

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)

ผศ.ดร. อังกรร ฤ โภคเวช

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด คือ กระบวนการฉีดเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (HSCs) หรือเซลล์ตั้งต้นเม็ดเลือด (HPC) เข้าสู่กระแสเลือดผู้ป่วยเพื่อให้คงไว้ซึ่งการสร้างเม็ดเลือดชนิดปกติหรือเพื่อการรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิต การรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจัดได้ว่าเป็นการรักษาที่เริ่มใช้มาหลายสิบปีโดยเริ่มต้นมาจากการศึกษาในสัตว์ทดลองตั้งแต่ช่วงปี 1950 และมีการรักษาในมนุษย์ตั้งแต่ปี 1968 โดยทำการปลูกถ่ายในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค severe combined immune deficiency (SCID) จากนั้นในปี 1972 มีการทำรักษาในผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อมะเร็งเม็ดโลหิตขาว พบว่าผลการรักษานั้นได้ผลดีแต่ผู้ป่วยมักมีภาวะแทรกซ้อนมาก เช่น การติดเชื้อ ภาวะ graft versus host disease และ graft failure อย่างไรก็ตามด้วยเทคโนโลยีสมัยใหม่และความรู้ทางด้านเซลล์ต้นกำเนิดมีการเพิ่มพูนเป็นอย่างมากทำให้ประสิทธิภาพการรักษาด้วยเซลล์ต้นกำเนิดดีขึ้นมากโดยจะกล่าวถึงกระบวนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดอย่างย่อเพื่อให้สมาชิกรู้จักและเข้าใจ ซึ่งประกอบด้วยหลายขั้นตอนตั้งแต่ผู้บริจาค ชนิดของผู้บริจาค ชนิดของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด การเตรียมผู้ป่วย การฉีดเซลล์ต้นกำเนิดให้แก่ผู้ป่วย การนำไปใช้และภาวะแทรกซ้อนต่างๆ

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยดั้งเดิมจะเป็นการปลูกถ่ายด้วยไขกระดูก แต่ปัจจุบันเป็นการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากกระแสเลือดแบบ allogeneic hematopoietic stem cell transplantation โดยผู้บริจาคมี HLA-matched ที่เป็น related หรือ unrelated จัดเป็น standard therapy สำหรับโรคหลายชนิด จากการค้นคว้าวิจัยหลายๆ ผลงานที่ผ่านมา พบว่าการปลูกถ่ายด้วยเซลล์ที่มีการแสดงออกของ CD34 (CD34 positive cells) จะส่งผลให้ประสิทธิภาพการปลูกถ่ายเซลล์เม็ดเลือดดีขึ้น หมายถึงในเซลล์ที่มีการแสดงออกของ CD34 จะมีกลุ่มของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดหรือเซลล์ตั้งต้นเม็ดเลือดจำนวนมาก CD34 เป็น antigen ชนิด type I transmembrane ที่อยู่บนผิวเซลล์ ค้นพบครั้งแรกในปี 1984 มีน้ำหนักประมาณ 115 kDa แต่หน้าที่ของ CD34 ยังไม่แน่ชัด พบการแสดงออกของ CD34 มากในเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดและเซลล์ตั้งต้นเม็ดเลือด (hematopoietic progenitor cells, HPCs) นอกจากนี้ยังพบได้ในเซลล์ชนิดอื่น ได้แก่ เซลล์บุหลอดเลือด ไฟโบรบลาสต์จากตัวอ่อน เป็นต้น โดย CD34 positive cell สามารถคัดแยกได้จาก ไขกระดูก Mobilized peripheral blood stem cells และ Umbilical cord blood ปัจจุบันนี้ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากอวัยวะใดให้ผลดีที่สุดต่อการรักษาโดยคำนึงถึงปัจจัยหลายด้าน เช่น โรคของผู้ป่วย การได้มาซึ่งผู้บริจาคที่มีความจำเพาะด้าน HLA, อายุ, ความรุนแรงโรคของผู้ป่วยและอีกหลายประการ ตัวอย่างของคุณลักษณะของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากแหล่งต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบบางคุณลักษณะของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากแหล่งต่างๆ (7)

	เลือดจากสายสะดือ	เลือดจาก peripheral blood	เลือดจากไขกระดูก
ความเสี่ยงต่อผู้บริจาค	no	yes	yes
เวลาที่ใช้สำหรับหาผู้บริจาค (เดือน)	≤ 1	3-6	3-6
ข้อจำกัดที่มีต่อผลลัพธ์การปลูกถ่ายเซลล์	จำนวนเซลล์ที่น้อยเพียงพอ	หา HLA matched ยาก	หา HLA matched ยาก
ปัจจัยที่ส่งผลต่อการรักษา	engraftment failure	GVHD	GVHD
Risk of GVHD	low	High	High
Post-transplant infection risk	Higher	High	High

ชนิดของผู้บริจาค

การเลือกชนิดของผู้บริจาคสำหรับผู้ป่วยจัดได้ว่ามีความสำคัญโดยพิจารณาจากหลายปัจจัย เช่น ความเจ็บป่วยและความรุนแรงโรคของผู้ป่วยที่ อายุของผู้ป่วย ที่มาของผู้บริจาค เป็นต้น โดยจำแนกการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดตามชนิดของผู้บริจาคเป็น allogeneic transplantation และ autologous transplantation การทำ allogeneic transplantation มีข้อดีคือ graft ที่นำมาปลูกถ่ายจะปลอดจากเซลล์มะเร็ง และยังคงมีส่วนประกอบของ immunocompetent cells ที่สามารถส่งผลต่อการเกิดภาวะ graft-versus-malignancy effect โดยส่งผลดีคือสามารถลดอัตราการเกิดโรคซ้ำได้ แต่ข้อด้อยของ allogeneic transplantation ก็ยังคงเป็นปัญหาหลักเพราะสามารถส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลายชนิด เช่น การเกิด graft failure, graft versus host disease การติดเชื้อและอื่นๆ ซึ่งจะต่างกับการทำ autologous transplantation ที่เป็นการปลูกถ่ายด้วยเซลล์ของผู้ป่วยจะไม่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของการรับเซลล์ข้าม HLA

ขั้นตอนการบริจาค

ผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดต้องเป็นผู้ที่มีสุขภาพดี และไม่มีโรคร้ายแรงเหมือนกับผู้บริจาคโลหิต สามารถรับยาสลบได้ และมีการทำงานของหัวใจ ตับ ปอด และไตปกติ ดังนั้นจะต้องมีระบบฐานข้อมูลของผู้บริจาค ซึ่งก็คือ national stem cell donor registry โดยหน่วยงานหลักที่ดำเนินการด้านนี้คือ สภากาชาดไทย เกณฑ์ของผู้บริจาค คือ อายุ 18-50 ปี มีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัวหรือโรคติดต่อ ร้ายแรง และไม่มีพฤติกรรมเสี่ยง ผู้ประสงค์บริจาคต้องลงทะเบียนเป็นอาสาสมัครที่สภากาชาดไทย จากนั้นจะมีการบันทึกประวัติและตรวจสุขภาพและทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อทำการตรวจ HLA typing เพื่อบันทึกในฐานข้อมูล เมื่อมีผู้ป่วยที่มีความประสงค์ในการใช้เซลล์ต้นกำเนิด จะมีการตรวจ HLA typing และส่งข้อมูลมาที่สภากาชาดเพื่อหาผู้บริจาคที่มีความเข้ากันได้ของ HLA จากนั้นจึงติดตามผู้บริจาคเพื่อมาตรวจสอบเพิ่มเติมและบริจาคเซลล์ต้นกำเนิด

การเตรียมผู้ป่วยสำหรับรับบริจาคเซลล์ต้นกำเนิด

การเตรียมผู้ป่วยจัดว่าเป็นขั้นตอนที่สำคัญ โดยแพทย์จะเป็นผู้พิจารณาผู้ป่วยตามปัจจัยหลายอย่างเช่น อายุ โรคและอาการทางคลินิก ประวัติการรักษาในอดีต ได้แก่ความผิดปกติของอวัยวะต่างๆ ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทดสอบหลายอย่าง ได้แก่ การตรวจหา infectious markers, HLA typing การทดสอบการทำงานของอวัยวะต่างๆ การตรวจสอบประวัติการได้รับเลือดเป็นต้น จากนั้นผู้ป่วยจะเข้าสู่ขั้นตอนการทำ conditioning ซึ่งมีวัตถุประสงค์สำคัญคือ การกำจัดเซลล์ผิดปกติของผู้ป่วยและการกดระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยทั้งหมดนี้เพื่อสร้างโอกาสของผู้ป่วยสำหรับการรองรับเซลล์จากผู้บริจาค โดยทำการ conditioning ด้วยการให้ radiation และ/หรือ เคมีบำบัดเพื่อเตรียมผู้ป่วยก่อนที่จะเข้าสู่กระบวนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดซึ่งเป็นการฉีดเซลล์ต้นกำเนิดเข้าสู่กระแสเลือดของผู้ป่วย และเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดมีความสามารถในการเคลื่อนที่กลับเข้าสู่ไขกระดูกเพื่อไปทำหน้าที่แทนเซลล์เดิมของผู้ป่วยที่ถูกกำจัดจากการ conditioning ผู้ป่วยหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแล้วจะต้องมีการตรวจติดตามหลังการปลูกถ่ายอย่างต่อเนื่องเพื่อติดตามการ engraftment, การเกิด graft failure, ภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทั้งนี้ผลการรักษาที่ดีจะขึ้นกับหลายปัจจัย ซึ่งยังคงอยู่ภายใต้การศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่องเพื่อนำไปสู่ผลสำเร็จของการรักษาด้วยเซลล์ต้นกำเนิดในอนาคต

โรคที่สามารถทำการรักษาได้โดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

ปัจจุบันมีความผิดปกติทางโลหิตวิทยาหลายชนิดที่สามารถรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดขึ้นกับการพิจารณาของแพทย์ผู้ทำการรักษา ได้แก่โรค Acute lymphoblastic leukemia (ALL), Acute myeloid leukaemia (AML), Myelodysplastic syndrome (MDS), Aplastic anemia, lymphoma, โรคต่างๆ อีกมาก เช่น thalassemia, Fanconi anemia, non-hematological malignancy เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Giralt S, Bishop MR. Principles and overview of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In: Bishop MR. editor. Hematopoietic stem cell transplantation. New York: Springer; 2009. P.1-21.
 2. Thomas ED, Storb R, Fefer A, Slichter SJ, Bryant JI, Buckner CD, et al. Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *Lancet* 1972;1(7745):284-9.
 3. Nash RA, Gadi VK. Hematopoietic cell transplantation. In: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, et al. editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 13rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. P. 2159-75.
 4. Bensinger WI, Buckner CD, Rowley S, Demirel T, Storb R, Appelbaum FA. Transplantation of allogeneic CD34+ peripheral blood stem cells (PBSC) in patients with advanced hematologic malignancy. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17 Suppl 2:S38-9.
 5. Sidney LE, Branch MJ, Dunphy SE, Dua HS, Hopkinson A. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors. *Stem Cells* 2014; 32(6):1380-9. Available from: doi: 10.1002/stem.1661. [Accessed: 17th Nov 2015].
 6. Cant AJ, Craddock C, Skinner R. Why hematopoietic stem cell transplantation and for whom? In: Cant AJ, Galloway A, Jackson G. editors. *Practical hematopoietic stem cell transplantation*. Singapore: Blackwell; 2007. P.1-13.
 7. Demiriz SI, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood. *Bone Marrow Res* 2012; 2012:834040. Available from: doi: 10.1155/2012/834040 [Accessed: 17th Nov 2015].
-