DOI: 10.14457/CU.doc.2021.9

การรักษามะเร็งโลหิตวิทยาโดยการใช้เซลล์บำบัด (cellular therapy in hematologic malignancy)

กฤษฎา วุฒิการณ์

บทนำ

การรักษาโดยใช้เซลล์บำบัดในโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยามีความก้าวหน้าอย่างมากในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา โดยการรักษาโดยใช้เซลล์บำบัดในยุคแรกเริ่มจากการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดไม่ว่าจะเป็นเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้ป่วยเอง หรือเซลล์ของผู้บริจาค แล้วแต่ข้อบ่งชี้ โดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในการรักษามะเร็งทางโลหิตวิทยาอาศัยผลจากการใช้ยาเคมีบำบัด หรือการฉายรังสีขนาดสูงก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด โดยเฉพาะในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์ของผู้ป่วยเอง สำหรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์ผู้บริจาค อาศัยผลการทำลายเซลล์มะเร็งจากยาเคมีบำบัด/การฉายรังสีขนาดสูงที่ให้ร่วมกับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการพัฒนากระบวนการขั้นตอนต่าง ๆ ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ร่วมกับความก้าวหน้าทางความรู้ด้านชีววิทยาของเซลล์ การพัฒนายาเพื่อการรักษาประคับประคองร่วมต่าง ๆ ทำให้ผลลัพธ์ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดดีขึ้น และมีผลข้างเคียงในระดับที่ยอมรับได้ ในช่วง 10-20 ปีที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาอย่างก้าวกระโดดของความรู้เชิงลึกระดับเซลล์ ชีวพันธุวิศวกรรมของเซลล์ตลอดจนความเข้าใจที่มากขึ้นของระบบภูมิคุ้มกันวิทยา ก่อให้เกิดการพัฒนาการรักษาโดยอาศัยการเปลี่ยนแปลงทางพันธุวิศวกรรมของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เพื่อให้มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งมากขึ้น นำไปสู่การคิดค้นการรักษาด้วยเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ชนิดทีเซลล์ดัดแปลง

ตัวรับผสม (chimeric antigen receptor T cell therapy, CAR T) ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือกลับเป็นซ้ำจากการรักษาอื่น ๆ นับเป็นความสำเร็จ และมิติใหม่อันน่าตื่นเต้นของการรักษามะเร็งโลหิตวิทยาในยุคปัจจุบัน ซึ่งมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องเพื่อผลการรักษาที่ดีขึ้นแก่ผู้ป่วย

การรักษาโดยใช้เซลล์บำบัดในโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา

มะเร็งทางโลหิตวิทยาเป็นมะเร็งที่มีความหลากหลาย และพบได้ในสัดส่วนที่แตกต่างกันไปตามช่วงวัยของผู้ป่วย และชนิดของมะเร็ง แนวทางการรักษามะเร็งทางโลหิตวิทยานั้นอาศัยการรักษาโดยยาเชิงระบบ (systemic therapy) เป็นหลัก ได้แก่ ยาเคมีบำบัด ยารักษาแบบพุ่งเป้า หรือภูมิคุ้มกันบำบัด เป็นต้น โดยอาจมีการรักษาโดยอาศัยรังสีรักษาร่วมด้วย ทั้งนี้เป้าหมายของการรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา และพยากรณ์โรคนั้นขึ้นอยู่กับชนิดของโรคมะเร็งโลหิตวิทยา มะเร็งโลหิตวิทยาบางประเภทนั้นการรักษามุ่งหวังการรักษาหายขาด (curative intent) ในขณะที่บางประเภทมุ่งเน้นการควบคุมให้โรคสงบให้นานที่สุด (durable complete remission) ในกรณีที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือในกรณีที่เป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำ การรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดมีบทบาทในการรักษาเพื่อให้โอกาสในการรักษาหายขาดหรือเพื่อให้โรคสงบเป็นระยะเวลายาวนานได้มากที่สุด ทั้งนี้ตลอดหลายทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาการรักษาโดยใช้เซลล์บำบัดในโรคมะเร็งโลหิตวิทยาอย่างต่อเนื่องตามลำดับ ทั้งนี้สามารถแบ่งประเภทของการรักษาโดยใช้เซลล์บำบัดในโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่สำคัญได้เป็น

1. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic cell transplantation, HCT)

ก. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้ป่วย (autologous stem cell transplantation, ASCT)

ข. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาค (allogeneic HCT) ร่วมกับการให้เซลล์เม็ดเลือดขาวของผู้บริจาค (donor lymphocyte infusion)

2. การรักษาโดยใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ที่ผ่านการกระตุ้น หรือการดัดแปลง (adoptive immune effector cell therapy) ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็นหลายประเภทตามชนิดของเซลล์ ได้แก่

ก. เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ที่ผ่านการกระตุ้น (cytokine induced cytotoxic T cell or natural killer/T cell therapy)

ข. เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ซึ่งสกัดจากเซลล์มะเร็ง (tumor infiltrating lymphocyte therapy)

ค. เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ที่ผ่านกระบวนการวิศวพันธุกรรม (engineered T cell) ซึ่งจำแนกตามชนิดของตัวรับ (receptor)

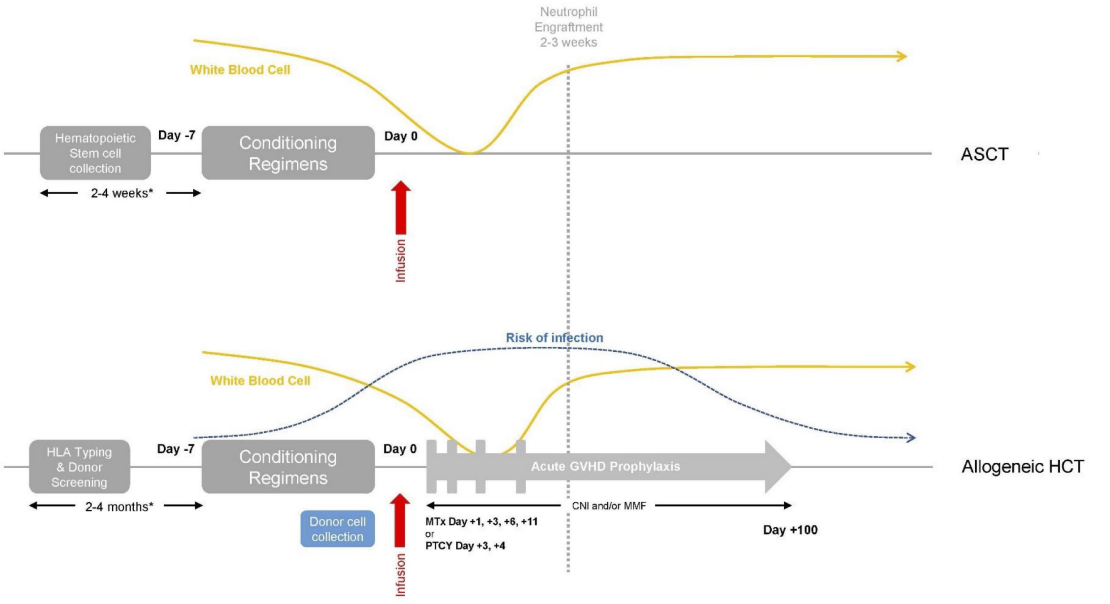
ค.1 เซลล์เม็ดเลือดขาวที่แสดงออกตัวรับทีเซลล์ดัดแปลง (engineered T cell receptor T cell)

ค.2 เซลล์เม็ดเลือดขาวที่แสดงออกตัวรับผสมผสาน (chimeric antigen receptor T cell)

การรักษาโดยใช้เซลล์บำบัดแต่ละประเภทมีลักษณะจำเพาะ กลไกหลักในการรักษามะเร็ง ข้อบ่งชี้ และการเลือกใช้ที่แตกต่างกันไปตามความเหมาะสม ในบทความนี้จะกล่าวถึงลักษณะสำคัญของการรักษาโดยเซลล์บำบัดแต่ละประเภทพอสังเขป

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic cell transplantation)

แนวคิดการรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดนั้นมีมานานหลายทศวรรษ ทั้งนี้ยุคใหม่ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดนั้นเริ่มมาตั้งแต่ในช่วงกลางศตวรรษ 1900 ประมาณช่วงทศวรรษ 1960[1] โดยเริ่มจากการหลักฐานในสัตว์ทดลองที่พบว่า มีการฟื้นตัวของเซลล์ระบบเม็ดเลือดกลับมาเป็นปกติภายหลังจากการฉีดเซลล์สกัดจากม้าม และไขกระดูกในหนูทดลองที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวภายหลังจากการได้รับรังสีขนาดสูง โดยที่ไม่พบหลักฐานของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว ซึ่งก่อให้เกิดองค์ความรู้ว่าในไขกระดูกมีเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด และได้มีการวิจัยต่อยอดจนนำไปสู่การรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้เซลล์ไขกระดูกจากผู้บริจาคในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเป็นครั้งแรกในช่วงปลายทศวรรษ 1960 ซึ่งนำมาสู่การพัฒนาด้านการรักษาด้วยเซลล์บำบัด และการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา โดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดนั้นสามารถจำแนกเป็น 2 ชนิดหลัก ๆ ตามความเกี่ยวข้องของผู้ป่วยกับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ใช้ในการปลูกถ่าย ได้เป็น ก) การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของตนเอง (ASCT) และ ข) การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้บริจาค (allogeneic HCT, alloHCT) ทั้งนี้ข้อบ่งชี้ กลไกการควบคุมเซลล์มะเร็ง และขั้นตอนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดทั้งสองประเภทมีทั้งความจำเพาะ โดยรายละเอียดขั้นตอนของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจำแนกตามประเภทโดยสังเขปแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1. แสดงขั้นตอนของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดตามระยะของการรักษา

ก. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้ป่วย (ASCT)

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดของผู้ป่วยมีการพัฒนาอย่างชัดเจน ตามหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้เซลล์จากผู้บริจาค (alloHCT) โดยเริ่มมีการพัฒนามากขึ้นเมื่อมีความแพร่หลายภายหลังจากการที่มีการพัฒนาเทคโนโลยีในการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากเลือดโดยการปั่นแยกเลือด (apheresis) ในช่วงต้นถึงกลางทศวรรษ 1990 ข้อบ่งชี้ที่สำคัญของการทำ ASCT ในผู้ใหญ่[2] ได้แก่ โรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมา (multiple myeloma, MM) และโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) ขั้นตอนของการทำ ASCT นั้นประกอบด้วยการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ซึ่งในปัจจุบันดังกล่าวเบื้องต้นนิยมเก็บจากเลือดโดยใช้วิธี apheresis หลังจากได้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด และทำการแช่แข็งเก็บไว้แล้ว ผู้ป่วยจะได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง (conditioning chemotherapy) โดยชนิดของยาเคมีบำบัดที่ใช้ขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็งโลหิตวิทยาที่รักษาเป็นหลัก โดยจุดประสงค์ของการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงเพื่อกำจัดเซลล์มะเร็งที่มีอยู่ในร่างกายให้ได้มากที่สุด ซึ่งการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูงนี้ทำให้เซลล์ไขกระดูก และระบบเม็ดเลือดถูกทำลายไปด้วยเนื่องจากเป็นเซลล์ที่มีความไวต่อยาเคมีบำบัด หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงจนครบแล้ว จึงทำการให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้ป่วยที่เก็บไว้กลับคืนแก่ผู้ป่วยเพื่อทดแทนเซลล์ไขกระดูกเดิมที่ถูกทำลายไป ระยะเวลาการฟื้นตัวของเซลล์เม็ดเลือดหลังจากการให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดกินระยะเวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์ ทั้งนี้จะเห็นได้ว่ากลไกหลักในการรักษามะเร็งโลหิตวิทยาของ ASCT นั้นขึ้นอยู่กับยาเคมีบำบัดขนาดสูง ในขณะที่

เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้ป่วยนั้นมีบทบาทเพียงแค่เป็นเซลล์ทดแทนเซลล์ต้นกำเนิดในไขกระดูกที่ถูกทำลายไปโดยยาเคมีบำบัดขนาดสูง ดังนั้นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้ ASCT ประสบความสำเร็จในการควบคุม/รักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาคือ ความไวต่อยาเคมีบำบัด (chemosensitivity) และ สถานะของโรคก่อนทำ ASCT (disease status at ASCT) ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาโดยสมบูรณ์ หรือไม่สามารถตรวจพบโรคจากการตรวจด้วยวิเคราะห์ทางรังสี หรือทางห้องปฏิบัติการ (complete remission) ก่อนการทำ ASCT มีโอกาสที่จะมีผลการรักษาหลัง ASCT ที่ดีกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณโรคมาก หรือโรคไม่สงบก่อนการทำ ASCT ตารางที่ 1 สรุปข้อบ่งชี้มาตรฐานของการทำ ASCT

ตารางที่ 1. ข้อบ่งชี้มาตรฐานการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้ป่วย

ข้อบ่งชี้มาตรฐานของการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้ป่วย
มะเร็งเม็ดเลือดขาวโปรมัยอิโลไซต์ชนิดเฉียบพลันที่กลับเป็นซ้ำ และเข้าสู่ภาวะสงบระดับลึกครั้งที่ 2 (MRD negative CR2 acute promyelocytic leukemia)
มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินชนิดบีเซลล์ (B-cell non Hodgkin lymphoma) **มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ (Diffuse large B cell lymphoma)** มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ที่ไม่ตอบสนองโดยสมบูรณ์ต่อการรักษานำสูตรแรก และตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรหลัง (primary refractor diffuse large B cell lymphoma, chemosensitive) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ที่กลับเป็นซ้ำ และตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (relapsed diffuse large B cell lymphoma, chemosensitive) **มะเร็งต่อมน้ำเหลืองฟอลลิคิวลาร์ (follicular lymphoma)** มะเร็งต่อมน้ำเหลืองฟอลลิคิวลาร์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษานำสูตรแรก แต่ยังตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรหลัง (primary refractory follicular lymphoma, chemosensitive) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองฟอลลิคิวลาร์ที่กลับเป็นซ้ำเร็วภายใน 24 เดือนหลังการรักษาสูตรแรก และยังตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (relapsed follicular lymphoma chemosensitive, POD24 failure) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองฟอลลิคิวลาร์ที่กลับเป็นซ้ำตั้งแต่ครั้งที่ 2 และยังตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (second or greater relapsed follicular lymphoma)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองแมนเทิล (mantle cell lymphoma)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองแมนเทิลที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรแรก (CR1 or PR1 mantle cell lymphoma)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองแมนเทิลไม่ตอบสนองต่อการรักษานำสูตรแรก แต่ยังตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรหลัง (primary refractory mantle cell lymphoma, chemosensitive)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองแมนเทิลที่กลับเป็นซ้ำ และตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (relapsed mantle cell lymphoma, chemosensitive)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดโตช้า (indolent low grade B cell non-Hodgkin lymphoma)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดโตช้าที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรกเร็วภายใน 24 เดือนหลังการรักษาสูตรแรก หรือกลับเป็นซ้ำตั้งแต่ครั้งที่ 2 และยังตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (relapsed low grade indolent non-Hodgkin lymphoma or POD24 failure, chemosensitive)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดโตช้าที่เปลี่ยนแปลงเป็นชนิดโตเร็ว (transformed indolent lymphoma to aggressive lymphoma)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินทีเซลล์ (T cell non-Hodgkin lymphoma)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินทีเซลล์ที่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรแรก (CR1 or PR1 peripheral T cell lymphoma)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินทีเซลล์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษานำสูตรแรก แต่ยังตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรหลัง (primary refractory peripheral T cell lymphoma, chemosensitive)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินทีเซลล์ที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรก และตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (first relapsed peripheral T cell lymphoma, chemosensitive)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กิน (Hodgkin lymphoma)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กินที่ไม่ตอบสนองโดยสมบูรณ์ต่อการรักษานำสูตรแรก และตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดสูตรหลัง (primary refractor Hodgkin lymphoma, chemosensitive)

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กินที่กลับเป็นซ้ำ และตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (relapsed Hodgkin lymphoma, chemosensitive)

มะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมา (Multiple myeloma)

มะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมาที่ตอบสนองต่อการรักษาสูตรแรก (initial response multiple myeloma)

มะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมที่กลับเป็นซ้ำ และตอบสนองต่อการรักษา (relapsed multiple myeloma, treatment sensitive)

ภาวะอะมัยลอยโดสิสที่สัมพันธ์กับความผิดปกติทางโปรตีนที่สร้างจากพลาสมาเซลล์ที่ผิดปกติ (AL amyloidosis)

การทำ ASCT ในโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมา

โรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมาเป็นความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ โดยพลาสมาเซลล์ที่ผิดปกตินี้แบ่งจำนวนเพิ่มขึ้น และสร้างโปรตีนอิมมูโนโกลบูลิน หรือส่วนประกอบของอิมมูโนโกลบูลินที่ผิดปกติ เรียกว่า โมโนโคลนัลโปรตีน (monoclonal protein, M-protein) ร่วมกับมีการกระตุ้นเซลล์สลายกระดูก ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติ และแสดงออกเป็นอาการที่พบบ่อยในโรคนี้ได้แก่ ภาวะซีด แคลเซียมในเลือดสูง ภาวะไตวาย และอาการทางกระดูก (รอยโรคของกระดูก หรือกระดูกหัก)[3] โดยโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมาเป็นโรคมะเร็งที่รักษาไม่หายขาด แต่เป้าหมายในการรักษาหลักของโรคนี้คือการรักษาให้โรคสงบ และอยู่ในภาวะสงบลึก และนานที่สุด ซึ่งส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น ทั้งในการรักษาโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมานั้นมีวิวัฒนาการต่อเนื่องมาตลอดในช่วง 2-3 ทศวรรษที่ผ่านมา โดยมียาใหม่เพิ่มขึ้นซึ่งมีประสิทธิภายในการรักษาโรคมัลติเปิลมัยอิโลมาได้ดีมากขึ้น โดยการรักษาผู้ป่วยมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมารายใหม่มีแนวทางการพิจารณาเบื้องต้นคือ การพิจารณาว่าผู้ป่วยมัลติเปิลมัยอิโลมาสามารถรับการรักษาโดยวิธีการ ASCT หรือไม่ โดยอาศัยเกณฑ์ต่าง ๆ เช่น อายุ และโรคประจำตัว ทั้งนี้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ASCT นั้นเป็นส่วนสำคัญในการรักษาโรคมัลติเปิลมัยอิโลมามาตลอดตั้งแต่ช่วงปีทศวรรษ 1990[4] และจัดเป็นการรักษาตามแนวทางมาตรฐานของโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมารายใหม่ทุกรายที่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้น และไม่มีข้อห้ามในการทำ ASCT (เช่นอายุเกิน 70-75 ปี หรือมีโรคประจำตัวซึ่งทำให้ไม่สามารถรับการทำ ASCT ได้) โดยสามารถสรุปแนวทางการรักษาโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมาเป็นระยะ ได้แก่ ก. การรักษานำเพื่อลดปริมาณโรคในช่วงแรก (induction therapy) โดยการใช้ยาแบบผสมผสาน ข. การรักษาเพื่อให้โรคสงบลึกขึ้นหลังจากการรักษานำช่วงแรก (post-induction therapy) ซึ่งหมายรวมถึงการทำ ASCT ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามในการทำ ASCT และ ค. การรักษาเพื่อควบคุมโรคให้อยู่ในภาวะสงบเป็นระยะเวลายาวนาน (maintenance therapy) ภายหลัง ASCT โดยการศึกษาหลายการศึกษาตั้งแต่ในช่วงทศวรรษ 1990 แสดงให้เห็นว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ ASCT นี้สามารถควบคุมโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมาให้สงบดีขึ้น นานขึ้น และในบางการศึกษาพบว่าการทำ ASCT ส่งผลทำให้อายุของผู้ป่วยยืนยาวขึ้น จนทำให้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ASCT เป็นส่วนหนึ่งของการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคนี้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ตอบสนองน้อยกว่าระดับดีมาก (less than very good partial remission) การทำ ASCT ซ้ำ 2 ครั้งติดต่อกัน (tandem ASCT) ยังช่วยทำให้การควบคุมโรคดีขึ้น (response/remission depth) และอัตราการปราศจากการเปลี่ยนแปลงของโรค (progression free survival, PFS) ได้ยาวนานขึ้นอีกด้วย อย่างไรก็ดีในช่วง 10-15 ปีที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาสูตรยาที่ใช้รักษาโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมา ได้แก่ ยากลุ่มปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory agent เช่น thalidomide, lenalidomide, pomalidomide),

ยาต้านโปรตีโอโซม (proteosome inhibitor เช่น bortezomib, ixazomib, carfilzomib), ยาในกลุ่มโมโนโคลนัลแอนติบอดี (monoclonal antibody เช่น daratumumab, etoluzumab) ซึ่งการใช้ยาสมัยใหม่เหล่านี้ร่วมกันในลักษณะสูตรผสมรวมยา 3 หรือ 4 ตัวร่วมกันนั้น (triplet หรือ quadruplet induction treatment regimen) ซึ่งมีการศึกษาหลากหลายสูตร ไม่ว่าจะเป็นสูตรผสมระหว่าง lenalidomide/bortezomib/dexamethasone, carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone เป็นต้น หรือในระยะหลังที่มีการนำยาในกลุ่มโมโนโคลนัลแอนติบอดีต่อ CD138 มาใช้ร่วมในสูตรรักษานำช่วงแรกทำให้มีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีมาก ร่วมกับการรักษาแบบควบคุมระยะยาว (maintenance therapy) ด้วยยากลุ่มปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกัน (โดยเฉพาะ lenalidomide) ภายหลังการรักษาระยะนำ ซึ่งสามารถทำให้ผู้ป่วยตอบสนองโดยที่โรคเข้าสู่ระยะสงบได้ในระดับที่ไม่สามารถตรวจพบโรคในระดับโมเลกุลเชิงลึก (negative minimal residual disease, MRD-) และมีระยะเวลาโรคสงบที่ยาวนาน ทำให้เกิดคำถามว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ ASCT ยังมีความจำเป็นในผู้ป่วยมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมาหรือไม่ และควรทำ ASCT ตั้งแต่ในช่วงแรกของการรักษาหรือไม่ (early ASCT) หรือสามารถทำ ASCT ในภายหลังเมื่อผู้ป่วยมีโรคกลับเป็นซ้ำ หรือสูญเสียการตอบสนองต่อการรักษาสูตรแรก (delayed ASCT) โดยการศึกษาในช่วง 1-2 ทศวรรษที่ผ่านมาที่มีการรักษานำด้วยยาสมัยใหม่เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ยังพบว่าการทำ ASCT ช่วยทำให้มีอัตราปลอดโรคที่ดีกว่าการรักษาโดยไม่ใช้ ASCT โดยประโยชน์เด่นชัดเป็นพิเศษโดยเฉพาะในกลุ่มที่มีความผิดปกติของพันธุกรรมอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง แต่ประโยชน์ในด้านอัตราการมีชีวิตรอดระยะยาวนั้นยังมีความแตกต่างกันระหว่างการศึกษา นอกจากนี้มีการศึกษาที่เปรียบเทียบ early และ late/delayed ASCT หลายการศึกษา โดยผลการศึกษาที่สำคัญที่หลายการศึกษาสนับสนุนการทำ ASCT ตั้งแต่ช่วงแรก โดยการศึกษา IFM2009[5] เป็นการศึกษาระยะที่ 3 ที่เปรียบเทียบ early ASCT กับ delayed ASCT ในผู้ป่วยมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมาที่วินิจฉัยใหม่ และได้รับการรักษาระยะนำด้วยสูตรยาผสม bortezomib, lenalidomide และ dexamethasone (RVD) หลังจากนั้นสุ่มเลือกผู้ป่วยให้ได้รับการทำ ASCT ทันที (early ASCT) หลังจากที่มีการตอบสนองต่อการรักษานำ (อย่างน้อย partial response) ตามด้วยการรักษาต่อเนื่อง lenalidomide หลังจาก ASCT เทียบกับอีกกลุ่มที่สุ่มให้รับการรักษาต่อเนื่องด้วย lenalidomide แต่ยังไม่ทำ ASCT ในตอนแรก แต่จะทำ ASCT ต่อเมื่อพบหลักฐานว่าโรคกลับมาเป็นซ้ำ หรือเป็นมากขึ้น (delayed ASCT) พบว่า ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ทำ early ASCT นั้นมีอัตราการปราศจากการเปลี่ยนแปลงของโรคดีกว่าในกลุ่มที่ทำ delayed ASCT แต่อัตราการมีชีวิตรอด (overall survival, OS) ไม่แตกต่างกันในระหว่าง 2 กลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาระยะที่ 3 อีกการศึกษาคือ การศึกษา EMN02/HO95 ที่สุ่มผู้ป่วยภายหลังการรักษานำด้วย bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone ให้ทำ early ASCT (โดยแบ่งเป็น single หรือ tandem ASCT) เทียบกับการให้ consolidation

therapy ด้วย bortezomib, melphalan, prednisone ก็พบว่าอัตราการปราศจากการเปลี่ยนแปลงของโรคในกลุ่มที่ทำ early transplant เหนือกว่ากลุ่ม delayed transplant แต่ไม่พบความแตกต่างในแง่ของอัตราการมีชีวิตรอด[6] ดังนั้นในปัจจุบันแนวปฏิบัติของการรักษาผู้ป่วยมัลติเปิลมัยอิโลมาส่วนใหญ่แนะนำให้ทำ ASCT ภายหลังจากการตอบสนองเบื้องต้นต่อการรักษาระยะนำ ตามด้วยการให้การรักษาต่อเนื่องด้วย lenalidomide แต่อย่างไรก็ดีเนื่องจาก ASCT ไม่ได้เพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดให้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นการทำ late/delayed ASCT จึงยังคงเป็นทางเลือกในผู้ป่วยบางรายแล้วแต่การพิจารณาของแพทย์ และผู้ป่วย นอกจากนี้แนวทางการพิจารณาการทำ ASCT จะคงมีแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงต่อไปเนื่องจากมีการรักษาแนวใหม่สำหรับโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมาที่มีประสิทธิภาพพัฒนาขึ้นมาก ซึ่งต้องอาศัยการวิจัยเพื่อศึกษาบทบาทของ ASCT ในโรคนี้ต่อไปในอนาคต

การทำ ASCT ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

การทำ ASCT ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนั้น มีข้อบ่งชี้หลักในผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำโดยเฉพาะในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดโตเร็ว โดยการศึกษา PARMA[7] ในช่วงทศวรรษ 1990 โดยเทียบระหว่างการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (salvage chemotherapy) และ ASCT ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดโตเร็ว โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินชนิดบีเซลล์ตัวใหญ่ (diffuse large B cell lymphoma) ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับการทำ ASCT มีอัตราปราศจากการเปลี่ยนแปลงของโรค และอัตราการมีชีวิตรอดที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดโดยที่ไม่ได้รับการทำ ASCT ซึ่งจากการศึกษานี้ทำให้การทำ ASCT เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่มีการดำเนินโรคเร็วที่มีโรคกลับเป็นซ้ำ (ได้แก่ diffuse large B cell lymphoma, Hodgkin lymphoma, aggressive T cell lymphoma) โดยข้อมูลจากศูนย์การศึกษาด้านการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในระดับนานาชาติทั้งจากสหรัฐอเมริกา และยุโรปพบว่าโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ตัวใหญ่ (diffuse large B cell lymphoma) เป็นข้อบ่งชี้ที่สำคัญที่สุดของการทำ ASCT ในโรคกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ในส่วนของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ASCT ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดโตช้านั้นมีข้อมูลสนับสนุนการทำในผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำเช่นกัน โดย CUP trial[8] แสดงให้เห็นว่าการทำ ASCT ช่วยยืดระยะปลอดโรคในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดฟอลลิคิวลาร์ โดยเฉพาะเมื่อทำในผู้ป่วยที่ผ่านการรักษามาไม่มากเกินไป (รักษามาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 ชนิดการรักษา) ในกลุ่มที่มีการกลับคืนมาของโรคเร็วภายใน 24 เดือน (progression of disease 24 months, POD24 failure) หรือมีการกลายพฤติกรรมเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ นอกเหนือจากการทำ ASCT ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่โรคกลับเป็นซ้ำ การทำ ASCT ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ตั้งแต่แรกวินิจฉัยก็มีข้อบ่งชี้ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบางประเภท ได้แก่ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิล (mantle cell lymphoma) และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินชนิดทีเซลล์ (peripheral T cell lymphoma) โดยการทำ ASCT ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลภายหลังการตอบสนองต่อการรักษานำด้วยยาเคมีบำบัดสูตรแรก (first complete/partial remission) ถือเป็นการรักษามาตรฐานโดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุน้อย ที่ช่วยทำให้อัตราการตอบสนองต่อโรค และอัตราการปราศจากการเปลี่ยนแปลงของโรคที่ดีขึ้น รวมถึงในบางการศึกษาที่มีการพัฒนาอัตราการมีชีวิตรอดดีขึ้นด้วย ตัวอย่างการศึกษาเหล่านี้ได้แก่การศึกษาจากกลุ่มนอร์ดิก-2 (Nordic II study)[9] การศึกษาจากเครือข่าย EMCL[10-12] หรือการศึกษา LyMa study จากกลุ่ม Lysa/Goelams[13] รวมถึงการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) หลาย ๆ การศึกษา ในยุคที่มีการใช้ยาริทูซิแมบ (rituximab) พบว่าอัตราปราศจากการเปลี่ยนแปลงของโรค และอัตราการมีชีวิตรอดในผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีส่วนประกอบของยาไซตาราบีนขนาดสูง (high dose cytarabine containing regimen) ตามด้วย ASCT ในระยะโรคสงบแต่เริ่มแรกนั้นค่อนข้างดีมาก โดยอัตราการมีชีวิตรอดเฉลี่ยที่ 10-12 ปี โดยผลการศึกษา LyMa นั้นได้นำไปสู่การรับรองการให้การต่อเนื่องด้วยยาริทูซิแมบภายหลังการทำ ASCT ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิล[13] การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการทำ ASCT ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลช่วงหลายปีที่ผ่านมานี้มุ่งเน้นศึกษาประสิทธิภาพของการรักษานำ โดยมีการนำยาพุ่งเป้าสมัยใหม่ที่มีประสิทธิภาพแต่ในขณะเดียวกันมีผลข้างเคียงน้อยลงมาเป็นส่วนประกอบในการรักษานำแทนที่ยาเคมีบำบัด ตลอดจนการตรวจการตอบสนองระดับโมเลกุลเชิงลึกภายหลังการรักษาเพื่อประเมินบทบาทของการทำ ASCT ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิลตามการตอบสนองเชิงลึก (minimal residual disease status)

ในส่วนของการทำ ASCT ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง peripheral T cell lymphoma ผู้เชี่ยวชาญและแนวปฏิบัติมาตรฐานก็แนะนำให้ทำหลังจากโรคสงบจากการรักษานำครั้งแรก ถึงแม้หลักฐานจะมาจากการศึกษาทั้งจากระยะที่สอง และการศึกษาจากทะเบียนผู้ป่วยขนาดใหญ่แบบย้อนหลังหลายการศึกษา[14-17] แต่ยังไม่มีหลักฐานจากการศึกษาในระยะที่ 3 หลักฐานในปัจจุบันชี้ให้เห็นว่าการทำ ASCT ตั้งแต่โรคสงบครั้งแรกจากการรักษานำหลังการวินิจฉัยช่วยเพิ่มอัตราการปราศจากการเปลี่ยนแปลงของโรค และอัตราการมีชีวิตรอด อยู่ที่ประมาณร้อยละ 40-45 ที่ระยะเวลา 5 ปี เทียบกับข้อมูลดั้งเดิมที่อัตราการมีชีวิตรอดภายหลังจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวที่ร้อยละ 30-35

นอกเหนือจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดแมนเทิล และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินชนิดทีเซลล์แล้ว การทำ ASCT ตั้งแต่โรคสงบครั้งแรกหลังการรักษานำในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ เพื่อพัฒนาผลลัพธ์ในการรักษาก็เป็นที่สนใจจากแพทย์ และ

นักวิจัยอย่างมาก และมีการศึกษาวิจัยในหัวข้อนี้มาตลอด โดยในยุคของการใช้ริทูซิแมบนั้น ในปี ค.ศ. 2013 Stiff และคณะ[18] ได้เสนอผลการวิจัยที่เทียบระหว่างการทำ ASCT ตั้งแต่แรกวินิจฉัยในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงค่อนสูง (high intermediate) และความเสี่ยงสูง (high) โดยดัชนีพยากรณ์นานาชาติ (international prognostic index, IPI) พบว่าถ้าพิจารณาเฉพาะในกลุ่มความเสี่ยงสูงนั้นการทำ ASCT ช่วยทำให้อัตราการปราศจากการเปลี่ยนแปลงของโรคให้ดีขึ้น (ทั้งนี้อัตราการปราศจากการเปลี่ยนแปลงของโรคที่ 2 ปี ร้อยละ 69 ในกลุ่ม ASCT เทียบกับร้อยละ 55ในกลุ่มที่ไม่ได้ทำ ASCT p=0.005) แต่ไม่ได้ช่วยพัฒนาอัตราการมีชีวิตรอด เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐานอย่างเดียวโดยไม่ทำ ASCT (p=0.30) แต่ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมแบบย้อนหลัง (posthoc analysis) พบว่าถ้าพิจารณาเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูงนั้นการทำ ASCT ช่วยเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดเมื่อเทียบกันการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐานเพียงอย่างเดียว (อัตราการมีชีวิตรอดที่ 2 ปีคิดเป็นร้อยละ 82 ในกลุ่ม ASCT เทียบกับร้อยละ 64 ในกลุ่มที่ไม่ได้ทำ ASCT p=0.01) อย่างไรก็ดีงานวิจัยนี้ได้รับการถกเถียงอย่างมากในแง่การออกแบบงานวิจัย การแปลผล และประโยชน์จริงในเวชปฏิบัติ ทำให้ในระยะหลังแพทย์ส่วนใหญ่ไม่ได้เปลี่ยนแนวทางการดูแลผู้ป่วยตามผลการศึกษานี้ นอกเหนือจากการพิจารณาทำ ASCT ในผู้ป่วยความเสี่ยงสูงโดยการประเมินตามคะแนนพยากรณ์โรคแล้ว มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ามะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ ที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมแบบ 2 ต่อ (double hit) กล่าวคือมีการสลับเปลี่ยนตำแหน่งของยีน *MYC* และ *BCL-2* และ/หรือ *BCL-6* นั้นมีพยากรณ์โรคที่แย่มาก การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ด้วยสูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐาน R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisolone) นั้นมีผลลัพธ์ในการรักษาที่ไม่ดี ในขณะที่การรักษาด้วยสูตรเข้มข้นเช่น Hyper-CVAD หรือ CODOX-M/IVAC นั้นมีผลการรักษาที่ดีกว่า ในบางการศึกษาพบว่าการทำ ASCT อาจมีประโยชน์ในการพัฒนาอัตราการปราศจากการเปลี่ยนแปลงของโรค และอัตราการมีชีวิตรอดในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสูตร R-CHOP แต่ถ้าให้การรักษาระยะนำด้วยยาเคมีบำบัดสูตรเข้มข้น การทำ ASCT อาจไม่ได้เพิ่มประโยชน์[19-21] อย่างไรก็ดีโดยสรุปการทำ ASCT ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงข้อบ่งชี้ และความเหมาะสม แต่อาจพิจารณาเป็นกรณีไป[22, 23]

การทำ ASCT ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน

โดยทั่วไปการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute leukemia) ส่วนใหญ่นั้นใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาค (allogeneic donor) เนื่องจากการกำจัดเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวนั้น นอกเหนือจากผลจากยาเคมีบำบัด/รังสีรักษาขนาดสูงที่ให้ก่อนการปลูกถ่ายนั้น กลไก

การควบคุมเซลล์มะเร็งที่สำคัญอาศัยปฏิกิริยาจากผู้บริจาคต่อเซลล์มะเร็ง (graft versus tumor effect)[24] อย่างไรก็ดีในระยะหลายปีที่ผ่านมาการพัฒนาด้านการรักษาพุ่งเป้าที่มีประสิทธิภาพสูงร่วมกับการพัฒนาด้านการตรวจติดตามโรคในระดับโมเลกุลเชิงลึก (minimal residual disease) ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันบางชนิด ในกรณีที่ปริมาณโรคภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอยู่ในระดับสงบลึกในระดับที่ตรวจไม่พบโดยวิธีการทางโมเลกุล (negative minimal residual disease, MRD-) นั้นการทำ ASCT อาจมีประโยชน์ในการควบคุมโรคได้ระยะยาว/ถาวรได้โดยที่ไม่จำเป็นต้องทำ alloHCT ซึ่งถือเป็นหัวข้อการวิจัยที่มีการศึกษาเพิ่มเติมมาตลอด

ในปัจจุบันการทำ ASCT ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันนั้นเป็นการรักษามาตรฐานหลักในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอิลอยด์เฉียบพลันชนิดโปรมัยอิโลไซต์ (acute promyelocytic leukemia, APL) ที่กลับเป็นซ้ำ และมีการตอบสนองต่อการรักษาใหม่จนโรคเข้าสู่ระยะสงบลึกที่ไม่สามารถตรวจพบร่องรอยโรคได้ด้วยวิธีที่มีความไวสูงระดับพันธุกรรม (MRD-CR2)[25, 26] แต่หากยังสามารถตรวจพบ minimal residual disease ได้นั้น (MRD+) คำแนะนำในปัจจุบันไม่แนะนำให้ทำ ASCT ในลักษณะการรักษามาตรฐาน สำหรับมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมัยอิลอยด์ชนิดอื่น ๆ นอกเหนือจากโรค APL แล้วดังที่กล่าวในเบื้องต้น แต่อาจพิจารณาทำเป็นทางเลือก ASCT ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันมัยอิลอยด์ในกรณีที่เข้าสู่ภาวะโรคสงบระดับที่ไม่สามารถตรวจพบโรคโดยวิธีการทางโมเลกุลหลังการรักษานำสูตรแรก (MRD-CR1) ในรายที่มีความผิดปกติของโครโมโซม/โมเลกุลแบบดี (favorable cytogenetic/molecular abnormality) โดยให้เป็นการรักษาแบบเข้มข้น (consolidation) ซึ่งผลการศึกษาพบว่าสามารถช่วยอัตราการกลับเป็นโรคซ้ำในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงน้อย (favorable risk)

สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมป์ฟอยด์ชนิดเฉียบพลัน โดยเฉพาะชนิดที่มีการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซมฟิลาเดลเฟีย (philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia, Ph+ ALL) ในอดีตผู้ป่วย Ph+ ALL กลุ่มนี้ถือเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการมีโรคกลับเป็นซ้ำหากรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน หลักฐานทางการวิจัย และคำแนะนำจากแนวปฏิบัติจากหลายองค์กรแนะนำให้ทำการปลูกถ่าย alloHCT ภายหลังโรคสงบครั้งแรกจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน ในส่วนของ Ph- ALL ในอดีตมีการศึกษาหลายการศึกษาเช่น MRC UKALL XII/ECOG E2993 ที่ศึกษาการรักษาผู้ป่วย ALL ภายหลังการรักษานำด้วยยาเคมีบำบัดระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดตามมาตรฐาน, การทำ ASCT และการทำ alloHCT[27] ซึ่งผลการศึกษาพบว่าการทำ ASCT ไม่ได้ก่อให้เกิดประโยชน์ต่อการควบคุมโรค หรืออัตราการมีชีวิตรอดในผู้ป่วย ALL ดังนั้นแนวทางการรักษาทั่วไปไม่แนะนำให้ทำ ASCT ใน ALL โดยเฉพาะใน Ph- ALL ซึ่งทำให้การทำ ASCT มีแนวโน้มลดลงเรื่อย ๆ ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา อย่างไรก็ดีดังกล่าวเบื้องต้นในช่วงหลายปีที่ผ่านมา การรักษา ALL มีการพัฒนาไปมาก มียารักษาพุ่งเป้ามากขึ้น โดย

เฉพาะ Ph+ ALL ซึ่งมียาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitor (TKI) ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ดีมาก โดยการศึกษาในยุคหลังพบว่าการใช้ TKI รุ่นใหม่ เช่น ponatinib ร่วมกับยาเคมีบำบัดมีประสิทธิภาพในการรักษาโรค Ph+ ALL ในระดับที่ดีเยี่ยม สามารถเหนี่ยวนำให้โรคสงบระดับลึกในสัดส่วนที่สูง[28] จึงมีคำถามว่าการทำ alloHCT ที่มีผลข้างเคียงได้มากยังมีความจำเป็นอยู่หรือไม่ ในขณะที่ ASCT อาจได้ประโยชน์โดยเฉพาะในรายที่ MRD- (โดยเฉพาะเมื่อให้ TKI ต่อเนื่องภายหลัง ASCT) และยังเป็นการเลี่ยงผลข้างเคียงของ alloHCT ได้อีกด้วย อย่างไรก็ดีในปัจจุบันแนวปฏิบัติโดยทั่วไป เช่น แนวทางปฏิบัติของสมาคมการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของสหรัฐอเมริกา (american society of transplant and cellular therapy) ยังแนะนำการทำ alloHCT ถ้าทำได้ และไม่แนะนำให้ทำ ASCT ใน ALL ในลักษณะการรักษามาตรฐาน[29, 30] โดยสรุปการทำ ASCT ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันเหล่านี้ยังไม่ถือเป็นแนวปฏิบัติมาตรฐานโดยทั่วไป แต่อาจพิจารณาเป็นกรณีเป็นทางเลือกสำรองไปได้ใน acute myeloid leukemia กลุ่มความเสี่ยงต่ำ[31-33] การศึกษาเพิ่มเติมเพื่อดูบทบาทของ ASCT ในยุคการรักษาพุ่งเป้า และการตรวจเชิงลึกเพื่อติดตาม minimal residual disease ที่มีความไวมากจะเป็นข้อมูลสำคัญในอนาคตถึงการทำ ASCT ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดอื่น โดยเฉพาะผู้ป่วย ALL ที่มี MRD- CR (โดยเฉพาะ Ph+ ALL ที่ MRD- CR และให้การรักษาต่อเนื่องต่อด้วย TKI) และไม่สามารถทำ alloHCT ได้ในลักษณะ consolidation ว่ามีข้อบ่งชี้ และสามารถทดแทน alloHCT ได้หรือไม่

ข. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้เซลล์ของผู้บริจาค (allogeneic HCT, alloHCT)

นอกเหนือจากโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่กล่าวในเบื้องต้นในส่วนของ ASCT นั้น การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในมะเร็งทางโลหิตวิทยาส่วนใหญ่นั้นอาศัยเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาค ซึ่งมีการเริ่มต้นมาก่อนการทำ ASCT (ทั้งนี้ ASCT เริ่มทำกันอย่างแพร่หลายภายหลังจากการคิดค้นการเก็บเซลล์โดยวิธี apheresis ในช่วงทศวรรษ 1990) ตั้งแต่ช่วงต้นของการศึกษาเกี่ยวกับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด แต่การพัฒนาด้านการทำ alloHCT นั้นมีความก้าวหน้าอย่างชัดเจนหลังจากความเข้าใจด้านเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อ (histocompatibility), การคิดค้นยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการเกิดภาวะการต้านระหว่างผู้บริจาคกับผู้ป่วย (graft versus host disease, GVHD) ทั้งนี้กลไกหลักในการรักษาโรคมะเร็งของ alloHCT นั้นอาศัยกระบวนการที่เรียกว่า ปฏิกิริยาการต่อต้านเซลล์มะเร็งจากผู้บริจาค (graft versus tumor effect, GVT) ผ่านความแตกต่างของการแสดงออกของโปรตีน HLA ของเซลล์ระหว่างผู้บริจาค กับผู้ป่วย ซึ่งเป็นกลไกสำคัญในการต่อต้านมะเร็งของ alloHCT นอกเหนือจากผลจาก conditioning

chemotherapy/radiotherapy ขนาดสูงที่ให้ในเบื้องต้นก่อนการให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด สำหรับการจำแนกประเภทของการทำ alloHCT นั้นแบ่งได้หลายลักษณะ ทั้งจากความสัมพันธ์ทางเครือญาติระหว่างผู้ป่วย และผู้บริจาค แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด หรือจากความเข้ากันได้ของโปรตีนเอชแอลเอ (HLA) ของเนื้อเยื่อระหว่างผู้ป่วย และผู้บริจาค[34]

การแบ่งประเภทตามความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วย และผู้บริจาค

1. เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากพี่น้อง (sibling or related donor)
2. เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่เครือญาติ (unrelated donor)

การแบ่งประเภทตามแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิด

1. เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากไขกระดูก (bone marrow stem cell)
2. เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากเลือด (peripheral blood stem cell)
3. เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากเลือดสายสะดือรก (umbilical cord blood)

การแบ่งประเภทตามความเข้ากันได้ของโปรตีน HLA

1. เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดมีความเข้ากันได้ครบทุกตำแหน่งระหว่างผู้บริจาค และผู้ป่วย (HLA compatible donor)
2. เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดซึ่งมีความแตกต่างกันระหว่างผู้บริจาค และผู้ป่วย (HLA mismatched donor)
3. เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดซึ่งมีความเข้ากันได้เพียงครึ่งเดียวระหว่างผู้บริจาค และผู้ป่วย (HLA haploidential donor)

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาคมีการพัฒนาในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา สืบเนื่องจากองค์ความรู้ด้านภูมิคุ้มกันวิทยา การปรับเปลี่ยนองค์ประกอบของเซลล์ ความเข้าใจด้านชีวโมเลกุลของเซลล์ ทำให้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเปลี่ยนแปลงจากยุคแรกที่ประสบปัญหาด้านผลข้างเคียง โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะติดเชื้อ และปฏิกิริยาการต้านจากเซลล์ผู้บริจาค ไปสู่การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้เซลล์ทางเลือกไม่ว่าจะเป็น เซลล์จากผู้บริจาคที่ไม่ใช่เครือญาติ เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากสายสะดือรก หรือเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีความเข้ากันได้เพียงครึ่งเดียวระหว่างผู้ป่วย-ผู้บริจาค ซึ่งมีผลการรักษาที่ดีขึ้นจนใกล้เคียง หรือทัดเทียมกับการปลูกถ่ายแบบมาตรฐานคือการใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เข้ากันได้จากพี่น้องของผู้ป่วย (HLA compatible sibling donor) ซึ่งโดยทั่วไปโอกาสเฉลี่ยของการมีพี่น้องที่มีเซลล์ที่เข้ากันได้กับผู้ป่วยอยู่ที่ประมาณร้อยละ 25-30 (สืบเนื่องมาจากการซ้อนทับกันของ HLA บางชนิดที่พบร่วมได้บ่อยในประชากร)[35] ดังนั้นการปลูกถ่ายโดยใช้เซลล์ทางเลือกเป็นการเพิ่มโอกาสการเข้าถึงการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดมากขึ้น ทั้งนี้ในหลายประเทศมีองค์กรกลางที่ทำหน้าที่ประสาน

และจัดทำระเบียนผู้บริจาคที่ไม่ใช่เครือญาติในลักษณะจิตอาสา เพื่อจัดหาเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่เครือญาติให้แก่ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด โดยทะเบียนผู้บริจาคที่สำคัญ ได้แก่ the national marrow donor program ของทวีปอเมริการเหนือ Anthony Nolan ของประเทศอังกฤษ หรือ Deutsche Knochen Mark Spenderdatei (DKMS) ของประเทศเยอรมัน เป็นต้น[36, 37]

ในประเทศไทยหน่วยงานที่รับผิดชอบด้านการจัดหาเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่เครือญาติ คือ ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย ซึ่งก่อตั้งมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002 และมีการจัดหาเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาคให้แก่ผู้ป่วยชาวไทย และผู้ป่วยจากต่างประเทศที่ร้องขอมายังศูนย์ ในปัจจุบันมีผู้ลงทะเบียนเป็นผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดที่ไม่ใช่เครือญาติของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติอยู่ที่ทั้งสิ้นประมาณ 500,000 ราย จากข้อมูล พ.ศ. 2563 นอกจากทะเบียนผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดที่ไม่ใช่เครือญาติแล้ว ในหลายประเทศเช่น สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น อังกฤษ ยังได้มีการจัดทำธนาคารเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากเลือดสายสะดือรกเพื่อเป็นเซลล์ต้นกำเนิดทางเลือกอีกด้วย

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ alloHCT นั้น โดยทั่วไปมีแนวทางในการพิจารณาเลือกเซลล์จากผู้บริจาคหลายเกณฑ์ในการพิจารณา[38] การทำ alloHCT ที่เป็นมาตรฐานอันดับแรกหากไม่มีข้อห้าม หรือความไม่เหมาะสมของการบริจาคจากผู้บริจาค คือการใช้เซลล์ต้นกำเนิดที่เข้ากันได้จากพี่น้องของผู้ป่วย (HLA compatible sibling donor) โดยการตรวจหาความเข้ากันได้ของเซลล์ระหว่างผู้ป่วย และผู้บริจาคมีการพัฒนาไปมาก ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้การตรวจในระดับความละเอียดสูง (high resolution HLA testing)[38] โดยหาความเข้ากันได้อย่างน้อย 6 ตำแหน่ง คือ HLA-A, HLA-B, HLA-RB1 แต่ในกรณีที่ไม่มีข้อมูล HLA ของบิดา มารดาช่วยในการตัดสินใจ แนะนำให้ตรวจ HLA-C ด้วยรวมเป็น 8 ตำแหน่ง[39] ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีพี่น้องที่มี HLA เข้ากันได้ หรือมีข้อห้าม หรือมีความไม่เหมาะสมในการบริจาค แนวทางการเลือกผู้บริจาคขั้นต่อไปความซับซ้อน และมีหลักการในการตัดสินใจหลายประการ ทั้งจากตัวโรคมะเร็ง เชื้อชาติของผู้ป่วย (ซึ่งมีผลต่อโอกาสการพบผู้บริจาคที่ไม่ใช่เครือญาติที่เข้ากันได้จากทะเบียนผู้บริจาค) เป็นต้น ในกรณีของผู้บริจาคที่ไม่ใช่เครือญาติ the national marrow donor program และ Be the Match Foundation ของประเทศสหรัฐอเมริกา แนะนำตรวจหาความเข้ากันได้โดยการตรวจระดับความไวสูง หรือในระดับอัลลีล (allele resolution level) และตรวจอย่างน้อย 8 ตำแหน่งคือ HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, และพิจารณาตรวจ HLA-DQB1 เป็น 10 ใน 10 matching level ถ้าตรวจได้[40] ถึงแม้ว่าความสำคัญของ HLA-DQB1 ในระดับ allele resolution ต่ออัตราการอยู่รอดภายหลังการทำ alloHCT นั้นไม่ชัดเจน นอกจากนี้ในระยะหลังยังมีการพูดถึงการตรวจ HLA-DPB1 เพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีผู้บริจาคที่มีความเข้ากันได้ของ HLA 10 ใน 10

ตำแหน่ง เพื่อดูว่ามีความเข้ากันได้ในตำแหน่ง HLA-DPB1 หรือไม่ ซึ่งในกรณีที่มีความแตกต่างของ HLA-DPB1 การพิจารณาว่าเป็น permissive หรือ non permissive mismatch มีข้อมูลจากการศึกษาว่ามีผลเพิ่มอัตราการเกิดภาวะต้านเฉียบพลัน (acute GVHD) อัตราการเสียชีวิตจากการทำ alloHCT รวมถึงในบางรายงานมีผลต่ออัตราการมีชีวิตรอด[41-43] สำหรับเกณฑ์เพิ่มเติมการตรวจความเข้ากันได้ในกรณีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดด้วยเซลล์ทางเลือก ได้แก่ การใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากรก และเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีความเหมือนกันเพียงครึ่งเดียวนั้นมีรายละเอียดและความซับซ้อนจะไม่กล่าวถึงในบทความนี้ สำหรับข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้เซลล์จากผู้บริจาคนั้น[30] สรุปดังตารางที่ 2[30]

นอกจากนี้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการกลับเป็นโรคซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด การลดปริมาณยากดภูมิคุ้มกันเพื่อให้เซลล์เม็ดเลือดขาวของผู้บริจาคสามารถทำงานต้านเซลล์มะเร็งได้มากขึ้น และ/หรือ การให้เซลล์เม็ดเลือดขาวจากผู้บริจาคซ้ำ (donor lymphocyte infusion, DLI)[44] สามารถชักนำให้ผู้ป่วยบางส่วนสามารถกลับเข้าสู่ภาวะโรคสงบได้อีกครั้ง โดยสัดส่วนความสำเร็จของวิธีการดังกล่าวขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ไม่ว่าจะเป็นชนิดของโรคมะเร็งโลหิตวิทยา (โดยทั่วไปมะเร็งเม็ดเลือดสายมัยอิลอยด์มีความไวต่อวิธีการนี้มากกว่ามะเร็งเม็ดเลือดสายลิมป์ฟอยด์) ระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ปริมาณเซลล์มะเร็ง ณ เวลาที่กลับเป็นซ้ำ เป็นต้น ซึ่งวิธีการทั้ง 2 วิธี ไม่ว่าจะเป็นการลดยากดภูมิคุ้มกันหรือการทำ DLI นี้เป็นข้อมูลสนับสนุนที่แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันซึ่งมีหน้าที่เป็นกลไกหลักในการควบคุม จัดการเซลล์มะเร็ง (graft versus tumor effect) ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ alloHCT

ตารางที่ 2. ข้อบ่งชี้ และข้อพิจารณาทางคลินิกของการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยใช้เซลล์จากผู้บริจาค[30]

การวินิจฉัย	ข้อบ่งชี้
มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอิลอยด์	มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอิลอยด์ความเสี่ยงสูงที่เข้าสู่ภาวะสงบครั้งที่ 1 (unfavorable risk in CR1) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอิลอยด์ความเสี่ยงปานกลางที่เข้าสู่ภาวะสงบครั้งที่ 1 (intermediate risk in CR1) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอิลอยด์ที่กลับเป็นซ้ำและเข้าสู่ภาวะโรคสงบ (relapse in CR2 or beyond) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอิลอยด์ที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัด* (not in remission*)
มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันโปรมัยอิโลไซต์	มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดโปรมัยอิโลไซต์ที่กลับเป็นซ้ำและเข้าสู่ภาวะสงบครั้งที่ 2 แต่ยังตรวจพบโรคด้วยการตรวจเชิงลึก (relapse in CR2, MRD positive) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดโปรมัยอิโลไซต์ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา* (refractory disease*)
มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมป์ฟอยด์	มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมป์ฟอยด์ความเสี่ยงสูงที่เข้าสู่ภาวะสงบครั้งที่ 1 (poor risk cytogenetic abnormality in CR1) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมป์ฟอยด์ความเสี่ยงมาตรฐานที่เข้าสู่ภาวะสงบครั้งที่ 1 (standard risk cytogenetic abnormality in CR1) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมป์ฟอยด์ที่กลับเป็นซ้ำ และเข้าสู่ภาวะโรคสงบครั้งที่ 2 (relapse in CR2 and beyond) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมป์ฟอยด์ที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัด* (not in remission*)
มะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอิลอยด์ชนิดเรื้อรัง	มะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอิลอยด์ชนิดเรื้อรัง ระยะเรื้อรังที่ดื้อต่อยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (chronic phase, tyrosine kinase inhibitor failure) มะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอิลอยด์ชนิดเรื้อรังระยะเร่งเมื่อแรกเริ่มวินิจฉัย (accelerate phase at presentation) มะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอิลอยด์ชนิดเรื้อรังระยะวิกฤติเมื่อแรกเริ่มวินิจฉัย (blast crisis phase at presentation)

การวินิจฉัย	ข้อบ่งชี้
กลุ่มอาการไขกระดูกผิดปกติ	กลุ่มอาการไขกระดูกผิดปกติความเสี่ยงสูง (high intermediate or high risk by IPSS or IPSS-R) กลุ่มอาการไขกระดูกผิดปกติที่เกิดจากการรักษาโรคมะเร็งชนิดอื่น (therapy related)
กลุ่มอาการไขกระดูกเพิ่มจำนวน	ภาวะพังผืดในไขกระดูกปฐมภูมิ (primary myelofibrosis) ภาวะพังผืดในไขกระดูกทุติยภูมิ (secondary myelofibrosis from polycythemia vera or essential thrombocythemia) มะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอิโลโมโนไซต์เรื้อรังความเสี่ยงสูง (high intermediate or high risk CMML)
มะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์	มะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์ที่กลับเป็นซ้ำ หรือไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด* หรือกลับเป็นซ้ำหลังการปลูกถ่ายแบบ ASCT (relapse chemotherapy resistant disease* or relapse after ASCT)
มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินทีเซลล์	มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินทีเซลล์ความเสี่ยงสูง (high risk histology in CR1#) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินทีเซลล์ที่กลับเป็นซ้ำตั้งแต่ครั้งที่สอง* หรือกลับเป็นซ้ำหลังการปลูกถ่ายแบบ ASCT (relapse in CR2 or beyond* or relapse after ASCT) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินทีเซลล์ที่ผิวหนังที่กลับเป็นซ้ำ (relapsed cutaneous T cell lymphoma)

* พิจารณาเป็นกรณี #มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินทีเซลล์ความเสี่ยงสูงเช่น hepatosplenic gamma delta T cell lymphoma

ทั้งนี้การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดมีความเสี่ยง และผลแทรกซ้อนหลักที่จำเพาะคือปฏิกิริยาการต้านจากเซลล์ระหว่างผู้บริจาคกับผู้ป่วย (GVHD)[45] และความเสี่ยงต่อภาวะติดเชื้อ อย่างไรก็ดีความแตกต่างของเซลล์ผู้บริจาค และผู้ป่วยซึ่งเป็นกลไกสำคัญในการกำจัดเซลล์มะเร็งนั้น ในขณะเดียวกันก็เป็นสาเหตุของการเกิดปฏิกิริยาการต้าน ที่เซลล์ของผู้บริจาคก่อให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์ของผู้ป่วย โดยแบ่งเป็นปฏิกิริยาการต้านระยะเฉียบพลัน (acute GVHD) และปฏิกิริยาการต้านระยะเรื้อรัง (chronic GVHD) อย่างไรก็ดีในบางครั้งอาการ/อาการแสดงของปฏิกิริยาการต้านอาจมีการซ้อนทับกันได้ระหว่างระยะเฉียบพลัน และระยะเรื้อรัง ซึ่งเหตุนี้ในขั้นตอนของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ alloHCT ผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการต้านจากเซลล์ผู้บริจาค อย่างไรก็ดีโดยทั่วไปอุบัติการณ์ของการเกิดปฏิกิริยาการต้านเซลล์ชนิดเฉียบพลันนั้นอยู่

ที่ประมาณร้อยละ 10-50 โดยความเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาการต้านแบบนั้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ระดับความแตกต่างระหว่างเซลล์ผู้บริจาคกับผู้ป่วย, ชนิดของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ใช้ เป็นต้น

การรักษาโดยใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวที่ผ่านการเหนี่ยวนำ/ดัดแปลง (adoptive immune effector cell therapy)

นอกเหนือจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่กล่าวข้างต้นแล้ว สืบเนื่องจากวิวัฒนาการความก้าวหน้าด้านภูมิคุ้มกันวิทยา และชีวโมเลกุลของเซลล์ ในช่วง 1-2 ทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการศึกษาการนำเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะชนิด (ทั้งจากของผู้ป่วยเอง หรือของผู้บริจาค) ที่แยกจากเลือด หรือจากมะเร็ง ทั้งการสกัดแล้วนำมาให้โดยไม่ผ่านกระบวนการใด ๆ (donor lymphocyte infusion ใน alloHCT) หรือนำมาผ่านกระบวนการกระตุ้นด้วยสารกระตุ้นต่าง ๆ หรือดัดแปลง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งโดยอาศัยความจำเพาะที่มากขึ้น หรือคุณสมบัติพิเศษของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันนั้น ๆ ในการกำจัดเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้ หรือกลับเป็นซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด[46-48]

1. การใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ชนิดที/เอ็นเคเซลล์ (adoptive T/natural killer lymphocyte therapy)

แนวคิดนี้มีการพัฒนาต่อยอดมาจากการใช้เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์จากผู้บริจาค (donor lymphocyte infusion) แก่ผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำภายหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด alloHCT แล้วพบว่าสามารถทำให้โรคมะเร็งโลหิตวิทยากลับมาอยู่ในภาวะสงบได้อีกครั้ง ทั้งนี้เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ถือเป็นเซลล์หลักในการควบคุม และกำจัดเซลล์มะเร็งของระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ โดยเซลล์ที่สำคัญที่มีบทบาทได้แก่ เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ชนิดทีเซลล์ และเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ชนิดเอ็นเคเซลล์ (natural killer lymphocyte; NK cell) เซลล์ทั้งสองชนิดนี้มีคุณสมบัติจำเพาะในการกำจัดเซลล์มะเร็งที่แตกต่างกัน โดยเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ทีเซลล์ตรวจจับ และกำจัดเซลล์มะเร็งผ่านกระบวนการที่อาศัยการนำเสนอแอนติเจนผ่านระบบ HLA (HLA dependent/restricted) โดยการจับกันระหว่างตัวรับของทีเซลล์ (T cell receptor) บนผิวของลิมป์โฟไซต์ทีเซลล์ กับ HLA บนผิวของเซลล์นำเสนอที่เสนอโปรตีนของมะเร็งที่ผ่านกระบวนการ (tumor associated antigen ผ่าน HLA ของ antigen presenting cell)[49] ในขณะที่ NK lymphocyte กำจัดมะเร็งผ่านกระบวนการที่แตกต่างจากเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ชนิดทีเซลล์ โดยที่ไม่ผ่านกลไกของระบบ HLA (HLA independent/unrestricted)[50, 51] ดังนั้นการใช้

เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ที่มีคุณลักษณะของ NK หรือเสมือน NK (NK like) นั้นมีข้อได้เปรียบ คือ มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปฏิกิริยาการต้านในระดับต่ำ แม้ว่าเมื่อใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวที่ได้มาจากผู้บริจาคซึ่งมีความแตกต่างกันของ HLA ทั้งนี้การใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ทีเซลล์และ/หรือชนิดเอ็นเคจากการกระตุ้นนั้น ในยุคแรก (ช่วงปลายทศวรรษ 1980) ส่วนใหญ่เป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่สกัดเลือกมาจากเลือด แล้วจึงนำเซลล์มาผ่านกระบวนการการกระตุ้นด้วยสารกระตุ้น cytokine คือ interleukin-2 ในระยะเวลาสั้น ๆ (5-7 วัน) เพื่อเพิ่มจำนวน และกระตุ้นให้มีคุณสมบัติของเซลล์เอ็นเค (lymphokine activated killer cell, LAK cell หรือ activated NK cell therapy) ก่อนนำไปให้กลับผู้ป่วยร่วมกับการให้ interleukin-2 ร่วมไปด้วยเพื่อให้เซลล์ดังกล่าวสามารถเพิ่มจำนวน และคงอยู่ในร่างกายผู้ป่วยได้นานขึ้น[52, 53] ต่อมาในระยะหลังได้มีกระบวนการพัฒนาการเพาะเลี้ยง และกระตุ้นเซลล์โดยนำเซลล์เม็ดเลือดขาวมาผ่านการเหนี่ยวนำด้วยสูตรผสม cytokine ต่าง ๆ (cytokine cocktail) ซึ่งโดยทั่วไปประกอบไปด้วย interleukin-2, interferon gamma และ anti-CD3 (OKT3) ซึ่งกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวให้มีการเปลี่ยนคุณลักษณะทั้งของเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ชนิดทีเซลล์ และ/หรือเอ็นเคเซลล์ ที่เรียกว่า cytokine induced killer cell (CIK-cell)[54] ซึ่งประกอบด้วยเซลล์ภูมิคุ้มกันหลายชนิดทั้งทีเซลล์ (CD3+, CD56-) เอ็นเคเซลล์ (CD3-, CD56+) และ เอ็นเค-ทีเซลล์ (CD3+, CD56+) โดยเม็ดเลือดขาวเอ็นเค-ทีเซลล์ถือเป็นเซลล์องค์ประกอบหลักในการกำจัดเซลล์มะเร็งของ CIK cell ผ่านกลไกไม่พึ่งพา HLA ทั้งนี้กลไกการทำลายเซลล์มะเร็งของ CIK cell ผ่านกลไกหลัก 3 กลไก[55] คือ

1. การทำลายผ่านการติดต่อกันโดยตรงระหว่าง CIK cell กับเซลล์มะเร็งโดยอาศัยโมเลกุลพื้นผิว (direct cytotoxicity)

2. การทำลายผ่านสัญญาณตัวรับของเอ็นเคเซลล์ที่กระตุ้นให้มีการหลั่งสารทำลายจากเอ็นเคเซลล์

3. การกระตุ้นการทำลายเซลล์มะเร็งผ่านระบบกระตุ้นการตาย fas signal

ทั้งนี้โดยสรุปกระบวนการผลิต LAK cell หรือ CIK cell ประกอบด้วยการนำเม็ดเลือดนิวเคลียสเดี่ยว (peripheral blood mononuclear cell) ที่ได้จากกระบวนการปั่นแยกเลือด โดยอาจนำมาแยกชนิดก่อนเพื่อใช้เฉพาะเซลล์ชนิดจำเพาะ (เช่น เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์เอ็นเคเซลล์หรือทีเซลล์) หลังจากนั้นผ่านกระบวนการทางห้องปฏิบัติการได้แก่ การเพาะเลี้ยง การกระตุ้นการเปลี่ยนแปลง เหนี่ยวนำ และเพิ่มการเจริญเติบโต โดยอาศัยสารกระตุ้น cytokine ชนิดต่าง ๆ เช่น interleukin-2, interleukin-12, interleukin-15, interferon gamma หรือ anti-CD3 เป็นต้น เพื่อให้ได้เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ที่มีลักษณะคุณสมบัติจำเพาะที่ต้องการในปริมาณที่มากขึ้น เพื่อใช้ในการกำจัดเซลล์มะเร็ง การวิจัยจำนวนมากศึกษาการรักษาด้วยการใช้เม็ดเลือดขาว

กระตุ้นในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด โดยเฉพาะมะเร็งอวัยวะ (solid tumor) และต่อมาเริ่มมีการนำมาใช้ในการรักษามะเร็งโลหิตวิทยาที่ดื้อต่อการรักษา หรือกลับเป็นซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด พบว่าเซลล์เม็ดเลือดขาวกระตุ้นเหล่านี้สามารถเหนี่ยวนำให้โรคสงบได้ โดยการศึกษาส่วนใหญ่นั้นมีข้อมูลประสิทธิภาพในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอิลอยด์มากกว่ามะเร็งสายลิมป์ฟอยด์ หรือมะเร็งต่อมน้ำเหลือง[56-58]

อย่างไรก็ดีข้อจำกัดสำคัญของการใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวกระตุ้นเหล่านี้ได้แก่ การเพิ่มจำนวน และการคงอยู่ของเซลล์ทั้งในหลอดทดลองขณะเพาะเลี้ยง และภายหลังจากที่ให้เซลล์แก่ผู้ป่วยแล้ว ภาวะอ่อนล้าของเซลล์เม็ดเลือดขาวกระตุ้นโดยเฉพาะในกรณีที่ใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวของผู้ป่วย และโอกาสของการเกิดปฏิกิริยาการต้านในกรณีของการใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ทีเซลล์ของผู้บริจาค เป็นต้น ดังนั้นส่วนหนึ่งของการรักษาด้วยการใช้ adoptive cellular therapy จึงมีกระบวนการเพื่อเพิ่มการคงอยู่ของเซลล์เม็ดเลือดโดยวิธีต่าง ๆ เช่น การให้ยากดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเพื่อลดการยับยั้ง หรือการต่อต้านเซลล์ที่ให้แก่ผู้ป่วย และการให้สารกระตุ้นร่วมภายหลังให้เซลล์ เป็นต้น

2. การใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ที่สกัดจากมะเร็ง (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) การวิจัย และข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่ของการใช้ TIL ในการรักษาโรคมะเร็งมาจากมะเร็งของอวัยวะต่าง ๆ เช่น มะเร็งเมลาโนมา มากกว่าในมะเร็งทางโลหิตวิทยา

3. การรักษาโดยใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ดัดแปลง (engineered lymphocyte for adoptive cellular therapy) ซึ่งได้แก่ เซลล์เม็ดเลือดขาวที่ผ่านการดัดแปลงตัวรับทีเซลล์ (engineered TCR lymphocyte) และ เซลล์เม็ดเลือดขาวดัดแปลงตัวรับผสม (chimeric antigen receptor lymphocyte)[59]

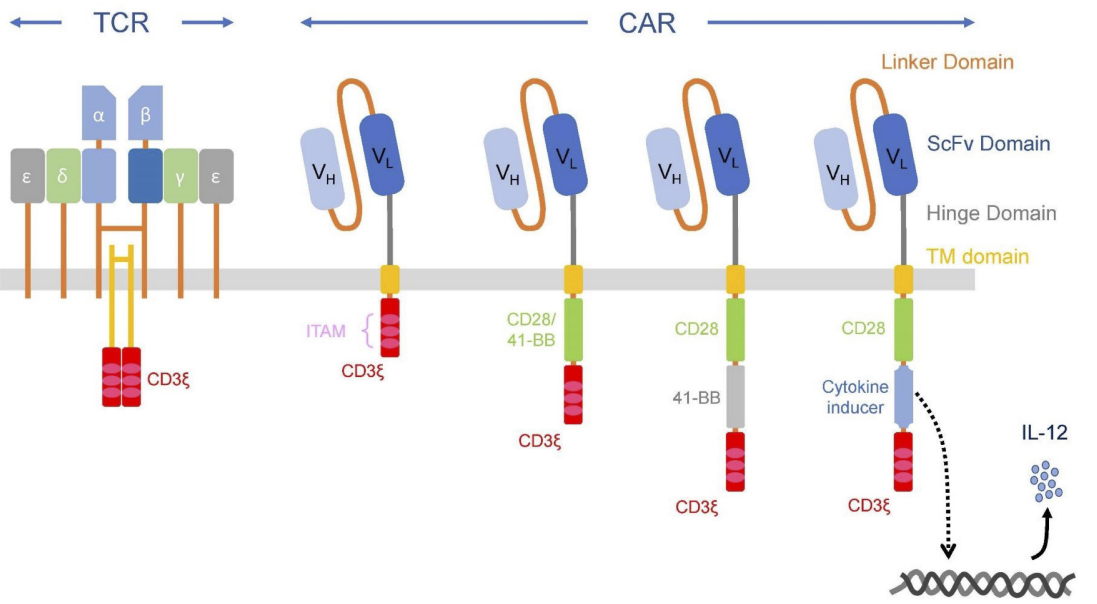
ก. เซลล์เม็ดเลือดขาวที่ผ่านการดัดแปลงตัวรับทีเซลล์ (engineered T cell receptor T lymphocyte) ในระบบภูมิคุ้มกันปกติ เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์มีการตรวจจับสิ่งแปลกปลอม เช่น เซลล์มะเร็ง ผ่านการนำเสนอของเซลล์นำเสนอ (antigen presenting cell, APC) ซึ่งนำเสนอแอนติเจนของเซลล์มะเร็ง (tumor associated antigen) ต่อตัวรับทีเซลล์ (T cell receptor, TCR) อันนำไปสู่การทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ชนิดทีเซลล์มีความสามารถในการตรวจจับ รวมไปถึงทำลายเซลล์มะเร็งได้ อย่างไรก็ดีในภาวะภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ ปริมาณเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ทีเซลล์ที่มีตัวรับจำเพาะกับแอนติเจนของเซลล์มะเร็งนั้นมีปริมาณไม่มาก นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดที่การตรวจจับเซลล์มะเร็งของเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ทีเซลล์มีความจำเพาะระหว่างชนิดของตัวรับทีเซลล์ (TCR) บนผิวของเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ทีเซลล์กับชนิดของ HLA บนเซลล์

มะเร็ง/เซลล์นำเสนอ รวมถึงอาจถูกเซลล์มะเร็งยับยั้งจากกลไกต่าง ๆ ทำให้เซลล์มะเร็งหลุดรอดจากการตรวจจับ/ทำลายของเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ทีเซลล์ได้ หลักการของเซลล์เม็ดเลือดขาวดัดแปลงตัวรับทีเซลล์ประกอบไปด้วยการสกัดเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ทีเซลล์จากผู้ป่วย หรือผู้บริจาค แล้วนำมาผ่านกระบวนการให้มีการแสดงออกตัวรับทีเซลล์ (TCR) ที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจนของเซลล์มะเร็ง โดยอาศัยการเหนี่ยวนำผ่านการดัดแปลงพันธุกรรม ทำให้เซลล์ที่ดัดแปลงมีความจำเพาะ มีปริมาณมากขึ้น รวมถึงมีประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งได้ดีมากยิ่งขึ้น[60] นอกเหนือจากการดัดแปลงให้เซลล์ลิมป์โฟไซต์ทีเซลล์แสดงออก TCR ที่มีความจำเพาะเพิ่มมากขึ้นแล้ว ยังมีการศึกษาวิจัยที่สามารถดัดแปลงให้เซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์หลั่ง cytokines เพื่อพัฒนาการคงอยู่ หรือการทะลุทุลวงของเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ในตำแหน่งของมะเร็งได้ดีขึ้นได้อีกด้วย อย่างไรก็ดีข้อจำกัดของ TCR engineered T cell ยังขึ้นอยู่กับกลไกผ่านตัวมะเร็งที่อาจจะมีการลดการแสดงออกของระบบ HLA เป็นการหลีกหนีการทำงานของ TCR engineered T cell อยู่ดี ในปัจจุบัน TCR engineered T cell ในการรักษาโรคมะเร็งรวมถึงมะเร็งทางโลหิตวิทยายังอยู่ในขั้นตอนของงานวิจัย[61]

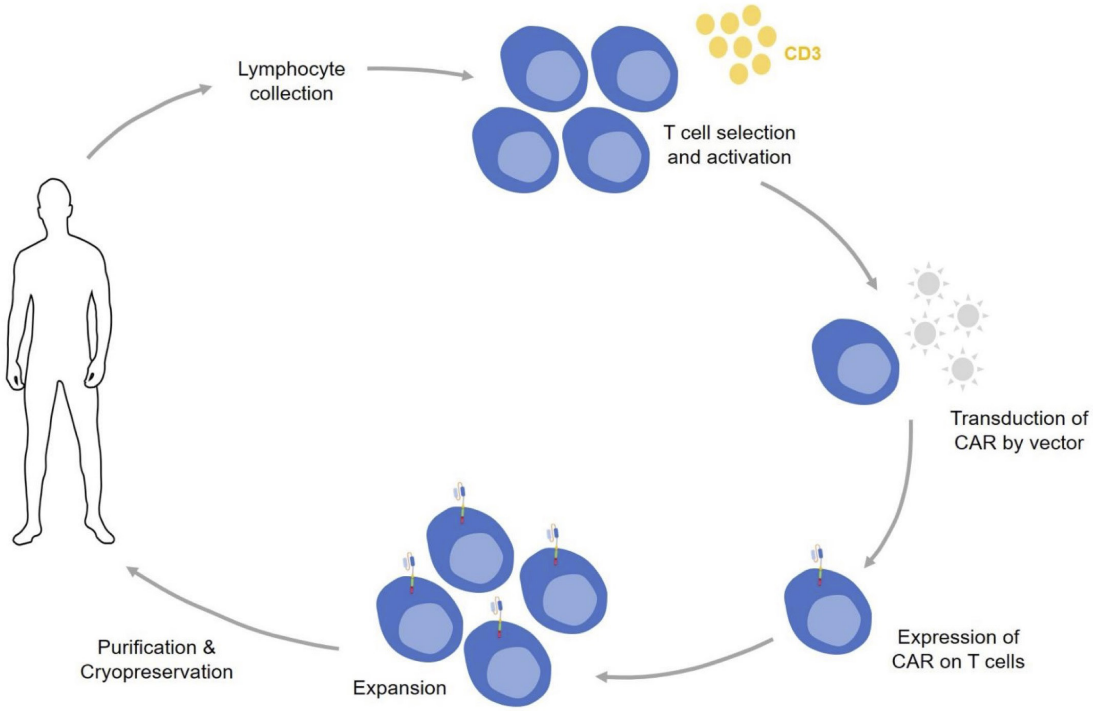
ข. เซลล์เม็ดเลือดขาวดัดแปลงตัวรับผสม (chimeric antigen receptor lymphocyte, CAR lymphocyte) โดยข้อมูลของเซลล์เม็ดเลือดขาวดัดแปลงตัวรับผสมนี้มีมากที่สุดในเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ชนิดทีเซลล์ (chimeric antigen receptor T cell, CAR T cell) โดยตัวรับผสมนี้มีโครงสร้างที่แตกต่างจาก TCR ของเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ทีเซลล์โดยทั่วไป โดยตัวรับผสมนี้อาศัยการดัดแปลงทางพันธุกรรมผ่านตัวนำ ซึ่งมีทั้งที่เป็นตัวนำไวรัส (viral-based platform เช่น adenovirus หรือ lentivirus) หรือตัวนำที่ไม่ใช่ไวรัส (non viral based platform) ให้มีการแสดงออกบนผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์ทีเซลล์ โดยโครงสร้างของ chimeric antigen receptor นี้มีการพัฒนาเปลี่ยนแปลงมาตลอดระยะหลายปีที่ผ่านมาจากรุ่นแรก (first generation) ที่ประกอบไปด้วย single chain variable fragment (ScFv) ที่อยู่ด้านนอกเซลล์ (extracellular domain) ซึ่งมีความจำเพาะจับกับโปรตีน/เปปไทด์ (tumor-associated antigen) บนผิวของเซลล์มะเร็งโดยตรงกับ CD3 ที่เป็นตำแหน่งในเซลล์ (intracellular domain) และเป็นตัวส่งสัญญาณให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของเซลล์ลิมป์โฟไซต์หลังจากจับกับเซลล์มะเร็งแล้ว[62] ซึ่ง CAR T cell ในรุ่นแรกนั้นมีข้อจำกัดคือการกระตุ้นของเซลล์ และการคงอยู่ของเซลล์ไม่ยั่งยืน เนื่องจากสัญญาณกระตุ้นไม่มาก หรือยาวนานพอ ทำให้มีการพัฒนาไปสู่ CAR T cell รุ่นหลัง ซึ่ง CAR T cell ที่มีข้อมูลการศึกษามากที่สุดทั้งในแง่งานวิจัย และคลินิกในปัจจุบันคือ รุ่นที่ 2 ซึ่งตัว CAR มีองค์ประกอบหลักได้แก่ ScFv extracellular domain, costimulatory juxtamembrane domain และ CD3 intracellular domain ทั้งนี้ส่วนของ costimulatory domain นั้นช่วยให้เกิดการเสริมสัญญาณการกระตุ้นเซลล์ CAR T ให้มีการขยายตัวได้ดีขึ้น และคงอยู่ได้นานขึ้นภายหลังจากที่ถูกกระตุ้นจาก

การจับกับเซลล์มะเร็ง รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของ CAR รุ่นต่าง ๆ โดยการออกแบบ CAR ในระยะหลังมีความพยายามศึกษาการดัดแปลงให้ CAR มีประสิทธิภาพมากขึ้นเช่น การมี costimulatory domain มากกว่า 1 โมเลกุล การมี CAR ที่จำเพาะต่อ antigen มากกว่า 1 ชนิด หรือการสร้าง CAR ที่สามารถหลั่งสารกระตุ้นให้เซลล์ CAR T cell ต้านทานต่อภาวะล้า หรือขยายตัวได้ดีขึ้น[63]

ขั้นตอนการผลิต CAR T cell เพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็งต่าง ๆ นั้นต้องอาศัยทรัพยากรและความร่วมมือจากหลายฝ่ายในลักษณะร่วมมือกัน รูปที่ 3 แสดงกระบวนกรรมวิธีการผลิต autologous CAR T cell สำหรับผู้ป่วย โดยในขั้นแรกหลังจากประเมินผู้ป่วยแล้ว ทำการเก็บแยกเซลล์เม็ดเลือดขาวจากผู้ป่วย (autologous lymphocyte) โดยวิธี apheresis หลังจากนั้นนำเซลล์เม็ดเลือดขาวที่คัดแยกได้มาผ่านกระบวนการกระตุ้นด้วยสารกระตุ้น cytokine เช่น CD3 และเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของตัวรับผสม (chimeric antigen receptor) ต่อโปรตีนที่ต้องการโดยใช้วิธีการต่าง ๆ (อาศัยพาหะไวรัส หรือพาหะที่ไม่ใช่ไวรัส) หลังจากได้เซลล์เม็ดเลือดขาวที่แสดงออกตัวรับผสมแล้ว ก็จะเข้าสู่กระบวนการเพิ่มจำนวนให้มีจำนวนเซลล์เพียงพอที่จะทำให้เกิดประโยชน์ด้านการรักษา จนท้ายที่สุดได้ผลิตภัณฑ์ CAR T cell ขั้นสุดท้าย ที่พร้อมจะนำกลับไปให้แก่ผู้ป่วย ซึ่งขั้นตอนการผลิตนี้โดยเฉลี่ยใช้เวลา 3-4 สัปดาห์ขึ้นอยู่กับชนิด และโครงสร้างของ CAR T cell[64] ในระหว่างขั้นตอนการผลิต CAR T cell นั้นผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องได้รับการรักษาเพื่อควบคุมโรคไม่ให้ลุกลามก่อให้เกิดอาการ (bridging therapy) ก่อนได้รับการรักษาด้วย CAR T cell



รูปที่ 2. โครงสร้างของ chimeric antigen receptor ตามรุ่น เทียบกับโครงสร้างของ T cell receptor โครงสร้างของ chimeric antigen receptor ประกอบไปด้วย extracellular domain เป็น single chain variable fragment ที่จับกับ target antigen โดยตรง, transmembrane domain, intracellular domain ซึ่งประกอบไปด้วย CD3-zeta ที่เป็นตัวส่งสัญญาณให้เกิดการกระตุ้นทีเซลล์ ซึ่งใน CAR รุ่นที่ 1 จะไม่มี costimulatory domain แต่ใน CAR รุ่นที่ 2 และ 3 เป็นต้นไปจะมี costimulatory domain ร่วมด้วย เพื่อทำให้สัญญาณการกระตุ้นทีเซลล์ได้ดีขึ้น และใน CAR รุ่นหลัง ๆ เช่น รุ่นที่ 4 จะมีตำแหน่งที่ส่งสัญญาณกระตุ้นการสร้างสาร cytokine เพื่อเพิ่มการกระตุ้น และการคงอยู่ของทีเซลล์



รูปที่ 3. กระบวนการผลิต CAR T cell เริ่มตั้งแต่การแยกเก็บเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์จากผู้ป่วย หลังจากนั้นนำมาผ่านการเลือกทีเซลล์ และกระตุ้นด้วยสารกระตุ้นต่าง ๆ เช่น CD3, CD28 เป็นต้น หลังจากนั้นเข้าสู่กระบวนการชักนำให้เซลล์ลิมป์โฟไซต์ทีเซลล์นั้นแสดงออกตัวรับผสม โดยอาศัยพาหะไวรัส (หรือพาหะชนิดอื่น ๆ) หลังจากที่ได้ CAR T cell ที่แสดงออกตัวรับผสม ก็จะทำการเพิ่มจำนวน CAR T cell ให้ได้มากเพียงพอ ก่อนจะผ่านกระบวนการกรองเลือกเซลล์และแช่แข็งเก็บไว้ก่อนนำกลับไปให้กับผู้ป่วย

การใช้ CAR T cell ในการรักษาโรคมะเร็งโลหิตวิทยาในปัจจุบันข้อมูลส่วนใหญ่เป็น CAR T cell ซึ่งมีตัวรับความจำเพาะต่อ CD19 ซึ่งเป็นโมเลกุลซึ่งอยู่บนผิวของลิมป์โฟไซต์บีเซลล์ทุกระยะ ทั้งนี้ข้อมูลที่มีการรายงานทางคลินิกถึงผลสัมฤทธิ์ในการใช้ CD19 CAR T cell ในการรักษามะเร็งเลือดบีเซลล์ที่ดื้อต่อการรักษาครั้งแรกมาจากผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมป์โฟไซต์บีเซลล์ชนิดเรื้อรัง (chronic lymphocytic leukemia, CLL)[65] และหลังจากนั้นนับเป็นการก้าวกระโดดของการรักษาด้วย CAR T cell ได้มีการศึกษา CD19 CAR T cell ในโรคมะเร็งโลหิตที่มีการแสดงออกของ CD19 ชนิดอื่นได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมป์ฟอยด์บีเซลล์ชนิดเฉียบพลัน[66-69] และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินชนิดบีเซลล์ชนิดต่าง ๆ[70-74] นอกจาก CD19 CAR T cell ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กินชนิดบีเซลล์แล้ว ในโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมานั้นมี CAR T cell ซึ่งจำเพาะกับโปรตีน B cell maturation antigen ซึ่งเป็นโปรตีนตัวรับบนผิวของพลาสมาเซลล์[75] โดย BCMA CAR T cell นี้มีประสิทธิภาพในการทำลายเซลล์มะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมา โดยการศึกษาวิจัยทางคลินิกหลายงานแสดงให้เห็นว่า CD19 CAR T cell และ BCMA CAR T cell มีประสิทธิภาพที่ดีมากในการรักษามะเร็งโลหิตเหล่านี้ สามารถทำให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบโดยสมบูรณ์แม้ว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น อันนำไปสู่การรับรองการใช้ CD19 CAR T cell และ BCMA CAR T cell ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา

การรักษาด้วย CD19 CAR T cell ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์

ดังที่กล่าวเบื้องต้นการศึกษาการใช้ CAR T cell ในช่วงแรก มีการศึกษาในมะเร็งโลหิตวิทยาของเม็ดเลือดสายลิมปฟอยด์ชนิดบีเซลล์ที่มีการแสดงออกของโปรตีน CD19 บนผิวของเซลล์[76] ทั้งในส่วนของเซลล์เม็ดเลือดบีเซลล์ระยะตัวอ่อนในมะเร็งเม็ดเลือดขาวบีเซลล์ชนิดเฉียบพลัน ไปจนถึงเซลล์เม็ดเลือดขาวบีลิมป์โฟไซต์ชนิดบีเซลล์ตัวเต็มวัย (mature lymphocytes) ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินชนิดบีเซลล์ต่าง ๆ ในปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ CD19 CAR T cell ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหาร และยาประเทศสหรัฐอเมริกา และองค์การเวชกรรมของยุโรป ได้แก่ axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, lisocabtagene malaleucel, และ brexucabtagene autoleucel โดยที่ผลิตภัณฑ์ CD19 CAR T cell แต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในแง่โครงสร้าง องค์ประกอบของเซลล์[77] และข้อบ่งชี้สำหรับชนิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ โดยสรุปปัจจุบันข้อบ่งชี้ของ CD19 CAR T cell ได้แก่

1. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่ (DLBCL) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้น ทั้งชนิดที่เป็นแต่แรกเริ่ม (de novo DLBCL) และชนิดที่เปลี่ยนแปลงมาจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ชนิดโตช้า (transformed DLBCL)

2. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์แมนเทิล (mantle cell lymphoma) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน

3. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์ฟอลลิคิวลาร์ (follicular lymphoma) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน

โดยการศึกษาทั้งทางงานวิจัยคลินิก[70-72] และการศึกษาจากข้อมูลเชิงปฏิบัติ (real world)[78] พบว่า CD19 CAR T cell ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยเฉพาะในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่เดิมไม่ตอบสนองต่อการรักษา และมีพยากรณ์โรคที่แย่มาก สามารถเข้าสู่ภาวะโรคสงบ และมีอัตราการหายที่ 2 ปีประมาณร้อยละ 40-50[79, 80] ซึ่งเหนือกว่าการรักษาวิธีมาตรฐานในอดีต นอกจากนี้ได้มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกันระหว่างการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด และการรักษาด้วย CD19 CAR T cell สำหรับผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษานำสูตรแรกในลักษณะการรักษาสูตรถัดไป (salvage therapy) ซึ่งผลการศึกษาของการวิจัยนี้จะถือเป็นข้อมูลที่สำคัญในการเลือกการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าเทียบกันถึงประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ CD19 CAR T cell แต่ละชนิด สำหรับในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินบีเซลล์อื่น ๆ ที่เป็นข้อบ่งชี้ของ CD19 CAR T cell ดังกล่าวเบื้องต้น ผลการรักษาโดย CD19 CAR T cell เทียบกับผลการวิจัยจากการรักษาอื่นในอดีตก็ชี้นำให้เห็นว่า CAR T cell นั้นมีประสิทธิภาพ และส่งผลให้อัตราการปลอดโรคได้ดีกว่าการรักษามาตรฐานอื่น ๆ ตารางที่ 3 เทียบผลิตภัณฑ์เซลล์เม็ดเลือดขาวดัดแปลงตัวรับผสมที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์ชนิดตัวใหญ่

ตารางที่ 3. การเปรียบเทียบผลิตภัณฑ์เซลล์เม็ดเลือดขาวดัดแปลงตัวรับผสมต่อ CD19 ที่ได้รับการรับรองในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์นอนฮอดจ์กินชนิดตัวใหญ่

ผลิตภัณฑ์	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagene maraleucel
ตัวกระตุ้นร่วม และลักษณะจำเพาะของผลิตภัณฑ์	CD28	4-1BB	4-1BB และมีอัตราส่วน CD4:CD8 ที่แน่นอน
ลักษณะการวิจัย	ระยะที่ 2	ระยะที่ 2	ระยะที่ 1
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการเก็บเม็ดเลือด/จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับเซลล์รักษา (ราย)	111/101	165/111	344/269
จำนวนผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์ตัวใหญ่/มะเร็งต่อมน้ำเหลืองบีเซลล์เกรดสูง	76%	79%	64%
ประวัติการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ASCT มาก่อน	23%	49%	38%
ได้รับการรักษาประคองก่อนได้รับเซลล์เม็ดเลือดขาวดัดแปลงตัวรับผสม	ไม่อนุญาต	อนุญาต	อนุญาต
อัตราการตอบสนองที่ดีที่สุดที่ได้ (อัตราการตอบสนองโดยสมบูรณ์)	82% (52%)	52% (40%)	73% (53%)
ระยะเวลาปลอดโรคมัธยฐาน (เดือน)	5.9	<3	6.8
อัตราการปลอดโรคที่ 12 เดือน	44%	ไม่มีข้อมูล	44%
ระยะเวลาการมีชีวิตรอดมัธยฐาน (เดือน)	25.8	11.1	21.1
อัตราการมีชีวิตรอดที่ 12 เดือน	59%	48%	58%
ภาวะไซโตไคน์อักเสบหลั่ง (ระดับที่ 3 หรือมากกว่า)	93% (13%)	74% (23%)	42 % (2%)
ภาวะแทรกซ้อนต่อระบบประสาทส่วนกลาง (ระดับที่ 3 หรือมากกว่า)	64% (28%)	21% (12%)	30% (10%)
ได้รับยาโทซิลิซูแมป	43%	14%	18%
ได้รับยาเสตียรอยด์	27%	10%	10%

การรักษาด้วย CD19 CAR T cell ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมป์ฟอยด์ชนิดเฉียบพลัน

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวลิมป์ฟอยด์ชนิดเฉียบพลันบีเซลล์ (B-ALL) เป็นมะเร็งโลหิตวิทยาที่พบบ่อยในเด็ก โดยทั่วไปตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานด้วยยาเคมีที่ดีมาก และมีอัตราการหายขาดที่สูง ในทางตรงกันข้ามมะเร็ง B-ALL ในผู้ใหญ่นั้นมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเหมือนในผู้ป่วยเด็ก อย่างไรก็ดีในผู้ป่วยที่มีโรคกลับเป็นซ้ำ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษามีพยากรณ์ที่ไม่ดี การรักษาเดียวที่สามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคได้คือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด อย่างไรก็ดีผู้ป่วยบางกลุ่มมีการกลับเป็นซ้ำภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด หรือผู้ป่วยบางกลุ่มอาจไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด และไม่สามารถได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดได้ ผู้ป่วยเหล่านี้มีพยากรณ์โรคที่แย่มาก จากการศึกษาวิจัย CD19 CAR T cell เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพมาก สามารถทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีโรคสงบในอัตราที่สูงมากร้อยละ 80-90[68, 69] โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก และผู้ใหญ่อายุน้อยมีอัตราการปลอดโรคระยะยาว และอัตราการหายขาดในสัดส่วนที่สูงมากเมื่อเทียบกับข้อมูลในอดีต ในผู้ป่วยผู้ใหญ่อัตราการตอบสนองอยู่ในอัตราที่สูงมากเช่นเดียวกัน แต่ผลการศึกษายังพบมีผลข้างเคียงรุนแรงได้มากกว่า โดยเฉพาะผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลางจากการรักษาค่อนข้างสูง ดังนั้นในปัจจุบัน CD19 CAR T cell ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหาร และยาสหรัฐอเมริกา และยุโรป คือ tisagenlecleucel ในผู้ป่วยมะเร็ง B-ALL ในเด็ก และผู้ใหญ่ที่อายุน้อยกว่า 26 ปี สำหรับในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 26 ปีในปัจจุบันข้อมูลการรักษายังอยู่เฉพาะในขั้นตอนของการวิจัย แต่ยังไม่ผ่านการรับรองให้ใช้ในทางคลินิก

การรักษาด้วย BCMA CAR T cell ในโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมา

ดังกล่าวเบื้องต้นโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมาเป็นความผิดปกติของพลาสมาเซลล์ ในปัจจุบันโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมาเป็นโรคที่ยังไม่มีการรักษาที่หายขาด ยกเว้นการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาค (alloHCT) ซึ่งมีผลข้างเคียงสูง และมีผู้ป่วยส่วนน้อยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้ ดังนั้นผู้ป่วยโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมาที่โรคกลับเป็นซ้ำ และได้รับการรักษาด้วยการรักษามาตรฐานหลายสูตร ในที่สุดตัวโรคจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วย การศึกษาในระดับเซลล์ และสัตว์ทดลองพบว่าพลาสมาเซลล์มีการแสดงออกของโปรตีนตัวรับ BCMA[81] ซึ่งนำไปสู่การศึกษาการใช้ BCMA CAR T cell ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพที่สูงมาก BCMA CAR T cell สามารถเหนี่ยวนำให้ผู้ป่วยตอบสนองโดยสมบูรณ์ระดับลึกได้ในสัดส่วนที่สูง จนนำไปสู่การรับรอง BCMA CAR T cell ตัวแรก คือ idecabtagene vicleucel ในการรักษาโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมาที่ไม่ตอบสนอง หรือกลับเป็นซ้ำภายหลังการสูตรรักษา 4 ชนิด โดยข้อมูล BCMA CAR T cell จากการ

วิจัยพบว่าระยะเวลาการปลอดโรคมัธยฐานส่วนใหญ่อยู่ที่ประมาณ 9-15 เดือน[82, 83] ซึ่งยังต้องมีการศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนาผลการรักษาของ CAR T cell ในโรคมะเร็งมัลติเปิลมัยอิโลมาต่อไป ไม่ว่าจะเป็นการหาเป้าหมายใหม่ การจับเป้าหมายมากกว่า 1 เป้าหมาย การป้องกันการล้าของ CAR T cell หรือการใช้ CAR T ที่ผลิตจากเซลล์ผู้บริจาคเป็นต้น[84]

นอกเหนือจากประสิทธิภาพในการรักษา และผลต่อการควบคุมโรคที่ดีมากของ CAR T cell ในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเหล่านี้แล้ว ผลข้างเคียงจาก CAR T cell ก็มีเอกลักษณ์ และเป็นที่สนใจในการศึกษากันอย่างมาก โดยผลข้างเคียงของ CAR T cell ที่สำคัญ ได้แก่

1. กลุ่มอาการการหลั่งสารอักเสบ (cytokine release syndrome, CRS) เกิดจากภายหลังที่ CAR T cell เข้าสู่ร่างกายของผู้ป่วย ได้รับการกระตุ้นให้หลั่งสารอักเสบ ซึ่งก่อให้เกิดการกระตุ้นเซลล์อักเสบในกลุ่มมัยอิลอยด์ และโมโนไซต์ร่วมด้วยให้มีการหลั่งสารอักเสบต่าง ๆ มากขึ้น ได้แก่ interleukin-6, interleukin-1 เป็นต้น[85, 86] สารอักเสบเหล่านี้ทำให้เกิดการอักเสบในอวัยวะต่าง ๆ และแสดงออกเป็นกลุ่มอาการที่มีอาการตั้งแต่ไข้ หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำ ออกซิเจนในเลือดต่ำ ไปจนถึงความผิดปกติในการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ โดยความรุนแรงของภาวะนี้สามารถแบ่งได้เป็นระดับ สมาคมวิชาชีพการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด และการรักษาด้วยเซลล์บำบัดของสหรัฐอเมริกา[87] ได้ออกเกณฑ์การวินิจฉัย และการวัดระดับความรุนแรงของภาวะ CRS เป็น 4 ระดับ เพื่อเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัย และเป็นตัวอ้างอิงที่ใช้ในการรักษาภาวะนี้ที่เหมาะสม การรักษาภาวะ CRS นั้นมีความสำคัญเนื่องจากเป็นการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง รวมถึงการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนนี้ โดยทั่วไปการรักษาภาวะ CRS ประกอบด้วยการรักษาประคับประคอง และการใช้ยาต้านการอักเสบ เช่น เสตียรอยด์ และยาต้าน interleukin-6 เป็นต้น

2. กลุ่มอาการความผิดปกติทางระบบประสาท (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) เป็นอีกกลุ่มอาการที่เป็นผลข้างเคียงสำคัญของ CAR T cell[88] กลไกการเกิด ICANS นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นเซลล์บุผิวหลอดเลือด (endothelial activation) ร่วมโครงสร้างที่ผิดปกติไปของแนวกั้นระหว่างเนื้อเยื่อสมองและหลอดเลือด (impaired blood brain barrier)[89] ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นของเซลล์อักเสบและสารหลั่งอักเสบต่าง ๆ อาการ และอาการแสดงออกของภาวะ ICANS มีตั้งแต่ความผิดปกติของการพูด (aphasia) การเขียนที่ผิดปกติ (agraphia) ภาวะสับสน (confusion) ภาวะปวดศีรษะ (headache) ไปจนถึง ความเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึก (altered mental status) ภาวะชัก (seizure) และภาวะสมองบวม (cerebral edema) โดยอัตราการเกิดภาวะ ICANS นั้นอยู่ระหว่างร้อยละ 10-50 ขึ้นอยู่กับโรคที่รักษา ปริมาณโรค ชนิดของ CAR T cell การรักษาภาวะ ICANS นั้นประกอบด้วยการรักษาประคับประคอง และการให้ยากลุ่มคอร์ติโคเสตียรอยด์[90, 91]

ในปัจจุบันนอกเหนือจาก CAR T cell ที่ได้รับการรับรองให้เป็นการรักษามาตรฐานดังกล่าวเบื้องต้น การศึกษาด้านต่าง ๆ เกี่ยวกับ CAR T cell นั้นเป็นสาขาที่มีการวิจัยกันอย่างเข้มข้น ไม่ว่าจะเป็นการหาเป้าหมายใหม่ในการรักษาเพื่อเป็นตัวเลือกในกรณีที่โรคไม่ตอบสนองต่อ CAR T cell เป้าหมายแรก หรือเพื่อขยายข้อบ่งชี้ของ CAR T cell ไปสู่มะเร็งโลหิตวิทยาชนิดอื่น ๆ เพิ่มเติม เช่นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองฮอดจ์กิน มะเร็งต่อมน้ำเหลืองนอนฮอดจ์กินชนิดทีเซลล์ โดยผ่านเป้าหมายโปรตีน CD30 (CD30 CAR T cell)[92] หรือมะเร็งมัยอิลอยด์เฉียบพลันผ่านโปรตีนต่าง ๆ (เช่น CD123) เป็นต้น การออกแบบ CAR T cell รุ่นหลังที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น การใช้ CAR T cell ร่วมกับการรักษาอื่นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา รวมถึงการใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวจากผู้บริจาค (allogeneic CAR immune effector cell)[93] หรือการใช้เซลล์เม็ดเลือดชนิดอื่นในการดัดแปลงให้แสดงออก CAR (เช่น macrophage, NK cell หรือ inducible hematopoietic stem cell เป็นต้น)[94] ตลอดจนการศึกษาเพื่อลดผลข้างเคียง หรือป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วย CAR T cell

สรุป

โดยสรุปการรักษาด้วยเซลล์บำบัดมีการพัฒนามาอย่างต่อเนื่องในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา ถือเป็นการรักษาแนวใหม่ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาสูง และมีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งโลหิตวิทยา จากการรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดเป็นหลัก มาสู่การรักษาแบบจำเพาะพุ่งเป้าโดยอาศัยการเปลี่ยนแปลงทางระบบภูมิคุ้มกันในการรักษาโรค ในปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยอย่างต่อเนื่องเพื่อพัฒนาเซลล์บำบัดแนวใหม่ให้มีประสิทธิภาพ และผลการรักษาดีขึ้น มีการขยายเพิ่มเติมข้อบ่งชี้ไปยังโรคมะเร็งโลหิตวิทยาอื่น ๆ ตลอดจนมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วยมากขึ้น ความท้าทายของการรักษามะเร็งโลหิตวิทยาด้วยเซลล์บำบัดในยุคถัดไปนั้นจะยิ่งมีความซับซ้อนสำหรับแพทย์ในการเลือกใช้การรักษาเหล่านี้ในการผสมผสาน หรือเลือกลำดับการรักษาอย่างเหมาะสมในยุคการรักษาแนวใหม่แบบพุ่งเป้าที่มีตัวเลือกในการรักษาต่าง ๆ ทั้งในแง่ของประสิทธิภาพ และการใช้ทรัพยากรอย่างคุ้มค่า ทั้งนี้การศึกษา และความเข้าใจในการตอบสนองปฏิสัมพันธ์ และการเปลี่ยนแปลงของการรักษาแต่ละประเภทต่อผู้ป่วย จะช่วยทำให้เราสามารถใช้การรักษาเหล่านี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และเหมาะสมมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Granot N, Storb R. History of hematopoietic cell transplantation: challenges and progress. Haematologica. 2020;105(12):2716-29.
2. Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transplant. 2019;54(10):1525-52.
3. van de Donk N, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. Lancet. 2021;397(10272):410-27.
4. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Blood Cancer J. 2019;9(4):44.
5. Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, Facon T, Caillot D, Clement-Filliatre L, et al. Early Versus Late Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up Analysis of the IFM 2009 Trial. Blood. 2020;136(Supplement 1):39-.
6. Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Haematol. 2020;7(6):e456-e68.
7. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1995;333(23):1540-5.
8. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol. 2003;21(21): 3918-27.
9. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood. 2008;112(7):2687-93.
10. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. Blood. 2005;105(7):2677-84.

11. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet. 2016;388(10044):565-75.
12. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Ribrag V, Brousse N, Thieblemont C, et al. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Increases Overall Survival When Compared to 6 Courses of CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Final Analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). Blood. 2012;120(21):151.
13. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377(13):1250-60.
14. Park SI, Horwitz SM, Foss FM, Pinter-Brown LC, Carson KR, Rosen ST, et al. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. Cancer. 2019;125(9):1507-17.
15. Corradini P, Tarella C, Zallio F, Dodero A, Zanni M, Valagussa P, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. Leukemia. 2006;20(9):1533-8.
16. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol. 2012;30(25):3093-9.
17. Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, Weissinger F, Nerl C, Schmitz N, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27(1):106-13.
18. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2013;369(18):1681-90.
19. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter

retrospective analysis. Blood. 2014;124(15):2354-61.

20. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. Br J Haematol. 2014;166(6):891-901.
21. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Blum KA, Howlett C, Feldman T, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. J Clin Oncol. 2017;35(20):2260-7.
22. Friedberg JW. How I treat double-hit lymphoma. Blood. 2017;130(5):590-6.
23. Staton AD, Cohen JB. A Clinician's Approach to Double-Hit Lymphoma: Identification, Evaluation, and Management. J Oncol Pract. 2016;12(3):232-8.
24. Bleakley M, Riddell SR. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. Nat Rev Cancer. 2004;4(5):371-80.
25. Linker C. The role of autologous transplantation for acute myeloid leukemia in first and second remission. Best Pract Res Clin Haematol. 2007;20(1):77-84.
26. Jimenez JJ, Chale RS, Abad AC, Schally AV. Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature. Oncotarget. 2020;11(11):992-1003.
27. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). Blood. 2008;111(4):1827-33.
28. Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2019;133(2):130-6.
29. DeFilipp Z, Advani AS, Bachanova V, Cassaday RD, Deangelo DJ, Kebriaei P, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(11):2113-23.
30. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(7):1247-56.
31. Ferrara F, Picardi A. Is There Still a Role for Autologous Stem Cell Transplantation for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia? Cancers. 2020;12(1):59.

32. Giebel S, Boumendil A, Labopin M, Seesaghur A, Baron F, Ciceri F, et al. Trends in the use of hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in Europe: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Ann Hematol. 2019;98(10):2389-98.
33. Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2019;54(6):798-809.
34. Gyurkocza B, Rezvani A, Storb RF. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. Expert Rev Hematol. 2010;3(3):285-99.
35. Besse K, Maiers M, Confer D, Albrecht M. On Modeling Human Leukocyte Antigen-Identical Sibling Match Probability for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Estimating the Need for an Unrelated Donor Source. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(3):410-7.
36. Aljurf M, Rizzo JD, Mohty M, Hussain F, Madrigal A, Pasquini MC, et al. Challenges and opportunities for HSCT outcome registries: perspective from international HSCT registries experts. Bone Marrow Transplant. 2014;49(8):1016-21.
37. Hurley CK, Foeken L, Horowitz M, Lindberg B, McGregor M, Sacchi N, et al. Standards, regulations and accreditation for registries involved in the worldwide exchange of hematopoietic stem cell donors and products. Bone Marrow Transplant. 2010;45(5):819-24.
38. Jean-Marie T. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? Haematologica. 2016;101(6):680-7.
39. Little AM, Akbarzad-Yousefi A, Anand A, Diaz Burlinson N, Dunn PPJ, Evseeva I, et al. BSHI guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. Int J Immunogenet. 2021;48(2):75-109.
40. Dehn J, Spellman S, Hurley CK, Shaw BE, Barker JN, Burns LJ, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. Blood. 2019;134(12):924-34.
41. Mytilineos D, Tsamadou C, Neuchel C, Platzbecker U, Bunjes D, Schub N, et al. The Human Leukocyte Antigen-DPB1 Degree of Compatibility Is Determined by Its Expression Level and Mismatch Permissiveness: A German Multicenter Analysis. Front Immunol. 2020;11:614976.
42. Mayor NP, Wang T, Lee SJ, Kuxhausen M, Vierra-Green C, Barker DJ, et al. Impact of

Previously Unrecognized HLA Mismatches Using Ultrahigh Resolution Typing in Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation. J Clin Oncol. 2021;39(21):2397-409.

43. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. Lancet Oncol. 2012;13(4):366-74.
44. Nikiforow S, Alyea EP. Maximizing GVL in allogeneic transplantation: role of donor lymphocyte infusions. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014;2014(1):570-5.
45. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. Lancet. 2009;373(9674):1550-61.
46. June CH, Riddell SR, Schumacher TN. Adoptive cellular therapy: a race to the finish line. Sci Transl Med. 2015;7(280):280ps7.
47. Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen J. Adoptive cellular therapies: the current landscape. Virchows Arch. 2019;474(4):449-61.
48. Fesnak AD, June CH, Levine BL. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2016;16(9):566-81.
49. He Q, Jiang X, Zhou X, Weng J. Targeting cancers through TCR-peptide/MHC interactions. J Hematol Oncol. 2019;12(1):139.
50. Long EO. Tumor cell recognition by natural killer cells. Semin Cancer Biol. 2002;12(1):57-61.
51. Bald T, Krummel MF, Smyth MJ, Barry KC. The NK cell-cancer cycle: advances and new challenges in NK cell-based immunotherapies. Nat Immunol. 2020;21(8):835-47.
52. Qian X, Wang X, Jin H. Cell transfer therapy for cancer: past, present, and future. J Immunol Res. 2014;2014:525913.
53. van Haelst-Pisani CM, Pisani RJ, Kovach JS. Cancer immunotherapy: current status of treatment with interleukin 2 and lymphokine-activated killer cells. Mayo Clin Proc. 1989;64(4):451-65.
54. Guo Y, Han W. Cytokine-induced killer (CIK) cells: from basic research to clinical translation. Chin J Cancer. 2015;34(3):99-107.
55. Wendel P, Reindl LM, Bexte T, Kunnemeyer L, Sarchen V, Albinger N, et al. Arming Immune Cells for Battle: A Brief Journey through the Advancements of T and NK Cell Immunotherapy. Cancers (Basel). 2021;13(6).
56. Wang Y, Bo J, Dai HR, Lu XC, Lv HY, Yang B, et al. CIK cells from recurrent or refractory AML patients can be efficiently expanded in vitro and used for reduction of leukemic blasts in vivo. Exp Hematol. 2013;41(3):241-52 e3.

57. Yang XY, Zeng H, Chen FP. Cytokine-induced killer cells: A novel immunotherapy strategy for leukemia. Oncol Lett. 2015;9(2):535-41.
58. Takei F. LAK cell therapy of AML: not to be lost in translation. Exp Hematol. 2011;39(11): 1045-6.
59. Kalos M, June CH. Adoptive T cell transfer for cancer immunotherapy in the era of synthetic biology. Immunity. 2013;39(1):49-60.
60. Zhao Q, Jiang Y, Xiang S, Kaboli PJ, Shen J, Zhao Y, et al. Engineered TCR-T Cell Immunotherapy in Anticancer Precision Medicine: Pros and Cons. Front Immunol. 2021;12:658753.
61. Biernacki MA, Brault M, Bleakley M. T-Cell Receptor-Based Immunotherapy for Hematologic Malignancies. Cancer J. 2019;25(3):179-90.
62. Jayaraman J, Mellody MP, Hou AJ, Desai RP, Fung AW, Pham AHT, et al. CAR-T design: Elements and their synergistic function. EBioMedicine. 2020;58:102931.
63. Roselli E, Faramand R, Davila ML. Insight into next-generation CAR therapeutics: designing CAR T cells to improve clinical outcomes. J Clin Invest. 2021;131(2).
64. Wang X, Riviere I. Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. Mol Ther Oncolytics. 2016;3:16015.
65. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2011;365(8):725-33.
66. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2013;368(16):1509-18.
67. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 2014;371(16):1507-17.
68. Park JH, Riviere I, Gonen M, Wang X, Senechal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):449-59.
69. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):439-48.
70. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377(26):2531-44.
71. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019;380(1):

45-56.

72. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet. 2020;396(10254):839-52.
73. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2020;382(14): 1331-42.
74. Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Primary Analysis of Zuma-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/ Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). Blood. 2020;136(Supplement 1):40-1.
75. O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, Cook WJ, Weaver LK, Ahonen C, et al. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. J Exp Med. 2004;199(1):91-8.
76. Wang K, Wei G, Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. Exp Hematol Oncol. 2012;1(1):36.
77. Hsieh EM, Rouce RH. Chimeric antigen receptor T cells for mature B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):487-93.
78. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. J Clin Oncol. 2020;38(27):3119-28.
79. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(1):31-42.
80. Chong EA, Ruella M, Schuster SJ, Lymphoma Program Investigators at the University of P. Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy. N Engl J Med. 2021;384(7):673-4.
81. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, Usmani SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. Leukemia. 2020;34(4):985-1005.
82. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet. 2021;398(10297):314-24.

83. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2021;384(8):705-16.
84. Wudhikarn K, Mailankody S, Smith EL. Future of CAR T cells in multiple myeloma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):272-9.
85. Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, Melenhorst JJ, Maude SL, Frey N, et al. Identification of Predictive Biomarkers for Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer Discov. 2016;6(6):664-79.
86. Norelli M, Camisa B, Barbiera G, Falcone L, Purevdorj A, Genua M, et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. Nat Med. 2018;24(6):739-48.
87. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-38.
88. Santomasso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, et al. Clinical and Biological Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T-cell Therapy in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer Discov. 2018;8(8):958-71.
89. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. Cancer Discov. 2017;7(12):1404-19.
90. Santomasso B, Bachier C, Westin J, Rezvani K, Shpall EJ. The Other Side of CAR T-Cell Therapy: Cytokine Release Syndrome, Neurologic Toxicity, and Financial Burden. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019;39:433-44.
91. Maus MV, Alexander S, Bishop MR, Brudno JN, Callahan C, Davila ML, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. J Immunother Cancer. 2020;8(2).
92. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, Lulla PD, Wu MF, Ivanova A, et al. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2020;38(32):3794-804.
93. Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2020;19(3):185-99.
94. Xie G, Dong H, Liang Y, Ham JD, Rizwan R, Chen J. CAR-NK cells: A promising cellular immunotherapy for cancer. EBioMedicine. 2020;59:102975.