

ย่อวารสาร

Loss of Mismatched HLA in Leukemia after Stem-Cell Transplantation

Luca Vago, Serena Kimi Perna, Monica Zanussi, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:478-88.

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor ซึ่งมีเพียง HLA haplotype เดียวเหมือนกับผู้รับ เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่ทำให้มีโอกาสหายขาดได้ ส่วนการทำ donor T-cell infusion ก็ช่วยให้มี immune reconstitution หลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเร็วขึ้น รวมทั้งยังสามารถควบคุมโรคได้จาก graft-versus-leukemia effect อย่างไรก็ตามยังพบว่ามีโรคกลับเป็นซ้ำได้ โดยที่กลไกการเกิดเป็นซ้ำยังไม่ชัดเจน จากการศึกษาใน solid tumors พบว่าการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของ HLA ได้บ่อย^{1,2} ในขณะที่มะเร็งทางโลหิตวิทยาพบการเปลี่ยนแปลงของ HLA ได้บ่อยมาก³

การศึกษานี้จะแสดงให้เห็นว่าการสูญเสีย mismatched HLA haplotype ซึ่งเป็นเป้าหมายของ donor T cells เกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor

ระเบียบวิธีวิจัย

ได้เก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา 43 ราย ซึ่งได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002 ถึง 2007 และมี immune reconstitution (absolute CD3+ cell count มากกว่า 100/mm³) หลังจากทำ donor T-cell infusion ผู้ป่วยเป็น acute myeloid leukemia 36 รายและ high-risk myelodysplastic syndrome 7 ราย หลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจะได้รับการตรวจ chimerism โดยวิธี short-tandem-repeat (STR) amplification และวิธี HLA typing, การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของมะเร็งเม็ดเลือดขาวโดยใช้วิธี HLA typing, microsatellite mapping และ single-nucleotide-polymorphism (SNP) arrays และทำการศึกษา in vitro graft-versus-leukemia effect โดยใช้ mixed lymphocyte cultures

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วย 17 รายซึ่งโรคกลับเป็นซ้ำหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor และ donor T-cell infusions ทุกายเป็นมะเร็งซึ่งมีต้นกำเนิดมาจากผู้ป่วยเองจากการศึกษาโดยวิธี STR chimerism ในจำนวนนี้ 5 รายกลับไม่พบ HLA alleles

ซึ่งจำเพาะต่อผู้ป่วยจากการตรวจ HLA typing

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีการเปลี่ยนแปลงของ HLA พบว่าเมื่อทำการตรวจมะเร็งเม็ดเลือดขาวตอนที่กลับเป็นซ้ำ มีเพียง HLA alleles ซึ่งเหมือนกันทั้งผู้ให้และผู้รับ โดยที่ไม่มี HLA alleles ซึ่งจำเพาะต่อผู้ป่วย กล่าวคือมี loss of heterozygosity เกิดขึ้น และเมื่อทำการศึกษาคopy-number variations ต่อ พบว่าไม่มีการขาดหายไปของขาลิ้นของโครโมโซม 6 ดังนั้นสรุปว่าการสูญเสีย HLA haplotype เกิดจาก acquired uniparental disomy ของขาลิ้นของโครโมโซม 6

การศึกษา in vitro graft-versus-leukemia effect พบว่าเมื่อนำ T cells จากผู้บริจาคและผู้ป่วยหลังจากทำปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดมาทำเพาะเลี้ยงร่วมกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวตอนที่ เป็นซ้ำพบว่าไม่มีการตอบสนองต่อการเกิด cytotoxicity การหลั่ง interferon- γ และการเพิ่มปริมาณของเซลล์ แต่ถ้ามาเพาะเลี้ยงร่วมกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวตอนวินิจฉัยพบว่าการตอบสนองเกิดขึ้น และเมื่อนำ T cells จากคนปกติซึ่งมี HLA ไม่ตรงกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวตอนที่ เป็นซ้ำมาเพาะเลี้ยงแบบเดียวกันพบว่าการตอบสนองเกิดขึ้นทั้งกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวตอนวินิจฉัยและเมื่อเป็นซ้ำ

อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

ความไม่เสถียรทางพันธุกรรมเป็นคุณสมบัติซึ่งพบได้ในมะเร็งเลือดขาวชนิด myeloid ซึ่งการสูญเสีย mismatched HLA haplotype นั้นเป็นข้อได้เปรียบของมะเร็งโดยทำให้สามารถรอดพ้นจากการทำลายโดย alloreactive T cells ของผู้บริจาคได้ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าการสูญเสีย HLA haplotype ซึ่งจำเพาะต่อผู้ป่วยเกิดขึ้นใน 5 ใน 17 รายซึ่งโรคกลับเป็นซ้ำคิดเป็นร้อยละ 29 ซึ่งถือว่าไม่น้อย ดังนั้นการตรวจ HLA ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวเมื่อกลับเป็นซ้ำหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดน่าจะ มีประโยชน์ในการหาผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดรายอื่นซึ่งมี T cells ที่สามารถกำจัดเซลล์มะเร็งซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมดังกล่าวได้ ซึ่งผู้วิจัยได้ทดลองทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor รายอื่นซึ่งมี mismatched HLA haplotype กับเซลล์มะเร็ง 2 ราย พบว่าผู้ป่วย 1 รายได้ complete remission มากกว่า 16 เดือนหลังจากการปลูกถ่าย

เซลล์ต้นกำเนิดครั้งที่ 2 และยังคงมีชีวิตอยู่

ผู้วิจัยได้ศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ NK cells ซึ่งโดยปกติแล้วมีบทบาทสำคัญในการเกิด graft-versus-leukemia effect หลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor ร่วมกับ T-cell depletion พบว่าการสูญเสีย mismatched HLA haplotype จากการมี uniparental disomy นั้นไม่มีผลต่อการแสดงออกของ HLA class I รวมทั้งเมื่อนำ NK cells ของทั้งผู้บริจาคและผู้รับไปเพาะเลี้ยงร่วมกับเซลล์มะเร็งตอนที่โรคกลับเป็นซ้ำก็พบว่า มี NK cells ซึ่งตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งจำนวนน้อยมาก จึงอธิบายได้ว่า NK cells ไม่สามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ เช่นเดียวกับกลไกอื่นๆ เช่น การตอบสนองต่อ minor histocompatibility antigens

สรุปว่าการที่เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวมีการสูญเสีย mismatched HLA haplotype ทำให้เซลล์มะเร็งรอดพ้นจาก graft-versus-leukemia effect หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor และทำให้โรคกลับเป็นซ้ำได้ โดยเกิดการเกิดเหตุการณ์นี้ น่าจะเป็นผลมาจากการคัดเลือกโดย alloreactive T cells ของผู้บริจาคเอง ซึ่งการตรวจการสูญเสีย HLA haplotype ดังกล่าวทำได้ไม่ยากนัก และน่าจะนำไปใช้ในการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยซึ่งมีโรคกลับเป็นซ้ำได้

วิจารณ์

การศึกษานี้ได้ให้ข้อมูลใหม่ว่ากลไกที่ทำให้มะเร็งเม็ดเลือดขาวกลับเป็นซ้ำหลังจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากการสูญเสีย mismatched HLA

haplotype โดยผลการศึกษาได้จากการสังเกต ร่วมกับการทดลอง เพื่อยืนยันสมมุติฐานโดย in vitro study ทำให้ข้อมูลมีความน่าเชื่อถือมากขึ้น ส่วนการนำไปใช้ คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมว่าถ้า นำการตรวจ HLA ของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ มาใช้ในการเลือกผู้บริจาครายอื่น จะเพิ่มประสิทธิภาพรวมทั้งอัตราการรอดชีวิตของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจาก haploidentical donor ได้จริงหรือไม่

เอกสารอ้างอิง

1. Garrido F, Algarra I. MHC antigens and tumor escape from immune surveillance. *Adv Cancer Res* 2001;83:117-58.
2. Seliger B, Maeurer MJ, Ferrone S. Antigen-processing machinery breakdown and tumor growth. *Immunol Today* 2000;21:455-64.
3. Masuda K, Hiraki A, Fujii N, et al. Loss or down-regulation of HLA class I expression at the allelic level in freshly isolated leukemic blasts. *Cancer Sci* 2007;98:102-8.

เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธำรง
หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

