ย่อวารสาร

HLA-DPB1 Mismatch in HLA-A-B-DRB1 Identical Sibling Donor Stem Cell Transplantation and Acute Graft-versus-host Disease

Gallardo D, Brunet S, Torres A, Alonso-Nieto M, Vallejo C, Jimenez A, Gonzalez M, Sanz G, Serrano D, Espigado I, Osorio S, Carreras E, Martiin C, Sanz-Rodriguez C, Sierra J, Zuazu J, Gonzalez-Escribano MF, Gonzalez JR, Roman J, De Oteyza JP, De La Camara R. Transplantation 2004; 77: 1107-10

บทบาทของ human leukocyte antigen (HLA)-DPB1 ในการ transplant นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามได้มีรายงานการเกิด acute graft-versus-host disease (aGVHD) เพิ่มขึ้นหลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูกโดยใช้ unrelated donor เมื่อมี HLA-DPB1 mismatch ทั้ง 2 alleles การศึกษานี้ผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจาก HLA-A-B-DRB1 identical sibling donor แต่มี single HLA-DPB1 allele mismatch ว่ามีโอกาสเกิด aGVHD มากน้อยอย่างไร โดยผู้วิจัยได้วิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกจำนวน 627 ราย และพบว่าผู้ป่วย 30 รายได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกที่มี HLA-DPB1 mismatch (4.78%) โดยผู้ป่วย 17 รายมี HLA-DPB1 mismatch 1 allele ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายจาก donor ที่มี HLA-DPB1 mismatch 1 allele นั้นพบอุบัติการณ์ของการเกิด aGVHD grade II-IV สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายจาก donor ที่มี HLA-DPB1 allele ตรงกัน (66.7% vs 35.7%, p = 0.012) และเมื่อวิเคราะห์ด้วย multivariate analysis พบว่า HLA-DPB1 mismatch เป็น independent risk factor ของการเกิด aGVHD (p = 0.020, RR = 2.68, 95%CI: 1.73-3.62) ซึ่งสรุปได้ว่า HLA-DPB1 สามารถกระตุ้นให้เกิด alloreactive response แม้ว่าจะมี HLA-DPB1 mismatch เพียง 1 allele ก็ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด aGVHD ในการปลูกถ่ายไขกระดูกจาก donor ที่เป็น HLA-A-B-DRB1 identical sibling ได้

พรทิพย์ รัตจักร์

ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

ย่อวารสาร

Defining the Appropriate Dosage of Folinic Acid After High-dose Methotrexate for Childhood Acute Lymphatic Leukemia That will Prevent Neurotoxicity without Rescueing Malignant cells in the Central Nervous System

Ian J.Cohen, MB, ChB J Pediatr hematol Oncol 2004;26:156-163

การรักษา ALL ในเด็กด้วยการให้ Methotrexate มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางได้ เช่น neurotoxicity, white matter change, demyelination, และมีการเปลี่ยนแปลงของระดับ CSF marker การให้ Folinic acid rescue สามารถป้องกันภาวะดังกล่าวได้ การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาว่าการให้ Folinic acid rescue จะสามารถป้องกัน Methotrexate-induced neurotoxicity โดยไม่ลดอัตราการหายขาดของ childhood ALL หรือไม่ มีข้อมูลที่เคยศึกษาแล้วทั้งในแนวที่สนับสนุนและคัดค้านทฤษฎีดังกล่าว จึงมีการทบทวนวารสารเหล่านี้ รวมทั้งติดต่อขอข้อมูลเพิ่มเติมไปยังผู้วิจัยต่างๆ สรุปผลได้ดังต่อไปนี้

ขนาดยาของ Folinic acid rescue ที่เหมาะสมสามารถป้องกันการเกิด neurotoxicity ได้ แม้จะเป็น high-dose methotrexate ก็ตาม โดยขนาดยาที่น้อยที่สุดและปลอดภัยของ Folinic acid rescue ขึ้นอยู่กับขนาดยาของ methotrexate ที่ให้ แต่ไม่เป็นสัดส่วนกัน ถ้าให้ low-dose methotrexate สามารถให้ Folinic acid ในขนาด equimolar dose ได้ ส่วน high-dose methotrexate (มากกว่า 1 กรัมต่อตารางเมตร) จะต้องใช้ Folinic acid เป็นร้อยๆ มิลลิกรัม นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับระยะเวลาระหว่างการให้ Methotrexate กับการเริ่มให้ Folinic acid rescue ซึ่งมีความสำคัญน้อยกว่า โดย methotrexate ที่ให้ไม่ควรเกิน 42-48 ชั่วโมง เนื่องจากจะฟื้นเซลล์ปกติไม่ทัน

จากการศึกษาของ Borsi และคณะ พบว่า การให้ high-dose methotrexate ร่วมกับการให้ Folinic acid rescue ขนาด 158-315 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเหมือนการรักษา osteosarcoma พบว่าการพยากรณ์โรคดีกว่ากลุ่มที่ได้ Folinic acid rescue ขนาด 315-588 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร แต่ relapse rate ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แสดงว่าการให้ Folinic acid ในขนาดสูงไม่ได้ฟื้นเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวและทำให้อัตราการหายขาดลดลง Folinic acid มีการสะสมในน้ำไขสันหลังได้ แต่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก โดยจากการศึกษาของ Mehta และคณะ พบว่าการให้ Folinic acid rescue ทุก dose ตั้งแต่ dose ที่ 2 เป็นต้นไป ระดับของ Folinic acid จะเพิ่มขึ้นและลดลงอย่างรวดเร็วจนเท่ากับระดับ folinic acid ก่อนให้ จึงไม่รบกวนต่อการให้ CNS prophylaxis นอกจากนี้การให้ Folinic acid ยังสามารถป้องกัน neurotoxicity จาก massive intrathecal overdose ได้ถ้า

ให้ในขนาดที่เพียงพอ ไม่มีการศึกษาที่ยืนยันว่าการให้ Folinic acid หลังการให้ high-dose methotrexate จะไม่มีผลต่อการทำลายเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวและการเริ่ม Folinic acid rescue ช้าลงจะไม่เพิ่มการทำลายเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว แต่กลับเพิ่มผลข้างเคียงทางระบบประสาท

การให้ Methotrexate ระดับของยาที่เป็น therapeutic level คือ 10^6 mol ซึ่งจำเป็นต้องให้ intravenous Methotrexate 6 กรัมต่อตารางเมตร จึงจะได้ therapeutic level ทุกราย แต่การรักษา Childhood ALL protocol ใช้เพียง 5 กรัมต่อตารางเมตรจึงต้องเพิ่มยาทาง intrathecal route จึงจะเพียงพอ ขนาดของยา folinic acid ที่เหมาะสมหลังให้ high-dose methotrexate จากการทบทวนวารสารต่างๆ แสดงดังตาราง

Suggested Folinic Acid Doses After MTX Based on Published Literature

MTX	Folinic acid (total dose)
100 mg/m^2	10 mg/m^2
1 g/m^2	60 mg/m^2
2.5 g/m^2	75 mg/m^2
5 g/m^2	105 mg/m^2
8 g/m^2	180 mg/m^2
5 g/m^2 + IT	150 mg/m^2

สุรีย์พร พงษ์เสวลักษณ์

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คติธรรมนำกำจัดจุดอ่อน

บุญต้องหาบ
บาปต้องละ

พระครูปริยัติปัญญาวุธ
วัดโคกงาม อ.ด่านซ้าย จ.เลย