

## บทความพิเศษ

### Biologic Therapy in Leukemia

กสิบสไบ สรรพกิจ

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช



ปัจจุบันการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้มีการพัฒนาขึ้นอย่างมาก นอกจากการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัด การฉายรังสีรักษาและการทำการปลูกถ่ายไขกระดูกแล้ว ยังมีการคิดค้นวิธีการรักษาใหม่ๆ เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน หรือผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำ ซึ่งจะรักษาได้ยากขึ้น เพราะเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemic cells) มักดื้อต่อการรักษาแบบเดิม นอกจากการคิดค้นยาเคมีบำบัดชนิดใหม่ๆ แล้วยังมีการใช้ biological therapy ซึ่งเป็นการรักษาแบบใหม่ที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง เป็นการรักษาโดยหลักการใช้สารที่สร้างจากร่างกาย เช่น cytokine ชนิดต่างๆ หรือกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผู้ป่วยโดยวิธีต่างๆ เพื่อให้สามารถต่อต้านกับเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวได้ การศึกษาและความเข้าใจใน molecular biology พื้นฐานทางพันธุศาสตร์ของมะเร็ง (protooncogene / tumor suppressor gene) และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายที่สามารถแยกความแตกต่างระหว่างเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็งซึ่งจะมีส่วนช่วยในการควบคุมและกำจัดเซลล์มะเร็ง รวมทั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่ต้องอาศัยการสร้างของหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) เพื่อนำสารอาหารต่างๆ ไปเลี้ยง ทำให้เกิดแนวทางในการพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งโดยอาศัยเทคนิคของ biological therapy โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อนำการรักษาโดยวิธีนี้มา ร่วมกับการรักษาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันทำให้แนวโน้มของการ

รักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวมีโอกาสที่จะหายขาดได้มากยิ่งขึ้น แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวโดยการใช้ biological therapy นี้เป็นการรักษาที่มุ่งจะทำลายส่วนที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งโดยออกฤทธิ์ต่อการสร้างโปรตีน หรือขบวนการในการเพิ่มจำนวนหรือแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว เพื่อให้มีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติน้อยที่สุด เรียกว่า targeted therapy

ตัวอย่างของการรักษาโดย biologic therapy

1. การใช้ cytokines ชนิดต่างๆ เช่น interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-12 (IL-12)
2. Cell transfer therapy เช่นการใช้ donor cytotoxic T cell infusion เพื่อให้มี allogeneic graft-versus-leukemia effects
3. Monoclonal antibody therapy
4. Cancer vaccines
5. Gene therapy
6. Antiangiogenic therapy

ในที่นี้จะกล่าวถึงหลักการบางส่วนของ การรักษาโดย biological therapy ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งเม็ดเลือดขาว

#### Immunotherapeutic strategies for cancer

ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำงานของ cytotoxic (T) lymphocytes และการสร้าง antibody จาก B lymphocytes มีส่วนสำคัญที่จะช่วยกำจัดสิ่งแปลกปลอมต่างๆ ที่เข้ามาสู่ร่างกาย เซลล์มะเร็ง

ก็คือเป็นสิ่งที่แปลกล้อมชนิดหนึ่ง แต่เนื่องจากเซลล์มะเร็งมี escape mechanisms ทำให้ยังคงเจริญเติบโตอยู่ในร่างกายผู้ป่วยได้

### Mechanisms of tumor escape

1. เซลล์มะเร็งมีคุณสมบัติทางพันธุกรรมที่ไม่คงที่ซึ่งเกิดจาก

- การสูญเสีย antigen ไปได้โดยง่าย
- มีการสร้าง escape mutants เมื่อร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมาต่อต้านกับเซลล์มะเร็งแบบเดิม

2. มีการสูญเสียการแสดงออกของ MHC class I molecule บางชนิดบนผิวเซลล์

3. เซลล์มะเร็งสามารถหลั่ง immunosuppressive cytokines บางชนิดได้ เช่น tumor growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), interleukin-10 (IL-10)

4. ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ tumor-infiltrating lymphocytes ได้

การใช้ immunotherapies ในการรักษาโรคมะเร็งแบ่งออกได้เป็น

1. Passive immunotherapy โดยการใช้ monoclonal antibodies ต่อ tumor-specific antigens จัดเป็น targeted therapy ชนิดหนึ่ง แบ่งออกเป็น

1.1 Unconjugated monoclonal antibodies ซึ่งจะไปสะสมที่บริเวณเซลล์มะเร็งและทำให้เกิด antitumor biologic response เช่น ทำให้เซลล์มะเร็งเกิด apoptosis, ปรับปรุง cytotoxic effects จากยาเคมีบำบัดบางชนิด, ทำให้เกิด complement-mediated cytotoxicity หรือ antibody-directed cellular toxicity ตัวอย่างของ antibody ชนิดนี้ เช่น anti-CD5 (T 101, Leu-1) ที่ใช้ในผู้ป่วย T-cell leukemia และ lymphoma โดย anti-CD5 antibodies นี้จะจับกับ 65-kd glycoprotein (T65) ซึ่งอยู่บนผิวของ T cell ที่ปกติและ T cell ที่เป็นมะเร็ง อย่างไรก็ตาม anti-CD5 antibody นี้ไม่สามารถกระตุ้น complement หรือทำให้

เกิด antibody dependent cell mediated cytotoxicity ได้ ดังนั้น การใช้ unmodified anti-CD5 ในผู้ป่วย T-cell leukemia หรือ lymphoma จึงไม่เห็นการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยอย่างชัดเจน โดยหลักการเดียวกันได้มีการศึกษาการใช้ anti-CD33 (unlabeled humanized Hu M 195 antibody) ในผู้ป่วย acute myeloid leukemia โดยพบมีการตอบสนองชั่วคราวทางอาการของผู้ป่วย ร่วมกับมีการลดลงของ circulating blasts ในบางส่วนของผู้ป่วยด้วย

1.2 Conjugated monoclonal antibodies สารที่ใช้ในการ conjugated เช่น

- Immunotoxins
- Chemotherapeutic agents
- Radionuclides

สารเหล่านี้จะไปทำลายเซลล์มะเร็งซึ่ง monoclonal antibodies นั้นไปจับอยู่ ตัวอย่างเช่น การใช้  $^{131}\text{I}$ -labeled T101 หรือ anti-CD5 antibody ซึ่งจับกับ A chain ของ toxin ricin ในผู้ป่วย T-cell leukemia / lymphoma การใช้ recombinant toxin targeted ที่ CD40 บน B cell malignancies และการใช้  $^{131}\text{I}$ -labeled monoclonal antibody M 195 หรือ recombinant toxin targeted ที่ granulocyte-macrophage colony stimulating factor receptor บน acute myeloid leukemia นอกจากนี้ยังมีการใช้ monoclonal antibody ร่วมกับยาเคมีบำบัด ใน conditioning regimen ก่อนทำ allogeneic stem cell transplantation เพื่อให้อัตราการหายขาดในผู้ป่วย acute myeloid leukemia เพิ่มขึ้นด้วย

2. Adoptive immunotherapy โดยการใช้ pre-activated immune cells

3. Active immunotherapy โดยการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยให้เกิด immunologic memory ต่อเซลล์มะเร็ง หลักการของ tumor vaccines นี้ ใช้เป็นการรักษาไม่ใช้การป้องกันเหมือนกับ

**ตารางที่ 1** ข้อแตกต่างระหว่างการใช้ chemotherapy และ tumor vaccines

	<b>Chemotherapy</b>	<b>Tumor vaccines</b>
Response mechanism	Direct	Indirect
Intermediate steps	Rapid	Slow
Clinical response	Rapid	Slow
Response duration	Short	Long
Side effects	Substantial	Few

vaccines อื่นๆ ที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อต่างๆ ในเด็ก โดย vaccine จะประกอบด้วย tumor associated antigens ซึ่งผ่านการปรับสภาพ (engineering) ให้มีความเป็น immunogen เพิ่มขึ้นและสามารถจะกระตุ้นการสร้าง antibodies และ cytotoxic T cells ที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็งนั้นๆ

Tumor vaccine อาจเตรียมจาก autologous หรือ allogeneic tumor cells หรือ bystander cells ซึ่งใช้ technique ของ Ex-vivo gene therapy ร่วมกับ cytokine gene transfer เช่น interleukins, interferon, colony-stimulating factors เพื่อที่จะไปกระตุ้นให้ specific T cell มีการเพิ่มจำนวนขึ้นและมาทำลายเซลล์มะเร็ง การศึกษาการใช้ tumor cell vaccine ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว เริ่มต้นโดย Mathe และคณะ โดยใช้ irradiated pooled allogeneic whole tumor cells ซึ่งแยกจากผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว พบว่า ผู้ป่วยซึ่งได้รับ immunotherapy มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค 5 ปี 33% แต่เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษาได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาร่วมด้วย ซึ่งจะกดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย จึงยากที่จะสรุปประสิทธิภาพจากการรักษาโดยใช้ vaccine ได้ชัดเจน หลังจากนั้นได้มีการศึกษาการใช้ tumor vaccine ในผู้ป่วย acute myeloid leukemia 8 ราย โดย Freeman และคณะ แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อยและขาด control group ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียว ทำให้ยากที่จะสรุปประสิทธิภาพในการรักษา

ด้วย tumor vaccine เช่นเดียวกัน ต่อมา Powles และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วย acute myeloid leukemia 100 ราย ทั้งในผู้ป่วยที่ได้ complete remission และผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยแบ่งเป็นกลุ่มต่างๆ และมี control group พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย vaccine มีอัตราการรอดชีวิตนานกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ ปัจจุบันมีการศึกษาแบบ prospective randomized trial และการคิดค้นวิธีการทำ tumor vaccine ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น การตอบสนองต่อการรักษาโดย immunotherapy ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ เช่น

- ความเป็น immunogen ของเซลล์มะเร็ง
- ความสามารถในการทำงานของ cell-mediated immunity ของผู้ป่วย
- Low tumor burden ในเวลาที่ได้รับ การรักษาด้วย tumor vaccine

### **Angiogenesis inhibitors**

การสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) มีบทบาทสำคัญในการดำเนินโรคของโรคต่างๆ รวมทั้งโรคมะเร็ง เนื่องจากการเจริญของเซลล์มะเร็ง (tumor cell) ต้องอาศัยสารอาหารต่างๆ รวมทั้ง oxygen จึงต้องมีการสร้างหลอดเลือดใหม่ขึ้นมาเพื่อทำให้เซลล์มะเร็งสามารถเพิ่มจำนวนและแพร่กระจายไปยังส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ จากการศึกษพบว่าเซลล์มะเร็งสามารถหลั่ง proangiogenesis mediators ชนิดต่างๆ เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth

factor (FGF), angio-poeitin เป็นต้น สารเหล่านี้จะกระตุ้น endothelial cells และดึง macrophage มาที่บริเวณของเซลล์มะเร็ง โดย macrophage และ activated endothelial cells เหล่านี้จะหลั่ง proteolytic enzymes เช่น metalloproteases และ serrine protease ซึ่งสามารถทำลาย extracellular matrix ทำให้ endothelial cell สามารถแบ่งตัวและเคลื่อนที่ไปยังเซลล์มะเร็ง เกิดการสร้างเป็นเส้นเลือดขึ้นได้ หลอดเลือดของมะเร็งแตกต่างจากหลอดเลือดใหม่ที่เกิดขึ้นในภาวะปกติคือ

- ขาดกล้ามเนื้อเรียบ
- มีความผิดปกติของการแตกแขนงของหลอดเลือด
- ขาดการ innervation
- เป็นหลอดเลือดที่ไม่มีความต่อเนื่องกันของ endothelial lining
- ขาด collateral blood supply
- ขาดการทำงานของระบบนำเลี้ยงที่เกี่ยวข้อง

เป้าหมายของการรักษาด้วย antiangiogenesis ที่สำคัญคือ endothelial cells ดังนั้นเซลล์มะเร็งจึงไม่ได้ถูกทำลายโดยตรงแต่จะหยุดการเจริญเติบโตหรือมีการลดขนาดลงได้ เนื่องจากขาดสารอาหารต่างๆ ปัจจุบันมี anti-angiogenesis agents มากกว่า 40 ชนิดที่ยังอยู่ระหว่างการศึกษ แบ่งออกได้เป็นกลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. Inhibitors of angiogenesis activation
2. Inhibitors of matrix degradation
3. Inhibitors of endothelial adhesion
4. Inhibitors of endothelial proliferation

Vascular endothelial growth factor (VEGF) เป็นตัวกลางที่สำคัญในขบวนการ angiogenesis เนื่องจากเป็น potent mitogen สำหรับการเพิ่มจำนวนของ endothelial cell และ potent stimulator ของการเคลื่อนที่ของ endothelial cell และ macrophage ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของ VEGF จะช่วยหยุด an-

giogenesis และการเจริญของมะเร็งได้ นอกจากนี้ anti-VEGF antibody แล้วยังมี antiangiogenesis ชนิดอื่นๆ ที่ขณะนี้อยู่ใน phase II และ phase III trails

เนื่องจาก antiangiogenic therapy ไม่ได้ทำให้เซลล์มะเร็งตาย แต่ทำให้หยุดการเจริญเติบโต หรืออาจมีการลดขนาดลงได้ ดังนั้นถ้าหยุดการให้ antiangiogenic agent อาจจะทำให้เซลล์มะเร็งกลับมาเจริญเติบโตใหม่ได้ การรักษาโดยวิธีนี้จึงจำเป็นต้องใช้ร่วมกับการรักษาโดยวิธีอื่นหรือหลังจากการรักษาแบบมาตรฐานเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ดังนั้นการนำหลักการของ gene therapy เข้ามาเพื่อ transfected ให้ cell สามารถสร้าง antiangiogenic factor ได้ในระยะยาวจึงเป็นสิ่งที่น่าติดตาม

Pradro และคณะ ได้ศึกษาปริมาณของหลอดเลือดในไขกระดูกของผู้ป่วย acute myeloid leukemia ก่อนการรักษาและระยะต่างๆ ของการรักษาจนถึง complete remission พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ microvessel density ในไขกระดูกของผู้ป่วย acute myeloid leukemia อย่างชัดเจน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม control โดยจำนวน microvessel density นี้จะลดลงในระหว่างการรักษาจนใกล้เคียงกับกลุ่ม control เมื่อได้ complete remission แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของ angiogenesis ใน acute myeloid leukemia และ antiangiogenic therapy น่าจะเป็นแนวทางหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย leukemia ได้ antiangiogenic agents ที่อยู่ใน phase 1, 2 clinical trials ในผู้ป่วย leukemia ขณะนี้คือ trinitrophenyl-470 ซึ่งเป็น synthetic analogue ของ fumagillin (TAP Pharmaceuticals, Denfield, IL) มีฤทธิ์ยับยั้ง endothelial cell growth ได้ ผลการศึกษาขณะนี้เร็วเกินไปที่จะสรุปได้ ต้องรอดูติดตามต่อไป

### Role of cytokines in cancer

Cytokines เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งทำหน้าที่เป็น biological response

modifiers cytokines บางชนิดมีฤทธิ์ต่อต้านมะเร็ง เช่น ทำให้เกิด apoptosis, ทำให้เซลล์มะเร็งมี differentiation หรือทำให้เกิด angio-stasis ตัวอย่างของ cytokines ที่มีการศึกษาในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว เช่น

IL-2 : ได้มีการศึกษาอย่างกว้างขวางถึงการให้ IL-2 ในผู้ป่วย acute myeloid leukemia ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือการทำการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำหลังการรักษา พบว่าการศึกษาของ Meloni และคณะ ได้ผลที่น่าสนใจและเด่นชัดมากกว่า IL-2 สามารถทำให้เกิดการตอบสนองทางอาการคลินิก คือ induce remission ในผู้ป่วย refractory acute myeloid leukemia ได้ ถึงแม้ว่าการตอบสนองส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นไม่ยาวนาน แต่ลักษณะการตอบสนองนี้ทำให้น่าสนใจในการที่จะติดตามการใช้ IL-2 ในผู้ป่วย acute myeloid leukemia ที่มี minimal residual disease ต่อไปด้วย

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้ IL-2 หลัง stem cell transplantation โดยมีหลักการ คือ

1. หลังการทำ bone marrow transplantation มีการเพิ่มจำนวนของ circulating IL-2-responsive lytic CD 56+ cells เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาเคมีบำบัดธรรมดา
2. IL-2 เพิ่ม graft-versus-leukemia effect หลัง allogeneic bone marrow transplantation
3. IL-2 ที่ให้หลัง autologous bone marrow transplantation อาจสามารถทำลาย clonogenic tumor cells ซึ่งเป็นลักษณะหนึ่งของการทำ purging tumor cells in vivo

การศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่ที่ใช้ IL-2 เป็น consolidative immunotherapy หลัง bone marrow transplantation จะเริ่มให้ IL-2 หลังจากที่มี hematologic recovery มีการศึกษาในผู้ป่วย acute myeloid leukemia หลังทำ stem cell transplantation เพื่อลดอัตราการเกิดโรคซ้ำ และทำให้อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรครายาวนานขึ้น พบว่าหลายการศึกษาได้ผลที่น่าพอใจและติดตาม

ส่วนการศึกษา IL-2 ในผู้ป่วย acute lymphoblastic leukemia รวมทั้งผู้ป่วยหลังทำ stem cell transplantation ยังไม่พบการตอบสนองทางอาการคลินิกที่ชัดเจน

IL-4: ได้มีการศึกษา IL-4 (wild type) in vitro โดย Manabe และคณะ พบว่า IL-4 มีผลยับยั้งการเพิ่มจำนวน และสามารถทำให้เกิด apoptosis ใน leukemic cells ที่เพาะเลี้ยงใน bone marrow stroma ได้ โดยทำให้มีการลดลงของจำนวน leukemic cells 50% - > 99% (Median, 84%) เมื่อเปรียบเทียบกับ leukemic cells ในการเพาะเลี้ยงที่ไม่ได้สัมผัสกับ IL-4 นอกจากนี้ยังมีการทดลองใน severe combined immune deficiency mice ที่ engrafted ด้วย leukemia โดย Mitchell และคณะ พบว่า IL-4 สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของหนูกลุ่มนี้ได้ Pediatric Oncology Group และ St. Jude Children's Research Hospital จึงมีการนำ IL-4 (wild type) เข้ามาใช้ใน phase I clinical study สำหรับผู้ป่วย acute lymphoblastic leukemia ที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IL-4 มี dose limiting toxicities ที่สำคัญ คือ capillary leak syndrome (hypotension, dyspnea, pulmonary edema) และมีผลข้างเคียงต่อการทำงานของตับและไต ซึ่งคิดว่าจะเป็นผลจากการที่ IL-4 มี toxicity ต่อ endothelial cell และ fibroblast ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหล่านี้ และการศึกษาต้องปิดลง

เนื่องจาก IL-4 มี receptor 2 ชนิดคือ class I receptor (IL-4R $\alpha$ /IL-2R $\gamma$ ) อยู่บนผิวของ lymphoid cell และ class II receptor (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ) ซึ่งส่วนใหญ่จะอยู่บนผิวของ non-lymphoid cells โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน endothelial cells และ fibroblasts Shanafelt และคณะ ได้มีการศึกษาและใช้ความรู้ทางด้าน molecular engineering มาปรับโครงสร้างของ IL-4 โดยการเปลี่ยน amino acid บางตัวใน D-helix ของ IL-4 ซึ่งเป็นส่วนที่จะมีปฏิสัมพันธ์กับ IL-4 receptor เพื่อให้ IL-4 มี affinity สูงขึ้นต่อ receptor บน lym-

phoid cells แต่ไม่มีผลต่อ receptor บน endothelial cells และ fibroblasts เรียกว่า IL-4 ที่มีการปรับโครงสร้างนี้ว่า IL-4 mutein

จากการศึกษา lymphoblastic cell lines หลายชนิด และ leukemic cells จากผู้ป่วย โดยส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วย high risk คือ leukemic cells ที่มี t (9; 22), MLL gene rearrangement หรือเป็น leukemic cells ที่ได้จากผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำ พบว่า IL-4 mutein ทำให้ leukemic cells มี apoptosis มากกว่า wild type IL-4 อย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ผลการทำให้เกิด apoptosis นี้เป็น dose dependent และ IL-4 mutein ไม่มีผล toxic ต่อ endothelial cells และ fibroblasts นอกจากนี้ IL-4 mutein ยังไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตและแบ่งตัวของ hematopoietic stem cell ที่ปกติในระบบของ bone marrow stroma cell culture system จากการทดสอบโดยใช้หลักการของ minimal residual disease โดยใช้ leukemic cells ผสมกับ CD34+ cells ในอัตราส่วนต่างๆ กัน พบว่า IL-4 mutein สามารถลดปริมาณของ leukemic cells ได้ในขณะเดียวกัน CD34+ cells มีการเจริญเพิ่มจำนวนและ differentiation ไปเป็น mature cells ได้อย่างดี ดังนั้น IL-4 mutein จึงเป็น therapeutic agent ตัวใหม่ที่นำติดตามใน pre-clinical และ clinical study ต่อไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย acute lymphoblastic leukemia ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือผู้ป่วยที่มี minimal residual disease จากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบบมาตรฐาน

### เอกสารอ้างอิง

- Berd D. *Cancer vaccines. Seminars in Oncology* 1998; 25(6):605.
- Greten TF, Jaffee EM. *Cancer vaccine. JCO* 1997; 17:1047.
- Pardoll DM, Nabel G. *Cancer Immunotherapy. In: The Development of Human Gene Therapy. 1999. Cold Spring Harbor Laboratory Press.*
- Le Maistre CF, et al. *Phase I trial of H 65-RTA immunoconjugate in patients with cutaneous T-cell lymphoma. Blood* 1991;78:1173.
- Rosurberg SA. *Interleukins; overview. In: Lippincott Williams & Wilkins. Principles and Practices of the Biologic Therapy of Cancer 2000.*
- Mathe G, et al. *Attempts at immunotherapy of 100 patients with acute lymphoid leukemia : some factors influencing results. Natl cancer Inst Monogr* 1972;35: 361.
- Freeman CB, et al. *Active immunotherapy used alone for maintenance of patients with acute myeloid leukemia. Br Med J* 1973;4:571.
- Powles RL. *Immunologic maneuvers in the management of acute leukemia. Med Clin North Am* 1976;60: 463.
- Srivannaboon K, et al. *Interleukin-4 variant (BAY 36-1677) selectively induces apoptosis in acute lymphoblastic leukemia cells. Blood* 2001;97:752.
- Shanafelt AB et al. *An immune cell-selective interleukin 4 against. Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:9454.
- Meloni G, et al. *Interleukin-2 therapy in relapsed acute myelogenous leukemia. Cancer J Sci Am* 1997;3(Suppl 1):543.
- Manabe A et al. *Interleukin-4 induces programmed cell death (apoptosis) in cases of high-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood* 1994;83:1731.
- Mitchell PL, et al. *Interleukin-4 enhances the survival of severe combined immunodeficient mice engrafted with human B-cell precursor leukemia. Blood* 1996;87: 4797.
- Talks KL, Harris AL. *Current status of antiangiogenic factors. Br J Hematol* 2000;109:477.
- Risau W. *Mechanism of angiogenesis. Nature* 1997; 386(6626):671.
- Hanahan D, Folkman J. *Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell* 1996;86:353.
- Pradro T, et al. *Increased angiogenesis in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. Blood* 2000;95:2637.