

ความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็ง

ปี พ.ศ.2552

(New Trend in Cancer Therapy 2009)

อรุณี เดชาพันธุ์กุล

ปัจจุบันพบว่าโรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญ ติดอันดับ 1 ใน 3 รองจากอุบัติเหตุ และโรคหัวใจ ข้อมูลจาก WHO ปี พ.ศ.2550 พบว่า มีผู้เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็ง 7.9 ล้านคน โดยคิดเป็นร้อยละ 13 ของสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด นอกจากนี้จากข้อมูลมะเร็งในประเทศไทย พบว่าโรคมะเร็งมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นทุกปี ในปี พ.ศ.2531 มีผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 18,284 ราย และเพิ่มขึ้นเป็น 45,834 ราย ในปี พ.ศ.2545 (สำนักนโยบายและศูนย์, 2546)

การรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันมี 2 ส่วนที่สำคัญ ได้แก่ การรักษาเฉพาะที่ (local treatment) ประกอบด้วยการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือการฉายแสง และการรักษาทั้งระบบ (systemic treatment) ซึ่งเป็นการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด โดยยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่มีกลไกการออกฤทธิ์ด้วยการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น เซลล์มะเร็ง ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์ อย่างไรก็ตามพบว่า ยาเคมีบำบัดยังออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ปกติอื่น ๆ ที่แบ่งตัวเร็วด้วย เช่น เซลล์เยื่อทางเดินอาหาร เซลล์เส้นผม เซลล์เม็ดเลือด เป็นต้น ส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงตามมา เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ผมร่วง อ่อนเพลีย และที่สำคัญคือเพิ่มโอกาสการติดเชื้อจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ดังนั้น ปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาต้านมะเร็งที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง เรียกว่า “Molecularly targeted therapy”

Molecularly targeted therapy คืออะไร

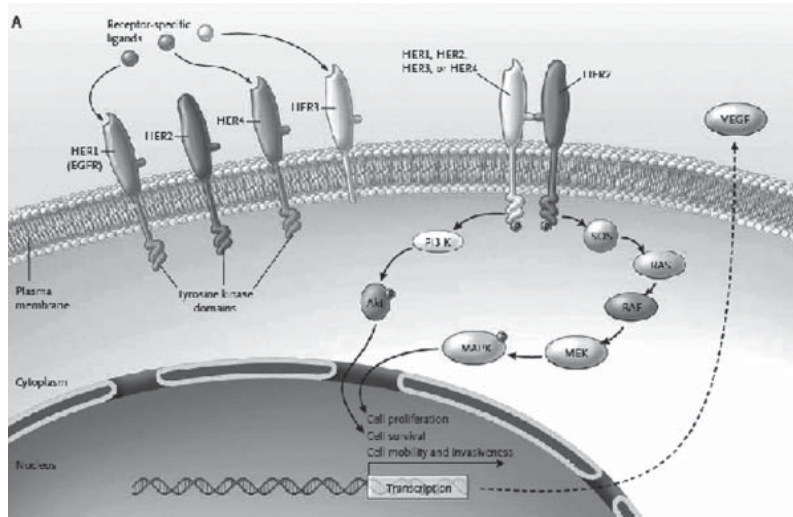
Molecularly targeted therapy คือ การรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อโปรตีนหรือโมเลกุลที่จำเป็นต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง หรือการสร้างเส้นเลือด (angiogenesis) ที่ใช้ในการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก (Small molecules) และกลุ่มที่เป็นแอนติบอดี (Monoclonal antibodies)

Molecularly targeted therapy ชนิดแรกที่พบว่าใช้ได้ผลอย่างมีประสิทธิภาพ คือ การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวระยะเรื้อรัง (Chronic myelogenous leukemia, CML) ด้วยยา Imatinib (Glivec®) ซึ่งเป็นยาชนิดเม็ด จัดอยู่ในกลุ่มโมเลกุลขนาดเล็ก ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ BCR-ABL tyrosine kinase ที่พบในผู้ป่วย CML¹

ปัจจุบันพบว่า มีการศึกษาเกี่ยวกับโมเลกุลที่สำคัญในการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งในกลุ่มมะเร็งที่ไม่ใช่เม็ดเลือด (Solid tumors) มากขึ้น โดยโปรตีนกลุ่มหนึ่งที่มีการพูดถึงอย่างมาก ได้แก่ Human epidermal growth factor receptor (HER) family of transmembrane tyrosine kinases

HER family หรือ epidermal growth factor receptor (EGFR family) ประกอบด้วย receptor 4 ชนิด ได้แก่ HER1 (หรือ EGFR), HER2, HER3 และ HER4 โดย receptors ดังกล่าวเป็น transmembrane tyrosine kinase receptors มีหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ (cell growth), survival รวมถึง adhesion, migration และ differentiation ของเซลล์ นอกจากนี้ receptor แต่ละชนิด ยังประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก (domains) ได้แก่ extracellular binding domain, transmembrane lipophilic segment และ intracellular tyrosine kinase domain (ยกเว้น HER3 receptor ที่ไม่มี domain นี้)² โดยพบว่า tyrosine kinase นี้เองเป็นตำแหน่งสำคัญในการออกฤทธิ์ของยา targeted therapy หลายชนิด ดังจะกล่าวต่อไป

กลไกการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม HER family เริ่มจากมี ligand ที่จำเพาะกับ extracellular domain ของ receptor นั้น ๆ มาจับกับ receptor แล้วเกิดการกระตุ้นให้มีการจับคู่กันระหว่าง HER receptor 2 receptor เรียกว่า “dimerization” โดยอาจจะเป็น receptor ที่เหมือนกัน (homodimerization) หรือต่างกัน (heterodimerization) ก็ได้ จากนั้นจะมีการกระตุ้นผ่าน signal-transduction cascades ในเซลล์มีผลให้เกิดการ proliferation และ survival ของเซลล์ อย่างไรก็ตามพบว่า extracellular domain ของ HER2 receptor มีความแตกต่างจากของ receptor อื่น เนื่องจากสามารถเกิดการ dimerization ได้โดยไม่ต้องมี ligand มาจับ (ligand-activated state) นอกจากนี้ยังพบว่ากรณี overexpression หรือ mutation ของ HER2 receptor เองสามารถกระตุ้นให้เกิด dimerization ได้เช่นกัน ดังรูปที่ 1 มีการ dimerization ของ HER2 ส่งผลให้มีการกระตุ้นการทำงานของ enzyme tyrosine kinase เกิดกระบวนการที่เรียกว่า “phosphorylation” (เติม phosphate) จากนั้นมีการส่งสัญญาณให้มีการแบ่งตัวของเซลล์ (proliferation) ผ่านทาง RAS-mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway และยับยั้งการตายของเซลล์ผ่านทาง phosphatidylinositol 3'-kinase-AKT-mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway²



รูปที่ 1 แสดงกลไกการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม HER family
(ที่มา : วารสาร New England Journal of Medicine 2007;357:39-51.)

การนำ Molecularly targeted therapy มาใช้ในการรักษามะเร็งชนิดต่าง ๆ

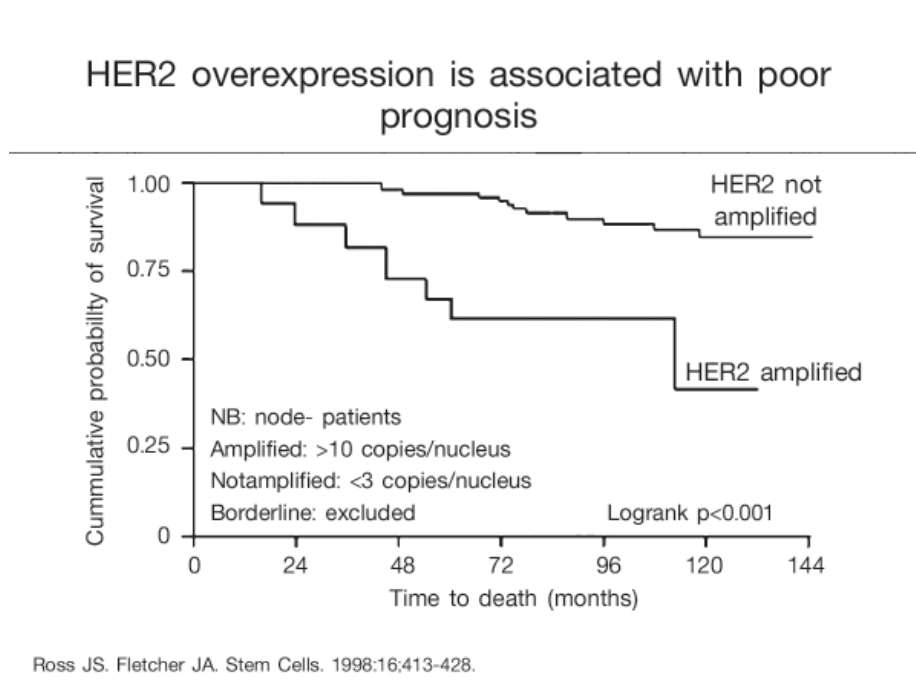
Breast cancer

ปัจจุบันพบว่า HER2 receptor มีบทบาทสำคัญในการพยากรณ์โรคและการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยพบว่าประมาณร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมียีน HER2 overexpression²

ยีน HER2 อยู่บนแขนสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 17 ถูกค้นพบครั้งแรกตั้งแต่ปี พ.ศ.2526 จากการศึกษาพบว่า การมี HER2 gene amplification (จำนวน gene copies มากผิดปกติ) หรือ HER2 overexpression (การสร้างโปรตีนมากผิดปกติ) ส่งผลให้เซลล์มะเร็งแสดงออกถึงความรุนแรงมากขึ้น (เช่น poorly differentiated tumor มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ และการไม่มี estrogen หรือ progesterone receptors) กระตุ้นให้มีการเจริญเติบโตและเพิ่มการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง รวมถึงเพิ่มโอกาสในการลุกลามและกระจายของเซลล์มะเร็งอีกด้วย ส่งผลให้มีการพยากรณ์โรคไม่ดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้³ (แผนภูมิที่ 1) อย่างไรก็ตาม พบว่า Molecularly targeted therapy ได้เข้ามามีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี HER2 overexpression อย่างมาก โดยปัจจุบันมียาที่ออกฤทธิ์จำเพาะในการต้าน HER2 receptor ซึ่งยาที่จะกล่าวถึงในรายละเอียดต่อไปคือ Trastuzumab (Herceptin[®])

สำหรับการทดสอบ HER2 status ในปัจจุบันมี 2 กระบวนการ คือ Immunohistochemistry (IHC) คือการย้อมเพื่อดูการติดสีของแอนติบอดีที่จำเพาะต่อโปรตีนในเซลล์ และ Fluorescence in situ hybridization (FISH) คือการดูจำนวน gene copy หรือ amplification ของยีน โดยการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมี HER2 positive จะต้องมีการแสดง HER2 overexpression คือมีผล IHC 3+ หรือมีผล FISH เป็นบวก ซึ่งบ่งบอกถึงการมี amplification ในกรณีที่มีผล IHC 2+ จะต้องตรวจยืนยันด้วยวิธี FISH อีกครั้ง

แผนภูมิที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง HER overexpression และระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ โดยพบว่ากลุ่มที่มี HER overexpression มีระยะเวลาการรอดชีวิตสั้นกว่า



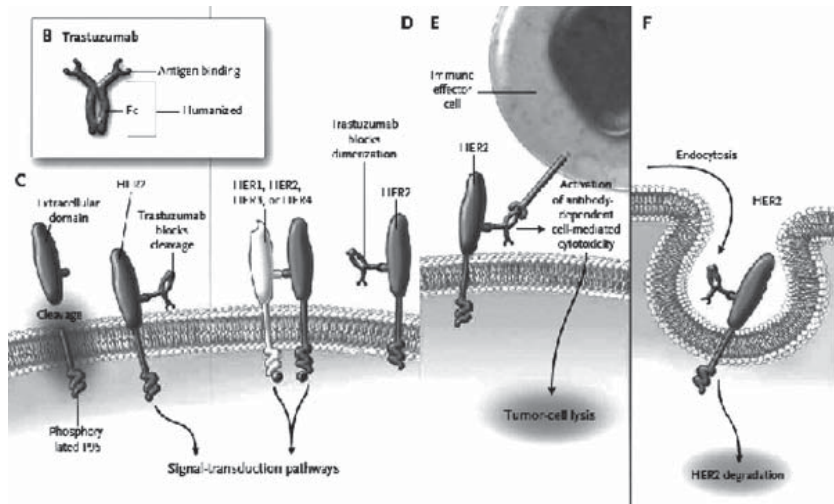
Trastuzumab คืออะไร

Trastuzumab (Herceptin®) เป็น Humanized monoclonal antibody ชนิด IgG ประกอบด้วย 2 ส่วนหลักคือ ส่วน antigen และ humanized IgG ที่มี Fc portion (รูปที่ 2B) ในส่วนของ antigen จะมี 2 antigens ที่จำเพาะในการจับกับ extracellular domain ของ HER2 receptor ซึ่งเป็นบทบาทหลักในการออกฤทธิ์ของยา โดยยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของ enzyme tyrosine kinase ใน intracellular domain ของ receptor ส่งผลให้มีการยับยั้ง signal-transduction cascades ของเซลล์ สำหรับกลไกในการออกฤทธิ์ของ Trastuzumab เชื่อว่ามีหลายกลไก ได้แก่ ป้องกันการเกิด dimerization ของ HER2 receptor, เพิ่มการทำลาย HER2 receptor โดยกระบวนการ endocytosis, ยับยั้งการ shedding ของ extracellular domain และกระตุ้น immune response ผ่านทาง antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity² ดังรูปที่ 2 C-F

การนำ Trastuzumab มาใช้ทางคลินิก

Trastuzumab ได้รับการรับรองให้ใช้ครั้งแรกโดย FDA (Food and Drug Administration) ในปี พ.ศ.2541 ให้เป็นยามาตรฐานสูตรแรกร่วมกับยาเคมีบำบัด (First line treatment) ในการรักษา

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะกระจาย (Metastatic breast cancer) โดยการศึกษาของ Slamon และคณะ เป็นการศึกษา phase 3 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะกระจายที่มีผล HER2 overexpression ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนจำนวน 469 คน เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน (Anthracycline- หรือ Paclitaxel-based chemotherapy) เพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานร่วมกับ Trastuzumab ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้ Trastuzumab ร่วมด้วย มีการตอบสนองที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกปัจจัยที่สนใจศึกษา คือมี time to disease progression นานกว่า (median, 7.4 VS 4.6 เดือน; $p < 0.001$), objective responses สูงกว่า (ร้อยละ 50 VS ร้อยละ 32; $p < 0.001$), อัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปีน้อยกว่า (ร้อยละ 22 VS ร้อยละ 33; $p=0.008$) และระยะเวลาการรอดชีวิตนานกว่า (median survival, 25.1 VS 20.3 เดือน; $p=0.046$)⁴



รูปที่ 2 B : แสดงส่วนประกอบหลักของ Trastuzumab
 C-F : แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ Trastuzumab
 (ที่มา : วารสาร New England Journal of Medicine 2007;357:39-51.)

ต่อมาได้มีการศึกษาการใช้ยา Trastuzumab ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น (Early stage breast cancer) ที่มี HER2 overexpression 4 การศึกษาหลัก ครอบคลุมผู้ป่วยมากกว่า 13,000 คน ได้แก่ HERA trial^{5,6} ซึ่งเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน 6 รอบ ตามด้วย Trastuzumab นาน 1 หรือ 2 ปี และกลุ่มที่ไม่ได้ Trastuzumab หลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดครบ, BCIRG 006 trial, NSABP B-31 trial และ NCCTG N9831 trial⁷ เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด doxorubicin ร่วมกับ cyclophosphamide 4 รอบ (4AC) ตามด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม Taxanes อีก 4 รอบ (4T) ร่วมกับการได้รับหรือไม่ได้รับยา Trastuzumab ผลการศึกษาทั้ง 4 การศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้ยา Trastuzumab มีระยะเวลาการ

กลับเป็นซ้ำ (Disease-free survival) นานกว่ารวมถึงมีระยะเวลาการรอดชีวิต (Overall survival) นานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม พบว่าผลข้างเคียงที่สำคัญของยา Trastuzumab คือ cardiac dysfunction พบได้ประมาณร้อยละ 2-16 โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม Anthracycline ร่วมด้วย แต่ข้อดีคือพบว่า cardiac function สามารถกลับมาเป็นปกติได้หลังหยุดยา Trastuzumab

กล่าวโดยสรุปจากข้อมูลทั้งหมด จะเห็นได้ว่าปัจจุบัน Trastuzumab ถือเป็น molecularly targeted therapy ที่มีผลเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีผล HER2 เป็นบวก ทั้งในผู้ป่วยระยะกระจายและระยะต้น แต่อย่างไรก็ตาม พบว่ายังมีข้อจำกัดของข้อมูลอีกหลายด้าน เช่น ระยะเวลาในการรักษาที่เหมาะสม ประโยชน์จากการรักษาด้วย Trastuzumab ต่อเนื่องแม้มีการลุกลามของโรค (disease progression) การให้ยาที่มีผลต้าน HER2 ร่วมกันกับ Trastuzumab เป็นต้น²

Lapatinib เป็น molecularly targeted therapy ชนิดรับประทานที่มีผลต้านทั้ง HER1 และ HER2 tyrosine kinases การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การให้ Lapatinib ร่วมกับยาเคมีบำบัด Capecitabine ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามหรือระยะกระจายที่มีผล HER2 เป็นบวก (HER2 positive Locally advanced or Metastatic breast cancer) ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วย Trastuzumab มาก่อน สามารถเพิ่มอัตราการตอบสนอง (response rate) และ time to progression เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ Capecitabine เพียงอย่างเดียว³ นอกจากนี้ยังต้องรอผล ongoing trial ซึ่งเปรียบเทียบการให้ Lapatinib เพียงชนิดเดียวและการให้ Lapatinib ร่วมกับ Trastuzumab ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Optimisation; ALTTO trial)

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

GIST เป็นมะเร็งกลุ่ม mesenchymal tumor ที่พบบ่อยที่สุดในทางเดินอาหาร คำว่า “GIST” มีการพูดถึงครั้งแรกตั้งแต่ปี พ.ศ.2526 แต่ยังไม่ทราบว่ามียีนกำเนิดจากเซลล์ใด จนกระทั่งปี พ.ศ. 2541 Yukihiko Kitamura และคณะพบว่า GIST มีต้นกำเนิดจาก interstitial cells of Cajal ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีระบบประสาทมาเลี้ยง ทำงานสัมพันธ์กับ Auerbach's plexus ซึ่งมีหน้าที่เป็น autonomic pacemaker และควบคุมการบีบตัว (peristalsis) ในระบบทางเดินอาหาร⁹ พบว่า ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 50 ปี (อายุเฉลี่ย 58 ปี) โดยพบได้ไม่ต่างกันทั้งเพศชายและเพศหญิง พบได้ทุกวัยในระบบทางเดินอาหาร แต่ที่พบบ่อยที่สุดคือ กระเพาะอาหาร (ร้อยละ 50) รองลงมาคือ ลำไส้เล็ก (ร้อยละ 25) ลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง (ร้อยละ 10) นอกจากนี้ยังพบว่า ร้อยละ 10 ของ GIST สามารถเกิดขึ้นนอกระบบทางเดินอาหารได้อีกด้วย (Extra-Gastrointestinal GIST) ได้แก่ mesentery, omentum, retroperitoneum และ pelvis อาการแสดงในผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่จำเพาะ เช่น อ่อนเพลีย แน่นท้อง มีเลือดออกในทางเดินอาหาร คลำได้ก้อนที่ท้อง อาการแสดงของลำไส้อุดตัน หรืออาจตรวจพบโดยบังเอิญจากการส่องกล้องหรือผ่าตัด เป็นต้น¹⁰

มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย GIST พบว่าขนาดก้อน (tumor size) และการแบ่งตัวของเซลล์ (mitosis) เป็นปัจจัยสำคัญที่สุด นอกจากนี้ตำแหน่งของมะเร็งต้นกำเนิดก็มีความสำคัญต่อการพยากรณ์โรคเช่นกัน กล่าวคือ มะเร็งต้นกำเนิดที่ตำแหน่งกระเพาะอาหารมีการพยากรณ์โรคดีกว่าตำแหน่งลำไส้เล็กส่วน duodenum, jejunum หรือ ileum และ rectum ตามลำดับ¹⁰ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดง Guideline for risk assessment of primary Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

	Size	Risk of progressive disease			
		Gastric	Duodenum	Jejunum or ileum	Rectum
Mitotic index \leq 5 per 50 hpf	\leq 2 cm	0%	0%	0%	0%
	2-5 cm	1.9%	4.3%	8.3%	8.5%
	5-10 cm	3.6%	24%	-	-
	>10 cm	10%	52%	34%	57%
Mitotic index >5 per 50 hpf	\leq 2 cm	-	-	-	54%
	2-5 cm	16%	73%	50%	52%
	5-10 cm	55%	85%	-	-
	>10 cm	86%	90%	86%	71%

hpf : high-power field

ที่มา : วารสาร Lancet 2007;369:1731-41.

การตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่า GIST มักมีลักษณะ 3 กลุ่ม ได้แก่ epithelioid, spindle และ mixed อย่างไรก็ตาม เนื่องจากลักษณะทางพยาธิวิทยา GIST มีความคล้ายคลึงกับเนื้องอกชนิดอื่นด้วย การย้อม immunohistochemistry จึงมีความสำคัญในการวินิจฉัยแยกโรค^{10,11} ดังตารางที่ 2 จะเห็นว่า KIT (หรือ CD 117) เป็น marker ที่มีความไวและความจำเพาะที่สุดในการวินิจฉัย GIST

KIT (หรือ CD 117) คืออะไร

KIT เป็น transmembrane tyrosine kinase receptor ประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก (domains) ได้แก่ extracellular domain, juxtamembrane domain และ tyrosine kinase (TK) domain ซึ่ง TK domain ยังแยกเป็น TKI และ TKII domains^{9,10} ปกติพบใน mast cells, germ cells, melanocytes, erythroid stem cells และ interstitial cells of Cajal และพบว่า KIT มีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโตตามปกติของเซลล์ดังกล่าวด้วย¹¹

ตารางที่ 2 แสดงการวินิจฉัยแยกโรคโดย immunohistochemical staining ของ Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

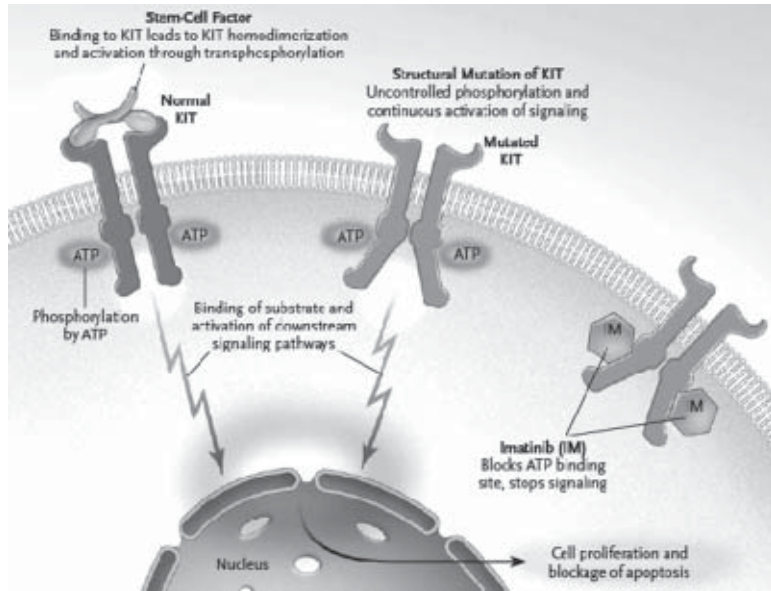
Classification	Markers				
	Desmin	Smooth-Muscle Action	KIT	CD34	S-100
True smooth-muscle tumor	Positive	Positive	Negative	30% positive	Rarely positive
Gastrointestinal stromal tumor	Negative	Often positive	Positive	Majority positive	5-10% positive
Schwannoma	Negative	Often focly positive	Negative	Often positive	Diffusely positive
Desmoid fibromatosis	Rare cells positive	Positive	Negative	Often focally positive	Rare cells positive

ที่มา : วารสาร New England Journal of Medicine 2004;351:1779-87.

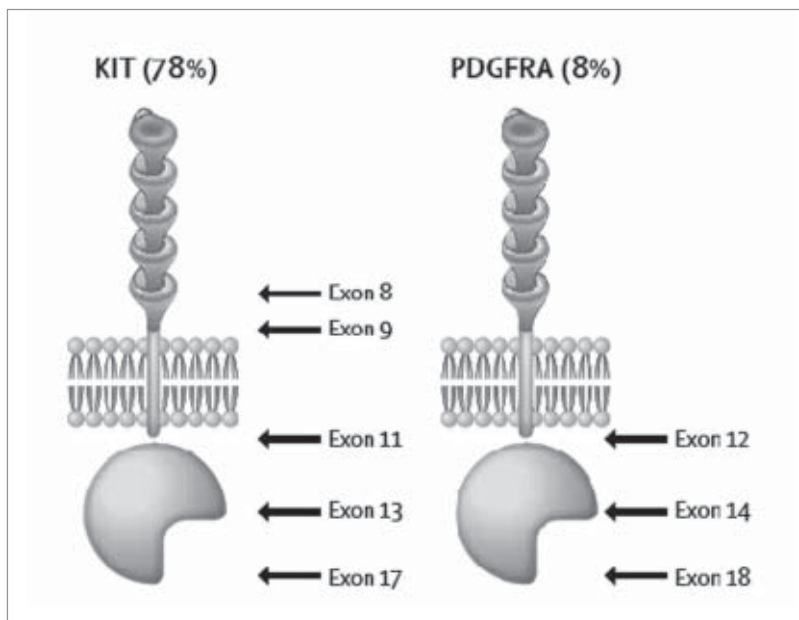
กลไกการทำงานปกติโดยผ่าน KIT receptor เริ่มจากมี Stem-Cell Factor ซึ่งเป็น ligand ที่จำเพาะกับ extracellular domain มาจับกับ receptor แล้วเกิดการกระตุ้นให้มีการจับคู่กันระหว่าง KIT receptor 2 receptor เรียกว่า “KIT homodimerization” ส่งผลให้มีการกระตุ้นการทำงานของ enzyme tyrosine kinase เกิดกระบวนการที่เรียกว่า “cross-phosphorylation” (เติม phosphate) ส่งผลสัญญาณให้มีการแบ่งตัวของเซลล์ (proliferation) และยับยั้งการตายของเซลล์ (inhibit apoptosis)¹¹

Pathophysiology of GIST

ร้อยละ 85-90 ของ GIST มี kinase gene mutation ได้แก่ KIT หรือ PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide) mutations โดยพบว่าส่วนใหญ่ (ร้อยละ 75) เป็น KIT mutation ซึ่งพบว่าเกิด mutation ตรงตำแหน่ง juxtamembrane domain (exon 11) มากที่สุด อย่างไรก็ตามสามารถเกิด mutation ตรง domains อื่นได้ เช่น extracellular domains (exon 8 และ 9) และ kinase I, II domains (exons 13 และ 17) เป็นต้น¹⁰ ผลของการมี KIT mutation ทำให้มีการเกิด homodimerization ได้โดยไม่ต้องมี ligand มาจับ กระตุ้นการเกิด phosphorylation และ downstream signaling pathway ส่งผลให้มีการแบ่งตัวของเซลล์ (proliferation) และยับยั้งการตายของเซลล์ (inhibit apoptosis) ต่อไป¹¹ (รูปที่ 3 และ 4)



รูปที่ 3 แสดงกลไกการทำงานโดยผ่าน KIT receptor, การมี mutation ของ KIT receptor และการออกฤทธิ์ของยา Imatinib
(ที่มา : วารสาร New England Journal of Medicine 2004;351:1779-87.)



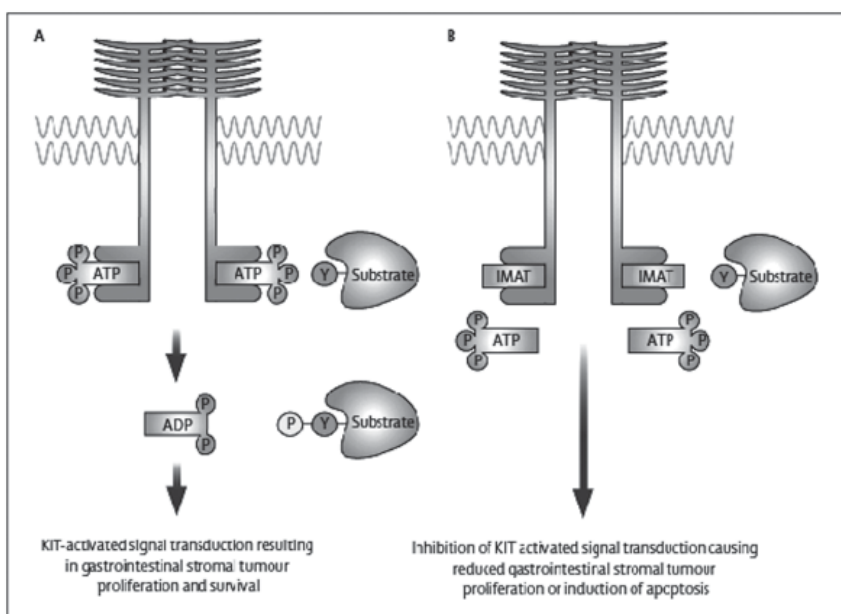
รูปที่ 4 แสดงตำแหน่งการเกิด KIT และ PDGFRA mutation
PDGFRA : platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide
(ที่มา : วารสาร Lancet 2007;369:1731-41.)

การรักษา

การรักษาหลักในปัจจุบันของ GIST ยังเป็นบทบาทของการผ่าตัดในผู้ป่วยระยะต้นที่สามารถผ่าตัดได้ (Localized primary resectable GIST) แต่มีผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งที่อยู่ในระยะกระจายหรือผ่าตัดไม่ได้ (Unresectable หรือ Metastatic GIST) ต้องใช้วิธีการรักษาอื่นนอกเหนือจากการผ่าตัด และเนื่องจาก GIST เป็นมะเร็งที่ไม่ตอบสนองต่อทั้งการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและการฉายแสง การรักษาในปัจจุบัน จึงมีบทบาทของยา molecularly targeted therapy คือ Imatinib (Glivec®) ซึ่งออกฤทธิ์จำเพาะต่อ KIT โดยจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป นอกจากนี้ยังพบว่า เมื่อติดตามการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดไปแล้ว ประมาณร้อยละ 40 จะมีการกลับเป็นซ้ำของโรคภายใน 5 ปี ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่า Imatinib ก็มีบทบาทสำคัญในการรักษาเช่นเดียวกัน

Imatinib คืออะไร

Imatinib (Glivec®) เป็น small molecule tyrosine kinase inhibitor มีผลต่อหลาย receptor ได้แก่ ABL, BCR-ABL, PDGFRB, ARG รวมถึง KIT และ PDGFRA ออกฤทธิ์โดยตัว Imatinib มีโครงสร้างคล้าย ATP จะไปแย่ง ATP ในการจับกับ ATP binding sites ของ intracellular portion of KIT kinases ส่งผลยับยั้งการเกิด autophosphorylation และยับยั้งการกระตุ้น signaling pathways ต่อไป โดยพบว่า Imatinib มีผลยับยั้งได้ทั้ง wild-type และ mutant KIT¹⁰ (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ Imatinib โดยผ่าน KIT receptor, การมี mutation ของ KIT receptor และการออกฤทธิ์ของยา Imatinib (ที่มา : วารสาร Lancet 2007;369:1731-41.)

การนำ Imatinib มาใช้ทางคลินิก

การรักษาผู้ป่วย GIST ระยะกระจาย (Metastatic GIST) ก่อนที่จะมีการนำ molecularly targeted therapy มาใช้ พบว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดได้ผลน้อยมาก กล่าวคือ อัตราการตอบสนองน้อยกว่าร้อยละ 5 จากการให้ doxorubicin-based chemotherapy¹² ผู้ป่วยมีระยะเวลาการรอดชีวิตโดยเฉลี่ย (median overall survival) ประมาณ 20 เดือนในกลุ่ม Metastatic GIST และเพียง 9-12 เดือนในกลุ่ม Local recurrence¹³

ต่อมาได้มีการนำ molecularly targeted therapy มาใช้ โดยมีการศึกษาแบบ open-label, randomized, multicenter trial ในผู้ป่วย advanced GIST จำนวน 147 คน โดยให้ Imatinib ขนาด 400 mg/day และ 600 mg/day พบว่า ไม่มีผู้ป่วยที่มี complete response อย่างไรก็ตาม พบว่ามีผู้ป่วยถึง ร้อยละ 53.7 ที่มี partial response และร้อยละ 27.9 มี stable disease¹⁴ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาระยะสาม 2 การศึกษาที่สำคัญคือ EORTC trial และ NCI trial¹⁵⁻¹⁷ เป็นการเปรียบเทียบระหว่างการให้ Imatinib ขนาด 400 mg/day และ 800 mg/day ในผู้ป่วย unresectable หรือ metastatic GIST จำนวน 946 และ 694 คนตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่า response rate ร้อยละ 50 และร้อยละ 54 จาก EORTC trial ในกลุ่มที่ได้ยาขนาด 400 และ 800 mg/day ตามลำดับ ร้อยละ 48 จาก NCI trial ในทั้งสองกลุ่ม และมีผู้ป่วยที่ได้ complete response ร้อยละ 3-5 สรุปคือ ผู้ป่วย advanced GIST ที่ได้รับ Imatinib 400-800 mg/day มี disease control ถึงร้อยละ 70-85 median progression-free survival 20-24 เดือน และ median overall survival นานกว่า 36 เดือน ในส่วนของผลข้างเคียงจากการใช้ยา Imatinib ได้แก่ ผื่น บวมและมีการคั่งของสารน้ำ (fluid retention) ผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ Imatinib มีน้อยมาก ส่วนใหญ่เกิดจากการมีเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเลือดออกภายในตัวก้อนเอง พบได้ประมาณร้อยละ 5 เท่านั้น¹⁰

Objective clinical response ต่อการได้ยา Imatinib มีความสัมพันธ์กับ tumor genotype โดยพบว่ากลุ่มที่เป็น KIT exon 11 mutations มี median time to treatment failure และ overall survival นานที่สุด แต่กลุ่มที่ไม่มี KIT mutation หรือมี PDGFRA D842V mutation มีการตอบสนองน้อยที่สุด นอกจากนี้กลุ่มที่มี KIT exon 9 mutations จะได้ประโยชน์จากการได้ Imatinib ขนาดสูง สรุปคือ Imatinib ถือเป็นการรักษามาตรฐานในการรักษาผู้ป่วย GIST ระยะกระจายและผู้ป่วยที่เป็นซ้ำภายหลังการผ่าตัด (Metastatic/Recurrent GIST)^{10,18,19}

อย่างไรก็ตาม แม้ว่า Imatinib สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตและระยะเวลาการรอดชีวิต (survival) ในผู้ป่วย advanced GIST แต่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่หายขาด (cure) นอกจากนี้ยังมีการดื้อต่อการรักษาด้วยยา Imatinib ในผู้ป่วย GIST ได้ โดยการดื้อยาดังกล่าวแบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก คือ Primary resistance และ Secondary resistance, Primary resistance คือการดื้อยาในผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองแบบ stable disease ภายหลังการรักษาด้วย Imatinib หรือผู้ป่วยที่ตอบสนองทางคลินิกต่อ Imatinib ในระยะแรกหลังการรักษาแต่ต่อมาเกิดการลุกลามของโรค (disease progression) ภายใน 6 เดือน พบในผู้ป่วยที่มี KIT exon 9 mutation หรือกลุ่ม wild-type (ไม่มี kinase mutation), Secondary resistance คือการดื้อยาในผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรค (disease progression) หลังจาก 6 เดือนนับจากมีการตอบสนองทางคลินิกต่อ Imatinib ในระยะแรก พบ

ในผู้ป่วยที่มี acquired KIT หรือ PDGFRA mutations ซึ่งขัดขวางต่อการออกฤทธิ์ของ Imatinib การรักษาผู้ป่วย GIST ที่ต้องการรักษาด้วย Imatinib มีได้หลายวิธี เช่น การเพิ่มขนาดยา Imatinib การพิจารณาผ่าตัดหรือ radiofrequency ablation ในตำแหน่งที่ทำได้ นอกจากการรักษาดังกล่าวแล้ว molecularly targeted therapy ที่มีบทบาทสำคัญในการรักษา Imatinib-resistant tumor คือ Sunitinib¹⁰

Sunitinib คืออะไร

Sunitinib (Sutent[®]) เป็น multitargeted tyrosine kinase inhibitor ชนิดกิน ออกฤทธิ์ยับยั้งหลาย receptor ได้แก่ VEGFR-1, VEGFR-2, fetal liver tyrosine kinase receptor 3 (FLT3), PDGFRB รวมถึง KIT และ PDGFRA receptors มีผลยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์และการสร้างเส้นเลือด (antitumor and antiangiogenic activities)

การนำ Sunitinib มาใช้ทางคลินิก

Sunitinib (Sutent[®]) ได้รับการรับรองให้ใช้ครั้งแรกโดย FDA (Food and Drug Administration) ในปี พ.ศ.2549 ในการรักษาผู้ป่วย advanced GIST ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Imatinib หรือทนต่อผลข้างเคียงของ Imatinib ไม่ได้ โดยการศึกษาของ Demetri และคณะ²⁰ เป็นการศึกษาแบบสุ่มระยะสาม (double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized phase III trial) ในผู้ป่วย advanced GIST ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Imatinib ทั้งหมด 312 ราย เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา Sunitinib 50 mg วันละ 1 ครั้งนาน 4 สัปดาห์ หยุดยาอีก 2 สัปดาห์ (4 weeks on, 2 weeks off) และ placebo ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา Sunitinib มีการตอบสนองที่ดีกว่า คือมี median time to disease progression นานกว่า (median, 6.3 VS 1.5 เดือน), objective response rate สูงกว่า (ร้อยละ 8 VS ร้อยละ 0) และระยะเวลาการรอดชีวิตนานกว่า (median overall survival, hazard ratio 0.491) ผลข้างเคียงที่สำคัญของ Sunitinib ได้แก่ ถ่ายเหลว, skin discoloration, mucositis, fatigue (ร้อยละ 10), hypertension (ร้อยละ 17) และ bleeding

นอกจากนี้ข้อมูลจากการศึกษา phase I/II พบว่า การตอบสนองต่อการได้ยา Sunitinib มีความสัมพันธ์กับ tumor genotype โดยพบว่ากลุ่มที่มี KIT exon 9 mutations หรือกลุ่ม wild type มี median time to progression และ median overall survival นานกว่ากลุ่มที่มี KIT exon 11 mutations อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (median overall survival; 14.3 VS 13.8 VS 5.1 เดือนตามลำดับ)²¹

ในส่วนของ การนำ molecularly targeted therapy มาให้ในผู้ป่วย GIST ภายหลังการผ่าตัด (Adjuvant treatment) พบว่ามีการศึกษาหลักคือ ACOSOG Z 9001 trial เป็นการศึกษาระยะ 3 ในผู้ป่วย GIST ที่มีความเสี่ยงต่อการกลับมาเป็นซ้ำสูง (High-risk GIST) คือ ขนาดก้อนมากกว่าหรือเท่ากับ 3 cm ภายหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งจะได้รับ Imatinib 400 mg/day นาน 1 ปี อีกกลุ่มหนึ่งจะได้รับยาหลอก (placebo) พบว่า กลุ่มที่ได้รับ Imatinib มี relapse-free survival

ที่ 1 และ 2 ปี นานกว่า กล่าวคือ relapse-free survival ที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 97 และร้อยละ 83 ที่ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 90 และร้อยละ 71 ในกลุ่มที่ได้รับ Imatinib และยาหลอกตามลำดับ และจากการศึกษานี้เอง ทำให้ปัจจุบัน Imatinib ได้รับการรองรับจาก FDA (Food and Drug Administration) สหรัฐอเมริกาในเดือนธันวาคม พ.ศ.2551 ให้ใช้เป็นการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วย High-risk GIST

กล่าวโดยสรุปจากข้อมูลทั้งหมด จะเห็นได้ว่าปัจจุบัน Imatinib ถือเป็นการรักษามาตรฐานหลักในผู้ป่วย advanced (unresectable หรือ metastatic GIST), recurrent GIST รวมถึงเป็นการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วย High-risk GIST ขณะที่ Sunitinib มีบทบาทในการรักษาผู้ป่วย advanced GIST ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย Imatinib หรือทนต่อผลข้างเคียงของ Imatinib ไม่ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Green MR. Targeting Targeted Therapy. *N Engl J Med* 2004;350:2191-3.
2. Hudis CA. Trastuzumab - Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2007;357:39-51.
3. Hortobagyi GN. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1734-6.
4. Slamon DJ, Jones BL, Shark S, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
5. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
6. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyerislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.
7. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
8. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowaski T, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
9. Kitamura Y. Gastrointestinal stromal tumors: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008;43:499-508.
10. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor. *Lancet* 2007;369:1731-41.
11. Demetri GD, Tittton RL, Ryan DP, Fletcher CD. Case 32-2004: A 68-Year-Old Man with a Large Retroperitoneal Mass. *N Engl J Med* 2004;351:1779-87.
12. Goss GA, Merriam P, Manola J, Singer S, Fletcher C, Demetri G, et al. Clinical and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors (GIST) [abstract]. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:599a.
13. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
14. Demetri GD, Mehren M, Blanke CD, Van Den Abbeele AD, Eisenberg B, Robert PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-80.
15. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, Benjamin R, Fletcher CD, Bramwell V, et al. Dose effect of imatinib (IM) in patients with metastatic GIST- Phase III Sarcoma Group Study S0033 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22.

16. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Rejchardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127-34.
17. Patel S, Zalcberg JR. Optimizing the dose of imatinib for treatment of gastrointestinal stromal tumours: Lessons from the phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2008;44:501-9.
18. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Benjamin R, Fletcher CD, Bramwell V, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:1093-103.
19. Heinrich MS, Corless C, Hollis D, Demetri GD, Bertagnolli MM, Fletches MM, Fletches JA, et al. Correlation of target kinase genotype with clinical activity of imatinib mesylate in patients with metastatic GI stromal tumors expressing KIT. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24:3s.
20. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-38.
21. Maki R, Fletcher JA, Heinrich M, Morgan JA, George S, Desai J, et al. Results from a continuation trial of SU11248 in patient (pts) with imatinib (IM)-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;24.

