

การใช้รีคอมบิแนนท์ฮิวแมนอีริโทรพอยอิติน ในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

นพพรณ จารุรักษ์* นรินทร์ วรวุฒิ**
จตุรรัตน์ สุธีโสภณ*** วัชรวิ ลิมปนสิทธิกุล****

Charuruks N, Voravud N, Sutheesophon J, Limpanasithikul W. Recombinant human erythropoietin in the treatment of cancer-related anemia. Chula Med J 1997 Dec; 41(12): 945-57

Cancer-related anemia (CRA) is a type of anemia which is frequent in the presence of cancer. In general, an anemia represents an imbalance between the lifespan of the erythrocytes and the rate of their production. In the case of CRA, both factors appear to be involved. The more important factor, however, seems to be the relative failure of the bone marrow to increase production of red blood cells (RBCs) to compensate sufficiently for the shortened RBC survival. The pathogenic mechanisms which have been postulated to be responsible are: 1) impaired iron utilization 2) suppressed erythroid progenitor cells, and 3) inadequate erythropoietin (EPO) production. The purpose of this review is to provide an up-to-date summary of various pathogenic aspects of CRA, and the present state of knowledge and the potential for the use of recombinant human erythropoietin (rhEPO) in cancer patients.

Key words: rhEPO, CRA, Therapy.

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

Received for publication. September 15, 1997.

* ภาควิชาเวชศาสตร์ชันสูตร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** งานโลหิตวิทยาและมะเร็ง สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรุงเทพฯ 10400

**** ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นภาพรณ จารุรักษ์, นรินทร์ วรวิทย์, จุฑารัตน์ สุธิโสภณ, วัชรวิ ลิมปนสิทธิกุล. การใช้รีคอมบิแนนท์อิวแมนอีริโทรพอยอิทินในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็ง. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2540 ๓.ค; 41(12): 945-57

ภาวะโลหิตจางที่เกิดเกี่ยวเนื่องจากโรคมะเร็ง เป็นภาวะโลหิตจางที่พบบ่อยและเกิดต่อเนื่องจากการเจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็ง โดยทั่วไปภาวะโลหิตจางเกิดจากการเสียสมดุลระหว่างอายุขัยของเม็ดเลือดแดงและอัตราการผลิต ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง ปัจจัยทั้งสองมีส่วนเกี่ยวข้อง แต่ปัจจัยที่สำคัญคือ ความล้มเหลวของไขกระดูกในการสร้างเม็ดเลือดแดงขึ้นให้เพียงพอกับการที่เม็ดเลือดแดงมีอายุขัยสั้นลง พยาธิกลไกที่สำคัญที่เชื่อว่าเกี่ยวข้องมี 1) ไม่สามารถใช้เหล็กได้อย่างมีประสิทธิภาพ 2) มีการรบกวนการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดแดง และ 3) การผลิตอีริโทรพอยอิทินไม่เพียงพอ บทความนี้มีวัตถุประสงค์จะรวบรวมพยาธิกลไกต่างๆ ที่เกี่ยวกับภาวะโลหิตจางที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคมะเร็ง และการใช้อีริโทรพอยอิทินที่ผลิตขึ้นด้วยวิธีพันธุวิศวกรรมในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง

ภาวะโลหิตจางเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็ง อุบัติการณ์ขึ้นอยู่กับชนิด ความรุนแรง และระยะเวลา ที่เป็นโรคมะเร็ง ตลอดจนวิธีการในการรักษา จากการศึกษาในสถาบันการแพทย์กว่า 12 แห่งในประเทศแคนาดา⁽¹⁾ พบอุบัติการณ์ของภาวะโลหิตจางในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer) ร้อยละ 13 ในโรคมะเร็งเต้านม (breast cancer) ร้อยละ 17 ในโรคมะเร็งรังไข่ (ovarian cancer) พบสูงถึงร้อยละ 51 และในโรคมะเร็งปอด (lung cancer) ร้อยละ 52 เป็นต้น ภาวะโลหิตจางที่พบในผู้ป่วยโรคมะเร็งส่วนใหญ่มีระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin, Hb) อยู่ระหว่าง 8-10 g/dl โดยมีค่าเฉลี่ยปริมาตรเซลล์เม็ดเลือดแดง (mean corpuscular volume, MCV) และค่าเฉลี่ยความเข้มข้นฮีโมโกลบินภายในเม็ดเลือดแดงจากการคำนวณ (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) อยู่ในเกณฑ์ปกติ (normochromic normocytic anemia) ภาวะโลหิตจางที่พบในผู้ป่วยโรคมะเร็งมีลักษณะเฉพาะ และเรียกว่า cancer-related anemia (CRA) การเกิด CRA ไม่เกี่ยวข้องกับการลุกลามของเซลล์มะเร็งไปสู่อวัยวะ การเสียชีวิต ความผิดปกติของตับ ไต หรือระบบต่อมไร้ท่อ ตลอดจนการขาดสารอาหารและแร่ธาตุที่จำเป็นในการสร้างเซลล์เม็ดเลือด CRA มีลักษณะคล้ายกับภาวะโลหิตจางที่พบในโรคเรื้อรัง (anemia of chronic disease, ACD) เช่น วัณโรค (tuberculosis) โรคไขข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) การติดเชื้อรา (systemic fungal infections) เป็นต้น

แม้ว่าภาวะโลหิตจางที่พบในผู้ป่วยโรคมะเร็งส่วนใหญ่จะไม่รุนแรง แต่ภาวะโลหิตจางนี้ส่งเสริมความรุนแรงของอาการที่เกิดจากโรคมะเร็ง และหากว่าภาวะโลหิตจางรุนแรงก็ยิ่งทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งเกิดภาวะแทรกซ้อนที่มีอันตรายถึงขั้นเสียชีวิตได้ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งของกล่องเสียง⁽²⁾ พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ Hb สูงกว่าร้อยละ 13g/dL มีอัตราการรอดหลังการรักษามาด้วยรังสีสูงถึง 88 จากการติดตามเป็นเวลา 2 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีระดับ Hb ต่ำกว่า 13 g/dL นั้นมีอัตราการรอดเพียงร้อยละ 46 จากการ

ติดตามเป็นระยะเวลานานเท่ากัน

การรักษา CRA ที่ผ่านมาก็คือการให้เลือด เมื่อความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยีสูงขึ้น การผลิต recombinant human erythropoietin (rhEPO) ด้วยวิธีการทางพันธุวิศวกรรมประสบความสำเร็จ rhEPO ถูกนำมาใช้รักษา CRA บทความนี้กล่าวถึงพยาธิสรีรวิทยาของ CRA ลักษณะทางคลินิก และผลการรักษาด้วย rhEPO จากการศึกษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และรายงานจากต่างประเทศ

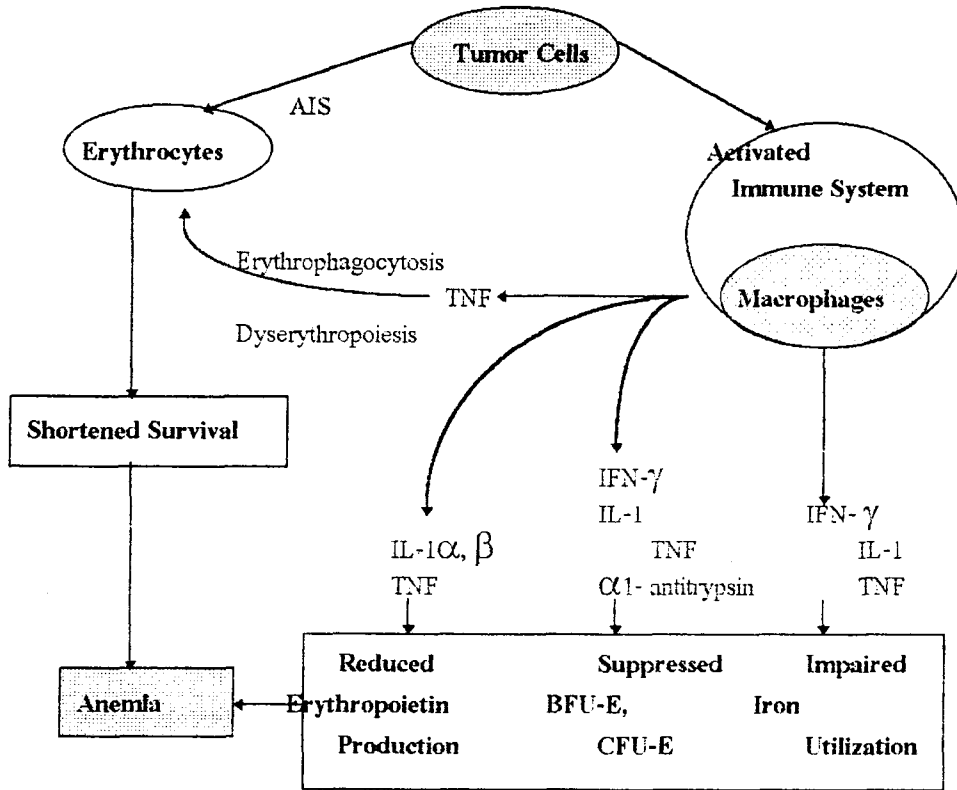
พยาธิสรีรวิทยาของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

(Pathophysiology of cancer-related anemia)

เป็นที่ทราบกันดีว่า ภาวะโลหิตจางเกิดจากการขาดสมดุลของปริมาณเซลล์เม็ดเลือดแดงในกระแสเลือด ซึ่งเกี่ยวข้องกับอายุขัย (lifespan) ของเซลล์เม็ดเลือด และการสร้างเซลล์เม็ดเลือด ใน CRA นั้นพบว่าปัจจัยสำคัญที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะโลหิตจางนั้นคือการไม่สามารถสร้างเซลล์เม็ดเลือดให้เพียงพอ เชื่อว่าเกิดจากสาเหตุสำคัญ 3 ประการ คือ 1.) การไม่สามารถใช้เหล็กเพื่อสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดง 2.) เซลล์ต้นกำเนิดเซลล์เม็ดเลือดแดงไม่สามารถทำหน้าที่อย่างเป็นปกติ และ 3.) ขาดฮอร์โมนสำคัญในการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงคือ erythropoietin (EPO) จากการศึกษาในระยะต่อมาพบว่าเซลล์มะเร็งสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและ cytokines หลายชนิดที่ส่งผลให้เกิด CRA ได้ เช่น interferons (IFNs), tumor necrosis factor (TNF), และ interleukin 1 (IL-1) เป็นต้น (รูปที่ 1) ใน CRA พบว่าระดับ IFN- γ สูงขึ้นมาก และมีความสัมพันธ์กลับกันกับระดับ Hb⁽³⁾ กล่าวคือมีระดับของ IFN- γ สูงขึ้นในขณะที่ระดับ Hb ลดลง และในทางกลับกันมีระดับของ IFN- γ ลดลงในขณะที่มีระดับของ Hb สูงขึ้น ระดับ IFN- γ ที่สูงขึ้นมากนี้แสดงว่ามีการกระตุ้น cellular immunity และแสดง ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างการกระตุ้น macrophages และการเกิดภาวะโลหิตจาง

ทั้งในผู้ป่วย CRA และ ACD⁽⁴⁾ นอกจากนี้ macrophages ยังสามารถหลั่งสาร TNF ซึ่งพบว่าก่อให้เกิดภาวะโลหิต

จางในสัตว์ทดลอง⁽⁵⁻⁷⁾ และในคน⁽⁸⁾ ส่วน IL-1 พบว่าระดับที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะโลหิตจาง⁽⁹⁾



รูปที่ 1 พยาธิกลไกการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็ง เซลล์มะเร็งกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน และ cytokines หลายชนิด มีผลให้ไม่สามารถผลิตเซลล์เม็ดเลือดแดงได้เพียงพอ ในขณะที่เซลล์เม็ดเลือดแดงมีอายุขัยสั้นลง

AIS = anemia-inducing substance

BFU = burst-forming unit-erythroid

CFU-E = colony-forming unit-erythroid

IFN- γ = interferon α

IL-1 = interleukin 1

TNF = tumor necrosis factor

อายุขัย (lifespan) ของเซลล์เม็ดเลือดแดงใน CRA สั้นลง มีการค้นพบ anemia-inducing substance (AIS) ซึ่งเป็นโปรตีนในเลือดของผู้ป่วยโรคมะเร็ง AIS ทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงมีความคงทนต่อการเปลี่ยนแปลงของ osmotic pressure ลดลง เซลล์เม็ดเลือดแดงจึงแตกและถูกทำลายง่ายขึ้น⁽¹⁰⁾ AIS นี้พบเฉพาะในผู้ป่วย CRA ไม่พบในผู้ป่วย ACD นอกจากนี้ยังพบว่า IL-1⁽⁶⁾ และ TNF⁽¹¹⁾ ทำให้เซลล์เม็ดเลือดแดงมีอายุขัยสั้นลงด้วย

ลักษณะเฉพาะของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรค มะเร็ง (Characteristic of CRA)

ในการศึกษาผู้ป่วย CRA กว่า 401 ราย⁽¹²⁾ (ตารางที่ 1) ประกอบไปด้วยผู้ป่วยโรคมะเร็งหลายชนิด ไม่พบว่ามีภาวะการเสียเลือด การแตกทำลายของเซลล์เม็ดเลือดแดง การขาดสารจำเป็น เช่น vitamin B12, folic acid, และเหล็ก ความผิดปกติของตับไต และระบบต่อมไร้ท่อ ในจำนวน 401 รายนี้ มีผู้ป่วย 333 ราย หรือ ร้อยละ 83 ไม่เคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อน ขณะที่ 68 รายหรือร้อยละ 17 เคยได้รับเคมีบำบัด แต่ขณะศึกษา

ผู้ป่วยไม่ได้รับเคมีบำบัดมาเป็นเวลาอย่างน้อยที่สุด 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วย CRA มีค่า reticulocyte count ต่ำไม่สัมพันธ์กับภาวะโลหิตจาง (ตารางที่ 2) ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยภาวะโลหิตจางอยู่ระหว่าง 8.7-9.6 g/dL ในผู้ป่วยที่ทำการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งของอวัยวะ

ต่าง ๆ (solid tumors) มีความรุนแรงของภาวะโลหิตจางต่ำกว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา ($p < 0.05$) ยกเว้นผู้ป่วยในกลุ่ม myelodysplastic syndromes (MDS) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า MCV และ MCHC อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ตารางที่ 1. คุณสมบัติของกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจางจำนวน 401 ราย⁽¹²⁾

Characteristic	No. of patients
Sex	
Female	223
Male	178
Age (yrs)	
Median (range)	62(18-90)
Malignancy	
Myelodysplastic syndromes (MDS)	64
Chronic myeloproliferative diseases (CMD)	22
Chronic lymphocytic leukemia (CLL)	36
Malignant lymphomas (ML)	61
Multiple myeloma (MM)	94
Solid tumors (ST)	124
Total	401

ตารางที่ 2. ผลการตรวจทางโลหิตวิทยาของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง จำนวน 401 ราย⁽¹²⁾

Disease	RBCs (x 10 ⁶ /μl)	Hb (g/dl)	PCV (%)	MCV (fl)	MCHC (g/dl)	Rc ^a (x 10 ⁶ /μl)
MDS	2.9 (1.8-5.1)	9.3 (3.0-13.9)	27.4 (16.0-40.0)	95 (78-122)	34 (29-37)	13 (0-221)
CMD	3.0 (1.8-4.3)	8.7 (6.1-12.4)	26.1 (18.0-35.0)	88 (79-106)	34 (29-36)	27 (2-121)
CLL	2.9 (1.5-3.9)	9.3 (6.3-12.3)	28.1 (19.4-37.0)	96 (75-140)	33 (21-37)	20 (0-130)
MM	2.10 (1.1-3.9)	9.2 (3.8-13.4)	27.0 (12.3-39.1)	96 (83-136)	34 (30-37)	27 (1-122)
ML	2.11 (1.3-3.9)	9.0 (4.6-11.7)	28.0 (12.7-35.5)	94 (69-110)	33 (28-42)	24 (0-179)
ST	3.3 (1.7-4.9)	9.6 (5.8-11.8)	29.6 (10.9-37.4)	89 (35-137)	33 (22-63)	48 (0-347)

Rc^a = reticulocyte, corrected for hemoglobin values.

Other abbreviations as defined in Table 1.

Data are shown as median (range).

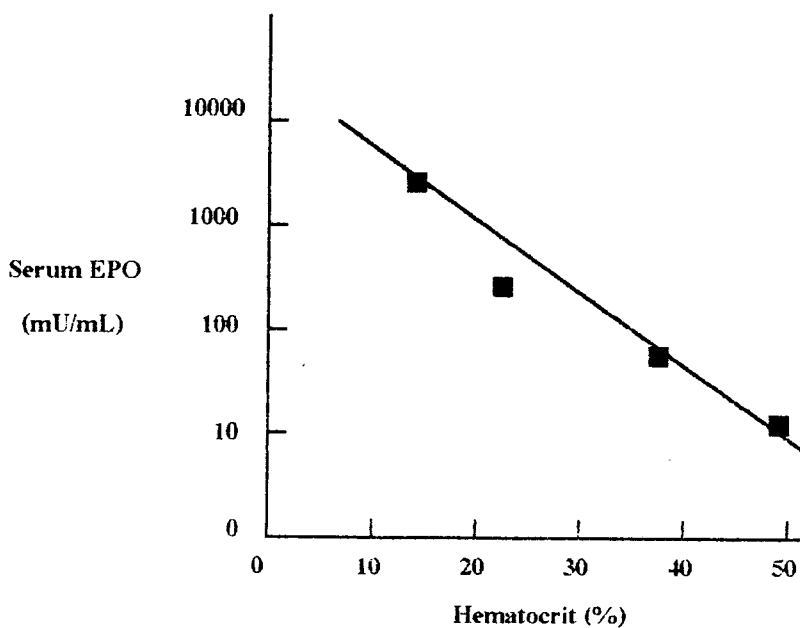
ลักษณะภาวะโลหิตจางที่พบในกลุ่ม CRA นี้มีความคล้ายกับกลุ่ม ACD แต่มีความแตกต่างที่สามารถ

ใช้แยกกันได้ กล่าวคือ ในกลุ่ม ACD จะพบระดับ serum iron, total iron binding capacity และ transferrin

saturation ต่ำ ในขณะที่ระดับ serum ferritin และเหล็กในไขกระดูกเป็นปกติ⁽¹³⁻¹⁵⁾ ส่วนกลุ่ม CRA นั้นพบว่าระดับ serum iron, total iron binding capacity และ transferrin saturation เป็นปกติ ในขณะที่ระดับ serum ferritin สูงขึ้น เชื่อกันว่าการกระตุ้น macrophages ในผู้ป่วยกลุ่ม ACD ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเมตะบอลิซึมของเหล็ก โดยการควบคุมปริมาณของ transferrin receptor (TFR) และ ferritin content บนผิวเซลล์ macrophages เองและบนผิวเซลล์ erythroblasts โดยพบว่า TFR บนผิวเซลล์ erythroblasts มีปริมาณลดลงและด้อยคุณภาพ ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ ในขณะที่กลุ่ม CRA นั้นมีสาเหตุเกิดจากปัจจัยหลายประการ คือ พบความผิดปกติของเมตะบอลิซึมของเหล็ก เช่นเดียวกับ ACD แต่มีกลไกที่แตกต่างกัน มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและ cytokines ที่คล้ายกับในกลุ่ม ACD แต่มีลักษณะเฉพาะที่พอสรุปเป็นปัจจัยสำคัญก็คือ การสร้าง EPO ที่ไม่เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ rhEPO ช่วยในรักษา CRA

Erythropoietin (EPO)

EPO เป็น glycoprotein growth factor มีขนาด 30,400 MW⁽¹⁸⁾ สร้างขึ้นโดย cortical interstitial cells ในไต⁽¹⁹⁾ เป็นสำคัญ และอาจสร้างขึ้นในตับในบางกรณี การสร้าง EPO ควบคุมโดยภาวะ tissue hypoxia⁽²⁰⁾ ในภาวะปกติ EPO ทำให้เกิดสมดุลระหว่างอัตราการผลิตเซลล์เม็ดเลือดแดงกับปริมาณเซลล์เม็ดเลือดแดงทั้งหมดอายุขัย⁽²¹⁾ EPO กระตุ้นการผลิตเซลล์เม็ดเลือดแดงโดยผ่านตัวรับการกระตุ้นที่อยู่บนผิวเซลล์ colony-forming unit-erythroids (CFU-Es), pronormoblasts และ basophilic normoblasts⁽²²⁾ ระดับปกติในเลือดของ EPO ประมาณ 5-25 mU/mL พบว่าระดับ EPO และปริมาณเม็ดเลือดแดงแสดงโดยฮีมาโตคริต (hematocrit, Hct) มีความสัมพันธ์กันแบบ exponential^(20, 23) (รูปที่ 2) นั่นคือเมื่อระดับ Hct ลดลงต่ำกว่าเหลือ 20 เปอร์เซ็นต์ ระดับ EPO จะถูกสร้างเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 100 เท่าของภาวะปกติ ปัจจุบันความเจริญก้าวหน้าทางพันธุวิศวกรรมทำให้สามารถผลิต EPO เลียนแบบ EPO ของมนุษย์ขึ้นเป็นผลสำเร็จและเรียกว่า recombinant human erythropoietin (rhEPO)



รูปที่ 2 ระดับ EPO และระดับฮีมาโตคริต (hematocrit, Hct) เมื่อระดับ Hct ลดลงทำให้เกิดภาวะ tissue hypoxia กระตุ้นให้ไตสร้าง EPO เพิ่มขึ้น เมื่อระดับ Hct สูงขึ้น ภาวะ tissue hypoxia ลดลง การสร้าง EPO จะลดลง

rhEPO ที่ผลิตขึ้นนี้ถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะโลหิตจางชนิดต่าง ๆ มากมาย⁽²⁴⁾ เช่น ภาวะโลหิตจางที่เกิดจากไตเสื่อม ภาวะโลหิตจางที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง ภาวะโลหิตจางที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคมะเร็ง นอกจากนี้ยังมีการทดลองใช้ในภาวะต่าง ๆ เช่น การปลูกถ่ายกระดูก ภาวะโลหิตจางจากโรคเรื้อรัง ภาวะโลหิตจางในเด็กคลอดก่อนกำหนด Myelodysplastic syndromes, Idiopathic aplastic anemia, Fanconi anemia, Sickle cell anemia ตลอดจนภาวะโลหิตจางที่เกิดขึ้นจากการผ่าตัด

การใช้ rhEPO ในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็ง(rhEPO in the treatment of CRA)

แม้ว่า rhEPO จะถูกนำมาใช้รักษาภาวะโลหิตจางต่าง ๆ กว่า 8 ปีแล้ว แต่การใช้ rhEPO โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน CRA ก็ยังเป็นสิ่งที่น่าสนใจและยังอยู่ในระหว่างการศึกษาคิดตาม ทั้งนี้ส่วนหนึ่งเนื่องจากค่าใช้จ่าย

ของการใช้ rhEPO สูง ฉะนั้นผลของการรักษาจึงต้องมีการศึกษาติดตามเพื่อศึกษาหาความคุ้มค่าประโยชน์เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด การใช้ rhEPO ในผู้ป่วย CRA นั้นมีเกณฑ์ใช้ของผู้ป่วยที่มีระดับ Hb น้อยกว่า 10 g/dL โดยเริ่มใช้ 150 unit/kg ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง⁽²⁵⁾ ใน 2 สัปดาห์ ควรมีการตอบสนองโดยมีระดับ Hb เพิ่มขึ้น 0.5 g/dL⁽²⁶⁻²⁷⁾ หรือ 1 g/dL ใน 4 สัปดาห์⁽²⁷⁻²⁸⁾ หากไม่มีการตอบสนองดังกล่าวให้เพิ่มขนาด rhEPO เป็นเท่าตัวเป็น 300 unit/kg⁽²⁶⁾ หากไม่มีการตอบสนองให้หยุดการรักษาด้วย rhEPO การใช้ rhEPO นิยมใช้นาน 12-16 สัปดาห์ การตอบสนองการรักษาที่ดีควรพบวาระดับ Hb ควรเพิ่มขึ้นไม่น้อยกว่า 2 g/dL

ปัจจุบันมีการนำ rhEPO มาใช้ในผู้ป่วย CRA ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 5 ราย (ข้อมูลอยู่ในระหว่างการศึกษา) พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาดีพอสมควร (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3. การตอบสนองต่อการให้ rhEPO ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง ขณะที่ได้รับเคมีบำบัด จำนวน 5 ราย ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

Case	Lab	Weeks									
		0	2	4	6	8	10	12	14	16	
1. NPC, F 28 yr.old	Hb	7.5	7.2	8.1	8.9	9.1	9.0	8.8	11.0	9.1	
	Hct	24.8	25.7	25.6	27.1	29.4	28.9	26.9	33.4	27.8	
2. NSCLC, M 56 yr. old	Hb	9.7	11.0	10.9	12.5	12.9	13.9	13.4	13.4	13.9	
	Hct	29.8	35.3	34.5	40.9	42.9	45.6	45.4	43.0	45.3	
3. NSCLC, M 54 yr. old	Hb	9.1	9.2	9.0	9.2	10.4	9.7	11.0	11.1	-	
	Hct	30.2	30.8	29.6	29.8	34.5	31.9	35.9	39.2	-	
4. Lung CA, M 47 yr. old	Hb	9.2	11.4	11.3	12.2	13.9	13.8	13.6	12.9	10.8	
	Hct	26.9	34.9	37.3	38.1	44.0	42.3	41.2	38.8	35.8	
5. Lung CA, M 44 yr. old	Hb	7.8	9.4	10.8	11.3	11.9	11.6	10.7	9.3	8.7	
	Hct	24.7	29.0	34.9	37.3	38.1	39.1	36.3	31.9	28.2	

NPC = nasopharyngeal carcinomas
Lung CA = Lung cancer
F = female

NSCLC = non small cell lung cancer
yr. old = year old
M = male

อาการข้างเคียงจากการใช้ rhEPO (Side-effect of rhEPO)

จากการศึกษาการใช้ rhEPO ในผู้ป่วย CRA จำนวน 376 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วย CRA ที่ไม่ได้รับ rhEPO เป็นกลุ่มควบคุม จำนวน 180 ราย⁽²⁹⁾ พบว่าอาการข้างเคียงที่สำคัญที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ rhEPO คือ ความดันโลหิตสูง (hypertension) มีรายงาน ว่าพบร้อยละ 5.1 เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมพบร้อยละ 2.2 อาการปวดศีรษะที่รายงานในกลุ่มที่ใช้ rhEPO ร้อยละ 4.0

เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมพบร้อยละ 0.6 อาการข้างเคียงอื่นๆ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันมากนักระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rhEPO และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ rhEPO (ตารางที่ 4) ส่วนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากการเฝ้าติดตามผลการใช้ rhEPO ในผู้ป่วย CRA จำนวน 5 ราย พบว่า มีอาการปวดเมื่อยและปวดตามข้อ จำนวน 5 ราย ชาปลายนิ้วมือ จำนวน 4 ราย ปวดขณะฉีดยา จำนวน 3 ราย ปวดศีรษะ จำนวน 1 ราย ความดันโลหิตสูง จำนวน 1 ราย

ตารางที่ 4. อาการข้างเคียงในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับ rhEPO⁽²⁹⁾

Side-effect	rhEPO (n = 376)		Control (n = 180)	
	n	%	n	%
At least one	250	66.5	107	59.4
Malignancy progressions	54	14.4	31	17.2
Nausea and vomiting	63	16.8	23	12.8
Diarrhea	10	2.7	2	1.1
GI disorders	10	2.7	10	5.6
Lower-respiratory-tract infections	33	8.8	13	7.2
Infections	25	6.6	7	3.9
Upper-respiratory-tract infections	12	3.2	6	3.3
Sepsis	11	2.9	2	1.1
Dyspnea	8	2.1	4	2.2
Thrombophlebitis	9	2.4	2	1.1
Embolisms	5	1.3	1	0.6
Pyrexia	23	6.1	8	4.4
Headache	15	4.0	1	0.6
Hypertension	19	5.1	4	2.2
Asthenia	17	4.5	6	3.3
Arrhythmia	4	1.1	3	1.7
Cardiocirculatory failures	4	1.1	3	1.7
Coronary heart diseases	3	0.8	1	0.6
Bone disorders	11	2.9	3	1.7
Epistaxis	4	1.1	3	1.7

ประโยชน์การใช้ rhEPO ในการรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็ง

(Usefulness of rhEPO in the treatment of CRA)

ประโยชน์สำคัญของการใช้ rhEPO ในการรักษา CRA ได้แก่ การรักษาภาวะโลหิตจาง ลดการให้เลือด และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วย CRA

1. การรักษาภาวะโลหิตจาง (improvement of anemia)

การศึกษาการใช้ rhEPO ใน phase I และ II พบว่า rhEPO ช่วยรักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย CRA (25, 30-32) พบว่าการใช้ rhEPO อย่างถูกต้องสามารถเพิ่มระดับ Hb 1-2 g/dL ในระยะเวลา 4-12 สัปดาห์ ขึ้นอยู่กับ ชนิด ระยะ สภาพของผู้ป่วย และเคมีบำบัดที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่าการตอบสนองใน MDS แตกต่างกันได้ตั้งแต่ร้อยละ 15-35⁽³³⁾ ใน lymphoproliferative disorders แตกต่างได้ตั้งแต่ร้อยละ 57-83⁽³⁴⁾ เป็นต้น

2. ลดการให้เลือด (reduction of blood transfusion)

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย CRA ต้องการรับเลือดสูงถึงร้อยละ 45 โดยต้องการเลือดโดยเฉลี่ย 1.8 units ต่อผู้ป่วย 1 ราย ในผู้ป่วย CRA ที่รักษาด้วย rhEPO 2-3 เดือนสามารถลดความต้องการเลือดลงเหลือร้อยละ 28 และหากรักษาด้วย rhEPO นาน 6 เดือน ความต้องการเลือดจะลดลงเหลือเพียงร้อยละ 10⁽³⁵⁻³⁶⁾ การลดการรับเลือดเป็นการลดปัญหาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรับเลือด รวมทั้งการลดความเสี่ยงจากการติดเชื้อที่อาจเกิดขึ้นได้จากการรับเลือด

3. เพิ่มคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะโลหิตจาง (improvement in quality of life of CRA)

การศึกษาคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมีตั้งแต่การให้ผู้ป่วยตอบแบบสอบถามซึ่งมีคำถามที่เกี่ยวกับความรู้สึกและความสามารถในการประกอบกิจกรรมของผู้ป่วย ตลอดจนการตรวจสอบสมรรถภาพการทำงานของอวัยวะบางอย่าง เช่น การมองเห็น ความตื่นตัวของระบบประสาท ความกระฉับกระเฉงว่องไว การตัดสินใจ และ

อื่น ๆ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ Hct สูงขึ้น 6 เปอร์เซ็นต์ มีความรู้สึกว่ามีคุณภาพชีวิตดีขึ้น⁽³⁶⁻³⁷⁾ นั่นคือผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย rhEPO เป็นกลุ่มที่รู้สึกว่ามีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น⁽³⁸⁾

การทำนายผลการตอบสนองต่อ Erythropoietin (Predictor of Response to Erythropoietin)

จากการศึกษาผลการรักษาผู้ป่วย CRA จำนวน 80 ราย⁽³⁹⁾ รักษาด้วยการฉีด rhEPO ปริมาณ 150 unit/kg เข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ถ้าไม่ตอบสนองจะฉีดเพิ่มเป็น 300 unit/kg โดยมีเกณฑ์การตอบสนอง คือ มีการเพิ่มขึ้นของ Hb อย่างน้อย 2 g/dL ในเวลา 12 สัปดาห์ การศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่สามารถนำมาใช้ทำนายการตอบสนองผลการรักษาด้วย rhEPO คือ ระดับของ erythropoietin ในเลือดหลังการให้การรักษาแล้ว 2 สัปดาห์ ถ้าน้อยกว่า 100 mUnit/mL ระดับ Hb เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 g/dL และระดับ ferritin ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 400 ng/mL แสดงว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี ในทางตรงกันข้ามถ้าระดับของ erythropoietin ในเลือดหลังการให้การรักษาแล้ว 2 สัปดาห์ ถ้ามามากกว่าหรือเท่ากับ 100 mUnit/mL ระดับ Hb เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 0.5 g/dL แสดงว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดี

สรุป

ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย สาเหตุมาจากพยาธิกลไกที่เกิดขึ้นจากการเกิดเป็นโรคมะเร็ง โดยทำให้เกิดการรบกวนกระบวนการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงให้ลดลงในขณะที่เซลล์เม็ดเลือดแดงมีอายุขัยสั้นลงกว่าปกติ ความรุนแรงของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็งยังถูกซ้ำเติมจากวิธีการรักษาซึ่งต้องใช้ทั้งเคมีบำบัดและรังสีรักษาตลอดจนสภาพที่ผู้ป่วยต้องทนทุกข์ทรมานจากโรคภัยไข้เจ็บเป็นระยะเวลานาน สภาพร่างกายที่ทรุดโทรมขาดสารอาหาร อาการกำเริบและลุกลามของโรคเอง จากความก้าวหน้าทางพันธุวิศวกรรมศาสตร์และอณูชีววิทยา ทำให้สามารถ

ผลิต rhEPO ได้สำเร็จและนำมาใช้ในผู้ป่วย CRA การใช้ rhEPO รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคมะเร็งช่วยให้ภาวะโลหิตจางได้รับการบำบัดรักษาแก้ไข ลดการให้เลือด และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้ผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ค่าใช้จ่ายในการใช้ rhEPO สูงมาก การพยายามหาข้อกำหนด เกณฑ์มาตรฐาน และเลือกผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย rhEPO ขึ้น สำหรับการใช้ rhEPO ใน CRA จะช่วยให้เกิดประโยชน์สูงสุดและลดค่าใช้จ่ายในการรักษา

อ้างอิง

1. Skillings JR, Rogers-Melamed I, Nabholtz JM, Sawka C, Gwady-Sridhar F. An epidemiological review of anemia in cancer chemotherapy in Canada. Proceedings of the European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing/European Society of Therapeutic Radiology and Oncology, Paris, Oct 29-Nov2, 1995, S813 (abstr)
2. Fein DA, Lee WR, Hanlon AL, Ridge JA, Langer CJ, Curran WJ Jr, Coia LR. Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 1995 Aug; 13 (8): 2077-83
3. Denz H, Fuchs D, Huber H, Nachbaur D, Reibnegger G, Thaler J, Werner ER, Wachter H. Correlation between neopterin, interferon-gamma and haemoglobin in patient with haematological disorders. *Eur J Haematol* 1990 Mar; 44 (3): 186-9
4. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 1979 Jul; 301 (1): 5-8
5. Tracey MJ, Wei H, Manogue KR, Fong Y, Hesse DG, Nguyen HT, Kuo GC, Beutler B, Cotran RS. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 1988 Mar 1; 167 (3): 1211-27
6. Moldawer LL, Marano MA, Wei H, Fong Y, Silen ML, Kuo G, Manogue KR, Vlassara H, Cohen H, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor-(alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989 Mar; 3 (5): 1637-43
7. Johnson RA, Waddelow TA, Caro J, Oliff A, Roadman GD. Chronic exposure to tumor necrosis factor in vivo preferentially inhibits erythropoiesis in nude mice. *Blood* 1989 Jul; 74 (1): 130-8
8. Blick M, Sherwin SA, Rosenblum M, Gutterman J. Phase I study of recombinant tumor necrosis factor in cancer patients. *Cancer Res* 1987 Jun; 47 (11): 2986-9
9. Maury CP, Anderson LC, Teppo AM, Partanen S, Juvonen E. Mechanism of anaemia in rheumatoid arthritis: demonstration of raised interleukin 1 β concentrations in anaemic patients and of interleukin 1 mediated suppression of normal erythropoiesis and proliferation of human erythroleukaemia (HEL) cells in vitro. *Ann Rheum Dis* 1988 Dec; 47 (12): 972-8
10. Honda K, Ishiko O, Tatsuta I, Deguchi M, Hirai K, Nakata S, Sumi T. Anemia-inducing substance from plasma of patients with advanced malignant neoplasms. *Cancer Res* 1995 Aug 15; 55 (16): 3623-8

11. Ulich TR, del Castillo J, Yin S. Tumor necrosis factor exerts dose-dependent effects on erythropoiesis in vivo. *Exp Hematol* 1990 May; 18 (4): 311-5
12. Nowrousian MR, Kasper C, Oberhoff C, Essers U, Voigtmann R. Pathophysiology of cancer-related anemia. In: Smyth JF, Boogaerts MA, Ehmer BR-M, eds. *rhErythropoietin in Cancer Supportive Treatment*. New York; Marcel Dekker, 1996: 13-34
13. Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966 Oct; 3(4): 351-75
14. Lee GR. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 1983 Apr; 20(2): 61-80
15. Zucker S. Anemia in cancer. *Cancer Invest* 1985 ; 3(3) : 249-60
16. Byrd TF, Horwitz MA. Regulation of transferrin receptor expression and ferritin content in human mononuclear phagocytes. Coordinate upregulation by iron transferrin and down regulation by interferon-gamma. *J Clin Invest* 1993 Mar; 91 (3): 969-76
17. Feelders RA, Vreugdenhil G, van Dijk JP, Swaak AJ, van Eijk HG. Decreased affinity and number of transferrin receptors on erythroblasts in the anemia of rheumatoid arthritis. *Am J Hematol* 1993 Jul; 43 (3): 200-4
18. Krantz SB. Erythropoietin. *Blood* 1991 Feb 1; 77 (3): 419-34
19. Dai C-H, Krantz SB, Zsebo KM. Human burst-forming units-erythroid need direct interaction with stem cell factor for further development. *Blood* 1991 Nov 15; 78 (10): 2493-7
20. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991 May 9; 324 (19): 1339-14
21. Lipton JM, Kudisch M, Nathan DG. Response of three classes of human erythroid progenitors to the absence of erythropoietin in vitro as a measure of progenitor maturity. *Exp Hematol* 1981 Nov; 9 (10): 1035-41
22. Koury MJ. Progress in understanding erythropoiesis. In: Smyth JF, Boogaerts MA, Ehmer BR-M, eds. *rhErythropoietin in Cancer Supportive Treatment*. New York: Marcel Dekker 1996: 1 - 12
23. Koury ST, Koury MJ, Bondurant MC, Caro J, Graber SE. Quantitation of erythropoietin-producing cells in kidneys of mice by in situ hybridization: correlation with hematocrit, renal erythropoietin mRNA and erythropoietin concentration. *Blood* 1989 Aug 1; 74 (2): 645-51
24. Goodnough LT, Anderson KC, Kurtz S, Lane TA, Pisciotto PT, Sayers MH, Silberstein LE. Indications and guidelines for the use of hematopoietic growth factors. *Transfusion* 1993 Nov-Dec; 33 (11): 944-59
25. Ludwig H, Leitgeb C, Fritz E, Krainer M, Kuhrer I, Kornek G, Sagaster P, Weissmann A. Erythropoietin treatment of chronic anaemia of cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A (Suppl2): 58-12
26. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood* 1994 Aug 15; 84 (4): 1056-63

27. Henry D, Abels R, Larholt K. Prediction of response to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO/Epoietin $-(\alpha)$) therapy in cancer patients. *Blood* 1995 Mar 15; 85 (6): 1676-8
28. Cazzola M, Ponchio L, Pedrothi C, Farina G, Cerani P, Lucotti C, Novella A, Rovati A. Prediction of response to recombinant human erythropoietin (rhHuEpo) in anemia of malignancy. *Haematologica* 1996 Sep-Oct; 81 (5): 434-41
29. Ehmer BR-M, Roshan Y, Mocks J, Franke W. A meta-analysis on the safety of Epoetin- β therapy in cancer patients. In: Smyth JF, Boogaerts MA, Ehmer BR-M, eds. *rhErythropoietin in Cancer Supportive Treatment*. New York: Marcel Dekker 1996: 159-73
30. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Hoecker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990 Jun 14; 322 (24): 1693-9
31. Platanius LC, Miller CB, Mick R, RD, Ozer H, McEvelly JM, Jones RJ, Ratain MJ. Treatment of chemotherapy-induced anemia with recombinant human erythropoietin in cancer patients. *J Clin Oncol* 1991 Nov; 9 (11): 2021-6
32. Cazzola M, Ponchio L, Beguin Y, Rosti V, Bergamaschi G, Liberato NL, Fregoni V, Nalli G, Barosi Subcutaneous erythropoietin for treatment of refractory anemia in hematologic disorders. Results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 1992 Jan; 79 (1): 29-37
33. Stone RM, Bernestein SH, Demetri G, Facklam DP, Arthur K, Andersen J, Aster JC, Kufe D. Therapy with recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1994 Oct; 18 (10): 769-76
34. Finelli C, Cavo M, Visani G, Bonelli MA, Gamberi B, et al. Recombinant human erythropoietin in lymphoproliferative disorders. In: Grossi A, Vannucchi AM, Rossi-Ferrini P, eds. *Disorders of Erythropoiesis: Milano: Therapeutical Implications*. Wichtig Editore, 1993: 35-9
35. Ables RI, larholt KM, Krantz KD, Bryant EC. Recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) for the treatment of the anemia of cancer. In: Murphy MJ Ir, ed. *Blood Cell Growth Factors: Their Present and Future Use in Hematology and Oncology*. Proceedings of the Beijing Symposium Dayton, Alpha Med Press, Ohio 1991: 121-41
36. Spivak JL. Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood* 1994 Aug 15; 84(4): 997-1004
37. Case DC Jr, Bukourski RM, Carey RW, Fishkin EH, Henry DH, Jacobson RJ, Jones SE, Keller AM. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patient on combination chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1993 May; 85 (10): 801-6
38. Leitgeb C, Pecherstorfer M, Fritz E, Ludwig H. Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin. *Cancer* 1994 May; 73 (10): 2535-42

39. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, Pecherstorfer M, Samonigg H, Schuster J. Predictor of response to erythropoietin treatment in chronic anemia in cancer. *Blood* 1994 Aug 15; 84 (4): 1056-63