

## บทบรรณาธิการ

# Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Beta-thalassemia Diseases

## ปรีดา วาณิชเศรษฐกุล

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะแพทย์ โรงพยาบาลในเมือง Pesaro ประเทศอิตาลี เป็นผู้บุกเบิกการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด หรือ Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) เพื่อรักษาโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย โดยใช้ไขกระดูก (หรือเซลล์ต้นกำเนิดจากกระแสเลือดหรือเลือดจากสายสะดือ) การปลูกถ่ายไขกระดูกจาก HLA-matched related donor เพื่อรักษาผู้ป่วยเด็ก homozygous  $\beta$ -thalassemia เป็นรายแรกของโลกเกิดขึ้นเมื่อเดือนธันวาคม พ.ศ. 2524 (ค.ศ. 1981)<sup>1</sup> หลังจากนั้น มีการปลูกถ่ายไขกระดูกเพื่อรักษาโรคธาลัสซีเมียเพิ่มขึ้น แพร่หลายไปในหลายประเทศที่มีอุบัติการณ์ของประชากรป่วยด้วยโรคพันธุกรรมนี้สูง<sup>24</sup> รวมทั้งในประเทศไทยด้วย<sup>57</sup> มีหลายรายงานจากสถาบันทางการแพทย์ทั่วโลกแสดงถึงผลการรักษาโรคได้จนหายขาดมีอัตราสูง มีปัจจัยสำคัญ 3 อย่างที่ช่วยบ่งบอกการพยากรณ์โรค หนึ่งคือภาวะตับโต (โตมากกว่า 2 เซนติเมตร ต่ำกว่าขอบชายโครงขวา สองคือพยาธิสภาพที่เนื้อตับซำรุค มีพังผืดเกิดขึ้น สามคือการรับยาขับเหล็กอย่างไม่สม่ำเสมอและไม่เพียงพอ ซึ่งการรับยาขับเหล็กอย่างมีคุณภาพนั้น ต้องเป็นการใช้ยาขับเหล็ก (อย่างเช่น Desferoxamine) เริ่มตั้งแต่ภายใน 18 เดือนหลังจากได้รับเลือดครั้งแรกในชีวิต และได้รับยาฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง นานอย่างน้อย 8-10 ชั่วโมงต่อวัน อย่างน้อย 5 วัน ต่อสัปดาห์ ผู้ป่วยที่เป็น Class I คือผู้ที่ไม่มียปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้เลย ผู้ป่วย class II คือผู้ที่มี 1 หรือ 2 ปัจจัยเสี่ยง ส่วนผู้ป่วย class III คือผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงทั้ง 3 อย่าง

จากประสบการณ์ของวงการแพทย์<sup>9,10</sup> พบว่า ผู้ป่วย class I ที่อายุน้อยกว่า 17 ปีที่ผ่านการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด มีอัตราการรอดชีวิต อัตราการรอดชีวิตโดยหายขาดจากโรค อัตราการเสียชีวิต และอัตราการกลับเป็นโรคธาลัสซีเมียอีก เท่ากับร้อยละ 94, 87, 6 และ 7 ตามลำดับ ขณะที่ผู้ป่วย class II มีอัตราดังกล่าวเท่ากับร้อยละ 84, 81, 15 และ 4 ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วย class III มักมีภาวะแทรกซ้อนมากกว่า มีอุบัติการณ์ของการปลูกถ่ายไม่ติดสูงกว่า ผู้ป่วย class III ที่มีอายุน้อย มีอัตราการรอดชีวิตโดยหายขาดจากโรค และอัตราการเสียชีวิตเท่ากับร้อยละ 62 และ 35 ตามลำดับ การปลูกถ่ายโดยใช้สูตรยาเคมีบำบัดขนาดลดลง (Reduced-intensity conditioning regimen) กำลังได้รับการศึกษาทดลองถึงผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น class III ที่ได้รับยาสูตร reduced-intensity ดูเหมือนจะมีอัตราการปลูกถ่ายไม่ติดต่ำลง<sup>11</sup>

มีการศึกษาของคณะแพทย์จากอินเดีย<sup>12</sup> เสนอว่า ผู้ป่วย class III น่าจะมีการแบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อยคือกลุ่ม low-risk และกลุ่ม high-risk โดยจำแนกที่ถ้าผู้ป่วยธาลัสซีเมีย class III นั้น มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 ปี และมีขนาดตับโตมากกว่าหรือเท่ากับ 5 เซนติเมตร ต่ำกว่าชายโครงขวา จะถือเป็นกลุ่ม high-risk ถ้าไม่มีลักษณะดังกล่าวจะถือเป็นเพียงแค่ low-risk ผู้ป่วย class III กลุ่ม low-risk นั้น มักมีอัตราการรอดชีวิต อัตราการรอดชีวิตโดยหายขาดจากโรค อัตราการเสียชีวิต และอัตราการกลับเป็นโรคธาลัสซีเมียซ้ำ คล้ายคลึงใกล้

เคียงกับในผู้ป่วย class II ทั่วไป ส่วนผู้ป่วย class III กลุ่ม high-risk มักเป็นผู้ที่มีผลลัพธ์จากการปลูกถ่ายที่ไม่ดี มีความเสี่ยงจากการปลูกถ่ายอย่างแท้จริง และเป็นกลุ่มที่ต้องการการคัดค้านว่าพัฒนาสูตรและกลยุทธ์การรักษาที่เหมาะสมขึ้นกว่าในอดีต

การศึกษาถึงแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เหมาะสม<sup>10</sup> ที่จะนำมาปลูกถ่ายให้แก่ผู้ป่วยธาลัสซีเมียเพื่อที่จะหลีกเลี่ยงภาวะ Chronic graft-versus-host disease มีการเสนอแนะว่า น่าจะใช้ไขกระดูกมาทำการปลูกถ่ายมากกว่าใช้เซลล์จากกระแสเลือด (peripheral blood stem cell) ในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยไม่มีพี่น้องที่เหมาะสมจะเป็นผู้บริจาค การปลูกถ่ายโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากอาสาสมัครผู้บริจาค หรือใช้เซลล์เลือดจากสายสะดือ ที่เป็น HLA-matched หรือ HLA-compatible ก็ให้ผลลัพธ์ของการรักษาที่ดีน่าพอใจ ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่

จากการศึกษาผู้ป่วยเด็ก 33 รายที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย<sup>10</sup> ที่ได้รับการปลูกถ่ายเลือดจากสายสะดือ พบว่าโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีชีวิตรอด 2 ปีหลังการปลูกถ่าย เท่ากับร้อยละ 79 แต่ก็มีผู้ป่วยถึง 7 รายที่ปลูกถ่ายเซลล์ไม่สำเร็จ คณะผู้ศึกษาจึงได้ให้ความเห็นว่า ต้องมีการศึกษาค้นคว้าต่อไป เพื่อหาวิธีที่จะทำให้การปลูกถ่ายเลือดสายสะดือในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย มีอัตราความสำเร็จสูงขึ้น เพื่อจะได้นำวิธีนี้ไปใช้รักษาผู้ป่วยให้แพร่หลาย

ผู้ป่วยโรค thalassemia major มักจะเกิดภาวะ mixed chimerism ได้บ่อยหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาคติดแล้ว ซึ่งส่วนใหญ่ก็เพียงพอที่จะทำให้ความจำเป็นที่จะต้องได้รับเลือดทดแทนบ่อยๆ เหมือนแต่ก่อนนั้น น้อยลง หรือกล่าวอีกนัยหนึ่ง คือผู้ป่วยมักมีระดับเม็ดเลือดแดง ระดับฮีโมโกลบิน ฮีมาโตคริต พื้นฐานดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงที่จะเกิดการสัดกราด (graft rejection) ในภายหลังได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีสัดส่วนของเซลล์ตนเอง (host cells) คงอยู่สูงกว่าร้อยละ 25 ความพยายามที่จะลดการเข้ายาเคมีบำบัด conditioning regimen ไม่ใช่ว่า

ขนาดสูง อาจนำไปสู่อุบัติการณ์ของสภาวะ stable mixed chimerism ที่บ่อยขึ้น

ในแง่ของการเจริญเติบโต พบว่า ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายก่อนอายุ 7 ปี มีผลกระทบต่ออัตราการเจริญเติบโตหลังการปลูกถ่าย น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายหลังอายุ 7 ปี<sup>13</sup>

หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมีย แม้ว่าจะประสบผลสำเร็จแล้ว แต่การที่ผู้ป่วยจะมีชีวิตอยู่อย่างยืนยาวและแข็งแรงนั้น ผู้ป่วยต้องปลอดจากสภาพที่อวัยวะภายในที่ล้ำค้ำยังมี ความชำรุดบกพร่อง ปัญหาสำคัญคือ ภาวะธาตุเหล็กสะสมเกินขนาด (Transfusion-induced iron overload) และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ทั้งสองภาวะนี้อาจจะสัมพันธ์กันหรือไม่ก็ได้ แต่ต่างก็ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดพังผืดในตับ (progressive liver fibrosis) และกลายเป็นตับแข็งได้ในอนาคต<sup>14</sup> ผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและมีสภาพธาตุเหล็กเกินไม่มากนัก ขณะที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด มักจะไม่จำเป็นต้องรับการรักษาอะไรเพิ่มเติม<sup>15,16</sup> หลังการปลูกถ่ายระดับธาตุเหล็กหรือ ferritin สามารถค่อยๆ ลดลงได้เอง แต่อาจใช้เวลาหลายเดือนหรือเป็นปี

แต่ถ้าผู้ป่วยมีภาวะเหล็กเกินมาก่อนปลูกถ่าย ก็มักจะมีภาวะเหล็กเกินเพิ่มมากขึ้นหลังปลูกถ่ายด้วย เนื่องจากกลไกการขับธาตุเหล็กในมนุษย์มีความจำกัด สามารถขับเหล็กออกทางปัสสาวะ อุจจาระ หรือผิวหนังได้ในปริมาณที่ไม่มาก การดูดเลือดทิ้ง (phlebotomy) จึงมีที่ใช้เพื่อจะขจัดธาตุเหล็กที่สูงเกิน ในร่างกายผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่หายจากโรคหลังการปลูกถ่าย (ex-thalassemic patients) การทำ phlebotomy สามารถช่วยให้ระดับธาตุเหล็กในร่างกายผู้ป่วยลดลงกลับเข้าสู่ภาวะปกติ<sup>17</sup> อย่างไรก็ตาม กรณีผู้ป่วย ex-thalassemic บางรายที่มีธาตุเหล็กเกินมาก แต่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธี phlebotomy เช่น มีอายุน้อย มีเส้นเลือดดำหายาก หรือเจาะเลือดยาก ผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจต้องรับการรักษาด้วยการฉีดยาขับเหล็ก desferoxamine เข้าใต้ผิวหนังทุกวันไปจน

กว่า ระดับธาตุเหล็กหรือระดับ ferritin จะกลับลงสู่ระดับปกติ<sup>18</sup> แม้กระทั่งในช่วง 3-4 ปีหลัง ก็เริ่มมีการศึกษาถึงการใช้ยาขับเหล็กชนิดรับประทาน เป็นช่วงเวลาชั่วคราวหลังการปลูกถ่าย และหยุดยาได้ในที่สุดเมื่อระดับธาตุเหล็กกลับสู่ปกติ การลดลงหรือการคืนสู่ระดับปกติของ Iron pool ในร่างกายผู้ป่วย มีผลให้ระดับ liver enzymes ดีขึ้น และพยาธิสภาพในตับมีความเสียหายน้อยลง<sup>17</sup> จากรายงานผู้ป่วยบางราย พบการกลับคืนสู่สภาพดีขึ้นของเนื้อเยื่อตับได้ (reversion of advanced liver damage)<sup>19</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet*. 1982;2: 227-9.
2. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med*. 1990;322:417-21.
3. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, et al. Bone marrow transplantation in adult thalassemia. *Blood*. 1992;80: 1603-7.
4. Lawson SE, Roberts IA, Amrolia P, et al. Bone marrow transplantation for beta-thalassaemia major: the UK experience in two paediatric centres. *Br J Haematol*. 2003;120:289-95.
5. Vanichsetakul P, O-Charoen R, Seksarn P, Kupatawintu P. Outcome of pediatric hematopoietic stem cell transplantations from Thai unrelated donors matched with high-resolution HLA typing. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(Suppl. 4):S1-6.
6. Vanichsetakul P, Wacharaprechanont T, O-Charoen R, Seksarn P, Kupatawintu P. Umbilical cord blood transplantation in children with beta-thalassemia diseases. *J Med Assoc Thai*. 2004;87(Suppl. 2): S62-7.
7. Vanichsetakul P, Wacharaprechanont T, Sucharitchan P, Seksarn P, O-Charoen R. Successful cord blood transplantation in thalassemia major patient at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *Chula Med J*. 2003; 47:411-8.
8. Sodani P, Gaziev D, Polchi P, et al. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood*. 2004; 104:1201-3.
9. Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, et al. Marrow transplantation for patients with thalassemia: results in class 3 patients. *Blood*. 1996;87:2082-8.
10. Gaziev J, Lucarelli G. Stem cell transplantation and gene therapy for hemoglobinopathies. *Curr Hematol Rep*. 2005;4:126-31.
11. Gaziev J, Sodani P, Polchi P, et al. Bone marrow transplantation in adults with thalassemia: treatment and long-term follow-up. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1054: 196-205.
12. Mathews V, George B, Deotare U, et al. A new stratification strategy that identifies a subset of class III patients with an adverse prognosis among children with  $\beta$  thalassemia major undergoing a matched related allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:889-94.
13. De Simone M, Verrotti A, Iughetti L, et al. Final height of thalassemic patients who underwent bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:201-5.
14. Angelucci E, Mureto P, Nicolucci A, et al. Effects of iron overload and HCV positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100:17-21.
15. Lucarelli G, Angelucci E, Giardini C, et al. Fate of iron stores in thalassemia after bone marrow transplantation. *Lancet*. 1993;342:1388-91.
16. Mureto P, Del Fiasco S, Angelucci E, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in thalassemia: modification of hepatic iron overload and related pathologies after long-term engrafting. *Liver*. 1994;14:14-24.
17. Angelucci E, Mureto P, Lucarelli G, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood*. 1997;90: 994-8.
18. Giardini C, La Nasa G, Contu L, et al. Desferoxamine induces clearance of iron deposits after bone marrow transplantation for thalassemia: case report. *Bone Marrow Transplant*. 1993;12:108-10.
19. Mureto P, Angelucci E, Lucarelli G. Reversibility of cirrhosis in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. *Ann Intern Med*. 2002;136: 667-72.

