บทความปริทัศน์

สารยับยั้งการทำงานของ Tyrosine kinase receptor: เป้าหมายระดับอณูของการรักษามะเร็งชนิด solid tumor

ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์[1]

Abstract:

Tyrosine kinase receptor inhibitor as a molecularly targeted therapy for solid tumors

Sunpaweravong P.

Unit of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,

Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110

E-mail: spatrapi@medicine.psu.ac.th

Songkla Med J 2006;24(1):43-52

Advances in solid tumor treatment have been enormous in the past decade, especially molecularly targeted therapy, for which aberrant molecules or biological pathways relating to tumor growth and development have been targeted specifically. Molecularly targeted therapy agents show activity against specific tumor cells with little effect on normal vital organs or tissues, making them a more tolerable therapeutic approach for patients than chemotherapeutic agents. Tyrosine kinase receptor inhibitors are molecularly targeted therapeutic agents that inhibit signal transduction pathways. To date, a number of agents in this category have been approved for solid cancer treatment such as in lung, breast, and colon cancers. This review highlights the role of the approved tyrosine kinase receptor inhibitors for solid tumor therapy.

Key words: *tyrosine kinase receptor inhibitor, molecularly targeted therapy, treatment, cancer, solid tumor*

---

[1]พบ., วว. (อายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา), อาจารย์ หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

รับต้นฉบับวันที่ 17 มีนาคม 2548 รับลงตีพิมพ์วันที่ 4 สิงหาคม 2548

บทคัดย่อ:

วิวัฒนาการในการรักษาโรคมะเร็งชนิด solid tumor รูปแบบหนึ่ง ได้แก่ molecularly targeted therapy ซึ่งหมายถึงการยับยั้งโมเลกุลหรือกระบวนการทางชีวภาพภายในและภายนอกเซลล์ที่มีความสำคัญต่อการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็งโดยเป็นวิธีการรักษาที่ดี เนื่องจากมีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งแต่ละชนิด และมีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติของร่างกายน้อยมาก สารยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinase receptor เป็นยาในกลุ่ม molecularly targeted therapy ที่ยับยั้งการทำงานของ signal transduction pathway และมีความสำคัญในการรักษามะเร็งชนิด solid tumor ปัจจุบันยากลุ่มนี้ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษามะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม และมะเร็งลำไส้ใหญ่ บทความนี้ได้สรุปความก้าวหน้าของสารยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinase receptor ในการรักษามะเร็งดังกล่าว

คำสำคัญ: *สารยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinase receptor, molecularly targeted therapy, การรักษา, มะเร็ง, solid tumor*

บทนำ

การรักษาโรคมะเร็งด้วยยาชนิดต่าง ๆ ได้มีวิวัฒนาการไปอย่างมาก โดยเฉพาะในทศวรรษที่ผ่านมา เนื่องจากความก้าวหน้าในการศึกษาวิจัยถึงโมเลกุลและกระบวนการทั้งภายในและภายนอกเซลล์ที่เป็นปัจจัยสำคัญต่อการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็ง ซึ่งนำไปสู่การพัฒนายาที่ออกฤทธิ์เฉพาะในระดับโมเลกุล gene หรือกระบวนการทางชีวเคมีต่าง ๆ โดยสามารถยับยั้งการทำงานของโมเลกุลหรือกระบวนการดังกล่าวอย่างมีเป้าหมายจำเพาะและสามารถหยุดการเติบโต (proliferation) หรือการลุกลาม (invasion) และแพร่กระจาย (metastasis) ของโรคมะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ แนวทางการรักษาดังกล่าวนี้เรียกว่า molecularly targeted therapy บทความนี้ได้รวบรวมและสรุปยาในกลุ่มสารยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinase receptor ซึ่งจัดเป็นหนึ่งใน molecularly targeted therapy สำหรับ solid tumor ที่สำคัญในปัจจุบัน เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงความก้าวหน้าของวิทยาการดังกล่าว

เนื้อเรื่อง

ยาเคมีบำบัดสำหรับการรักษาโรคมะเร็ง ได้แก่ สารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเติบโตหรือทำลายเซลล์ของสิ่งมีชีวิตโดยไม่มีความจำเพาะ จึงทำให้ทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติของร่างกายถูกทำลาย จนถึงปัจจุบันได้มีการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ มากว่า 60 ปี แล้ว[1] แม้ว่ายาเคมีบำบัดจะเป็นการรักษามาตรฐานหนึ่งสำหรับโรคมะเร็ง ทั้งที่เป็นการรักษาเสริมหรือการรักษาหลัก แต่พบว่าโรคมะเร็ง solid tumor หลายชนิดตอบสนองไม่ดีต่อยาเคมีบำบัด อีกทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยาเคมีบำบัดออกฤทธิ์ทำลายเซลล์ปกติของร่างกาย ทำให้มีความพยายามในการพัฒนาความรู้ด้านพยาธิกำเนิดของเซลล์มะเร็ง รวมถึงกระบวนการชีววิทยาที่เกี่ยวข้องกับการเติบโต การลุกลามและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง จนถึงปัจจุบันเราทราบถึงโมเลกุลและกระบวนการที่สำคัญต่อการพัฒนาดังกล่าวอย่างมาก และนำไปสู่การพัฒนายาที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อโมเลกุลหรือกระบวนการสำคัญดังกล่าวกันอย่างกว้างขวาง และยังคงมีการศึกษาวิจัยทั้งระดับก่อนคลินิก และคลินิกที่แล้วเสร็จและกำลังดำเนินการอยู่จำนวนมาก ยาในกลุ่ม molecularly targeted therapy ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษามะเร็งชนิด solid tumor หลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ เป็นต้น ผลดีที่สำคัญของ molecularly targeted therapy ได้แก่ ยาในกลุ่มนี้ยับยั้งกระบวนการในระดับโมเลกุลที่พบว่าจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งแต่ละชนิด ทำให้ผลของการต้านเซลล์มะเร็งสูง ในขณะที่ผลไม่พึงประสงค์ต่อเซลล์ปกตินอย[2] ซึ่งต่างจากการให้ยาเคมีบำบัดที่ไม่สามารถเลือกออกฤทธิ์เฉพาะต่อเซลล์มะเร็งและป้องกันเซลล์ปกติของร่างกายไม่ให้ถูกทำลายได้

Molecular target ที่ดีในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งควรจะมีคุณสมบัติ ได้แก่[3]

1. มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งและไม่พบหรือพบน้อยในเซลล์อื่นที่สำคัญของร่างกาย
2. สามารถตรวจพบจากตัวอย่างชิ้นเนื้อหรือสิ่งส่งตรวจอื่นจากผู้ป่วยได้ด้วยวิธีการทางห้องปฏิบัติการที่ไม่ยุ่งยากและเชื่อถือได้
3. มีความสัมพันธ์กับผลการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย
4. เมื่อถูกยับยั้งสามารถทำให้ผู้ป่วยที่ express molecular target นั้น ตอบสนองต่อการรักษาได้ดี แต่ไม่เกิดผลการตอบสนองในผู้ป่วยที่ไม่ express molecular target

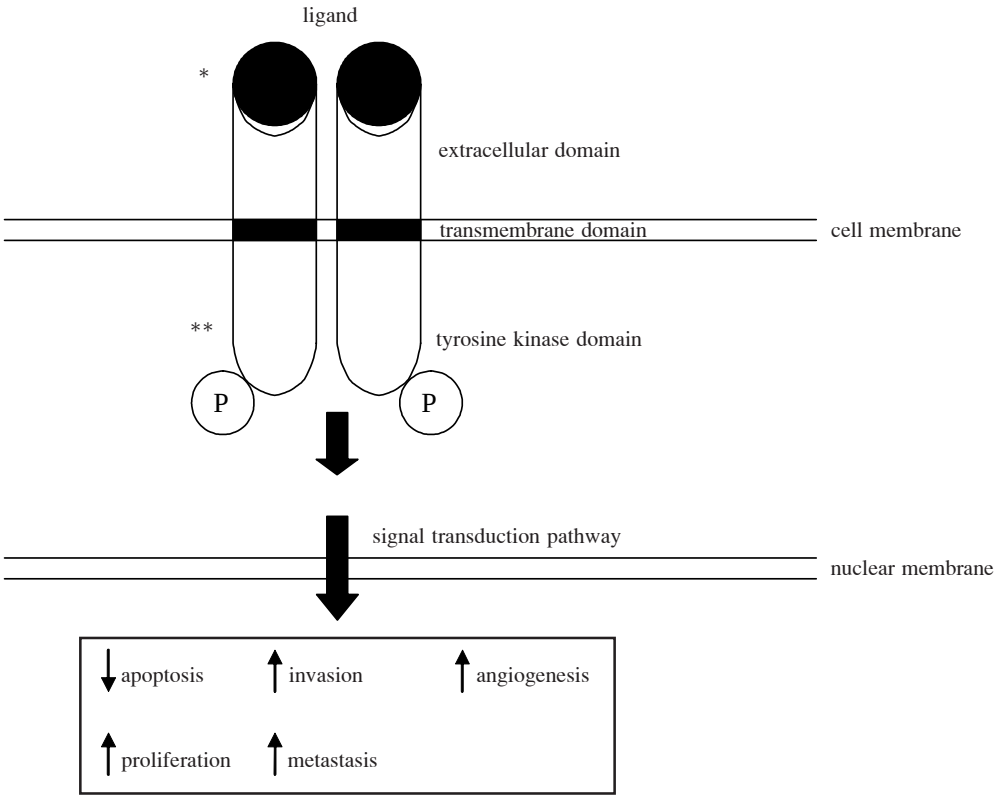
Signal transduction pathway ได้แก่การทำงานของโมเลกุลหรือกระบวนการภายในเซลล์ที่ส่งผลให้เกิดการส่งต่อสัญญาณ (signal transduction) ที่สำคัญในการควบคุมการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็ง โดยเป็นผลจากการทำงานของ tyrosine kinase receptor receptor ดังกล่าวคือโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น receptor ต่อ growth factor ligand และอยู่บนผิวของเซลล์ โดยทั่วไป receptor เหล่านี้ประกอบด้วยองค์ประกอบหลัก (domain) 3 ส่วน ได้แก่

ก. Extracellular domain คือส่วนที่ยื่นออกไปนอกเซลล์เพื่อจับกับ ligand แล้วทำให้เกิดการรวมตัวเป็นคู่ของ receptor (dimerization)

ข. Transmembrane domain อยู่บริเวณ cell membrane

ค. Tyrosine kinase domain ซึ่งอยู่ภายในเซลล์และควบคุมการทำงานโดยเอนไซม์ tyrosine kinase โดยเกิดการรวมตัวกับกลุ่มฟอสเฟต (phosphorylation) ทำให้มีการกระตุ้นสารหรือโมเลกุลอื่นทั้งภายนอกและภายใน nucleus และเกิดการส่งต่อสัญญาณ หรือ signal transduction ซึ่งส่งผลควบคุมการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็งต่อไป (รูปที่ 1)

ยาในกลุ่ม molecularly targeted therapy ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง signal transduction ของ tyrosine kinase receptor ที่ได้รับการอนุมัติใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง solid tumor ในปัจจุบันมี 2 ประเภท ได้แก่ monoclonal antibody และ small molecule tyrosine kinase inhibitor



รูปที่ 1 แสดงส่วนประกอบและความสำคัญของ tyrosine kinase receptor ของ solid tumor

P = phosphate ในกระบวนการ phosphorylation

* ตำแหน่งออกฤทธิ์ของ monoclonal antibody ต่อ extracellular domain ของ receptor

** ตำแหน่งออกฤทธิ์ของ small molecule tyrosine kinase inhibitor

Monoclonal antibody คือสารที่ได้รับการพัฒนาด้วยวิธีการวิศวพันธุศาสตร์ จำแนกเป็น (1) chimeric antibody ซึ่งเกิดจากการตัดต่อพันธุกรรมของดีเอ็นเอที่เป็นต้นแบบในการสร้าง antibody ของมนุษย์และหนู (murine) โดยมีสัดส่วนของมนุษย์ร้อยละ 65-90 (2) humanised antibody ซึ่งมีสัดส่วนของมนุษย์ร้อยละ 95 และ (3) fully human antibody ที่เป็นส่วนของมนุษย์ทั้งหมด โดยมีกลไกยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งได้โดยผ่านทางกลไกภูมิคุ้มกันประเภท complement-dependent และ antibody-dependent cell-mediated toxicity antibody ประกอบด้วย แขนจับกับ antigen (antigen-binding area) 2 แขนที่แตกต่างกันคือ แขนจับกับเซลล์มะเร็ง และแขนจับกับ immune-effector cell ของ host ได้แก่ T cell, natural-killer cell และ macrophage เมื่อ monoclonal antibody ไปจับกับ growth factor receptor ซึ่งเป็นโปรตีนบนผิวของเซลล์มะเร็งจะสามารถยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ของเอนไซม์ tyrosine kinase ของ receptor นั้น ๆ ได้ ซึ่งนำไปสู่การยับยั้ง signal transduction ของโมเลกุลอื่น ๆ ที่มีผลต่อการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็งได้[4]

Small molecule tyrosine kinase inhibitor ได้แก่ สารโมเลกุลขนาดเล็กที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง signal transduction ภายในเซลล์มะเร็ง โดยรวมตัวกับ tyrosine kinase domain ของ tyrosine kinase receptor ทำให้กระบวนการ phosphorylation ไม่เกิดขึ้น จึงไม่เกิดการกระตุ้นโมเลกุลหรือกระบวนการภายในเซลล์ที่มีส่วนสำคัญต่อการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็ง

ตัวอย่างของ tyrosine kinase receptor ที่สำคัญใน solid tumor และมีการประยุกต์ใช้ molecularly targeted therapy เพื่อการรักษาในปัจจุบัน ได้แก่ epidermal growth factor receptor (EGFR) family, Kit และ vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor

EGFR family

Immunoglobulin-like receptor ใน EGFR family ประกอบด้วยโปรตีน 4 ชนิด ได้แก่ human epidermal growth factor receptor type 1 (HER1 หรือ EGFR), HER2 (HER-2/neu, c-erbB2), HER3 และ HER4 โดย receptor แต่ละตัวมี ligand ที่จำเพาะ เช่น epidermal growth factor (EGF) หรือ tumor growth factor-alpha (TGF-α) สำหรับ EGFR เป็นต้น receptor ใน EGFR family ที่เป็นโมเลกุลเป้าหมาย สำหรับ molecularly targeted therapy ใน solid tumor ที่สำคัญ ได้แก่ EGFR และ HER2

EGFR หรือ HER1 เป็น receptor หลักในกลุ่มนี้ โดยสามารถรวมตัวกับ EGFR ด้วยกัน (homodimerization) หรือ receptor อื่นใน family เดียวกัน (heterodimerization) ยาต้าน EGFR ในปัจจุบันสามารถออกฤทธิ์ได้หลายตำแหน่งที่สำคัญคือ เป็น antibody ต่อ extracellular domain เช่น cetuximab (Erbitux®) หรือเป็นสารโมเลกุลขนาดเล็กที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase (small molecule kinase inhibitor) เช่น gefitinib (Iressa®) หรือ erlotinib (Tarceva®) (ตารางที่ 1) ผลข้างเคียงที่พบบ่อยแต่มักไม่รุนแรงของยาต้าน EGFR ได้แก่ การเกิดผื่นคล้ายสิว (acne-like rash) และท้องเสีย (diarrhea)

HER2 เป็นโปรตีนตัวหนึ่งในกลุ่ม EGFR family โดยไม่จำเป็นต้องอาศัย ligand ในการทำงาน บทบาทของ HER2 ที่สำคัญในปัจจุบันได้แก่ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านม โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมร้อยละ 25-30 มี HER2 protein overexpression[5] และ HER2 ยังเป็นปัจจัยที่บ่งบอกการพยากรณ์โรค (prognostic factor) ที่สำคัญ โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี HER2 protein overexpression มีการแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองมากกว่าและอัตราการรอดชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโปรตีน HER2 overexpression ยาในกลุ่ม molecularly targeted therapy ที่สามารถยับยั้งการทำงานของโปรตีน HER2 ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ได้แก่ trastuzumab (Herceptin®) ซึ่งเป็น humanised monoclonal antibody ที่สังเคราะห์ขึ้นและมีความจำเพาะต่อ extracellular domain ของ HER2 (ตารางที่ 1)

Kit

Kit เป็น transmembrane glycoprotein โดยเป็น receptor ของ stem cell factor (SCF) และทำงานโดยผ่านเอนไซม์ tyrosine kinase เมื่อ Kit รวมตัวกับ SCF จะส่งผลให้เกิดการรวมตัวของ receptor (homodimerization) และกระตุ้นเอนไซม์ tyrosine kinase ให้เกิดกระบวนการ phosphorylation และ signal transduction ภายในเซลล์ พบว่า Kit เกี่ยวข้องกับพัฒนาการของเซลล์ที่ทำหน้าที่ควบคุมการบีบตัว (peristalsis) ของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กที่ชื่อ interstitial cell of Cajal (ICC) โดยพบว่าลักษณะของ ICC มีความคล้ายคลึงกับลักษณะของเนื้องอกชนิด gastrointestinal stromal tumor (GIST) นอกจากนี้ Kit ยังเกี่ยวข้องกับพัฒนาการของ hematopoietic progenitor cell, mast cell และ germ cell

activation mutation ของ Kit tyrosine kinase เป็นกลไกที่สำคัญต่อการเกิดและเติบโตของ solid tumor หลายชนิด รวมทั้งในผู้ป่วย GIST โดยผู้ป่วย GIST มี Kit tyrosine kinase mutation ประมาณร้อยละ 80-85 และพบว่าชิ้นเนื้อของผู้ป่วย GIST ประมาณร้อยละ 95 พบผลบวกจากการย้อมด้วย Kit antibody (CD117)[6]

ตารางที่ 1 ยาในกลุ่ม molecularly targeted therapy ในการรักษามะเร็งชนิด solid tumor ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในปัจจุบัน

ยา	โมเลกุลเป้าหมาย	ประเภทของยา	ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรองจาก FDA
Trastuzumab	HER2	Monoclonal antibody (humanised)	มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ overexpressed HER2
Cetuximab	EGFR	Monoclonal antibody (chimeric)	มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ overexpressed EGFR (ให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด irinotecan)
Gefitinib	EGFR	Small molecule tyrosine kinase inhibitor	มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 สูตรที่ประกอบด้วย platinum
Bevacizumab	VEGF	Monoclonal antibody (humanised)	มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย (ให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด 5-FU)
Imatinib	Kit	Tyrosine kinase inhibitor	Gastrointestinal stromal tumor
	BCR-ABL		มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด CML ที่มี bcr/abl postitive
	PDGFR		Hypereosinophilic syndrome, Chronic myelomonocytic leukemia, Dermatofibrosarcoma protuberans

HER2 = human epidermal growth factor receptor type 2, EGFR = epidermal growth factor receptor, VEGF = vascular endothelial growth factor, 5-FU = 5-fluorouracil, CML = chronic myeloid leukemia, PDGFR = platelet-derived growth factor receptor

ในปี พ.ศ. 2544 องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) ได้อนุมัติการใช้ยา imatinib mesylate (Gleevec® หรือ Glivec®) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม small molecule tyrosine kinase inhibitor ที่สามารถยับยั้งการทำงานของโมเลกุล 3 ชนิดที่สำคัญ ได้แก่ Kit (ใน GIST), BCR-ABL (ใน chronic myeloid leukemia (CML)), และ platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) (ใน hepereosinophilic syndrome (HES), chronic myelomonocytic leukemia (CMML), และ dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)[7] (ตารางที่ 1) สำหรับประเทศไทย ยา imatinib (Glivec®) ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วย CML และในผู้ป่วย GIST ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable) หรือในระยะแพร่กระจาย (metastatic)

VEGF Receptor

VEGF เป็น growth factor ที่ทำหน้าที่ในการควบคุมการเติบโต (proliferation) และการซึมผ่านของผนังหลอดเลือด (permeability) และยังทำหน้าที่ยับยั้งกระบวนการตายโดยธรรมชาติ (antiapoptotic factor) สำหรับเส้นเลือดใหม่ VEGF receptor เป็น glycoprotein ที่อยู่บนผิวของ vascular endothelium โดยสร้างได้ทั้งจากเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง ประกอบด้วย receptor 2 ชนิด คือ VEGFR1 และ VEGFR2 ซึ่งเมื่อจับกับ VEGF หรือ basic fibroblast growth factor แล้วจะกระตุ้น signal transduction ภายใน endothelial cell ให้เกิดการสร้างและเติบโตของ endothelial cell เซลล์มะเร็งสามารถกระตุ้นให้เกิด VEGFR expression มากขึ้น โดยผ่านทาง oncogene และ cytokine ต่าง ๆ รวมถึงภาวะ hypoxia VEGFR expression สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี[4] โดยมีความสำคัญในการควบคุม angiogenesis หรือการสร้างเส้นเลือดใหม่จากเส้นเลือดเดิมที่มีอยู่ซึ่งเป็นกลไกสำคัญประการหนึ่งต่อการลุกลามและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง[8, 9]

ยาที่ยับยั้งการเกิด angiogenesis หรือ antiangiogenic agent สามารถยับยั้งโดยตรงโดยเป็น monoclonal antibody ต่อ VEGF ligand ซึ่งมีความสำคัญต่อการเติบโตของ endothelial cell ของเส้นเลือด[7] แต่ไม่ได้มีผลทำลายเซลล์ จึงมีข้อดีกว่ายาเคมีบำบัดที่สามารถหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดและไม่เกิดปัญหาเซลล์มะเร็งดื้อยาได้[8] นอกจากนี้ยังมียาที่เป็น small molecule inhibitor ด้วย แต่ยาในกลุ่ม antiangiogenic agent ที่ได้รับการอนุมัติใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ bevacizumab (Avastin®) ซึ่งเป็น humanised monoclonal antibody ที่ยับยั้ง angiogenic signal โดยจับกับ VEGF ligand แล้วทำให้ VEGF ไม่สามารถรวมตัวกับ VEGFR ได้[8]

ประโยชน์ของสารยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinase ในการรักษามะเร็งชนิด solid tumor

บทบาทของยาในกลุ่ม molecularly targeted therapy ที่ได้รับการอนุมัติใช้ในการรักษามะเร็ง solid tumor ชนิดต่าง ๆ มีรายละเอียด ดังนี้

1. มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer)

คณะผู้วิจัยร่วมหลายสถาบันจากสหรัฐอเมริกาได้รายงานถึงประโยชน์ของยา gefitinib (Iressa®) ซึ่งเป็นสารยับยั้งการทำงานของ EGFR-tyrosine kinase ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ IIIB หรือ IV ที่ล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 2 สูตรก่อนหน้าที่ประกอบด้วย cisplatin หรือ carboplatin และ docetaxel การศึกษานี้ประเมินอาการของผู้ป่วยโดยให้คะแนนตาม functional assessment of cancer therapy-lung (FACT-L) ซึ่งเป็นเครื่องมือในการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งที่ใช้แพร่หลายชนิดหนึ่งจากจำนวนผู้ป่วย 216 ราย ที่ถูกสุ่มให้ได้รับยา gefitinib 250 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับ 500 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 43 ที่ได้รับยา gefitinib ขนาด 250 มิลลิกรัม มีอาการดีขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 500 มิลลิกรัม มีอาการดีขึ้นร้อยละ 35 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 75) มีอาการดีขึ้นภายใน 3 สัปดาห์หลังจากได้รับยา อัตราการตอบสนองจากภาพทางรังสีวิทยา (radiographic response) พบร้อยละ 12 ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 250 มิลลิกรัม และร้อยละ 9 ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 500 มิลลิกรัม และผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 1 ปี (overall 1-year survival) เท่ากับร้อยละ 25 โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อพิจารณาถึงดัชนีต่าง ๆ ข้างต้นระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เพียงแต่พบผลข้างเคียง ได้แก่ ผื่นคล้ายสิว (acne-like rash) และอาการท้องเสีย (diarrhea) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้ขนาดยาสูงกว่า[10]

คณะผู้วิจัยจากญี่ปุ่น ออสเตรเลียและยุโรป ได้ทำการศึกษาร่วมในลักษณะเดียวกันกับการศึกษาข้างต้นโดยใช้ชื่อการศึกษาว่า Iressa dose evaluation in advanced lung cancer (IDEAL 1) ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะ III หรือ IV ที่โรคกลับเป็นซ้ำหรือเป็นมากขึ้น หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด 1-2 สูตรที่ประกอบด้วย platinum มาแล้วจำนวน 210 ราย ผลการศึกษาพบว่า อัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 18.4 และร้อยละ 19, อัตราการดีขึ้นของอาการร้อยละ 40.3 และร้อยละ 37, ระยะเวลามัธยฐานที่โรคไม่เป็นมากขึ้น (median progression-free survival) 2.7 และ 2.8 เดือน, ระยะเวลารอดชีวิตมัธยฐานโดยรวม (median overall survival) 7.6 และ 8 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับยา gefitinib ขนาด 250 มิลลิกรัม และ 500 มิลลิกรัม ตามลำดับ[11]

ข้อมูลจากการศึกษาทั้งสองดังกล่าวทำให้ FDA รับรองให้ใช้ยา gefitinib ขนาด 250 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 2 สูตรที่ประกอบด้วย platinum และ docetaxel ในประเทศสหรัฐอเมริกา หรือล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัดอย่างน้อย 1 สูตร ที่ประกอบด้วย platinum ในประเทศอื่น (ตารางที่ 1)

จากประสิทธิผลที่ดีของยา gefitinib เมื่อใช้ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กที่ล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัดมาแล้วดังกล่าว จึงได้มีการศึกษาผลของการให้ยา gefitinib ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยใหม่มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กเปรียบเทียบกับผลของยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว โดยคาดว่ายา gefitinib อาจเพิ่มอัตราการตอบสนองและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดที่มี platinum เป็นส่วนประกอบ ซึ่งเป็นยามาตรฐานในการรักษาได้ แต่พบว่ายา gefitinib เมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดไม่ได้เพิ่มประโยชน์ให้ผู้ป่วยใหม่มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กทั้งในด้านอัตราการตอบสนอง, ระยะเวลาที่โรคไม่เป็นมากขึ้น หรืออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย[12]

จากการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้พบว่าการตอบสนองของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กมีความสัมพันธ์กับการที่เซลล์มะเร็งมี point mutation ที่ตำแหน่ง exon 19 และ 21 ของ EGFR kinase domain ดังนั้น mutation ของ EGFR gene ดังกล่าว จึงสามารถเป็นปัจจัยทำนายการตอบสนองต่อการรักษา (predictive factor) ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กเมื่อรักษาด้วยยา gefitinib[13-15]

ยาในกลุ่ม molecularly targeted therapy อื่น ๆ ที่มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ได้แก่ ยายับยั้งกระบวนการสร้างเส้นเลือด (antiangiogenic agent), cyclooxygenase (COX)-2[16], ยายับยั้งเอนไซม์ที่มีความสำคัญต่อกระบวนการชีวภาพของเซลล์มะเร็ง เช่น matrix metalloproteinase และ farnesyltransferase, การรักษาที่เกี่ยวกับ gene (gene therapy and replacement) และ antisense therapy รวมถึงการยับยั้งวงจรเซลล์ (cell cycle) เป็นต้น[17]

2. มะเร็งเต้านม

ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมร้อยละ 25-30 overexpressed HER2[5] ซึ่งสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี trastuzumab เป็น monoclonal antibody สำหรับ solid tumor ชนิดแรกที่ได้รับการรับรองให้ใช้จาก FDA ประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 โดยเป็น humanised antibody ที่ยับยั้งจำเพาะต่อ HER2 โดยเมื่อ trastuzumab จับกับ HER2 receptor จะทำให้ HER2 receptor เกิด internalisation และส่งผลยับยั้งการเกิด signal transduction ปัจจุบัน trastuzumab มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2 overexpression (ตารางที่ 1)

สมมุติฐานสำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของ trastuzumab ต่อเซลล์มะเร็ง ได้แก่ การที่ antibody จับกับ receptor ของเซลล์มะเร็งและทำให้เซลล์มะเร็งถูกทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายประเภท antibody-dependent cellular cytotoxicity

(ADCC) และ complement-dependent cytotoxicity (CDC) ได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้เมื่อเกิดการรวมตัวของ antibody กับ HER2 receptor ยังทำให้เกิด receptor downregulation ซึ่งส่งเสริมกระบวนการตายโดยธรรมชาติของเซลล์ (apoptosis) และยับยั้งการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็ง การศึกษาในระยะก่อนคลินิกยังพบว่า trastuzumab อาจมีผลต่อการควบคุมการทำงานของ gene ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) เช่น VEGF ได้ด้วย[18]

ยา trastuzumab เมื่อใช้เป็นยาตัวเดียวชนิดแรกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ overexpressed HER2 ได้ผลการตอบสนองโดยรวมร้อยละ 26[4] นอกจากนี้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2 overexpression ที่ล้มเหลวต่อยาเคมีบำบัดหลายชนิดมาแล้ว เมื่อได้รับการรักษาด้วย trastuzumab ยังพบอัตราการตอบสนองร้อยละ 15 เป็นระยะเวลามัธยฐานนาน 9 เดือน[19]

trastuzumab สามารถเสริมฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย โดย Slamon และคณะได้ทำการศึกษาโดยสุ่มผู้ป่วยใหม่มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2 overexpression จำนวน 469 ราย ให้ได้รับยาเคมีบำบัด (anthracycline หรือ paclitaxel) ร่วมกับ trastuzumab หรือยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา trastuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดมีระยะเวลามัธยฐานที่โรคไม่เป็นมากขึ้น (7.4 เดือน เปรียบเทียบกับ 4.6 เดือน), อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 50 เปรียบเทียบกับร้อยละ 32), ระยะเวลามัธยฐานของการตอบสนอง (9.3 เดือน เปรียบเทียบกับ 5.9 เดือน), ระยะเวลามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยรวม (25.4 เดือน เปรียบเทียบกับ 20.3 เดือน) ดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้เพียงยาเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[20]

ปัจจุบันมีการศึกษาถึงบทบาทของยา trastuzumab เมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดในการรักษาเสริมกับการผ่าตัด (adjuvant therapy) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะต้น (early stage breast cancer) และผลจากการศึกษาร่วมหลายสถาบันระยะที่ 3 แบบสุ่ม (randomized, multicenter phase III trial) จะรายงานในเวลาไม่ช้านี้[21]

ผลข้างเคียงที่สำคัญของ trastuzumab โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด anthracycline ได้แก่ ผลต่อหัวใจโดยทำให้ความสามารถในการทำงานของหัวใจลดลง[21] จากการศึกษาที่ผ่านมาพบอุบัติการณ์ของหัวใจทำงานผิดปกติร้อยละ 13-27 ในผู้ป่วยที่ได้ trastuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด anthracycline หรือ paclitaxel ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ trastuzumab เพียงอย่างเดียวมีโอกาสเกิดการทำงานของหัวใจผิดปกติได้ร้อยละ 3-7 จึงแนะนำให้ติดตามการทำงานของหัวใจก่อนและระหว่างการรักษาด้วย trastuzumab[4]

3. มะเร็งลำไส้ใหญ่

3.1 บทบาทของ anti-EGFR ในมะเร็งลำไส้ใหญ่

Monoclonal antibody ที่ยับยั้งการทำงานของ EGFR ที่มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายได้แก่ cetuximab (Erbitux®) cetuximab เป็น chimeric IgG1 monoclonal antibody ที่มีความจำเพาะสูงต่อ EGFR โดยสามารถแย่งที่ endogenous ligand เพื่อจับกับ EGFR แล้วเกิด internalisation ของ antibody complex และยับยั้งกระบวนการ ligand-induced phosphorylation ซึ่งผลสุดท้ายทำให้เซลล์มะเร็งหยุดเติบโตและตายโดยธรรมชาติ (apoptosis) มากขึ้น นอกจากนี้ cetuximab ยังสามารถยับยั้งการเกิดเส้นเลือดใหม่, กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันชนิด ADCC, และเสริมฤทธิ์ของยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา[4]

จากการศึกษาระดับก่อนคลินิกพบว่า cetuximab เสริมฤทธิ์กับ irinotecan จึงนำไปสู่การศึกษาระยะที่ 2 แบบสุ่ม (Phase II randomized trial) ของคณะผู้วิจัยจากยุโรปเปรียบเทียบการให้ cetuximab เพียงอย่างเดียวกับ cetuximab ร่วมกับ irinotecan ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ดื้อต่อ irinotecan (irinotecan-refractory) และมี EGFR expression โดยทำการสุ่มผู้ป่วย 218 ราย ให้ได้รับ cetuximab ร่วมกับ irinotecan ในขณะที่ผู้ป่วย 111 ราย ได้รับเฉพาะ cetuximab พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกันเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้เพียง cetuximab มีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (ร้อยละ 23 เปรียบเทียบกับร้อยละ 11), ระยะเวลามัธยฐานที่โรคไม่เป็นมากขึ้น (4.1 เดือน เปรียบเทียบกับ 1.5 เดือน) ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระยะเวลาการรอดชีวิตมัธยฐาน (median survival time) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8.6 เดือน เปรียบเทียบกับ 6.9 เดือน, p = 0.48) โดยในการศึกษานี้เมื่อผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ cetuximab เพียงอย่างเดียวแล้วโรคเป็นมากขึ้น ผู้ป่วยดังกล่าวยังสามารถได้รับ irinotecan เพิ่มร่วมเข้าไปได้[22] ซึ่งอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่อธิบายได้ถึงการที่อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน

ปัจจุบัน cetuximab ได้รับการอนุมัติจาก FDA ประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547 ให้ใช้ร่วมกับ irinotecan ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่มี EGFR expression ที่ดื้อต่อ irinotecan หรือใช้เป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วยที่ทนการรักษาด้วย irinotecan ไม่ได้[4]

3.2 บทบาทของ anti-VEGF ในมะเร็งลำไส้ใหญ่

ปัจจุบันการรักษาที่มาตรฐานของมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายในผู้ป่วยที่มี performance status ดี ได้แก่ การให้ยา

เคมีบำบัดที่ประกอบด้วย 5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LV) โดยพบว่า การเพิ่มยาเคมีบำบัด ได้แก่ irinotecan หรือ oxaliplatin ร่วมกับ 5-FU/LV, (IFL และ FOLFOX4 ตามลำดับ) เพิ่มอัตราการตอบสนองและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[23] รายงานการศึกษาของ Hurwitz และคณะจากประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อไม่นานมานี้ได้ทดสอบประสิทธิผลของยา bevacizumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ VEGF ligand เมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร IFL ในผู้ป่วยใหม่มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย โดยสุ่มผู้ป่วย 402 ราย ให้ได้รับ IFL ร่วมกับ bevacizumab ในขณะที่ผู้ป่วย 411 ราย ได้รับ IFL ร่วมกับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ bevacizumab ร่วมกับ IFL มีอัตราการรอดชีวิตมัธยฐานดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับ bevacizumab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (20.3 เดือน และ 15.6 เดือน ตามลำดับ) โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา bevacizumab ร่วมด้วย มีอัตราตายลดลงร้อยละ 34 (hazard ratio for death = 0.66, $p < 0.001$) นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ bevacizumab ร่วมกับ IFL เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ IFL เพียงอย่างเดียว มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี (ร้อยละ 74.3 เปรียบเทียบกับร้อยละ 63.4), อัตราการรอดชีวิตมัธยฐานโดยที่โรคไม่เป็นมากขึ้น (10.6 เดือน เปรียบเทียบกับ 6.2 เดือน), อัตราการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวม (ร้อยละ 45 เปรียบเทียบกับร้อยละ 35) และระยะเวลามัธยฐานของการตอบสนองต่อการรักษา (10.4 เดือน เปรียบเทียบกับ 7.1 เดือน) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกดัชนีดังกล่าว ผลข้างเคียงที่พบมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ bevacizumab ร่วมด้วย ได้แก่ ความดันโลหิตสูงซึ่งสามารถควบคุมได้ด้วยยาลดความดันโลหิตชนิดรับประทาน[24]

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่แสดงถึงประโยชน์ของยาในกลุ่ม antiangiogenic agent ในการเพิ่มอัตรารอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งและทำให้ FDA ประเทศสหรัฐอเมริการับรองการใช้ยา bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่มี 5-FU เป็นองค์ประกอบในผู้ป่วยใหม่มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2547 เป็นต้นมา[4]

4. Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

GIST เป็น soft tissue sarcoma ของ gastrointestinal tract ที่พบบ่อยที่สุดโดยมีต้นกำเนิดจาก mesenchymal cell สามารถพบได้ที่กระเพาะอาหาร (ร้อยละ 60-70), ลำไส้เล็ก (ร้อยละ 20-30), ลำไส้ใหญ่ (ร้อยละ 5) และหลอดอาหาร (น้อยกว่าร้อยละ 5)[25] การรักษาที่มาตรฐานสำหรับ GIST ได้แก่ การผ่าตัดในผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดได้ แต่มีผู้ป่วย GIST จำนวนมากกว่าครึ่งหนึ่งซึ่งไม่สามารถผ่าตัดได้ หรืออยู่ในระยะแพร่กระจาย[26] ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีการดำเนินโรคที่แย่ลงอย่างรวดเร็วและไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด หรือรังสีรักษา[27]

พยาธิกำเนิดของ GIST ได้แก่ การเกิดการกระตุ้น point mutation ของ Kit หรือของ PDGFR[7] โดย gain-of-function mutation ของ Kit พบที่ exon11 ซึ่งเป็น juxtamembrane region เป็นส่วนใหญ่ มีผลให้เกิด receptor overexpression ส่งผลให้การทำงานของ Kit ซึ่งเป็น transmembrane receptor tyrosine kinase เพิ่มมากขึ้น[28] ผลคือทำให้เซลล์มะเร็งเกิดและเติบโตมากขึ้น และทำให้กระบวนการตายโดยธรรมชาติของเซลล์ (apoptosis) ลดลง

ยา imatinib mesylate (Gleevec® หรือ Glivec®) เป็นยาในกลุ่มสารยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinase ซึ่งยับยั้ง signal transduction pathway โดยสามารถยับยั้งจำเพาะต่อการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ที่ BCR-ABL proto-oncogene, platelet-derived growth factor receptor และ KIT receptor และมีความสัมพันธ์กับ mutation ที่ตำแหน่งเหล่านั้น

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย GIST ที่ผ่าตัดไม่ได้ จำนวน 147 ราย ที่มี KIT-positive โดยผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับยา imatinib ขนาด 400 มิลลิกรัม หรือ 600 มิลลิกรัม ต่อวัน ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 400 มิลลิกรัม สามารถได้ขนาดยาเพิ่มเป็น 600 มิลลิกรัม ถ้าโรคเป็นมากขึ้น พบว่า ผลการตอบสนองโดยรวม (overall response) มีถึงร้อยละ 54 ของผู้ป่วยทั้งหมดและมีผู้ป่วย ร้อยละ 28 ที่โรคไม่เป็นมากขึ้น (stable disease) ซึ่งรวมแล้วมีผู้ป่วย GIST ที่ได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยยา imatinib (clinical benefit) ถึงร้อยละ 82 โดยผลการตอบสนองในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ที่ได้รับยาขนาดต่างกันนี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาดังกล่าวจึงทำให้ยา imatinib ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วย GIST ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรืออยู่ในระยะแพร่กระจาย ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2545[6] และจัดเป็นยาชนิดแรก และชนิดเดียวในปัจจุบันที่ใช้ได้ผลกับผู้ป่วย GIST ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้[29] ผลข้างเคียงที่พบจากยา imatinib มักไม่รุนแรงซึ่ง ได้แก่ อาการคลื่นไส้ ผื่นคัน บวมรอบตา (periorbital edema) และตามตัว การกดไขกระดูก ตะคริว และเอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้น[30]

ปัจจุบันมีผู้ทำการศึกษาเพื่อขยายประโยชน์ของยา imatinib ในลักษณะการรักษาเสริมกับการผ่าตัด (adjuvant therapy) ในผู้ป่วย GIST ระยะต้นที่ทำผ่าตัดไปแล้ว ซึ่งข้อมูลที่ได้จะนำไปสู่การพัฒนาผลการรักษาผู้ป่วยโรคนี้ต่อไปในอนาคต[27]

5. มะเร็ง solid tumor ชนิดอื่น

นอกจากโรคมะเร็งที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว ปัจจุบันยาในกลุ่ม molecularly targeted therapy ยังมีการศึกษาในโรคมะเร็ง solid tumor อื่นอีกหลายชนิดที่อยู่ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3[31] ในส่วนของยายับยั้ง EGFR นั้น cetuximab ซึ่งเป็น anti-EGFR

monoclonal antibody แสดงประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วย advanced head and neck squamous cell carcinoma เมื่อใช้เป็นยาตัวเดียว หรือเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดที่ประกอบด้วย platinum รวมถึงเมื่อให้ร่วมกับรังสีรักษา หรือใน advanced pancreatic cancer เมื่อให้ร่วมกับ gemcitabine ซึ่งเป็นยาเคมีบำบัดมาตรฐานในโรคดังกล่าว[4] ข้อมูลจากการศึกษาเหล่านี้และการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ในมะเร็งชนิดอื่น สามารถขยายประโยชน์ของยา molecularly targeted therapy ในกลุ่ม anti-EGFR ได้ในอนาคตอันใกล้

Molecularly targeted therapy ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิดเส้นเลือดใหม่ (antiangiogenic agent) ได้แก่ bevacizumab นั้นได้มีการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งไตชนิด clear cell carcinoma ระยะแพร่กระจาย และพบว่า bevacizumab สามารถเพิ่มระยะเวลาที่โรคไม่เป็นมากขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงประโยชน์ของ bevacizumab เมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดเปรียบเทียบกับยาเคมีบำบัดอย่างเดียวในผู้ป่วยใหม่มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กและผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ล้มเหลวจากยาเคมีบำบัดมาก่อน พบว่า bevacizumab เพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยทั้ง 2 โรค แต่ประโยชน์ต่อการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยนั้นยังต้องติดตามกันต่อไป[4]

ทิศทางในอนาคตของ molecularly targeted therapy

ยาใหม่ในกลุ่ม molecularly targeted therapy ที่มีการศึกษาและอาจสามารถนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง solid tumor ในอนาคตยังมีอีกมาก ทั้งที่เป็นสารยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinase receptor หรือยากลุ่มอื่นที่ออกฤทธิ์ต่อโมเลกุล gene หรือกระบวนการทั้งภายในและภายนอกเซลล์ที่เป็นปัจจัยสำคัญต่อการเกิดและเติบโตของเซลล์มะเร็ง ตัวอย่างเช่น histone deacetylase inhibitor ซึ่งทำหน้าที่ส่งเสริมกระบวนการ acetylation ของ histone ทำให้ chromatin เกิดการคลายตัว (uncoiling) และกระตุ้นการทำงานของ gene หลายชนิด โดยส่งผลให้เกิดการยับยั้ง signal transduction การควบคุมวงจรชีวิตของเซลล์ (cell cycle-regulator) และกระบวนการที่สัมพันธ์กับการรอดชีวิตของเซลล์ (survival-related pathway)[32] โดยประโยชน์ทางคลินิกนั้นจะต้องติดตามกันต่อไป

สรุป

สารยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinase receptor เป็นหนึ่งใน molecularly targeted therapy สำหรับ solid tumor ที่สำคัญในปัจจุบัน โดยมีข้อดีคือ มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งแต่ละชนิด และมีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติของร่างกายน้อย ปัจจุบันยากลุ่มนี้ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษามะเร็งหลายชนิด และยังมีการศึกษาที่แล้วเสร็จและกำลังดำเนินการอยู่จำนวนมาก โดยประโยชน์ทางคลินิกนั้นจะต้องติดตามกันต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Chu E, Devita VT Jr. Principles of cancer management: chemotherapy. In: Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001;289-306.
2. Hoang T, Schiller JH. Advanced NSCLC: from cytotoxic systemic chemotherapy to molecularly targeted therapy. Expert Rev Anticancer Ther 2002;2:393-401.
3. Ross JS, Schenkein DP, Pietrusko R, Rolfe M, Linette GP, Stec J, et al. Targeted therapies for cancer 2004. Am J Clin Pathol 2004;122:598-609.
4. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. Lancet Oncol 2004;5:292-302.
5. Emens LA, Davidson NE. Trastuzumab in breast cancer. Oncology (Huntingt) 2004;18:1117-28.
6. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2004; 22:3813-25.
7. Sawyers C. Targeted cancer therapy. Nature 2004;432: 294-7.
8. Albo D, Wang TN, Tuszynski GP. Antiangiogenic therapy. Curr Pharm Des 2004;10:27-37.
9. Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J. The biology of VEGF an its receptors. Nat Med 2003;9:669-76.
10. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer a randomized trial. JAMA 2003;290:2149-58.
11. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard J, et al. Muti-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2003; 21:2237-46.

12. Giaccone G. The role of gefitinib in lung cancer treatment. Clin Cancer Res 2004;10(12 Pt 2):4233s-7s.
13. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004;304:1497-500.
14. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. Science 2004;305:1163-7.
15. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004;350:2129-39.
16. Gridelli C, Massarelli E, Maione P, Rossi A, Herbst RS, Onn A, et al. Potentail role of molecularly targeted therapy in the management of advanced nonsmall cell lung carcimoma in the elderly. Cancer 2004;101: 1733-44.
17. Hoang T, Traynor AM , Schiller JH. Novel therapies for lung cancer. Surg Oncol 2002;11:229-41.
18. Kim JA. Targeted therapies for the treatment of cancer. Am J Surg 2003;186:264-8.
19. Cobleigh M, Vogel C, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanised anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-over-expressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999;17: 2639-48.
20. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 200;344:783-92.
21. Crown J, Pegram M. Platinum-taxane combinations in metastatic breast cancer: an evolving role in the era of molecularly targeted therapy. Breast cancer Res Treat 2003;79(1 Suppl):S11-8.
22. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-45.
23. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000;343:905-14.
24. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W , Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-42.
25. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch 2001;438:1-12.
26. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. Ann Surg Oncol 2004;11: 465-75.
27. Demetri GD. Targeting the molecular pathophysiology of gastrointestinal stromal tumors with imatinib. Mechanisms, successes, and challenges to rational drug development. Hematol Oncol Clin North Am 2002;16:1115-24.
28. Druker BJ. Molecularly targeted therapy: have the floodgates opened? Oncologist 2004;9:357-60.
29. de Jong FA, Verweij J. Role of imatinib mesylate (Gleevec/ Glivec) in gastrointestinal stromal tumors. Expert Rev Anticancer Ther 2003;3:757-66.
30. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. Semin Hematol 2003;40(2 Suppl):S21-5.
31. Kim ES, Glisson BS. Treatment of metastatic head and neck cancer: chemotherapy and novel agents. Cancer Treat Res 2003;114:295-314.
32. Rosato RR, Grant S. Histone deacetylase inhibitors in clinical development. Expert Opin Investig Drugs 2004; 13:21-38.