

ErbB Protein Tyrosine Kinases: เป้าหมายใหม่ในการรักษามะเร็ง

นงนิต์ วีระวัฒน์สุข

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

ErbB Protein Tyrosine Kinases: A Novel Target for Cancer Treatment

Nongnit Teerawatanasuk

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubonrajathani University

บทนำ

ความก้าวหน้าด้านอณูชีววิทยาทางการแพทย์และความสำเร็จในการศึกษาจีโนมมนุษย์ (Human Genome Project) เป็นผลให้มีการค้นพบโปรตีนหลายชนิดซึ่งมีบทบาทเกี่ยวข้องในกระบวนการเกิดมะเร็ง (carcinogenesis) ที่สำคัญได้แก่ โปรตีนที่ทำหน้าที่ส่งทอดสัญญาณเข้าสู่เซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง receptor tyrosine kinases (RTKs) และ cytoplasmic protein tyrosine kinases โปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุมวงจรชีวิตของเซลล์ เช่น cyclins และ cyclin-dependent kinases (CDKs) และโปรตีนที่ควบคุมการตายของเซลล์ (apoptosis) เช่น caspases เป็นต้น โปรตีนเหล่านี้มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวน การเจริญเติบโตและการอยู่รอดของเซลล์ และเมื่อเกิดความผิดปกติเช่นมีการทำงานมากเกินไปหรือมีการแสดงออกมากเกินไปจะนำไปสู่การเกิดมะเร็ง¹

ในบรรดาโปรตีนที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง ดังที่กล่าวมาแล้วนั้น protein tyrosine kinases (PTKs) เป็นโปรตีนซึ่งได้รับความสนใจมากที่สุดกลุ่มหนึ่งในการวิจัยและพัฒนาายาต้านมะเร็ง ในปัจจุบัน องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US Federal Drug Administration, FDA) ได้รับรองยายับยั้งการทำงานของ PTKs 2 ตัว คือยา Trastuzumab (Herceptin[®]) ซึ่งเป็น recombinant monoclonal antibody ต่อ erbB2 kinase ใช้สำหรับการรักษา metastatic breast cancer² และยา Imatinib mesylate (Gleevec[®]) ซึ่งเป็นสารเคมีโมเลกุลขนาดเล็กที่มีฤทธิ์ยับยั้ง bcr-abl tyrosine kinase และ c-kit kinase ใช้สำหรับการรักษา chronic myeloid leukemia และ metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors^{3,4}

ความสำเร็จของ Herceptin[®] และ Gleevec[®] เป็นเรื่องที่ได้รับ ความสนใจอย่างมากและถือว่าการเปิดเส้นทางใหม่ในการวิจัยและพัฒนาายารักษามะเร็งโดยอาศัยความรู้ด้านอณูชีววิทยามากำหนดเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยา ซึ่งเชื่อว่า น่าจะมีความจำเพาะในการรักษามะเร็งสูงกว่ายาเคมีรักษา ที่ใช้ในปัจจุบัน

บทความนี้มีวัตถุประสงค์ในการรวบรวมข้อมูลต่างๆ เพื่อรายงานให้ทราบถึงความก้าวหน้าในการวิจัยและพัฒนา กลุ่มยายับยั้ง PTKs อย่างไรก็ตามเนื่องจาก PTKs มีจำนวนมากหลายชนิด ในที่นี้จึงขอเน้นเฉพาะ PTKs ที่ได้รับความสนใจอย่างมากในปัจจุบัน คือ epidermal growth factor receptors (ErbB tyrosine kinase receptor family) เนื่องจาก เป็นเป้าหมายที่มีศักยภาพสูงในการพัฒนาายาต้านมะเร็ง

บทบาทของ protein kinases ในการส่งทอดสัญญาณเข้าสู่เซลล์

การส่งทอดสัญญาณเข้าสู่เซลล์หรือ cellular signal transduction คือกระบวนการที่เซลล์รับรู้ปัจจัยกระตุ้นจากภายนอกแล้วส่งทอดสัญญาณนั้นเข้าสู่ภายในเซลล์ ซึ่งนำไปสู่การตอบสนองของเซลล์ เช่น การแบ่งตัวและเจริญเติบโต การรักษารูปร่าง การแสดงออกของยีน การตายและการอยู่รอดของเซลล์ เป็นต้น การส่งทอดสัญญาณนี้อาศัยการทำงานประสานกันของโมเลกุลหลายชนิด หากเกิดความผิดปกติในการทำงาน หรือมีการทำงานมากเกินไป หรือมีการสูญเสียหน้าที่ของโมเลกุลเหล่านี้ จะนำไปสู่การเกิดโรคมะเร็ง

กลไกการส่งทอดสัญญาณภายในเซลล์ที่สำคัญประการหนึ่งคือการเติมหมู่ฟอสเฟตลงในหรือสลายหมู่ฟอสเฟตออก

จากโมเลกุลของโปรตีนต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง (phosphorylation/dephosphorylation) ซึ่งมีผลกระตุ้นการทำงานหรือลดการทำงานของโปรตีนชนิดนั้นๆ กระบวนการ phosphorylation และ dephosphorylation จึงเปรียบเสมือน molecular switch ที่ควบคุมการทำงานของโปรตีน⁵ เอนไซม์ซึ่งทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟต คือ protein kinases นำเอา γ -phosphate จาก ATP เติมให้โปรตีนที่ตำแหน่งจำเพาะ ส่วนเอนไซม์ซึ่งทำหน้าที่สลายหมู่ฟอสเฟตออกจากโปรตีน คือ phosphatases ตำแหน่งที่มีการเติมหมู่ฟอสเฟตในโมเลกุลของโปรตีนเป็นตำแหน่งที่มีลำดับกรดอะมิโนจำเพาะซึ่งมี serine/threonine หรือ tyrosine จึงมักเรียก protein kinases ตามตำแหน่งของกรดอะมิโนที่ถูกเติมหมู่ฟอสเฟตว่า serine/threonine kinases หรือ tyrosine kinases ตามลำดับ

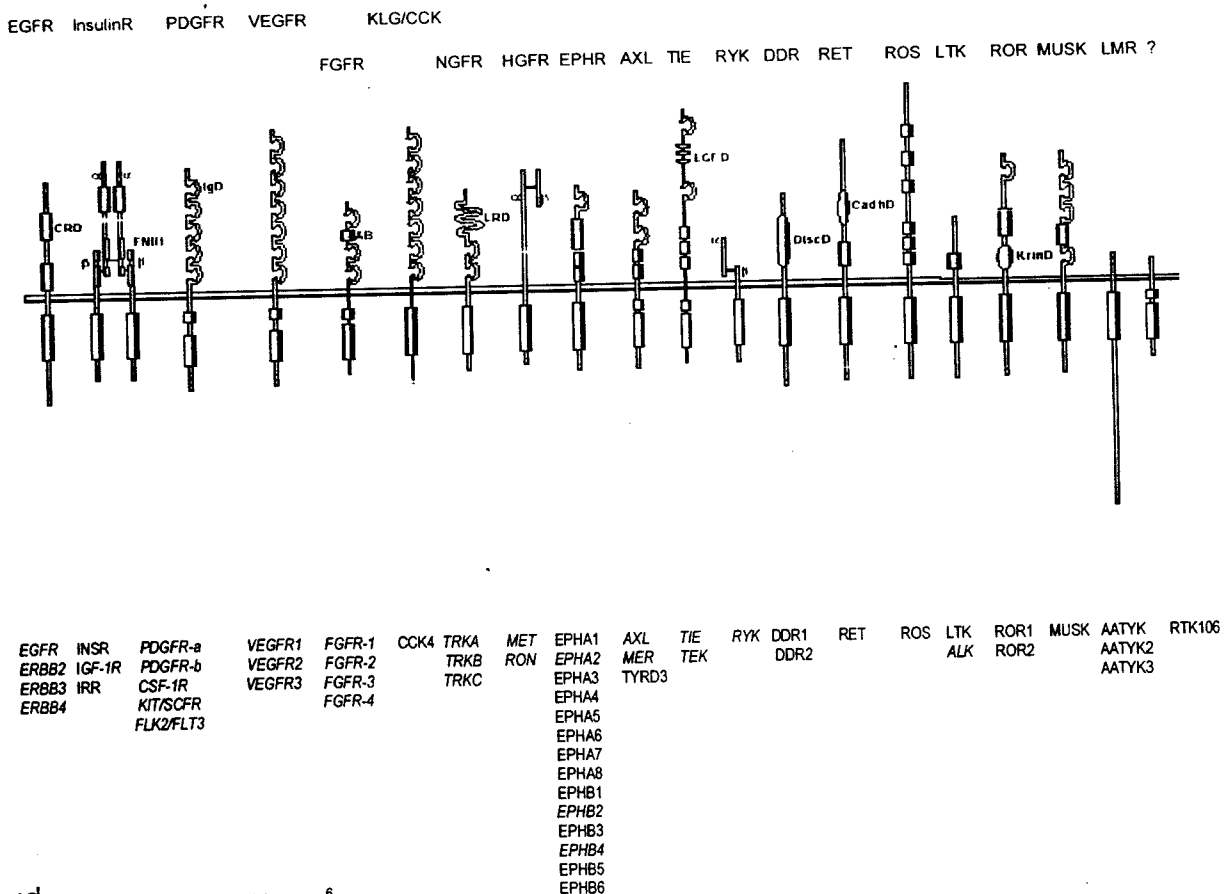
จากการศึกษาในมนุษย์ พบ protein kinases มากกว่า 520 ชนิด และ protein phosphatase มากกว่า 130 ชนิด และที่น่าสนใจคือ ร้อยละ 80 ของยีนก่อมะเร็งในมนุษย์ (human oncogenes) เป็น protein kinases⁷ มีการจัดแบ่ง protein kinases ตามลักษณะของ substrates เป็น 5 กลุ่มคือ AGC group

(Nucleotide-dependent protein kinases), Ca^{2+} /calmodulin kinases (CaMK) group, CMGC group ซึ่งรวมถึง CDKs, MAPK/ERK, GSK-3 families, PTK group และกลุ่มอื่นๆ (เช่น MEK, Raf, LIMK)⁵ ในบรรดา protein kinases ทั้ง 5 กลุ่มนี้ PTKs มีบทบาทสำคัญมากที่สุดในกระบวนการเกิดมะเร็งจึงอาจเรียกเป็น oncogenic kinases⁶

Protein Tyrosine Kinases, PTKs

PTKs สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ RTKs และ non-receptor tyrosine kinases หรือ cytoplasmic tyrosine kinases

1. RTKs – ส่วนใหญ่เป็น receptors ของ growth factors และ cytokines (รูปที่ 1.1) มีโครงสร้างเป็น single transmembrane glycoproteins ปลายด้าน amino terminal อยู่ภายนอกเซลล์ทำหน้าที่จับกับ ligand ส่วนปลายด้าน carboxyl terminal ซึ่งอยู่ภายในเซลล์จะมี tyrosine kinase domain และตำแหน่งซึ่งมี tyrosine residues หลายตัวเรียงต่อกัน เป็นตำแหน่งที่ถูกเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylated motif) การกระตุ้น receptor เกิดขึ้นเมื่อ ligand มาจับกับ receptor ที่ amino



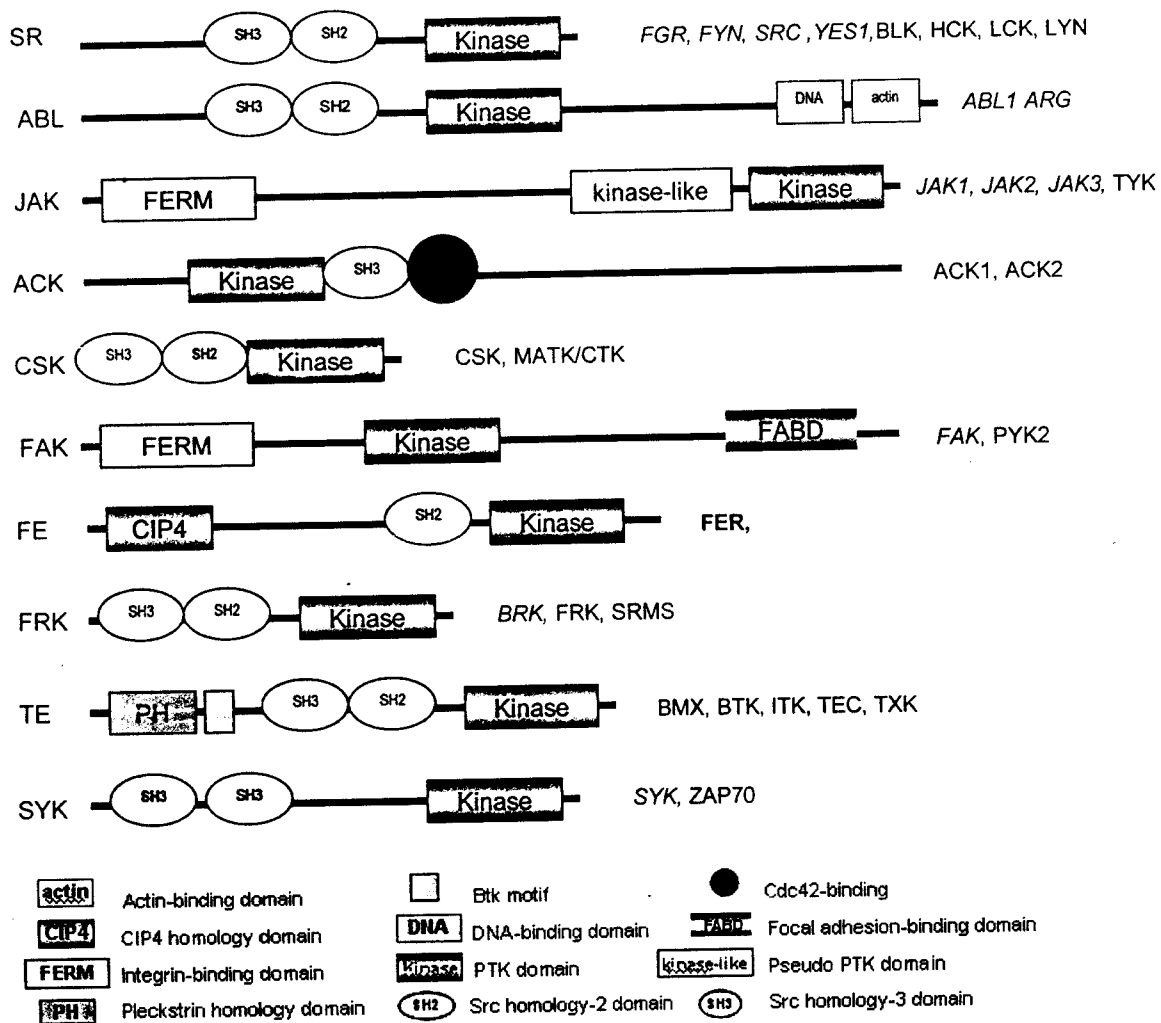
รูปที่ 1 Protein tyrosine kinases⁶
1.1 Receptor tyrosine kinases (RTKs)

terminal ทำให้ receptors 2 อันมารวมกัน (receptor dimerization) การเกิด receptor dimerization นี้จะกระตุ้น tyrosine kinase ที่ carboxyl terminal ให้เติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ tyrosine residues ของ receptor อีกอันที่มาจับคู่ด้วย เรียกว่า autophosphorylation จากนั้นจะมีโปรตีนส่งทอดสัญญาณอื่นๆ ซึ่งมี Src homology (SH2, SH3) domain หรือ phosphotyrosine-binding domains recognize phosphotyrosine (PTB) มาจับกับ receptor ที่ตำแหน่ง tyrosines ที่ถูกเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylated tyrosines) และอาจมีโปรตีนอื่นๆ มาจับกับ complex นี้ อีก การจับระหว่าง receptor กับโปรตีนดังกล่าว นำไปสู่การกระตุ้น Ras, MEK, และ raf ซึ่งเป็นเส้นทางร่วมที่สำคัญในการส่งทอดสัญญาณสู่ภายในเซลล์ของ RTKs⁶ (รูปที่ 2)

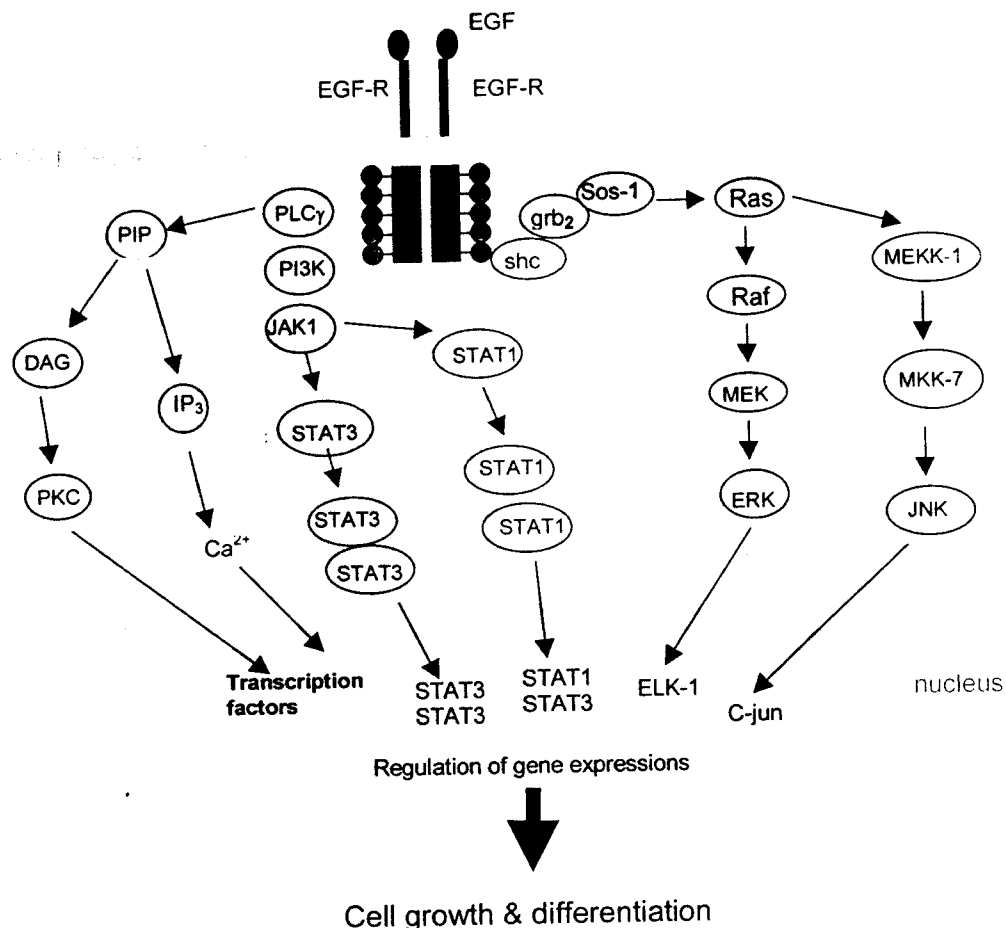
ในสัตว์ชั้นสูงพบ RTKs ประมาณ 58 ชนิด แบ่งเป็น 20 subfamilies⁶ อาทิ epidermal growth factor receptors (EGFR

หรือ erbB), platelet-derived growth factor receptors (PDGFR), fibroblast growth factor receptors (FGFR), vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR), nerve growth factor receptors (NGFR) เป็นต้น Receptors ใน subfamily เดียวกัน จะมีลำดับกรดอะมิโนคล้ายคลึงกัน และจับกับ ligands ที่มีโครงสร้างคล้ายกัน

2. Cytoplasmic tyrosine kinases – เป็นโปรตีนซึ่งอยู่ในเซลล์ ส่วนใหญ่เป็นโมเลกุลที่มีบทบาทในการส่งทอดสัญญาณที่นำไปสู่การแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของเซลล์ ทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตที่ tyrosine residues ให้กับโปรตีนอื่นๆ ในการส่งทอดสัญญาณ ปัจจุบันพบ cytoplasmic TKs อย่างน้อย 32 ชนิด แบ่งเป็น 10 subfamilies⁶ (รูปที่ 1.2) โปรตีนที่พบว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งที่สำคัญได้แก่ Src family (*Fgr*, *Src*, *Lck*, *Yes1* etc.), Janus kinase family (*Jak1*, *Jak2*, *Jak3*,



รูปที่ 1 Protein tyrosine kinases⁶
1.2 Cytoplasmic tyrosine kinases



รูปที่ 2 ErbB signaling pathway^{6,8}

Stat etc.), และ *c-abl* เป็นต้น โปรตีนเหล่านี้มี tyrosine kinase domain และ SH2 และ/หรือ SH3 domains หรือ PTB domain ซึ่งสามารถมาจับกับ phosphorylated tyrosines ในโปรตีนอื่นได้

บทบาทของ erbB receptor family ในการเกิดมะเร็ง

RTKs แทบทุกชนิดมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง แต่ที่ได้รับความสนใจและมีการศึกษาวิจัยกันมาก ได้แก่ erbB receptor family โปรตีนชนิดนี้พบในเซลล์และเนื้อเยื่อซึ่งเจริญมาจาก ectoderm และ mesoderm แบ่งเป็น 4 ชนิด คือ erbB1 (EGFR/HER1), erbB2 (HER2/neu), erbB3 (HER3) และ erbB4 (HER4)⁹ ทั้ง 4 ชนิดมีโครงสร้างคล้ายคลึงกัน และสามารถทำปฏิกิริยากับ ligands ต่างๆหลายชนิดดังแสดงในตารางที่ 1

- ErbB1 (EGFR/HER1) - มีหน้าที่สำคัญในการควบคุมการเจริญและการแบ่งแยกของเซลล์ นอกจากนี้พบว่ายังมีบทบาทเกี่ยวข้องกับ cell survival¹⁰⁻¹¹, motility, invasion¹²⁻¹³, และ

tumor angiogenesis¹⁴⁻¹⁵ สารที่จับกับ receptor ชนิดนี้ได้แก่ TGF-α, amphiregulin, betacellulin (BTC), epiregulin (EPR), heparin-binding EGF (HB-EGF) ยกเว้น neuregulins (NRG) การจับของ ligand กับ erbB1 นำไปสู่การกระตุ้น mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways โดยผ่าน Ras effector, signal transducer and activators of transcription (Stat), และ phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) pathways ซึ่งในที่สุดมีผลในการควบคุมการสร้างโปรตีนซึ่งเกี่ยวข้องกับวงจรชีวิตเซลล์ และโปรตีนที่ควบคุมสมดุลการอยู่รอดและการตายของเซลล์ พบว่า erbB1 เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งหลายชนิด เป็นต้นว่า มะเร็งเต้านม รังไข่ ปากมดลูก ต่อมลูกหมาก กระเพาะปัสสาวะ หลอดอาหาร มะเร็งที่ศีรษะและคอ และระดับการแสดงออกของ erbB1 นี้สัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่เลวลงและอัตราการตายของผู้ป่วย¹⁶⁻¹⁸ ปัจจุบัน erbB1 เป็นเป้าหมายสำคัญอันหนึ่งในการพัฒนายารักษามะเร็ง

• ErbB2 (HER2/neu) – มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ erbB1 แต่ไม่ทราบแน่ชัดว่าจับกับ ligand ชนิดใด คุณสมบัติเด่นของ erbB2 คือ สามารถรวมตัว (dimerization) กับ erbB receptors ทุกชนิด จึงเชื่อว่าหน้าที่หลักของโปรตีนนี้คือเป็น co-receptor ของ erbB อื่นๆ ซึ่งทำให้ผลตอบสนองทางชีวภาพที่เกิดขึ้นจาก heterodimerization ระหว่าง erbB2 และ erbB อื่นๆ มีความแรงเพิ่มขึ้น¹⁹ นอกจากนี้มีรายงานว่า erbB2 มีคุณสมบัติเป็นยีนก่อมะเร็งที่แรงและมีการแสดงออกในมะเร็งหลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง มะเร็งเต้านมและรังไข่²⁰⁻²³ นอกจากนี้พบว่าระดับการแสดงออกของ erbB2 มีความสัมพันธ์โดยตรงกับพยากรณ์โรคที่เลวและความสามารถในการดื้อต่อยาต้านมะเร็งด้วย²⁴⁻²⁶ ดังนั้น erbB2 จึงเป็นเป้าหมายที่ได้รับการสนใจอีกอันหนึ่งในการพัฒนายารักษามะเร็ง

• ErbB3 (HER3) และ ErbB4 (HER4) – เป็น receptors ที่มีโครงสร้างคล้ายกัน แต่ erbB3 ไม่มี tyrosine kinase activity เข้าใจว่าต้องอาศัย tyrosine kinase จาก erbB ชนิดอื่นมาเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ erbB3 tyrosine residues จึงจะสามารถทำหน้าที่ส่งทอดสัญญาณได้ หน้าที่ของ receptors ทั้งสองนี้ ไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดและยังมีการศึกษาไม่มากนัก⁹

การพัฒนายายับยั้ง erbB signaling

ในปัจจุบันการพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง erbB signaling มี 2 วิธี คือ การปิดกั้นที่ ligand binding site ของ receptor โดยใช้ monoclonal antibody และการปิดกั้นที่ ATP binding site ใน intracellular tyrosine kinase domain โดยใช้สารโมเลกุลขนาดเล็ก ซึ่งจะป้องกันการเกิด receptor autophosphorylation อันเป็นการยับยั้งการส่งทอดสัญญาณเข้าสู่เซลล์²⁶⁻²⁸

1. Monoclonal antibody (MAbs) : ปัจจุบันมี MAbs ต่อ erbB receptors หลายตัวที่อยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิก^{27,29} (ตารางที่ 2) ตัวอย่างเช่น

- *Trastuzumab* (Herceptin[®], Genentech, San Francisco, CA) เป็น recombinant human MAb ต่อ erbB2 และเป็นยายับยั้ง RTK ตัวแรกที่ได้รับการรับรองจาก US FDA เมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2541 เพื่อใช้รักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (metastatic breast cancer) การศึกษาทางคลินิก phase II พบว่า trastuzumab มีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งเต้านม ชนิด HER2- positive metastatic breast cancer ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาเคมีรักษา อัตราการตอบสนองของผู้ป่วยต่อยาราวร้อยละ 11.9³⁰ และพบว่าถ้าใช้ร่วมกับ cisplatin ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาค่อนข้างดีถึง 9 รายในจำนวน 37 ราย³¹⁻³² การศึกษาใน phase III เป็นการให้ trastuzumab ร่วมกับยาเคมีรักษาในการรักษามะเร็งเต้านมยาที่ใช้ร่วมได้แก่ doxorubicin/epirubicin + cyclophosphamide, หรือ paclitaxel

พบว่าผู้ป่วยราวร้อยละ 28 มีช่วงระยะเวลาที่อาการของโรคหายหรือไม่ดำเนินไปในทางเลวลงนานถึง 12 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยาเคมีรักษาเพียงอย่างเดียว พบว่าการใช้ trastuzumab ร่วม ให้ผลในการรักษาดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทั้งในด้านระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาหรือระยะเวลาที่โรคไม่ดำเนินไปในทางเลวลง นอกจากนี้พบว่าอัตราการตายลดลงถึงร้อยละ 20³³ ฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ trastuzumab คือทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (New York Heart Association Class III & IV dysfunctions) พบประมาณร้อยละ 27 ในผู้ที่ได้รับ trastuzumab ร่วมกับ anthracyclins (doxorubicin, epirubicin) + cyclophosphamide และพบร้อยละ 13 ในผู้ที่ได้รับ trastuzumab ร่วมกับ paclitaxel นอกจากนี้มีการศึกษาการใช้ trastuzumab ร่วมกับยาต้านมะเร็งตัวอื่นๆ เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพการรักษาสูงขึ้นและมีฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์ลดลง อาทิ การใช้ trastuzumab ร่วมกับ docetaxel อัตราการตอบสนองต่อการรักษาสูงถึงร้อยละ 44-63³³⁻³⁴ การใช้ trastuzumab ร่วมกับ vinorelbine ซึ่งเป็นอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ของ vinka alkaloids พบว่าอัตราการตอบสนองต่อยาสูงถึงร้อยละ 78³⁵ ที่น่าสนใจสำหรับการใช้ trastuzumab กับยาทั้งสองชนิดนี้คือไม่ทำให้เกิดพิษต่อหัวใจเมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะสั้น

- *Cetuximab* (Erbix[®], ImClone Systems, New York, NY) เป็น recombinant human MAbs ต่อ erbB1 การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า cetuximab เสริมฤทธิ์ของยาต้านมะเร็งหลายตัวให้ร่วมกัน เช่น cisplatin, doxorubicin, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, และ topotecan³⁶ การศึกษาทางคลินิกระยะ phase II ในผู้ป่วย squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN) พบว่า cetuximab เมื่อให้เดี่ยวๆจะช่วยให้อาการผู้ป่วยดีขึ้นหรือไม่ดำเนินไปในทางที่เลวลง และถ้าให้ร่วมกับ cisplatin จะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา³⁷ การศึกษาใน phase III เป็นการศึกษาประสิทธิภาพการรักษาเมื่อใช้ cetuximab ร่วมกับการฉายรังสีในการรักษา advanced SCCHN และการใช้ cetuximab ร่วมกับยา cisplatin ในการรักษา recurrent หรือ metastatic SCCHN นอกจากนี้มีการศึกษาประสิทธิภาพของ cetuximab ในการรักษามะเร็งชนิดอื่น เช่น colorectal cancer³⁸ และ non-small cell lung cancer (NSCLC)³⁹ พบว่า cetuximab สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยาเคมีรักษาได้

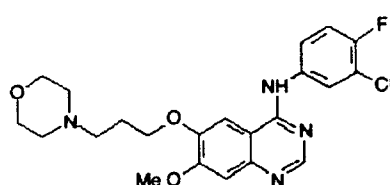
สำหรับฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ป่วยจำนวน 239 ราย คือ การแพ้ยาและพิษต่อผิวหนังซึ่งมักเกิดขึ้นในช่วงแรกที่ได้รับยา รวร้อยละ 7 แต่อาการจะหายไปได้เมื่อให้การรักษาตามวิธีปกติ ยังไม่พบปฏิกิริยาการแพ้ยารุนแรงแบบ anaphylactic reaction³⁹

2. สารยับยั้งที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก: เป็นการใช้สารโมเลกุลขนาดเล็กไปยับยั้ง erbB signaling โดยขัดขวางการจับของ ATP ที่ ATP binding site ใน tyrosine kinase domain ยาเหล่านี้ส่วนใหญ่มีฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะต่อ erbB1 และ/หรือ erbB2²⁸ (ตารางที่ 2) ยาที่กำลังถูกนำไปถึงขั้นการศึกษาใน phase III ได้แก่ ZD1839 และ OSI-774

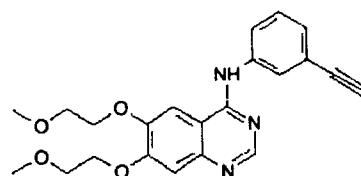
- ZD1839 (Iressa[®], AstraZeneca, Macclesfield, UK): มีสูตรโครงสร้างเป็น anilinoquinazoline (รูปที่ 3) มีฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะต่อ ErbB1 kinase โดยไม่มีผลต่อ PTK อื่นๆ⁴⁰ สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งหลายชนิดในหลอดทดลอง อาทิ NSCLC, bladder, head and neck, prostate, breast, ovarian, colon cells ยานี้มีค่า IC₅₀ ระหว่าง 0.05- 10 μ M ขึ้นกับชนิดของเซลล์ และเมื่อทำการศึกษาในสัตว์ทดลองซึ่งได้รับการปลูกถ่ายมะเร็ง พบว่า ZD1839 สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ tumor xenografts ต่อไปนี้คือ prostate, breast, colon และยังพบว่า ZD1839 เสริมฤทธิ์ต้านมะเร็งที่ใช้ในปัจจุบันหลายตัว ได้แก่ cisplatin, carboplatin, paclitaxel, docetaxel, etoposide, และ topotecan^{41,42}

การศึกษาทางคลินิก phase I พบว่า ZD1839 มีค่าชีวประสิทธิผลและผู้ป่วยสามารถทนยาได้ในขนาดสูงสุดถึง 700 มก/วัน^{43,44} การศึกษาใน phase II/III พบว่า ZD1839 มีประสิทธิภาพในการรักษา NSCLC การใช้ยานี้เพียงตัวเดียวทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหรืออาการไม่เลวลงนานกว่า 4 เดือน และผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น⁴⁴⁻⁴⁶ และในปัจจุบันมีการศึกษาอย่างกว้างขวางถึงประสิทธิภาพในการรักษา NSCLC เมื่อใช้ ZD1839 ร่วมกับ platinum-based chemotherapy (cisplatin/gemcitabine และ carboplatin/paclitaxel) ซึ่งพบว่าการใช้ยาร่วมกันนี้มีประสิทธิภาพดี ผู้ป่วยทนยาได้ และฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากการใช้ยาเคมีรักษาทันที จึงมีความเป็นไปได้ที่การใช้ยาวิธีนี้จะเป็น first-line therapy สำหรับการรักษานะโรค NSCLC ในอนาคต⁴⁷

นอกจากนี้มีการศึกษาการใช้ ZD1839 ร่วมกับยาเคมีรักษาในการรักษามะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น head and neck, breast, colorectal, renal, ovarian tumors⁴⁰ เพื่อเสริมประสิทธิภาพการรักษา การใช้ร่วมกับ trastuzumab ในการรักษา metastatic breast cancer⁴⁸ สำหรับฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์และพิษของยาที่



ZD 1839 (Iressa)



OSI-774

รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างของ small molecule inhibitors of erbB tyrosine kinases¹

ตารางที่ 1 Ligands ของ erbB tyrosine kinase receptors⁹

Group	Ligand	Receptor
1	Epidermal growth factor (EGF)	erbB1
1	Transforming growth factor α (TGF- α)	erbB1
1	Amphiregulin	erbB1
2	Heparin-binding EGF (HB-EGF)	erbB1, erbB4
2	Betacellulin	erbB1, erbB4
2	Epiregulin	erbB1, erbB3, erbB4
3	Heregulin (neuregulin, NRG family)	erbB3, erbB4

พบบ่อยคือ acneiform rash (มากกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วย) หงุดหงิด คลื่นไส้ อาเจียน และเบื่ออาหาร อาการเหล่านี้อาจหายไปได้ในระหว่างการให้ยา

ปัจจุบันการศึกษาทางคลินิก phase III ของ ZD1839 ถือว่าเสร็จสิ้นสมบูรณ์ และอยู่ในระหว่างการพิจารณาของ US FDA เพื่อรับรองให้วางจำหน่าย

- OSI-774 (Erlotinib, Tarceva[®], Roche/OSI pharmaceuticals, Tarrytown, NY) เป็นอนุพันธ์ของ quinazoline มีประสิทธิภาพและความจำเพาะสูงในการยับยั้ง erbB1 kinase (IC₅₀ 2 nM)³⁶ การศึกษาทางคลินิก phase I พบว่าขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้คือ 150 มก/วัน ฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยถึงร้อยละ 86 คือ หงุดหงิด และอาจพบ acneiform rash เช่นเดียวกับ ZD1839⁴⁹ การศึกษาทางคลินิกใน phase II ในผู้ป่วยมะเร็ง NSCLC จำนวน 57 ราย พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาในค่อนข้างดี อัตราการมีชีวิตรอดใน 1 ปี รวบรวมร้อยละ 48⁵⁰ ปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิก phase III ในมะเร็งชนิดอื่นๆ ด้วย เช่น head and neck, ovarian, colorectal, renal tumors⁵¹⁻⁵²

นอกจากยาที่กล่าวมาข้างต้น ยังมี MAbs และสารโมเลกุลเล็กที่มีฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะต่อ erbB kinases อีกจำนวนมาก ซึ่งอยู่ในระหว่างการศึกษทางคลินิกระยะ phase I&II เช่น ABX-EGF, PKI166 (Novartis), CI-1033 (Pfizer/Warner-Lambert), EKB-569 (Wyeth-Ayerst) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง erbB receptor tyrosine kinases²⁶⁻²⁸

Agents	Company	Target kinase(s)	Phase of development
<i>Monoclonal antibody</i>			
• Cetuximab	ImClone System, New York, NY	erbB1/HER1	Phase III
• Trastuzumab (Herceptin [®])	Genentech, San Francisco, CA	erbB2/HER2	U.S. FDA approval (September 29, 1998)
• ABX-EGF		erbB1/HER1	Phase II
• MDX-447		erbB1/HER1, CD64	Phase II
<i>Small molecules</i>			
• ZD-1839 (Iressa [®])	AsTraZeneca, Macclesfield, UK	erbB1/HER1	Phase III
• OSI-774 (Tarceva [®])	Roche/OSI Pharmaceuticals, Tarrytown, NY	erbB1/HER1	Phase II-III
• CI-1033	Pfizer, New York, NY	erbB	Phase I
• PKI166	Novartis	erbB1/HER1	Phase I
• EKB-569	Wyeth-Ayerst	erbB1/HER1	
		erbB2/HER2	Phase I
• GW2016	GlaxoSmithKline	erbB1/HER1	Phase I
		erbB2/HER2	

บทสรุป

ในระยะสิบกว่าปีที่ผ่านมา การยับยั้งการทำงานของ tyrosine kinases โดยเฉพาะอย่างยิ่ง erbB tyrosine kinase family เป็นเป้าหมายที่ได้รับความสนใจอย่างมากในการวิจัยและพัฒนาการรักษามะเร็ง กลไกการออกฤทธิ์ของยาในการยับยั้ง erbB signaling มี 2 วิธี คือการใช้ monoclonal antibody ขัดขวางการจับของ ligand กับ receptor และการใช้สารโมเลกุลขนาดเล็กซึ่งสามารถแทรกผ่านเข้าไปในเซลล์และไปออกฤทธิ์ยับยั้ง kinase activity ที่ cytoplasmic domain ของ receptor ผลการศึกษาวิจัยในห้องทดลองและการศึกษาทางคลินิกพบว่าสารเหล่านี้มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ดี และมีฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์ไม่รุนแรง นอกจากนี้พบว่าการใช้ erbB kinase inhibitor ร่วมกับยาเคมีรักษายังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งหลายชนิด ปัจจุบัน Trastuzumab (Herceptin[®]) ซึ่งเป็น recombinant monoclonal antibody ต่อ erbB2 ได้รับการรับรองจากองค์การและยาของสหรัฐอเมริกา เพื่อใช้ในการรักษา metastatic breast cancer สำหรับสารโมเลกุลเล็กซึ่งได้ทำการศึกษทางคลินิก phase III เสร็จสิ้นแล้ว ได้แก่ ZD1839 (Iressa[®]) ยาตัวนี้มีฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะต่อ erbB1 มีประสิทธิภาพดีในการรักษามะเร็งชนิด NSCLC จึงคาดว่าจะได้รับการรับรองให้นำมาใช้ในอนาคตอันใกล้

บรรณานุกรม

1. Elsayed YA, Sausville EA. Selected novel anticancer treatments targeting cell signaling proteins. *The Oncologist* 2001;6:517-37.
2. Letter of approval : <http://www.fda.gov/cber/approvltr/transgene092598L.pdf>
3. Schwetz BA. New treatment for chronic myelogenous leukemia. *JAMA* 2001;286:35.
4. Schwetz BA. New indication for Gleevec. *JAMA* 2002;287:1103.
5. Sridhar R, Hanson-Painton O, Cooper DR. Protein kinases as therapeutic targets. *Pharmaceutical Res* 2000;17:1345-53.
6. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signaling. *Nature* 2001; 411:355-65.
7. Levitzki A. Protein tyrosine kinase inhibitors as novel therapeutic agents. *Pharmacol Ther* 1999;82:231-9.
8. Favoni RE, De Cupis A. The role of polypeptide growth factors in human carcinomas: new targets for a novel pharmacological approach. *Pharmacological Rev* 2000;52:179-206.
9. Rowinsky EK. Targeting signal transduction, the erbB receptor family as a target for therapeutic development. *Horizons in Cancer Therapeutic* 2001;2:3-13.
10. Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, Arnold L, Boman B, Cunningham A, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774 an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 1997;57:4838-48.
11. Karnes WE Jr, Weller SG, Adejei PN, Kottke TJ, Glenn KS, Gores GJ, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor kinase induces protease-dependent apoptosis in human colon cancer cells. *Gastroenterology* 1998;114:930-9.
12. Price JT, Wilson HM, Haites NE. Epidermal growth factor (EGF) increases the in vitro invasion, motility, and adhesion interactions of the primary renal carcinoma cell line. *Eur J Cancer* 1996; 32A:1977-82.
13. Shibata T, Kawano T, Nagayasu H, Okumura K, Arisue M, Hamada J, et al. Enhancing effects of epidermal growth factor on human squamous cell carcinoma motility and matrix degradation but not growth. *Tumour Biol* 1996;17:168-75.
14. Petit AM, Rak J, Hung MC, Rockwell P, Goldstein N, Fendly B, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and erbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol* 1997;151:1523-30.
15. Fontanini G, de Laurentis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M, Silvestri V, et al. Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors and receptors and of neoangiogenesis in completely resected stage I-IIIa non-small cell lung cancer: amphiregulin and microvessel count are independent prognostic indicators of survival. *Clin Cancer Res* 1998;4:241-9.
16. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol/Hematol* 1995;19:183-232.
17. Djakiew D. Dysregulated expression of growth factors and their receptors in the development of prostate cancer. *Prostate* 2000;42:150-60.
18. Nicholson R, Gee J, Harper M. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2001;37:9-15 (suppl.)
19. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The erbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J* 2000;19:3159-67.
20. Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC, Chen E, Gray A, McGrath J, et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 1985;230:1132-39.
21. Di Fiore PP, Pierce JH, Kraus MH, Segatto O, King CR, Aaronson SA. erb B-2 is a potent oncogene when overexpressed in NIH/3T3 cells. *Science* 1987;237:178-82.
22. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
23. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
24. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
25. Guy CT, Cardiff RD, Muller WJ. Activated neu induces rapid tumor progression. *J Biol Chem* 1996;271:7673-8.
26. Traxler P, Bold G, Buchdunger E, Caravatti G, Furet P, Manley P, et al. Tyrosine kinase inhibitors from rational design to clinical trials. *Med Res Rev* 2001;21:499-521.
27. Pivot X, Guardiola E, Stein U. Epidermal growth factor receptor as a target for anticancer therapy. *Cancer Futures* 2002;1:90-3.
28. Konecny G, Pegram M. Novel cancer therapy: tyrosine kinase inhibitors. *Oncology Special Edition*. 2002;5:67-8.
29. Nahta A., Hortobagyi GA, Esteva FJ. Growth factor receptors in breast cancer: potential for therapeutic intervention. *Oncologist* 2003;8:5-17.
30. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz

- CC, Dantis L, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:737-44.
31. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-48.
32. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-26.
33. Burris HA. Docetaxel (Taxotere) in HER-2 positive patients and in combination with Trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 2000;27(suppl 3):19-23.
34. Nicholson BP, Thor AD, Goldstein LJ, Merkel D, Gradishar W, Sledge G. Weekly docetaxel (D) and rhumabher2 (H) combination therapy as first-or second-line treatment for metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:549a.
35. Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, Irwin DH, Speyer J, Koletsky AJ, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002;7:410-17.
36. Sausville EA, Elsayed Y, Monga M, Kim G. Signal transduction-directed cancer treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:199-231.
37. Baselga J, Pfister D, Cooper MR, Cohen R, Burtress B, Bos M, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 2000a;18:904-14.
38. Saltz L, Rubin M, Hochster H, Tchekmeydian NS, Waksal H, Needle M, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20a.
39. Baselga J. The EGFR as target for anticancer therapy-focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001;37:16-22 (suppl).
40. Ranson M. ZD1839 (IressaTM): for more than just non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2002;7(suppl 4):16-24.
41. Sirotnak FM, Zakowski MF, Miller VA, Scher HI, Kris MG. Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by coadministration of ZD1839 (IressaTM), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2000;6:4885-92.
42. Ciardiello F, Caputo P, Bianco R, Damiano V, Pomato G, De Placido S, et al. Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptor-selective tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2000;6:2053-63.
43. Swaisland H, Laight A, Stafford L, Dane A, Yates R, et al. Pharmacokinetics and tolerability of the orally active selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:297-306.
44. Baselga J, Herbst R, LoRusso P, Rischin D, Ranson M, Plummer R, et al. Continuous administration of ZD1839 (Iressa), a novel oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), in patients with five selected tumor types: evidence of activity and good tolerability. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000b;19:177a.
45. Ferry D, Hammond L, Ranson M, Kris M, Miller V, Murray P, et al. Intermittent oral ZD1839 (Iressa), a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), shows evidence of good tolerability and activity: final results from phase I study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:5Ea.
46. Negoro S, Nakagawa K, Fukuoka M, Kudoh S, Tamura T, Yoshimura N, et al. Final results of a phase I intermittent dose-escalation trial of ZD1839 (Iressa) in Japanese patients with various solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:1292a.
47. Herbst RS, Kies MS. ZD1839 (Iressa) in Non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2002;7 (suppl 4):9-15.
48. Arteaga CL, Moulder SL, Yakes FM. HER (erbB) tyrosine kinase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol* 2002;29:4-10.
49. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001;19:3267-79.
50. Perez-Soler R, Chachoua A, Huberman M, Karp D, Rigas J, Hammond L, et al. A phase II trial of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor OSI-774, following platinum-based chemotherapy, in patients with advanced, EGFR-expressing nonsmall-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:310a.
51. Finkler N, Gordon A, Crozier M, Edwards R, Figueroa J, Garcia A, et al. Phase 2 evaluation of OSI-774, a potent oral antagonists of the EGFR-TK in patients with advanced ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:208a.
52. Genentech Press Releases 2002: <http://www.gene.com/gene/news/press-releases/>