

## บทบรรณาธิการ

# แนวปฏิบัติสำหรับการคัดเลือกผู้บริจาคสำหรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ของเม็ดเลือด

## (Guideline for Selecting Donors for Hematopoietic Stem Cell Transplantation)

### ณัฐธิดา หิรัญกาญจน์

ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านภูมิคุ้มกันวิทยาและโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

#### บทนำ

National Marrow Donor Program (NMDP) เป็นองค์กรระดับนานาชาติที่รับผิดชอบเกี่ยวกับการตรวจและจัดเตรียมเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดสำหรับการปลูกถ่ายร่วมกับ Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) และ Medical College of Wisconsin ซึ่งทำหน้าที่ศึกษาวิจัยเพื่อค้นหาปัจจัยที่จะช่วยทำให้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดให้ผู้ป่วยได้ผลสัมฤทธิ์สูงสุด โดยใช้ข้อมูลจากการรวบรวมผลงานวิจัยขนาดใหญ่ที่เกิดจากความร่วมมือจากหลายสถาบันร่วมกันนำมาจัดทำเป็นแนวปฏิบัติในการคัดเลือกผู้บริจาค เพื่อทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดมีอัตราการรอดชีวิตสูงสุด<sup>1</sup>

#### ปัจจัยที่มีผลต่อผลสัมฤทธิ์ของการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือด

ผลสัมฤทธิ์ที่สำคัญที่สุดคือการรอดชีวิตโดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องหลายประการ อาจแบ่งได้เป็น

1. ปัจจัยก่อนการปลูกถ่าย
  - 1.1 การเข้ากันได้ของเอชแอลเอ (HLA matching)
  - 1.2 ลักษณะการติดเชื้อไวรัส cytomegalovirus ของผู้ป่วย (patient CMV seropositivity)
  - 1.3 จำนวนเซลล์ต้นกำเนิดที่ใช้ (graft cell dose)
  - 1.4 สภาวะของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ ความแข็งแรง (performance score)
  - 1.5 โรคของผู้ป่วย (disease)
  - 1.6 ความรุนแรงของโรคของผู้ป่วย (disease status)
2. ปัจจัยหลังการปลูกถ่าย
  - 2.1 การติดเชื้อ
  - 2.2 Graft versus host disease
  - 2.3 Organ toxicity

#### 2.4 การเกิดโรครื้อซ้ำ (recurrent/second malignant neoplasms)

#### การเข้ากันได้ของเอชแอลเอ (HLA matching)

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่มีผลต่อผลสัมฤทธิ์ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดคือความเข้ากันได้ของเอชแอลเอ จากผลงานวิจัยของ Lee SJ และคณะที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2007<sup>2</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยของประเทศสหรัฐอเมริกาที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดเพื่อรักษาโรคมะเร็งของระบบโลหิตจำนวน 3,860 คน โดยเป็น myeloablative conditioning และส่วนใหญ่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก (94%) แบบ T repleted graft (79%) ผลการศึกษาพบว่า เอชแอลเอตำแหน่งสำคัญที่มีผลต่ออัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยคือ HLA-A, HLA-B, HLA-C และ HLA-DRB1 โดยความเข้ากันได้ซึ่งพิจารณาจากผลการตรวจเอชแอลเอ แบบ high resolution ของทั้ง 4 locus นี้ (8/8) ที่ให้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุด

การ match ในระดับ allele (high resolution HLA typing) ไม่แตกต่างจากการ match ในระดับ antigen อย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้น HLA-C ซึ่งพบว่าการมี mismatch ในระดับ allele ไม่ค่อยมีผลต่ออัตราการรอดชีวิต อย่างไรก็ตามดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้นว่า ชนิดและความรุนแรงของโรคเป็นปัจจัยที่สำคัญด้วย ในกรณีที่มี HLA mismatch พบว่าความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายด้วยเซลล์ต้นกำเนิดที่มี HLA match 8/8 เปรียบเทียบกับ HLA mismatch มีความแตกต่างกันมากถึง ร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ได้แก่ CML in first chronic phase, MDS subtype refractory anemia, acute leukemia in first remission ในขณะที่ความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตนี้ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 5 ในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง

ดังนั้นถ้าสามารถหาผู้บริจาคที่มี HLA matching 8/8 ของ HLA-A, HLA-B, HLA-C และ HLA-DRB1 เป็นสิ่งที่ดีที่สุด แต่ในกรณีที่ไม่สามารถหาผู้บริจาคเช่นนี้ได้ แพทย์ยังสามารถใช้ เซลล์ต้นกำเนิดที่มี mismatch 1 ตำแหน่งได้ โดยพบว่า mismatch ที่ HLA-A และ HLA-DRB1 มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต อย่างมีนัยสำคัญมากกว่า mismatch ที่ HLA-B และ HLA-C อย่างไรก็ตามผลนี้ยังไม่ชัดเจนนัก และยังต้องการการยืนยันต่อไป เป็นที่น่าสนใจว่าในรายงานของ Lee SJ และคณะ พบว่าการมี mismatch ใน HLA-DQ มีผลน้อยต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย

ผลการวิจัยขนาดใหญ่อีกเรื่องหนึ่งโดย Woolfrey A และคณะ ในปี 2011<sup>3</sup> คือ การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งของระบบโลหิต จำนวน 1,933 คน ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด แต่มีความแตกต่างจากการศึกษาของ Lee SJ และคณะ โดยที่ชนิดของ เซลล์ต้นกำเนิดได้มาจาก peripheral blood ไม่ใช่จากไขกระดูก แต่สรุปมีผลใกล้เคียงกัน นั่นคือ HLA matching ที่ 4 locus คือ HLA-A, HLA-B, HLA-C และ HLA-DRB1 (8/8) มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมากที่สุดและไม่พบความสัมพันธ์ของ HLA-DQ และ HLA-DP แต่มีผลที่แตกต่างกับการศึกษาของ Lee SJ และคณะ คือ Woolfrey พบว่า antigen mismatch มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตในขณะที่ allele mismatch ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต และจากการวิเคราะห์ผลของ antigen mismatch แต่ละตำแหน่งพบว่า HLA-C mismatch มีผลต่ออัตราการตายสูงที่สุด อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ว่าการปลูกถ่าย เซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาคที่มี HLA-C antigen mismatch เมื่อใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกเปรียบเทียบกับ การปลูกถ่าย โดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจาก peripheral blood ไม่ได้มีผลดีกว่า ในแง่ของอัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญแต่อย่างใด<sup>3</sup>

สำหรับ HLA-DP มีผลการวิจัยรายงานว่า HLA-DPB1 mismatch มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด GVHD และ transplant related mortality (TRM) แต่กลับพบว่า HLA-DPB1 match มีผลเพิ่มอัตราการเกิด relapse ทำให้ HLA-DPB1 matching ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย HLA-DRB3, DRB4 และ DRB5 ก็ไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามถ้ามี mismatch ในตำแหน่งเหล่านี้หลายๆ ตำแหน่งก็จะมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตเช่นกัน ดังนั้นในกรณีที่มี donor หลายคนให้เลือกก็อาจจะต้องพิจารณา HLA typing ใน HLA-DOB1, HLA-DPB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4 และ HLA-DRB5 เพิ่มเติม

เนื่องจาก HLA-DPB1 มี linkage disequilibrium กับ locus อื่นๆ ทำให้โอกาสที่จะพบ unrelated donor ที่มี HLA-DPB1

match ค่อนข้างต่ำ โดยมีโอกาสประมาณร้อยละ 20 ที่จะพบ 10/10 matched donor จึงมีงานวิจัยเพื่อค้นหา DPB1 mismatch ที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตน้อยที่สุดหรือที่เรียกว่า permissive mismatch<sup>4</sup> ซึ่งคือ HLA-DPB1 alleles ที่มี cross-reactive T cell epitopes โดยจะเพิ่มโอกาสที่จะพบ 10/10 matched donor ร่วมกับ 9/10 permissive mismatch ได้มากถึงร้อยละ 70 นอกจากนี้รายงานวิจัยล่าสุดยังสามารถบ่งชี้ 9/10 permissive mismatch ของ HLA-C ระหว่าง HLA-C\*03:03 กับ HLA-C\*03:04 ซึ่งให้ผลไม่แตกต่างจาก 10/10 match<sup>5</sup>

สำหรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก cord blood ยังมีข้อมูลไม่มากนัก ในรายงานของ Barker ในผู้ป่วย 1,000 คน พบว่า HLA matching ของ HLA-A และ HLA-B ในระดับ antigen และ HLA-DRB1 ในระดับ allele และปริมาณของ เซลล์ที่ใช้เป็นปัจจัยสำคัญ<sup>6</sup> อีกรายงานหนึ่งโดย Eapen รายงานว่า HLA-C antigen mismatch มีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่เพิ่มขึ้น จาก HLA 4 locus ที่สำคัญพบว่า mismatch 2 ตำแหน่งที่ HLA-C และ HLA-DRB1 มีความสัมพันธ์กับการตายสูงที่สุด โดยปัจจุบันแนะนำให้สามารถใช้ donor ที่มี HLA match  $\geq 4/6$  ที่ตำแหน่ง HLA-A, HLA-B และ HLA-DRB1 หรือจะยิ่งดีถ้าสามารถมี HLA match  $\geq 6/8$  ที่ตำแหน่ง HLA-A, HLA-B, HLA-C และ HLA-DRB1<sup>8</sup>

#### แอนติบอดีต่อเอชแอลเอ (Anti-HLA antibodies)

Anti-HLA antibodies เป็นปัจจัยที่สำคัญในการเปลี่ยนอวัยวะอื่นๆ เช่น การเปลี่ยนไต การเปลี่ยนหัวใจ สำหรับบทบาทในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดมีรายงานในการศึกษาของ Spellman<sup>9</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งของระบบโลหิตจำนวน 37 คน และในกลุ่มควบคุมที่เป็นโรคเดียวกัน 78 คน ที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูกที่ไม่ได้กำจัด T cells (T cells repleted) พบว่าในผู้ป่วยร้อยละ 35 สามารถตรวจพบ anti-HLA antibodies ได้ และ anti-HLA antibodies ต่อ HLA-A, HLA-B และ/หรือ HLA-DP มีความสัมพันธ์กับ graft failure ดังนั้น anti-HLA antibodies จึงเป็นปัจจัยสำคัญอีกอย่างหนึ่งที่ต้องคำนึงถึง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เคยถูก sensitized มาก่อน

#### เอชแอลเอแอนติเจนจากมารดาที่ไม่ได้ถ่ายทอดมายังลูก (Non-Inherited Maternal Antigens: NIMA)

เอชแอลเอแอนติเจนจากมารดาที่ไม่ได้ถ่ายทอดมายังลูกหรือที่เรียกง่าย ๆ ว่า NIMA เป็นแอนติเจนที่เชื่อว่าลูกได้เรียนรู้ขณะอยู่ในครรภ์มารดา ดังนั้นเราอาจจะหาผู้บริจาคที่มี NIMA match

เพื่อเป็น permissive mismatch ได้ เช่น ผู้ป่วยมี HLA-A\*02 และ A\*24 ผู้บริจาคมี HLA-A\*02 และ A\*32 มารดาผู้บริจาคมี HLA-A\*2 และ A\*24 ผู้บริจาคไม่มี HLA-A\*24 เหมือนกับผู้ป่วย แต่ผู้ป่วยมี HLA-A\*24 ซึ่งจัดเป็น NIMA เนื่องจากเป็นเอชแอลเอจากมารดาผู้บริจาคที่ไม่ได้ถ่ายทอดมายังผู้บริจาค แต่ผู้บริจาคจะไม่ตอบสนองด้วย ดังนั้นจะเกิด GVHD น้อยลง และผลงานวิจัยก็แสดงให้เห็นว่า การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก NIMA match มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า NIMA mismatch อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>10,11</sup> อย่างไรก็ตาม อัตราการพบ NIMA matching มีน้อยมาก พบได้เพียงร้อยละ 7-10 แต่การค้นหา NIMA match อาจจะทำให้กระบวนการช้ามากขึ้นโดยไม่ได้ประโยชน์เท่าที่ควร

### ผลของ Natural Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors (KIR) และ KIR ligands

งานวิจัยของ Ruggeri แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาคแบบ haploidentical ที่มี mismatch ระหว่าง KIR และ HLA class I ที่ทำหน้าที่เป็น KIR ligand เนื่องจาก KIR เป็น inhibitory receptor เมื่อไม่มี HLA class I ที่เหมาะสมจับด้วย จึงทำให้ natural killer (NK) cells ทำงานมากขึ้น และสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้สูง ทำให้อัตราการเกิดมะเร็งซ้ำลดลง<sup>12</sup> อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์นี้พบในโรคมะเร็งชนิด acute myeloid leukemia (AML) เป็นหลักเท่านั้นและงานวิจัยต่อมายังให้ผลที่ไม่ชัดเจน ดังนั้นแนวปฏิบัติในปัจจุบันจึงยังไม่ได้แนะนำให้ตรวจ KIR genotyping ในการคัดเลือกผู้บริจาค

### สรุป

โดยสรุป จากผลงานวิจัยต่างๆ ในปัจจุบันทำให้ได้แนวปฏิบัติ การคัดเลือกผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดดังสรุปใน Table 1 ซึ่งองค์กร The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMTCTN) ได้รวบรวมเพื่อใช้เป็นแนวปฏิบัติสำหรับแพทย์ รวมทั้งใช้สำหรับการศึกษาวิจัยทางคลินิก จากโรงพยาบาลและศูนย์ ปลูกถ่ายเซลล์ต่างๆ เพื่อให้มีมาตรฐานใกล้เคียงกันและจะเป็น ประโยชน์ต่อการแปลผลการวิจัยเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ถูกต้อง สมบูรณ์ต่อไป<sup>8</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Spellman SR, Eapen M, Logan BR, Mueller C, Rubinstein P, Setterholm MI, et al. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood* 2012;12:259-65.
2. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110:4576-83.
3. Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, Spellman S, Petersdorf E, Oudshoorn M, et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:885-92.
4. Zino E, Frumento G, Markt S, Sormani MP, Ficara F, Di Terlizzi S, et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. *Blood* 2004;103:1417-24.

**Table 1** Guideline for selection of HLA matched donors<sup>1,8</sup>

Type of Donors	Guideline for HLA Matching
Matched sibling	6/6 HLA match, HLA-A, HLA-B (intermediate or higher resolution), HLA-DRB1 (high resolution)
One antigen mismatched related	7/8 HLA match, HLA-A, HLA-B, HLA-C (intermediate or higher resolution), HLA-DRB1 (high resolution)
Haploidentical related	≥ 4/8 HLA match, HLA-A, HLA-B, HLA-C (intermediate or higher resolution), HLA-DRB1 (high resolution), fewer than 2 mismatches per locus
8/8 Matched unrelated adult	8/8 HLA match, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 (high resolution)
7/8 Matched unrelated adult	7/8 HLA match, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 (high resolution), do not recommend ≤ 6/8, consider HLA antibodies, secondary HLA loci e.g. DQB1, DRB3/4/5, DPB1
Umbilical cord blood	≥ 4/6 HLA match, HLA-A, HLA-B (intermediate or higher resolution), HLA-DRB1 (high resolution), Adequate cell dose, Consider HLA antibodies, HLA-C, NIMA

5. Fernandez-Vina MA, Wang T, Lee SJ, Haagenson M, Aljurf M, Askar M, et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2014;123:1270-8.
6. Barker JN, Scaradavou A, Stevens CE. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood* 2010;115:1843-9.
7. Eapen M, Klein JP, Sanz GF, Spellman S, Ruggeri A, Anasetti C, et al. Impact of donor-recipient HLA-matching at HLA-A, -B, -C and -DRB1 on outcomes after umbilical cord blood transplantation for leukemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:1214-21.
8. Howard CA, Fernandez-Vina MA, Appelbaum FR, Confer DL, Devine SM, Horowitz MM, et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMTCTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:4-7.
9. Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, Haagenson M, Klein J, Flesch S, et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood* 2010;115:2704-8.
10. van Rood JJ, Stevens CE, Smits J, Carrier C, Carpenter C, Scaradavou A. Reexposure of cord blood to noninherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:19952-7.
11. Rocha V, Spellman S, Zhang M-J, Ruggeri A, Purtill D, Brady C, et al. Effect of HLA-matching recipients to donor noninherited maternal antigens on outcomes after mismatched umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:1890-6.
12. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295:2097-100.