



Annual Meeting of the Royal College of Physicians of Thailand

# 34<sup>th</sup> "Internal Medicine and One Health"

26<sup>th</sup>- 28<sup>th</sup> April 2018, PEACH, Royal Cliff Pattaya

## นพ.ต้นตัญญี นำเบญจพล

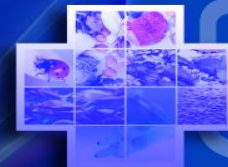


ตำแหน่งวิชาการ : รองศาสตราจารย์

ผู้เชี่ยวชาญ : สาขาอายุรศาสตร์โรคเลือด

สถานที่ทำงาน : กองอายุรกรรม

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า



# Thai MPN Guidelines 2017

26 April 2018

Tontanai Numbenjapon, M.D.

Phramongkutklao Hospital & Phramongkutklao College of Medicine

# คณะผู้จัดทำแนวทางการรักษาโรค Myeloproliferative Neoplasms

1	นพ.นพดล ศิริธนารัตนกุล	โรงพยาบาลศิริราช	ประธาน
2	พญ.กาญจนา จันทร์สูง	โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น	กรรมการ
3	พญ.จันทร์ภา ศรีสวัสดิ์	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	กรรมการ
4	พญ.จิตติมา ศิริจีระชัย	โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ขอนแก่น	กรรมการ
5	นพ.ต้นต๋นัย นำเบญจพล	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	กรรมการ
6	พญ.ธีรยา พัววิไล	โรงพยาบาลรามาริบัติ	กรรมการ
7	นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	กรรมการ
8	นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	กรรมการ
9	นพ.ยิ่งยง ชินธรรมมิตร	โรงพยาบาลศิริราช	กรรมการ
10	นพ.สุภร จันทร์จำรุณี	โรงพยาบาลรามาริบัติ	กรรมการ
11	นพ.อดิศักดิ์ ตันติวรวิทย์	โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่	กรรมการ
12	นพ.อภิชัย ลีละสิริ	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	กรรมการ
13	นพ.เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธีารัง	โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่	กรรมการ
14 <sup>3</sup>	นพ.พงษ์เทพ วิบูลจันทร์	โรงพยาบาลสงขลานครินทร์	กรรมการและเลขานุการ

# คุณภาพหลักฐาน

ประเภท ก หมายถึงหลักฐานที่ได้จาก

- ก๑ การทบทวนแบบมีระบบ (systematic review) หรือการวิเคราะห์แปรฐาน (meta-analysis) ของการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม (randomize-controlled clinical trials) หรือ
- ก๒ การศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง -ควบคุมที่มีคุณภาพดีเยี่ยมอย่างน้อย๑ฉบับ (a well-designed, randomize-controlled, clinical trial)

ประเภท ข หมายถึงหลักฐานที่ได้จาก

- ข๑ การทบทวนแบบมีระบบของการศึกษาควบคุมแต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่าง (systematic review of non-randomized, controlled, clinical trials) หรือ
- ข๒ การศึกษาควบคุมแต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่างที่มีคุณภาพดีเยี่ยม (well-designed, non-randomized, controlled clinical trial) หรือ
- ข๓ หลักฐานจากรายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัยเป็นอย่างดีซึ่งมาจากสถาบันหรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่มหรือ
- ข๔ หลักฐานจากพหุกาลานุกรม (multiple time series) ซึ่งมีหรือไม่มีมาตรการดำเนินการหรือหลักฐานที่ได้จากการวิจัยทางคลินิกรูปแบบอื่นหรือทดลองแบบไม่มีการควบคุมซึ่งมีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษจากการปฏิบัติมาตรการที่เด่นชัดมากเช่นผลของการนำยาพื้นนิชิตินมาใช้ในราวพ.ศ. ๒๕๔๘๐จะได้รับการจัดอยู่ในหลักฐานประเภทนี้

# คุณภาพหลักฐาน

ประเภท ค หมายถึงหลักฐานที่ได้จาก

ค๑ การศึกษาพรรณนา (descriptive studies) หรือ

ค๒ การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพพอใช้ (fair-designed, controlled clinical trial)

ประเภท ง หมายถึงหลักฐานที่ได้จาก

ง๑ รายงานของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญประกอบด้วยความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญบนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิกหรือ

ง๒ รายงานอนุกรมผู้ป่วยจากการศึกษาในประชากรต่างกลุ่มและคณะผู้ศึกษาต่างคณะอย่างน้อย๒ฉบับ

รายงานหรือความเห็นที่ไม่ได้ผ่านการวิเคราะห์แบบมีระบบเช่นเกร็ดรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย (anecdotal report) ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเฉพาะรายจะไม่ได้รับการพิจารณาว่าเป็นหลักฐานที่มีคุณภาพในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัตินี้

# น้ำหนักคำแนะนำ

น้ำหนัก ++ หมายถึง	"ควรทำ" คือความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูงเพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า (cost-effective)
น้ำหนัก + หมายถึง	"น่าทำ" (อาจไม่ทำก็ได้หากมีทรัพยากรจำกัด) คือความมั่นใจของคำแนะนำ ให้ทำอยู่ในระดับปานกลางเนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ
น้ำหนัก +/- หมายถึง	"ทำหรือไม่ทำก็ได้" คือความมั่นใจยังกำกวมในการให้คำแนะนำเนื่องจากมาตรการดังกล่าวยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่าอาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจไม่คุ้มค่าแต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้นดังนั้นการตัดสินใจกระทำขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ
น้ำหนัก - หมายถึง	"ไม่น่าทำ" (อาจทำก็ได้กรณีมีความจำเป็น) คือความมั่นใจของคำแนะนำ ไม่ให้ทำอยู่ในระดับปานกลางเนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่าหากไม่จำเป็น
น้ำหนัก -- หมายถึง	"ไม่ควรทำ" คือความมั่นใจของคำแนะนำ ไม่ให้ทำอยู่ในระดับสูงเพราะมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษหรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย

# อุบัติการณ์ของความผิดปกติทางพันธุกรรมของ classical BCR-ABL negative MPN

PV

<i>JAK2</i> (V617F)	96%
<i>JAK2</i> exon12	3%
<i>LNK</i>	1%

ET

<i>JAK2</i> (V617F)	60-65%
<i>CALR</i> exon 9	15-25%
<i>MPL</i> exon 10	3%
Triple negative	10-20%

PMF

<i>JAK2</i> (V617F)	60-65%
<i>CALR</i> exon 9	20-30%
<i>MPL</i> exon 10	5%
Triple negative	5-15%

# Polycythemia Vera



# เกณฑ์วินิจฉัยใหม่ตาม WHO 2016

การวินิจฉัยอาศัยเกณฑ์หลัก 3 ข้อ หรือเกณฑ์หลัก 2 ข้อแรก ร่วมกับเกณฑ์รอง 1 ข้อ

## เกณฑ์หลัก (major criteria)

1. มีระดับ hemoglobin  $> 16.5$  g/dL ในผู้ชาย หรือ  $> 16$  g/dL ในผู้หญิงหรือ hematocrit  $> 49\%$  ในผู้ชาย หรือ  $> 48\%$  ในผู้หญิง
2. การตรวจ bone marrow biopsy พบ bone marrow trilineage growth (panmyelosis) และ pleomorphic mature megakaryocytes
3. ตรวจพบ JAK2 mutation

## เกณฑ์รอง (minor criteria)

1. ตรวจพบ serum erythropoietin level ต่ำกว่าค่าอ้างอิงปกติ

# Essential investigations in PV

1. CBC และ peripheral blood smear

(คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)

2. Fasting plasma glucose และ lipid profile เพื่อประเมิน CVS risks

(คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)

3. Polymerase chain reaction (PCR) สำหรับ *JAK2 V617F* mutation

(คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)

# Essential investigations in PV

## 4. Bone marrow aspiration/biopsy

(คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)

### Cytogenetic study

(คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)

Iron storage staining in case suspected PV with iron def.

(คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)

# Optional investigations in PV

## 1. Serum erythropoietin

(คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)

## 2. Endogenous erythroid colony assay

(คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)

## 3. Serum ferritin in case suspected of PV with iron def. แต่ไม่ได้ย้อม เหล็กใน bone marrow

(คุณภาพหลักฐาน ค๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)

## 4. ย้อม reticulin ใน BM Bx in case suspected of reticulin fibrosis

(คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)

# Optional investigations

5. ในรายที่สงสัย secondary erythrocytosis

Abdominal ultrasonography หรือ CT scan

Hb typing (HbTak)

Oxygen saturation และ blood gas analysis

(คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)

6. Other mutation analysis เช่น *JAK2* exon 12 mutation ใน *JAK2V617F*-

และ erythropoietin ต่ำ (คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)

# Pretreatment evaluation of PV

1. MPN-10 questionnaire ([www.mpn10app.com](http://www.mpn10app.com))

(คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)

2. การวัดขนาดม้าม

(คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)

The image shows a screenshot of the 'MPN-10 SCORE' questionnaire. The form is titled 'KNOW YOUR SCORE' and includes fields for 'Name' and 'Date'. Below the title, there is a brief instruction: 'If you have been or are at risk for developing symptoms, symptoms 1 to 10 of abnormal cell being overproduced. Please see your doctor for more information by visiting [www.mpn10app.com](http://www.mpn10app.com) or WBCST for a list of signs and symptoms.' The form consists of ten numbered items, each with a scale from 0 to 10. The items are: 1. Fatigue, 2. Night sweats, 3. Weight loss, 4. Fever, 5. Bone pain, 6. Easy bruising or bleeding, 7. Frequent infections, 8. Abdominal pain or fullness, 9. Headaches, and 10. Unexplained weight gain. At the bottom, there is a 'Total:' field and a small box for the score. The form also includes a footer with the text: 'To help you get a clear overall picture of how you are feeling, you can add up all your answers. [www.mpn10app.com](http://www.mpn10app.com) Total Score: \_\_\_\_\_' and 'You can also find the form and learn more at [www.mpn10app.com](http://www.mpn10app.com) or visit us at [www.mpn10app.com](http://www.mpn10app.com).' The copyright notice '© 2015 MPN-10' is visible in the bottom right corner.

## เกณฑ์ที่ใช้บอกว่าผู้ป่วยไม่ตอบสนอง/ดี้อย่า HU หรือทนยาไม่ได้ และ ควรพิจารณาให้การรักษาอื่น

1. ยังต้องทำ phlebotomy สม่ำเสมอ (เช่น บ่อยกว่าทุก 3 เดือน) เพื่อให้ระดับ hematocrit  $<45\%$  หลังจากได้รับ HU อย่างน้อย 2 g/วัน มานานกว่า 3 เดือน หรือ HU ในขนาดต่ำกว่า 2g/วัน แต่ผู้ป่วยเกิด absolute neutrophil count  $<1,000/\mu\text{L}$ , หรือ platelet  $<100,000/\mu\text{L}$  จาก HU
2. มีผลข้างเคียงจาก HU ที่ยอมรับไม่ได้ ไม่ว่าจะใช้ HU ที่ขนาดใดก็ตาม เช่น มีแผลที่ขา มีอาการเยื่ออวัยวะอักเสบ อาการทางระบบทางเดินอาหาร ปอดอักเสบ เป็นต้น

## Risk categories

## การรักษา PV

**Low risk** และไม่มี **extreme thrombocytosis**  
( $>1,000,000/\mu\text{L}$ )  
(อายุ  $<60$  ปี และ ไม่มีประวัติ **thrombosis**)

- **Low dose aspirin**

(คุณภาพหลักฐาน ก๒, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)

- **Phlebotomy** เพื่อให้ **Hct  $<45\%$**

(คุณภาพหลักฐาน ก๒, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)

**High-risk** (อายุ  $\geq 60$  ปี และ/หรือ มีประวัติ **thrombosis**)

- **Low dose aspirin + phlebotomy +**

- **HU** (คุณภาพหลักฐาน ข๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)

**High-risk** ซึ่ง **refractory** หรือ **intolerant to HU**

- **Low dose aspirin + phlebotomy**

+ **ruxolitinib** หรือ

(คุณภาพหลักฐาน ก๒, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)

+ **interferon alpha** หรือ + **pegylated interferon**

(คุณภาพหลักฐาน ข๒, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)

**Evidence of iron def.**

- **No iron supplementation** ยกเว้นว่าผู้ป่วยมีอาการที่เกิดจาก  
ภาวะขาดเหล็ก

(คุณภาพหลักฐาน ง๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)



## Risk categories

## การรักษา PV

Pregnancy with extreme thrombocytosis

- IFN

(คุณภาพหลักฐาน ง๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)

# ควรพิจารณาเลือกใช้ IFN เฉพาะในกรณีดังต่อไปนี้

- 1) ผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด thrombosis สูง
- 2) ผู้ป่วยอายุน้อยที่มีข้อบ่งชี้ cytoreductive และกลัวการเกิดมะเร็งจากยา HU
- 3) ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง/ดื้อ ยา HU
- 4) หญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด thrombosis สูง  
(คุณภาพหลักฐาน ง๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)

# Anagrelide

- Anagrelide 1-3 mg/วัน ใน extreme thrombocytosis (เกล็ดเลือดสูงกว่า 1,000,000-1,500,000/ $\mu$ L) และไม่สามารถลดปริมาณของเกล็ดเลือดได้ด้วย HU โดยให้ร่วมกับ HU (คุณภาพหลักฐาน ง๑, น้ำหนักคำแนะนำ +/-)

การพิจารณาให้ใช้ **ruxolitinib** เป็น **second line**  
(คุณภาพหลักฐาน ก๒, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)

- 1) ไม่ได้การตอบสนองที่ต้องการต่อ HU หรือ
- 2) เกิดผลข้างเคียงที่ยอมรับไม่ได้จาก HU
  - โดยเริ่มขนาด ruxolitinib 10 มก.วันละ 2 ครั้งแล้วปรับยาตามการตอบสนอง และผลข้างเคียง ruxolitinib
  - ควบคุม Hct ได้ร้อยละ 60
  - ลดขนาดม้าม และทำให้ อาการตามระบบต่างๆ เช่น อาการคัน ดีขึ้น
  - ควรระมัดระวังการเกิดงูสวัด ซึ่งพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น

# Essential Thrombocythemia (ET)

# เกณฑ์วินิจฉัย ET (WHO 2016)

การวินิจฉัย ต้องมี **major criteria** ทั้ง 4 ข้อ หรือ **major criteria** ข้อที่ 1-3 และ **minor criteria 1 ข้อ**

## เกณฑ์หลัก (major criteria)

1. จำนวน platelet count  $\geq 450,000/\mu\text{L}$
2. พบการเพิ่มจำนวนของ mature megakaryocyte ที่มีขนาดใหญ่และนิวเคลียสมีหลาย lobe ในไขกระดูก ไม่มีการเพิ่มขึ้นของเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดขาวและเม็ดเลือดแดง และมี reticulin fiber ไม่เกินระดับ 1
3. ไม่เข้าเกณฑ์ของ WHO criteria สำหรับการวินิจฉัย *BCR-ABL1+CML*, *PV*, *PMF*, หรือ *MDS* หรือ *myeloid neoplasms* ชนิดอื่นๆ
4. ตรวจพบ *JAK2*, *CALR* หรือ *MPL mutation*

## เกณฑ์รอง (minor criteria)

1. ตรวจพบ clonal marker อื่น ๆ เช่น ความผิดปกติของโครโมโซมหรือไม่พบหลักฐานอื่นของ reactive thrombocytosis

# การประเมินทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ แนะนำให้ทำในผู้ป่วยทุกราย

- ชักประวัติและตรวจร่างกาย ดังนี้
  1. สาเหตุอื่นๆ ของภาวะเกล็ดเลือดสูง (secondary thrombocytosis) เช่น การผ่าตัด การตัดม้าม การเสียเลือด เรื้อรังร่วมกับภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก การติดเชื้อเรื้อรัง โรคทางออโตอิมมูนที่มีภาวะเกล็ดเลือดสูงร่วมด้วย เป็นต้น

# การประเมินทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ แนะนำให้ทำในผู้ป่วยทุกราย

2. อาการที่เกิดจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็ก หลอด

เลือดแดงและหลอดเลือดดำ และภาวะเลือดออกผิดปกติ

- ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดขนาดเล็กนั้น vasomotor
  - สายตาผิดปกติ (visual disturbance)
  - เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ
  - transient ischemic attack (TIA)
  - ใจสั่น เจ็บแน่นหน้าอก
  - Livedo reticularis
  - Acral paresthesia
  - Erythromelalgia



## การประเมินทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ แนะนำให้ทำในผู้ป่วยทุกราย

- ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด cardiovascular events ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และการสูบบุหรี่
- การตรวจร่างกายทางระบบประสาทและการตรวจม้ามอย่างละเอียด (วัดขนาดม้ามเป็นเซนติเมตร) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 ตรวจร่างกายไม่พบว่ามีม้ามโต

# Essential investigations for ET

CBC และทบทวนสเมียร์เลือด

- เพื่อยืนยันว่ามีเกล็ดเลือดสูงจริง
- ดูรูปร่างของเกล็ดเลือด ซึ่งอาจพบว่ามีรูปร่างผิดปกติ เช่น ขนาดเล็กกว่าปกติ ขนาดใหญ่กว่าปกติ ติดสีผิดปกติ
- อาจพบ megakaryocyte fragmentation

(คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)

# Essential investigations for ET

## BM study and iron staining

- Prefibrotic PMF จะไม่พบ reticulin fibrosis เกินระดับ 1
- RARS-T และ 5q- syndrome จะไม่พบ dysplastic features และ ringed sideroblast
- PV with iron def. ที่มีภาวะขาดธาตุเหล็กจะทำให้ระดับฮีโมโกลบิน ไม่สูงมากพร้อมกับมีภาวะ reactive thrombocytosis ซึ่งในผู้ป่วย ET จะพบปริมาณเหล็กในไขกระดูกปกติ

(คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)

## Essential investigations

- Chromosomal banding analysis และ/หรือ *BCR-ABL* fusion gene เพื่อแยกจาก chronic myeloid leukemia (ไม่พบ Philadelphia chromosome และ *BCR-ABL* fusion gene ใน ET) และ MDS 5q-syndrome (ไม่พบ deletion ของ chromosome 5q ใน ET)

(คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)

# เกณฑ์ที่ใช้บอกว่าผู้ป่วย ET คือยาหรือทนาย HU ไม่ได้

1. จำนวนเกล็ดเลือด  $>600,000/\mu\text{L}$  หลังจากรับประทาน HU  $>2\text{g}/\text{วัน}$  มานานกว่า 3 เดือน หรือ
2. จำนวนเกล็ดเลือด  $>400,000/\mu\text{L}$  และ WBC  $<2,500/\mu\text{L}$  หลังจากรับประทาน HU ที่ขนาดใดก็ตาม หรือ
3. จำนวนเกล็ดเลือด  $>400,000/\mu\text{L}$  และ Hb  $<10\text{ g/dL}$  หลังจากรับประทาน HU ที่ขนาดใดก็ตาม หรือ
4. มีแผลที่ขา หรือมีผลข้างเคียงจาก HU ที่ยอมรับไม่ได้ ไม่ว่าจะใช้ HU ที่ขนาดใดก็ตาม เช่น มีอาการเยื่ออัมกเสบ อาการทางระบบทางเดินอาหาร ปอดอักเสบ เป็นต้น
5. มีไข้จาก HU

# Optional investigations

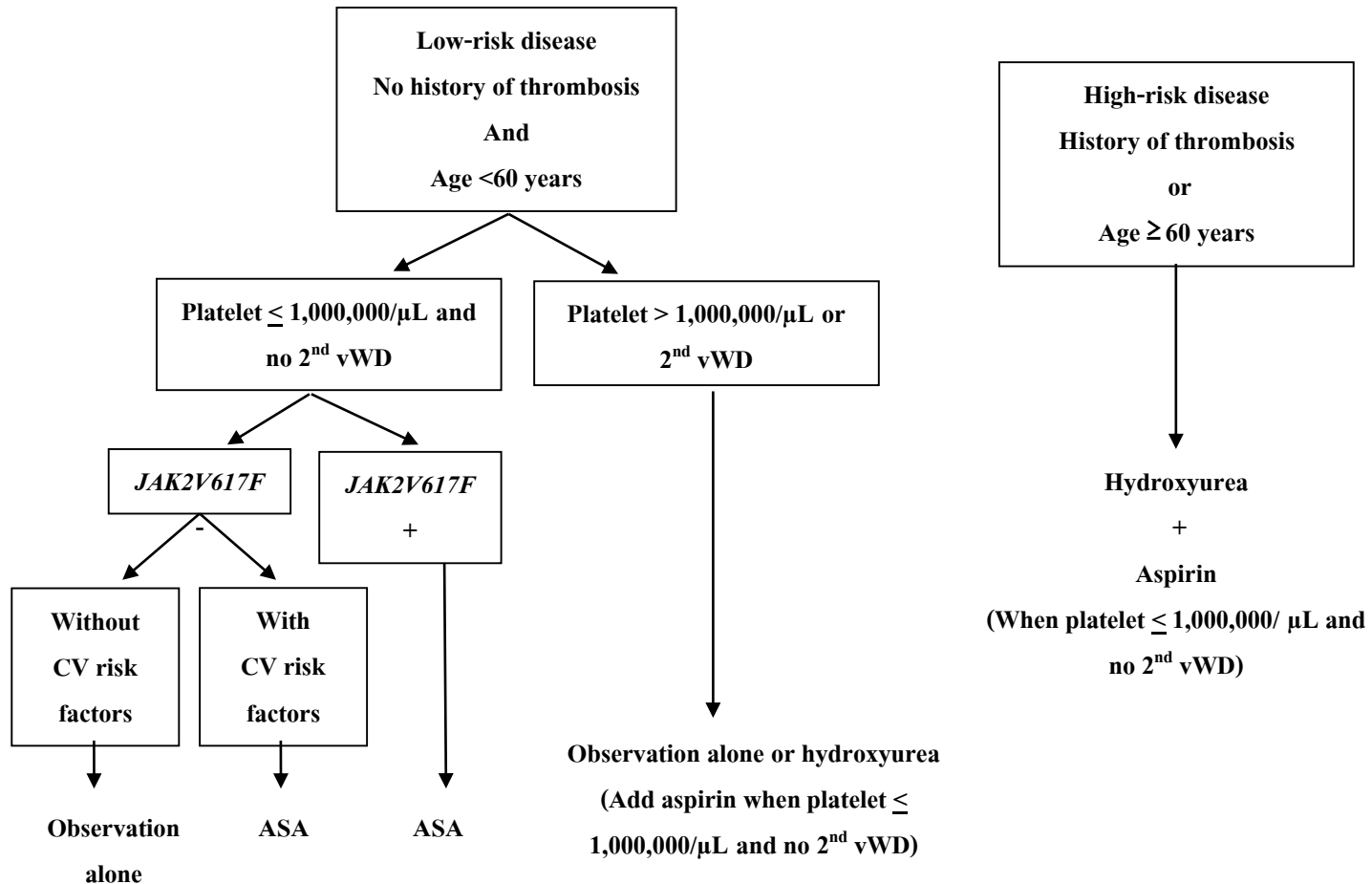
- การตรวจ polymerase chain reaction (PCR) สำหรับยีน *JAK2V617F* และ *JAK2 exon 12*, *CALR* และ *MPL* mutation

(คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)

Risk categories	การรักษา ET
<p>Low risk (อายุ &lt;60 ปี และ ไม่มีประวัติ thrombosis) และ platelet <math>\leq 1,000,000/\mu\text{L}</math> และ JAK2V617F -</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ในกรณีที่ไม่มี cardiovascular risk: observe (คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)</li> <li>- ในกรณีที่มี cardiovascular risk: low-dose aspirin (คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)</li> </ul>
<p>Low risk (อายุ &lt;60 ปี และ ไม่มีประวัติ thrombosis) และ platelet <math>\leq 1,000,000/\mu\text{L}</math> แต่ JAK2V617F+</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Low dose aspirin (คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)</li> </ul>
<p>Low risk (อายุ &lt;60 ปี และ ไม่มีประวัติ thrombosis) และ platelet <math>&gt; 1,000,000/\mu\text{L}</math></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ในกรณีที่ไม่มี cardiovascular risk: observe (คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)</li> <li>- ในกรณีที่มี cardiovascular risk: low-dose aspirin หากตรวจพบว่า ristocetin cofactor activity <math>&gt; 30\%</math> (คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)</li> <li>- พิจารณา cytoreductive agent (คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)</li> </ul>

Risk categories	การรักษา ET
<b>High risk</b> (มีประวัติ thrombosis หรือ อายุ $\geq 60$ ปี)	<ul style="list-style-type: none"><li>- HU (คุณภาพหลักฐาน ก๒, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)</li><li>- Low-dose aspirin เมื่อ platelet <math>\leq 1,000,000/\mu\text{L}</math> (คุณภาพหลักฐาน ก๒, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)</li></ul>
<b>High risk</b> ซึ่ง refractory หรือ intolerance ต่อ HU	<ul style="list-style-type: none"><li>- Anagrelide (คุณภาพหลักฐาน ข๔, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)</li><li>- Interferon alpha (คุณภาพหลักฐาน ข๒, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)</li><li>- HU ขนาดต่ำ ร่วมกับ anagrelide (คุณภาพหลักฐาน ค๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)</li></ul>

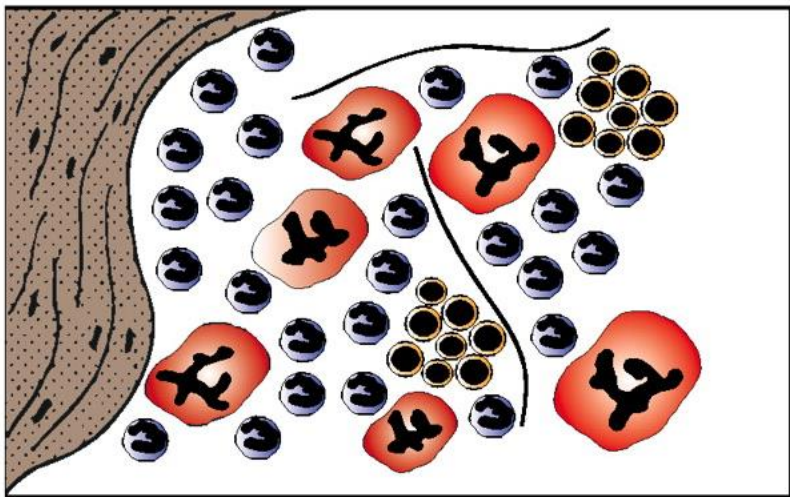




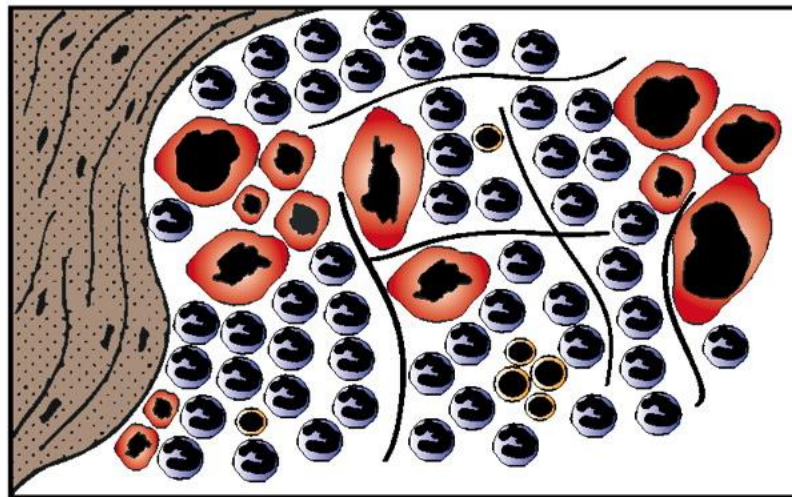
# Primary Myelofibrosis

# BM Bx finding between ET vs. Prefibrotic MF

ET



Prefibrotic MF



เกณฑ์วินิจฉัย ระยะก่อนพังผืด (prePMF)	เกณฑ์วินิจฉัย ระยะพังผืด (overt PMF)
การวินิจฉัยอาศัยเกณฑ์หลัก 3 ข้อ และเกณฑ์รอง 1 ข้อ	การวินิจฉัยอาศัยเกณฑ์หลัก 3 ข้อ และเกณฑ์รอง 1 ข้อ
เกณฑ์หลัก (Major criteria)	เกณฑ์หลัก (Major criteria)
<p>1. Megakaryocyte proliferation and atypia* โดยพบ reticulin fibrosis ที่น้อยกว่า grade 2# ร่วมกับมีจำนวนเซลล์ไขกระดูกเพิ่มขึ้น (increased age-adjusted BM cellularity) จากการมี granulocytic proliferation และมักพบเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดงลดลง (decreased erythropoiesis)</p>	<p>1. Megakaryocyte proliferation and atypia โดยพบ reticulin fibrosis ที่ grade 2 หรือ 3#</p>
<p>2. ไม่เข้าเกณฑ์วินิจฉัยขององค์การอนามัยโลกสำหรับโรค BCR-ABL1+ CML, PV, ET, MDS, หรือ myeloid neoplasms อื่นๆ</p>	<p>2. เหมือนข้อ 2. ของเกณฑ์หลักการวินิจฉัย prePMF</p>
<p>3. ตรวจพบ <i>JAK2</i>, <i>CALR</i> หรือ <i>MPL</i> mutation หรือ ถ้าไม่พบ mutation ทั้งสามข้างต้น แต่ตรวจพบ clonal marker อื่นๆ<sup>§</sup> หรือ ไม่พบ minor (grade 1) reactive BM reticulin fibrosis<sup>&amp;</sup></p>	<p>3. เหมือนข้อ 3. ของเกณฑ์หลักการวินิจฉัย prePMF</p> <p style="text-align: right;">Arber DA, et al. Blood 2016;127:2391-2405.</p>

เกณฑ์วินิจฉัยัย ระยะก่อนพังผืด (prePMF)		เกณฑ์วินิจฉัยัย ระยะพังผืด (overt PMF)	
การวินิจฉัยัยอาศัยเกณฑ์หลัก 3 ข้อ และเกณฑ์รอง 1 ข้อ		การวินิจฉัยัยอาศัยเกณฑ์หลัก 3 ข้อ และเกณฑ์รอง 1 ข้อ	
เกณฑ์รอง (Minor criteria) <sup>^</sup>		เกณฑ์รอง (Minor criteria) <sup>^</sup>	
1.	ชนิดที่ไม่อธิบายด้วยโรคร่วมอื่นๆ	1.– 4. เหมือนข้อ 1.– 4. ของเกณฑ์รองการวินิจฉัยัย prePMF	
2.	Leukocytosis $\geq 11,000/\mu\text{L}$		
3.	Palpable splenomegaly		
4.	ระดับ serum lactate dehydrogenase เพิ่มขึ้น		
		5. Leukoerythroblastosis	

\* Megakaryocytes ขนาดเล็กถึงใหญ่ที่มี aberrant nuclear/cytoplasmic ratio และ hyperchromatic, bulbous, หรือ irregularly folded nuclei และ dense clustering

# น้อยกว่า grade 2 หมายถึง MF-0, MF-1

§ Mutation อื่นที่พบได้เช่น ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1

& Reactive จากการติดเชื้อ ออโตอิมมูน ภาวะอวัยวะเรื้อรัง hairy cell leukemia หรือ lymphoid neoplasm อื่น ๆ metastatic malignancy หรือ toxic (chronic) myelopathies

<sup>^</sup> แต่ละข้อต้องตรวจพบอย่างน้อยสองครั้งติดต่อกัน (confirmed in 2 consecutive determinations)

## ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค (IPSS score for MF)

1. อายุ > 65 ปี
2. มี constitutional symptoms (น้ำหนักลด >10% ไข้ หรือ เหงื่อออกกลางคืน)
3. ระดับ hemoglobin < 10 g/dL
4. จำนวนเม็ดเลือดขาว > 25,000/ $\mu$ L
5. เม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (blasts) ในเลือด  $\geq$  1%

สามารถแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มตามจำนวนปัจจัยข้างต้น

Median survival (เดือน)

-ความเสี่ยงต่ำ (low risk) 0 ข้อ

135

-ความเสี่ยงปานกลาง-1 (intermediate-1 risk) 1 ข้อ

95

-ความเสี่ยงปานกลาง-2 (intermediate-2 risk) 2 ข้อ

48

-ความเสี่ยงสูง (high risk)  $\geq$  3 ข้อ

27

## ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค (DIPSS score for MF)

อายุ > 65 ปี < 65 ปี

1 คะแนน 0 คะแนน

มี constitutional symptoms

Yes 1 คะแนน No 0 คะแนน

ระดับ hemoglobin < 10 g/dL > 10g/dL

2 คะแนน 0 คะแนน

จำนวนเม็ดเลือดขาว > 25,000/ $\mu$ L < 25,000/uL

1 คะแนน 0 คะแนน

เม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (blasts) ในเลือด  $\geq$  1% < 1%

1 คะแนน 0 คะแนน

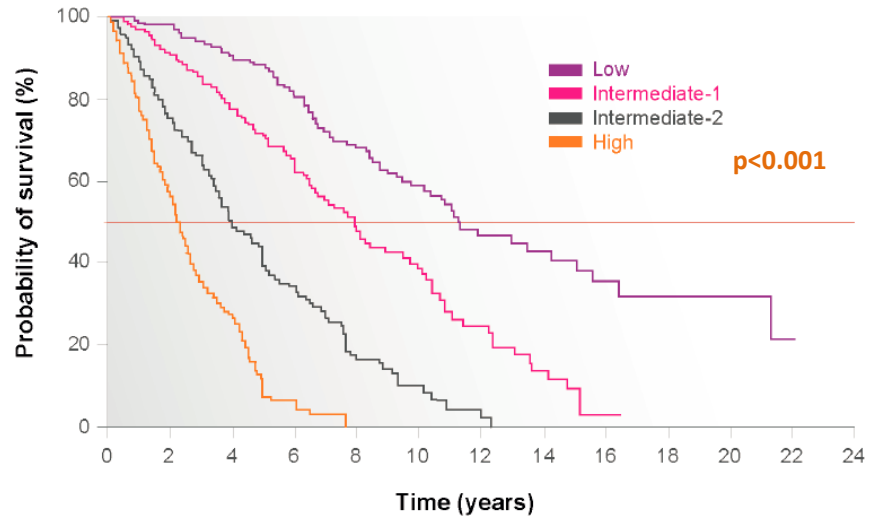
สามารถแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม	Median survival (ปี)
- ความเสี่ยงต่ำ (low risk) 0 คะแนน	ไม่ถึง (not reached)
- ความเสี่ยงปานกลาง-1 (intermediate-1 risk) 1-2 คะแนน	14.2
- ความเสี่ยงปานกลาง-2 (intermediate-2 risk) 3-4 คะแนน	4.0
- ความเสี่ยงสูง (high risk) 5-6 คะแนน	1.5

## ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค (DIPSS-plus score for MF)

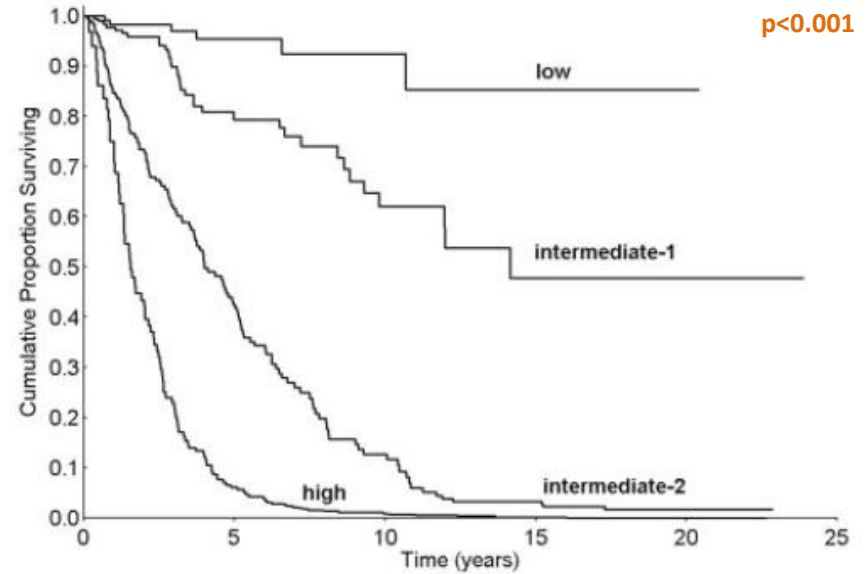
อายุ > 65 ปี	ประเมิน DIPSS risk (ตารางที่ 4) โดย low, int-1, int-2, high ให้ 0, 1, 2, 3 คะแนนตามลำดับ แล้วรวมกับคะแนนจากสามปัจจัยด้านล่าง
มี constitutional symptoms	
ระดับ hemoglobin < 10 g/dL	
จำนวนเม็ดเลือดขาว > 25,000/ $\mu$ L	
เม็ดเลือดขาวตัวอ่อน (blasts) ในเลือด $\geq 1\%$	
มี unfavorable karyotype*	1 คะแนน
ระดับเกล็ดเลือด < 100,000/ $\mu$ L	1 คะแนน
มีความจำเป็นต้องรับเลือดแดง	1 คะแนน
สามารถแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มตามคะแนนรวม	Median survival (เดือน)
- ความเสี่ยงต่ำ (low risk) 0 คะแนน	185
- ความเสี่ยงปานกลาง-1 (intermediate-1 risk) 1 คะแนน	78
- ความเสี่ยงปานกลาง-2 (intermediate-2 risk) 2-3 คะแนน	35
- ความเสี่ยงสูง (high risk) $\geq 4$ คะแนน	16



## IPSS



## DIPSS



# Essential investigations

1. **Complete blood count (CBC)**  
(คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)
2. **Serum LDH** พบค่าสูงขึ้นตามระยะของโรค แต่ไม่จำเพาะ  
(คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)
3. **BM aspiration and biopsy และ reticulin staining**  
(คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ ++)

# BM finding

## ในระยะ **prefibrotic and early stage**

1. ตรวจพบ hypercellular marrow จากมี granulocytic series เพิ่มขึ้น (อาจพบ left shift แต่ % myeloblast ไม่เพิ่มขึ้น)
2. erythropoiesis มักลดลง
3. มีการเพิ่มขึ้นของ atypical megakaryocytes (deviation from normal nuclear:cytoplasmic ratio (defective maturation), abnormal chromatin clumping with bulbous, “cloud-like” หรือ “balloon-shaped” nuclei, bare megakaryocytic nuclei) มักพบ vascular proliferation
4. การย้อม reticulin stain พบระดับ MF-0 ถึง MF-1 ซึ่งมักพบเป็นบางหย่อม (focal) บริเวณรอบหลอดเลือด

# BM finding

## ในระยะ fibrotic stage

1. พบระดับพังผืด MF-2 ถึง MF-3
2. ส่วนมากพบ normocellular หรือ hypocellular marrow แต่อาจพบ focal hypercellular area โดยมี myeloblast <10% ของเซลล์ไขกระดูก
3. ลักษณะที่พบเด่นชัดคือ atypical megakaryocytes (มักอยู่ใน dilated vascular sinus) และ vascular proliferation
4. อาจพบการสร้างกระดูกใหม่ (appositional new bone formation หรือ osteoid seam) เข้าได้กับ osteosclerotic phase เป็น irregular trabeculae ขนาดใหญ่ซึ่งอาจกินเนื้อที่ >50% ของ BM space
5. สำหรับ accelerated phase คือตรวจพบ blast ในเลือดและ/หรือไขกระดูก 10-19%
6. หากตรวจพบ blast  $\geq 20\%$  บ่งชี้ว่าเป็น acute transformation แล้ว

# Optional investigations

1. Blood *JAK2* V617F

(คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)

1. Bone marrow cytogenetic study หรือ blood *BCR-ABL1*

(คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)

3. Blood *CALR* (Calreticulin) exon 9 mutation ในกรณีที่ *JAK2* V617F -

(คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)

4. Blood *MPL* mutation ในกรณีที่ *JAK2* V617F และ *CALR* mutation -

(คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)

# การรักษา

การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวจะมีผลต่อแนวทางการรักษา โดยทั่วไปจะแบ่งเป็น

- ผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำคือมี IPSS, DIPSS หรือ DIPSS-plus ในกลุ่ม low และ intermediate-1
- ผู้ป่วยความเสี่ยงสูง คือมี IPSS, DIPSS หรือ DIPSS-plus ในกลุ่ม intermediate-2 และ high ซึ่งมี median survival น้อยกว่า 5 ปี

Symptoms	การรักษา PMF
Anemia	<ul style="list-style-type: none"><li>- RBC transfusion (คุณภาพหลักฐาน ง๑ น้ำหนักคำแนะนำ +)</li><li>- ESA (not approved in Thailand) (คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)</li><li>- Androgen (คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)</li><li>- Corticosteroids (คุณภาพหลักฐาน ง๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)</li><li>- Immunomodulators (คุณภาพหลักฐาน ข๒, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)</li></ul>
Extramedullary hematopoiesis	<ul style="list-style-type: none"><li>- Irradiation (คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)</li></ul>

Risk categories	การรักษา PMF
Splenomegaly and constitutional symptoms	<p><b>Ruxolitinib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Int-2 and high risk (คุณภาพหลักฐาน ก๒, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)</li> <li>- Int-1 (คุณภาพหลักฐาน ข๒, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)</li> <li>- Int-1 or higher with plt 50,000-100,000/uL (คุณภาพหลักฐาน ข๒ น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)</li> <li>- Int-1 or higher with plt &lt;50,000/uL (คุณภาพหลักฐาน ง๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ -)</li> </ul> <p><b>HU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(คุณภาพหลักฐาน ข๒, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +)</li> </ul> <p><b>Splenectomy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)</li> </ul> <p><b>Splenic irradiation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)</li> </ul>



Risk categories or symptoms	การรักษา PMF
Inter-2 and high	Allogeneic SCT (คุณภาพหลักฐาน ข๓, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)
Transfusion dependence	Allogeneic SCT (คุณภาพหลักฐาน ง๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)
High risk of leukemic transformation*	Allogeneic SCT คุณภาพหลักฐาน ง๑, น้ำหนักคำแนะนำระดับ +/-)

\*Patient with 2 or more points

1. High-risk karyotype [monosomal karyotype, inv(3) or i(17q)] (2 pt)
2. Blasts ในเลือด > 2% (1 pt)
3. Plt < 50,000/ $\mu$ L (1 pt)

## การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

- ให้ติดตามอาการ ขนาดม้าม (วัดเป็นเซนติเมตร) CBC รวมทั้ง leukoerythroblastic blood smear ในผู้ป่วยทุกราย โดยสามารถใช้แบบประเมินอาการของโรค MPN10 ในการติดตามอาการผู้ป่วยได้ อาจพิจารณาตรวจไขกระดูกและ cytogenetic ในกรณีที่สงสัยว่ามีการดำเนินของโรคมมากขึ้น

Thank you