



เอกสารให้ความรู้

เรื่อง การจำแนกชนิด myeloproliferative neoplasms ตามเกณฑ์ WHO ปี ค.ศ. 2022

ผศ.ดร.สุมนา ตาแก้ง

Myeloproliferative neoplasms (MPN) เป็นกลุ่มของโรคที่เกิดจากไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว หรือเกล็ดเลือดมากเกินไป การวินิจฉัยเบื้องต้นของ MPN อาศัยความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะอาการทางคลินิก การวินิจฉัยระดับโมเลกุล และการประเมินทางสัณฐานวิทยา (morphology) ของไขกระดูก ผู้ป่วย MPN ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยเมื่อเข้าสู่ระยะเรื้อรัง (chronic phase, CP) ซึ่งอาจพัฒนาไปสู่ระยะลุกลามที่มีตัวอ่อนเม็ดเลือดขาวเพิ่มมากขึ้น (blast phase, BP) โดยการพัฒนาของโรคเกี่ยวข้องกับการสะสมความผิดปกติทุติยภูมิของสารพันธุกรรมภายในเซลล์ (secondary mutation)

การจำแนกประเภทของมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่ม MPN ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ปี ค.ศ. 2022 ยังคงคล้ายคลึงกับเกณฑ์การจำแนกในปี ค.ศ. 2016 โดยมีข้อปรับปรุงที่สำคัญ ดังนี้

กลุ่มที่พบ *BCR::ABL1* fusion

Chronic myeloid leukemia (CML) จำแนกโดยการพบ *BCR::ABL1* fusion ซึ่งเป็นผลมาจากการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของโครโมโซมคู่ที่ 9 และ 22 [t(9;22)(q34;q11)] เกณฑ์การจำแนก CML มีข้อปรับปรุงที่น่าสนใจ คือ การยกเลิกการจำแนก CML ระยะเร่ง (accelerated phase, AP) เนื่องจากการรักษาด้วย tyrosine kinase inhibitor (TKI) และการติดตามโรคอย่างมีประสิทธิภาพในปัจจุบันทำให้อัตราการรอดชีวิตของการพัฒนาโรคไปสู่ระยะลุกลามลดลง การกำหนด accelerated phase จึงมีความเกี่ยวข้องกับน้อยลง โดยคุณลักษณะของการดำเนินโรคที่สำคัญเน้นไปที่การกลายพันธุ์ของ *ABL1* kinase ซึ่งส่งผลให้ดื้อต่อ TKI และ/หรือความผิดปกติทางเซลล์พันธุศาสตร์เพิ่มเติม และการพัฒนาเป็นระยะ blast phase โดยเกณฑ์สำหรับ blast phase ได้แก่ (1) พบ myeloblast $\geq 20\%$ ในเลือดหรือไขกระดูก; หรือ (2) พบการเพิ่มจำนวนของตัวอ่อนเม็ดเลือดขาวนอกไขกระดูก; หรือ (3) พบการเพิ่มจำนวนของ lymphoblast ในเลือดหรือไขกระดูก อย่างไรก็ตาม การกำหนดเกณฑ์ที่แน่ชัดของจำนวน lymphoblast ยังคงต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

กลุ่มที่ไม่พบ *BCR::ABL1* fusion

การจำแนกโรคในกลุ่มนี้ยังคงเน้นที่ การแยกความแตกต่างระหว่าง polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) และ primary myelofibrosis (PMF) ซึ่งขึ้นอยู่กับผลการตรวจสเมียร์เลือด ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงระดับโมเลกุล และการประเมินลักษณะและรูปร่างของเซลล์ในไขกระดูกประกอบกัน เนื่องจากการใช้พารามิเตอร์เหล่านี้เพียงอย่างเดียวอย่างหนึ่งไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่จำเพาะได้ นอกจากนี้มีการปรับปรุงเกณฑ์วินิจฉัยเล็กน้อย ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดของแต่ละโรค ดังนี้

Polycythemia vera (PV) เกณฑ์การจำแนก คือ (1) ค่าการตรวจความเข้มข้นของฮีโมโกลบินที่สูงเกิน 16.5 g/dL ในผู้ชาย หรือ 16.0 g/dL ในผู้หญิง และ/หรือฮีมาโตคริตที่สูงเกิน 49% ในผู้ชาย หรือ 48% ในผู้หญิง (2) การพบ trilineage hyperplasia (panmyelosis) ร่วมกับการพบ megakaryocyte ตัวแก่ที่มีขนาดแตกต่างกันในไขกระดูก (3) การกลายพันธุ์ของ NM_004972: JAK2 p.V617F หรือ JAK2 exon 12 โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PV จะต้องครบทั้ง 3 ข้อข้างต้น หรือพบข้อ (1) และ (2) ร่วมกับการมีปริมาณ erythropoietin ในซีรัมในระดับต่ำ สำหรับการตรวจการเพิ่มขึ้นของ red cell mass (RCM) โดยการติดฉลากเม็ดเลือดแดงด้วย ^{51}Cr ไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน จึงได้มีการตัดเกณฑ์การวินิจฉัยโดยใช้ RCM ออก

Essential thrombocythemia (ET) เกณฑ์การจำแนกยังคงใช้เกณฑ์ตาม WHO 2016 กล่าวคือ (1) การพบจำนวนเกล็ดเลือด $\geq 450 \times 10^9/\text{L}$ (2) การตรวจไขกระดูกพบการเพิ่มจำนวนของ megakaryocyte พบเซลล์ตัวแก่ที่มีขนาดใหญ่และมีนิวเคลียสแบบ hyperlobulated จำนวนมาก โดยไม่มีการเพิ่มขึ้นของเซลล์หรือตัวอ่อนเม็ดเลือดแดงหรือเม็ดเลือดขาวชนิด granulocytes และมีการเพิ่มขึ้นของเส้นใย reticulin น้อยมาก (เกรด 1) (3) มีผลการวินิจฉัยไม่เป็นไปตามเกณฑ์ของ WHO สำหรับ *BCR-ABL1*⁺ CML, PV, PMF, myelodysplastic syndromes หรือ myeloid neoplasms อื่นๆ (4) การพบการกลายพันธุ์ของ JAK2, CALR หรือ MPL โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ET จะต้องครบทั้ง 4 ข้อข้างต้น หรือพบข้อ (1) - (3) ร่วมกับการพบ clonal marker อื่นๆ หรือไม่พบหลักฐานที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มสูงขึ้นจากสาเหตุหรือโรคอื่น

Primary myelofibrosis (PMF) จำแนกได้จากการเพิ่มจำนวนของ megakaryocyte และ granulocytes ที่ผิดปกติในไขกระดูก ร่วมกับการพบ reticulin และ/หรือ collagen marrow fibrosis การพบภาวะกระดูกพรุน (osteosclerosis) และการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก (extramedullary hematopoiesis) นอกจากนี้การจำแนก prefibrotic PMF ยังมีความสำคัญเนื่องจากมักพบการดำเนินของโรคลำดับ PV และ ET ไปเป็น PMF จึงต้องมีการตรวจติดตามการเกิดพังผืดในไขกระดูกและขนาดของม้ามเป็นระยะๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับสารยับยั้ง JAK1/2

Chronic neutrophilic leukemia (CNL) จำแนกโดยการพบภาวะ neutrophilia อย่างต่อเนื่อง (จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว $\geq 25 \times 10^9/L$ โดยมี neutrophil และ band form neutrophil $\geq 80\%$) ร่วมกับการพบ hypercellularity ในไขกระดูก เนื่องจากการเพิ่มจำนวนของ neutrophilic granulocyte และพบว่ามีภาวะตับม้ามโต พบการกลายพันธุ์ของ *CSF3R* ได้บ่อยมากกว่า 60% ของผู้ป่วย CNL

Chronic eosinophilic leukemia (CEL) พบการเพิ่มจำนวนของ eosinophil และ eosinophil precursor ที่ผิดปกติ ทำให้เกิดภาวะ hypereosinophilia ในเลือดและไขกระดูก เกณฑ์การจำแนก CEL มีการเปลี่ยนแปลงจากเดิมหลายประการ ดังนี้ (1) ระยะเวลาที่ใช้ในการกำหนดว่าผู้ป่วยมีภาวะ hypereosinophilia อย่างต่อเนื่องลดลงจาก 6 เดือนเป็น 4 สัปดาห์; (2) การเพิ่มข้อกำหนดสำหรับการประเมิน clonality และ morphology ของไขกระดูกที่ผิดปกติ (เช่น megakaryocytic หรือ erythroid dysplasia); และ (3) การตัดการประเมินการเพิ่มขึ้นของจำนวนตัวอ่อน ที่ใช้เป็นทางเลือกของการประเมิน clonality ซึ่งการปรับเกณฑ์ใหม่นี้ทำให้การจำแนก CEL ออกจากความผิดปกติอื่นที่พบภาวะ eosinophilia ชัดเจนขึ้น จึงสามารถตัดคำว่า “not otherwise specified” ออกจากชื่อได้ (เดิมใช้ชื่อ chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS))

Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) เป็นความผิดปกติของ hematopoietic stem cell ที่พบในเด็กเล็ก เดิมถูกจัดอยู่ในกลุ่ม myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) ประมาณ 90% ของผู้ป่วย JMML พบกลไกการก่อโรคจากการกระตุ้นการทำงานของ RAS pathway ความผิดปกติที่พบคือการเพิ่มจำนวนของ granulocytic และ monocytic lineage โดยพบลักษณะ dysplasia ร่วมด้วย เกณฑ์การวินิจฉัยจะอาศัยการพิจารณาอาการทางคลินิก ร่วมกับลักษณะของเซลล์ในเลือดและไขกระดูก และผลการตรวจระดับโมเลกุล โดยมีการปรับปรุงเกณฑ์เพิ่มเติม ดังนี้ (1) ให้การพบ *KMT2A* rearrangements เป็นเกณฑ์การจำแนกออกของ JMML (ต้องไม่พบ *KMT2A* rearrangements ในกลุ่ม JMML); (2) ยกเลิกการใช้ monosomy 7 เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยทางเซลล์พันธุศาสตร์; (3) เน้นความสำคัญของการตรวจระดับโมเลกุลเพื่อการวินิจฉัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวกับการกระตุ้นการทำงานของ RAS pathway

Myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified (MPN-NOS) ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีลักษณะอาการทางคลินิก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ สัณฐานวิทยาของเซลล์ และโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินโรค คล้ายคลึงกับ MPN แต่ขาดเกณฑ์การวินิจฉัยของ MPN ประเภทใดประเภทหนึ่งโดยเฉพาะ หรือมีคุณสมบัติที่ทับซ้อนกันระหว่างประเภท MPN ที่แตกต่างกัน

บทความนี้รวบรวมเพียงการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในเกณฑ์การจำแนกใหม่ ปี ค.ศ. 2022 เท่านั้น แนวทางในการวินิจฉัยโรคในกลุ่ม PMN ทั้งหมดจึงต้องอาศัยการอ้างอิงเพิ่มเติมจากเกณฑ์การจำแนกของ ปี ค.ศ. 2016 ร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/ dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-19.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the world health organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
3. Saad AA. Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): a mimicker of *KMT2A*-rearranged acute myeloid leukemia (AML). IntechOpen, 2020.