนละครั้งร่วมกับแฟคเตอร์แปดเข้มข้นเดือนละ 1-2 ครั้ง[34] ก็เป็นอีกทางหนึ่งที่ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียจะสามารถได้รับการรักษาอาการเลือดออกได้ดีขึ้นภายใต้งบประมาณที่จำกัด

การรักษาโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทยและการศึกษาเกี่ยวกับคุณภาพชีวิต

การรักษาโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทยในปัจจุบันอ้างอิงตามแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคเลือดออกง่ายและหลอดเลือดอุดตัน 2566 ของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย[35-37] ที่มีการปรับเปลี่ยนจากการรักษาเฉพาะเมื่อมีอาการเลือดออก (episodic treatment) ไปสู่การให้แฟคเตอร์เข้มข้นในขนาดต่ำ 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ เพื่อลดอัตราการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยให้เหลือน้อยกว่า 3 ครั้งต่อปี[2] แม้จะเป็นการให้แฟคเตอร์เพื่อป้องกันเลือดออกในขนาดต่ำ อย่างไรก็ดี การให้แฟคเตอร์เข้มข้นในขนาดต่ำร่วมกับการให้ความรู้กับผู้ป่วยในการดูแลตัวเองอย่างเหมาะสม เช่น การออกกำลังกายภายใต้การดูแลของผู้เชี่ยวชาญ เป็นต้น สามารถทำให้คุณภาพชีวิตของฮีโมฟีเลียดีขึ้นได้[38-40] ดังตัวอย่างการศึกษาในประเทศไทยในตารางที่ 2

สรุป

จากความก้าวหน้าของการรักษาโรคฮีโมฟีเลียในปัจจุบันทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่มีประสิทธิภาพและสะดวกมากขึ้น รวมถึงในประเทศไทยที่แม้จะยังไม่สามารถเข้าถึงการรักษาใหม่ ๆ ได้ แต่การปรับการรักษาจากการรักษาเฉพาะเมื่อมีอาการเลือดออกมาเป็นการให้แฟคเตอร์เข้มข้นเพื่อป้องกันเลือดออกถึงจะใช้ในขนาดต่ำก็สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้นได้ภายใต้งบประมาณที่จำกัดเช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. How to use the ICF: A practical manual for using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Exposure draft for comment. 2013. Geneva: WHO.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020;26:1-158.
3. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, Babyn P, Manco-Johnson MJ, David JA; participants of the International Symposium on Outcome Measures in Hemophilic Arthropathy. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. Haemophilia 2017;23:11-24.
4. Blanchette VS, O'Mahony B, McJames L, Mahlangu JN. Assessment of outcomes. Haemophilia 2014;20:114-20.
5. Aledort L, Bullinger M, von Mackensen S, Wasserman J, Young NL, Globe D, et al. Why should we care about quality of life in persons with haemophilia? Haemophilia 2012;18:e154-7.
6. World Health Organization. WHOOOL user manual. 1998. Geneva: WHO.
7. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. Med Care 1989;27:S217-32.
8. Wang X, Li Z, Li L. The hemophilia quality of life scale: a systematic review. Front Public Health 2024;12: 1294188.
9. Trippoli S, Vaiani M, Linari S, Longo G, Morfini M, Messori A. Multivariate analysis of factors influencing quality of life and utility in patients with haemophilia. Haematologica 2001;86:722-8.
10. Xu RH, Dong D, Luo N, Wong EL, Wu Y, Yu S, Yang R, Liu J, Yuan H, Zhang S. Evaluating the psychometric properties of the EQ-5D-5L and SF-6D among patients with haemophilia. Eur J Health Econ 2021;22: 547-57.
11. Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, von Maltzahn R, Yu R, et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. Haemophilia 2015;21:578-84.
12. Skinner MW, Chai-Adisaksopha C, Curtis R, Frick N, Nichol M, Noone D, et al. The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. Pilot Feasibility Stud 2018;4:58.
13. von Mackensen S, Bullinger M; Haemo-QoL Group. Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). Haemophilia 2004r;10:17-25.
14. Young NL, Wakefield C, Burke TA, Ray R, McCusker PJ, Blanchette V. Updating the Canadian hemophilia outcomes-kids life assessment tool (CHO-KLAT Version2.0). Value Health 2013;16:837-41.
15. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, Frick N, Nichol MB, Noone D, et al. Exploring regional variations in the cross-cultural, international implementation of the Patient Reported Outcomes Burdens and Experience (PROBE) study. Haemophilia. 2019 May;25(3):365-372.
16. Usuba K, Price VE, Blanchette V, Abad A, Altisent C, Buchner-Daley L, et al. Impact of prophylaxis on health-related quality of life of boys with hemophilia: An analysis of pooled data from 9 countries. Res Pract Thromb Haemost 2019;3:397-404.

17. Niu J, Ning L, Zhang Q, Liu Z, Ma Y, Xu X, et al. Health-related quality of life of patients with haemophilia: a cross-sectional survey in the Northeast of China. BMJ Open 2022;12:e056668.
18. Iyar S, Gebremariam GT, Beyene DA, Gebremedhin A, Tadesse TA. Health-related quality of life and its associated factors among hemophilia patients: experience from Ethiopian Hemophilia Treatment Centre. J Pharm Health Care Sci 2024;10:3.
19. Skinner MW, Nugent D, Wilton P, O'Mahony B, Dolan G, O'Hara J, Berntorp E. Achieving the unimaginable: Health equity in haemophilia. Haemophilia 2020;26:17-24.
20. Ucero-Lozano R, Pérez-Llanes R, Cuesta-Barriuso R, Donoso-Úbeda E. Changes in quality of life, adherence, and kinesiophobia in patients with hemophilia treated with extended half-life treatment: final results of the LongHest Project. Pharmaceuticals (Basel) 2024;17:835.
21. Mancuso ME, Mahlangu J, Sidonio R Jr, Trask P, Uguen M, Chang T, et al. Health-related quality of life and caregiver burden of emicizumab in children with haemophilia A and factor VIII inhibitors-Results from the HAVEN 2 study. Haemophilia 2020;26:1009-18.
22. O'Mahony B, Dunn AL, Leavitt AD, Peyvandi F, Ozelo MC, Mahlangu J, et al. Health-related quality of life following valoctocogene roxaparvovec gene therapy for severe hemophilia A in the phase 3 trial GENEr8-1. J Thromb Haemost 2023;21:3450-62.
23. Sun HL, Yang M, Poon MC, Lee A, Robinson KS, Sholzberg M, et al. The impact of extended half-life factor concentrates on patient reported health outcome measures in persons with hemophilia A and hemophilia B. Res Pract Thromb Haemost 2021;5:e12601.
24. Mackensen SV, Chowdary P, Mangles S, Yu O, Mei B, Andersson SR; Fitusiran treatment impacts on health-related quality of life in subjects with hemophilia A and B with inhibitors assessed with the Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-QoL). Blood 2020;136:23–4.
25. Tran H, von Mackensen S, Abraham A, Castaman G, Hampton K, Knoebl P, et al. Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. Res Pract Thromb Haemost 2024;8:102476.
26. Itzler R, Buckner TW, Leebeek FWG, Miller J, Recht M, Drelich D, et al. Effect of etranacogene dezaparvovec on quality of life for severe and moderately severe haemophilia B participants: Results from the phase III HOPE-B trial 2 years after gene therapy. Haemophilia 2024;30:709-19.
27. Pierce GF, Adediran M, Diop S, Dunn AL, El Ekiaby M, Kaczmarek R, et al. Achieving access to haemophilia care in low-income and lower-middle-income countries: expanded Humanitarian Aid Program of the World Federation of Hemophilia after 5 years. Lancet Haematol 2022;9:e689-e97.
28. World Federation of Hemophilia. World Federation of hemophilia report on annual global survey 2023. 2024. Montreal: WFH.
29. Perolla A, Kalaja B. Improving hemophilia care in low- and middle-income countries: addressing challenges and enhancing quality of life. Cureus 2024;16:e62817.
30. Chuansumrit A, Natesirinilkul R, Sirachainan N, Kadegasem P, Surapolchai P, Tangbubpha N, et al. Multicenter study of diagnostic tool for patients with hemophilia: from bedside to comprehensive investigations. Appl Clin Genet 2023;16:215-23.

31. Janbain M, Enjolras N, Bordet JC, Bolbos R, Brevet M, Leissinger C, et al. Hemostatic effect of tranexamic acid combined with factor VIII concentrate in prophylactic setting in severe hemophilia A: A preclinical study. J Thromb Haemost 2020;18:584-592.
32. Chuansumrit A, Sirachainan N, Jaovisidha S, Jiravichitchai T, Kadegasem P, Kempka K, et al. Effectiveness of monthly low dose emicizumab prophylaxis without 4-week loading doses among patients with haemophilia A with and without inhibitors: A case series report. Haemophilia 2023;29:382-5.
33. Kessakorn N, Gosriwatana I, Sasipong N, Srichumpuang C, Moonla C, Sosothikul D. Low-dose emicizumab versus low-/intermediate-dose factor VIII secondary prophylaxis for noninhibitor haemophilia A patients with severe bleeding phenotype. Haemophilia 2024. doi: 10.1111/hae.15146. Epub ahead of print.
34. Chuansumrit A, Natesirinilkul R, Jaovisidha S, Sirachainan N, Jiravichitchai T, Kempka K, et al. Sequential use of monthly low dose emicizumab and factor VIII concentrate prophylaxis among patients with hemophilia A: A case series report. Blood 2023;142:5497.
35. สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย. การรักษาแบบป้องกันการเกิดเลือดออก. ใน: พลภัทร โรจน์นครินทร์, ธีระ ฤชุตระกูล, ดารินทร์ ซอโสตถิกุล, รุ่งโรจณ์ เนตรศิรินิลกุล, บรรณาธิการ. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคเลือดออกง่ายและหลอดเลือดอุดตัน 2566. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ปริ้นท์แอนด์มอร์; 2566. หน้า 22-28.
36. Moonla C, Sosothikul D, Pongtanakul B, Suwanawiboon B, Traivaree C, Natesirinilkul R, et al. Practices and challenges for hemophilia management under resource constraints in Thailand. Orphanet J Rare Dis 2023;18:110.
37. Chuansumrit A, Ruchutrakul T, Sirachainan N, Kitpoka P, Panuwannakorn M, Panburana P, et al. National strategic advocacy to manage patients with inherited bleeding disorders in low and lower-middle income countries. Expert Rev Hematol 2023;16:1063-76.
38. Narkbunnam N, Krittiwattanapong K, Bunnun J, Pongtanakul B. Comparing quality of life of prophylaxis versus on demand treatment among patients with hemophilia at Siriraj Hospital. J Hematol Transfus Med 2022;32:219-26.
39. Rakmanotham A, Moonla C, Sosothikul D. Clinical outcomes of low-dose pharmacokinetic-guided extended half-life versus low-dose standard half-life factor VIII concentrate prophylaxis in haemophilia A patients Haemophilia 2023;29:156-64.
40. Srichumpuang C, Rakmanotham A, Moonla C, Sosothikul D. Moderate- to vigorous-intensity physical activities for hemophilia A patients during low-dose pharmacokinetic-guided extended half-life factor VIII prophylaxis. Orphanet J Rare Dis 2024;19:135.

Latest advances in neonatal thrombocytopenia

นงนุช สิระชัยนันท์
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

เกล็ดเลือดต่ำในทารก เป็นภาวะที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ทารกที่เข้ารับการรักษาใน Neonatal intensive care unit (NICU) โดยพบสูงถึงร้อยละ 25 ความรุนแรงของเกล็ดเลือดต่ำในทารก และอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นในทารกคลอดก่อนกำหนด เกล็ดเลือดต่ำในวัยทารกแบ่งเป็นรุนแรงน้อย ปานกลาง และรุนแรงมาก โดยมีจำนวนเกล็ดเลือด ระหว่าง 100-150 x 10^3/มคล., 50-100 x 10^3/มคล. และ <50 x 10^3/มคล.

สาเหตุของเกล็ดเลือดต่ำในวัยทารก

1. การทำลายเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น
   - 1.1 การทำลายเพิ่มขึ้นจากภูมิคุ้มกันทำลายเกล็ดเลือด ได้แก่ fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT), neonatal autoimmune thrombocytopenia และ drug-induced thrombocytopenia
   - 1.2 การทำลายเพิ่มขึ้นที่ไม่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันทำลายเกล็ดเลือด ได้แก่ hypersplenism, Kasabach-Merritt Syndrome (KMS), disseminated intravascular coagulation (DIC), consumption by thrombosis
2. การสร้างเกล็ดเลือดลดลง
   - 2.1 สาเหตุทางพันธุกรรม โดยแยกเป็นกลุ่ม ได้แก่ microcytic thrombocytopenia, macrothrombocytopenia และ normocytic thrombocytopenia
   - 2.2 การสร้างเกล็ดเลือดลดลงจากสาเหตุอื่น ได้แก่ drug associated marrow suppression, maternal preeclampsia, infiltrative bone marrow disease

แนวทางการวินิจฉัย (แผนภาพ 1)

1. ควรเริ่มต้นจากอายุที่ตรวจพบ thrombocytopenia ซึ่งสามารถช่วยในการวินิจฉัยสาเหตุของเกล็ดเลือดต่ำดังนี้
   1.1 ตรวจพบในช่วง fetus มักพบในทารกที่เป็น FNAIT, neonatal autoimmune thrombocytopenia, congenital infection, congenital thrombocytopenia
   1.2 ตรวจพบช่วงอายุ <72 ชั่วโมง มักเกิดจาก perinatal asphyxia, placental insufficiency, perinatal infection, FNAIT, neonatal autoimmune thrombocytopenia, metabolic disorder, congenital infection, bone marrow failure, consumptive coagulopathy, และ congenital thrombocytopenia
   1.3 ตรวจพบช่วงอายุ ≥72 ชั่วโมง มักเกิดจาก late-onset sepsis, congenital infection, neonatal autoimmune thrombocytopenia, metabolic disorders, congenital thrombocytopenia
2. ประวัติมารดา และประวัติครอบครัว
   2.1 ประวัติครอบครัวที่มีเกล็ดเลือดต่ำทำให้คิดถึงภาวะ congenital thrombocytopenia
   2.2 ประวัติการตั้งครรภ์ การเจ็บป่วยในมารดา เช่น ภาวะ preeclampsia หรือ เกล็ดเลือดต่ำในทารกที่ตั้งครรภ์ก่อนหน้านี้
3. ประวัติและการตรวจร่างกายของทารก เช่น ตับม้ามโต ใน congenital infection ลักษณะทางกาย ในโรค chromosome defect และความผิดปกติของแขน ใน thrombocytopenia with absent radius การตรวจพบก้อนในท้อง หรือลักษณะ vascular tumor ทำให้คิดถึงภาวะ KMS

การตรวจหาสาเหตุ

1. Complete blood count, platelet parameter ได้แก่ MPV, immature platelet fraction, peripheral smear, mean platelet diameter
2. Coagulation test fibrinogen ในทารกที่สงสัยภาวะ DIC
3. Maternal complete blood count ในทารกที่สงสัย autoimmune thrombocytopenia
4. TORCH titer ในทารกที่สงสัย congenital infection
5. Immunoglobulin level ในทารกที่สงสัย Wiskott Aldrich syndrome

6. Imaging study ในทารกสงสัย vascular tumor เช่น การตรวจด้วย doppler ultrasound computerized tomography หรือ magnetic resonance imaging study
7. Antibody screening with platelet antigen identification ในกรณีสงสัย FNAIT
8. Immunofluorescent study ในทารกที่สงสัยโรคในกลุ่ม macrothrombocytopenia
9. Flow cytometry สำหรับวินิจฉัยโรค Bernard Soulier syndrome (CD42b), Glanzmann thrombasthenia (CD41, 61), Wiskott Aldrich Syndrome (WASp)
10. Bone marrow study ในรายที่สงสัย Amegakaryothrombocytopenia
11. Genetic study ในทารกที่สงสัยโรค congenital thrombocytopenia
12. Chromosome study ในกรณีสงสัย chromosomal disease

การรักษา

1. การรักษาแบบจำเพาะ เช่น การรักษาภาวะติดเชื้อในทารกที่มีอาการ sepsis การให้ IVIG ในโรค immune thrombocytopenia การรักษาด้วยยา sirolimus และ/หรือ prednisolone ใน KMS
2. การรักษาเพื่อลดความเสี่ยงของอาการเลือดออก ได้แก่ การให้เกล็ดเลือด หรือ ส่วนประกอบของเลือดที่มีความจำเป็น โรคเกล็ดเลือดต่ำในทารกที่พบบ่อยและมีความสำคัญทางคลินิก
3. การรักษาแบบทางเลือก มีรายงานการใช้ thrombopoietin receptor agonist ในทารกที่วินิจฉัย neonatal autoimmune thrombocytopenia

ตัวอย่างโรคเกล็ดเลือดต่ำในทารก
Fetal and Neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT)

อุบัติการณ์ และกลไกการเกิดโรค

FNAIT เกิดจากการไม่เข้ากันของ antigen บนผิวเกล็ดเลือด ในระบบ HPA หรือ HLA ของทารกกับมารดาทำให้มารดาสร้างภูมิคุ้มกัน ต่อ antigen บนเกล็ดเลือด ภูมิคุ้มกันดังกล่าวเมื่อผ่านรก จะทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำในทารก อุบัติการณ์ของการเกิดโรคประมาณ ร้อยละ 0.15 ทารกที่วินิจฉัย FNAIT มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในสมอง ประมาณร้อยละ 15-26

รายงานในประเทศแถบตะวันตก พบภูมิคุ้มกันต่อ HPA-1a ประมาณร้อยละ 68.9 และ HPA-1b ประมาณร้อยละ 2.9 และ HPA-1a/1b ประมาณร้อยละ 28.2 ในประเทศแถบเอเชียพบภูมิคุ้มกันต่อ HPA-4b/5b ประมาณร้อยละ 26 และ 10 ตามลำดับ ในประชากรไทย พบความชุกของ HPA-1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 5b และ 6b ร้อยละ 5.7, 99.7, 12.3, 78.0, 71.3, 7.3 และ 3.0 ตามลำดับ ดังนั้นสาเหตุของ FNAIT อาจมีความแตกต่างกันขึ้นกับประชากร? (น่าจะภูมิภาคที่อาศัยอยู่ ?)

อาการแสดง

ตั้งแต่ไม่มีอาการเลือดออก จุดเลือดออกตามตัว รอยช้ำ เลือดออกในสมอง อาการเลือดออกในสมองพบในทารกอายุก่อน 28 สัปดาห์ในครรภ์ พบในทารกคนแรกของครอบครัว ประมาณร้อยละ 63 และมีอัตราการตายประมาณร้อยละ 35 ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ การมีลูกคนแรกวินิจฉัย FNAIT

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อเกล็ดเลือด โดยใช้เซรั่มของมารดา และเกล็ดเลือดของบิดา ด้วยวิธี platelet immunofluorescence test (PIFT), monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen assay (MAIPA) solid phase red cell adherent assay (SPRCA)
2. Genetic study of platelet antigen
3. การตรวจ cell-free fetal DNA extracted จาก plasma ของหญิงตั้งครรภ์ เพื่อวิเคราะห์ antigen ที่แสดงออกในทารก
4. Cranial ultrasound เพื่อตรวจภาวะเลือดออกในสมองภายใน 24 ชม. หลังการตรวจพบว่ามีเกล็ดเลือดต่ำ

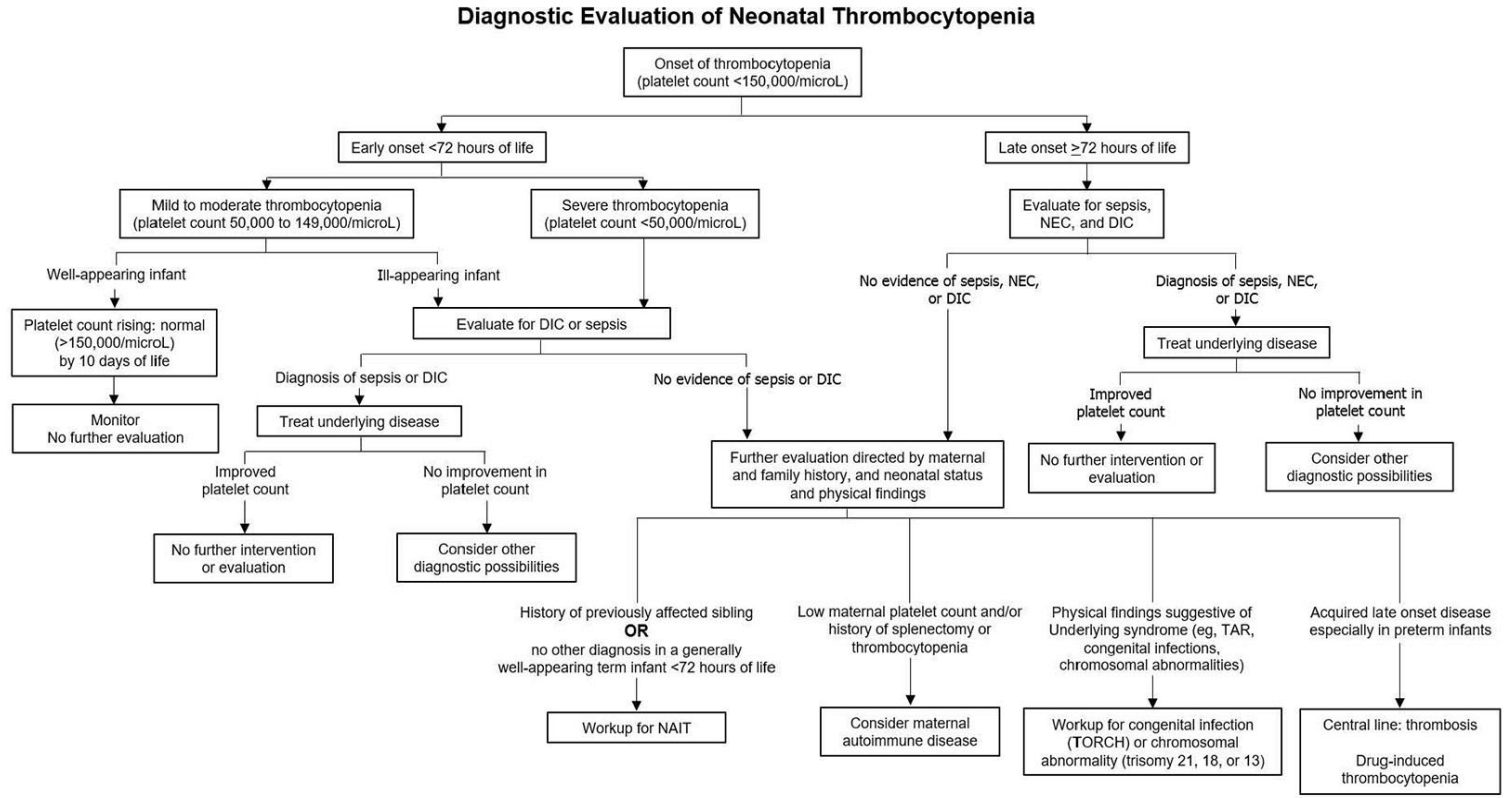
การรักษา

1. การรักษาก่อนคลอด การตรวจ fetal blood เพื่อช่วยในการวินิจฉัย และ ให้ platelet transfusion เมื่อมีปัญหาเกล็ดเลือดต่ำ จะลดอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง การรักษาด้วย IVIG ก่อนคลอดจะช่วยเพิ่มประมาณเกล็ดเลือดในลูก
2. การรักษาหลังเกิด ได้แก่ การให้ IVIG ในทารก และหากเกล็ดเลือดต่ำกว่า 50,000/ลบ.มม. ในช่วงสัปดาห์แรกของชีวิต หรือ <30,000/มคล. หลังอายุ 7 วัน ควรพิจารณาให้เกล็ดเลือด และมีการตรวจ cranial ultrasound เพื่อหาว่ามีเลือดออกที่ใดหรือไม่ การให้เกล็ดเลือดเพื่อหลีกเลี่ยงการทำลายเกล็ดเลือจากภูมิคุ้มกันที่อาจมีอยู่ ควรให้เกล็ดเลือดจากมารดา หรือ antigen matched platelet
3. มีการศึกษาการใช้ Neonatal Fc receptor (FcRn) inhibition ในมารดา ทำให้มารดามีการสร้าง antibody ลดลง

การป้องกัน

เนื่องจากการเกิด FNAIT เกี่ยวข้องกับ HPA-1a ประมาณร้อยละ 70 ในประชากรตะวันตก ดังนั้นการตรวจเลือดมารดาพบ HPA-1b1b และ DRB3*0101 positive จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด FNAIT หากทารกพบว่ามี HPA-1a positive ควรมีการวางแผนการรักษาและป้องกันต่อไป การตรวจ cell free DNA ของทารกในครรภ์จะช่วยวินิจฉัยชนิดของ HPA ทำให้คิดถึงภาวะดังกล่าวมากขึ้น มีรายงานการใช้ hyperimmune gammaglobulin จาก plasma ของหญิงตั้งครรภ์ที่มีทารกวินิจฉัย FNAIT เพื่อเป็นการป้องกันการเกิด thrombocytopenia ในทารก

แผนภาพที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยโรคเกล็ดเลือดต่ำในทารก



NEC, necrotizing enterocolitis; DIC, disseminated intravascular coagulation; TAR, thrombocytopenia-absent radius syndrome; NAIT, neonatal alloimmune thrombocytopenia; TORCH, toxoplasmosis, other (syphilis), rubella, cytomegalovirus, herpes simplex virus.

เอกสารอ้างอิง

1. Dunlop M, Fordham N, Watts T, Lim Y. Approach to neonatal thrombocytopenia. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2024 Nov 1:edpract-2024-327519. doi: 10.1136/archdischild-2024-327519.
2. Stanworth SJ, Mumford AD. How I diagnose and treat neonatal thrombocytopenia. Blood. 2023;141(22): 2685-97.
3. Zerra PE, Josephson CD. Transfusion in Neonatal Patients: Review of Evidence-Based Guidelines. Clin Lab Med. 2021;41(1):15-34.
4. Romphruk AV, Akahat J, Srivanichrak P, Puapairoj C, Romphruk A, Leelayuwat C. Genotyping of human platelet antigens in ethnic Northeastern Thais by the polymerase chain reaction-sequence specific primer technique. J Med Assoc Thai. 2000;83(11):1333-9.
5. Mahat U, Talati R, Kodish E. Comment on: use of thrombopoietin receptor agonist (romiplostim) in neonatal autoimmune thrombocytopenia due to maternal immune thrombocytopenia. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(6):e27706. doi: 10.1002/pbc.27706.
6. Bussel JB, Vander Haar EL, Berkowitz RL. New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol. 2021;225(2):120-7.
7. Norton T, Newberry D, Jnah A. Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: A Concise Review. Adv Neonatal Care. 2021;21(2):115-21.
8. Fernandes C (2025, January 8) Neonatal thrombocytopenia: Clinical manifestations, evaluation, and management https://www.uptodate.com/contents/neonatal-thrombocytopenia-clinical-manifestations-evaluation-and-management?search=neonatal%20thrombocy to penia&source=search_result&selectedTitle=2%7E36&usage_type=default&display_rank=2

How to treat MPNs with pregnancy

อภิชัย ลีละสิริ
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ สำนักวิชาแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

MPNs (Myeloproliferative neoplasms) เป็นโรคที่เกิดจาก proliferation ของ clonal stem cell โรคในกลุ่มนี้ได้แก่ essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) และ primary myelofibrosis (PMF) MPNs เป็นโรคที่พบในผู้สูงวัย โดยพบอายุเฉลี่ยที่วินิจฉัยประมาณ 60 ปี และมีส่วนหนึ่งที่พบในคนอายุน้อย โดยเฉพาะ ET ซึ่งพบว่าประมาณร้อยละ 20 พบในคนที่อายุน้อยกว่า 40 ปี[1] ซึ่งอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ ดังนั้นผู้ป่วยเหล่านี้อาจมีความต้องการมีบุตร หรือบางรายวินิจฉัยโรค MPNs ในระหว่างตั้งครรภ์ เนื่องจากผู้ป่วยโรค MPNs อาจมีอาการแสดงไม่มากการดำเนินโรคเป็นแบบช้า อาการของโรค MPNs ที่สำคัญเกิดจาก thrombosis, อาการ vasomotor ได้แก่ ปวดศีรษะ หัวเบา ความรู้สึกปลายมือปลายเท้าผิดปกติ ปวดแสบปวดร้อนร่วมกับอาการแดง ร้อน (erythromelalgia) livedo reticularis (อาการทางผิวหนังที่มีลักษณะเป็นรอยสีม่วงแดงรูปร่างคล้ายตาข่ายหรือตัวลาย เนื่องมาจากการไหลเวียนเลือดผิดปกติ โดยอาจเป็นผลมาจากการอุดตันในหลอดเลือดดำ) มีอาการเลือดออกง่ายเนื่องจากจำนวนเกล็ดเลือดที่สูงมากเกิน 1,000x10^9/L (Acquired von Willebrand syndrome, aVWS) และการกลายเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน[2] เนื่องจากในภาวะตั้งครรภ์ ET จะพบ มากกว่า PV และ PMF[3] ซึ่งมักเป็นผู้ที่อายุมาก ในบทความนี้จะขอเน้นเฉพาะ ET เป็นส่วนใหญ่

ผลของโรค ET ต่อการตั้งครรภ์

โดยทั่วไป หญิงตั้งครรภ์จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน มากกว่าหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์ 6 เท่า และความเสี่ยงนี้จะเพิ่มขึ้นถ้าหญิงนั้นมีโรค MPNs ร่วมด้วย[4] จากการศึกษาของ How และคณะพบว่าผู้ป่วย ET ที่ตั้งครรภ์ อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมได้ถึงร้อยละ 48.7 เช่น spontaneous abortion (fetal loss ก่อนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์) พบถึงร้อยละ 26 ของการตั้งครรภ์เมื่อเทียบกับร้อยละ 11 ในมารดาทั่วไป ภาวะ stillbirth (fetal loss หลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์) พบถึงร้อยละ 1-5 เมื่อเทียบกับร้อยละ 0.5 ในมารดาทั่วไป ภาวะหลอดเลือดอุดตันในมารดาร้อยละ 2.5 โดยที่เป็น major thromboembolic events ร้อยละ 1.8 ซึ่งสูงกว่าคนทั่วไป 10 เท่า ภาวะเลือดออกในมารดา ร้อยละ 5.8 ภาวะ preeclampsia พบร้อยละ 3.1 อัตราการเกิดการคลอดก่อน

กำหนดร้อยละ 14 เมื่อเทียบกับร้อยละ 4 ในคนทั่วไป ทารกมีน้ำหนักตัวน้อยพบร้อยละ 10 เทียบกับร้อยละ 4 ในคนทั่วไป ทำให้อัตราการเกิดทารกรอดชีวิตรวม (live birth rate) ร้อยละ 69[1] ซึ่งน้อยกว่ามารดาปกติ เมื่อรวบรวมการศึกษาผู้ป่วย ET ที่ตั้งครรภ์ อัตราการรอดชีวิตรวมร้อยละ 50-81.3 ดังในตารางที่ 1[5-18] สำหรับผู้ป่วย PV และ PMF ที่ตั้งครรภ์อัตราการรอดชีวิต ดังตารางที่ 2[19-23] และ 3[24-25] ตามลำดับ ดังนั้นผู้ป่วย MPNs ที่กำลังตั้งครรภ์ ควรได้รับการดูแลที่เหมาะสมโดยสูติแพทย์และโลหิตแพทย์ร่วมกัน

ผู้ป่วยตัวอย่าง

ผู้ป่วยหญิงอายุ 23 ปี เดิมอาชีพเป็นแอร์โฮสเตส แต่ขณะนั้นว่างงาน มาพบแพทย์เมื่อปลายปี 2548 โดยมีประวัติตรวจเลือดพบเกล็ดเลือดสูง 1,400 x 10^9/L เมื่อต้นปี 2548 (ปีที่ค้นพบ JAK2V617F) แพทย์คนแรกได้ตรวจไขกระดูกและให้การวินิจฉัย essential thrombocythemia (ET) แต่ยังไม่ได้ให้การรักษานอกจากตรวจเลือดเป็นระยะ ซึ่งต่อมาเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เป็น 1,900 , 2,100, 2,300 และ 2,600 x 10^9/L ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะบ่อย ๆ ไม่มีอาการเหนื่อยง่าย ไม่มีจ้ำเขียวง่าย ประจำเดือนปกติ ประวัติส่วนตัว เป็น homozygous Hemoglobin E การตรวจร่างกาย สัญญาณชีพปกติ ไม่พบตับ ม้าม หรือต่อมน้ำเหลืองโต ตรวจ CBC: Hct 35%, Hb 11.3 g/dL, WBC 12.6 x 10^9/L, PMN 70%, L 25%, M 4%, E 1%, Platelet 2,375 x 10^9/L, MCV 62.1 fL, MCH 20 pg, MCHC 32.2 g/dL, RDW 16.8%, PBS: target cells 3-4+, increased WBC with hypersegmented PMNs, increased basophils 5%, platelet 200-300/OF with clumping, giant and pale staining. Bone marrow smear: hypercellular 3+, erythroid 25-30%, M:E 2:1, normal granulopoiesis, megakaryocytes markedly increased with giant megakaryocytes, micromegakaryocytes, widespread platelet clumping. Bone marrow biopsy consistent with ET. JAK2V617F gene mutation ไม่ได้ตรวจ

ตารางที่ 1 Pregnancy Outcomes ในผู้ป่วย Essential thrombocythemia

ผู้นิพนธ์ (ปี)	จำนวนผู้ป่วย/ จำนวนกาตั้งครรภ์	การรักษา (%)	ภาวะแทรกซ้อน ในมารดา	ภาวะแทรกซ้อน ในทารก	ทารกที่มีชีวิต (%)
How et al, (2020)[1]	52/121	ASA (61.2) IFN (1.6) LMWH (31.7)	Hemorrhage (5.8) Thrombosis (2.5) Preeclampsia (3.3) Gestational HT (0.8)	Early pregnancy loss (32.2) Stillbirth (0.8) Preterm (7.4) IUGR (2.5)	69
Iskender et al, (2021)[6]	21/21	ASA (85.7) Peg-IFN (9.5) LMWH (66.7)	Thrombosis (9.5) Preeclampsia (7.1)	Early pregnancy loss (33.3) Stillbirth (0) Preterm (21.4) IUGR (14.3)	66.7
Schrickel et al (2021)[7]	23/34	ASA (58.8) Peg-IFN (58.8) IFN (41.2) LMWH (61.8)\	Hemorrhage (7.7) Thrombosis (0) Preeclampsia (4.2)	Early pregnancy loss (26.5)	73.5
Palandri et al. (2010)[8]	13/24	IFN alone (4.2) IFN + ASA (8.3) ASA (37.5)	Placenta abruption (4.2)	Abortion (37.5)	62.5
Melillo et al, (2009)[9]	92/122	ASA (76.2) IFN (16.4) LMWH (15.5)	Hemorrhage PPH (0.8) Thrombosis (4.1) Preeclampsia (2.5) Placental abruption (0.8)	Abortion (21.3) Stillbirth (3.3) Preterm (9.8) IUGR (1.6)	75.4
Gangat et al, (2009)[10]	36/63	ASA (69) CRT before Pregnancy (31.7)	Hemorrhage PPH (3) Preeclampsia (3)	Miscarriage/ectopic/ Abortion (40)	60
Passamonti et al, (2007)[11]	58/96	ASA (62) IFN (3) CRT before Pregnancy (14)	Preeclampsia (4) HT (5)	Miscarriage/ectopic/abortion (32.2) Stillbirth (3) IUGR (4)	64
Niittyvuopio et al, (2004)[12]	16/40	ASA (20) ASA + IFN (5) CRT before Pregnancy (21)	Preeclampsia (5) Eclampsia (2.5)	Miscarriage/ectopic/abortion (32.5) Stillbirth (5) Preterm (5)	57.5

ตารางที่ 1 Pregnancy Outcomes ในผู้ป่วย Essential thrombocythemia

Wright and Tefferi, (2001)[13]	20/43	ASA (44) LMWH (2) CRT before pregnancy (58)	Placental abruption (2)	Miscarriage/ectopic/abortion (44) Stillbirth (5) Preterm (2)	51
Cincotta et al, (2000)[14]	12/30	ASA (23) IFN (13) Heparin (3) HU before pregnancy (8)	Placental abruption (16.6)	Miscarriage/ectopic/abortion (20) Stillbirth (23.3)	56.6
Bangerter et al, (2000)[15]	9/17	ASA (6) ASA + LMWH (29) HU before pregnancy (11)	Hemorrhage (29) TIA (6)	Miscarriage/ectopic/abortion (35) Preterm (18)	65
Randi et. al, (1999)[16]	13/16	ASA (43.8)	Thrombosis (18.8)	Miscarriage/ectopic/abortion (9.1) Preterm (9.1)	81.3
Pagliaro et al, (1996)[17]	9/15	ASA (20) ASA+heparin (46.7)	Hemorrhage (6.6) Thrombosis (26.6)	Miscarriage/ectopic/abortion (20) Stillbirth (20) Preterm (20) IUGR (13.3)	60
Beressi et al, (1995)[18]	18/34	ASA (55.5)	Hemorrhage (50) Thrombosis (33.3) Placenta abruption (3)	Miscarriage/ectopic/abortion (44) Stillbirth (3) Preterm (3)	50

ASA, aspirin; CRT, cytoreductive therapy; LMWH, low molecular weight heparin; HU, hydroxyurea; TIA, transient ischemic attack; IFN, interferon; pIFN, pegylated interferon; IUGR, intrauterine growth restriction; HT, hypertension; PPH, postpartum hemorrhage

ตารางที่ 2 Pregnancy Outcomes ในผู้ป่วย Polycythemia vera

ผู้นิพนธ์ (ปี)	จำนวนผู้ป่วย/ จำนวนกาตั้งครรภ์	การรักษา (%)	ภาวะแทรกซ้อนในมารดา	ภาวะแทรกซ้อนในทารก	ทารกที่มีชีวิต (%)
Bertozzi et al, (2018)[19]	15/24	ASA (67) ASA + LMWH (12) IFN (4)	Unspecified (16.7)	Miscarriage/ectopic/abortion (29.2) Stillbirth (8.3) Preterm (20.8) IUGR (4.2)	62.5
Griesshammer and Schauer, (2016)[20]	48/121	ASA in most pts. Venesection to target Hct 40% IFN (11)	Hemorrhage (2.7) Thrombosis (2.7) Minor bleeding (8.2)	Miscarriage/ectopic/abortion (23) Stillbirth (10)	67
Robinson et al, (2005)[21]	8/18	ASA (61.1) IFN (16.7) LMWH (16.7) Venesection (22.2)	Thrombosis (5.6) Preeclampsia (16.7) Placenta abruption (11.1)	Miscarriage/ectopic/abortion (22.2) Stillbirth (16.7) Preterm delivery (16.7) IUGR (16.7)	61.1
Wille et al, (2021)[22]	20/41	ASA (56.1) pIFN (7.3) IFN (7.3) LMWH (51.2)	Hemorrhage (2.4) Thrombosis (2.4) Preeclampsia (2.4)	Early pregnancy loss (44) Stillbirth (4.9) Preterm (7.3)	51.2
Wille et al, (2023)[23]	69/129	ASA (48) IFN (10.9) LMWH (40)	Hemorrhage (15.5) Thrombosis (3.1) Preeclampsia (3.9)	Early pregnancy loss (24.8) Stillbirth (7) Preterm (17.8)	68.2

ASA, aspirin; CRT, cytoreductive therapy; LMWH, low molecular weight heparin; HU, hydroxyurea; TIA, transient ischemic attack; IFN, interferon; pIFN, pegylated interferon; IUGR, intrauterine growth restriction; HT, hypertension

ตารางที่ 3 Pregnancy Outcomes ในผู้ป่วย Primary Myelofibrosis

ผู้นิพนธ์ (ปี)	จำนวนผู้ป่วย/ จำนวนการตั้งครรภ์	การรักษา (%)	ภาวะแทรกซ้อนในมารดา	ภาวะแทรกซ้อนในทารก	ทารกที่มีชีวิต (%)
Gangat et al, (2021)[24]	16/24	ASA (58.3) LMWH (30) pIFN (8.3)	Hemorrhage (12.5) Thrombosis (0)	Early pregnancy loss (20.8) Stillbirth (8.3) Preterm (8.3) IUGR (4.2)	70.8
Tulpule et al, (2008)[25]	2/4	ASA (25) ASA + LMWH (75)	Hemorrhage PPH (25)	Abortion (25) Stillbirth (25)	50

ASA, aspirin; CRT, cytoreductive therapy; LMWH, low molecular weight heparin; HU, hydroxyurea; TIA, transient ischemic attack; IFN, interferon; pIFN, pegylated interferon; IUGR, intrauterine growth restriction; HT, hypertension; PPH, postpartum hemorrhage

ในระหว่างตั้งครรภ์[27] เป็นที่น่าสังเกตว่า ผู้ป่วยชาย มักจะถูกมองข้ามในเรื่องการเจริญพันธ์ จึงควรสอบถามให้ชัดเจน จะได้พิจารณาเลือกยา cytoreductive ได้เหมาะสม ซึ่งยา IFN น่าจะเหมาะสมกว่าในแง่ preserve fertility

การดูแลรักษาผู้ป่วยหญิงอายุน้อยที่วินิจฉัย ET ก่อนตั้งครรภ์

ถ้าผู้ป่วยประสงค์จะมีบุตรในอนาคต แต่ในขณะนี้ยังไม่พร้อม อยากคุมกำเนิดก่อน ควรหลีกเลี่ยงยาคุมชนิด estrogen-containing เนื่องจากจะทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิด thrombosis[28] แนะนำให้ใช้ progestogen-only pill (POP) ยาฝังหรือยาฉีด หรือ hormonal IUD (intrauterine device) บางชนิดที่ release progestin

การดูแลรักษาผู้ป่วยหญิงอายุน้อยที่วินิจฉัย ET มาก่อนและอยู่ในระหว่างตั้งครรภ์

ผู้ป่วย ET ที่มีบุตรยากและประสงค์จะใช้วิธี in vitro fertilization (IVF) ซึ่งจะต้องมีการฉีดฮอร์โมน estrogen เพื่อกระตุ้นการตกไข่ แนะนำให้ฉีด LMWH ชนาด 40 มก. วันละครั้ง เพื่อป้องกันการเกิด thrombosis ในช่วงตั้งครรภ์ 12 สัปดาห์แรก[29] ผู้ป่วยที่เคยได้ cytoreductive agents เช่น hydroxyurea หรือ anagrelide เพื่อคุมระดับเกล็ดเลือด ควรหยุดยาเหล่านี้ 3 เดือนก่อนการตั้งครรภ์ เนื่องจากยามีผลต่อทารกในช่วงไตรมาสแรก เมื่อตั้งครรภ์แล้ว ให้เปลี่ยนยาลดเกล็ดเลือดดังกล่าวเป็น IFN alpha ฉีดแทน เนื่องจากมีผลต่อทารกในครรภ์น้อยมาก ในต่างประเทศใช้ Ropeginterferon alpha-2b[30,31] ยานี้มีผลข้างเคียงหลังการฉีดน้อย ใช้ขนาด 100 มก.ฉีดห่างทุก 2 สัปดาห์ (ปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มีจำหน่าย) ยา Peginterferon alpha-2a (Pegasys) เดิมเคยมีจำหน่ายในประเทศไทย ปัจจุบันไม่มียานี้แล้ว แต่สามารถจัดหายานี้รวมทั้ง Ropeginterferon alpha-2b ผ่านบริษัทนำยาเข้าได้เป็นราย ๆ ไป การฉีดเริ่มขนาด 135 ไมโครกรัม ฉีดใต้ผิวหนังทุกสัปดาห์ แต่สามารถยืดระยะเวลาออกไปเป็นทุก 2-4 สัปดาห์ได้ หลังจากที่คุมระดับเกล็ดเลือดได้ ปัจจุบันในประเทศไทยมียา Bioferon (IFN alpha-2b) สามารถใช้ยาในขนาด 3 mU ฉีดใต้ผิวหนังวันละครั้ง สัปดาห์ละ 3-5 วัน ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้ยาลดเกล็ดเลือด แต่มีเกณฑ์จัดว่าเป็น high-risk pregnancy ซึ่งแม้ว่าจะเป็น low risk thrombosis จากเกณฑ์ R-IPSET ก็ควรให้ IFN ลดระดับเกล็ดเลือด High-risk pregnancy มีเกณฑ์ดังนี้ [32]

1. มีการเพิ่มขึ้นของเกล็ดเลือดสูงกว่า 1,500 x 10^9/L
2. มีประวัติมี venous หรือ arterial thrombosis
3. มีประวัติเลือดออกที่เกิดจากโรคเลือดข้น (PV) หรือโรคเกล็ดเลือดสูง (ET)
4. มีประวัติภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรม ข้อใดข้อหนึ่ง
   4.1 ≥1 ครั้งของ unexplained death ในทารกรูปร่างปกติที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 10 สัปดาห์ขึ้นไป

4.2 ≥ 1 ครั้งของ การคลอดก่อนกำหนด ในทารกรูปร่างปกติ ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ เนื่องจาก

- Severe preeclampsia หรือ eclampsia
- Placental insufficiency

4.3 มี unexplained miscarriage (spontaneous abortion) ตั้งแต่ 3 ครั้งติดต่อกัน ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 10 สัปดาห์

4.4 มี unexplained intrauterine growth restriction

4.5 มีภาวะตกเลือดก่อนคลอดหรือหลังคลอดที่ต้องได้รับเลือด

4.6 มีความผิดปกติของ uterine artery จากการทำ Doppler ที่ 20 สัปดาห์ (mean pulsatility index > 1.4)

การให้ IFN ในระหว่างตั้งครรภ์ในผู้ป่วย ET ควรให้ยาในขนาดน้อยที่สุด ที่จะคุมระดับเกล็ดเลือดให้ต่ำกว่า 600 x 10^9/L ส่วนผู้ป่วย PV คุมระดับ Hct ให้ต่ำกว่าร้อยละ 45[31] นอกจากนั้นควรให้ low dose aspirin ขนาด 81 มก.ต่อวัน รับประทานตลอดระยะเวลาตั้งครรภ์

การดูแลรักษาผู้ป่วยหญิงอายุน้อยที่วินิจฉัย ET มาก่อนและอยู่ในช่วงหลังคลอด

ในช่วงหลังคลอด ผู้ป่วย MPNs จะมีโอกาสเกิด thrombosis มากกว่าคนทั่วไป จึงแนะนำให้ LMWH 40 มก. ต่อวัน + low dose aspirin เป็นเวลา 6 สัปดาห์ [29] ในระหว่างการให้นมบุตร ยาที่มีความปลอดภัยได้แก่ LMWH, aspirin และ IFN การให้ IFN ควรตรวจ ANA (antinuclear Ab) และ thyroid function test ก่อนรักษา หลังจากนั้นให้ตรวจซ้ำรวมทั้ง การทำงานของตับ ทุก 6 เดือน ส่วน CBC ควรตรวจทุกเดือน ผู้ป่วยที่ทนผลข้างเคียงของ IFN ไม่ได้ ควรหยุดยา อนึ่งผู้ที่ได้ IFN ระยะยาว อาจมีอาการของ mood disturbances มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ รวมทั้ง plantar pain ให้รักษาตามอาการ[31]

สรุป

ผู้ป่วย MPNs โดยเฉพาะ ET พบในหญิงอายุน้อยและพบมากกว่า PV และ PMF จึงมีโอกาสที่จะตั้งครรภ์ได้ และเมื่อตั้งครรภ์จะมีภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์มากกว่าหญิงปกติ แพทย์ผู้ดูแลจึงควรให้ความสนใจและวางแผนการรักษาตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์ รวมทั้งให้การรักษาที่เหมาะสมในระหว่างตั้งครรภ์และหลังคลอด ควรให้การดูแลแบบสหวิชาชีพร่วมกับสูติแพทย์ เพื่อให้ได้ pregnancy outcomes ดีที่สุดเทียบเท่ากับในหญิงปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. How J, Leiva O, Bogue T, Fell GG, Bustoros MW, Connell NT, et al. Pregnancy outcomes, risk factors, and cell count trends in pregnant women with essential thrombocythemia. Leukemia Research. 2020; 98: 106459. https://doi.org/10.1016/j.leukres.2020.106459
2. Skeith L, Carrier M, Robinson SE, Alimam S, Rodger MA. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: A systematic review and meta-analysis. Blood. 2017; 129 (8): 934-9.
3. Maze D, Kazi S, Gupta V, et al.: Association of treatments for myeloproliferative neoplasms during pregnancy with birth rates and maternal outcomes: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw. Open. 2019; 2 (10): e1912666. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12666.
4. Barbui T, Finazzi G. Myeloproliferative disease in pregnancy and other management issues. Hematology. 2006; 1: 246-52.
5. How J, Hobbs G. Pregnancy: MPN management before, during, and after pregnancy. Hematology. 2024;1: 541-6.
6. Iskender D, Yılmaz-Ergani S, Aksoy M, et al. High rate of obstetric complications in patients with essential thrombocythemia. Cureus. 2021;13 (12): e20449.
7. Schrickel L, Heidel FH, Sadjadian P, et al; German Study Group MPN, GSG MPN. Interferon alpha for essen tial thrombocythemia during 34 high risk pregnancies: outcome and safety. J Cancer Res Clin Oncol. 2021;147 (5): 14811491.
8. Palandri F, Polverelli N, Ottaviani E, Castagnetti F, Baccarani M, Vianelli N. Long-term follow-up of essential thrombocythemia in young adults: treatment strategies, major thrombotic complications and pregnancy outcomes. A study of 76 patients. Haematologica. 2010; 95 (6): 1038-40.
9. Melillo L, Tieghi A, Candoni A, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: a report from the Italian registry. Am J Hematol. 2009; 84 (10): 636-40.
10. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager S, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. Eur J Haematol. 2009; 82 (5): 350-3.
11. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. Blood. 2007; 110 (2): 485-9.
12. Niittyvuopio R, Juvonen E, Kaaja R, et al. Pregnancy in essential thrombocythaemia: experience with 40 pregnancies. Eur J Haematol. 2004; 73 (6): 431-6.
13. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocy-themia. Eur J Haematol. 2001; 66 (3):152-9.
14. Cincotta R, Higgins JR, Tippett C, et al. Management of essential thrombocythaemia during pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2000; 40 (1): 33-7.
15. Bangerter M, Güthner C, Beneke H, Hildebrand A, Grünewald M, Griesshammer M. Pregnancy in essential thrombocythaemia: treatment and outcome of 17 pregnancies. Eur J Haematol. 2000; 65 (3):165-9.

16. Randi ML, Rossi C, Fabris F, Girolami A. Essential thrombocythemia in young adults: treatment and outcome of 16 pregnancies. J Intern Med. 1999; 246 (5): 517-8.
17. Pagliaro P, Arrigoni L, Muggiasca ML, Poggio M, Russo U, Rossi E. Primary thrombocythemia and pregnancy: treatment and outcome in fifteen cases. Am J Hematol. 1996; 53 (1): 6-10.
18. Beressi AH, Tefferi A, Silverstein MN, Petitt RM, Hoagland HC. Outcome analysis of 34 pregnancies in women with essential thrombocythemia. Arch Intern Med. 1995; 155 (11):1217-22.
19. Bertozzi I, Rumi E, Cavalloni C, Cazzola M, Fabris F, Randi ML. Pregnancy outcome and management of 25 pregnancies in women with polycythemia vera. Am J Hematol. 2018; 93 (9): E234-E235.
20. Griesshammer M, Schauer S. Outcomes of 121 pregnancies in patients with polycythemia vera (PV). EHA Library; 2016: S110.
21. Robinson S, Bewley S, Hunt BJ, Radia DH, Harrison CN. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. Haematologica. 2005; 90 (11): 1477-83.
22. Wille K, Bernhardt J, Sadjadian P, et al. The management, outcome, and postpartum disease course of 41 pregnancies in 20 women with polycythemia vera. Eur J Haematol. 2021;107 (1):122-8.
23. Wille K, Brouka M, Bernhardt J, et al. Outcome of 129 pregnancies in polycythemia vera patients: a report of the European LeukemiaNET. Hemasphere. 2023; 7 (5): e882.
24. Gangat N, Guglielmelli P, Al-Kali A, et al. Pregnancy in patients with myelofibrosis: Mayo-Florence series of 24 pregnancies in 16 women. Br J Haematol. 2021; 195 (1): 133-7.
25. Tulpule S, Bewley S, Robinson SE, Radia D, Nelson-Piercy C, Harrison CN. The management and outcome of four pregnancies in women with idiopathic myelofibrosis. Br J Haematol. 2008; 142 (3): 480-2.
26. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, A Rambaldi A, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. Blood Cancer J. 2015; 5 (11): e369. doi: 10.1038/bcj.2015.94
27. Puyade M, Cayssials E, Pierre F, Pourrat O. Pregnancy and myeloproliferative neoplasms: A retrospective monocentric cohort. Obstet Med. 2017; 10 (4):165-9. doi: 10.1177/1753495X17708896
28. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (3): CD010813.
29. Robinson S, Ragheb M, Harrison C. How I treat myeloproliferative neoplasms in pregnancy. Blood. 2024; 143 (9):777-85.
30. Okikiolu J, Woodley C, Cadman-Davies L, et al. Real world experience with ropeginterferon alpha-2b (Besremi) in essential thrombocythaemia and polycythaemia vera following exposure to pegylated interferon alfa-2a (Pegasys). Leuk Res Rep. 2023; 19: 100360.
31. Kiladjian JJ. Pegylated interferon: the who, why, and how. Hematology. 2024; (1): 535-40.
32. Vannucchi AM, Guglielmelli P. What are the current treatment approaches for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia? Hematology. 2017; (1): 480-8.

การรักษาผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรม ด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

พรพรรณ ศรีพรสวรรค์
หน่วยโลหิตวิทยา สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

โรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรม (Inherited bone marrow failure syndrome, IBMFS) คือ กลุ่มอาการที่เกิดจากไขกระดูกทำงานลดลงหรือผิดปกติตั้งแต่กำเนิด ซึ่งอาจพบการสร้างเซลล์เม็ดเลือดชนิดใดชนิดหนึ่งผิดปกติ (single cytopenia) หรืออาจพบความผิดปกติในการสร้างเซลล์เม็ดเลือดทุกชนิด ทั้งเซลล์เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด (global bone marrow failure, global BMF) โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไขกระดูกฝ่อไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic aplastic anemia) ส่วนหนึ่งจะตรวจพบสาเหตุความผิดปกติทางพันธุกรรมเมื่อได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วย whole exome sequencing หรือ next generation sequencing ซึ่งตรวจพบความผิดปกติทางพันธุกรรมในผู้ป่วยเด็กได้ร้อยละ 30 [1] [2]

ลักษณะที่สำคัญของโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรม คือ พบความผิดปกติทางกายภาพหลายชนิด โดยโรคที่พบบ่อยและมีอาการทางคลินิกที่ค่อนข้างจำเพาะมี 3 โรค คือ Fanconi anemia, dyskeratosis congenita, Shwachman–Diamond syndrome ซึ่งพบความผิดปกติของระบบต่าง ๆ ร่วมด้วยได้ (ตารางที่ 1) นอกจากนี้ยังมีโรคที่ค้นพบใหม่หลังจากการพัฒนาเทคนิคการตรวจทางพันธุกรรมได้ครอบคลุมมากขึ้น เช่น MIRAGE syndrome ที่พบกลุ่มอาการผิดปกติ คือ Myelodysplasia, Infection, Restriction of growth, Adrenal hypoplasia, Genital phenotypes และ Enteropathy ซึ่งเกิดจากความผิดปกติชนิด germline mutation ของยีน *SAMD9/SAMD9L*

การรักษาโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรม มีแนวทางการรักษาที่แตกต่างจากโรคไขกระดูกฝ่อทั่วไปขึ้นกับความรุนแรงของโรค (แผนภูมิที่ 1) ในรายที่อาการไม่รุนแรง แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม anabolic androgenic steroid ได้แก่

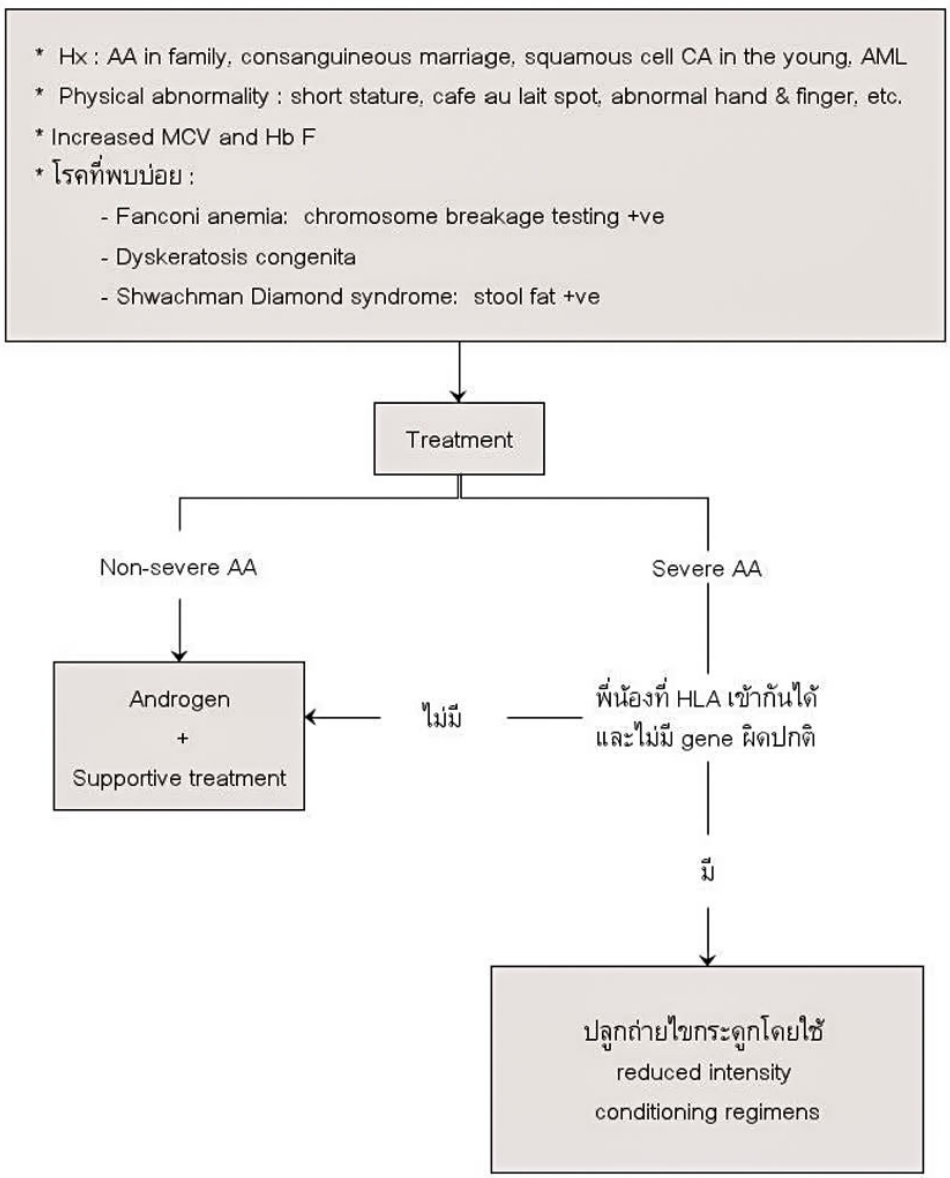
1. oxymetholone ในขนาดเริ่มต้น 0.5-1 มก./กก./วัน และค่อยๆปรับเพิ่มขนาดได้ถึง 5 มก./กก./วัน ซึ่งผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นร้อยละ 50 การรักษาด้วยยานี้ มีข้อควรระวัง คือ ผลข้างเคียงที่ต่อตับ และโรคมักจะเป็นกลับเป็นซ้ำในเวลาไม่นานหลังการรักษา[3]

2. danazol ในขนาด 4.8 มก./กก./วัน หรือ 200 มก./วัน และค่อยๆปรับเพิ่มขนาดได้ถึง ขนาดสูงสุด 600 มก./วันในผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 80 กก. หรือ 800 มก./วันในผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวเท่ากับหรือมากกว่า 80 กก. โดยแบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน -1 ปี ซึ่งผู้ป่วย FA และ DC ร้อยละ 70 จะตอบสนองต่อยานี้ และพบผลข้างเคียงเรื่อง virilization ที่น้อยกว่ายา oxymetholone[4]

ตารางที่ 1 อาการทางคลินิกของโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรมและชนิดของโรคมะเร็งที่พบร่วม[5]

ชนิดของโรค IBMFS	ความผิดปกติทางโลหิตวิทยา	ความผิดปกติของระบบอื่นๆ	ชนิดของโรคมะเร็งที่พบร่วม
FA	single cytopenia, global BMF, MDS/AML	ผิวหนัง (café au lait spot), กระดูก (radial hypoplasia), ตัวเตี้ย, ระบบต่อมไร้ท่อ, GU (single kidney), GI (duodenal atresia)	MDS/AML, Squamous cell CA (ศีรษะและคอ, vulva), มะเร็งตับ
DC	single cytopenia, global BMF, MDS/AML	mucocutaneous: ผิวหนังคล้ำ, เล็บผิดปกติ, oral leucoplakia, ฟันผิดปกติ, GI (esophageal varices, cirrhosis), GU (phimosis), ตา (retinopathy, nasolacrimal duct narrowing), ระบบประสาท (cerebellar hypoplasia), ปอด (pulmonary fibrosis), skeletal (osteoporosis)	MDS/AML, Squamous cell CA (ศีรษะและคอ, vulva), มะเร็งตับ
SDS	single cytopenia, global BMF, MDS/AML	exocrine pancreatic insufficiency, skeletal (metaphyseal dysostosis, rib cage defect), เลี้ยงไม่โต, พัฒนาการช้า, ฟันผิดปกติ	MDS/AML
DBA	ส่วนใหญ่มีภาวะซีด แต่อาจดำเนินโรคเป็น global BMF, MDS/AML	skeletal (triphalangeal thumb), ตัวเตี้ย, craniofacial (high arched palate), หัวใจ, GU malformation	MDS/AML, มะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma, มะเร็งลำไส้ใหญ่
CDA	ซีดและ dyserythropoiesis	กระดูกผิดปกติ ม้ามโต	ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อมะเร็ง
SCN	neutropenia, mature arrest ของ myeloid cells, MDS/AML	พบเฉพาะในรายที่ไม่ได้เกิดจากความผิดปกติของยีน *ELANE*	MDS/AML
CAMT และกลุ่มอาการอื่นๆ ที่มีเกล็ดเลือดต่ำ	เกล็ดเลือดต่ำ, BMF, MDS/AML	CAMT จะไม่พบความผิดปกติทางกายภาพ, TARS อาจพบ absence radius, กลุ่มที่มี radio-ulnar fusion อาจพบความผิดปกติของผิวหนังและกระดูกที่อื่นๆ	CAMT: สัมพันธ์กับ leukemia TARS: ไม่เพิ่มความเสี่ยง MECOM variants: สัมพันธ์กับ MDS/AML

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรม



สำหรับผู้ป่วยที่อาการรุนแรงจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ATG และ cyclosporine การรักษาจำเพาะที่สามารถทำให้หายขาดได้ คือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดซึ่งแนะนำให้ใช้ reduced intensity conditioning regimen เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตาย บทความนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อทบทวนการรักษาโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรมด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) ในโรค IBMFS ที่พบได้ในเวชปฏิบัติ ได้แก่ Fanconi anemia, dyskeratosis congenita และ Shwachman-Diamond syndrome

Fanconi anemia (FA)

เป็นโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุด อุบัติการณ์ประมาณ 1 รายต่อทารกเกิดใหม่ 200,000 ราย[6] ส่วนใหญ่ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive และมีส่วนน้อยที่ถ่ายทอดแบบ x-linked recessive อาจพบความผิดปกติแต่กำเนิด เช่น ผิวคล้ำ ตัวเตี้ย ศีรษะเล็ก ตาเล็ก มีความผิดปกติของกระดูก โดยเฉพาะกระดูกหัวแม่มือและ radius ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีน้ำหนักแรกคลอดน้อย หัวใจผิดปกติ มีความผิดปกติของต่อมไร้ท่อและมีปัญหาการเรียนรู้หรือพัฒนาการผิดปกติ ในส่วนระบบทางโลหิตวิทยามีการดำเนินโรคเป็นไขกระดูกฝ่อและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด myelodysplastic syndrome (MDS) รวมถึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งทั้งมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute myeloid leukemia (AML) และมะเร็งชนิดก้อน เนื่องจากผู้ป่วยร้อยละ 25-40 อาจไม่พบความผิดปกติทางกายภาพและสาเหตุในการเกิดโรคเกิดจากการมีโครโมโซมที่เปราะบางกว่าปกติ จึงแนะนำให้มีการตรวจคัดกรองด้วย chromosome breakage test เพิ่มเติมในผู้ป่วยเด็กโรคไขกระดูกฝ่อโดยเฉพาะรายที่อายุน้อย[7]

ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยโรค FA คือ ผู้ป่วยที่มีไขกระดูกทำงานผิดปกติที่เข้าได้กับเกณฑ์ของไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง (severe aplastic anemia, SAA) หรือมีการดำเนินโรคจนเป็น MDS/AML หลังได้รับการวินิจฉัย FA ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ bone marrow examination อย่างน้อยปีละครั้ง เพื่อตรวจหา clonal evaluation และพิจารณาทำ HSCT ก่อนจะมีการดำเนินโรคเป็น MDS/AML การให้ conditioning regimen เป็น cyclophosphamide ในขนาดมาตรฐานที่ใช้ในผู้ป่วย acquired SAA จะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้สูงในผู้ป่วยโรค FA เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโครโมโซมที่ไม่เสถียร ทำให้ไวต่อยาเคมีบำบัดในกลุ่มของ DNA cross-linking agents รวมถึงมีความเสี่ยงต่อการเกิด graft-versus-host disease (GVHD) เนื่องจากกลไกในการซ่อมแซมตัวเองของ DNA เสียไป ปัจจุบัน conditioning regimen ที่แนะนำให้ใช้จึงเป็น reduced intensity conditioning (RIC) regimen โดยให้ cyclophosphamide ในปริมาณที่ลดลง คือ 40 มก./กก. ร่วมกับยา fludarabine และหลีกเลี่ยงการฉายรังสี total body irradiation (TBI) เพื่อลดความ

เสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งในระยะยาว แต่ในกรณีที่ไม่มี matched sibling donor (MSD) และทำ HSCT จากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติซึ่งถือเป็น alternative donor มีรายงานการใช้ TBI ในขนาดต่ำ 200-300 cGy เพื่อช่วยลดการเกิด graft failure

ผลการรักษาผู้ป่วยเด็กโรค FA ด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจะได้ผลดีในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 10 ปี[8] โดยข้อมูลจาก Severe Aplastic Anemia Working Party (SAAWP) และ the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation พบอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีหลัง HSCT เท่ากับร้อยละ 89 ซึ่งการทำ HSCT จากผู้บริจาคที่มีผล HLA ตรงกับผู้ป่วยทั้งหมด (matched related/unrelated donor) จะได้ผลการรักษาที่ดีกว่าผู้บริจาคที่มีผล HLA ไม่ตรงกับผู้ป่วย (mismatched donor) หรือการทำปลูกถ่ายฯชนิด haploidentical HSCT และพบว่าการใช้ยา alemtuzumab หรือ anti-thymocyte globulin ใน conditioning regimen สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้น[9]

ประเด็นสำคัญที่ควรพิจารณาในการเลือกผู้บริจาคไขกระดูกที่เป็นพี่น้อง สำหรับผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรม คือต้องมีการตรวจยืนยันว่าผู้บริจาคไม่ได้มีความผิดปกติทางพันธุกรรมชนิดเดียวกับที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ เนื่องจากผู้ป่วยโรคทางพันธุกรรมอาจมีการแสดงออกของอาการและความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกันได้ แม้จะมีความผิดปกติทางพันธุกรรมแบบเดียวกัน ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการน้อยหรือไม่มีอาการเลย ดังนั้นผู้บริจาคไขกระดูกที่เป็นพี่น้องทุกรายควรได้รับการตรวจยืนยันอย่างละเอียดก่อนเริ่มขั้นตอน HSCT ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีพี่น้องที่มี HLA เข้ากันได้ อาจพิจารณาปลูกถ่ายไขกระดูก โดยผู้บริจาคซึ่งไม่ใช่ญาติที่มี HLA เข้ากันกับผู้ป่วยได้ สำหรับผู้ป่วย FA ที่ไม่สามารถปลูกถ่ายไขกระดูกได้ อาจให้การรักษาด้วย anabolic steroid เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการรุนแรง ซึ่งผู้ป่วยมักจะมีการดำเนินโรคที่รุนแรงขึ้นในภายหลัง

Dyskeratosis congenita (DC) หรือ telomere biology disorders (TBD)

เป็นโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรมที่พบความผิดปกติของหลายระบบ พบได้น้อย มีอุบัติการณ์ต่ำกว่า 1 รายต่อประชากร 1 ล้านราย มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้หลายแบบทั้ง x-linked recessive, autosomal recessive หรือ autosomal dominant ขึ้นกับชนิดของยีนที่พบความผิดปกติ ปัจจุบันพบยีนซึ่งเป็นสาเหตุของ DC มากกว่า 10 ชนิด โดยยีนที่พบความผิดปกติเกี่ยวข้องกับการควบคุมการทำงานของ telomere ส่งผลให้ผู้ป่วยมี telomere ที่สั้นกว่าปกติ ทำให้โรคนี้มีอีกชื่อหนึ่ง คือ telomerebiology disorders (TBD) ปัจจุบันจึงแนะนำให้มีการตรวจคัดกรอง telomere length ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่มีภาวะ BMF เพื่อตรวจหา TBD

อาการทางคลินิกมี clinical triad คือ ผิวหนังเป็นลาย (reticular hyperpigmented skin) ร่วมกับเล็บผิดปกติ (nail dystrophy) และมีฝ้าขาวในช่องปาก (oral leukoplakia) ส่วนใหญ่จะเริ่มมีอาการ

เมื่อเข้าสู่ช่วงวัยรุ่น โดยอายุเฉลี่ยที่ได้รับการวินิจฉัยเท่ากับ 15 ปี รวมถึงพบพังผืดที่ปอด (pulmonary fibrosis) และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งของศีรษะ คอ และหลอดอาหาร ผู้ป่วย DC ร้อยละ 90 จะพบเม็ดเลือดชนิดใดชนิดหนึ่งต่ำและมีการดำเนินโรคไปเป็นไขกระดูกฝ่อก่อนอายุ 30 ปีซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยส่วนใหญ่ นอกจากนี้ ยังอาจมีการดำเนินโรคไปเป็น MDS/AML หรือ AML ได้[10]

นอกจากนี้ ยังมีโรคในกลุ่ม TBD ที่มีอาการรุนแรงซึ่งจะมีอาการเช่นเดียวกับ DC ร่วมกับอาการในระบบอื่น ๆ[11] ได้แก่

- Hoyeraal-Hreidarsson (HH) syndrome มีอาการ 4 ใน 6 ข้อดังต่อไปนี้ 1) การเจริญเติบโตช้า 2) พัฒนาการช้า 3) ศีรษะเล็ก 4) ภูมิคุ้มกันบกพร่อง 5) cerebellar hypoplasia และ 6) ไขกระดูกฝ่อ พบความปกติของยีน *DKC1, TINF2, TERT* หรือ *RTEL1*
- Revesz syndrome (RS) พบ exudative retinopathy ที่ตา หรือ calcification ในสมอง พบความผิดปกติของยีน *TINF2*
- Coats plus (CP) syndrome มีอาการคล้ายกับโรค RS ร่วมกับกระดูกบาง (osteopenia) เลือดออกในทางเดินอาหารจากหลอดเลือดผิดปกติ พบความผิดปกติของยีน *CTC1*, *STN1* หรือ *POT1*

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยโรค DC ผลการรักษาด้วย myeloablative conditioning regimen ได้ผลไม่ดีนัก มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 50 ซึ่งเกิดจากภาวะแทรกซ้อนทางปอดที่พบ restrictive lung disease ในผู้ป่วยกลุ่มนี้[12] การรักษาด้วย RIC-HSCT ได้ผลการรักษาที่ดีขึ้น มีอัตราการรอดชีวิตหลัง HSCT ที่ 3 ปีร้อยละ 67-73 แต่ยังคงต้องติดตามอาการในระยะยาวเพื่อเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนหลังการทำ HSCT

Shwachman-Diamond syndrome (SDS)

เป็นโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive อุบัติการณ์ 1 รายต่อประชากร 75,000 ราย พบความผิดปกติของการดูดซึมไขมัน เนื่องจากตับอ่อนทำงานผิดปกติ (exocrine pancreatic insufficiency) ทำให้พบอุจจาระเป็นมัน (fatty stool) ซึ่งเริ่มแสดงอาการตั้งแต่วัยทารก รวมถึงพบการสร้างกระดูกผิดปกติ (skeletal dysplasia) ได้ สำหรับความผิดปกติของระบบโลหิตวิทยา ผู้ป่วยร้อยละ 20 จะพบเม็ดเลือดขาวต่ำ หรือไขกระดูกฝ่อ และร้อยละ 25 จะพบ MDS/AML ผู้ป่วยโรค *SDS* ร้อยละ 90 เกิดจากความผิดปกติของยีน Shwachman-Bodian-Diamond syndrome (SBDS) บนตำแหน่งโครโมโซมที่ 7q11 ทำให้เกิดการสร้างไรโบโซมที่ผิดปกติ นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งได้มากตั้งแต่อายุน้อย

โดยมักเริ่มแสดงอาการของไขกระดูกทำงานผิดปกติในช่วงอายุน้อยและมีการดำเนินโรคที่รุนแรงไปเป็น myelodysplastic syndrome มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด myeloid (AML) ในภายหลัง[5] รวมถึงอาจมีประวัติครอบครัวของการเกิดมะเร็งชนิด squamous cell carcinoma ในหลายอวัยวะ โดยเฉพาะที่บริเวณศีรษะ คอ และทางเดินอาหาร (ตารางที่ 1)

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้อื่น จึงเป็นวิธีการรักษาเพียงวิธีเดียวที่จะทำให้ผู้ป่วยเด็กโรค SDS หายจากโรคได้ หากทำการปลูกถ่ายในขณะที่ผู้ป่วยมีอาการของ BMF จะได้ผลดีกว่าการทำปลูกถ่ายในขณะที่โรคดำเนินไปเป็น myeloid neoplasm (MN) แล้ว โดยมีอัตรารอดชีวิตหลัง HSCT ที่ 3 ปีเท่ากับร้อยละ 80.3 เทียบกับร้อยละ 41 ในผู้ป่วย MN [13]

การประเมินผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรมก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดประกอบด้วยขั้นตอน ดังนี้[14]

1. ซักประวัติครอบครัวและตรวจร่างกายอย่างละเอียด เพื่อประเมินความผิดปกติที่พบร่วม (ตารางที่ 1)
2. ตรวจประเมินการมองเห็น การได้ยิน ภาวะโภชนาการ และการทำงานของระบบประสาทในผู้ป่วยทุกราย
3. ตรวจสุขภาพในช่องปากโดยทันตแพทย์
4. ผู้ป่วยโรค FA หรือ TBD ควรส่งตรวจผิวหนังด้วย
5. ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC, fetal hemoglobin, β-fetoprotein, eADA (ในผู้ป่วย DBA)
6. ตรวจไขกระดูกโดยการตัดชิ้นเนื้อ (bone marrow biopsy), cytogenetics และ flow cytometry
7. ทบทวนประวัติการให้เลือด จำนวนครั้งที่ให้เลือด ระดับ serum ferritin ประวัติการใช้ยาขับธาตุเหล็ก และพิจารณาส่งตรวจ MRI เพื่อประเมินธาตุเหล็กสะสมที่ตับและหัวใจตามข้อบ่งชี้
8. ตรวจคัดกรอง donor specific antibody และ alloimmunization รวมถึงควรให้เกล็ดเลือดเป็นชนิด single donor platelet เพื่อลดการเกิด alloimmunization และห้ามให้เลือด
9. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาในกลุ่ม androgen มาก่อน ควรตรวจประเมินผลข้างเคียงของยา เช่น ตรวจหาภาวะ virilization ประเมินการเจริญเติบโต ตรวจหน้าที่การทำงานของตับและอัลตราซาวน์ตับ ระดับไขมันในเลือด ประเมิน bone age
10. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาในกลุ่ม steroids มาก่อน ควรตรวจประเมินผลข้างเคียงของยา เช่น Cushing's syndrome น้ำตาลในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง avascular necrosis และ adrenal insufficiency

11. ผู้ป่วยผู้ใหญ่ควรตรวจหาความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์ ตรวจคัดกรองมะเร็งหรือความผิดปกติต่างๆที่อาจพบร่วมตามแนวทางการประเมินเฉพาะโรคก่อนการปลูกถ่ายฯ (ตารางที่ 2)
12. แนะนำให้ผู้ป่วยงดการสูบบุหรี่หรือดื่มแอลกอฮอล์ และควรออกกำลังกายเป็นประจำ เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง

Haploidentical-HSCT

ข้อจำกัดที่สำคัญของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อจากทางพันธุกรรม คือ ไม่มีผู้บริจาคที่มีผล HLA ตรงกันกับผู้ป่วย ปัจจุบันจึงมีการทำ Haploidentical HSCT เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยอาจแบ่งตามวิธีการลด T-cell ใน donor graft ที่จะนำมาให้ผู้ป่วย ดังนี้

1) TCRαβ+/CD19+-depletion
2) T-repleted with post-transplant Cyclophosphamide (PTCy)
3) In-vivo T-depletion with ATG/alemtuzumab
4) CD34+positive selection

โดยพบว่าวิธี TCRαβ+/CD19+-depletion หรือ PTCy เป็นวิธีที่ได้รับความนิยมมากที่สุดและมีอัตรารอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 78 และร้อยละ 64 ตามลำดับ แต่การทำ TCRαβ+/CD19+-depletion จะพบผลข้างเคียงเรื่อง GVHD น้อยที่สุด โดยมีอัตรา GVHD-rejection-free survival (GFRS) ที่ 2 ปี ร้อยละ 70 เมื่อเทียบกับวิธีอื่นซึ่งมี GRFS เท่ากับร้อยละ 17-45[15]

ตารางที่ 2 การประเมินเฉพาะโรคก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรม[14]

Fanconi anemia	Dyskeratosis congenita	Diamond-Blackfan anemia
ตรวจหาความผิดรูปแต่กำเนิดที่พบร่วม (ศีรษะ หัวใจ กระดูก ทางเดินปัสสาวะ ทางเดินอาหาร)	ตรวจหาความผิดรูปแต่กำเนิดที่พบร่วมตรวจหา avascular necrosis of hips	ตรวจหาความผิดรูปแต่กำเนิดที่พบร่วม
ส่งตรวจ MRI brain เพื่อประเมินต่อม pituitary ในผู้ป่วยเด็กที่พบความผิดรูปแต่กำเนิดหลายชนิด	ส่งตรวจ MRI brain ในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ HH, Revesz, พัฒนาการช้า ตรวจเพิ่มเติมทางระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่แสดงอาการตั้งแต่อายุน้อย	ผู้ป่วยที่ได้รับ steroids เป็นระยะเวลานานควรตรวจหาภาวะแทรกซ้อน เช่น Cataract, avascular necrosis, ความดันโลหิตสูง เบาหวาน
ตรวจเพิ่มเติมทางระบบต่อมไร้ท่อ เช่น thyroid function test, glucose, gonadal function, lipid	ตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) และวัด SpO2 พิจารณาส่ง CT chest ถ้ามีข้อบ่งชี้	ประเมินภาวะเหล็กเกินและภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกิน เช่น เบาหวาน ธาตุเหล็กสะสมที่ตับและหัวใจ ไทรอยด์ทำงานต่ำกว่าปกติ
ผู้ป่วยที่เข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ ควรประเมินภาวะ fertility		

สรุป

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเป็นวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อจากทางพันธุกรรมที่สามารถทำให้ภาวะไขกระดูกฝ่อดีขึ้นได้ ข้อบ่งชี้ของการทำ HSCT ในผู้ป่วยโรค IBMFS คือ ผู้ป่วยที่ต้องได้รับเม็ดเลือดแดงหรือเกล็ดเลือดเป็นประจำ และมีเม็ดเลือดขาวต่ำมาก หรือมีความเสี่ยงในการเกิด clonal evaluation ซึ่งอาจกลายเป็น MDS/AML ควรพิจารณาผู้บริจาคที่เป็นพี่น้องของผู้ป่วยที่มีผล HLA ตรงกันและได้รับการตรวจยืนยันทางพันธุกรรมว่าไม่เป็นโรคเช่นเดียวกับผู้ป่วยเป็นลำดับแรก รวมถึงเลือก conditioning regimen และประเมินประเด็นสำคัญอื่น ๆ ตามชนิดโรคของผู้ป่วย (ตารางที่ 3) เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี[16]

ตารางที่ 3 ประเด็นสำคัญในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อทางพันธุกรรม

	ประเด็นที่สำคัญ
ผู้ป่วย	ประเมินความผิดปกติทางโลหิตวิทยาและระบบอื่นๆอย่างละเอียด ก่อนวางแผน HSCT
ผู้บริจาค	**MSD** เป็นผู้บริจาคที่ดีที่สุด ควรเลือกเป็นลำดับแรกและควรตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรมในผู้บริจาคที่เป็นพี่น้องในทุกกรณี **MUD** พิจารณาเมื่อไม่มีพี่น้องที่มีผล HLA ตรงกันกับผู้ป่วย **Mismatched related/unrelated donor** พิจารณาเมื่อไม่มีผู้บริจาคที่มีผล HLA ตรงกับผู้ป่วย และควรทำในสถาบันที่มีประสบการณ์
แหล่งของ stem cells	**BM** เป็นทางเลือกแรก เนื่องจากให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด **Match related CB** เป็นทางเลือกที่ดีรองลงมา **PB** สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ chronic GVHD ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วย IBMFS ถ้าเป็นไปได้
Cell dose	**BM:** TNC > 3 x10^8 cells/kg **related CB:** TNC > 3 x10^7 cells/kg **unrelated CB:** TNC > 4 x10^7 cells/kg
Conditioning regimen	MAC หรือ RIC พิจารณาตามโรค IBMFS ที่เป็น ผู้ป่วยโรค FA/DC ควรให้ conditioning เป็น RIC เท่านั้น **หลีกเลี่ยง**การฉายรังสีในโรคที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็ง
GVHD	ควรใช้ยากดภูมิคุ้มกันร่วมกัน 2 ชนิด เพื่อลดการเกิด chronic GVHD หลีกเลี่ยงในผู้ป่วย
การติดตามอาการระยะยาว	ติดตามความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งทุติยภูมิชนิดต่างๆ ตามคำแนะนำเฉพาะโรค ปรึกษาทีมสหสาขาวิชาชีพในการดูแลผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Doisaki S, Hama A, Wang X, et al.Diagnostic Efficacy of Whole-Exome Sequencing in 250 Patients with Congenital Bone Marrow Failure. Blood. 2014;124:4385.
2. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, et al. Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes. Genet Med. 2017;19:796–802.
3. Català A, Ali SS, Cuvelier GDE, Steele M, Klaassen RJ, Fernandez CV, et al. Androgen therapy in inherited bone marrow failure syndromes: analysis from the Canadian Inherited Marrow Failure Registry. Br J Haematol. 2020;189:976–81.
4. Bosi A, Barcellini W, Passamonti F, Fattizzo B. Androgen use in bone marrow failures and myeloid neoplasms: Mechanisms of action and a systematic review of clinical data. Blood Reviews. 2023;62:101132.
5. Dokal I, Tummala H, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure in the pediatric patient. Blood. 2022;140:556–70.
6. Moreno OM, Paredes AC, Suarez-Obando F, Rojas A. An update on Fanconi anemia: Clinical, cytogenetic and molecular approaches (Review). Biomed Rep. 2021;15:74.
7. Auerbach AD. Fanconi Anemia and its Diagnosis. Mutat Res. 2009;668:4–10.
8. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH, Aljurf M, Korthof ET, Svahn J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Blood. 2013;122:4279–86.
9. Lum SH, Eikema DJ, Piepenbroek B, Wynn RF, Samarasinghe S, Dalissier A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in 813 pediatric patients with Fanconi anemia. 2024;144:1329-42.
10. Nelson ND, Bertuch AA. Dyskeratosis congenita as a disorder of telomere maintenance. Mutat Res. 2012;730: 43–51.
11. Kam MLW, Nguyen TTT, Ngeow JYY. Telomere biology disorders. NPJ Genom Med. 2021;6:36
12. Myers KC, Davies SM. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Bone Marrow Failure Syndromes in Children. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2009;15:279–92.
13. Ma C, Huang X, Chen Y, Shi F, Li X, Tian S, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Shwachman-Diamond syndrome: a systematic review and meta-analysis. Cytotherapy. 2024;S1465.
14. Bonfim C. Special pre- and post-transplant considerations in inherited bone marrow failure and hematopoietic malignancy predisposition sydromes. Hematology: The American Society of Hematology Education Program. 2020;2020(1):107.
15. Giardino S, Eikema DJ, Piepenbroek B, Algeri M, Ayas M, Faraci M, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation in children with inherited bone marrow failure syndromes: A retrospective analysis on behalf of EBMT severe aplastic Anemia and pediatric diseases working parties. Am J Hematol. 2024;99:1066–76.
16. Sakaguchi H, Yoshida N. Recent advances in hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. Int J Hematol. 2022;116:16–27.

Difficult transfusion support: Autoimmune hemolytic anemia

ปาริชาติ เพิ่มพิกุล
ภาควิชาเวชศาตร์การธนาคารเลือด คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้ป่วยโรค Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) จะตรวจพบมีเม็ดเลือดแดงถูกทำลายไปอย่างรวดเร็ว โดยมีการสร้าง autoantibody ไปจับที่แอนติเจนบนผิวของเม็ดเลือดแดง ทำให้ผู้ป่วยซีดลง[1] ซึ่งอาจเป็นแบบที่ตรวจพบสาเหตุ ที่เรียกว่า “Secondary AIHA” เช่น chronic lymphocytic anemia, systemic lupus erythematosus หรือเกิดหลังการติดเชื้อ เช่น mycoplasma, human immunodeficiency virus เป็นต้น และ แบบที่ไม่พบสาเหตุ ที่เรียกว่า “Primary AIHA” ซึ่งมีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกันหลายแบบ กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มี AIHA ยังแยกกลุ่มย่อยตามช่วงอุณหภูมิที่มีการทำปฏิกิริยาของ autoantibody เป็น warm type, cold type และ mixed-type AIHA [1]

ผู้ป่วย AIHA นั้น มักพบปัญหาสำคัญ คือ ภาวะซีด โดยการรักษาหลักที่เหมาะสม คือ การให้การรักษาที่กดการสร้าง autoantibody และ ลดการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง ด้วยวิธีการต่าง ๆ เช่น การให้ยา corticosteroid, rituximab, azathioprine, intravenous immunoglobulin (IVIG) และยาอื่น ๆ อีก ซึ่งเป็นการรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมกับลักษณะการเกิดโรค แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการแตกทำลายเม็ดเลือดแดงมาก ๆ ผู้ป่วยจะซีดมากขึ้น ดังนั้นการขอ red cell product ให้ผู้ป่วย AIHA จึงเกิดขึ้นอยู่เสมอ ๆ และการหาเลือดที่เข้ากันได้ให้ผู้ป่วย AIHA นั้น อาจเป็นไปไม่ได้เลย ดังนั้น ผู้เขียนจึงจะขอทบทวนถึงหลักการว่า เมื่อใดจึงควรให้เลือดและจะหาเลือดให้ผู้ป่วยอย่างไร ทั้งนี้หากแพทย์และธนาคารเลือดไม่กล้าให้เลือด เพราะหาเลือดที่เข้ากันได้ไม่ได้ก็จะส่งผลให้เกิดอันตรายกับผู้ป่วยอาจถึงขั้นทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ [2]

ปัญหาหลัก คือ เมื่อใดควรให้เลือด (When to transfuse) การรักษาหลักสำหรับ AIHA ควรมุ่งไปที่การกดการสร้างแอนติบอดี การลดการทำลายเม็ดเลือดแดง ถ้าการรักษาได้ผลผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว แต่ยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง ซึ่งมาพบแพทย์เมื่อมีอาการรุนแรงแล้ว (life-threatening condition) หรือ ผู้ป่วยบางรายอาการทวีความรุนแรงอย่างรวดเร็ว ดังนั้นการให้เลือดควรต้องพิจารณาการให้ตามข้อบ่งชี้ เช่นเดียวกับภาวะซีด ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงควรต้องให้เลือด ซึ่งต้องพิจารณาแยกจากการที่จะหาเลือดที่เข้ากับผู้ป่วยได้หรือไม่ โดยที่ไม่ต้องรอว่าจะตรวจ

ค้นหาเลือดที่เข้ากับผู้ป่วยได้มากที่สุด เพราะอาจใช้เวลานานมากจนเกิดอันตรายกับผู้ป่วย ในขณะที่ผู้ป่วยเด็กแนะนำควรให้เลือดเมื่อมี vital signs change [3] แม้ว่าการให้เลือดจะเกิดประโยชน์กับผู้ป่วยและเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) ไม่มากนัก แต่ก็มิใช่การรักษาหลัก เพราะเลือดที่ให้เข้าไป หากมิได้รักษาอย่างอื่นอีก เม็ดเลือดแดงจะมีการแตกทำลายอย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงต้องให้การรักษาหลักที่กล่าวมาควบคู่กันไป ในรายที่อาการรุนแรงมาก อาจต้องทำ plasma exchange เพื่อลดระดับ autoantibody ในตัวผู้ป่วย โดยเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยมี IgM autoantibody เพื่อให้การให้เลือดได้ผลดีและรอเวลาให้การรักษาหลักมีผล[4]

วิธีการตรวจเพื่อหาเลือดให้ผู้ป่วย AIHA นั้น มีหลักการที่ธนาคารเลือดต้องคำนึงถึง คือ ความเร่งด่วนในการขอใช้เลือด เพราะการตรวจเพื่อเตรียมเลือดให้ผู้ป่วย AIHA ต้องใช้เวลา การตรวจของธนาคารเลือดจะเลือกเลือดที่มี “antigen” เหมาะสมกับผู้ป่วยที่สุด เพื่อหลีกเลี่ยงการกระตุ้นการสร้าง alloantibody ต่อไป รวมถึงการตรวจหาแอนติบอดีและความเข้ากันได้ของผู้ป่วยกับเลือดที่จะให้ ที่จะถูกรบกวนโดย autoantibody

การพิจารณาว่าควรให้เลือดและมีวิธีการเตรียมเลือดอย่างไร ขึ้นกับความเร่งด่วนของผู้ป่วย[3] ซึ่งสามารถแบ่ง 3 กรณี ดังนี้

1. กรณีเร่งด่วน ต้องเตรียมเลือดให้ผู้ป่วยภายในเวลา 4 ชั่วโมง

ให้ดำเนินการเลือก red cell unit ดังต่อไปนี้ คือ ABO compatible และ RhCDE และ Kell compatible ซึ่งในประเทศไทยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น RhD positive ดังนั้นไม่ค่อยมีปัญหาเรื่อง RhD และควร match CDE และสำหรับ Kell antigen เลือดคนไทยเกือบทั้งหมดเป็น Kell negative antigen จึงหาได้ง่าย แต่ควรตรวจ Kell antigen ว่าไม่มี Kell antigen สำหรับ antibody ที่พบในประเทศไทยมากที่สุด คือ anti-E, anti-Mia ดังนั้นการเลือก E และ Mia negative อาจเป็นทางเลือกที่ดีและอยู่ในวิสัยที่ทำได้ หากผู้ป่วยตรวจพบ หรือ มีประวัติการสร้างแอนติบอดี แนะนำให้เลือกเลือดที่ไม่มีแอนติเจนเพิ่มเติมด้วย การหาเลือดที่มี extended antigen match คือ Kidd-, Duffy ให้ดำเนินการหากสามารถทำ genotype/phenotype ได้ภายในเวลาที่มี หลังจากนั้นให้ทำ crossmatching ด้วย sensitive column agglutination test [3]

2. กรณี ผู้ป่วยรอการให้เลือดได้บ้าง ภายในเวลา 4-12 ชั่วโมง

ให้ดำเนินการตามมาตรการที่กล่าวมาข้างต้น และดำเนินการเพิ่มเติม คือ ขั้นตอนการ warm AIHA โดยให้ dilute serum และทำ IAT (indirect antiglobulin test) antibody screening , cold-type AIHA ทำ DTT (Dithiothreitol) treated serum แล้วทำ red cell antibody screening และทำ antibody identification และใช้ anti-IgG สำหรับการทำ IAT ในการทำ antibody identification และ crossmatching ทำ patient elution และidentification antibody และทำ *in vivo* crossmatch

3. กรณี ผู้ป่วยรอการให้เลือดได้มากกว่า 12 ชั่วโมง

ให้ดำเนินตามมาตรการตามที่กล่าวมาข้างต้น และเพิ่มขั้นตอนการทำ auto-adsorption/ allo-adsorption ก่อนการทำ antibody identification และ crossmatching

นอกจากนี้ยังมีแนวทางทำ *in vivo* crossmatching คือ การทดลองให้เลือดในปริมาณที่จำกัดแก่ผู้ป่วย AIHA แล้วติดตามประเมินอาการ transfusion reaction และ intravascular hemolysis ในการดำเนินการนี้ เดิมนั้นต้องใช้ radioisotope labelled red cell แล้วติดตามปริมาณ hemolysis[5] ซึ่งยากที่จะทำได้ ดังนั้น First International Consensus Group จึงได้มีคำแนะนำว่า ให้นำเลือดจากยูนิตที่เตรียมไว้ให้ ปริมาณ 20 มิลลิลิตร ให้แก่ผู้ป่วยอย่างรวดเร็ว แล้วหยุด และติดตามอาการ 20 นาที เมื่อครบเวลาเจาะเลือดติดตามดูว่ามี intravascular hemolysis หรือไม่ หากผลปกติดี จึงพิจารณาให้เลือดได้ตามปกติจนหมดยูนิต[6]

สรุป

จากสิ่งที่กล่าวมา คงพอทำให้แพทย์เข้าใจถึงแนวทางในการรักษาโรค AIHA ด้วยวิธีการให้เลือด ซึ่งเป็นหนึ่งใน “difficult transfusion support” การรักษาผู้ป่วยที่เป็น AIHA ต้องเริ่มตั้งแต่การวินิจฉัยที่ถูกต้อง ค้นหาสาเหตุ หากมีและรักษาให้ตรงกับสาเหตุ ในกรณีผู้ป่วยที่ไม่พบสาเหตุและการรักษาด้วย corticosteroid และยากดภูมิไม่ได้ผล ผู้ป่วยยังมีภาวะซีดมาก หรือ ผู้ป่วยมีอาการทรุดลงอย่างรวดเร็ว การให้เลือดเป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างมากที่จะช่วยรักษาชีวิตผู้ป่วยและลดอันตราย ในกรณีผู้ป่วยรายที่อาการรุนแรงมาก อาจทำ plasma exchange ร่วมกับการให้เลือดด้วย รอเวลาที่จะให้การรักษาอื่น ๆ ได้ผล และแนวทางในการดำเนินการจัดหาเลือดในปัจจุบันมีการพัฒนาระบบการตรวจ การจัดหาเลือด ที่เข้ากันได้มากที่สุดให้แก่ผู้ป่วย โดยพิจารณาความเร่งด่วนของผู้ป่วยแต่ละราย ในรายที่จำเป็นเร่งด่วนให้ตรวจเลือดผู้ป่วย โดยตรวจแอนติเจนที่มีความสำคัญ ได้แก่ ABO, RhCDE, และผู้เขียนแนะนำให้ใช้ Kell negative และเลือก Mia แอนติเจน ให้เข้ากับผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยที่รอได้นานขึ้น ห้องปฏิบัติการสามารถทำการตรวจเพิ่มเติม ด้วยการทำ elution, identify antibody และ ถ้ามีเวลานานเพียงพอสามารถทำ autoadsorption และ alloabsorption ก่อนการทำ antibody identification ได้ ก่อนจะทำ crossmatch และเลือกยูนิตที่ least incompatible ให้กับผู้ป่วย ท้ายที่สุดการทำ *in vivo* crossmatching ซึ่งเป็นอีกหนึ่งวิธีที่สามารถทำได้ คือ เมื่อจะให้เลือดยูนิตหนึ่ง เริ่มแรกให้ไป 20 มิลลิลิตร แล้วหยุดสังเกตอาการนาน 20 นาที หากไม่มีอาการและตรวจไม่พบ intravascular hemolysis ก็สามารถให้เลือดต่อได้ตามอัตราปกติจนหมดยูนิต และผู้ป่วย AIHA ที่ได้รับ least incompatible blood ไม่ได้มีรายงานว่ามีภาวะ hemolysis มากขึ้นหลังให้เลือดจนเกิดอันตราย ดังนั้น หากจำเป็นควรให้เลือดอย่างเหมาะสม และผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับเลือด หรือ ตั้งครรภ์มาก่อน ก็ยากที่จะมีการสร้าง alloantibody

Suggest Reading:

- Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2004;124(6):712-6.
- Binsfeld M, Devey A, Gothot A. Transfusion support and pre-transfusion testing in autoimmune haemolytic anaemia. Vox sanguinis. 2024;119(10):1029-38.

References

1. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. N Eng J Med. 2021;385(15):1407-19.
2. Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2004; 124(6):712-6.
3. Binsfeld M, Devey A, Gothot A. Transfusion support and pre-transfusion testing in autoimmune haemolytic anaemia. Vox sanguinis. 2024;119(10):1029-38.
4. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher. 2023;38(2):77-278.
5. Mollison PL. Survival in vivo as a test for red cell compatibility. Haematologia. 1972;6(1):139-45.
6. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood rev. 2020;41:100648.

How to integrate molecular findings and clinical data for therapeutic decisions?

จันทนา ผลประเสริฐ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

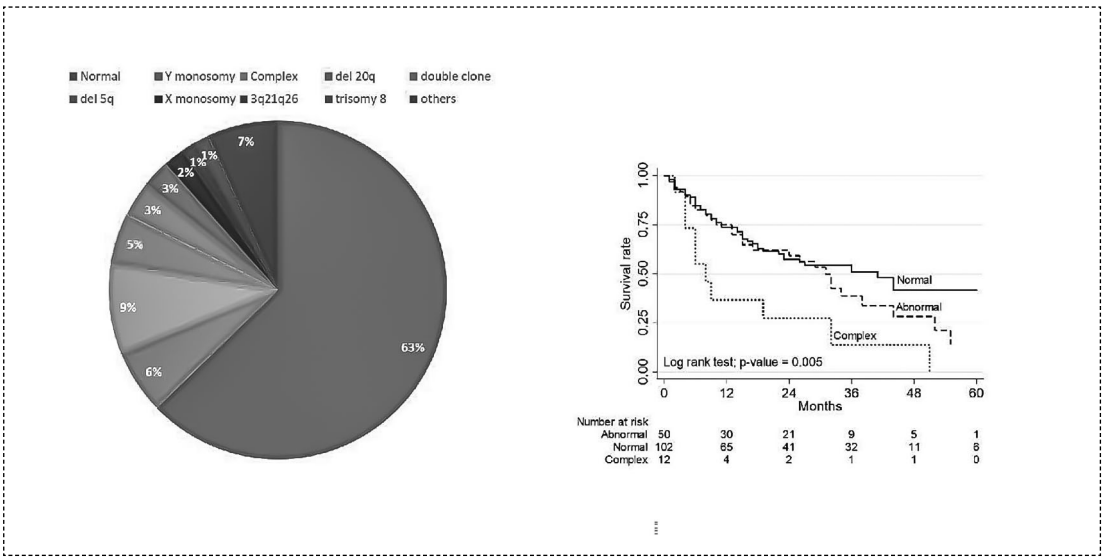
ความผิดปกติทางด้านพันธุกรรมในโรคเอ็มดีเอส

โรคเอ็มดีเอสเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติในระดับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ซึ่งพบว่าความผิดปกติในระดับพันธุกรรมที่เป็นภายหลังและไม่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ (acquired somatic mutation) เป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรค สามารถแบ่งชนิดของความผิดปกติเป็น 2 แบบ หลัก ๆ ได้แก่

1. ความผิดปกติของโครโมโซม

ความผิดปกติทางพันธุกรรมจากการตรวจโครโมโซมจะตรวจพบได้ประมาณร้อยละ 50 ในโรคเอ็มดีเอสโดยส่วนใหญ่เป็นชนิดที่มีการขาดหายไปของโครโมโซมบางส่วนที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ -7/del(7q) และ -5/del(5q) ที่พบบ่อยรองลงมาได้แก่ +8, dup(1q), del(20q), del(11q), del(12p)/t(12p), del(17p)/iso(17p), del(18q), +21q, del(13q) และ +der(1;7)(q10;p10) เป็นต้น[1] บางครั้งอาจพบร่วมกันตั้งแต่ 3 ชนิดขึ้นไป เรียกว่า complex karyotype ซึ่งความผิดปกตินี้พบร่วมกับการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* ประมาณร้อยละ 40-50 และสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีอย่างมาก โดยเฉพาะถ้าพบ complex karyotype ร่วมกับ -5/del(5q) และ del(17p)[2, 3] มีส่วนน้อยเพียงร้อยละ 2-3 เท่านั้นที่พบความผิดปกติของโครโมโซมชนิดที่เป็นการสับเปลี่ยนส่วนของโครโมโซมแบบสมดุล (reciprocal translocation) ได้แก่ t(3;21)(q26;q22), inv(3)(q21q26), t(3;3)(q21;q26), t(1;3)(q36;q21) และ t(6;9)(q22;q34) เป็นต้น ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวมีความจำเพาะสูงในโรคเอ็มดีเอส

จากการศึกษาความผิดปกติของโครโมโซมในผู้ป่วยเอ็มดีเอสประเทศไทยจำนวน 149 ราย[4] พบว่า ร้อยละ 63 ไม่พบความผิดปกติของโครโมโซม ความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดคือ complex cytogenetic (ร้อยละ 9), -Y (ร้อยละ 6), del20q (ร้อยละ 5), มีโคลนผิดปกติ 2 ชนิด (ร้อยละ 3), del5q (ร้อยละ 3), -X (ร้อยละ 2), 3q21q26 (ร้อยละ 1), +8 (ร้อยละ 1) และชนิดอื่น ๆ (ร้อยละ 7) พบว่าผู้ที่มีโครโมโซมชนิด complex (ผิดปกติตั้งแต่ 3 ชนิดขึ้นไป) จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ไม่ดีเมื่อเทียบกับความผิดปกติโครโมโซมชนิดอื่น ดังรูปที่ 1 เมื่อเทียบกับข้อมูลจากต่างประเทศพบว่าส่วนใหญ่มีความใกล้เคียงกัน แต่กลุ่ม del5q พบประมาณร้อยละ 9-14 ซึ่งค่อนข้างมากกว่าผู้ป่วยประเทศไทย[5]



รูปที่ 1 แสดงความถี่ของชนิดของโครโมโซมที่พบในผู้ป่วยเอ็มดีเอสประเทศไทย (ซ้าย) และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเอ็มดีเอสที่มีโครโมโซมชนิด complex โครโมโซมผิดปกติชนิดอื่นและไม่มีความผิดปกติของโครโมโซม (ขวา)

2. การกลายพันธุ์ของยีน (somatic mutation)

ได้มีการศึกษาในเวลาต่อมาโดยใช้เทคนิคเน็กซ์เจนเนอเรชั่นซีเควนซิ่ง (next generation sequencing, NGS) เป็นการหาลำดับเบส (sequence) ของยีนในตำแหน่งของ exon ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการแปลรหัสเป็นโปรตีน (whole exome sequencing, WES) พบการกลายพันธุ์ของยีนในเซลล์มะเร็ง (somatic mutation) ที่มีความสำคัญต่อการเกิดโรคเอ็มดีเอสอย่างน้อย 40 ยีน และพบได้ถึงร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วย MDS ทั้งหมด[6] ยีนที่พบจัดอยู่ในกลไกการเกิดมะเร็งที่สำคัญหลายกลไก ในที่นี้จะกล่าวถึงยีนในกลุ่มที่สำคัญ ได้แก่

1. Epigenetic regulation กระบวนการ epigenetic คือ การเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนโดยกระบวนการอื่นนอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงลำดับดีเอ็นเอ มี 2 กระบวนการหลัก ๆ คือ

1.1 DNA methylation คือการเติมหมู่ methyl (CH3) เข้าไปตรงตำแหน่งของ CpG island คือตำแหน่งที่นิวคลีโอไทด์ cytosine (C) อยู่ติดกับ guanine (G) อย่างหนาแน่นโดยมี phosphate (p) เป็นตัวเชื่อม ซึ่งจะพบนิวคลีโอไทด์ลักษณะนี้ซ้ำ ๆ เป็นจำนวนมาก ผลของการเติมหมู่ methyl ที่ตำแหน่งดังกล่าวทำให้เกิดการขดตัวของโครมาติน (Chromatin condensation) ทำให้ไม่เกิดการแสดงออกของยีนนั้น ๆ (gene silencing) ถ้ายีนที่ไม่สามารถแสดงออกเป็นยีนที่มีความสำคัญในการยับยั้งการเกิดมะเร็ง (tumor suppressor gene) จะส่งผลทำให้เกิดมะเร็งได้ ยีนในกลุ่มของ DNA methylation ได้แก่ *TET2, DNMT3A* และ *IDH1/2* เป็นต้น

1.2 Histone modification กลุ่มโปรตีนที่มีความสำคัญในขบวนการนี้คือ polycomb repressive group (PRC) มีหน้าที่สำคัญในการปรับโครงสร้างโปรตีนฮีสโตน (histone) ซึ่งเป็นโปรตีนที่จับกับ DNA รวมกันเป็นโครงสร้างหลักของโครมาติน ความผิดปกติของกลุ่มโปรตีน PRC จะส่งผลต่อการแสดงออกของยีนได้ ยีนในกลุ่มนี้ที่สำคัญ ได้แก่ *EZH2* และ *ASXL1* เป็นต้น

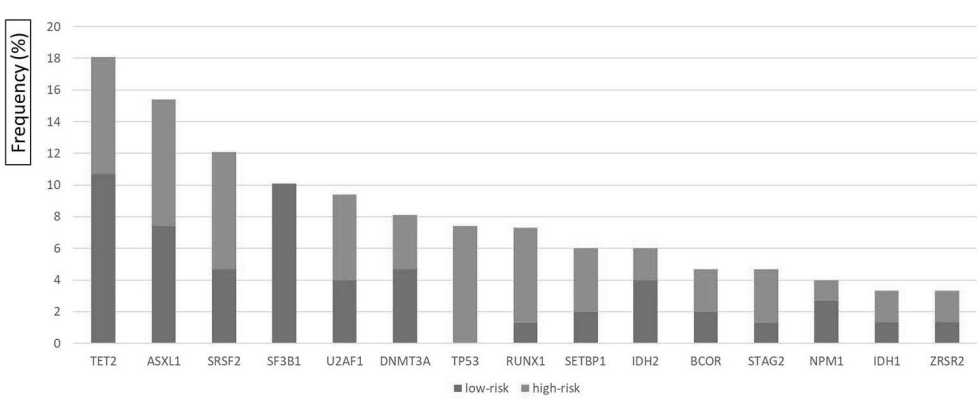
2. Spliceosome machinery

Spliceosome เป็นกลุ่มของโปรตีนหลายชนิดเรียกเป็น complex ทำหน้าที่สำคัญในการตัด intron ในระยะก่อนเป็น mRNA (pre-mRNA) ออก และเชื่อม exon เข้าด้วยกัน ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญในการพัฒนา mRNA ขบวนการตัดต่อ pre-mRNA ที่ถูกต้องมีความสำคัญอย่างมากต่อการสร้างโปรตีนที่เหมาะสม ถ้าการทำงานของขบวนการตัดต่อยีนผิดปกติ อาจส่งผลให้การสร้างโปรตีนผิดไปทำให้เกิดโรคมะเร็งได้ ยีนในกลุ่มนี้ได้แก่ *SF3B1, SRSF2, U2AF1* และ *ZRSR2* เป็นต้น การกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่มนี้ พบได้ร้อยละ 50-60 ในผู้ป่วยเอ็มดีเอส การกลายพันธุ์ของยีน *SF3B1* พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มนี้ มีรายงานว่าอุบัติการณ์อยู่ที่ร้อยละ 25-35[6,7] พบว่าผู้ป่วยเอ็มดีเอสที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *SF3B1* มีความสัมพันธ์อย่างมากกับชนิดของโรคเอ็มดีเอสที่พบ ring sideroblast (MDS with ring sideroblast) และยังพบว่าโรคในกลุ่มนี้มีการพยากรณ์โรคที่ดี มีอัตราการรอดชีวิตดีกว่ากลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนนี้ และโอกาสดำเนินโรคกลายเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของ *SF3B1*[8] ส่วนการกลายพันธุ์ของยีน *SRSF2* พบได้ประมาณร้อยละ 15 ในผู้ป่วยเอ็มดีเอส[6,7] แต่จะพบมากถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยโรค chronic myelomonocytic leukemia (CMML)[9] ผู้ป่วยเอ็มดีเอสที่พบการกลายพันธุ์ของยีน *SRSF2* สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี สำหรับการกลายพันธุ์ของยีน *U2AF1* และ *ZRSR2* พบได้ประมาณร้อยละ 6-8 และร้อยละ 5 ในผู้ป่วยเอ็มดีเอส ตามลำดับ ผลต่อการพยากรณ์โรคนั้นยังไม่ชัดเจนแต่มีบางรายงานแสดงผลว่าสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ค่อยดี[10]

3. ยีนที่ควบคุมวงจรของเซลล์ (cell cycle) ได้แก่ *TP53* ซึ่งทำหน้าที่ในการยับยั้งการเกิดมะเร็ง (tumor suppressor gene) โดยทำหน้าที่หยุดวงจรของเซลล์เมื่อมีการทำลายโครโมโซมหรือ DNA เพื่อให้เซลล์ซ่อมแซมความผิดปกติเหล่านั้นก่อนที่จะแบ่งตัวต่อไป และถ้าการทำลายโครโมโซมหรือ DNA มีความรุนแรงซ่อมไม่ได้ เซลล์ก็จะตายแบบ apoptosis ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่เซลล์มะเร็งตายจากยาเคมีบำบัดหรือการฉายรังสี ดังนั้นความผิดปกติของ *TP53* จึงมักพบร่วมกับความผิดปกติของโครโมโซมและ DNA อื่น ๆ เพราะเซลล์ไม่สามารถซ่อมแซมความผิดปกติเหล่านั้นได้ และยังทำให้เซลล์มะเร็งดื้อต่อยาเคมีบำบัดและการฉายแสงอีกด้วย การกลายพันธุ์ของ *TP53* พบได้ร้อยละ 8-13 ในโรคเอ็มดีเอสที่เกิดขึ้นเอง (de novo MDS) แต่พบได้ร้อยละ 30 ในโรคเอ็มดีเอสที่เกิดหลังการรักษา (therapy-related MDS) ซึ่งอาจเป็นจากการรักษามะเร็งได้คัดเลือกเซลล์เหล่านี้ให้เติบโตมากขึ้น พบการกลายพันธุ์ของยีนนี้ได้บ่อยในโรคเอ็มดีเอสที่มีการขาดหายไป

ของส่วนของโครโมโซมที่ 5 [del(5q)][11] การกลายพันธุ์ของ *TP53* สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เพิ่มอัตราการดำเนินโรคไปสู่มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน และมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังการรักษาที่เพิ่มขึ้น[12,13] จากการศึกษาลักษณะของการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* ในผู้ป่วยเอ็มดีเอส พบว่า 1 ใน 3 ของผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* จำนวน 1 ตำแหน่ง (monoallelic) และ 2 ใน 3 มีการกลายพันธุ์มากกว่า 1 ตำแหน่ง (multi-hit) หรือเรียกว่ามีการกลายพันธุ์ของยีนบนโครโมโซมทั้ง 2 ข้าง (biallelic) เฉพาะผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* มากกว่า 1 ตำแหน่ง (multi-hit) หรือ biallelic เท่านั้นที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ 1 ตำแหน่งมีการพยากรณ์โรคไม่ต่างจากผู้ป่วยที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน[14]

ผู้เขียนและคณะ ได้ทำการศึกษาตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนโดยใช้วิธี next generation sequencing โดยใช้ยีนเป้าหมายจำนวน 141 ยีน (target sequencing) ตรวจในผู้ป่วยเอ็มดีเอสในประเทศไทยจำนวนทั้งสิ้น 149 ราย[4,15] เป็นโรคเอ็มดีเอสความเสี่ยงต่ำจำนวน 92 ราย และชนิดความเสี่ยงสูงจำนวน 57 ราย พบการกลายพันธุ์ของยีนทั้งหมด 41 ชนิด ผลการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนในโรคเอ็มดีเอสเป็นดังรูปที่ 7 พบว่า ยีนที่มีการกลายพันธุ์มากที่สุด 4 อันดับได้แก่ *TET2* (ร้อยละ 18), *AXSL1* (ร้อยละ 15.4), *SRSF2* (ร้อยละ 12.1) และ *SF3B1* (ร้อยละ 10.1) ตามลำดับ ดังรูปที่ 2 จากการเปรียบเทียบความถี่ของการกลายพันธุ์ในผู้ป่วยเอ็มดีเอสในประเทศไทยเปรียบเทียบกับต่างประเทศ[7] ส่วนใหญ่มีความใกล้เคียงกัน แต่พบการกลายพันธุ์ของยีน *SF3B1* น้อยกว่าต่างประเทศ



ประโยชน์ของการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนในโรคเอ็มดีเอส

การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนในโรคเอ็มดีเอสนั้นมีประโยชน์ในทุกขั้นตอนของการรักษาตั้งแต่การช่วยวินิจฉัยโรค บอกการพยากรณ์โรค ช่วยในการพิจารณาเลือกการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย และสามารถนำมาใช้เป็นเป้าหมายในการคิดค้นยารักษาโรคเพื่อให้ได้ผลดีขึ้นอีกด้วย (targeted therapy)

1. **ด้านการวินิจฉัยโรค** มีการศึกษาข้อมูลการกลายพันธุ์ของยีนในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดชนิดมัยอิลอยด์จำนวน 944 คน โดยตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนจำนวน 104 ยีน ยีนที่พบว่ามีการกลายพันธุ์บ่อยที่สุดได้แก่ *TET2* และ *SF3B1* (พบประมาณร้อยละ 33), รองลงมาได้แก่ *ASXL1* (ร้อยละ 24), *SRSF2* (ร้อยละ 17), *DNMT3A* (ร้อยละ 13) และ *RUNX1* (ร้อยละ 10) ตามลำดับ[7] ซึ่งมีการศึกษาอีก 3 การศึกษาที่ให้ผลในทางเดียวกัน [6, 16, 17] การตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีนร่วมกับการใช้เกณฑ์วินิจฉัยข้างต้นที่ตรวจดูความผิดปกติของรูปร่างของเซลล์เม็ดเลือดจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคมะเร็งเม็ดเลือดชนิดมัยอิลอยด์ได้แม่นยำมากขึ้น นอกจากนี้ ข้อมูลความผิดปกติระดับโมเลกุล ยังช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคบางอย่าง เช่น การพบการกลายพันธุ์ของ *TET2* และ *SRSF2* ร่วมกันพบว่ามีความจำเพาะต่อโรค chronic myelomonocytic leukemia (CMML) สูงถึงร้อยละ 97.6[18]

2. **ด้านการพยากรณ์โรค** ธรรมชาติของโรคเอ็มดีเอสมีหลากหลายตั้งแต่อาการไม่รุนแรงไปจนถึงมีการดำเนินโรคที่รุนแรงไปสู่โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบบพลันได้ มีการศึกษาหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์ของยีนกับการพยากรณ์ของโรค เช่น ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *SF3B1* จะมีการดำเนินของโรคที่ไม่รุนแรง มีการพยากรณ์โรคที่ดี ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *DNMT3A* จะสัมพันธ์กับการดำเนินโรคไปสู่มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันอย่างรวดเร็ว โดยพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน *DNMT3A* จะมีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตเป็น 2 เท่าของผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของ *DNMT3A* (965 เทียบกับ 433 วัน)[19] ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *U2AF1* มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคไปสู่มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันได้เร็ว[9] ดังนั้นการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนจะสามารถช่วยในการบอกการพยากรณ์โรคได้ (prognostic marker) ช่วยบอกได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มไหนที่สามารถติดตามอาการเป็นระยะ ผู้ป่วยกลุ่มไหนที่ต้องรีบให้การรักษา โดยเฉพาะการรักษาชนิดปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งเป็นการรักษาเดียวที่ทำให้โรคหายขาดได้

การศึกษาของ Bejar และคณะ ได้ทำการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน 110 ยีนในผู้ป่วย MDS จำนวน 439 คน พบว่า การกลายพันธุ์ของยีน 5 ชนิดเป็นตัวแปรอิสระ (independent predictor) ที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีจากการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis) ได้แก่ *ASXL1, RUNX1, TP53, EZH2 และ ETV6* โดยพบว่าถ้ามีการกลายพันธุ์ของยีนชนิดใดชนิดหนึ่งใน 5 ชนิดนี้ จะทำให้ผู้ป่วยเพิ่มลำดับชั้นความเสี่ยงของโรคขึ้น 1 ขั้น[16] และจากการศึกษาของ Haferlach และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 944 คน พบการกลายพันธุ์ของยีน 25 ชนิดที่มีผลต่อ

อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโดยการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) ซึ่งยีน 5 ชนิดข้างต้นก็รวมอยู่ด้วย มีเพียงการกลายพันธุ์ของยีน *SF3B1* ชนิดเดียวเท่านั้นที่สัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่ดี[7]

จากการศึกษาของผู้เขียนและคณะ พบว่าผู้ป่วยเอ็มดีเอสความเสี่ยงต่ำที่ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนมีอัตราการรอดชีวิตจากการดำเนินโรค (progression free survival) ที่ดีกว่าผู้ป่วยเอ็มดีเอสที่มีการกลายพันธุ์ของยีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[4] โดยพบว่าในกลุ่มผู้ที่ไม่การกลายพันธุ์ของยีน ไม่มีใครมีการดำเนินโรคที่รุนแรงมากขึ้นในระยะเวลา 5 ปี เทียบกับร้อยละ 76 ในผู้ป่วยเอ็มดีเอสความเสี่ยงต่ำที่มีการกลายพันธุ์ของยีน

การพยากรณ์ของโรคเอ็มดีเอสอาศัยข้อมูลทางด้านโครโมโซมร่วมกับข้อมูล จำนวนชนิดของเม็ดเลือดที่ต่ำ ปริมาณเม็ดเลือดขาวตัวอ่อน ตามคะแนน IPSS และ IPSS-R (international prognostic scoring system-revised) ปัจจุบันมีการศึกษาที่นำข้อมูลการกลายพันธุ์ของยีนไปรวมเข้ากับ IPSS-R พัฒนาเป็นคะแนน IPSS-M (molecular) และแสดงให้เห็นว่าแบ่งกลุ่มผู้ป่วยสามารถบอกการพยากรณ์ของโรคได้ดียิ่งขึ้น[20-22]

3. **ด้านการรักษาโรค** สามารถช่วยในการพิจารณาเลือกการรักษาโรค การรักษาโรคเอ็มดีเอสมีหลายวิธีได้แก่ การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก, การให้ยา lenalidomide, การรักษาด้วยยาในกลุ่ม DNA methyl transferase inhibitors (DNMTi) การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนมีส่วนช่วยในการพยากรณ์การตอบสนองต่อยา เช่น ยีน *TET2* เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมกลไก epigenetic ซึ่งพบการกลายพันธุ์ของยีนชนิดนี้ได้บ่อยในโรคเอ็มดีเอส มีการศึกษา 2 การศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *TET2* จะตอบสนองดีต่อยา DNMTi มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์[23,24] พบว่าการตอบสนองสัมพันธ์กับขนาดของโคลนของยีนที่ผิดปกติ โดยถ้า VAF มากกว่าร้อยละ 10 สัมพันธ์กับอัตราการตอบสนองต่อ DNMTi ที่ร้อยละ 60 เทียบกับ การตอบสนองที่ร้อยละ 43 ในกลุ่มที่มีค่า VAF น้อยกว่าร้อยละ 10[24] ยังมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการกลายพันธุ์ของยีน *DNMT3A* มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาในกลุ่ม DNMTi ในโรคเอ็มดีเอส การกลายพันธุ์ของยีน *TP53* พยากรณ์ถึงการตอบสนองที่ลดลงต่อยาเคมีบำบัด (อัตราตอบสนองร้อยละ 8 เทียบกับร้อยละ 60 ในกลุ่มที่ไม่มีการกลายพันธุ์) และยังเป็นปัจจัยที่พยากรณ์ถึงผลการรักษาที่ไม่ดีหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก[12, 25] การศึกษาขนาดใหญ่ที่ศึกษาผลของการกลายพันธุ์ของยีนต่อการปลูกถ่ายไขกระดูกพบว่า ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* และ *RAS* มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตที่ลดลง อย่างไรก็ตาม พบว่าผลที่ไม่ดีของการกลายพันธุ์ของ RAS มีผลต่อการปลูกถ่ายที่ใช้สูตรยาเคมีบำบัดชนิดลดความรุนแรง (reduced intensive conditions) ในช่วงปลูกถ่ายไขกระดูกเท่านั้น จึงแนะนำให้ใช้ยาเคมีสูตรที่มีความรุนแรง (myeloablative condition) ในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ดังกล่าว[26,27]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของผู้วิจัยที่แสดงให้เห็นว่า ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *DDX41*[28] และ *CSNK1A1* สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยา lenalidomide[29] เทียบกับผู้ที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน ดังนั้น การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนสามารถนำมาใช้เป็นตัวช่วยในการพิจารณาเลือกยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยได้ และในอนาคตการกลายพันธุ์ของยีนสามารถนำมาใช้เป็นเป้าหมายในการคิดค้นยาในการรักษาโรคเพื่อให้ได้ผลดีขึ้นอีกด้วย (targeted therapy) สำหรับผู้ป่วยเอ็มดีเอสชนิดที่มี ring sideroblast สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน *SF3B1* อย่างมากโดยพบการกลายพันธุ์มากถึงร้อยละ 90[30] ผู้ป่วยกลุ่มนี้ตอบสนองต่อยา luspatercept ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Smad2/3 inhibitor ดีกว่ากลุ่มที่ไม่มี ring sideroblast หรือไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน *SF3B1* (72.8% เทียบกับ 42.8%)[31]

4. **ด้านการพัฒนารักษาโรค** ใช้เป้าหมายของยาในการรักษาใหม่ ๆ ข้อมูลความผิดปกติทางด้านโมเลกุลยังสามารถนำมาใช้เป็นเป้าหมายในการคิดค้นยาใหม่ ๆ ได้ ดังเช่น การตรวจพบการกลายพันธุ์ชนิดเพิ่มการทำงาน (gain-of-function mutation) ของยีน *IDH1* และ *IDH2* ในโรคเอ็มดีเอส[32] นำไปสู่งานวิจัยทางคลินิกของยา IDH inhibitor ในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่รุนแรง มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกระยะที่ 1 (phase I) พบว่าการรักษาด้วยยา *IDH1* inhibitor ในผู้ป่วยเอ็มดีเอสชนิดกลับเป็นซ้ำและไม่ตอบสนองต่อยา (relapsed/refractory MDS) ให้การผลการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (complete remission) ร้อยละ 41.7 และการตอบสนองโดยรวม (overall response) ร้อยละ 91.732 สำหรับยา *IDH2* inhibitor (enasidenib) ได้รับทดสอบในผู้ป่วยเอ็มดีเอสจำนวน 16 ราย มีจำนวน 11 รายที่ไม่ตอบสนองต่อยา hypomethylating agent พบว่ามีการตอบสนองต่อยา enasidenib ทั้งหมดร้อยละ 53[33] มีการศึกษาเปรียบเทียบผลของยา venetoclax ซึ่งเป็นยา *BCL2* inhibitor โดย *BCL2* เป็นโมเลกุลที่ต้าน apoptosis ใช้ร่วมกับยา azacitidine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม hypomethylating agent กับผู้ที่ใช้ยา azacitidine อย่างเดียว ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน โดยมีส่วนหนึ่งที่เป็นโรคเอ็มดีเอสมาก่อน พบว่ากลุ่มที่ได้ยา venetoclax ร่วมกับ azacitidine มีการตอบสนองที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยา azacitidine อย่างเดียว (ร้อยละ 36.7 เทียบกับ 17.9) โดยพบว่ากลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *IDH1* หรือ *IDH2* มีการตอบสนองที่ดีต่อยา venetoclax[34]

จากข้อมูลความผิดปกติทางพันธุกรรมในโรคเอ็มดีเอสข้างต้น ในปี ค.ศ. 2022 องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้จัดกลุ่มโรคเอ็มดีเอสโดยอาศัยตามความผิดปกติทางพันธุกรรมเป็นหลัก[35] ดังแสดงในตารางด้านล่าง

MDS subtype	Blast	Cytogenetic	Mutation
MDS with defining genetic abnormalities			
1. MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	<5% BM and <2% PB	5q deletion alone, or with 1 other abnormality other than monosomy 7 or 7q deletion	
2. MDS with low blasts and *SF3B1* mutation (MDS-*SF3B1*)	<5% BM and <2% PB	Absence of 5q deletion, monosomy 7 or complex karyotype	*SF3B1*
3. MDS with biallelic *TP53* inactivation (MDS-bi*TP53*)	<20% BM and PB	Usually complex	Two or more *TP53* mutations, or 1 mutation with evidence of *TP53* copy number loss or cnLOH
MDS, morphologically defined			
1. MDS with low blasts (MDS-LB)	<5% BM and <2% PB		
2. MDS, hypoplastic (MDS-h)			
3. MDS with increased blasts (MDS-IB)			
3.1 MDS-IB1	5-9% BM or 2-4% PB		
3.2 MDS-IB2	10-19% BM or 5-19% PB or Auer rods		
3.3 MDS with fibrosis (MDS-f)	5-19% BM; 2-19% PB		

กล่าวโดยสรุป ความผิดปกติทางพันธุกรรมทั้งความผิดปกติของโครโมโซมและการกลายพันธุ์ของยีนพบได้บ่อยในโรคเอ็มดีเอส ซึ่งเป็นข้อมูลที่สำคัญในการประเมินผู้ป่วยทั้งในแง่ของการวินิจฉัย การบอกการพยากรณ์โรคและการวางแผนการรักษาผู้ป่วยที่เหมาะสม ดังนั้นผู้ป่วยเอ็มดีเอสทุกคนควรได้รับการตรวจหาความผิดปกติทางพันธุกรรม

เอกสารอ้างอิง

1. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstocker M, Nosslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood 2007;110:4385-95.
2. Soenen V, Preudhomme C, Roumier C, Daudignon A, Lai JL, Fenaux P. 17p Deletion in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Analysis of breakpoints and deleted segments by fluorescence in situ. Blood 1998;91:1008-15.
3. Jadersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Gohring G, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. J Clin Oncol 2011;29:1971-9.
4. Polprasert C, Niparuck P, Rattanathammethee T, Chuncharunee S, Kobbuaklee S, Songserm K, et al. Excellent prognosis of low-risk myelodysplastic syndromes (MDS) without detectable myeloid-related mutations. . Clinical Lymphoma, Myeloma and leukemia 2021.
5. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. The genetic and molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes.Eur J Haematol 2018;101:260-71.
6. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood 2013;122:3616-27; quiz 99.
7. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 2014;28:241-7.
8. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Jadersten M, Jansson M, et al. SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. Blood 2015;126: 233-41.
9. Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, Hodnefield JM, Knudson RA, et al. Spliceosome mutations involving SRSF2, SF3B1, and U2AF35 in chronic myelomonocytic leukemia: prevalence, clinical correlates, and prognostic relevance. Am J Hematol 2013;88:201-6.
10. Wu SJ, Tang JL, Lin CT, Kuo YY, Li LY, Tseng MH, et al. Clinical implications of U2AF1 mutation in patients with myelodysplastic syndrome and its stability during disease progression. Am J Hematol 2013;88:E277-82.
11. Hosono N, Makishima H, Mahfouz R, Przychodzen B, Yoshida K, Jerez A, et al. Recurrent genetic defects on chromosome 5q in myeloid neoplasms. Oncotarget 2017;8:6483-95.
12. Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, Lindsley RC, Mar BG, Stojanov P, et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2014;32:2691-8.
13. Montalban-Bravo G, Takahashi K, Patel K, Wang F, Xingzhi S, Nogueras GM, et al. Impact of the number of mutations in survival and response outcomes to hypomethylating agents in patients with myelodysplastic syndromes or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Oncotarget 2018;9:9714-27.
14. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. Nat Med 2020;26:1549-56.

15. Polprasert C, Takeda J, Niparuck P, Rattanathammethee T, Pirunsarn A, Suksusut A, et al. Novel DDX41 variants in Thai patients with myeloid neoplasms. Int J Hematol 2020;111:241-6.
16. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2011;364:2496-506.
17. Walter MJ, Shen D, Shao J, Ding L, White BS, Kandoth C, et al. Clonal diversity of recurrently mutated genes in myelodysplastic syndromes. Leukemia 2013;27:1275-82.
18. Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I, Elena C, Galli A, Della Porta MG, et al. Driver somatic mutations identify distinct disease entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. Blood 2014;124:1513-21.
19. Walter MJ, Ding L, Shen D, Shao J, Grillot M, McLellan M, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 2011;25:1153-8.
20. Hou HA, Tsai CH, Lin CC, Chou WC, Kuo YY, Liu CY, et al. Incorporation of mutations in five genes in the revised International Prognostic Scoring System can improve risk stratification in the patients with myelodysplastic syndrome. Blood Cancer J 2018;8:39.
21. Nazha A, Narkhede M, Radivoyevitch T, Seastone DJ, Patel BJ, Gerds AT, et al. Incorporation of molecular data into the Revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 2016;30:2214-20.
22. Bernard E, Tuechler H, Greenberg P, Hasserjian R, Ossa J, Nannya Y, et al. Molecular international prognosis scoring system for myelodysplastic syndromes. The 63rd ASH Annual Meeting and Exposition; Atlanta, USA 2021.
23. Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, Mansat-De Mas V, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. Leukemia 2011;25:1147-52.
24. Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Perez-Ladaga A, Zaneveld J, et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. Blood 2014;124:2705-12.
25. Della Porta MG, Galli A, Bacigalupo A, Zibellini S, Bernardi M, Rizzo E, et al. Clinical Effects of Driver Somatic Mutations on the Outcomes of Patients With Myelodysplastic Syndromes Treated With Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol 2016;34:3627-37.
26. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, Redd R, Wang T, Haagenson MD, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. N Engl J Med 2017;376:536-47.
27. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, et al. Genetic abnormalities inmyelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. Blood 2017;129:2347-58.
28. Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, Makishima H, Przychodzen B, Hosono N, et al. Inherited and Somatic Defects in DDX41 in Myeloid Neoplasms. Cancer Cell 2015;27:658-70.
29. Schneider RK, Adema V, Heckl D, Jaras M, Mallo M, Lord AM, et al. Role of casein kinase 1A1 in the biology and targeted therapy of del(5q) MDS. Cancer Cell 2014;26:509-20.

30. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med 2020;382:140-51.
31. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naive, transfusiondependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2023; 402: 373–85.
32. DiNardo CD, Jabbour E, Ravandi F, Takahashi K, Daver N, Routbort M, et al. IDH1 and IDH2 mutations in myelodysplastic syndromes and role in disease progression. Leukemia 2016;30:980-4.
33. Stein E, Fathi A, Dinardo C, Pollyea D, Swords R, Roboz G, et al. Enasidenib (AG-221), a potent oral inhibitor of mutant isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) enzyme, induces hematologic responses in patients with myelodysplastic syndromes (MDS). Blood2016. p. 343.
34. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2020;383:617-29.
35. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggop R, Apperley JF, eg al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022;36, 1703–1719.

Current status of thalassemia prevention

นพ.กิตติ ต่อจรัส
กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

อุบัติการณ์ของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียพบประมาณร้อยละ 1 ของประชากรไทย การดูแลผู้ป่วย ประกอบด้วย การรักษาผู้ป่วยให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีด้วยการให้เลือด ยาขับเหล็ก รักษาสภาวะแทรกซ้อนรวมถึงการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดกรณีที่มีความเข้ากันได้ของไขกระดูกระหว่างผู้บริจาคและผู้ป่วย แต่หลักการที่สำคัญที่สุด คือ การป้องกันไม่ให้มีทารกที่เป็นโรค ประกอบด้วย ขบวนการให้ความรู้แก่ประชาชนเกี่ยวกับโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย การให้คำแนะนำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ การตรวจกรองพาหะ การเสนอทางเลือกในการป้องกันไม่ให้มีลูกเป็นโรค ได้แก่ การวินิจฉัยทารกในครรภ์ก่อนคลอดและยุติการตั้งครรภ์ ในกรณีที่ทารกในครรภ์เป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียและหรือการทำ Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) ซึ่งไม่ต้องมีขบวนการยุติการตั้งครรภ์

ประเทศที่ประสบความสำเร็จในการป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียได้แก่ ประเทศอิตาลี โดย Prof Antonio Cao ที่ Microcitemico Pediatric Hospital เมือง Cagliari, Sardinia, Italy ได้เริ่ม Thalassemia Prevention Model ผลการดำเนินงานต่อเนื่องตลอดระยะเวลา 40 ปี ตั้งแต่ปี ค.ศ 1977 (พ.ศ. 2520) ถึงปี ค.ศ. 2017 (พ.ศ. 2560) ได้ทำ PND 8,564 ราย และ PGD 184 ราย ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่เกิดใหม่ก่อนปี พ.ศ. 2520 จำนวน 120 ราย ลดเหลือ 3-5 รายในปี พ.ศ. 2560

ประเทศไทยเริ่มทำ PND ครั้งแรกใน พ.ศ.2528 โดยคณะแพทย์ศาสตร์ศิริราชพยาบาล รายงานทำ PND 904 ราย (พ.ศ. 2528-2548) ให้การวินิจฉัยทารกในครรภ์ที่เป็นโรค รวม 232 ราย แบ่งเป็น: Hb Bata's hydrops, Homo β-thalassemia, และ β-thal/HbE 85, 18 และ 129 ราย ตามลำดับ พบ fetal loss 10 ราย (1%) และ misdiagnosis 7 ราย

คณะแพทย์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ทำ PND ใน พ.ศ. 2543 รายงานการวินิจฉัยก่อนคลอดระหว่าง พ.ศ.2555-2560 จำนวนคู่เสี่ยงที่เป็นโรค (Couple at risk) 1,290 ราย สามารถวินิจฉัยทารกในครรภ์ที่เป็นโรค Hb Bart's hydrops, Homo β-thalassemia, β-thal/HbE และ two types of severe thalassemia 118, 56, 182 และ 2 รายตามลำดับ

คณะแพทย์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ รายงาน PND พ.ศ.2546-2560 ทำ PND 1,906 ราย ให้การวินิจฉัย Hb Bata's hydrops, Homo β-thalassemia, และ β-thal/HbE 199, 189 และ 1,319 ราย ตามลำดับ

คณะแพทย์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น รายงานทำ PND พ.ศ.2536-2551 ทำ PND 756 ราย ให้การวินิจฉัย Hb Bata's hydrops, Homo β-thalassemia, และ β-thal/HbE 341, 9, 487 รายตามลำดับ (Homo β-thal และ β-thal/Hb E=3, Hb Bart's hydrops และ β-thal/HbE 2 ราย)

มีการทำงานวิจัย multi-center พ.ศ.2552-2554 ของ 6 สถาบัน ได้แก่ รพ.ภูมิพลอดุลยเดช รพ.ราชวิถี รพ.พระมงกุฎเกล้า คณะแพทย์ศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ขอนแก่น และสงขลานครินทร์ เพื่อศึกษา Effective Model for Prevented Control of Severe Thalassemia ประกอบด้วย 1). Genetic counseling, 2). Screening pregnant women (MCV, CMU-E screen), 3). Screening husbands if wife had positive, 4). Diagnosis of carrier (Hb Analysis, IC-strip, CPR for a-thal), 5). Identify the matched couples, 6). PND, 7). Counseling and options for termination of pregnancy (TOP) และได้ติดตามทารกหลังคลอด ผลการศึกษาพบ Couples at risk 281 ราย เป็น Hb Bart's hydrops, Homo β-thalassemia , β-thal/HbE , Hb Bart's hydrops และ Homo β-thalassemia, Hb Bata's hydrops และ β-thal/HbE 20, 8, 27, 1 และ 2 ราย ตามลำดับ จากการวิจัยพบ Prevalence ของ severe thalassemia 0.83% (58/7008), Sensitivity 100 % (95% CI: 100; 100), Specificity 96.8% (95% CI: 96.4; 97.2)

ปัจจัยที่หญิงตั้งครรภ์ตัดสินใจทำ PND เพื่อต้องการทราบและยืนยันทารกในครรภ์ว่าเป็นโรคหรือไม่ และ จะยุติการตั้งครรภ์ (TOP) ถ้าทารกในครรภ์เป็นโรค นอกจากความเชื่อทางศาสนาแล้วยังมีอีกหลายปัจจัยที่จะตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์หรือไม่

กระทรวงสาธารณสุขประกาศแผน **"การควบคุมและป้องกันธาลัสซีเมียแห่งชาติ"** ในปี พ.ศ. 2550-2554 และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช) ได้ดำเนินแผนกลยุทธ์ในการควบคุมและป้องกันโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในหญิงตั้งครรภ์ พ.ศ. 2557-2559 และในปี พ.ศ. 2561 สปสช. ได้มอบหมายให้โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายสุขภาพ (Health Intervention and Technology Assessment Program, HITAP) ประเมินผลโครงการใน 6 จังหวัด พบว่าหญิงตั้งครรภ์รายใหม่มาตรวจคัดกรองธาลัสซีเมีย 83.7-99.8%, สามีตรวจคัดกรอง 60.7-86.7%, ได้ทำการวินิจฉัยทารกในครรภ์ 34.6-100%, อายุครรภ์ที่ตรวจคัดกรอง 9.7-17 สัปดาห์ อุบัติการณ์ของโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงของเด็กอายุ 0-4 ปี ลดลงจาก 20 ราย/100,000 เป็น 19 ราย/100,000 คน ในปีงบประมาณ 2560

ข้อเสนอของ HITAP 1) ในเชิงนโยบาย ให้มีการบูรณาการการบริหารจัดการของ กรมการแพทย์ กรมอนามัย กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ในเรื่อง data development, monitor และประเมินผล 2) สปสช. สนับสนุนงบประมาณให้รวดเร็วและครอบคลุมทั่วถึง 3) มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียร่วมกับ สปสช. ให้ความรู้โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแก่ประชาชนและรณรงค์ให้มีการฝากครรภ์ก่อนอายุครรภ์ 12 สัปดาห์และ 4) คณะกรรมการอนามัยแม่และเด็กระดับเขตหรือจังหวัดติดตามประเมินผลอย่างต่อเนื่อง

ในปัจจุบันมีรายงานการทำ PGD ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นคู่เสี่ยงที่มีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียประสบความสำเร็จ 24 ราย และการวินิจฉัยทารกในครรภ์ที่ตรวจจากพลาสมาแม่ (Noninvasive PND of Beta-Thal by Using Digital PCR Analysis of Cell-Free Fetal DNA in Maternal Plasma) ในอนาคตจะทำให้การควบคุมป้องกันประสบความสำเร็จมากขึ้น

Reference

1. Paiboonsukwong K, Jopang Y, Winichagoon P, Fucharoen S. Thalassemia in Thailand. Hemoglobin 2022;46(1):53-57.
2. Monni G, Peddes C, Iuculano A, Ibba RM. From Prenatal to Preimplantation Genetic Diagnosis of β-Thalassemia. Prevention Model in 8748 Cases: 40 Years of Single Center Experience. J Clin Med. 2018 Feb 20;7(2):35.
3. Kanokpongsakdi S, Vantanasiri C, Ruangvutilert P, et al. Prenatal Diagnosis of Thalassemia and Hemoglobinopathies: 20 Years Experience at Siriraj Hospital. Siriraj Med J 2007; 59: 274-77.
4. Fucharoen S, Winichagoon P, Thonglairoam V, et al. Prenatal diagnosis of thalassemia and hemoglobinopathies in Thailand: experience from 100 pregnancies. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1991; 22(1):16-29.
5. Sanguansermsri T, Thanarattanakorn P, Steger H F, et al. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia major by high-performance liquid chromatography analysis of hemoglobins in fetal blood samples. Hemoglobin. 2001; 25(1):19-27.
6. Mankhemthong K, Phusua A, Suanta S, Srisittipoj P, Charoenkwan P, Sanguansermsri T. Molecular characteristics of thalassemia and hemoglobin variants in prenatal diagnosis program in northern Thailand. Int J Hematol. 2019;110(4):474-481.
7. Nopparatana C, Nopparatana C, Saechan V, Karnchanaopas S, Srewaradachpisal K.. Prenatal diagnosis of β- and β-thalassemias in southern Thailand. Int J Hematol. 2020;111(2):284-292.
8. Yamsri S, Sanchaisuriya K, Fucharoen G, Sae-Ung N, Ratanasiri T, Fucharoen S. Prevention of severe thalassemia in northeast Thailand: 16 years of experience at a single university center. Prenat Diagn 2010; 30(6): 540-6.
9. Tongsong T, Charoenkwan P, Sirivatanapa P, et al. Effectiveness of the model for prenatal control of severe thalassemia. Prenat Diagn 2013;33(5):477-83.
10. Phaophan A, Mongkolchat N, Chuenwattana P, Viboonchart S. Factors affecting Thai pregnant women's decisions concerning prenatal diagnosis and termination of pregnancy for β-thalassemia. J Obstet Gynaecol Res. 2021 Feb;47(2):631-639.
11. Charoenkwan P, Traisrisilp K, Sirichotiyakul S, Phusua A, Sanguansermsri T, Tongsong T. Noninvasive Prenatal Diagnosis of Beta-Thalassemia Disease by Using Digital PCR Analysis of Cell-Free Fetal DNA in Maternal Plasma. Fetal Diagn Ther. 2022;49:468-478.
12. Health Intervention and Technology Assessment Program (HITAP) [Internet]. 2019. An evaluation of thalassemia prevention and control in pregnancy program. [accessed Jan 25 2025]. Available at: https://www.hitap.net/documents/174625
13. Piyamongkol W, Vutyavanich T, Piyamongkol S,et al. A successful strategy for Preimplantation Genetic Diagnosis of beta-thalassemia and simultaneous detection of Down's syndrome using multiplex fluorescent PCR. J Med Assoc Thai. 2006 Jul;89(7):918-27.
14. Piyamongkol W, Vutyavanich T, Piyamongkol S, et al. A successful strategy for Preimplantation Genetic Diagnosis of beta-thalassemia and Piyamongkol, W. Pre-implantation Genetic Diagnosis of Thalassemias. Thai J Obstet Gynaecol 2018, (26): 2-9.

Monoclonal gammopathies: When the clone is more than a positive laboratory finding (MGCS, MGRS, neurological)

เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ภาวะ monoclonal gammopathy คือภาวะที่มี monoclonal immunoglobulin (Ig) ในเลือดและ/หรือปัสสาวะ ซึ่งอาจจะเกิดจาก clonal B-cells หรือ plasma cells ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการที่เกิดจากโรคของ clonal B-cells หรือ plasma cells ที่เพิ่มจำนวนมากขึ้นกล่าวคือเป็น B-cell lymphoma หรือ multiple myeloma ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนน้อยที่มีปริมาณ clonal B-cells หรือ plasma cells ไม่มากมักจะไม่แสดงอาการ เรียกว่า monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) อย่างไรก็ตามผู้ป่วย MGUS บางส่วนอาจจะมีอาการได้เช่นกันหาก monoclonal Ig หรือ paraprotein มีคุณสมบัติทำให้เกิด end organ dysfunction ได้เรียกว่า monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS)[1]

Monoclonal gammopathy of clinical signicance (MGCS)[1]

เป็นกลุ่มอาการที่มีความหลากหลาย สามารถแบ่งตามอวัยวะหลักที่มีอาการ (organ dominant involvement) เช่น monoclonal gammopathy of renal (MGRS), neurologic, cutaneous, hematologic significance หรือเป็นกลุ่มโรคที่มีอาการจากหลายอวัยวะ (multi-organ involvement) เช่น cryoglobulinemia, POEMS syndrome, Schnizler syndrome, TEMPI syndrome (ตารางที่ 1)

การวินิจฉัยและการรักษา

ภาวะ MGCS วินิจฉัยจากการที่ผู้ป่วยมี monoclonal gammopathy ร่วมกับอาการของอวัยวะต่าง ๆ ดังกล่าว โดยไม่มีสาเหตุอื่น ๆ ซึ่งการตรวจ monoclonal gammopathy สามารถทำได้โดยการตรวจ serum หรือ urine protein electrophoresis (SPEP หรือ UPEP), serum immunofixation (IFE), serum free light chain (FLC) หรือการตรวจด้วยเทคโนโลยีใหม่ high-resolution mass spectroscopy ส่วนการหาความสัมพันธ์ระหว่าง monoclonal gammopathy กับอาการของอวัยวะต่าง ๆ นั้นอาจได้จากการทำ tissue biopsy หรือได้จากการแยกโรคอื่น ๆ ออกไป

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของ MGCS[1-4]

MGCS subtypes	Clinical features
Multi-organ syndromes	
- Cryoglobulinemia	Livedo reticularis, distal ischemia, neuropathy, glomerulonephritis, hyperviscosity, arthralgia
- POEMS	Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, sclerotic bone lesions and skin changes, anasarca, thrombocytosis/erythrocytosis
- Schnitzler syndrome	Urticaria, sclerotic bone lesions, constitutional symptoms
- TEMPI syndrome	Telangiectasia, elevated erythropoietin and erythrocytosis, monoclonal gammopathy, perinephric fluid collection, Intrapulmonary shunting
Hematologic MGCS	
- Cold agglutinin disease	Red cell agglutination, positive Coombs for C3, high cold agglutinin titer, thermal amplitude ≥30° C
- Monoclonal gammopathy of thrombotic significance (MGTS)	Unexplained, recurrent thrombosis
- Acquired von Willebrand syndrome	Mucocutaneous bleeding
Renal MGCS (MGRS)	Nephritis, nephrotic syndrome, chronic kidney disease
- Nephropathies with organized monoclonal Ig deposits - Nephropathies with non-organized monoclonal Ig deposits - Nephropathies without monoclonal Ig deposits	

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของ MGCS[1-4]

MGCS subtypes	Clinical features
Neurologic MGCS (MGNS)	
- IgM MGUS polyneuropathy	Polyneuropathy
- CANOMAD	Polyneuropathy, ophthalmoplegia, cold agglutinins
Cutaneous MGCS	
- Scleromyxedema	Generalized papular and sclerodermoid eruption Other signs: peripheral sensory and motor Neuropathy, carpal tunnel syndrome, dermato-neuro syndrome, dysphagia, scleroderma-like renal crisis
- Scleredema	Sclerotic skin disease, non-pitting induration of the skin, ulcers
- Necrobiotic xanthogranuloma	Cutaneous papules, plaques, and/or nodules, most often yellow or orange (periorbital skin is the most common site)

1. Multi-organ syndromes

- **Cryoglobulinemia**[1,5]

แบ่งเป็น type 1 ซึ่งเกิดจาก monoclonal Ig, type 2 ซึ่งมีทั้ง monoclonal Ig และ polyclonal IgG และ type 3 ซึ่งเกิดจาก reactive Ig ทำให้เกิด immune complex vasculitis โดย type 1 และ type 2 ส่วนใหญ่จะสัมพันธ์กับ lymphoproliferative disorders รวมทั้ง MGCS ในขณะที่ type 3 และส่วนน้อยของ type 2 สัมพันธ์กับ rheumatologic disease และการติดเชื้อเช่น hepatitis C virus ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการทางผิวหนังเช่น livedo reticularis, distal ischemia/ulcer อาการของ neuropathy อาการปวดข้อ นอกจากนี้อาจมีอาการทางไตได้

การรักษา type 1 และ type 2 cryoglobulinemia จะให้การรักษา clonal B-cells หรือ plasma cells ที่ตรวจพบ ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดจาก lymphoplasmacytic cells ซึ่งผลิต monoclonal IgM จึงมักจะตอบสนองต่อการรักษาด้วย rituximab

- **POEMS syndrome**[1,6]

เป็น paraneoplastic plasma cell disorder ซึ่งเกิดจากการหลั่ง vascular endothelial growth factor (VEGF) ทำให้เกิดอาการตามชื่อโรคกล่าวคือ polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes นอกจากนี้มีอาการที่พบได้บ่อย

อีกคือ PEST: papilledema, extravascular volume overload, sclerotic bone lesions และ thrombocytosis/erythrocytosis โดยเกณฑ์การวินิจฉัย ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยเกือบทั้งหมดสัมพันธ์กับ lambda light chain และการหลั่ง cytokine VEGF เพิ่มขึ้นทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ vascular permeability เกิดภาวะบวมรวมทั้ง myelin sheath จึงเกิดภาวะ peripheral neuropathy

การรักษาโดย plasma cell directed therapy เช่น radiation therapy ในกรณีที่สัมพันธ์กับ plasmacytoma ส่วนกรณีที่มี disseminated bone marrow involvement จะให้การรักษาด้วย systemic therapy เช่น lenalidomide-dexamethasone, melphalan-dexamethasone รวมทั้งพิจารณา autologous stem cell transplantation (ASCT) ในผู้ป่วยบางราย

- **Schnitzler syndrome**[1,4]

เป็นกลุ่มอาการ autoinflammatory syndrome ซึ่งพบได้น้อยมาก โดยผู้ป่วยจะมาด้วยอาการผื่นลมพิษ (urticaria) เป็น ๆ หาย ๆ มีการเปลี่ยนแปลงตำแหน่ง ร่วมกับ constitutional symptoms, sclerotic bone lesion และ monoclonal gammopathy นอกจากนี้อาจพบมีตับม้ามโต ต่อมน้ำเหลืองโตได้ พบบ่อยในช่วงอายุประมาณ 50 ปี กลไกการเกิดโรคสัมพันธ์กับ interleukin-1 (IL-1) ที่เพิ่มขึ้น จึงพบว่าการรักษาด้วย IL-1 blockade เช่น anakinra, canakinumab (anti-IL-1 monoclonal antibody) ได้ผลดี

- **TEMPI syndrome**[1,7]

เป็นกลุ่มอาการซึ่งประกอบด้วย pentad ได้แก่ Telangiectasia, Elevated erythropoietin and erythrocytosis, Monoclonal gammopathy, Perinephric fluid collections และ

ตารางที่ 2 การวินิจฉัยโรค POEMS syndrome

Mandatory major criteria	1. Polyneuropathy (typically demyelinating) 2. Monoclonal plasma cell-proliferative disorder (almost always λ)
Other major criteria (one required)	3. Castleman disease 4. Sclerotic bone lesions 5. Vascular endothelial growth factor elevation
Minor criteria (one required)	6. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy) 7. Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites) 8. Endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic) 9. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomata, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails) 10. Papilledema 11. Thrombocytosis/polycythemia
Other symptoms and signs	Club/bing, weight loss, hyperhidrosis, pulmonary hypertension/restrictive lung disease, thrombotic diatheses, diarrhea, low vitamin B12 values

Intrapulmonary shunting ซึ่งเริ่มมี case series ตั้งแต่ปีค.ศ. 2010 ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมี telangiectasia ที่ใบหน้า ลำตัว และแขน รวมทั้งตรวจพบระดับ erythropoietin เพิ่มขึ้น จึงน่าจะเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรค ซึ่งเมื่อมีระดับสูงจะสัมพันธ์กับการมี perinephric fluid collection ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง และมี intrapulmonary shunt เกิดภาวะ hypoxia ทำให้มีอาการหอบเหนื่อยได้

การรักษาด้วย plasma cell directed therapy เช่น bortezomib, lenalidomide, daratumumab และ ASCT พบว่าให้การตอบสนองที่ดี แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่าง monoclonal gammopathy และ TEMPI syndrome

2. Hematologic MGCS

- **Cold agglutinin disease (CAD)**[1,8]

เป็น MGCS ที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ สัมพันธ์กับ monoclonal IgM kappa ผู้ป่วยซึ่งตรวจไม่พบ underlying B-cell lymphoproliferative disorders เช่น Waldenstrom macroglobu -linemia (เป็น primary CAD) จะจัดเป็นกลุ่ม MGCS กลไกการเกิดโรคพบว่า pathologic IgM จับกับ I antigen บนผิวเม็ดเลือดแดงที่ thermal range ซึ่งต่ำกว่า 37 องศาเซลเซียส ทำให้เกิดการ fix complement และเกิด extravascular hemolysis โดย Kuffer cell ในตับ การวินิจฉัยโดยการตรวจพบ cold agglutinin titer ในระดับสูง (มักจะมากกว่าหรือเท่ากับ 1:64) ร่วมกับ hemolytic anemia

การรักษาโดยการกำจัด clonal B-cell ยามีประสิทธิภาพในการรักษา CAD เช่น rituximab monotherapy[9] สำหรับผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษา อาจใช้ยาอื่น ๆ ที่ใช้รักษา B-cell lymphoma เช่น bendamustine ร่วมกับ rituximab, Bruton kinase inhibitor หรือ venetoclax-based therapy นอกจากนี้การศึกษาของยาที่ยับยั้ง complement pathway เช่น sutimlimab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ C1s ก็พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาเช่นกัน[10]

- **Monoclonal gammopathy of thrombotic significance (MGTS)**[1]

MGTS เป็น thrombotic disorder ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับ heparin-induced thrombotic thrombocytopenia (HITT) แต่ไม่พบประวัติได้รับ heparin โดย monoclonal Ig ที่ผิดปกติ ซึ่งส่วนใหญ่เป็น IgG จะทำหน้าที่เป็น antibody ต่อ platelet factor 4 บนเกล็ดเลือด ทำให้เกิด platelet activation และเกิด clot ผู้ป่วยที่รายงานมักจะเกิด thrombosis ใน atypical site และอาจเป็นซ้ำ การตรวจสำหรับ HITT เช่น ELISA-based PF4 antibody testing และ serotonin release assays ให้ผลบวก การรักษาได้แก่การให้ anticoagulant ร่วมกับ plasma cell directed therapy และการรักษาอื่น ๆ เช่น plasma exchange

3. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)[2,11-14]

เป็นกลุ่มโรคไตซึ่งเกิดจาก monoclonal Ig-secreting B-cell disorders โดยไม่ถึงเกณฑ์ของ overt hematologic disease โดยมีทั้ง glomerular และ tubular disorders สามารถแบ่งชนิดของ MGRS ตามส่วนประกอบและลักษณะ ultrastructure ของการสะสมของ monoclonal Ig หรือ light chain ที่ไตดังนี้

1. Nephropathies with organized monoclonal Ig deposits

- Fibrils: light chain (AL), heavy chain (AH), light and heavy chain (AHL)-related amyloidosis
- Microtubules: immunotactoid glomerulopathy (ITGP), type 1 and 2 cryoglobulinemic
- glomerulonephritis
- Crystals: crystalglobulinemia, cryocrystal-cryoglobulinemia, light chain (LC) crystalline podocytopathy, LC-associated Fanconi syndrome, crystal-storing histiocytosis (CSH)

2. Nephropathies with non-organized monoclonal Ig deposits

- Monoclonal immunoglobulin deposition disease (LC deposition disease [LCDD], heavy chain deposition disease [HCDD], light and heavy chain [LHCDD] deposition disease)
- Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits (PGNMID)

3. Nephropathies without monoclonal Ig deposits

- Monoclonal gammopathy–associated renal thrombotic microangiopathy (TMA)
- C3 glomerulopathy (C3GP): C3 glomerulonephritis (C3GN), dense deposit disease

นอกจากพยาธิสภาพที่ไตแล้ว โรคในกลุ่ม MGRS บางโรคอาจมี extrarenal manifestation ได้ เช่น ระบบหัวใจ ตับ และ peripheral nerve ดังที่พบในผู้ป่วย AL amyloidosis

พยาธิสรีรวิทยา

ส่วนใหญ่เกิดจากคุณสมบัติ nephrotoxic ของ monoclonal Ig หรือ light chain ที่ผิดปกติ เนื่องจาก somatic hypermutation ของ variable region ทำให้มีคุณสมบัติเช่น ประจุ hydro-

phobicity หรือ glycosylation เปลี่ยนแปลงไป ทำให้เกิด self-aggregation, organization และ deposition ที่ไต นอกจากนี้ MGRS ในกลุ่มที่ 3 ซึ่งไม่มี monoclonal Ig deposition จะอาศัยกลไกอื่น เช่น จากคุณสมบัติเป็น autoantibody หรือการกระตุ้นระบบ complement โดยตรง ทำให้เกิด TMA หรือ C3GP

การวินิจฉัย

ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินทั้ง renal และ extrarenal manifestation ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ได้แก่

- การตรวจปัสสาวะ และการประเมินชนิดของ proteinuria โดยการตรวจ protein electrophoresis ซึ่งถ้าพบว่าเป็น albuminuria เป็นหลัก (albumin to protein ratio มากกว่าร้อยละ 40) จะทำให้คิดถึง glomerular disease มากกว่า myeloma cast nephropathy และ tubular disease นอกจากนี้ปริมาณของ proteinuria สามารถช่วยให้การวินิจฉัยแยกโรคร่วมกับการตรวจพบ hematuria, acute kidney injury ภาวะบวมและภาวะความดันโลหิตสูง
- การตรวจเพิ่มเติมในขั้นตอนต่อมาจะเป็นไปตามโรคที่สงสัย เช่น การตรวจ cryoglobulin, complement level และการประเมินอวัยวะอื่นที่เป็น extrarenal manifestation
- การทำ kidney biopsy ถือเป็นการตรวจสำคัญเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัย ยกเว้นกรณี systemic AL amyloidosis ซึ่งอาจจะได้ tissue จากอวัยวะอื่น ๆ โดยนอกเหนือจาก light microscopy ตามปกติแล้ว การตรวจ immunofluorescence และ electron microscope สามารถช่วยในการวินิจฉัยแยกชนิดของ MGRS ได้
- หลังจากวินิจฉัย MGRS แล้ว จะต้องมีการตรวจหา clonal B-cell หรือ plasma cells ต่อ โดยการตรวจหา monoclonal Ig การตรวจไขกระดูก หรือการตรวจทางรังสีวิทยาตามชนิดของ monoclonal Ig ที่ตรวจพบ

การรักษา

การรักษาที่สำคัญคือการให้ clone-targeted chemotherapy เช่น proteasome inhibitor และ monoclonal anti-CD38 antibody–based combinations สำหรับ plasma cell clones โดยหลีกเลี่ยงยาที่ขับออกทางไต เช่น melphalan, lenalidomide โดยการพิจารณาการรักษาต้องประเมิน risk-benefit, ความรุนแรงของโรคไต, extrarenal manifestation และโรคประจำตัวของผู้ป่วยด้วย ซึ่งพบว่า deep hematologic response จะสัมพันธ์กับผลการรักษาทางไตที่ดีขึ้นด้วย ดังนั้นจึงต้องมีการประเมินการตอบสนองด้าน hematologic response คล้ายกับที่ทำใน AL amyloidosis ควบคู่ไปกับ renal response ได้แก่ proteinuria, creatinine และ eGFR

การรักษาประคับประคองด้านไตก็มีความสำคัญเช่นกัน เช่น การควบคุมความดันโลหิต การจำกัดน้ำ/เกลือ พิจารณาให้ยาที่ยับยั้งระบบ renin angiotensin เพื่อลด albuminuria รวมทั้งการให้ renal replacement therapy ตามความเหมาะสม ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและไม่มี extrarenal manifestation อาจพิจารณาการปลูกถ่ายไต

4. Monoclonal gammopathy of neurological significance (MGNS)[3,14]

อาการสำคัญของผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ peripheral neuropathy โดยไม่พบสาเหตุอื่น เช่น เบาหวาน ภาวะขาดวิตามินบี 12 หรือการได้รับยาที่มีผลข้างเคียงด้านระบบประสาท โดยอาจเกิดจากsystemic MGCS บางโรคที่กล่าวมา เช่น POEMS syndrome, AL amyloidosis หรือ MGNS ซึ่งจำเพาะกับระบบประสาทเช่น

- **IgM MGUS polyneuropathy หรือ distal acquired demyelinating symmetric polyneuropathy with monoclonal gammopathy (DADS-M)**

ส่วนใหญ่เกิดจาก IgM ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น autoantibody ต่อ myelin-associated glycoprotein (anti-MAG) ส่วนน้อยอาจเป็น autoantibody ต่อ M1ganglioside (anti-GM1) ทำให้มีอาการของ polyneuropathy การดำเนินโรคช้า แต่อาจทำให้เกิด disability ได้ ผู้ป่วยที่มีอาการ gait disturbance หรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่จะให้การรักษาโดย B-cell directed therapy เช่น rituximab การให้ IVIG หรือ corticosteroids

- **CANOMAD[15]**

เป็นกลุ่มอาการประกอบด้วย Chronic Ataxic Neuropathy with mixed axonal and demyelinating features, Ophthalmoplegia, IgM paraprotein, cold Agglutinins และตรวจพบ antibodies ต่อ Disialosyl ganglioside (antiGD1b, antiGT1b, anti GQ1b) ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย rituximab ร่วมกับ IVIG

การวินิจฉัย

- ประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อแยกโรคอื่นที่เป็นสาเหตุของ neuropathy แยกโรคกลุ่ม systemic MGCS ที่มีอาการทางระบบประสาท รวมทั้งตรวจชนิดของ monoclonal Ig
- การตรวจ nerve conduction study และ electromyography ซึ่งสามารถช่วยในการแยกโรคได้ เช่น ผู้ป่วยที่เป็น IgM MGUS polyneuropathy และ POEMS จะเป็น demyelination ส่วน AL amyloidosis จะเป็น axonal หรือ mixed polyneuropathy

- การตรวจ autoantibody เช่น anti-MAG และ anti-GM1 จะช่วยในสนับสนุนการวินิจฉัย IgM MGUS polyneuropathy ได้
- การทำ nerve biopsy โดยทั่วไปไม่ได้ทำเนื่องจากเป็น invasive procedure พิจารณาในผู้ป่วยบางราย

5. Cutaneous MGCS[4]

โรคทางผิวหนังซึ่งสัมพันธ์กับ monoclonal Ig หรือ monoclonal gammopathy of skin significance ประกอบด้วยหลายโรค ซึ่งมีการแบ่งกลุ่มเป็น 4 กลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 3

- กลุ่มที่ 1 เกิดจากโรคของ malignant plasma cells ซึ่งมี infiltration, extension และ proliferation ชัดเจน และมีความสัมพันธ์กับ cutaneous manifestations
- กลุ่มที่ 2 เกิดจาก nonmalignant monoclonal gammopathy ซึ่งมีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับ cutaneous disease โดยอาจเกิดจาก deposition ของ monoclonal Ig, autoantibody activity, cytokine-mediated หรือยังไม่ทราบสาเหตุ กลุ่มนี้น่าจะเข้าได้กับ cutaneous MGCS
- กลุ่มที่ 3 เป็น cutaneous manifestations อื่น ๆ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับ monoclonal gammopathy ไม่ชัดเจน อาจพบความสัมพันธ์ในการศึกษาขนาดเล็กหรือ case series
- กลุ่มที่ 4 เป็น cutaneous conditions อาการหรือภาวะแทรกซ้อนซึ่งสัมพันธ์กับ M proteins แต่ไม่จำเพาะกับ monoclonal gammopathy ซึ่งครอบคลุมถึงภาวะแทรกซ้อนจากการักษา

สำหรับโรคในกลุ่มที่ 2 ซึ่งเป็น cutaneous MGCS โดยทั่วไปจะทำ skin biopsy เพื่อการวินิจฉัย ส่วนการรักษาอาจจะแตกต่างกันในแต่ละโรค ได้แก่ ยาซึ่งเป็น clone-targeted therapy, IVIG หรือ skin-directed therapy

- Scleromyxedema พบว่า IVIG ให้ผลการรักษาที่ดี มีรายงานการรักษาด้วย plasma cell directed therapy เช่น corticosteroid, thalidomide ว่าได้ผล
- Scleredema อาจใช้ IVIG ร่วมกับ corticosteroids หรืออาจใช้ skin-directed therapy เช่น ultraviolet (UV) light phototherapy และ bortezomib-based chemotherapy
- Necrobiotic xanthogranuloma ใช้ melphalan หรือ chlorambucil เป็น first-line treatment ส่วน IVIG หรือ corticosteroids ใช้เป็น second-line treatment

ตารางที่ 3 การแบ่งกลุ่มของ monoclonal gammopathy of skin significance

Group I • Waldenström macroglobulinemia • Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis • Cryoglobulinemia • Plasmacytoma • Osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome)
Group II • High association ° Scleromyxedema ° Scleredema ° Necrobiotic xanthogranuloma ° Plane xanthoma ° Schnitzler syndrome • Low association ° Pyoderma gangrenosum ° Sweet syndrome ° Leukocytoclastic vasculitis ° Neutrophilic dermatosis • Unknown ° Erythema elevatum diutinum ° Subcorneal pustular dermatosis
Group III • Miscellaneous cutaneous disorders described in association with monoclonal gammopathies
Group IV • Miscellaneous cutaneous signs or symptoms including purpura, pruritis, infection, adverse reactions to medications, etc.

สรุป

ภาวะ monoclonal gammopathy อาจจะทำให้เกิดอาการได้ในหลายระบบ เช่น ระบบไต (MGRS) ระบบประสาท (MGNS) ระบบโลหิตวิทยา (hematologic MGCS) และระบบผิวหนัง (cutaneous MGCS) แม้ว่า clonal B-cel หรือ plasma cells ยังไม่ได้มีปริมาณมากจนถึงเกณฑ์ของโรค lymphoma หรือ multiple myeloma เรียกว่าภาวะ MGCS หาก monoclonal Ig หรือ light chain นั้นมีคุณสมบัติซึ่งทำให้เกิด organ dysfunction ทั้งกลไก direct toxicity หรือกลไกทางอ้อมเช่น autoantibody ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะนี้จึงมีความสำคัญเนื่องจากอาจจะมีผลในการเปลี่ยนแปลงการรักษามาเป็น clone-targeted therapy ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Iberri D, Liedtke M. MGCS: where do we stand today? ASH Education Program 2024;482-8.
2. Bridoux F, Nasr SH, Arnulf B, Leung N, Sirac C, Jaccard A. Renal manifestations of MGUS. 489-98.
3. Cibeira MT, Rodríguez-Lobato LG, Alejaldre A, de Larrea CF. Neurological manifestations of MGUS. ASH Educati on Program 2024;499-504.
4. Claveau JS, Wetter DA, Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. Blood Cancer J 2022;12:58.
5. Cacoub P, Vieira M, Saadoun D. Cryoglobulinemia - One name for two diseases. N Engl J Med 2024;391: 1426-39.
6. Dispenzieri A. POEMS syndrome: Update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2023;98:1934-50.
7. Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. Blood 2020;135:1199-203.
8. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. Blood 2013;122:1114- 21.
9. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood 2004;103:2925-28.
10. Roth A, Berentsen S, Barcellini W, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. Blood 2022;140:980-91.
11. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). Blood 2013;122:3583-90.
12. Gozzetti A, Guarnieri A, Zamagni E, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): Real-world data on outcomes and prognostic factors. Am J Hematol 2022;97:877-84.
13. Klomjit N, Leung N, Fervenza F, Sethi S, Zand L. Rate and predictors of finding monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS): Lesions on kidney biopsy in patients with monoclonal gammopathy. J Am Soc Nephol 2020;31:2400–11.
14. Castillo JJ, Callander NS, Baljevic M, Sborov DW, Kumar S. The evaluation and management of monoclonal gammopathy of renal significance and monoclonal gammopathy of neurological significance. Am J Hematol 2021;96:846–53.
15. Le Cann M, Bouhour F, Viala K, et al. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell–targeted therapies. Blood 2020;136:2428-36.

Oral Presentation - I

March 18, 2025 | World Ballroom AB

OP- I -01 **Cartilage biomarkers and HEAD-US scorein svere hemophilia A patients receiving FVIII prophylaxis**

Arpanan Pramualratthakarn

OP- I -02 **Comparison of an AI-Based App (MEASUREmenses™) and pictorial blood assessment chart for evaluating menstrual bleeding: A randomized trial**

Jeeraporn Srijan

OP- I -03 **Frequency and clinical effect of clonal T cell in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis**

Kamolchanok Tanchotikul

OP- I -04 **Utility of circulating tumor DNA detection in diagnosis of diffuse large B-cell lymphomas**

Kamolthorn Srisuwannakit

OP- I -05 **Cord blood screening of common *SPTB* mutations and their association with the development of neonatal jaundice**

Kritiya Rattanaseksan

OP- I -06 **Clinical characteristics and whole exome sequencing in essential throm bocythemia patients with negative for *JAK2V617F* and *CALR* mutations**

Siraphop Thammayot

OP- I -07 **The prevalence of malnutrition and the effects of nutritional support in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), A prospective randomized controlled trial**

Sunatcha Coratat

OP- I -08 **Non-invasive prenatal testing (NIPT) of Hb Bart's hydrops fetalis by using digital PCR analysis of cell-free fetal DNA in maternal plasma**

Supapitch Chanthong

OP- I -09 **Anti-thrombocytopenic effect and safety of *Carica papaya Linn* leaves in chronic immune thrombocytopenia: A randomized, double-blind, place bo-controlled pilot study**

Taksin Ukkahad

OP- I -10 **Vitamin D deficiency negatively affects responses in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors**

Vitida Chuengviroj



195

OP-Ⅰ-01

Cartilage biomarkers and HEAD-US score in severe hemophilia A patients receiving FVIII prophylaxis

Arpanan Pramualratthakarn[1,2], Chapata Moonla[3,4,5], Numphung Numkarunarunrote[6], Darintr Sosothikul[1,2]

[1]Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital

[2]Integrative and Innovative Hematology/Oncology Research Unit, Faculty of Medicine, hulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital

[3]Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital

[4]Center of Excellence in Translational Hematology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital

[5]UNC Blood Reserch Center, University of North Carolina, North Carolina, USA

[6]Division of Diagnostic Radiology, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital

Background: Patients with severe hemophilia A (PwSHA) often develop joint complications, thus early detection and prompt management are required. Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) score is reportedly useful to monitor joint status. Several biomarkers, e.g., erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum C-reactive protein (CRP), serum ferritin, and urinary carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type II collagen (CTX-II) may indicate damage to joint cartilage in PwSHA.

Aims: To investigate the impact of weight-based low-dose vs. pharmacokinetic (PK)- guided low-dose extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis on HEAD-US score and cartilage biomarkers in PwSHA.

Methods: PwSHA receiving low-dose FVIII prophylaxis for ≥6 months were enrolled. Weight-based low-dose FVIII prophylaxis (10-15 IU/kg, 1-3 times/week) was continued for 4 months, then switched to PK-guided low-dose EHL FVIII prophylaxis, targeting a trough FVIII activity of 1 IU/dL, for another 4 months. ESR, CRP, ferritin, and CTX-II were measured at week 8 (during the weight-based low-dose regimen) and at week 24 (during the PK-guided regimen). HEAD-US scores were also compared at weeks 16 and 32. Bleeding rates and quality-of-life (QoL) score were analyzed parallelly.

Results: Of 17 PwSHA (median age, 16.0 years; interquartile range [IQR], 8.0-25.8), 9 (52.9%) with target joints showed a significant reduction in HEAD-US score after switching to PK-guided low-dose EHL FVIII prophylaxis (median of differences, -2; IQR, -3 to -2; P=0.008); however, the score in PwSHA without a target joint remained unchanged. Although none of cartilage biomarkers were decreased by the PK-guided regimen (Table 1), bleeding rates and QoL score were significantly improved (Table 2).

Conclusions: Compared to traditional low-dose practice, PK-guided low-dose EHL FVIII prophylaxis promotes better bleeding prevention, QoL, and slower progression of hemophilic arthropathy as determined by HEAD-US score in PwSHA, especially those with target joints, despite no suppression of cartilage biomarkers. These long-term effects will be further investigated during the study extension.

Keywords: Hemophilic arthropathy, Diagnostic ultrasound, Hemophilia A

TABLE 1 HEAD-US score and cartilage biomarkers in severe hemophilia A patients while receiving pharmacokinetic (PK)-guided low-dose extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis compared to weight-based low-dose FVIII prophylaxis.

Outcome	Median (IQR)		Median of differences (IQR)	P*
	Weight-based low-dose FVIII prophylaxis	PK-guided low-dose EHL FVIII prophylaxis		
HEAD-US score				
With target joints (*n*=9)	29 (13-40)	27 (10-39)	-2 (-3 to -2)	0.008
Without a target joint (*n*=8)	0 (0-4)	0 (0-2.5)	0 (-1 to 0)	0.75
Urinary CTX-II, ng/mmol Cr				
With target joints (*n*=9)	132.3 (66.2-272.8)	130.5 (57.7-356.9)	9.0 (-9.5 to 16.9)	0.57
Without a target joint (*n*=8)	190.7 (119.1-358.7)	234.7 (176.0-372.3)	13.3 (4.67 to 67.7)	0.04
ESR, mm/h				
With target joints (*n*=9)	7.0 (2.5-7.5)	7.0 (3.5-10.5)	0.0 (1.0-3.0)	0.58
Without a target joint (*n*=8)	11.5 (9.3-15.8)	10.0 (4.0-21.0)	0.0 (-5.0 to 1.0)	0.63
Serum CRP, mg/dL				
With target joints (*n*=9)	1.9 (0.7-5.8)	5.5 (0.7-19.8)	4.0 (-1.9 to 14.3)	0.30
Without a target joint (*n*=8)	1.0 (0.0-5.7)	0.0 (0.0-1.1)	0.0 (-2.2 to 0.0)	0.88
Serum ferritin, ng/mL				
With target joints (*n*=9)	229.0 (139.7-261.4)	212.5 (119.6-323.5)	6.1 (-22.2 to 14.1)	0.65
Without a target joint (*n*=8)	37.7 (24.6-49.9)	49.7 (26.0-58.4)	7.4 (-9.7 to 25.1)	0.47

Abbreviations: Cr, creatinine; CRP, C-reactive protein; CTX-II, carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type II collagen; EHL, extended half-life; ESR, erythrocyte sedimentation rate; FVIII, factor VIII; HEAD-US, Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound; IQR, interquartile range; PK, pharmacokinetic.
* Data were analyzed using Wilcoxon signed-rank test.

TABLE 2 Bleeding rates and quality of life in severe hemophilia A patients while receiving pharmacokinetic (PK)-guided low-dose extended half-life (EHL) FVIII prophylaxis compared to weight-based low-dose FVIII prophylaxis.

Outcome	Median (IQR)		Median of differences (IQR)	P*
	Weight-based low-dose FVIII prophylaxis	PK-guided low-dose EHL FVIII prophylaxis		
ABR				
With target joints (*n*=9)	10 (2.5-14)	2 (0-2.5)	-8 (-10 to -1)	0.02
Without a target joint (*n*=8)	0 (0-1.5)	0 (0-2.3)	0 (0-1)	0.99
AJBR				
With target joints (*n*=9)	10 (1-13)	0 (0-1)	-10 (-12 to -2)	0.02
Without a target joint (*n*=8)	0 (0-0)	0 (0-0.8)	0 (0-0)	0.99
QoL score**				
With target joints (*n*=9)	62 (40.5-81)	43 (26-47)	-18 (-26 to -16)	0.004
Without a target joint (*n*=8)	59 (21.5-71.8)	35.5 (16.8-38.5)	-27.5 (-30 to -13)	0.04

Abbreviations: ABR, annualized bleeding rate; AJBR, annualized joint bleeding rate; EHL, extended half-life; FVIII, factor VIII; IQR, interquartile range; PK, pharmacokinetic; QoL, quality-of-life.
* Data were analyzed using Wilcoxon signed-rank test.
** The scores were evaluated using Haemo-QoL and Haemo-QoL-A questionnaires for pediatric and adult patients, respectively.

OP-Ⅰ-02

Comparison of an AI-Based App (MEASUREmenses™) and pictorial blood assessment chart for evaluating menstrual bleeding: A randomized trial

Jeeraporn Srijan, Chiraphat Boonnag, Piangrawee Niprapan, Nonthakorn Hantakun, Adisak Tantiworawit, Teerachat Punnachet, Pokpong Piriyakhuntorn, Thanawat Rattanathammethee, Sasinee Hantrakool, Ekarat Rattarittamrong, Lalita Norasetthada, Dhammapoj Jeerakornpassawat, and Chatree Chai-Adisaksopha

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Introduction: Heavy menstrual bleeding (HMB) is a gynecological condition characterized by excessive menstrual blood loss exceeding 80 mL per cycle. The Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) is a commonly used visual tool to detect HMB, but it relies on subjective estimations, which may compromise accuracy.

Objectives: To evaluate the accuracy and reliability of the AI-based app MEASURE-menses™ in comparison with PBAC for estimating menstrual blood loss.

Methods: A randomized controlled trial was conducted involving women of reproductive age (20—50 years). Participants who were unable to use the mobile app or who declined participation were excluded. Eligible participants were randomly assigned to use either the AI-based app MEASUREmenses™ or the PBAC. Each participant was instructed to estimate menstrual blood volume using prepared sanitary pads with their assigned method. The primary outcome was accuracy, assessed by mean absolute error (MAE), sensitivity, and specificity. The secondary outcome was interrater reliability, measured using Kendall's coefficient of concordance (W).

Results: Between October 2024 and January 2025, a total of 198 participants were enrolled, with a median age of 32.86 ± 9.35 years. The MEASUREmenses™ group had significantly lower MAE ± SD (1.19 ± 0.21 mL) compared to the PBAC group (5.61 ± 7.91 mL, $P < 0.001$). Subgroup analysis revealed that participants in the MEASUREmenses™ group had lower MAE ± SD for both day pads (1.05 ± 0.24 mL vs. 5.23 ± 8.02 mL, $P < 0.001$) and night pads (1.34 ± 0.29 mL vs. 6.00 ± 8.07 mL, $P < 0.001$) compared to the PBAC group. Kendall's coefficient of concordance (W) was higher in the MEASURE-menses™ group, ranging from 0.94-0.98, compared to the PBAC group (W = 0.69—0.91). Sensitivity and specificity for detecting HMB were both 100% in the MEASURE-menses™ group, compared to 74.0% and 89.3%, respectively, in the PBAC group.

Conclusions: The AI-based MEASUREmense™ demonstrated superior accuracy and reliability compared to the traditional PBAC in estimating menstrual blood volume, potentially improving HMB diagnosis and management. Further studies in real-world are warranted to validate these findings.

Keywords: Heavy menstrual bleeding (HMB), Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC), Blood loss assessment, AI-based app

OP- I - 03

Frequency and clinical effect of clonal T cell in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis

Kamolchanok Tanchotikul, Chantana Polprasert

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Chulalongkorn University, Bangkok.

Background: Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) is challenging due to its non-specific laboratory and presentation leading to dismal outcome. T-cell lymphoma is one of the causes of HLH in which definite diagnosis needs multiple tests, especially, immunohistochemistry staining. T-cell clonality assessment is also an important test supporting diagnosis of T-cell lymphoma. Our objective is to assess frequency of clonal T-cell, and its clinical outcomes in adult patient with HLH.

Material and methods: A study was conducted in King Chulalongkorn Memorial Hospital. Patient age ≥ 15 years old diagnosed with HLH by HLH-2004 criteria or HLH-liked illness during 2011-2024 were included. T-cell clonality was tested by Next Generation Sequencing (NGS) T-cell receptor (TCR) beta/gamma gene rearrangement or standard polymerase chain reaction-capillary electrophoresis (PCR-CE) technique using bone marrow blood or formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) from patients diagnosed with HLH. The survival was determined by Kaplan-Meier method with log rank test, factor related to survival was determined using multivariate cox regression.

Results: A total of 109 HLH cases were recruited. Of these, 34 patients (31.2%) were classified as having HLH of primarily unknown etiology at presentation. Subsequent analysis via T-cell receptor (TCR) gene rearrangement testing identified clonal T cells in 14/109 (12.8%) cases, which were further characterized as follows: ENKTL (4/14,28.6%), PTCL (5/14,35.7%), idiopathic HLH with clonal T-cell (2/14,14.3%), autoinflammatory syndrome (1/14,7.1%), B-cell lymphoma (1/14,7.1%), and MDS (1/14,7.1%). Overall, the etiology of HLH were as follows: malignancies (42/109,35.5%), infections (33/109,30.3%), autoimmune diseases (13/109,11.9%), idiopathic HLH (12/109,11%), and germline HAVCR2 mutation (9/109,8.26%). NK and T-cell lymphoma with T-cell clonality, which accounted for 22.9% of all HLH cases, exhibited the most unfavorable prognosis, with a median survival of 1.8 months (95% CI;0.44-3.16, p=0.071). HLH cases with clonal T-cell exhibited significantly lower white blood cell (WBC) counts and fibrinogen levels compared to those without clonal T-cells (WBC:1.41vs3.06 $x10^9$/L, p<0.001; fibrinogen:1.09vs2.08, p=0.018).

Conclusion: Clonal T-cell was detected in 22.9% in cases with HLH, in which NK and T cell lymphoma was predominate and associated with poor prognosis. Early detection of clonal T-cell may help identify cause of HLH and lead to proper managements.

Keywords: HLH; hemaphagocytic lymphohistiocytosis, T cell clonality, Next generation sequencing

OP- I - 04

Utility of circulating tumor DNA detection in diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma

Kamolthorn Srisuwannakit[1], Sirorat Kobbuaklee[1], Kitsada Wudhikarn[1,2], Chantana Polprasert[1,2]

[1]Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand
[2]Center of excellence in Translational Hematology, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Background: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of lymphoma and potentially curable. Tissue biopsy for histopathology remains the gold standard for diagnosis. However, previous studies demonstrated that plasma circulating tumor DNA (ctDNA) analysis, a non-invasive technique, is useful for diagnosis of DLBCL.

Objectives: To determine the sensitivity and specificity of IgH sequencing using ctDNA detection from blood in DLBCL at diagnosis and to evaluate the level of ctDNAand clinical correlation.

Methods: A single-center, case-control, prospective study was conducted at King Chulalongkorn Memorial Hospital between October 2023 and December 2024. Newly diagnosed DLBCL patients aged ≥18 years and a healthy control population were included. Pathological specimens were reviewed, and the diagnosis of DLBCL was confirmed using histopathology and immunohistochemistry criteria evaluated by hematopathologists. Demographic data and disease characteristics were collected. Blood from patients with newly diagnosed DLBCL was collected, then extracted for plasma ctDNA and sequenced for evaluating IgH gene rearrangement by next-generation sequencing. Sensitivity and specificity of the test were analyzed with prespecified criteria.

Results: Thirteen samples from the DLBCL group and four samples from the control group were collected and tested for IgH clonality. Among 13 patients in the DLBCL group, the median age was 57 years. Nine (69%) of them were at advanced stage, high-intermediate to high International Prognostic Index (IPI) score or age-adjusted IPI score, and extra-nodal disease. In the DLBCL group, 8 out of 13 samples were positive for IgH clonality, while none of the control group samples showed IgH clonality. Three cases in the DLBCL group were negative for IgH clonality, and ctDNA products were unproductive in two other cases due to insufficient DNA amounts. The sensitivity of IgH by NGS was 72.7%, while the specificity was 100%. Concentrations of ctDNA were correlated with l actate dehydrogenase levels ($p < 0.001$)

Conclusion: Preliminary analysis indicates that IgH clonality testing in plasma ctDNA may provide diagnostic value in DLBCL. Further studies should be performed to confirm the performance of the test, including its prognostic implications.

Keyword: Circulating tumor DNA, IgH gene rearrangement, Diffuse large B-cell lymphoma

OP- I - 05

Cord blood screening of common *SPTB* mutations and their association with the development of neonatal jaundice

Kritiya Rattanaseksan, Noppawan Tungbuppha, Prathana Kongurai, Kanuengnit Emrat, Nongnuch Sirachainan, Pharuhad Pongmee, Duantida Songdej

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Background: Hereditary elliptocytosis caused by heterozygosity of three common *SPTB* mutations (*SPTB*-HE), namely *SPTB* Providence (c.6055T>C), *SPTB* Buffalo (c.6074T>G), and *SPTB* Chiang Mai (c.6224A>G), is the most prevalent form of red blood cell membranopathy in Thailand. While older individuals with *SPTB*-HE become asymptomatic, they frequently experience neonatal jaundice at birth.

Objectives: This study aimed to identify the regional prevalence of *SPTB*-HE through cord blood screening and explore its association with developing neonatal jaundice.

Methods: We conducted a cross-sectional study on all neonates born at Ramathibodi Hospital from March to November 2024. Residual cord blood samples from routine Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) deficiency screening were subjected to identification of the three common *SPTB* mutations using a recently developed molecular method with rapid turn-around time. Clinical data involving neonatal jaundice development were obtained by reviewing medical records.

Results: A total of 1,505 neonates with a mean (SD) gestational age of 37.5 (2.3) weeks were enrolled. Thirteen neonates were identified as *SPTB*-HE (*SPTB* Providence: n=4; *SPTB* Buffalo: n=6; *SPTB* Chiang Mai: n=3), resulting in its prevalence of 0.86%. A significantly higher proportion of *SPTB*-HE (69%) compared to non-*SPTB*-HE neonates (15%) required phototherapy, leading to an adjusted risk ratio for developing significant jaundice of 5.4 (95%CI 3.7-8.0, $p<0.05$) *SPTB*-HE comprised four percent (9/228) of all neonates with jaundice requiring treatment. The median (IQR) onset of jaundice [25 (14-41) hours] was earlier and the median (IQR) durationof phototherapy [2 (1-3) days] was longer in *SPTB*-HE compared to non-*SPTB*-HE neonates [onset of jaundice: 44 (30-68) hours, $p<0.05$; duration of phototherapy: 1 (1-2) days, $p=0.06$]. Additionally, the onset of jaundice, the highest bilirubin level, and the duration of phototherapy of *SPTB*-HE were identified as comparable to those of neonates with G6PD deficiency.

Conclusion: *SPTB*-HE poses a significant risk of developing neonatal jaundice and contributes to a noticeable proportion of Thai neonates with jaundice requiring treatment. Screening for common *SPTB* mutations can be recommended as a part of jaundice work-up, particularly in areas with high prevalence, for genetic counseling and proper monitoring of neonatal jaundice.

Keywords: Hereditary elliptocytosis, Neonatal jaundice, *SPTB* mutation

OP- I - 06

Clinical characteristics and whole exome sequencing in essential thrombocythemia patients with negative for *JAK2V617F* and *CALR* mutations

Siraphop Thammayot, Piangrewee Niprapan, Chatree Chai-Adisaksopha, Adisak Tantiworawit, Ekarat Rattarittamrong

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Background: Essential thrombocythemia (ET) is a type of myeloproliferative neoplasm (MPN) characterized by excessive platelet production. Most ET cases involve mutations in the *JAK2V617F* or *CALR* genes. However, approximately 15% of ET patients lack both mutations, referred to "double-negative ET" and limited research has explored their clinical characteristics and underlying genetic mutations.

Aims: Primary objective is to compare clinical features, laboratory findings, and treatment outcomes between ET patients with and without *JAK2*V617F or *CALR* mutations. Secondary objective is to identify novel mutations in double-negative ET patients using whole exome sequencing (WES).

Methods: This cross-sectional study analyzed clinical and genetic characteristics of *JAK2*V617F-positive, *CALR* mutation-positive and double-negative ET patients. Clinical data, and laboratory findings were compared using appropriate statistical tests. A subset of 15 double-negative ET patients underwent WES to identify novel mutations.

Results: Of the 212 ET cases diagnosed between January 2007 and December 2024, data were available for 162 patients. Thirty-nine (24.1%) were double-negative ET, and 15 patients from this group were selected for WES. Double-negative ET patients were younger than *JAK2*V617F-positive patients (mean age 53.7 vs 61.1 years, p = 0.012) and had fewer thrombotic events (5.1% vs. 9.1%). With the median follow-up time of 159.6 months, median overall survival (OS) was not reached for *CALR*-positive, 12.0 years for *JAK2*V617F-positive, and 13.5 years for double-negative ET patients. There was no difference regarding other clinical manifestations (asymptomatic, dizziness, splenomegaly) as well as treatment outcomes (bleeding events, myelofibrosis, leukemic transformation). WES results of double-negative ET patients will be presented in the meeting.

Conclusions: Double-negative ET patients were younger and had fewer thrombotic events compared to *JAK2*V617F-positive patients. The median OS of double-negative ET patients was intermediate between *CALR*-mutated and *JAK2*V617F-mutated ET patients. WES may serve as a valuable tool for identifying novel mutations that aid in diagnosis and prognostication of double-negative ET.

Keywords: Essential thrombocythemia, Myeloproliferative neoplasms, Whole exome sequencing

OP- I - 07

The prevalence of malnutrition and the effects of nutritional support in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), A prospective randomized controlled trial

Sunatcha Coratat[1], Lalita Norasetthada[1], Supawan Buranapin[2], Pornchalita Komutratananont[3]

[1]Division of hematology, Department of internal medicine, Faculty of medicine, Chiang Mai University
[2]Division of endocrinology, Department of internal medicine, Faculty of medicine, Chiang Mai University
[3]Nutritionist, Department of internal medicine, Faculty of medicine, Chiang Mai University

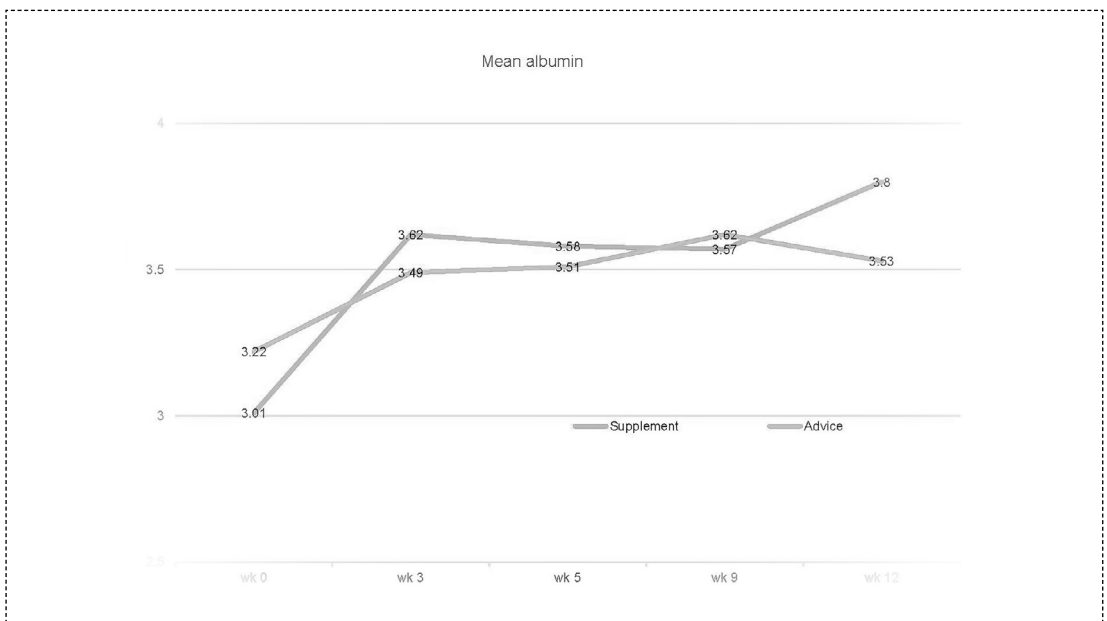
Background: Malnutrition exacerbates treatment tolerance and increases complications in cancer patients, leading to poorer outcomes. One-third of patients with leukemia and lymphoma are malnourished, contributing to higher mortality rates. In Thailand, DLBCL is the most common lymphoma subtype, and nutritional support may help improve patient outcomes.

Methods: This prospective cohort study consisted of two parts. The first part assessed the prevalence of malnutrition in patients with DLBCL, defined as Nutritional Triage (NT) stage 3-4 or serum albumin < 3.5 g/dL. The second part was an open label, randomized controlled trial that enrolled malnourished patients, randomly assigning them in a 1:1 ratio to receive either oral nutritional supplementation or nutritional advice from a dietitian. The primary endpoint was the change in body weight at 12 weeks after randomization. Secondary endpoints included changes in laboratory parameters, such as serum albumin levels, and hospital-related morbidities.

Results: Between April and December 2024, 47 newly diagnosed DLBCL patients were enrolled, with 18 (38.3%) identified as malnourished. These patients were randomized to either the nutrition supplementation group (n=9) or the nutrition advice group (n=9). In the nutritional supplement group, the mean body weight decreased from 45.4 kg (SD 10.02) at baseline to 42.25 kg (SD 5.32) at week 12 (P = 0.56). In the nutrition advice group, body weight increased from 57.5 kg (SD 25.98) to 61 kg (SD 25.21) (P = 0.8). Albumin levels in the nutrition support group increased from 3.01 g/dL (SD 0.53) to 3.80 g/dL (SD 0.21) (P = 0.017), while the nutrition advice group showed a smaller increase from 3.22 g/dL (SD 0.28) to 3.53 g/dL (SD 0.43) (P = 0.113). Febrile neutropenia occurred in 3 patients, and one patient in the nutrition advice group died due to disease progression.

Conclusions: Malnutrition was highly prevalent (38.3%) among patients with newly diagnosed DLBCL. Nutritional supplementation significantly improved serum albumin levels but did not affect body weight. The non-nutrition support group experienced higher rates of febrile neutropenia and mortality. These findings suggest that nutritional support plays a crucial role in managing malnutrition and improving clinical outcomes in DLBCL patients.

Keywords: Malnutrition, Diffuse large B cell lymphoma, Nutritional supplement



OP- I - 08

Non-invasive prenatal testing (NIPT) of Hb Bart's hydrops fetalis by using digital PCR analysis of cell-free fetal DNA in maternal plasma

Supapitch Chanthong[1], Kuntharee Traisrisilp Muenphinit[2,3], Fuanglada Tongprasert[2,3], Arunee Phusua[1,3], Pimlak Charoenkwan[1,3], Torpong Sanguansermsri[1,3]

[1]Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand
[2]Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand
[3]Thalassemia and Hematology Center, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Introduction: Hb Bart's hydrops fetalis, a severe form of thalassemia, poses significant risks to both fetuses and pregnant women. Couples at risk have a 25% chance of having an affected child, and conventional prenatal diagnosis (PND) involves invasive procedures that carry risks of fetal loss.

Objectives: This study aims to evaluate the performance of digital PCR (dPCR) as a non-invasive prenatal testing (NIPT) method for detecting Hb Bart's hydrops fetalis due to homozygous Southeast Asian deletional (SEA-del) alpha-thalassemia.

Material and methods: This prospective study enrolled pregnant women from a couple at risk of having an offspring with SEA deletional alpha-thalassemia. Cell-free DNA (cf-DNA) was extracted from maternal plasma. dPCR was used to quantify fetal fraction, SEA-del alpha-thalassemia (mutant) and wild-type (normal) alleles. The mutant-to-normal (M/N) ratio was compared among the fetuses who were diagnosed with normal alpha-globin genotype (no SEA-del alpha-thalassemia), SEA-del carrier and Hb Bart's hydrops fetalis. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to determine the optimal M/N ratio cutoff for distinguishing Hb Bart's hydrops fetalis from non Hb Bart's fetuses. Fetal genotype was confirmed by standard PCR tests obtained from PND or after birth.

Results: Thirty-three women were enrolled, with a mean gestational age of 17.2±3.0 weeks. There were 10 fetuses with a normal alpha-globin genotype (30.3%), 15 SEA-del carrier (45.5%) and 8 Hb Bart's hydrops fetalis (24.2%). The mean fetal fraction was 8.4±2.5% (range 4.4-13.1%) which correlated significantly with gestational age ($r = 0.40$, $p = 0.02$). The mean M/N ratios were 1.110 ±0.888 in the normal group, 1.287±0.094 in the SEA-del carrier group, and 1.473±0.161 in the hydrops group ($p<0.05$). An M/N ratio ≥1.3 yielded 100% sensitivity and 68% specificity (AUC = 0.915).

Conclusions: NIPT using dPCR to measure the M/N ratio of SEA-del alpha-thalassemia from cf-DNA in maternal plasma, is a promising non-invasive tool for diagnosing Hb Bart's hydrops fetalis, supporting improved prenatal care for at-risk pregnancies.

Keywords: Hb Bart's hydrops fetalis, Non-invasive prenatal testing, Digital PCR

OP- I - 09

Anti-thrombocytopenic effect and safety of Carica *papaya Linn* leaves in chronic immune thrombocytopenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study

Taksin Ukkahad[1,2], Tanapun Thamgrang[1], Piyarat Pimsi[3], and Chonlada Laoruangroj[1]

[1]Division of Hematology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand.
[2]Medical Education Center, Naradhiwas Rajanagarindra Hospital, Narathiwat, Thailand.
[3]Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silapakorn University, Nakhon Pathom, Thailand.

Background: *Carica papaya Linn* leaves (CPLL) have traditionally been used to increase platelet counts in dengue-associated thrombocytopenia. Given the immune-mediated mechanisms in both dengue and immune thrombocytopenia (ITP), we hypothesized that CPLL might also benefit patients with chronic ITP. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of CPLL in enhancing platelet counts in chronic ITP, potentially offering a novel alternative treatment option.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study was conducted on chronic ITP patients aged 18 to 60 years, with platelet counts of 30,000-100,000/mm^3 and no concomitant therapy, to assess the direct effect of CPLL. Participants were randomly assigned to receive either commercial CPLL (3 oral capsules of 400 mg each, 3 times daily) or a placebo for 14 days. Follow-up visits were conducted on days 0, 14, 21, and 28 to evaluate treatment outcomes and potential adverse events. The primary endpoint was defined as achieving a platelet count of ≥100,000/mm^3 by day 28, while the secondary endpoint focused on evaluating the safety profile of CPLL.

Results: Twenty-four patients were enrolled, with 12 assigned to the CPLL group and 12 to the placebo group. Baseline platelet counts did not significantly differ between the groups (CPLL: 61,000/mm^3vs. placebo: 69,000/mm^3; p=0.876). In the CPLL group, 58.33% of patients reached the primary endpoint, while one patient (8.33%) in the placebo group achieved this outcome (p=0.027). By day 21, the median platelet count in the CPLL group was 90,000/mm^3 (IQR 85,500—116,500/mm^3), significantly exceeding the placebo group's 66,500/mm^3 (IQR 58,500—73,000/mm^3; p<0.001). By day 28, the CPLL group maintained a higher median count of 131,000/mm^3 (IQR 93,500—145,500/mm^3) compared to 63,500/mm^3 (IQR 56,500—73,500/mm^3) in the placebo group (p<0.001). The analysis of platelet counts over time showed significantly higher platelet count in the CPLL group compared to the placebo group (p<0.001). No adverse serious events or rescue therapies were reported.

Conclusion: CPLL demonstrated promising efficacy, safety, and tolerability in increasing platelet counts in patients with chronic ITP. Larger studies with extended follow-up periods are needed to assess the durability of the response. (Thai Clinical Trials Registry Number, TCTR20250112010)

Keywords: *Carica papaya Linn* leaves, Chronic immune thrombocytopenia, Median platelet count

OP- I - 10

Vitamin D deciency negatively affects responses in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors

Vitida Chuengviroj, Piangrawee Niprapan, Teerachat Punnachet, Nonthakorn Hantrakun, Sasinee Hantrakool, Thanawat Rattanathammethee, Chatree Chai-Adisaksopha, Ekarat Rattarittamrong, Adisak Tantiworawit, Lalita Norasetthada, Pokpong Piriyakhuntorn

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm harboring the hallmark *BCR::ABL1* fusion gene, which is targeted by tyrosine kinase inhibitors (TKIs). In addition to its role in calcium homeostasis, vitamin D has immune-modulating effects. Several small studies have found lower vitamin D levels in CML patients with inadequate responses to TKIs. However, the prevalence of vitamin D deficiency and its impact on CML patients remain underexplored.

We conducted a cross-sectional study to evaluate the impact of vitamin D status on treatment outcomes in CML patients from September 2023 to July 2024 at the Outpatient Hematology Clinic, Faculty of Medicine, Chiang Mai University. Patients with chronic phase CML who had been receiving any TKIs for at least 1 year post-diagnosis were eligible. The key exclusion criterion was a history of receiving vitamin D supplements. Serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels were measured at enrollment. Demographic data and response rates of CML were retrospectively collected. Outcomes measured included the prevalence of vitamin D deficiency in CML patients and the major molecular response (MMR) rate at any time between the normal and deficient vitamin D groups. Vitamin D deficiency was defined as serum 25(OH)D below 20 ng/ml. TKI failure was determined according to the European LeukemiaNet 2013 response criteria. Multivariable logistic regression analysis was performed using factors with p-values less than 0.10 from univariable analyses to assess the effect of vitamin D deficiency on the MMR rate.

A total of 124 chronic phase CML patients were enrolled. The prevalence of vitamin D deficiency among CML patients was 16.1%. Age, sex, comorbidities, and the EUTOS long-term survival (ELTS) score were not significantly different between the vitamin D-deficient and non-deficient groups. The TKI failure rate was comparable between groups (25.0% vs 22.1%, p=0.778). The distribution of TKIs used was 74.4% imatinib, 19.0% nilotinib, and 6.6% dasatinib. The duration of TKI treatment was similar between the deficient and non-deficient groups (mean±SD, 11.1±6.4 vs 11.3±5.5 years, p=0.904). CML patients with vitamin D deficiency had a lower rate of MMR at any time compared to patients in the non-deficient group (75.0% vs 93.2%, p=0.018). Univariable

analyses showed that lower age (odds ratio [OR], 0.96; 95% confidence interval [CI], 0.93-1.01; p=0.080), history of TKI failure or intolerance (OR, 0.20; 95% CI, 0.05-0.70; p=0.012), and vitamin D deficiency (OR, 0.21; 95% CI, 0.06-0.77; p=0.018) were associated with a lower rate of MMR. Further multivariable analysis revealed that vitamin D deficiency and a history of TKI failure or intolerance were significantly associated with a lower MMR rate (adjusted OR, 0.23; 95% CI, 0.06-0.95; p=0.042 and AOR, 0.18; 95% CI, 0.05-0.68; p=0.012, respectively).

Notably, vitamin D deficiency was significantly associated with a lower MMR rate in CML patients treated with TKIs. Our findings suggest that deficient vitamin D levels could negatively affect molecular responses in chronic phase CML patients.

Keywords: Chronical myeloid leukemia, Vitamin D deficiency

Oral Presentation - Ⅱ

March 18, 2025 | World Ballroom C

OP-Ⅱ-01 **Enhancing outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in workplace diversity in Thailand: Multicenter study on behalf of the Thai Pediatric Oncology Group**

Samart Pakakasama

OP-Ⅱ-02 **Real-world (RW) outcomes for brexucabtagene autoleucel (Brexu-Cel) treatment in patients (Pts) with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) by high-risk features and prior treatments: Updated evidence from the CIBMTR® registry**

Kitsada Wudhikarn

OP-Ⅱ-03 **Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia using Thai Pediatric Oncology Group protocols: Single institute experience**

Nawachai Lertvivatpong

OP-Ⅱ-04 **Infectious complications in Philadelphia negative adolescent and young adult (AYA) acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients in the era of pediatric-inspired regimen**

Phoutthasin Vongngakesone

OP-Ⅱ-05 **Successful management of acute promyelocytic leukemia in the third trimester of pregnancy: A landmark case from Thailand and review of literature**

B Prasertkanchana

OP-Ⅱ-06 **A comparison of treatment outcomes between cyclosporin and chemotherapy in subcutaneous panniculitis-like t-cell lymphoma (SPTCL): Report from the nationwide multi-center Thai Lymphoma Study Group**

Thitirat Tirachotikul

OP-Ⅱ-07 **Treatment outcomes of pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis at Siriraj Hospital in Thailand**

Bunchoo Pongtanakul

OP-Ⅱ-8 **Clinical utility of a functional precision oncology for relapsed/refractory hematologic malignancy**

Ploypoen Phikulsod

OP-Ⅱ-01

Enhancing outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in workplace diversity in Thailand: Multicenter study on behalf of the Thai Pediatric Oncology Group

Samart Pakakasama, on behalf of the Thai Pediatric Oncology Group

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

The Thai Pediatric Oncology Group (ThaiPOG) has adapted treatment regimens from the Children's Oncology Group (COG) to enhance outcomes for childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). This study examined the risk factors and treatment results of pediatric ALL in Thailand. This multi-center study included newly diagnosed children (<18 years) with ALL in 19 centers between January 1, 2015, and December 31, 2019. Most of the 1,157 patients (97.6%) were treated according to ThaiPOG protocols. The genetic testing was performed in 71% of patients. The patients were classified as standard (n = 539), high (n = 402), and very high (n = 130) risks. The 5-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rates were 75% (95% confidence intervals (CI), 72%-77.8%) and 81.7% (95% CI, 78.9%-84.1%), respectively. The 5-year EFS rates of the standard-, high-, and very high-risk groups were 78.5% (95% CI, 74.1%-82.3%), 73.6% (95% CI, 68.5%-78%) (p = 0.761), and 65% (95% CI, 55.1%-73.3%) (p = 0.001), respectively, and the 5-year OS rates were 86.9% (95% CI, 83.1%-89.9%), 77.3% (95% CI, 72.5%—81.4%) (p = 0.001), and 73.1% (95% CI, 63.7%-80.4%) (p = 0.001), respectively. The independent risk factors for relapse and death were age ≥10 years, white blood cells (WBCs) ≥50,000/mm^3, M2 or M3 marrow status at the end of induction, and high-risk group. The overall outcome of Thai pediatric ALL has improved after the implementation of new modified COG treatment protocols. High-risk characteristics of ALL increased adverse outcome risk.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Pediatric, Multicenter study

OP-Ⅱ-02

Real-world (RW) outcomes for brexucabtagene autoleucel (Brexu-Cel)treatment in patients (Pts) with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (R/R B-ALL) by high-risk features and prior treatments: Updated evidence from the CIBMTR® registry

Kitsada Wudhikarn[1], Evandro Bezerra[2], Yang Yang[3], Miguel-Angel Perales[4], Nitin Jain[5], Usama Gergis[3], Ahmed Aribi[6], LaQuisa Hill[7], Jessica T. Leonard[8], Forat Lut[9], Soyoung Kim[10], Matthew Bye[10*], Zhen-Huan Hu[11], Hai-Lin Wang[12], Zhong-Cheng Luo[12], Rubina Siddiqi[12], Rita Damico Khalid[12], Jessica Speiser[12], Marcelo C. Pasquini[10], Partow Kebriaei[5] and Lori Muffiy[13]

[1]Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand;
[2]The Ohio State University, Columbus, OH;
[3]Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA;
[4]Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY;
[5]The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX;
[6]Department of Hematology and Hematopoietic Cell Transplantation, City of Hope, Duarte, CA;
[7]Baylor College of Medicine, Houston, TX;
[8]Oregon Health & Science University, Portland, OR;
[9]University of Kansas Health System, Kansas City, KS;
[10]Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Milwaukee, WI;
[11]Kite Pharma, a Gilead Company, Santa Monica, CA;
[12]Kite, a Gilead Company, Santa Monica, CA;
[13]Stanford University, Stanford, CA

Introduction: Brexu-cel is an autologous anti-CD19 CAR T-cell therapy approved for adults with R/R B-ALL and demonstrated a high completeremission (CR)/CR with incomplete hematologic recovery (CRi) rate (74%) and median overall survival (OS; 25.6 mo; N=78) with >4 y follow-up (FU) in ZUMA-3 (Oluwole et al. ASCO 2024). In a RW study of brexu-cel in pts with R/R B-ALL in the CIBMTR registry (N=150; median FU6.1 mo), CR/CRi and 6-mo OS rates were both 79%, with safety outcomes consistent with ZUMA-3 (Bezerra et al. ASH 2023). Here, we reportupdated RW outcomes with longer FU and more pts with key subgroups described.

Methods: Adults with R/R B-ALL treated with commercial brexu-cel from 10/01/2021-12/26/2023 were included from the CIBMTR registry.Key subgroups, including prior treatments, lines of therapy (LOT), pre-infusion MRD status, and high-risk features (e.g., aged ⩾55 y, ECOG PS≥2, >50% pre-infusion bone marrow [BM] blasts, comorbidities, and poor cytogenetic risk score), were exa ined in univariate andmultivariate analyses (MVA) for effectiveness and safety outcomes.

Results: A total of 242 pts were included (median FU 7.2 mo); median age 46.8 y (range 18.5-84.3), 8% <26 y, 35% ≥55 y, 29% Hispanic, 8%ECOG PS ≥2, 81% had comorbidities (30% with moderate/severe pulmonary symptoms at infusion, 10% with history of cardiac comorbidity,and 9% with ongoing infection at infusion [despite a boxed warning in the US label instructing not to adminis

ter brexu-cel to pts with activeinfection or inflammatory disorders]), and 11% had >50% pre-infusion BM blasts (70% had ≤5%). Pts were heavily pretreated, with median 3prior LOT (interquartile range [IQR], 2-4; 62% blinatumomab [blina]; 44% inotuzumab ozogamicin [InO]) and 32% had prior allogeneic stem celltransplantation (alloSCT; median 25 mo alloSCT to infusion). Pre-infusion CR/CRi rate was 39% (24% MRD negative). Median vein-to-veintime was 32 d (IQR, 27-42) and 50% had bridging therapy. CR/CRi rate (95% CI) in evaluable pts (n=239) after brexu-cel was 80% (75-85; 68% [60-76] for 145 pts not in CR/CRi pre-infusion). Estimated6-mo rates (95% CI; n) of duration of remission (DOR), relapse-free survival (RFS), and OS were 67% (58-74; 192; 66% [51-77] in 99 pts not inCR/CRi pre-infusion), 55% (48-62; 242), and 80% (74-84; 242). Of responders, 29% had subsequent alloSCT (median time to alloSCT, 107.5 d[IQR, 84-157]). In MVA, prior blina, InO, and LOT had no significant effectiveness associations. Prior alloSCT was associated with improvedDOR (hazard ratio [HR], 0.22 [95% CI, 0.10-0.49]) and RFS (HR, 0.62 [95% CI, 0.40-0.96]). Ongoing infection at infusion was associated withworse CR/CRi (odds ratio [OR], 0.31 [95% CI, 0.10-0.91]), RFS (HR, 1.80 [95% CI, 1.02-3.19]) and OS (HR, 2.67 [95% CI, 1.40-5.10]). There wasincreased risk of relapse/death for pts not in CR/CRi pre-infusion (HR, 2.08 [95% CI, 1.25-3.45]) vs pts with CR/CRi pre-infusion who wereMRD negative. Rates of any Grade (Gr) cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) at 100-d FUwere 81% (13% Gr ≥3) and 46% (24% Gr ≥3). Day 30 prolonged thrombocytopenia and neutropenia rates (n=224) were 30% and 34%.Cumulative incidence of infection at 3 mo since infusion was 40%. In MVA, pts with prior alloSCT had higher risk of Gr ⩾3 ICANS (OR, 2.25[95% CI, 1.18-4.27]). Pts with >50% pre-infusion BM blasts had higher risk (OR [95% CI]) of Gr ≥3 CRS (6.39 [2.10-19.47]) and infection (2.14[1.13-4.05]). Other increased risks (OR) included primary refractory disease with any Gr (8.81) and Gr ≥3 (3.34) CRS; cardiac comorbidity withGr ≥3 CRS (3.12); aged ≥55 y with any Gr ICANS (4.11); poor cytogenetics with any Gr (1.93) and Gr ≥3 (2.58) ICANS; moderate/severepulmonary symptoms at infusion with Gr ≥3 ICANS (2.35); not in CR/CRi pre-infusion with prolonged neutropenia (3.78); and 12-24 mo fromdiagnosis to infusion with prolonged neutropenia (3.32 vs <12 mo) and thrombocytopenia (3.99). Cumulative incidence of non-relapsemortality at 6 mo was 4%.

Conclusions: In the RW, brexu-cel demonstrated high effectiveness and a safety profile consistent with ZUMA-3 in a broader R/R B-ALL ptpopulation than ZUMA-3. Effectiveness was consistent across prior treatments and most high-risk features. Age was not detrimental to safety while some high-risk features, like >50% pre-infusion BM blasts, may require closer monitoring for safety risks.

Keywords: Lymphoid Leukemias, ALL, Adult, Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapies, Diseases, Real-world evidence, Treatment Considerations, Biological therapies, Lymphoid Malignancies, Study Population, Human

หมายเหตุ: งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยเพื่อไปเสนอ Poster Presentation ที่งาน 66th ASH Annual Meeting and Exposition ณ เมืองซานดิเอโก ประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างวันที่ 7-10 ธันวาคม 2567

OP-Ⅱ-03

Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia using Thai Pediatric Oncology Group protocols: Single institute experience

Nawachai Lertvivatpong, Piya Rujkijyanont, Chanchai Traivaree, Chalinee Monsereenusorn

Division of Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand.
Email: n.lertvivatpong@gmail.com

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common childhood malignancy. Risk stratified-based Thai Pediatric Oncology Group (ThaiPOG) treatment protocols were used for Thai children with ALL since 2014. Treatment outcomes and prognostic factors were retrospectively described as a single institute experience.

Materials and methods: Pediatric patients with ALL treated with ThaiPOG-ALL protocols at Phramongkutklao Hospital between 2014 and 2019 were retrospectively reviewed.

Results: In all, 50 patients with a median age of 9.64 (range, 0.34-19.81) years were studied. The most common immunophenotype was pre-B cell ALL (n=42, 84%). The 5-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were 80% and 76%, respectively. The major mortality cause was treatment-related infections (n=7, 14%). Factor associated with survival ($p = 0.006$) and relapse outcomes ($p < 0.001$) was unfavorable cytogenetics.

Conclusions: The outcomes of pediatric ALL in Thailand were desirable compared to those of developed countries. Cytogenetic tests were mandatory even resource-limited setting in order to stratify the disease status and designate the treatment protocol accordingly. The main treatment-related mortality resulted from infectious complications

Keywords: Pediatric acute lymphoblastic leukemia, survival, cytogenetics, infection, Thailan

หมายเหตุ: ผู้วิจัยได้รับทุนสนับสนุนจาก สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย สำหรับการเดินทางไปนำเสนอ Poster Presentation ที่งานประชุม SIOP-Asia 2024 ที่เมืองโยโกฮาม่า ประเทศญี่ปุ่น ระหว่างวันที่ 22-25 มิถุนายน 2567

OP-Ⅱ-04

Infectious complications in Philadelphia negative adolescent and young adult (AYA) acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients in the era of pediatric-inspired regimen

Phoutthasin Vongngakesone, Piangrawee Niprapan, Sirichai Srichairatanakool, Nonthakorn Hantrakun, Teerachat Punnachet, Sasinee Hantrakool, Pokpong Piriyakhuntorn, Chatree Chai-Adisaksopha, Ekarat Rattarittamrong, Adisak Tantiworawit, Lalita Norasetthada, Thanawat Rattanathammethee

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Introduction: While pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL) has cure rates over 90%, adult ALL has a 3-year survival rate of 40-50%. Adolescents and young adults (AYAs) face unique challenges due to their age and highrisk disease features. Pediatric-inspired regimens have improved outcomes, but treatment-related toxicities and infections persist as major concerns.

Methods: We conducted a retrospective analysis of AYA-ALL patients treated at Chiang Mai University Hospital from January 2007 to December 2023. Patients were classified to pediatric-inspired (TPOG) and adult regimens (Hyper-CVAD or GMALL) group. Data on demographics, infection rates, and patient outcomes were analyzed, including multivariate logistic regression for infection risk factors.

Results: Among 94 AYA-ALL patients, 62.8% were male, with a median age of 22.9 years; B-ALL was the most common subtype (58.8%). Of these, 56.4% received TPOG regimen, and 43.6% received adult regimens. Relapse/refractory disease occurred in 55.3%, more frequently in the adult regimen (68.3%) than in TPOG (45.3%), p = 0.02. Infectious complications were seen in 79.8% of patients, with clinically documented infection (CDI) in 61.7% and microbiologically documented infection (MDI) in 55.3%. The adult regimen had higher overall infectious complications (90.2% vs. 71.7%, p = 0.03) and CDI (73.4% vs. 52.8%, p = 0.04). Infection rates peaked during induction (47.8%) and consolidation (51.8%), with significant differences during consolidation phase, 18 (40.9%) vs. 24(64.9%) patients, p = 0.03. MDI was most frequent in the TPOG group during the induction phase (19 (79%) vs 5(21%) episodes, p = 0.01), while CDI was more common in the adult regimen group during the consolidation phase (43(69%) vs 19(30%) episodes, p = 0.001). Gram-negative bacteria were the most common pathogens (85%), including E. coli (27%) and Salmonella (21%). Fungal infections were reported in 19.1%, more common in the TPOG group (26.4% vs. 9.8%, p = 0.04).

Conclusion: AYA-ALL patients face a high risk of infectious complications, with adult regimen treatment associated with greater incidence compared to pediatric-inspired regimens. Fungal infections were notably prevalent, especially in the TPOG group (19.1%). Despite improved survival rates with pediatric-inspired regimens, addressing treatment-related toxicities and managing infection risk isvital to enhance patient care.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Adolescents and young adults, Infectious complications

OP-Ⅱ-05

Successful management of acute promyelocytic leukemia in the third trimester of pregnancy: A landmark case from Thailand and review of literature

Sirichai Puttirangsan[1], B Prasertkanchana[1], Natnipa Parapob[2],
Sirichai Srichairattanakool[1], Thanawat Rattanathammethee[1]

[1]Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Chiangmai, Thailand
[2]Division of Maternal-fetal-medicine, Department of Obstetrics and Gynaelogy, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, Chiang Mai, Thailand

Acute promyelocyte leukemia (APL) during pregnancy is an exceptionally rare occurrence with high maternal and fetal mortality rate, requiring a highly tailored approach to therapy. We report a case of a patient diagnosed with acute promyelocytic leukemia (APL) during the third trimester of pregnancy, who initially presented with spontaneous ecchymoses. Treatment was initiated with all-trans retinoic acid (ATRA) and a modified dose of idarubicin, leading to rapid correction of coagulopathy and complete remission of APL. The patient subsequently underwent induced labor, resulting in an uncomplicated vaginal delivery without significant hemorrhage and no evidence of embryopathy in the neonate. To date, no published reports of successful deliveries in patients with APL have been documented in Thailand. This report highlighted the multidisciplinary approach involving obstetricians, hematologists, and neonatologists ensured maternal survival and optimal neonatal outcome.

Keywords: 1. Acute promyelocytic leukemia 2. Pregnancy

OP-Ⅱ-06

A comparison of treatment outcomes between cyclosporin and chemotherapy in subcutaneous panniculitis-like t-cell lymphoma (SPTCL): Report from the nationwide multi-center Thai Lymphoma Study Group

Thitirat Tirachotikul[1], Udomsak Bunworasate[1], Chantana Polprasert1, 2, Thanawat Rattanathammethee3, Nisa Makruasi[4], Anothai Chintabanyat[5], Jakrawadee Julamanee[6], Archrob Khuhapinant[7], Suporn Chuncharunee[8], Nongluck Kanitsap[9], Somchai Wongkhantee[10], Kanchana Chansung[11], Juthatip Chaloemwong[12], Pannee Praditsuktavorn[13], Kannadit Prayongratana[14], Tanin Intragumtorncha[1]

[1]Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand,
[2]Center of excellence in Translational Hematology, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand,
[3]Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand,
[4]Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Ongkharak, Nakhon Nayok, Thailand,
[5]Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand,
[6]Faculty of Medicine, Navamindradhiraj University, Prince of Songkla University, Songkhla, Thailand, 7Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand,
[8]Division of Hematology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok,Thailand,
[9]Division of Hematology,Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University, Pathumthani, Thailand,
[10]Department of Internal Medicine, Khonkaen Regional Hospital, Khon Kaen, Thailand,
[11]Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand, 12Medical Education Center, Nakornping Hospital, University of Phayao, Phayao, Thailand, 13Department of Internal Medicine, Chulabhorn Hospital, HRH Princess Chulabhorn College of Medical Science, Chulabhorn Royal Academy, Bangkok, Thailand,
[14]Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand

Background: Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL) is a rare subtype of T-cell lymphomas, with characteristic feature of subcutaneous nodules associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Depending on physician's preference, treatment options of SPTCL are mainly chemotherapy (CMT) and/or immunosuppressive agents. Chemotherapy usually yields a rapid clinical response, but side effects, especially infections, are frequently observed, while immuno-suppressive agents are associated with less complications, but disease response is slower. However, outcomes between the 2 treatment remedies have not been compared.

Aims: The primary aim of this study was to compare complete remission (CR) rate between SPTCL patients receiving cyclosporin (CSA)-based regimen (CSA +/- steroid) and CMT. The secondary aim was to compare the 5-year overall survival (OS) and 5-year progression free survival (PFS). Additionally, the study also evaluated factors potentially affecting rates of CR, OS and PFS.

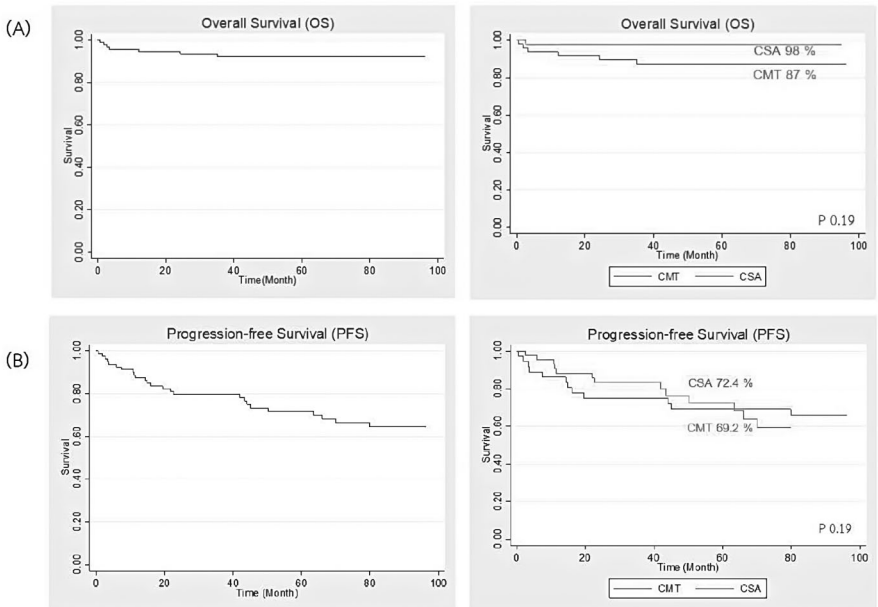
Methods: Clinical data of newly diagnosed patients with SPTCL between 2007-2023 based on the Thai Lymphoma Study Group Registry were analyzed. Some patients who did not achieve objective response or had relapse or PD were switch to receive CSP, however the outcomes were analyzed as the CMT arm. Kaplan-Meier curves were used to compare long-term OS, PFS. Multivariable Cox regression was computed for significant prognostic factors.

Results: There were 93 patients; 45 cases received CSA-based regimen and 48 cases received CMT. The median age was 33 (range, 13-81) years with 63 female patients (67.7%). There were more patients with limited stage at skin in the CSA group (63.8% vs 36.2%, p=0.003), while patients with hepato- and/or splenomegaly were more frequent in CMT group (56.2% vs 24.5%; p=0.002). Eighty-five percent of the cases had elevated serum LDH. HLH was present in 25% of cases. Germline HAVCR2 mutations were detected in 26/33 (78.8%) cases which were not associated with HLH. Germline HAVCR2 mutations detected were: homozygous Y82C (80.5%), heterozygous Y82C (11.5%), compound heterozygous Y82C and T101I (4%) and compound heterozygous Y82C and R89S (4%). The latter variant has not been reported before. The CR rate was significantly higher in patients treated with CSA (87% vs 58.3%; odds ratio, 6.5 [95%CI, 2.7-15.3]; p=0.002). At a median follow-up of 87.8 months (range 0-185), the 5-year OS (98%vs. 87%, p=0.19) and PFS (72.4% vs. 69.2%, p=0.19) favored patients treated with CSA, albeit not statistically significant (as shown in Figure). Patients treated with CSA also had less PD after the treatment than the CMT group (4.4% vs. 25%, p=0.006). Neither age, gender, clinical presentations, B symptoms, serum LDH levels and germline HAVCR2 mutation status were significantly associated with rates of CR, 5-year OS and PFS.

Summary/Conclusion: Compare to CMT, CSA-based regimens result in a better CR rate for patients with SPTCL. Based on our study, CSA-based regimens are the preferred first-line treatment remedy for patients newly diagnosed with SPTCL especially in patients with limited cutaneous involvement.

Keywords: Lymphoma, Subcutaneous, T cell lymphoma, Cyclosporin A

Figure: (A) 5 years overall survival, OS (B) 5 years progression free survival, PFS



หมายเหตุ: ผู้วิจัยได้รับทุนสนับสนุนจากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยสำหรับการเดินทางไปนำเสนอ Poster Presentation ที่งานประชุม EHA 2024 ที่เมืองมาดริด ประเทศสเปน ระหว่างวันที่ 13-16 มิถุนายน 2567

OP-Ⅱ-07

Treatment outcomes of pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis at Siriraj Hospital in Thailand

Wariya Terawitsarut, Bunchoo Pongtanakul

Division of Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Background: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a severe systemic inflammation caused by uncontrolled activation of immune response. This condition has high mortality rate.

Aims: To study the outcomes of treatment in pediatric HLH and to analyze factors correlated with outcomes.

Methods: Between January 2007 to December 2022, A retrospective study reviewed data from the medical records of the patients age from 28 days to 18 years who were diagnosed with HLH at Siriraj Hospital, Mahidol University in Bangkok, Thailand. All patients were diagnosed with HLH-2004 criteria and treated with modified HLH 2004 protocol. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome were excluded.

Results: Fifty-seven patients were analyzed. 47 patients (82.5%) had infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS). The 1-year overall survival rate was 47.4%. Mortality rate between IAHS and malignant associated HLH were no statistically significant (p-value 0.779). Multivariate logistic regression analysis showed that platelet count <20,000/mm^3 (hazard ratio [HR] 2.96, 95% CI: 1.12-7.46; p-value 0.021) and high serum ferritin (>10,000 ng/dL) (HR 2.30, 95% CI: 1.10-4.79; p-value 0.025) were associated with increased mortality rate.

Conclusion: The mortality rate of pediatric patients with HLH was high. Thrombocytopenia less than 20,000/mm^3 and high serum ferritin more than 10,000 ng/dL are prognostic factors that associated with higher mortality rate in HLH.

หมายเหตุ: งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยสำหรับการเดินทางไปนำเสนอ Poster Presentation ที่งานประชุม SIOP 2024 ที่เมืองฮอนโนลูลู ประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างวันที่ 17-20 ตุลาคม 2567

OP-Ⅱ-08

Clinical utility of a functional precision oncology for relapsed/refractory hematologic malignancy

Ployploen Phikulsod, Noppadol Siritanaratkul, Archrob Khuhapinant.

Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Background: The prognosis for patients with relapsed and refractory hematologic malignancy is usually dismal especially when all treatments options have been exhausted. Functional precision medicine in hematologic malignancies uses cutting-edge technologies goes beyond genetic profiling and personalize treatment by profiling drug responses on cancer cells. Cytotoxicity of cells cultured directly with anticancer drugs demonstrate a profile that may guide effective treatment options. Recent trials have shown the clinical utility of this method for guiding therapy in aggressive hematologic cancers with improvements in progression-free survival and exceptional responses observed in some cases. This dual approach of functional and genetic profiling offers new hope in tailoring effective treatments for patients with resistant or relapsed malignancies.

Methods: Fresh specimens either blood, bone marrow or lymph node were taken and underwent ex-vivo testing using a matrix of drugs with reported efficacy against each of their cancer type to identify effective single-drug and combination salvage treatments. The Optim.AI® uses experimentally-derived phenotypic results from less than 200 efficiently designed test combinations and small data AI to expand to over 530,000 predicted phenotypic outcomes and rank all possible treatments within a 12-drug panel. Choices of treatments were according to physician discretion.

Results: Among five cases of relapsed and refractory hematologic malignancies included were 1 acute myeloid leukemia in the elderly, 1 relapsed multiple myeloma, 1 refractory peripheral T cell lymphoma, 1 relapsed mantle cell lymphoma and 1 relapsed mast cell leukemia. All specimens have good viability after delivered to an oversea laboratory and passed all quality control. Drug combination scores were generated with a median turn around time of 7 days. Three out of five patients were treated using Optim.AI® guided therapy. Two of them have on-going responses. One patient died before receiving any therapy.

Conclusions: This study shows that the identification of patient-specific drug combinations through Optim.AI® test is feasible for relapsed/refractory hematologic malignancies within a clinically applicable time frame. This platform may be useful to guide a treatment strategy in salvaging this group of patients where outcomes are dismal with no standards of care. The predictive value should be further validated in a larger cohort.

Keywords: Precision medicine, Leukemia, Lymphoma

Oral Presentation -Ⅲ

March 18, 2025 | Lotus Suite 13

OP-Ⅲ-01	Severe bacterial infection in thalassemia patients: Prevalence, predisposing factors, causative organism and outcome	Ruttanaporn Taya
OP-Ⅲ-02	Efficacy and safety of hydroxyurea and thalidomide therapy in β-thalassemia patients	Phatsorn Choksomnuk
OP-Ⅲ-03	Phenytoin-induced pure red cell aplasia: Rare and challenging diagnosis	Isarapong Rattana
OP-Ⅲ-04	Survey on the knowledge about threshold for platelet transfusion of hematologists and hematology trainees in Siriraj Hospital	Pavarit Arayasukawat
OP-Ⅲ-05	D-dimer levels in provoked and unprovoked venous thromboembolism in children in Chiang Mai University Hospital	Parichat Arayapitaya
OP-Ⅲ-06	Heavy menstrual bleeding in female adelescents at Chiang Mai University Hospital	Phaksaran Wanginn

OP-Ⅲ-01

Severe bacterial infection in thalassemia patients: Prevalence, predisposing factors, causative organism and outcome

Ruttanaporn Taya[1], Adisak Tantiworawit2, Harit Thongwitokomarn3

[1]Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand

[2]Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand

[3]Division of Infectious Disease, Department of Internal medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand

Introduction: Thalassemia is one of the most common genetic disorders globally. Currently, bacterial infections are a leading cause of death in patients with thalassemia.

Method: This retrospective cohort study reviewed data from the Thalassemia database of the Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University from September 2013 to September 2023. Thalassemia patients aged > 15 years were included. Baseline characteristics were analyzed to identify risk factors of severe bacterial infection using multivariate logistic regression. Severe bacterial infections were defined as a community-acquired bacterial infection involving a major organ, requiring parenteral antibiotics and/or surgical intervention, and associated with a National Early Warning Score (NEWS) > 4. Data on causative organisms, sites of infection, and outcomes were also collected

Result: A total of 208 patients were enrolled in this study with a mean age of 45.34 ± 16.05 years and a predominantly female (62.02%), transfusion-dependent (56.73%), those who had undergone previous splenectomy (36.06%). Severe bacterial infections were identified in 43 out of 208 thalassemia patients (20.7%). Primary bacteremia was the most common infection syndrome (28%), with Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae identified in 20% of cases. The mortality rate was 9.3% due to infections. Significant risk factors for severe bacterial infection were hematocrit < 21% (OR = 3.35; 95% CI: 1.30-8.61, p = 0.012), splenectomy > 10 years (OR = 3.82; 95% CI: 1.02-14.35, p = 0.047), diabetes mellitus (OR = 6.28; 95% CI: 1.31-30.09, p = 0.021), and iron overload with liver hemochromatosis (OR = 3.13; 95% CI: 1.07-9.16, p = 0.037).

Conclusion: Severe bacterial infections affected 20.7% of thalassemia patients in this cohort, with Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae being the most common pathogens, typically presenting as bacteremia. The mortality rate was 9.3%. Major risk factors included severe anemia, prolonged splenectomy, diabetes mellitus, and iron overload with liver hemochromatosis.

Keywords: Severe bacterial infection, Liver hemochromatosis

OP-Ⅲ-02

Efcacy and safety of hydroxyurea and thalidomide therapy in β-thalassemia patients

Phatsorn Choksomnuk, Suporn Chuncharunee, Pimjai Niparuck,
Pichika Chantrathammachart, Kochawan Boonyawat

Division of Hematology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Background: Beta thalassemia is the most common inherited disorder in Thailand. Treatment with regular red cell transfusion and iron chelation are standard practice. Combination therapy with hydroxyurea (HU) and thalidomide has been reported to be effective as a hemoglobin F induction, resulting in increased hemoglobin levels and reduction in transfusion requirements in beta-thalassemia.

Method: A retrospective study was conducted at Ramathibodi Hospital from January 2023 to November 2024. Patients treated with HU and thalidomide in transfusion-dependent thalassemia (TDT) and non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients were included. Medical records were reviewed. Laboratory data and transfusion history were recorded. Good responders were defined as patients who had an increase of hemoglobin (Hb) 2 g/dL or more or a reduction of 50% or more in transfusion frequency. Nonresponders were described as having unchanged hemoglobin levels or no transfusion frequency reduction. Patients who did not meet the above criteria were categorized as responders.

Results: A total of 50 patients were included, with majority of patients are beta-thalassemia/ hemoglobin E (94%). The median age was 35 (21-75 years), 62% were female, and all female patients were advised to have contraception. Forty-five patients are TDT. Twenty-three (46%) patients were splenectomized. Most patients required regular red cell transfusion, 2 units every 8 weeks. All patients received HU 500 mg/day 5 days/week, thalidomide 100 mg/day, and aspirin 81 mg/day. Average increased hemoglobin level is 3.42 g/dL (mean baseline Hb 6.31 g/dL, mean Hb post-treatment 9.73 g/dL), and 70% of TDT patients become transfusion-independent. Forty-one (82%) participants were good responders, 6 (12%) were responders, and 3 (6%) were nonresponders. Most Hb responses were observed within 2 months. All responders continued to receive treatment; only nonresponders were off treatment. Increases in Hb F levels were observed in all responders, with an increase in mean Hb F of 2.14 g/dL to 6.13 g/dL. Three events of grade 3 neutropenia were observed and managed with interrupted and reduced hydroxyurea. No thrombosis was observed.

Conclusions: Combination therapy showed promising outcomes and may apply to the Thai population to reduce the transfusion burden in the blood supply shortage era.

Keywords: hydroxyurea, thalidomide, β thalassemia

OP-Ⅲ-03

Phenytoin-induced pure red cell aplasia: Rare and challenging diagnosis

Isarapong Rattana

Division of Hematology, Department of Internal medicine, Maharaj Nakhon Si Thammarat Hospital

Background: Pure Red Cell Aplasia (PRCA) is a rare hematologic disorder characterized by severe normocytic, normochromic anemia and reticulocytopenia, while other blood cell lineages remain unaffected. Drug-induced PRCA is uncommon, with phenytoin being a rarely reported cause.

Objective: To describe a case of phenytoin-induced PRCA in a hospitalized patient and highlight the importance of timely diagnosis and management.

Methods: A review was conducted of the clinical course, laboratory findings, and treatment outcomes of a 72-year-old male admitted following a traumatic brain injury, who developed severe anemia during hospitalization. Comprehensive investigations, including bone marrow examination and exclusion of other causes, were performed.

Results: The patient, with a history of type 2 diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia, received phenytoin for seizure prophylaxis post-decompressive craniectomy. Four weeks later, he developed severe anemia (hemoglobin: 6.6 g/dL) with marked reticulocytopenia (reticulocyte count: 0.3%, absolute 8,760/mcL). Bone marrow analysis showed normocellular marrow with significantly decreased erythroid precursors (4% of total nucleated cells) and preserved granulopoiesis and megakaryocytopoiesis. Extensive workup excluded infections, malignancies, and other etiologies, implicating phenytoin as the likely cause. Phenytoin was discontinued, and supportive care was provided, including blood transfusions. Hematologic recovery was evident within one week, with hemoglobin levels increasing to 9.8 g/dL by day 11 and 10.3 g/dL by one month. Reticulocyte count also improved to 4.6% by day 11.

Conclusion: Phenytoin-induced PRCA is a rare but reversible condition. Early recognition and discontinuation of the offending drug, along with supportive care, are crucial for favorable outcomes. This case emphasizes the importance of thorough clinical and medication reviews in hospitalized patients presenting with unexplained anemia and reticulocytopenia.

Keywords: Pure red cell aplasia, reticulocytopenia, Phenytoin

OP-Ⅲ-04

Survey on the knowledge about threshold for platelet transfusion of hematologists and hematology trainees in Siriraj Hospital

Pavarit Arayasukawat[1], Parichart Permpikul[1], Theera Ruchutrakool[2], Kleebsabai Sanpakit[3], Janejira Kittivorapart[1],

[1]Department of Transfusion Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand
[2]Department of Medicine Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand
[3]Department of Pediatrics, Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand

Introduction: The demand for platelet products often exceeds the available supply, underscoring the need for efficient platelet transfusion practices. Achieving this requires a solid understanding, appropriate attitudes, and effective practices among healthcare providers. This study aimed to assess the knowledge, attitudes, and practices of hematologists and hematology trainees at Siriraj Hospital.

Methods: Two evaluation methods were employed: first, a structured questionnaire was used to survey hematologists' knowledge and attitudes regarding platelet transfusions. Second, medical records of patients who received platelet transfusions between May 1, 2023, and April 30, 2024 were reviewed to evaluate the real-world practices. The chart review included a sample size of 350 admission records.

Results: Of the physicians surveyed, 14/16 (82.35%) achieved good knowledge scores, and 15/16 (88.24%) demonstrated good attitude scores. Reasonable platelet transfusions comprised 917 out of 1231 events (74.49%). Bleeding episodes within 3 days of platelet transfusion occurred in 3 out of 1232 events (0.24%) in the prophylactic group and 84 out of 173 (48.55%) in the therapeutic group. Platelet alloimmunization was observed in 176 out of 1231 incidents (14.30%) in the prophylactic group and 30 out of 173 (17.34%) in the therapeutic group.

Conclusion: Our findings revealed the excellent knowledge, attitudes, and practices regarding platelet transfusions within the hematology department at Siriraj Hospital. The positive outcomes, demonstrated by the low incidence of post-transfusion bleeding events and the limited occurrence of platelet alloimmunization, emphasize the effectiveness of current practices. Sustaining these practices remains essential.

Keywords: Lymphoma, Subcutaneous, T cell lymphoma, Cyclosporin A knowledge, attitude, practices, platelet, transfusions

OP-Ⅲ-05

D-dimer levels in provoked and unprovoked venous thromboembolism in children in Chiang Mai University Hospital

Parichat Arayapitaya, Rungrote Natesirinilkul

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Background: Venous thromboembolism (VTE) in children has increased over the decades. Unlike adults with VTE, most children are provoked VTE with identifiable risk factors. Moreover, D-dimer levels are crucial for diagnosing VTE and predicting recurrence risk based on adult studies. However, the D-dimer thresholds for predicting outcomes in children remain unclear. This study aimed to compare initial D-dimer levels between provoked and unprovoked VTE in children, by adult cutoff levels, and to determine the cutoff level or predicting VTE outcomes in children.

Methods: This single-center, retrospective cohort study reviewed charts of patients under 21 years diagnosed with VTE at Chiang Mai University Hospital from January 1, 2010, to June 30, 2023. Data collection included clinical manifestations, D-dimer levels at diagnosis, and imaging results. D-dimer levels were compared between provoked and unprovoked groups. The outcome of clot resolution was assessed by follow-up imaging. D-dimer levels were dichotomized into two groups based on adult cutoff level >1,500 ng/ml to identified their association with VTE outcomes.

Results: Forty-five children with imaging-confirmed VTE were enrolled, of whom 38 (84.4%) had provoked VTE. Thrombosis location did not differ significantly in both provoked and unprovoked groups while deep vein thrombosis (DVT) were the most common site (57.1% and 57.9% in unprovoked and provoked groups, respectively). Clot progression, defined as new DVT or pulmonary embolism (PE), was significantly pronounced in the unprovoked group (50%). D-dimer levels did not differ significantly between provoked and unprovoked groups. In the provoked group, diagnostic D-dimer levels were significantly associated with both clot progression and post-thrombotic events (AUC 0.96, 95% CI 0.89-1.00 and AUC 0.77, 95% CI 0.60-0.95, respectively). However, D-dimer was an unreliable marker for predicting clot resolution in children.

Conclusion: D-dimer level was not able to distinguish between provoked and unprovoked VTE in children. However, initial D-dimer levels may be useful for predicting clot progression and post-thrombotic complications in provoked VTE. Future study in larger population is necessary to evaluate the association between D-dimer levels at diagnosis and at treatment completion and VTE outcomes in pediatric population.

Keywords: D-dimer, Venous thromboembolism, Children

OP-Ⅲ-06

Heavy menstrual bleeding in female adelescents at Chiang Mai University Hospital

Phaksaran Wanginn, Puncharat Khiadsang, Kittanat Phatphoomvong,
Kunanon Chaimongkol, Rungrote Natesirinilkul

Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Background: heavy menstrual bleeding (HMB) is a significant bleeding issue commonly found in female adolescents leading to iron deficiency requiring iron treatment, hormonal therapy, blood transfusion and even hospitalization. However, the causes of HMB in this population is various and the investigations and the management in Thailand are depending on the first health care professionals (HCPs) expose to the patients. This study aimed to find the causes of HMB and the management of this condition on Chiang Mai University Hospital.

Methods: a retrospective observational cohort chart review was performed. The data collection included age at first visit and age of menarche, the investigations, the diagnosis for the cause of HMB, laboratory tests and pelvic ultrasound and the management patients received. The data were descriptively analyzed and statistic significant was accepted when $p<0.05$.

Results: total 98 females with mean age±standard deviation (SD) at 16.1±2.9 years were enrolled. Mean age±SD at the first HMB was 15.8±2.9 years while the mean age±SD of menarche was 11.9±1.4 years. Pediatrics and Gynecology clinics were the first two common clinics these patients (41.8% and 36.7%, respectively). Mean pictorial blood loss assessment chart (PBAC)±SD was 205.8±152.4 evaluated in 30 patients (30.6%). Complete blood count (CBC), coagulation tests and ferritin were the three common investigations in patients with HMB (90.8%, 60.2% and 59.2%, respectively) while pelvic ultrasound was done in 40 patients with normal finding in most patients. Anovulation was the most common cause of HMB (45.9%) while bleeding disorders were found in 8 patients (8%). Iron deficiency was diagnosed in 28 patients (28.6%). Iron treatment was prescribed in 44 patients while 47 patients received hormonal therapies which were significantly prescribed in gynecology clinic ($p=0.003$). Packed red cell was transfused in 7 patients. Hospitalization for HMB was required in 3 patients (3.1%).

Conclusion: the most common cause of HMB in female adolescents in this study was anovulation. however, the heterogeneity of investigations led to uncertain definite cause of HMB in some patients. In addition, the guideline by multidisciplinary team should be developed and implemented to harmonize the management of patients with HMB in this hospital.

Keywords: Heavy menstrual bleeding, Adolescents, Iron deficiency anemia

Research Highlights

March 19, 2025

01 Detection of MRD using IGH assay by NGS after second cycle of chemotherapy in adult B-lymphoblastic leukemia predicts poor clinical outcomes; Results from a multicenter study
พญ.จันทนา ผลประเสริฐ

02 Biopsy-free score for screening myelodysplastic syndrome and related diseases in cytopenic patients
พญ.ศิริลักษณ์ สุทธินนท์

03 Outcome of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with ransfusion-dependent thalassemia in Thailand
พญ.กลีบสไบ สรรพกิจ

04 The influence of maternal diabetes on the cord blood iron status at HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center
พญ.ปัญจรัตน์ โสวิทยสกุล

05 Reticulocyte hemoglobin equivalent (RET-He) level in CKD patients receiving ESA
พญ.ศรัญญา พงษ์อุดม

06 Predicting venous thromboembolic risk in Thai hospitalized medically ill patients with Padua predictive score and IMPROVE score: A prospective multicenter study
พญ.บุณฑริกา สุวรรณวิบูลย์

07 How to apply the ASH Clinical Research Training institute in Asia-Pacific (CRTI-AP)
พญ.กชวรรณ บุญญวัฒน์

01

Detection of MRD using IGH assay by NGS after second cycle of chemotherapy in adult B-lymphoblastic leukemia predicts poor clinical outcomes; Results from a multicenter study

Chantana Polprasert[1], Chantiya Chanswangphuwana[1], Kitsada Wudhikarn[1], Wasithep Limvorapitak[2], Thanawat Rattanathammethee[3], Thanakrit Piyajaroenkij[4], Sirorat Kobbuaklee[1], Adisak Tantiworawit[3]

[1]Division of Hematology, Department of Medicine, Chulalongkorn University
[2]Division of Hematology, Department of Medicine, Thammasat University
[3]Division of Hematology, Department of Medicine, Chiang Mai University
[4]Division of Hematology Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Introduction: Measurable residual disease (MRD) after intensive chemotherapy is one of predictors of poor outcomes in B-lymphoblastic leukemia (B-ALL). Therefore, MRD status has been integrated into the treatment scheme to individualize treatment for patients with B-ALL. Next-generation sequencing (NGS) detecting clonal rearrangement of immunoglobulin (Ig) gene has been an increasingly used technique to determine MRD status. We aim to evaluate the role of MRD monitoring after intensive chemotherapy in adult B-ALL patients using Ig sequencing and its correlation with treatment outcomes.

Methods: Newly diagnosed adult (age>15 years old) B-ALL patients from 4 university hospitals in Thailand between 2019 to 2023 were included. DNA was extracted from bone marrow at the diagnosis, after the first and second cycle of chemotherapy (MRD1 and MRD2) and examined using NGS to analyze clonal rearrangement of Ig heavy chain (IGH).

Results: A total of 25 B-ALL patients were sequenced for clonality by IGH assay. IGH clonality was demonstrated at diagnosis in 22 patients (88%) which were subsequently examined for IgH MRD analysis. The median age at diagnosis was 30.5 years old (15-66), with 11/22 (50%) age older than 30 years. Unfavorable karyotypes were observed in 8 patients including 6 cases (27%) with Philadelphia chromosome-positive. There were 11 patients who received adult ALL protocol (adult ALL and HyperCVAD regimen), while 11 patients received pediatric-inspired regimens. All patients with Philadelphia chromosomes-positive ALL received imatinib concomitantly with chemotherapy. All patients achieved morphological complete remission after the first and second cycle of chemotherapy. Eighteen and 17 cases were evaluated for MRD1 and MRD2 by IGH sequencing, respectively. After a median follow-up of 12 months (range, 2-61 months), 11/22 (50%) had disease relapse. Patients with positive MRD by IGH sequencing after second cycle of chemotherapy were significantly correlated with relapse disease (n=11) or not achieved complete remission (n=1) (p=0.01), while those with positive MRD after first cycle of chemotherapy were not associated with relapse disease (p=0.43)

Conclusions: Detection of IgH clonality after second cycle of chemotherapy correlates with inferior survival in B-ALL. Therefore, those patients should be considered for subsequent treatments, such as allogeneic stem cell transplantation or monoclonal antibody.

Keyword: Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, Measurable residual disease, Next generation sequencing

หมายเหตุ: งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุน ประเภททุนวิจัย Multicenter study จากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

02

Biopsy-free score for screening myelodysplastic syndrome and related diseases in cytopenic patients

Sirilak Sutthinont[1,2], Sirorat Kobbuaklee[3,4], Thanawat Rattanathammethee[5], Suporn Chuncharunee[6], Wiroj Jiamjarasrangsi[1], Ponlapat Rojnuckarin[3,4], Chantana Polprasert[3,4],*

[1]Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand
[2]Division of Hematology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Nakhon Nayok, Thailand
[3]Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand
[4]Center of excellence in Translational Hematology, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand
[5]Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand
[6]Department of Medicine, Faculty of Medicine, Mahidol University Ramathibodi hospital, Bangkok, Thailand

Introduction: Myelodysplastic syndromes (MDS) often present with cytopenia, requiring bone marrow exams for diagnosis, which can be subjective and challenging. This study aimed to develop a non-invasive tool integrating clinical, laboratory, and genetic data to estimate MDS probability in Asian patients with unexplained cytopenia.

Methods: Data were collected from three University hospitals in Thailand (2018-2023). Participants were adults with unexplained cytopenia. Next Generation Sequencing targeted a 40-gene myeloid panel. The predictive model was validated using bootstrapping.

Results: The study enrolled 285 participants, including 210 diagnosed with MDS (MDS: 144, MDS/MPN: 32, AML-MR: 34) and 75 non-MDS controls. The MDS group exhibited more severe anemia (Hb 8.7 vs. 10.2 g/dL; p<0.001) and lower neutrophil count (1.8 vs. 1.9x109/L; p=0.02) compared to non-MDS. Higher red cell distribution width (RDW ⩾15%) and ⩾2 mutations were more common in MDS (75% vs. 44% and 46% vs. 2.7%; p<0.001). The most common gene mutations were TET2 (42%), SRSF2 (35%), ASXL1 (32%), RUNX1 (25%) and DNMT3A (22%). A univariate analysis showed that Hb<10 g/dL, ANC<1x109/L, platelet<100x109/L, RDW⩾15%,⩾2 mutations, one of six gene mutations (TET2, ASXL1, SRSF2, RUNX1, TP53, SF3B1), high-risk mutations (NRAS, NPM1, IDH2, SETBP1, CEBPA, JAK2, IDH1, FLT3, KRAS), and other risk mutations (BCOR, U2AF1, STAG2, ZRSR2, PTPN11) were significant predictors. The model containing 13 factors demonstrated an ROC curve area of 0.86. At a probability score of ⩾45%, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and positive likelihood ratio (LR+) for MDS were 90.5%, 42.7%, 81.5%, and 1.6, respectively. A web-based calculator accessible (https://tsh.or.th/mds/calculator/).

Conclusions: The biopsy-free score is a convenient MDS screening tool for Asian cytopenic patients. Bone marrow biopsy may be deferred when the score is < 45% with appropriate follow-up.

Keywords: Myelodysplastic syndromes, Biopsy-free scoring system, Cytopenia, Genetic mutation, NGS

หมายเหตุ: งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ในการทำวิจัย ประเภท Multicenter study และไปเสนอผลงานที่งานประชุมวิชาการ 66th ASH Annual Meeting and Exposition เมื่อวันที่ 7-10 ธันวาคม 2567 ณ เมือง ซานดิเอโก ประเทศสหรัฐอเมริกา

03

Outcome of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with transfusion-dependent thalassemia in Thailand

Kleebsabai Sanpakit[1], Kamala Laohverapanich[2], Bunchoo Pongtanakul[1], Nattee Narkbunnam[1], Chayamon Takpradit[1], Supanun Lauhasurayotin[3], Thirachit Chotsampancharoen[4], Piya Rujkijyanont[5], and Suradej Hongeng[2]

[1]Division of Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand
[2]Division of Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand
[3]Integrative and Innovative Hematology/Oncology Research Unit, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand
[4]Division of Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Thailand
[5]Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, Phramongkutklao Hospital and Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok, Thailand

Background: Hematopoieticstem-celltransplantation(HSCT)iscurrentlytheeffectivecurative treatment for transfusion-dependent thalassemia (TDT). This study aimed to identify factors that influence the outcome of HSCT for TDT.

Methods: A multicenter retrospective study was conducted on 266 HSCTs performed in 249 Thai TDT patients from 1987-2016, with median follow-up time 102 months.

Results: Most patients had Hb E/β-TDT (75.9%) and the median age at HSCT was 6.9 years (range 1-19 years). HLA-matched related donors (MR) accounted for 71.8% of HSCTs, predominantly using bone marrow stem cells (69.5%), myeloablative conditioning with busulfan (Bu)/ cyclophosphamide+antithymocyte globulin (73%), and graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis with methotrexate/cyclosporine (77%). Since 2000, 32 high-risk patients (age >10 years with hepatomegaly) received pre-HSCT immunosuppressive therapy and underwent reduced-toxicity conditioning. Graft rejection occurred in 11.6%, and mortality was 9.0%, mainly due to gram-negative septicemia. The 5-year overall survival (5-yr OS) and event-free survival (EFS) were 91.3 and 81.0%, respectively. Outcome of MR- versus (vs) matched unrelated (MU)-HSCT were comparable (5-yr OS: 91.5 vs 88.0%; p=0.52 and EFS 82.0 vs 76.2%; p=0.45). Significant improvements were noted after 2000 with enhanced pre-HSCT regular transfusion and iron chelation, GVHD prophylaxis, and post-HSCT supportive care, and after 2009 with intravenous (IV) Bu replacing oral Bu. Comparing 3 periods of HSCT (P1: 1988-1999, P2: 2000-2009, P3: 2010-2016), 5-yr OS and EFS improved significantly (OS: 89.4% vs 90.9% vs 93.0%; p=0.74; EFS:

67.7% vs 82.9% vs 87.2%; p=0.01). HSCT at age <10 years resulted in significantly better 5-yr OS (93.4% vs 84.8%; p=0.02) and EFS (82.3% vs 71.1%; p=0.04) in all cohort group. However, when analyzing by the time of HSCT, this effect was significant only in P1. Multivariate analysis identified pre-HSCT ferritin >2500 ng/mL as adversely affecting OS (HR 2.82; p=0.04) and EFS (HR 3.06; p<0.01). Low CD34+ cell doses, BM and PB <3×106 and in CB <3×105 cells/kg, adversely impacted EFS (HR 4.17; p=0.01) and oral Bu also negatively impacted OS (HR 2.86; p=0.02). Long-term complications were affected in 22.7% of survivors with most common in endocrine dysfunctions.

Conclusions: MU-HSCT outcomes were comparable to MR-HSCT in TDT. Pre-HSCT iron overload management, applying IV Bu in conditioning regimen, and adequate stem cell doses are recommended. Improvement in pre-HSCT transfusion and iron chelation, conditioning regimens, GVHD prophylaxis, and post-HSCT supportive care can mitigate risks associated with older age at HSCT.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, Transfusion-dependent thalassemia, Pediatric patients

หมายเหตุ: งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุน ประเภททุนวิจัย
Multicenter study จากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

04

The inuence of maternal diabetes on the cord blood iron status at HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center

Panjarat Sowittayasakul, Runn Vanichnukhor, Saroot Kituncharoen

Faculty of Medicine Srinakharinwirot University

Background: Maternal gestational diabetes (GDM) can impact fetal iron status through various mechanisms. Infants of diabetic mothers (IDMs) are at an increased risk for developing iron deficiency (ID) and subsequent neurocognitive impairments. This study aimed to evaluate cord blood ferritin, transferrin saturation (T sat), hemoglobin level and red cell indices inmaternal GDM.

Methods: This prospective case-control study was conducted at H.R.H. Maha Chakri Sirindhorn Medical Center from May 2022 to November 2023. A total of 70 pregnant women were included in the study. Among them, 30 infants were born to mothers without GDM, and 40 were IDMs. In the group of IDMs, 4 mothers were treated with medical control, while 36 mothers were treated with diet control. Cord blood ferritin, transferrin saturation, hemoglobin level, and red cell indices were measured.

Results: IDMs tended to have lower cord blood ferritin levels, with a mean of 233.138 µg/L vs. 290.88 µg/L, p-value of 0.063, in IDMs and infants born to mothers without GDM, respectively. Interestingly, we reported that IDMs whose mothers were treated with medical control had lower mean cord blood ferritin levels (179.50 µg/L) than the normal value. We found no significant difference in T sat, hemoglobin level, or red cell indices between the 2 groups.

Conclusion: IDMs, especially IDMs whose mothers need to be treated with medical control, should be closely monitored for ID anemia. Early diagnosis and treatment of this condition are crucial for preventing neurocognitive complications and promoting optimal infant health outcomes.

Keywords: Maternal diabetes, Iron status, Cord blood

05

Reticulocyte hemoglobin equivalent (RET-He) level in CKD patients receiving ESA

Saranya Pongudom[1], Chonnipha Samanmit[2], Apinya Wechpradit[3]

[1]Department of Internal Medicine, Udonthani Hospital
[2]Research Center, Udonthani Hospital
[3]Dialysis Unit, Udonthani Hospital

Background: Functional iron deficiency anemia (FIDA) is common in chronic kidney disease (CKD) patients on dialysis receiving erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). Reticulocyte hemoglobin content (RET-He) is a promising biomarker for diagnosing FIDA and predicting responses to intravenous (IV) iron therapy.

Objective: To determine the optimal RET-He threshold for diagnosing FIDA in CKD patients on dialysis and predicting IV iron therapy response.

Materials and Methods: A prospective study was conducted with 162 CKD patients receiving ESA therapy at Udonthani Hospital (December 2021-June 2022). Patients diagnosed with FIDA received weekly IV iron sucrose for 12 weeks. RET-He levels, hemoglobin (Hb), and hematocrit (Hct) were evaluated at baseline and follow-up. Receiver operating characteristic (ROC) analysis identified RET-He thresholds.

Results: For FIDA diagnosis, a threshold of 28.9 pg. showed limited diagnostic utility (AUC 0.41). Higher thresholds > 32.8 pg. effectively excluded non-FIDA cases, guiding therapy decisions. Among 51 patients treated with IV iron, 66% responded. A RET-He threshold of 29 pg. predicted response with sensitivity 62.5%, specificity 52.9%, and a likelihood ratio (LR+) of 1.91.

Conclusion: RET-He <29 pg. predicts IV iron therapy response and a threshold of 32.8 pg. helps exclude non-responders. RET-He offers a valuable tool for optimizing anemia management in CKD patients. Further research is needed to refine thresholds and evaluate cost-effectiveness.

หมายเหตุ: งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุน ประเภททุนวิจัยสมาชิก จากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

06

Predicting venous thromboembolic risk in Thai hospitalized medically ill patients with Padua predictive score and IMPROVE score: A prospective multicenter study

Bundarika Suwanawiboon[1,2], Peemai Amornkanjanawat[3], Bunchoo Suntornopas[4], Natthaporn Sasijareonrat[4], Chavada Piyabun-yanon[5], Pirun Saelue6, Tarinee Rungjirajittranont[1,2], Yupa Nakkinkun[1], Yingyong Chinthammitr[1,2], and Theera Ruchutrakool[1,2]

[1]Division of Hematology, [2]Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University
[3]Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University
[4]Division of Medicine, Bangkok Metropolitan Administration General Hospital
[5]Division of Medicine, Pranangklao hospital, Nonthaburi
[6]Hematology unit, Division of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

Hospitalized, medically ill patients are at increased risk of developing venous thromboembolism (VTE). Assessing VTE risk in medical patients is essential and may reduce VTE-related mortality. Previous risk assessment models (RAMs), including the Padua predictive score (PPS) and the IMPROVE score (IMPS), demonstrated the discriminatory power for predicting hospital-acquired VTE in Western patients. However, the usefulness of the PPS and IMPS in Thai patients is unknown.

Methods: A prospective multicenter cohort study was conducted on patients aged ⩾18 years admitted to general medicine wards. Symptomatic VTE events were determined within 90 days after enrollment. Patients with a length of stay < 72 hours, ongoing anticoagulant therapy, non-acute medical conditions, and pregnancy were excluded.

Results: Of 1866 patients screened, 1192 were enrolled. Six hundred and fourteen (51.5%) of the participants were men. The mean age was 62.4 ± 18.5 years. The median body mass index (BMI) and length of stay were 22.0 (IQR 19.1-25.1) and 9 days (IQR 6-15), respectively. Two (0.2%) and 260 (21.8%) patients had prior VTE and active malignancies, respectively. None of the patients received mechanical or pharmacological thromboprophylaxis. The median PPS and IMPS on admission were 2.0 (IQR 1.0-5.0) and 1.0 (IQR 0-2.0), respectively. Four hundred and forty-three (37.2%) and Ninety-five (7.9%) patients were categorized as high-risk for VTE on admission according to PPS and IMPS, respectively. Fifteen patients (1.3%, 95%CI 0.7-2.1) developed VTE within 90 days after enrollment, and four (26.7%) were post-discharge VTE. However, there was no statistically significant difference in median PPS and IMPS among patients with and without VTE. Furthermore, the incidence of VTE was not significantly different between the high-risk and the low-risk groups in both RAMs. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of the PPS and IMPS for VTE prediction in Thai hospitalized medically ill patients were 86.66%, 37.47%, 1.74%, 99.55%, and 73.33%, 36.62%, 1.45%, and 99.08%, respectively. Diabetic ketoacidosis, prior VTE, central venous catheter placment, and length of stay >10 days were significantly associated with increased risk of VTE.

Conclusions: The PPS and the IMPS did not accurately predict the risk of VTE in Thai hospitalized medically ill patients. Further studies are needed to determine the optimal VTE risk assessment models suitable for Asian medical patients.

Keywords: Medically ill patient, risk assessment models, venous thromboembolism, Padua predictive score, IMPROVE score.

หมายเหตุ: งานวิจัยนี้ ได้รับทุนวิจัยประเภท Multicenter Study จากสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

Poster Presentation

PP-01 **Clinical parameter and prognosis of subtyping diffuse large B-cell lymphoma with cell-of-origin**
Nisa Makruasi

PP-02 **Effects of nutritional status on academic achievement among children with thalassemia at Phramongkutklao Hospital**
Panchalee Poovichayasumlit

PP-03 **The accuracy of a point-of-care coagulation testing in pediatrics**
Supicha Maneekhiew

PP-04 **The association of HLA-B*5801 genotype and skin reactions among pediatric patients diagnosed with hematologic diseases and cancers receiving allopurinol**
Parisa Maneechai

PP-05 **Clinical outcomes in pediatric patients with severe aplastic anemia treated with Thai guideline**
Nachapol Jatuten

PP-06 **Clinical outcomes of pediatric osteosarcoma: Single center study**
Patpetra Svasdisant

PP-07 **Outcome of flag with or without idarubicin regimen in children with refractory or relapsed acute leukemia: A single center retrospective study**
Achiraya Neatpracha

PP-08 **Efficacy and safety of three-factor prothrombin complex concentrates for the management of oral direct factor XA inhibitor-associated major bleeding**
Pakpoom Rasmeehirun,

PP-9 **Incidence of osteoporosis in steroid therapy in patients with lymphoma: A prospective single-center cohort study**
Pajaree Chairat

PP-10 **Effect of time interval from diagnosis to treatment for diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) on survival: A retrospective single-centre cohort study**
Prachatip Phollarp

PP-11 **Prognostic outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients with myelocytomatosis oncogene (MYC) and B-cell lymphoma 2 (BCL2) co-expressor**
Supanut Kumjan

PP-12 **Incidence and risk factors of diabetes mellitus in patients with newly diagnosed Non-Hodgkin lymphoma (NHL) treated with CHOP based regimen**
Preedee Patipanboonnum

PP-13 **Prevalence of iliac compression syndrome in patients with deep vein thrombosis of the legs in Thais**
Hathamon Chonwarangkoon

PP-14 **Hemostatic changes and complications in patient undergoing extracorporeal mechanical membrane oxygenation: A prospective study in Thailand**
Nutcha Pattaraarayakul

PP-15 **Gene mutation associated with hemolytic anemia in myelodyplastic syndrome**
Nasawan Ratinanthakul

Poster Presentation

PP-16 **Clinical outcomes of venous thromboembolism in patients with hepatobiliary and pancreatic cancer in Thailand: A retrospective cohort study**
Yanisa Boonyayoi1

PP-17 **Post-treatment cognitive function and quality of life assessment comparing between primary central nervous system lymphoma and non-CNS lymphoma patients in complete remission**
Warayoot Luangmaneerote

PP-18 **Optimizing markers for chronic lymphocytic leukemia diagnosis by flow cytometry: Results from the nationwide Thai Lymphoma Study Group**
Ornnicha Sathitakorn1

PP-19 **Genetic signatures and treatment outcomes in acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis: A comprehensive analysis of 444 patients**
Nattanon Namjuntra

PP-20 **Bleeding and thrombosis in patients with suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia: A 20-year experience at Siriraj Hospital**
Yotsathon Chantarawichiant

PP-21 **Rate of advance care planning in refractory or early relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at Siriraj Hospital**
Jirapa Puriwekin

PP-22 **Thrombin generation assay changes after prothrombin complex concentrates reversal in patient receiving direct oral anticoagulants**
Decharawee Nuntadee

PP-23 **Comparison of genetic profiling between myelodysplastic syndrome (MDS) and pre-MDS patients and the study of genetic mutation predicting response to low-dose erythropoietin therapy**
Wichittraphon Sukcharoen

PP-24 **Disease characteristics and treatment response in plasma cell disorders patients based on genetic abnormalities from fluorescense in situ hybridization**
Watcharamon Theerabunyakul

PP-25 **Is bone marrow biopsy needed for diagnosis of acute leukemia?**
Supakarn Boonnumma

PP-26 **Prevalence and clinicopathologic characteristics according to cell of origin subtypes among patients with peripheral T cell lymphoma**
Phartsakorn Charoensaksawan

PP-27 **Associations of markers of coagulation, fibrinolysis and inflammation with post thrombotic syndrome**
Worapapas Chalermsuwiwattanakan

PP-28 **Generation of immortalized erythroid progenitor cell line from hematopoietic stem cells derived from β^0-thalassemia (CODONS 41/42) with hemoglobin E disease**
Thaw Naing Zin

PP- 01

Clinical parameter and prognosis of subtyping diffuse large B-cell lymphoma with cell-of-origin

Nisa Makruasi[1], Chalida Bourpan[1], Therdkiat Trongwongsa[2]

[1]Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Ongkharak, Nakhon Nayok

[2]Department of Pathology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Ongkharak, Nakhon Nayok

Background: The Cell of Origin (COO) algorithm helps assess prognosis, with Germinal Center B-Cell (GCB) type generally having a better outlook. However, some GCB patients exhibit poor prognosis due to gene rearrangements like Double Hit lymphoma (DHL). Limited gene testing in routine practice leaves gaps in data, prompting researchers to seek new treatment approaches for better patient care.

Materials and Methods: A retrospective descriptive study gathered data from Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL) patients at HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center over 9 years. Statistical analysis methods included demographic, baseline analysis, review pathology and MYC gene rearrangement analysis. Survival analysis employed Kaplan-Meier for GCB vs. non-GCB and DHL vs. non-DHL groups, and Cox Regression for survival factors, with statistical significance at $p < 0.05$.

Results: According to the analysis of 75 DLBCL patients, there was no statistically significant difference in the overall survival rates between the GCB and non-GCB groups (CR in the GCB and non-GCB groups was 40.9% and 59.1%, respectively; $p = 0.082$)). Additionally, one case of MYC gene rearrangement was discovered using FISH investigation.

Conclusion: Patients with DLBCL who are classified as Germinal Center B-cell (GCB) or Non-Germinal Center B-cell (Non-GCB) by the Hans algorithm do not statistically differ significantly in their clinical features or prognosis. The clinical features and prognosis of patients with MYC/BCL2 double-hit lymphoma (DHL) cannot be clearly studied due to a lack of data.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma, Cell origin, Hans algorithm, MYC/BCL2 double Hit lymphoma (DHL)

PP- 02

Effects of nutritional status on academic achievement among children with thalassemia at Phramongkutklao Hospital

Panchalee Poovichayasumlit[1], Wilaiporn Chanpreecha[2], Chanchai Traivaree[1],
Chalinee Monsereenusorn[1], Apichat Photia[1], Nawachai Lertvivatpong1, Piya Rujkijyanont[1]

[1]Division of Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand.

[2]Division of Nutrition, Department of Pediatrics, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok,

Objective: Thalassemia is a chronic hematologic disease that causes chronic anemia with varying of severity. Children with thalassemia may have malnutrition and cognitive function impairment due to chronic disease. This study aimed to investigate the effect of nutritional status on academic performance among children with thalassemia at Phramongkutklao Hospital.

Methods: This cross-sectional study was performed on 47 patients aged 7-18 years old. Growth parameters and basic laboratory data were collected. Questionnaires were used to assess additional associated factors such as academic performance, nutritional intakes, etc. Nutritional status was evaluated using World Health Organization classification.

Results: Among 47 thalassemia patients enrolled in this study, 35 was transfusion-dependent thalassemia (TDT) and 12 was non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT). Thirty (64%) were male and 17 (36%) were female. The median age at diagnosis was 18 months. The prevalence of malnutrition was 55.3% (57.1% in TDT and 50% in NTDT). Percent height-for-age (%HA) in malnutrition group (92.04+5.37) was significantly lower than normal group (98.95+3.3) with p-value of <0.001. In addition, grade point average (GPA) in malnutrition group (2.93±0.61) was significantly lower than normal group (3.5±0.51) with p-value 0.002. According to multivariate analysis GPA was a significant associated factor for malnutrition. Parent income was significantly lower in malnutrition group (p-valve 0.039).

Conclusion: Malnutrition is common in thalassemia and have significant effect on academic achievement. Exploration of financial situation and providing appropriate supports on the patients might decrease the burden of malnutrition. Additionally, regular assessment of nutritional status among those patients are warranted.

Keywords: Thalassemia, Malnutrition, Academic achievement

PP- 03

The accuracy of a point-of-care coagulation testing in pediatrics

Supicha Maneekhiew, Nongnuch Sirachainan, and Duantida Songdej

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Background: Point-of-care (POC) coagulation tests offer faster results than standard methods, making them potentially useful for managing acute bleeding or monitoring anticoagulants. However, studies evaluating their accuracy have shown inconsistent results, especially in pediatric populations.

Aims: This study aims to evaluate the accuracy of POC-coagulation testing compared to standard coagulation tests (SCT) and to identify its limitations in pediatrics.

Methods: A cross-sectional study enrolled children under 18 years, dividing them into three groups: preoperative screening, receiving anticoagulants, and sepsis. POC-PT/INR/APTT and SCT were performed with accuracy, and correlation was analyzed overall and within individual groups.

Result: A total of 148 tests, including 80, 41, and 27 tests from preoperative screening, receiving anticoagulant, and sepsis groups, respectively, were included in the analysis. The overall agreement tested by Lin's concordance coefficient showed moderate agreement for PT (0.66), INR (0.59), and weak agreement for APTT (0.39). The mean differences between POC and SCT values were -0.26 for PT, 0.18 for INR, and -2.51 for APTT, mostly within 95% limits of agreement. Strong concordance was found for warfarin users' PT (0.9) and INR (0.97). Overall clinical accuracy for PT, INR, and APTT was 80%, 83%, and 34%, respectively. Agreement improved when hemoglobin and platelet counts were normal.

Conclusion: This study demonstrated strong agreement between POC-PT/INR and SCT-PT/INR in the warfarin group and moderate agreement for PT and INR across all measurements. However, POC testing was not sufficiently accurate for APTT. Therefore, POC-PT/INR could be useful in monitoring patients receiving warfarin. POC was not sufficiently accurate for patients with abnormal hemoglobin, platelets, or other anticoagulants.

Keywords: Coagulation test, Point-of-care, Pediatrics

*Clinical accuracy for coagulation test defined by; PT: ±2.0 sec or 20% if > 10 sec, INR:±0.3 ratio or 15% if > 2.0 ratio, and APTT: ±10 sec or 25% if > 40 sec

PP- 04

The association of HLA-B*5801 genotype and skin reactions among pediatric patients diagnosed with hematologic diseases and cancers receiving allopurinol

Parisa Maneechai[1], Jassada Buaboonam[1], Cholada Ratanatharathron[2], and Kleebsabai Sanpakit[1].

[1]Division of Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

[2]Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Background: Allopurinol is effective and commonly indicated for the prevention of hyperuricemia in tumor lysis syndrome. However, it can cause severe cutaneous adverse reactions (SCARs), which are associated with a high mortality rate of approximately 11.39%. A major risk factor for SCARs is the HLA-B*5801 genotype. Previous studies have primarily focused on the prevalence of HLA-B*5801 in the Thai adult population, with limited data available for pediatric patients. The data regarding skin reaction in pediatric hematology and oncology with HLA-B*5801 genotype is scarce.

Objectives: To evaluate the association between HLA-B*5801 and cutaneous adverse reactions, and to determine the prevalence of the HLA-B*5801 genotype in pediatric patients with hematologic and oncologic diseases receiving allopurinol.

Methods: This cross-sectional study included pediatric patients (0-18 years) diagnosed with hematologic or oncologic diseases and receiving allopurinol, including those with prior exposure and newly prescribed cases. HLA-B*5801 genotype was performed to assess its association with cutaneous adverse reactions.

Results: A total of 108 pediatric patients (median age 9.3 years) were included, with 19 (17.6%) identified as HLA-B*5801 positive. Seventy-five patients (69.4%) received allopurinol before or during chemotherapy after diagnosis of cancer. The rest of patients received allopurinol during conditioning regimen of bone marrow transplantation. The majority of patients (86.1%) received allopurinol for prophylaxis of tumor lysis syndrome. The median duration of allopurinol exposure was 5 days (range 1-19 days) Only 1 patient without HLA-B*5801 had maculopapularrash on the face and both forearms on day 2 of allopurinol exposure and was treated with intravenous antihistamines. None of the patients with HLA-B *5801 had skin reaction.

Conclusions: The short duration of allopurinol exposure in this study likely contributed to the rarity of cutaneous adverse reactions, regardless of HLA-B*5801 status. Routine HLA-B*5801 testing may not be necessary before starting allopurinol in pediatric patients with brief exposure durations. Further studies in large population are needed to confirm these findings.

Keywords: HLA-B*5801, Allopurinol, Skin reaction

PP- 05

Clinical outcomes in pediatric patients with severe aplastic anemia treated with Thai guideline

Nachapol Jatuten, Bunchoo Pongtanakul

Division of Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Background: Severe aplastic anemia is a rare yet serious condition observed in both Thailand and across the globe, with the potential to be life-threatening. Currently, the standard treatments include matched sibling hematopoietic stem cell transplantation and immunosuppressive therapy in combination with eltrombopag. However, there are no reports regarding the treatment outcomes of using eltrombopag alongside immunosuppressive therapy specifically in pediatric patients in Thailand.

Objectives: To investigate the clinical outcomes of pediatric patients with severe aplastic anemia who received treatment with immunosuppressive therapy and hematopoietic stem cell transplantation.

Methods: This study is a retrospective study of pediatric patients with severe aplastic anemia who received treatment at Siriraj Hospital from January 1, 2013, to December 31, 2023.

Results: Twenty-seven pediatric patients diagnosed with aplastic anemia, median age of 10.5 years (range: 5.3 to 12.3 years), comprising 15 females and 12 males. Among the cohort, 23 patients (85.2%) were diagnosed with severe aplastic anemia, while 4 patients (14.8%) had very severe aplastic anemia. Thirteen patients (48.2%) received cyclosporin plus ATG, 7 patients (25.9%) received cyclosporin plus ATG and eltrombopag (EPAG), and 7 patients (25.9%) underwent matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation (MUD-HSCT). At three months, partial responses were noted in 40% of the MUD-HSCT group, 14.7% of the cyclosporin plus ATG plus EPAG group, and 12.5% of the cyclosporin plus ATG group. By six months, the MUD-HSCT group showed a complete response rate of 60%, while the no response rate was as high as 83.3% in the cyclosporin plus ATG group that received a second course of treatment. Overall survival rates were 42.9% (95% CI: 9.8-73.4) for the MUD-HSCT group, 62.5% (95% CI: 14.2-89.3) for the cyclosporin plus ATG plus EPAG group, and 63.6% (95% CI: 29.7-84.5) for the cyclosporin plus ATG group. The overall survival rate for all patients was 57.8% (95% CI: 35.7-74.8), with a median follow-up time of 43 months.

Conclusions: This study demonstrates no significant difference in overall survival among the three groups of treatment. However, the highest non-response rate at six months was observed in the group receiving cyclosporin plus ATG, necessitating a second course of treatment.

Keywords: Severe aplastic anemia, Immunosuppressive therapy, HSCT

PP- 06

Clinical outcomes of pediatric osteosarcoma: Single center study

Patpetra Svasdisant, Chandhanarat Chandhanayingyong, Jassada Buaboonnam

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Background: Osteosarcoma is one of the most common primary malignant bone tumors in children, with treatment typically consisting of surgery and chemotherapy. Despite advances in management, pulmonary metastasis remains a major challenge. Additionally, debate persists over the impact of high-dose methotrexate (HDMTX) versus non-HDMTX chemotherapy protocols on survival outcomes. This study aimed to evaluate survival outcomes and identify factors associated with poor prognosis in pediatric osteosarcoma patients.

Methods: A retrospective cohort study was conducted, including patients aged 1-18 years diagnosed with osteosarcoma between 2006 and 2024 at the Department of Pediatrics, Siriraj Hospital. The Kaplan-Meier method was used to estimate 5-year relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS). The log-rank test compared survival rates, and multivariable Cox regression analysis identified prognostic factors, presented as hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs).

Results: The study included 132 patients (72 males, 54.5%; 60 females, 45.5%), with a median age at diagnosis of 11.6 years (range: 2.7-16.4). Femur was the most common primary site (56.8%), followed by the tibia (21.9%) and humerus (10%). Primary pulmonary metastases were present in 50% of patients. The 5-year OS and RFS rates were 42.8% and 30.8%, respectively. No significant differences were observed in survival outcomes between HDMTX and non-HDMTX regimens, with 5-year OS rates of 48.1% versus 38.3% ($p = 0.733$) and RFS rates of 38.5% versus 23.0% ($p = 0.352$). Multivariable Cox regression identified humerus tumors and metastases as significant predictors of worse outcomes. For 5-year relapse-free survival, adjusted HRs were 2.309 (95% CI: 1.135-4.697; $p = 0.021$) and 6.632 (95% CI: 2.617-16.808; $p < 0.001$), respectively. For 5-year OS, adjusted HRs were 3.141 (95% CI: 1.542-6.398; $p = 0.002$) and 10.533 (95% CI: 2.378-46.665; $p = 0.002$), respectively.

Conclusions: Survival outcomes for pediatric osteosarcoma at our center remain suboptimal compared to developed countries, particularly among patients with pulmonary metastases. Developing effective therapies for metastatic disease is critical to improving survival outcomes.

Keywords: Osteosarcoma, Methotrexate, Overall survival

PP- 07

Outcome of ag with or without idarubicin regimen in children with refractory or relapsed acute leukemia: A single center retrospective study

Achiraya Neatpracha, Chayamon Takpradit

Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Introduction: The treatment of relapsed/refractory (R/R) acute leukemia in children remains challenging. Most patients have already undergone intensive multiagent chemotherapy. We assessed the efficacy of a combination of fludarabine, high-dose cytarabine, and G-CSF, with or without idarubicin, in children with relapsed or refractory acute leukemia.

Methods: A retrospective study was conducted on pediatric patients aged ≤ 18 years with R/R acute leukemia who were treated with FLAG±IDA at our center between January 2012 and December 2022. Patients were identified through chart review. The outcomes evaluated included complete remission (CR), morphologic remission (MR), overall remission (OR), and adverse events.

Results: Thirty-four patients (23 ALL and 11 AML) were included in the study. The median age at treatment was 9.4 years (range, 2.5-18.0 years) for patients with ALL and 4.9 years (range, 0.6-17.2 years) for those with AML. Twenty-nine patients (19 ALL and 10 AML) had relapsed disease, while five patients (4 ALL and 1 AML) had refractory disease. ALL patients: Twelve of twenty-three patients (52.2%) achieved CR, and two of twenty-three (8.7%) achieved MR after the first course of FLAG±IDA. The OR rate was 60.9%. Eleven of fourteen responder patients subsequently underwent transplantation. The median duration of remission after FLAG±IDA was 6.8 months (range: 0.9-34.0 months). Among the fourteen responder patients, four are alive and in continuous remission, with a median remission duration of 13.3 months (range: 7.4-34.0 months). AML patients: Six of eleven patients (54.5%) achieved CR, and one of eleven (9.1%) achieved MR after the first course of FLAG±IDA. The OR rate was 63.6%. Five of the seven responder patients subsequently underwent transplantation. The median duration of remission after FLAG±IDA was 23.7 months (range: 2.3-61.7 months). Among the seven responder patients, four are alive and in continuous remission, with a median remission duration of 57.5 months (range: 22.1-61.7 months). The most common adverse effects were pancytopenia and infection.

Conclusion: Patient outcomes after treatment with FLAG±IDA for relapsed/refractory acute leukemia at our center remain consistent with prior reports and support its use as a therapeutic salvage option prior to consolidation with HSCT.

Keywords: Relapsed or refractory, Salvage therapy, Acute leukemia

PP- 08

Efcacy and safety of three-factor prothrombin complex concentrates for the management of oral direct factor XA inhibitor-associated major bleeding

Pakpoom Rasmeehirun, Tanapun Thamgrang, Rattapan Lamool

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand, 10400

Background: Andexanet alfa is the standard of care for reversing oral direct Factor Xa inhibitors. However, it is not available in certain countries. In such cases, three-factor prothrombin complex concentrate (3F-PCC) may serve as an alternative, although evidence supporting its use remains limited.

Aims: This study aimed to assess the efficacy and safety of 3F-PCC for the management of major bleeding associated with oral direct Factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, and edoxaban), focusing on hemostatic efficacy, 45-day all-cause mortality, and thromboembolic events.

Methods: We conducted a retrospective, descriptive study at a single tertiary center. Consecutive patients who received 3F-PCC for the reversal of Factor Xa inhibitor-associated major bleeding between 2018 and 2022 were enrolled. The primary outcome was hemostatic efficacy, assessed using an effectiveness assessment guide modified from Sarode et al. Secondary outcomes included the incidence of thromboembolic events and 45-day all-cause mortality. Patient characteristics and outcomes were reported as mean (± SD), median (± IQR), or number (percentage).

Result: Forty-seven patients met the inclusion criteria, with a median age of 79 years (IQR: 70-87). Thirty patients (63.83%) were male. The median length of hospital stay was 6 days (IQR: 3-12). The proportions of patients with excellent, good, and poor/none hemostatic effectiveness were 48.94%, 38.30%, and 12.77%, respectively. The rates of excellent or good efficacy for each bleeding site were as follows: 82.6% for gastrointestinal bleeding, 93% for intracranial bleeding, and 83.3% for intramuscular bleeding. Twenty-eight patients (59.57%) received red blood cell transfusions. Thromboembolic events occurred in 8.51% of patients within 45 days, and the 45-day all-cause mortality rate was 24.53%.

Conclusion: For major bleeding associated with Factor Xa inhibitors, 3F-PCC demonstrated high rates of excellent or good hemostatic efficacy. Therefore, it may be a beneficial alternative where andexanet alfa is unavailable, although the risks of thromboembolism remain uncertain. Clinicians should carefully weigh the benefits and risks to ensure an acceptable rate of thrombotic events when treating individual patients.

Keywords: Direct oral anticoagulants, Factor Xa inhibitors, major bleeding, 3-factor prothrombin complex concentrate

PP- 09

Incidence of osteoporosis in steroid therapy in patients with lymphoma: A prospective single-center cohort study

Wichuporn Sirikajornroj[1], Pornsawan Leosuthamas[2], Panacai Silpsamrit[1]

[1]Division of Hematology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand
[2]Division of Rheumatology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand

Background: Lymphoma, a prevalent cancer in Thailand, is often treated with chemotherapy regimens combined with high-dose corticosteroids. This study focuses on the incidence of osteoporosis in lymphoma patients and aims to evaluate the impact of corticosteroids on bone mineral density (BMD) and the relationship between bone biomarkers and BMD.

Material and Methods: A prospective cohort of 64 lymphoma patients diagnosed between July 2023 and February 2024 was evaluated. Following exclusions, 47 patients were analyzed. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) was conducted at baseline and one-year post-treatment. The primary endpoint is the incidence of osteoporosis. Bone biomarkers, including osteocalcin (OC) and procollagen type I N-terminal propeptide (P1NP), were measured at baseline, six months, and one year after the start of treatment. Clinical data, such as cumulative corticosteroid dose (CD), were collected to identify factors that affect BMD changes.

Results: The cohort's median age was 58, with a male predominance (66%). At baseline, 40% of participants had osteopenia. During treatment, 20% have a decline in bone health, with 8.5% developing osteoporosis-all postmenopausal women with baseline osteopenia. Additionally, 17% of patients with normal baseline BMD at diagnosis progressed to osteopenia. Significant BMD and T-score reductions were observed at the femur, hip, and spine, with the spine showing the most significant decline. Bone turnover biomarkers increased significantly but did not correlate with BMD reductions. The cumulative steroid dose averaged 3,798 mg in osteoporosis cases, but no direct association was found between CD and BMD reduction.

Conclusion: This study shows the significant impact of corticosteroid-containing regimens on bone health in lymphoma patients, with postmenopausal women and those with baseline osteopenia at the highest risk. Although biomarkers help monitor bone metabolism, their predictive value for osteoporosis is still limited. These findings emphasize the importance of early BMD assessment, ongoing monitoring, and interventions to minimize skeletal complications. The study's implications for future research and clinical practice are significant.

Keywords: non-Hodgkin lymphoma (NHL), Hodgkin lymphoma (HL), Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Osteoporosis, Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO), Bone mineral density (BMD), Osteocalcin (OC), Procollagen type I N-terminal propeptide (P1NP), Cumulative dose (CD)

PP- 10

Effect of time interval from diagnosis to treatment for diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) on survival: A retrospective single-centre cohort study

Auchariwan Saensen, Chonlada Laoruangroj

Division of Hematology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand

Background: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is the most prevalent hematological malignancy globally, with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) accounting for 30-40% of newly diagnosed cases. While the prompt initiation of therapy is regarded as critical for optimizing outcomes, the specific impact of delays in treatment initiation on the prognosis of patients remains unclear. Consequently, this study investigated the potential effect of diagnosis-to-treatment interval (DTI) on clinical outcomes in patients with newly diagnosed DLBCL.

Material and Methods: A retrospective cohort study was conducted, involving 150 patients diagnosed with DLBCL from January 2018 and December 2022. The primary outcome was the association between DTI and overall survival (OS). Secondary outcomes included the identification of other prognostic factors affecting OS and progression-free survival (PFS). Patients were categorized into two groups based on DTI duration: shorter (<39 days) and longer (≥40 days). Statistical analysis was performed using the Kaplan-Meier method, log-rank test, and Cox proportional hazards models.

Results: The median DTI was 26 days (0—187 days). During the follow-up period, 43 patients died, while 56 experienced disease progression, with a median follow-up time of 32 months. The 2-year OS rate was 71.3%, and the 2-year PFS rate was 62.7%. Patients exhibiting a longer DTI (≥40 days) demonstrated superior 2-year PFS (85.4% vs. 52%, $p<0.05$) and OS (89.6% vs. 62.7%, $P<0.05$). Univariate analysis identified B symptoms, high International Prognostic Index (IPI) scores, and bone marrow involvement as predictors of poorer OS, whereas a longer DTI was associated with improved PFS. However, multivariate analysis indicated that DTI was not independently predictive of either OS or PFS.

Conclusion: Treatment initiation delays extending beyond 40 days, do not significantly compromise clinical outcomes in patients with DLBCL. These findings provide reassurance that, although timely therapy remains a priority, moderate delays may not detrimentally affect prognosis. Further research involving a larger cohort is warranted to validate these findings and explore strategies to optimize treatment initiation timelines while maintaining favorable prognoses.

Keywords: non-Hodgkin lymphoma (NHL), Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Diagnosis-to-treatment interval (DTI), Overall survival (OS), Progression-free survival (PFS)

PP- 11

Prognostic outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients with myelocytomatosis oncogene (MYC) and B-cell lymphoma 2 (BCL2) co-expressor

Supanut Kumjan[1], Kantang Satayasoontorn[2], Chonlada Laoruangroj[1]

[1]Department of Hematology Medicine, Phramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand 10400

[2]Department of Pathology, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand 10400

Background: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is the most prevalent hematological malignancy globally, with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) accounting for 30-40% of newly diagnosed cases. While the prompt initiation of therapy is regarded as critical for optimizing outcomes, the specific impact of delays in treatment initiation on the prognosis of patients remains unclear. Consequently, this study investigated the potential effect of diagnosis-to-treatment interval (DTI) on clinical outcomes in patients with newly diagnosed DLBCL.

Material and Methods: A retrospective cohort study was conducted, involving 150 patients diagnosed with DLBCL from January 2018 and December 2022. The primary outcome was the association between DTI and overall survival (OS). Secondary outcomes included the identification of other prognostic factors affecting OS and progression-free survival (PFS). Patients were categorized into two groups based on DTI duration: shorter (<39 days) and longer (≥40 days). Statistical analysis was performed using the Kaplan-Meier method, log-rank test, and Cox proportional hazards models.

Results: The median DTI was 26 days (0—187 days). During the follow-up period, 43 patients died, while 56 experienced disease progression, with a median follow-up time of 32 months. The 2-year OS rate was 71.3%, and the 2-year PFS rate was 62.7%. Patients exhibiting a longer DTI (≥40 days) demonstrated superior 2-year PFS (85.4% vs. 52%, p<0.05) and OS (89.6% vs. 62.7%, P<0.05). Univariate analysis identified B symptoms, high International Prognostic Index (IPI) scores, and bone marrow involvement as predictors of poorer OS, whereas a longer DTI was associated with improved PFS. However, multivariate analysis indicated that DTI was not independently predictive of either OS or PFS.

Conclusion: Treatment initiation delays extending beyond 40 days, do not significantly compromise clinical outcomes in patients with DLBCL. These findings provide reassurance that, although timely therapy remains a priority, moderate delays may not detrimentally affect prognosis. Further research involving a larger cohort is warranted to validate these findings and explore strategies to optimize treatment initiation timelines while maintaining favorable prognoses.

Keywords: non-Hodgkin lymphoma (NHL), Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Diagnosis-to-treatment interval (DTI), Overall survival (OS), Progression-free survival (PFS)

PP- 12

Incidence and risk factors of diabetes mellitus in patients with newly diagnosed Non-Hodgkin lymphoma (NHL) treated with CHOP based regimen

Preedee Patipanboonnum, Teeraya Puavilai, Hataikarn Nimitphong
Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University.

Background: Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the most common hematologic malignancy. The most commonly used chemotherapy regimen for treatment of NHL is CHOP-based regimen, which contains a high dose steroid. Patients treated with CHOP-based regimen are at high risk of developing steroid-induced diabetes mellitus (DM). This study aimed to estimate incidence and identify risk factors for steroid-induced DM in newly diagnosed NHL patients treated with a CHOP based regimen.

Methods: This prospective study was conducted in newly diagnosed NHL patients who were treated with CHOP-based regimen at Ramathibodi hospital between May 2023 and Aug 2024. Patients were followed up during each chemotherapy cycle and for six months after last cycle of chemotherapy. The primary outcome were the incidence and risk factors for the development of DM. The secondary outcome was the trend in fasting blood sugar (FBS) and HbA1C levels after receiving CHOP-based chemotherapy. Data analysis was performed using descriptive statistics included percentage, mean, and standard deviation. Binary logistic regression analysis was used to analyze factors associated with DM.

Results: A total of 58 NHL patients were included in this study. The mean age was 62 years, and 57% of the patients were female. The median number of chemotherapy cycles was 6 cycles. 68% of the patient were diagnosed with DLBCL. Other diagnoses included marginal zone lymphoma, follicular lymphoma, Burkitt lymphoma, mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. The incidence of diagnosed with DM was 8.62% (5 of 58 patients). A significant risk factor of developed DM was a history of prediabetes at baseline. Patients newly diagnosed with DM had a mean initial HbA1C levels of 6.13% (range: 5.70-6.46%) and were treated with anti-diabetes medications. Notably, 80% of patients who developed DM achieved normalization of FBS or HbA1c levels within 3 months after completing the last cycle of chemotherapy.

Conclusions: The risk of developing DM in NHL patients receiving CHOP-based regimen was only 8%. The significant risk factor for DM was prediabetes at baseline. Therefore, patients with prediabetes should be closely monitored with FBS and HbA1c levels during and after treatment with a CHOP based regimen.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma, CHOP-based regimen, Steroid-induced diabetes mellitus

PP- 13

Prevalence of iliac compression syndrome in patients with deep vein thrombosis of the legs in Thais

Hathamon Chonwarangkoon[1], Sasiprapa Rongthong[2], Chinnarat Bua-Ngam[2], Pantep Angchaisuksiri[1], Kochawan Boonyawat[1], Thanakrit Piyajaroenkij[1], Pichika Chantrathammachart[1], Teeraya Puavilai[1], Pimjai Niparuck[1]

[1]Department of Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University
[2]Department of Radiology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Background: Iliac compression syndrome (ICS), also known as May-Thurner syndrome (MTS), results from compression of the left common iliac vein (CIV) by the overlying right common iliac artery. The true prevalence of ICS remains unknown.

Aims: To study the prevalence of ICS in patients with deep vein thrombosis (DVT) of the legs and to evaluate the incidence of recurrent DVT and post-thrombotic syndrome (PTS) in ICS patients.

Methods: A retrospective study was conducted. From January 2015 to December 2024, patients diagnosed with DVT who underwent imaging either CT or MRI of the lower abdomen were included. The imaging studies were reviewed by radiologists. The widest and narrowest diameters of the left CIV were measured. ICS was diagnosed when stenosis of the left CIV exceeded 50% in lumen diameter.

Results: Among 180 patients included, the prevalence of ICS was 37.2% (67/180). In ICS patients, the median age was 58 years and 62% were female. Left leg DVT was more frequent in ICS patients compared to non-ICS patients (62.7% vs. 23.9%; P = 0.012). Most patients (74.6%) presented with leg swelling. Three most common DVT risk factors were immobilization, obesity, and active malignancy (31%, 25%, and 14%, respectively). There was no significant difference in iliac vein involvement (34.3% vs. 22.1%; P = 0.073) or extensive DVT (64.2% vs. 62.0%; P = 0.765). Hormonal use was significantly higher in ICS compared to non-ICS patients (4.5% vs. 0%; P = 0.023). Recurrent DVT was more frequent in ICS patients (17.9% vs. 4.4%; P = 0.003). There were no differences in pulmonary embolism (13.4% vs. 20.4%; P = 0.243) or PTS (4.5% vs. 1.8%; P = 0.302) between ICS and non-ICS patients.

Conclusions: The prevalence of ICS in DVT patients in our study was high. ICS was more commonin younger patients and was associated with an increased risk of recurrent DVT. ICS might be an under-investigated contributor to DVT and warrants further exploration.

Keywords: Iliac compression syndrome, May-Thurner syndrome, Recurrent deep vein thrombosis

PP- 14

Hemostatic changes and complications in patient undergoing extracorporeal mechanical membrane oxygenation: A prospective study in Thailand

Nutcha Pattaraarayakul. Pichika Chantrathammachart. Teerapat Yingchoncharoe.

Department of Medicine, Ramathibodi hospital, Mahidol University

Background: Acquired von Willebrand syndrome (AVWS) and FXIII deficiency are acquired bleeding disorders that are observed in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). However, monitoring of VWF and FXIII have not been routinely practiced. This study aims to evaluate the prevalence and progression of AVWS and FXIII deficiency in patients with ECMO support.

Methods: Prospective study was conducted at Ramathibodi hospital between November, 2023 and December, 2024. Patients undergo VA-ECMO and VV-ECMO support were included. Blood samples were collected at baseline, 24 hours after installation, 72 hours after installation, and 1 hour after decannulation of ECMO circuit, to obtain VWF parameters and FXIII level. The diagnosis of AVWS was made using both a ratio of collagen-binding capacity to VWF-antigen (VWF:CB/VWF:Ag) and a VWF multimeric analysis.

Results: Twelve patients were included in this study. Seven in twelve patients (64%) were diagnosed with AVWS. Within 24 hours after implantation, we detected a decline in VWF:CB/VWF:Ag and loss of high molecular weight (HMW) multimers. A Reduction in FXIII level was observed. Bleeding events occurred in 33% of patients; for instance, gastrointestinal bleeding and cannulation bleeding. 25% of patients developed thrombotic complications including deep venous thrombosis, pulmonary embolism, and catheter-related thrombosis.

Conclusions: AVWS and FXIII deficiency are observed in 64% and 33% in our study and occurs within 24 hours after initiate ECMO. Findings from this study highlight the need for monitoring of VWF and FXIII activity in patients with ECMO support, especially bleeding patients.

Keywords: Acquired von Willebrand syndrome, Extracorporeal membrane oxygenation, FXIII

PP- 15

Gene mutation associated with hemolytic anemia in myelodyplastic syndrome

Nasawan Ratinanthakul[1], Sirorat Kobbuaklee[1], Chantana Polprasert[1,2]

[1]Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

[2]Center of Excellence in Translational Hematology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

Introduction: Anemia is the most common clinical manifestation in myelodysplastic syndromes (MDS) and associated with increased cardiac morbidity and mortality. In addition to red blood cell underproduction, some MDS patients develop hemolytic anemia, which is linked to poorer clinical outcomes. The underlying pathophysiological mechanisms of hemolytic anemia in MDS, however, are not fully understood. Previous studies conducted in western populations showed that mutations in U2AF1 and EZH2 contribute to hemolysis. However, this has not been studied in Thai population.

Methods: This study employed both retrospective and prospective designs. Next-generation sequencing (NGS) of a 40-gene myeloid panel was performed on all MDS patients with hemoglobin (hb) less than 12 g/dL in female and 13 g/dL in male, comparing gene mutations between. Criteria for hemolysis were absolute reticulocyte count above 75,000 per microliter or 50,000-75,000 per microliter with other evidence of hemolysis (low serum haptoglobin and elevated serum LDH). The prevalence and types of hemolysis were assessed. Baseline characteristics, molecular data and clinical outcomes were compared between those with and without hemolytic anemia.

Results: A total of 93 MDS patients were recruited with a median age of 66 years old. The majority of MDS patients (60.4%) were low-risk according to R-IPSS. Nineteen cases (20%) were classified into hemolysis group (3 cases with immune-mediated and 16 cases with nonimmune-mediated hemolysis). By multivariate analysis, TP53 and IDH2 mutations showed a significant correlation with hemolysis (p=0.037 and p=0.045), Patients with hemolytic anemia exhibited a trend for poorer response to erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) compared to non-hemolysis group (37.5% vs 50%, p=0.258).

Conclusion: In Thai MDS patients, hemolysis was detected in 20%. TP53 and IDH2 mutations were associated with hemolysis. Further studies with larger cohorts are needed to better understand the underlying mechanisms and explore their therapeutic implications in MDS.

Keywords: Myelodysplastic syndrome (MDS), Hemolytic anemia

PP- 16

Clinical outcomes of venous thromboembolism in patients with hepatobiliary and pancreatic cancer in Thailand: A retrospective cohort study

Yanisa Boonyayoi[1], Nataya Teeyapun[2], Chantiya Chansawangphuwana[1], Ponlapat Rojnuckarin[1], Noppacharn Uaprasert[1], Thita Chiasakul[1]

[1]Center of Excellence in Translational Hematology, Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand
[2]Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand

Background: Venous thromboembolism (VTE) is an important complication in hepatobiliary and pancreatic (HBP) cancers. While current guidelines recommend low-molecular-weight heparin (LMWH) or direct oral anticoagulants (DOACs), these cancers were underrepresented in supporting trials, and data on their clinical outcomes remain limited.

Aims: To evaluate the clinical outcomes in HBP cancer-associated VTE.

Methods: This retrospective cohort study included adults diagnosed with VTE and active hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, or pancreatic cancers during 2013 - 2023. Patients were categorized into four treatment groups: (1) LMWH, (2) DOAC, (3) warfarin, and (4) no anticoagulation. The primary outcome was the first recurrent VTE. The secondary outcomes included major bleeding and all-cause mortality. The cumulative incidence of outcomes was calculated at 3, 6, and 12 months. Cox proportional-hazards models were used to estimate the hazard ratios with 95%CI.

Results: Of 748 patients screened, 422 were eligible (LMWH, N=220; DOACs, N=8; warfarin, n = 11; and no AC, N=183). Baseline characteristics and outcomes are shown in Table 1. The 6-month cumulative rates of outcomes were as follows: first VTE recurrence 7.3% (LMWH, 6.4%; DOACs, 12.5%; warfarin, 9.1%; no anticoagulation, 8.2%), major bleeding 11.1% (LMWH, 14.5%; DOACs, 12.5%; warfarin, 18.2%; no anticoagulation, 6.6%), and all-cause mortality 34.8% (LMWH, 40.5%; DOACs, 12.5%; warfarin, 18.2%; no anticoagulation, 30.1%). Compared to no anticoagulation, LMWH showed no statistically significant difference in VTE recurrence (HR 0.71, 95% CI 0.38-1.33) and major bleeding (HR 1.43, 95% CI 0.83-4.49). Subgroup analysis showed a significant difference in VTE recurrence only in patients diagnosed between 2019 and 2023 (Figure 1).

Conclusion: Patients with VTE associated with HBP cancers have a substantial risk of recurrence and major bleeding. While LMWH was the most common type of anticoagulant prescribed, its benefits over no anticoagulation remain uncertain, highlighting the need for further research in this group of cancers

Keywords: Cancer-associated VTE, anticoagulant, venous thrombosis

	Total, N = 422 (100%)	LMWH, N = 220 (52.1%)	Warfarin, 11 (2.6%)	DOACs, 8 (1.9%)	No AC 183 (43.4%)
Age at VTE diagnosis, years, mean (SD)	63 (11)	64 (11)	59 (14)	68 (14)	63 (12)
Female, N (%)	148 (35.1)	94 (42.7)	4 (36.4)	4 (50)	46 (25.1)
Cancer type, N (%)					
Hepatocellular carcinoma	193 (45.7)	53 (24)	7 (63.6)	2 (25)	131 (71.6)
Cholangiocarcinoma	133 (31.5)	100 (45.5)	4 (36.4)	2 (25)	27 (14.7)
Pancreatic cancer	96 (22.7)	67 (30.5)	0 (0)	4 (50)	25 (13.7)
Cancer stage, N (%)					
0	1 (0.2)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1	27 (6.4)	15 (6.8)	0 (0)	1 (12.5)	11 (6)
2	44 (10.4)	18 (8.2)	3 (27.3)	0 (0)	23 (12.6)
3	116 (27.5)	33 (15)	4 (36.4)	1 (12.5)	78 (42.6)
4	234 (55.5)	153 (69.5)	4 (36.4)	6 (75)	71 (38.8)
VTE type					
DVT	100 (23.7)	75 (34.1)	4 (36.4)	4 (50)	17 (9.3)
PE (with or without DVT)	142 (33.6)	115 (52.3)	3 (27.3)	4 (50)	20 (10.9)
Catheter-associated VTE	2 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
IVC thrombosis	47 (11.1)	18 (8.2)	1 (9.1)	0 (0)	28 (15.3)
Splanchnic vein thrombosis	192 (45.5)	46 (20.9)	4 (36.4)	0 (0)	142 (77.6)
Cerebral venous sinus	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Retinal vein	2 (0.5)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
Ovarian vein	1 (0.2)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Upper extremity	4 (0.9)	2 (0.9)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)
Year of VTE diagnosis, N (%)					
2013 – 2018	212 (50.8)	109 (50.2)	4 (36.4)	1 (12.5)	98 (54.1)
2019 – 2023	205 (49.2)	108 (49.8)	7 (63.6)	7 (87.5)	83 (45.9)
Duration of follow-up, days, Median (IQR)	85 (31, 286)	76 (32, 257)	170 (50, 834)	282 (73, 488)	89 (29, 309)
VTE recurrence, N (%)					
total	43 (10.2)	18 (8.2)	2 (18.2)	1 (12.5)	22 (12)
cumulative incidence at 3 months	21 (4.9)	10 (4.5)	0 (0)	0 (0)	11 (6)
cumulative incidence at 6 months	31 (7.3)	14 (6.4)	1 (9.1)	1 (12.5)	15 (8.2)
cumulative incidence at 12 months	35 (8.3)	14 (6.4)	1 (9.1)	1 (12.5)	19 (10.4)
Major bleeding, N (%)					
total	73 (17.3)	42 (19.1)	2 (18.2)	1 (12.5)	28 (15.3)
cumulative incidence at 3 months	38 (9)	28 (12.7)	1 (9.1)	0 (0)	9 (4.9)
cumulative incidence at 6 months	47 (11.1)	32 (14.5)	2 (18.2)	1 (12.5)	12 (6.6)
cumulative incidence at 12 months	53 (12.6)	37 (16.8)	2 (18.2)	1 (12.5)	13 (7.1)
All-cause Mortality, N (%)					
total	185 (43.8)	109 (49.5)	3 (27.3)	4 (50)	69 (37.7)
cumulative incidence at 3 months	126 (29.9)	75 (34.1)	1 (9.1)	1 (12.5)	50 (27.3)
cumulative incidence at 6 months	147 (34.8)	89 (40.5)	2 (18.2)	1 (12.5)	55 (30.1)
cumulative incidence at 12 months	163 (38.6)	98 (44.5)	2 (18.2)	3 (37.5)	61 (33.3)

Table 1. Clinical characteristics and outcomes of VTE associated with hepatobiliary and pancreatic cancers

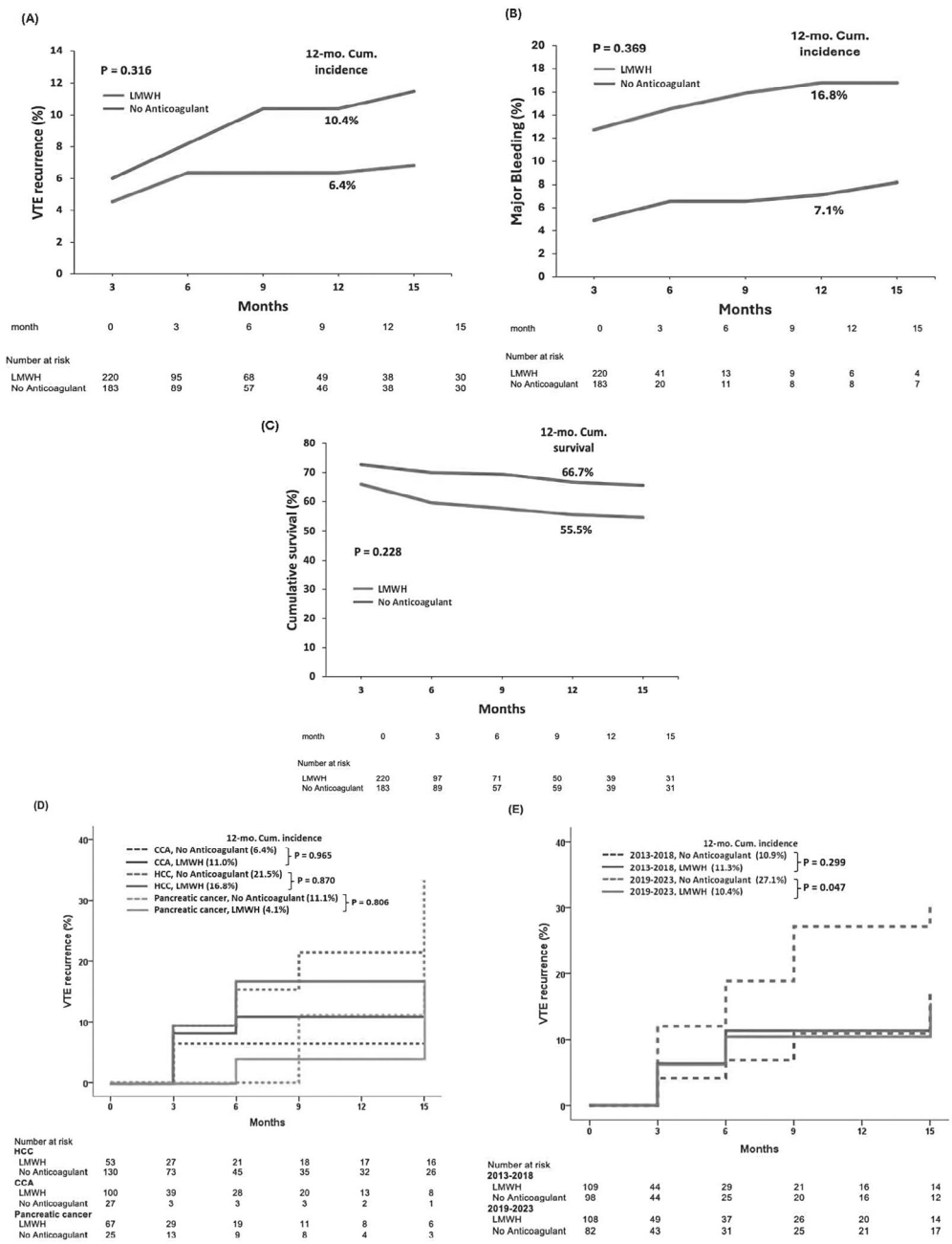


Figure 1. Kaplan-Meier cumulative event rate of (A) VTE recurrence in LMWH versus no anticoagulation (B) Major bleeding in LMWH versus no anticoagulation (C) Overall survival in LMWH versus no anticoagulation (D) VTE recurrence stratified by cancer type (E) VTE recurrence stratified by year of VTE diagnosis. Comparative effectiveness across different anticoagulants was not performed due to the small numbers of DOACs and warfarin groups. VTE, venous thromboembolism; LMWH, low-molecular-weight heparin; DOACs, direct oral anticoagulants.

PP- 17

Post-treatment cognitive function and quality of life assessment comparing between primary central nervous system lymphoma and non-CNS lymphoma patients in complete remission

Warayoot Luangmaneerote[1], Natrada Rattanapong[2],
Anthipa Chokesuwattanaskul[3], Chantiya Chanswangphuwana[1]

[1]Division of Hematology,
[2]Cognitive clinical and computational neuroscience center of excellence,
[3]Division of neurology, Department of Medicine , Faculty of Medicine, Chulalongkorn University,
King Chulalongkorn Memorial Hospital

Background: Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) survivors usually experience cognitive impairments, particularly in attention and executive function, caused by treatments and prior CNS lesions which affect their quality of life.

Objective: This study aims to compare the post-remission cognitive functions and health-related quality of life (HRQoL) between high-dose methotrexate treated PCNSL patients and other types of lymphoma without CNS disease patients.

Methods: Twenty patients with PCNSL in complete remission and twenty non-CNS lymphoma survivors were enrolled. Neurocognitive assessments include Montreal Cognitive Assessment (MOCA) test, digit span test, symbol search, and Wisconsin card sorting test-short form (WCST-64). The HRQoL was evaluated by using EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BN20 questionnaires.

Results: The median age of PCNSL and non-CNS lymphoma survivors were 60 (range 34-87) and 60 (range 42-78) years old, respectively. Education at a bachelor's degree and beyond was found in 55% of PCNSL patients and 45% of non-CNS lymphoma patients. The median duration between complete remission and cognitive/HRQoL assessment was 37 months in PCNSL group and 14 months in control group. Eighty percent of PCNSL patients received whole brain radiotherapy. No difference in the mean MOCA score between PCNSL and non-CNS lymphoma patients was detected (21.6 vs. 23.7, respectively). Using MOCA test, 63% of PCNSL patients and 60% of non-CNS lymphoma patients were identified as mild cognitive impairment. Comparing PCNSL and non-CNS lymphoma groups, there was no statistically significant difference in the mean score of attention, visuospatial attention and executive function. However, 68% of PCNSL patients and 45% of non-CNS lymphoma patients scored the symbol search (visuospatial attention) below the average. The standard score of perseverative response and error (executive function) was lower than average in 78% of PCNSL patients and 45% of non-CNS lymphoma patients. The HRQoL showed no difference in functional scale, symptom scale and brain tumor specific QoL between both groups.

Conclusion: PCNSL survivors may increase the rate of cognitive impairment specifically in visuospatial attention or executive function, without affecting HRQoL compared to non-CNS lymphoma survivors. A larger study is needed.

Keywords: PCNSL, Cognitive impairment, Quality of Life

PP- 18

Optimizing markers for chronic lymphocytic leukemia diagnosis by ow cytometry: Results from the nationwide Thai Lymphoma Study Group

Ornnicha Sathitakorn[1], Sirorat Kobbuaklee[1], Thanawat Rattanathammethee[2], Nisa Makruasi[3], Anothai Chintabanyat[4], Suporn Chuncharunee[5], Pisa Phiphitaporn[6], Archrob Khuhapinant[7], Peerapon Wong[8], Jakrawadee Julamanee[9], Chayapa Thookhamme[10], Lalita Norasetthada[2], Udomsak Bunworasate[1], Kitsada Wudhikarn[1,11,*], Tanin Intragumtornchai[1], Chantana Polprasert[1,11,*]

[1]Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand.

[2]Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand.

[3]Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Nakhon Nayok,Thailand.

[4]Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

[5]Division of Hematology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

[6]Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

[7]Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

[8]Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand.

[9]Hematology Unit, Division of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Songkhla, Thailand.

[10]Department of Internal Medicine, Chulabhorn Hospital, Chulabhorn Royal Academy, Bangkok,Thailand

[11]Center of Excellence in Translational Hematology, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

*Co-corresponding authors

Introduction: Accurate diagnosis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) is essential in order to deliver proper management. While recent advancements in flow cytometry have improved diagnostic precision, challenges persist in distinguishing atypical CLL cases. This study aimed to identify appropriate markers that can enhance diagnostic accuracy and prognostic evaluation in CLL.

Methods: Blood or bone marrow from patients presenting with persistent lymphocytosis (>5 x10^3/μL) was collected. Flow cytometric analysis was performed using a customized CLL panel to assess the performance of CD markers expression for CLL diagnosis. Clinical and laboratory data were also evaluated.

Results: A total of 228 patients were included in the study, with 206 patients in the CLL group and 22 patients in the non-CLL lymphoproliferative disorders (LPD). Non-CLL LPD group was comprised of follicular lymphoma (FL) (36.4%), marginal zone lymphoma (MZL) (27.3%), mantle cell lymphoma (MCL) (27.3%), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) (4.5%), and lymphoplasmacytic lymphoma (LPL) (4.5%). The combination of CD5, CD19, and CD200 for diagnosing CLL in the exploratory cohort demonstrated a sensitivity of 82.5% (95% CI, 76.6-87.4) and a specificity of 90.9% (95% CI, 70.8-98.9). In addition, weak positivity of surface immunoglobulin was documented in 90.3% of all cases. In the final predictive model, which incorporated five markers

(CD5, CD19, CD200, CD31, and CD11c), both specificity and positive predictive value (PPV) for CLL diagnosis approached 100% (95% CI, 84.6-100 and 95.5-100, respectively). CD38 was identified as an independent predictor of increased relapse risk, while leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor (LAIR) expression was associated with a decreased relapse rate. Conclusion: Expression of CD5, CD19, and CD200 by flow cytometry demonstrated a highly sensitive and accurate diagnostic utility for CLL. Adding both CD31 and CD11c to the predictive model further improved diagnostic specificity, reaching as high as 100%. The identification of relapse-associated markers provides valuable insights for personalized treatment strategies.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, Flow cytometry, CD markers

PP- 19

Genetic signatures and treatment outcomes in acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis: A comprehensive analysis of 444 patients

Nattanon Namjuntra, Weerapat Owattanapanich

Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Background: Acute myeloid leukemia (AML) with hyperleukocytosis presents a significant clinical challenge, yet the relationship between genetic alterations and treatment outcomes remains poorly understood. Comprehensive studies examining the impact of hyperleukocytosis on survival and its genetic associations are limited.

Objectives: To evaluate clinical outcomes in AML patients with hyperleukocytosis versus non-hyperleu kocytosis under different treatment intensities and to investigate associated genetic alterations.

Methods: We analyzed 444 newly diagnosed AML patients, excluding acute promyelocytic leukemia, biphenotypic leukemia, and blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Patients received intensive chemotherapy (n=207) or non-intensive treatment (n=237). Hyperleukocytosis was defined as initial white blood cell count >50,000 cells/μL. Clinical outcomes and genetic mutations were compared between groups.

Results: In the intensive chemotherapy group, hyperleukocytosis patients showed similar complete remission rates (69.6% vs. 77.5%, p=0.458) and survival outcomes (median overall survival (OS): 10 vs. 12.5 months, p=0.326; median disease-free survival (DFS): 8 vs. 10 months, p=0.134). However, in the non-intensive treatment group, hyperleukocytosis patients had significantly higher mortality (69.6% vs. 54.4%, p=0.025) and worse survival (median OS: 0 vs. 2.5 months, p<0.001; median DFS: 0 vs. 3 months, p<0.001). Hyperleukocytosis was strongly associated with specific mutations, including *NPM1* (31.8% vs. 7.8%, p<0.001), *FLT3*-ITD (30.6% vs. 9.3%, p<0.001), and *TET2* (28.2% vs. 12.4%, p=0.001) while showing lower frequencies of *TP53* (2.3% vs. 16.3%, p=0.001) mutations. Functionally, hyperleukocytosis patients exhibited higher rates of mutations in signaling genes (66.3% vs. 40.2%, p<0.001) and DNA methylation-related genes (54.1% vs. 35.1%, p=0.003).

Conclusion: Our findings demonstrate that hyperleukocytosis impacts survival differently based on treatment intensity and is associated with distinct genetic profiles. While not a poor prognostic factor in intensive chemotherapy patients, it significantly worsens outcomes in those receiving non-intensive treatment. These results provide important evidence for risk stratification and treatment selection in AML patients with hyperleukocytosis.

Keywords: Acute myeloid leukemia, Genetic alterations, Hyperleukocytosis

PP- 20

Bleeding and thrombosis in patients with suspected or conrmed heparin-induced thrombocytopenia: A 20-year experience at Siriraj Hospital

Yotsathon Chantarawichian, Bundarika Suwanawiboon, Yingyong Chinthammitr,
Theera Ruchutrakool, Tarinee Rungjirajittranon

Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Introduction: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a hypercoagulable condition associated with a high risk of thrombotic events. However, patients may still face bleeding complications, despite the thrombotic risk. While most studies concentrate on thrombosis, bleeding is often underreported, especially within the Asian population.

Aim: To assess the incidence of bleeding and thrombotic complications and identify factors associated with the outcomes

Methods: We conducted retrospective and prospective cohort studies on patients with suspected or confirmed HIT at Siriraj Hospital from January 2004 to December 2024.

Results: A total of 41 patients were enrolled, with a mean age of 66.8 years and a comparable male-to-female ratio. Sixteen (39%) were admitted to the ICU, including 33 patients with confirmed HIT and 8 with suspected HIT (positive for either an immunoassay or the heparin-induced platelet aggregation test). Five patients had HIT with thrombosis. Among the 29 patients (70.7%) with renal impairment, 13 had newly diagnosed acute kidney injury (AKI), and 16 had pre-existing chronic kidney disease (CKD), 14 of whom developed AKI during admission. Treatments included 25 patients receiving fondaparinux (62.1% in the renal group and 58.3% in the non-renal group), 5 receiving regional citrate (all in the renal group), 1 receiving warfarin, and 10 who did not receive anticoagulation. The mortality rate was 29.3%, with one patient without anticoagulation developing a pulmonary embolism. Overall, the bleeding incidence was 1.22% per day, with 26.8% of patients (11/41) experiencing bleeding. Focusing on bleeding patients, 10 out of 11 had renal impairment. The incidence was comparable between patients with confirmed and suspected HIT, with rates of 24.2% and 37.5%, respectively (P = 0.658). Seven of the 11 patients had major bleeding according to ISTH criteria. Among fondaparinux-treated patients, 28% (7/25) experienced bleeding events, nearly all of whom had renal impairment. Factors associated with bleeding included pre-existing CKD (HR 2.78, P = 0.095) and SLED treatment (HR 4.60, P = 0.008).

Conclusions: Our study highlighted a high bleeding risk in HIT patients, especially those with renal complications. Tailored management strategies are essential, particularly in regions with limited access to renal-safe non-heparin anticoagulants.

Keywords: Heparin-induced thrombocytopenia, Bleeding, Thrombosis

Thai Clinical Trials Registry identifier: TCTR20241227001

PP- 21

Rate of advance care planning in refractory or early relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at Siriraj Hospital

Jirapa Puriwekin[1], Bundarika Suwanawiboon[1], Sitanun Prechataveekid[1],
Pinyo Sriveerachai[2], Chattree Hantaweepant[1]

[1]Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

[2]Department of Palliative care, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Background: The prognosis for patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma (BNHL) or classical Hodgkin lymphoma (cHL) is favorable. However, patients with refractory or early relapsed (RR) BNHL or cHL have poor outcomes if they do not undergo autologous stem cell transplantation (ASCT). Advance care planning (ACP) enables these patients to express their care preferences at the end of life. Studies have shown that integrating early palliative care into standard treatment improves quality of life and overall survival in patients with solid malignancies. However, research on palliative care in hematologic malignancies remains limited. This study aimed to examine the rate of ACP among patients with RR BNHL and cHL.

Methods: A retrospective analysis of patients aged 15 years or older diagnosed with RR BNHL or cHL was conducted at Siriraj Hospital from January 2008 to December 2022.

Results: Among the 383 patients, including 79.4% with BNHL and 20.6% with cHL, the median age was 54 years with 47% males. Patients were divided into three groups: Group A, receiving intensive treatment without ASCT (66.1%), Group B, receiving less-intensive therapy (17.2%) and Group C, receiving intensive treatment with ASCT(16.7%). ACP completion rates were 47.8% in Group A, 62.5% in Group B and 9.1% in Group C (P=0.001). The median time from the diagnosis of RR lymphoma to ACP was 212 days in Group A and 70 days in Group B (P=<0.001), The median time from ACP to death was 15 days in Group A and 17 days in Group B (P=0.899). Comparing ACP completers with non-completers, 25.7% versus 13.6% received chemotherapy within 30 days of death (P=0.225), and 3% versus 9.1% died in the ICU (p=0.156). Among ACP completers, 78.9% expressed a preference for palliative treatment, and 97.7% successfully received palliative care at the end of life.

Conclusions: Patients with RR BNHL and cHL often undergo intensive chemotherapy for the expectation to be cured. Therefore, these patients had a low rate of ACP and significant delays in its implementation. Among patients who completed ACP, the majority expressed a preference for palliative treatment and received it as desired at the end of life.

Keywords: Lymphoma, Advance care planning

PP- 22

Thrombin generation assay changes after prothrombin complex concentrates reversal in patient receiving direct oral anticoagulants

Decharawee Nuntadee, Yupa Nakkinkun, Tussnem Binhama, Theera Ruchutakool

Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Background: According to the efficacy, safety and convenience of administration, direct FXa inhibitors are increasingly used nowadays. However, problems with using of direct FXa inhibitors, especially major bleeding or pre-operative preparation are serious. Management of these complications remains challenge. Andexanet alfa, an antidote of direct FXa inhibitors, is a specific and effective reversal agent but is not universally available. Most of the clinical practice guidelines recommend the use of 4-factor prothrombin complex concentrates (4PCCs) as an alternative management strategy. Although 4PCCs have been confirmed to be effective hemostatic agents in these situations, the changes of thrombin generation after 4PCCs administration have not been extensively studied.

Method: Patients currently taking direct FXa inhibitors and having major bleeding or being prepared for an emergency surgery were enrolled. After informed consent, patients were given 50 units/kg of 4PCC and had blood tests for drug level and thrombin generation assays (TGAs) at 15-30 minutes immediately before and after 4PCC administration. Demographic information, clinical responses, volume of blood loss and mortality rate at 30 days were analyzed. Drug level and the changes of TGAs before and after 4PCCs administration were compared.

Results: Fifteen patients with the median age of 77.87±12.48 years were enrolled. Male was slightly predominant. Eighty percent of patients were non-valvular atrial fibrillation. Ten patients presented with major bleeding, and 5 patients required emergency operation. All patients achieved hemostatic control with 4PCC. However, 6 patients (40%) received additional hemostatic supports as determined by their physicians. Plasma drug level at pre and post 4PCC infusion were not different. Significant shortening of lag time by 1.15 minutes (95% CI -2.22 to -0.08; p value 0.036) and significant increase of endogenous thrombin potential (ETP) by 463.90 nM•minute (95% CI 204.95-722.84; p value 0.002) were detected. Three patients died from complications unrelated to 4PCCs. No thrombotic complication was reported during hospitalization.

Conclusion: 4PCCs can shorten lag time and increase ETP, which well correlated with hemostatic control in patients receiving direct FXa inhibitors. Additional studies specifically targeting in an assessment of clinical endpoints and TGAs should be performed to further confirm these findings.

Keywords: Thrombin generation assay, Prothrombin complex concentrates, Direct oral anticoagulants

PP- 23

Comparison of genetic proling between myelodysplastic syndrome (MDS) and pre-MDS patients and the study of genetic mutation predicting response to low-dose erythropoietin therapy

Wichittraphon Sukcharoen, Weerapat Owattanapanich

Division of Hematology, Department of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Background: Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal hematopoietic disorders characterized by ineffective hematopoiesis and risk of progression to acute myeloid leukemia. Pre-MDS conditions show dysplastic features in >10% of blood cells, but the genetic relationship between pre-MDS and MDS remains unclear.

Method: In this retro-prospective cohort study, patients diagnosed with MDS and pre-MDS underwent bone marrow studies, cytogenetics, and Next Generation Sequencing (NGS). Data on hemoglobin levels and ESA response were collected to evaluate relationships between genetic profiles and clinical outcomes.

Result: Among 350 patients (178 females, 172 males), 171 had MDS and 179 had pre-MDS. The mean age was comparable between groups (MDS: 69.87 ± 14.55 years; pre-MDS: 70.47 ± 12.28 years, p=0.672). Laboratory findings showed significant differences between MDS and pre-MDS groups in WBC (3700 vs. 4600 cells/mm^3, p=0.003), ANC (1965 vs. 2490 cells/mm^3, p=0.005), and platelet counts (103 vs. 160 x10^3/mm^3, p<0.001). EPO treatment patterns differed significantly (50.9% in MDS vs 35.2% in pre-MDS, p=0.003), with higher initial doses in the MDS group (10000 vs. 5000 units/week, p=0.004). Hemoglobin levels were consistently lower in MDS patients at baseline (9.00 vs. 9.90 g/dL), 3 months (9.11 vs. 10.42 g/dL), and 6 months (9.69 vs. 10.88 g/dL), all p<0.001. Nine genes were identified as more likely presence in MDS compared to pre-MDS: *ASXL1* (p=0.01), *DDX41* (p=0.039), *IDH2* (p=0.033), *RUNX1* (p<0.001), *SF3B1* (p<0.01), *SRSF2* (p=0.005), **TET2** (p=0.008), TP53 (p=0.003), and U2AF1 (p=0.001). ESA response patterns revealed *RUNX1* (p=0.012), *SF3B1* (p=0.006), and *SRSF2* (p=0.031) showed significantly associated with poor response to low-dose ESA (≤10,000 units/week) of the entire cohort.

Conclusion: This comprehensive analysis identifies several mutations more commonly found in MDS than pre-MDS. Additionally, mutations in splicing factor genes (*SF3B1*, *SRSF2*) and *RUNX1* are associated with poor response to low-dose ESA therapy,

Keywords: MDS, Erythropoietin, Genetic mutation

PP- 24

Disease characteristics and treatment response in plasmacell disorders patients based on genetic abnormalities from uorescense in situ hybridizationrigin

Watcharamon Theerabunyakul, Chutima Kunacheewa

Division of Hematology, Department of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok

Background: Multiple myeloma (MM) represents the third most common hematologic malignancy in Thailand. Patient prognosis is strongly associated with cytogenetic abnormalities detected through fluorescence in situ hybridization (FISH). This study aimed to evaluate the proportion of genetic abnormalities, clinical characteristics of high-risk FISH findings, and treatment responses in MM patients at Siriraj Hospital.

Methods: This retrospective and prospective study included 113 patients diagnosed with MM or plasma cell leukemia between January 2020 and December 2023 who underwent cytogenetic testing by FISH. The study analyzed their clinical characteristics, treatment regimens, and survival rates.

Results: High-risk cytogenetics, as defined in R-ISS, were detected in 20/113 patients (18%), comprising t(4;14) in 12%, t(14;16) in 1%, and del(17p) in 7% of cases. Chromosome 1 abnormalities have recently been recognized as high-risk genetic markers, with gain1q21 and amp1q21 detected in 34% and 20% of patients, respectively. Patients with high-risk cytogenetics showed distinct clinical characteristics compared to their non-high-risk counterparts. They demonstrated significantly elevated globulin levels (7.2 vs 5.0 g/dL, $P = 0.005$) and M-protein levels (5.0 vs 2.4 g/dL, $P = 0.001$), while had lower platelet counts (171.9 vs 222.6 $x10^3/\mu L$, P = 0.028). Eighty-one percent of patients received bortezomib-based regimens as the first-line therapy. Over a median follow-up period of 25 months, the overall cohort achieved a median PFS of 24 months and median OS of 91 months. Patients with high-risk FISH abnormalities demonstrated a median PFS of 30 months and median OS of 87 months. While individual genetic abnormalities generally showed no significant impact on survival outcomes compared to FISH-negative cases, amp1q21 was significantly associated with poor prognosis, resulting in shorter PFS (11 vs 26 months, $P = 0.026$) and reduced OS (44 months vs NR, $P = 0.042$).

Conclusion: This study reveals the prevalence of cytogenetic abnormalities detected by the FISH panel at Siriraj Hospital. Patients with amp1q21 demonstrated inferior survival outcomes compared to FISH-negative patients, highlighting the importance of FISH testing in identifying high-risk genetic factors that influence MM patient survival and guide treatment decisions.

Keywords: Fluorescence in situ hybridization, Multiple myeloma, Cytogenetic abnormalities

PP- 25

Is bone marrow biopsy needed for diagnosis of acute leukemia?

Supakarn Boonnumma and Yingyong Chinthammitr

Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok

Background: Bone marrow examination is an important procedure for diagnosing acute leukemia (AL). At Siriraj hospital, both bone marrow aspiration (for smear interpretation and flow cytometry) and biopsy remain routine diagnostic procedures. The benefit of bone marrow biopsy (BMBx) in addition to bone marrow aspiration (BMA) for diagnosis of AL is unclear. This study aimed to determine the diagnostic concordance between bone marrow aspiration and bone marrow biopsy and the added diagnostic benefit from bone marrow biopsy in cases of AL.

Methods: This retrospective study included patients diagnosed with AL who underwent both BMA and BMBx. Data were collected from electronic medical records between 2013 and 2023. The type of AL was classified as acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL).

Results: The study included 281 cases of AL (148 cases of AML and 133 cases of ALL). Diagnostic concordance between BMA and BMBx was observed in 82.2% of cases (88.5% in AML, 75.2% in ALL). Diagnosis of AL could be established based solely on BMA in 84.3% of cases (92.6% in AML, 75.2% in ALL). BMBx added more data (including the definite diagnosis, presence of myelofibrosis, and dysplastic feature) in 19.2% of cases, especially in cases with dry tap from BMA (81.4%) or fluid/clotted marrow (33.3%).

Conclusion: Bone marrow aspiration plays a highly sensitive role in the diagnosis of acute leukemia especially in AML. In this study, it showed 82.2% diagnostic concordance with bone marrow biopsy. Bone marrow biopsy is obviously beneficial in cases with dry tap from bone marrow aspiration.

Keywords: Acute leukemia, Bone marrow biopsy, Evaluation

PP- 26

Prevalence and clinicopathologic characteristics according to cell of origin subtypes among patients with peripheral T cell lymphoma

Phartsakorn Charoensaksawan[1]*, Narittee Sukswai[2]*, Kitsada Wudhikarn[1]

* Contributed equally as co-first authors

[1]Division of Hematology and Center of Excellence in Translational Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

[2]Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Introduction: Peripheral T-cell lymphoma (PTCL) encompasses diverse histological subtypes with varying prognoses. Cellular origin classification, including PTCL-GATA3, PTCL-TBX21, and PTCL-unclassifiable, using an immunohistochemistry (IHC) algorithm, has been associated with outcomes following CHOP-like chemotherapy. However, data on cellular origins in Thai PTCL patients remain limited. This study evaluates the prevalence of these subtypes and their relationship with clinico-pathological features and outcomes.

Methods: This bidirectional cohort study included PTCL patients diagnosed at King Chulalongkorn Memorial Hospital from 2557 to 2567. Baseline characteristics, details of chemotherapy, and outcomes were collected. Tissue samples underwent IHC staining with GATA3, CCR4, TBX21, and CXCR3 antibodies and were classified into PTCL-GATA3, PTCL-TBX21, or PTCL-unclassifiable cellular origin subtypes using a previously published algorithm (Amadore C, et al. Blood, 2019). Correlations between cellular origin and outcomes were analyzed.

Results: Fifty-one PTCL patients (12 PTCL-NOS, 15 AITL, 22 ALCL and 2 MEITL) were included, with a median age of 58.3 years. Advanced-stage disease was noted in 56.9% of cases, and 37.2% presented with high-intermediate to high-risk disease according to the Prognostic Index for T cell lymphoma. IHC positivity was observed for GATA3 (17.6%), CCR4 (27.4%), TBX21 (19.6%), and CXCR3 (41.2%), with 31.4% negative for all markers. Based on the algorithm, 13.7%, 54.9% and 34.3% were classified as PTCL-GATA3, PTCL-TBX21, and PTCL-unclassifiable, respectively. Of 51 patients, 34 (66.7%) received anthracycline-based regimens, most commonly CHOP (18/34, 52.9%) and CHOEP/E-POCH (7/34, 20.6%). At a median follow-up of 13.6 months, 26 patients (51%) had died. The median overall survival (OS) was 37.4 months, with a 1-year OS of 67.5%. By cellular origin, median OS was 14 months for PTCL-GATA3, 46.2 months for PTCL-TBX21, and not reached for PTCL-unclassifiable with corresponding 1-year OS of 51.4%, 76.5%, 57.8%, respectively. PTCL-GATA3 was associated with significantly worse OS (HR 3.54, 95% CI 1.35- 9.28, P=0.01).

Conclusion: This study highlights the distribution of PTCL subtypes based on cellular origin in Thai patients, with a predominance of the PTCL-TBX21 subtype. PTCL-GATA3 was associated with poor outcomes. IHC-based classification of cellular origin may aid in risk stratification. Validation in larger cohorts is needed to refine its role in risk assessment and management.

Keywords: Peripheral T cell lymphoma, Cell of origin, Outcome

PP- 27

Associations of markers of coagulation, brinolysis and inammation with post thrombotic syndrome

Worapapas Chalermsuwiwattanakan and Ponlapat Rojnuckarin

Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

Background: Post-thrombotic syndrome (PTS) is a common (20-50%) chronic debilitating complication of deep vein thrombosis (DVT). Previous studies suggested that hypercoagulation and inflammation played important roles. However, the effects of impaired fibrinolysis, which may cause prolonged persistence of thrombus, has not been investigated.

Objectives: To study the associations of fibrinolysis by euglobulin lysis time (ELT), coagulation by D- dimer and inflammation by high sensitivity - CRP (hs-CRP) with moderate-to-severe PTS in DVT patients

Methods: We enrolled DVT patients taking anticoagulants at the hematology outpatient unit between 1, January and 31, December 2024. The clinical characteristics, laboratory tests and PTS status by Villalta scale were assessed.

Results: The cross-sectional study included 104 patients with the median (IQR) of 41.5(8.5-84) months after acute DVT. The mean age was 56±15.3 years and 52% were female. Warfarin, DOACs and LMWH were taken in 56.7%, 36.5% and 6.7%, respectively. PTS developed in 88 patients (84.6%) comprisingmild (21.1%), moderate (49.0) and severe PTS (14.4%). Comparing cases with Moderate-to-severe PTS versus No-mild PTS, the ELT was significantly longer (273 vs. 237 minutes, respectively; $P < 0.01$). The D-dimer and hs-CRP levels showed higher levels without significant difference between these two groups (440 vs. 396 ng/L; P= 0.703 and 1.80 vs. 1.65 mg/dL; P=0.233, respectively)

Conclusion: Hypofibrinolysis was associated with PTS in DVT patients who were taking anticoagulants. Future prospective cohort studies are warranted to confirm this result.

Keywords: Post thrombotic syndrome, Euglobulin lysis time, High sensitivity CRP, D- dimer, Villalta scale

PP- 28

Generation of immortalized erythroid progenitor cell line from hematopoietic stem cells derived from β^0-thalassemia (CODONS 41/42) with hemoglobin E disease

Thaw Naing Zin[1,2], Pinyaphat Khamphikham[2,3]

[1]Master of Science Program in Medical Technology, Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

[2]Division of Clinical Microscopy, Department of Medical Technology, Faculty of Associated Medical Sciences, Chiangmai University, Chiang Mai, Thailand

[3]Hematology and Health Technology Research Center, Department of Medical Technology, Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

β-thalassemia is caused by a mutation in the β-globin gene (HBB) on chromosome 11. Codons 41/42 (-TTCT) is one of the most common β-thalassemia mutations in Thailand, causing the absence of β-globin production, also known as β0-thalassemia. Coinheritance of β0-thalassemia and hemoglobin E (β0-thalassemia/HbE) accounts for 50% of severe β-thalassemia cases globally, with high prevalence in Southeast Asia, especially Thailand, where 3,000 children born annually and living 100,000 patients are estimated. The study of deep molecular pathology and drug discovery in this common β0-thalassemia/HbE disease is notably restricted by the shortage of patient-derived materials and the unavailability of appropriate cell line models. In this study, we generated an immortalized erythroid cell line from peripheral blood CD34+ hematopoietic stem cells of a Thai woman affected by β0-thalassemia [codons 41/42 (-TTCT)] and HbE [codon 26 (G>A)]. To immortalize the cells, we produced lentivirus carrying Tet-inducible construct to express HPV16 E6/E7 genes, which extended proliferation and self-renewal in a serum-free medium supplemented with doxycycline. We then examined the specific biological properties and characteristics of the produced immortalized erythroid cell line by identifying the immortalization of erythroid progenitor cells through subculturing for more than 60 days. Flow cytometry analysis demonstrated that the cells highly expressed CD71 and CD235a, corresponding to basophilic erythroblasts in Wright-Giemsa staining. This cell line was also capable of differentiating into enucleated red blood cells in a specific medium. Together, this study produced the first human cellular model for common β0-thalassemia/HbE, providing a sustainable platform for studying disease mechanisms and therapeutic strategies.

Keywords: β0-Thalassemia/HbE, HPV E6/E7, Erythroid progenitor cells

รางวัลโลหิตแพทย์ดีเด่น ประจำปี 2567

รางวัลโลหิตแพทย์ดีเด่น เป็นรางวัลที่มีคุณค่าในการยกย่องและเชิดชูเกียรติแก่โลหิตแพทย์ผู้ประกอบวิชาชีพด้านโลหิตวิทยาอย่างต่อเนื่อง ด้วยความมุ่งมั่น เสียสละ มีความดีเด่นด้านจริยธรรม และประกอบคุณงามความดีจนเป็นที่ประจักษ์เป็นระยะเวลาพอสมควร เป็นรางวัลที่ตั้งขึ้นสำหรับโลหิตแพทย์ในโรงพยาบาลที่อยู่นอกสังกัดคณะแพทยศาสตร์ของสถาบันต่าง ๆ เป็นการเฉพาะเพื่อเป็นขวัญกำลังใจ สนับสนุนให้พัฒนางานให้มีความก้าวหน้าขึ้นไปในอนาคต และเป็นแบบอย่างที่ดีสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพด้านนี้

ผู้ที่ได้รับเลือกให้เป็นโลหิตแพทย์ดีเด่น จะมีคุณสมบัติเบื้องต้น อันได้แก่ เป็นสมาชิกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย มาไม่น้อยกว่า 8 ปี มีอายุ 40 ปีขึ้นไป เป็นผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมด้านโลหิตวิทยา โดยมิได้สังกัดคณะแพทยศาสตร์ของมหาวิทยาลัยใด ๆ มิได้เป็นกรรมการบริหารสมาคม หรือคณะอนุกรรมการรางวัลโลหิตแพทย์ดีเด่น ในวาระปัจจุบัน นอกจากนี้ยังเป็นผู้ที่ได้รับการเสนอชื่อจากสมาชิกสมาคม หรือ สถาบันทางการแพทย์ ผ่านการสัมภาษณ์ และลงความเห็นจากคณะอนุกรรมการ **“รางวัลโลหิตแพทย์ดีเด่น”** ของสมาคมฯ

สำหรับผู้ที่ได้รับการตัดสินให้ได้รับ **“รางวัลโลหิตแพทย์ดีเด่น ประจำปี 2567”** มี 2 ท่าน คือ

- **แพทย์หญิงมนธนา จันทรนิยม**
  โลหิตแพทย์จากกลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น
- **แพทย์หญิงอโนรี สุระวงศ์**
  โลหิตแพทย์จากกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี



แพทย์หจญิงมนธนา จันทรนิยม

โลหิตแพทย์ กลุ่มงานกุมารเวชกรรม
โรงพยาบาลขอนแก่น
จังหวัดขอนแก่น
โลหิตแพทย์ดีเด่น ประจำปี พ.ศ. 2567

แพทย์หญิงมนธนา จันทรนิยม หรือ **"หมอเจน"** ปัจจุบันดำรงตำแหน่งนายแพทย์เชี่ยวชาญ สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก โรงพยาบาลขอนแก่น เกิดในปี พ.ศ. 2519 ปัจจุบันอายุ 48 ปี สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตร์บัณฑิตจากมหาวิทยาลัยขอนแก่นในปี พ.ศ. 2543 และได้เข้าฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านที่หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จนสำเร็จวุฒิบัตรสาขากุมารเวชศาสตร์โรคเลือดในปี พ.ศ. 2549 และได้รับอนุมัติบัตรสาขากุมารเวชศาสตร์จากโรงพยาบาลขอนแก่นในปี พ.ศ. 2551

เริ่มต้นเส้นทางการรับราชการตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 จนถึงปัจจุบัน **“หมอเจน”** ได้ทุ่มเททำงานในกลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น โดยมีความมุ่งมั่นในการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กเป็นหลัก นอกจากนี้ยังมีบทบาทสำคัญในการริเริ่มและนำโครงการต่าง ๆ ไปสู่ความสำเร็จ เช่น การจัดตั้งศูนย์ตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2553 ที่โรงพยาบาลขอนแก่น ซึ่งศูนย์นี้ได้กลายเป็นศูนย์ธาลัสซีเมียแห่งแรกของกระทรวงสาธารณสุขที่ได้รับการรับรองมาตรฐาน ISO 15189:2022 และ ISO 15190:2020 จาก สำนักมาตรฐานห้องปฏิบัติการ นอกจากนี้ยังพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแบบครบวงจร โดยการประสานงานกับห้องปฏิบัติการและธนาคารเลือด เพื่อลดระยะเวลาการรอคอยสำหรับผู้ป่วยที่เข้ารับการรับเลือดที่โรงพยาบาลขอนแก่น

“หมอเจน” ได้ขยายการดูแลให้ครอบคลุมไปยังโรงพยาบาลในจังหวัดต่าง ๆ ในเขตสุขภาพที่ 7 รวมถึงการพัฒนาเครือข่ายการรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในโรงพยาบาลระดับจังหวัดและอำเภอ โดยมีโรงพยาบาลขอนแก่นเป็นโรงพยาบาลแม่ข่าย

นอกจากการดูแลรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียแล้ว **"หมอเจน"** ยังให้ความสำคัญกับการพัฒนาเครือข่ายการดูแลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย โดยร่วมกับสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ เป็นวิทยากรในการฝึกอบรมบุคลากรทางการแพทย์ และช่วยจัดตั้งศูนย์ดูแลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียในโรงพยาบาลต่าง ๆ เช่น โรงพยาบาลสกลนคร (พ.ศ. 2553) โรงพยาบาลชัยภูมิ (พ.ศ. 2556) โรงพยาบาลกาฬสินธุ์ (พ.ศ. 2558) และโรงพยาบาลร้อยเอ็ด (พ.ศ. 2562)

การริเริ่มก่อตั้งชมรมผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (พ.ศ. 2551) และชมรมผู้ป่วยเด็กโรคฮีโมฟีเลีย (พ.ศ. 2553) ที่โรงพยาบาลขอนแก่น เป็นอีกหนึ่งความสำเร็จของ **"หมอเจน"** ที่ช่วยสนับสนุนให้ผู้ป่วยสามารถดูแลกันเองและได้รับการสนับสนุนจากทั้งภาครัฐและเอกชนในการทำโครงการต่าง ๆ เพื่อพัฒนาระบบการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

หนึ่งในโครงการที่ได้รับความนิยมและสำเร็จอย่างมากคือ โครงการ **"พาน้องท่องฝัน สานสัมพันธ์ผู้ดูแล"** ซึ่งเป็นโครงการที่ช่วยให้เด็ก ๆ ที่อยู่ในสภาวะยากลำบากหรือเป็นเด็กด้อยโอกาสจำนวนมาก เช่นเด็กพิการ เด็กกำพร้า เด็กเร่ร่อน เด็กถูกทอดทิ้ง ตลอดจนเด็กที่เจ็บป่วยเรื้อรัง ซึ่งเด็กเหล่านี้ได้เผชิญสภาพปัญหาทั้งความเจ็บป่วยทางร่างกาย ด้านอารมณ์ และมีข้อจำกัดในด้านการเรียนรู้ทางสังคม เพื่อให้ได้มีโอกาสทางสังคมและสร้างประสบการณ์ชีวิตใหม่ ๆ ได้เรียนรู้ที่จะใช้ชีวิตร่วมกับผู้อื่นอย่างมีความสุข

ตลอดระยะเวลา 18 ปี ที่ได้ปฏิบัติหน้าที่ในโรงพยาบาลขอนแก่นนี้ การรักษาผู้ป่วยเด็กไม่เพียงเป็นความตั้งใจเท่านั้น แต่ยังมาพร้อมกับความมุ่งมั่นที่จะยกระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทุกคน ความทุ่มเทและจิตใจดีของ **"หมอเจน"** ได้สร้างความประทับใจให้กับบุคคลรอบข้าง รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการดูแล

ปัจจุบันแพทย์หญิงมนธนา หรือ **“หมอเจน”** มีตำแหน่งหน้าที่รับผิดชอบที่สำคัญ ได้แก่

- หัวหน้าศูนย์ธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลขอนแก่น
- ประธานกองทุนเพื่อผู้ป่วยเด็กโรคเรื้อรังและเด็กด้อยโอกาส โรงพยาบาลขอนแก่น
- กรรมการมูลนิธิโรงพยาบาลขอนแก่น
- กรรมการมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย
- กรรมการมูลนิธิแพทย์ศาสตร์พิพัฒน์



แพทย์หญิงอโนรี สุระวงศ์

แพทย์ชำนาญการ อายุรแพทย์โรคเลือด
กลุ่มงานอายุรกรรม
โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์
จังหวัดอุบลราชธานี
โลหิตแพทย์ดีเด่น ประจำปี พ.ศ. 2567

แพทย์หญิงอโนรี สุระวงศ์ เกิดเมื่อวันที่ 19 สิงหาคม พ.ศ. 2516 ที่จังหวัดสุรินทร์ สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตร์บัณฑิต จากมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ เมื่อปี พ.ศ. 2543 และได้ปฏิบัติงานเป็นแพทย์ใช้ทุนที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี ระหว่างปี พ.ศ. 2543 จนถึงปี พ.ศ. 2545 จากนั้นได้ย้ายกลับไปรับราชการที่โรงพยาบาลท่าตูม จังหวัดสุรินทร์ ในปี พ.ศ. 2545-2547 หลังจากนั้นจึงได้ตัดสินใจเข้ารับการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านและแพทย์ประจำบ้านต่อยอด ที่สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จนสำเร็จได้วุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์โรคเลือดในปี พ.ศ. 2550

เป็นเวลากว่า 17 ปี ที่แพทย์หญิงอโนรี ได้ทุ่มเทให้กับการทำงานเป็นโลหิตแพทย์ที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ขนาดใหญ่ที่มีผู้ป่วยจำนวนมากที่สุดแห่งหนึ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยมีบทบาทสำคัญในการดูแลรักษา งานบริหาร และงานวิจัยเกี่ยวกับผู้ป่วยโรคเลือด ทั้งในระดับโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์และโรงพยาบาลเครือข่ายในเขตบริการสุขภาพที่ 10 แพทย์หญิงอโนรี เป็นกำลังหลักของกลุ่มงานอายุรกรรม ในด้านงานบริการระดับตติยภูมิ รวมทั้งการเรียนการสอนทั้งในระดับปริญญาแพทยศาสตร์บัณฑิตและระดับหลังปริญญาฯ โดยมีความมุ่งมั่นและสร้างสรรค์งานด้วยความรักและศรัทธาในวิชาชีพ จนเกิดผลงานที่โดดเด่นจำนวนมากที่โรงพยาบาลและภูมิภาคนี้ ทำให้ได้รับรางวัล **“ปิดทองหลังพระ”** ในวันมหิดลเมื่อวันที่ 24 กันยายน พ.ศ.2560 ซึ่งรางวัลดังกล่าวโรงพยาบาลได้มอบให้แก่แพทย์ผู้ซึ่งอุทิศตนในการทำงานอย่างดีเยี่ยมจนเป็นที่ประจักษ์

ในปี พ.ศ. 2554 แพทย์หญิงอโนรี ร่วมกับแพทย์หญิงยุจินดา เล็กตระกูล โลหิตแพทย์ในกลุ่มงานกุมารเวชกรรม ได้จัดตั้งศูนย์ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดขึ้นเป็นครั้งแรกของโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ และนับเป็นแห่งแรกของโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข การผลักดันให้เกิดศูนย์ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในโรงพยาบาลในส่วนภูมิภาคให้สำเร็จต้องอาศัยความวิริยะอุตสาหะเป็นอย่างสูง ด้วยความมุ่งมั่นและความมีประสิทธิภาพในการบริหารจัดการบุคลากรทางการแพทย์ ทรัพยากร และงบประมาณของแพทย์ทั้งสองท่าน จึงทำให้โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์สามารถตั้งศูนย์ปลูกเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดและขึ้นทะเบียนเป็นสถาบันที่สามารถปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดสังกัดกระทรวงสาธารณสุขอย่างเป็นทางการในปี พ.ศ. 2561 โดยแพทย์หญิงอโนรี ได้ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วย multiple myeloma เป็นรายแรกเมื่อปี 2557 ปัจจุบันมีผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากศูนย์ฯ แห่งนี้แล้วกว่า 66 ราย และเป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่ 43 ราย

นอกจากนี้แพทย์หญิงอโนรี ยังมีบทบาทสำคัญในการพัฒนาคุณภาพการดูแลผู้ป่วยโรคเลือด เช่น จัดตั้ง Excellent Cancer Center เพื่อพัฒนาคุณภาพการบริการดูแลผู้ป่วยมะเร็งในเขตสุขภาพที่10 จนทำให้โรงพยาบาลได้รับรางวัล **“ศรีสวางควัฒน”** เมื่อปี พ.ศ.2565 รวมทั้งยังเป็นกำลังสำคัญในการบริหารงานธนาคารเลือดของโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ได้ดำรงตำแหน่งหัวหน้ากลุ่มงานธนาคารเลือดเป็นสมัยที่ 2 ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2559-2563 และปี พ.ศ.2566 ถึงปัจจุบัน

ในด้านวิชาการและการศึกษา แพทย์หญิงอโนรี เป็นแบบอย่างของการเป็นอาจารย์แพทย์ที่มีความเอาใจใส่ด้านการเรียการสอน มีบทบาทอย่างมากในการพัฒนาการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไปในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ โดยเป็นประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา ของกลุ่มงานอายุรกรรม ถึง 2 สมัย ระหว่าง พ.ศ. 2555-2560 และ พ.ศ. 2563-2565 และผลักดันให้ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์พัฒนาสถานะเป็นสถาบันหลักในการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์จนสำเร็จเมื่อปี พ.ศ.2560

ด้วยความเป็นผู้มีน้ำใจ อัธยาศัยดี และมีความเสียสละต่อส่วนรวม ทำให้แพทย์หญิงอโนรี เป็นที่รัก เป็นที่เคารพของลูกศิษย์ ผู้ร่วมงานทุกระดับชั้น ตลอดจนเป็นที่พึ่งของผู้ป่วยโรคเลือดที่มารับบริการที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ปัจจุบันได้รับเลือกจากผู้บริหารโรงพยาบาลให้ทำหน้าที่สำคัญในตำแหน่งต่าง ๆ อาทิ

- หัวหน้ากลุ่มงานธนาคารเลือดและเวชศาสตร์บริการโลหิต
- รองประธานกรรมการจัดเก็บรายได้
- คณะกรรมการบริหารการเงินการคลัง
- หัวหน้าหน่วยโลหิตวิทยา
- ประธานงาน Excellent cancer center

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย มีความภาคภูมิใจและขอแสดงความยินดีต่อท่านทั้งสอง และขอขอบคุณในความเสียสละ ความเอาใจใส่ต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเลือด ตลอดจนความมุ่งมั่นในการพัฒนาศักยภาพของโรงพยาบาลเพื่อรองรับผู้ป่วยที่มีจำนวนมากขึ้น อันจะเป็นประโยชน์ต่อสาธารณสุขของประเทศต่อไป

สรุปกิจกรรม สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ปี 2567

กิจกรรมทั่วไป ปี 2567

1. ดำเนินการประชุมคณะกรรมการบริหารทุก 2 เดือน
2. จัดงานประชุมวิชาการประจำปี สลท. ครั้งที่ 63 ระหว่างวันที่ 17-20 มีนาคม 2567 ณ โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์ กรุงเทพฯ เป็น hybrid conference
3. จัดงานประชุมวิชาการ ครั้งที่ 18 “Educational Course for Hematology Trainees 2024” วันที่ 3-4 สิงหาคม 2567 ณ โรงแรมโนโวเทล มารีน่า ศรีราชา จังหวัดชลบุรี
4. จัดงานประชุมวิชาการโลหิตวิทยาสัญจร ครั้งที่ 18 “Common Clinical Encounter in Hematology” วันที่ 18 ตุลาคม 2567 ณ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย
5. จัดงานประชุมวิชาการกลางปี สลท. ครั้งที่ 64 “Trends and Insights in Hematology: Case-based Approach” วันที่ 7-8 พฤศจิกายน 2567 ณ โรงแรมบียอนด์ กระบี่ หาดคลองม่วง จังหวัดกระบี่
6. ดำเนินการจัดสอบเพื่อหนังสืออนุมัติและวุฒิบัตรฯ สาขาอายุรศาสตร์โรคเลือด และสาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ปี 2567
7. ร่วมถวายบังคมและวางพวงมาลาสักการะพระราชานุสาวรีย์สมเด็จพระมหิตลาธิเบศร์อดุลยเดชวิกรมพระบรมราชนก เนื่องในวันมหิดล วันที่ 24 กันยายน 2567 ณ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

กิจกรรมทั่วไป ปี 2568

1. จัดงานประชุมฟื้นฟูวิชาการ ครั้งที่ 19 “Refresher Course for Hematologists 2025” วันที่ 18-19 มกราคม 2568 เป็น online conference
2. เตรียมจัดงานประชุมวิชาการประจำปี สลท. ครั้งที่ 65 “Integrating Evidence-Based Clinical Practice Guidelines into Real Practice” ระหว่างวันที่ 16-19 มีนาคม 2568 ณ โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์ กรุงเทพฯ เป็น hybrid conference
3. ร่วมมือกับ American Society of Hematology (ASH) ในฐานะ partner society ในงานประชุม Highlights of ASH in Asia-Pacific (HOA in Asia-Pacific 2025) ที่จัดขึ้นระหว่างวันที่ 22-23 กุมภาพันธ์ 2568 ที่เมืองโยโกฮาม่า ประเทศญี่ปุ่น ในการนี้ สมาคมฯ ได้ร่วมกับ ASH ในการสนับสนุนทุนแก่แพทย์ประจำบ้าน และแพทย์ประจำบ้านต่อยอดเพื่อไปร่วมงานประชุมวิชาการ จำนวน 5 คน

ฝ่ายวิชาการ

1. จัดงานประชุมฟื้นฟูวิชาการ ครั้งที่ 18 “Refresher Course for Hematologists 2024 วันที่ 13-14 มกราคม 2567 ณ โรงแรมเคนซิงตัน อิงลิช การ์เดนท์ เขาใหญ่ จังหวัดนครราชสีมา มีผู้เข้าประชุมทั้งหมด 116 คน (วิทยากร 17 คน และผู้เข้าประชุม 99 คน)
2. จัดงานประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 63 ระหว่างวันที่ 17-20 มีนาคม 2567 ณ โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์ กรุงเทพฯ และในรูปแบบออนไลน์ ผู้เข้าประชุมทั้งหมด 538 คน (วิทยากร 88 คน และผู้เข้าประชุม 450 คน)
3. จัดงานประชุมวิชาการ ครั้งที่ 18 “Educational Course for Hematology Trainees 2024” วันที่ 3-4 สิงหาคม 2567 ณ โรงแรมโนโวเทล มารีน่า ศรีราชา จังหวัดชลบุรี มีผู้เข้าประชุมทั้งหมด 81 คน (วิทยากร 19 คน และผู้เข้าประชุม 62 คน)
4. จัดงานประชุมวิชาการโลหิตวิทยาสัญจร ครั้งที่ 18 “Common Clinical Encounter in Hematology” วันที่ 18 ตุลาคม 2567 ณ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย ผู้เข้าประชุมทั้งหมด 218 คน (วิทยากร 16 คน และผู้เข้าประชุม 202 คน)
5. จัดงานประชุมวิชาการกลางปี สลท. ครั้งที่ 64 “Trends and Insights in Hematology: Case-based Approach” วันที่ 7-8 พฤศจิกายน 2567 ณ โรงแรมบียอนด์ กระบี่ หาดคลองม่วง จังหวัดกระบี่ มีผู้เข้าประชุมทั้งหมด 127 คน (วิทยากร 21 คน และผู้เข้าประชุม 106 คน)
6. จัดประชุม Inter-hospital Conference กุมารแพทย์ จำนวน 4 ครั้ง
7. จัดประชุม Inter-hospital Conference อายุรแพทย์ จำนวน 4 ครั้ง
8. จัดประชุมวิชาการ TSH Webinar จำนวน 7 ครั้ง
9. จัดงานประชุมฟื้นฟูวิชาการ ครั้งที่ 19 “Refresher Course for Hematologists 2025” วันที่ 18-19 มกราคม 2568 ในรูปแบบออนไลน์ มีผู้เข้าประชุมทั้งหมด 529 คน (วิทยากร 20 คน และผู้เข้าประชุม 509 คน)
10. เตรียมจัดงานประชุมวิชาการประจำปี สลท. ครั้งที่ 65 “Integrating Evidence-Based Clinical Practice Guidelines into Real Practice” วันที่ 16-19 มีนาคม 2568 ณ โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์ กรุงเทพฯ

ฝ่ายวิจัย

1. การจัดอบรม Research Course Series for Hematology in Training

ครั้งที่	ชื่อ	สถานที่	วันที่	ผู้เข้าอบรม	วิทยากร	ค่าใช้จ่าย
1	Preceptors' experience for preceptees"ครั้งที่ 1- อ่าน journal ได้ เขียน proposal เป็น	Virtual conference	17/08/2567	225 คน	12 คน	32,770 บาท
2	"Preceptors' experience for preceptees" ครั้งที่ 2 – วิเคราะห์ results ได้ เขียน manuscript เป็น	ห้องสัมมนา 4-6 อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี ซ.ศูนย์วิจัย กรุงเทพฯ	04/10/2567	61 คน	11 คน	127,613 บาท
					รวมค่าใช้จ่าย	160,383 บาท

2. การอนุมัติทุน ปี 2567

ชนิดทุน	ปี	ชื่อโครงการ	ผู้รับทุน	ทุนวิจัย (บาท)	งวดที่จ่าย	จำนวนเงิน (บาท)
สมาชิก สลท.	2566	การพัฒนากระบวนการแปลงสภาพและเพิ่มจำนวนของเซลล์นักฆ่าตามธรรมชาติที่กำเนิดจากเซลล์ต้นกำเนิดเลือดเพื่อการรักษามะเร็งด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด	พญ.จักราวดี จุฬามณี	99,563	2	39,825
Multicenter Study	2565	Assessing Doctors' Attitudes on Palliative Treatment (ADAPT) Survey to Evaluate Provider Perspectives Regarding Pediatric Palliative Care	พญ.พรพรรณ ศรีพรสวรรค์	140,000	2	56,000
	2566	Development and Validation of a Biopsy-Free Scoring System for Screening Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Associated Diseases in Cytopenic Patients.	พญ.ศิริลักษณ์ สุทธินนท์	400,000	1	160,000
	2567	Evaluation of Ineffective Erythropoiesis and Iron Overload in Hereditary Pyropoikilocytosis: A Multicenter Study	พญ.เดือนธิดา ทรงเดช	400,000	1	160,000

ชนิดทุน	ปี	ชื่อโครงการ	ผู้รับทุน	ทุนวิจัย (บาท)	งวดที่จ่าย	จำนวนเงิน (บาท)
Young Investigator	2565	การพัฒนากระบวนการแปลงสภาพและเพิ่มจำนวนของเซลล์นักฆ่าตามธรรมชาติที่กำเนิดจากเซลล์ต้นกำเนิดเลือดเพื่อการรักษามะเร็งด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด	พญ.ชาลินี มนต์เสรีนุสรณ์	95,000	3	19,000
Young Investigator	2566	ภาวะขาดธาตุเหล็กและการเปลียนแปลงภาวะสมดุลของเหล็กในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน	พญ.กฤษณา ปานรงค์	200,000	2	80,000
Young Investigator	2567	A multicenter study of physicians, patients and caregivers perception of late effect (survivor-ship) care in pediatric cancer in Thailand.	พญ.ชาลินี มนต์เสรีนุสรณ์	180,000	1	72,000
Young Investigator	2567	The effects of home-based exercise program on physi-cal activity level, daily living activities, and participation in children with hemophilia	นพ.ณัฐศรุต ส่งทวี	87,100	1	34,840

3. การอนุมัติเงินสนับสนุนการตีพิมพ์ในวารสารต่างประเทศ ปี 2567

ลำดับที่	ชื่อโครงการ	ชื่อวารสาร	ชื่อผู้รับทุน	จำนวนเงิน (บาท)
1.	Nationwide Study of Factors Impacting Survival Outcome and Consequences in Children with Reactivation/Refractory Langerhans Cell Histiocytosis	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 25 (5), 1831-1839	พญ.ชาลินี มนต์เสรีนุสรณ์	11,856

รวมกิจกรรม 3 รายการ ปี 2567 เป็นจำนวนเงิน 793,904 บาท

4. การอนุมัติทุน ปี 2568:

ชนิดทุน	ปี	ชื่อโครงการ	ผู้รับทุน	ทุนวิจัย (บาท)	วงวดที่	จำนวนเงิน (บาท)
สมาชิก สลท.	2564	Reticulocyte Hemoglobin Equivalent (RET-He) Level in CKD Patients Receiving ESA	พญ.ศรัญญา พงษ์อุดม	86,200	3	17,240
Multicenter Study	2558	Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with transfusion dependent thalassemia in Thailand	พญ.กลีบสไบ สรรพกิจ	350,000	3	70,000
Multicenter Study	2562	Predicting venous thrombo-embolic risk in Thai hospi-talized medically ill patients with Padua predictive score and IMPROVE score.	พญ.บุณฑริกา สุวรรณวิบูลย์	238,005	3	47,601
Multicenter Study	2564	Enhancing outcomes of childhood acute lymphoblas-tic leukemia in workplace diversity in Thailand: multi-center study on behalf of the Thai Pediatric Oncology Group	นพ.สามารถ ภคกษมา	400,000	3	80,000
Multicenter Study	2564	Clinical significance of mea-surable residual disease detection by immunoglobu-lin heavy chain sequencing after chemotherapy in acute B-lymphoblastic leukemia	พญ.จันทนา ผลประเสริฐ	400,00	3	80,000
Multicenter Study	2566	Development and Validation of a Biopsy-Free Scoring System for Screening Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Associated Diseases in Cytopenic Patients.	พญ.ศิริลักษณ์ สุทธินนท์	400,000	2 3	80,000 160,000
Young Investigator	2565	อิทธิพลของมารดาที่เป็นเบา หวาน ต่อระดับธาตุเหล็กสะสม ในเลือดสายสะดือ ที่ศูนย์การ แพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราช สุดาฯ สยามบรมราชกุมารี	พญ.ปัญจรัตน์ โสวิทยสกุล	105,800	3	21,160
					รวมจำนวนเงินทุนที่จ่าย ปี 2568	556,001

ฝ่ายวารสาร

1. จัดทำวารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต ได้ตรงตามกำหนดเวลาตามเป้าหมายที่ตั้งไว้
2. จัดการประชุมคณะอนุกรรมการฯ 4 ครั้งต่อปี แต่ละครั้งมีกรรมการเกินกว่า ร้อยละ 80
3. ดำเนินการประชุมร่วมกับวารสาร Journal of Health Science and Medical Research (JHSMR) เพื่อหาแนวทางผลักดันวารสารเข้าสู่ Scopus
4. วารสารฯ ยังคงอยู่ใน Tier 1 ของ TCI และจะถูกประเมินอีกครั้งในปี 2572
5. จัดให้มี Online ahead of print ตั้งแต่วารสารเล่มที่ 3 ของปี 2567
6. เพิ่มจำนวน international editorial member
7. จำนวนนิพนธ์ต้นฉบับ บทความฟื้นวิชา รายงานผู้ป่วย บทความพิเศษ บทบรรณาธิการ ดังรายการ ดังนี้

รายการ	จำนวนเรื่อง
นิพนธ์ต้นฉบับภาษาอังกฤษ	17
รายงานผู้ป่วยภาษาอังกฤษ	6
บทความฟื้นวิชาภาษาอังกฤษ	4 (international invited review 2)
บทความพิเศษภาษาอังกฤษ	1

ฝ่ายเผยแพร่ความรู้สู่ประชาชน

1. จัดงานโลหิตวิทยาพบประชาชนในส่วนภูมิภาค ครั้งที่ 23 เรื่อง “ธาลัสซีเมีย ฮักษาได้จะใด” ในวันที่ 18 ตุลาคม 2567 ณ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย มีผู้เข้าร่วมงาน 30 คน
2. จัดงานโลหิตวิทยาพบประชาชน ครั้งที่ 24 เรื่อง “ไขปริศนาการรักษาด้วยสเต็มเซลล์” ในวันที่ 25 มกราคม 2568 ณ ห้อง 1210 โซน B ชั้น 12 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มีผู้เข้าร่วมงาน 327 คน
3. เผยแพร่บทความลงในเว็บไซต์สมาคมโลหิตฯ และหนังสือพิมพ์เดลินิวส์จำนวน 10 เรื่อง ดังนี้
    - “การเก็บเซลล์ต้นกำเนิดจากรกเพื่อใช้ในอนาคตมีความจำเป็น หรือประโยชน์จริงหรือ?” โดย รศ. นพ.กฤษฎา วุฒิการณ์
    - “โรคขาดเอนไซม์จี ซิกส์ พี ดีคืออะไร?” โดย ผศ. พญ.เดือนธิดา ทรงเดช

- “การรักษามะเร็งด้วยคาร์ทีเซลล์” โดย รศ. พญ.จักราวดี จุฬามณี
- “ทำความรู้จักโรคเกล็ดเลือดต่ำ ITP ในเด็ก” โดย รศ. นพ.นัทธี นาคบุญนำ
- “ภาวะลมร้อนกับผู้ป่วยโลหิตวิทยา” โดย อ. นพ.รัฐพันธ์ ละมูล
- “ความผิดปกติทางโลหิตวิทยาจากยา” โดย รศ. นพ.เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง
- “การใช้เซลล์บำบัดในโรคโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา” โดย รศ. นพ.อุษณรัสมิ์ อนุรัฐพันธ์
- “โรคไข้เลือดออกเกี่ยวข้องกับระบบโลหิตอย่างไร” โดย อ. พญ.หรรษมน โพธิ์ผ่าน
- “ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุทองแดง” โดย ผศ. นพ.ชินดล วานิชพงษ์พันธุ์
- “การเปลี่ยนแปลงทางโลหิตที่เป็นผลจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่” โดย อ. พญ.สุนิสา ก้องเกียรติกมล

4. จัดทำ Infographic จากบทความ จำนวน 4 เรื่อง ดังนี้
   - “โรคเกล็ดเลือดต่ำ ITP ในเด็ก” โดย รศ. นพ.นัทธี นาคบุญนำ
   - “เก็บสเต็มเซลล์ “จากรก” เพื่อใช้ในอนาคต มีประโยชน์จริงหรือ?” โดย รศ. นพ.กฤษฎา วุฒิการณ์
   - “การรักษามะเร็งเม็ดเลือดด้วยคาร์ทีเซลล์” โดย รศ. พญ.จักราวดี จุฬามณี
   - โรคไข้เลือดออกเกี่ยวข้องกับระบบโลหิตอย่างไร โดย อ. พญ.หรรษมน โพธิ์ผ่าน
5. จัดทำคลิปวิดีโอ เพื่อเป็นเกล็ดความรู้เกี่ยวกับโรคทางโลหิตวิทยา เพื่อเผยแพร่ทาง face book จำนวน 1 เรื่อง ดังนี้
   - “NK เซลล์ คืออะไร มีประโยชน์ทางการแพทย์อย่างไรบ้าง” โดย อ. นพ.กรมิษฐ์ ศุภพิพัฒน์

ฝ่ายวิเทศสัมพันธ์

1. การมอบทุนสนับสนุนการเข้าร่วมประชุมวิชาการนานาชาติที่จัดขึ้นในต่างประเทศให้แก่ สมาชิกสมาคมฯ แพทย์ประจำบ้าน และแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคเลือด และ สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ที่มีโอกาสได้ไปเสนอผลงานวิจัยเป็น Oral Presentation และ Poster Presentation ภายในงานประชุม ได้พิจารณามอบทุนจำนวนทั้งสิ้น จำนวน 7 ทุน จากผู้สมัครขอทุน 9 คน ดังนี้

(1) พญ.ฐิติรัตน์ ถิระโชติกุล (แพทย์ประจำบ้านต่อยอด ปี 2 / สาขาอายุรศาสตร์โรคเลือด)

สถาบัน: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

งานวิจัยเรื่อง: Comparison of treatment outcomes between cyclosporin and chemotherapy in adult subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (SPTCL: A report from national wide registry Thai Lymphoma Study Group

การเสนอผลงาน: Poster presentation
งานประชุม: European Hematolgy Association Conference 2024 (EHA 2024)
เมือง/ ประเทศ: Madrid, Spain
วันที่ประชุม: 13-16 มิถุนายน 2567
จำนวนเงินทุน: 80,000 บาท

(2) นพ.นวชัย เลิศวิวัฒนพงษ์

สถาบัน: กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
งานวิจัยเรื่อง: Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia using Thai Pediatric Oncology Group protocols: Single institute experience
การเสนอผลงาน: Poster presentation
งานประชุม: 16th Congress of Asia Continental Branch of nternational Society of Paediatric Oncology (SIOP Asia 2024)
สถานที่: Yokohama, Japan
วันที่ประชุม: 22-25 มิถุนายน 2567
จำนวนเงินทุน: 40,000 บาท

(3) นพ.กมล เผือกเพชร

สถาบัน: ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
งานวิจัยเรื่อง: Survival rate of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with Thai national protocol
การเสนอผลงาน: Poster presentation
งานประชุม: The 86th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology (JSH 2024)
สถานที่ประชุม: Kyoto, Japan
วันที่ประชุม: 11-13 ตุลาคม 2567
จำนวนเงินทุน: 40,000 บาท

(4) นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล

สถาบัน: ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

งานวิจัยเรื่อง: Treatment outcomes of pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis at Siriraj Hospital in Thailand

การเสนอผลงาน: Poster Presentation

งานประชุม: SIOP 2024

สถานที่: Honolulu, Hawaii, USA

วันที่ประชุม: 17-20 ตุลาคม 2567

จำนวนเงินทุน: 96,000 บาท

(5) นพ.กฤษฎา วุฒิการณ์

สถาบัน: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

งานวิจัยเรื่อง: Real-World (RW) Outcomes for Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-Cel) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (R/R B-ALL) By High-Risk Features and Prior Treatments: Updated Evidence from the CIBMTR® Registry

การเสนอผลงาน: Poster presentation

งานประชุม: ASH 2024

สถานที่/วันที่: San Diego, California, USA / 7-10 ธันวาคม 2567

จำนวนเงินทุน: 96,000 บาท

(6) พญ.วิธิตา จึงวิโรจน์ (แพทย์ประจำบ้านปี 3 / สาขาอายุรศาสตร์โรคเลือด)

สถาบัน: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

งานวิจัยเรื่อง: Vitamin D deficiency negatively affects responses in CML patients treated with tyrosine kinase inhibitors

การเสนอผลงาน: Poster presentation

งานประชุม: ASH 2024

สถานที่/วันที่: San Diego, California, USA / 7-10 ธันวาคม 2567

จำนวนเงินทุน: 96,000 บาท

(7) พญ.ศิริลักษณ์ สุทธินนท์

สถาบัน: ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

งานวิจัยเรื่อง: Development and validation of a biopsy-free score for screening MDS and related diseases in cytopenic patients

การเสนอผลงาน: Poster presentation

งานประชุม: ASH 2024

สถานที่/วันที่: San Diego, California, USA / 7-10 ธันวาคม 2567

จำนวนเงินทุนที่ขอ: 96,000 บาท

2. การมอบทุนสนับสนุนการเข้าอบรม Elective ในต่างประเทศแก่แพทย์ประจำบ้านและแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคเลือด และสาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ได้พิจารณามอบทุนจำนวน 3 ทุน ดังนี้

(1) พญ.ศุภาพิชญ์ จันทร์ทอง

ชั้นปี/สถาบัน: แพทย์ประจำบ้านต่อยอด ปี 2 สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

สถาบันที่ฝึกอบรม: Department of Hmatology and Oncology, Osaka City General Hospital, ประเทศญี่ปุ่น

วันที่ฝึกอบรม: 1-30 พฤศจิกายน 2567

จำนวนเงินทุน: 80,000 บาท

(2) พญ.วิจิตราภรณ์ สุขเจริญ

ชั้นปี/สถาบัน แพทย์ประจำบ้านปี 3 สาขาอายุรศาสตร์โรคเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

สถาบันที่ฝึกอบรม: NSW Health Pathology, Liverpool Hospital, New South Wales ประเทศออสเตรเลีย

วันที่ฝึกอบรม: วันที่ 10 กุมภาพันธ์ - วันที่ 3 มีนาคม 2568

จำนวนเงินทุน: 100,000 บาท

(3) พญ.ญานิศา บุญย้อย

ชั้นปี/สถาบัน:	แพทย์ประจำบ้านปี 3 สาขาอายุรศาสตร์โรคเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
สถาบันที่ฝึกอบรม:	Department of Hematology/Oncology The University of Tokyo Hospital กรุงโตเกียว ประเทศญี่ปุ่น
วันที่ฝึกอบรม:	วันที่ 10 กุมภาพันธ์ - วันที่ 7 มีนาคม 2568
จำนวนเงินทุน:	80,000 บาท

3. การส่งเสริมความร่วมมือและเผยแพร่ความรู้และประสบการณ์กับโลหิตแพทย์ในกลุ่มประเทศอาเซียน: ได้จัดงานประชุมวิชาการ Thai-Laos Joint Hematology Conference ณ โรงพยาบาลพยาบาลเด็ก นครเวียงจันทน์ สปป.ลาว เมื่อวันที่ 7 มีนาคม 2568 โดยมีโลหิตแพทย์ และแพทย์ทั่วไปใน สปป. ลาว เข้าร่วมฟังการบรรยาย 138 คน

ฝ่ายมะเร็งเด็ก

1. จัดการประชุม Inter-hospital ด้าน Pediatric Hematology Oncology 4 ครั้ง ร่วมกับฝ่ายวิชาการ แต่ละครั้งมีการนำเสนอผู้ป่วยที่น่าสนใจ จำนวนครั้งละ 4 ราย โดยจัดเป็น Hybrid Conference คือ ผู้เข้าร่วมประชุมที่สถาบันหลักจำนวนหนึ่ง และเข้าร่วมผ่าน zoom meeting เพื่อให้สมาชิกทุกคนสามารถมีส่วนร่วมได้โดยไม่ต้องรวมตัวกันและไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมจากสถาบันหลัก การประชุมแต่ละครั้งมีผู้เข้าร่วมประชุมรวมเฉลี่ยทั้งสิ้น 90 คน
2. จัดการประชุมวิชาการ 6th ThaiPOG-TSH Intensive Review in Pediatric Hematology/Oncology วันที่ 5-6 ตุลาคม 2567 ณ โรงแรมแลงคาสเตอร์ กรุงเทพฯ ผู้ลงทะเบียนเข้าร่วมประชุมทั้งหมด 144 คน เป็นการประชุมแบบไฮบริดคือ มีผู้เข้าร่วมประชุม onsite และทางระบบ Zoom webinar โดยได้รับการสนับสนุนจากบริษัทเวชภัณฑ์เป็นอย่างดี

ฝ่ายมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่

ดำเนินการประชุมคณะอนุกรรมการทุก 3 เดือน และจัดทำกิจกรรมดังนี้

1. จัดทำ Acute Myeloid Leukemia National Registry ตามรายละเอียด ดังนี้
   1.1. เก็บข้อมูลและรายละเอียดผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลันต่อเนื่องจากแผนเดิม ล่าสุด ณ วันที่ 6 พฤศจิกายน 2567 มีผู้ป่วยลงทะเบียนแล้วทั้งสิ้น 1,668 ราย
   1.2. ติดตามผลการรักษา, อัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 และ 2 ปี
   1.3 จัดทำ web-based registry ผ่านระบบ REDCap ของมหาวิทยาลัยขอนแก่น
2. จัดทำ Acute Lymphoid Leukemia National Registry ตามรายละเอียด ดังนี้
   2.1. เก็บข้อมูลและรายละเอียดผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน ALL ล่าสุด ณ วันที่ 6 พฤศจิกายน 2567 มีผู้ป่วยลงทะเบียนแล้วทั้งสิ้น 479 ราย
   2.2. ติดตามผลการรักษา, อัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 และ 2 ปี
   2.3. จัดทำ web-based registry ผ่านระบบ REDCap ของมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
3. จัดงาน TSH Webinar session AML จำนวน 2 ครั้ง ในวันที่ 20 กันยายน 2567 และวันที่ 29 พฤศจิกายน 2567
4. งานวิจัยที่กำลังดำเนินการ
   - งานวิจัย molecular study in acute leukemia
   - งานวิจัย MRD in B acute lymphoblastic leukemia
   - งานวิจัย clinical characteristic and outcome Philadelphia acute lymphoblastic leukemia
   - งานวิจัย clinical characteristic and outcome of Inversion 3 AML and MDS
   - งานวิจัย clinical characteristic and outcome of Elderly AML receiving hypomethylating agent
   - งานวิจัย Long term follow-up and prognosis of CBF-AML
   - งานวิจัย AML จากฐานข้อมูล AML registry
   - งานวิจัยเกี่ยวกับ FLT-3 mutation AML
   - งานวิจัย intermediate-risk AML
5. เตรียมจัดงานประชุมวิชาการเพื่อเผยแพร่ความรู้ One-Day in Acute Leukemia ในวันที่ 1 สิงหาคม 2568 ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ฝ่าย Hematologic Malignancy in Adult

1. เพิ่มการเข้าถึงยาในการรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาชนิดลิมฟอยด์และมัยอิโลมา
    - เสนอยาพร้อมข้อบ่งชี้สำหรับ lymphoma และ multiple myeloma ได้แก่ rituximab bendamustine bortezomib lenalidomide thalidomide ผ่านทางสมาคมโลหิตเพื่อให้บัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณา - อยู่ระหว่างการติดตามเรื่อง
    - เสนอและดำเนินการผลักดันยาที่ขาดแคลนแต่ต้องใช้รักษาผู้ป่วยได้แก่ melphalan IV form ผ่านทางองค์การเภสัชกรรมและบัญชียาหลัก ซึ่งได้รับการจัดหายาให้มีใช้ในประเทศไทยได้เรียบร้อย - อยู่ระหว่างการติดตามเรื่อง
2. ประสานงานกับชมรมต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งทางโลหิตวิทยาในผู้ใหญ่ และทำหนังสือออกจากสมาคมไปคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติเพื่อขอเพิ่มยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ และ/หรือกรมบัญชีกลางเพื่อขอปรับแนวทางในการเบิกจ่ายยาในระบบเบิกจ่ายตรงสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งและโลหิตวิทยาที่จำเป็นต้องใช้ยาที่มีค่าใช้จ่ายสูง (OCPA)
3. จัดงานประชุมวิชาการประจำปี
    - TLSG Educational Course 2024 ในวันที่ 7-8 กันยายน 2567 ที่โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์ กรุงเทพฯ
    - Myeloma Day 2525 ในวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2568 ที่โรงแรมดุสิต ปริ๊นเซส จังหวัดพัทลุง

ฝ่าย Thrombosis & Hemostasis

1. จัดงาน World Thrombosis Day 2024 – Fun Run เมื่อวันที่ 26 มิถุนายน 2567 ณ สวนเบญจกิติ กรุงเทพฯ ซึ่งได้จัดกิจกรรมนี้ให้ส่วนหนึ่งของงานประชุมนานาชาติ ISTH 2024 ระหว่างวันที่ 22-26 มิถุนายน 2567 ที่ศูนย์การประชุมแห่งชาติสิริกิติ์
2. จัดการฝึกอบรมสัญจรให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ในส่วนภูมิภาค เรื่อง “การรักษาผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน และภาวะเลือดออกผิดปกติ ปี 2568” ในวันที่ 7 มีนาคม 2568 ที่ โรงพยาบาลราชบุรี จังหวัดราชบุรี มีผู้เข้าร่วมประชุม 30 คน
3. เตรียมจัดงานประชุมวิชาการ เรื่อง “VTE-Day 2025” เพื่อให้ความรู้แก่แพทย์ทุกสาขาเกี่ยวกับการวินิจฉัยและรักษาหลอดเลือดดำอุดตัน ที่จะมีขึ้นระหว่างวันที่ 22-23 มีนาคม 2568 โดยเป็นการประชุมในระบบออนไลน์

4. ให้ความรู้แก่ประชาชนโดยจัดทำ ITP application เพื่อเป็นช่องทางในการแพร่ความรู้และบทความเกี่ยวกับโรค ITP ให้แก่ประชาชนและผู้ป่วย
5. การขอบรรจุ Acquired Hemophilia A เป็น rare diseases ในโครงการเพิ่มโอกาสการเข้าถึงยาราคาสูงที่มีความจำเป็นในการรักษาโรค ด้วย activated prothrombin complex concentrate (APCC) ได้ดำเนินการยื่นเรื่องไปที่ สปสช. และได้รับการอนุมัติแล้ว
6. ผลักดันยา Emicizumab เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ อยู่ระหว่างการเสนอ “โครงการยา Emicizumab ในการป้องกันอาการเลือดออกในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีและไม่มีสารต้าน” ซึ่งเป็นโครงการวิจัยที่จะทำร่วมกับ สปสช. เพื่อศึกษาอัตราเลือดออกรายปีของผู้ป่วยฮีโมฟีเลย และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเมื่อได้รับยา Emicizumab รวมทั้งความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยานี้ โดยโครงการนี้จะมีการทำหนังสือเสนอขอให้พิจารณานำยา Emicizumab เข้าบัญชียา จ(1) ไปยังสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ด้วย ขณะนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการชุดที่ 1 แล้ว
7. Web-based Registry: มีความคืบหน้าในการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยจากสถาบันต่าง ๆ และได้จำนวนผู้ป่วยมากพอที่จะนำมาวิเคราะห์และเขียนงานวิจัยได้ โดยได้เริ่มดำเนินการไปบ้างแล้วดังนี้
    - Inherited platelet disorders – นำทีมวิจัยโดย นพ. ณัฐศรุต ส่งทวี คาดว่าจะได้รับตีพิมพ์ในวารสารต่างประเทศภายในปี 2568
    - Hemophilia อยู่ระหว่างการวิเคราะห์ข้อมูล
    - Inherited thrombophilia และ Anti-phospholipid syndrome ทั้งสองเรื่องนี้อยู่ระหว่างการเขียนงานวิจัย
8. โครงการวิจัย Multicenter study เรื่อง “ประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ 4-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC): ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง และการป้องกันเลือดออกในระหว่างการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานในประเทศไทย” มี อ.นพ.รัฐพันธ์ ละมูล เป็นหัวหน้าโครงการ โดยจะเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่อายุ 18 ปี ขึ้นไป และอาจจะขยายการศึกษาไปที่ผู้ป่วยเด็กในอนาคต ขณะนี้อยู่ในระหว่างขออนุมัติทำวิจัยในคนของทางสถาบันต่าง ๆ ที่เข้าร่วมวิจัย และเริ่มมีการเก็บบันทึกข้อมูลผู้ป่วยแล้ว โดยโครงการได้รับการสนับสนุนจากบริษัท Takeda

ฝ่าย Red Cell Disorders & Aplastic Anemia

1. จัดทำ web-based registry โครงการ Alpha-thalassemia registry – ได้เก็บบันทึกข้อมูลผู้ป่วยจากสถาบันต่าง ๆ ในจำนวนมากพอสำหรับการวิเคราะห์ และเขียนงานวิจัยตีพิมพ์ในวารสารแล้ว 1 เรื่อง คือ

   Songdej D, Teawtrakul N, Laoaroon N, Komvilaisak P, Sripornsawan P, Surapolchai P, Hantaweepant C, Tantiworawit A, Hantrakool S, Lauhasurayotin S, Torcharus K, Sutcharitchan P, Uaprasert N, Panrong K, Silpsamrit P, Meekaewkunchorn A, Charoenkwan P, Pongtanakul B; Red Blood Cell Disorders Study Group. Impact of HbE mutation on the clinical severity of HbH disease: A multicentre study from Thailand. Br J Haematol. 2025 Feb;206(2):703-712. doi: 10.1111/bjh.19869. Epub 2024 Oct 30. PMID: 39478290.
2. จัดทำ Facebook group “TSH Red Blood Cell Disorders Consultant Group” เพื่อให้เป็นพื้นที่สำหรับสมาชิกในการเข้าร่วมศึกษาและอภิปรายเกี่ยวกับการวินิจฉัยและรักษาโรคของเม็ดเลือดแดง มีการนำเสนอเคสผู้ป่วยที่น่าสนใจทุกวันที่ 1 และ 16 ของเดือน ล่าสุดได้นำเสนอเคสมาถึงลำดับที่ 113 (เมื่อวันที่ 1 มีนาคม 2568) มีสมาชิกติดตามมากกว่า 130 คน
3. จัดทำ Application “ThaiThalBooklet Application”: สำหรับบันทึกข้อมูลประจำตัวผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย สำหรับบันทึกข้อมูลประจำตัวผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย มีวัตถุประสงค์
   - เพื่อจัดเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียอย่างเป็นระบบ และสามารถติดตามผลการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อย่างต่อเนื่อง
   - เพื่อจัดเก็บข้อมูลภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ของการรักษา เพื่อนำไปศึกษาวิจัยเพื่อลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อน และเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมีย
   - เพื่ออำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วยให้มีส่วนร่วมในการรักษาและตรวจติดตามอาการด้วยตนเอง
   - เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการส่งต่อข้อมูลของคนไข้ระหว่างโรงพยาบาล และช่วยแพทย์ในการวางแผนการรักษาอย่างต่อเนื่อง
   - เพื่อให้สะดวกในการรวบรวมผลการรักษาของผู้ป่วยเพื่อทำการศึกษาวิจัยหรือนำไปวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติแบบองค์รวม

   ขณะนี้อยู่ในขั้นทดสอบระบบ คาดว่าจะแล้วเสร็จและสามารถให้แพทย์และผู้ป่วยใช้งาน Application ได้ประมาณต้นเดือนเมษายน 2568

4. เสนอกรมบัญชีกลางเพื่อขอเพิ่มแนวทางเบิกจ่ายยา Luspatercept ในระบบ OCPA: ได้ยื่นเรื่องไปยังกรมบัญชีกลางแล้ว ขณะนี้อยู่ระหว่างรอการพิจารณา
5. ปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคธาลัสซีเมีย และภาวะโลหิตจาง ปี 2568 ขณะนี้อยู่ระหว่างการทำประชาพิจารณ์ คาดว่าจะแล้วเสร็จ และพิมพ์เผยแพร่ได้ภายในกลางปี 2568

ฝ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

1. จัดทำ Web based registry ของผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด
2. รวบรวมและส่งข้อมูลการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดและเซลล์บำบัดของประเทศไทยให้กับ Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation และ Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation
3. ส่งเสริมให้มีการเปิดหลักสูตรอบรมการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด สำหรับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็กในสถาบันโรงเรียนแพทย์ที่มีศักยภาพตามเกณฑ์ข้อบังคับที่แพทยสภารับรอง โดยหลักสูตรอบรมเพื่อประกาศนียบัตรนี้ได้ผ่านการรับรองจากราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย และแพทยสภาใน ปี 2567 ปัจจุบันมีสถาบันได้เปิดอบรมหลักสูตรนี้ แล้ว 4 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามาธิบดี และ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่
4. จัดทำเกณฑ์สำหรับประเมินคุณสมบัติของศูนย์ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด และ แนวทางประเมินตนเองของหน่วยบริการที่รับการส่งต่อด้านการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด เพื่อเป็นแนวทางในการตรวจสอบการดำเนินการของศูนย์ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด
5. รวบรวมข้อมูลค่าใช้จ่ายในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดทั้งในผู้ป่วยเด็ก และผู้ป่วยผู้ใหญ่จากสถาบันต่าง ๆ เพื่อเสนอให้สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และสำนักงานประกันสังคม ได้ตระหนักถึงความคุ้มค่าในการจัดสรรเพิ่มงบประมาณสำหรับการปลูกถ่ายต่อไป
6. จัดตั้งคณะทำงานการออกร่างแนวทางมาตรฐานในการดูแลผู้ป่วยด้วยการใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวดัดแปลง chimeric antigen receptor T cell ในโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา
7. จัดอบรม One Day BMT ครั้งที่ 3 เมื่อวันที่ 2 สิงหาคม 2567 ที่ห้องประชุม ชั้น 3 อาคาร อปร. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผู้เข้าร่วมประชุมที่เป็นแพทย์ประจำบ้านและแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคเลืออด สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก รวม

ทั้งแพทย์สาขาอื่น ๆ พยาบาล นักเทคนิคการแพทย์ และเภสัชกรที่ดูแลเรื่องการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากสถาบันต่าง ๆ โดยมีจำนวนเข้าร่วมประชุมภายในงาน 117 คน และเข้าร่วมฟังการบรรยายผ่านระบบออนไลน์ 433 คน

8. ประสานงานระหว่างหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง ในการแก้ไขปัญหายาขาดแคลน เช่น ยา Melphalan, BNCU
9. เสนอกรมบัญชีกลางให้ พิจารณาปรับปรุงเพิ่มแนวทางในการเบิกจ่ายยาราคาสูงที่มีความจำเป็นในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด เข้าในระบบการเบิกจ่ายของกรมบัญชีกลาง

ฝ่าย Medical Ethics and Palliative Care

จัดอบรมวิชาการ Medical Ethics & Palliative Care ครั้งที่ 10 วันที่ 28-29 พฤศจิกายน 2567 ณ โรงแรมที่นี่ดี โฮเทล บางกอก กอล์ฟ คลับ จ.ปทุมธานี โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ แพทย์ประจำบ้าน และแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคเลือด และสาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ปีการศึกษา 2567 ตามลำดับ ได้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยระยะสุดท้าย ตลอดจนถึงการดูแลญาติผู้ป่วยภายหลังการสูญเสีย (Bereavement care) โดยงานอบรมครั้งนี้มีผู้เข้าร่วมจำนวน 65 คน

ฝ่ายสารสนเทศ

1. ใช้ Social Media ในการประชาสัมพันธ์ กิจกรรมต่าง ๆ ของสมาคมฯ โดยในปัจจุบันมีมากมายหลายทางได้แก่ ทั้งทาง Website บัญชี official Line และ Facebook ของสมาคมฯ ซึ่งมี 2 เพจ ได้แก่ เพจ สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย และ ความรู้เพื่อประชาชน โดยสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย (ร่วมกับฝ่ายเผยแพร่ความรู้ฯ)
2. ร่วมกับฝ่ายวิชาการในการจัดทำการประชุมวิชาการระบบ Webinar

ฝ่ายปฏิคม

1. ดูแลประสานงานการลงทะเบียนและการจัดกิจกรรมออกบูธ ในการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 63 ระหว่างวันที่ 17-20 มีนาคม 2567 ณ โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์ กรุงเทพฯ
2. ดูแลประสานงานการลงทะเบียนในการประชุมวิชาการ ครั้งที่ 18 “Educational Course for Hematology Trainees 2024” วันที่ 3-4 สิงหาคม 2567 ณ โรงแรมโนโวเทล มารีน่า ศรีราชา จังหวัดชลบุรี

3. ดูแลประสานงานการลงทะเบียนในการประชุมวิชาการโลหิตวิทยาสัญจร ครั้งที่ 18 “Common Clinical Encounter in Hematology” วันที่ 18 ตุลาคม 2567 ณ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย
4. ดูแลประสานงานการลงทะเบียนและการจัดกิจกรรมออกบูธในการประชุมวิชาการกลางปี ครั้งที่ 64 “Trends and Insights in Hematology: Case-based Approach” วันที่ 7-8 พฤศจิกายน 2567 ณ โรงแรมบียอนด์ กระบี่ หาดคลองม่วง จังหวัดกระบี่
5. ดูแลประสานงานการลงทะเบียน ในการประชุมฟื้นฟูวิชาการ “Refresher Course for Hematologists 2025” วันที่ 18-19 มกราคม 2568 ซึ่งจัดในรูปแบบออนไลน์
6. การสำรวจสถานที่สำหรับการจัดประชุมและกิจกรรมต่าง ๆ ของสมาคม

ฝ่ายทะเบียน

1. ทะเบียนสมาชิกสมาคมโลหิตวิทยาฯ ปัจจุบันมีทั้งหมด 1,145 คน แบ่งเป็น
   - สมาชิกสามัญ 766 คน (เป็นสมาชิกสมัครใหม่ ปี 2567 จำนวน 27 คน)
   - สมาชิกวิสามัญ 379 คน (เป็นสมาชิกสมัครใหม่ ปี 2567 จำนวน 7 คน)
2. จำนวนสมาชิกโลหิตแพทย์ที่จะเกษียณอายุในอีก 5 ปีข้างหน้า ใน โรงเรียนแพทย์ รพ.ศูนย์ รพ.จังหวัด และ รพ.เอกชน จำนวนรวม 24 คน (ปี 2568 - 2572)
   - ปี 2568 เกษียณ 2 คน (รพ.พญาไท 1 คน, รพ.ศูนย์ขอนแก่น 1 คน)
   - ปี 2569 เกษียณ 5 คน (รพ.พระมงกุฎเกล้า 1 คน รพ.ศิริราช 1 คน รพ.ม.เชียงใหม่ 1 คน รพ.นพรัตน์ราชธานี 1 คน รพ.สตูล 1 คน)
   - ปี 2570 เกษียณ 1 คน
   - ปี 2571 เกษียณ 9 คน (รพ.รามาธิบดี 2 คน, รพ.จุฬาลงกรณ์ 1 คน, รพ.ศิริราช 1 คน สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติ 2 คน รพ.พุทธชินราช 1 คน รพ.ม.นครราชสีมา 1 คน รพ.นครธน 1 คน)
   - ปี 2572 เกษียณ 7 คน (รพ.ศิริราช 1 คน, รพ.สุรินทร์ 1 คน, รพ.วชิรพยาบาล 1 คน รพ.สมเด็จพระปิ่นเกล้า 1 คน รพ.รามาธิบดี 1 คน รพ.กรุงเทพ 1 คน บริษัทภาคเอกชน 1 คน)
3. พัฒนาระบบฐานข้อมูลสมาชิก โดยประสานงานกับฝ่ายสารสนเทศ เพื่อให้สามารถจัดเก็บข้อมูลสมาชิกได้อย่างครบถ้วน ถูกต้อง ทันเวลา และสืบค้นข้อมูลได้อย่างสะดวก
4. จัดทำแบบคำร้องขอแก้ไขข้อมูลสมาชิก โดยรวบรวมและปรับปรุงข้อมูลสมาชิกให้ทันสมัย เพื่อให้สมาชิกได้รับข่าวสารการประชาสัมพันธ์ และสิทธิประโยชน์ต่าง ๆ ของสมาคมฯ อย่างครบถ้วน

รายนามผู้สนับสนุน

การจัดประชุมวิชาการประจำปี สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 65

วันที่ 16-19 มีนาคม 2568 ณ โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์

1 Agios Pharmaceuticals
2 Alliance Pharma
3 American Taiwan Biopharm
4 Apexcela
5 Astellas Pharma (Thailand)
6 AstraZeneca Thailand
7 Atlanta Medicare
8 AxxessBio
9 BeiGene (Thailand) Ltd.
10 Biogenetech
11 Biovalys
12 BJC (BJH Medical)
13 Bristol-Myers Squibb Pharma (Thailand)
14 British Dispensary
15 Celltrion Healthcare (Thailand)
16 DKSH (Thailand)
17 DKSH-Kyowa Kirin
18 Dr. Reddy's Laboratories
19 Fresenius Kabi (Thailand)
20 Ikwan
21 Indochina Healthcare
22 Janssen-Cilag
23 KYAN Technologies
24 M&H Manufacturing
25 Meditop
26 Medizerva
27 Mega Lifesciences
28 Molecular Dx
29 Novartis (Thailand)
30 Novo Nordisk Pharma (Thailand)
31 Pacific Healthcare (Thailand)
32 Pfizer (Thailand)
33 Ranbaxy (Thailand)
34 Roche Thailand
35 Sandoz (Thailand)
36 Sanofi (Thailand)
37 Siam Pharmaceutical
38 Stada (Thailand)
39 Takeda Thailand)
40 Thai Ostuka Pharmaceutical
41 TSK Laboratory, Japan
42 Wörwag PHARMA
43 Zuellig Pharma Thailand


สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย
THE THAI SOCIETY OF HEMATOLOGY