บทความพิเศษ

แอล – แอสพาราจิเนส, ยาต่อต้านมะเร็งขนานใหม่

ประเวศ วะสี พ.บ., Ph.D.

(ภาควิชาอายุรศาสตร์)

(หัวหน้าภาควิชา : ศาสตราจารย์ นายแพทย์จิตต์ ตู้จินดา)

คำนำและประวัติ: ในปี ค.ศ. ๑๙๕๓ คิดก์ ได้รายงานผลการศึกษาซึ่งเริ่มต้นจากการพบโดยบังเอิญว่า สีรั่ม ของหนูตะเภาปรกติทำให้ ลิ่ม์โฟมา บางชนิดในสัตว์ทดลองฝ่อตัว และสัตว์รอดชีวิตได้. เป็นที่เข้าใจกันว่า สีรั่ม ของหนูตะเภา, ต่างจากของสัตว์อื่น, มีสารที่สามารถห้ามการเจริญของเซลล์มะเร็งได้. เวลาล่วงมาจนถึง ค.ศ. ๑๙๖๑ บรูม รายงานว่าสารที่มีฤทธิ์ต่อต้านมะเร็งจาก สีรั่ม ของหนูตะเภาได้แก่ เอ็นซัยม แอล – แอสพาราจิเนส, เพราะ จากส่วน แยกใด ที่มีฤทธิ์ ต่อต้านมะเร็ง ส่วนนั้นมี แอล – แอสพาราจิเนส, และเมื่อทำลายฤทธิ์ของ เอ็นซัยม นั้ ฤทธิ์ต่อต้านมะเร็งก็หมดไปด้วย. บรูม ได้อ้างว่า คลิเมนติ ได้รายงานถึงความอุดมของแอล – แอสพาราจิเนส, ใน สีรั่ม ของหนูตะเภาไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ. ๑๙๒๒ แล้ว, แต่หามีผู้ใดตระหนักถึงความสำคัญกันมาก่อนไม่. เยลลิน และ วริสตัน สนับสนุนงานของบรูม และยังแสดงให้เห็นว่า แอล – แอสพาราจิเนส ที่แยกบริสุทธิ์มีฤทธิ์ต่อต้านมะเร็ง. ได้มีความพยายามค้นหาสารนี้จากแหล่งอื่นเพื่อผลิตให้ได้มากสำหรับใช้รักษา. ค.ศ. ๑๙๖๔ มาณเยอร์น และ วริสตัน พบวิธีเตรียม แอล – แอสพาราจิเนส ด้วยปริมาณมากจากยัคเตรี อี.โคไล. แอล – แอสพาราจิเนส ที่ได้มีสองชนิดเรียก อีซี ๑ และ อีซี ๒; ตัวแรกไม่มีฤทธิ์ต่อต้านมะเร็ง อย่างตัวหลัง.

ในปี ค.ศ. ๑๙๖๖ ชิลด์ และ ค.ศ. ๑๙๖๗ โอลด ทดลองรักษา ลิ่ม์โฟมา ในสุนัขด้วยสารนี้. ในปี ค.ศ. ๑๙๖๖ โคโลวิย ใช้ แอล – แอสพาราจิเนส จาก สีรั่ม ของหนูตะเภา รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชั่วขณะในคนเป็นครั้งแรก. การทดลอง

ในสัตว์ปรากฏว่าสารนี้สามารถรักษาลิ่มโฟมา และมะเร็งเม็ดเลือดขาวบางชนิดให้หายขาดได้, เป็นกำลังใจสนับสนุนให้มีการใช้รักษาในคนต่อมา.

กลไกของฤทธิ์ต่อต้านมะเร็ง: แอล—แอสพาราจิเนส ทำลาย แอสพาราจิน. กรด อะมิโน ตัวนี้ขัดอยู่ในพวกไม่สำคัญ. เซลล์ปรกติอยู่ได้โดยไม่ต้องการ แอสพาราจิน จากภายนอก เพราะมี เอ็นซัยม แอสพาราจิน สิ่งเร้าเตส ช่วยสร้างสารนี้ขึ้นภายในเซลล์เอง. เซลล์มะเร็งบางชนิดขาด เอ็นซัยม แอสพาราจิน สิ่งเร้าเตส, ต้องพึ่ง แอสพาราจิน ที่สังเคราะห์เสร็จจากภายนอก. แอล—แอสพาราจิเนส ขจัด แอสพาราจิน ทำให้เซลล์ของมะเร็งดังกล่าว "อดอาหารตาย", แต่เซลล์ปรกติของร่างกายไม่เป็นอันตราย เพราะสังเคราะห์อาหารตัวนี้ได้เอง. แอล—แอสพาราจิเนส จึงเป็นสารต่อต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์จำเพาะที่สุดเท่าที่ทราบกันขณะนี้. ยาอื่น ๆ, นอกจากทำลายเซลล์มะเร็ง, ยังทำลายเซลล์ปรกติได้อีกด้วย ไม่มากก็น้อย, เป็นเหตุให้ใช้ยาได้ด้วยขนาดจำกัด และไม่สามารถขจัดมะเร็งให้สิ้นซากได้. การจับจุดความแตกต่างระหว่างเซลล์มะเร็งกับเซลล์ปรกติ, จะเป็นในด้านส่วนประกอบทางเคมีก็ดี เมตะบอลิสม ก็ดี, ได้เป็นเป้าหมายสำหรับการเลือกพิฆาตเฉพาะเซลล์มะเร็งมาเป็นเวลานาน. เมื่อมาพบ แอล—แอสพาราจิเนส ซึ่งมีฤทธิ์ตรงตามอุดมการณ์ดังกล่าวมากที่สุด จึงเป็นที่ยินดีและตื่นเต้นกันทั่ว ๆ ไป. สำหรับเซลล์มะเร็งชนิดที่มี เอ็นซัยม แอสพาราจิน สิ่งเร้าเตส ย่อมดื้อต่อการรักษาด้วย แอล—แอสพาราจิเนส.

การทดสอบในหลอดแก้วถึงความไวของมะเร็งต่อยานี้: อนุสนธิจากข้อสังเกตที่ว่าเฉพาะมะเร็งที่ต้องอาศัย แอสพาราจิน จากภายนอกเท่านั้นที่ถูกทำลายได้ด้วยการบริหาร แอล—แอสพาราจิเนส จึงมีวิธีทดสอบในหลอดแก้วที่จะให้ทราบล่วงหน้าว่ามะเร็งชนิดใดจะตอบสนองต่อยานี้เช่นไร. หลักการของวิธีทดสอบนี้คือ นำเซลล์มะเร็งมาเลี้ยงในหลอดแก้ว แล้วทดสอบการสังเคราะห์ โปรเทอิน ด้วยวิธีใช้สารกัมมันตรังสี. ถ้าไม่เติม แอสพาราจิน ในหลอดเลี้ยงเซลล์แล้ว ไม่มีการสังเคราะห์โปรเทอิน หมายความว่า เซลล์มะเร็งนั้นขาด เอ็นซัยม แอสพาราจิน สิ่งเร้าเตส,

มะเร็งชนิดนี้จะฝ่อตัวเมื่อบริหาร แอล—แอสพาราจิเนส.

ตารางที่ ๑ แสดงผลการทดสอบของโอลุด และคณะ. ควรจะทำการทดสอบในทำนองนี้ กับมะเร็งทุกชนิด และด้วยจำนวนมากกว่านี้ เพื่อเป็นบรรทัดฐานในการปฏิบัติรักษาต่อไป.

ลักษณะบางประการและผลต่อกรดอะมิโน ในเลือด: แอล—แอสพาราจิเนส เป็นผงสีขาว, และในรูปนี้ที่ ๕ °ซ. คงตัวอยู่ได้ประมาณ ๒ เดือน, ที่ ๒๕ °ซ. ได้ ๑ เดือน, และที่ ๓๗ °ซ. ได้ ๑๐ วัน. ถ้าละลายในน้ำเกลือสรีระและเก็บไว้ที่ ๕ °ซ. คงตัวอยู่ได้ ๒๔ ชั่วโมง. เกี่ยวกับเสถียร-

ตารางที่ ๑ ผลการทดสอบในหลอดแก้วถึงความไวของมะเร็งชนิดต่างๆ ต่อ แอล—แอสพาราจิเนส จาก โอลุด และคณะ (๑๙๖๘)

ชนิดของมะเร็ง	จำนวนผู้ป่วยที่ทดสอบ ต้องอาศัย แอสพาราจิน (+)	ไม่ต้องอาศัย แอสพาราจิน (—)
ลิ้มโฟบลาสติค ลิวคีเมีย	๒๖	๘
มัยอีโล, โมโนบลาสติค ลิวคีเมีย	๑๐	๑๒
ลิ้มโฟซัยติค ลิวคีเมีย เรื้อรัง	—	๓
ลิ้มโฟสาร์โคมา	๒	๖
เรติคุลัม เซลล์ สาร์โคมา	๑	๓
ฮอดจคิน' ส	—	๗
แรช์บโดมัยโอสาร์โคมา	—	๑
นิวโรบลาสโตมา	—	๒
มะเร็งปอด	—	๒
มะเร็งรังไข่	—	๑
เมลาโนมา ชนิดร้าย	๕	๔

ภาพและการเก็บรักษายานี้ ยังคงมีการศึกษาค้นหน้าต่อไป.

หนึ่งหน่วยนานาชาติ (อินเตอร์เนชั่นนัล ยูนิต) ของ แอล—แอสพาราจิเนส หมายถึงฤทธิ์ของสารนี้ที่สามารถปล่อยแอมโมเนีย จาก แอล—แอสพาราจีน ได้ ๑ ไมโครโมล ต่อชั่วโมง.

เมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดยังคงพบยานี้ ๕๐ เปอร์เซนต์ในกระแสเลือด ภายหลัง ๑๘ ชั่วโมง. ระดับ แอสพาราจีน ในเลือดลดลงถึงศูนย์ในเวลารวดเร็ว. กลูตามีน จะลดลงด้วยเสมอ, แต่จะมีระดับสูงขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังหยุดบริหาร แอล—แอสพาราจิเนส, ต่างจาก แอสพาราจีน ซึ่งยังคงมีระดับต่ำต่อไปอีกหลายวัน. กลูตามีน พลอยต่ำไปด้วยเพราะ เอ็นซัยม กลูตามิเนส ซึ่งมีปนอยู่กับ แอล—แอสพาราจิเนส เสมอแม้เมื่อเตรียมแยกอย่างบริสุทธิ์ที่สุดในปัจจุบัน. ทั้งในผู้ป่วยมะเร็งชนิดที่ฝ่อตัว และชนิดที่ดื้อต่อการรักษาด้วย แอล—แอสพาราจิเนส, ระดับของแอสพาราจีน ลดน้อยลงทำนองเดียวกันภายหลังการบริหารยา.

ผลการทดลองรักษามะเร็งในมนุษย์:

ปี ค.ศ. ๑๙๖๗ ฮิลล์ และคณะ จากสถาบันเวชศาสตร์ออนโคโลยี วาดเลย์, ที่เมือง ดาลลาส, เทกซัส ซึ่งทำการศึกษาเกี่ยวกับ แอล—แอสพาราจิเนส มาก, ได้รายงานการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวปัจจุบันด้วยยานี้. ในรายหนึ่งทำให้ก้อนยุบหมดอย่างน่าพอใจ. ปี ค.ศ. ๑๙๖๘ เบอร์เซนาล และคณะได้รายงานในสภาโลหิตวิทยานานาชาติ ครั้งที่ ๑๒ ที่นคร นิว ยอร์ค ถึงผลการรักษาผู้ป่วย ๔๔ คนด้วย แอล—แอสพาราจิเนส โดยใช้ขนาด ๑๐—๒๐๐ หน่วย/กก./วัน. ผู้ป่วย ๑๖ จาก ๒๓ คนที่เป็น ลิวคีเมีย ชนิด ลิย์มโฟบลาสติค แสดงความสงบระงับในไขกระดูก. มะเร็ง เมลาโนมา จากผู้ป่วย ๕ ใน ๘ คน แสดงในหลอดทดลองว่าต้องพึ่ง แอสพาราจีน; ได้ทดลองรักษาผู้ป่วยคนหนึ่งในห้าด้วย แอล—แอสพาราจิเนส ก็ปรากฏว่าก้อนยุบ. ยามาดา และคณะได้ทดลองใช้ แอล—แอสพาราจิเนส ในผู้ป่วย ๓๒ คน; เป็น ลิวคีเมีย ชนิด ลิย์มโฟบลาสติค ปัจจุบัน ๒๐, ลิวคีเมีย ชนิด มัยอีลอยด์ ปัจจุบัน ๘, โมโนคัยติค ลิวคีเมีย ๑, เลตเตอเรอ สิเว ๑, และ เมลาโนมา ชนิดร้าย ๑. พบความสงบระงับอย่างสมบูรณ์ ในผู้ป่วยด้วย ลิวคีเมีย ลิย์มโฟบลาสติค ปัจจุบัน ๑๒ ราย และ

ผู้ป่วย ลิวคีเมีย มัยอีลอยด์ ปัจจุบัน ๑ ราย. รายงานล่าสุดของ ชิลล์ และคณะ ในปี ค.ศ. ๑๙๖๙ มีผลสรุปได้ดังในตารางที่ ๒.

ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับ แอล — แอสพาราจิเนส ด้วยขนาดต่าง ๆ กัน. ผู้ป่วย ลิย์มโฟบลาสติค ลิวคีเมีย ๗ จาก ๑๙ คน, และผู้ป่วย มัยอีโลบลาสติค ลิวคีเมีย ๘ จาก ๑๘ คน ได้รับยาด้วยขนาดสูง ๒,๐๐๐ หน่วยนานาชาติ/กก./วัน; ๖ จาก ๗ คนของพวกแรก และ ๔ จาก ๘ คน ของพวกหลัง แสดงความสงบระงับอย่างสมบูรณ์. การศึกษานี้แนะว่าถ้าให้ยาขนาดสูงอาจได้ผลดีขึ้น. เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วย ๒ ราย ซึ่งเป็น ลิวคีเมีย ที่ระบบประสาทกลาง ภายหลังได้รับ แอล — แอสพาราจิเนส เข้าหลอดเลือด เซลล์ลิวคีเมีย หายไปจากสารน้ำหล่อไขสันหลังหมดสิ้นทั้งสองราย. เรื่องนี้เป็นที่น่ายินดี เพราะ ลิวคีเมีย ในระบบประสาทกลางเป็นภาวะที่ยากแก่การรักษา เพราะยาต่าง ๆ

ตารางที่ ๒ สรุปผลการรักษา ลิวคีเมีย ด้วย แอล — แอสพาราจิเนส จากรายงานของ ชิลล์ และคณะ (ค.ศ. ๑๙๖๙).

ผล	จำนวนผู้ป่วย ลิวคีเมีย ลิย์มโฟบลาสติค	มัยอีโลบลาสติค
ความสงบระงับอย่างสมบูรณ์	๘	๔
ความสงบระงับหย่อนสมบูรณ์	๖	๕
ความสงบระงับพอใช้	๒	๓
ไม่สงบระงับ	๓	๖
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด	๑๙	๑๘

ความสงบระงับอย่างสมบูรณ์ (ไม่ใช่หาย) = ไม่พบ บลาสต์ เซลล์ ทั้งในเลือดและไขกระดูก; ความสงบระงับหย่อนสมบูรณ์ = ไม่พบ บลาสต์ เซลล์ ในเลือด แต่พบในไขกระดูก; ความสงบระงับพอใช้ = ความทุเลาชัดเจน แต่ไม่ถึงขั้นที่เรียกความสงบระงับหย่อนสมบูรณ์; ไม่สงบระงับหรือได้ผลเลว = ไม่ทุเลาชัดเจน.

ไม่สามารถซึมผ่านไปสู่สารน้ำหล่อสมอง — ไขสันหลังได้ดี.

ขณะนี้หน่วยโลหิตวิทยา, ภาควิชาอายุรศาสตร์, ศิริราช กำลังทดลองใช้ แอล — แอสพาราจิเนส* รักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือด.

ขนาดและวิธีบริหาร

การทดสอบก่อนใช้ ฉีด แอล — แอสพาราจิเนส ๑ — ๑๐ หน่วย ที่ละลายในน้ำเกลือปรกติ ๐.๑ ล.ซม. เข้าผิวหนังแล้วสังเกตภายหลังครึ่งชั่วโมงว่ามีปฏิกิริยาหรือไม่. บางรายงานก็เลิกการทดสอบนี้ไปแล้ว. เนื่องจากมีอาการพิษเกิดขึ้นได้จากยานี้ ซึ่งจะกล่าวต่อไปข้างล่าง, ครั้งแรกควรทดลองใช้ขนาดน้อย ๒๕ — ๑๐๐ หน่วย ฉีดเข้าหลอดเลือด, ถ้าไม่ปรากฏผลร้าย ฉีดซ้ำทุกชั่วโมง โดยเพิ่มปริมาณยาขึ้นเรื่อย จนครบขนาดที่ต้องการ. สมัยหลังอาจเป็นเพราะยาบริสุทธิ์มากขึ้น จึงกล้าฉีดครั้งแรกด้วยขนาดสูงถึง ๕,๐๐๐ หน่วยก็มี.

โดยทั่ว ๆ ไป ใช้ยานี้ขนาด ๒๐๐ — ๘๐๐ หน่วย/กก./วัน, ละลายใน ๕ เปอร์เซนต์ กลูโคส หรือในน้ำเกลือปรกติ ๕๐๐ ล.ซม. หยดเข้าหลอดเลือด, หรือจะใช้ปริมาตรน้อยกว่านี้ฉีดเข้าหลอดเลือดไปทีเดียวเลยก็ได้. บางรายงานก็ใช้ขนาดสูง ๒,๐๐๐ หน่วย/กก./วัน. เนื่องจากเพิ่งนำยานี้มาใช้รักษาไม่นาน จึงยังไม่ทราบถึงปัจจัยต่าง ๆ ดีนัก, เช่น ขนาดเท่าใดแน่จึงจะเป็นประโยชน์ที่สุด, เราไม่ทราบว่าเมื่อทำให้โรคสงบด้วยยานี้ได้แล้ว ควรจะใช้ยานี้ต่อไป มากน้อยเพียงใดหรือไม่. เป็นเรื่องที่จะต้องศึกษาและติดตามต่อไป.

ในปัจจุบันเป็นที่เชื่อกันว่าการใช้สารต่อต้านมะเร็งหลายอย่าง เช่น วินคริสติน, เมโธเทรกเซต, เพรดนิโสน, ศัยโคลฟอสฟาไมด, และ ๖ — เมอร์แคพโตพิวรีน, ร่วมกัน ๒ อย่าง หรือกว่า และหมุนเวียนเปลี่ยนไป, ทำให้เกิดอัตราโรคสงบมากขึ้น และถึงหายก็มี. ยาเหล่านี้มีฤทธิ์ทั้งต่อเซลล์ปรกติ และต่อเซลล์มะเร็ง. ฉะนั้นผลไม่พึงปรารถนาในด้านทำลาย

* ยานี้ได้รับจาก บริษัท เกียววา แฮคโค โตเกียว จำกัด, โอห์เตมาชิ ชิโยดากุ โตเกียว, ญี่ปุ่น, ซึ่งมีสาขาในประเทศไทย.

เซลล์ปรกติ จากการใช้ยาร่วมกันจึงมากขึ้นตามส่วน และเป็นข้อจำกัดในการใช้ยา. แอล — แอสพาราจิเนส ต่อต้านมะเร็งโดยอาศัยหลักการซึ่งต่างไปจากยาอื่นโดยสิ้นเชิง, และทางทฤษฎีไม่เป็นอันตรายต่อเซลล์ปรกติ, จึงน่าจะใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนานอื่นได้อย่างเต็มขนาด. ถึงเวลาที่เขียนเรื่องนี้ยังไม่ปรากฏรายงานการใช้แอล — แอสพาราจิเนส ร่วมกับสารต่อต้านมะเร็งอย่างอื่น.

พิษ : การทดลองฉีด แอล — แอสพาราจิเนส เข้าหนูด้วยขนาด ๑,๐๐๐,๐๐๐ หน่วย/กก., และเข้าสุนัขด้วยขนาด ๑๐,๐๐๐ หน่วย/กก., ไม่ปรากฏว่าตาย. สัตว์บางตัวมีไข้ขึ้น, อาเจียน และท้องเดิน. เมื่อชำตรวจพบเลือดคั่งในปอด, กระเพาะอาหาร และลำไส้.

ในคนมีรายงานหนึ่งว่าพบพิษจาก แอล — แอสพาราจิเนส หลายอย่าง คือ คลื่นไส้อาเจียน (๔๑ เปอร์เซนต์), น้ำหนักลดเกิน ๕ เปอร์เซนต์ (๔๖ เปอร์เซนต์), ไข้ขึ้น (๔๒ เปอร์เซนต์), อาการแพ้รวมทั้งหายใจไม่สะดวก (๒๒ เปอร์เซนต์), ภาวะเลือดจาง (๔๖ เปอร์เซนต์), ความผิดปรกติของหน้าที่ของตับ (๖๘ เปอร์เซนต์), การลดต่ำของระดับ อัลบูมิน ใน สิรั่ม (๑๖ เปอร์เซนต์) และของโฆเลสเตอรอล ใน สิรั่ม (๒๔ เปอร์เซนต์). การเจาะตัดตับตรวจพบการอักเสบและการถูกสอดแทรกด้วยไขมัน. ผลร้ายอย่างอื่นๆ ที่พบมี อะโซทีเมีย, การอักเสบของตับอ่อน, ความผิดปรกติในระบบการแข็งตัวของเลือด และอาการทางสมอง.

มีรายงานการศึกษาพิษของ แอล — แอสพาราจิเนส ในสัตว์ทดลองหลายชนิด เช่นหนู, หนูตะเภา, กระต่าย, สุนัข, และลิง. สัตว์ต่างๆให้ผลไม่เหมือนกัน. ผลร้ายที่พบรวมกันในสัตว์หลายประเภท คือ ไข้, น้ำหนักลด, การอักเสบของลำไส้ใหญ่, การเป็นพิษต่อตับ ทำให้มีการคั่งของ บี-เอสพี. การเป็นพิษไม่ได้ส่วนกับขนาดของยา และไม่เหมือนกันสำหรับยาต่างชุด.

สงสัยกันว่าพิษที่เกิดขึ้นอาจเป็นเพราะเอ็นโดทอกซิน ที่ปนอยู่กับ แอล — แอสพาราจิเนส, เพราะสารนี้เตรียมจากเชื้อ อี.โคไล. การที่มี กลูตามิเนส ปนอันเป็นเหตุให้ กลูตามีน ในเลือดต่ำ จะมีส่วนในการทำให้เกิดอาการพิษด้วยหรือไม่ ยังไม่เป็นที่กระจ่าง. การทดลองฉีด เอ็นโดทอกซิน จาก อี.โคไล เข้าลิง ปรากฏว่า ทำให้

มีไข้, เม็ดเลือดขาวต่ำ, การคั่งของสี บิเอสพี และ บียูเอ็น, เลือดขาง, เกร็ด เลือดต่ำ, เอสจีโอที และ เอสจีพีที เพิ่ม. เมื่อฆ่าตรวจพบไขมันสอดแทรกในตับ. ทั้งหมดคล้าย อาการพิษที่พบ ภายหลังการให้ แอล—แอสพาราจิเนส. ถ้าพิษที่สังเกตในการใช้ยานี้เกิดขึ้น เพราะการปนเปื้อนด้วย เอ็นโดทอกซิน, เมื่อแยกสกัดได้บริสุทธิ์ขึ้น, ผลร้ายควรจะลดลง. ในกรณีที่เรา ไม่แน่ใจถึงความบริสุทธิ์ของยาที่จะใช้ ควรเริ่มต้นด้วยขนาดน้อยก่อน ดังกล่าว ข้างต้น.

ปฏิกิริยา อิมมูน : โดยที่ แอล—แอสพาราจิเนส เป็น โปรเทอิน และต้องบริหารซ้ำ ๆ จึงเข้าข่ายที่จะกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยา อิมมูน ต่อยานี้ได้. การทดลองในกระต่าย พบว่าทำให้เกิด อะนาฟีแลกซิส ได้. การตรวจ ซีรั่ม ของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ พบว่าบางคนมี แอนติบอดี ที่เป็น ปรีซิปิติน. แอนติบอดี นี้อาจเป็นต้นเหตุของอาการ การแพ้ยานี้ และอาจทำลาย แอล—แอสพาราจิเนส ให้เสื่อมไป และไม่ได้ผลในการรักษา. มีผู้แนะว่าการฉีดเข้ากล้ามกระตุ้นให้เกิด แอนติบอดี มากกว่าการฉีดเข้าหลอดเลือด เรื่องเหล่านี้ยังมีข้อมูลน้อย. ภายหลังการใช้ แอล—แอสพาราจิเนส ไปหลาย ๆ ครั้ง ควรทดสอบหา แอนติบอดี ต่อยานี้ในเลือดของผู้ป่วย.

เอกสาร

๑. Broome, J.D. : Evidence that the L – Asparaginase Activity of Guinea Pig Serum is Responsible for Its Antilymphoma Effects. Nature 1961, 191 : 1114.

๒. Burchenal, J.H. : Chemotherapy and Radiotherapy Competitors or Partners? Cancer 1968, 22 : 790.

๓. Burchenal, J.H., and M.R. Dollinger : L – Asparaginase in Transplanted Mouse Leukemia. Abstracst of the XII Congress Int. Soc. Hemat., New York, 1968, p. 6.

๔. Burchenal, J.H., D.A. Karnofsky, M.L. Murphy, and H.F. Oettgen : Effects of L – Asparaginase on Leukemias and Other Neoplasms. Ibid, p. 7.

๕. Dimitrov, N., and I. Brodsky : Asparagine Metabolism in Lymphoproliferative Disorders. Ibid, p. 18.

๖. Haskell, C.M., G.P. Canellos, B.G. Leventhal, et al. : L – Asparaginase Toxicity. Cancer Res. 1969, 29 : 974.

๗. Hill, J.M., J. Roberts, E. Loeb, et al. : L – Asparaginase Therapy for Leukemia and Other Malignant Neoplasms. JAMA 1967, 202 : 882.

๘. Hill J.M., E. Loeb, J. Roberts, et al. : L–Asparaginase Therapy of Leukemia. Abstracts of the XII Congress Int. Soc. Hemat., New York, 1968, p. 8.

๙. Hill, J.M., E. Loeb, A. MacLellan, et al. : Response to Highly Purified L-Asparaginase during Therapy of Acute Leukemia. Cancer Res. 1969, 29 : 1574.

๑๐. Kahn, A., and J.M. Hill : Neutralizing Precipitin in the Serum of a Patient Treated with L-Asparaginase. J. Lab. Clin. Med. 1969, 73 : 846.

๑๑. Kidd, J.G. : Regression of Transplanted Lymphomas Induced in Vivo by Means of Normal Guinea Pig Serum : I. Course of Transplanted Cancers of Various Kinds in Mice and Rats Given Guinea Pig Serum, Horse Serum, or Rabbit Serum. J. Exp. Med. 1953, 98 : 565.

๑๒. L-Asparaginase Instruction Book for Clinical Trial, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

๑๓. Lash, E., M.K. Schwartz, L. Tallal, and H.F. Oettgen : Serum Lipids in Patients Receiving L-Asparaginase. Abstracts of the XII Congress Int. Soc. Hemat., New York, 1968, p. 10.

๑๔. Miller, H.K., J.S. Salser, and M.L. Balis : Amino Acid Levels following L-Asparagine Amidohydrolase (EC. 3.5.1.1) Therapy. Cancer Res. 1969, 29 : 183.

๑๕. Old, L.J., J.H. Kim, E. Beth, et al. : Identification of Asparaginase-Sensitive Human Neoplasms by Tests in Vitro. Abstracts of the XII Congress Int. Soc. Hemat., New York, 1968, p. 11.

๑๖. Patterson, M.K. Jr., M.D. Maxwell, and E. Conway : Studies on the Asparagine Requirement of the Jensen Sarcoma and the Derivation of Its Nutritional Variant. Cancer Res. 1969, 29 : 296.

๑๗. Patterson, M.K., Jr., and G.R. Orr : Regeneration, Tumor, Dietary, and L-Asparaginase Effects on Asparagine Biosynthesis in Rat Liver. Cancer Res. 1969, 29 : 1179.

๑๘. Roberts, J., and J.M. Hill : Biochemical Characterization of L-Asparaginase Sensitive and Resistant Tumor Cells. Abstracts of the XII Congress Int. Soc. Hemat., New York, 1968, p. 12.

๑๙. Salser, J.S., H.K. Miller, and M. Earl Balis : Amino Acid Levels following L-Asparaginase Therapy. Ibid, p. 12.

๒๐. Schein, P.S., N. Rakieten, B.M. Gordon, et al. : The Toxicity of Escherichia coli L-Asparaginase. Cancer Res. 1969, 29 : 426.

๒๑. Whelan, H., B. Rowley, and J.C. Wriston, Jr. : Purification and Properties of L-Asparaginase from E. coli B and Serratia Marcescens. Abstracts of the XII Congress Int. Hemat., New York, 1968, p. 13.

๒๒. Yamada, K., M. Miura, T. Takahashi, et al. : Experimental and Preclinical Studies on Inhibition of Leukemia by L-Asparaginase. Ibid, p. 14.