

## บทบรรณาธิการ

# Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation

### สามารถ กคกษมา

หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ในปัจจุบันได้มีการศึกษา และใช้ peripheral blood stem cells (PBSC) เพื่อเป็น source หนึ่งของ stem cells ในการทำ hematopoietic stem cell transplantation เช่นเดียวกับ bone marrow และ cord blood PBSC มีความแตกต่างจาก stem cells จาก sources อื่นๆ ทั้งในด้านจำนวนและคุณสมบัติ การทำ PBSC collection ก็มีผลกระทบหรือผลข้างเคียงกับ donors แตกต่างจาก bone marrow donors ผลของการทำ PBSC transplantation ในโรคต่างๆ ก็ยังมีข้อมูลจำกัด ยังต้องการการศึกษาที่ดีเปรียบเทียบกับ bone marrow และ cord blood transplantation

#### Mobilization of hematopoietic stem cells

ในคนปกติจะพบว่ามี CD34<sup>+</sup> cells ซึ่งได้รับการยอมรับว่าเป็นเซลล์ต้นกำเนิด ประมาณ 0.06% ของ circulating nucleated cells หรือประมาณ  $3.8 \times 10^6/L$  ส่วนในไขกระดูกมีจำนวน CD34<sup>+</sup> cells ประมาณ 1.1%<sup>1,2</sup>

Cytokine ที่มักจะใช้ใน stem cell mobilization ได้แก่ G-CSF, GM-CSF, และ Flt3 ligand G-CSF เป็น cytokine ที่ใช้มากที่สุดและถือว่าเป็น gold standard ในปัจจุบัน มีการศึกษาการใช้ GM-CSF ร่วมกับ G-CSF แต่พบว่าการใช้ combination นี้ไม่ได้เพิ่มหรือเพิ่มประสิทธิภาพของ stem cell mobilization ไม่ได้มากนัก ส่วน Flt 3 ligand ก็ใช้ในการ mobilization ไม่ได้ดีนัก<sup>2</sup>

Transplant centers ส่วนใหญ่จะใช้ 5 day G-CSF regimen โดยให้ G-CSF ขนาด 10-16  $\mu g/kg/day$

เป็นเวลา 4 วัน และเริ่ม PBSC collection ในวันที่ 5 เพราะมีการศึกษาพบว่า CD34<sup>+</sup> cells จะมีจำนวนสูงสุดอยู่ที่วันที่ 4 หรือ 5 หลังเริ่ม G-CSF การให้ G-CSF มากกว่า 5 วัน จะทำให้ประสิทธิภาพของการ mobilization ลดน้อยลง<sup>2</sup>

Ottinger และคณะ<sup>3</sup> ได้ทำการศึกษานิตต่างๆ ของ immunocompetent cells ใน PBSC product เปรียบเทียบกับใน bone marrow (ตารางที่ 1) จำนวนของ T cells, monocytes และ natural killer (NK) cells ใน PBSC product มีมากกว่าใน bone marrow เกิน 10 เท่า ยกเว้น CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> (PBSC:BM=9:1)

#### Risks and adverse effects of stem cell harvesting

การทำ PBSC collection โดยการวิธี leukapheresis procedure นั้น donor จะไม่เสี่ยงต่อผลแทรกซ้อนจากการดมยาสลบและ multiple bone marrow aspirations แต่ PBSC donor อาจจะต้องใส่ central venous catheter ถ้าไม่สามารถ access peripheral veins ได้ PBSC donor จึงมี risk จากการใส่ venous catheter นี้ จาก data ของ International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) และ European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT)<sup>4</sup> ที่ได้ศึกษา 1,488 PBSC donors พบว่ามี donation related adverse events 1% (15/1337) และประมาณ 1 ใน 3 ของ complications ที่เกิดขึ้นเป็น venous catheter related complications ผล

**ตารางที่ 1** เปรียบเทียบจำนวนของ immunocompetent cells ใน PBSC allografts และ BM allografts\*

Cells	PBSC (n=10) Cells x 10 <sup>6</sup> /kg	BM (n=10) Cells x 10 <sup>6</sup> /kg	PBSC:BM ratio
T cell			
CD2 <sup>+</sup>	760 (383-1155)	54 (20-98)	14
CD3 <sup>+</sup>	701 (291-1082)	49 (19-95)	14
TCR $\alpha/\beta$	663 (240-1064)	42 (18-86)	16
TCR $\gamma/\delta$	26 (6-85)	2 (0-6)	13
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	393 (145-587)	26 (9-51)	15
CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup>	188 (44-280)	11 (4-24)	17
CD4 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup>	169 (18 296)	10 (1-22)	17
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	236 (44-472)	18 (7-37)	13
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup>	45 (9-138)	5 (0-11)	9
B cells			
CD19 <sup>+</sup>	93 (37-193)	15 (6-260)	6
Monocytes			
CD45 <sup>+</sup> CD14 <sup>+</sup>	599 (216/1053)	25 (11-46)	24
NK cells			
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup>	77 (5-129)	6 (1-13)	13

\* Modified from Ottinger et al.<sup>3</sup>

ข้างเคียงจาก G-CSF ที่พบบ่อยใน donor ได้แก่ bone pain, fatigue และปวดศีรษะ

NMDP<sup>5</sup> ได้รายงานการติดตาม bone marrow donors จำนวน 493 คน พบว่ามี acute complications ที่เกี่ยวกับ collection procedure เกิดขึ้น 5.9% donors ส่วนใหญ่จะรู้สึกเหนื่อย เจ็บบริเวณ marrow collection และมี low back pain หลังการบริจาค และ มี mean recovery time 15.8 วัน

Cavallaro และคณะ<sup>6</sup> ได้ติดตาม PBSC donors ที่ได้บริจาคไปแล้วเป็นเวลา 3-6 ปี จำนวน 101 คน ไม่พบว่ามี severe adverse effects เกิดขึ้น ไม่มีอุบัติการณ์ของ leukemia มี donor 70 ราย ได้รับการตรวจ CBCพบว่าผลอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ในปี 1996 ได้มีผู้แทนจาก transplant teams มากกว่า 40 teams ร่วมกับ IBMTR, NMDP และ EBMT โดยมี consensus เกี่ยวกับความปลอดภัยของการให้ G-CSF ใน normal donors<sup>7</sup> ดังนี้

1. การใช้ G-CSF สำหรับ PBSC collection ถือว่ามี acceptable short term safety ที่สามารถทำได้ใน normal donors

2. การใช้ G-CSF ในขนาด 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  เป็นขนาดที่เหมาะสมสำหรับ routine clinical use และเพียงพอที่จะทำให้เกิด consistent dose-response relationship กับ mobilization ของ CD34<sup>+</sup> cells

3. Donors อาจจะมีเกิด transient post donation cytopenias ได้ แต่ donors จะไม่มีอาการผิดปกติ และ

ภาวะนี้จะหายไปได้เอง ไม่จำเป็นต้องตรวจ complete blood count เป็นระยะๆ

4. Donors ควรเข้าเกณฑ์ (eligibility criteria) สำหรับการบริจาค

5. ควรจัดตั้ง International PBSC Donor Registry เพื่อที่จะติดตาม long-term effects จากการทำ leukapheresis

### **Possible contraindications to G-CSF administration<sup>7</sup>**

1. PBSC donors ที่มี inflammatory conditions/disorders เพราะพบว่า donor เกิด episcleritis และ iritis อย่างละ 1 ราย

2. PBSC donors ที่มีประวัติ หรือมีภาวะเสี่ยงต่อ venous thrombosis หรือมี atherosclerotic vascular disease เพราะมีรายงานว่า G-CSF อาจจะทำให้ platelet aggregation และ platelet activity ในอนาคต

3. PBSC donors ที่มีประวัติของ autoimmune disorders โดยเฉพาะถ้ามี inflammatory conditions ที่ร่วมกับ autoimmune disorders

4. PBSC donors ที่มีประวัติ malignancy ที่ได้รับการรักษาด้วย chemoradiotherapy เพราะผู้ป่วยเหล่านี้ อาจจะมีโอกาสอยู่ใน latent myelodysplastic state เพราะฉะนั้น risk ของการให้ G-CSF ในผู้ป่วยเหล่านี้ยังไม่ชัดเจน

### **Clinical studies of allogeneic PBSC Transplantation**

ในปัจจุบันการศึกษา allogeneic PBSC transplantation อย่างมีระบบยังมีไม่มากนัก รายงานส่วนใหญ่จะเป็น case series หรือ retrospective study จากการทบทวนวารสารพบว่ามี 6 randomized studies<sup>8,10-12,14</sup>, 1 matched pair study<sup>9</sup>, และ 1 retrospective study<sup>13</sup> ที่มีจำนวนผู้ป่วยจำนวนมาก และเป็นการศึกษา ร่วมกันหลายสถาบัน การศึกษาเกือบทั้งหมดใช้ allogeneic

HLA- matched sibling donors ยกเว้นการศึกษาของ Rigden และคณะ<sup>9</sup> ที่ศึกษาโดยใช้ HLA-matched unrelated donors ผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดเป็นผู้ป่วย hematologic malignancies

### **Myeloid and platelet engraftment**

ทุกรายงานแสดงให้เห็นว่า neutrophil และ platelet reconstitution จากการใช้ PBSC เกิดขึ้นเร็วกว่าการใช้ bone marrow<sup>8,15</sup> (ตารางที่ 2) เวลาที่ผู้ป่วยมี neutrophil count มากกว่า  $0.5 \times 10^9/L$  จากการใช้ PBSC คือ 14-19 วัน ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ bone marrow ใช้เวลา 18-23 วัน ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยมี platelet count มากกว่า  $20 \times 10^9/L$  คือ 11-23 วัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ PBSC เปรียบเทียบกับ 17-29 วัน จากผู้ป่วยที่ได้รับ bone marrow ความแตกต่างของ engraftment time ระหว่างกลุ่ม PBSC และ bone marrow มีนัยสำคัญทางสถิติทุกรายงาน

### **Acute graft versus host disease**

มีการใช้ cyclosporin A และ methotrexate สำหรับ acute graft versus host disease (GVHD) prophylaxis ในทุกรายงาน มีเพียงผู้ป่วยส่วนน้อยในบางรายงานที่ผู้ป่วยได้รับ regimen อื่น จะเห็นได้ว่าเกือบทุกรายงานผู้ป่วยที่ได้รับ graft จาก PBSC จะมีอุบัติการณ์ของ acute GVHD สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ bone marrow อย่างไรก็ตามไม่มีรายงานใดที่แสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>8,15</sup> (ตารางที่ 3) ถึงแม้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับ graft จาก PBSC จะได้รับจำนวน T cell มากกว่าจาก bone marrow ประมาณ 10 เท่า แต่ก็ไม่มีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเกิด acute GVHD มากกว่าอีกกลุ่มหนึ่งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตามที่ควรจะเป็น อาจจะเป็นไปได้ว่าการใช้ G-CSF เพื่อการทำ PBSC mobilization เป็นตัวกระตุ้น T cell ไปเป็น Th2 cell ซึ่งหลั่ง interleukin 4(IL-4) และ IL-10 และลดการตอบสนองของ Th 1 cell ซึ่งหลั่ง IL-2 และ interferon  $\gamma$  ซึ่งส่งเสริมการเกิด acute GVHD อีก

**ตารางที่ 2** เปรียบเทียบ median engraftment times ระหว่าง PBSC และ bone marrow transplantation

Study	No		Myeloid engraftment (median day)		Platelet engraftment (median day)	
	PBSC	BM	PBSC	BM	PBSC	BM
Vigorito et al <sup>8,*</sup>	18	19	16	18	12	17
Rignden et al <sup>9,+</sup>	45	45	16	20	23	29
Blaise et al <sup>10,*</sup>	48	52	15	21	13	21
Heldel et al <sup>11,*</sup>	31	30	17	23	13	21
Powles et al <sup>12,*</sup>	20	19	17.5	23	11	18
Champlin et al <sup>13,±</sup>	288	536	14	19	18	25
Bensinger et al <sup>14,*</sup>	81	91	16	21	13	19
Couban et al <sup>15,*</sup>	109	118	19	23	16	22

\* = Randomized study, HLA-matched sibling donors;

+ = Matched-pair study, HLA matched unrelated donor

± = Retrospective study

**ตารางที่ 3** เปรียบเทียบอุบัติการณ์ของ acute และ chronic GVHD

Study	Acute GVHD Grade II-IV		Chronic GVHD	
	PBSC (%)	BM (%)	PBSC (%)	BM (%)
Vigorito et al <sup>8</sup>	27	19	71 (0 limited, 100 extensive)*	53 (50 limited, 50 extensive)*
Rignden et al <sup>9</sup>	30	20	59 (82 limited, 12 extensive)	85 (85 limited, 17 extensive)
Blaise et al <sup>10</sup>	44	42	54.5* (37.5 limited, 62.5 extensive)*	30* (73 limited, 27 extensive)*
Heldel et al <sup>11</sup>	21	10	56 (73 limited, 27 extensive)	27 (75 limited, 25 extensive)
Powles et al <sup>12</sup>	50	47	44	40
Champlin et al <sup>13</sup>	40	35	65* (49 limited, 51 extensive)*	53* (51 limited, 49 extensive)*
Bensinger et al <sup>14</sup>	64	57	38	28
Couban et al <sup>15</sup>	44	44	85 (40 extensive)	69 (30 extensive)

\* Statistical significant difference

ทฤษฎีหนึ่งก็คือการเกิด acute GVHD อาจจะต้องมี T cell threshold ในระดับหนึ่ง ถึงแม้ว่าจำนวน T cell จะเกินระดับนี้ไปก็ไม่ได้ทำให้การเกิด acute GVHD เป็นไปได้ง่ายขึ้น<sup>15</sup>

### Chronic graft versus host disease

ถึงแม้ว่าอุบัติการณ์การเกิด chronic GVHD จะแตกต่างกันในแต่ละรายงาน แต่ก็เห็นได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับ graft จาก PBSC มักจะมีโอกาสที่จะเกิด chronic GVHD มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ graft จาก bone marrow แต่ก็มีเพียง 3 รายงานเท่านั้นที่แสดงให้เห็นความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>8,10,13</sup> ความแตกต่างนี้อาจจะเกิดจากหลายปัจจัยในแต่ละการศึกษา ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยที่น้อยในบางการศึกษา การติดตามผู้ป่วยในบางการศึกษาอาจจะมียุทธศาสตร์ การใช้ GVHD prophylaxis regimen ที่แตกต่างกัน และความแตกต่างของการใช้ G-CSF regimen กระตุ้น

PBSC ในแต่ละรายงาน

### Relapse rate

ถึงแม้ว่ามีการศึกษาที่แสดงถึงคุณสมบัติ graft versus leukemia effect ของ PBSC ใน hematologic malignancies โดยเฉพาะ chronic myelogenous leukemia (CML) แต่ก็มีเพียงรายงานเดียวที่แสดงว่าการใช้ PBSC graft ลด relapse rate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>12</sup> (ตารางที่ 4) การที่จะแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในกรณีนี้อาจจะต้องทำการศึกษาแบบ randomized study และมีจำนวนผู้ป่วยมากพอ

### Disease free survival and overall survival

มีเพียง 2 การศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ PBSC allograft จะช่วยให้มี disease free survival rate มากกว่า bone marrow allograft อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่ได้รับผลประโยชน์จาก 2 การศึกษานี้คือ ผู้ป่วยที่มีโรคในระยะรุนแรง ได้แก่ ALL CR2, CML accel-

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบ relapse rate, disease free survival rate และ overall survival rate

Study	Relapse rate		Disease free survival rate		Overall survival rate	
	PBSC (%)	BM (%)	PBSC (%)	BM (%)	PBSC (%)	BM (%)
Vigorito et al <sup>8</sup>	25	2	58	52	47	51
Rignden et al <sup>9</sup>	34	38	46	41	50	45
Blaise et al <sup>10</sup>	6	11	67	66	67	65
Heldel et al <sup>11</sup>	3.3	30	ND	ND	ND	ND
Powles et al <sup>12</sup>	0*	37*	ND	ND	70	63
Champlin et al <sup>13</sup>	14	11	70	61	ND	ND
	(ALL, CR1)	(ALL, CR1)	(ALL, CR1)	(ALL, CR1)		
	8	13	77	57		
	(ALL, CR2)	(ALL, CR2)	(ALL, CR2)	(ALL, CR2)*		
	2	1	63	74		
	(CML, CP1)	(CML, CP1)	(CML, CP1)	(CML, CP1)		
	13	21	68	23		
	(CML, AP)	(CML, AP)	(CML, AP)*	(CML, AP)*		
Bensinger et al <sup>14</sup>	14	25	65	45*	66	54
Couban et al <sup>15</sup>	NS	NS	ND	ND	68*	60*

NS = no statistical significant difference; ND = no data; \* = statistical significant difference

erated phase และ more advanced cancers<sup>14,15</sup>  
(ตารางที่ 4)

Couban และคณะ<sup>15</sup> ได้รายงาน overall survival rate ในผู้ป่วยที่ได้รับ PBSC สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ bone marrow ในผู้ป่วย CML, acute myeloid leukemia และ myelodysplastic syndrome อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่รายงานอื่นไม่ได้แสดงถึงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### Conclusion and Future aspects

G-CSF mobilized PBSC มีข้อได้เปรียบกว่าการใช้ bone marrow คือวิธีการ collection ที่ไม่ยุ่งยาก และได้จำนวน CD34<sup>+</sup> cell ที่มากกว่า เมื่อนำมาใช้ในทางคลินิกก็พบว่า myeloid และ platelet engraftment เร็วกว่า acute GVHD ไม่แตกต่างกัน แต่อาจจะมีแนวโน้มที่จะเกิด chronic GVHD มากกว่า อย่างไรก็ตามเราจึงต้องการ randomized trial ที่ดี ที่มีจำนวนผู้ป่วยมาก และได้รับการติดตามในระยะยาวอย่างเป็นระบบ

ในปัจจุบันการศึกษา allogeneic PBSC transplantation จะมุ่งเน้นไปที่การศึกษา stem cell mobilization ที่มีประสิทธิภาพ การ manipulate graft ให้มีคุณสมบัติ graft versus leukemia effect มากขึ้นและการทำ CD34<sup>+</sup> cells selection เพื่อเป็นประโยชน์ในการลด GVHD และนำมาใช้ใน haploidentical PBSC transplantation ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

### Reference

1. Korbling M, Huh YO, Durett A, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation: Peripheralization and yield of donor-derived primitive hematopoietic progenitor cells (CD34<sup>+</sup> Thy-1<sup>dim</sup>) and lymphoid subsets, and possible predictions of engraftment and graft-versus-host disease. *Blood* 1995;86:2842-8.
2. Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter?. *Blood* 2001;98:2900-8.
3. Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B, et al. Improved immune reconstitution after allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood* 1996;88:2775-9.
4. Anderlini P, Rezzo JD, Nugent ML, et al. Peripheral blood stem cell donation: an analysis from the International Bone Marrow transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:689-92.
5. Strancek DF, Holland PV, Barch G, et al. Experiences of the first 493 unrelated marrow donors in the National Marrow Donor program. *Blood* 1993;81:1940-6.
6. Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, et al. Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:85-9.
7. Anderlini P, Korbling M, Dale D, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation: Consideration for donors. *Blood* 1997;90:903-8.
8. Vigorito AC, Azevedo WM, Marques JFC, et al. A randomized, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:1145-51.
9. Ringden O, Remberger M, Runde V, et al. Peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors: A comparison with marrow transplantation. *Blood* 1999;94:455-64.
10. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia: A report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol* 2000;18:537-46.
11. Heldal D, Tjonnfjord G, Brinch L, et al. A randomised study of allogeneic transplantation with stem cells from blood or bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1129-36.
12. Powles R, Mehta J, Kulkarni S, et al. Allogeneic blood and bone-marrow stem cell transplantation in

- haematological malignant diseases: a randomised trial. Lancet 2000;355:1231-7.*
13. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, et al. *Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. Blood 2000;95:3702-9.*
  14. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. *Transplantation of bone marrow as compared with peripheral blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. N Engl J Med 2001;344:175-81.*
  15. Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, et al. *A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. Blood 2002;100:1525-31.*

## คุณทวิกะที

เกิดเข็ญคน	สนใจ	ไนมบุษย์
เสาะหาชุต	จับใจ	ไนนานคิล
รู้ข่มใจ	ให้สงบ	ลขมลทิน
รู้เสียมสิ้น	ธรรมตา	เข็ญส้ามัญ
อันนาคคิล	ภาวนา	สาธุสะ
เข็ญคำพระ	พุทธองค์	ทรงจิตสรวิ
บุญกิริยา	อย่างย่อ	พอรู้กัน
เข็ญเครื่องคน	คนกะที	ผลอภมา
		ทลวงตาวัดบวรฯ