

# การประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์ ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน ผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง และผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

## 1. หลักการและเหตุผล

ในปัจจุบันประเทศไทยมีผู้ป่วยเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางเม็ดเลือดเป็นจำนวนมากขึ้น รวมไปถึงโรคมะเร็ง ได้แก่ โรคมะเร็งเม็ดเลือด เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน โรคที่เกิดจากความบกพร่องของไขกระดูก เช่น โรคไขกระดูกฝ่อ อาการของผู้ป่วยใน 2 โรคนี้ คือ อาการเลือดออก เนื่องจากเกล็ดเลือดต่ำ ผู้ป่วยมีปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำ ทำให้ติดเชื้อได้ง่าย และอาการซีด เกิดจากเม็ดเลือดแดงต่ำร่วมกับการเสียเลือดจากเกล็ดเลือดต่ำ ทำให้ผู้ป่วยซีดมากๆได้ ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสเสียชีวิตสูงเนื่องจากอาการแทรกซ้อน นอกจากนี้ โรคทางพันธุกรรมที่เป็นความผิดปกติแต่กำเนิด เช่น โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ซึ่งมีผู้ป่วยเป็นจำนวนมากที่ต้องได้รับการรักษา โดยเฉพาะผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงที่จำเป็นต้องรับเลือดและยาขับเหล็กอย่างสม่ำเสมอตลอดชีวิต

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว เป็นความผิดปกติของการทำงานของ Stem cell ซึ่งเป็นเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดต่างๆในร่างกาย โดยจะมีการผลิตเม็ดเลือดขาวออกมามากกว่าปกติจนทำให้เม็ดเลือดที่ปกติไม่สามารถทำงานได้ อาการของโรคจะเป็นความผิดปกติที่เกิดจากการทำงานที่บกพร่องไปของเม็ดเลือดชนิดต่างๆอาการแสดงของโรค แบ่งเป็นชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง โดยชนิดเฉียบพลันจะมีความรุนแรงของโรคที่มากกว่า นอกจากนี้ สามารถแบ่งกลุ่มของโรคตามลักษณะของเซลล์ที่ผิดปกติเป็น กลุ่มลิมโฟยด์และกลุ่มมัยอีลอยด์ ซึ่งมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มที่พบมากในประเทศไทย คือ กลุ่มที่มีความผิดปกติของเซลล์มัยอีลอยด์ [1]

โรคไขกระดูกฝ่อ (Aplastic anemia) คือ ภาวะที่เกิดการล้มเหลวของไขกระดูกในการสร้างเซลล์เม็ดเลือด แบ่งความรุนแรงของโรคโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโรคตามความผิดปกติของเลือดและปริมาณเซลล์ต้นกำเนิด ได้เป็น 2 ชนิด คือ ภาวะไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง และภาวะไขกระดูกฝ่อชนิดไม่รุนแรง [2]

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (Thalassemia) เป็นโรคโลหิตจางที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมจากพ่อแม่ไปสู่ลูกซึ่งเกิดจากความผิดปกติของการสร้างฮีโมโกลบินทำให้สร้างน้อยลงและหรือสร้างฮีโมโกลบินผิดปกติเป็นผลทำให้เม็ดเลือดแดงมีลักษณะผิดปกติและมีอายุสั้น โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ตามลักษณะทางพันธุกรรม คือ แอลฟาธาลัสซีเมียและ เบต้าธาลัสซีเมีย โรคธาลัสซีเมียที่พบบ่อยในประเทศไทยมี 4 ประเภทใหญ่ ๆ [3] คือ

1. โรคทารกบวมน้ำชนิดบาร์ท ( Homozygous alpha thalassemia ) เป็นชนิดที่รุนแรงที่สุด เด็กทารกจะเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือตายทันทีหลังคลอด

2. โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้า (Homozygous beta-thalassemia;  $\beta$ -thal/ $\beta$ -thal) มักเริ่มมีอาการซีดตั้งแต่ขวบปีแรก หากไม่ได้รับการรักษาจะมี ตับ ม้ามโต กระดูกขยายกว้างทำให้รูปใบหน้าเปลี่ยนแปลง ร่างกายเจริญเติบโตช้า

3. โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้า-อี (Beta-thalassemia/Hb E,  $\beta$ -thal/ E) อาการมีตั้งแต่เหนื่อย ปานกลางจนถึงรุนแรงมากเช่นเดียวกับ โลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้า

4. โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเอ็ช\_Hb H disease ( $\alpha$ -thal 1/  $\alpha$ -thal 2, or  $\alpha$ -thal 1/Hb CS) ส่วนใหญ่มีอาการน้อยถึงปานกลางได้แก่ ซีด เหลือง ตับม้ามโต แต่ถ้ามีไข้สูง จะมีภาวะซีดลง อย่างรวดเร็ว ทำให้มีอาการทางสมองและหัวใจวายได้

### 1.1 อุบัติการณ์หรือความชุกของโรค

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน พบในเพศชายและเพศหญิงเท่าๆกัน เป็นโรคที่พบบ่อยในผู้ใหญ่ประมาณร้อยละ 80-85 ส่วนน้อยพบในเด็กร้อยละ 15-20 Incidence rate ต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น (ประมาณ 260,000 new cases 2002) เฉลี่ยพบผู้ป่วย 2-6 ต่อประชากรแสนคน อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 65 ปี อุบัติการณ์เกิดเพิ่มสูงขึ้นตามอายุโดย อายุต่ำกว่า 65 ปีมีอุบัติการณ์เกิด 1.7 ต่อประชากรแสนคน และอายุมากกว่า 65 ปีมีอุบัติการณ์เกิด 16.2 ต่อประชากรแสนคน [4]

โรคไขกระดูกฝ่อ มีอุบัติการณ์เกิดในประเทศทางแถบยุโรปและอเมริกาเป็น 2 ต่อประชากรล้านคน และอุบัติการณ์ในประเทศแถบเอเชียพบผู้ป่วยมากกว่า 2-3 เท่า [5] การศึกษาทางด้านระบาดวิทยาในประเทศไทย พบว่า อุบัติการณ์เกิดโรคไขกระดูกฝ่อในเขตกรุงเทพมหานคร สงขลาและขอนแก่น มีผู้ป่วย 3.9 3.0 และ 5.0 ต่อประชากรล้านคน [6]

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียมีอุบัติการณ์เกิดในประเทศไทย 18 ต่อประชากรแสนคน [7] ประชาชนทั่วไปมีโอกาสจะเป็นพาหะประมาณร้อยละ 30-40 ความชุกของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในประเทศไทย พบว่ามีผู้ที่เป็นโรคนี้นี้อีกประมาณ 6 แสนคนและเป็นพาหะประมาณ 24 ล้านคน [8]

### 1.2 แนวทางการรักษา

#### 1.2.1 โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน [1]

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน แบ่งการรักษาเป็น 2 ระยะ คือ Induction therapy และ Post remission therapy

- Induction therapy

การรักษาในระยะนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ไขกระดูกกลับมาทำหน้าที่ปกติตั้งเดิมโดยเร็ว หรือที่เรียกว่า เข้าสู่สภาวะ Complete remission (CR) สูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐานในระยะ Induction สำหรับผู้ป่วย AML ได้แก่ 7+3 regimen 1-2 cycle (Idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> IV bolus หรือ Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> IV นาน 3 วัน ร่วมกับ Ara-C 100-200 mg/m<sup>2</sup> continuous IV 24

ชั่วโมงนาน 7 วัน) ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ 7+3 regimen และผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี อาจพิจารณาให้ HIDAC (Ara-C ขนาด 2-3 g/m<sup>2</sup> IV ทุก 12 ชม.) โดยให้ในสถานที่ที่มีการรักษาแบบประคับประคองที่ดี

- Post-remission therapy

วัตถุประสงค์คือกำจัดเซลล์มะเร็งที่ยังเหลืออยู่หลังได้ Induction therapy เพื่อหวังให้หายขาด (Cure) หรืออยู่ในระยะสงบของโรคนาน เนื่องจากการเกิดโรคกลับ (relapse) หรืออัตราตายจะลดลงมาก ถ้าผู้ป่วยสามารถมีระยะสงบของโรคนานกว่า 3-4 ปี Post-remission therapy สามารถให้ได้ในหลายลักษณะ ได้แก่ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (Hematopoietic stem cell transplantation ; HSCT) ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี หรือการให้ยาเคมีบำบัด ทั้งแบบ Consolidation therapy ได้แก่ การให้เคมีบำบัดในขนาดเท่ากับหรือสูงกว่าระยะ Induction ในระยะเวลาสั้นประมาณ 3-4 เดือน และ Maintenance therapy ได้แก่ การให้เคมีบำบัดขนาดน้อยกว่าระยะ Induction ในระยะยาวประมาณ 2 ปี มักไม่ทำให้เกิด Bone marrow aplasia หลังรักษา

ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค (Relapsed AML) หลังจากรักษาโดย Post-remission chemotherapy

เกิด Relapsed AML ภายในระยะเวลา 1 ปี การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดในครั้งที่ 2 ไม่ดี พิจารณาการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

เกิด Relapsed AML หลังจากรยะเวลา 1 ปี ประมาณร้อยละ 50 ยังคงตอบสนองต่อ Daunorubicin และ Ara-C (7+3 regimen) หรือ HIDAC แต่ระยะเวลาที่โรคสงบครั้งที่ 2 มักจะสั้นกว่าครั้งแรก ดังนั้นการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดถือเป็นการรักษาขั้นต่อไปที่ควรกระทำ

### 1.2.2 โรคไขกระดูกฝ่อ [2]

ในผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกให้ผลดีกว่าการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 20 ปี ส่วนผู้ป่วยอายุระหว่าง 20-40 ปี ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด ซึ่งการพิจารณาเลือกการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ขึ้นกับความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย การปลูกถ่ายไขกระดูกถึงแม้ว่าจะเป็นวิธีการรักษาที่ให้ผลดีในระยะยาว แต่เป็นการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูง และผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเสียชีวิตจากปัญหาแทรกซ้อน ที่พบบ่อย เช่น graft rejection และ GVHD

ยากดภูมิคุ้มกันที่นิยมใช้ ได้แก่ antithymocyte globulin (ATG) และ cyclosporin พบว่า ให้ผลการรักษาดีกว่าการรักษาด้วย androgen หรือ supportive care นอกจากนี้ข้อดีของการใช้ยากดภูมิคุ้มกันเมื่อเทียบกับการปลูกถ่ายไขกระดูก คือ ไม่มีข้อจำกัดในเรื่องอายุของผู้ป่วย ตัดปัญหาเรื่องการหาผู้บริจาคไขกระดูก และในระยะยาวไม่มีผลทำให้เกิด chronic GVHD รวมทั้งค่าใช้จ่ายต่ำกว่าการปลูกถ่ายไขกระดูก ส่วนข้อเสีย ได้แก่ การตอบสนองอาจเป็นแค่ partial response ผู้ป่วยมีโอกาสกลับเป็นโรคใหม่สูง และในระยะยาวพบว่าอุบัติการณ์ของ

leukemia, MDS (Myelodysplastic syndrome) และ PNH (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria ) สูงขึ้น

ในผู้ป่วยที่ไขกระดูกฝ่อชนิดไม่รุนแรง รักษาโดยยากดภูมิคุ้มกันเป็นการรักษาแรกโดยใช้ ATG/ALG ร่วมกับ cyclosporin หรือใช้ตัวใดตัวหนึ่งเพียงตัวเดียว

### 1.2.3 โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย [3]

จากแนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ของมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย แบ่งแนวทางการรักษาโรคตามระดับความรุนแรงดังนี้

1) โรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง (severe beta-thalassemia) คือมีระดับ baseline Hb ต่ำกว่า 7.0 g/dl (Hct <20 %) ได้แก่  $\beta$ -thal/  $\beta$ -thal (ส่วนใหญ่) และ  $\beta$ -thal/Hb E disease (ส่วนน้อย) มีทางเลือกในการรักษาดังนี้

- การปลูกถ่ายไขกระดูก (stem cell transplantation)
- การให้เลือดมากพอที่จะระงับการสร้างเลือด (high transfusion) และให้ยาขับธาตุเหล็ก (iron chelation)
- ให้เลือดแบบประคับประคอง (low transfusion) ให้ยาขับธาตุเหล็ก และตัดม้ามเมื่อจำเป็น

2) โรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงปานกลาง (moderately severe thalassemia) คือมีระดับ baseline Hb ระหว่าง 7-9 g/dl (Hct 20-27 %) ได้แก่ ผู้ป่วย  $\beta$ -thal/ Hb E (ส่วนใหญ่), ผู้ป่วย  $\beta$ -thal/  $\beta$ -thal บางราย และ Hb H disease บางราย มีทางเลือกในการรักษาดังนี้

- ให้เลือดมากพอที่จะระงับการสร้างเลือด และให้ยาขับธาตุเหล็ก (high transfusion + iron chelation)
- ให้เลือดแบบประคับประคอง (low transfusion) หรือเมื่อมี acute hemolysis และการตัดม้ามเมื่อจำเป็น

3) โรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงน้อย (mild thalassemia) มีระดับ baseline Hb  $\geq$  9 g/dl (Hct  $\geq$  27 %) ได้แก่ Hb H disease ส่วนใหญ่ Hb A-E-Bart's disease, Homozygous Hb CS,  $\beta$ -thal/ Hb E ควรให้การรักษาโดยให้เลือดต่อเมื่อมี acute hemolysis

4) โรคธาลัสซีเมียชนิดไม่มีอาการหรือธาลัสซีเมียแฝง(Asymptomatic) ได้แก่ Homozygous  $\alpha$ -thal 2, Homozygous Hb E, และธาลัสซีเมียแฝง ไม่จำเป็นต้องตรวจรักษาเป็นพิเศษ ไม่จำเป็นต้องได้ทานยา ควรได้รับคำแนะนำปรึกษาจากพันธุศาสตร์ และควรได้รับการตรวจสุขภาพตามระบบปกติ

### 1.3 การรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

#### 1.3.1 แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดมี 3 ชนิด [9]

1. ไขกระดูก (bone marrow ) เป็นแหล่งผลิตเม็ดเลือดชนิดต่างๆ (hematopoiesis) และมีเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) อยู่มาก การเก็บเซลล์ต้นกำเนิดทำในห้องผ่าตัดโดยการวางยาสลบให้แก่ผู้บริจาค แล้วใช้เข็มเจาะดูดไขกระดูกจากบริเวณ iliac bone จนได้ปริมาณเพียงพอ

2. กระแสเลือด (peripheral blood) มักเก็บจากผู้บริจาคที่เป็นเด็กโตหรือผู้ใหญ่ โดยการให้ G-CSF และ/หรือยาเคมีบำบัด เพื่อกระตุ้นให้ stem cells เพิ่มจำนวนและออกจากไขกระดูกเข้ามาอยู่ในกระแสเลือด (stem cell proliferation และ mobilization ) หลังจากนั้นจะเก็บเซลล์ต้นกำเนิด โดยใช้เครื่องคัดแยกเซลล์ ( leukapheresis machine) เพื่อแยกเก็บชั้นเม็ดเลือดที่มีเซลล์ต้นกำเนิด ออกมาและคืนเม็ดเลือดแดงและส่วนประกอบของเลือดอื่นๆกลับให้ผู้บริจาค
3. สายสะดือ (umbilical cord blood) ใช้ปลูกถ่ายให้แก่ผู้ป่วยเด็ก หรือมีน้ำหนักตัวน้อย เพราะมีปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดจำกัด และสามารถเก็บได้ครั้งเดียว ข้อดีของเซลล์ต้นกำเนิดชนิดนี้ คือ มีความบริสุทธิ์ (naïve) แบ่งตัวได้ง่ายและเจริญเป็นเซลล์เม็ดเลือดต่างๆได้ดี

### 1.3.2 ชนิดของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด [9]

แบ่งตามผู้บริจาคของเซลล์ต้นกำเนิด ได้เป็น

1. Autologous stem cell transplantation คือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดโดยเก็บเซลล์ต้นกำเนิด จากตัวผู้ป่วยเองแล้วนำไปแช่แข็งไว้ ( cryopreserve) หลังจากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด และ/หรือ การฉายรังสีรักษาในขนาดสูง จึงนำกลับมาให้ผู้ป่วยเพื่อช่วยในการฟื้นตัวของไขกระดูก วิธีนี้ส่วนใหญ่จะทำในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ไม่มีโรคในไขกระดูก หรือมีการกระจายของโรคมาในไขกระดูกแล้ว แต่ไม่สามารถหาเซลล์ต้นกำเนิดจากแหล่งอื่นได้ ก็ใช้เซลล์ต้นกำเนิดจากแหล่งนี้ได้ถ้าสามารถรักษาให้เซลล์มะเร็งหมดไปจากไขกระดูกด้วยการให้ยาเคมีบำบัดก่อนที่จะเก็บเซลล์ต้นกำเนิด
2. Allogeneic stem cell transplantation คือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด โดยการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่นที่มี Human leukocyte antigen: HLA ตรงกับผู้ป่วย แบ่งออกได้เป็น
  - 2.1 Syngeneic allogeneic stem cell transplantation เป็นการนำเซลล์ต้นกำเนิดจากพี่น้องฝาแฝด (monozygotic twin) มาใช้ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด
  - 2.2 Related allogeneic stem cell transplantation เป็นการนำเซลล์ต้นกำเนิดจากญาติผู้ป่วย ซึ่งมักจะเป็นพี่หรือน้อง เพราะมีโอกาสที่จะมี HLA ตรงกันได้ร้อยละ 25-30
  - 2.3 Unrelated allogeneic stem cell transplantation เป็นการนำเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่นที่ไม่ใช่ญาติผู้ป่วยแต่มี HLA ที่ตรงกัน (โอกาส 1: 10,000 donors)

ตารางที่ 1 โรคที่สามารถรักษาได้โดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด [10]

Autologous Transplantation		Allogeneic Transplantation	
Malignant Disorders	Nonmalignant Disorders	Malignant Disorders	Nonmalignant Disorders
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Neuroblastoma</li> <li>• Non-Hodgkin lymphoma</li> <li>• Hodgkin disease</li> <li>• <b>Acute myeloid leukemia (AML)</b></li> <li>• Medulloblastoma</li> <li>• Germ-cell tumors</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmune disorders</li> <li>• Amyloidosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Acute myeloid leukemia (AML)</b></li> <li>• Non-Hodgkin lymphoma</li> <li>• Hodgkin disease</li> <li>• Acute lymphoblastic leukemia (ALL)</li> <li>• Chronic myeloid leukemia (CML)</li> <li>• Myelodysplastic syndromes</li> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Chronic Lymphocytic Leukemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aplastic Anemia</b></li> <li>• Fanconi anemia</li> <li>• Severe combined immunodeficiency</li> <li>• <b>Thalassemia major</b></li> <li>• Diamond-Blackfan anemia</li> <li>• Sickle cell anemia</li> <li>• Wiskott-Aldrich Syndrome</li> <li>• Osteopetrosis</li> <li>• Inborn errors of metabolism</li> <li>• Autoimmune disorders</li> </ul>

1.3.3 ขั้นตอนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด [11]

1. Conditioning regimens มีการรักษา 2 แบบ คือ

- Cyclophosphamide + Total body irradiation
- Cyclophosphamide + Busulphan /ATG (Aplastic anemia)[12]

2. การป้องกันการเกิด Graft-Versus-Host-Disease (GVHD)

- Cyclosporine A + Methotrexate

3. การป้องกันภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

- กำจัดเชื้อในทางเดินอาหาร
- เตรียมห้องปราศจากเชื้อที่มีประสิทธิภาพสูง ( High-efficiency particulate air filter;HEPA or Laminar air flow room)
- ให้ส่วนประกอบของเลือดชนิดที่กรองเม็ดเลือดขาวออก
- ตรวจ Cytomegalovirus ในผู้ป่วย

### 1.3.4 ภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด [9]

1. Venocclusive disease (VOD) ของตับ เกิดเนื่องจากยาเคมีบำบัดขนาดสูงที่ใช้ โดยเฉพาะ Busulphan ทำให้เกิดพิษต่อตับและมี thrombosis เกิดใน liver microcirculation ผู้ป่วยจะมีอาการตับโต กดเจ็บ มีน้ำคั่งในร่างกาย (fluid retention) น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น อาจมีตัวเหลือง มีน้ำในช่องท้อง เกิดเลือดต่ำลง ถ้าอาการมากอาจทำให้เกิดตับและไตวายได้
2. Graft-versus- host-disease (GVHD) เกิดหลังจากที่ผู้ป่วยเริ่มมี engraftment แล้ว เกิดจากการที่ T cell ของผู้บริจาคทำลายเซลล์ต่างๆของผู้ป่วย เกิดอาการได้ในอวัยวะต่างๆ เช่น ผื่นที่ผิวหนัง ระบบทางเดินอาหาร ถ้าเกิดอาการภายใน 100 วันหลังการปลูกถ่ายจะเรียกว่า acute GVHD ถ้าเกิดอาการหลังจาก 100 วัน เรียกว่า chronic GVHD ความรุนแรงจะมากขึ้นเมื่อ HLA ของผู้บริจาคกับผู้ป่วยไม่ตรงกัน และในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษาในขนาดสูง ทำให้หลัง cytokine ต่างๆกระตุ้นให้ T cell ของผู้บริจาคทำปฏิกิริยาต่อผู้ป่วยมากขึ้น
3. Graft rejection เกิดจากผู้ป่วยไม่รับ stem cell ใหม่ โอกาสเกิดมากหรือน้อยขึ้นกับโรคที่เป็น หรือการให้ยาเคมีบำบัดไม่เพียงพอในระยะ Conditioning ทำให้ไขกระดูกของผู้ป่วยไม่ถูกกดพอที่จะให้ stem cell ใหม่เข้าไป ปริมาณ stem cell ที่ให้ไม่เพียงพอ ชนิดของการปลูกถ่าย ถ้า HLA ไม่ตรงกันโอกาสเกิดจะมากขึ้น นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดก่อนการทำ HSCT มีโอกาสจะเกิด alloimmunization ต่อเม็ดเลือดขาวที่ปะปนอยู่ ทำให้มีโอกาสสูงขึ้นในการเกิดภูมิต้านทานต่อเซลล์ต้นกำเนิดที่ปลูกถ่ายให้ผู้ป่วย
4. ภาวะติดเชื้อหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญมากเนื่องจากผู้ป่วยมีภูมิต้านทานต่ำ เสี่ยงต่อภาวะติดเชื้อทั้งแบคทีเรีย เชื้อราและเชื้อไวรัส

### 1.3.5 การรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด(Hematopoietic stem cell transplantation ; HSCT)ในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน ทำได้ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี และได้รับการรักษาโดยยาเคมีบำบัดในระยะ Induction therapy จนเข้าสู่ระยะสงบของโรค [1] ซึ่งในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลันสามารถปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้ 2 วิธี ทั้งการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากตัวผู้ป่วยเอง(Autologous hematopoietic stem cell transplantation: Auto-HSCT) และการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น(Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Allo-HSCT) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) กับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้เซลล์จากตัวผู้ป่วยและจากผู้อื่น พบว่า ประสิทธิภาพของการรักษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่โดยไม่ได้พิจารณา cytogenetic risk ร่วมด้วย ประสิทธิภาพของการรักษาทั้ง 3 ทางเลือกไม่แตกต่างกัน [13, 14] เมื่อพิจารณา cytogenetic risk คือ ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มี intermediate/poor cytogenetic risk การ

รักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบ Allo-HSCT จะมีประสิทธิผลที่ดีกว่าการรักษาโดยยาเคมีบำบัดและการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบAuto-HSCT ซึ่งการรักษาใน 2 ทางเลือกที่มีการสุ่มเลือกผู้ป่วยประสิทธิผลไม่แตกต่างกัน สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มี favorable cytogenetic risk การรักษาทั้ง 3 ทางเลือกไม่แตกต่างกัน [15, 16] ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น (1-20) พบว่า การรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบ Allo-HSCT ให้ประสิทธิผลในการรักษาที่ดีกว่าการรักษาโดยยาเคมีบำบัดและการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบAuto-HSCT ซึ่งการรักษาใน 2 ทางเลือกมีประสิทธิผลไม่แตกต่างกัน [17] การรักษาทั้ง 3 ทางเลือกให้ค่าอัตราการรอดชีวิตและอัตราการปลอดจากโรคที่ 3, 4 และ 8 ปี [10-14] ดังนี้

- Allo-HSCT ; Survival rate 45%-75% DFS 40%-75%
- Auto-HSCT ; Survival rate 35%-60% DFS 40%-45%
- Chemotherapy (HiDAC) ; Survival rate 45%-55% DFS 35%-45%

### 1.3.6 การรักษาโรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรงโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

ภาวะไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง (Severe aplastic anemia) เป็นโรคที่ร้ายแรง ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตได้ในระยะเวลาอันสั้นถ้าไม่ได้รับการรักษา การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบ Allogeneic bone marrow transplantation เป็นการรักษาที่ให้ผลดีที่สุด อัตราการตอบสนองต่อการรักษาสูง ผลการรักษาขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างเช่น ความรุนแรงของโรค การได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดก่อนการได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยจนถึงได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ตลอดจนปัจจัยที่สำคัญที่สุดข้อหนึ่งคือ อายุของผู้ป่วย การปลูกถ่ายไขกระดูกยังไม่นิยมทำ ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี เพราะพบผลแทรกซ้อนจากการรักษาสูง โดยเฉพาะ graft-versus-host-disease (GVHD) [2] ในปัจจุบันการปลูกถ่ายไขกระดูกจากพี่น้องให้อัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยที่ 5 ปี 66-95% ของผู้ป่วย [5] และการปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้ที่ไม่ใช่พี่น้องให้อัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยที่ 5 ปีต่ำกว่า คือ 39-61% ของผู้ป่วย [5] เนื่องด้วยผลแทรกซ้อนที่สำคัญในการปลูกถ่ายไขกระดูก ได้แก่ Acute GVHD, Chronic GVHD ในการปลูกถ่ายไขกระดูกจากผู้ที่ไม่ใช่พี่น้องมีอัตราการเกิดมากกว่าการปลูกถ่ายไขกระดูกจากพี่น้อง กล่าวโดยสรุป ในผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกให้ผลดีกว่าการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 20 ปี ส่วนผู้ป่วยอายุระหว่าง 20-40 ปียังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด ซึ่งการพิจารณาเลือกการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ขึ้นกับความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย การปลูกถ่ายไขกระดูกถึงแม้ว่าจะเป็นวิธีการรักษาที่ให้ผลดีในระยะยาว แต่เป็นการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูงและผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเสียชีวิตจากปัญหาแทรกซ้อน ที่พบบ่อย เช่น graft rejection และ GVHD [2]



### 1.3.7 การรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

การปลูกถ่ายไขกระดูก หรือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด เป็นวิธีเดียวในปัจจุบันที่จะสามารถรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียให้หายขาดได้ แต่ไม่สามารถใช้รักษาผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากมีความเสี่ยงอันตรายจากการรักษา และค่าใช้จ่ายสูงมาก ผู้ที่สามารถรักษาได้ด้วยวิธีนี้ มีคุณสมบัติดังนี้

1. ผู้ป่วยที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง
2. มีพี่น้องหรือผู้บริจาคไขกระดูกหรือ เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มี HLA ตรงกับผู้ป่วย โอกาสที่พี่น้องท้องเดียวกันแต่ละคนจะมี HLA ตรงกับผู้ป่วยมีเพียง 1 ใน 4 ดังนั้น หากไม่มีพี่น้องหรือไม่มีพี่น้องที่เข้ากันได้โอกาสที่ผู้บริจาคคนอื่นที่มีใช้ญาติจะตรงกับผู้ป่วยมีเพียง 1 ใน 10,000 ถึง 1 ใน 100,000
3. ผู้ป่วยพร้อมที่จะรับภาระค่าใช้จ่ายในการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งอยู่ระหว่าง 500,000 ถึง 1,500,000 บาท

แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดคือ ไขกระดูก กระแสเลือด และเลือดจากสายสะดือ การเตรียมผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

- ต้องได้รับเลือดให้มีความเข้มข้นสูง เพื่อให้มีระดับ Hct ประมาณ 30 % และให้เลือดสม่ำเสมอ
- ม้ามต้องไม่โตมากถ้าโตมากอาจพิจารณาตัดม้าม
- ให้อาหารเหลวอย่างสม่ำเสมอ
- การให้เลือดควรเป็นเลือดชนิดที่ผ่านการกรองเม็ดเลือดขาวออกแล้ว
- ร่างกายแข็งแรง
- ตรวจสอบสภาพฟันและไม่มีฟันผุ

ปัจจัยที่มีผลต่อการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด [18, 19]

คณะแพทย์จากประเทศอิตาลีได้เสนอ (Pesaro classification) มี 3 ปัจจัย คือ ตับโตมากกว่า 2 ซม. ตับมีพังผืดและการให้อาหารเหลวสม่ำเสมอ ดังแสดงในตาราง

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Pesaro classification)

ประเภท	ตับโต > 2 cm	ตับมีพังผืด	ให้อาหารเหลวสม่ำเสมอ	ผลการรักษา
1	ไม่มี	ไม่มี	มี	ดีมาก
2	ตับโต มีพังผืด ให้อาหารเหลวไม่สม่ำเสมอ (มี 2 ใน 3 อย่าง)			ปานกลาง
3	มี	มี	ไม่สม่ำเสมอ	ไม่ดี

ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยมีโอกาสได้ผลดีมากกว่าผู้ป่วยที่อายุมาก เพราะผู้ป่วยที่อายุมากได้เลือดมาแล้วหลายครั้งมีโอกาสที่ธาตุเหล็กจะสูงและสะสมตามอวัยวะต่างๆ นอกจากนี้ยังมีโอกาสที่จะสร้าง antibody จากเม็ดเลือดขาวที่ปะปนมาในเลือดที่ได้ ทำให้โอกาสในการต่อต้านไขกระดูกที่รับมีมากขึ้น และกลับเป็นโรคธาลัสซีเมียได้

การเตรียมผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยการให้ยาเพื่อทำลายเซลล์ไขกระดูกผิดปกติของผู้ป่วยให้หมดไป โดยใช้ยา busalphan 14 mg/kg แบ่งให้รับประทาน 4 วันติดต่อกัน และ cyclophosphamide 200 mg/kg แบ่งให้ 4 วันติดต่อกันทางหลอดเลือดดำ[20]

การป้องกัน GVHD โดยการให้ยากดภูมิ เช่น การให้ cyclosporine 2 mg/kg/day และ methotrexate 10 mg/m<sup>2</sup> [21]

จากการทำการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในโรงเรียนแพทย์ 4 แห่ง ( รพ. จุฬา รพ.ศิริราช รพ. รามาธิบดี รพ. พระมงกุฎเกล้า) ประมาณ 200 ราย พบว่าถ้าเป็นการรักษาโดยผู้ที่เป็นพี่น้องกัน (matched related donor) จะหายขาด 80-85% แต่ถ้าไม่ใช่ญาติ (matched unrelated donor) โอกาสประสบความสำเร็จ 70-75%[19]

### **การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่โรงพยาบาลศิริราช[22]**

เริ่มโครงการเมื่อ เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2531 ถึงเดือน ธ.ค. 2548 มีผลการรักษาดังนี้  
จำนวนผู้ป่วย 74 ราย

ทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด 83 ครั้ง (มีผู้ที่ต้องทำครั้งที่ 2 จำนวน 9 ราย)

ผู้ป่วยอายุ 1.2-14 ปี ค่าเฉลี่ยอายุ 3.6 ปี เพศหญิง 48 ราย ชาย 26 ราย

จำแนกตามโรคของผู้ป่วย

1. โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้า-อี 54 ราย
2. โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้า 19 ราย
3. โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดโฮโมซัยกัส แอลฟา 1 ราย

ผลการรักษา

อัตราการรอดชีวิตโดยรวม 64 ราย คิดเป็น 86.5 %

สามารถหายขาดจากโรค 59 ราย คิดเป็น 79.7 %

รอดชีวิตแต่ยังคงเป็นโรค 5 ราย คิดเป็น 6.7%

เสียชีวิต 10 ราย คิดเป็น 13.5 %

ค่ารักษาต่อรายเฉลี่ย 316,281 บาท (40,414-1,170,962)

### **การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่โรงพยาบาลรามธิบดี[23]**

จากการศึกษาเมื่อ พ.ศ. 2535 - 2548

จำนวนผู้ป่วย 49 ราย

ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบ related -donor 28 ราย

- อายุเฉลี่ยผู้ป่วย 7.2 ปี (0.5-18.7)
  - เพศหญิง 15 ราย ชาย 13 ราย
  - จำแนกตามโรคของผู้ป่วย
- |                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| 1) โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้า-อี | 20 ราย |
| 2) โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้า    | 8 ราย  |

ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบ unrelated –donor 21 ราย

- อายุเฉลี่ยผู้ป่วย 4.0 ปี (0.7-12.0)
  - เพศหญิง 7 ราย ชาย 14 ราย
  - จำแนกตามโรคของผู้ป่วย
- |                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| 1) โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้า-อี | 13 ราย |
| 2) โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้า    | 8 ราย  |

ผลการรักษาผู้ป่วย 49 ราย พบว่า

อัตราการรอดชีวิตไม่มีโรคที่ 2 ปี เท่ากับ 77% (95% CI , 61-86)

อัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 2 ปี เท่ากับ 89% (95% CI , 72-94)

ผลการรักษาของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบ related -donor 28 ราย

อัตราการรอดชีวิตไม่มีโรคที่ 2 ปี เท่ากับ 82% (95% CI , 61-92)

อัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 2 ปี เท่ากับ 92% (95% CI , 70-97)

ผลการรักษาของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดแบบ unrelated -donor 21 ราย

อัตราการรอดชีวิตไม่มีโรคที่ 2 ปี เท่ากับ 71% (95% CI , 45-85)

อัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 2 ปี เท่ากับ 82% (95% CI , 53-94 )

ในประเทศไทยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจะทำได้ในผู้ป่วยบางราย ขณะที่ผู้ป่วยรอรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด แต่มีข้อจำกัด 2 ประการ คือ ไม่สามารถหาผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดที่มีเนื้อเยื่อ HLA เข้ากับผู้ป่วยได้ เพื่อที่จะหาผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดจึงได้มีการจัดตั้ง National marrow donor program ขึ้นในประเทศต่างๆ เพื่อรณรงค์หาผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิด และตรวจ HLA ของผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งในประเทศไทยได้จัดตั้ง Thai National Stem Cell Donor Registry และ Thai National Cord Blood Bank ขึ้นในศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย และข้อจำกัดอีกประการหนึ่งของการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดคือ ค่าใช้จ่ายในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดสูงมาก ในส่วนของผู้ป่วยประกันสังคมสามารถเข้ารับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้ หากได้รับการพิจารณาว่าผ่านเกณฑ์ที่ตั้งไว้เท่านั้น โดยค่ารักษาพยาบาลไม่เกิน 750,000 บาท นับตั้งแต่วันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจนถึงวันที่จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล สำหรับผู้ป่วยในโครงการบัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้าไม่ได้รับสิทธิประโยชน์ในการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ผู้ป่วยจำเป็นต้องรับภาระค่าใช้จ่ายในส่วนนี้ หรือโดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยไม่สามารถเข้ารับการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดได้เลย

## 2. คำถามของการวิจัย

2.1 การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดมีความคุ้มค่าด้านต้นทุน-อรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis) หรือไม่ ในการรักษาผู้ป่วย ผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง และผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

2.2 การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน ผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง และผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง มีผลกระทบทางด้านภาระทางการเงินการคลัง (Budget impact analysis) ของประเทศอย่างไร

## 3. วัตถุประสงค์งานวิจัย

3.1 เพื่อประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis) ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน ผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง และผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง เพื่อนำมาเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจในการบรรจุในชุดสิทธิประโยชน์ของหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าของประเทศไทย

3.2 เพื่อประเมินผลกระทบทางด้านภาระทางการเงินการคลัง (Budget impact analysis) ของประเทศ ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน ผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง และผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

## 4. ระเบียบวิธีวิจัย

4.1 ประชากร/ กลุ่มผู้ป่วย และสถานที่ทำการศึกษา

- ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน ที่ได้รับยาเคมีบำบัดระยะ Induction chemotherapy จนเข้าสู่ระยะสงบของโรค อายุน้อยกว่า 50 ปี
- ผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง ตามเกณฑ์ของ International Aplastic Anemia Study Group (IAASG) ได้แก่ตรวจพบความผิดปกติของเลือด 2 ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้

1.1 Absolute neutrophil counts  $< 0.5 \times 10^9$ /ลิตร

1.2 Corrected reticulocyte count  $< 1\%$

1.3 Platelet count  $< 20 \times 10^9$ /ลิตร

ร่วมกับตรวจพบ severe hypocellular marrow หรือ moderate hypocellularity แต่มีปริมาณของ hematopoietic cells น้อยกว่า 30% ของเซลล์ทั้งหมด

- ผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง คือ มีระดับ baseline Hb ต่ำกว่า 7 g/dL ( Hct  $< 20\%$  )
- สถานที่ทำการศึกษา

## สถานพยาบาลของรัฐที่ให้บริการการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

### 4.2 ตัวเปรียบเทียบ

- การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน
- การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเปรียบเทียบกับการให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง
- การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเปรียบเทียบกับการให้เลือดร่วมกับการให้ยาขับเหล็กในผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

### 4.3 รูปแบบการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุน-อรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis) และการวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านภาระทางการเงินการคลัง (Budget impact analysis)

### 4.4 วิธีวิเคราะห์

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (Model base economic evaluation)

### 4.5 มุมมอง

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม (Societal perspective)

### 4.6 ขอบเขตของเวลา (Time horizon)

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ในการศึกษานี้ กำหนดให้เหตุการณ์ต่างๆ ในแบบจำลองจะวนเวียนไปจนกระทั่งผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลองเสียชีวิตลง (Life time)

### 4.7 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของอรรถประโยชน์ โดยคำนวณหาปีชีวิตที่มีคุณภาพ (QALY) จากช่วงอายุขัย (life expectancy) คูณด้วยคะแนนอรรถประโยชน์

### 4.8 ต้นทุน ระบุวิธีการคัดเลือก วัด

การศึกษานี้เป็นมุมมองทางสังคม ดังนั้น ต้นทุนที่เกิดขึ้นจะประกอบด้วย

2.1 Direct medical cost (diagnostic, remission-induction, harvesting, donor cost, professional fee, pharmacy & blood products, hospitalization, operating room, laboratory test, radiation, hospitalization, supportive care, antibiotic, patient monitoring,

complication (acute graft-versus-host-disease:acuteGVHD, chronic graft-versus-host-disease:chronicGVHD, infection, venoocclusive disease), relapse (reinduction therapy))

2.2 Direct non-medical cost (ค่าเดินทาง, ค่าดูแลรักษาจากญาติ)

2.3 Indirect cost (ผลิตภาพที่สูญเสียไปอันเนื่องมาจากการป่วยหรือเสียชีวิต)

ต้นทุนได้จากการทบทวนวรรณกรรมในประเทศ ในบางกรณีที่ไม่มีข้อมูลเดิม จะทำการเก็บข้อมูลใหม่ จากแหล่งข้อมูลในสถานพยาบาลของรัฐที่ให้บริการการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

#### 4.9 การปรับลด (Discounting)

การศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ต้นทุนและผลลัพธ์ที่สามารถเกิดได้ในอนาคตที่ช่วงเวลาแตกต่างกันควรถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (discounting rate) ร้อยละ 3

#### 4.10 สมมติฐานสำคัญ

4.10.1 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน มีสมมติฐาน ดังนี้

- ผู้ป่วยในแบบจำลองได้รับยาเคมีบำบัดระยะ Induction chemotherapy จนเข้าสู่ระยะสงบของโรค และมีอายุน้อยกว่า 50 ปี
- ผู้ป่วยในทางเลือกของการให้ยาเคมีบำบัด ไม่สามารถเปลี่ยนเป็นการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Hematopoietic stem cell transplant: HSCT)
- ผู้ป่วยในทางเลือกของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากตัวเอง ( Autologous HSCT) ไม่สามารถเปลี่ยนเป็นการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น (Allogeneic HSCT)
- ผู้ป่วยในทางเลือกของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่นที่ไม่สำเร็จ ( Graft failure) จะได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดครั้งที่สอง
- ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในทางเลือกของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น ที่นำมาพิจารณา ได้แก่ Venoocclusive ของตับ ภาวะติดเชื้อและ Graft versus host disease ( GVHD ) ทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง
- ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในทางเลือกของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากตัวเองและการให้ยาเคมีบำบัด ที่นำมาพิจารณา ได้แก่ ภาวะติดเชื้อ

4.10.2 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ของผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง มีสมมติฐาน ดังนี้

- ผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง ตามเกณฑ์ของ International Aplastic Anemia Study Group (IAASG) ดังกล่าวข้างต้น

- ผู้ป่วยในทางเลือกของการให้ยากดภูมิคุ้มกัน ไม่สามารถเปลี่ยนเป็นการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Hematopoietic stem cell transplant: HSCT)
- ผู้ป่วยในทางเลือกของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่นที่ไม่สำเร็จ ( Graft failure) จะได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดครั้งที่สอง
- ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในทางเลือกของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น ที่นำมาพิจารณา ได้แก่ ภาวะติดเชื้อและ Graft versus host disease ( GVHD ) ทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง
- ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในทางเลือกของการให้ยากดภูมิคุ้มกัน ที่นำมาพิจารณา ได้แก่ การเกิดโรค Leukemia , Myelodysplastic syndrome ( MDS ), PNH (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria )

#### 4.10.3 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ของผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง มีสมมติฐาน ดังนี้

- ผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง คือ มีระดับ baseline Hb ต่ำกว่า 7 g/dL ( Hct < 20% )
- ผู้ป่วยในทางเลือกของการให้เลือดและยาขับเหล็ก ไม่สามารถเปลี่ยนเป็นการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Hematopoietic stem cell transplant: HSCT)
- ผู้ป่วยในทางเลือกของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่นที่ไม่สำเร็จ ( Graft failure) จะได้รับการให้เลือดและยาขับเหล็กตลอดชีวิต
- ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในทางเลือกของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้อื่น ที่นำมาพิจารณา ได้แก่ Venocclusive ของตับ ภาวะติดเชื้อและ Graft versus host disease ( GVHD ) ทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง
- ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในทางเลือกของการให้เลือดและยาขับเหล็ก ได้แก่ ภาวะธาตุเหล็กเกิน

#### 4.12 การวิเคราะห์ค่าความไม่แน่นอน

การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA) โดยการทำให้ Monte Carlo Simulation และหาความเต็มใจที่จะจ่ายต่อหนึ่งหน่วยประสิทธิผล (WTP threshold) ที่ได้รับเพิ่มขึ้นจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่มมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน ผู้ป่วยไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง และผู้ป่วยโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ภายใต้มุมมองทางสังคม โดยวิธีการ Net benefit approach (NBA) ซึ่งใช้เป็นพื้นฐานสำหรับการตัดสินใจโดยพิจารณาจาก Cost-utility acceptability curve

## 5. ระยะเวลาศึกษาวิจัยและงบประมาณ

### ระยะเวลาการศึกษาวิจัย

การศึกษาทั้งหมดคาดว่าจะใช้เวลาทั้งสิ้น 6 เดือน

กิจกรรม	มี.ค.51	เม.ย.51	พ.ค.51	มิ.ย.51	ก.ค.51	ส.ค.51
ทบทวนวรรณกรรม	✓					
สร้างแบบจำลองสำหรับการประเมินทางเศรษฐศาสตร์		✓				
ประชุมผู้เชี่ยวชาญสำหรับตรวจสอบแบบจำลองและ transitional probabilities		✓				
สืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล		✓	✓			
เก็บข้อมูลต้นทุนการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจากโรงพยาบาล			✓	✓		
ประเมินผล					✓	
จัดทำรายงาน						✓

### นักวิจัย

1. ภาณุ อุษา ชัยเกล็ดแก้ว
2. นพ. ยศ ตีระวัฒนานนท์
3. ภาณุ พัทธรา ลีพหรวงศ์
4. ภาณุ ยุพิน ตามธีรนนท์

นักวิจัยหลัก  
นักวิจัย  
ผู้ช่วยนักวิจัย  
ผู้ช่วยนักวิจัย



## 6. งบประมาณ

หน่วย/กิจกรรม	จำนวน/ต้นทุนต่อหน่วย	ค่าใช้จ่าย (บาท)
1. ทบทวนวรรณกรรม	10,000บาท	10,000
2. ประชุมผู้เชี่ยวชาญ 10 คน	10คนX2ครั้งX2,000บาท	40,000
3. เก็บข้อมูลค่าใช้จ่ายในการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจากโรงพยาบาล (รวมค่าตอบแทนผู้ป่วยและญาติ)	100คนX2ครั้งX300บาท	60,000
4. เก็บข้อมูลต้นทุนการรักษาในโรงพยาบาล 1 แห่ง	1 แห่งX1ครั้งX20,000บาท	20,000
5. จัดทำแบบเก็บข้อมูลและเครื่องใช้สำนักงาน	50,000บาท	50,000
6. ค่าตอบแทนนักวิจัย	2คนx6เดือนx25,000บาท	300,000
7. ค่าตอบแทนผู้ช่วยนักวิจัย	2คนx6เดือนx6,000บาท	72,000
<b>รวมค่าใช้จ่าย</b>		<b>542,000</b>

## เอกสารอ้างอิง

1. **Guideline for Diagnosis and Management of Acute leukemia in Thailand**  
[[http://www.rcpt.org/rcpt\\_boffice/images\\_upload/news/147/files/acuteleukemia.pdf](http://www.rcpt.org/rcpt_boffice/images_upload/news/147/files/acuteleukemia.pdf)]
2. **Aplastic Anemia**  
[[http://www.rcpt.org/rcpt\\_boffice/images\\_upload/news/156/files/aplasticanemia.pdf](http://www.rcpt.org/rcpt_boffice/images_upload/news/156/files/aplasticanemia.pdf)]
3. มุลินธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย: แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย. 2549.
4. ข้อมูลทะเบียนมะเร็ง [[http://www.nci.go.th/cancer\\_record/](http://www.nci.go.th/cancer_record/)]
5. Young NS, Calado RT, Scheinberg P: **Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia.** *Blood* 2006, 108:2509-2519.
6. Issaragrisil S, Leaverton PE, Chansung K, Thamprasit T, Porapakham Y, Vannasaeng S, Piankijagum A, Kaufman DW, Anderson TE, Shapiro S, Young NS: **Regional patterns in the incidence of aplastic anemia in Thailand. The Aplastic Anemia Study Group.** *Am J Hematol* 1999, 61:164-168.
7. The Thai working group on Burden of Disease and injuries, Ministry of Public Health: *Burden of disease and injuries in Thailand.* 2002.
8. กิตติ ต่อจรัส: โรคเลือดจางธาลัสซีเมีย. *จุลสารชมรมโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย* 2550, 15 พฤษภาคม-สิงหาคม:5-7.
9. กลีบสไบ สรรพกิจ: การรักษาโดยวิธีการปลูกถ่ายไขกระดูก. *คลินิกเวชปฏิบัติปริทัศน์* 2546, 220:329-333.
10. **Hematopoietic Stem Cell Transplantation**  
[<http://www.emedicine.com/ped/TOPIC2593.HTM>]
11. Heldal D, Tjønnfjord G, Brinch L, Albrechtsen D, Egeland T, Steen R, Solheim BG, Evensen SA, : **A randomised study of allogeneic transplantation with stem cells from blood or bone marrow.** *Bone Marrow Transplant* 2000, 25:1129-1136.
12. Min CK, Kim DW, Lee JW, Han CW, Min WS, Kim CC: **Hematopoietic stem cell transplantation for high-risk adult patients with severe aplastic anemia; reduction of graft failure by enhancing stem cell dose.** *Haematologica* 2001, 86:303-310.

13. Woods WG, Neudorf S, Gold S, Sanders J, Buckley JD, Barnard DR, Dusenbery K, DeSwarte J, Arthur DC, Lange BJ, Kobrin sky NL: **A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission.** *Blood* 2001, 97:56-62.
14. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, Willman C, Hurd DD, Bennett JM, Blume KG, et al: **Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission.** *N Engl J Med* 1998, 339:1649-1656.
15. Tsimberidou AM, Stavroyianni N, Viniou N, Papaioannou M, Tiniakou M, Marinakis T, Skandali A, Sakellari I, Yataganas X: **Comparison of allogeneic stem cell transplantation, high-dose cytarabine, and autologous peripheral stem cell transplantation as postremission treatment in patients with de novo acute myelogenous leukemia.** *Cancer* 2003, 97:1721-1731.
16. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T: **Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis.** *Cancer* 2005, 103:1652-1658.
17. Bleakley M, Lau L, Shaw PJ, Kaufman A: **Bone marrow transplantation for paediatric AML in first remission: a systematic review and meta-analysis.** *Bone Marrow Transplant* 2002, 29:843-852.
18. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Durazzi SM, Giardini C, Albertini F, Clift RA: **Bone marrow transplantation in adult thalassemia.** *Blood* 1992, 80:1603-1607.
19. กลีบสไบ สรรพกิจ, สุรเดช หงส์อิ่ง, ปรีดา วณิชยเศรษฐกุล: การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย. *จุลสารชมรมโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย* 2550, 16 พฤษภาคม-สิงหาคม:8-10.
20. วินัย สุวัตถิ: การปลูกถ่ายไขกระดูกในเด็ก.
21. Ball LM, Lankester AC, Giordano PC, van Weel MH, Harteveld CL, Bredius RG, Smiers FJ, Egeler RM, Vossen JM: **Paediatric allogeneic bone marrow transplantation for homozygous beta-thalassaemia, the Dutch experience.** *Bone Marrow Transplant* 2003, 31:1081-1087.

22. วินัย สุวัตถิ: การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่ รพ. ศิริราช. จุลสารชมรมโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย 2549, 15 กันยายน-ธันวาคม:8-9.
23. Hongeng S, Pakakasama S, Chuansumrit A, Sirachainan N, Kitpoka P, Udomsubpayakul U, Ungkanont A, Jootar S: **Outcomes of transplantation with related- and unrelated-donor stem cells in children with severe thalassemia.** *Biol Blood Marrow Transplant* 2006, 12:683-687.