บทฟื้นฟูวิชาการ

การใช้ Hematopoietic growth factors ในการรักษาโรคมะเร็ง

นรินทร์ วรวุฒิ*
นวพรรณ จารุรักษ์**

Voravud N, Charuruks N. Hematopoietic growth factors in clinical oncology. Chula Med J 1996 Oct;40(10): 845-60

The advent of high-dose chemotherapy has been a recent important step in cancer treatment. A consequence of such therapy is the myelosuppressive effect. It is now recognized that the production in the bone marrow of cells of the major hemopoietic lineages is regulated by a group of glycoprotein regulatory molecules that act in concert with specialized stromal cells in the bone marrow microenvironment. The clinical use of these hematopoietic growth factors should be of value in reducing the myelosuppressive complications. The large-scale production of various of these hematopoietic growth factors has been made possible by recombinant molecular biology technology and these are now available for clinical studies.

We review herein hematopoietic growth factors including those that are available in Thailand for clinical use. Some are under active investigation in our instutition.

Key words: *Hematopoietic growth factors, High-dose chemotherapy, Oncology*

Reprint request: Voravud N, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330,Thailand.

Received for publication. August 5,1996.

*ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
**ภาควิชาเวชศาสตร์ชัณสูตร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัจจุบันนี้ได้มีการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งมากขึ้น มีการค้นพบยาใหม่หลายชนิด และการพัฒนาวิธีการให้ยา มีการเพิ่มปริมาณหรือความถี่ในการให้ยาเพื่อหวังผลการทำลายเซลล์มะเร็งให้ได้มากขึ้น ก่อให้เกิดปัญหาสำคัญและเป็นอุปสรรคต่อการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด โดยทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติของร่างกายโดยเฉพาะเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว ได้แก่ เซลล์ของไขกระดูก และเยื่อบุทางเดินอาหาร ความรู้ใหม่ๆ เกี่ยวกับการสร้างเม็ดเลือดของร่างกาย ตลอดจนกลไกการควบคุมการสร้างเม็ดเลือดของไขกระดูกโดย hematopoietic growth factors หลายชนิด ซึ่งได้มาจากงานวิจัยวิทยาศาตร์พื้นฐานจึงได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้เพื่อป้องกันและรักษาผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดต่อไขกระดูก เมื่อความรู้ทางวิชาชีววิทยาอณู มีความก้าวหน้ามากขึ้นดังเช่นในปัจจุบันนี้ ทำให้มีการค้นพบ hematopoietic growth factors หลายชนิด และสามารถผลิตสารดังกล่าวด้วยเทคโนโลยี่ทางพันธุกรรมศาสตร์ให้มีปริมาณมากพอที่นำมาใช้ในงานวิจัยและการรักษาผู้ป่วย growth factors หลายชนิดได้มีการผลิตและจำหน่าย เพื่อใช้ในการรักษาโรค ดังนั้นจึงควรที่แพทย์ที่ดูแล เกี่ยวกับผู้ป่วยได้ศึกษาติดตามความรู้ความก้าวหน้าเหล่านี้เพื่อที่จะเข้าใจถึงพยาธิสรีระวิทยาการทำงานของสารเหล่านี้ในร่างกาย ผลข้างเคียงต่างๆ เพื่อที่จะสามารถใช้ยาเหล่านี้ ได้อย่างถูกต้องมีประสิทธิภาพและคุ้มค่าใช้จ่าย เนื่องจากยาเหล่านี้ยังไม่มีการผลิตในประเทศไทย และมีราคาแพงเมื่อเทียบกับยาชนิดอื่นๆ ที่มีขายในขณะนี้

Hematopoietic growth factors ที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ได้ในผู้ป่วยจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาเพื่อใช้รักษาผู้ป่วยจนถึงปีค.ศ.1995 มี 3 ชนิด คือ granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) และ erythropoietin สำหรับประเทศไทยในขณะนี้มียาที่อนุมัติให้ใช้ได้โดยองค์การอาหารและยา 2 จำพวก คือ G-CSF และ erythropoietin ส่วน GM-CSF เพิ่งมีการนำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทย

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)

G-CSF ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย มี 2 ชนิด คือ Granocyte® และ Neupogen® Granocyte เป็น glycosylated G-CSF ผลิตโดยการนำยีน G-CSF ใส่เข้าไปในเซลล์ของ Chinese Ovary Hamster ซึ่งเป็นเซลล์ของสัตว์ชั้นสูงจึงมีการสร้างโปรตีนที่มีglycosylation คล้ายคลึงกับการสร้างโปรตีนในมนุษย์[1] G-CSF อีกชนิดหนึ่งคือ Neupogen(filgrastim) มีฤทธิ์เพิ่มการสร้างและการทำงานของ neutrophils ยาตัวนี้ผลิตโดยการนำยีน G-CSF ใส่เข้าไปในเซลล์ของ Escherichia coli แล้วสกัดเอา G-CSF ที่ได้มาใช้ทางคลีนิก เนื่องจากสร้างจากแบคทีเรีย ดังนั้นจึงเป็นโปรตีนชนิด non-glycosylation กล่าวคือไม่มี carbohydrate side chain ซึ่งต่างจาก G-CSF ธรรมชาติของมนุษย์[2] อย่างไรก็ตามจากการศึกษาทางเภสัชวิทยา พบว่ายาดังกล่าวออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับ G-CSF ของมนุษย์[3] ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยในมนุษย์ ทั้ง Phase I, II, และ III พบว่ายาดังกล่าวมีประโยชน์ในการป้องกันเม็ดเลือดขาว neutrophils ไม่ให้ตกต่ำจากยาเคมีบำบัดและลดอุบัติการณ์การติดเชื้อขณะที่เม็ดเลือดขาวต่ำได้ด้วย[4-6] Crawford et al. (1991)[7] รายงานการใช้ G-CSF ใน Phase III ศึกษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด small-cell lung cancer จำนวน 211 คน ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด cyclophosphamide, doxorubicin, และ etoposide แล้วแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้ยา G-CSF ฉีดใต้ผิวหนังทุกวันขนาด 200 $\mu g/m^2$ อีกกลุ่มหนึ่งให้ยาหลอก (placebo) จากการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ G-CSF สามารถลดการตกต่ำของ neutrophil จาก 6 วัน

เหลือเพียง 3 วัน และลดอุบัติการณ์ของการติดเชื้อระหว่างที่เม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) จาก 57% เหลือเพียง 28% เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก นอกจากนั้นยังพบว่า การอยู่โรงพยาบาลเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว และจำนวนวันที่ฉีดยาปฏิชีวนะยังลดลงในกลุ่มที่ได้ยา G-CSF อีกด้วย จากข้อมูลต่างๆ เหล่านี้ ทางสมาคมโรคมะเร็งแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา จึงแนะนำให้ใช้ G-CSF ในการป้องกันภาวะเม็ดเลือดตกต่ำจากยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะในรายที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่กดเม็ดเลือดขาวมาก เช่น มีอุบัติการณ์เกิดการติดเชื้อระหว่างที่เม็ดเลือดต่ำมากกว่า 40%[8]

ทางหน่วย Medical Oncology ได้ศึกษาการใช้ G-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด เพื่อลดอุบัติการณ์ของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดและภาวะโรคติดเชื้อระหว่างที่เม็ดเลือดขาวต่ำ รวมทั้งศึกษาผลของการให้ G-CSF ร่วมกับยาปฏิชีวนะ ในการรักษาภาวะไข้ที่เกิดในขณะที่เม็ดเลือดขาวต่ำ(febrile neutropenia) พบการใช้ G-CSF ในข้อบ่งชี้ดังกล่าวข้างต้นได้ผลดีและมีผลข้างเคียงน้อย

การให้ G-CSF เพื่อป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด อาจให้ได้ 3 วิธี[9-11]คือ

1. Primary prophylaxis คือการให้ G-CSF หลังการให้ยาเคมีบำบัดตั้งแต่ครั้งแรกของการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด จากผลการศึกษาการใช้ยา G-CSF ในผู้ป่วยมะเร็ง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 81 คน ผู้ป่วย 40 ราย ได้รับการฉีดยา glycosylated G-CSF (granocyte®) 2 μg/Kg/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 24 ชั่วโมง หลังการให้ยาเคมีบำบัด จนกระทั่งปริมาณเม็ดเลือดขาว neutrophil มากกว่า 10,000/ ลูกบาศก์มิลลิลิตร ผู้ป่วย 41 ราย ได้รับ non-glycosylated G-CSF (Neupogen®) 5 μg/Kg/วัน ฉีดแบบเดียวกันพบว่าผู้ป่วย 70% ตอบสนองดีต่อยา G-CSF สามารถป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรงและการติดเชื้อ หลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ระยะเวลาเฉลี่ยที่ฉีด G-CSF คือ 10 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ตามเวลาในการให้ยาครั้งต่อไป ผลข้างเคียงที่พบของการใช้ G-CSF คืออาการปวดเมื่อยตามตัว 27% ปวดกระดูก 4.6% และไข้ 4% G-CSF มีผลในการป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดและมีผลข้างเคียงน้อย[9]

2. Secondary prophylaxis คือ การให้ G-CSF ป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ หลังจากพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมาก และอาจเกิดภาวะไข้ระหว่างระยะที่เม็ดเลือดขาวต่ำ จากการให้ยาเคมีบำบัดในครั้งก่อน วิธีให้ G-CSF แบบนี้อาจทำให้สามารถเลือกผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงต่อภาวะเม็ดเลือดต่ำมากจนอาจมีอันตรายได้ และจำเป็นต้องให้ G-CSF เพื่อป้องกันภาวะดังกล่าวจากการศึกษาวิธีการให้ยาG-CSF วิธีดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รายที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมาก จนเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำจากการได้ยาเคมีบำบัดชุดก่อน เมื่อให้ G-CSF ฉีด 24 ชั่วโมง หลังการให้ยาเคมีบำบัดในครั้งต่อไป พบว่าสามารถป้องกันภาวะเม็ดเลือดต่ำจากยาเคมีบำบัดได้ดี และสามารถให้ยาเคมีบำบัดชุดต่อไปได้โดยไม่ล่าช้า[10]

3. Treatment of Febrile Neutropenia ถ้าผู้ป่วยเกิดภาวะไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ การใช้ G-CSF ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อเปรียบกับผู้ป่วยที่ได้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอย่างเดียว พบว่า G-CSF สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 36% v.s. 7%, p=0.004) และลดอุบัติการณ์ของภาวะความดันโลหิตต่ำจากการติดเชื้อ (36% v.s. 11.1%, p=0.009)[11] อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาย้อนหลัง และมีจำนวนเพียง 62 คนเท่านั้น ดังนั้นจึงยังไม่อาจสรุปผล

ได้อย่างชัดเจนว่าการใช้ G-CSF จะมีประโยชน์ในการรักษาภาวะไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ การที่จะทราบแน่นอนจำเป็นต้องศึกษาแบบ prospective randomized เปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) ในผู้ป่วยมะเร็งที่เกิดภาวะไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

ในการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด และได้รับ G-CSF[12,13] พบว่าในกลุ่มที่ได้ primary prophylaxis ไม่พบว่ามีการลดลงของเม็ดเลือดขาว neutrophil < 0.05 x 10^9/L ในช่วงระยะเวลาน้อยกว่า 1 สัปดาห์ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาว neutrophils ภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ G-CSF และลดลงภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากหยุด G-CSF ส่วนเม็ดเลือดขาว lymphocytes, monocytes, basophils และ eosinophils มีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย จำนวนเม็ดเลือดแดง, ฮีโมโกลบิน, และเกร็ดเลือดลดต่ำลงเล็กน้อย การศึกษานี้สรุปว่า G-CSF ไม่มีผลต่อการเกิดภาวะซีดและการลดลงเกร็ดเลือดซึ่งเป็นผลจากการได้รับเคมีบำบัด และG-CSFมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาว neutrophils นอกจากนี้คณะผู้วิจัยยังได้ทำการศึกษาเอนซายม์ที่สำคัญ และทำหน้าที่ในการต่อสู้กับเชื้อจุลชีพในเม็ดเลือดขาว พบว่าเพิ่มสูงขึ้นทั้ง mean peroxidare index (MPXI) และ leukocyte alkaline phosphatare (LAP)

Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)

(GM-CSF) ควบคุมการเจริญเติบโตของ granulocytic และ monocytic colony forming units (CFU-GM) และ colonies ของ myeloid, erythroid และ megakaryocytic cells (CFU-GEMM) เมื่อใช้ร่วมกับ erythropoietin[15] ซึ่ง macrophages และ neutrophils ทำหน้าที่ทำลายเซลล์มะเร็ง antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, superoxide production, phagocytic activity และการหลั่ง cytokines อื่นๆ จะถูกกระตุ้นด้วย GM-CSF[16] recombinant GM-CSF มีการผลิตจากเซลล์หลายชนิดได้แก่ chinese hamster ovary(CHO) cell, yeast และ E. coli เป็น non-glycosylated GM-CSF[17]

การศึกษาฤทธิ์ของ GM-CSF ในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถเพิ่มปริมาณเซลล์ neutrophils, eosinophils, monocytes, และ reticulocytes[18] ในสัตว์ทดลองที่ได้รับการฉายแสงรังสี total-body irradiation (TBI) และการปลูกไขกระดูก autologous bone marrow transplantation (ABMT)[19] พบว่าการฉีด GM-CSF สามารถเพิ่มการสร้าง neutrophils, และ platelet เมื่อนำ GM-CSF มาใช้ในมนุษย์ไม่ว่าจะบริหารยาด้วยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนังสามารถเพิ่มการสร้าง neutrophils, eosinophils, และ monocytes[17]

เพิ่มทั้ง Gerhartz et al.(1993)[21] ได้ศึกษาการใช้ GM-CSF ในการป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย non-Hodgkins lymphoma ที่ได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, bleomycin, prednisolone, doxorubicin, และ mesna ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับ GM-CSF 400 μg/m^2 ต่อวันเป็นเวลา 7 วัน หลังจากได้รับเคมีบำบัด อีกกลุ่มหนึ่งได้รับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา GM-CSF มีการฟื้นตัวของภาวะเม็ดเลือดต่ำเร็วกว่าและเวลาที่ให้ยาปฏิชีวนะน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก การศึกษาอีกหนึ่ง รายงานใช้ GM-CSF เปรียบเทียบกับยาหลอกในการป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด cyclophosphamide, doxorubicin, และ etoposide ในผู้ป่วยมะเร็งปอด small-cell lung cancer พบว่ากลุ่มที่ได้ GM-CSF สามารถเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดขาวได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก แต่ไม่มีผลชัดเจน

ต่อการลดอุบัติการณ์การติดเชื้อระหว่างเวลาที่เม็ดเลือดขาวต่ำ ระยะเวลาที่อยู่โรงพยาบาลและจำนวนวันที่ให้ยาปฏิชีวนะ[22] การที่ประโยชน์ (GM-CSF) ของการป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัดยังไม่ชัดเจน และผลข้างเคียงของ GM-CSF มีมากกว่า G-CSF จึงยังไม่ควรนำ GM-CSF มาใช้ในการป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด

ข้อบ่งชี้ของการใช้ GM-CSF คือใช้ในการเปลี่ยนไขกระดูก จากการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งชนิด lymphoid malignancy 128 ราย ที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงและปลูกไขกระดูก (autologous bone marrow transplantation) ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้ GM-CSF ชนิด yeast-derived glycosylated GM-CSF 250 $\mu g/m^2$/วัน ฉีดทางเส้นเลือดดำเป็นเวลา 2 ชั่วโมง เป็นเวลา 21 วันหลังการปลูกไขกระดูก อีกกลุ่มให้ยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้ GM-CSF มีการฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาวในเวลา 19 วัน ในขณะที่กลุ่มได้ยาหลอก มีการฟื้นตัวของเม็ดเลือดขาว 26 วัน ($p<0.001$) ระยะเวลาที่ใช้ยาปฏิชีวนะ ระยะเวลาอยู่โรงพยาบาล และอุบัติการณ์การติดเชื้อลดลงในกลุ่มที่ได้ GM-CSF เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม ส่วนผลของการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด ไม่ว่าจะเป็นการกลับเป็นซ้ำของโรค[23] ดังนั้นจากข้อมูลดังกล่าว yeast-derived glycosylated GM-CSF จึงได้รับอนุมัติให้ใช้ในการเปลี่ยนไขกระดูกของผู้ป่วยมะเร็งชนิด lymphoid

ในขณะนี้ GM-CSF ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาให้ใช้ในประเทศไทยแล้ว ทางหน่วย Medical Oncology โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กำลังดำเนินการนำ GM-CSF มาศึกษาทางคลีนิกเพื่อพัฒนาวิธีการรักษาโรคมะเร็งให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น และศึกษาถึงผลดีผลเสียของการใช้ GM-CSF ในผู้ป่วยไทย

Erythropoietin

Erythropoietin เป็น hematopoietic growth factor ตัวแรกที่วางจำหน่ายเพื่อนำมาใช้รักษาผู้ป่วย มีคุณสมบัติเป็น glycoprotein hormone ที่มีฤทธิ์ในการเร่งสร้างเม็ดเลือดแดง จากการศึกษาการใช้ erythropoietin เทียบกับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่ซีด ผู้ป่วย 124 ราย ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด 132 ราย รักษาด้วยยาเคมีบำบัด cisplatin ส่วนอีก 157 ราย ได้รับยาเคมีบำบัดชนิดอื่นๆ พบว่าการตรวจระดับเม็ดเลือดแดง ของกลุ่มที่ได้ erythropoietin มีการเพิ่มขึ้นตั้งแต่ 28.6% ถึง 32.1% ส่วนในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีระดับ 28.4% ถึง 28.8% กลุ่มที่ได้ erythropoietin ต้องการให้เลือดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกโดยเฉพาะในเดือนที่สองและสามของการรักษา erythropoietin[24,25] ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อใช้ในข้อบ่งชี้ 3 ประการ[26] คือ

1. ภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง
2. ภาวะซีดในผู้ป่วยมะเร็งจากยาเคมีบำบัด
3. ภาวะซีดจากยา Zidovudine

เนื่องจาก erythropoietin มีราคาแพงและยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทยสำหรับข้อบ่งชี้ในการรักษาภาวะซีดจากยาเคมีบำบัด ทางหน่วย Medical Oncology โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จึงมีโครงการที่จะศึกษาการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยมะเร็งที่เกิดภาวะซีด ขณะนี้กำลังรอยาจากต่างประเทศ และการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาวิจัยในมนุษย์ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาระดับของ erythropoietin ของผู้ป่วยมะเร็งในระยะต่างๆ ก่อนและหลังการรักษา โดยได้รับความร่วมมือจาก ภาควิชาเภสัชวิทยา และภาควิชาเวชศาสตร์ชันสูตร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และหน่วยโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

Monocyte colony-stimulating factor (M-CSF)

Cytokine ชนิดนี้กระตุ้น monocyte progenitors กระตุ้น differentiation และหน้าที่ของ macrophages และยังกระตุ้น monocyte cytotoxicity[27] จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า M-CSF เพิ่มจำนวนและหน้าที่ของ Monocytes และ macrophages เมื่อฉีด M-CSF ให้กับผู้ป่วยมะเร็งพบว่าสามารถทำให้จำนวนของ monocytes ในกระแสเลือดเพิ่มจำนวนมากขึ้น และ monocytes มีขนาดใหญ่ขึ้นรวมทั้งมี vacuoles เพิ่มมากขึ้นอีกด้วย ในการศึกษา phase I ของการใช้ M-CSF ในผู้ป่วย 46 รายที่ติดเชื้อราแบบลุกลาม (invasive fungal infection) โดยใช้ M-CSF ขนาด 100 ถึง 2000 $\mu g/m^2$/วัน ไม่พบว่า M-CSF ขนาดที่ใช้ดังกล่าวมีผลต่อจำนวนของ neutrophils monocyte หรือ lymphocyte ในกระแสเลือด[28] ผู้ป่วย 12 ราย รอดชีวิตและหายจากการติดเชื้อราแต่ผู้ป่วย 34 ราย ตาย พบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ติดเชื้อราเหล่านี้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อราอื่นๆ ที่ไม่ได้รับ M-CSF (27% เทียบกับ 5%, p=0.027) แต่ไม่สามารถลดอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งได้ ผลข้างเคียงของการใช้ M-CSF ในผู้ป่วยดังกล่าวคือเกร็ดเลือดต่ำซึ่งพบในผู้ป่วย 11 ราย จากที่ศึกษาทั้งหมด 46 ราย[28] เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับ M-CSF ในการรักษาผู้ป่วยยังมีน้อย จึงยังคงใช้ยานี้ในงานวิจัยทางคลีนิกเท่านั้น และยังไม่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนในการรักษาผู้ป่วยในปัจจุบันนี้

Stem-Cell Factor (S-CSF)

Stem-Cell Factor (S-CSF) มีชื่อเรียกหลายชื่อ ได้แก่ c-kit ligand steel factor และ mast cell growth factor S-CSF กระตุ้นการสร้าง hematopoietin progenitor cells กระตุ้นทั้ง myeloid progenitor cells และ lymphoid progenitor cells ดังนั้นจึงมีผลต่อเซลล์เม็ดเลือดทุกชนิด[29] Glaspy และคณะ (1994) รายงานการใช้ S-CSF ในการศึกษา Phase I, II โดยใช้ร่วมกับ G-CSF สำหรับ peripheral-blood progenitor mobilization[30] พบว่าสามารถเพิ่ม megakaryocyte progenitors (MK-CFC และ BFU-MK) ตั้งแต่ 13 เท่าถึง 70 เท่า เมื่อใช้ S-CSF 10 $\mu g/Kg$/วัน ร่วมกับ G-CSF เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ G-CSF เพียงอย่างเดียว[29] ในการเพิ่มปริมาณ peripheral progenitor cells พบว่า S-CSF ร่วมกับ G-CSF ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง และ peripheral stem-cell transplantation เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้ S-CSF อย่างเดียว G-CSF อย่างเดียว หรือการให้ S-CSF ร่วมกับ G-CSF พบว่าการให้ S-CSF ร่วมกับ G-CSF จะเพิ่ม mononuclear cells เป็นสองเท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ G-CSF เพียงอย่างเดียวและระยะเวลาที่เกร็ดเลือดเพิ่มขึ้นเป็นปกติจะเร็วขึ้นประมาณ 4 วัน ในกลุ่มที่ได้ S-CSF ร่วมกับ G-CSF เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ G-CSF เพียงอย่างเดียว[30] ดังนั้นการใช้ S-CSF อาจจะมีประโยชน์ในการเสริมฤทธิ์ hematopoietic growth factors อื่นๆ ในการรักษาด้วย peripheral stem-cell transplantation เมื่อมีข้อมูลจากการศึกษาวิจัยมากกว่านี้ รวมทั้งการศึกษาการใช้ S-CSF ในข้อบ่งชี้อื่นๆ เช่น การป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด S-CSF อาจเป็นยาที่สำคัญในการใช้เพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อไปในอนาคตอันใกล้นี้ ซึ่งจุดเด่นของ S-CSF คือออกฤทธิ์กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์เม็ดเลือดทุกชนิดไม่ว่าจะเป็นเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง และเกร็ดเลือด

PIXY 321 (GM-CSF/IL-3 fusion protein)

PIXY 321 เป็นโมเลกุลที่สร้างขึ้นโดยนักวิทยาศาสตร์เพื่อหวังที่จะให้ยาดังกล่าวมีประสิทธิภาพสูงสุดในการกระตุ้นการเพิ่มจำนวนและหน้าที่ของเซลล์

เม็ดเลือด โดยอาศัยเทคโนโลยีทางพันธุวิศวกรรมศาสตร์ ได้มีการนำยีน interleukin 3 (IL-3) มาต่อกับยีนของ GM-CSF ทำให้สามารถสร้างโปรตีนที่มีคุณสมบัติของ hematopoietin growth factors ทั้งสองชนิดในการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดกล่าวคือ IL-3 กระตุ้นทั้ง pluripotent stem cell, myeloid progenitor cells และ lymphoid progenitor cells ส่วน GM-CSF จะกระตุ้นเซลล์ใน myeloid progenitor granulocyte progenitor cells และ committed granulocyte progenitors จะเห็นได้ว่า PIXY 321 จะมีฤทธิ์ในการกระตุ้นเซลล์ของเม็ดเลือดได้ดีและกว้างขวางกว่า IL-3 หรือ GM-CSF ซึ่งจากการศึกษาในห้องทดลองพบว่า PIXY 321 มีฤทธิ์มากกว่า growth factors ทั้งสอง 10 เท่าถึง 20 เท่า[31] นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถกระตุ้นการสร้างเกร็ดเลือด (megakaryocytopoiesis) ได้ดีกว่า IL-3 หรือ GM-CSF หรือการใช้ IL-3 ร่วมกับ GM-CSF[32]

Vandhan และคณะ (1993) ศึกษา PIXY 321 ใน Phase I/II โดยใช้ PIXY 321 ขนาด 500-1000 μg/m^2/วัน ในผู้ป่วยมะเร็งชนิด sarcoma ที่ได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide, adriamycin, dacarbazine พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide, adriamycin, dacarbazine พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดและให้ PIXY 321 จะไม่พบเกร็ดเลือดต่ำ เมื่อได้ยาหลายครั้ง (cumulative thrombocytopenia) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียวกันและ GM-CSF[33] ภาวะเกร็ดเลือดต่ำหลังจากได้ยาเคมีบำบัดหลายครั้งพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้ยาเคมีบำบัดที่มียา carboplatin อยู่ด้วย Miller และคณะ (1993) ได้ศึกษาการใช้ PIXY 321 ในขนาดต่ำ (125-250 μg/m^2) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา carboplatin ไม่พบว่าการใช้ PIXY 321 ในขนาดดังกล่าวจะมีประโยชน์ในการลดภาวะเกร็ดเลือดต่ำ[34] การใช้ PIXY 321 หลังยาเคมีบำบัด ifosfamide, carboplatin, และ etoposide ในผู้ป่วยมะเร็งในเด็กพบว่าสามารถระยะเวลาที่เกร็ดเลือดต่ำกว่า 20,000/μL เหลือเพียง 4 วัน ในขณะที่ผู้ป่วยไม่ได้ cytokine ระยะที่เกร็ดเลือดต่ำอยู่นานถึง 13.5 วัน และกลุ่มที่ได้ GM-CSF เป็น 11 วัน[35]

การใช้ PIXY 321 ร่วมกับการเปลี่ยนไขกระดูกชนิด autologous bone marrow transplantation ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงพบว่าระยะเวลาที่ neutrophil น้อยกว่า 500/μL ในกลุ่มที่ได้ GM-CSF หรือ PIXY 321 เท่ากันประมาณ 19 วัน ระยะเวลาที่ไม่ต้องใช้ platelet ในกลุ่มที่ได้ GM-CSF เป็น 26 วัน ขณะที่รายที่ได้ PIXY 321 ลดลงเหลือ 17 วัน[36] นอกจากนี้ยังมีการใช้ PIXY 321 ใน peripheral stem-cell transplantation โดยใช้ PIXY 321 ขนาดตั้งแต่ 250-750/μg/m^2 พบว่า PIXY 321 ในขนาด 750/μg/m^2 ระยะเวลาเฉลี่ยที่ neutrophil เพิ่มขึ้นจนถึง 500/μL เป็น 13 วัน และเกร็ดเลือดมากกว่า 20,000/μL เป็นเวลา 12 วัน[37] ในขณะนี้ได้มีการศึกษาถึงผลของ PIXY 321 ในการป้องกันภาวะเม็ดเลือดต่ำจากยาเคมีบำบัด และการเปลี่ยนไขกระดูกในหลายสถาบัน PIXY 321 ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ทั่วไป นอกจากใช้ในงานวิจัยทางคลีนิกในขณะนี้

Interleukin I (IL-1)

IL-1 เพิ่มการสร้าง cytokines หลายชนิดที่ออกฤทธิ์กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดและเสริมฤทธิ์ กับ cytokines เหล่านี้[38] การศึกษาฤทธิ์ของ IL-1 ในหนูพบว่าสามารถป้องกันและลดอัตราการตายของสัตว์ทดลองจากผลของการฉายแสงรังสีได้[39] ได้มีการนำ IL-1 มาใช้ ในการป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด และการเปลี่ยนไขกระดูก Smith และคณะ (1993) ใช้ IL-1 ในการป้องกันภาวะเม็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด carboplatin ขนาดสูง

พบว่า IL-1 สามารถลดภาวะเกร็ดเลือดต่ำได้ในผู้ป่วย 5 ใน 15 ราย ที่ได้รับ IL-1 ในขนาดสูงหลังจากที่ได้รับยา carboplatin โดยมีระดับเกร็ดเลือดต่ำสุดระหว่าง 91 x 10^3/μL - 332 x 10^3/μL[40] การศึกษาต่อมาโดย Wilson และคณะ (1993) พบว่า IL-1 ที่ให้ก่อนการใช้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง และ autologous bone marrow transplantation สามารถเพิ่มระยะเวลาที่ neutrophils เพิ่มเกิน 500/μL 17 วัน ในขณะที่ถ้าไม่ใช้ IL-1 ระยะที่ไขกระดูกฟื้นตัว เป็น 21.5 วัน (p=0.046)[41] การศึกษาต่อมาพบว่าขนาดของ IL-1 สูงสุดที่ให้ในผู้ป่วยได้ คือ 3.0/μg/m^2/วัน (maximum tolerated dose) ขนาดของ IL-1 นี้สามารถเพิ่มระยะเวลาของ neutrophils ที่เกิน 500/μL จาก 27 วัน เมื่อไม่ใช้ IL-1 เป็น 12 วัน เมื่อให้ IL-1 ร่วมด้วย (p=0.0001)[42] Nemunaitis และคณะ (1994) พบว่าการใช้ IL-β ขนาด 0.01, 0.02 หรือ 0.05/μg/Kg/วัน หลัง autologous bone marrow transplantation และการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง จะเพิ่มอัตราการฟื้นตัวจากภาวะ neutrophil ต่ำกว่า 500/μL จาก 34 วัน เมื่อไม่ใช้ IL-1 เป็น 25 วัน เมื่อให้ IL-1 ร่วมด้วย (p=0.02) อัตราการติดเชื้อลดลงจาก 23% เหลือเพียง 12% (p=0.049)[43] ผลข้างเคียงที่สำคัญ (dose-limiting toxicity) คือ การที่ความดันโลหิตต่ำ[42,43]

Interleukin 3 (IL-3)

IL-3 มีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า multi-colony-stimulating factor เป็น hematopoietic growth factor ที่ควบคุม pluripotent stem cells ของไขกระดูก[44] myeloid, erythroid และ lymphoid progenitor cells ซึ่งจะเจริญต่อไปเป็น myeloid erythroid และ mega-karyocytic cell lineages ดังนั้นจะเห็นได้ว่า IL-3 มีฤทธิ์กว้างขวางกระตุ้น CFU-GM, CFU-FEMM, CFU-G, CFU-M, BFU-E และ CFU-MK นอกจาก IL-3 จะเพิ่มการสร้างเซลล์เม็ดเลือดหลายชนิดแล้วยังกระตุ้นการทำหน้าที่ของ mature monocytes และ macrophages แต่ไม่มีผลต่อหน้าที่ของ mature neutrophils IL-3 ใช้ในงานวิจัยเท่านั้น และมักจะนำมาใช้ในการเปลี่ยนไขกระดูก peripheral stem-cell transplantation โดยใช้เป็น peripheral-blood pro-genitor-mobilizing agent หรือใช้เสริมฤทธิ์ของ GM-CSF หรือ G-CSF

การศึกษาผลของ IL-3 ในการป้องกันภาวะเม็ดเลือดต่ำจากยาเคมีบำบัดมีหลายรายงาน Biemsa และคณะ(1992) ให้ IL-3 ขนาดต่างๆ กันเป็นเวลา 7 วัน (1,5,10,15 μg/Kg/วัน) หลังการให้ยาเคมีบำบัด cyclophosphamide และ carboplatin ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ 20 ราย พบว่าความล่าช้าในการให้ยาเคมีบำบัดในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้ IL-3 พบถึง 22 ใน 45 ครั้งของการให้ยาเคมีบำบัด ในขณะที่กลุ่มที่ได้ IL-3 สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ตรงตามเวลา และมีเพียง 2 ครั้งในจำนวนการให้ยาทั้งหมด 49 ครั้ง ที่ต้องเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกไปเพราะภาวะเม็ดเลือดต่ำจากยาเคมีบำบัด (p<0.001) ความจำเป็นที่ต้องให้เกร็ดเลือดมีเพียง 3 ครั้ง ใน 50 ครั้ง ในกลุ่มที่ได้ IL-3 ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้ IL-3 ต้องให้เกร็ดเลือด เนื่องจากภาวะเกร็ดเลือดตกต่ำจากยาเคมีบำบัดถึง 7 ครั้ง ใน 45 ครั้ง (p<0.05)[42] การศึกษาการใช้ IL-3 ในการป้องกันภาวะเม็ดเลือดต่ำจากยาเคมีบำบัด อีก 2 รายงาน ได้ผลแตกต่างกันกล่าวคือ Postmus และคณะ (1992) รายงานผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด small-cell lung cancer 19 ราย ที่ได้ยาเคมีบำบัด cyclophosphamide, doxo-rubicin, etoposide หรือ vincristine, ifosfamide, mesna, carboplatin และ IL-3 พบว่ากลุ่มที่ได้ IL-3 มีระยะเวลาที่ neutrophils ต่ำสั้นลง (3.1 v.s. 7.9 วัน; p<0.05) แต่ไม่มีผลต่อภาวะเกร็ดเลือดต่ำ[46] DHondt และคณะ (1993) กลับพบว่าการให้ IL-3 หลังการให้

ยาเคมีบำบัดสามารถเพิ่มการฟื้นตัวของภาวะเกร็ดเลือดต่ำ แต่ไม่มีผลต่อภาวะ neutrophils ต่ำจากยาเคมีบำบัด[47]

การใช้IL-3 ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง และ autologous bone marrow transplantation ในขนาดของ IL-3 ตั้งแต่ 1-10 μg/Kg/วัน[48] ไม่พบว่าให้ผลแตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับ GM-CSF ทั้งในด้านการป้องกันภาวะ neutrophils ต่ำ และเกร็ดเลือดต่ำ นอกจากนี้ยังมีการให้ IL-3 ร่วมกับ GM-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งที่รักษาด้วยยาเคมีบำบัดขนาดสูง และการเปลี่ยนไขกระดูก พบว่าการใช้ IL-3 ร่วมกับ GM-CSF เพิ่มการติดของไขกระดูกให้เร็วยิ่งขึ้น[49]

IL-3 มีฤทธิ์เพิ่ม peripheral-blood progenitors ซึ่งใช้ใน peripheral stem-cell transplantation สามารถเพิ่ม CFU-GM ได้ตั้งแต่ 2-10 เท่า รวมทั้งเพิ่ม BFU-E ในผู้ป่วยมะเร็งที่เคยได้รับเคมีบำบัดมามากได้อีกด้วย[50] นอกจากนี้ยังมีการใช้ IL-3 ร่วมกับ GM-CSF เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการเพิ่ม peripheral-blood progenitors มีรายงานว่าวิธีการดังกล่าวสามารถเพิ่ม $CD34^t$ cells ได้ถึง 22 เท่า[51] ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับ sequential IL-3 ตามด้วย GM-CSF หลังจากที่ได้ยาเคมีบำบัด cytarabine และ mitoxantrone ขนาดสูง อีกรายงานหนึ่งทดสอบการให้ IL-3 และ GM-CSF ตามหลังการให้ยาเคมีบำบัด etoposide, ifosfamide, mesna, และ cisplatin พบว่า peripheral-blood progenitors ที่ได้จากการให้ GM-CSF เพียงอย่างเดียว มี $CD\ 34^t$ cells 426/μL เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ทั้ง IL-3 และ GM-CSF เป็น 418/μL ปริมาณ CFU-GM ในกลุ่ม GM-CSF เป็น 6730/mL กลุ่มที่ได้ IL-3 และ GM-CSF 10,490/ mL[52]

Interleukin 6 (IL-6)

IL-6 เป็น cytokine ที่มีหน้าที่หลายประการ ได้แก่ กระตุ้น T lymphocytes เพิ่ม myeloid differentiation ควบคุมการสร้าง acute-phase reactants และการเจริญเติบโต และพัฒนาการของ megakaryocytes เสริมฤทธิ์ IL-1, IL-3 และ GM-CSF ใน CFU-GEMM assays[53]

Crawford และคณะ(1993) ศึกษาการใช้ IL-6 ร่วมกับ G-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small-cell lung cancer 40 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ifosfamide, mesna, carboplatin, etoposide พบว่าผู้ป่วยที่ได้ IL-6 และ G-CSF มีเพียง 1 ราย ใน 9 ราย ที่มีภาวะเกร็ดเลือดต่ำ grade IV ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้เพียง G-CSF และไม่ได้รับ IL-6 พบ 3 ในเจ็ดรายที่เกร็ดเลือดต่ำ grade IV[54] ในการป้องกันภาวะเม็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยมะเร็ง sarcoma ที่ได้รับยาเคมีบำบัด mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine พบว่าระดับเกร็ดเลือดต่ำสุดในกลุ่มที่ได้ IL-6 เป็น 55 x 10^3/μL ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้ IL-6 เป็น 30 x 10^3/μL[55]

มีการศึกษาการใช้ IL-6 หรือ IL-6 ร่วมกับ GM-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูง และ autologous bone marrow transplantation[56] และ การใช้ IL-6 ร่วมกับ G-CSF หลัง autologous bone marrow transplatation[57] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้ IL-6 ร่วมกับ myeloid growth factor ตามหลังการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดที่สูง[26] ในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอถึงวิธีการใช้ที่เหมาะสมของ IL-6 ทางคลีนิกรวมทั้งข้อบ่งชี้สำหรับยาตัวนี้ก็ยังไม่ทราบแน่ชัด คงต้องรอจนกว่าจะมีข้อมูลจากการศึกษาวิจัยมากเพียงพอที่จะสรุปการประยุกต์ใช้ IL-6 ทางคลีนิกได้

Interleukin-11 (IL-11)

IL-11เพิ่มการเจริญเติบโตของIL-3-dependent megakaryocytes เพิ่มการเจริญเติบโตของ late megakaryocytic progenitors เพิ่มการสร้าง acute-phase proteins เสริมฤทธิ์ IL-3 ในการกระตุ้น plamacytoma และ BFU-MK[58]

Gordon และคณะ (1994) รายงานการศึกษาการใช้ IL-11 ทางคลีนิก ใน phase I ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide, doxorubicin ใช้ IL-11 ขนาดต่างๆ กัน ตั้งแต่ 10-100 μg/Kg/วัน พบว่า IL-11 ขนาดที่เหมาะสมในการป้องกันภาวะเกร็ดเลือดต่ำจากยาเคมีบำบัดคือ 25-50 μg/Kg/วัน หลังการฉีด IL-11 14 วัน มีการเจาะไขกระดูกตรวจส่องพบว่า เซลล์ในไขกระดูกมีปริมาณเพิ่มขึ้นเพียง 1.2 เท่า แต่ถ้าให้ IL-11 มากกว่า 50 μg/Kg/วัน จะพบปริมาณ megakaryocytes เพิ่มขึ้นในไขกระดูกของผู้ป่วยปริมาณมาก ($p<0.002$)[59]

นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ IL-11 ร่วมกับ G-CSF ตามหลังการให้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง และ autologous bone marrow transplantation ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยที่ neutrophils เพิ่มเกิน 500/μL เป็นเวลา 12 วัน และเกร็ดเลือดเพิ่มมากกว่า 20,000/μL เป็น 21 วัน ในขณะที่ระยะเฉลี่ยในกลุ่ม historical control เป็น 24 วัน[60] IL-11 จะมีประโยชน์ทางคลีนิกมากน้อยเพียงใดคงต้องรอผลการศึกษาวิจัยมากกว่านี้

Thrombopoietin

Thrombopoietin ควบคุมการสร้างเกร็ดเลือด เป็น polypeptide ขนาด 35,000 Kd อยู่บนโครโมโซม 3q26-27 มีโครงสร้างของยีนคล้ายคลึงกับยีน erythropoietin โดยมีส่วน amino terminal คล้ายกัน 23% thrombopoietin กระตุ้นการสร้าง colony forming unit-megakaryocyte (CFU-MEG) แต่ไม่พบว่ามีการเสริมฤทธิ์กับ interleukin-6 หรือ interleukin-11 ในการกระตุ้นการสร้างเกร็ดเลือด[61,62]

ผลของ thrombopoietin ในการกระตุ้นเกร็ดเลือดมีความจำเพาะ และไม่มีผลต่อ colony forming unit-granulocyte macrophage (CFU-GM) หรือ burst forming unit - erythroid (BFU-E) thrombopoietin จับกับ receptor ที่สร้างจากยีน c-mpl proto-oncogene [63,64] เมื่อฉีด recombinant thrombopoietin ในสัตว์ทดลอง พบว่าหลังฉีดจะมีการสร้างเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น 4 เท่า ในสัปดาห์แรก ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นการสร้างเกร็ดเลือดที่ไขกระดูก[61,65] ปัจจุบันนี้ได้มีการนำ thrombopoietin มาศึกษาทางคลีนิกในผู้ป่วยมะเร็งใน phase I และ II

ความก้าวหน้าทางวิชาอณูชีววิทยา และพันธุวิศวกรรมศาสตร์ ทำให้ค้นพบ hematopoietic growth factors ที่สำคัญหลายชนิด และสามารถผลิตเพื่อใช้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยได้ ข้อบ่งชี้ที่ใช้ในปัจจุบันนี้คือการใช้ G-CSF ในการป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจากยาเคมีบำบัด และอาจมีประโยชน์ในการรักษาภาวะมีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ส่วนข้อบ่งชี้ของ GM-CSF คือการเพิ่มการสร้างเม็ดเลือดในผู้ป่วยมะเร็งที่เปลี่ยนไขกระดูก จากการศึกษาการใช้ยา G-CSF ในผู้ป่วยมะเร็งของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 156 ราย[9-11] พบว่ายา G-CSF มีผลข้างเคียงน้อยและมีประสิทธิภาพดีในการกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวสำหรับยาGM-CSF ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปัญหาที่สำคัญของการใช้ยาเหล่านี้ในประเทศไทยคือยามีราคาแพง และยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอถึงผลข้างเคียงระยะยาวของยาเหล่านี้

อ้างอิง

1. Nissen C. Glycosylation of recombinant human granulocyte colony stimulating factor: implications for stability and potency. Eur J Cancer 1994;30A Suppl 3:S12-4
2. Morstyn G, Burgess AW. Hemopoietic growth factors: a review. Cancer Res 1988 Oct 15;48 (20):5624-37
3. Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, Chazin VR, Bruszewski J, Leu CH, Chen KK. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. Science 1986 Apr 4;232(4746):61-5
4. Gabrilove JL, Jakubowski A, Fain K, Grorus J, Scher H, Sternberg C, Yagoda A, Clarkson B, Bonilla MA, Oettgen HF. Phase I study of granulocyte colony-stimulating factor in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium. J Clin Invest 1988 Oct; 82 (4):1454-61
5. Teshima H, Ishikawa J, Kitayama H, Yamagami T, Hiraoka A, Nakamura H, Shibata H, Masoka T, Takaku F. Clinical effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in leukemia patients: a phase I/II study. Exp Hematol 1989 Sep; 17 (8):853-8
6. Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A, Biron P, Milpied N, Rubie H, Cunningham D. Placcbo-controlled phase III trial of lenograstim in bone marrow transplantation. Lancet 1994 Mar 19;343 (8899):696-700
7. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, Kris M, Grous J, Picozzi V, Rausch G. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med 1991 Jul 18;325 (3):164-70
8. American Society of Clinical Oncology, recommendations for the use of hematopoictic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1994; 12 (11):2471-508
9. Voravud N, Sriuranpong V, Nithipaijit N, Charuruks N. Recombinant human granulocyte colony stimulating factors (rh G-CSF) in primary prevention of Chemotherapy-induced neutropenia. Chula Med J 1995 May;39(5):361-72
10. Voravud N, Nitipaijit N, Sriuranpong V, Jaruruk N. Secondary prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia by human recombinant granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF): Preliminary report. Proceeding 36th Annual Scientific Meeting, Chulalongkorn University Hospital. 1995;167-70
11. Voravud N, Sriuranpong V, Nithipaijit N, Charuruks N. Non-glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimu-

lating (rh G-CSF) treatment for patients with febrile neutropenia following chemotherapy. Chula Med J 1995 Feb;39(2): 107-18

12. Charuruks N, Krailadsiri P, Voravud N, Nitipaijit N, Srisink N, Settapiboon R. Changes in while blood cells and myclo-peroxidase activity in rhG-CSF prophylactic patients receiving cytotoxic chemotherapy. J Med Assoc Thai 1994 Aug; 77(8):426-34
13. Charuruks N, Krailadsiri P, Voravud N. Hematologic effect of recombinant human gronulocyte colony-stimulating factor in patients receiving myclosuppressive chemotherapy. Chula Med J 1994 Sep;38(9): 515-27
14. Charuruks N, Krailadsiri P, Voravud N. Leukocyte alkaline phosphatast activity of recombinant human GM-CSF on circulating erythroid progenitors using an assay involving the delayed addition of erythropoietin. J Med Assoc Thai 1996 Dec;79(2):801-7
15. Donahue RE, Emerson SG, Wang EA, Wong GG, Clark SC, Nathan DG. Demonstration of burst-promoting activity of recombinant human GM-CSF on circulating erythroid progenitors using an assay involving the delayed addition of erythropoietin. Blood 1985 Dec;66 (6):1479-84
16. Lopez AF, Williamson J, Gamble JR, Begley CG, Harlan JM, Klebanoff SJ, Waltersdorph A, Wong G, Clark SC, Vades MA. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates in vitro mature human neutrophil and eosinophil function receptor expression, and survival. J Clin Invest 1986 Nov;78 (5):1220-8
17. Gasson JC. Molecular physiology of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Blood 1991 Mar 15;77 (6):1131-45
18. Donahue RE, Wang EA, Stone DK, Kamen R, Wong GG, Sehgel PK, Nathan DG, Clark SC. Stimulation of hematopoiesis in primates by continuous infusion of recombinant human GM-CSF. Nature 1986 Jul 2-Jul 26;321 (6073):872-5
19. Monroy RL, Skelly RR, MacVittie TJ, Davis TA, Sauber JJ, Clark SC, Donahue RE. The effect of recombinant GM-CSF on the recovery of monkeys transplanted with autologous bone marrow. Blood 1987 Nov;70 (5):1696-9
20. Lieschke GJ, Maher D, O Connor M, Green M, Sheridan W, Rallings M, Bonnem E, Burgess AW, MeGrath K, Fox RM. Phase I study of intravenously administered bacterially synthesized granulocyte macrophage colony-stimulating factor and comparison with subcutaneous administration. Cancer Res 1990 Feb 1;50 (3):606-14
21. Gerhartz HH, Engelhard M, Meusers P, Brittinger G, Wilmanns W, Schlimok G,

Mueller P, Huhn D, Musch R, Siegert W. Randomized double-blind, placebo-controlled, phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas. Blood 1993 Oct 15;82 (8):2329-39

22. Hamm JT, Schiller JH, Oken MM. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in small cell carcinoma of the lung (SCCL): Preliminary analysis of a randomized controlled trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1991;10:255a (abstr)
23. Nemunaitis J, Rabinowe SN, Singer JW, Bierman PJ, Vose JM, Freedman AS, Onetto N, Gillis S, Oette D, Gold M. Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer. N Engl J Med 1991 Jun 20;324 (25):1773-8
24. Case DC Jr, Bukowski RM, Fishkin EH, Henary DH, Jacobson RJ, Jones SE, Keller AM, Kugler JW, Nichols CR. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy. J Natl Cancer Inst 1993 May 19;85 (10):801-6
25. Henry DH, Abels RI. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer and chemotherapy-induced aremia: results of double-bline and open-label follow-up studies. Semin Oncol 1994;21 (2 Suppl 3):21-8
26. Vose JM, Armitage JO. Clinical applications of hematopoietic growth factors. J Clin Oncol 1995 Apr;13(4):1023-35
27. Beaker S, Warren MK, Haskill S. Colony-stimulating factor induced monocyte survival and differentiation into macrophages in surum-free cultures. J Immunol 1987 Dec 1;139 (11):3703-8
28. Nemunaitis J, Shannon-Dorey K. Appelbaum FR. Meyers FR, Owens A, Day R, Ando D, O'Neill C, Buckner D, Singer J. Long term follow-up of patients with invasive fungal disease who received adjunctive therapy with recombinant human macrophage colony-stimulating factor. Blood 1993 Sep 1;82 (5):1422-7
29. Briddell R, Glaspy J, Shpall EJ, et al. Mobilization of myeloid erythroid and megakaryocyte progenitors by recombinant human stem cell factor (rh SCF) plus filgrastim (rh G-CSF) in patients with breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1994;13:109a (abstr)
30. Glaspy J, McNiece I, LeMaistre F, et al. Effects of stem cell factor (rh-SCF) and filgrastim (rhG-CSF) on mobilization of peripheral blood progenitor cells (PBPC) and on hematological recovery post-transplant: Early results from a phase I/II study. Proc Am Soc Clin Oncol 1994;13:76a (abstr)

31. Williams DE, Park LS, Hematopoietic effects of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3 fusion protein. Cancer 1991 May 15;67 (10 Suppl): 2705-7

32. Bruno E, Briddell RA, Cooper RJ, Brandt JE, Hoffman R. Recombinant GM-CSF/IL-3 fusion protein: Its effect on in vitro human megakaryocytopoiesis. Exp Hematol 1992 May;20 (4):494-9

33. Vadhan-Raj S, Papadoupoulos N, Burgess M. Optimization of dose and schedule of PIXY321 (GM-CSF/IL-3 fusion protein) to atenuate chemotherapy (CT) induced multilincage myelosuppression in patients with sarcoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1993;12:1640a (abstr)

34. Miller I, Smith J, Urba W. A phase I study of an IL-3/GM-CSF fusion protein (PIXY321) and high-dose carboplatin in patients with advanced cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1993;12:353a (abstr)

35. Furman WL, Marina N, Luo X. A pediatric phase I/II trial of subcutancous (SQ) PIXY321 administered after ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 1994;13:1429a (abstr)

36. Vose JM, Anderson J, Bierman PJ. Initial trial of PIXY321 (GM-CSF/IL-3 fusion protein) following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation (ABMT) for lymphoid malignancy. Proc Am Soc Clin Oncol 1993;12:1237a (abstr).

37. Bishop MR, Vose JM, Bierman PJ. Phase I trial of PIXY321 for peripheral stem cell mobilization in patients with lymphoid malignacies. Exp Hematol 1994;22:369a (abstr)

38. Mochizuki DY, Eisenman JA, Conlan PJ, Larsen AD, Tushinski RJ. Interleukin I regulates hematopoietic activity, a role previously ascribed to hemopoietin I. Proc Natl Acad Sci USA 1987 Aug;84(15): 5267-70

39. Zucali JR, Moreb J, Gibbons W, Alderman J, Suresh A, Zhang Y, Shelby B. Radioprotection of hematopoietic stem cells by interleukin-1. Exp Hematol 1994 Feb;22 (2):130-5

40. Smith JW 2d, Longo DL, Alvord G, Janik JE, Sharfman WH, Gause BL, Curti BD, Creekmore SP, Holmlund JT, Fenton RG. The effects of treatment with interleukin-I on platelet recovery after high-dose carboplatin. N Engl J Med 1993 Mar 18;328 (11):756-61

41. Wilson WH, Bryant G, Fox M, et al. Interleukin-1 administered before high-dose ifosfamide (I), CBDCA (C), and etoposide (E) (ICE) with autologous bone marrow rescue shortens neutrophil recovery: A phase I/II study. Proc Am Soc Clin Oncol 1993;12:937a (abstr)

42. Weisdorf D, Katsanis E, Verfaillie C, Ramsay

NK, Haake R, Garrion L, Blazar BR. Interleukin-1 alpha administered after autologous transplatation: A phase I/II clinical trial. Blood 1994 Sep 15;84 (6): 2044-9

43. Nemunaitis J, Appelbaum FR. Lilleby K, Buhles WC, Rosenfeld C, Zeigler ZR, Shadduck RK, Singer JW, Meyer W. Phase I study of recombinant interleukin-1 beta in patients undergoing autologous bone marrow transplant for acute myelogenous leukemia. Blood 1994 Jun 15;83 (12):3473-9
44. Leary AG, Yang YC, Clark SC, Gasson JC, Golde DW, Ogawa M. Recombinant gibbon interleukin-3 supports human multi-lineage colonies and blast cell colonies in culture: Comparison with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Blood 1987 Nov;70 (5):1343-8
45. Biesma B, Willemse PHB, Mulder NH, Sleijfer DT, Gietma JA, Mull R, Limburg PC, Bouma J, Vellenya E, de Vries EG. Effects of interleukin-3 after chemotherapy for advanced ovarian cancer. Blood 1992 Sep 1;80 (5):1141-8
46. Postmus PE, Gietema JA, Damsma O, Biesma B, Limburg PC, Vellenga E, de Vries EG. Effects of recombinant human interleukin-3 in patients with relapsed small-cell lung cancer treated with chemotherapy: a dose-finding study. J Clin Oncol 1992 Jul;10 (7):1131-40
47. D'Hondt V, Weynants P, Humblet Y, Guillaume T, Canon JL, Beauduin M, Duprez P, Mull R, Chatelain C, Longueville J. Dose dependent interleukin-3 stimulation of thrombopoiesis and neutropoiesis in patients with small-cell lung cancer before and following chemotherapy. J Clin Oncol 1993 Nov;11 (11):2063-71
48. Nemunaitis J, Appelbaum FR, Singer JW, Lilleby K, Wolff S, Greer JP, Bierman P, Resta D, Campion M, Levitt D. Phase I trial with recombinant human interleukin-3 in patients with lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation. Blood 1993 Dec 1;82 (11):3272-8
49. Fay JW, Lazarus HM, Herzig R, Saez R, Stevene DA, Collins RH Jr, Pineiro LA, Cooper BW, DiCesare J, Campion M. Sequential administration of interleukin-3 (rhIL-3) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for malignant lymphoma: A phase I/II trial multicenter trial. Blood 1994 Oct 1;84 (7):2151-7
50. Vose JM, Kessinger A. Bierman PJ, et al. The use of rhIL-3 for mobilization of peripheral blood stem cells in previously treated patients with lymphoid malignancies. Int J Cell Cloning 1992;10(suppl 1):62-4
51. Haas R, Ehrhardt R, Witt B, Goldschmidt H, Hohaus S, Pforsich M, Ehrlich H, Farber

L, Hunstein W. Autografting with peripheral blood stem cells mobilized by sequential interleukin-3/granulocyte-macrophage colony-stimulating factor following high-dose chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow transplant 1993 Dec;12 (6):643-9

52. Brugger W, Bross K, Frisch J, Dern P, Weber B, Mertelsmann R, Kanz L. Mobilization of peripheral blood progenitor cells by sequential administration of interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor following polychemotherapy with etoposide, ifosfamide, and cisplatin. Blood 1992 Mar 1;79 (5):1193-200

53. Bruno E, Hoffman R. Effect of interleukin-6 on in vitro human megakaryocytopoiesis: its interaction with other cytokines. Exp Hematol 1989 Nov;17 (10):1038-42

54. Crawford J, Figlin R, Chang A, et al. Phase I/II trial of recombinant human interleukin-6 (rhIL-6) and granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) following ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Blood 1993;82 (Suppl 1):145a (abstr)

55. Demetri GD, Bukowski RM, Samuels B, et al. Stimulation of thrombopoiesis by recombinant human interlleukin-6 (IL-6) pre and post chemotherapy in previously untreated sarcoma patients with normal hematopoiesis. Blood 1993; 82 (Suppl 1): 1452a (abstr)

56. Fay JW, Collins R, Pineiro L, et al. Concomitant administration of interleukin-6 (rhIL-6) and leucomax (rhGM-CSF) following autologous bone marrow transplantation-A phase I trial. Blood 1993; 82 (Suppl 1):1707a (abstr)

57. Devine SM, Winton EF, Holland HK, et al. Simultaneous administration of interleukin-6 (rhIL-6) and Neupogen (rhG-CSF) following autologous bone marrow transplantation (ABMT) for breast cancer. Blood 1994;84 (Suppl 1):343a (abstr)

58. Orazi A, Cooper R, Tong J. Recombinant human interleukin-11 (Neumega, rhIL-11) has multiple profound effects on human hematopoiesis. Blood 1993;82 (Suppl 1):1460a (abstr)

59. Gordon M, Hoffman R, Battiato L. Recombinant human interleukin eleven (Neumega rhIL-11) prevents severe thrombocytopenia in breast cancer patients receiving multiple cycles of cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 1994;13:326a (abstr)

60. Champlin R, Mehra R, Kaye J. Phase I study of recombinant human interleukin-11 following autologous BMT in patients with breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1994;13:201a (abstr)