

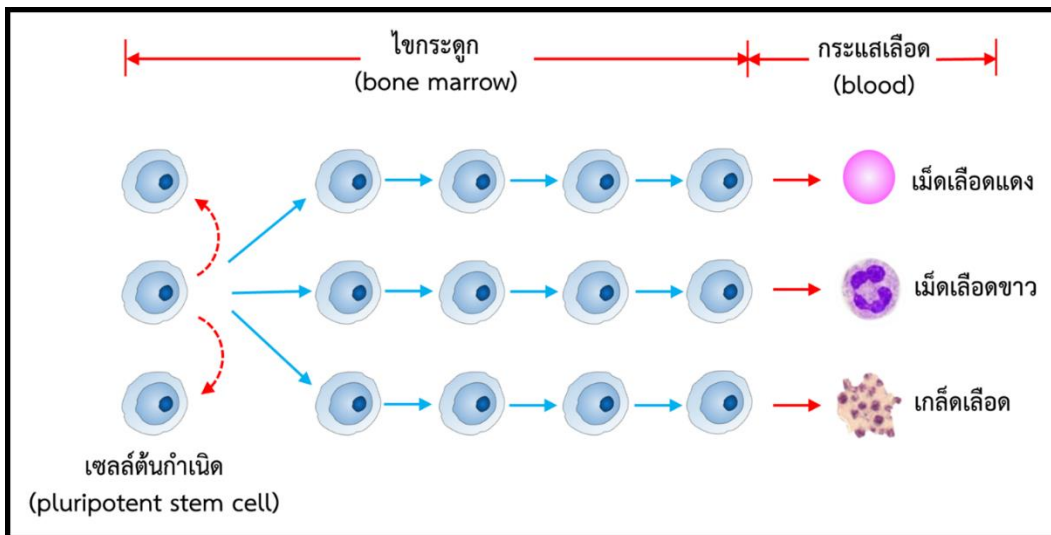
โรคโลหิตและเทคโนโลยีใหม่ในการรักษา

สุรพล อิศรไกรศีล

ราชบัณฑิต สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ประเภทวิชาแพทยศาสตร์และทันตแพทยศาสตร์ สำนักวิทยาศาสตร์
ราชบัณฑิตยสภา, surapolsi@gmail.com

บทนำ

โรคโลหิตหรือโรคเลือด หมายถึง โรคหรือความผิดปกติของเม็ดเลือด ได้แก่ เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด ดังแสดงในภาพที่ ๑ โรคของไขกระดูกซึ่งเป็นแหล่งสร้างเม็ดเลือด โรคของระบบ reticuloendothelium ได้แก่ ตับ และม้าม ซึ่งทำหน้าที่ทำลายเม็ดเลือดที่หมดอายุ โรคของต่อมน้ำเหลืองและระบบภูมิคุ้มกัน รวมทั้งโรคที่มีความผิดปกติของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด



ภาพที่ ๑ ไขกระดูกและแหล่งที่มาของเม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ

ผู้ป่วยที่เป็นโรคเลือด อาจมีอาการต่าง ๆ ที่เป็นอาการนำให้ผู้ป่วยมาโรงพยาบาล ที่พบบ่อย ได้แก่

๑. ภาวะโลหิตจาง เป็นอาการสำคัญที่พบบ่อยที่สุด โดยที่ผู้ป่วยมีจำนวนเม็ดเลือดแดงลดลง ทำให้มีอาการเหนื่อยง่าย ซีด ถ้าเป็นมากอาจมีหัวใจวาย อาการของภาวะโลหิตจางขึ้นกับว่าโลหิตจางเกิดเร็วมากน้อยเพียงใดและโลหิตจางนั้นเป็นมากน้อยแค่ไหน ถ้าโลหิตจางเกิดขึ้นเฉียบพลัน จะมีอาการมากและเร็วแม้ไม่ซีดมาก แต่ถ้าเกิดโลหิตจางเรื้อรัง ร่างกายปรับตัวได้อาจมีอาการค่อยเป็นค่อยไป ไม่รุนแรงมาก การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ว่ามีภาวะโลหิตจาง คือ การวัดค่าฮีโมโกลบินและค่าฮีมาโตคริต ถ้าน้อยกว่าปกติแสดงว่ามีภาวะโลหิตจาง

๒. อาการไข้ ผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ อาจมีโรคติดเชื้อและทำให้มีไข้ได้ ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดจะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ ทำให้เกิดโรคติดเชื้อได้ ผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเลือดแต่มีโรคติดเชื้อจากแบคทีเรีย ก็มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลสูง ในผู้ป่วยที่เป็นโรคลิมโฟมาหรือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองอาจมีไข้ได้ โดยที่ไม่มีโรคติดเชื้อร่วมด้วย

๓. ต่อมาน้ำเหลืองโต เป็นอาการนำของผู้ป่วยโรคลิมโฟมา มีต่อมน้ำเหลืองโตที่คอ รักแร้ และขาหนีบ อาจมีต่อมน้ำเหลืองในช่องทรวงอกและช่องท้องโตได้ ต่อมาน้ำเหลืองที่โตอาจไปกดท่อน้ำเหลือง กดหลอดเลือดดำใหญ่ ทำให้เกิดการบวมได้ ที่พบบ่อยคือ กลุ่มอาการที่เกิดจากต่อมน้ำเหลืองในช่องทรวงอกโตและกดหลอดเลือดดำใหญ่ (superior vena cava) ทำให้มีอาการหน้าบวม คอบวม นอกจากนี้ อาจพบอาการอื่น ๆ เช่น น้ำหนักลด มีไข้ เหงื่อออกตอนกลางคืน ผู้ป่วยบางรายอาจมีตับม้ามโตร่วมด้วย

๔. ม้ามโต ผู้ป่วยอาจมีม้ามโต ทำให้คลำได้ก้อนในท้องด้านซ้ายเป็นอาการนำ ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยโรค ลิวคีเมียเรื้อรัง (chronic myeloid leukemia) และโรคอื่น ๆ ในกลุ่มโรค myeloproliferative disorder

๕. ภาวะเลือดออก ถ้าเลือดออกเฉพาะที่ จะมีเลือดออกเพียงตำแหน่งเดียว หากมีเลือดออกเกิน ๑ ตำแหน่ง หรือเลือดออกเองโดยที่ไม่ได้รับภยันตรายใด ๆ หรือเลือดออกมากแม้เพียงได้รับภยันตรายเพียง เล็กน้อย จัดเป็นภาวะเลือดออกผิดปกติ ที่พบบ่อยเกิดจากจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ พบมีเลือดออกที่ผิวหนังเป็น จุดแดงคล้ายยุงกัด (petechiae) หรือเป็นปื้น (ecchymosis) อาจมีเลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล เลือด ประจำเดือนออกมากหรือปัสสาวะเป็นเลือด ในรายที่เป็นรุนแรง อาจมีเลือดออกในสมอง

๖. ภาวะหลอดเลือดอุดตัน ผู้ป่วยโรค myeloproliferative disorder ที่มีการสร้างเม็ดเลือดแดงมากเกินไป เรียกว่า polycythemia vera อาจมาโรงพยาบาลด้วยเรื่องหลอดเลือดแดงที่สมองอุดตันเหมือน stroke ผู้ป่วย ที่มีหลอดเลือดดำที่ขาอุดตัน ทำให้ขาบวม ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเป็นผู้ป่วยที่อยู่โรงพยาบาลนาน ๆ ที่นอนติดเตียง

ชนิดของโรคเลือด

โรคเลือดอาจแบ่งได้เป็น ๒ กลุ่มใหญ่ ๆ คือ

๑. กลุ่มโรคเลือดที่ไม่ใช่มะเร็ง

๑.๑ **โรคที่มีภาวะโลหิตจาง** ภาวะนี้ที่พบบ่อย คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางเรื้อรัง มีอาการเหนื่อยง่าย ซีด และอาจมีหัวใจวายในรายที่มีอาการรุนแรง

ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก เกิดจากการเสียเลือดเรื้อรังจากทางเดินอาหาร เช่น ริดสีดวงทวาร แผลในกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งกระเพาะอาหาร ในผู้หญิงอาจเกิดจากเลือดระดู ออกมาจากเนื้องอกในมดลูก (myoma uteri) รักษาได้โดยการให้ธาตุเหล็กทดแทนและรักษาที่ต้นเหตุ

โรคธาลัสซีเมีย เป็นโรคทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดจากบิดามารดาสู่บุตร บิดามารดาเป็นพาหะ หรือธาลัสซีเมียแฝง มักไม่มีอาการหรือมีโลหิตจางเพียงเล็กน้อย ถ้าไม่ตรวจเลือดจะวินิจฉัยไม่ได้เลย สามิและ ภรรยาที่เป็นพาหะหรือธาลัสซีเมียแฝง มีโอกาสที่บุตรจะเป็นโรคร้อยละ ๒๕ มีบุตรที่เป็นพาหะ หรือธาลัสซีเมีย แฝงเหมือนบิดามารดาร้อยละ ๕๐ และมีบุตรที่ปรกติร้อยละ ๒๕

โรคธาลัสซีเมียที่พบบ่อยในประเทศไทย คือ โรคธาลัสซีเมียชนิด hemoglobin E/ β -thalassemia ผู้ป่วยมักมีอาการแตกต่างกันในแต่ละคน บางรายมีอาการน้อย รายที่มีอาการมากจะมีโลหิตจาง ตัวเหลือง ตาเหลือง หน้าตาเปลี่ยน ตัวเล็ก ตับและม้ามโต ผิวคล้ำ มีภาวะเหล็กเกิน โรคธาลัสซีเมียอีกชนิดหนึ่งคือ โรค hemoglobin H มักมีอาการไม่มาก แต่ถ้ามีไข้หรือมีโรคติดเชื้อ เม็ดเลือดแดงจะแตกเฉียบพลันและจะซีดลง อย่างรวดเร็ว

โลหิตจางเรื้อรังที่พบได้แต่ไม่บ่อย ได้แก่ โลหิตจางจากการขาดโฟเลตและวิตามินบี ๑๒ และโลหิตจางที่เกิดจากเม็ดเลือดแดงแตกง่ายที่เรียก paroxysmal nocturnal hemoglobinuria ผนังเม็ดเลือดแดงของ

ผู้ป่วยโรคนี้ขาดโปรตีนบางอย่าง ทำให้เม็ดเลือดแดงไวต่อคอมพลีเมนต์มากกว่าปรกติ มีผลให้เม็ดเลือดแดงแตกในกระแสเลือด พบมีโลหิตจางและปัสสาวะสีดำ

ภาวะโลหิตจางเรื้อรังนั้น อาจพบได้ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง และโรคเรื้อรังอื่น ๆ ก็ได้ด้วย

ภาวะโลหิตจางเฉียบพลันพบไม่บ่อยนัก ผู้ป่วยมักสบายดีมาก่อน และเกิดอาการซีดลงจากเม็ดเลือดแดงแตก เกิดขึ้นเป็นวันหรือไม่เกินหนึ่งสัปดาห์ ที่พบได้เกิดจากภาวะพร่องเอนไซม์จี ๖ พีดี ซึ่งจะมีเม็ดเลือดแดงแตกภายหลังมีโรคติดเชื้อ หรือได้รับยาบางอย่าง อันตรายที่สำคัญในผู้ป่วยโรคนี้ คือ การที่มีโพแทสเซียมในเลือดสูง และมีภาวะไตวายได้ เม็ดเลือดแดงแตกง่ายเฉียบพลัน อีกโรคหนึ่ง คือ autoimmune hemolytic anemia เม็ดเลือดแดงแตกจากการที่ร่างกายสร้าง autoantibody ต่อเม็ดเลือดแดงของตัวเอง มักเกิดภายหลังมีโรคติดเชื้อหรือมีความเครียด บางรายมีโรคออโตอิมมูนอื่นร่วมด้วย เช่น systemic lupus erythematosus หรือ SLE

๑.๒ โรคที่มีความผิดปกติของไขกระดูก โลหิตจางอะพลาสติก (aplastic anemia) หรือโรคไขกระดูกฝ่อ เกิดจากการที่ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดได้น้อยลง ทำให้มีอาการเหนื่อยง่าย ซีด ไม่มีแรง เป็นไข้ มีโรคติดเชื้อ มีจ้ำเลือดและเลือดออกผิดปกติ พยาธิกำเนิดของโรคนี้ส่วนใหญ่เกิดจากกลไกทางอิมมูน การรักษาที่ได้ผลดีคือ การใช้ยากดภูมิคุ้มกันและแอนติบอดีต่อลิมโฟไซต์ (lymphocyte) การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดสามารถรักษาผู้ป่วยให้หายขาดจากโรคได้

โรคไขกระดูกเสื่อม (myelodysplastic syndrome, MDS) โรคในกลุ่มนี้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิดในไขกระดูก แต่เซลล์ที่เจริญและต่อมาตายในไขกระดูก ทำให้มีจำนวนเม็ดเลือดในเลือดลดลง ทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด มักพบในคนสูงอายุ มีโอกาสที่โรคจะเปลี่ยนเป็นโรคลิวคีเมียเฉียบพลันได้

โรคไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดมาก (myeloproliferative neoplasm) ซึ่งอาจเป็นเม็ดเลือดแดงเรียกโรค polycythemia vera หรือ PV ผู้ป่วยจะมีหน้าแดงอาจมีหลอดเลือดแดงที่สมองอุดตัน มีอาการแขนขาอ่อนแรงเหมือน stroke ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มจำนวน เรียกว่า โรค essential thrombocythemia หรือ ET มีจำนวนเกล็ดเลือดมากเกิน ๑ ล้านเซลล์/ลบ.มม. อาจทำให้มีหลอดเลือดแดงอุดตัน หรือมีเลือดออกก็ได้ ผู้ป่วยที่มีพังผืดมากในไขกระดูกเรียก chronic myelofibrosis มีภาวะโลหิตจางและม้ามโต

๑.๓ โรคที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ โรคที่พบบ่อยคือ โรคเลือดออกจากการที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ หรือ idiopathic thrombocytopenic purpura หรือ ITP เกิดจากการมี autoantibody ต่อเกล็ดเลือดของตัวเอง

โรคเลือดออกผิดปกติที่พบบ่อย ได้แก่ โรคเลือดไหลไม่หยุดฮีโมฟีเลีย (hemophilia) ซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ทำให้ขาดปัจจัยสำคัญของการแข็งตัวของเลือด (factor VIII) โรคเลือดออกผิดปกติจากอื่น ๆ เช่น โรคตับ ภาวะลิ่มเลือดกระจายทั่วไปในหลอดเลือด

๒. กลุ่มโรคมะเร็งระบบโลหิต

๒.๑ โรคลิวคีเมียหรือมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) เกิดจากมีความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดขาว โดยมีการเพิ่มจำนวนอย่างไม่มีการจำกัด ถ้าเซลล์มะเร็งที่เพิ่มจำนวนไม่สามารถเจริญ (differentiation) ต่อไปได้ จะมีเซลล์มะเร็งลิวคีเมียในไขกระดูกเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ทำให้การสร้างเม็ดเลือดปกติในไขกระดูกลดลง จึงมีเม็ดเลือดลดลงทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด และเซลล์ลิวคีเมีย

จะออกมาอยู่ในกระแสเลือด เรียกว่า โรคโลหิตจางเฉียบพลัน ผู้ป่วยจะมีอาการรุนแรงและอาจเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น หากได้รับการรักษาไม่ถูกต้อง

ถ้าเซลล์ลิวคีเมียสามารถเจริญต่อไปได้ เซลล์ลิวคีเมียจะออกไปสู่กระแสเลือดไปที่ม้ามและตับ ทำให้ตับม้ามโต เรียกว่า โรคโลหิตจางเรื้อรัง ผู้ป่วยมักมีอาการไม่มาก อาจตรวจพบโดยการเจาะเลือด พบมีจำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มเป็นหมื่นเป็นแสนเซลล์/ลบ.มม. บางรายมาด้วยก้อนในท้องด้านซ้าย จากการที่มีม้ามโต โรคโลหิตจางเรื้อรังที่เรียก chronic myeloid leukemia หรือ CML ปัจจุบันพบว่าเกิดจากยีนที่ผิดปกติเรียกว่า bcr-abl ซึ่งจะ ทำให้มีการสร้างโปรตีนที่ไปกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดขาวซึ่งทำให้เกิดโรค การรักษาด้วยวิธีมุ่งเป้าที่ได้ผลดี คือ การใช้ยา กลุ่ม tyrosine kinase inhibitor ซึ่งไปยับยั้งการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติดังกล่าว ทำให้สามารถควบคุมโรคได้

๒.๒ โรคลิมโฟมาหรือมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) เกิดจากความผิดปกติของเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เรียกว่า ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) ที่ต่อมน้ำเหลือง ตับ และม้าม ทำให้มีต่อมน้ำเหลืองโต หรือมีก้อนในท้องจากการที่มีม้ามโต อาจมีอาการอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น มีไข้ น้ำหนักลด เหงื่อออกตอนกลางคืน การวินิจฉัยโรคอาศัยการตัดต่อมน้ำเหลืองเพื่อตรวจทางพยาธิ การทำ PET-CT Scan ช่วยในการบอกระยะของโรค ซึ่งจะสามารถบอกการดำเนินโรคได้

๒.๓ โรคมะเร็งไขกระดูก multiple myeloma (MM) เกิดจากการเพิ่มจำนวนของเซลล์พลาสมาในไขกระดูก ทำให้มีการสร้างโปรตีนที่ผิดปกติที่เรียกว่า globulin มีปริมาณเพิ่มมากขึ้นและพบ M protein ในเลือด และมีส่วนประกอบของโมเลกุลของโกลบูลินที่เรียกว่า free light chain สูงขึ้นในเลือด ผู้ป่วยโรคนี้อาจมีอาการโลหิตจาง ซีด ปวดกระดูก บางรายหกล้มกระดูกหัก อาจมีไตผิดปกติ ไตวายได้ พบระดับแคลเซียมในเลือดสูง ทำให้ท้องผูก ผู้ป่วยโรค MM บางครั้งไม่ได้มาพบโลหิตแพทย์แต่แรก ทำให้การวินิจฉัยโรคล่าช้า แพทย์ทั่วไปจึงควรต้องนึกถึงโรค MM ไว้ด้วย และควรส่งปรึกษาโลหิตแพทย์เพื่อให้การวินิจฉัยโรคแต่เนิ่น ๆ

การรักษาโรคมะเร็งระบบโลหิต

๑. การรักษาเพื่อให้โรคสงบ (complete remission หรือ complete response) ได้แก่ การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยามุ่งเป้าเป็นชุด ๆ จนโรคสงบ ซึ่งสามารถประเมินได้ด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ และการทำ PET CT Scan

๒. การรักษาเพื่อป้องกันไม่ให้โรคลกลับมาเป็นใหม่ ผู้ป่วยโรคมะเร็งระบบโลหิตที่ได้รับการรักษาจนโรคสงบแล้ว มีโอกาสที่โรจะเป็นกลับมาใหม่ได้ จึงต้องให้การรักษาเพื่อป้องกันไม่ให้โรเป็นกลับมาใหม่ เช่น การให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงร่วมกับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplant) การให้ยาเคมีบำบัดเป็นระยะที่เรียก consolidation therapy การให้ยาเคมีบำบัดขนาดน้อย ๆ หรือการให้ยามุ่งเป้าเป็นเวลานาน ๆ ต่อเนื่องกันที่เรียก maintenance therapy ซึ่งการเลือกวิธีการรักษาแบบใดขึ้นกับชนิดของมะเร็งและระยะของโรค

๓. การรักษาโรคที่เป็นกลับมาใหม่ (relapse) หรือโรคที่ต่อการรักษา (refractory) ผู้ป่วยที่โรกลับมาใหม่ภายหลังการรักษาโดยเฉพาะภายใน ๑-๒ ปีแรก หรือผู้ป่วยที่โรต่อการรักษา มักมีการพยากรณ์โรไม่ดี รักษายากและได้ผลไม่ดี

ความสำคัญในการรักษาโรคมะเร็งระบบโลหิต คือ การวินิจฉัยโรให้ได้แต่เนิ่น ๆ ให้การรักษาที่เหมาะสมอย่างทันที่ ทั้งที่ มีการวางแผนการรักษาที่เป็นขั้นตอน โรคมะเร็งระบบโลหิตเป็นโรคมะเร็งที่ร้ายที่สุด

ความร่วมมือในการรักษาทั้งตัวผู้ป่วยเอง ญาติพี่น้อง แพทย์และพยาบาล มีความสำคัญยิ่งในการที่จะทำการรักษาผู้ป่วยให้ประสบความสำเร็จ ผู้ป่วยและญาติควรได้รับความรู้จากแพทย์อย่างละเอียดเกี่ยวกับโรคที่เป็น การเกิดโรคและแนวทางการรักษา ในปัจจุบันมีความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งระบบโลหิตอย่างมากและรวดเร็ว ทำให้สามารถรักษาโรคเหล่านี้ให้หายขาดได้ หรืออย่างน้อยก็สามารถทำให้มีชีวิตรอดยืนยาวขึ้นและมีคุณภาพชีวิตที่ดีได้ ผู้ป่วยต้องมีกำลังใจที่ดีและมั่นใจในการรักษาว่า แพทย์จะให้การรักษาที่เหมาะสมและดีที่สุดที่จะทำให้โรคหายได้ ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง มีใจจะเป็นผู้ที่มีโชคร้ายและเป็นทุกข์ แต่ผู้ป่วยควรจะหาคำตอบว่าเป็นมะเร็งแล้วได้อะไรบ้าง ผู้เขียนเคยเห็นผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตที่ได้ใช้โอกาสขณะเป็นมะเร็งปรับตัวจากคนสมบูรณ์แบบ (perfectionist) เป็นคนที่มองโลกในมุมมองบวกและยืดหยุ่น

เทคโนโลยีการรักษาโรคมะเร็งระบบโลหิต

๑. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดหรือการปลูกถ่ายไขกระดูก เป็นเทคโนโลยีที่ใช้ในการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดให้กับผู้ป่วยซึ่งมีความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดหรือ stem cell ในไขกระดูก สามารถใช้รักษาโรคต่าง ๆ ที่การรักษาด้วยวิธีอื่นไม่ได้ผลหรือได้ผลไม่ดี ด้วยวิธีนี้ทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคได้ ตัวอย่างเช่น โลหิตจางอะพลาสติก โรคธาลัสซีเมีย โรคลิวคีเมีย โรคลิมโฟมา โรคมะเร็งไขกระดูก MM

เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้จากไขกระดูก เลือดสายสะดือและ mobilized peripheral blood stem cell สำหรับเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก ต้องเจาะไขกระดูก และต้องใช้ปริมาณมาก ในปัจจุบันสามารถใช้ G-CSF (Granulocyte-colony-stimulating factor) เคลื่อนย้ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกให้ออกมาในกระแสเลือด และสามารถเก็บเซลล์ต้นกำเนิดได้จากเลือด วิธีนี้จึงสะดวกกว่าการเจาะไขกระดูก

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบ่งเป็น ๒ ชนิด คือ การปลูกถ่ายโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดของผู้ป่วยเอง (autologous stem cell transplant) และการปลูกถ่ายโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาค (allogeneic stem cell transplant) การเลือกว่าจะใช้วิธีใดขึ้นกับโรคที่เป็น ถ้าเป็นโรคลิมโฟมา หรือมะเร็งไขกระดูก MM ใช้เซลล์ต้นกำเนิดของผู้ป่วยเองได้ในการปลูกถ่าย แต่ถ้าเป็นโลหิตจางอะพลาสติก โรคธาลัสซีเมีย หรือโรคลิวคีเมียต้องใช้เซลล์ต้นกำเนิดของบุคคลอื่นในการปลูกถ่าย

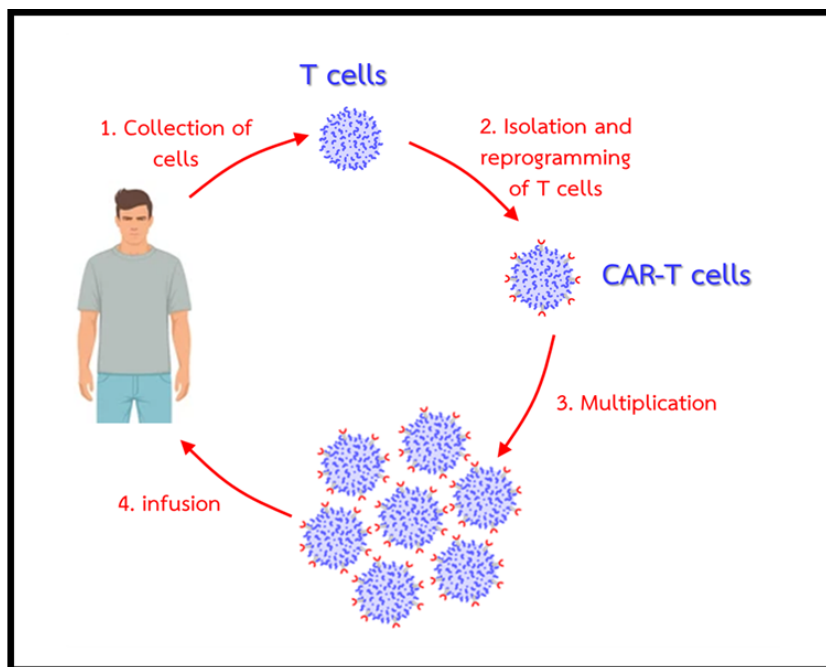
สำหรับ autologous stem cell transplant ในผู้ป่วยลิมโฟมาและมะเร็งไขกระดูก MM เพื่อป้องกันโรคเป็นกลับมาใหม่ ขั้นตอนแรกคือ การเก็บเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือด โดยการให้ยา cyclophosphamide ร่วมกับการให้ยา G-CSF แล้วเก็บเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดโดยใช้เครื่องที่เรียก leukapheresis machine หลังจากนั้น อาจให้ผู้ป่วยพักนาน ๑-๒ สัปดาห์ จึงเริ่มกระบวนการปลูกถ่ายในห้องปลอดเชื้อ โดยใช้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงที่จะไปทำลายเซลล์ที่ผิดปกติให้หมด ตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด หลังจากนั้นไม่เกิน ๒ สัปดาห์จึงมี engraftment และมีการสร้างเม็ดเลือดเป็นปกติ

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาคที่เรียก allogeneic stem cell transplant สามารถใช้เซลล์ของผู้ให้ ซึ่งอาจเป็นพี่น้องหรือบุคคลอื่นที่มี HLA เหมือนกับผู้ป่วย หรืออาจใช้เซลล์ต้นกำเนิดของผู้ให้ที่มี HLA เหมือนกันครึ่งหนึ่ง เช่น ผู้ให้ที่เป็นบิดา มารดา พี่น้อง หรือบุตรธิดา การปลูกถ่ายแบบนี้เริ่มด้วยการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อทำลายเซลล์ที่ผิดปกติ ให้อาการภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันปัญหาทางภูมิคุ้มกันตามด้วยการปลูกถ่าย ซึ่งก็คือ การนำเซลล์ต้นกำเนิดมาให้ทางหลอดเลือด เซลล์ต้นกำเนิดจะเจริญเติบโต เพิ่มจำนวนและพัฒนาเป็นเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่าง ๆ ที่ปกติภายใน ๒ สัปดาห์ หลังจากนั้น ผู้ป่วยต้องได้รับยาเคมีคุ้มกันอีกนาน ๖ เดือน การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากบุคคลอื่นทำให้โรคหายขาด จากการที่มี graft versus tumor effect ร่วมกับผลของยาเคมีบำบัด การปลูกถ่ายแบบนี้อาจมีภาวะแทรกซ้อนที่เรียก graft-versus-host disease (GVHD)

ซึ่งถ้าเกิดภายใน ๓ เดือนแรกเรียก acute GVHD ผู้ป่วยมีผื่นผิวหนัง ตัวเหลือง ตาเหลือง และอุจจาระเหลว ต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน และอาจมีปัญหาโรคติดเชื้อแทรกซ้อนตามมา ภาวะแทรกซ้อนนี้อาจเกิดภายหลังปลูกถ่ายแล้วนานเกิน ๓ เดือน เรียกว่า chronic GVHD ทำให้มีอาการผิวหนังแข็ง ตาแห้ง แผลในปาก ปอดผิดปกติ มีการหายใจลำบาก กลืนลำบาก เป็นต้น

๒. การปลูกถ่ายโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้ให้ที่มี HLA เหมือนกับผู้ป่วยเพียงครั้งหนึ่ง (haploidentical stem cell transplant) ปัจจุบันมีการคิดค้นการเตรียมผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายที่มีประสิทธิภาพและมียากดภูมิคุ้มกันที่ดี โดยเฉพาะการให้ยา cyclophosphamide ภายหลังการปลูกถ่าย ทำให้สามารถปลูกถ่าย haploidentical stem cell transplant ประสบความสำเร็จ และได้ผลดีเหมือนกับการปลูกถ่ายโดยใช้พี่น้องที่มี HLA เหมือนกัน เทคโนโลยีนี้ทำให้สามารถปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้ในผู้ป่วยทุกราย โดยใช้ผู้ให้ที่เป็นบิดา มารดา หรือ พี่น้อง หรือ บุตรธิดา ที่มี HLA เหมือนกันครั้งหนึ่ง ก่อนที่จะมีการพัฒนาวิธีการรักษาวิธีนี้ ต้องใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากผู้ให้ที่เป็นบุคคลอื่น (unrelated donor) ในการปลูกถ่าย ซึ่งต้องใช้เวลาในการหาผู้ให้ที่เหมาะสม ซึ่งต้องใช้เวลานานเป็นหลายเดือน บางครั้งโรคอาจเป็นกลับมาใหม่ ทำให้ไม่สามารถปลูกถ่ายได้ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้ผู้ให้ที่มี HLA เหมือนกันครั้งหนึ่งทำให้สามารถทำการปลูกถ่ายได้ในผู้ป่วยทุกรายที่มี บิดา มารดา พี่น้อง และบุตรธิดาที่ยังมีชีวิตอยู่ นับเป็นความก้าวหน้าที่สำคัญสำหรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

๓. การพัฒนาวิธีการรักษาด้วยวิธี CAR-T cell immunotherapy (ภาพที่ ๒)



ภาพที่ ๒ วิธีการรักษาด้วยวิธี CAR-T cell immunotherapy

วิธี CAR-T cell immunotherapy (ภาพที่ ๒) เป็นวิธีการรักษาโรคมะเร็งด้วยภูมิคุ้มกัน เป็นวิธีใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูง โดยการพัฒนาลิแกนด์ชนิด ที ของผู้ป่วยให้สามารถจับและทำลายเซลล์มะเร็งได้ดี ในปัจจุบันสามารถนำมาใช้ในการรักษาโรคลิวคีเมียเฉียบพลันชนิด B-acute lymphoblastic leukemia, B-ALL, ลิมาโฟมาชนิด diffuse large B cell lymphoma, DLBCL และโรคมะเร็งไขกระดูก MM ที่ดื้อต่อการรักษา หรือ โรคเป็นกลับมาใหม่

สำหรับแนวทางในการพัฒนา CAR-T cell immunotherapy ในอนาคตมีหลายประการ อาทิ การให้การรักษาวินิจฉัยแก่ผู้ป่วยตั้งแต่ระยะแรก รวมทั้งการใช้การรักษาวินิจฉัยในโรคมะเร็งอื่น ๆ (solid tumor) การพัฒนาให้ CAR-T cell มีความจำเพาะกับเซลล์มะเร็งให้มากที่สุดและมีภาวะแทรกซ้อนให้น้อยที่สุด สำหรับโรคมะเร็งชนิด solid tumor มักมีโปรตีนบนผิวเซลล์มะเร็งหลากหลายชนิด ทำให้การใช้ CAR-T cell ที่มีผลต่อ single target อาจไม่ได้ผล จำเป็นต้องพัฒนา CAR-T cell ที่ได้ผลกับโปรตีนของเซลล์มะเร็งที่เป็น marker หลาย ๆ ชนิด นอกจากนี้ มะเร็งบางชนิดอาจไม่มี marker ทำให้ไม่สามารถใช้ CAR-T cell ในการรักษาได้

๔. Immune check point inhibitors ในภาวะปกติ ลิมโฟไซต์ที่ จะไม่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ เนื่องจากมี “immune check point” ซึ่งออกฤทธิ์ผ่าน CTLA-4, PD1 และ PD-L1 ในปัจจุบันมียาที่เป็นแอนติบอดีชนิดโมโนโคลนอล (monoclonal antibody) ที่ยับยั้ง CTLA-4, PD1 และ PD-L1 ที่นำมาใช้บ่อยคือ pembrolizumab และ nivolumab ทำให้ลด immune check point บนลิมโฟไซต์ที่ ทำให้ลิมโฟไซต์ทำลายและฆ่าเซลล์มะเร็งได้ สามารถนำมาใช้ในโรคมะเร็งระบบโลหิต คือ ลิมโฟมา และโรคมะเร็งอื่น ๆ เช่น มะเร็งปอด มะเร็งไต

๕. Tyrosine kinase inhibitors. Tyrosine kinase เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้าง bcr-abl protein ซึ่งทำให้เกิดโรค chronic myeloid leukemia จึงมีการนำ tyrosine kinase inhibitors มาใช้ในการรักษาโรคนี้ ทำให้ผู้ป่วยมีโรคสงบ มีคุณภาพชีวิตที่ดีและมีชีวิตยืนยาว ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ imatinib, nilotinib, dasatinib นอกจากนี้ ยังใช้รักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด ALL ที่มี Philadelphia chromosome บวก อีกด้วย

๖. แอนติบอดีเฉพาะสำหรับโรคมะเร็งระบบโลหิตต่าง ๆ การค้นพบ monoclonal antibody ต่อ CD20 บนผิวเซลล์ของลิมโฟไซต์ชนิด บี ที่เรียกว่า rituximab ได้นำมาใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ เช่น โรคลิมโฟมาชนิด DLBCL โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคหลอดเลือดอักเสบบางชนิด ซึ่งพบว่าได้ผลดีมาก การรักษาด้วย rituximab ร่วมกับเคมีบำบัด CHOP ทำให้การรักษาโรค DLBCL ในปัจจุบันได้ผลดีมาก

ในโรคมะเร็งไขกระดูก MM มีการใช้แอนติบอดีในการรักษา ได้แก่ daratumumab เป็นแอนติบอดีต่อ CD38, elotuzumab เป็นแอนติบอดีต่อโปรตีน SLAMF7

๗. Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor BTK เป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญสำหรับลิมโฟไซต์ชนิด บี โดยเกี่ยวข้องกับกระบวนการเจริญและการทำงาน (signaling) มีการนำ BTK inhibitor มาใช้ในการรักษา มะเร็งที่เกิดกับลิมโฟไซต์ชนิด บี เช่น ลิมโฟมาชนิดแมนเทิล, มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรัง (CLL/SLL) ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ibrutinib และ acalabrutinib

บทสรุป

ความก้าวหน้าในระยะเวลา ๒๐ ปีที่ผ่านมา ทำให้แพทย์และนักวิทยาศาสตร์สามารถเข้าใจพยาธิกำเนิดของโรคเลือดต่าง ๆ โดยเฉพาะมะเร็งระบบโลหิต ทำให้มีการพัฒนาวิธีการรักษาต่าง ๆ ที่มีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะ การรักษามุ่งเป้า (targeted therapy) และการรักษาโรคแม่นยำจำเพาะ (precision therapy) โดยอาศัยข้อมูลทางพันธุกรรมและข้อมูลระดับโมเลกุล ซึ่งสามารถเลือกรูปแบบของการรักษา เลือกใช้ยาที่จำเพาะสำหรับผู้ป่วยแต่ละโรค ทำให้สามารถรักษาผู้ป่วยได้ผลดี ให้หายขาดจากโรคที่เป็น หรือทำให้โรคสงบและมีคุณภาพชีวิตที่ดีได้

บรรณานุกรม

- American Society of Hematology. (2021) ASH Precision Medicine Initiative. [<https://www.hematology.org/research/precision-medicine-initiative>, accessed on October 10, 2022]
- Ghosh, K. (2022) Monoclonal Antibodies Used for Management of Hematological Disorders. *Expert Rev. Hematol.* 15, 443-455.
- Hatic, H., Sampat, D. and Goyal, G. (2021) Immune Checkpoint Inhibitors in Lymphoma. *Ann. Transl. Med.* 9, 6148-5177.
- Ma, L., Han, X., Jiang, S. and Meng, Q. (2020) Haploidentical Stem Cell Transplantation vs. Matched Unrelated Donor Transplantation in Adults with Hematologic Malignancies. *Hematol.* 25, 356-365.
- Saglio, G., Kim, D.W., Issaragrisil, S., Coutre, P., Etienne, G., Lobo, C., Pasquini, R., Clark, R.E., Hochhaus, A., Timothy, P. Hughes, T.P., Gallagher, N., Hoenekopp, A., Dong, M., Haque, A., Larson, R.A. and Kantarjian, H.M. (2010) Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *NEJM.* 362, 2251-2259.
- Shirley, M.B. (2022) Tyrosine Kinase Inhibitors in B-cell Malignancies: Their Use and Differential Features. *Target Oncol.* 17, 69-84.
- Sterner, R.C. and Sterner, R. (2021) CAR-T Cell Therapy: Current Limitations and Potential Strategies. *Blood Cancer J: C.* 11, 69-80.