

The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences

Volume 12
Issue 3 1987

Article 6

1-1-1987

วิทยาการก้าวหน้า

สุนนท์ พงษ์สามารถ

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



Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

พงษ์สามารถ, สุนนท์ (1987) "วิทยาการก้าวหน้า," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 12: Iss. 3, Article 6.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol12/iss3/6>

This Article 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 The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.



ปกิณกะ

BROAD SPECTRUM

วิทยาการก้าวหน้า

สุนันท์ พงษ์สามารถ, Ph.D.*

ภูมิคุ้มกันบำบัด : วิธีการแผนใหม่ใช้รักษามะเร็งระยะลุกลาม

มีรายงานใหม่ๆ ที่ตีพิมพ์วิธีการรักษามะเร็งชนิดต่าง ๆ ที่อยู่ในระยะลุกลาม (metastatic) คือ มะเร็งได้แพร่ขยายลุกลามไปยังส่วนอื่น ๆ ของร่างกายแล้ว คนไข้เหล่านี้ไม่สามารถรักษาให้หายได้ด้วยวิธีการต่าง ๆ ที่มีอยู่ในปัจจุบันหรือยังไม่มีวิธีการใด ๆ ที่สามารถรักษาได้ การใช้วิธีการของภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) พบว่าได้ผลในคนไข้บางรายที่ทำการทดลองรักษา วิธีการทำโดยใช้สาร interleukin-2 (IL-2) ซึ่งเป็นสารภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นได้ในร่างกายของคน ไปกระตุ้นการสร้างเซลล์เม็ดเลือดขาวของร่างกาย แล้วแยกเอาเซลล์เม็ดเลือดขาวพวก mononuclear cells มาเพาะเลี้ยงให้เพิ่มจำนวนมากขึ้น โดยให้กระตุ้นด้วย IL-2 ได้เป็นเซลล์ที่เรียกว่า LAK เซลล์ (lymphokine activated killer cells) ซึ่งเซลล์เหล่านี้กลับไปฉีดให้คนไข้ นั้นมันจะไปจับเซลล์มะเร็งในร่างกายคนไข้และทำลายเซลล์มะเร็งลง รายงานกล่าวว่าการรักษาได้ผลดีขึ้นในคนไข้ที่เป็นมะเร็งระยะลุกลามบางคน

ดร. สตีเวน โรเซนเบิร์ก (Dr. Steven Rosenberg) แห่ง The National Cancer Institute (NCI) เป็นคนหนึ่งในผู้รายงานถึงวิธีการรักษานี้ อย่างไรก็ตามเขาเพียงแต่กล่าวว่าเป็นเทคนิคของการรักษาที่เพิ่งมีการพัฒนามาใช้เป็นวิธีหนึ่งของการรักษามะเร็ง ซึ่งมันอาจจะใช้ได้ผลและเป็นวิธีที่ท้าทายให้พยายามปรับปรุงวิธีการนี้เพื่อทำให้ได้ผลการรักษาดีขึ้น ดร.โรเซนเบิร์กเป็นผู้ที่รู้จักกันอย่างกว้างขวาง เขาเป็นผู้ที่อยู่ในทีมงานแพทย์ที่ทำการผ่าตัดลำไส้ใหญ่ของประธานาธิบดี โรนัล เรแกน ในปี พ.ศ. 2528 และเป็นผู้ให้สัมภาษณ์ทางโทรทัศน์ว่าประธานาธิบดีเป็นมะเร็ง ดร.โรเซนเบิร์กและผู้ร่วมงาน เป็นผู้ริเริ่มการทดลองรักษามะเร็งโดยใช้สาร IL-2 และรายงานไว้ตั้งแต่ปลายปี พ.ศ. 2528 งานของ ดร.โรเซนเบิร์กและผู้ร่วมงานได้ตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารการแพทย์ชื่อ The New England Journal of Medicine ในสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือน เมษายน 2530 ถึงผลการรักษาคนไข้มะเร็งระยะลุกลามด้วยการใช้สาร IL-2 ร่วมกับ LAK เซลล์และการใช้ IL-2 เดี่ยว ๆ พบว่าคนไข้ทั้งหมดจำนวน 108 คน ที่รักษาด้วย IL-2 ร่วมกับ LAK เซลล์มีอาการตอบสนองต่อการรักษาได้ผลดังนี้คือ คนไข้หายดีเนื้อเยื่อมะเร็งหายไปหมด (complete response) มี 8 คน คนไข้มีอาการดีขึ้นมากเนื้อเยื่อมะเร็งลดขนาดลงมากกว่า 50% จากขนาดก่อนการรักษา (partial response) มีจำนวน 15 คนและมีคนไข้ที่มีอาการดีขึ้นเล็กน้อยเนื้อเยื่อมะเร็งลดขนาดลง 25-50%. (minor

* รองศาสตราจารย์ ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

response) มีจำนวน 10 คน คนไข้เหล่านี้ที่ตอบสนองต่อการรักษาเป็นมะเร็งชนิดต่าง ๆ กัน ได้แก่ renal cell tumor จำนวน 36 คน รักษาได้ผล 12 คน คนไข้ melanoma จำนวน 26 คน ได้ผล 6 คน คนไข้ colorectal cancer จำนวน 26 คน ได้ผล 3 คน คนไข้ non-Hodgkin's lymphoma จำนวน 2 คน ได้ผลทั้งคู่ การลดลงของเนื้อเยื่อมะเร็งพบได้ในอวัยวะต่าง ๆ รวมทั้งใน ปอด ตับ กระดูก ชั้นใต้ผิวหนัง ต่อม-น้ำเหลือง ไชกระดูก บริเวณกระดูกเชิงกรานและเซลล์เม็ดเลือดขาว อย่างไรก็ตามในจำนวนคนไข้ที่หายดีมี 2 รายที่กลับเป็นอีก ในระยะเวลา 6 เดือน และ 10 เดือนตามลำดับ ส่วนคนไข้ที่เหลือยังไม่พบว่ากลับเป็นอีกเท่าที่การทดลองรักษาหายจนถึงปัจจุบันเป็นเวลานานกว่า 22 เดือนแล้ว ซึ่งเป็นคนไข้ที่เคยเป็น melanoma ที่ลุกลามถึงชั้นใต้ผิวหนัง และคนไข้ที่ยังหายดีอีก 2 รายได้นานกว่า 8 เดือนแล้ว เคยเป็นมะเร็ง rectal cancer ที่ลุกลามไปยังบริเวณเชิงกราน ตับและปอดและอีกคนเคยเป็นมะเร็ง renal cell cancer ที่ลุกลามไปยังกระดูกสะบัก (scapula) ส่วนคนไข้ที่มีอาการกลับเป็นอีกนั้นเมื่อให้การรักษาซ้ำพบว่าได้ผลดีขึ้นบ้างแต่ไม่หายดีเหมือนการรักษาครั้งแรก ซึ่งคนไข้นี้เป็น renal cell cancer และลุกลามไปยังปอด

การทดลองกับคนไข้อีก 46 คนที่รักษาด้วยขนาดสูง (high dose) ของ IL-2 เดี่ยว ๆ พบว่ามีคนไข้ 1 คนที่หายดี (complete response) เป็นคนไข้ renal-cell cancer และลุกลามไปยังปอด จากการรักษาจนถึงขณะนั้นนานกว่า 4 เดือนแล้วยังไม่พบว่ากลับเป็นอีก มีคนไข้ 5 คนที่อาการดีขึ้นมาก (partial response) และมี 1 คนที่อาการดีขึ้นเล็กน้อย (minor response) อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีนี้พบว่ามีอาการข้างเคียงที่รุนแรงและมีอันตรายมากมีคนไข้ตายจากการรักษา 4 คน จากทั้งหมดที่ทดลอง 157 คน ซึ่ง Dr. Charles Moertel แห่ง Mayo Clinic ได้วิจารณ์วิธีการรักษาใหม่นี้ว่ามีอาการข้างเคียงที่รุนแรงเกินกว่าจะยอมรับได้ คนไข้จะต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดในห้อง intensive care unit (ICU) ทำให้ต้องเสียค่าใช้จ่ายสูงเป็นอย่างมาก (ประมาณ 30,000 ถึงกว่า 100,000 เหรียญสหรัฐ) อาการข้างเคียงได้แก่ ไข้สูง ความดันต่ำ บวม น้ำ ไตพิการ เพิ่มระดับของ bilirubin และ creatinine ความผิดปกติของหลอดเลือดและหัวใจ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง และอื่น ๆ (ซึ่งผู้ทดลองรายงานว่าอาการเหล่านี้จะดีขึ้นเมื่อหยุดให้ IL-2) ดังนั้นเขาจึงเสนอแนะว่าการรายงานหรือเสนอข่าวยังไม่ควรเน้นแต่ผลดีมากเกินไปนัก

อย่างไรก็ตามวารสารการแพทย์เดียวกันนี้ก็มีรายงานของแพทย์อีกคนหนึ่งคือ Dr. William West และผู้ร่วมงานซึ่งมีทั้งแพทย์และนักวิทยาศาสตร์ของ Biotherapeutic Inc. แห่งเมือง Franklin มลรัฐ Tennessee ก็ได้รายงานผลการรักษาคล้ายกันนี้ แต่การให้สาร IL-2 จะให้โดยการค่อย ๆ หยดเข้าเส้นอย่างต่อเนื่อง แทนที่จะฉีดเข้าทีละ dose ตามเวลาที่กำหนดด้วยวิธีนี้ เขาพบว่าสามารถช่วยลดอาการข้างเคียงที่รุนแรงลงได้ คนไข้ไม่ต้องเข้าดูแลในห้อง ICU ทำให้เพิ่มความปลอดภัยของการรักษามากขึ้นและคนไข้รู้สึกสบายขึ้นจากอาการข้างเคียง วิธีการให้ IL-2 แบบนี้จะช่วยลดความเสี่ยงอาการบวมอย่างรุนแรงและอาการที่เป็นอันตรายต่อหัวใจและปอดได้ จากรายงานผลการรักษาของ Dr. West และผู้ร่วมงานจากคนไข้มะเร็งระยะลุกลาม 40 คน แม้จะไม่พบมีคนไข้ที่หายดี (complete response) แต่ก็ยังให้ผลที่พอจะมีความหวังคือมีคนไข้ 13 คนที่มีอาการดีขึ้นมาก (partial response) และมี 2 คนที่มีอาการดีขึ้นเล็กน้อย (minor response) คนไข้ที่อาการดีขึ้นมากได้แก่คนไข้ Hodgkin's disease (1 คนจาก 1 คน) คนไข้ non-Hodgkin's lymphoma (1 คนจาก 1 คน) คนไข้ lung cancer (1 คนจาก 5 คน) คนไข้ ovarian cancer (1 คนจาก 1 คน) คนไข้ parotid cancer (1 คนจาก 2 คน) คนไข้ renal cancer (3 คนจาก 6 คน) และคนไข้ melanoma (5 คนจาก 10 คน)

วิธีการรักษาคนไข้โดยใช้เทคนิคของภูมิคุ้มกันบำบัดประกอบด้วยขั้นตอนดังต่อไปนี้

ขั้นตอนแรก คนไข้มะเร็งระยะลุกลามที่จะเริ่มการรักษาจะต้องหยุดการรักษาอื่นทั้งหมดเป็นเวลา 30 วัน และเริ่มต้นโดยให้สาร IL-2 ฉีดเข้าเส้นขนาดสูงถึง 100,000 U/kg ทุก 8 ชม. เป็นเวลา 5 วัน (คนไข้บางคนอาจลดขนาดลงขึ้นอยู่กับว่าคนไข้จะทนยาได้มากน้อยต่าง ๆ กัน) ตามวิธีการของ Dr. Rosenberg นี้ ต่างจากวิธีของ Dr. West ที่ให้ยา IL-2 โดยหยดเข้าเส้นอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 5 วัน โดยให้ยาในขนาด 3×10^6 U/m² ของพื้นผิวร่างกาย ซึ่งเป็นขนาดที่ได้ผลและลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากการให้ขนาดสูงลงได้ สาร IL-2 ที่ให้เป็นสารที่ได้จากการทำ recombinant interleukin-2 (โดย IL-2 สร้างขึ้นมาจากเซลล์แบคทีเรีย Escherichia coli ที่ยีนของมันถูกดัดแปลงเติมยีนของ interleukin-2 จากเซลล์ของคนเข้าไปทำให้เซลล์แบคทีเรียสามารถสร้างสาร IL-2 ของคนและแยกออกมาใช้ได้)

ขั้นตอนที่ 2 หลังจากให้คนไข้ได้พักประมาณ 2 วัน จึงเริ่มด้วยการรวบรวมเซลล์เม็ดเลือดขาวจากเลือดของคนไข้เป็นเวลา 4-5 วันติดต่อกัน โดยผ่านเลือดของคนไข้เข้าเครื่องแยกเม็ดเลือดเป็นเวลานาน วันละ 4 ชั่วโมง จะมีเลือดจำนวนประมาณ 10-14 ลิตรผ่านเข้าเครื่องแยกเม็ดเลือดขาวออกและปล่อยให้ส่วนที่เหลือส่งกลับเข้าสู่ร่างกายใหม่ เม็ดเลือดขาวแต่ละวันที่แยกได้จะถูกนำไปแยกเอาพวก mononuclear cells ซึ่งจะมีพวก เซลล์ lymphocytes กับประมาณ 5-10% monocytes จากนั้นนำไปเพาะเลี้ยงเพื่อให้ได้เซลล์ LAK จำนวนมากพอในสารละลายเลี้ยงเซลล์ที่มี 1000 U ของ recombinant IL-2/cc เพาะเลี้ยงนาน 3-4 วัน จึงรวบรวมเซลล์ LAK แล้วนำไปใส่ในสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ที่มี 5% normal human serum albumin ปริมาตรทั้งหมดประมาณ 150-200 มล. ผสมร่วมกับ 75,000 U IL-2 แล้วจึงนำกลับไปฉีดเข้าเส้นให้คนไข้วันต่อวันเป็นเวลา 4-5 วัน จนครบจำนวนทั้งหมดที่แยกเซลล์เม็ดเลือดขาวจากคนไข้ ออกมาเพาะเลี้ยงในระหว่างการให้เซลล์ LAK ระยะเวลา 4-5 วันนี้ คนไข้ยังคงได้รับ IL-2 ทุก 8 ชม. และยังให้ต่อไปอีก 1-2 วัน หลังจากเสร็จสิ้นการให้เซลล์ LAK (แต่วิธีการของ Dr. West จะให้ IL-2 หยดเข้าเส้นอย่างต่อเนื่องตลอด 24 ชม. แทนการให้ทุก 8 ชม.) ในระหว่างการให้เซลล์ LAK ต้องดูแลคนไข้อย่างใกล้ชิดและให้ยาอื่น ๆ แก้อาการแพ้ต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้น เช่น ยาลดไข้ indomethacin และ acetaminophen ยาป้องกันอาการของทางเดินอาหาร ranitidine ยาป้องกัน chills ที่อาจเกิดในระหว่างและหลังการให้เซลล์ LAK ได้แก่ meperidine ยาแก้อาการคัน ได้แก่ hydroxyzine hydrochloride ยาแก้อาการคลื่นไส้ ได้แก่ lorazepam คนไข้ที่มีน้ำคั่งมากอาจแก้ด้วยการให้ยา furosemide เป็นต้น

การรักษาอาจทำในรอบต่อไปอีกเป็นรอบที่ 2 และ 3 ได้ คือเริ่มด้วยการให้ IL-2 กระตุ้นการสร้างเซลล์เม็ดเลือดขาวและรวบรวมเซลล์เม็ดเลือดขาวมาเพาะเลี้ยง จนนำกลับไปฉีดให้คนไข้ครบหมด ดังนี้ ในแต่ละรอบอาจให้คนไข้มีช่วงระยะพักฟื้น ส่วนใหญ่แล้วถ้าคนไข้มีอาการดีขึ้นจะเห็นได้เมื่อสิ้นสุดการรักษาในรอบแรก เท่าที่ทดลองพบว่าการรักษาซ้ำเมื่อคนไข้กลับเป็นอีกจะไม่ได้ผลดีเท่าการรักษาครั้งแรก หรือในบางคนไม่ตอบสนองการรักษาซ้ำเลย

ส่วนวิธีการรักษาโดยใช้ IL-2 เดี่ยว ๆ ทำโดยเริ่มให้ IL-2 ขนาดสูง เช่นเดียวกับคนไข้กลุ่มแรก (ที่ให้รักษา IL-2 ร่วมกับ LAK เซลล์) ทุก 8 ชม. ติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน เป็นรอบแรก และรอบต่อไปให้ในรอบที่สองหลังจากพักประมาณ 1 สัปดาห์ ขนาดของยา IL-2 อาจปรับตามความสามารถทนต่อยาในคนไข้แต่ละคน คนไข้จะต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดเพราะอาการข้างเคียงที่มีผลต่อคนไข้อย่างรุนแรงของ IL-2 ดังกล่าว อย่างไรก็ตาม ภารกิจที่ปรับขนาดยาให้เหมาะสมจนถึงการให้ยาโดยวิธีหยดเข้าเส้นอย่างต่อเนื่อง

อาจช่วยลดอันตรายของการรักษาด้วยวิธีนี้ได้อย่างได้ผล จนกระทั่งการต้องดูแลคนไข้ในห้อง ICU อาจหมดความจำเป็นลงซึ่งจะช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาด้วยวิธีการของภูมิคุ้มกันรักษานี้ ทั้งการใช้ IL-2 ร่วมกับเซลล์ LAK หรือการใช้ IL-2 เดี่ยว ๆ ลงได้อย่างมาก ทางคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ก็คงจะต้องพิจารณาอย่างรอบคอบถึงผลดีและผลเสียของวิธีการรักษานี้ต่อคำขออนุญาตของ NCI เพื่อรักษาคนไข้มะเร็งพวก kidney cancer และ melanoma ระยะลุกลามได้ต่อไป นอกจากนี้ยังมีข้อสงสัยต่าง ๆ ที่ยังไม่สามารถตอบได้คือผลการรักษาจะหายขาดหรือไม่ คนที่รักษาหายแล้วอาจกลับเป็นอีกได้หรือไม่ ผลการรักษาจะอยู่ได้นานแค่ไหน ตลอดจนวิธีการรักษานี้ใช้ได้ผลกับมะเร็งชนิดอื่น ๆ หรือไม่ จะอย่างไรก็ตาม อาจนับได้ว่าวิธีการของภูมิคุ้มกันบำบัดนี้ถือเป็นก้าวใหม่อีกทางหนึ่งของวงการวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่อาจจะนำไปสู่การบำบัดโรคมะเร็งได้อย่างประสบความสำเร็จในอนาคตอันใกล้

(N. Eng. J. Med. 316(15) : 889-897, 1987, N. Eng. J. Med. 316(15) : 898-905, 1987, Time 129(16) : 40, 1987)