

โมนอโครนอล แอนติบอดี: เป้าหมายของการรักษามะเร็ง

ศิริมาศ กาญจนาวาส, วิจิตรา ทศนียกุล

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002

Monoclonal Antibody: Targeted Therapy of Cancer

Sirimas Kanjanawart, Wichitra Tassaneeyakul

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002

บทนำ

เป็นที่ทราบกันว่าการใช้ยาต้านมะเร็งหรือการใช้ยาเคมีบำบัดนั้นยังมีปัญหาหลายประการ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะสุดท้ายหรือมะเร็งที่ลุกลามในอวัยวะต่างๆ ซึ่งพบว่ามียาต้านมะเร็งที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งและการเกิดพิษจากยาเคมีบำบัดที่นอกจากจะมีผลต่อเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวแล้วยังมีผลต่อเซลล์ปกติ จึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์กับเซลล์ปกติร่วมด้วย โดยเฉพาะฤทธิ์การยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดขาวและเม็ดเลือดแดงของไขกระดูกทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นผลทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่ายและมีโอกาสเสียชีวิตจากพิษของยาเคมีบำบัดในขนาดสูงในปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับกลไกการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์รวมทั้งความแตกต่างของเซลล์มะเร็งเพิ่มมากขึ้นทำให้สามารถนำไปสู่การพัฒนาใหม่ๆ ที่มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งแบบจำเพาะเจาะจงมากขึ้นโดยยากกลุ่มนี้เรียกว่า Targeted therapy เช่น การใช้ monoclonal antibodies หรือการใช้สารโมเลกุลเล็กยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinase เอนไซม์ หรือยับยั้งการเจริญเติบโตของหลอดเลือด (antiangiogenesis) เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็ง เป็นต้น ปัจจุบันยาในกลุ่มเหล่านี้ได้ถูกพัฒนาออกมาเป็นจำนวนมากทั้งที่อยู่ในช่วงของการวิจัยทางคลินิกและวางจำหน่ายในท้องตลาด ในบทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลยาเฉพาะกลุ่ม monoclonal antibody ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US Federal Drug Administration) ให้ใช้ในการรักษามะเร็งในปัจจุบันพอสังเขป

Monoclonal antibody ที่นำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์สร้างจากกลุ่มพลาสมาเซลล์ซึ่งกำเนิดจาก B-lymphocyte เซลล์เดียว ทุกโมเลกุลของแอนติบอดีนี้จึงมีคุณสมบัติเหมือนกันทุกประการ (homogeneous) มีความจำเพาะสูงต่อแอนติเจน

เป็นแอนติบอดีที่มีโครงสร้างเป็นรูปตัว Y ประกอบด้วย 2 แขน Fab (antigen binding fragment) และส่วนของ Fc (crystallisable fragment) Fab ของแอนติบอดีมีความจำเพาะต่อ tumor antigen เซลล์มะเร็งเป้าหมาย ส่วน Fc เป็นส่วนที่จับกับ Fc receptor ของ immune effector cell ของ host ได้แก่ T-cell, natural-killer cell และ macropages เป็นต้น¹ ซึ่งจะสามารถกระตุ้น antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

Monoclonal antibody ที่ใช้ในการรักษามะเร็งจะมีเป้าหมายออกฤทธิ์โดยอาจขัดขวางการจับของ ligand กับตัวรับ เช่น growth factor receptor เมื่อ monoclonal antibody จับกับ growth factor receptor บนผิวเซลล์มะเร็งจะยับยั้งการกระตุ้น receptor เป็นผลให้ยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ของ เอนไซม์ tyrosine kinase ทำให้ยับยั้งการส่งสัญญาณภายในเซลล์ มีผลยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง ตัวอย่าง tyrosine kinase receptor ที่พบใน solid tumor ได้แก่ epidermal growth factor receptor (EGFR) และ vascular endothelial growth factor (VEGF)² receptor กลุ่ม 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 transforming growth factor-alpha (TGF- α) สำหรับ EGFR เป็นต้น receptor ใน EGFR family ที่เป็นเป้าหมายของ monoclonal antibody ที่สำคัญ ได้แก่ EGFR และ HER2² ส่วนกลุ่ม VEGF เป็น growth factor ที่ทำหน้าที่ในการควบคุมการเติบโต (proliferation) และการซึมผ่านของผนังหลอดเลือด (permeability) ยับยั้งกระบวนการตายโดยธรรมชาติ (antiapoptotic) และกระตุ้นให้เซลล์ผนังหลอดเลือดแบ่งตัวเกิดหลอดเลือดใหม่ โดยออกฤทธิ์ผ่าน VEGF receptor ที่อยู่บนผิวของเซลล์ผนังหลอดเลือด ทั้งเซลล์ปกติและเซลล์

มะเร็งมี receptor 2 ชนิด คือ VEGFR1 และ VEGFR2² โดยเซลล์มะเร็งเพิ่มการแสดงออกของ VEGF ผ่าน oncogene และ cytokine ต่างๆ monoclonal antibody เช่น bevacizumab เป็นยาที่ยับยั้งการเกิด angiogenesis โดยมีฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะต่อ VEGF นอกจากนี้ monoclonal antibody ยังออกฤทธิ์โดยจับกับแอนติเจนบนผิวเซลล์ B-lymphocyte ปกติและของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง เช่น CD20 จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า CD20 เกี่ยวข้องกับการควบคุมวงจรชีวิตของเซลล์ และพบว่าเมื่อ monoclonal antibody จับกับ CD20 จะกระตุ้นการทำงานของระบบ complement ให้ทำลายเซลล์มะเร็งที่มีแอนติบอดีเกาะอยู่ โดยเรียกกลไกนี้ว่า complement dependent cytotoxicity (CDC) มีผลทำให้เกิดการสลายของเซลล์ นอกจากนี้การจับของ monoclonal antibody กับเซลล์ phagocyte ที่ Fc receptor กระตุ้นกระบวนการ phagocytosis ผ่านกระบวนการ antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) และยังออกฤทธิ์ยับยั้ง receptor-ligand interaction¹ รวมทั้งบนผิวเซลล์ B lymphocyte ปกติและของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองยังพบ CD52 แอนติเจน ซึ่งพบว่า เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของ monoclonal antibody อย่างไรก็ตามหน้าที่ของ CD52 ยังไม่ทราบแน่ชัดแต่พบว่า monoclonal antibody กระตุ้น CD52 signal pathway ทำให้เพิ่มการแสดงออกของ caspase-3 และ caspase-8 มีผลทำให้เกิดการตายของเซลล์โดยธรรมชาติ (apoptosis)³

Monoclonal antibody ที่ได้จากหนู เมื่อนำมาใช้ในคน จะทำให้เกิด human anti-mouse antibody ทำให้ผลการรักษาลดลงเมื่อได้รับยาในครั้งต่อไป และอาจทำให้เกิด hypersensitivity reaction ในปัจจุบันจึงมีการใช้ chimeric antibody ซึ่งเกิดจากการตัดต่อพันธุกรรมของดีเอ็นเอที่เป็นต้นแบบในการสร้างแอนติบอดีของมนุษย์และหนู โดยมีสัดส่วนของมนุษย์ร้อยละ 65-90 ซึ่งกลุ่มยาที่จัดเป็น chimeric antibody ชื่อยาจะลงท้ายด้วย -ximab ส่วน humanized antibody มีสัดส่วนของมนุษย์ร้อยละ 95 และ fully human antibody เป็นส่วนของมนุษย์ทั้งหมดโดยทั่วไป กลุ่มยาที่จัดเป็น humanized antibody¹ บริษัทยาจะตั้งชื่อยาโดยลงท้ายด้วย -umab

Monoclonal antibodies ที่ผ่านการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิก ระยะที่ 3 และได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US Federal drug administration) ที่ใช้ในปัจจุบัน (ตารางที่ 1)

Rituximab (Rituxan[®])

เป็น monoclonal antibody ตัวแรกที่ได้รับการรับรองจาก FDA ให้ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ยานี้ออกฤทธิ์โดยจับที่ transmembrane CD20 ซึ่งเป็นแอนติเจนที่อยู่บนผิวเซลล์ B-lymphocyte ปกติและเซลล์มะเร็ง โดยเซลล์มะเร็ง

ต่อมน้ำเหลืองชนิด B-cell NHL มักพบการแสดงออกของ CD20 มากกว่าร้อยละ 95

กลไกการออกฤทธิ์

โดยทั่วไปพบว่า monoclonal antibody จับกับ CD20 ส่งผลให้มีการส่งต่อสัญญาณผ่าน cell membrane ทำให้เกิด autophosphorylation และกระตุ้น serine/tyrosine kinases มีผลเพิ่มการแสดงออก c-myc oncogene และ major histocompatibility complex class II โมเลกุล⁴ การที่ rituximab แย่งจับกับ CD20 บนผิวเซลล์ B lymphocyte จะมีผลกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ADCC และ CDC ให้ทำลาย B-cell (B-cell lysis) นอกจากนี้ยังกระตุ้นการหลั่ง cytokines โดยเฉพาะ tumor necrosis factor-alpha และ interleukin-6 ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยาหยุดเข้าหลอดเลือดดำ (infusion-related adverse reactions)

ฤทธิ์ในการรักษา

จากผลการศึกษาพบว่า rituximab สามารถเพิ่มระยะเวลาปลอดดำเนินของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแต่ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย⁵ นอกจากนี้เมื่อให้ยานี้ร่วมกับยาเคมีบำบัด เช่น fludarabine หรือ CHOP (cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), oncovin และ prednisolone) จะมีผลเสริมฤทธิ์กันทำให้เพิ่มความไวเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptotic Rituximab ได้รับการรับรองจาก US FDA ในปี พ.ศ. 2540 ให้ใช้กับผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B-cell NHL ที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยาเคมีบำบัด ในปี พ.ศ. 2549 FDA ได้รับการรับรองให้เลือกใช้เป็นอันดับแรกกับผู้ป่วย diffuse large B-cell NHL ที่มี CD20⁺ โดยให้ร่วมกับ CHOP หรือ anthracyclin อื่นๆ ต่อมาในปีเดียวกันยานี้ก็ได้รับการรับรองให้เลือกใช้เป็นอันดับแรกกับผู้ป่วย follicular NHL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และ low grade NHL ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัด cyclophosphamide, vincristine และ prednisolone (CVP) และมีการตอบสนองของ partial response หรือ complete response โดยให้ร่วมกับ CVP

ขนาดยาที่ใช้

สำหรับ low grade B-cell NHL ขนาดยาที่ใช้ 375 มก./ม² หยุดเข้าหลอดเลือดดำสัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบของโรคให้ต่ออีกเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ค่าครึ่งชีวิตของยาจะแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละคนขึ้นกับขอบเขตการแพร่กระจายของโรค (tumor burden) และจำนวน B-cell ปกติ

อาการข้างเคียง

พิษจากยาส่วนใหญ่เกิดจาก infusion-related reactions จากฤทธิ์ของ cytokines (severe cytokine release syndrome) อาการอย่างอ่อน ได้แก่ ไข้ หนาวสั่น ผื่น ส่วนอาการรุนแรง

ตารางที่ 1 ยาในกลุ่ม Monoclonal antibodies ที่รับรองโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US Federal drug administration) ให้ใช้ในการรักษามะเร็งในปัจจุบัน

ยา	ปีที่ได้รับการรับรองจาก FDA	โมเลกุลเป้าหมาย	ประเภทของแอนติบอดี	ข้อบ่งชี้ที่ได้รับการรับรองจาก US FDA
Rituximab	2540	CD20	Chimeric	มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B-cell NHL ที่ดื้อต่อยาเคมีบำบัด
	2549			Diffuse large B-cell NHL CD20 ⁺ (เป็น first line ให้ร่วมกับ CHOP) Follicular NHL และ Low grade NHL (ให้ร่วมกับ CVP)
Trastuzumab	2541	HER-2	Humanized	มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2 3 ⁺ (ให้ร่วมกับ doxorubicin, cyclophosphamide และ paclitaxel)
	2549			มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มี HER2 3 ⁺ (ให้ร่วมกับ doxorubicin, cyclophosphamide และ paclitaxel)
Alemtuzumab	2544	CD52	Humanized	มะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิ้มโฟไซต์ (B-cell-CLL) และ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด low grade NHL
Cetuximab	2547	EGFR	Chimeric	มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ overexpressed EGFR (ให้ร่วมกับ irinotecan)
	2549			มะเร็งศีรษะและคอชนิด squamous cell ที่ไม่ได้รับการผ่าตัด
	2550			มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ overexpressed EGFR ที่ใช้ยา irinotecan และ oxaliplatin ไม่ได้ผล
Bevacizumab	2547	VEGF	Humanised	มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย (ให้ร่วมกับ 5-FU)
Panitumumab	2548	EGFR	Humanised	มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ใช้ยา irinotecan และ oxaliplatin ไม่ได้ผล
	2549			มะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่ overexpressed EGFR ที่ใช้ยา fluoropyrimidine, irinotecan และ oxaliplatin ไม่ได้ผล

ได้แก่ หลอดเลือดบวม (angioedema) หายใจลำบาก หลอดลมหดเกร็ง เป็นต้น อาการเหล่านี้ปรากฏภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาของระบบเลือดหลังได้รับยาภายใน 3-148 วันหลังได้รับยา ได้แก่ ลิ้มโฟไซต์ต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ และเกล็ดเลือดต่ำ เป็นต้น⁶

Trastuzumab (Herceptin®)

เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมชนิด HER2 หรือ erbB2 หรือ HER2/neu ที่มีผลบวกระดับ positive 3⁺ (พบครั้งแรกใน neuroblastoma ของหนูซึ่งชื่อว่า neu) ทั้งในระยะเริ่มต้นและระยะแพร่กระจายซึ่งประมาณร้อยละ 25-30

ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มีการแสดงออกของรีเซพเตอร์ชนิดนี้เพิ่มขึ้นทำให้การดำเนินโรครุนแรง

กลไกการออกฤทธิ์

ยานี้ออกฤทธิ์โดยไปจับกับตัวรับ HER2 บนเซลล์มะเร็ง มีผลยับยั้งการส่งถ่ายสัญญาณภายในเซลล์มะเร็งทำให้ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ และยังกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ADCC และ CDC ให้ทำลายเซลล์มะเร็ง การเพิ่มการแสดงออกของ HER2 มีความสัมพันธ์กับการสร้างหลอดเลือดใหม่ในเซลล์ และ VEGF ดังนั้น trastuzumab จึงยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ผ่านกระบวนการ antiangiogenesis นอกจากนี้ยังสันนิษฐานว่า trastuzumab จับกับตัวรับ HER2 อาจทำให้เกิด internalization และ down regulation ของตัวรับซึ่งส่งเสริมให้เกิดการตายโดยธรรมชาติของเซลล์⁶

ฤทธิ์ในการรักษา

Trastuzumab ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีการแสดงออกของ HER2 และไม่เคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อน โดยให้ร่วมกับ paclitaxel หรือใช้กับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2 positive ซึ่งได้รับเคมีบำบัดหนึ่งหรือมากกว่า 1 ชนิดในการรักษาไม่ได้ผล จากรายงานการใช้ trastuzumab ตัวเดียวในผู้ป่วยกลุ่มนี้อัตราการตอบสนองมัธยฐานต่อการรักษาโดยรวมร้อยละ 23⁷ เมื่อใช้ trastuzumab ร่วมกับ anthracycline หรือ paclitaxel พบว่า ระยะเวลาที่ผู้ป่วยไม่เป็นโรคมักขึ้น อัตราการตอบสนองต่อการรักษา ระยะเวลามัธยฐานของการตอบสนอง ระยะเวลามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยรวมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว⁸ trastuzumab ได้รับการรับรองจาก FDA ในปี พ.ศ. 2541 ให้ใช้กับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะแพร่กระจายที่มีการแสดงออกของ HER2 มากโดยให้ร่วมกับ doxorubicin, cyclophosphamide และ paclitaxel ต่อมาในปี พ.ศ. 2549 FDA ได้รับรองให้ใช้กับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะเริ่มแรกโดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดดังกล่าว

ขนาดยาที่ใช้

ขนาด (loading dose) 4 มก./กก. หยดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ในเวลา 90 นาที และตามด้วยขนาด maintenance 2 มก./กก. ในเวลา 30 นาที สัปดาห์ละครั้งจนกระทั่งมีอาการก้าวหน้าของโรคจึงต้องหยุดยา

อาการข้างเคียง

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจพบ ได้แก่ flu-like symptoms ซึ่งเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ อาการที่เกิดขึ้น ได้แก่ ไข้ สั่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หรือคลื่นไส้ ซึ่งอาการเหล่านี้โดยทั่วไปแล้วจะทุเลาลงหลังจาก 3 เดือนแรก ผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวต่ำ

ท้องเสีย หรือติดเชื้อ อาจพบในผู้ป่วยที่ได้รับ trastuzumab ร่วมกับเคมีบำบัด แต่พบน้อยมากในคนที่ได้รับ trastuzumab เพียงอย่างเดียว⁹ นอกจากนี้ยังทำให้ความสามารถในการทำงานของหัวใจลดลง และเป็นสาเหตุให้เกิดหัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ (left ventricular cardiac dysfunction) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) เป็นต้น โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดตัวอื่นๆ ซึ่งมีพิษต่อหัวใจ เช่น doxorubicin (adriamycin) การศึกษาพบว่าการใช้ยาแบบ combination นี้เป็นพิษต่อหัวใจ (ร้อยละ 13-27) มากกว่าการใช้ trastuzumab แบบ monotherapy (ร้อยละ 3-7)¹ ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์อื่นที่รุนแรงคือ ปฏิกิริยาแพ้ ได้แก่ ลมพิษ หายใจมีเสียงหวีด และปัญหาในการหายใจเนื่องจากเกิดการบวมและหดเกร็งของกล้ามเนื้อทางเดินหายใจ ส่วนปฏิกิริยาต่อบอด ได้แก่ acute respiratory distress syndrome (ARDS), pleural effusion, pulmonary edema เป็นต้น ปฏิกิริยารุนแรงถึงชีวิต และมักจะเกิดใน 24 ชั่วโมงแรกของการให้ยาครั้งแรก และจะรุนแรงมากขึ้นถ้าผู้ป่วยมีปัญหาเกี่ยวกับปอดอยู่ก่อนแล้ว เช่น หอบหืด ถุงลมโป่งพอง มะเร็งเต้านมที่แพร่กระจายไปที่ปอด¹⁰

Alemtuzumab (Campath®)

กลไกการออกฤทธิ์

ยานี้ออกฤทธิ์โดยจับกับ CD52 บนผิว neutrophils และ lymphocyte ปกติ รวมทั้ง B และ T-cells ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทำให้เซลล์มะเร็งตายผ่านกระบวนการ antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) และ complement-dependent cytotoxicity (CDC)¹¹

ฤทธิ์ในการรักษา

นำมาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดบีเซลล์ลิมโฟไซต์ (B-cell chronic lymphocytic leukemia: B-CLL) และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด low grade NHL ที่ดื้อยาเคมีบำบัดหรือกลับเป็นซ้ำ (relapse) ในผู้ป่วย B-CLL ที่ดื้อต่อยา fludarabine หรือ alkylating agents อื่นๆ พบอัตราการตอบสนองต่อยาร้อยละ 33 (partial response ร้อยละ 2 และ complete response ร้อยละ 31)¹² alemtuzumab ได้รับการรับรองจาก US FDA ด้วยกระบวนการเร่งรัด ในปี พ.ศ. 2544 อย่างไรก็ตาม ยานี้เป็นจัดเป็นยากำพร้า (orphan drug*) สำหรับการรักษา CLL เนื่องจากมีปัญหาแทรกซ้อนจากการใช้ยา ทำให้ภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการขาด T cells และปฏิกิริยาแพ้ที่รุนแรงเกิดได้เร็ว

* Orphan drug หมายถึง ยาที่มีความจำเป็นต้องใช้อยู่วินิจฉัย บรรเทา บำบัด ป้องกันหรือรักษาโรคที่พบได้น้อยหรือโรคที่เป็นอันตรายร้ายแรง หรือโรคที่ก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานอย่างต่อเนื่อง หรือยาที่มีอัตราการใช้ต่ำโดยไม่มียาอื่นทดแทนได้ และมีปัญหาการขาดแคลน²¹

ขนาดยาที่ใช้

ใช้ในผู้ป่วย B-CLL โดยเริ่มจากขนาดต่ำ 3 มก. หยดเข้าหลอดเลือดดำให้ช้าๆ ในเวลา 2 ชั่วโมง ถ้ามีปฏิกิริยารุนแรงจากการให้ยา (infusion-related reactions) ระดับ 3 หรือ 4 โดยเฉพาะต่อหัวใจ ระบบทางเดินหายใจ และ มีการติดเชื้อรุนแรง ควรหยุดยา ถ้าผู้ป่วยทนยาได้ให้ตามด้วย ขนาด 10 มก. ทุกวันถ้ามีปฏิกิริยาจากการให้ยาระดับ 2 หรือน้อยกว่า ให้เริ่มขนาด maintenance 30 มก. โดยให้ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ (วันเว้นวัน) รวมระยะเวลาที่ให้ยาทั้งหมด 12 สัปดาห์

อาการข้างเคียง

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ปฏิกิริยาภูมิแพ้ขณะให้ยา ได้แก่ การแพ้ที่รุนแรง (anaphylactic reaction) อาการหลอดลมหดเกร็ง หายใจไม่ออก มีไข้สูง หน้าแดง ปวดศีรษะ ความดันต่ำ หัวใจเต้นเร็ว คลื่นไส้/อาเจียน ผื่นแดงลมพิษ เป็นต้น รวมทั้งอาการรุนแรงอื่นๆ เช่น ARDS และ cardiac arrest เป็นต้น กดการสร้าง T-cell และ hematopoietic cells ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ pancytopenia และเสียชีวิตจากการติดเชื้อได้¹³

Cetuximab (Erbix[®])

กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์โดยจับกับ epidermal growth factor receptor (EGFR, erbB1(HER1) และ c-erbB1)¹⁴ มีความจำเพาะสูงต่อ EGFR ทำให้เกิด internalization ของตัวรับจึงยับยั้งการเกิด autophosphorylation ของ EGFR และ antibody complex ทำให้เซลล์มะเร็งหยุดเติบโตและตายโดยธรรมชาติ โดยเพิ่มการแสดงออกของ Bax, caspase-3, caspase-8 และ caspase-9 รวมทั้งยับยั้งการแสดงออกของ Bcl-2 นอกจากนี้ยังยับยั้งการเกิดหลอดเลือดใหม่ กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันชนิด ADCC มะเร็งลำไส้ใหญ่พบการแสดงออกของ EGFR ประมาณร้อยละ 60-75 ซึ่งจะพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะมีการทำนายของโรคไม่ดี EGFR ยังพบในมะเร็งชนิดต่อเนื้อเยื่อบุผิว (epithelial cancers) หลายชนิด เช่น เต้านม ปอด ไต ต่อมลูกหมาก สมอง ตับอ่อน ตีระและคอ เป็นต้น cetuximab จึงนำมาใช้ในมะเร็งเหล่านี้ได้เช่นกัน

ฤทธิ์ในการรักษา

Cetuximab ได้รับการรับรองจาก FDA ประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2547 ด้วยกระบวนการเร่งรัดให้ใช้กับมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่มีการแสดงออกของ EGFR โดยให้ร่วมกับ irinotecan หรือให้เดี่ยวในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา irinotecan ต่อมาในปี พ.ศ. 2549 เป็นยาตัวแรกที่ได้รับการรับรองให้ใช้กับมะเร็งศีรษะและคอชนิด squamous cell ที่ไม่ได้รับการผ่าตัด (unresectable squamous cell) โดยให้ร่วมกับรังสีรักษาหรือใช้เป็นยาเดียวกับมะเร็งศีรษะและคอที่มี

การแพร่กระจาย และมีรายงานการใช้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มี mutation ของ K-Ras oncogene จะตอบสนองต่อยาไม่ดี และอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มี K-Ras wild type¹⁵ ต่อมาในปี พ.ศ. 2550 ได้รับการรับรองให้ใช้เป็นยาเดียวกับมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่มีการแสดงออกของ EGFR และใช้ยา irinotecan ร่วมกับ oxaliplatin ไม่ได้ผล ในปัจจุบันจึงแนะนำให้ตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของ gene K-RAS ก่อนให้ยา cetuximab

ขนาดยาที่ใช้

loading dose 400 มก./ม² หยดเข้าหลอดเลือดดำภายใน 2 ชั่วโมง และ ตามด้วย 250 มก./ม² หยดเข้าหลอดเลือดดำภายใน 1 ชั่วโมง สัปดาห์ละครั้งจนกระทั่งมีการกำเริบของโรคหรือไม่สามารถทนพิษจากยา ยาจะถึง steady state ในสัปดาห์ที่ 3⁶

อาการข้างเคียง

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ปฏิกิริยาแพ้ทางผิวหนังทำให้เกิดผื่น (skin rash) พบร้อยละ 75 ของผู้ป่วย และร้อยละ 16 มีอาการรุนแรงระดับ 3 หรือ 4¹⁶ นอกจากนี้ยังพบอาการอื่นๆ เช่น หายใจไม่ออก มีไข้สูง หน้าแดง ปวดศีรษะ ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นเร็ว คลื่นไส้/อาเจียน ผื่นแดงลมพิษ เป็นต้น ปฏิกิริยาแพ้ที่รุนแรง ได้แก่ หดเกร็งของหลอดลม ภาวะหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) อย่างไรก็ตาม ปฏิกิริยารุนแรงถึงชีวิตพบ น้อยกว่า 1 ต่อ 1,000

Bevacizumab (Avastin[®])

กลไกการออกฤทธิ์

จัดเป็นยาต้านมะเร็งตัวแรกในกลุ่ม anti-angiogenesis drugs ออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับ vascular endothelial growth (VEGF) ทำให้ออกฤทธิ์ไม่ได้ ซึ่ง VEGF มีหน้าที่เป็นสารกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นเอนไซม์ tyrosine kinase ซึ่งอยู่บนผิวของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด ให้มีการสร้างเซลล์ผนังหลอดเลือด เมื่อยาจับกับ VEGFR-2 ทำให้ VEGF ไม่สามารถจับกับ VEGFR-2 (Flk-1 Receptor และ KDR Receptor) บนเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด¹⁷ ส่งผลให้ยับยั้งการเจริญของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด และยับยั้งการเกิดใหม่ของหลอดเลือดฝอยและยับยั้งการแพร่กระจายของโรคมะเร็งได้

ฤทธิ์ในการรักษา

FDA รับรองให้ใช้ bevacizumab สำหรับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายโดยให้ร่วมกับ 5-fluorouracil (5-FU)¹⁸ รายงานการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่า การให้ยา irinotecan, 5-FU และ leucovorin (IFL) ร่วมกับยา bevacizumab พบว่า ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตมัธยฐานดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ bevacizumab ร่วมด้วย (20.3 เดือน และ 15.6 เดือน ตามลำดับ) นอกจากนี้ดัชนีอื่น เช่น อัตรา

การรอดชีวิตโดยที่โรคไม่เพิ่มมากขึ้นก็ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เกณฑ์ขจัดของยาขึ้นกับหลายปัจจัย ได้แก่ เพศ น้ำหนักและขอบเขตการแพร่กระจายของโรค (tumor burden) โดยอัตราการกำจัดยาจะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีขอบเขตการแพร่กระจายของโรคน้อย แต่ยังไม่มียารายงานความสัมพันธ์ทางคลินิกกับอัตราการกำจัดยา

ขนาดยาที่ใช้

ให้ขนาด 5 มก./กก. เข้าหลอดเลือดดำทุก 14 วัน จนกระทั่งมีการกำเริบของโรค และยาจะถึง steady state ประมาณ 100 วัน หลังจากให้ยาครั้งแรก

อาการข้างเคียง

ผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่รุนแรง เช่น ความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจล้มเหลว และมีรายงานการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารร่วมกับภาวะอาหารทะเลไม่ควรรใช้ในผู้ป่วยหลังผ่าตัด จะทำให้รบกวนการหายของแผล⁶

Panitumumab (Vectibix[®])

กลไกการออกฤทธิ์

ยานี้มีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับ cetuximab แต่มีความจำเพาะต่อ EGFR มากกว่า cetuximab

ฤทธิ์ในการรักษา

จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายพบว่า การให้ panitumumab เดี่ยวๆ เพิ่มการรอดชีวิตปราศจากการแพร่กระจายของโรคเปรียบเทียบกับให้การรักษารูปแบบ best supportive care แต่ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิต¹⁹ ยานี้ได้รับการรับรองจาก FDA ประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2548 ด้วยกระบวนการเร่งรัดให้ใช้กับมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายในผู้ป่วยที่เข้ายาเคมีบำบัดมาตรฐานไม่ได้ผล ต่อมาในปี พ.ศ. 2549 ได้รับการรับรองให้ใช้กับมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีการแสดงออกของ EGFR และใช้ยา fluoropyrimidine, oxaliplatin ร่วมกับ irinotecan ไม่ได้ผล เช่นเดียวกับ cetuximab แนะนำให้ใช้เดี่ยวในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจายที่เป็น K-Ras wild-type²⁰

ขนาดยาที่ใช้

ขนาด 6 มก./กก. หยดเข้าหลอดเลือดดำ 60 นาทีทุก 2 สัปดาห์ จนกระทั่งมีการกำเริบของโรค ระดับยาจะถึง steady state ในสัปดาห์ที่ 3

อาการข้างเคียง

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปฏิกิริยาแพ้ทางผิวหนังทำให้เกิดผื่น พบได้ร้อยละ 90 และ ร้อยละ 13 มีอาการรุนแรงระดับ 3 หรือมากกว่า ท้องเสีย (น้อยกว่าร้อยละ 30) และ ภาวะเมกนีเซียมต่ำ (ร้อยละ 40) 19 ปฏิกิริยาแพ้ที่รุนแรงระดับ 3-4 ได้แก่ หดเกร็งของหลอดเลือดใช้ หนาวสั่น ความดันโลหิตต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 1)

สรุป

ความก้าวหน้าในการรักษามะเร็งที่เป้าหมายโดยใช้ monoclonal antibody มีการพัฒนาอย่างรวดเร็วและยังมียาใหม่จำนวนมากที่อยู่ในระยะการศึกษาทางคลินิก ทั้งนี้เนื่องจากยากลุ่มนี้มีความจำเพาะต่อโมเลกุลเป้าหมายของเซลล์มะเร็ง เช่น HER2, CD20, VEGF และ EGFR เป็นต้น และเทคโนโลยีในการผลิตโดยใช้วิธีการ hybridoma ในปัจจุบันทำให้ได้ monoclonal antibody ที่มีปริมาณและคุณภาพมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติ (cytotoxicity) น้อยกว่าการให้เคมีบำบัด แต่อย่างไรก็ตาม monoclonal antibody เป็นโปรตีนขนาดใหญ่จึงต้องให้ด้วยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ infusion toxicity อาการที่ไม่รุนแรง ได้แก่ ไข้ หนาวสั่น คลื่นไส้ ท้องเสีย ผื่นขึ้น ส่วนอาการรุนแรง ได้แก่ anaphylactic shock และ cardiopulmonary collapse เป็นต้น การให้ยาครั้งแรกจึงต้องเฝ้าดูอาการอย่างใกล้ชิดขณะให้ยาโดยให้ยาช้าๆ ในครั้งแรก และปรับลดอัตราการให้ยาตามอาการแพ้ของผู้ป่วย ควรให้ยา antihistamine หรือ corticosteroids เพื่อป้องกันการแพ้ ในรายที่มีอาการแพ้ที่รุนแรงมากต้องหยุดการให้ยาทันที แม้ว่า monoclonal antibody มีความจำเพาะต่อแอนติเจนบนเซลล์มะเร็งเป้าหมาย แต่แอนติเจนนั้นก็อาจพบบนเซลล์ปกติด้วย ดังนั้นความปลอดภัยในการใช้ยา ก็ยังคงต้องติดตามต่อไป และยังจัดเป็นยาราคาแพงมากที่ต้องนำเข้าจากต่างประเทศรวมถึงปัญหาการดื้อยาเหล่านี้ที่อาจเกิดจาก mutation ของมะเร็งที่แตกต่างกัน การศึกษา gene ที่เกี่ยวข้องจะเป็นประโยชน์ในการเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับมะเร็งในผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อเป็นประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

- Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5:292-302.
- ภัทรพิมพ์ สรรพวิรวงศ์. สารยับยั้งการทำงานของ Tyrosine kinase receptor: เป้าหมายระดับอนุของการรักษามะเร็งชนิด solid tumor. *Songkla Med J* 2006; 24:43-52.
- Nuckel H, Frey UH, Roth A, Duhrsen U, Siffert W. Alemtuzumab induces enhanced apoptosis in vitro in B-cells from patients with chronic lymphocytic leukemia by antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Eur J Pharmacol* 2005; 514:217-24.
- Therapeutic monoclonal antibodies. Williams Hematology. USA: McGraw-Hill companies; 2008 [cited 2008 Jul 15] Available from: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2138467&searchStr=rituximab>.

5. Hainsworth JD. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. *Semin Oncol* 2004; 31:17-21.
6. Monoclonal antibodies. Goodman & Gilman's Pharmacology. USA: The McGraw-Hill companies; 2008 [cited 2008 Jul 14] Available from: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=958318&searchStr=rituximab>.
7. Vogel C, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. First-line, single-agent Herceptin (trastuzumab) in metastatic breast cancer: a preliminary report. *Eur J Cancer* 2001;37:S25-9.
8. 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* 2001; 344:783-92.
9. Trastuzumab. Drug monograph. [Last revised February 6, 2008] [cited 2008 Jul 15] Available from: <http://druginfo.goldstandard.com/direct/getinfotext.asp?caller=hill&r=&cpnum=2297&infotype=1>. In: Gold standard Inc. 2008.
10. Trastuzumab. Drug monograph. [Last revised April 28, 2008] [cited 2008 Jul 28] Available from: <http://druginfo.goldstandard.com/direct/getinfotext.asp?caller=hill&r=&cpnum=2297&infotype=4>. In: Gold standard Inc. 2008.
11. Villamor N, Montserrat E, Colomer D. Mechanism of action and resistance to monoclonal antibody therapy. *Semin Oncol* 2003; 30:424-33.
12. Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99:3554-61.
13. Tang SC, Hewitt K, Reis MD, Berinstein NL. Immunosuppressive toxicity of CAMPATH-1H monoclonal antibody in the treatment of patients with recurrent low grade lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1996; 24:93-101.
14. Grunwald V, Hidalgo M. Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:851-67.
15. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66:3992-5.
16. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22:1201-8.
17. Rosen LS. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. *Cancer Control* 2002; 9:36-44.
18. 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.
19. Peeters M, Balfour J, Arnold D. Review article: panitumumab - a fully human anti-EGFR monoclonal antibody for treatment of metastatic colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:269-81.
20. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1626-34.
21. ยาแก้แพ้ [cited 2008 Sep 12] Available from: <http://www2.fda.moph.go.th/drug/thailandorphandrug/>. In: ThailandOrphandrug 2005.

