

1-1-1997

Bone marrow transplantation in pediatrics: present and future

P. Seksarn

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Seksarn, P. (1997) "Bone marrow transplantation in pediatrics: present and future," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 41: Iss. 1, Article 2.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol41/iss1/2>

This Editorial is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

การปลูกถ่ายไขกระดูกในเด็ก: ปัจจุบันและอนาคต

ปัญญา เสกสรรค์*

การรักษาผู้ป่วยด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก เป็นวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคโลหิต โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง และมะเร็งทั้งในผู้ใหญ่และเด็กซึ่งนับวันจะเพิ่มความสำคัญในทางการแพทย์มากขึ้น การรักษาด้วยวิธีนี้สามารถใช้รักษาโรคหลายชนิดซึ่งเดิมรักษาไม่ได้หรือไม่หายขาด และผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเสียชีวิตหรืออายุสั้น ให้หายขาดและผู้ป่วยมีชีวิตรอดอยู่ได้⁽¹⁾ ปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้เป็นจำนวนมากขึ้นทุกปี เพราะมีสถาบันที่ทำกรรักษาทั่วโลกมากขึ้นตามลำดับ ในประเทศไทยมีการรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีนี้ในโรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์ในกรุงเทพฯ หลายแห่งโดยเริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2529 สำหรับในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เริ่มรักษาด้วยวิธีนี้ตั้งแต่ ตุลาคม 2532⁽²⁾

ด้วยการศึกษาที่ลึกซึ้งทั้งในปัจจุบันและต่อไป ในอนาคต การปลูกถ่ายไขกระดูกคงเลือกใช้เฉพาะผู้ป่วยบางกลุ่มในโรคแต่ละโรคที่จำเป็นต้องใช้หรือจะได้ผลดีกว่าโดยการรักษาวิธีนี้ มิใช่ใช้กับผู้ป่วยทุกรายที่เป็นโรคนั้น ขณะเดียวกันจะมีกำหนดช่วงจังหวะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการปลูกถ่าย ซึ่งผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงหรือโอกาสน้อยที่จะรอดชีวิตจะได้รับการรักษาแต่เนิ่นๆ ก่อนที่จะดื้อยาหรือซ้ำเกินไปสำหรับการรักษา โรคในเด็กที่นิยมใช้วิธีนี้รักษา ได้แก่ severe combined immunodeficiency⁽³⁾, Wiskott Aldrich Syndrome, Chediak Higashi⁽⁴⁾, โรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง⁽⁵⁾,

โรค thalassemia⁽⁶⁾, Diamond Blackfan Anemia⁽⁷⁾, osteopetrosis, และ storage disease ต่างๆ⁽⁸⁾, โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute lymphoblastic leukemia ใน 2nd remission⁽⁹⁾, ชนิด acute nonlymphoblastic leukemia ใน 1st remission⁽¹⁰⁾, chronic myeloid leukemia⁽¹¹⁾, lymphoma ใน 2nd remission⁽¹²⁾ รวมทั้งชนิด solid tumor อื่นๆ ที่อยู่ใน remission หรือ very good partial remission เช่น neuroblastoma⁽¹³⁾, Ewings sarcoma, rhabdomyosarcoma⁽¹⁴⁾ และ brain tumor⁽¹⁵⁾

ด้วยวิวัฒนาการที่ก้าวหน้ามากขึ้นจึงทำให้ขั้นตอนต่างๆ ในการปลูกถ่ายไขกระดูกมีการปรับปรุงเปลี่ยนแปลงซึ่งทำให้ผลการรักษาดีขึ้น ไม่ว่าจะเป็นการทำ histocompatibility matching ที่ละเอียด การป้องกัน graft rejection ด้วย conditioning regimens ใหม่ ๆ ที่เหมาะสม การเพิ่มความสามารถของไขกระดูกในการแบ่งตัวและเจริญหลังการปลูกถ่ายโดยใช้ cytokines บางชนิด การป้องกันและควบคุม graft vs host disease (GVHD) มิให้เกิดอาการที่รุนแรงด้วยยาใหม่ๆ รวมทั้งการเร่งให้ภาวะภูมิคุ้มกันกลับเป็นปกติโดยเร็วหลังการปลูกถ่ายเพื่อให้ผลแทรกซ้อนจากการติดเชื้อต่างๆ น้อยลง สิ่งเหล่านี้ได้มีพัฒนาการขึ้นมาในบางระดับซึ่งคงจะต้องมีการปรับเปลี่ยนต่อไป

*หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อที่น่าสังเกตก็คือขั้นตอนในการปลูกถ่ายไขกระดูกและผลแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่มักคล้ายคลึงกัน แต่มีข้อแตกต่าง กล่าวคือผู้ป่วยเด็กมักจะสามารถทนทานต่อผลข้างเคียงหรือภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้ดีกว่าผู้ใหญ่ ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดพบว่ามีอุบัติการณ์ได้ต่ำกว่าที่ชัดเจนคือ GVHD⁽¹⁶⁾ GVHD เมื่อเกิดน้อยกว่าโอกาสที่จะมีการติดเชื้อแทรกซ้อนย่อมน้อยลงไปด้วย ผู้ป่วยเด็กทุกอายุจะมีความวิตกกังวล กลัวถูกทอดทิ้ง ต้องการการพึ่งพา โกรธ ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา ซึ่งพยาบาลผู้ดูแลจะต้องมีความเข้าใจในพัฒนาการของเด็กในแต่ละอายุ เพื่อเป็นพื้นฐานในการดูแลให้การพยาบาลที่เหมาะสม จุดสำคัญในการดูแลผู้ป่วยเด็กต้องใช้ family-centered approach กล่าวคือพยาบาลต้องสามารถ support ทางจิตใจบิดามารดา พี่น้อง ญาติ และเพื่อนของผู้ป่วยได้⁽⁷⁾ นอกจากนี้ผลการรักษาในผู้ป่วยโรคเดียวกันที่เป็นทั้งในผู้ใหญ่และเด็กพบว่ามีหลายโรคที่อัตราการรอดชีวิตหลังการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วยเด็กจะดีกว่า เช่น โรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง โรค Thalassemia และ CML ชนิด adult type ซึ่งน่าจะเป็นผลจากปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน และท้ายที่สุดค่าใช้จ่ายในการปลูกถ่ายไขกระดูกต่อรายจะพบว่าในผู้ป่วยเด็กจะถูกกว่าผู้ใหญ่ (เด็กประมาณ 70,000 ถึง 300,000 บาท ผู้ใหญ่ประมาณ 200,000 ถึง 450,000 บาท) ซึ่งจะเห็นได้ว่าข้อดีของการปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วยเด็กมีมากกว่า ยกเว้นปัญหาการพยาบาล (nursing care) ซึ่งจะยุ่งยากกว่า

สิ่งที่ทราบกันว่าการปลูกถ่ายแบบ allogeneic มีข้อจำกัดในการหาผู้บริจาคที่เหมาะสม ดังนั้นจึงมีความพยายามเพิ่มโอกาสในการปลูกถ่าย เช่น ใช้ autologous transplant แทนในกรณีโรคมะเร็ง โดยหาวิธีกำจัดเซลล์มะเร็งออกไปก่อน (purging) ซึ่งมีข้อเสียในแง่โรคกลับเป็นใหม่ หรือใช้ partial match ซึ่งก็จะมีโอกาสเกิด GVHD สูง และถ้าหากพยายาม

กำจัด T cell ออกในราย partial match เพื่อลด GVHD ก็จะมี graft failure มาก ดังนั้นในต่างประเทศจึงมีความพยายามขยาย National Bone Marrow Donor Program เพื่อเพิ่มโอกาสให้ได้ผู้บริจาคที่ HLA ตรงกันมากขึ้น⁽¹⁸⁾ รวมทั้งหา stem cell จากแหล่งอื่นมาใช้ในการปลูกถ่ายแทนไขกระดูก เช่น ใช้ peripheral stem cell ที่เก็บได้หลังจากการให้ยาเคมีบำบัดที่มี myelo-suppression⁽¹⁹⁾ หรือกระตุ้นด้วย colony stimulating factors⁽²⁰⁾ มาปลูกถ่ายมักนิยมใช้ในโรคมะเร็ง หรือใช้เก็บ cord blood จากสายสะดือของน้องที่คลอดใหม่ และนำมาปลูกถ่ายให้แก่ผู้ป่วยเด็กที่มีโรค ถ้าหาก HLA ตรงกัน⁽²¹⁾ ซึ่งมีการนำมาใช้รักษาโรคพันธุกรรมหลายโรค เช่น Fanconis anemia⁽²²⁾ และ thalassemia⁽²³⁾ เป็นต้น อีกทั้งมีหลายสถาบันกำลังเก็บสะสม cord blood ของเด็กที่คลอดใหม่ ทำเป็น cord blood bank เพื่อนำมาใช้ในการปลูกถ่ายแก่ผู้ป่วยที่จำเป็น ซึ่งมีแนวโน้มว่าวิธีเหล่านี้จะมีบทบาทมากขึ้นต่อไป

ในปัจจุบันยังมีแนวคิดที่จะนำ fetal liver ซึ่งเป็นต้นกำเนิดของการสร้างเม็ดเลือดทารกที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 17 สัปดาห์มาปลูกถ่ายให้แก่ผู้ป่วยโรคพันธุกรรมที่อยู่ในท้อง (in utero transplantation)⁽²⁴⁾ และอีกแนวคิดหนึ่งคือ สอดใส่ genetic element ที่คนไข้ขาดเข้าไปให้ stem cell ก่อนนำมาปลูกถ่าย โดยไม่ต้องให้ conditioning regimens จัดเป็น gene therapy วิธีหนึ่ง⁽²⁵⁾ เพราะสามารถทำให้ผู้ป่วยโรคพันธุกรรมดังกล่าวมีอาการดีขึ้นได้ ซึ่งสิ่งเหล่านี้คงจะต้องศึกษาทดลองต่อไปอีก อนาคตอันใกล้คงจะเป็นจริง

อ้างอิง

1. ปัญญา เสกสรรค์. การปลูกถ่ายไขกระดูกในเด็ก. หนังสือประชุมวิชาการประจำปีของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ครั้งที่ 32 พ.ศ. 2533;89-90

2. ปัญญา เสกสรรค์, สืบสันต์ สิงห์ภักดี, อุษา ทิสยากร, และคณะ. Syngeneic bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. จุลสารสมาคม โลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2533;9(1):84 (บทคัดย่อ)
3. Fischer A, Landais P, Friedrich W, Morgan G, Gerritsen B, Fasth A, Porta F, Griscelli C, Goldman SF, Levinsky R. European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1990 Oct 6;336(8719):850-4
4. Haddad E, Le Deist F, Blanche S, Benkerrou M, Rohrlich P, Vilmer E, Griscelli C, Fischer A. Treatment of Chediak-Higashi syndrome by allogeneic bone marrow transplantation: report of 10 cases. *Blood* 1995 Jan 1; 85(11):3328-33
5. Sanders JE, Storb R, Anasetti C, Deeg HJ, Doney K, Sullivan KM, Witherspoon RP, Hansen J. Marrow transplant experience for children with severe aplastic anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994 Feb; 16(1):43-9
6. Lucarelli G, Giardini C, Baronciani D. Bone marrow transplantation in thalassemia. *Semin Hematol* 1995 Oct;32(4):297-303
7. Lenarsky C, Weinberg K, Guinan E, Dukes PP, Barak Y, Ortega J, Siegel S, Williams K, Lazerson J, Weinstein H. Bone marrow transplantation for constitutional pure red cell aplasia. *Blood* 1988 Jan;71(1):226-9
8. Parkman R. The application of bone marrow transplantation to the treatment of genetic disease. *Science* 1986 Jun 13;323(4756):1373-8
9. Barrett AJ, Horowitz MM, Pollock BH, Zhang MJ, Bortin MM, Buchannan GR, Camitta BM, Ochs J, Graham-Pole J, Rowlings PA. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *N Engl J Med* 1994 Nov 10;331(19):1253-8
10. Dahl GV, Kalwinsky DK, Mirro JA Jr, Look AT, Pui CH, Murphy SB, Mason C, Ruggiero M, Schell M, Johnson FL. Allogeneic bone marrow transplantation in a program of intensive sequential chemotherapy for children and young adults with acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 1990 Feb;8(2):295-303
11. Clift RA, Storb R. Marrow transplantation for CML: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:S1-S3
12. Hartmann O, Pein F, Beaujean F, Kalifa C, Patte C, Parmentier C, Lemerle J. High-dose polychemotherapy with autologous bone marrow transplantation in children with relapsed lymphomas. *J Clin Oncol* 1984 Sep;2(9):979-85

13. Philip T, Zucker JM, Bernard JL, Lutz P, Bordigoni P, Plouvier E, Robert A, Roche H, Souillet G, Bouffet E. Improved survival at 2 and 5 years in the LMCE1 unselected group of 72 children with stage IV neuroblastoma older than 1 year of age at diagnosis: is cure possible in a small subgroup? *J Clin Oncol* 1991 Jan;9(1):1037-44
14. Horowitz ME, Kinsella TJ, Wexler LH, Belasco J, Triche T, Tsokos M, Steinberg SM, McClure L, Longo DL, Steis RG. Total-body irradiation and autologous bone marrow transplant in the treatment of high-risk Ewings sarcoma and rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1993 Oct; 11(10):1911-8
15. Kalifa C, Hartmann O, Demeocq F, Vassal G, Couanet D, Terrier-Lacombe MJ, Valteau D, Brugieres L, Lemerle J. High-dose busulfan and thiotepa with autologous bone marrow transplantation in childhood malignant brain tumors: a phase II study. *Bone Marrow Transplant* 1992 Apr;9(4):227-33
16. Deeg HJ, Storb R, Thomas ED. Bone marrow transplantation: a review of delayed complications. *Br J Hematol* 1984 Jun; 57(2):185-208
17. Gardner GG, August CS, Githens J. Psychological issues in bone marrow transplantation. *Pediatrics* 1977;60(4 pt 2):625-31
18. Anasetti C, Howe C, Petersdorf EW, Martin PJ, Hansen JA. Marrow transplant for HLA-matched unrelated donors: an NMDP update and the Seattle Experience. *Bone marrow Transplant* 1994 Jun;13(6):693-5
19. Schwartzberg L, Birch R, Blanco R, Wittlin F, Muscato J, Tauer K, Hazelton B, West W. Rapid and sustained hematopoietic reconstitution by peripheral blood stem cell infusion alone following high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1993 May;11(5):369-74
20. Bensinger WI, Longin K, Appelbaum F, Rowley S, Weaver C, Lilleby K, Gooley T, Lynch M, Higano T, Klarnet J. Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF): an analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation. *Br J Haematol* 1994 Aug;87(4): 825-31
21. Wagner JE. Umbilical cord blood stem cell transplantation. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993 May;15(2):169-74
22. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, Esperou H, Thierry D, Socie G, Lehn P. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-

- identical sibling. *N Engl J Med* 1989 Oct 26; 321(17):1174-8
23. Issaragrisil S. Cord blood transplantation in thalassemia. *Blood Cells* 1994;20(2-3): 259-62
24. Cowan MJ, Golbus M. In utero hematopoietic stem cell transplants for inherited diseases. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994 Feb;16(1):35-42
25. Anderson WF. Prospects for human gene therapy. *Science* 1984 Oct 26;226(4673): 401-9